



HAL
open science

Pseudopeptides à motif fluorooléfine : conception, synthèse, distérosélective et évaluation biologique et structurale

Camille Pierry

► To cite this version:

Camille Pierry. Pseudopeptides à motif fluorooléfine : conception, synthèse, distérosélective et évaluation biologique et structurale. Autre. INSA de Rouen, 2010. Français. NNT : 2010ISAM0022 . tel-00559646

HAL Id: tel-00559646

<https://theses.hal.science/tel-00559646>

Submitted on 26 Jan 2011

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



ECOLE DOCTORALE NORMANDE DE CHIMIE

THESE

Présentée à

L'Institut National des Sciences Appliquées de Rouen

Pour l'obtention du grade de

DOCTEUR EN CHIMIE

Spécialité Chimie Organique

Par

Camille PIERRY

**PSEUDOPEPTIDES A MOTIF FLUOROOLEFINE :
CONCEPTION, SYNTHÈSE DIASTERÉOSELECTIVE
ET ÉVALUATIONS BIOLOGIQUE ET STRUCTURALE**

Soutenue publiquement le 23 novembre 2010

Rapporteurs :

Dr Fabienne Grellepois, Maître de Conférences à l'Université de Reims Champagne Ardenne

Dr Jean-François Poisson, Chargé de Recherche CNRS, Université Joseph Fourier, Grenoble

Examineurs :

Dr Olivier Venier, Responsable d'une unité de chimie médicinale, Sanofi-Aventis, Chilly-Mazarin

Pr. Thierry Lequeux, Professeur à l'Université de Caen

Pr. Xavier Pannecoucke, Professeur à l'INSA de Rouen

Dr Dominique Cahard, Directeur de Recherche CNRS, UMR 6014 COBRA, Mont-Saint-Aignan

Dr Samuel Couve-Bonnaire, Maître de Conférences à l'INSA de Rouen

Je remercie vivement Madame Fabienne Grellepois, Maître de Conférences à l'Université de Reims Champagne Ardenne, Monsieur Jean-François Poisson, Chargé de Recherche CNRS à l'Université Joseph Fourier de Grenoble, Monsieur Olivier Venier, responsable d'une unité de chimie médicinale dans le groupe Sanofi-Aventis à Chilly-Mazarin ainsi que Monsieur Thierry Lequeux, Professeur à l'Université de Caen, pour l'intérêt qu'ils ont porté à ce travail et l'honneur qu'ils me font en acceptant de le juger.

Ce travail a été réalisé au sein de l'équipe " Synthèse de biomolécules fluorées" de l'UMR 6014 COBRA, à l'Institut de Chimie Organique Fine (IRCOF) sous la direction du Professeur Xavier Pannecoucke et des Docteurs Samuel Couve-Bonnaire et Dominique Cahard. Je tiens à leur exprimer ma profonde reconnaissance pour leur écoute, leur soutien et pour toute l'aide qu'ils ont pu m'apporter pendant ces trois années.

Je tiens également à remercier les autres membres permanents de l'équipe, Philippe Jubault, Professeur à l'INSA de Rouen et Eric Leclerc, Chargé de Recherche au CNRS avec qui j'ai effectué mon premier stage à l'IRCOF. Merci d'avoir su me faire partager et me transmettre la passion pour la recherche en chimie organique et de m'avoir ainsi donné envie de poursuivre dans cette voie. Je les remercie pour leurs précieux conseils et leurs encouragements.

Je remercie le Docteur Jérôme Leprince, Chargé de Recherche à l'INSERM ainsi que Benjamin Lefranc, ingénieur d'étude et Cindy Neveu, doctorante en biologie pour leur aide et leur disponibilité lors de mes différents séjours au sein de leur laboratoire où nous avons mené ensemble la synthèse et l'évaluation biologique des heptapeptides. Je remercie également le Professeur Isabelle Ségalas-Milazzo et le Docteur Laure Guilhaudis qui ont réalisé l'étude conformationnelle des molécules tout en nous associant à leur travaux. Collaborer avec l'ensemble de ces partenaires fût extrêmement enrichissant.

Je remercie également Emilie Villiers, stagiaire de Master Recherche qui a travaillé pendant six mois sur mon sujet de recherche. C'est elle désormais qui reprend le flambeau et je lui souhaite d'apprécier ses trois années de thèse à venir comme j'ai pu apprécier les miennes.

Un grand merci à Elizabeth Roger, Jean-Luc Lecat, Joëlle Linard, Véronique Chassagne pour leur disponibilité, leur sympathie et leur implication dans l'organisation du laboratoire.

Pour finir, je tiens à remercier les nombreux doctorants et post-doctorants que j'ai côtoyé pendant mes trois années et avec qui j'ai passé de très bons moments. En particuliers mes collègues de laboratoire du 1^{er} étage, Gaëlle, Sophie et Johan et Vincent B.. Merci pour cette

chouette ambiance, les pauses goûter, les discussions entre filles dans notre bureau exclusivement féminin.... Mes collègues du 2^{ème} étage, Lucie, Fabien, Baptiste, Mathieu sans oublier Virgile et Yves pour nos parties de badminton. Enfin, je ne saurai oublier mes collègues du 3^{ème} étage, mon étage d'adoption, qui ont beaucoup compté pour moi : Alexandra et Cécile pour les fous rires, nos virées à la piscine... ; Gillou pour nos bagarres amicales, nos discussions ; Florent, Caro, Thibaut, Sylvain, Abdallah, Catherine, Agnès, Rabah, Tony, Olivier, Aurélie, Anne-Sophie, Pierrick pour votre sympathie et bien sûr Vincent pour ton aide, tes encouragements dans les moments de doutes...

Enfin, je tiens à associer à ces remerciements ma famille pour m'avoir soutenue et toujours cru en moi pendant toutes mes années d'étude et sans qui cette thèse n'aurait pas été accomplie.

A Papa

ABBREVIATIONS

Aa ou AA	: acide aminé
AcOEt	: acétate d'éthyle
ADN	: acide désoxyribonucléïque
Ala	: alanine
APTS	: acide <i>para</i> -toluenesulfonique
Arg	: arginine
BBN	: borabicyclononane
Bn	: benzyle
Boc	: <i>tert</i> -butyloxycarbonyle
BOP-Cl	: chlorure de Bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphonique
D	: debye
DCC	: dicyclohexylcarbodiimide
DCM	: dichlorométhane
CAN :	: Cérium Ammonium Nitrate
Cbz	: benzyloxycarbonyl
CSD	: déplacement chimique secondaire
Cys	: cystéine
DAST	: trifluorure de diéthylamine sulfure
DBU	: diaza(1,3)bicyclo[5.4.0]undecane
DDQ	: dichloro Dicyano Quinone
DIBAL-H	: hydrure de <i>di</i> isobutylaluminium
DIPEA	: <i>di</i> isopropyléthylamine
DMAP	: 4,4-diméthylaminopyridine
DMF	: diméthylformamide
DMPU	: 1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinone
DMSO	: diméthyl sulfoxyde
E	: électrophile
e.d.	: excès diastéréomérique
e.e.	: excès énantiomérique
éq.	: équivalent
Et	: éthyle
Et ₂ O	: éther diéthylique
Fmoc	: 9-fluorénylméthoxycarbonyle
Fmoc-OSu	: succinate de 9-fluorénylméthoxycarbonyle
Glu	: acide glutamique
Gly	: glycine
GP	: groupement protecteur
H	: heure
His	: histidine

HMPA	: hexaméthylphosphoramide
HOBt	: hydroxybenzotriazole
HBTU	: h�xafluorophosphate de 2-(1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetram�thyluronium
HOAt	: 1-Hydroxy-7-azabenzotriazole
HPLC	: chromatographie liquide haute performance
IBX	: acide 2-iodoxybenzo�ique
<i>i</i> -Pr	: <i>iso</i> -propyle
<i>i</i> -Bu	: <i>iso</i> -butyle
LDA	: di- <i>iso</i> -propylamidure de lithium
Leu	: leucine
LiHMDS	: Bis(Trim�thylsilyl)amidure de lithium
Me	: méthyle
Ms	: mésyle
<i>n</i> -Bu	: <i>n</i> -butyle
NBP	: <i>n</i> -Butylpyrrolidinone
NCS	: <i>N</i> -chlorosuccinimide
N-H-K	: réaction de Nozaki-Hiyama-Kishi
NMP	: <i>N</i> -Méthyl-2-Pyrrolidinone
Pbf	: 2,2,4,6,7-pentam�thyldihydrobenzofurane-5-sulfonyl
Ph	: phényle
Phe	: phénylalanine
Pro	: proline
Py	: pyridine
Quant.	: quantitatif
R	: groupement alkyle non défini
<i>Rac</i>	: racémique
r.d.	: rapport diast�reoisom�rique
RMN	: résonance magnétique nucléaire
Ser	: sérine
SPPS	: synthèse Peptidique sur Phase Solide
SPE	: extraction Phase Solide
SIDA	: syndrome d'Immunod�ficiency Acquis
ta	: température ambiante
TBME	: <i>tert</i> -butyl-méthyle-éther
TBDPS	: groupement <i>tert</i> -butyldiph�nylsilyle
Tf ₂ O	: anhydride triflique
TMS	: triméthylsilyle
<i>t</i> -Bu	: <i>tert</i> -butyle
THF	: tétrahydrofurane
Val	: valine

Sommaire

I.	Introduction générale.....	1
I.1	Les peptides.....	1
I.1.1	Importance et rôle essentiel des peptides.....	1
I.1.2	Les peptides en tant que médicaments.....	3
I.1.3	Problèmes liés aux peptides.....	5
I.2	Les peptidomimétiques.....	6
I.2.1	Définitions.....	6
I.2.2	Conception des peptidomimétiques.....	6
I.2.3	Modifications peptidiques.....	8
I.2.4	Les pseudopeptides.....	10
I.3	Conclusion.....	13
II.	Les pseudopeptides fluorés.....	17
II.1	Propriétés de l'atome de fluor et des molécules fluorées.....	17
II.1.1	Généralités sur l'atome de fluor et la liaison C-F.....	17
II.1.2	Interactions dipôle-dipôle et charge-dipôle.....	18
II.1.3	Effet d'hyperconjugaison.....	20
II.1.4	Conséquences de l'incorporation du fluor sur les propriétés des molécules.....	21
II.2	Les différents pseudopeptides fluorés.....	22
II.2.1	Motifs monofluoroéthyle et difluoroéthyle: $\Psi[\text{CHF-CH}_2]$ et $\Psi[\text{CF}_2\text{-CH}_2]$	22
II.2.2	Motifs Trifluoroethylamines $\Psi[\text{NH}(\text{CH})\text{CF}_3]$ et $\Psi[\text{CH}(\text{CF}_3)\text{NH}]$	23
II.2.2.1	Motifs Retro et retro-inverso $\Psi[\text{NH-CH}(\text{CF}_3)]$ peptides.....	24
II.2.2.2	Motif Trifluoroethylamines $\Psi[\text{CH}(\text{CF}_3)\text{NH}]$	26
II.2.3	Motif trifluorométhylalcène $\Psi[\text{C}(\text{CF}_3)=\text{CH}]$	28
II.3	Le motif fluorooléfine $\Psi[\text{CF}=\text{CH}]$	30

II.3.1	Le motif fluorooléfine comme mime de la liaison peptidique.....	31
II.3.2	Etude bibliographique des voies d'accès aux analogues peptidiques Ψ [CF=CH] ...	33
II.3.2.1	Travaux pionniers d'Allmendinger	33
II.3.2.2	Accès aux fluorooléfines α -fonctionnalisées	36
II.3.2.3	Réaction de défluoration réductrice	42
II.3.3	Applications biologiques des dipeptides à motif fluorooléfine.....	47
II.4	Travaux antérieurs du laboratoire.....	52
II.4.1	Réaction de Wittig modifiée.....	53
II.4.2	Couplage de Negishi ou réaction sur la liaison C-Br	55
II.4.3	Amination réductrice asymétrique.....	56
II.4.4	Application à la synthèse de dipeptides.....	58
II.4.5	Limitations	58
III.	Nouvelle approche pour la synthèse stéréocontrôlée d'alcènes fluorés α -fonctionnalisés	63
III.1	Construction stéréosélective du motif fluoroalcène.....	64
III.1.1	Résultats antérieurs du laboratoire.....	64
III.1.2	Application à la synthèse des précurseurs des substrats modèles	68
III.2	Addition diastéréosélective de nucléophiles carbonés du côté <i>N</i> -terminal	69
III.2.1	L'auxiliaire chiral d'Ellman : le <i>tert</i> -butanesulfinamide.....	69
III.2.1.1	Présentation	69
III.2.1.2	Synthèse du <i>tert</i> -butanesulfinamide	70
III.2.2	Synthèse des <i>N-tert</i> -butanesulfinylimines	72
III.2.3	Addition nucléophile sur les <i>N-tert</i> -butanesulfinylimines	74
III.2.4	Addition d'espèces organométalliques	75
III.2.4.1	Bibliographie	75
III.2.4.2	Résultats obtenus.....	79
III.2.4.2.1	Addition d'organomagnésiens	79

III.2.4.2.2	Addition d'organolithiens.....	86
III.2.4.2.3	Addition d'organozincates	90
III.3	Contrôle diastéréosélectif du centre stéréogène du côté C-terminal	95
III.3.1	Synthèse du substrat <i>gem</i> -bromofluoroalcène.....	97
III.3.2	Synthèse du substrat fluoroalcène éther silylé	100
III.3.3	Synthèse du substrat présentant deux auxiliaires chiraux.....	102
III.4	Conclusion	104
IV.	Application à la synthèse de dipeptides d'intérêt biologique	109
IV.1	Structure et activité biologique du 26RFa	109
IV.2	But de l'étude	112
IV.3	Synthèse des analogues fluorés de dipeptides	113
IV.3.1	Dipeptide Gly-Ψ[CF=CH]-Gly	113
IV.3.2	Dipeptide Gly-Ψ[CF=CH]-Phe	118
IV.3.3	Dipeptide Arg-Ψ[CF=CH]-Phe	126
IV.3.3.1	Synthèse du précurseur (Z)-55	127
IV.3.3.2	Fonctionnalisation de la partie N-terminale	131
IV.3.3.2.1	Optimisation sur les substrats modèles	132
IV.3.3.2.2	Application à la synthèse de Arg-Ψ[(Z)CF=CH]-Phe	139
IV.3.4	Dipeptide Ser-Ψ[CF=CH]-Phe	143
IV.4	Synthèse des heptapeptides porteurs d'un pseudopeptide fluoré	151
IV.4.1	Généralités sur la Synthèse Peptidique sur Phase Solide (SPPS)	151
IV.4.2	Synthèse des heptapeptides fluorés	155
IV.5	Evaluation biologique des heptapeptides fluorés.....	159
IV.6	Etude conformationnelle des heptapeptides par RMN	163
IV.6.1	Analyse structurale	163
IV.6.1.1	Attribution des signaux	164

IV.6.1.2	Les paramètres structuraux	167
IV.6.2	Résultats	168
IV.6.3	Conclusion	171
V.	Conclusion générale et perspectives	175
V.1	Conclusion	175
V.2	Perspectives.....	176
V.2.1	Extension de la méthodologie du côté <i>N</i> -terminal	176
V.2.2	Synthèse d'analogues de l'heptapeptide du 26RFa	177
V.2.3	Etude d'un dipeptide comportant un analogue de la proline.....	177
VI.	Experimental Section	185
VI.1	Diastereoselective nucleophilic addition	186
VI.2	Diastereoselective Electrophilic Addition.....	210
VI.3	Fluorinated Dipeptides Syntheses.....	225
VI.3.1	Synthesis of Fmoc-Gly- Ψ [CF=CH]-Gly.....	225
VI.3.2	Synthesis of Fmoc-Gly- Ψ [CF=CH]-Phe.....	238
VI.3.3	Synthesis of Fmoc-Arg- Ψ [CF=CH]-Phe	252
VI.3.4	Synthesis of Fmoc-Ser- Ψ [CF=CH]-Phe.....	273
VI.3.5	Synthesis of Fmoc-Ala- Ψ [CF=CH]-Pro	276
VII.	Bibliographie	281

INTRODUCTION

GENERALE

I. Introduction générale

I.1 Les peptides

I.1.1 Importance et rôle essentiel des peptides

Dans le monde vivant, les peptides et protéines représentent plus de la moitié du poids sec des cellules et possèdent un rôle biologique et structural. Ils sont des éléments essentiels dans les processus biologiques et physiologiques assurant l'immense majorité des fonctions de la cellule telles que leur structuration, la catalyse, la compaction de l'ADN ou encore l'expression des gènes. Les peptides, dont l'unité de base est l'acide aminé, peuvent ainsi être considérés comme des molécules ubiquitaires sans lesquels la vie n'existerait tout simplement pas.

La chimie des peptides a fait son apparition au début du 19^{ème} siècle grâce aux travaux d'Hermann Emil Fischer. En étudiant la synthèse des protéines, il est parvenu à établir la nature de la liaison chimique connectant les acides aminés les uns aux autres : la liaison peptidique. Cette découverte lui a permis en 1901 de réaliser la première synthèse peptidique, celle du dipeptide glycine-glycine.¹

Cependant, l'intérêt porté par les scientifiques à la chimie des peptides n'a évolué guère jusque dans les années 1940. A cette époque, le nombre de peptides connus présentant une activité biologique était très limité. En effet, mise à part la Glutathione (Glu-Cys-Gly)², la Carnosine (β -Ala-His),³ molécules toutes deux synthétisées en 1935, ou encore la Gramicidine S dont la séquence des acides aminés a été élucidée en 1947,⁴ seuls quelques autres composés avaient été découverts (**Figure I-1**).

¹ Fischer, E., Fourneau, E. *Ber. Them. GM.* **1901**, 34, 2868.

² Harington, C.R., Mead, H. *Biochem. J.* **1935**, 29, 1602.

³ Siffert, R.H., Du Vigneaud, V. *J. Biol.Chem.* **1935**, 108, 753.

⁴ Consden, R., Gordon, A.H, Martin, A. J. P., Synge, R. L.M. *Biochem. J.* **1947**, 41,596.

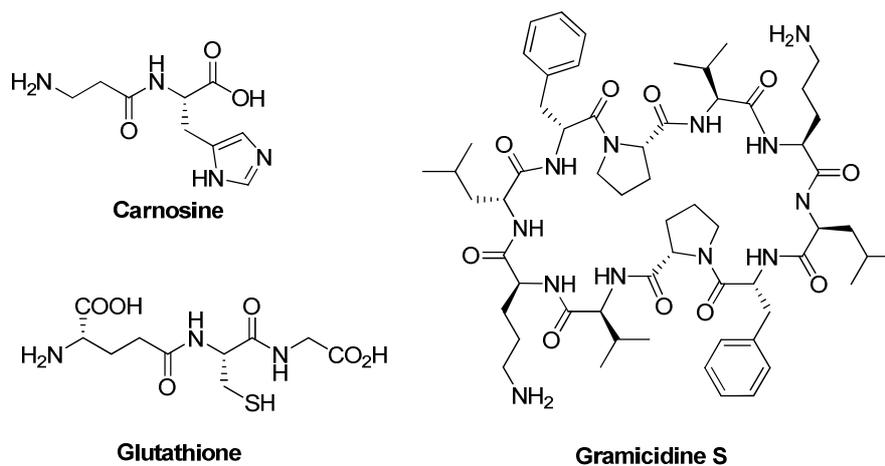


Figure I-1 : La Glutathione, la Carnosine et la Gramicidine S

L'importance et le rôle fonctionnel des peptides dans les processus vitaux ne sont devenus apparents qu'au cours des années 1950 et 1960 suite au développement croissant des techniques analytiques permettant leur isolement et leur purification. Ainsi, les séquences d'acides aminés d'importantes hormones peptidiques ont pu être élucidées au cours de ces années (**Tableau I-1**).

Hormone peptidique	Source naturelle	Nombre d'Aa
Insuline	Pancréas	51
Glucagon	Pancréas	29
Corticotropine	Adénohypophise	39
α -Melanotropine	Adénohypophise	14
β -Melanotropine	Adénohypophise	14
Oxytocine	Neurohypophise	9
Vasopressine	Neurohypophise	9

Tableau I-1 : Importantes hormones peptidiques

Une des avancées majeures dans la synthèse peptidique a été l'identification structurale puis la synthèse totale de l'oxytocine par Du Vigneaud en 1953 (**Figure I-2**).⁵ Grâce à cette découverte, pour laquelle il a obtenu le Prix Nobel en 1955, Du Vigneaud a démontré que

⁵ Du Vigneaud, V., Ressler C., Swan, J.M., Roberts, C.W., Katsoyannis, P. G., Gordon, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 4879.

l'hormone synthétisée présentait une activité parfaitement similaire à celle de l'hormone isolée. La synthèse de peptides s'est alors développée dans le but d'étudier leur relation structure-activité.

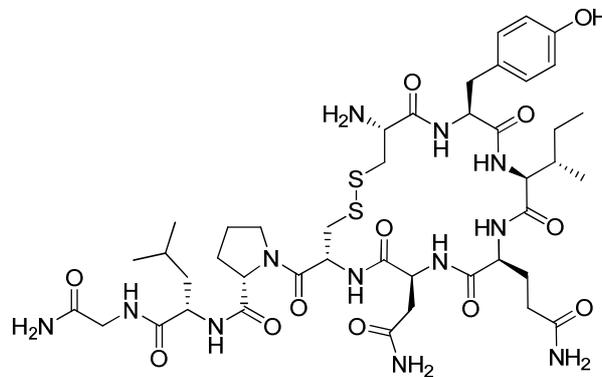


Figure I-2 : Structure de l'oxytocine

Cependant, jusque dans les années 1960, la synthèse de peptides par voie chimique classique était extrêmement longue et les rendements obtenus étaient très faibles. Par exemple, la première synthèse de l'oxytocine a été achevée en plusieurs mois avec moins de 1 % de rendement. Ce n'est qu'à partir de 1963 que la chimie des peptides a pris son essor grâce à la synthèse peptidique sur phase solide (SPPS) développée par Merrifield⁶ qui a reçu le Prix Nobel de chimie en 1984 pour ses travaux. La mise au point de techniques de séparation et purification performantes telles que la chromatographie liquide haute performance ou l'extraction en phase solide (SPE) ont alors permis d'augmenter considérablement les rendements et ainsi l'exploitation industrielle des peptides.

I.1.2 Les peptides en tant que médicaments

La découverte d'un nombre croissant de peptides dotés de propriétés biologiques a orienté les chercheurs vers l'utilisation de peptides en tant que molécules thérapeutiques. En 2004, plus de 20 % des médicaments les plus vendus au monde étaient à base de peptides. Environ 650 peptides étaient en phase de développement et 150 étaient à différents stades de phase

⁶ Merrifield, B. J. *Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2149.

clinique dans différents domaines tels que le traitement de certaines formes de cancers, du SIDA, de l'ostéoporose ou encore de maladies neurodégénératives.⁷

D'un point de vue théorique, les peptides offrent en effet plusieurs avantages par rapport aux petites molécules que constituent les médicaments traditionnels. Tout d'abord, ils représentent souvent la plus petite partie fonctionnelle d'une protéine pouvant ainsi offrir une efficacité, une sélectivité et une spécificité importante ce qui permet leur utilisation en très faible quantité. D'autre part, lors de la métabolisation, les risques de toxicité sont amoindris puisque les produits de dégradation des peptides sont des acides aminés. Enfin, ils peuvent être fabriqués à très grande échelle, ce qui en terme de coût de production n'est pas un aspect à négliger.

Parmi les médicaments peptidiques on peut citer certaines hormones telles que l'insuline, la calcitonine ou encore le facteur de croissance épidermique et d'autres peptides tels la cyclosporine A, un immunosuppresseur, ou encore la goséréline (Zoladex®), utilisée pour traiter les cancers du sein et de la prostate (**Figure I-3**).⁸

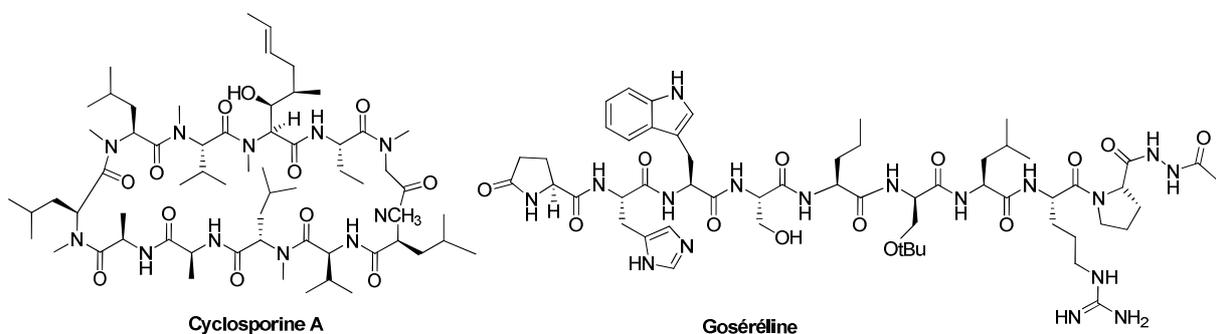


Figure I-3 : Deux médicaments peptidiques : la cyclosporine A et la goséréline

Cependant, avant d'atteindre sa cible, un médicament doit circuler dans l'organisme et de ce fait, rencontrer de nombreux obstacles tels le passage de certaines barrières et la diffusion dans certains liquides... Malheureusement, une fois administrés, nombreux sont les peptides qui ne combinent pas toutes les qualités leur permettant d'agir comme un médicament. Ainsi, pour plusieurs raisons, leur usage thérapeutique reste aujourd'hui limité.

⁷ McGee, P. *Drug Discovery Dev.* **2005**, 4.

⁸ Loffet, A. J. *Pept. Sci.* **2002**, 8, 1.

I.1.3 Problèmes liés aux peptides

Un des inconvénients des peptides est leur haut poids moléculaire. En effet, d'après les règles établies par Lipinski,⁹ les peptides seraient incapables de passer du tractus digestif vers le système circulatoire et seraient peu absorbables par voie orale. De ce fait, l'administration des peptides thérapeutiques doit se faire par voie intraveineuse provoquant inévitablement un manque de confort pour le patient.

Le second inconvénient des peptides est leur faible stabilité métabolique au sein de l'organisme qui entraîne leur rapide dégradation par les peptidases du système gastro-intestinal. Cela leur confère donc une faible durée de vie, de l'ordre de quelques minutes voire au mieux de quelques heures ce qui entrainerait par conséquent, l'emploi de doses démesurées pour pallier ce problème.

D'autre part, du fait de leur caractère fortement hydrophile et polaire, les peptides présentent en général une faible perméabilité membranaire. Ils sont ainsi incapables de traverser certaines barrières biologiques comme les parois intestinales ou la barrière hémato-encéphalique : Ils sont facilement éliminés par excrétion rénale et ne peuvent atteindre le système nerveux central.

Enfin, la haute flexibilité conformationnelle et en particulier celle des chaînes latérales constitue un inconvénient majeur pour les peptides. Bien qu'ils soient flexibles et en équilibre, seul un conformère sera reconnu et interagira avec le site actif récepteur. Cette flexibilité conformationnelle peut également entraîner l'activation d'autres récepteurs et donc des effets secondaires non désirés.

Pour conclure, les applications potentielles des peptides en tant qu'agents thérapeutiques paraissent évidentes. Cependant, leur utilisation pharmaceutique se heurte toutefois à de nombreuses limites, qu'elles soient liées à leur difficile administration, à leur faible capacité à traverser les membranes ou encore à leur faible durée de vie.

⁹ Lipinski C.A. et al. *Adv. Drug Delivery Rev.* **2001**, 46, 3.

Afin de minimiser ces inconvénients, la recherche en chimie des peptides s'est orientée vers la synthèse de peptides modifiés : les peptidomimétiques.

I.2 Les peptidomimétiques

I.2.1 Définitions

Historiquement, Gante fut le premier à définir les peptidomimétiques en 1994.¹⁰ Celui-ci les a défini comme étant des molécules présentant des caractéristiques structurales similaires au peptide original et capable de le substituer au contact d'une enzyme ou d'un récepteur. Quelques années plus tard, cette définition a été revisitée par Rich¹¹ qui a distingué deux types de peptidomimétiques :

- Les molécules isostères de la liaison amide qui présentent une structure secondaire similaire au peptide natif,
- Les molécules non peptidiques possédant les groupements fonctionnels nécessaires pour réaliser les mêmes interactions que le peptide natif avec la protéine.

Les peptidomimétiques sont donc des molécules identifiables ou non à des peptides naturels capables d'inhiber ou de reproduire l'effet biologique du peptide original. De nombreux groupes de recherches se sont depuis intéressés à ce type de composés et ont ainsi développé divers peptidomimétiques à partir de peptides existants présentant une activité biologique intéressante.

I.2.2 Conception des peptidomimétiques

La conception des peptidomimétiques est avant tout basée sur la compréhension des forces qui mènent aux interactions protéine-récepteur. Cela implique de connaître l'ensemble des

¹⁰ Gante, J., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, 33, 1699.

¹¹ Wiley, R.A., Rich, D.H. *Med. Res. Rev.* **1993**, 13, 327.

caractéristiques structurales et fonctionnelles du peptide endogène étudié : sa conformation, sa topologie, ses propriétés électroniques et le récepteur ou bien le site actif de l'enzyme avec lequel le peptide va interagir.

Deux facteurs structuraux sont particulièrement importants pour la synthèse de peptidomimétiques à haute activité biologique. Tout d'abord, le mime doit pouvoir parfaitement se lier au site actif du récepteur (par respect de la complémentarité conformationnelle) et d'autre part, les éléments structuraux de la molécule (groupes fonctionnels, régions polaires et hydrophobes) doivent pouvoir se positionner dans des endroits strictement définis afin de permettre les interactions adéquates. De manière générale, les modifications peptidiques sont utilisées afin d'étudier les propriétés du peptide parent. Pour cela, plusieurs questions doivent être résolues :

1) La liaison peptidique a-t-elle un rôle fonctionnel propre, ou le squelette sert-il simplement à orienter et aligner les différentes chaînes latérales d'acides aminés ?

2) Quelle est l'influence de la séquence, des longueurs de liaison et des centres stéréogènes sur la fonction biologique du peptide ? Dans quelle mesure la rigidité et la flexibilité de la molécule vont-elles pouvoir être modifiées pour aboutir à des analogues peptidiques plus actifs ou au contraire, à des peptides antagonistes.

3) Comment la modification du peptide va pouvoir augmenter sa résistance aux dégradations enzymatiques ?

4) Quelles sont les conséquences de l'introduction dans le squelette peptidique de modifications, du point de vue des propriétés électroniques ou stéréochimiques, de l'hydrophilie ou de l'hydrophobie du peptide résultant ? Quels sont les effets sur sa pharmacocinétique (son absorption, son transport dans l'organisme...) ?

L'ensemble de ces questions ont en partie été résolues par Spatola en 1983 qui a pu apporter les réponses suivantes :¹²

¹² Spatola, A.F., *Chemistry and biochemistry of amino acids, peptides and proteins*, Weinstein, B., Ed.; Marcel Dekker : New York, **1983**, 7, 267.

1) Travailler sur les peptidomimétiques implique la connaissance de la structure du récepteur, les squelettes peptidiques ayant pour rôle de positionner correctement les chaînes latérales afin que la reconnaissance puisse avoir lieu.

2) Dans la plupart des cas, les modifications de liaisons peptidiques ne restreignent pas la conformation globale du peptide mais les résidus ajoutés conduisent fréquemment à une préférence conformationnelle et une capacité à former des liaisons hydrogènes, au cours de la mise en place des structures secondaires.

3) Dans le cas des dégradations enzymatiques des peptides, la modification de la liaison peptidique a pour effet d'augmenter la résistance du peptide à cette agression et donc d'allonger sa demi-vie. A l'exception des fonctions esters et thioesters dont le mode d'hydrolyse est semblable à celui d'une fonction amide, les substituants des liaisons peptidiques sont plus stables aux hydrolyses enzymatiques.

4) Enfin, les variations électroniques induites par les modifications peuvent affecter de manière significative les propriétés de transport des peptides parents. Ainsi, ces modifications auront pour rôle d'influencer la conformation du peptide natif et d'augmenter sa biodisponibilité.

L'ensemble de ces remarques souligne les avantages indéniables que peuvent présenter les peptidomimétiques : une stabilité *in vivo* et une affinité accrue, une meilleure absorption par voie orale, une distribution facilitée ainsi qu'une meilleure sélectivité.

I.2.3 Modifications peptidiques

Comme il a été évoqué précédemment, la flexibilité conformationnelle est un des principaux inconvénients des peptides. Celle-ci est notamment due aux nombreux angles de torsions existants au sein de ceux-ci (**Figure I-4**).

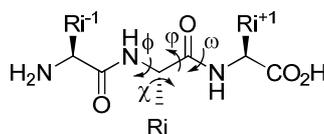


Figure I-4 : Angles de torsions d'un peptide

Afin de limiter ces degrés de liberté et favoriser la formation de certaines structures secondaires permettant une meilleure reconnaissance vis-à-vis du récepteur, diverses modifications sont alors envisageables par modulation des acides aminés qui composent le peptide (**Figure I-5**).

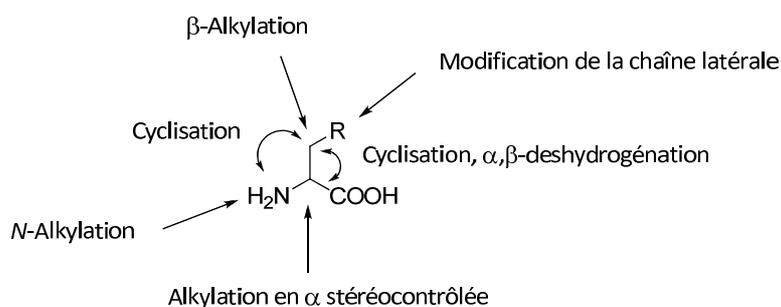


Figure I-5 : Modifications possibles sur un acide aminé

Parmi les modifications les plus courantes, on peut citer : les peptides vinyliques comportant un motif vinyle supplémentaire afin d'allonger la distance entre deux carbones α successifs,¹³ les peptoïdes qui portent la chaîne latérale de l'acide aminé sur l'azote de la fonction amide,¹⁴ les modifications des chaînes latérales telles que les méthylations de l'acide aminé phénylalanine,¹⁵ le remplacement d'un acide aminé L par un acide aminé non naturel D ou encore la formation de cycle au sein d'un ou plusieurs résidus afin de rigidifier la structure (**Figure I-6**).¹⁶

¹³ Marraud, M., Didierjean, C., Genève, S., Coutrot, P., Grison, C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10753.

¹⁴ Fowler, S.A., Blackwell, H.E. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 1508.

¹⁵ Jiao, D., Russel, K.C., Hruby, V.J. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 3511.

¹⁶ Hanessian, S., Auzzas, L. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1241.

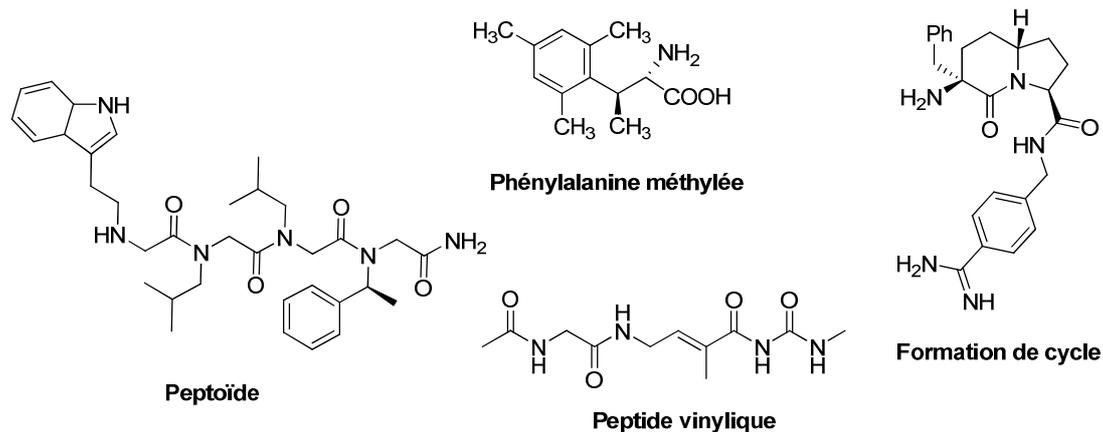


Figure I-6 : Quelques exemples de modifications

Il existe donc de nombreuses modifications de structure peptidique et par conséquent, le nombre de mimes correspondants est très grand.¹⁷ Parmi la large gamme de modifications possibles, nous nous intéresserons principalement à l'isostérie de la liaison peptidique qui conduit à la formation d'analogues peptidiques appelés pseudopeptides.

1.2.4 Les pseudopeptides

Le terme pseudopeptide se réfère à n'importe quel analogue peptidique comportant une modification de la liaison peptidique native $-\text{[CO-NH]}-$.¹⁸ Le remplacement de la liaison amide par un groupe isostère Y se note, selon la nomenclature officielle $\Psi[\text{Y}]$.

Le terme isostère de la liaison peptidique, quant à lui, se réfère à une fonction capable de mimer les effets stériques, électroniques, la topologie ou bien encore la solubilité de la liaison amide. L'ensemble des isostères constitue aujourd'hui une importante librairie de composés et présentent diverses structures et fonctionnalités. Quelques exemples sont répertoriés dans le tableau suivant (**Tableau I-2**).¹⁸

¹⁷ Hill, D.J., Moi, M.J., Prince, R.B., Hughes, T.S., Moore, J.S., *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3893.

¹⁸ Venkatesan, N., Byeang Hyeon, K. *Current Med. Chem.* **2002**, *9*, 2243.

Symbole	Nom
Ψ [CONR]	N-Alkyl ¹⁹
Ψ [COO]	Ester (depsipeptide) ²⁰
Ψ [CH ₂ NH]	Méthylène amino ou amide réduite ²¹
Ψ [CSNH]	Thioamide ²²
Ψ [COCH ₂]	Cétométhylène ²³
Ψ [COCH(OH)]	Hydroxyméthylcarbonyle ²⁴
Ψ [CSO]	Thioester ²⁵
Ψ [SO ₂ NH]	Sulfonamide ²⁶
Ψ [CH ₂ S]	Thioéther ²⁷
Ψ [CH(OH)CH ₂]	Hydroxyéthylène ²⁸
Ψ [CH(OH)]	Hydroxyméthylène ²⁹
Ψ [CH(OH)NH ₂]	Hydroxyéthylamine ³⁰
Ψ [NHCO]	Rétro ³¹
Ψ [(CH(CF ₃)NH ₂)]	Trifluoroéthylamine ³²

¹⁹ a) Mazur, R.H., James, P.A., Tyner, D.A., Hallinan, E.A., Sanner, J.H., Schulze, R. *J. Med. Chem.* **1980**, *23*, 758; b) Chatterjee, J., Gilon, C., Hoffman, A., Kessler, H. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1331.

²⁰ Schnolzer, M., Kent, S.B.H. *Sciences* **1992**, *256*, 221.

²¹ a) Benkirane, N., Guichard, G., Briand, J.-P., Muller, S. *J. Biol. Chem.* **1996**, *271*, 33218; b) Campiglia, P., Aquino, C., Bertamino, A., Sala, M., Gomez-Monterrey, I., Novellino, E., Grieco, P. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 731.

²² Artis, D.R., Lipton, M.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12200.

²³ a) Steinmetzer, T., Zhu, B.Y., Konishi, Y. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 3109; b) Torbeev, V.Y., Mandal, K., Terechko, V.A., Kent, S.B.H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 4554.

²⁴ Baldwin, E.T., Bhat, T.N., Gulnik, S., Liu, B., Topol, I.A., Kiso, Y., Mimoto, T., Mitsuya H., Erickson, J.W. *Structure* **1995**, *3*, 581.

²⁵ a) Hanson, G.J., Lindberg, T. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5399; b) Macmillan, D., Kang, J. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 1993.

²⁶ Bischoff, L., David, C., Roques, B.P., Fournie-Zaluski, M.-C. *J. Org. Chem.* **1999**, *337*, 596.

²⁷ a) Rubini, E., Gilon, C., Selinger, Z., Chorev, M. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 6039; b) Englebretsen, D.R., Garnham, B., Alewood, P.F. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5883.

²⁸ a) Umezawa, H., Aoyagi, T., Morishima, H., Matzuzaki, M., Hamada, M., Takeuchi, T. *J. Antibiot.* **1970**, *23*, 259; b) Erdal, E.P., Martásek, P., Roman, L.J., Silverman, R.B. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 6096.

²⁹ Aoyagi, Y., Williams, R.M. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10419.

³⁰ a) Gao, J., Winslow, S.L., Vander Velde, D., Aube, J., Borchardt, R.T. *J. Peptide Res.* **2001**, *57*, 361; b) Pesenti, C., Arnone, A., Arosio, P., Frigerio, M., Meille, S.F., Panzeri, W., Viani, F., Zanda, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5125.

³¹ a) Shemiyakin, M.M., Ovchinnikov, Y.A., Ivanov, V.T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, *8*, 492; b) Chorev, M., Goodman, M. *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 266.

³² Black, W.C., Bayly, C.I., Davis, C.E., Desmarais, S., Falguyret, J.P., Léger, S., Sing Li, C., Massé, F., McKay, D.J., Palmer, J.T., Percival, M.D., Robichaud, J. Tsou, N., Zamboni, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 4741.

$\Psi[(E) \text{ ou } (Z) \text{ CH=CH}]$	Alcène (<i>E</i>) ou (<i>Z</i>) ³³
$\Psi[(\text{CF}=\text{CH})]$	Fluoroalcène (<i>E</i>) ou (<i>Z</i>)
$\Psi[\text{CH}_2\text{CH}_2]$	Ethylène ³⁴

Tableau I-2 : Isostères courants de la liaison amide

Il est important de noter que la liaison peptidique possède un caractère partiel de double liaison et se trouve ainsi sous deux formes en équilibre, *cis*oïde et *trans*oïde, la forme *trans*oïde étant la plus répandue. C'est pourquoi, parmi les nombreux isostères, la double liaison carbone-carbone, en particulier sa configuration *trans* éthylénique, est un bon mime en termes de géométrie, de longueur et d'angle de liaison. Par exemple, la distance entre 2 carbones α successifs (carbones stéréogènes) est quasiment égale à celle trouvée dans les peptides (environ 3,8 Å) avec une légère variation dans leur orientation spatiale.³⁵ L'isostère éthylénique permet également de rigidifier la liaison peptidique sous la configuration (*Z*), équivalent *trans*oïde ou (*E*), équivalent *cis*oïde dans la mesure où l'isomérisation n'est pas permise (**Schéma I-1**).

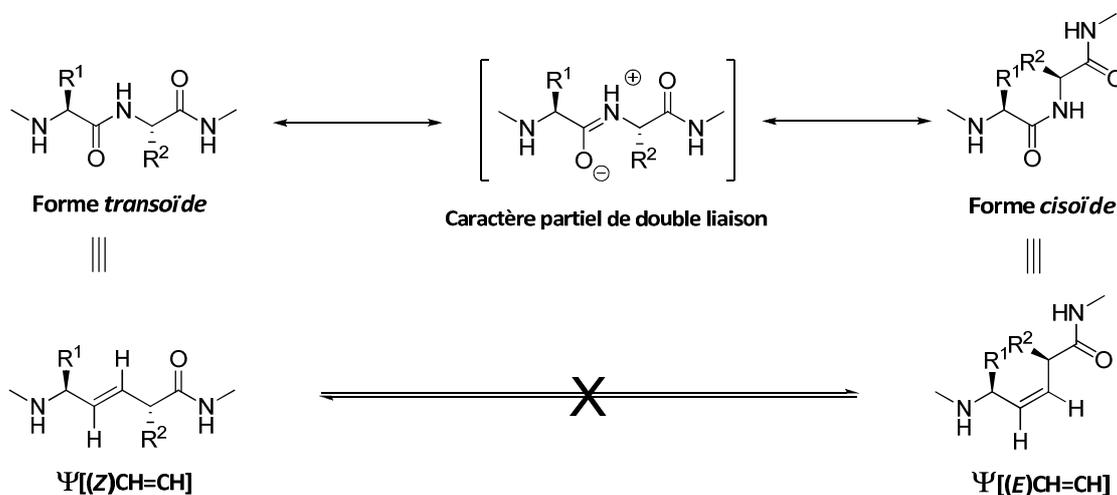


Schéma I-1 : Analogie entre la liaison peptidique et les alcènes

³³ a) Hann, M.M., Sammes, P.G., Kennewell, P.D., Taylor, J.B. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1980**, 234; b) Jenkins, C.L., Vasbinder, M.M., Miller, S.J., Raines, R.T. *Org. Lett.* **2005**, 7, 2619.

³⁴ Kende, A.S., Dong, H.-Q., Mazur, A.W., Ebetino, F.H. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 6015.

³⁵ a) Hann, M.M., Sammes, P.G., Kennewell, P.D., Taylor, J.B. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1980**, 234; b) Hann, M.M., Sammes, P.G., Kennewell, P.D., Taylor, J.B. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1982**, 1, 307.

D'autre part, l'étude des analogues sous leurs deux configurations (*E*) et (*Z*) permet d'évaluer l'impact de la structure sur l'activité biologique et de déterminer ainsi la configuration bioactive. On peut noter, qu'en général, les analogues peptidiques de configuration (*E*) conservent une activité biologique similaire à celle du peptide natif, ne modifiant pas de manière significative la conformation globale de la molécule. Ainsi, de part ses caractéristiques, ce motif a été incorporé dans de nombreux analogues dans le but d'améliorer les profils thérapeutiques.

Cependant, certaines propriétés intrinsèques de la liaison amide font défaut à cet isostère. C'est le cas de la faible polarité de la double liaison comparée à celle de la liaison amide ou encore de l'absence de liaison hydrogène. L'incorporation d'un atome de fluor sur la double liaison peut alors partiellement compenser ces manques.

I.3 Conclusion

La liaison peptidique est une liaison facilement dégradée *in vivo* ce qui limite l'utilisation des peptides en tant qu'agents thérapeutiques. De nombreux groupes de recherche se sont donc intéressés à la conception de peptidomimétiques et en particulier de pseudopeptides. De nombreux isostères de la liaison amide ont été synthétisés et incorporés au sein de molécules variées permettant ainsi d'améliorer le potentiel thérapeutique par rapport au peptide natif notamment dans le domaine de l'inhibition enzymatique.³⁶

Cependant, l'activité des mimes synthétisés ne donne pas toujours les résultats escomptés vis-à-vis du peptide natif dont on souhaite améliorer le potentiel. En 1990, le groupe de Kaltenbronn a étudié l'impact de 11 modifications de la liaison amide sur l'activité d'un inhibiteur potentiel de la rénine sans jamais obtenir d'activité équivalente au peptide natif.³⁷ De même, en 1992, le groupe de Rees a réalisé une étude similaire en modifiant également

³⁶ Tree, M., Brown, J.J., Leckie, B.J., Lever, A.F., Manhem, P., Morton, J.J., Robertson, J.I., Szelke, M., Webb, D. *Biochem. Soc. Trans.* **1984**, *12*, 948.

³⁷ Kaltenbronn J.S., Hudspeth J.P., Lunney E.A., Michniewicz B.M., Nicolaidis E.D., Repine J.T., Roark W.H., Stier M.A., Tinney F.J., Woo P.K.W., Essenberg A.D. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 838.

la liaison amide centrale d'un octapeptide cholecystokinine-B (CCK-B) par 11 isostères différents.³⁸ Cependant, aucun d'entre eux n'a pu égaler la sélectivité du peptide initial.

Ces deux exemples soulignent la difficulté et la complexité de la recherche peptidomimétique. Le mime idéal est difficile d'accès et les recherches sur le sujet sont en pleine expansion avec l'espoir de trouver un analogue mimant de manière encore plus fidèle la liaison peptidique. De notre côté, nous nous sommes intéressés aux pseudo-peptides fluorés incluant un motif fluorooléfine comme mime de la liaison peptidique.

³⁸ Fincham C.I., Higgenbottom M., Hill D.R., Horwell D.C., O'Toole J.C., Ratcliffe G.S., Rees D.C., Roberts E. J. *Med. Chem.* **1992**, 35, 1472.

LES PSEUDOPEPTIDES

FLUORES

II. Les pseudopeptides fluorés

II.1 Propriétés de l'atome de fluor et des molécules fluorées

Depuis la découverte du fluor élémentaire par Henri Moissan en 1886,³⁹ les composés organofluorés sont devenus de plus en plus présents dans de nombreux domaines tels les matériaux, les polymères, l'agrochimie mais également dans le secteur de la chimie médicinale. En effet, les propriétés de l'atome de fluor permettent de moduler l'activité des molécules à visée thérapeutique aussi bien d'un point de vue pharmacodynamique (reconnaissance et interactions avec la cible biologique) que d'un point de vue pharmacocinétique (absorption, biodistribution, stabilité métabolique...). Ainsi, pour mieux comprendre l'impact que peut avoir l'introduction d'un atome de fluor sur l'activité d'une molécule, les propriétés du fluor ainsi que les caractéristiques de la liaison C-F sont présentées ci-après.^{40,41}

II.1.1 Généralités sur l'atome de fluor et la liaison C-F

L'atome de fluor se caractérise par l'électronégativité la plus élevée de tous les éléments ($\chi = 4$ selon Pauling) (**Tableau II-1**).

X	H	C	O	F	Cl
Electronégativité (Pauling)	2.1	2.5	3.5	4.0	3.0
Rayon de VdW (Å)	1.2	1.7	1.52	1.47	1.74
Potentiel d'ionisation (kcal.mol ⁻¹)	313.6	240.5	314.0	401.2	299.0
Affinité électronique (kcal.mol ⁻¹)	17.7	29.0	33.8	79.5	83.3
Polarisabilité atomique (Å ³)	0.667	1.76	0.82	0.557	2.18
Longueur C-X (Å)	1.09	1.54	1.43	1.35	1.77
Energie de dissociation C-X (kcal.mol ⁻¹)	98.8	83.1	84.0	105.4	78.5

Tableau II-1 : Propriétés physiques du fluor

³⁹ Moissan, H. R. *Acad. Sciences* **1886**, 102, 1543.

⁴⁰ Hunter, L. *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, 6, No. 38.

⁴¹ O'Hagan, D. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 308.

Son noyau atomique est composé de neuf protons et le nuage électronique est de structure $1s^2 2s^2 2p^5$. Le fluor possède un faible rayon de Van der Waals, de taille intermédiaire entre l'hydrogène et l'oxygène. Ainsi, l'atome de fluor pourra être incorporé au sein d'une molécule organique en substituant un de ces atomes sans modification notable de la taille globale de la molécule. Son énergie d'ionisation est extrêmement élevée (énergie nécessaire pour arracher un électron, $I = -401,2 \text{ kcal.mol}^{-1}$) et son affinité électronique, au contraire, est très grande (absorption d'un électron fortement exothermique : $E_{ea} = -79,5 \text{ kcal.mol}^{-1}$).

Les propriétés de la liaison C–F découlent de ces caractéristiques (**Tableau II-1**). Du fait de la forte attraction qu'il exerce, la densité électronique est largement localisée sur l'atome de fluor, polarisant à l'extrême la liaison. Celle-ci possède alors un caractère ionique très marqué et pourrait presque être décrite comme une forte attraction électrostatique entre un $F^{\delta-}$ et un $C^{\delta+}$ plutôt que comme une liaison covalente. Ceci se traduit par une liaison courte (en moyenne $1,35 \text{ \AA}$) et de très haute énergie (en moyenne $105,4 \text{ kcal.mol}^{-1}$), la plus forte liaison Carbone-Hétéroatome.

II.1.2 Interactions dipôle-dipôle et charge-dipôle

Le fort caractère ionique de la liaison C-F confère à cette dernière un important moment dipolaire (μ). Ceci implique donc que la liaison C-F interagisse avec son environnement extérieur principalement *via* des interactions électrostatiques dipôle-dipôle et charge-dipôle. De telles interactions peuvent être observées, notamment de façon intermoléculaire lorsque la proximité spatiale les favorise : ceci est le cas lorsque par exemple un composé fluoré biologiquement actif se lie à son récepteur en présentant son atome de fluor vers une charge partielle positive du site actif (**Figure II-1**).⁴²

⁴² Müller, K., Faech, C., Diederich, F. *Science* **2007**, 317, 1881.

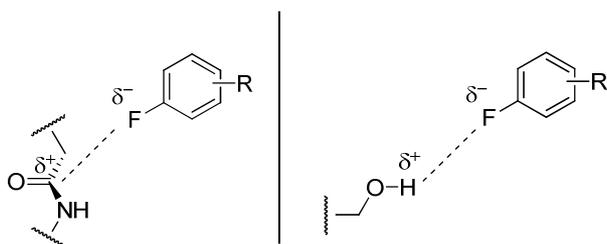


Figure II-1 : Interactions dipôle-dipôle

Cependant, ces interactions dipôle-dipôle demeurent faibles et nettement inférieures à une liaison hydrogène classique puisqu'elles sont de l'ordre de $0,2 \text{ kcal.mol}^{-1}$ pour la liaison $\text{C}\cdots\text{F}$ et de 2 kcal.mol^{-1} pour la liaison $\text{H}\cdots\text{F}$. Bien que plusieurs groupes de recherche aient pu mettre en évidence ce type de liaison, la question de la liaison hydrogène reste aujourd'hui tout de même très controversée (Figure II-2).^{43,44}

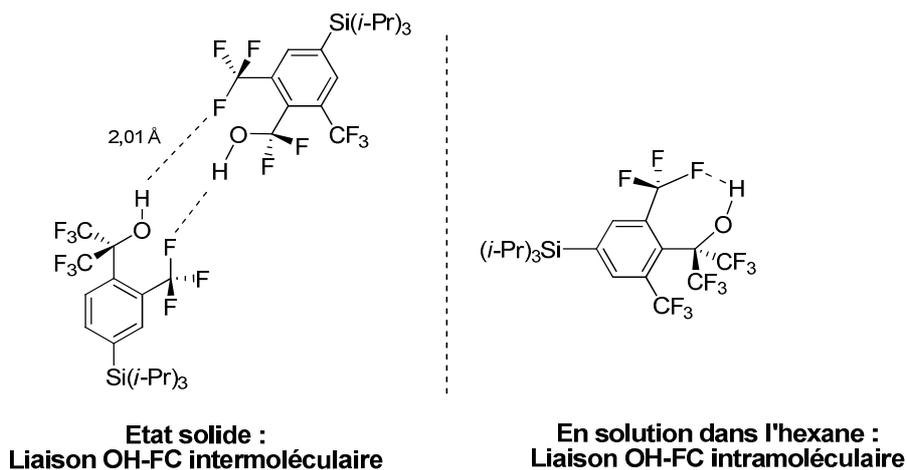


Figure II-2 : Mise en évidence de liaison hydrogène

Les interactions électrostatiques charge-dipôle sont davantage prononcées lorsque la molécule fluorée possède sur un carbone voisin une charge positive. En effet, ceci peut être illustré par l'ion 2-fluoroéthylammonium, dont la conformation *gauche* est fortement privilégiée. Ceci s'explique par le rapprochement spatial de la charge partielle négative du fluor et la charge positive de l'atome d'azote (Schéma II-1).⁴⁵

⁴³ Barbarich, T.J., Rithner, C.D., Miller, S.M., Anderson, O.P., Strauss, S.H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4280.

⁴⁴ Parsh, J., Engels, J.W. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5664.

⁴⁵ Briggs, C. R. et al. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 732.

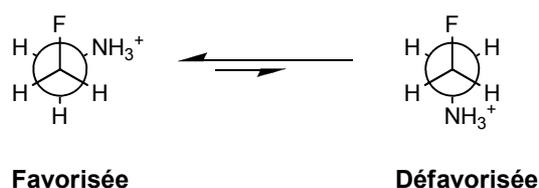


Schéma II-1 : Interaction charge-dipôle

On peut également supposer que cette conformation *gauche* pourrait être stabilisée par la présence d'une liaison hydrogène. Cependant, en présence d'un groupement 1-pyridinium et non ammonium, cette conformation est tout de même privilégiée confirmant que les interactions charge-dipôle, dans ce type de système, sont bien plus importantes que n'importe quelle faible liaison hydrogène.

II.1.3 Effet d'hyperconjugaison

La conformation d'une molécule fluorée peut également être stabilisée par un troisième paramètre appelé effet d'hyperconjugaison.⁴⁶ En effet, si l'on considère la molécule de 1,2-difluoroéthane, il a été établi que la conformation *anti*, où les répulsions stériques et électroniques semblent minimales, était moins stable que la configuration *gauche a priori* défavorisée pour des raisons purement stériques. Cette stabilisation peut être expliquée par l'interaction entre une orbitale liante σ_{C-H} et une orbitale antiliante σ^*_{C-F} (Schéma II-2).

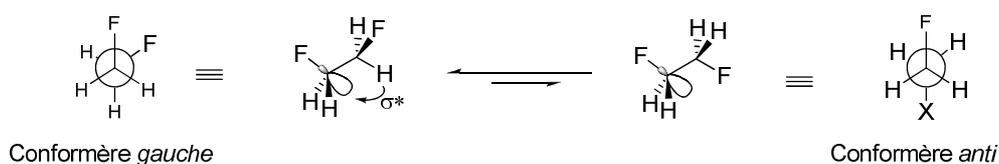


Schéma II-2 : Effet de l'hyperconjugaison

⁴⁶ Dixon, D.A., Fukunaga, T., Smart, B.E. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 4027.

II.1.4 Conséquences de l'incorporation du fluor sur les propriétés des molécules

L'introduction d'un ou de plusieurs atomes de fluor au sein d'une molécule permet de modifier ses propriétés physiques, chimiques, biologiques conduisant souvent à une amélioration de son profil thérapeutique.⁴⁷ Ces modulations interviennent notamment au niveau de deux caractéristiques principales jouant un rôle prépondérant dans la conception de médicaments : la lipophilie et l'acido-basicité.

✓ *Augmentation de la lipophilie :*

La notion de lipophilie est très importante car elle contrôle de nombreux paramètres tels l'absorption, le passage des barrières biologiques et donc le transport dans les organes et les cellules. Dans le cas des molécules aromatiques, la substitution d'un groupement par un atome de fluor permet généralement d'augmenter la lipophilie de la molécule et ainsi un meilleur transport du principe actif dans l'organisme. Toutefois, dans le cas des composés aliphatiques, une fluoration partielle ou totale des carbones sp^3 de la molécule peut conduire à une augmentation à la fois de son hydrophobie et de sa lipophilie. La molécule devient alors soluble uniquement dans des phases dites fluoreuses.

✓ *Modulation des propriétés acido-basiques :*

De part l'effet électroattracteur des groupements fluorés, l'acidité des fonctions acides voisines est fortement augmentée et la basicité des fonctions basiques diminuée. Dans le cas des médicaments, cet effet peut se traduire par une meilleure perméabilité et ainsi une meilleure biodisponibilité de la molécule.

Grâce à l'ensemble de ces propriétés, la proportion des molécules fluorées en tant qu'agents thérapeutiques est aujourd'hui de plus en plus importante. En 2002, plus de 100 médicaments fluorés étaient présents sur le marché ou en phase clinique II et III. En 2007,

⁴⁷ Purser, S., Moore, P.R., Swallow, S., Gouverneur, V. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 320.

parmi les 19 composés approuvés par l'administration américaine des denrées alimentaires et des médicaments (US FDA), 9 composés comportaient un atome de fluor.⁴⁸ Afin d'illustrer l'importance de ces molécules, voici quelques exemples de composés fluorés représentant actuellement les meilleures ventes de médicaments dans le monde (**Figure II-3**).

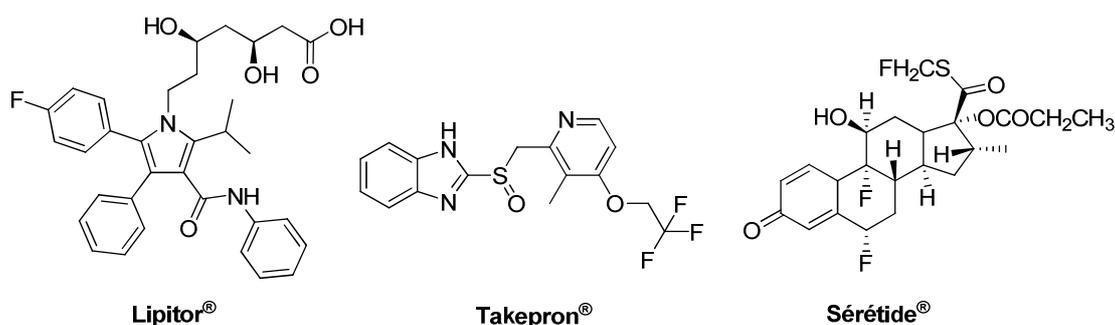


Figure II-3 : Exemples d'agents thérapeutiques fluorés

Toutefois, même si l'importance et le rôle des peptides en tant que médicament restent indéniables, leur emploi dans le domaine de la chimie médicinale reste limité à cause des inconvénients précédemment énoncés. La combinaison de ces deux entités, peptide et fluor, paraît donc forte intéressante pour conduire à de nouveaux peptidomimétiques plus performants comme les pseudopeptides fluorés.

II.2 Les différents pseudopeptides fluorés

Les pseudopeptides fluorés ont fait leur apparition dans la recherche peptidomimétique il y a une vingtaine d'années. A ce jour, quatre types de motifs isostères de la liaison amide ont été développés et incorporés dans des molécules d'intérêt biologique afin d'améliorer leur stabilité métabolique et conformationnelle et ainsi accroître leur activité biologique.

II.2.1 Motifs monofluoroéthyle et difluoroéthyle: $\Psi[\text{CHF}-\text{CH}_2]$ et $\Psi[\text{CF}_2-\text{CH}_2]$

Les analogues dipeptidiques de Phe-Gly contenant les motifs fluoroéthyle $\Psi[\text{CHF}-\text{CH}_2]$ et difluoroéthyle $\Psi[\text{CF}_2-\text{CH}_2]$ ont été synthétisés par Berts et Luthman en 1999.⁴⁹ L'introduction

⁴⁸ Filler, R., Riputana, S. *Future Med. Chem.* **2009**, *1*, 777.

⁴⁹ Berts, W., Luthman, K. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 13819.

des motifs fluorés est réalisée par substitution nucléophile par le DAST d'un alcool pour le composé mono fluoré et d'une cétone pour le composé difluoré (**Schéma II-3**).

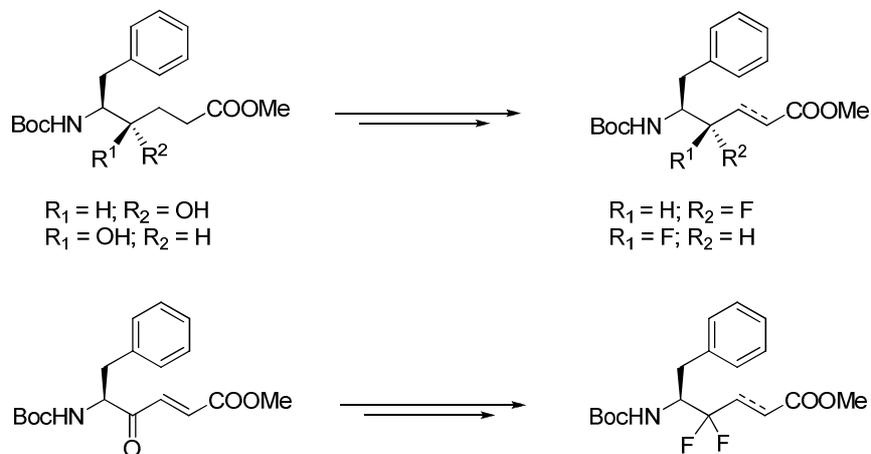


Schéma II-3 : Synthèse de pseudopeptides fluorés et difluorés

Aucune étude structurale et activité biologique de ces mimes fluorés n'a été décrite. Il peut être envisagé que l'importante entropie générée par l'augmentation du degré de liberté et par la perte du caractère partiel de double liaison ne favorise pas l'utilisation de tels pseudopeptides en chimie médicinale.

II.2.2 Motifs Trifluoroéthylamines $\Psi[NH(CH)CF_3]$ et $\Psi[CH(CF_3)NH]$

La fonction trifluoroéthylamine, particulièrement étudiée depuis une dizaine d'années par le groupe de Zanda, est aujourd'hui considérée comme un très bon isostère au sein duquel le groupement trifluoroéthyle remplace le groupement carbonyle du peptide natif. La nouvelle fonction obtenue permet de générer une espèce métaboliquement stable possédant une fonction amine faiblement basique et capable de former des liaisons hydrogènes. D'autre part, le motif trifluoroéthylamine peut être considéré comme un hybride entre la liaison amide et un analogue d'état de transition protéolytique dans la mesure où il combine certaines propriétés de la liaison peptidique (faible basicité, angle de liaison $CH(CF_3)-NH-CH$ proche de 120° , polarité de la liaison $C-CF_3$ similaire à la celle de la liaison $C=O$ avec les propriétés de l'intermédiaire tétrahédrique impliqué dans l'hydrolyse des liaisons

peptidiques (forte densité électronique du groupement CF_3 , squelette tétrahédrique) (**Figure II-4**).⁵⁰

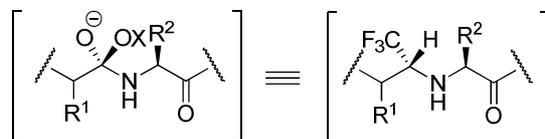


Figure II-4 : Mime tétrahédrique de l'état de transition protéolytique

L'isostère trifluoroéthylamine se réfère à deux classes de pseudopeptides développés par Zanda : 1) les rétro et rétro-inverso $\Psi[\text{NH-CH}(\text{CF}_3)]$ peptides ; 2) les $\Psi[\text{CH}(\text{CF}_3)\text{NH}]$ peptides.

II.2.2.1 Motifs Rétro et rétro-inverso $\Psi[\text{NH-CH}(\text{CF}_3)]$ peptides

Le remplacement d'une liaison peptidique par un isostère et l'inversion d'une ou plusieurs de ces liaisons (NH-CO au lieu de CO-NH) constituent les stratégies les plus communes pour modifier les peptides. Les rétro-peptides sont généralement issus de l'introduction d'une unité malonique permettant ainsi la formation de peptides partiellement modifiés. L'idée de Zanda a donc été de combiner ces deux modifications afin de conduire à une nouvelle classe de pseudopeptides : les rétro $\Psi[\text{NH-CH}(\text{CF}_3)]$ peptides dans lesquels une partie de l'unité malonique est remplacée par une fonction trifluoroéthylamine.⁵¹ Lorsque la stéréochimie d'un ou plusieurs acides aminés est inversée, le peptide résultant est alors appelé rétro-inverso (**Figure II-5**).

⁵⁰ Volonterio, A., Bellosta, S., Bravin, F., Bellucci, M.C., Bruché, L., Colombo, G., Malpezzi, L., Mazzini, S., Meille, S.V., Meli, M., Ramírez de Arellano, C., Zanda, M. *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 4510.

⁵¹ Volonterio, A., Bravo, P., Zanda, M. *Org. Lett.* **2000**, 2, 1827.

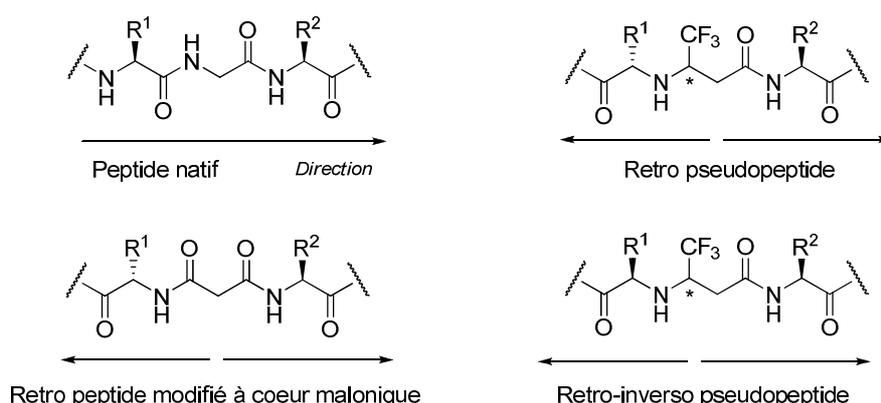


Figure II-5 : Comparaison entre un peptide et les rétro et rétro-inverso pseudopeptides

D'un point de vue électronique, la présence du groupement trifluorométhyle permet d'introduire certaines contraintes conformationnelles limitant le nombre de conformères stables. D'autre part, cette fonction modifie les propriétés de liaisons du peptide jouant le rôle d'accepteur de liaison hydrogène ou bien de site de coordination pour les enzymes ou les récepteurs.⁵²

Les premières synthèses décrites par Zanda sont celles de tripeptides dans lesquels l'unité centrale est un mime de la glycine.⁵¹ L'approche synthétique employée pour conduire à ces pseudopeptides implique une réaction d'aza-Michael de divers α -amino esters sur des accepteurs géométriquement et énantiomériquement purs (**Schéma II-4**).

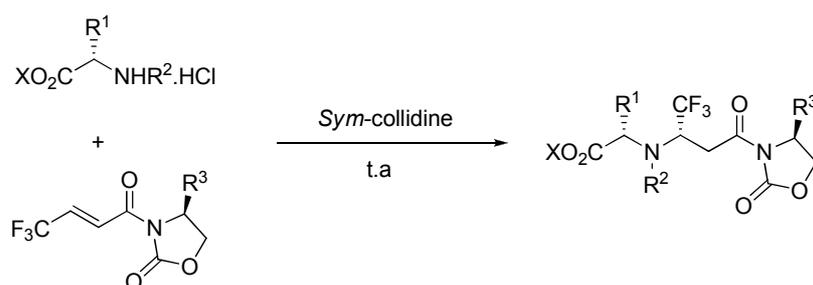


Schéma II-4 : Synthèse des rétro-peptides Ψ [NH-CH(CF₃)]

Les meilleures diastéréosélectivités de ces réactions simples et efficaces sont obtenues lorsque celles-ci sont effectuées dans le dichlorométhane. De manière générale, la diastéréosélectivité est principalement contrôlée par la configuration des α -aminoesters qui

⁵² Scolnick, L.R., Clements, A.M., Liao, J., Crenshaw, L., Hellberg, M., May, J., Dean, T.R., Christianson, D.W. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 850.

s'additionnent préférentiellement 1,4 sur la face *Si* de l'accepteur de Michael créant ainsi un centre stéréogène de configuration (*S*) alors que les α -aminoesters non naturels conduisent à celui de configuration (*R*).

Les synthèses de ces rétro-peptides ont ensuite été développées sur phase solide permettant l'obtention de petites bibliothèques de rétro- Ψ [NH-CH(CF₃)]-peptidyl hydroxamate. Ces molécules ont ensuite été impliquées dans des études biologiques et ont pu montrer des propriétés intéressantes dans le cas d'inhibition de métalloprotéases.^{53,54} Plus récemment, cette modification a également été incorporée dans un analogue du rétro-thiorphan, un puissant et sélectif inhibiteur de métalloprotéase.⁵⁵

II.2.2.2 Motif Trifluoroéthylamines Ψ [CH(CF₃)NH]

Suite aux travaux sur les rétro-peptides Ψ [NH-CH(CF₃)] réalisés en 2000, le groupe de Zanda a ensuite développé le motif isostère Ψ [CH(CF₃)NH] qui est un mime plus fidèle de la liaison amide CO-NH.⁵⁶

De manière similaire à la formation des rétro-peptides, les peptides Ψ [CH(CF₃)NH] sont synthétisés par une réaction clé d'aza-Michael entre le *trans*-3,3,3-trifluoro-1-nitropropène et différents α -aminoesters générant, sous contrôle cinétique, deux diastéréoisomères séparables par chromatographie sur gel de silice (**Schéma II-5**).

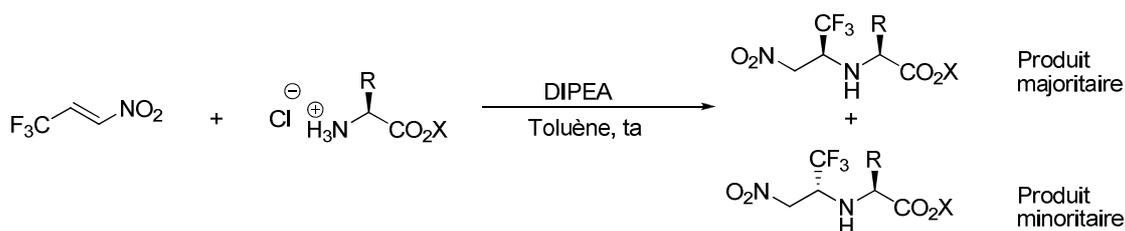


Schéma II-5 : Synthèse des pseudopeptides Ψ [CH(CF₃)NH]

⁵³ Volonterio, A., Bravo, P., Zanda, M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 3141.

⁵⁴ Volonterio, A., Bellosta, S., Bravo, P., Canavesi, M., Corradi, E., Meille, S.V., Moussier, N., Zanda, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 428.

⁵⁵ Molteni, M., Volonterio, A., Fossati, G., Lazzari, P., Zanda, M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 589.

⁵⁶ Molteni, M., Volonterio, A., Zanda, M. *Org. Lett.* **2003**, 5, 3887.

Ce type de modification a ensuite été introduit dans des composés biologiquement actifs tels les analogues de la Pepstatine A, inhibiteur d'aspartyl protéase, ou encore d'inhibiteurs trifluorométhylés de metalloprotéinase.^{57,58} Toutefois, l'incorporation de cet isostère n'a pas permis d'accroître l'activité du peptide natif.

Afin d'étudier l'influence de l'isostère $\Psi[\text{CH}(\text{CF}_3)\text{NH}]$ trifluoroéthylamine sur des peptides plus complexes, Zanda a très récemment réalisé la synthèse d'analogues fluorés de tétrapeptides étudiés par Gellman (**Figure II-6**).^{59,60}

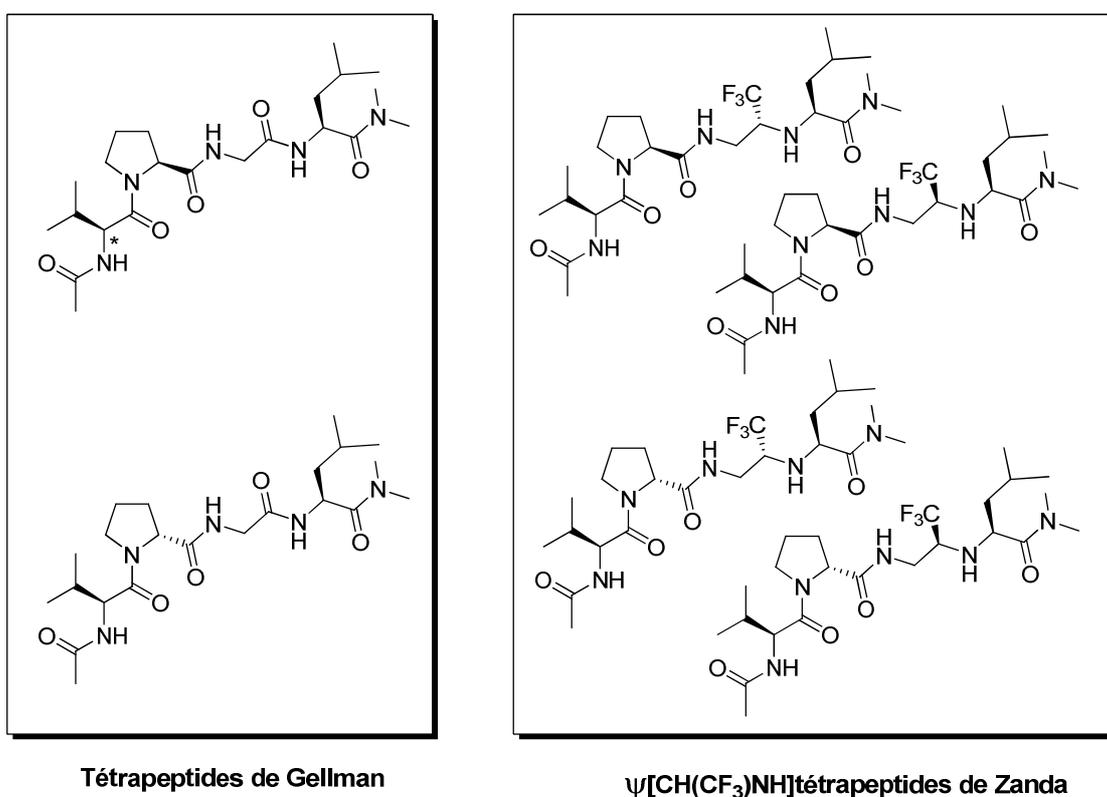


Figure II-6 : Tétrapeptides et leurs analogues fluorés $\Psi[\text{CH}(\text{CF}_3)\text{NH}]$

Zanda a pu montrer d'une part, que la configuration du centre stéréogène portant le groupe CF_3 n'avait pas d'incidence sur la conformation adoptée par le pseudopeptide et d'autre

⁵⁷ Zanda, M. *New J. Chem.* **2004**, 28, 1401.

⁵⁸ Molteni, M., Pesenti, C., Sani, M., Volonterio, A., Zanda, M. *J. Fluorine Chem.* **2004**, 125, 1735.

⁵⁹ Molteni, M., Belluci, M.C., Biogotti, S., Mazzini, S., Volonterio, A., Zanda, M. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 2286.

⁶⁰ Fisk, J., Powell, D.R., Gellman, S.H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 5443.

part, que la modification de la stéréochimie du centre stéréogène porté par la proline induisait une organisation naturel de type feuillet- β .

Bien que les études sur le motif trifluoroéthylamine soient plus conséquentes que celles réalisées sur les isostères monofluoroéthyle et difluoroéthyle, ces recherches sont cependant l'œuvre d'un seul groupe et l'application biologique de ces isostères reste limitée.

II.2.3 Motif trifluorométhylalcène $\Psi[\text{C}(\text{CF}_3)=\text{CH}]$

Parallèlement aux travaux de Berts et Luthman sur les motifs monofluoroéthyle et difluoroéthyle, le groupe de Wipf s'est intéressé à un autre isostère fluoré : le trifluorométhylalcène $\Psi[\text{C}(\text{CF}_3)=\text{CH}]$ qui, d'un point de vue électronique, est un très bon mime de la liaison amide (**Figure II-7**).⁶¹

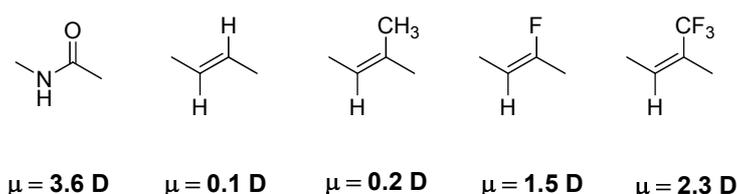


Figure II-7 : Moments dipolaires pour la liaison amide et certains de ses isostères

La préparation des alcènes trifluorométhylés est réalisée en 3 étapes à partir du trifluorotrichloroéthane comme substrat fluoré. Après une première étape de carboxylation suivie d'une étape d'estérification en présence d'alcool benzylique, une addition de Réformatsky en présence d'acétaldéhyde suivie d'une élimination conduit à un mélange d'isomères (*Z*) et (*E*) du trifluoroalcène avec une sélectivité de 2/3 et un rendement global de 25 % (**Schéma II-6**).

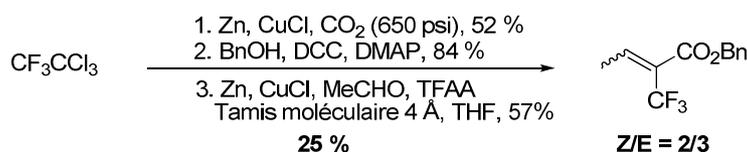


Schéma II-6 : Synthèse des motifs trifluorométhylalcènes

⁶¹ Wipf, P., Henninger, T.C., Geib, S.J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6088.

Afin d'étudier les propriétés conformationnelles de divers peptides modifiés dont celui portant le motif trifluorométhylalcène, les auteurs ont réalisé la synthèse d'analogues du dipeptide L-Ala-D-Ala (**Figure II-8**).

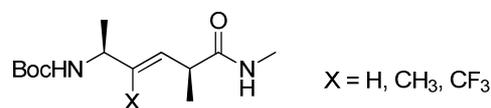


Figure II-8 : Analogues du dipeptide L-Ala-D-Ala

Des analyses structurales aux rayons X ont ainsi permis de mettre en évidence, pour le composé fluoré, une structure β -turn de type II favorisée par la formation d'une liaison hydrogène intramoléculaire de 2.19 Å entre l'atome d'oxygène de l'amide et le NH de l'amine.

En 2005, Wipf étudia les isostères trifluorométhylalcène et méthylalcène dans la structure de la Gramicidine S, un cyclopentapeptide antibiotique possédant une activité contre une large gamme de bactéries.⁶² Les auteurs démontrèrent, par des analyses conformationnelles en solution et à l'état solide, que l'introduction du motif méthylalcène perturbait la conformation en feuillet β du cyclopeptide natif alors que le motif trifluorométhylalcène, plus volumineux, favorisait au contraire le repliement de la structure. Cette étude a donc permis de montrer qu'en fonction des molécules cibles, ici la gramicidine S, le motif trifluorométhylalcène pouvait être un très bon isostère de la liaison peptidique, et ce malgré un encombrement stérique plus important.

Le groupe de Fujii s'est également intéressé à ce motif et a récemment développé deux nouvelles approches de synthèse de pseudopeptides trifluorométhylalcènes.^{63,64} La première approche met en jeu une réaction de carbonylation catalysée au palladium de carbonates allyliques dérivés d'acides (**schéma II-7**). La seconde approche met en jeu une réaction de trifluorométhylation nucléophile de γ -céto-esters α,β -insaturés suivie d'une alkylation S_N2'

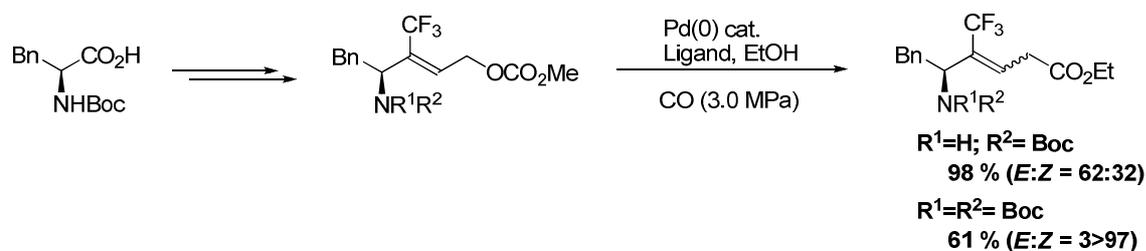
⁶² Xiao, J., Weisblum, B., Wipf, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5742.

⁶³ Inokuchi, E., Narumi, T., Niida, A., Kobayashi, K., Tomita, K., Oishi, S., Ohno, H., Fujii, N. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3942.

⁶⁴ Kobayashi, K., Narumi, T., Oishi, S., Ohno, H., Fujii, N. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4626.

de mésylates trifluorométhylés en présence d'organo cuivreux permettant ainsi l'introduction stéréocontrôlée d'un groupement alkyle en α de la double liaison trifluorométhylée (**Schéma II-7**).

Première approche :



Seconde approche :

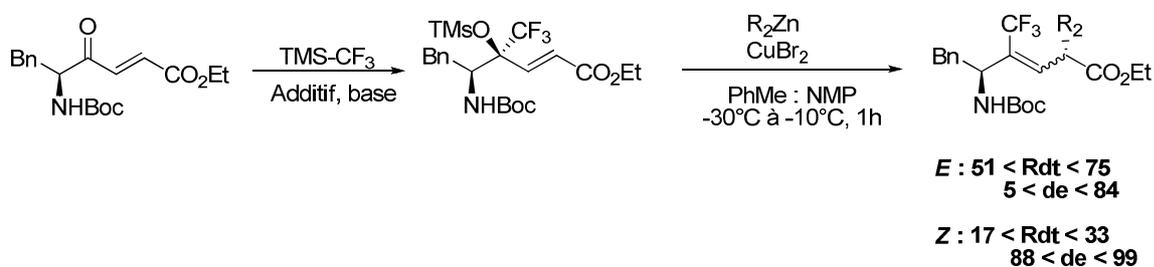


Schéma II-7 : Synthèse de pseudopeptides trifluorométhylés

Les alcènes trifluorométhylés issus de ces deux approches présentent l'avantage d'avoir comme précurseur des acides aminés commerciaux permettant ainsi de contrôler le centre asymétrique présent en position δ de l'isostère. D'autre part, les auteurs ont montré que le groupement trifluorométhyle influençait la diastéréosélectivité de la réaction, conduisant à un mélange d'adduits *syn* et *anti* dont la sélectivité était dépendante de la nature de l'organocuvreur utilisé.

Outre le trifluorométhylalcène, il existe une autre oléfine isostère de la liaison amide : le motif fluorooléfine.

II.3 Le motif fluorooléfine $\Psi[\text{CF}=\text{CH}]$

De part ses propriétés géométriques, stériques et électroniques, le motif fluorooléfine est de loin l'isostère le plus étudié. Dans le but d'exposer les nombreux travaux réalisés à son sujet, les méthodes de synthèses des analogues peptidiques avec une fluorooléfine comme mime

de la liaison peptidique seront tout d'abord évoquées suivies de leurs applications biologiques.

II.3.1 Le motif fluorooléfine comme mime de la liaison peptidique

C'est Abraham qui, en 1986 a réalisé les premières études théoriques et cristallographiques permettant de comparer les fluorooléfines et le lien peptidique.⁶⁵ Il a notamment étudié les longueurs de liaisons du (Z) 2-fluoro-2-butène qu'il a comparé à la géométrie de la liaison peptidique d'un modèle *N*-méthylacétamide ; il a ainsi observé que les longueurs de liaisons étaient quasi-identiques (**Figure II-9**).

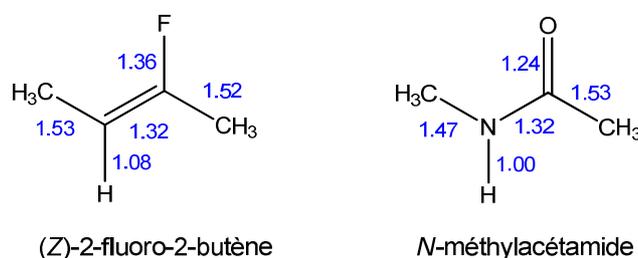


Figure II-9 : Comparaison des longueurs de liaison du (Z) 2-fluoro-2-butène et du *N*-méthylacétamide

Plus récemment, Cieplack a étudié l'effet du remplacement de certaines liaisons amides par des unités *trans*-éthyléniques et *trans*-fluoro-éthyléniques au sein du JG-365, un inhibiteur de protéase du VIH.⁶⁶ Il a alors démontré par des simulations moléculaires dynamiques (techniques FEP et FED : perturbations d'énergie libre et dérivées de l'énergie libre) que la fluorooléfine possédait le même profil de distribution de charge que la liaison peptidique, contrairement à la double liaison éthylénique. De même, il a démontré que le moment dipolaire de la double liaison fluorée, bien que plus faible, possède la même orientation que celui de la liaison amide (**Figure II-10**).

⁶⁵ Abraham, R.J., Ellison, S.L.R., Schonholzer, P., Thomas, W.A. *Tetrahedron* **1986**, 42, 2101.

⁶⁶ Cieplack, P., Kollman, P.A., Radomski, J.P. *Biomedical frontiers of fluorine chemistry*, ACS Symp. Ser 639, **1996**, 143.

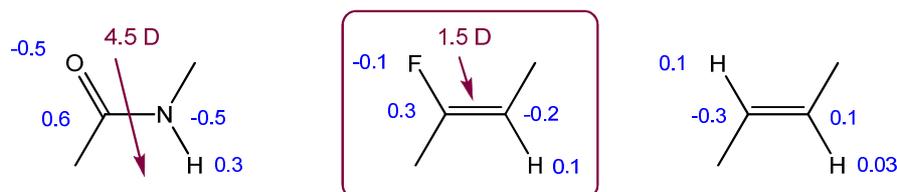


Figure II-10 : Comparaison des moments dipolaires entre la liaison amide, la double liaison fluorée et la double liaison éthylénique

A la même période, Welch a étudié le profil de distribution de charge du dipeptide Ala-Pro, inhibiteur potentiel de DPP IV (peptidase dipeptidique IV), une sérine-protéase transmembranaire exprimée à la surface d'une grande variété de cellules et considérée comme un marqueur de l'activité des lymphocytes.⁶⁷ Les isostères Ala- $\Psi[(Z)\text{CH}=\text{C}]\text{-Pro}$ et Ala- $\Psi[(Z)\text{CF}=\text{C}]\text{-Pro}$ ont ainsi été synthétisés et par des calculs de potentiels électrostatiques, il a de nouveau été montré que la fluorooléfine possédait de plus grandes similitudes avec la liaison amide du peptide parent que la double liaison éthylénique (**Figure II-11**).

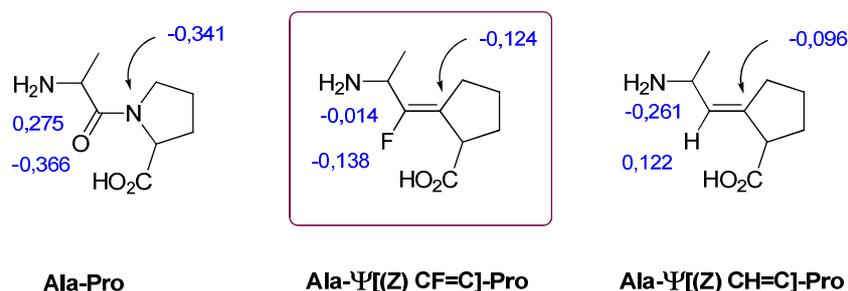


Figure II-11 : Distribution de charges du dipeptide Ala-Pro et de ses mimes oléfiniques

En 2006, Urban a réalisé une analyse théorique sur les fluorooléfines *trans* et *cis* du fluoro-2-butène.⁶⁸ En plus de leurs structures et de leurs distributions de charge, la formation de liaisons hydrogène et l'hydratation des molécules fluorées ont été étudiées et comparées au *N*-méthylacétamide. Les auteurs ont ainsi montré que la formation de complexes monohydratés des fluorooléfines était similaire à ceux observés avec les amides et pouvait ainsi induire des préférences conformationnelles. La formation des liaisons hydrogène, quant à elles, est beaucoup plus difficile du fait du caractère seulement accepteur de l'atome de fluor. Très récemment, Urban a souligné l'importance de ces liaisons hydrogène en

⁶⁷ Lin, J., Toscano, P.J., Wech, J.T. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **1998**, 95, 14020.

⁶⁸ Urban, J.J., Tillman, B.G., Cronin, W.A. *J. Phys. Chem. A* **2006**, 110, 11120.

comparant les conformations adoptées préférentiellement par un analogue du dipeptide alanine et ses analogues comportant une ou deux fluorooléfines.⁶⁹ Ces observations ont ainsi permis de montrer que contrairement aux fluoroalcènes, les conformations du peptide alanine étaient régies par la nature du milieu environnant.

L'ensemble de ces études démontre la qualité du motif fluoroalcène en tant que mime de la liaison peptidique. Ainsi, de nombreux groupes de recherche se sont intéressés à ce mime et ont par conséquent développé différentes voies d'accès aux fluorooléfines. Parmi les nombreuses méthodes mises au point, seules celles permettant l'accès aux mimes de dipeptides seront développées dans la partie suivante.

II.3.2 Etude bibliographique des voies d'accès aux analogues peptidiques $\Psi[\text{CF}=\text{CH}]$

II.3.2.1 Travaux pionniers d'Allmendinger

Les premiers travaux sur la synthèse de fluorooléfines $\Psi[\text{CF}=\text{CH}]$ ont été initiés par le groupe d'Allmendinger qui en 1990, a décrit la préparation de fluoroalcènes appliqués aux mimes Gly- $\Psi[(Z)\text{CF}=\text{CH}]\text{-Gly}$ et Phe- $\Psi[(Z)$ ou $(E)\text{CF}=\text{CH}]\text{-Gly}$.^{70,71}

La première approche décrite par Allmendinger permet l'accès aux mimes de dipeptides de configuration (Z) par transformation du 2,3-dihydrofurane en acétal cyclique en utilisant le procédé de Dehmlow (**Schéma II-8**).⁷² L'acétal est ensuite hydrolysé en milieu acide pour conduire à la formation d'un aldéhyde α,β -insaturé qui est ensuite converti soit en analogue Boc-Gly- $\Psi[(Z)\text{CF}=\text{CH}]\text{-Gly}$ en huit étapes soit en analogue Boc-*rac*Phe- $\Psi[(Z)\text{CF}=\text{CH}]\text{-Gly}$ en cinq étapes.⁷⁰

⁶⁹ Urban, J.J., McKinney, B.E. *J. Phys. Chem. A* **2010**, *114*, 11123.

⁷⁰ Allmendinger, T., Furet, P., Hungerbühler, E. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7279.

⁷¹ Allmendinger, T., Felder, E., Hungerbühler, E. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7301.

⁷² Dehmlow, E.V., Franke, K. *Liebigs. Ann. Chem.* **1979**, 1456.

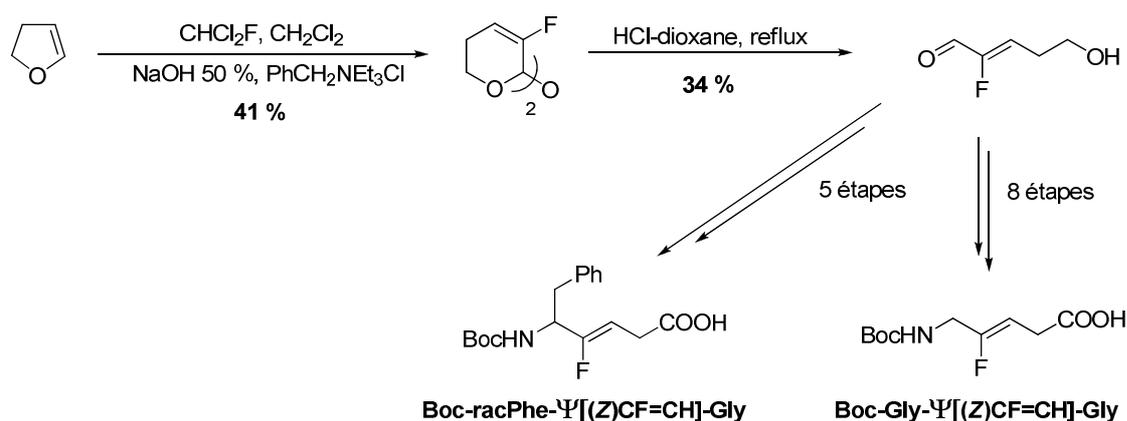


Schéma II-8 : Synthèse des analogues Boc-Gly- $\Psi[(\text{Z})\text{CF}=\text{CH}]\text{-Gly}$ et Boc-*rac*Phe- $\Psi[(\text{Z})\text{CF}=\text{CH}]\text{-Gly}$

Afin de pouvoir étudier l'importance de la configuration relative de la double liaison dans de futures applications biologiques, la synthèse du dipeptide Phe-Gly de configuration (*E*) a également été entreprise. La fluorooléfine de configuration (*E*) est obtenue par une réaction de Wittig-Horner à partir d'un silyloxypropanal qui est ensuite converti en 6 étapes en l'analogue désiré (**Schéma II-9**).

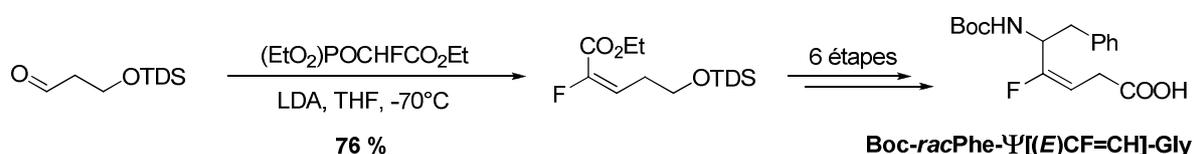
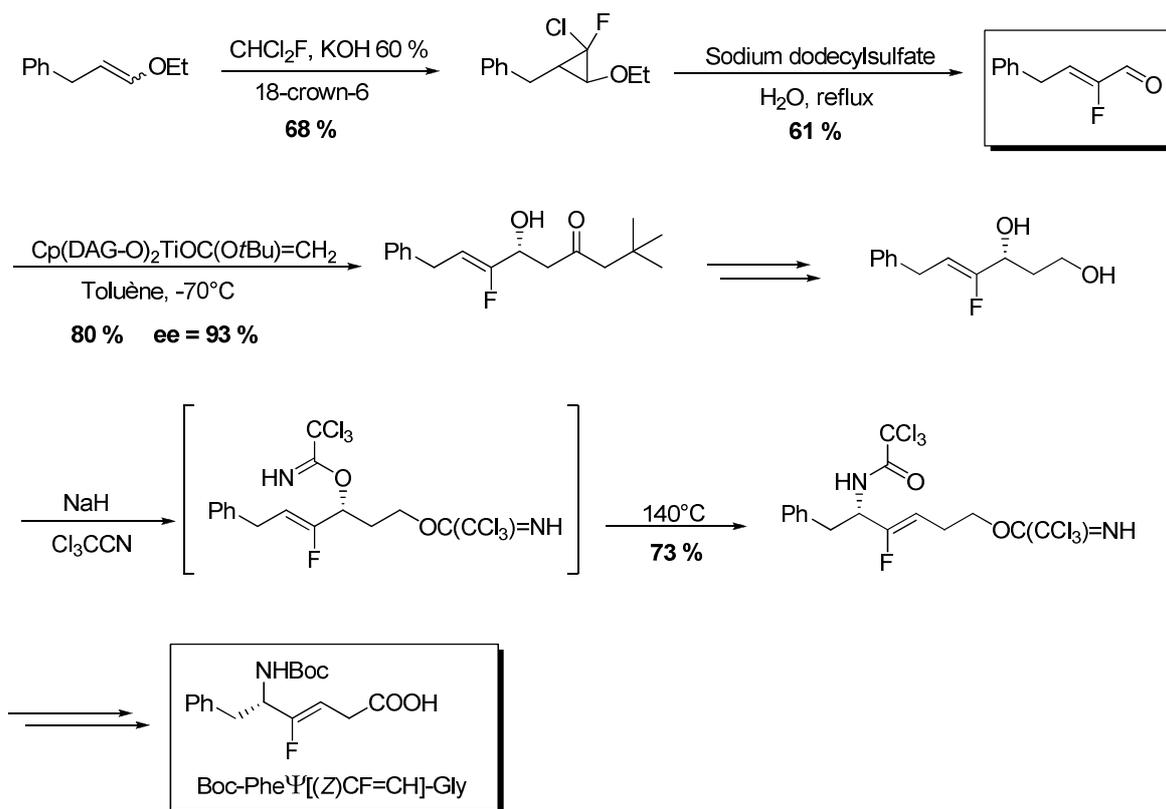


Schéma II-9 : Synthèse de l'analogue Boc-*rac*Phe- $\Psi[(\text{E})\text{CF}=\text{CH}]\text{-Gly}$

En vue d'appliquer cette stratégie à la synthèse de composés biologiquement actifs, Allmendinger a publié une synthèse des deux énantiomères du dipeptide Boc-Phe- $\Psi[(\text{Z})\text{CF}=\text{CH}]\text{-Gly}$ (**Schéma II-10**).⁷¹ Il met en jeu la chlorofluorocyclopropanation d'un éther d'énol suivie d'une solvolèse conduisant à un α -fluoroaldéhyde. Après sept étapes d'aménagement fonctionnel dont une étape clé de réarrangement d'Overman, l'analogue souhaité Boc-Phe- $\Psi[(\text{Z})\text{CF}=\text{CH}]\text{-Gly}$ est alors obtenu.

Schéma II-10 : Synthèse asymétrique de l'analogue Boc-Phe- $\Psi[(\text{Z})\text{CF}=\text{CH}]\text{-Gly}$

Waelchli, quelques années plus tard s'est inspiré des travaux d'Allmendinger pour synthétiser divers pseudopeptides fluorés de manière asymétrique. Les centres asymétriques sont formés par une étape d'aldolisation diastérosélective suivie d'un réarrangement d'Overman du côté *N*-terminal et grâce à l'auxiliaire chiral d'Evans du côté *C*-terminal. (Schéma II-11).⁷³

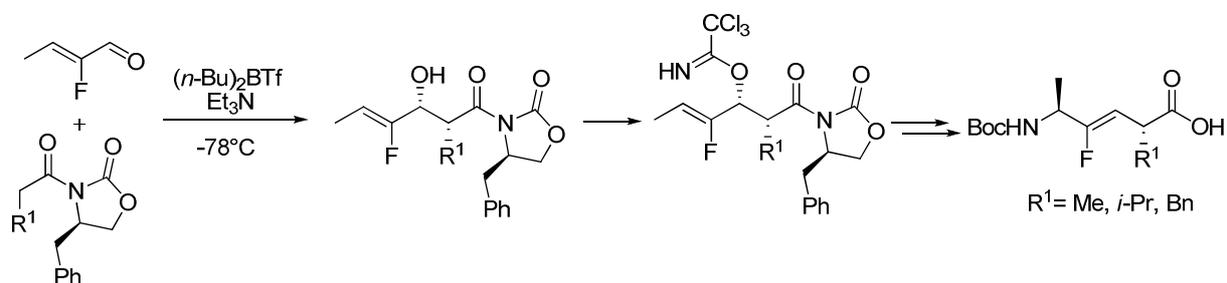


Schéma II-11 : Synthèse de Waelchli

⁷³ Waelchli, R., Gamse, R., Bauer, W., Meigel, H., Lier, E., Feyen, H.M. *Biorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, 6, 1151.

Suite à ces premiers travaux qui sont difficilement généralisables à la synthèse d'autres dipeptides, de nombreux groupes de recherche ont développé des voies d'accès plus simples. Ainsi, deux principales méthodologies de synthèse ont été développées, d'une part des réactions d'oléfination et d'autre part, des réactions de défluoration réductrice.

II.3.2.2 Accès aux fluorooléfines α -fonctionnalisées

Les méthodes classiques d'oléfination ont été exploitées pour conduire à la formation d'esters α -fluoro- α,β -insaturés, précurseurs de pseudopeptides fluorés.

✓ L'aldolisation-crotonisation

En 1995, le groupe de Bartlett réalise la synthèse d'un tripeptide de la forme Cbz-Gly- $\Psi[(Z)\text{CF}=\text{CH}]\text{Leu-Xaa}$ où Xaa représente respectivement les acides aminés glycine, alanine, leucine et phénylalanine ou NH_2 .⁷⁴ La séquence réactionnelle employée met en jeu une réaction d'aldolisation-crotonisation entre un aldéhyde et le fluoroacétate d'éthyle, qui permet l'obtention de l'acrylate fluoré correspondant avec un rendement de 53 % sous forme d'un mélange d'isomère Z/E. Après séparation des deux isomères puis aménagement fonctionnel en cinq étapes, le dipeptide Cbz-Gly- $\Psi[(Z)\text{CF}=\text{CH}]\text{Leu}$ est obtenu (**Schéma II-12**).

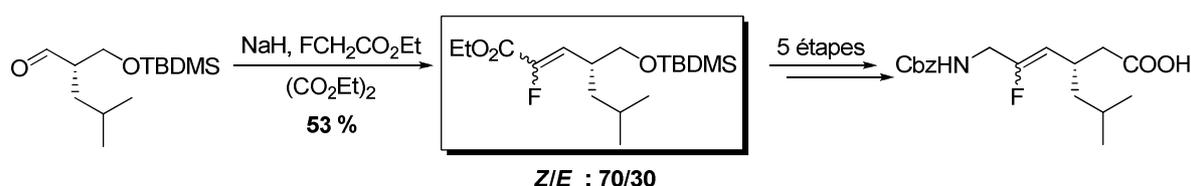


Schéma II-12 : Synthèse du motif fluoroalcène par une séquence aldolisation-crotonisation

Cette synthèse souffre cependant d'une faible sélectivité lors de la formation de la double liaison fluorée ainsi que d'un rendement moyen. D'autres équipes de recherche se sont alors tournées vers d'autres types d'oléfination.

⁷⁴ Bartlett, P.A., Otake, A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3107.

✓ L'oléfination de Peterson

Le groupe de Welch a utilisé la réaction de Peterson pour synthétiser des analogues fluorés de la cyclophiline sous ses configurations (*E*) et (*Z*).⁷⁵ La construction de la fluorooléfine de l'analogue Ala-Gly- $\Psi[\text{CF}=\text{CH}]$ -racPro-Phe est réalisée par réaction de Peterson entre un α -fluoro- α -silylacétate et la 2-hydroxyméthylcyclopentanone pour conduire au mélange d'isomères de fluoroalcènes avec un rendement de 63 % et une sélectivité *Z/E* de 15/85 (Schéma II-13).

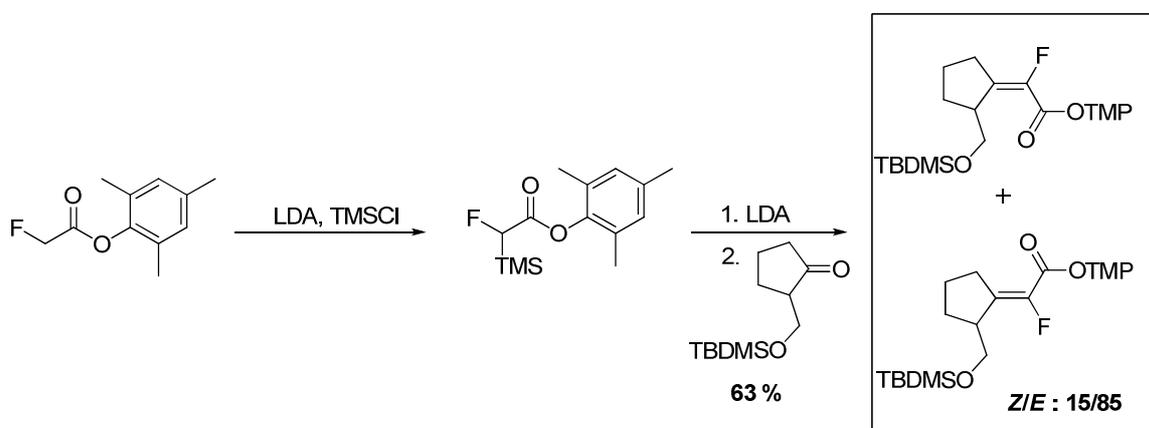


Schéma II-13 : Synthèse du dipeptide Gly- $\Psi[(Z)\text{CF}=\text{C}]$ -Pro *via* la réaction de Peterson

Le térapeptide souhaité a ensuite été obtenu par aménagement fonctionnel et couplage peptidique.

Welch a ensuite décrit la synthèse d'un analogue d'inhibiteur de peptidase (DPP IV) utilisant la même séquence réactionnelle entre un α -fluoro- α -silylacétate et le même dérivé de la cyclopentanone que précédemment.⁷⁶ La réaction d'oléfination conduit alors au précurseur du dipeptide *rac*Ala- $\Psi[(Z)\text{CF}=\text{C}]$ *rac*-Pro avec un rendement de 78 % mais une sélectivité faible *Z/E* de 55/45 (Schéma II-14).

⁷⁵ Boros, L.G., De Corte, B., Gimi, R.H., Welch, J.T., Wu, Y., Handschumacher, R.E. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 6033.

⁷⁶ Welch, T.J., Lin, J. *Tetrahedron* **1996**, 52, 291.

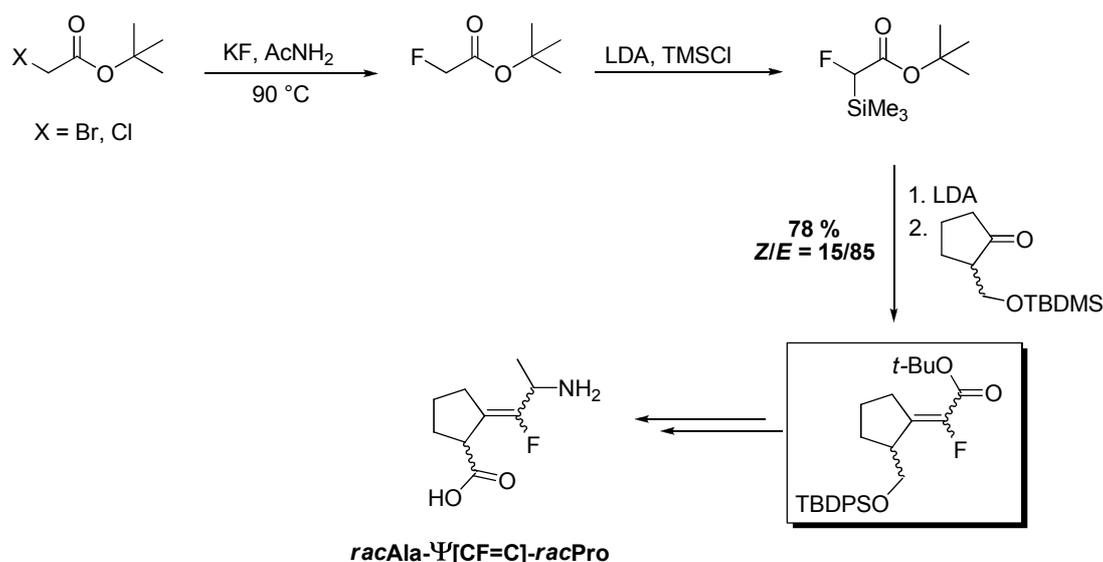


Schéma II-14 : Synthèse de l'analogue Ala-Ψ-[CF=C]-Pro

✓ La réaction de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE)

Une alternative à l'oléfination de Peterson est la réaction d'Horner-Wadsworth-Emmons. Cette réaction met en jeu un phosphonate et un composé carbonylé permettant de générer l'oléfine de configuration (*E*) de manière prépondérante.⁷⁷

Bien que différents groupes de recherche aient précédemment appliqué cette méthodologie à la synthèse de produits fluorés,⁷⁸ le groupe d'Augustyns en 2003 a été le premier à utiliser cette stratégie pour la synthèse de pseudopeptides fluorés.⁷⁹ Il a ainsi décrit en même temps que Welch la synthèse d'analogues d'inhibiteurs de DPP IV par réaction d'Horner-Wadsworth-Emmons entre une cyclopentanone et le 2-fluoro-2-diéthylphosphonoacétate d'éthyle. Le fluoroacrylate, précurseur du dipeptide Gly-Ψ[CF=C]-*racPro* est obtenu avec un rendement de 74 % et une faible sélectivité *Z/E* de 44/56 comparable à celle obtenue par Welch (**Schéma II-15**).

⁷⁷ Wadsworth, W.S., Emmons, W.D. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1733.

⁷⁸ a) Blackburn, G.M., Rashid, A. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 40; b) McCarthy, J.R., Matthews, D.P., Stemerick, D.M., Hubert, E.W., Bey, P., Lippert, B.J., Snyder, R.D., Sunkura, P.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7439.

⁷⁹ Van der Veken, P., Kertsész, I., Senten, K., Haemers, A., Augustyns, K. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6231.

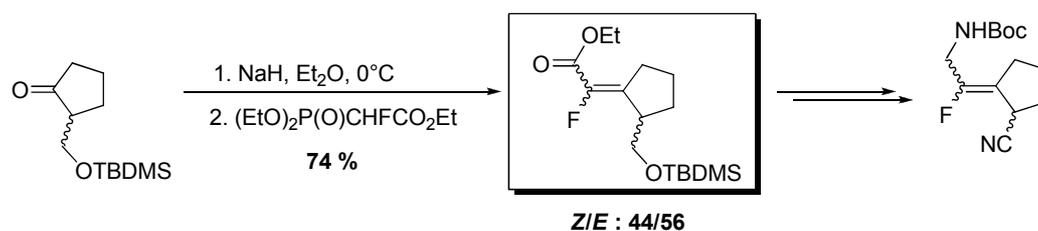


Schéma II-15 : Accès à un inhibiteur de DPP IV via la réaction de HWE

La réaction de Horner-Wadsworth-Emmons a ensuite été étudiée par Sano et Nagao afin d'orienter la sélectivité vers la formation de l'isomère (Z).⁸⁰ Les auteurs ont alors pu montrer que par action du bromure d'isopropylmagnésium sur l'acide 2-fluoro-2-diéthylphosphonacétique, seul l'acrylate de configuration (Z) était formé. Ce résultat s'explique par un contrôle thermodynamique favorisant la formation de la bétaine de même configuration. Au contraire, lorsque la réaction se déroule sous contrôle cinétique, c'est la formation de l'oxaphosphétane opposée qui est favorisée (**Schéma II-16**).

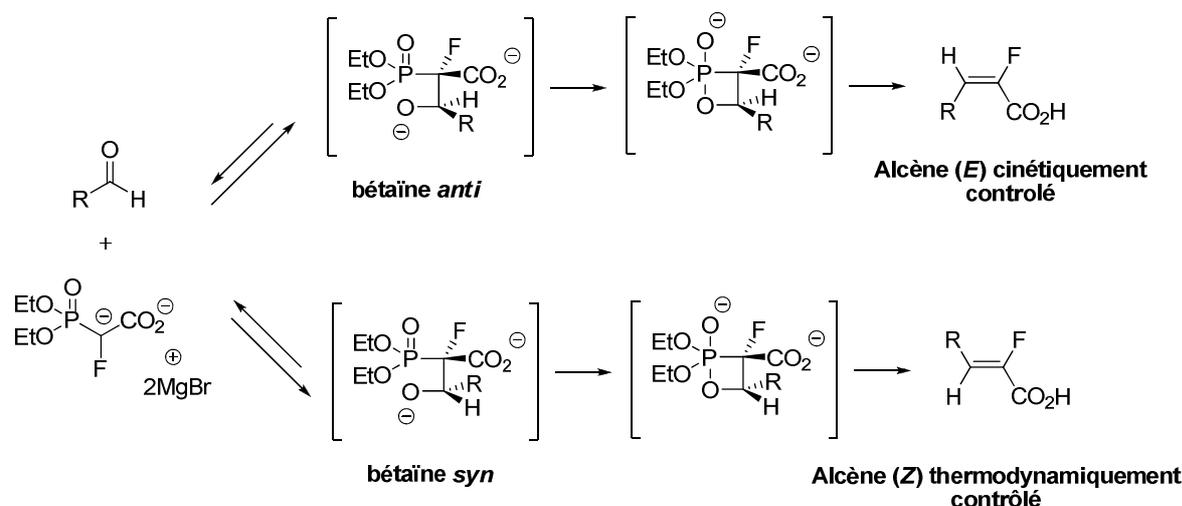


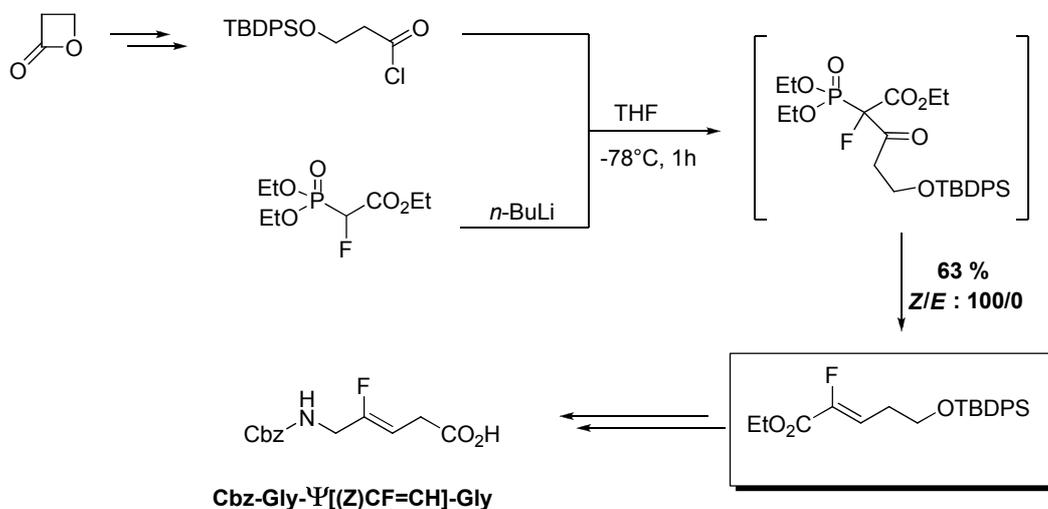
Schéma II-16 : Sélectivité Z et E de la réaction d'Horner-Wadsworth-Emmons

Cette réaction ne conduisant toutefois à de bonnes sélectivités qu'en présence d'aldéhydes aromatiques ou α - β -insaturés, Sano et Nagao ont ensuite développé une réaction tandem de réduction-oléfination pour conduire stéréosélectivement à la formation d'esters α -fluoré- α - β -insaturés de configuration (Z).⁸¹ Cette méthodologie a été appliquée à la synthèse d'un

⁸⁰ Sano, S., Teranishi, R., Nagao, Y. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 9183.

⁸¹ Sano, S., Saito, K., Nagao, Y. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 3987.

pseudopeptide fluoré : le dipeptide Cbz-Gly- $\Psi[(Z)\text{CF}=\text{CH}]$ -Gly (**Schéma II-17**).⁸² Le 2-acyl-2-fluorophosphonoacetate, partenaire de la réaction tandem, est préparé par addition de *n*-BuLi sur le 2-fluoro-2-diéthylphosphonoacetate d'éthyle suivie d'une acylation avec un chlorure d'acide. La formation de la fluorooléfine est ensuite réalisée par réduction-oléfination en présence de NaBH₄ pour conduire au fluoroacrylate souhaité, précurseur du dipeptide Cbz-Gly- $\Psi[(Z)\text{CF}=\text{CH}]$ -Gly, avec un rendement de 63 % et une sélectivité totale (Z/E : 100/0) (**Schéma II-17**).

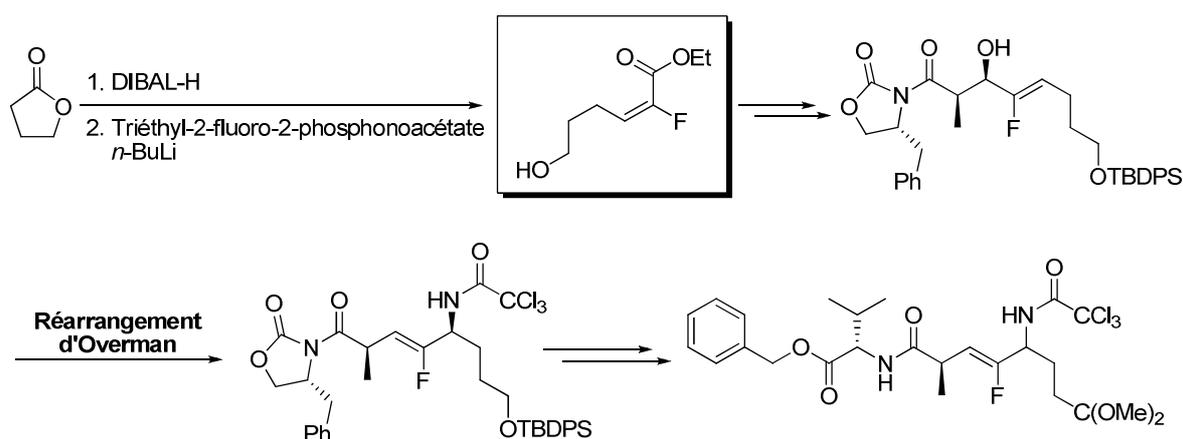


En 2007, Goekjian réalise la synthèse d'un analogue fluoré du dipeptide *N*-acétyl-L-glutamyl-L-alanine mettant en jeu également une réaction d'Horner-Wadsworth-Emmons.⁸³ La stratégie adoptée s'inspire des travaux de Burton qui a décrit la synthèse d'esters α,β -insaturé- α -fluorés à partir d'esters.⁸⁴ La fluorooléfine est formée à partir de la dihydrofuranone en présence de DIBAL-H (réduction *in-situ* de l'ester) et de triéthyl-2-fluoro-2-phosphonoacetate (**Schéma II-18**). Goekjian s'inspire également des travaux de Waelchli utilisant l'auxiliaire chiral d'Evans et le réarrangement d'Overman afin de créer et de contrôler les centres stéréogéniques présents de part et d'autre de la double liaison.⁷³

⁸² Sano, S., Kuroda, Y., Saito, K., Ose, Y., Nagao, Y. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11881.

⁸³ Lamy, C., Hofmann, Parrot-Lopez, H., Goekjian, P. *Tetrahedron Lett.*, **2007**, *48*, 6177.

⁸⁴ Thenappan, A., Burton, D.J. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4639.

Schéma II-18 : Synthèse du dipeptide *N*-acétyl-Glu- Ψ [CF=CH]-Ala

✓ La réaction de Julia-Kocienski

Parallèlement à des travaux sur une variante de la réaction HWE,⁸⁵ le groupe de Lequeux s'est tourné vers l'utilisation de la réaction de Julia-Kocienski modifiée comme alternative à la réaction d'Horner-Wadsworth-Emmons en vue de synthétiser des pseudopeptides fluorés. Un travail préliminaire a tout d'abord été réalisé sur la préparation en une étape de fluoroalkylidènes à partir de fluoroalkylbenzothiazolysulfones et de dérivés carbonyles en présence de *t*-BuOK ou de NaHMDS (**Schéma II-19**).⁸⁶ Cependant, la configuration de la double liaison fluorée n'étant pas contrôlée, un mélange d'isomères de fluoroalcènes est généralement obtenu et la sélectivité dépend de la nature de l'électrophile et de la sulfone.

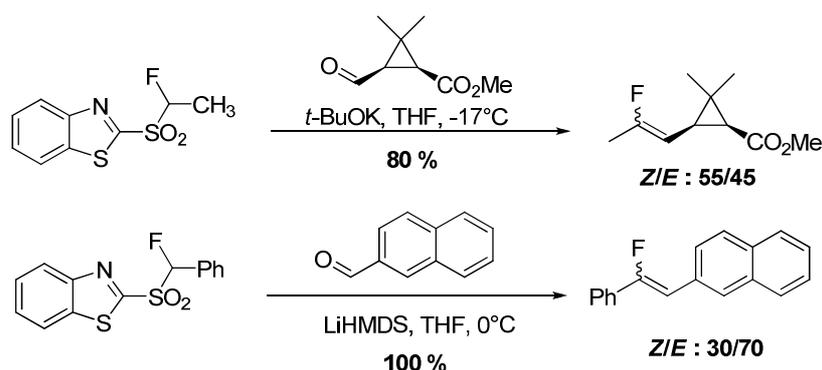


Schéma II-19 : Synthèse de fluoroalkylidènes par réaction de Julia-Kocienski modifiée

⁸⁵ Pfund, E., Masson, S., Vazeux, M., Lequeux, T. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 4670.

⁸⁶ Chevré, D., Lequeux, T., Demoute, J.P., Pazenok, S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 8127.

Cette méthodologie a ensuite été appliquée à la synthèse d'esters α -fluoré- α,β -insaturés et afin de contrôler la géométrie de la double liaison, une version stéréosélective a été récemment développée.⁸⁷ S'inspirant des travaux de Blakemore⁸⁸ et Zajc⁸⁹ les auteurs ont montré que la nature de la base pouvait influencer la configuration de la double liaison et qu'il était possible de préparer très majoritairement l'un ou l'autre des isomères. Ainsi, en présence de DBU, ce sont les fluoroacrylates de configuration (*E*) qui sont majoritairement obtenus alors que les fluoroacrylates de configuration (*Z*) sont isolés lorsque du bromure de magnésium est ajouté (**Schéma II-20**).

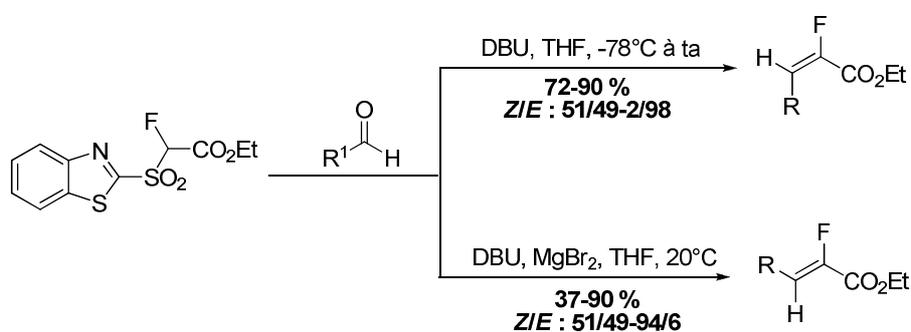


Schéma II-20 : Synthèse stéréosélective des fluoroacrylates par réaction de Julia-Kocienski modifié

Cette réaction est actuellement utilisée par le groupe caennais pour la synthèse convergente de pseudopeptides fluorés.

Les méthodes d'oléfination sont aujourd'hui les méthodes les plus couramment utilisées. Détaillons à présent la réaction de défluoration réductrice.

II.3.2.3 Réaction de défluoration réductrice

La réaction de défluoration réductrice constitue une méthodologie alternative pour accéder aux pseudopeptides fluorés $\Psi[\text{CF}=\text{CH}]$. Développée plus récemment et en parallèle par les groupes japonais d'Otaka/Fujii et de Tagushi, elle permet principalement d'obtenir les fluoroalcènes de configuration (*Z*) et est basée sur une réaction rédox entre des γ,γ -difluoroacrylates et des réactifs organométalliques.

⁸⁷ Pfund, E., Lebargy, C., Rouden, J., Lequeux, T. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7871.

⁸⁸ Blakemore, P.R., Ho, D.K.H., Nap, W.M. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 1365.

⁸⁹ Zajc, B., Kake, S. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4457.

Le groupe d'Otaka et de Fujii a été le premier à décrire la synthèse de γ,γ -difluoroacrylates puis leur monodéfluoration en présence d'un agent réducteur organocuvreux par transfert mono-électronique pour conduire à la formation de fluoroalcènes (*Z*) avec un très bon rendement (96 %) et un parfait contrôle de la géométrie de la double liaison (**Schéma II-21**).⁹⁰

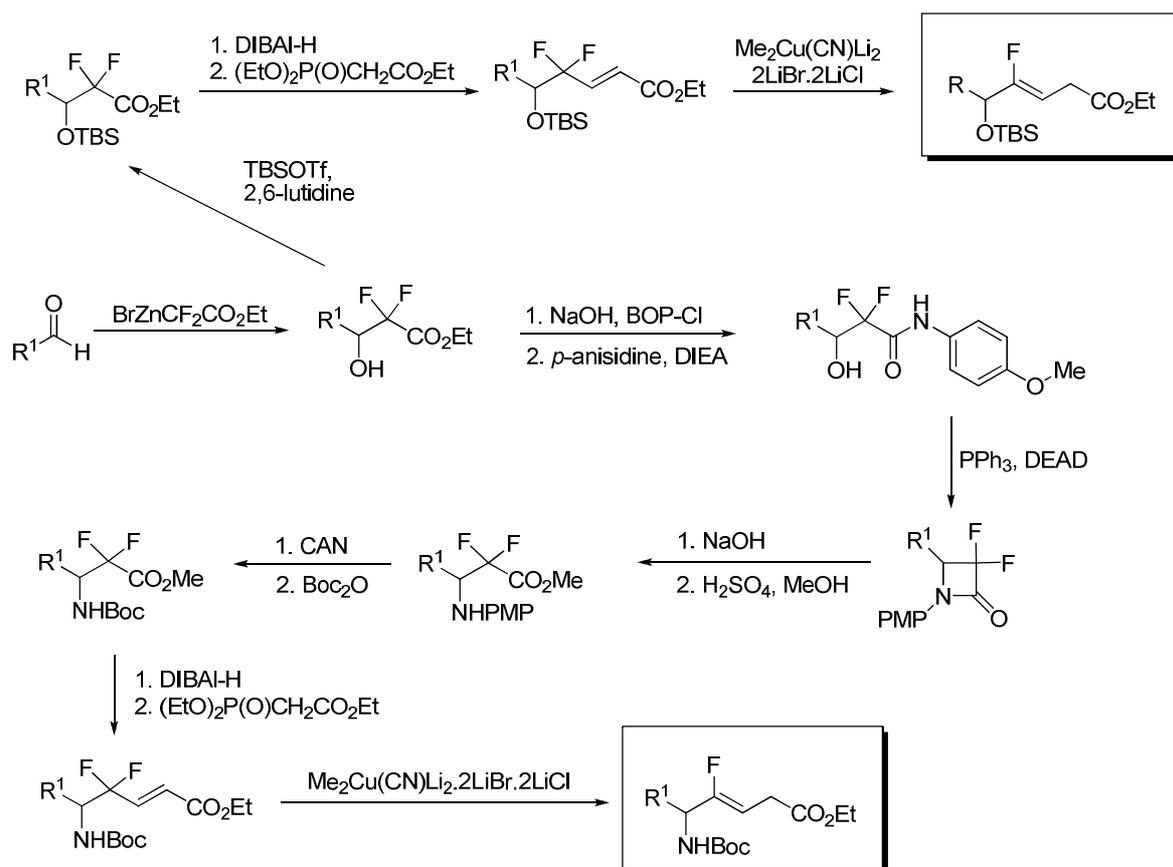
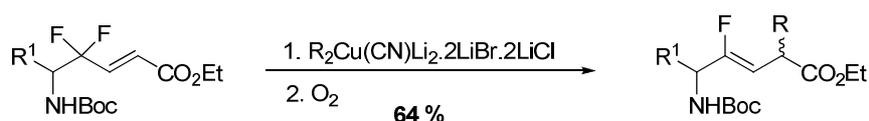


Schéma II-21 : Synthèse des fluoroalcènes (*Z*) par défluoration réductrice

Quelques temps après, une amélioration a été apportée par les mêmes auteurs pour permettre une alkylation racémique en α de la fonction ester par l'utilisation d'une séquence réduction puis oxydation (**Schéma II-22**).⁹¹

⁹⁰ Otaka, A., Watanabe, H., Mitsuyama, E., Yukimasa, A., Tamamura, H., Fujii, N. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 285.

⁹¹ Otaka, A., Watanabe, H., Yukimasa, A., Oishi, S., Tamamura, H., Fujii, N. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 5443

Schéma II-22 : Alkylation de γ,γ -difluoroacrylates

En 2002, le groupe de Tagushi a développé indépendamment une synthèse équivalente sur des composés possédant une fonction hydroxyle et a montré qu'il était aussi possible d'alkyler en α de la fonction ester en présence de trialkylaluminium et d'iodure de cuivre (**Schéma II-23**).⁹² En parallèle, il a démontré qu'en réalisant la réaction avec un cuprate de diméthyle lithium, l'énolate intermédiaire formé pouvait être piégé avec un halogénure d'alkyle.

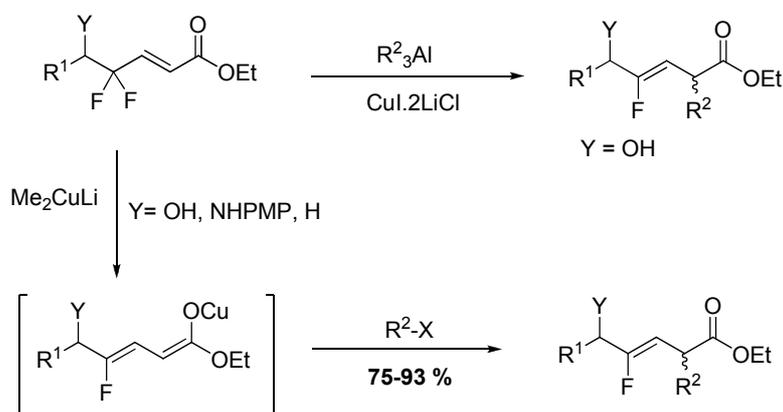


Schéma II-23 : Synthèses développées par Tagushi

Tagushi a ensuite développé une version stéréosélective à partir d'alcools allyliques difluorés et a étudié la fonctionnalisation des (*Z*)-2,5-*syn*-fluoroalcènes obtenus afin de pouvoir aisément synthétiser des composés azotés, précurseurs de mimes peptidiques (**Schéma II-24**).⁹³ Cette stratégie a été appliquée à la synthèse du dipeptide *N*-Boc-Sta- Ψ [CF=CH]-Ala, unité centrale de la Pepstatine, un inhibiteur naturel de protéases.⁹⁴

⁹² Otaka, M., Nakamura, Y., Saito, A., Sato, A., Horikawa, H., Tagushi, T. *Chem. Lett.* **2002**, 28.

⁹³ Okada, M., Nakamura, Y., Saito, A., Sato, A., Horikawa, H., Tagushi, T. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 5845; b) Nakamura, Y., Okada, M., Sato, H., Horikawa, H., Koura, M., Saito, A., Tagushi, T. *Tetrahedron* **2005**, 61, 5741.

⁹⁴ Nakamura, Y., Okada, M., Koura, M., Tojo, M., Saito, A., Sato, A., Tagushi, T. *J. Fluorine Chem.* **2006**, 127, 627.

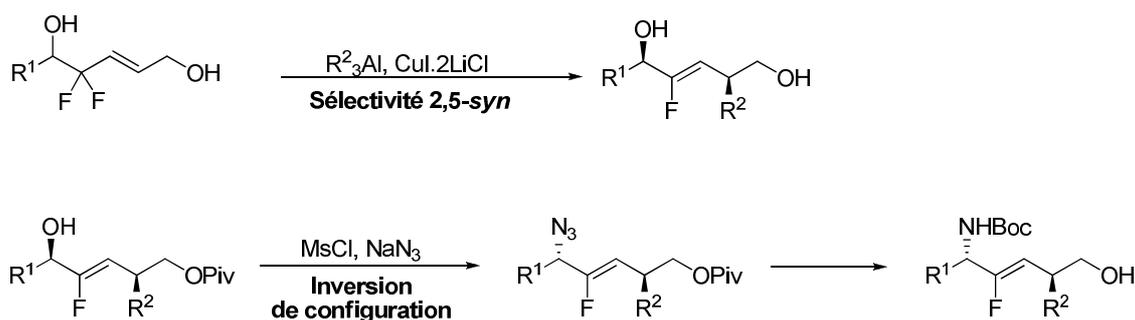
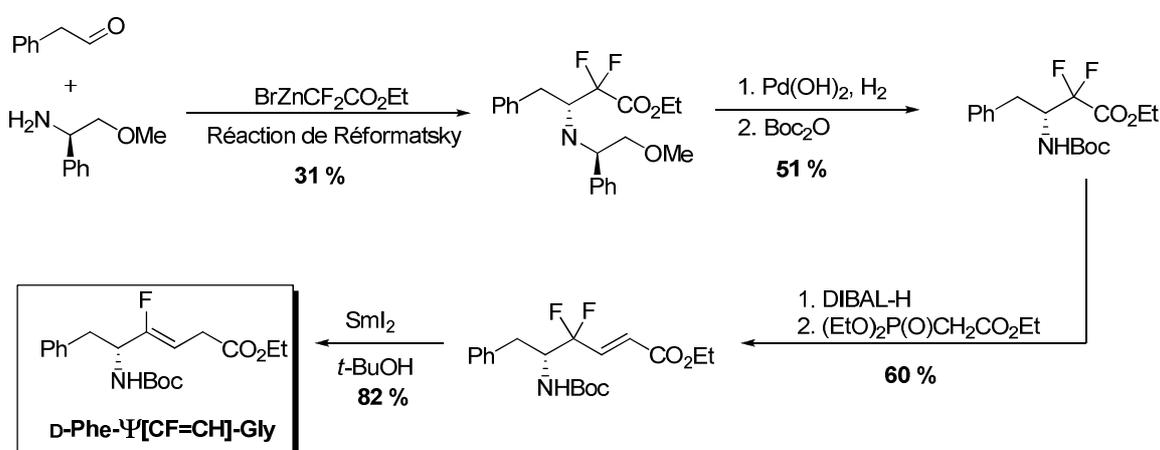


Schéma II-24 : Synthèse stéréosélective et fonctionnalisation

Une alternative à l'utilisation d'organocuprates a été développée par le groupe d'Otaka/Fujii.⁹⁵ Ils décrivent la réduction de γ,γ -difluoroacrylates en présence d'iodure de samarium par deux transferts mono-électroniques successifs et le piégeage de l'intermédiaire formé par différents électrophiles (*t*-BuOH, formaldéhyde...). Cette stratégie a ensuite été appliquée à la synthèse de différents dipeptides fluorés dont le mime *D*-Phe- $\Psi[(Z)\text{CF}=\text{CH}]\text{-Gly}$ (Schéma II-25).

Schéma II-25 : Réduction de γ,γ -difluoroacrylates par SmI_2

En 2006, les mêmes auteurs ont décrit une nouvelle approche synthétique pour la préparation de fluoroalcènes (*E*) en tant qu'isostère *cis*oïde de dipeptide.⁹⁶ Selon la stratégie décrite, le lactame difluoré, obtenu en deux étapes à partir d'un β -aminoester- α,α -difluoré, peut subir une réaction de défluoration réductrice suivie d'une hydrolyse pour conduire au

⁹⁵ Otaka, A., Watanabe, J., Yukimasa, A., Sasaki, Y., Watanabe, H., Kinoshita, T., Oishi, S., Tamamura, H., Fujii, N. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1634.

⁹⁶ Niida, A., Tomita, K., Mizumoto, M., Tanigaki, H., Terada, T., Oishi, S., Otaka, A., Inui, K.-I., Fujii, N. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 613.

dipeptide souhaité (**Schéma II-26**). Les auteurs ont également montré que l'énolate intermédiaire pouvait être piégé par un électrophile autre que l'hydrogène tel que le bromure de benzyle ou l'iodure de méthyle.

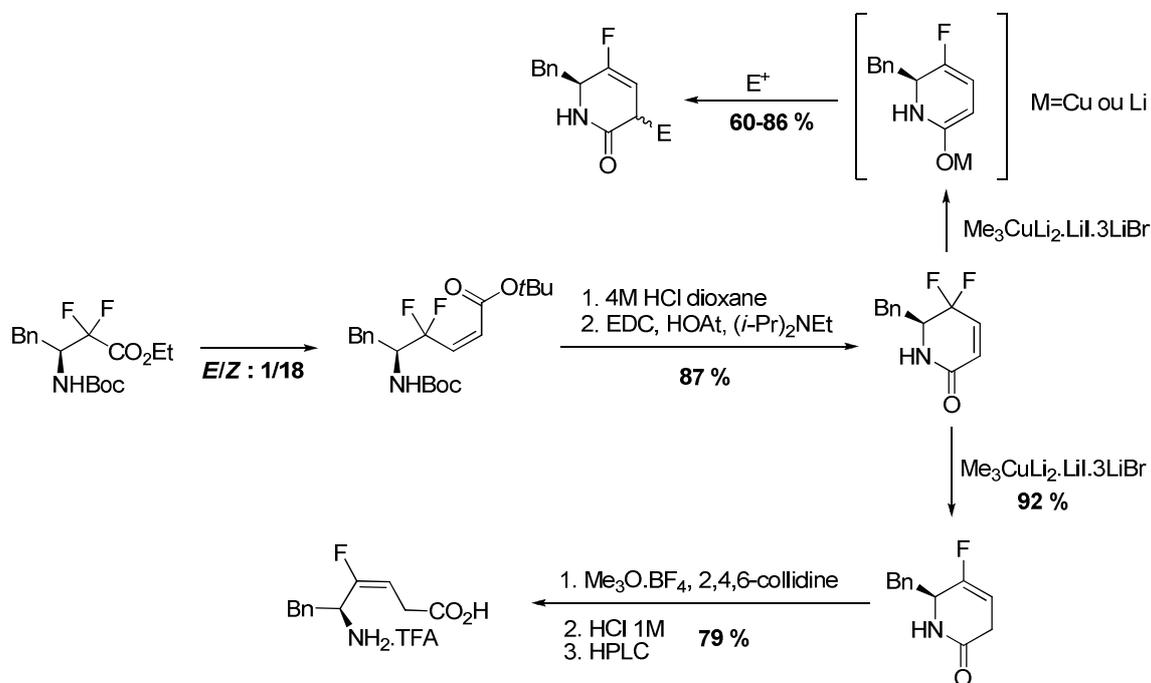


Schéma II-26 : Synthèse de fluoroalcènes (E)

Fujii a ensuite développé une méthodologie efficace permettant une alkylation asymétrique du côté C-terminal du pseudopeptide.⁹⁷ La stratégie de synthèse employée repose sur une alkylation diastéréosélective utilisant la copule d'Oppolzer comme inducteur chiral, effectuée après une séquence réduction-transmétallation (**Schéma II-27**). Cette méthode fournit les produits d'alkylation avec de très bons rendements et de très hautes sélectivités.

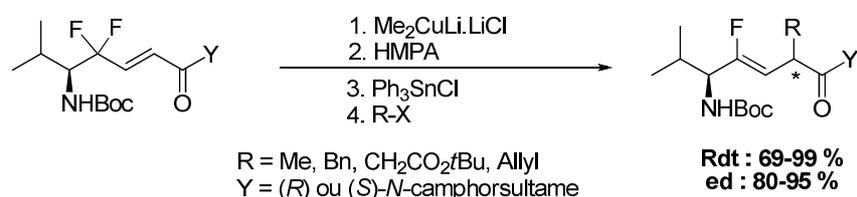


Schéma II-27 : Réaction de défluoruration asymétrique

⁹⁷ Narumi, T., Niida, A., Tomita, K., Oishi, S., Otaka, A., Ohno, H., Fujii, N. *Chem. Commun.* **2006**, 4720.

Les auteurs ont ensuite appliqué cette stratégie à la synthèse du dipeptide Val- $\Psi[(Z)\text{CF}=\text{CH}]$ -Phe-OH dont les centres stéréogéniques de part et d'autre de la double liaison sont contrôlés.

Enfin, très récemment, l'addition de carbènes *N*-hétérocycliques (NHC) ou de cyanure de potassium puis d'une amine sur des enoïlsilanes γ,γ -difluorés ont permis à Otaka et Fujii de développer une nouvelle approche pour la synthèse de pseudopeptides fluorés (**Schéma II-28**).^{98,99}

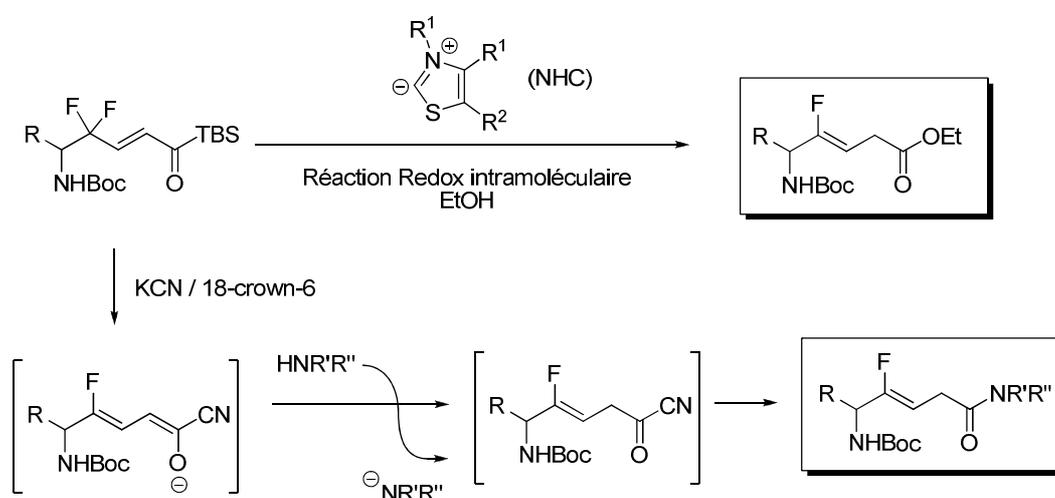


Schéma II-28 : Synthèse de fluoroalcènes (*Z*) par réaction rédox intramoléculaire en présence de NHC ou de KCN

L'ensemble de ces synthèses ont permis l'accès à divers analogues fluorés dont les propriétés biologiques ont été étudiées afin de mesurer l'impact du motif fluorooléfine sur l'activité des mimes de peptides.

II.3.3 Applications biologiques des dipeptides à motif fluorooléfine

Les premières applications biologiques des pseudopeptides fluorées ont été effectuées par Allmendinger en 1990. Après avoir préparé la séquence du dipeptide Phe- $\Psi[\text{CF}=\text{CH}]$ -Gly (voir Schéma II-10), il a synthétisé plusieurs analogues d'un neuropeptide, la substance P, dans lesquels il a incorporé le dipeptide fluoré par synthèse sur phase solide.⁷¹ Des études

⁹⁸ Yamaki, Y., Shigenaga, A., Tomita, K., Narumi, T., Fujii, N., Otaka, A. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3272.

⁹⁹ Yamaki, Y., Shigenaga, A., Li, J., Shimohigashi, Y., Otaka, A. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3278.

d'inhibition de ces analogues avec le récepteur de la substance P ont été réalisées et Allmendinger a ainsi pu montrer que l'analogue 1 était presque aussi actif que la substance P alors que l' IC_{50} de son diastéréoisomère (analogue 2) était 10 fois plus faible (**Figure II-12**).

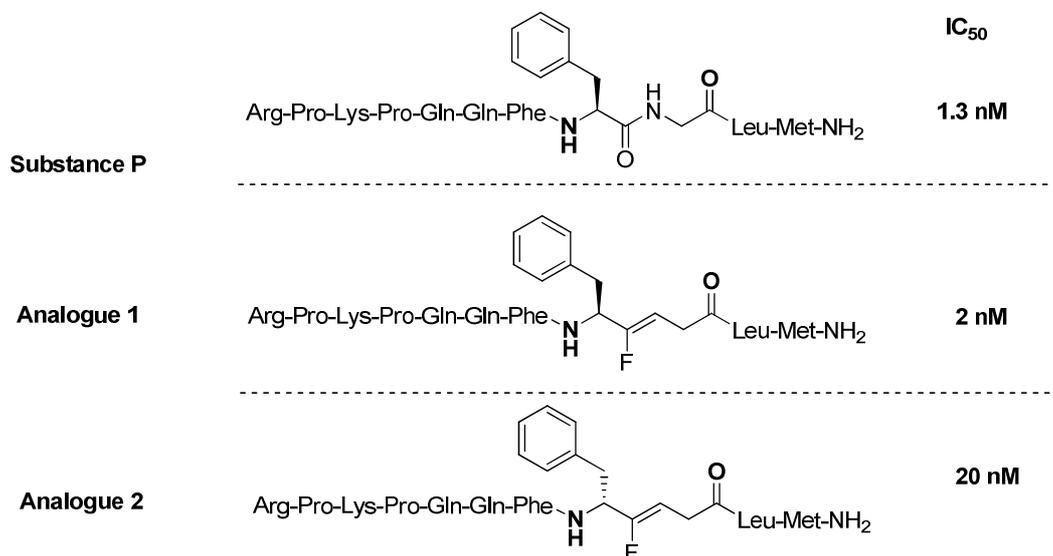
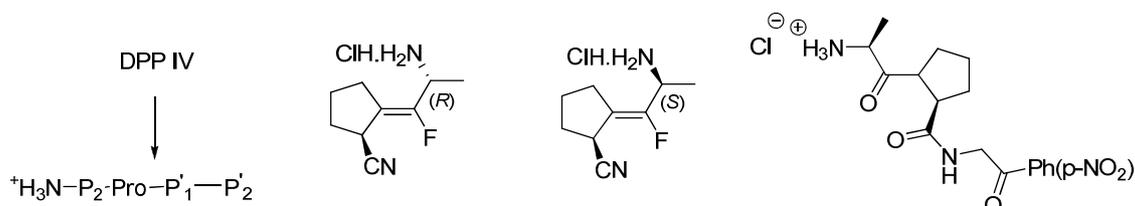


Figure II-12 : Affinité de la substance P et de ses analogues vis à vis de son récepteur

En 1995, Bartlett et Otake, ont également réalisé des études de structure-activité sur des tripeptides fluorés synthétisés par la séquence d'aldolisation-crotonisation (voir Schéma II-12) afin d'évaluer leur inhibition vis-à-vis de la thermolysine, une peptidase à zinc.⁷⁴ Bien que les différents analogues présentent un potentiel d'inhibition modeste ($0,19 \text{ mM} < K_i < 1,8 \text{ mM}$) vis-à-vis de la thermolysine, les auteurs ont montré qu'ils pouvaient être utilisés comme substrat modèle pour des analyses structurales, leurs constantes d'inhibition étant corrélées aux constantes de Michaelis mais indépendantes de la conversion substrat-produit.

A cette même période, le groupe de Welch s'est intéressé aux inhibiteurs potentiels de DPP IV, une enzyme impliquée dans de nombreux processus biologiques et notamment dans la coupure aminoterminal spécifique de polypeptides possédant un résidu alanine ou proline en avant dernière position. Des études ont montré que le DPP IV possédait une préférence conformationnelle pour une liaison amide *trans* entre les deux acides aminés terminaux, ce dernier pouvant être n'importe quel acide aminé. Ainsi, dans le but d'examiner la sélectivité *cis-trans* de cette enzyme, Welch s'est intéressé à des peptides possédant une contrainte

conformationnelle en préparant différents pseudopeptides fluorés de configuration (*Z*). Des études d'affinité et d'inhibition ont ensuite été réalisées et il a été montré que les analogues fluorés possédaient une affinité ainsi qu'un facteur d'inhibition plus importants que le *N*-peptidyl-*O*-acylhydroxylamine, inhibiteur de référence (**Tableau II-2**).¹⁰⁰



Inhibiteur	[I] mM	% Inhibition	
		2 min	30 min
Ala- $\Psi[(Z)\text{CF}=\text{CH}]\text{-Pro-CN (R)}$	1	16 %	22 %
	10	50 %	49 %
Ala- $\Psi[(Z)\text{CF}=\text{CH}]\text{-Pro-CN (S)}$	1	14 %	12 %
	10	47 %	52 %
Ala-Pro-NHO-Bz(4-NO ₂)	1100	29 %	60 %

Tableau II-3 : Inhibition de la DPP IV par des analogues fluorés

Peu de temps après, Augustyns *et al.* ont nuancé les résultats précédents en étudiant le même type de molécules que Welch et en particulier les analogues fluorés Gly- $\Psi[(Z)\text{CF}=\text{CH}]\text{-Pro}$, inhibiteurs potentiels des DDP II et de DPP IV.¹⁰¹ En mesurant l'inhibition de ces molécules et en les comparant à leurs molécules parentes, les auteurs ont pu constater que les résultats d'inhibition sur les DPP IV n'étaient pas satisfaisants contrairement à ceux sur la DPP II où les fluoroalcènes présentaient une inhibition aussi élevée que les peptides natifs ainsi qu'une meilleure solubilité. Afin d'expliquer ces résultats, les auteurs ont pu mettre en évidence le rôle des liaisons hydrogène dont l'importance diffère selon les molécules et leurs modes d'action vis-à-vis de leurs récepteurs. Le rôle de ces liaisons hydrogène dans la stabilité des structures secondaires et par conséquent dans l'activité biologique des molécules a pu également être souligné par les travaux récents de Fujii.¹⁰² En remplaçant certaines liaisons peptidiques au sein d'inhibiteurs anti-HIV par des alcènes de configuration

¹⁰⁰ Zhao, K., Lim, D.S., Funaki, T., Welch, J.T. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 207.

¹⁰¹ Van der Veken, P., Senten, K., Kertész, I., De Meester, I., Lambeir, A.-M., Maes, M.-B., Scharpé, A., Augustyns, K. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 1768.

¹⁰² Oishi, S., Kamitani, H., Kodera, Y., Watanabe, K., Kobayashi, K., Narumi, T., Tomita, K., Ohno, H., Naito, T., Kodama, E., Matsuoka, M., Fujii, N. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 2872.

(*E*) et des fluoroalcènes de configuration (*Z*), Fujii a pu démontrer l'importance des liaisons hydrogène dans la stabilisation de structures secondaires comme les hélices α .

La recherche d'inhibiteurs pour les DPP IV peut être encore illustrée par les travaux d'Edmondson réalisés en 2008.¹⁰³ Celui-ci a développé des analogues fluorés d'inhibiteurs possédant un noyau oxazodiazole et a montré par des études cristallographiques et pharmacocinétiques, que les fluorooléfines étaient de très bons isostères de la liaison amide par augmentation de la biodisponibilité orale des molécules parentes (**Figure II-13**).

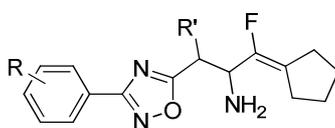


Figure II-13 : Analogue fluoré inhibiteur de DPP IV

Des évaluations biologiques de la fluorooléfine ont également été faites dans le but d'étudier le rôle spécifique de la liaison amide au sein de peptides. C'est le cas de Waelchli qui a synthétisé une série de peptidomimétiques (désoxopeptides et pseudopeptides) de l'hPTH(1-36)-NH₂, une hormone parathyroïdienne, et qui a principalement étudié le rôle du premier dipeptide Val-Ser en modifiant la liaison peptidique par différents isostères.⁷³ Parmi les différents analogues testés, les auteurs ont pu montrer que le fluoroalcène présentait une meilleure activité que le substrat naturel et qu'il engendrait une meilleure stimulation pour la production d'adénylate cyclase constituant ainsi un puissant analogue de l'hormone étudiée.

Afin de réaliser le même type d'étude, Leumann et Hollenstein ont introduit le motif fluorooléfine dans des acides nucléiques peptidiques (PNA) dans le but d'étudier les propriétés d'appariement des bases puriques et pyrimidiques avec l'ADN (**Figure II-14**).¹⁰⁴

¹⁰³ Edmondson, S., Wei, L., Xu, J., Shang, J., Xu, J., Pang, J., Chaudhary, A., Dean, D.C., He, H., Leiting, B., Lyon, K.A., Patel, R.A., Patel, S.B., Scapin, G., Wu, J.K., Beconi, M.G., Thorberry, N.A., Webber, A.E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 2409.

¹⁰⁴ Hollenstein, M. Leumann, C.J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3205.

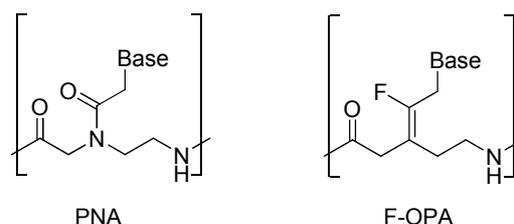


Figure II-14 : Monomères d'acide nucléique natif et modifié

Pour ce faire, des décāmères et des pentadécāmères partiellement ou totalement modifiés par l'incorporation d'une seule liaison peptidique modifiée ou de l'ensemble des liaisons ont été synthétisés et étudiés. Les auteurs ont ainsi montré que la stabilité du complexe formé dépendait fortement du nombre de fluorooléfines et de leurs positions principalement pour les composés totalement fluorés dont l'affinité avec l'ADN était fortement réduite et ce, à cause de la forte hydrophobie du complexe fluoré.

En 2006, le groupe de Fujii a tiré profit des contraintes conformationnelles apportées par les fluorooléfines pour réaliser des études structurales d'un transporteur peptidique PEPT1, une protéine membranaire pour laquelle le mécanisme de reconnaissance n'est pas encore tout à fait élucidé.⁹⁶ Fujii a synthétisé des fluoroalcènes (*E*) et des alcènes (*Z*) et a montré par des études d'inhibition que les composés *trans* présentaient une bonne affinité vis-à-vis du PEPT1 équivalente à celle du peptide parent alors que l'affinité des composés *cis* était 10 fois plus faible que les composés *trans*. Ces données lui ont ainsi permis de conclure que la protéine membranaire reconnaissait par conséquent principalement les conformations *transoïde* des peptides (**Schéma II-29**).

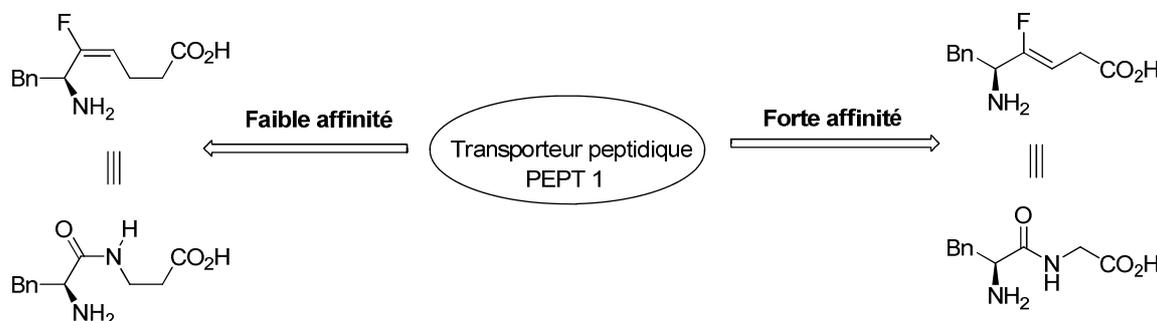


Schéma II-29 : Affinité des alcènes (*Z*) et (*E*) vis-à-vis du PEPT 1

Grâce aux propriétés de l'atome de fluor, les composés contenant des fluorooléfines pourraient être utilisés dans de nombreuses applications biologiques telles que des études d'affinité, de conformation mais également dans le but d'augmenter la biodisponibilité ou encore l'activité biologique. Cependant, à la vue des exemples précédemment évoqués, un nombre limité de publications rapportent ces études biologiques. Ceci s'explique essentiellement par l'absence de méthodes générales de synthèse permettant d'accéder plus aisément à un nombre varié de pseudopeptides fluorés.

II.4 Travaux antérieurs du laboratoire

L'ensemble des études biologiques précédemment évoquées souligne l'intérêt de la fluorooléfine dans les structures peptidiques. Cependant, bien qu'il existe plusieurs méthodes pour permettre la construction de ce motif, aucune de ces synthèses n'est compatible avec la large gamme de dipeptides envisageables.

Dans le cas de l'oléfination, même si la plupart des réactions conduit à de bons résultats en termes de rendement, le contrôle de la sélectivité est cependant souvent faible. D'autre part, la fonctionnalisation des fluoroalcènes synthétisés est difficile. En effet, les réactions d'aldolisation, de HWE ou encore de Peterson donnent accès aux fluoroacrylates correspondants dont la fonctionnalisation n'est pas aisée. Enfin, en combinant l'utilisation de l'auxiliaire chiral d'Evans et l'aldolisation diastéréosélective suivi d'un réarrangement d'Overman, seuls les travaux de Waelchli ont permis de contrôler les centres asymétriques de part et d'autre de la double liaison.

Dans le cas des défluorations réductrices, bien que ces réactions impliquent l'utilisation d'organométalliques et semblent propices aux additions asymétriques d'agents nucléophiles variés, elles sont souvent non-stéréosélectives. D'autre part, ces réactions ne permettent pas une grande variété de substitution en α de l'ester (côté C-terminal) dans le but d'obtenir des analogues de dipeptides. En effet, après migration de la double liaison, les divers intermédiaires obtenus ne peuvent être piégés que par un nombre restreint d'électrophiles : un proton, un méthyle, un *sec*-butyle ou encore un benzyle conduisant respectivement aux mimes de la glycine, de l'alanine, de la leucine et de la phénylalanine.

Ainsi, dans le but de proposer une voie d'accès plus efficace et modulable pour la synthèse de pseudopeptides fluorés variés, une première approche a été développée par notre laboratoire qui, depuis plusieurs années, s'intéresse au motif fluorooléfine comme mime de la liaison peptidique. Cette méthodologie qui permet notamment le contrôle de la chiralité ainsi que la modulation des chaînes latérales du côté *N*-terminal du dipeptide est basée sur le schéma rétrosynthétique suivant (**Schéma II-30**) :

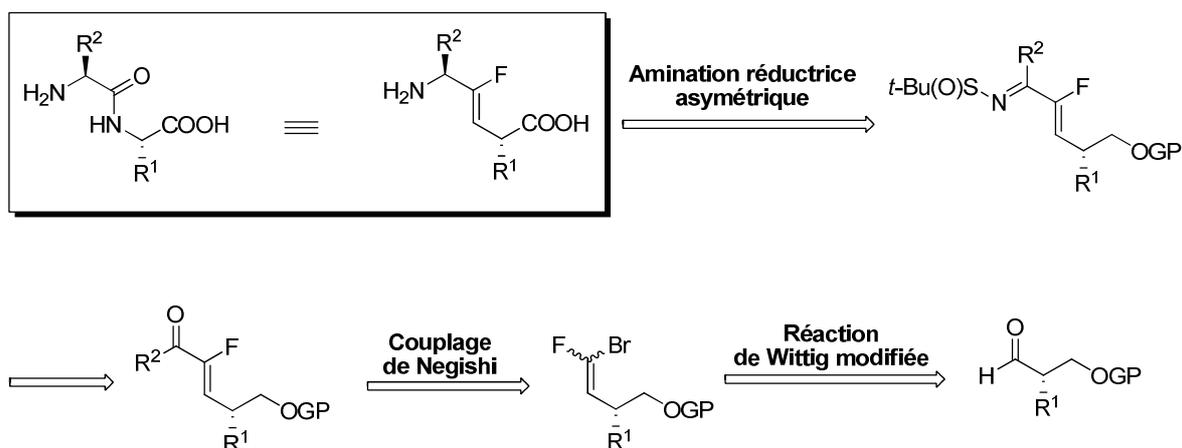


Schéma II-30 : Rétrosynthèse des pseudopeptides fluorés

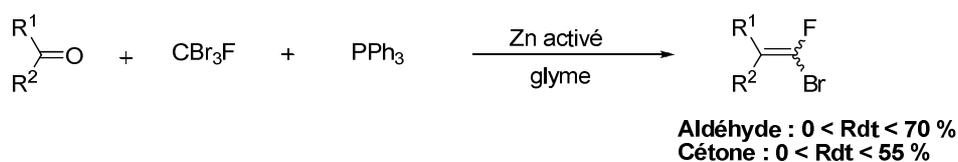
Selon cette stratégie, les analogues de dipeptides de configuration (*Z*) sont obtenus par amination réductrice diastéréosélective d' α -fluoroénones. Celles-ci sont quant à elles obtenues à partir d'une réaction de couplage de Negishi depuis un bromofluoroalcène, lui-même obtenu à partir d'un aldéhyde par une réaction de Wittig modifiée. Il est à noter que l'obtention des analogues de configuration (*E*) est possible en utilisant la même séquence réactionnelle mais en modifiant les conditions opératoires du couplage de Negishi.

II.4.1 Réaction de Wittig modifiée¹⁰⁵

Pour réaliser la première étape de synthèse basée sur une réaction de Wittig modifiée, le laboratoire s'est tout d'abord basé sur les travaux de Burton qui a été le premier à développer cette réaction permettant d'accéder à des composés *gem*-bromofluorés (**Schéma II-31**).¹⁰⁶

¹⁰⁵ Lei, X., Dutheuil, G., Pannecoucke, X., Quirion, J.-C. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2101.

¹⁰⁶ a) Vanderharr, R.W., Burton, D.J., Naeae, D.G. *J. Fluorine Chem.* **1971**, *1*, 381 ; b) Burton, D.J., Yang, Z.-Y., Qui, W. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1641.

Schéma II-31 : Synthèse de *gem*-bromofluorooléfine développée par Burton

Burton a pu montrer que dans ces conditions, l'utilisation du zinc est primordiale car il permet d'accélérer les cinétiques et d'améliorer les rendements de réactions (Schéma II-32).

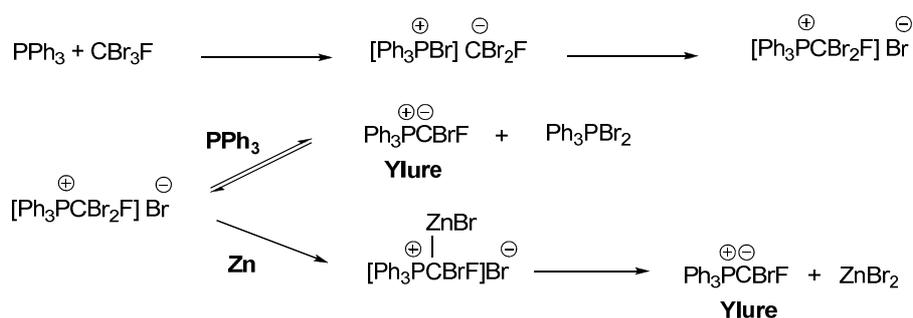
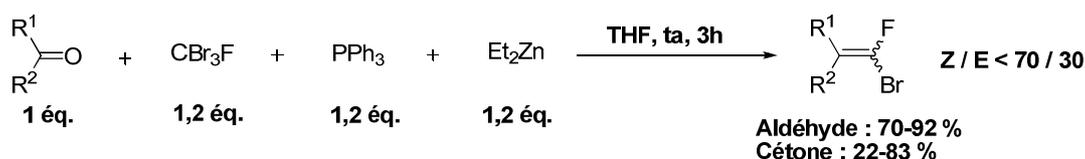


Schéma II-32 : Formation de l'ylure en présence ou en absence de Zinc

Cependant, ces conditions testées au laboratoire sur un substrat modèle, le 3-phénylpropionaldéhyde, n'ont jamais permis de conduire aux bromofluoroalcènes souhaités, y compris en présence d'acides de Lewis. C'est en s'inspirant des travaux d'Hiyama qui a décrit la formation de dérivé carbénoïque de zinc en présence de diéthylzinc, que le laboratoire s'est tourné vers l'utilisation de ce dernier comme nouvel activateur de la réaction.¹⁰⁷

Après un travail d'optimisation, les conditions mises au point par le laboratoire ont permis la synthèse de divers composés *gem*-bromofluoroalcènes à partir de cétones ou d'aldéhydes pouvant posséder des groupes fonctionnels variés (Schéma II-33).¹⁰⁵

Schéma II-33 : Synthèse de *gem*-bromofluoroalcènes en présence de Et₂Zn

¹⁰⁷ Hata T., Kitagawa H., Shimizu M., Hiyama T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2000**, 73, 1691

Après avoir développé un accès efficace aux mélanges d'isomères *Z/E*, le laboratoire s'est naturellement orienté vers l'obtention de chacun des isomères purs. Pour isoler l'isomère (*E*), la différence de réactivité entre les atomes de fluor et de brome a été mise à profit et une réaction de déhydrobromination en présence d'une base forte a été utilisée (**Schéma II-34**).¹⁰⁸

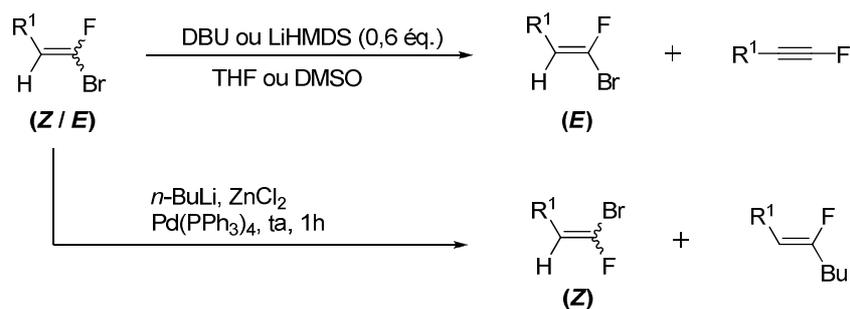


Schéma II-34 : Accès stéréosélectif aux isomères *Z* et *E*

Pour isoler l'isomère (*Z*), le laboratoire s'est de nouveau référé aux travaux de Burton qui a décrit la plus forte réactivité de l'isomère (*E*) par rapport à l'isomère (*Z*) vis-à-vis des couplages pallado-catalysés notamment en fonction de la température du milieu réactionnel.¹⁰⁹ C'est donc en utilisant un couplage de Negishi à température ambiante que le laboratoire a pu obtenir l'isomère souhaité, celui-ci restant inactif aux conditions réactionnelles.

II.4.2 Couplage de Negishi ou réaction sur la liaison C-Br

Suite à la synthèse des *gem*-bromofluoroalcènes, le laboratoire a étudié leur aménagement fonctionnel. Une première méthode de fonctionnalisation en alcools fluoroallyliques par une réaction de Nozaki-Hiyama-Kishi a été développée.¹¹⁰ Cependant, les alcools allyliques obtenus étant peu réactifs et la version asymétrique de cette réaction ne conduisant pas à de bons résultats, notre équipe a ensuite envisagé la conversion des *gem*-bromofluoroalcènes en cétones α -fluorée- α,β -insaturées par couplage de Negishi.¹¹¹

¹⁰⁸ Ratovelomanana, V., Rollin, Y., Gébéhenne, C., Gosmini, C., Perichon, J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4777.

¹⁰⁹ Xu, J., Burton, D.J. *J. Fluorine Chem.* **2001**, *112*, 47.

¹¹⁰ Dutheuil, G., Lei, X., Pannecoucke, X., Quirion, J.-C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1911.

¹¹¹ Dutheuil, G., Paturel, C., Lei, X., Couve-Bonnaire, S., Pannecoucke, X. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4316.

Le mélange d'isomères *Z/E* a été engagé en présence de palladium, de triphénylphosphine et d'un organo-zincique à une température de 10°C. Dans ces conditions, la réaction est hautement stéréospécifique offrant les fluoroénones (*Z*) par réaction exclusive des bromofluorooléfines (*E*) avec d'excellents rendements (**Schéma II-35**). Les fluoroénones de configuration (*E*) sont obtenues en engageant le bromofluoroalcène (*Z*) n'ayant pas réagi précédemment dans des conditions de couplage équivalentes mais à une température plus élevée.

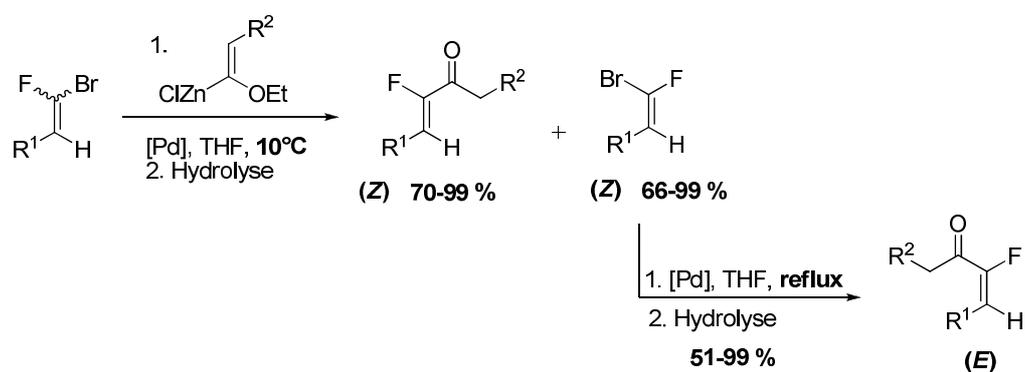


Schéma II-35 : Synthèse des fluoroénones (*Z*) et (*E*) par couplage de Negishi

II.4.3 Amination réductrice asymétrique

Dans le but de synthétiser des analogues de dipeptides, la transformation des cétones insaturées précédemment obtenues en amines primaires allyliques chirales a ensuite été étudiée (**Schéma II-36**).

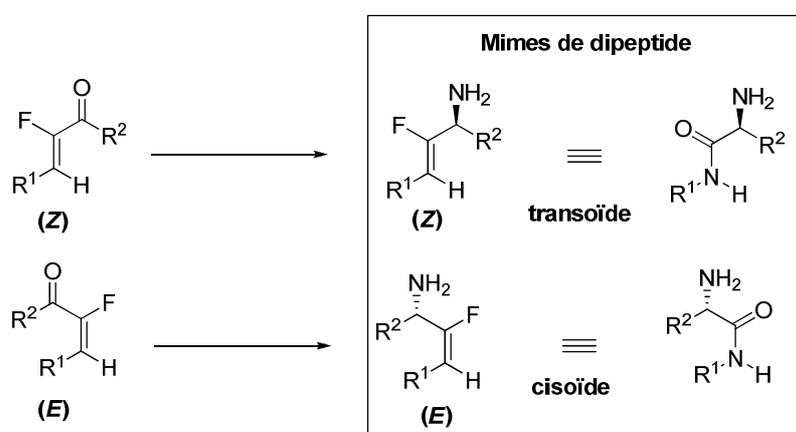


Schéma II-36 : Accès aux mimes de dipeptides

Une étape d'amination réductrice énantiosélective a tout d'abord été envisagée par formation d'un éther d'oxime puis réduction par une oxazaborolidine chirale (**Schéma II-37**).¹¹²

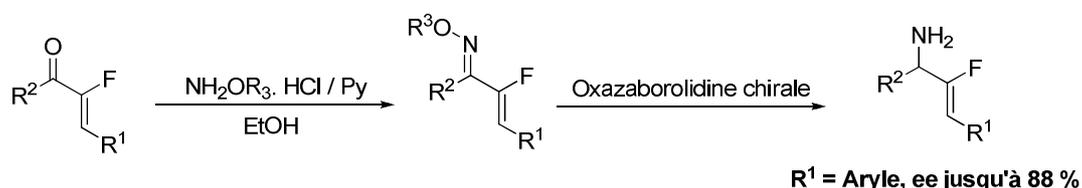


Schéma II-37 : Amination réductrice énantiosélective

Malheureusement, cette réaction n'est pas efficace sur les dérivés aliphatiques ($R^1 = \text{alkyle}$), précurseurs d'analogues dipeptidiques. Le laboratoire s'est ensuite orienté vers le procédé diastéréosélectif utilisant l'auxiliaire chiral d'Ellman, le *tert*-butanesulfinamide.¹¹³

Une procédure en deux étapes impliquant la formation d'une sulfinylimine chirale suivie d'une réduction en présence d'un hydrure métallique a été développée et a ainsi permis de conduire aux composés souhaités avec de très hautes diastéréosélectivités (**Schéma II-38**). De plus, il a pu être démontré qu'il était possible d'inverser totalement la stéréochimie du centre asymétrique créé en fonction de la nature de l'agent réducteur employé.

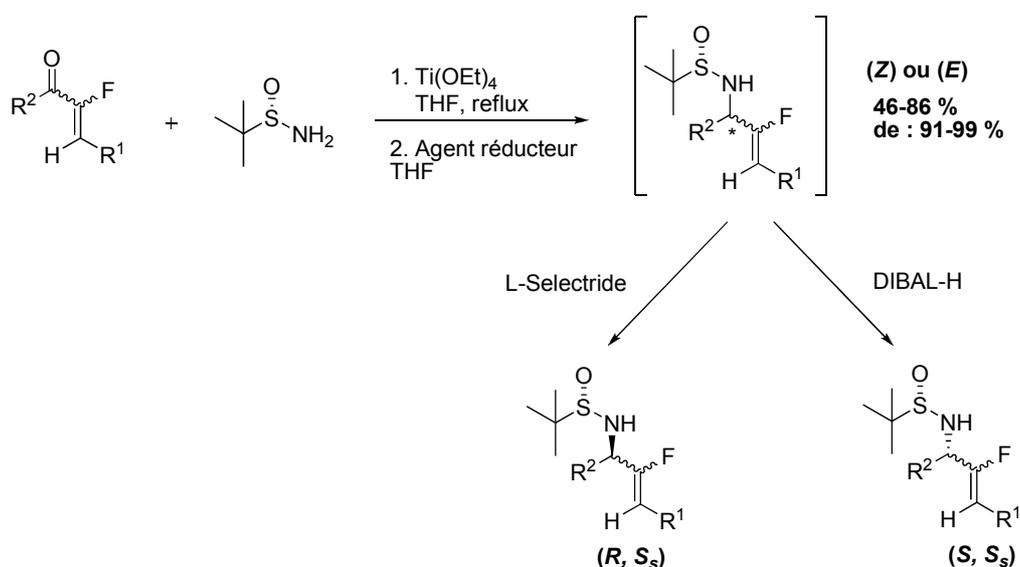


Schéma II-38 : Amination réductrice diastéréosélective

¹¹² Dutheil, G., Bailly, L., Couve-Bonnaire, S., Pannecoucke, X. *J. Fluorine Chem.* **2007**, *128*, 34.

¹¹³ Dutheil, G., Couve-Bonnaire, S., Pannecoucke, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1290.

Se déroulant en un pot, cette réaction s'est révélée être très générale et conduit à de bons résultats quelles que soient la configuration de la double liaison des α -fluoroénones et la nature du groupement R^2 (méthyle ou benzyle) en présence de substrats aromatiques et aliphatiques. De plus, il a été démontré que la présence d'un centre asymétrique supplémentaire en position allylique ne semble pas avoir d'impact sur la réaction.

II.4.4 Application à la synthèse de dipeptides

La construction du squelette pseudopeptidique fluoré étant effectué, quelques étapes d'aménagement fonctionnel dont la déprotection de la copule d'Ellman et l'oxydation de la fonction alcool en acide carboxylique étaient nécessaires pour obtenir les mimes de dipeptides (**Schéma II-39**).

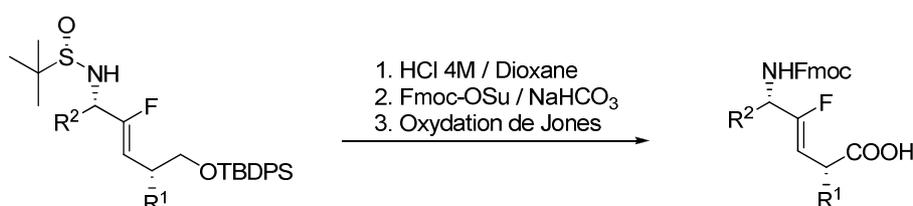


Schéma II-39 : Aménagement fonctionnel pour conduire aux mimes de dipeptides

L'ensemble de ces méthodologies a été appliqué à la synthèse de dipeptides et a permis d'obtenir trois analogues fluorés chiraux : Fmoc-Ala- $\Psi[(Z)CF=CH]$ -Gly, Fmoc-Phe- $\Psi[(Z)CF=CH]$ -Gly et Fmoc-Ala- $\Psi[(Z)CF=CH]$ -Ala (**Figure II-16**).

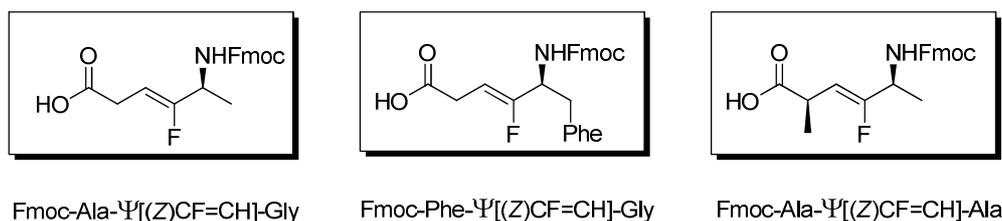


Figure II-15 : Analogues de dipeptides fluorés synthétisés

II.4.5 Limitations

Bien que très novatrice, cette méthodologie présente cependant deux inconvénients. Tout d'abord, la réaction de Wittig modifiée nécessite l'utilisation du tribromofluorométhane,

réactif faisant partie de la famille des halons dont la majorité des composés sont écotoxiques. D'autre part, lors du couplage de Negishi, la modulation du groupement R^2 est limitée par la disponibilité ou l'accès des espèces organozinciques correspondantes, ne permettant de préparer qu'un nombre limité de chaînes latérales de peptides ($R^2 = H$, Alanine ; $R^2 = Ph$, phénylalanine ; $R^2 = 2,3$ -dihydro-1,4-dioxine, sérine) (**Schéma II-40**).

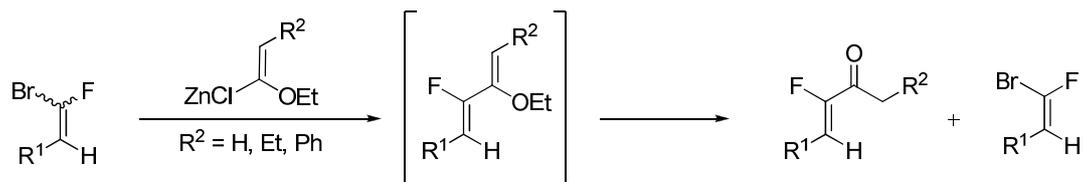


Schéma II-40 : Couplage de Negishi et modulation de la chaîne latérale R^2

Ainsi, dans le but de pallier ces différents problèmes, le laboratoire s'est orienté vers le développement d'une nouvelle approche.

**NOUVELLE APPROCHE POUR LA
SYNTHESE STEREOCONTROLEE
D'ALCENES FLUORES
 α -FONCTIONNALISES**

III. Nouvelle approche pour la synthèse stéréocontrôlée d'alcènes fluorés α -fonctionnalisés

Comme nous l'avons vu précédemment, la première approche développée par le laboratoire n'est pas applicable à l'ensemble des synthèses de dipeptides fluorés. En effet, outre l'emploi du tribromofluorométhane, la modulation du groupement de la chaîne latérale est limitée par l'accès aux éthers d'énols zinciques pour la réaction de Negishi.

Ainsi, dans le but de proposer une voie d'accès plus modulable et plus efficace aux analogues de dipeptides fluorés, le laboratoire a développé une nouvelle méthodologie non plus basée sur une étape clé d'amination réductrice asymétrique mais sur une étape d'addition organométallique diastéréosélective sur des sulfinylimines chirales (**Schéma III-1**). D'autre part, afin d'éviter l'emploi du tribromofluorométhane, la construction de la fluorooléfine est réalisée en présence de dibromofluoroacétate d'éthyle conduisant ainsi à la formation d'alcènes fluorés α -fonctionnalisés sous leurs deux configurations, (*E*) pour les mimes cisoïdes et (*Z*) pour les mimes transoïdes (**Schéma III-1**).

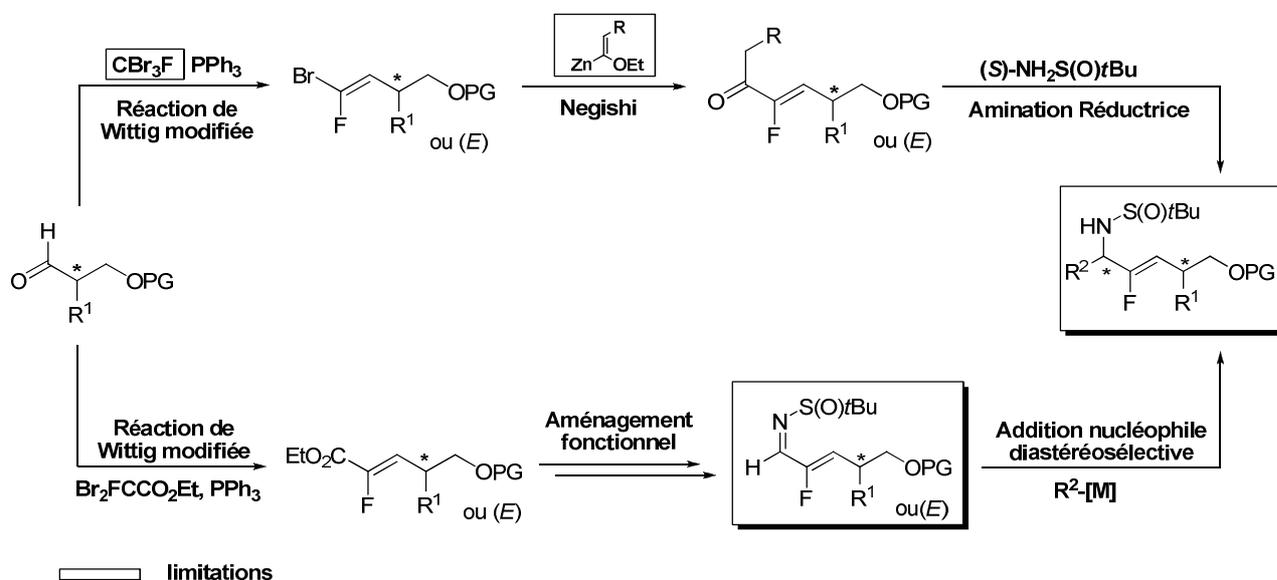


Schéma III-1 : Nouvelle stratégie de synthèse

Pour valider cette nouvelle méthodologie basée sur une réaction d'addition nucléophile diastéréosélective, deux sulfinylimines chirales α,β -insaturées- α -fluorées (**Z**-1 et **Z**-2 de configuration (**Z**) ont été synthétisées. L'addition nucléophile d'espèces organométalliques sur des α -fluoroénimines n'ayant jamais été décrite dans la littérature, cette réaction a été testée sur un substrat aromatique (**Z**-1) et aliphatique (**Z**-2, ce dernier étant un précurseur de mimes dipeptidiques fluorés (**Figure III-1**).

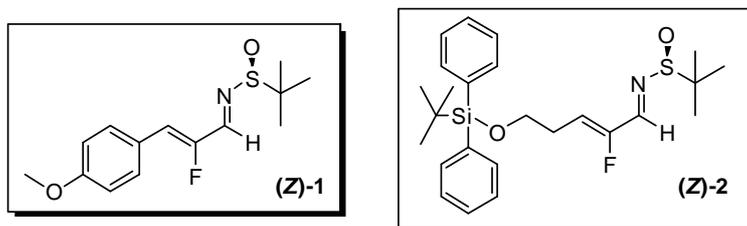


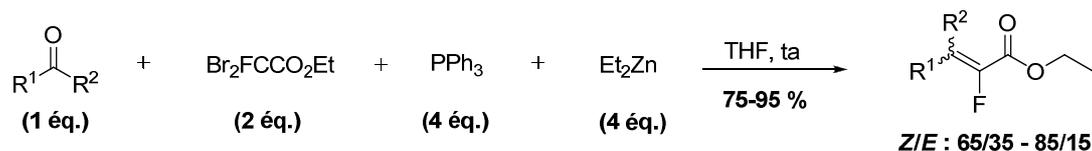
Figure III-1 : Sulfinylimines chirales α,β -insaturées- α -fluorées (**Z**-1) et (**Z**-2)

III.1 Construction stéréosélective du motif fluoroalcène

III.1.1 Résultats antérieurs du laboratoire

Dans le but de synthétiser et d'étudier des dipeptides fluorés sous leurs deux configurations, $\Psi[(Z)CF=CH]$ et $\Psi[(E)CF=CH]$, nous avons choisi d'utiliser les méthodes d'oléfination développées récemment au laboratoire. En effet, suite aux travaux réalisés en 2006 sur la synthèse de composés *gem*-bromofluoroalcènes en présence de diéthylzinc, le laboratoire a étendu cette réaction à la synthèse d' α -fluoroacrylates.¹¹⁴ Après un travail d'optimisation, les conditions mises au point ont alors permis la synthèse de divers fluoroacrylates avec de très bons rendements et des sélectivités variées à partir d'une grande variété d'aldéhydes et de cétones (**Schéma III-2**).

¹¹⁴ Zoute, L., Dutheil, G., Quirion, J.-C., Jubault, P., Pannecoucke, X. *Synthesis* **2006**, *20*, 3409.



$\text{R}^1, \text{R}^2 = \text{H, Alkyle, Aryle}$

Schéma III-2 : Réaction de Wittig modifiée en présence de dibromofluoroacétate d'éthyle

Concernant le mécanisme de cette réaction, il paraît vraisemblable que la première étape soit la réaction entre le diéthylzinc et le dibromofluoroacétate d'éthyle générant le carbenoïde de zinc (**Schéma III-3**). Celui-ci réagit ensuite avec la triphénylphosphine pour former l'ylure intermédiaire sur lequel peut réagir le composé carbonylé.

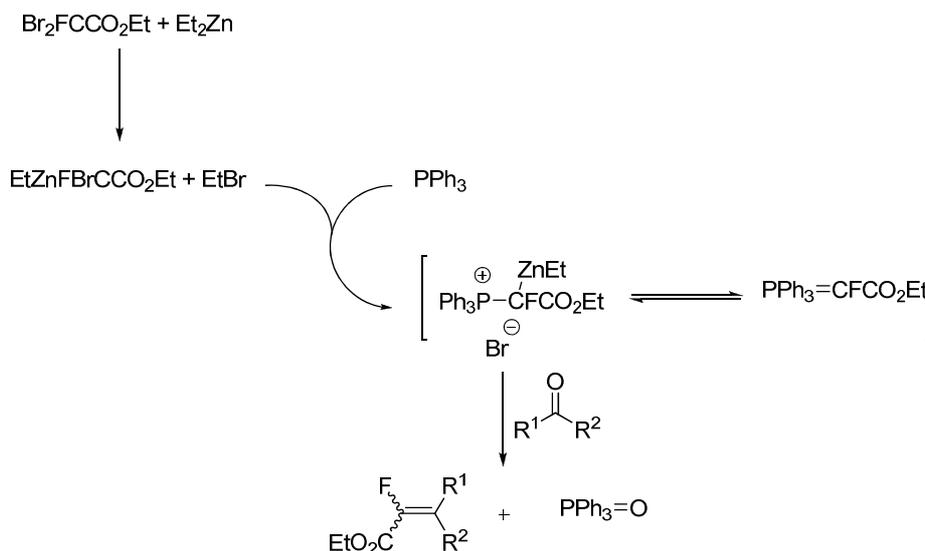


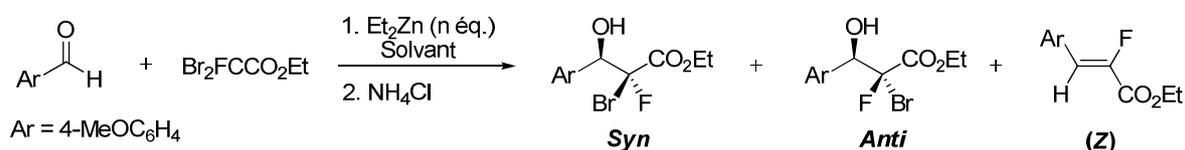
Schéma III-3 : Mécanisme de la réaction de Wittig modifiée avec $\text{Br}_2\text{FCCO}_2\text{Et}$

Afin d'avoir une conversion totale en fluoroacrylate, il est important de noter que l'ordre d'introduction des réactifs est très important et qu'il est aussi nécessaire d'ajouter le composé carbonylé après tous les autres réactifs. En effet, il a pu être observé expérimentalement que si le diéthylzinc était ajouté à une solution contenant l'aldéhyde, la triphénylphosphine et le dibromofluoroacétate d'éthyle, un mélange de 4 composés était identifié ; les 2 diastéréoisomères de la bromhydrine et les 2 isomères des fluoroacrylates (**Figure III-2**).



Figure III-2 : Mélange de fluoroacrylates et de bromhydrines

Dans le but d'améliorer la sélectivité de cette réaction, le laboratoire a ensuite étudié l'action du diéthylzinc et du dibromofluoroacétate d'éthyle sur le *p*-anisaldéhyde en absence de triphénylphosphine. En fonction du nombre d'équivalent de diéthylzinc et de la nature du solvant, la formation des bromhydrines *syn* et *anti* ainsi que la formation du fluoroacrylate de configuration quasi exclusive (*Z*) ont été observées (Tableau III-1).¹¹⁵

Ratio (déterminé par RMN ¹⁹F)

Entrée	Solvant	Rendement (%)	(<i>Z</i>) / (<i>Syn</i> + <i>Anti</i>)	<i>Z/E</i>	<i>Anti/Syn</i>
1	THF ^a	96	0 / 100		45 / 55
2 ^b	THF ^c	51	51 / 49	> 99 / 1	24 / 76
3 ^d	THF ^c	49	56 / 44	96 / 4	25 / 75
4 ^d	THF ^e	40	100 / 0	> 99 / 1	
5 ^f	DCM	84	63 / 37	> 99 / 1	< 1 / 99

[a] Temps de réaction : 2h ; [b] Utilisation de 2 équivalents de Et₂Zn ; [c] Temps de réaction : 3 jours [d] Utilisation de 4 équivalents de Et₂Zn ; [e] Reflux.

Tableau III-1 : Réaction d'oléfination en présence de Et₂Zn et de Br₂FCCO₂Et

L'optimisation des conditions réactionnelles a ensuite permis la formation du fluoroacrylate (*Z*), issu de la forme *anti* de la bromhydrine avec une sélectivité *Z/E* supérieure à 99/1 ainsi que la forme diastéromériquement pure de la bromhydrine *syn* avec un rapport alcène/bromhydrine variable selon les dérivés carbonylés (Schéma III-4).

¹¹⁵ Lemmonier, G., Zoute, L., Dupas, G., Quirion, J.-C. Jubault, P. J. *Org. Chem.* **2009**, 74, 4124.

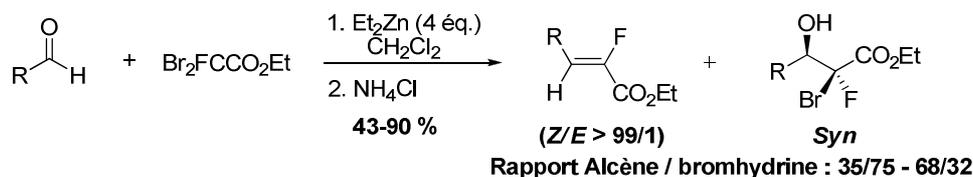


Schéma III-4 : Optimisation des conditions réactionnelles

Il a été suggéré qu'après une première étape d'énolisation du dibromofluoroacétate d'éthyle par le diéthylzinc conduisant à un mélange d'énolates (*E*) et (*Z*), chacun d'entre eux réagit avec l'aldéhyde par l'intermédiaire d'un état de transition de type Zimmerman-Traxler (**Schéma III-5**). Après attaque du diéthylzinc, l'aldolate de zinc issu de l'énolate (*E*), se situe dans des conditions favorables pour subir une réaction d'élimination de type E₂ pour conduire au fluoroacrylate de configuration (*Z*) grâce à l'arrangement antipériplanaire de l'atome de brome et du groupe partant. En ce qui concerne l'aldolate de zinc issu de l'énolate (*Z*), l'atome de brome et le groupe partant ne se situent pas dans un arrangement antipériplanaire ce qui ne permet pas la réaction d'élimination. Bien qu'un changement de conformation puisse s'opérer de manière à rendre l'élimination possible, la présence d'interactions stériques déstabilise l'intermédiaire nouvellement formé et la formation du fluoroacrylate de configuration (*E*) n'est pas observée.

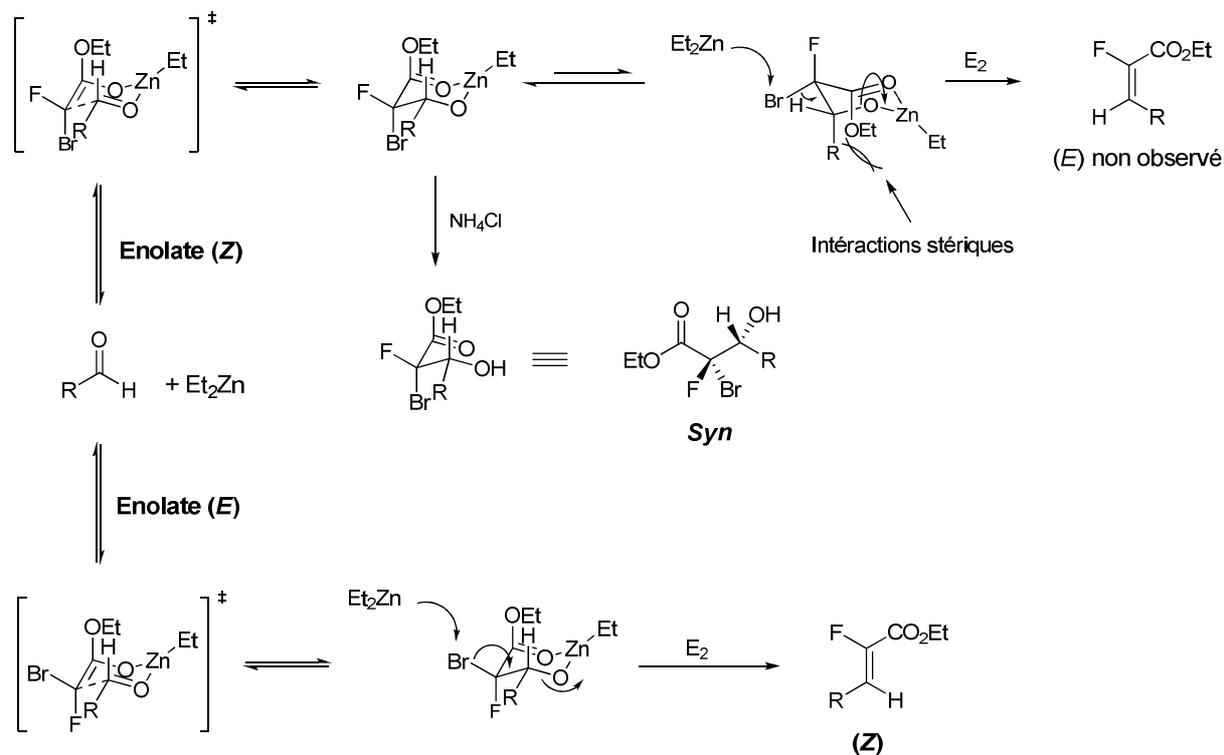


Schéma III-5 : Mécanisme de l'oléfination

III.1.2 Application à la synthèse des précurseurs des substrats modèles

La formation des fluoroacrylates de configuration (Z) a été réalisée *via* la méthode d'oléfination sans utilisation de triphénylphosphine. Le fluoroacrylate **(Z)-3**, précurseur du substrat aromatique **(Z)-1** peut être directement obtenu par réaction de Wittig sur le *p*-anisaldéhyde avec une sélectivité **(Z)-3**/**(syn)-4** de 63/37 et un rendement de 38% (Schéma III-6).

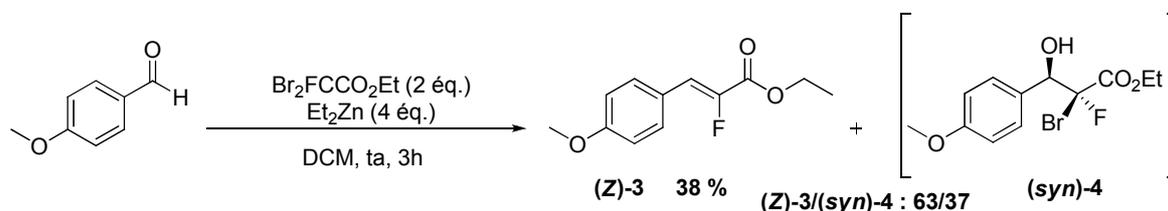


Schéma III-6 : Synthèse du fluoroacrylate aromatique (Z)-3

Le fluoroacrylate aliphatique est quant à lui obtenu en trois étapes à partir du 1,3-propanediol (**Schéma III-7**). Ce dernier est tout d'abord mono protégé en présence de chlorure de *tert*-butyldiphenylsilyle puis la fonction alcool restante est oxydée en présence d'IBX pour conduire à l'aldéhyde **6**. Celui-ci est ensuite converti en fluoroacrylate (**Z**)-**7** avec une sélectivité (**Z**)-**7**/**(syn)**-**8** de 85/15 et un rendement isolé en (**Z**)-**7** de 60 %.

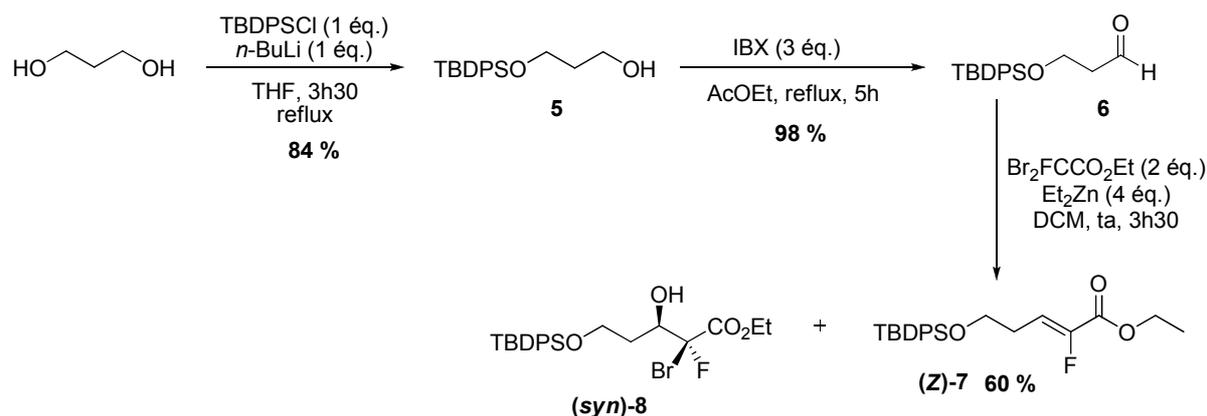


Schéma III-7 : Synthèse du fluoroacrylate (**Z**)-**7**

III.2 Addition diastéréosélective de nucléophiles carbonés du côté *N*-terminal

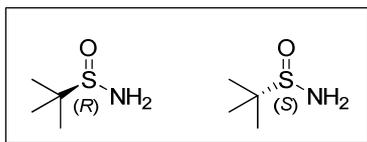
L'addition diastéréosélective de nucléophiles carbonés et en particulier d'espèces organométalliques sur une sulfinylimine chirale constitue l'étape clé de notre méthodologie de synthèse. En effet, elle devrait nous permettre d'introduire un nombre varié de chaînes latérales du côté *N*-terminal tout en contrôlant la chiralité du centre asymétrique créé. Pour ce faire, il a été envisagé d'utiliser les sulfonamides d'Ellman comme auxiliaires chiraux.

III.2.1 L'auxiliaire chiral d'Ellman : le *tert*-butanesulfonamide

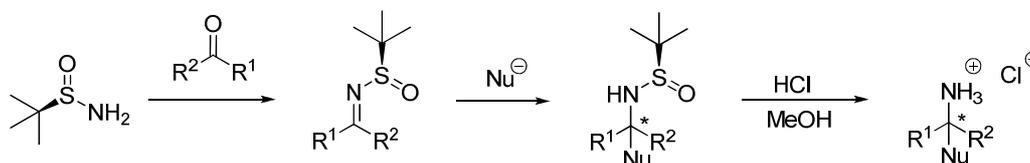
III.2.1.1 Présentation

Le *tert*-butanesulfonamide développé en 1997 par le groupe d'Ellman est un auxiliaire chiral très utilisé pour la synthèse asymétrique d'une très large gamme d'amines (**Figure III-3**).¹¹⁶

¹¹⁶ Robak, M.T., Herbage, A., Ellman, J. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 3600.

Figure III-3 : *Tert*-butanesulfinamides (*R*) et (*S*)

Disponible sous forme d'un solide cristallin, ce réactif peut être directement et facilement condensé sur des aldéhydes et des cétones variés avec de très bons rendements et conduit à la formation de *N-tert*-butanesulfinylimines. D'autre part, ces imines possèdent un fort caractère électrophile et favorisent l'addition de divers nucléophiles pour former des sulfinamides de manière diastéréosélective avec des rendements élevés. Enfin, l'élimination de la copule peut être effectuée très aisément par action de méthanol et d'acide chlorhydrique dans divers solvants secs pour conduire aux amines correspondantes sous forme de chlorhydrates, récupérés quantitativement, après précipitation dans un solvant étheré (Schéma III-8).

Schéma III-8 : Synthèse d'amines à partir de *tert*-butanesulfinylimine

III.2.1.2 Synthèse du *tert*-butanesulfinamide

Commercialisé tout d'abord sous sa forme racémique, ce n'est qu'à la fin des années 1990 que le groupe d'Ellman a décrit les premières synthèses asymétriques du *tert*-butanesulfinamide.¹¹⁷ Basée sur une étape d'oxydation catalytique asymétrique du di-*tert*-butyldisulfure suivie d'une addition d'amidure de lithium, cette première approche ne donnait accès qu'à l'auxiliaire chirale de configuration *R*. En effet, le ligand **A** utilisé, dérivé du *tert*-leucinol de configuration *S* n'était uniquement disponible à un prix raisonnable sous cette configuration, son énantiomère *R* était beaucoup plus onéreux (Schéma III-9).

¹¹⁷ a) Liu, G., Cogan, D.A., Ellman, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9913; b) Cogan, D.A., Liu, G., Kim, K., Backes, B.J., Ellman, J.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8011.

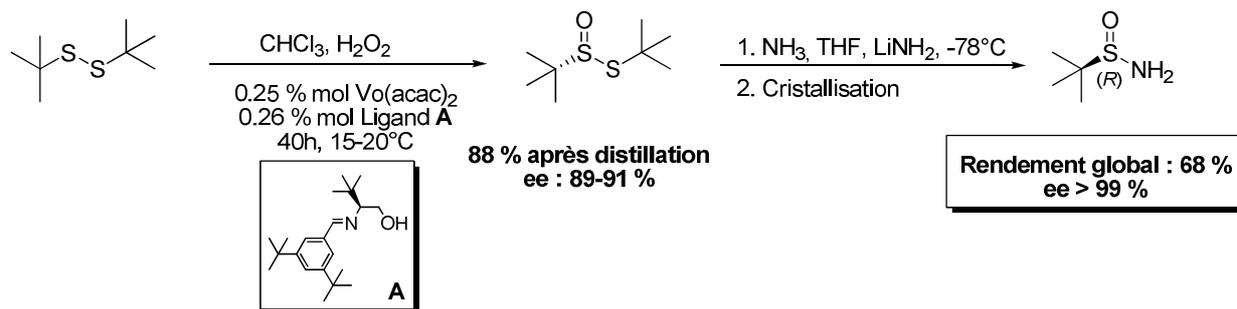


Schéma III-9 : Synthèse du *tert*-butanesulfinamide

Bien que l'excès énantiomérique après cristallisation soit très élevé et que le rendement global de la réaction soit satisfaisant, ces conditions ne permettaient pas la production de l'auxiliaire chiral à très grande échelle. En effet, l'étape d'oxydation se déroule en milieu biphasique du à l'utilisation de chloroforme et d'eau et le ligand employé est onéreux. Afin d'améliorer cette étape, Ellman a décrit en 2003 une synthèse permettant de travailler à l'échelle du kilogramme voire de la tonne.¹¹⁸ Pour ce faire, le chloroforme a été remplacé par l'acétone afin de rendre le milieu homogène et le ligand **A** a été remplacé par le ligand **B** préparé à partir du 1-amino-2-indanol disponible plus facilement sous forme de ses 2 énantiomères. Dans ces conditions le di-*tert*-butyl disulfure mono oxydé peut être engagé dans la seconde étape sans purification et, après cristallisation, l'auxiliaire chiral à très haute pureté énantiomérique est obtenu avec un rendement global de 70 % (Schéma III-10).

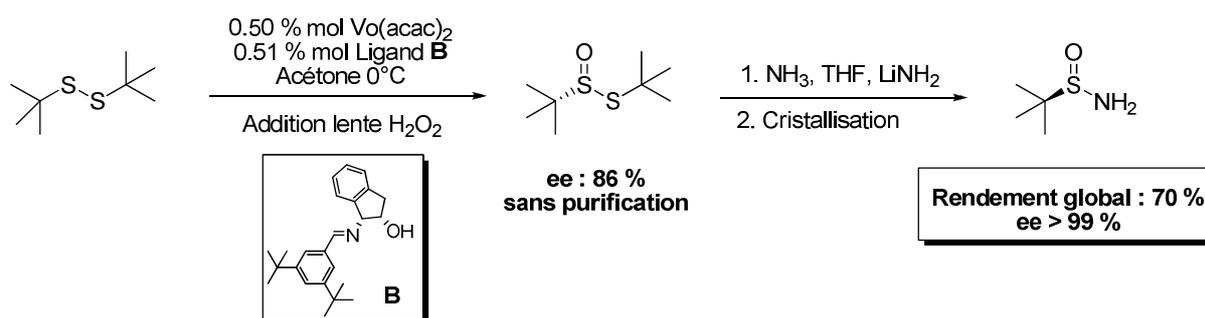


Schéma III-10 : Amélioration de la synthèse du *tert*-butanesulfinamide

Cet auxiliaire peut ensuite être condensé sur des composés carbonylés pour conduire aux imines chirales qui pourront être fonctionnalisées par addition de nucléophiles.

¹¹⁸ Weix, D.J., Ellman, J.A. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1317.

III.2.2 Synthèse des *N*-*tert*-butanesulfinylimines

Les *N*-*tert*-butanesulfinylimines sont obtenues par condensation de l'auxiliaire chiral sur des aldéhydes et des cétones en présence d'un agent déshydratant ou d'un acide de Lewis. La condensation de la copule sur les aldéhydes est généralement effectuée en présence de sulfate de cuivre et conduit à d'excellents rendements (**Schéma III-11**). Cette condensation sur les cétones est cependant plus difficile et les rendements obtenus sont en effet souvent plus faibles que dans le cas des aldéhydes et requiert l'emploi du tétraéthoxyde de titane (IV).

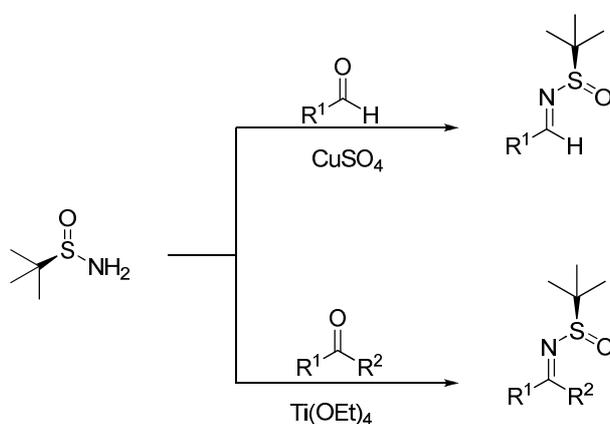


Schéma III-11 : Condensation du *tert*-butanesulfinamide d'Ellman

- **Application à la synthèse des substrats modèles (Z)-1 et (Z)-2**

La synthèse des substrats modèles **(Z)-1** et **(Z)-2** nécessite préalablement la conversion des fluoroacrylates **(Z)-3** et **(Z)-7** en aldéhydes α -fluorés- α - β -insaturés **(Z)-10** et **(Z)-12** sur lesquels pourra être condensée la copule chirale.

Pour le substrat aromatique, la fonction ester est réduite en présence d'un excès de LiBH_4 et l'alcool obtenu **(Z)-9** est oxydé en présence d'IBX, réactif préalablement synthétisé au laboratoire selon la procédure de Santagostino pour conduire à l'aldéhyde **(Z)-10**.¹¹⁹ L'étape de condensation du (*S*)-*tert*-butanesulfinamide peut alors être réalisée pour conduire au substrat modèle aromatique **(Z)-1** (**Schéma III-12**). L'emploi du sulfate de cuivre conduisant à

¹¹⁹ Frigerio, M., Santagostino, M., Sputore, S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4537.

de moins bons résultats dans notre cas, nous avons choisi d'utiliser le tétraéthoxyde de titane pour former la *N*-*tert*-butanesulfinylimine (**Z**-1) avec un très bon rendement et un bon excès diastéréoisomérique, le second diastéréoisomère (configuration *cis* de l'imine) n'étant pas détectable en RMN du fluor.

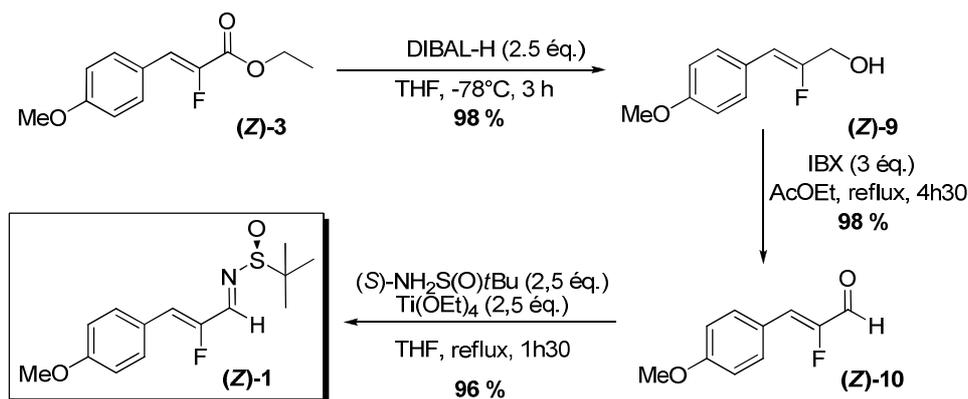


Schéma III-12 : Synthèse du substrat modèle (**Z**-1)

De façon similaire, le fluoroacrylate aliphatique (**Z**-7) est converti en sulfinylimine (**Z**-2) (**Schéma III-13**). Seule l'étape de réduction diffère où l'agent réducteur utilisé est LiBH_4 (l'emploi du LiAlH_4 en présence du substrat aromatique conduisait à une réaction secondaire de défluoration partielle).

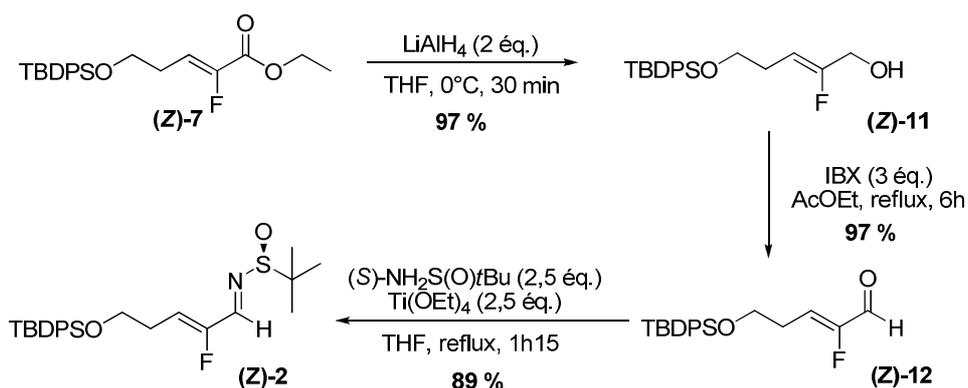


Schéma III-13 : Synthèse du substrat modèle (**Z**-2)

Les *N*-*tert*-butanesulfinylimines (**Z**-1) et (**Z**-2) obtenues sont très stables et peuvent être conservées plusieurs semaines à température ambiante. Elles sont purifiées sur colonne de silice et isolées avant d'être engagées dans une étape clé d'addition nucléophile

d'organométalliques permettant l'introduction asymétrique de la chaîne latérale du côté *N*-terminal.

Les organométalliques ne sont pas les seuls nucléophiles à pouvoir être additionnés sur une sulfinylimine. En effet, ces entités hautement réactives peuvent réagir en présence de nombreux autres nucléophiles et par voie de conséquence, il est possible d'aboutir à une grande variété d'amines.

III.2.3 Addition nucléophile sur les *N*-*tert*-butanesulfinylimines

Les principales additions de nucléophiles sur des *N*-*tert*-butylsulfinylimines sont résumées dans le schéma ci-dessous (**Schéma III-14**).¹¹⁶

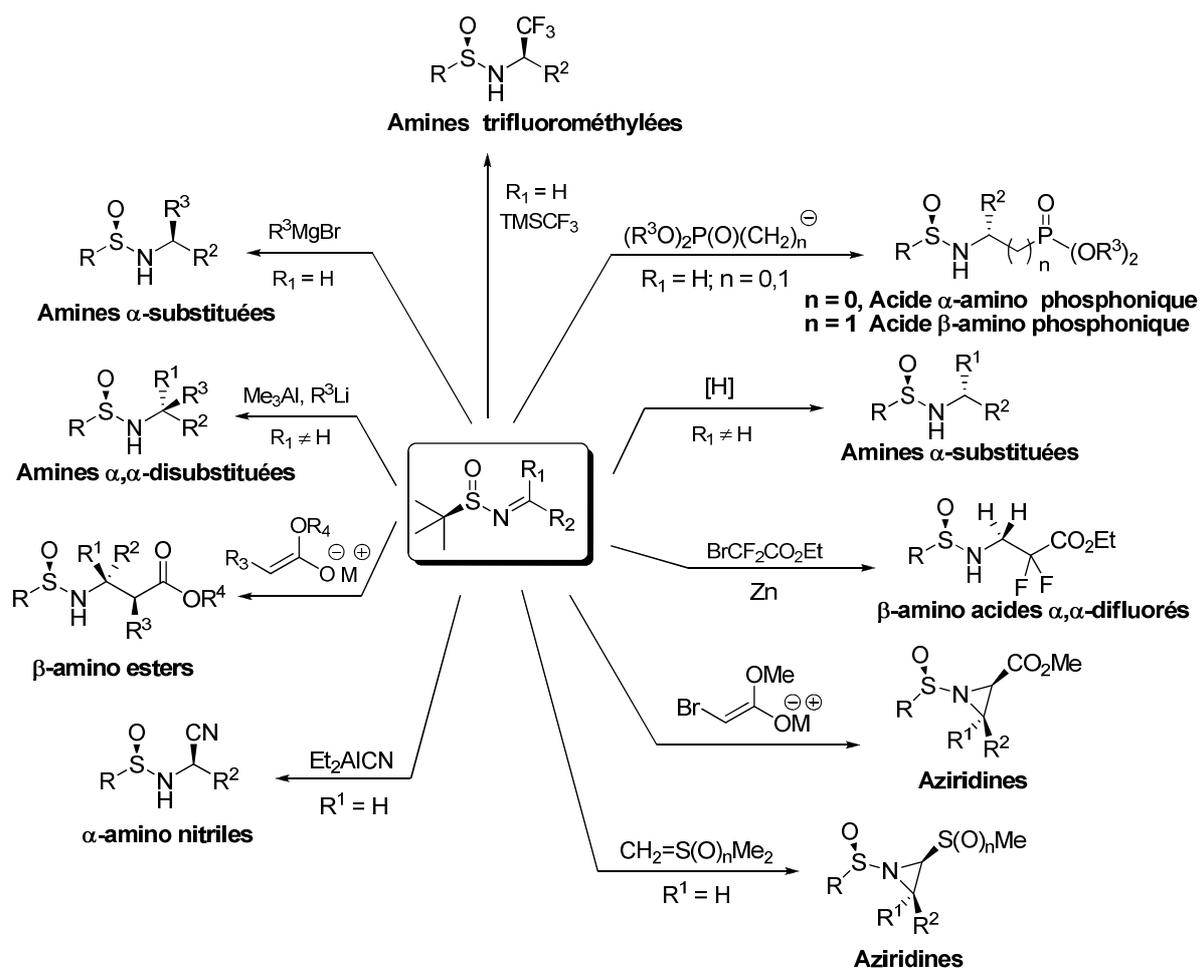


Schéma III-14 : Principales amines obtenues par addition nucléophile

Après coupure de l'auxiliaire chirale, l'addition d'espèces organométalliques sur des *N*-*tert*-butanesulfinylimines peut conduire à la synthèse d'amines fonctionnalisées très variées. Elle permet notamment l'introduction de nombreux substituants tels les groupements méthyle, éthyle, *iso*-propyle, aryle, benzyle, vinyle ou encore allyle.

III.2.4 Addition d'espèces organométalliques

III.2.4.1 Bibliographie

Dans la continuité de ses travaux sur la synthèse du *N*-*tert*-butanesulfinamide, Ellman a été le premier à rapporter l'addition d'organométalliques sur des *N*-*tert*-butanesulfinylimines en étudiant tout d'abord l'addition des organomagnésiens.¹²⁰ Par addition de ces derniers sur de simples imines, Ellman a montré que ce type d'organométalliques pouvait être introduit avec une importante diastéréosélectivité et de très bons rendements conduisant après clivage de la copule, à des amines énantiomériquement pures. (Figure III-4).

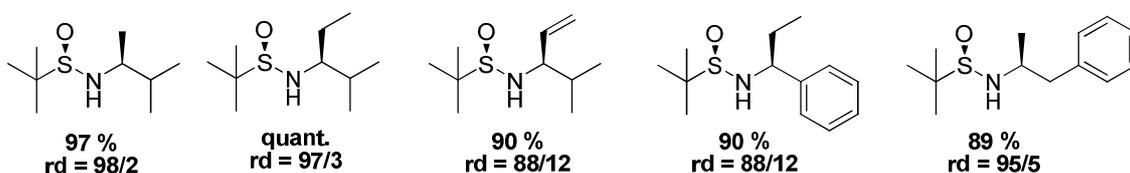


Figure III-4 : Synthèse de sulfinamides par addition d'organomagnésiens

A la suite de ces travaux, les additions nucléophiles d'organomagnésiens sur des sulfinylimines ont connu un important essor et cette méthodologie a été appliquée à la synthèse asymétrique de nombreuses amines aliphatiques et aromatiques. On peut ainsi citer l'addition nucléophile d'arylmagnésiens développée par le groupe de Senanayake pour la synthèse de la (*S*)-cétirizine hydrochlorée (Zyrtec®) utilisée pour le traitement contre les allergies (Schéma III-15).¹²¹

¹²⁰ Cogan, D.A., Liu, G., Ellman, J. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8883.

¹²¹ Pflum, D.A., Krishnamurthy, D., Han, Z., Wald, S.A. Senanayake, C.H. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 923.

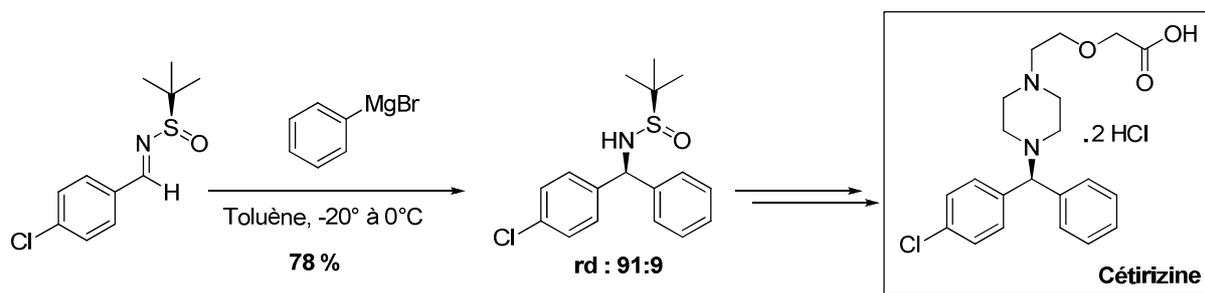


Schéma III-15 : Synthèse de la Cétirizine par addition d'aryl Grignard

L'addition d'organomagnésiens a également été validée sur des imines plus complexes. On peut citer les travaux de Kuduk sur des imines à noyau pyridinique¹²² et ceux de Hashmi sur des imines à noyau furanique (Figure III-5).¹²³

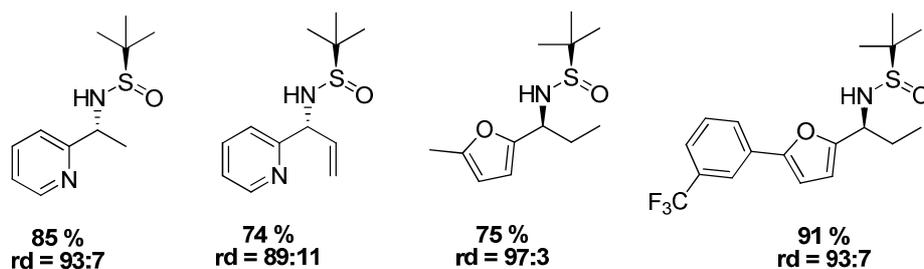


Figure III-5 : Additions de Grignards sur des imines pyridiniques et furaniques

En 2006, Qin a montré que de très bonnes diastéroselectivités pouvaient être obtenues par addition d'organomagnésiens sur des imines α,β -insaturées.¹²⁴ Bien que les auteurs observent des rendements variables selon la nature du magnésien impliqué, il est important de noter qu'aucune trace d'addition 1,4 n'a pu être observée sur ces substrats insaturés (Schéma III-16).

¹²² Kuduk, S.D., DiPardo, R.M., Chang, R.K., Ng, C., Bock, M.G. *Tetrahedron lett.* **2004**, 45, 6641.

¹²³ Hashmi, A.S.K., Schaefer, S., Bats, J.W., Frey, W. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4891.

¹²⁴ Bian, X., Zhang, D., Huang, Z., Qin, Y. *Synlett* **2006**, 3419.

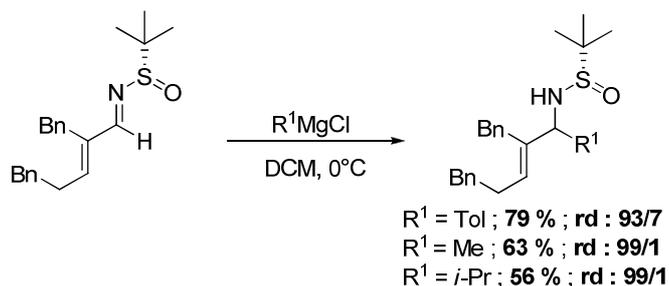


Schéma III-16 : Addition de Grignards sur des imines α,β -insaturées

Parallèlement à ses travaux sur les additions d'organomagnésiens, Ellman a étudié l'addition d'organolithiens et a montré que ces derniers conduisaient à de plus faibles diastéréosélectivités.¹²⁰ Cette stratégie a ensuite été reprise par Senanayake qui, lors de la synthèse de la (*S*)-cétirizine (voir schéma III-15), a démontré que l'utilisation d'organomagnésiens conduisait à des diastéréoisomères dont la stéréochimie était opposée à celle obtenue avec les organolithiens.¹²¹ Ces mêmes observations ont été faites par le groupe de Plobeck et Powell qui ont proposé deux états de transition différents permettant de comprendre ces inversions de sélectivité (Schéma III-17).¹²⁵

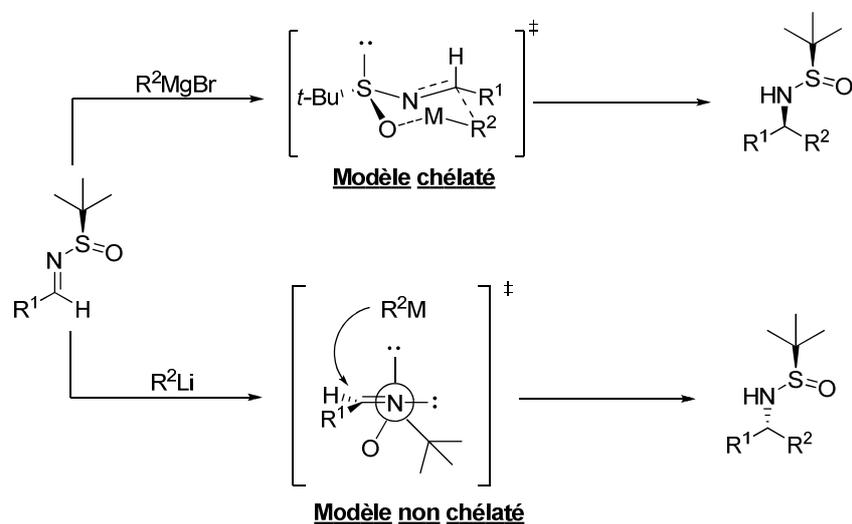


Schéma III-17 : Etats de transitions impliqués lors de l'addition d'organomagnésiens et d'organolithiens

¹²⁵ Plobeck, N., Powell, D. *Tetrahedron : Asymmetry* **2002**, *13*, 303.

Très récemment, un troisième type d'organométallique permettant la synthèse d'amines énantiomériquement enrichies a été utilisé par le groupe de Guijarro et Yus.¹²⁶ Par addition d'alkyles magnésiens sur le diméthylzinc ou de méthylmagnésien sur une solution de dialkylzinc, les auteurs ont montré qu'il était possible de générer des tri-organozincates puis de les additionner sur des *N-tert*-butanesulfinylimines. En effet, lors de la mise au point de cette réaction, ils ont montré que l'addition de ces espèces impliquait systématiquement le transfert du groupement alkyle non méthylique car le transfert du groupement méthyle est cinétiquement trop lent pour avoir lieu. Dans ces conditions, l'addition des tri-organozincates ainsi générés conduit à la synthèse asymétrique d'amines avec d'excellents rendements et de très bonnes sélectivités (**Schéma III-18**).

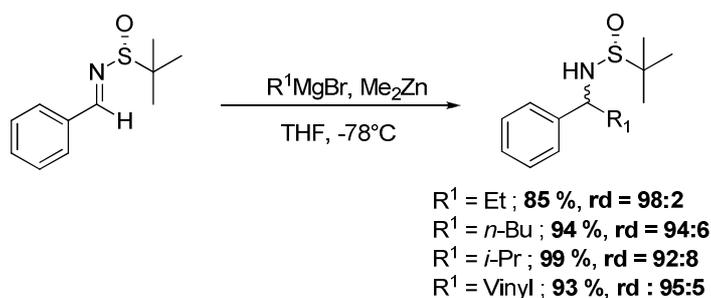


Schéma III-18 : Addition d'organozincates sur des *N-tert*-butylsulfinylimines

Cette méthodologie très efficace a été appliquée à la synthèse d' α -amino acides par addition de divers organozincates sur des imines furaniques (**Schéma III-19**).¹²⁷

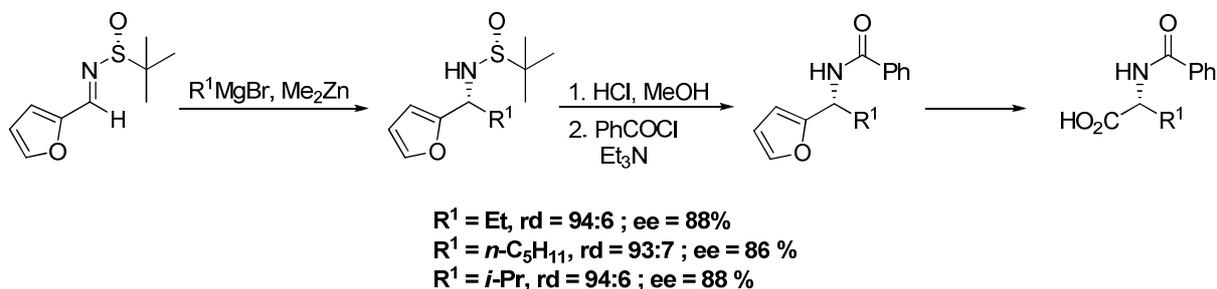


Schéma III-19 : Synthèse d' α -amino acides par addition nucléophile d'organozincates

¹²⁶ Almansa, R., Guijarro, D., Yus, M. *Tetrahedron : Asymmetry* **2008**, *19*, 603 ; b) Almansa, R., Guijarro, D., Yus, M. *Tetrahedron : Asymmetry* **2008**, *19*, 8424.

¹²⁷ a) García, D., Moreno, B., Soler, T., Foubelo, F., Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4710 ; b) Almansa, R., Guijarro, D., Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4188.

Concernant la stéréochimie de la réaction, Il est important de noter que l'emploi d'organozincates conduit au sens d'induction opposé à ceux des organomagnésiens et par conséquent au même sens d'induction que les organolithiens. Ainsi, dans le cas où ces derniers conduiraient à des résultats insatisfaisants, leur remplacement par les organozincates est tout à fait envisageable.

L'addition d'organométalliques peut donc aisément être réalisée en présence de différents nucléophiles que sont les magnésiens, les lithiens et les zincates. De manière générale, ces additions conduisent à de bonnes à excellentes sélectivités ainsi qu'à de bons rendements. D'autre part, selon le métal utilisé, il est possible d'inverser la stéréosélectivité pour accéder à l'un ou l'autre des diastéréoisomères. Par conséquent, dans le but de moduler et de contrôler le centre asymétrique du côté *N*-terminal du substrat modèle **(Z)-1** et du précurseur de pseudopeptides fluorés **(Z)-2**, ces additions nucléophiles d'organométalliques ont été envisagées et étudiées (**Figure III-6**).

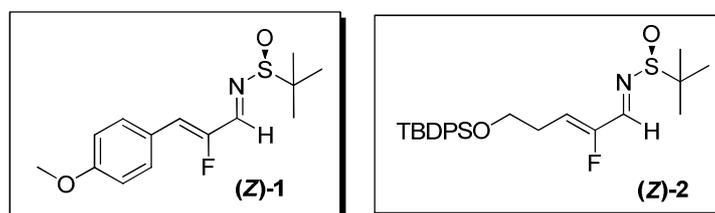


Figure III-6 : Substrats pour l'addition nucléophile

III.2.4.2 Résultats obtenus

III.2.4.2.1 Addition d'organomagnésiens

Les organomagnésiens ont été les premières espèces nucléophiles choisies pour réaliser les études d'additions nucléophiles diastéréosélectives. Dans le but de déterminer les conditions optimales de la réaction d'addition, une étude préliminaire sur le substrat modèle **(Z)-1** a été effectuée en présence de bromure de phénylmagnésium (**Schéma III-20**).

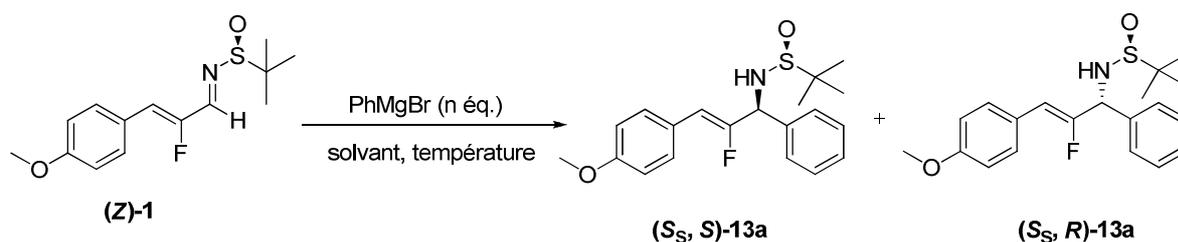


Schéma III-20 : Réaction étudiée pour l'optimisation des conditions réactionnelles

L'influence du solvant a tout d'abord été étudiée en réalisant la réaction dans différents solvants tels que le dichlorométhane, le THF et le toluène à une température de -30°C et en présence de trois équivalents de PhMgBr. Conformément aux résultats décrits dans la littérature, les meilleurs rendements et diastéréosélectivités ont été observés en utilisant du dichlorométhane et du toluène, solvants non-coordinants favorisant l'état de transition chélaté. Au contraire, l'utilisation de THF, solvant coordinant et favorisant les états de transition ouverts conduit à une importante chute de la sélectivité (**Tableau III-2**).

Entrée	Solvant	Rendement (%)	r.d
1	Dichlorométhane	87	11:89
2	Toluène	95	10: 90
3	THF	97	35:65

Tableau III-2 : Influence du solvant

Les résultats (rendement et r.d.) avec le dichlorométhane étant légèrement inférieurs à ceux obtenus avec le toluène, nous avons choisi de poursuivre l'optimisation avec ce dernier et de nous intéresser aux autres paramètres expérimentaux. Ainsi, des essais d'addition sur le substrat **(Z)-1** ont été réalisés à différentes températures permettant de conclure que celle-ci influençait peu la diastéréosélectivité de l'addition (**Tableau III-3**).

Entrée	Température (°C)	Nb éq. PhMgBr	Rendement (%)	r.d.
1	-78	3	97	12:88
2	-30	3	94	11:89
3	0	3	94	11:89

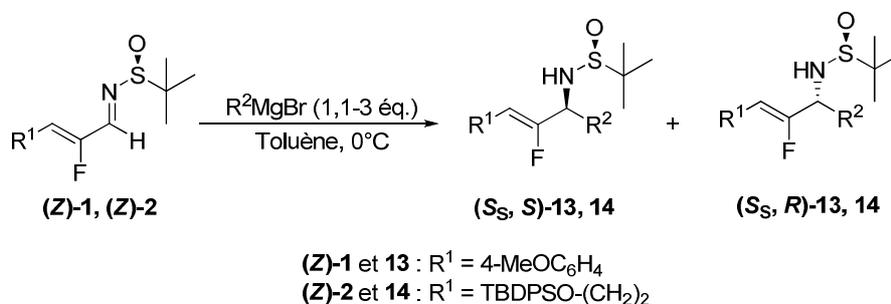
Tableau III-3 : Influence de la température

Dans le but de simplifier le mode opératoire, une température de 0°C a été choisie pour poursuivre l'optimisation par l'étude de la stœchiométrie de l'organomagnésien. Différentes quantités de bromure de phénylmagnésium ont ainsi été additionnées sur l'imine (**Z**)-1 mais aucun changement significatif n'a pu être observé indiquant que la quantité de réactif utilisée n'avait guère d'influence sur les résultats d'addition (**Tableau III-4**).

Entrée	Nb d'éq. de PhMgBr	Rendement (%)	r.d.
1	3	92	9:91
2	2	89	10:90
3	1,5	91	11:89
4	1,1	91	11:89

Tableau III-4 : Influence de la stœchiométrie du Grignard

L'optimisation de la réaction étant ainsi établie, l'addition de divers organomagnésiens a pu être envisagée sur le substrat aromatique (**Z**)-1 et sur le substrat aliphatique (**Z**)-2 (**Schéma III-21**).

Schéma III-21 : Conditions réactionnelles utilisées pour l'addition d'organomagnésiens sur les substrats (**Z**)-1 et (**Z**)-2

Les réactifs additionnés, tous commercialement disponibles, sont de nature variée (alkyles simples, alkyles ramifiées, aryles) et correspondent à diverses chaînes latérales d'acides aminés (**Schéma III-22**).

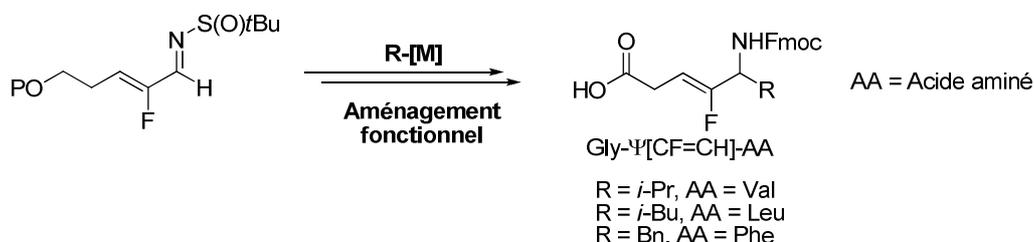


Schéma III-22 : Synthèse de dipeptides fluorés Gly-Ψ[CF=CH]-AA

En effet, l'introduction d'un groupement méthyle permet d'accéder au résidu de l'alanine, d'un groupement phényle à celui de la phénylglycine, d'un *iso*-propyle à celui de la valine, d'un *iso*-butyle à celui de la leucine, d'un benzyle à celui de la phénylalanine et enfin, l'introduction d'un groupement allyle peut conduire, après fonctionnalisation à la glutamine, à l'acide glutamique ou à l'arginine (**Tableau III-5**).

Entrée	R	Acide aminé correspondant
1	Méthyle	Alanine
2	Phényle	Phénylglycine
3	<i>iso</i> -propyle	Valine
4	<i>iso</i> -butyle	Leucine
5	Benzyle	Phénylalanine
6	Allyle	Glutamine, Acide glutamique, Arginine

Tableau III-5 : Correspondance groupement R-acide aminés

L'ensemble des résultats d'addition sont décrits dans le tableau ci-dessous (**Tableau III-6**).

Entrée	Substrat	R ² M	éq. R ² M	Temps (h)	Produit	Rdt, % ^a	r.d. ^b
1	(Z)-1	PhMgBr	1,1	0,7	13a	95	11:89
2	(Z)-1	CH ₃ MgBr	1,1	0,5	13b	93	11:89
3	(Z)-1	<i>i</i> -PrMgCl	3	0,7	13c	60	30:70
4	(Z)-1	<i>i</i> -BuMgBr	1,1	0,7	13d	27	30:70
5	(Z)-1	PhCH ₂ MgCl	1,1	1	13e	94	30:70
6	(Z)-1	AllylMgBr	3	1	13f	82	4:96
7	(Z)-1	VinylMgBr	3	0,5	13g	95	33:67
8	(Z)-2	PhMgBr	1,1	1,5	14a	90	14:86
9	(Z)-2	CH ₃ MgBr	2,6	4	14b	90	21:79
10	(Z)-2	<i>i</i> -PrMgCl	3	0,75	14c	41	49:51
11	(Z)-2	<i>i</i> -BuMgBr	1,1	0,5	14d	36	30:70
12	(Z)-2	PhCH ₂ MgCl	1,1	1,5	14e	90	43:57
13	(Z)-2	AllylMgBr	1,1	0,75	14f	91	8:92
14	(Z)-2	VinylMgBr	1,5	0,75	14g	98	35:65

[a] Rendement isolé obtenu après purification sur colonne de silice ; [b] Rapport diastéréoisomérique déterminé par RMN ¹⁹F sur le mélange réactionnel brut.

Tableau III-6 : Résultats d'addition des organomagnésiens sur les imines (Z)-1 et (Z)-2

Il est tout d'abord important de noter que tous les organomagnésiens réagissent de manière régiosélective sur le carbone de l'imine des substrats (Z)-1 et (Z)-2 pour conduire au couple de diastéréoisomères (*S_s, S*) et (*S_s, R*) dont le rapport diastéréoisomérique est déterminé par RMN ¹⁹F sur les bruts réactionnels. Les diastéréoisomères obtenus peuvent être séparés par chromatographie sur gel de silice permettant d'obtenir l'ensemble des composés 13 et 14 sous forme énantio pure. Dans la plupart des cas, les temps de réactions sont courts et les rendements obtenus sont élevés, supérieurs à 82 %. Cependant, pour les substrats *iso*-propyle et *iso*-butyle (entrées 3-4 et 10-11) possédant un hydrogène en position β , la réduction compétitive de la liaison C=N par transfert d'hydrure est majoritairement observée conduisant à la formation des composés (Z)-15 et (Z)-16 et entraînant ainsi un faible rendement de réaction (Schéma III-23).

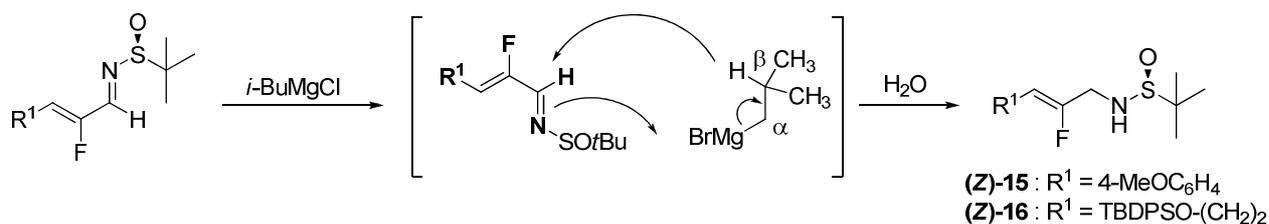


Schéma III-23 : Réduction compétitive observée en présence de bromure d'iso-butylmagnésium

La détermination des configurations absolues a été réalisée par analogie aux travaux précédemment effectués au laboratoire. En effet, le composé **13b** a été préalablement synthétisé par amination réductrice asymétrique et la configuration absolue du centre asymétrique créé a été déterminée par une étude cristallographique. Ainsi, il a pu être établi, grâce à la comparaison des déplacements chimiques en RMN du fluor des deux diastéréoisomères obtenus par addition nucléophile du bromure de méthylmagnésium sur l'imine, que le composé minoritaire était de configuration *S*. Cette observation a ainsi permis d'établir que l'addition de l'organomagnésien avait lieu sur la face *Re* de la fonction imine conduisant majoritairement à la formation du diastéréoisomère de configuration *R*. Par analogie aux travaux d'Ellman, il a été supposé que l'addition de tous les organomagnésiens procédait de manière identique sur les sulfonyle-imines (**Z**)-**1** et (**Z**)-**2**. Dans ces cas, un état de transition chélaté à six chaînons de type Zimmerman-Traxler est impliqué dans lequel le groupement encombrant *tert*-butyle situé en position équatoriale engendrerait une attaque préférentielle sur la face *Re* pour toutes les additions de Grignards (**Schéma III-24**).¹²⁰

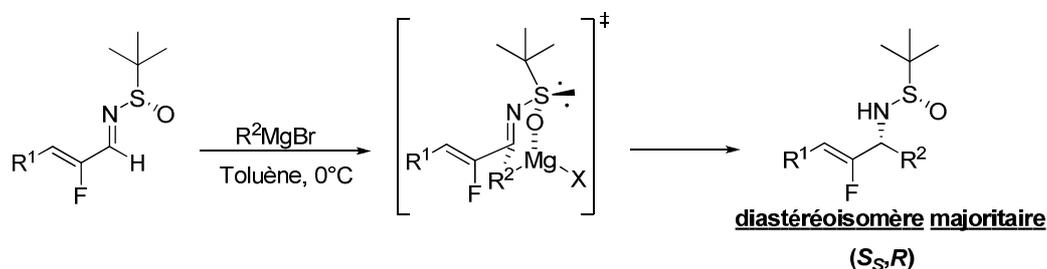


Schéma III-24 : Etat de transition de l'addition d'organomagnésien sur les substrats fluorés

Il semble que cet état de transition soit cependant perturbé en présence d'organomagnésiens encombrés. En effet, si les rapports diastéréoisomériques sont

comparés, ceux obtenus en présence d'halogénure de benzyle, *iso*-propyle ou *iso*-butylmagnésium (entrées 3-5 et 10-12) sont plutôt modérés par rapport à ceux obtenus en présence d'halogénure de phényle, de méthyle et d'allyle. Les résultats obtenus avec l'halogénure de vinyle sont plus surprenants puisque celui-ci conduit à de plus faibles rapport diastéréoisomériques (Entrées 7 et 14). Cette plus faible diastéréosélectivité est probablement due à l'apparition d'une gêne stérique au sein de l'état de transition chélaté créant ainsi une compétition avec un état de transition de forme ouverte.

Le meilleur rapport diastéréoisomérique est obtenu avec le bromure d'allylmagnésium (entrées 6 et 13) dont l'importante sélectivité avait déjà été observée par Ellman dès ses premières études.¹²⁰ Pour justifier cette haute diastéréosélectivité, Ellman a proposé un état de transition à six chaînons dans lequel l'atome de magnésium coordonne l'atome d'azote entraînant ainsi l'activation de l'imine (**Schéma III-25**).

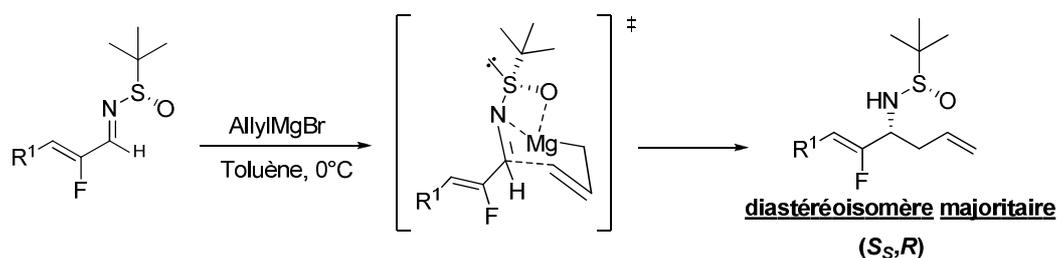


Schéma III-25 : Etat de transition de l'addition de l'allylmagnésien

Afin d'améliorer la diastéréosélectivité de certains magnésiens lors de l'addition, l'ajout d'un additif a été envisagé et deux types d'acides de Lewis, AlMe_3 et $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ont été testés (**Schéma III-26**).

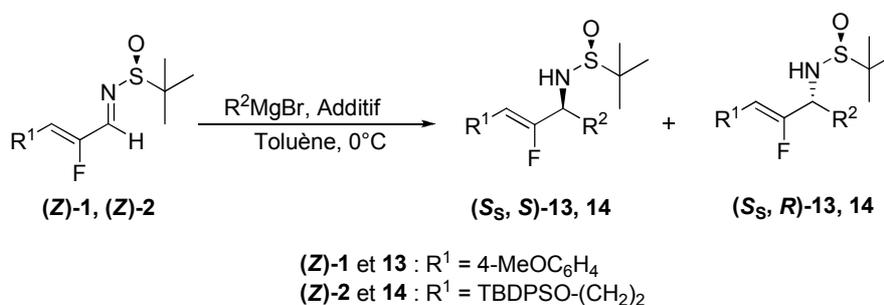


Schéma III-26 : Etude de l'influence d'un additif

Les résultats obtenus ont été comparés à ceux obtenus en l'absence d'additif. (**Tableau III-7**).

Entrée	Substrat	R ² M	Additif	Temps (h)	Produit	Rdt, % ^{a,b}	r.d. ^{c,d}
1	(Z) -1	PhMgBr	AlMe ₃	12	13a	- (95)	- (11 :89)
2	(Z) -1	CH ₃ MgBr	AlMe ₃	0,75	13b	82 (93)	6:94 (11 :89)
3	(Z) -1	CH ₃ MgBr	BF ₃ .Et ₂ O	48	13b	- (93)	- (11 :89)
4	(Z) -1	<i>i</i> -PrMgCl	AlMe ₃	0,5	13c	36 (60)	32:68 (30:70)
5	(Z) -2	PhMgBr	AlMe ₃	12	14a	- (90)	- (14 :86)
6	(Z) -2	CH ₃ MgBr	AlMe ₃	2,5	14b	84 (90)	10:90 (21:79)

[a] Rendement obtenu après purification sur chromatographie ; [b] Entre parenthèses, rendement obtenu lors de l'addition de l'organomagnésien seul ; [c] Rapport diastéréoisomérique déterminé par RMN ¹⁹F sur le mélange réactionnel brut ; [d] Entre parenthèses, rapport diastéréoisomérique obtenu lors de l'addition de l'organomagnésien seul.

Tableau III-7 : Influence d'un additif

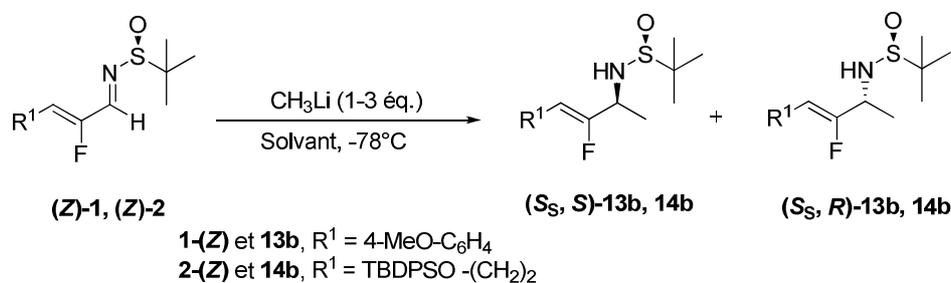
En présence d'un additif, il a pu être observé que seule la sélectivité du méthyle Grignard pouvait être améliorée par action du triméthylaluminium permettant d'obtenir les composés **13b** et **14b** avec une diastéréosélectivité de 6:94 et de 10:90 (entrées 2 et 6). Cependant, dans le cas du groupement phényle, la présence d'un additif inhibe totalement la réaction (entrées 1 et 5) et dans le cas du groupement *iso*-propyle, la sélectivité de la réaction n'est pas modifiée (entrée 4).

Bien que les rendements d'addition d'organomagnésiens soient dans l'ensemble élevés, les rapports diastéréoisomériques demeurent variables selon le type de groupement introduit. Ainsi, afin de poursuivre l'étude des additions organométalliques sur les imines fluorées α,β -insaturées, les espèces organolithiées ont été utilisées.

III.2.4.2.2 Addition d'organolithiens

Comme pour les organomagnésiens, l'étude des organolithiens a tout d'abord débuté par l'optimisation des conditions réactionnelles et en particulier par l'étude du solvant de réaction. Celle-ci a été effectuée sur les substrats aromatiques **(Z)**-1 et aliphatiques **(Z)**-2 par

addition de deux équivalents de méthyllithium à une température de -78°C dans le toluène ou le THF (**Tableau III-8**).



Entrée	Substrat	Solvant	Rendement, % ^a	r.d. ^b
1	(Z)-1	Toluène	97	45:55
2	(Z)-1	THF	90	34:66
3	(Z)-2	Toluène	88	41:59
4	(Z)-2	THF	83	40:60

[a] Rendement isolé obtenu après purification sur colonne de silice ; [b] Rapport diastéréoisomérique déterminé par RMN ^{19}F sur le mélange réactionnel brut.

Tableau III-8 : Influence du solvant

Bien que Plobeck et Powell aient montré que le THF pouvait améliorer la diastéréosélectivité de la réaction en favorisant l'état de transition ouvert impliqué lors de l'addition d'organolithiens,¹²⁵ une faible amélioration de la diastéréosélectivité a pu être observée avec les substrats (Z)-1 mais aucune avec (Z)-2. De plus, une légère amélioration de la réactivité a pu être notée en présence de toluène ; c'est pourquoi nous avons utilisé ce solvant pour la suite de notre étude.

Suite à ces observations, l'addition de divers organolithiens commercialement disponibles a été effectuée (**Schéma III-27**).

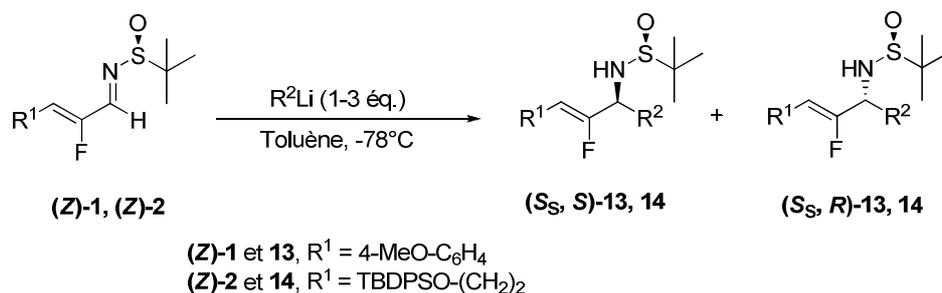


Schéma III-27 : Conditions réactionnelles utilisées pour l'addition d'organolithiens

Les résultats obtenus sont comparés à ceux obtenus lors de l'addition des organomagnésiens seuls (**Tableau III-9**).

Entrée	Substrat	R ² M	éq. R ² M	Temps (h)	Produit	Rdt, % ^{a,b}	r.d. ^{c,d}
1	(Z)-1	PhLi	1,6	3	13a	95 (95)	67:33 (10:90)
2	(Z)-1	CH ₃ Li	2	5	13b	96 (93)	45:55 (11:89)
3	(Z)-1	<i>i</i> -PrLi	3	1	13c	98 (60)	60:40 (30:70)
4	(Z)-2	PhLi	2,6	12	14a	90 (83)	65:35 (14:86)
5	(Z)-2	<i>i</i> -PrLi	1	0,75	14c	91 (41)	49:51 (67:33)

[a] Rendement isolé obtenu après purification sur colonne de silice ; [b] Entre parenthèses, rendement obtenus lors de l'addition de l'organomagnésien seul ; [c] Rapport diastéréoisomérique déterminé par RMN ¹⁹F sur le mélange réactionnel brut ; [d] Entre parenthèses, rapport diastéréoisomérique obtenu lors de l'addition de l'organomagnésien seul.

Tableau III-9 : Résultats d'addition des organolithiens sur les imines (Z)-1 et (Z)-2

En comparant les résultats obtenus avec les organomagnésiens, il a été observé que l'addition d'organolithiens procédait de façon plus efficace permettant la synthèse des amines **13** et **14** avec d'excellents rendements compris entre 90 et 98 %. D'autre part et conformément à la littérature, une inversion de la diastéréosélectivité est observée. On peut noter que cette inversion qui permet la formation majoritaire du diastéréoisomère ayant une configuration *S* pour le centre stéréogène créé est plus ou moins importante selon la nature du groupement introduit. En effet, l'inversion la plus significative est observée avec le phényllithium pour les substrats aromatiques **13a** et aliphatiques **14a** où les diastéréosélectivités passent de 10:90 à 67:33 (entrée 1) et de 14:86 à 65:35 (entrée 4). Pour

le groupement *iso*-propyle et plus particulièrement pour le groupement méthyle, les inversions sont aussi observées mais avec une plus faible amplitude (entrées 2, 3 et 5).

Ce changement de sélectivité qui résulte de l'attaque de l'organolithien sur la face *Si* de l'imine peut s'expliquer grâce à un état de transition de forme ouverte impliqué dans ce type d'addition. En effet, alors que l'addition d'un organomagnésien conduit à la formation d'un état de transition chélaté à six chaînons, l'addition d'un organolithien conduit quant à lui, à un état de transition ouvert (**Schéma III-28**).

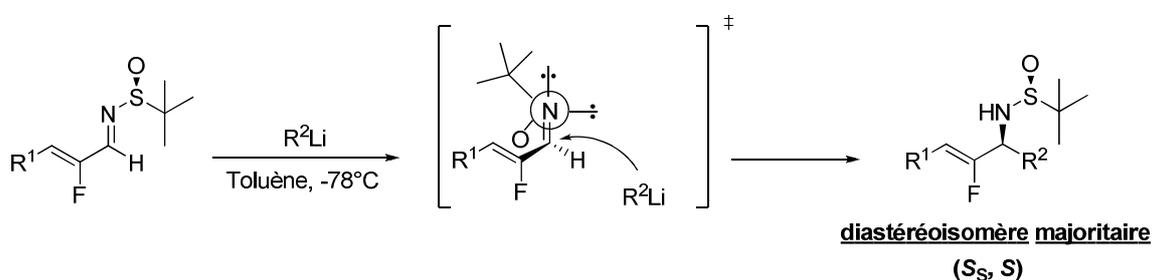


Schéma III-28 : Etat de transition pour l'addition d'un organolithien pour les substrats fluorés

Hormis cette inversion de diastéréosélectivité, il est intéressant de noter que l'emploi d'organolithiens permet d'éviter la réduction compétitive de l'imine qui a lieu en présence de bromure d'*iso*-propylmagnésium et permet ainsi la formation des composés **13c** et **14c** avec de bien meilleurs rendements de 98 et 91 % (entrées 3 et 5).

Les sélectivités obtenues avec les organolithiens n'étant pas dans l'ensemble très élevées, l'ajout d'un additif (AlMe_3) a été envisagé toutefois sans succès (**Tableau III-10**).

Entrée	Substrat	R^2M	Additif	Temps (h)	Produit	Rdt, % ^{a,b}	r.d. ^{c,d}
1	(<i>Z</i>)-1	PhLi	AlMe_3	0.75	13a	100 ^a (95) ^b	65:35 (67:33)
2	(<i>Z</i>)-2	CH_3Li	AlMe_3	5	13b	96 ^a (96) ^b	47:53 (45:55)

[a] Conversion mesurée par RMN ^{19}F sur le mélange réactionnel brut ; [b] Entre parenthèses, rendement isolé obtenu lors de l'addition de l'organolithien seul ; [c] Rapport diastéréoisomérique déterminé par RMN ^{19}F sur le mélange réactionnel brut ; [d] Entre parenthèses, rapport diastéréoisomérique obtenu lors de l'addition de l'organolithien seul.

Tableau III-10 : Influence d'un additif

Bien que les organolithiens s'additionnent de façon efficace sur les imines α,β -fluorées, leurs sélectivités sont plutôt modérées. Suite à la parution des travaux de Guijarro et Yus, l'étude des organozincates a été entreprise.^{126,127}

III.2.4.2.3 Addition d'organozincates

Après avoir testé l'addition d'organozinciques sans résultats (**Schéma III-29**), l'investigation des « ate » complexes de zinc a été envisagée.

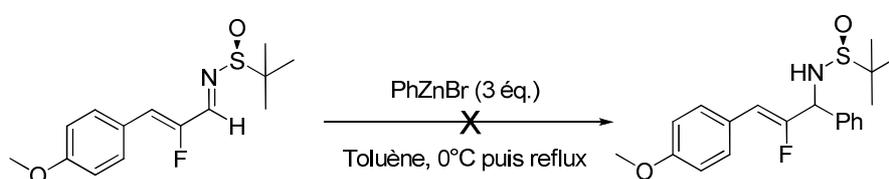


Schéma III-29 : Essai d'addition d'un organozincique

Guijarro et Yus ont montré que les organozincates, de plus faible basicité et de plus grande nucléophilie que les organozinciques, étaient très réactifs vis-à-vis des *N*-tert-butanesulfinylimines.^{126,127} Leur application à la synthèse d'amines α,β -insaturées- α -fluorées semblait donc très attractive.

Chaque espèce organozincate est fraîchement préparée avant utilisation à température ambiante par addition d'un organomagnésien commercialement disponible sur une solution de diméthylzinc. L'addition sur les imines (**Z**-1) et (**Z**-2) est ensuite réalisée à -78°C dans le THF (**Schéma III-30**).

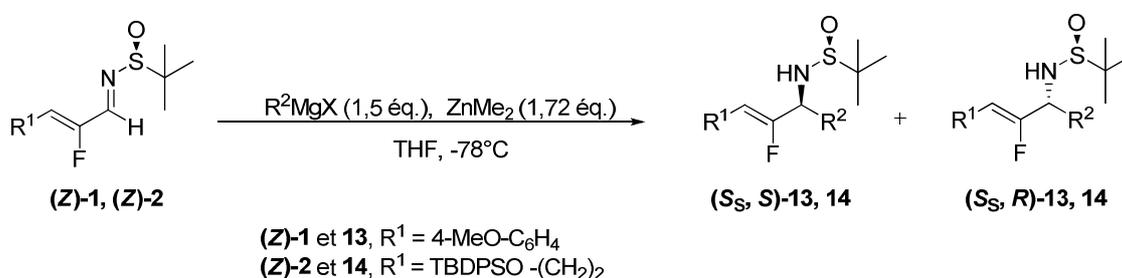


Schéma III-30 : Conditions réactionnelles pour l'addition d'organozincates

Les résultats d'addition ont ensuite été comparés à ceux obtenus avec les organomagnésiens et les organolithiens (**Tableau III-11**).

Entrée	Substrat	R ² MgX	Temps (min)	Produit	Rdt (%) ^{a,b}	r.d. ^{c,d}
1	(Z)-1	PhMgBr	-	13a	- (95)	- (11:89)
2	(Z)-1	CH ₃ MgBr	-	13b	10 ^e (93)	- (6:94)
3	(Z)-1	<i>i</i> -PrMgCl	30	13c	82 (60) (98) ^f	94:6 (30:70) (60:40) ^f
4	(Z)-1	<i>i</i> -BuMgBr	40	13d	82 (27)	98:2 (30:70)
5	(Z)-1	PhCH ₂ MgCl	30	13e	91 (94)	81:19 (30:70)
6	(Z)-1	AllylMgBr	25	13f	95 (82) 95 ^g	59:41 (4:96) 64:36 ^g
7	(Z)-1	VinylMgBr	30	13g	95 (95)	90:10 (33:67)
8	(Z)-2	PhMgBr	-	14a	- (90)	-(14:86)
9	(Z)-2	CH ₃ MgBr	-	14b	-(90)	-(10:90)
10	(Z)-2	<i>i</i> -PrMgCl	30	14c	63 (41) (91) ^f	93:7 (49:51) (67:33) ^f
11	(Z)-2	<i>i</i> -BuMgBr	30	14d	75 (36)	98:2 (30:70)
12	(Z)-2	PhCH ₂ MgCl	35	14e	96 (90)	84:16 43:57
13	(Z)-2	AllylMgBr	30	14f	74 (91)	67:33 (8:92)
14	(Z)-2	VinylMgBr	30	14g	98 (98)	91:9 (35:65)

[a] Rendement isolé obtenu après purification sur colonne de silice ; [b] Entre parenthèses, rendement obtenu lors de l'addition de l'organomagnésien seul ; [c] Rapport diastéréoisomérique déterminé par RMN ¹⁹F sur le mélange réactionnel brut ; [d] Entre parenthèses, rapport diastéréoisomérique obtenu lors de l'addition de l'organomagnésien seul ; [e] Conversion du substrat déterminé par RMN ¹⁹F après 10h de réaction ; [f] Rendement et rapport diastéréoisomérique obtenus lors de l'addition de l'organolithien correspondant ; [g] Résultat obtenu en version catalytique.

Tableau III-11 : Résultats d'addition des triorganozincates

D'après ces résultats, on peut tout d'abord noter que, de manière générale, l'addition des triorganozincates à basse température est plus efficace que celle des organomagnésiens. Les amines **13** et **14** ont été souvent obtenues avec des rendements élevés compris entre 63 et 98 %. Cette réactivité accrue peut entre autre être illustrée dans le cas des groupements *iso*-propyle et *iso*-butyle vis-à-vis des substrats (Z)-1 et (Z)-2 où l'emploi des organozincates conduit très nettement à de meilleurs rendements comparés aux organomagnésiens

(Entrées 3-4 et 10-11). De plus, aucune trace de réduction compétitive de l'imine n'est observée (les rendements pour ces deux substrats restent cependant inférieurs à ceux obtenus avec les organolithiens (Entrées 3 et 10)).

Au contraire, comme évoqué précédemment, l'addition du groupement méthyle d'une espèce triméthylzincate est très lente et ne permet pas l'obtention de résultats satisfaisants par rapport à l'utilisation du méthyle Grignard. En effet, pour le composé aromatique (**Z**)-**1**, seule une conversion de 10 % au bout de 10 heures de réaction est relevée (Entrée 2). Toutefois, il est intéressant de noter que, dans le cas de certaines additions, notamment de groupements volumineux tels que les groupements *iso*-propyle et *iso*-butyle, l'addition du substituant méthyle a lieu dans des proportions non négligeables par rapport au produit désiré et ce, malgré un temps de réaction très court (40 minutes) (Entrée 4 : **13b** = 11 % ; Entrée 10 : **14b** = 7 % ; Entrée 11 : **14b** = 17 %) (Schéma III-31).

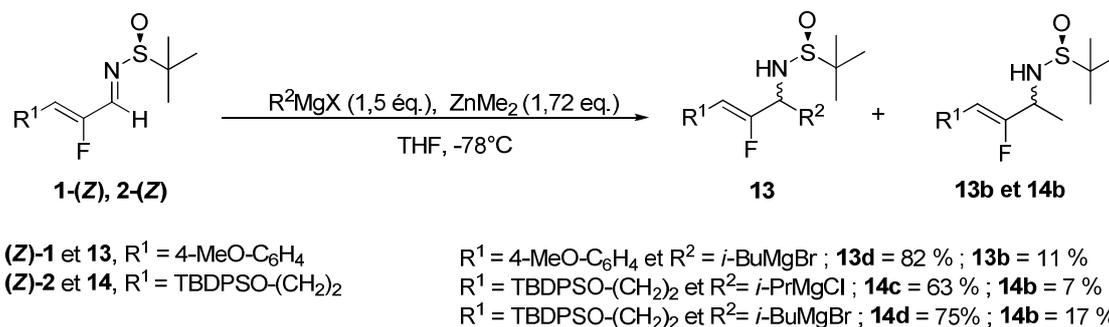


Schéma III-31 : Addition compétitive du groupement méthyle

En ce qui concerne le groupement phényle, aucun transfert n'est observé. Ceci avait déjà été décrit par Guijarro et Yus qui avaient tenté de réaliser cette réaction avec ce triorganozincate à plus haute température, sans succès. En effet, dans ce cas, l'addition avait procédé avec une stéréosélectivité identique en présence ou en absence de Me₂Zn suggérant que le triorganozincate ne se formait pas.

Concernant la diastéréosélectivité de la réaction, il est intéressant de noter que celle-ci est fortement favorisée par l'utilisation d'organozincate. D'autre part, on peut remarquer que la diastéréosélectivité observée, au même titre que celle obtenue lors de l'addition d'organolithiens, est inversée par rapport à celle obtenue lors de l'addition

d'organomagnésiens. Les centres stéréogènes des diastéréoisomères majoritaires étant de configuration *S* en présence d'organozincates ou d'organolithiens, il semble donc que ces deux espèces induisent le même état de transition ouvert. Cependant, en termes de stéréosélectivité, les organozincates s'avèrent bien plus efficaces que les organolithiens. En effet, dans le cas de l'*iso*-propyle, le rapport diastéréoisomérique des composés **13c** et **14c** varient de 60:40 à 94:6 pour le composé aromatique (Entrée 3) et de 49:51 à 93:7 pour le substrat aliphatique (Entrée 10) lorsque l'addition est réalisée en présence d'organozincates. Par conséquent, on peut donc supposer pour ces espèces, l'existence d'un état de transition plus rigide, plus contraint et davantage "stéroinductif" que l'état de transition ouvert issu de l'addition des organolithiens. Ainsi, s'inspirant de l'état de transition proposé par Ishihara sur ces mêmes espèces organométalliques, un état de transition chélaté a été proposé (**Schéma III-32**).¹²⁸

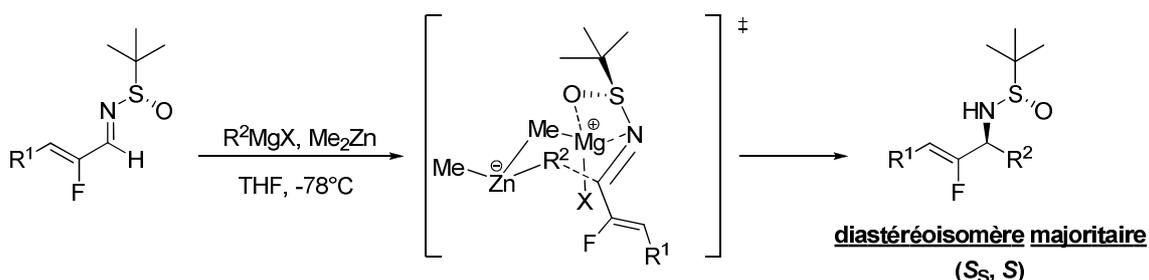


Schéma III-32 : Etat de transition pour l'addition d'un organozincate

Celui-ci présente une conformation de type chaise où l'organozincate se coordonne à l'imine et où l'atome de magnésium se coordonne à l'atome d'oxygène sur la face la moins encombrée, à l'opposé du groupement *tert*-butyle. Cet état de transition permet ainsi d'une part d'activer le substrat, et d'autre part de placer favorablement l'organozincate qui peut s'ajouter sur la face *Si* de l'imine avec une très bonne diastéréosélectivité et conduire majoritairement au diastéréoisomère de configuration *S*.

Ces observations sont cependant à nuancer en présence de bromure d'allylmagnésium où aucune diastéréosélectivité n'est notée (Entrées 6 et 13). Dans ce cas, il semble qu'il y ait compétition entre les 2 états de transitions chélatés induisant ainsi une faible

¹²⁸ Hatano, M., Suzuki, S., Ishihara, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9998.

stéréosélectivité (état de transition ci-avant et celui décrit dans les pages précédentes avec le bromure d'allylmagnésium ((schéma III-25)).

Au cours de l'addition du tri-organozincate, la libération de l'adduit correspondant est concomitante avec la régénération du diméthylzinc ce qui a récemment permis au groupe de Guijarro et Yus de proposer une version catalytique de la réaction.¹²⁹ Ainsi, afin d'évaluer l'influence d'une quantité catalytique de diméthylzinc (0,25 éq.) sur l'addition d'organozincate, un essai en présence de bromure d'allylmagnésium a été effectué sur le substrat **(Z)**-1. Comme avaient pu le constater Guijarro et Yus, des résultats similaires aux résultats obtenus en version stœchiométrique sont observés avec un rendement identique de 95 % et une légère amélioration de la diastéréosélectivité (64:36 au lieu de 59:41) (Entrée 6).

En conclusion de cette étude, il a pu être démontré que l'introduction de différents groupements (phényle, méthyle, *iso*-propyle, *iso*-butyle, benzyle, vinyle ou encore allyle) par addition de nucléophiles organométalliques variés (organomagnésiens, organolithiens et organozincates) sur les *N*-*tert*-butanesulfinylimines α -fluorées **(Z)**-1 et **(Z)**-2 permettait la synthèse asymétrique efficace des amines **13** et **14** avec de très bons rendements. Cette méthodologie de synthèse mise au point dans le but de pouvoir introduire diverses chaînes latérales d'acides aminés en contrôlant la stéréochimie du centre asymétrique créé s'avère très intéressante puisqu'en jouant sur la nature de l'organométallique, il est possible d'accéder majoritairement à l'un ou l'autre des diastéréoisomères. En effet, l'emploi des organolithiens dont la sélectivité est modérée peut être remplacé par l'emploi des organozincates qui conduisent au même sens d'induction mais avec une meilleure diastéréosélectivité. Au contraire, les organomagnésiens peuvent être utilisés pour obtenir la stéréosélectivité inverse. D'autre part, il est important de noter que les diastéréoisomères obtenus peuvent être séparés par chromatographie sur gel de silice permettant ainsi l'obtention des composés **13** et **14** sous leur forme énantiopure.

¹²⁹ Almansa, R., Guijarro, D., Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3198.

Par conséquent, cette méthodologie qui permet efficacement le contrôle de la chiralité du côté *N*-terminal lors de l'introduction de chaînes latérales pourra être appliquée à la synthèse de pseudopeptides fluorés (**Schéma III-33**).

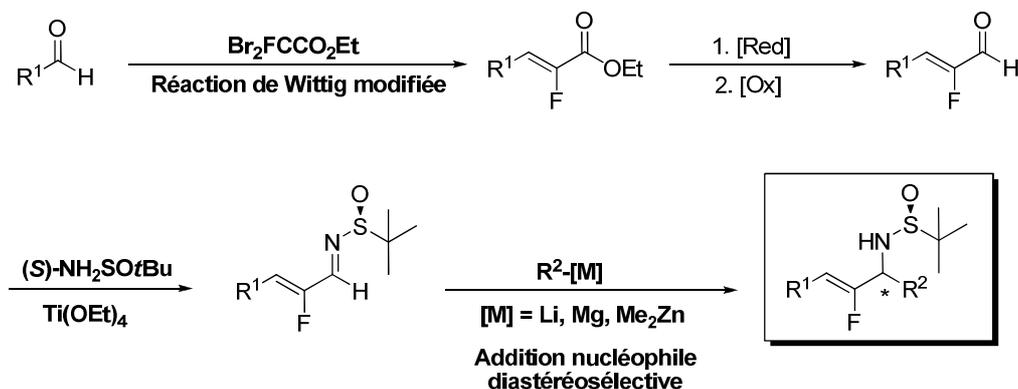


Schéma III-33 : Méthodologie de synthèse pour l'introduction et le contrôle de la chiralité du côté *N*-terminal des mimes de dipeptides

La méthodologie basée sur l'introduction et le contrôle du centre asymétrique du côté *N*-terminal étant validée, il est désormais nécessaire à ce stade de l'étude sur la mise au point d'une méthode générale de synthèse stéréocontrôlée d'alcènes fluorés α -fonctionnalisés de s'intéresser à la seconde extrémité de l'oléfine, le côté *C*-terminal (**Figure III-7**).

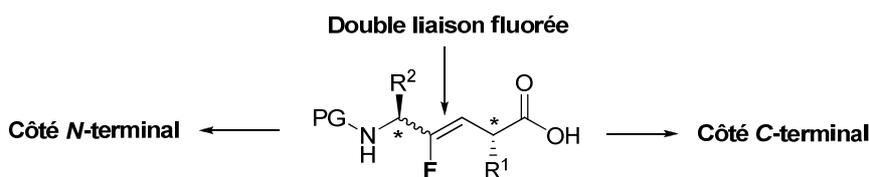


Figure III-7 : Contrôle des centres stéréogènes des côtés *C* et *N*-terminaux

III.3 Contrôle diastéréosélectif du centre stéréogène du côté *C*-terminal

La première stratégie envisagée par le laboratoire a été d'introduire la chiralité du côté *C*-terminal dans les premières étapes de la synthèse *via* l'obtention d'aldéhydes chiraux. Pour ce faire, le développement d'un accès général à divers β -alkoxyaldéhydes chiraux a été élaboré en vue de les utiliser comme substrat de réaction de Wittig (voir schéma ci-contre III-33). La stratégie générale adoptée pour obtenir ces aldéhydes chiraux est basée sur une

étape clé d'alkylation asymétrique grâce à la présence d'un auxiliaire chiral préalablement introduit (**Schéma III-34**).

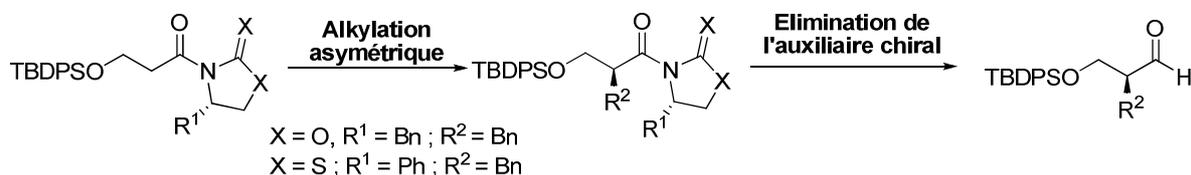


Schéma III-34 : Schéma synthétique envisagé pour la synthèse d'aldéhydes chiraux α -substitués

Cependant, cette stratégie visant à introduire et à contrôler de manière précoce le centre asymétrique n'a pas abouti. En effet, les essais d'alkylation d'oxazolidinone et de thiazolidone thione n'ont jamais permis d'obtenir le produit désiré quelles que soient les conditions opératoires utilisées, notamment à cause de problèmes d'élimination et de dégradation.

Suite à cet échec, le laboratoire s'est inspiré des travaux de Kelly *et al.* pour proposer une nouvelle stratégie où la chaîne latérale du côté C-terminal serait cette fois-ci introduite plus tardivement dans la synthèse. En 2005, ce dernier a en effet décrit une étape d'alkylation diastéréosélective sur des précurseurs de mimes de dipeptides comportant une double liaison éthylénique à la place de la liaison amide (**Schéma III-35**).¹³⁰

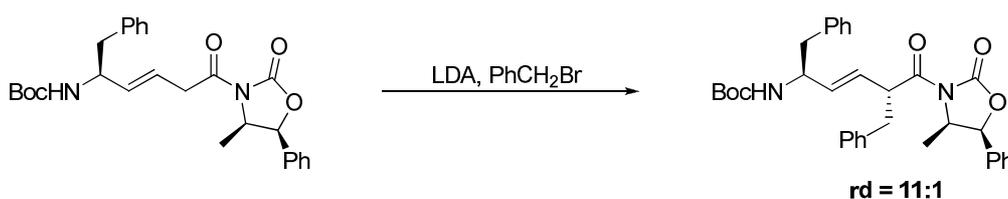


Schéma III-35 : Méthodologie développée par Kelly *et al.*

Cette méthodologie a ainsi permis aux auteurs de contrôler la chiralité du centre asymétrique du côté C-terminal avec une très bonne diastéréosélectivité pour conduire au mime Phe- Ψ [(E)CH=CH]-Phe souhaité. Vu la pertinence de ces travaux, nous avons choisi d'appliquer cette méthodologie aux oléfines fluorées. Dans ce but, la synthèse du composé

¹³⁰ Fu, Y., Bieschke, J., Kelly, J.W. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15366.

17 comportant une oxazolidinone chirale et pour lequel le contrôle du centre stéréogène souhaité peut être réalisé par une réaction d'alkylation diastéréosélective a été envisagée (**Schéma III-36**).

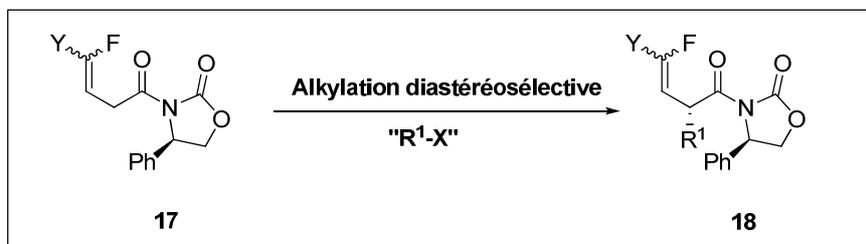


Schéma III-36 : Méthodologie envisagée pour contrôler le centre asymétrique du côté C-terminal

Cette stratégie se heurtant toutefois à de nombreuses difficultés, la nature du groupement Y a du être modulée au cours de l'étude conduisant, selon les résultats obtenus, à la synthèse de différents substrats d'alkylation.

III.3.1 Synthèse du substrat *gem*-bromofluoroalcène

Dans un premier temps, le choix du précurseur d'alkylation s'est porté sur le substrat **17a** comportant le motif *gem*-bromofluoroalcène (**Figure III-8**). Celui-ci est en effet élaboré en un nombre d'étapes restreint et peut être ultérieurement fonctionnalisé par couplage de Negishi pour conduire à des précurseurs de mimes de dipeptides.

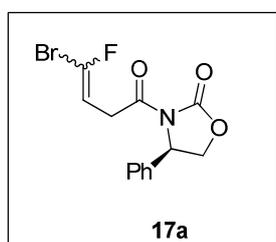
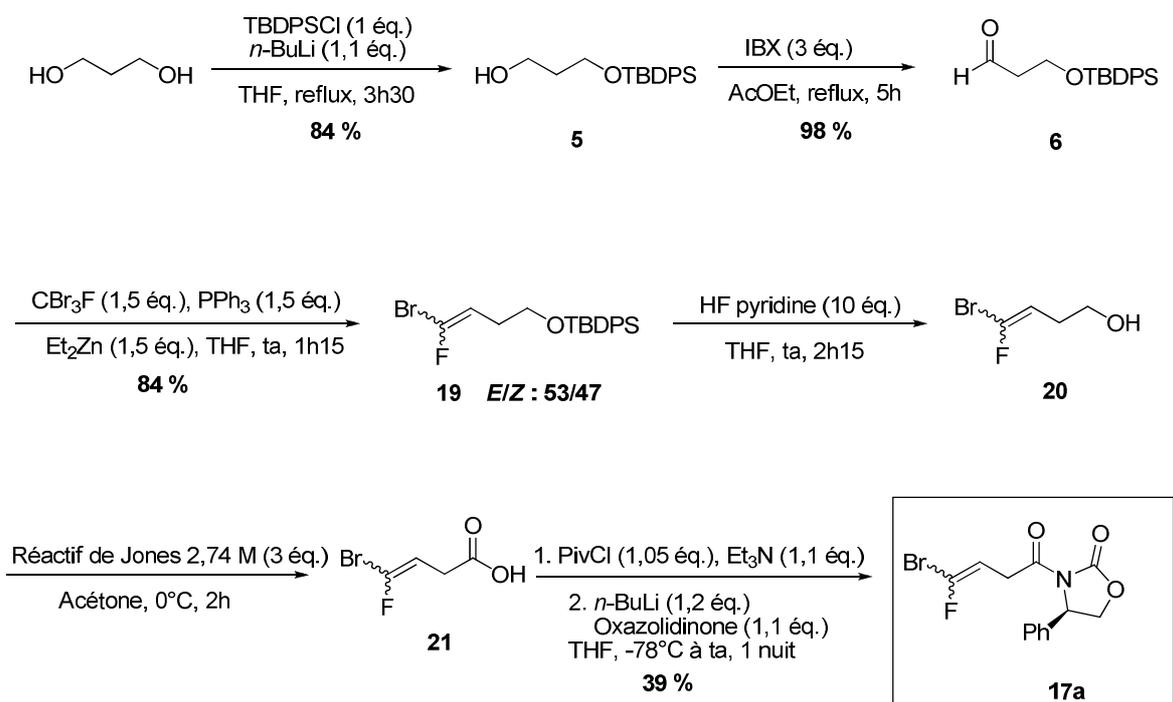


Figure III-8 : Substrat *gem*-bromofluoroalcène

La synthèse de ce composé est réalisée en six étapes à partir du 1,3-propanediol commercialement disponible (**Schéma III-37**).

Sch\u00e9ma III-37 : Synth\u00e8se du compos\u00e9 *gem*-bromofluoroalc\u00e8ne **17a**

La synth\u00e8se de l'interm\u00e9diaire **17a** d\u00e9bute par la mono-protection du 1,3-propanediol en pr\u00e9sence de chlorure de *tert*-butyldiph\u00e9nylsilyle pour conduire \u00e0 l'alcool **5** dont la fonction alcool restante est ensuite oxyd\u00e9e en pr\u00e9sence d'IBX. L'introduction du groupement *gem*-bromofluoroalc\u00e8ne est r\u00e9alis\u00e9e \u00e0 partir de l'ald\u00e9hyde **6** ainsi obtenu par action du tribromofluorom\u00e9thane et du di\u00e9thylzinc utilisant la proc\u00e9dure d\u00e9velopp\u00e9e au laboratoire pour conduire \u00e0 l'ol\u00e9fine **19** avec un rendement de 84 % et une s\u00e9lectivit\u00e9 *E/Z* de 53/47. L'alcool silyl\u00e9 est d\u00e9prot\u00e9g\u00e9 en pr\u00e9sence du complexe de fluorure d'hydrog\u00e8ne dans la pyridine pour former le compos\u00e9 **20**. Du fait de son importante volatilit\u00e9, celui-ci est directement engag\u00e9 dans une \u00e9tape d'oxydation en pr\u00e9sence du r\u00e9actif de Jones pour conduire \u00e0 l'acide carboxylique **21** correspondant. L'introduction de l'auxiliaire chiral, pr\u00e9alablement synth\u00e9tis\u00e9e au laboratoire selon la proc\u00e9dure d\u00e9crite par Werner \u00e0 partir du (*R*)-ph\u00e9nylglycinol,¹³¹ peut alors \u00eatre effectu\u00e9e \u00e0 partir de **21** interm\u00e9diairement converti en anhydride mixte en pr\u00e9sence de chlorure de pivaloyle selon la proc\u00e9dure d\u00e9crite par Kelly.¹³⁰

¹³¹ Fraile, J.M., Garc\u00eda, J.I., Herr\u00e9r\u00edas, C.I., Mayoral, J.A., Reiser, O., Socu\u00e9llamos, A., Werner, H. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 2997.

Le composé *gem*-bromofluoroalcène **17a** est alors obtenu avec un faible rendement de l'ordre de 40 % malgré une optimisation des conditions opératoires.

Un premier essai d'alkylation diastéréosélective a ensuite été réalisé en présence de bromure de benzyle et d'un acide de Lewis (**Schéma III-38**). Cependant, dans ces conditions, l'isomérisation de la double liaison est observée par RMN du fluor de façon majoritaire pour conduire à la formation du composé **22** empêchant la réaction d'alkylation (**Schéma III-38**).

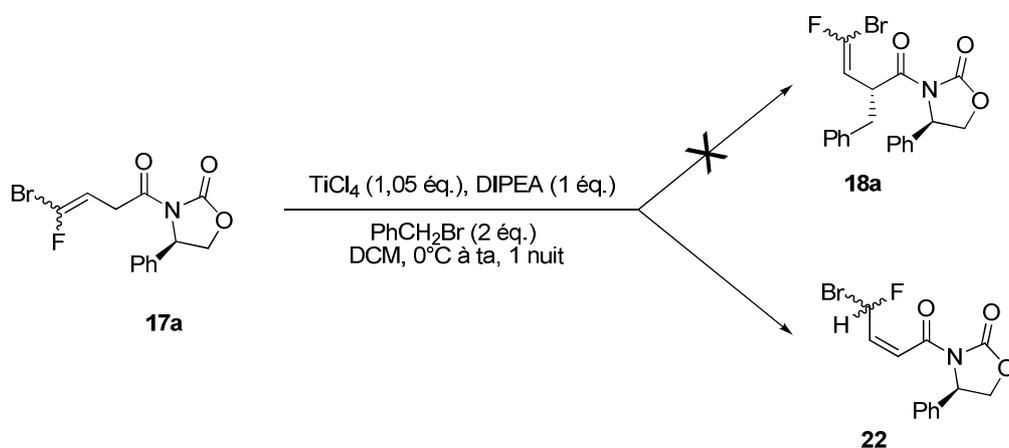


Schéma III-38 : Essai d'alkylation diastéréosélective

Des essais supplémentaires ont été réalisés en modifiant les conditions opératoires (nature de la base) mais le produit souhaité n'a jamais été obtenu.

On peut supposer que la formation du composé **22** est en partie favorisée par la présence du groupement *gem*-bromofluoroalcène. En effet, ce dernier, fortement électroattracteur ne permet pas une stabilisation suffisante de l'énolate formé. Celui-ci préfère par conséquent s'isomériser pour conduire à une espèce conjuguée thermodynamiquement plus stable avec une charge négative stabilisée par les groupements halogènes.

Afin d'éviter cette réaction compétitive, la synthèse d'un second précurseur d'alkylation a été envisagée.

III.3.2 Synthèse du substrat fluoroalcène éther silylé

Afin d'atténuer le caractère électroattracteur de la fluorooléfine, nous avons envisagé de synthétiser le composé **17b** présentant un éther silylé à la place de l'atome de brome (**Figure III-9**).

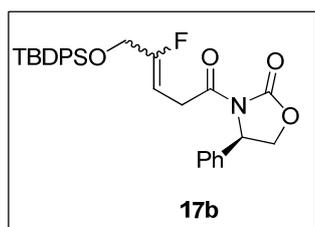


Figure III-9 : Substrat fluoroalcène éther silylé

La synthèse de ce second substrat est réalisée en huit étapes à partir du 1,3-propanediol et débute par la mono-protection du diol en présence de bromure de *para*-méthoxybenzyle pour conduire à l'alcool **23** (**Schéma III-39**). Celui-ci est ensuite oxydé en aldéhyde **24** en utilisant le procédé de Parikh-Doering mettant en jeu le diméthylsulfoxyde comme oxydant et le complexe de pyridine-SO₃ comme agent activateur.¹³² L'aldéhyde ainsi formé, l'introduction de la fluorooléfine peut être réalisée en présence de dibromofluoroacétate d'éthyle, de diéthylzinc et de triphénylphosphine pour conduire au produit désiré **25** sous forme de ses deux isomères (*E*) et (*Z*) avec une sélectivité en faveur du composé (*E*) de 58/42. La fonction ester éthylique est ensuite réduite en présence d'un donneur d'hydrure puis l'alcool **26** obtenu est protégé sous forme d'éther silylé **27**. Le groupe protecteur *para*-méthoxybenzyle est coupé en présence de dichloro dicyano quinone pour conduire à l'alcool **28** qui peut être oxydé dans les conditions de Jones. L'introduction de l'auxiliaire chiral est ensuite réalisée dans les conditions décrites précédemment pour conduire au substrat **17b** avec un rendement moyen de 50 % (**Schéma III-39**).

¹³² Parikh, J.R., Doering, W.E. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5505.

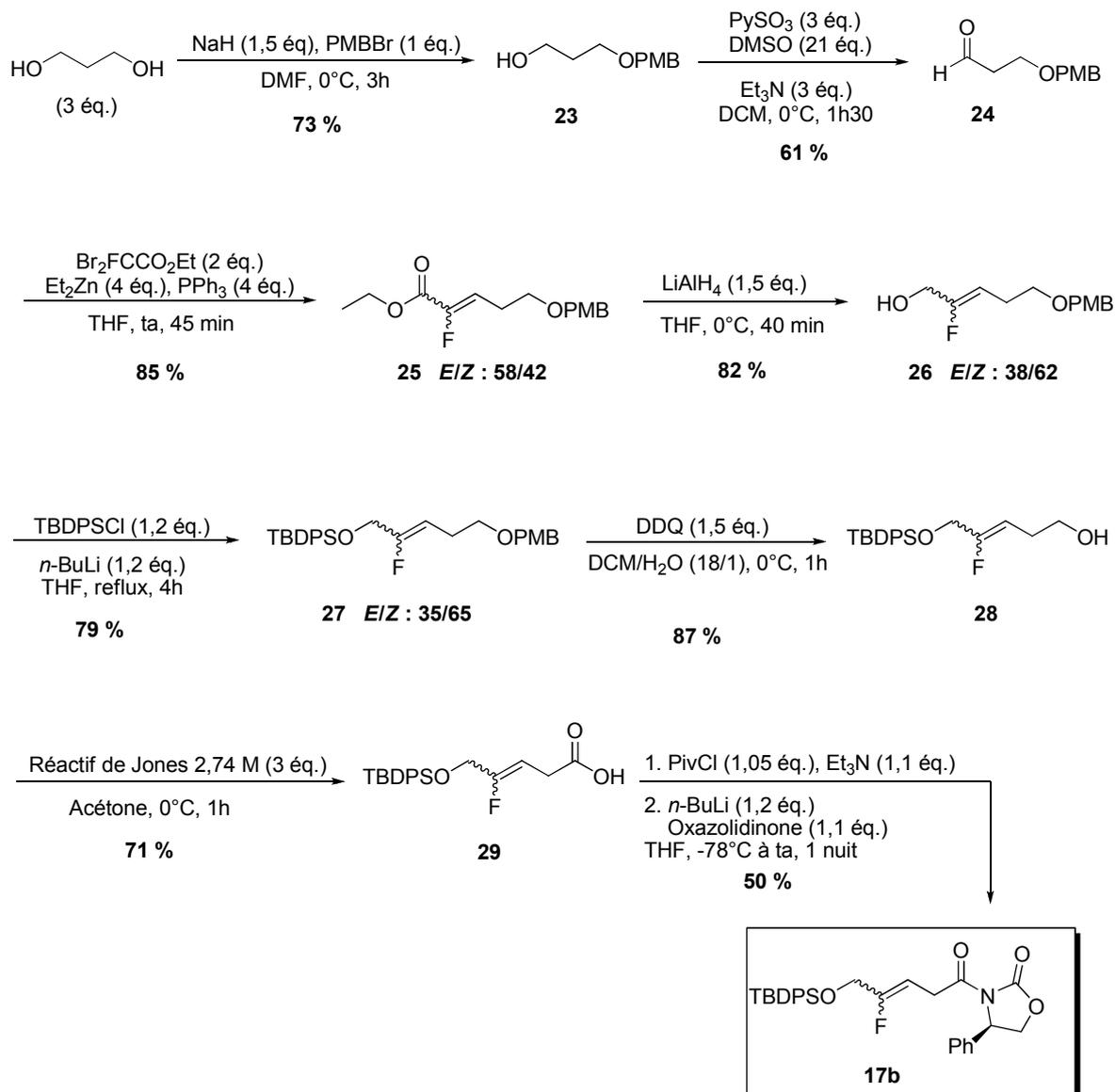


Schéma III-39 : Synthèse du substrat fluoroalcène éther silylé **17b**

La benzylation diastéréosélective par le bromure de benzyle a ensuite été testée sur ce second substrat en présence de di-*isopropyl*amidure de lithium (**Schéma III-40**).

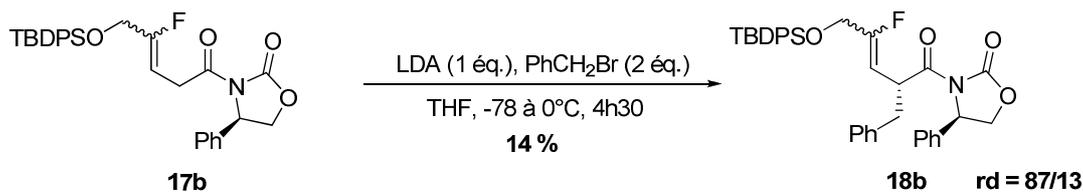


Schéma III-40 : Essai d'alkylation diastéréosélective

Cependant, bien que l'alkylation soit effectuée avec une bonne diastéréosélectivité, le produit souhaité a toujours été obtenu avec un très faible rendement. En effet, malgré des essais d'optimisation de conditions réactionnelles, la dégradation du substrat **18b** est observée, probablement due à une élimination du groupement silanol.

Par la suite, un second essai d'alkylation en présence de bromure d'allyle à la place du bromure de benzyle n'a pas fonctionné, confirmant l'échec de la réaction d'alkylation sur le substrat **17b**.

Par conséquent, le substrat d'alkylation a de nouveau été modulé et la synthèse d'un troisième précurseur d'alkylation a été envisagée.

III.3.3 Synthèse du substrat présentant deux auxiliaires chiraux

Afin de stabiliser le système, le composé **17c** présentant deux auxiliaires chiraux a été synthétisé (**Figure III-10**).

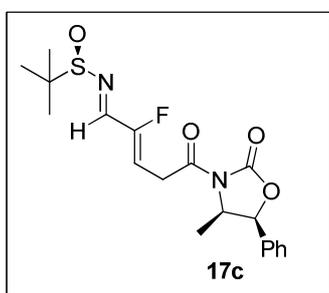


Figure III-10 : Substrat **17c**

Ce substrat contenant à la fois une oxazolidinone et l'auxiliaire chiral d'Ellman présente l'avantage de pouvoir être doublement fonctionnalisé de manière asymétrique à la fois du côté C-terminal par alkylation électrophile mais également du côté N-terminal par addition nucléophile (**Schéma III-41**).

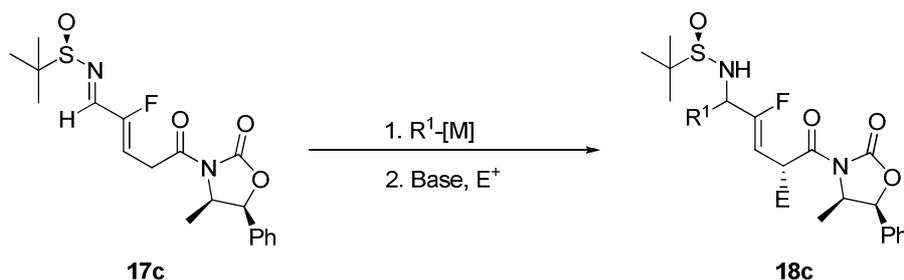


Schéma III-41 : Double fonctionnalisation du composé 18c

La synthèse du composé **17c** a été réalisée en quatre étapes à partir de l'acide carboxylique **29** lui-même obtenu en sept étapes à partir du 1,3-propanediol décrit précédemment (Schéma III-42).

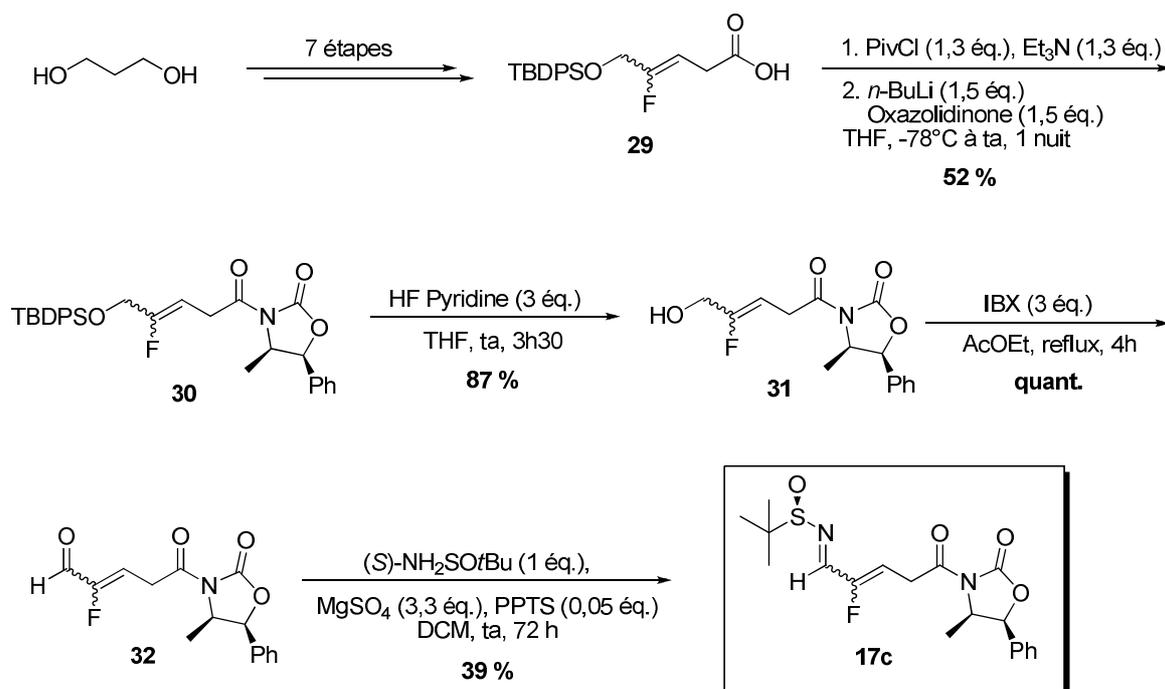


Schéma III-42 : Synthèse du substrat 17c

L'oxazolidinone, disponible commercialement, est introduite comme précédemment avec un rendement modéré de 52 %. Dans le but de pouvoir ensuite condenser le *tert*-butanesulfinamide, le groupement *tert*-butyldiphénylsilyle est coupé en présence du complexe de fluorure d'hydrogène dans la pyridine pour conduire à l'alcool **31**. Celui-ci peut être ensuite converti en aldéhyde **32** grâce à l'emploi de conditions oxydantes douces avec l'IBX. Ce dernier ainsi formé est directement engagé dans la réaction de condensation avec

l'auxiliaire d'Ellman en présence d'un agent déshydratant et de *p*-toluène sulfonate de pyridinium. Les conditions classiques préalablement utilisées pour d'autres substrats (Ti(OEt)₄) conduisent à une dégradation du composé carbonylé. Malgré l'optimisation des conditions opératoires, cette réaction n'est pas très efficace et le précurseur d'alkylation **17c** est obtenu avec un rendement maximal de 39 %.

Malheureusement, les quelques essais d'additions nucléophiles suivie d'alkylation diastéréosélective réalisés sur ce substrat n'ont pas été concluants et seules des traces de produits désirés ont été obtenues. Par conséquent, à la vue de ces résultats médiocres et des difficultés rencontrées pour synthétiser le composé **17c**, l'étude d'une méthodologie générale d'introduction asymétrique de groupement alkyle du côté C-terminal du peptide a été suspendue.

III.4 Conclusion

Dans le but de proposer une voie d'accès efficace aux analogues de dipeptides fluorés, les différents travaux réalisés au laboratoire nous ont conduits à développer une méthodologie générale permettant de contrôler efficacement la chiralité du côté *N*-terminal lors de l'introduction de diverses chaînes latérales d'acides aminés.¹³³ Cette étude méthodologique, basée sur une étape d'addition nucléophile diastéréosélective de différents composés organométalliques (organomagnésiens, organolithiens et organozincates) sur des *N-tert*-butanesulfinylimines α -fluorées permet la synthèse d'amines variées avec de très bons rendements ainsi que de bonnes sélectivités (**Schéma III-43**).

¹³³ Pierry, C., Zoute, L., Jubault, P., Pfund, E., Lequeux, T., Cahard, D., Couve-Bonnaire, S., Pannecoucke, X. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 264.

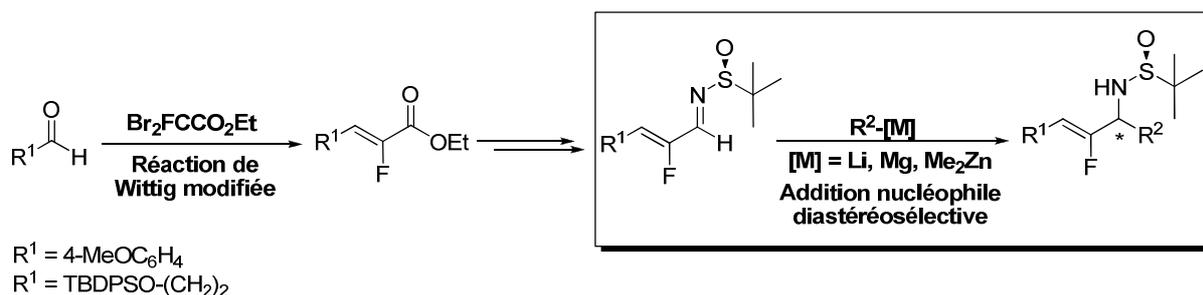


Schéma III-43 : Etude méthodologique permettant l'introduction et le contrôle de la chiralité du côté N-terminal

Cette étude méthodologique permet d'autre part de planifier la stéréosélectivité de l'addition nucléophile par un choix approprié de l'espèce organométallique. L'emploi de ces derniers, en effet, impliquent deux états de transitions différents (état de transition ouvert pour les organolithiens et états de transition chélatés pour les organomagnésiens et les organozincates) conduisant à une inversion de sélectivité. Cette méthodologie efficace sera par la suite appliquée à la synthèse de pseudopeptides fluorés d'intérêt biologique.

L'étude réalisée sur l'extrémité C-terminale n'a pas donné les résultats escomptés. En effet, se heurtant à de nombreux problèmes de synthèse, il nous a été impossible de proposer une molécule modèle sur laquelle pourrait être réalisée une étape d'alkylation électrophile permettant ainsi de contrôler plus tardivement le centre stéréogène du côté C-terminal lors de la synthèse de pseudopeptides fluorés. L'emploi d'une méthode non générale sera par conséquent nécessaire pour conduire à ces derniers.

Afin d'appliquer la stratégie développée au laboratoire, la synthèse de dipeptides fluorés biologiquement actifs a été envisagée.

**APPLICATION A LA SYNTHÈSE
DE DIPEPTIDES D'INTERET
BIOLOGIQUE**

IV. Application à la synthèse de dipeptides d'intérêt biologique

Suite au développement d'études méthodologiques visant à contrôler les centres asymétriques de part et d'autre de la double liaison fluorée de pseudopeptides, nous avons souhaité appliquer nos travaux à une cible biologique. En partenariat avec l'équipe de H. Vaudry (INSERM U982, Université de Rouen) et l'équipe de Chimie Organique et Biologie Structurale de Rouen de l'UMR COBRA, nous nous sommes intéressés au 26RFa, un neuropeptide impliqué dans le contrôle de la prise alimentaire.

IV.1 Structure et activité biologique du 26RFa

Le 26RFa est un neuropeptide découvert récemment qui appartient à la superfamille des RFamides, peptides biologiquement actifs possédant le motif Arg-Phe-NH₂ à l'extrémité C-terminale de leur séquence (**Figure IV-1**).

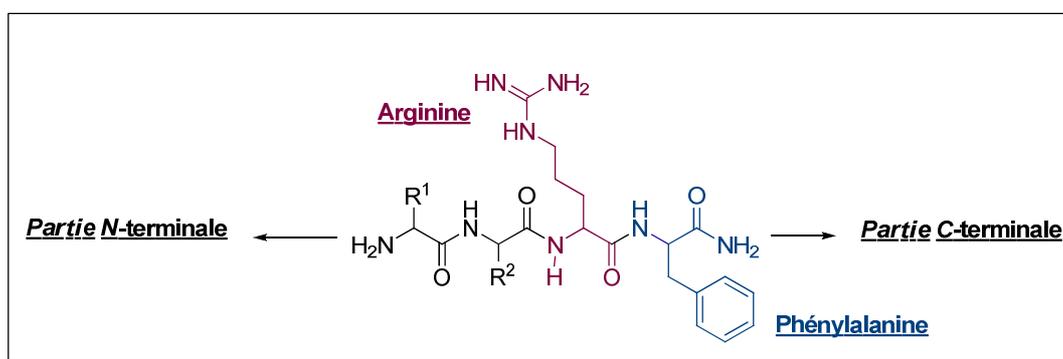


Figure IV-1 : Structure générale d'un peptide RFamide

De façon générale, les peptides RFamides sont localisés dans le système nerveux central et peuvent être impliqués dans des processus biologiques comme :

- la régulation de la douleur et la modulation de l'analgésie opioïde ;
- des effets sur le système cardiovasculaire et sur la pression artérielle ;
- un rôle sur le système reproducteur ;
- la régulation de la sécrétion hormonale ;
- le contrôle du comportement alimentaire.

Les gènes codant les peptides RFamides paraissent avoir émergé relativement tôt dans l'évolution de la neurotransmission et avoir été bien conservés. En effet, le premier peptide RFamide (Phe-Met-Arg-Phe-NH₂) a été isolé chez la palourde et purifié en 1977. A ce jour, il est bien établi que les peptides RFamides sont largement représentés chez les invertébrés et constituent une importante famille de neurotransmetteurs et de neuromodulateurs. Bien que la présence de leurs gènes codant se soit très tôt avérée, la caractérisation des peptides RFamides chez les vertébrés a été plus lente. C'est dans le cerveau du poulet que le premier pentapeptide RFamide Leu-Pro-Leu-Arg-Phe-NH₂ a été isolé en 1983. Depuis, de nombreux peptides RFamides ont été découverts chez les mammifères et actuellement, cinq gènes différents précurseurs de peptides RFamides ont été identifiés chez l'homme. C'est grâce à la découverte du dernier gène en 2003 que le 26RFa pu être découvert à son tour.

Le 26RFa est donc un nouveau peptide composé de 26 acides aminés récemment isolé à partir d'extrait de cerveau de grenouille qui a aussi été identifié chez le rat et l'homme par l'équipe du Pr. Vaudry du laboratoire de Neuroendocrinologie Cellulaire et Moléculaire (Inserm U982).¹³⁴ La comparaison de cette nouvelle séquence d'acides aminés avec des bases de données génomiques a révélé que la structure primaire du 26RFa était fortement conservée des amphibiens jusqu'aux mammifères. En particulier, l'heptapeptide C-terminal (GGFSFRF-NH₂), appelé aussi 26 RFa₂₀₋₂₆ ou 7Rfa, dont l'enchaînement des acides aminés totalement similaire indique que cette séquence est importante pour l'activité biologique du peptide (**Tableau IV-1**).

¹³⁴ Chartel, N., Dujardin, C., Anouar, Y., Leprince, J., Decker, A., Clerens, S., Do-Régo, J.-C., Vandesande, F., Llorens-Cortes, C., Costentin, J., Beauvillain, J.-C., Vaudry, H. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2003**, *100*, 15247.

Peptide	Séquence
26RFa (homme)	TSGPLGNLAEELNGYSRKK GGFSFRF-NH ₂
26RFa (bœuf)	VGLLGLTAEELNGYSRKK GGFSFRF-NH ₂
26RFa (rat)	ASGLLGLTAEELSSYSRKK GGFSFRF-NH ₂
26RFa (grenouille)	VTALGSLAEELNGYNRRK GGFSFRF-NH ₂

Tableau IV-1 : Alignement des séquences du 26RFa chez certains mammifères et un amphibien

Comme pour les autres peptides RFamides, le 26RFa constitue le ligand endogène d'un récepteur à 7 domaines transmembranaires, appelé GPR103, pour le lequel il présente une affinité nanomolaire.¹³⁵

Au niveau du système nerveux central, le peptide et son récepteur sont notamment localisés dans l'hypothalamus, une région cérébrale directement impliquée dans le contrôle de la prise alimentaire et de la dépense énergétique. Des études ont en effet pu démontrer qu'une administration intracérébroventriculaire du 26RFa chez la souris provoquait une augmentation de la consommation de nourriture (effet oréxigène).¹³⁴

En ce qui concerne l'activité biologique du peptide, il faut savoir que le modèle d'interaction communément admis entre un récepteur à 7 domaines transmembranaires et son ligand endogène consiste en un contact initial de l'ectodomaine du récepteur avec une partie hélicoïdale du peptide. Cette association spécifique conduit généralement au positionnement optimal d'une autre partie du ligand, souvent non structurée en solution, pour conduire à une nouvelle interaction responsable de l'activation du récepteur et à l'origine de l'activité biologique. Pour ce qui est du 26RFa, des études structurales par modélisation moléculaire sous contraintes RMN réalisées par l'équipe du Pr H. Oulyadi à Rouen ont montré que la partie N-terminale du peptide RFa₍₄₋₁₇₎ était structurée en hélice α et que le reste du peptide n'adoptait visiblement pas de conformation particulière en

¹³⁵ Jiang, Y., Luo, L., Gustafson, E.L., Yadav, D., Laverty, M., Murgolo, N., Vassileva, G., Zeng, M., Laz, T.M., Behan, J., Qiu, P., Wang, S., Bayne, M., Greene, J., Monsma Jr., F., Zhang, F.L., *J. Biol. Chem.* **2003**, 278, 27652.

milieu aqueux.¹³⁶ Ainsi, compte tenu de l'ensemble de ces données et des informations connues sur le modèle d'interaction du récepteur, il a été émis l'hypothèse qu'une interaction entre le GPR103 et la région du 26RFa₍₁₈₋₂₆₎ pouvait exister et être à l'origine de l'activité du récepteur. Par étude des relations structure-activité du 26RFa et de nombreux autres analogues, il a alors été admis que l'heptapeptide C-terminal du 26RFa dont la séquence d'acides aminés était rigoureusement conservée au cours de l'évolution pourrait être responsable de l'activation du récepteur. Toutefois, des tests *in vitro* ont montré que l'activité de l'heptapeptide était 75 fois inférieure à celle du 26RFa. Dans ce contexte, le groupe des Drs J. Leprince et H. Vaudry a entrepris la conception et la synthèse d'analogues du 26RFa₍₂₀₋₂₆₎ dans le but d'améliorer son activité ainsi que sa biodisponibilité.

IV.2 But de l'étude

Notre équipe s'est proposée de collaborer à ce projet et d'appliquer les méthodologies de synthèse développées au laboratoire pour réaliser des analogues de l'heptapeptide en remplaçant successivement chacune des liaisons peptidiques par une double liaison fluorée de configuration (*Z*) ou (*E*) (**Figure IV-2**). En effet, la substitution d'une liaison amide par une fluorooléfine pourrait permettre d'augmenter la stabilité et la biodisponibilité du peptide mais également grâce à une rigidification de la structure, de pouvoir mimer sa conformation bioactive.

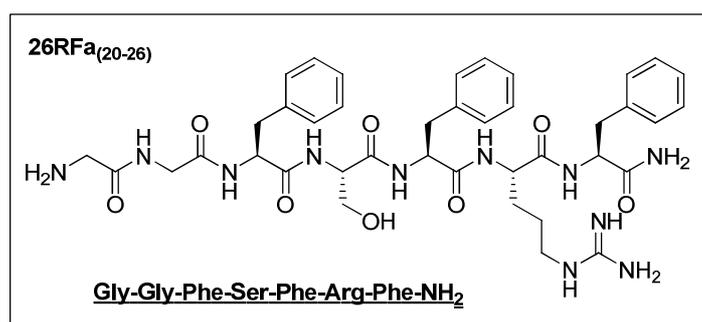


Figure IV-2 : Séquence des acides aminés de l'heptapeptide C-terminal du 26RFa

Pour réaliser cette étude, six mimés de dipeptides fluorés devront être synthétisés : Gly-Gly ; Gly-Phe ; Phe-Ser ; Ser-Phe ; Phe-Arg ; Arg-Phe afin de les incorporer dans l'heptapeptide

¹³⁶ Thuau, R., Guilhaudis, L., Ségalas-Milazzo, I., Chartrel, N., Oulyadi, H., Boivin, S., Fournier, A., Leprince, J., Davoust, D., Vaudry, H. *Peptides* **2005**, 26, 779.

26RFa₍₂₀₋₂₆₎ selon les techniques de synthèse peptidique automatisée sur phase solide. Des études de relations structure-activité de ces heptapeptides permettront par la suite d'évaluer le potentiel des pseudopeptides fluorés.

IV.3 Synthèse des analogues fluorés de dipeptides

A ce jour, les mimes de dipeptides Gly- Ψ [CF=CH]-Gly et Gly- Ψ [CF=CH]-Phe ont été synthétisés puis incorporés à l'heptapeptide correspondant. La synthèse du mime Arg- Ψ [CF=CH]-Phe est en cours de finalisation et celle de Ser- Ψ [CF=CH]-Phe est actuellement en cours d'étude.

IV.3.1 Dipeptide Gly- Ψ [CF=CH]-Gly

Le mime de dipeptide Gly- Ψ [CF=CH]-Gly constitue le premier dipeptide de l'heptapeptide C-terminal du 26RFa. Il est constitué de l'enchaînement de deux glycines et la structure de son analogue fluoré est la suivante (**Figure IV-3**).

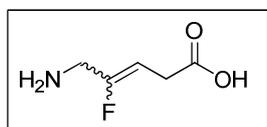


Figure IV-3 : Dipeptide Gly- Ψ [CF=CH]-Gly

Afin de permettre par la suite le couplage peptidique sur phase solide avec l'ensemble des autres acides aminés de l'heptapeptide, la fonction amine du côté N-terminal devra être protégée par un groupement protecteur. Dans la mesure où nos collègues peptidistes travaillent en série Fmoc (9H-fluoren-9-ylmethoxycarbonyl), ce groupement protecteur sera employé.

La synthèse de ce dipeptide ne présente pas de grandes difficultés, ce dernier ne possédant pas de chaîne latérale et par conséquent pas de centre stéréogène à contrôler. La rétrosynthèse de ce composé, schématisée ci-après, présente pour unique étape clé, l'introduction de la fluorooléfine permettant d'obtenir le dipeptide sous les deux configurations (*E*) et (*Z*) souhaitées. (**Schéma IV-1**).

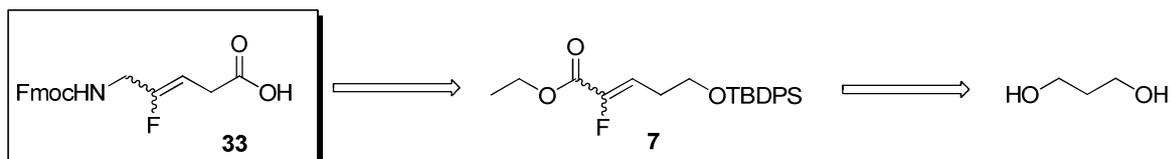


Schéma IV-1 : Retrosynthèse des dipeptides Fmoc-Gly-Ψ[(Z et E)CF=CH]-Gly

La synthèse du mime de dipeptide Fmoc-Gly-Ψ[(Z) CF=CH]-Gly est réalisée en 10 étapes à partir du 1,3-propanediol. La synthèse de l'intermédiaire fluoroacrylate **7-(Z)** est réalisée comme précédemment lors de la synthèse du substrat modèle aliphatique **2-(Z)**. Seule l'introduction du motif fluorooléfine est effectuée différemment en présence de triphénylphosphine donnant ainsi accès aux 2 isomères (Z) et (E) avec une sélectivité 68/32 en faveur de l'isomère (Z) (Schéma IV-2).

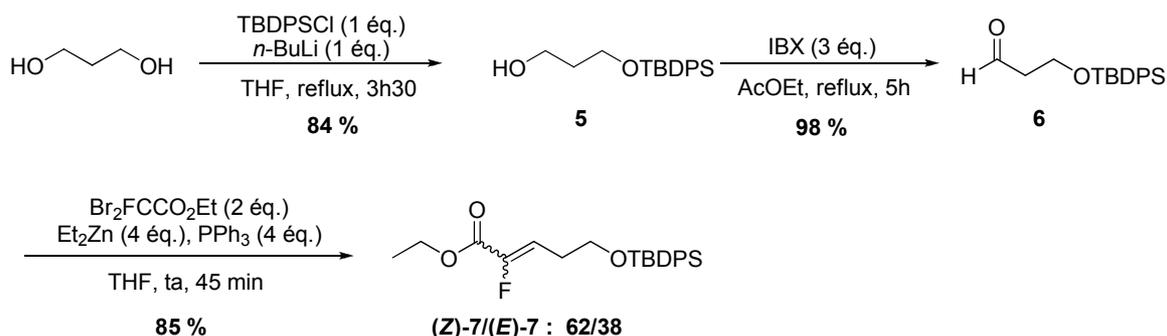
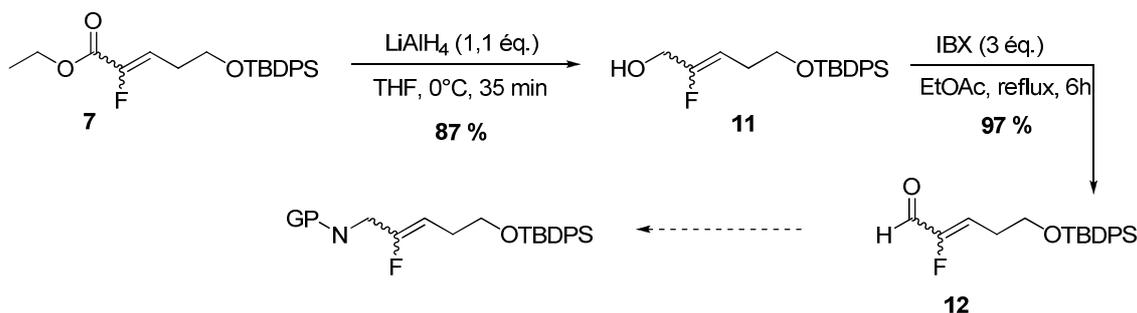


Schéma IV-2 : Synthèse des fluoroacrylates (Z) et (E)

La séparation des deux isomères par chromatographie sur gel de silice n'étant pas possible à cette étape, la suite de la synthèse a été effectuée sur le mélange d'isomères.

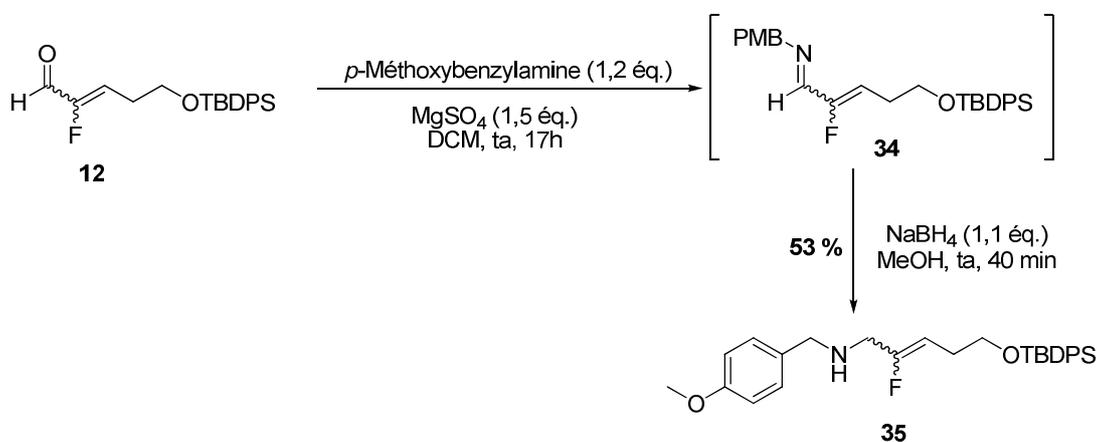
Dans le but d'introduire la fonction amine du côté N-terminal, le mélange de fluoroacrylates **7** a été converti en aldéhyde en 2 étapes par réaction de réduction de la fonction ester en alcool **11** puis oxydation en aldéhyde **12**. A partir de ce dernier, la formation d'une amine correctement protégée peut alors être envisagée (Schéma IV-3).



Sch\u00e9ma IV-3 : Synth\u00e8ses des ald\u00e9hydes 12

Pour ce faire, notre choix s'est tout d'abord port\u00e9 sur la formation de la *p*-m\u00e9thoxybenzylimine, dont le groupement protecteur pourrait \u00eatre par la suite coup\u00e9 dans des conditions classiques (DDQ) ou par hydrog\u00e9nolyse.

La condensation de l'amine est r\u00e9alis\u00e9e sans difficult\u00e9 en pr\u00e9sence d'un agent d\u00e9shydratant, le sulfate de magn\u00e9sium (**Sch\u00e9ma IV-4**). L'imine obtenue, instable, est ensuite directement engag\u00e9e dans une r\u00e9action de r\u00e9duction en pr\u00e9sence de borohydrure de sodium pour conduire \u00e0 l'amine **35** avec un rendement global de 53 % (**Sch\u00e9ma IV-4**).



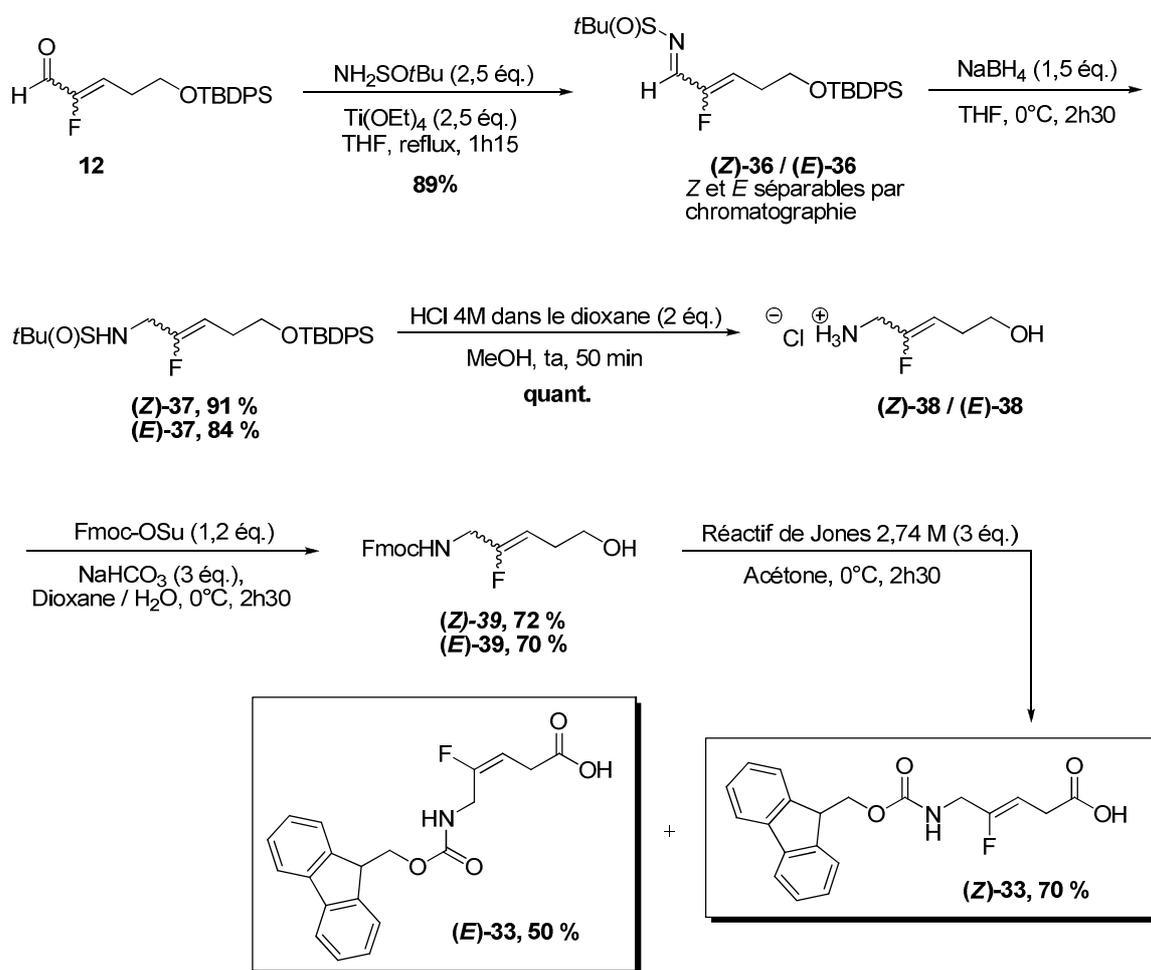
Sch\u00e9ma IV-4 : Synth\u00e8se de l'amine prot\u00e9g\u00e9e par un groupement PMB

Diff\u00e9rents essais de d\u00e9protection du groupement PMB ont ensuite \u00e9t\u00e9 effectu\u00e9s (**Tableau IV-2**). Cependant, aucune des conditions test\u00e9es n'a permis d'obtenir le produit d\u00e9sir\u00e9.

Entrée	Conditions réactionnelles	Observation
1	DDQ (1,5 éq.), DCM/H ₂ O, 0°C, ta	Aucune réaction
2	CAN (4 éq.), CH ₃ CN/H ₂ O	Dégradation
3	TFA, reflux	Déprotection du TBDPS
4	H ₂ , PdCl ₂ , AcOEt	Dégradation
5	H ₂ , Pd/C, MeOH, HCl	Aucune réaction

Tableau IV-2 : Conditions réactionnelles employées pour la déprotection du PMB

Dans le but de pouvoir introduire une fonction amine protégée par un groupement plus facile à déprotéger, l'introduction du *tert*-butanesulfinamide sous sa forme racémique a été envisagée. La synthèse de la sulfinylimine a ainsi été réalisée dans les conditions précédemment décrites pour conduire à l'imine **(Z)-2** sous forme des deux isomères séparables par chromatographie sur gel de silice (**Schéma IV-5**). A ce stade de l'étude, les synthèses des mimes de dipeptides Gly-Ψ[CF=CH]-Gly de configuration (*Z*) et (*E*) ont pu être réalisées séparément, sur chacune des imines **(Z)-36** et **(E)-36** (**Schéma IV-5**).

Sch\u00e9ma IV-5 : Synth\u00e8se des dipeptides Fmoc-Gly- Ψ [(Z et E)CF=CH]-Gly

Les sulfinylimines sont r\u00e9duites en pr\u00e9sence de borohydrure de sodium pour former les amines correspondantes avec de tr\u00e8s bons rendements. Les auxiliaires d'Ellman sont ensuite \u00f4t\u00e9s en pr\u00e9sence d'acide chlorhydrique dans un m\u00e9lange dioxane/m\u00e9thanol en m\u00eame temps que les groupements silyl\u00e9s qui ne r\u00e9sistent pas \u00e0 ces conditions. Les sels obtenus sont alors directement engag\u00e9s dans l'\u00e9tape de protection de l'amine en pr\u00e9sence de *N*-(9-fluor\u00e9nylm\u00e9thoxycarbonyloxy)succinimide et d'un exc\u00e8s de base pour conduire aux alcools **39** avec de bons rendements. Enfin, ces derniers sont oxyd\u00e9s dans les conditions de Jones et les dipeptides **(Z)-33** Fmoc-Gly- Ψ [(Z)CF=CH]-Gly et **(E)-33** Fmoc-Gly- Ψ [(E)CF=CH]-Gly sont obtenus avec des rendements respectifs de 70% et 50 %.

IV.3.2 Dipeptide Gly-Ψ[CF=CH]-Phe

Le dipeptide Gly-Phe constitue le second dipeptide de l'heptapeptide C-terminal du 26RFa. Il est constitué de l'enchaînement d'une glycine et d'une phénylalanine et la structure de son analogue fluoré protégé du côté N-terminal est la suivante (**Figure IV-4**).

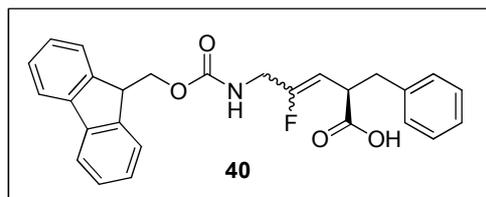


Figure IV-4 : Dipeptide Fmoc-Gly-Ψ[CF=CH]-Phe

La synthèse de ce second dipeptide est plus complexe que celle du dipeptide précédent dans la mesure où l'acide aminé phénylalanine implique la présence d'un centre stéréogène du côté C-terminal du dipeptide. L'étude méthodologique réalisée au laboratoire dans le but de contrôler la chiralité du côté C-terminal du peptide n'ayant donné aucun résultat probant, nous avons choisi d'appliquer une voie de synthèse non générale, développée par Edmonds et Abell, utilisée pour la synthèse d'un analogue de dipeptide comportant l'acide aminé phénylalanine.¹³⁷ Cette méthodologie basée sur une alkylation diastéréosélective permet de contrôler la chiralité du centre créé dès le début de la synthèse.

La rétrosynthèse du dipeptide Gly-Ψ[CF=CH]-Phe peut être schématisée ainsi (**Schéma IV-6**).

¹³⁷ Edmonds, M.K., Abell, D.A., *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 3747.

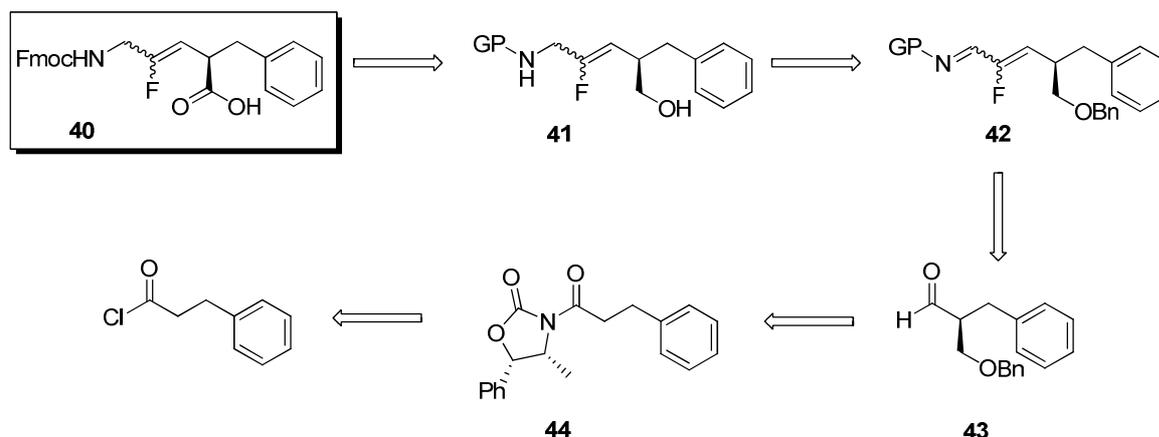


Schéma IV-6 : Rétrosynthèse du dipeptide Gly-Ψ[CF=CH]-Phe

Le dipeptide **40** aurait pour précurseur le composé **41** possédant la fonction alcool libre et la fonction amine protégée, fonctions toutes deux précurseurs respectivement de l'acide carboxylique C-terminal et de l'amine NH-Fmoc. Les fonctions amine et alcool de ce composé proviendraient respectivement de l'imine et de l'alcool benzylé de la fluorooléfine **42**. Le motif fluoroalcène aurait pour précurseur l'aldéhyde **43** qui serait obtenu par hydroxyméthylation diastéréosélective¹³⁷ du composé chiral **44** issu du chlorure de 3-phénylpropanoyle commercialement disponible.

✓ Synthèse de l'intermédiaire aldéhydique **43**

L'aldéhyde **43** est obtenu en 4 étapes à partir du chlorure de 3-phénylpropanoyle (**Schéma IV-7**).

Dans une première étape et afin de permettre une alkylation diastéréosélective pour introduire la chiralité du côté C-terminal, la (4*R*,5*S*)-(+)-4-méthyl-5-phényl-2-oxazolidinone est condensée sur le chlorure d'acide en présence de *n*-butyllithium selon les conditions opératoires décrites par Edmonds.¹³⁷ L'introduction asymétrique du groupement hydroxy méthyl benzyléther est effectuée en présence d'une base et d'un acide de Lewis pour conduire au composé **45** avec un rendement de 88 % et un excès diastéréoisomérique supérieur à 95 % (déterminé par RMN du proton). L'oxazolidinone est ensuite réduite en présence de tétrahydroaluminate de lithium pour former l'alcool **46** dont la fonction

hydroxyle peut être oxydée en aldéhyde **43** selon le procédé de Parikh-Doering avec un rendement de 79 %.

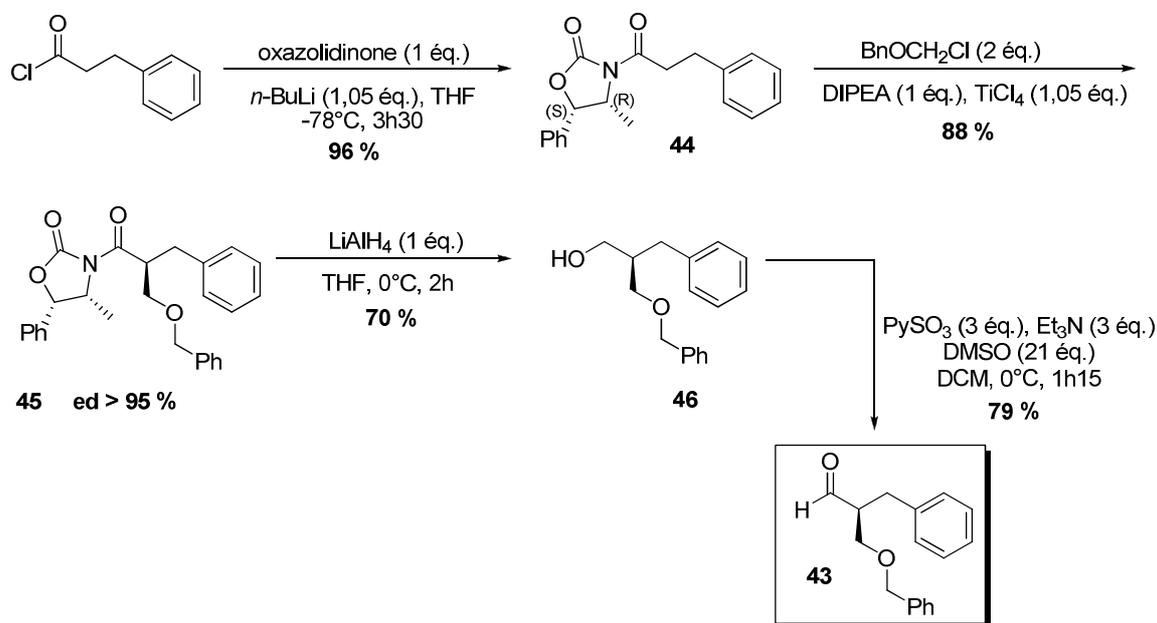


Schéma IV-7 : Synthèse de l'intermédiaire **43**

L'aldéhyde chiral **43** étant ainsi synthétisé, l'introduction du fluoroalcène peut être envisagée et conduire après aménagement fonctionnel à l'intermédiaire **42**.

✓ Synthèse de l'intermédiaire (Z)-**42**

Dans un premier temps, seule la synthèse du mime fluoroalcène de configuration (Z) a été entreprise. L'introduction de la fluorooléfine a été effectuée en présence de triphénylphosphine puisque cette méthode, après séparation des deux isomères nous permet d'obtenir l'isomère (Z) avec un rendement de 55 % (Schéma IV-8). En effet, en l'absence de triphénylphosphine, seul l'isomère de configuration (Z) est formé mais celui-ci est obtenu avec un plus faible rendement de 33 %. D'autre part, l'utilisation de la triphénylphosphine permet aussi l'obtention du composé sous sa configuration (E) que nous souhaitons également synthétiser par la suite.

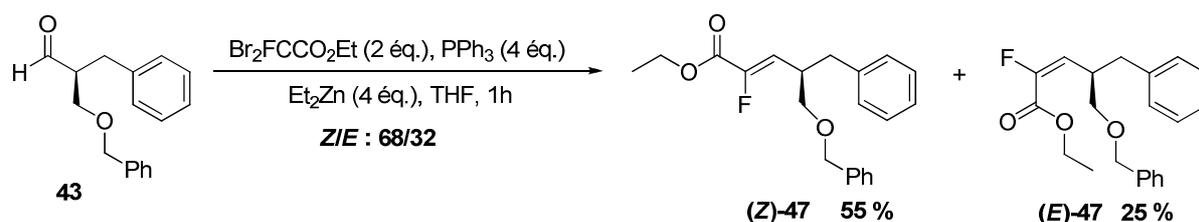


Schéma IV-8 : Introduction de la fluorooléfine

La synthèse de l'intermédiaire **(Z)-42** est ensuite réalisée en 3 étapes à partir du diastéréoisomère **(Z)-47** (Schéma IV-9).

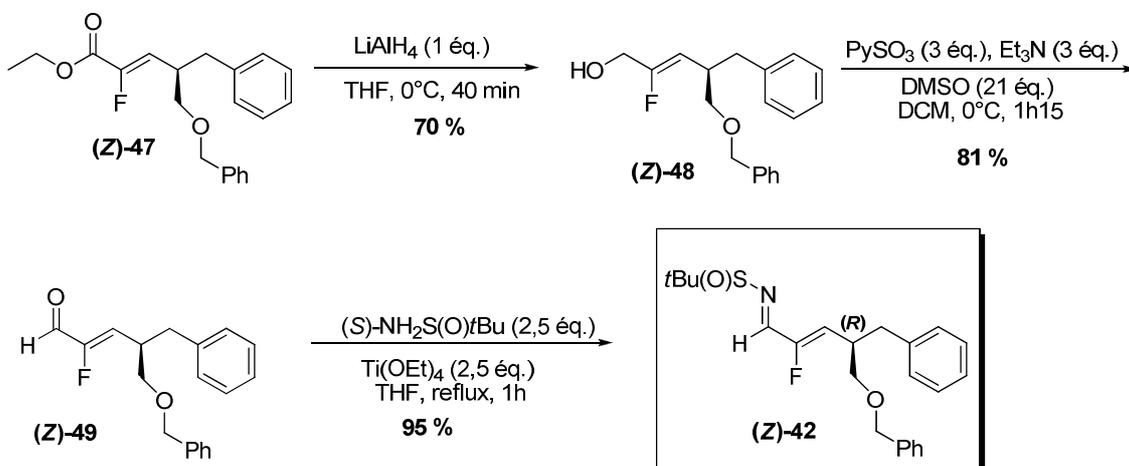


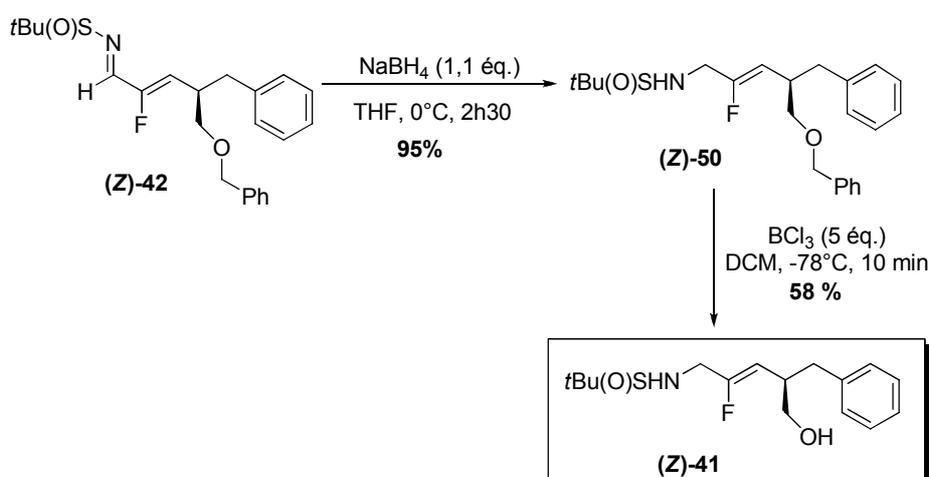
Schéma IV-9 : Synthèse de l'intermédiaire **(Z)-42**

La fonction ester du fluoroacrylate **(Z)-47** est ensuite réduite en présence de LiAlH_4 puis la fonction alcool est oxydée pour conduire au composé **(Z)-49** avec un rendement de 56 % pour ces 2 étapes. Afin d'obtenir une imine dont le rôle serait également de protéger la fonction azote de l'amine correspondante, notre choix s'est de nouveau porté sur l'auxiliaire d'Ellman. Celui-ci est condensé sur l'aldéhyde **(Z)-49** dans les conditions classiques utilisées au laboratoire pour conduire à l'imine **(Z)-42** avec un excellent rendement de 95 %.

A ce stade de la synthèse, il est désormais nécessaire de réduire l'imine et de déprotéger le groupement benzyle pour obtenir l'alcool correspondant, précurseur de la fonction acide carboxylique et ainsi synthétiser l'intermédiaire **(Z)-41**.

✓ **Synthèse de l'intermédiaire **(Z)-41****

La synthèse de cet intermédiaire nécessite de réaliser les 2 étapes suivantes (Schéma IV-10).



Sch\u00e9ma IV-10 : Synth\u00e8se de l'interm\u00e9diaire (Z)-41

La r\u00e9duction de l'imine (Z)-42 est effectu\u00e9e en pr\u00e9sence de NaBH_4 de mani\u00e8re tr\u00e8s efficace, comme pour le dipeptide Gly-Gly. Cependant, la r\u00e9action de d\u00e9benzylation s'est av\u00e9r\u00e9e beaucoup plus difficile \u00e0 r\u00e9aliser et de nombreuses conditions r\u00e9actionnelles ont \u00e9t\u00e9 test\u00e9es. (Tableau IV-3).

Entr\u00e9e	Conditions op\u00e9ratoires	Observations
1	H_2 , Pd/C, EtOAc, ta	Aucune r\u00e9action
2	H_2 , Pd/C, EtOH, ta	Aucune r\u00e9action
3	H_2 , Pd/C, EtOH, 6 bars, ta	Aucune r\u00e9action
4	H_2 , PdCl_2 , MeOH, ta	Perte de S(O)tBu
5	H_2 , Pd(OH)_2 , MeOH, ta	Aucune r\u00e9action
6	H_2 , Pd/C, EtOH, TFA (cat.), ta	D\u00e9gradation
7	$\text{HCOO}^-\text{NH}_4^+$, Pd/C, MeOH, reflux	D\u00e9gradation
8	Na/NH_3 liq.	D\u00e9gradation
9	HBr / Acide ac\u00e9tique	D\u00e9gradation
10	BBr_3 , DCM, 0°C	D\u00e9gradation
11	BCl_3 , DCM, -78°C , 10 min	Cible (58 %)

Tableau IV-3 : Conditions r\u00e9actionnelles test\u00e9es pour la r\u00e9action de d\u00e9benzylation

Les conditions classiques utilisées généralement pour couper un groupement benzyle telles que les réactions d'hydrogénation ont été infructueuses. En effet, que ce soit en présence de différents catalyseurs palladiés (Pd/C, PdCl₂, Pd(OH)₂), de différents solvants de réaction, à pression atmosphérique ou bien sous une pression plus importante, seule la dégradation du produit de départ en de multiples produits secondaires ou sa non réaction est observée (Entrées 1 à 8). Des conditions réductrices (mélange sodium/ammoniac liquide) ou acides (bromure d'hydrogène ou tribromure de bore) conduisent quant à elles, à une dégradation de la matière première (Entrées 9 à 11). Enfin, c'est en utilisant le trichlorure de bore à très basse température et sur un temps de réaction très court que le produit désiré **(Z)-41** a pu être isolé avec un rendement de 58 % (Entrée 12). A noter que l'emploi de ce réactif conduit également, à hauteur de 8%, à l'amino-alcool **(Z)-51** (**Schéma IV-11**).

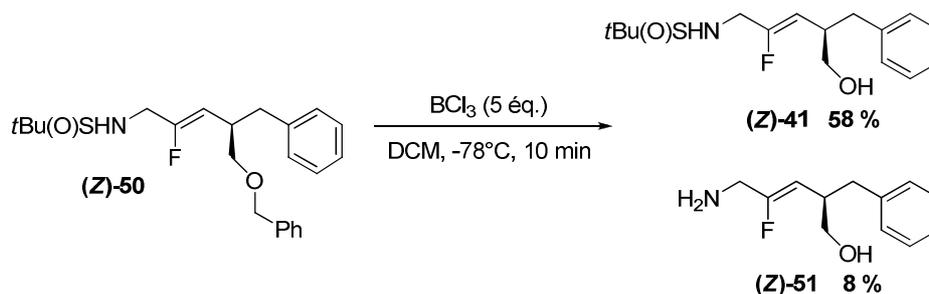
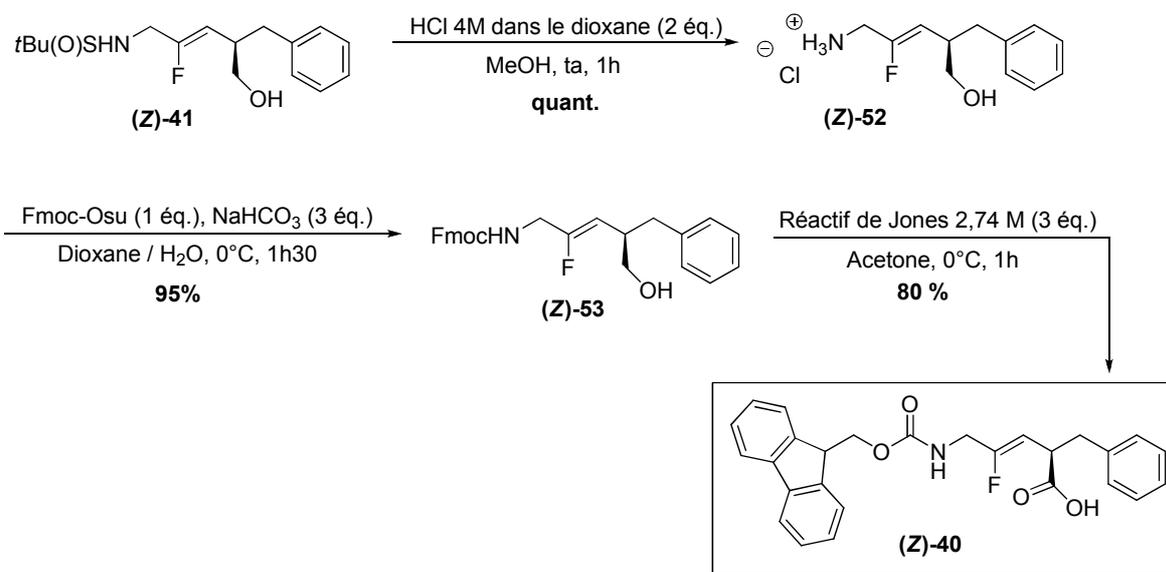


Schéma IV-11 : Réaction de débenzylation

Le contrôle de la conservation stéréochimique de chacun des intermédiaires a pu être effectuée par RMN ¹⁹F jusqu'au composé **(Z)-41** possédant l'auxiliaire chiral montrant l'absence d'épimérisation du centre stéréogène. Les étapes de synthèse suivantes ayant déjà été effectuées au laboratoire sans problème d'épimérisation apparent sur d'autres substrats, le contrôle de la chiralité des derniers intermédiaires de la synthèse du mime de dipeptide Gly-Ψ[CF=CH]-Phe n'a pas été réalisé.

A ce stade de la synthèse, seules des étapes d'aménagement fonctionnel sont nécessaires pour conduire au dipeptide final. En effet, l'auxiliaire d'Ellman doit être oté pour permettre l'introduction du groupement protecteur Fmoc et la fonction alcool doit être oxydée pour obtenir la fonction acide carboxylique C-terminale (**Schéma IV-12**).

Sch\u00e9ma IV-12 : Synth\u00e8se du dipeptide Fmoc-Gly- Ψ [(Z)CF=CH]-Phe

Comme pour le dipeptide Gly-Gly, la coupure de la copule d'Ellman s'effectue en pr\u00e9sence d'une solution d'acide chlorhydrique dans le m\u00e9lange dioxane/m\u00e9thanol. Dans ces conditions, le sel **(Z)-52** est obtenu de mani\u00e8re quantitative puis est directement engag\u00e9 dans l'\u00e9tape de protection de la fonction amine terminale par le groupement Fmoc pour conduire au compos\u00e9 **(Z)-53** avec un tr\u00e8s bon rendement. Enfin, la derni\u00e8re \u00e9tape de cette synth\u00e8se est l'oxydation de la fonction alcool en acide carboxylique par le r\u00e9actif de Jones conduisant au dipeptide Fmoc-Gly- Ψ [(Z)CF=CH]-Phe **(Z)-40** avec un rendement de 80 %.

Pour conclure, la synth\u00e8se du dipeptide Fmoc-Gly- Ψ [(Z)CF=CH]-Phe a \u00e9t\u00e9 r\u00e9alis\u00e9e en 13 \u00e9tapes avec un rendement global de 6 %.

Suite \u00e0 la synth\u00e8se du dipeptide de configuration (Z), celle de configuration (E) a \u00e9t\u00e9 entreprise. Disposant d'une quantit\u00e9 plus importante d'imines **42** sous forme de m\u00e9lange des deux isom\u00e8res (synth\u00e9tis\u00e9 au pr\u00e9alable au laboratoire) que de compos\u00e9 **(E)-47**, la synth\u00e8se de l'isom\u00e8re (E) a \u00e9t\u00e9 poursuivie \u00e0 partir du m\u00e9lange d'imine. Cependant, les isom\u00e8res (Z) et (E) ne pouvant \u00eatre s\u00e9par\u00e9s \u00e0 ce stade par chromatographie sur gel de silice, la synth\u00e8se de cet isom\u00e8re a \u00e9t\u00e9 reprise \u00e0 partir de ce substrat **42**. La r\u00e9duction de l'imine a par cons\u00e9quent \u00e9t\u00e9 r\u00e9alis\u00e9e sur le m\u00e9lange d'isom\u00e8res (**Sch\u00e9ma IV-13**).

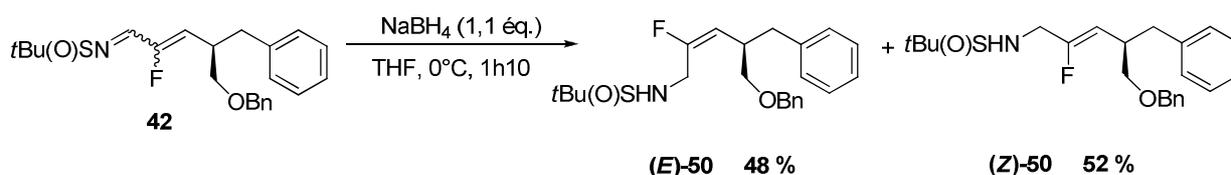


Schéma IV-13 : Réduction de l'imine 42

La différence de polarité des amines obtenues étant plus significative, leur séparation par chromatographie sur silice a pu être réalisée. La réaction de débenzylation au moyen de BCl_3 a donc été entreprise sur le composé **(E)-50**. Cependant, cette étape n'a pas fonctionné et seule la déprotection de la copule d'Ellman a été observée dans un premier temps suivi de la dégradation du substrat (**Schéma IV-14**).

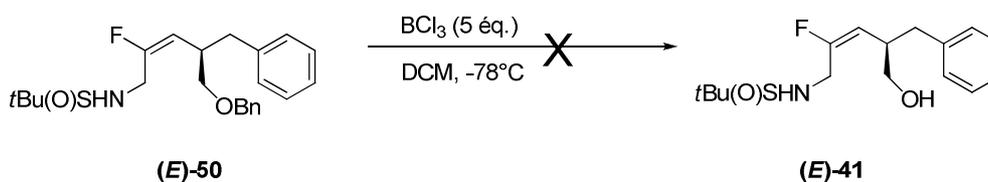


Schéma IV-14 : Echec de la réaction de débenzylation sur l'isomère (E)

Quelques autres essais de débenzylation ont été effectués notamment en présence de palladium mais, comme pour l'isomère (Z), aucun résultat satisfaisant n'a été obtenu. L'échec de cette réaction pourrait peut être s'expliquer par un encombrement stérique du aux groupements benzyle et *tert*-butanesulfonamide présents du même côté de la fluorooléfine (**Figure IV-5**).

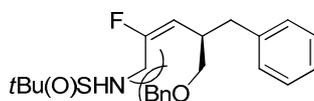


Figure IV-5 : Possibles gênes stériques présentes sur l'isomère (E)

Suite à cet échec et faute de temps, les travaux sur la synthèse du dipeptide Fmoc-Gly- $\Psi[(E)CF=CH]$ -Phe ont été suspendus.

IV.3.3 Dipeptide Arg-Ψ[CF=CH]-Phe

Le dipeptide Arg-Phe constitue le dernier dipeptide de l'heptapeptide C-terminal du 26RFa. Il est constitué de l'enchaînement d'une arginine et d'une phénylalanine et la structure de son analogue fluoré protégé du côté N-terminal est la suivante (**Figure IV-6**).

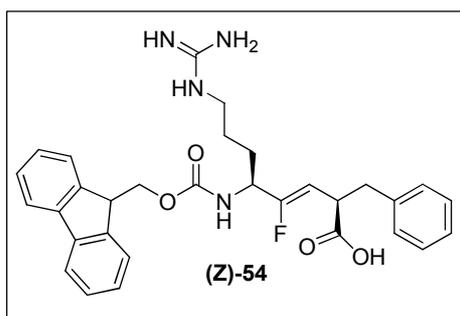


Figure IV-6 : Dipeptide Arg-Ψ[(Z)CF=CH]-Phe

Ce dipeptide est d'une manière générale très intéressant puisqu'il est présent dans l'ensemble des dipeptides de la famille des RFamides. Disposé de ce pseudopeptide fluoré permettrait ainsi de tester notre analogue sur des peptides de cette famille autre que le 26RFa.

La synthèse de ce mime de dipeptide est encore plus complexe que celle du mime Gly-Ψ[CF=CH]-Phe dans la mesure où la molécule présente des centres asymétriques de part et d'autre de la double liaison, à la fois du côté C-terminal pour la chaîne latérale de la phénylalanine et à la fois du côté N-terminal pour la chaîne latérale de l'arginine.

D'un point de vue rétrosynthétique, le mime Arg-Ψ[(Z)CF=CH]-Phe pourrait avoir pour précurseur le composé **(Z)-42** correspondant à l'acide aminé phénylalanine dont la synthèse a été décrite précédemment (**Schéma IV-15**).

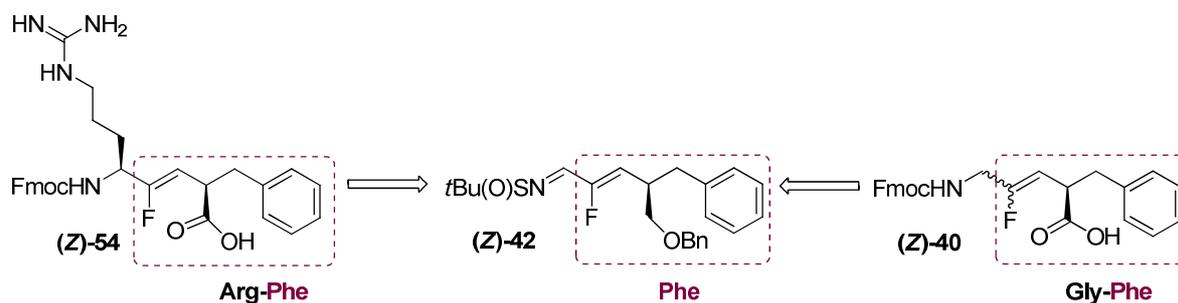
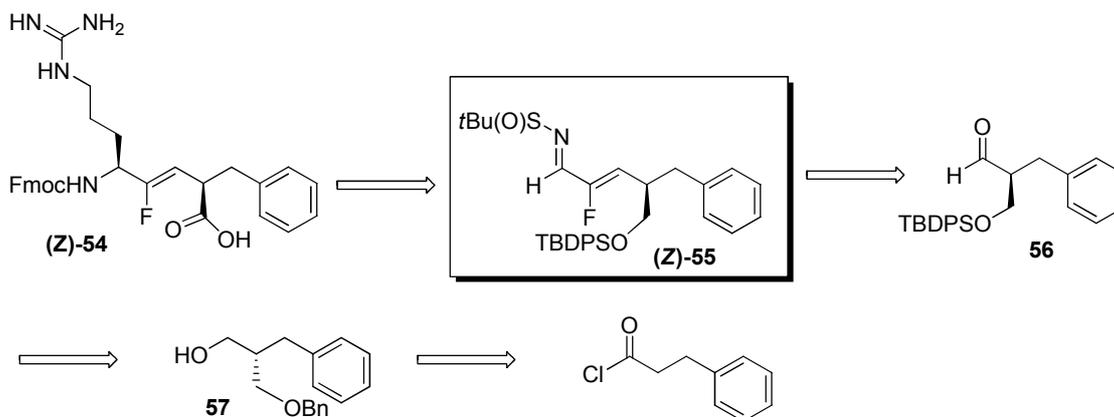


Schéma IV-15 : Motif commun des dipeptides Arg-Ψ[CF=CH]-Phe et Gly-Ψ[CF=CH]-Phe

Cependant, dans le but d'éviter les problèmes de débenzylation rencontrés dans l'étude précédente à un stade avancé de la synthèse, une autre approche a été envisagée. Celle-ci met en jeu l'intermédiaire **(Z)-55** composé similaire au composé **(Z)-42** pour lequel le groupement benzyle est remplacé par un groupement silylé qui devrait plus facilement être déprotégé ultérieurement (**Schéma IV-16**).

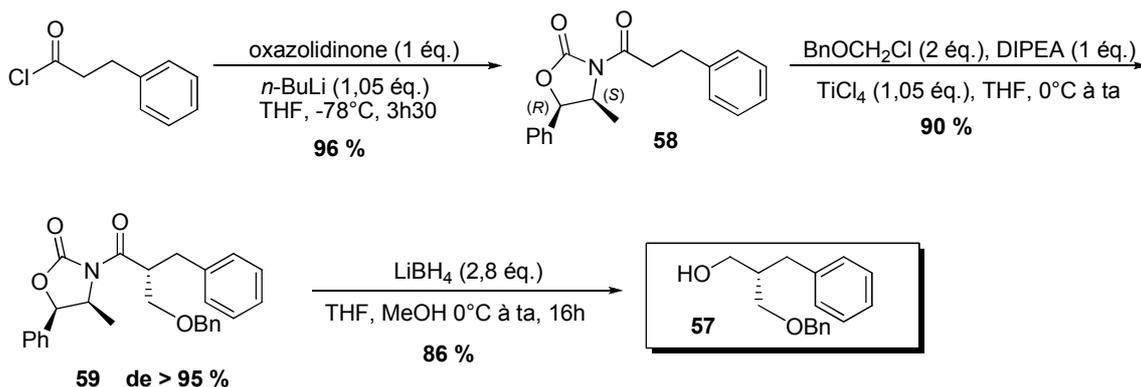
Schéma IV-16 : Rétrosynthèse du composé **(Z)-55**, précurseur du mime Arg-Ψ[(Z)CF=CH]-Phe

IV.3.3.1 Synthèse du précurseur **(Z)-55**

Le précurseur **(Z)-55** requis pour la synthèse du mime Arg-Ψ[(Z)CF=CH]-Phe est synthétisé en 10 étapes à partir du chlorure de 3-phénylpropanoyle.

✓ **Synthèse du composé 57**

Le composé **57** est le premier intermédiaire important de la synthèse du précurseur (**Z**)-**55** sur lequel le centre asymétrique du côté C-terminal est déjà créé. Cet intermédiaire est synthétisé en 3 étapes (**Schéma IV-17**).

**Schéma IV-17 : Synthèse du composé 57**

Comme pour le mime Gly- Ψ [(**Z**)CF=CH]-Phe, la synthèse débute par l'introduction d'une oxazolidinone chirale puis par une étape d'alkylation diastéréosélective permettant de contrôler le centre asymétrique du côté C-terminal. Cette dernière conduit au composé **59** avec un rendement de 90 % et un excès diastéréoisomérique supérieur à 95 % (déterminé par RMN du proton). L'oxazolidinone est alors ôtée en présence d'un réducteur beaucoup plus doux que le LiAlH_4 , le tétrahydroborate de lithium permettant l'obtention de l'alcool **57** avec un très bon rendement.

Afin de contourner les problèmes de débenzylation rencontrés auparavant, nous avons réalisé l'étape de déprotection à ce stade de la synthèse en ayant au préalable, protégé la fonction alcool du composé **57**.

✓ **Synthèse du composé 56**

La synthèse de **56** est réalisée en 3 étapes (**Schéma IV-18**).

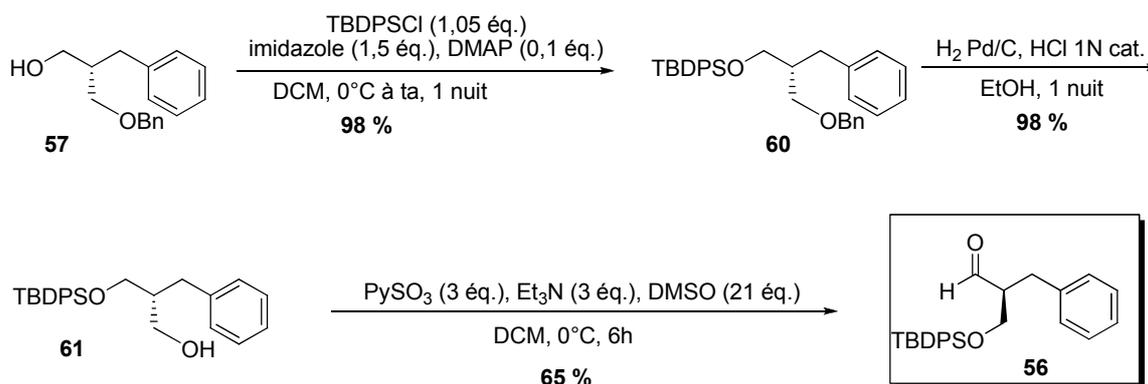
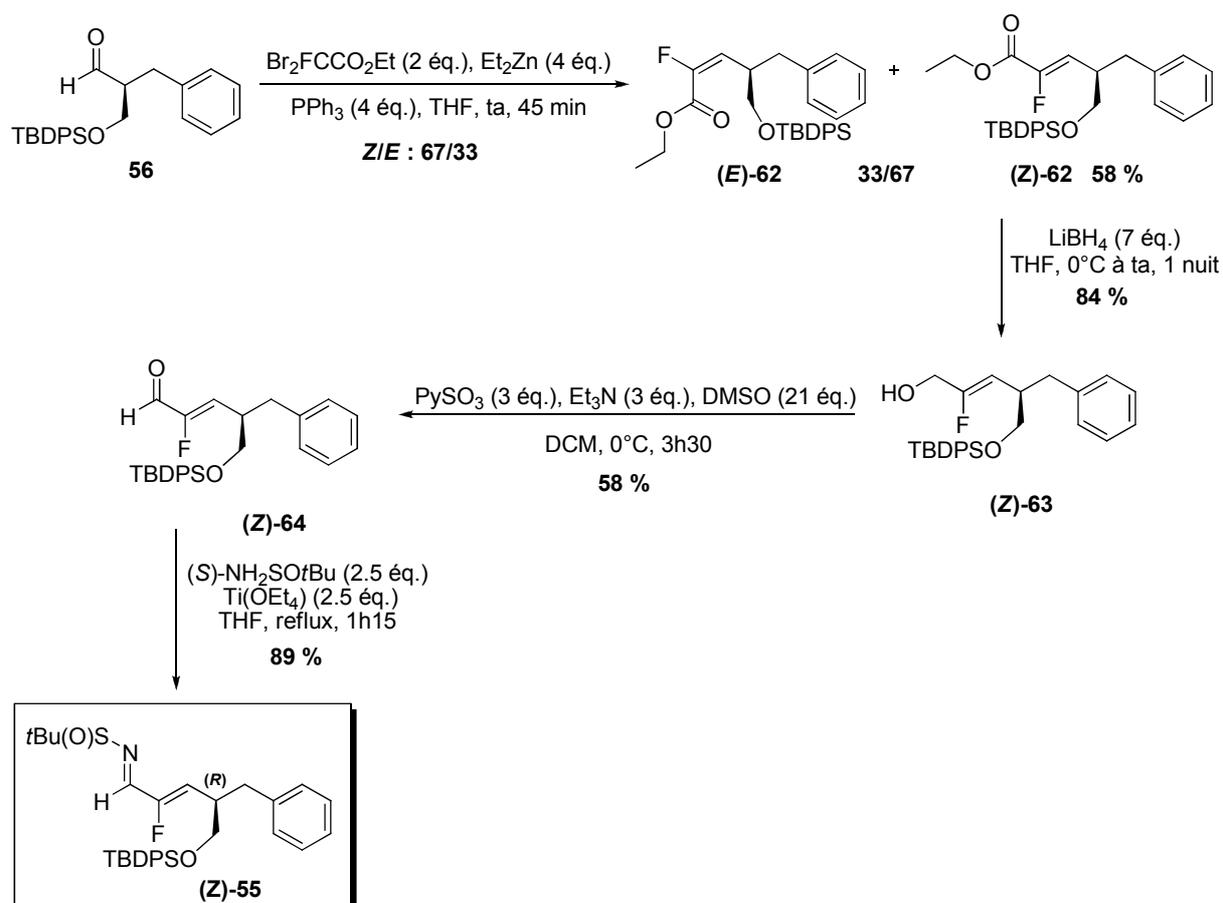


Schéma IV-18 : Synthèse du composé 56

La fonction alcool du composé **57** est protégée sous forme d'un groupement silylé en présence de *tert*-butyldiphénylchlorosilane, d'une base et d'une quantité catalytique de diméthylaminopyridine pour conduire au composé **60**. Le groupement benzyle peut ensuite être coupé par hydrogénation en présence de palladium sur charbon et d'une quantité catalytique d'acide chlorhydrique 1N sous atmosphère d'hydrogène. Le composé **61** est ainsi obtenu avec un excellent rendement et la fonction alcool de ce dernier peut être oxydée pour conduire au composé **56**. Quel que soit l'oxydant utilisé, un rendement modéré et plus faible qu'en présence du groupement benzyle (voir schéma IV-7) est obtenu probablement du à la présence du groupement encombrant TBDPS.

✓ Synthèse de l'intermédiaire (Z)-55

La synthèse de l'intermédiaire (Z)-55 à partir de l'aldéhyde **56** est réalisée en 4 étapes (Schéma IV-19).

Sch\u00e9ma IV-19 : Synth\u00e8se du pr\u00e9curseur (*Z*)-55

La premi\u00e8re \u00e9tape de cette synth\u00e8se est la construction de la fluorool\u00e9fine en pr\u00e9sence de dibromofluoroac\u00e9tate d'\u00e9thyle, de di\u00e9thylzinc et de triph\u00e9nylphosphine permettant de conduire au m\u00e9lange d'isom\u00e8res (*Z*)-62 et (*E*)-62 avec une s\u00e9lectivit\u00e9 de 67/33 en faveur de l'isom\u00e8re (*Z*). A ce stade, les 2 isom\u00e8res sont s\u00e9par\u00e9s par chromatographie sur gel de silice et seul l'isom\u00e8re (*Z*), isol\u00e9 avec un rendement de 58 %, est utilis\u00e9 pour la suite de la synth\u00e8se. La fonction ester du fluoroacrylate est ensuite r\u00e9duite en pr\u00e9sence de LiBH_4 puis la fonction alcool du compos\u00e9 (*Z*)-63 obtenu est oxyd\u00e9e selon le proc\u00e9d\u00e9 de Parikh-Doering. Comme pr\u00e9c\u00e9demment observ\u00e9 pour l'obtention du compos\u00e9 56, un rendement moyen lors de cette \u00e9tape d'oxydation est obtenu. Enfin, le (*S*)-*tert*-butanesulfonamide peut \u00eatre condens\u00e9 sur la fonction ald\u00e9hyde pour conduire avec un tr\u00e8s bon rendement au pr\u00e9curseur (*Z*)-55 dans la synth\u00e8se du m\u00eame de dipeptide Arg- Ψ [(*Z*)CF=CH]-Phe.

La synthèse de la partie C-terminale du pseudopeptide Arg-Ψ[CF=CH]-Phe étant ainsi mise en place, il est nécessaire désormais de s'intéresser à la fonctionnalisation de la partie N-terminale afin d'introduire la chaîne latérale de l'acide aminé arginine (**Schéma IV-20**).

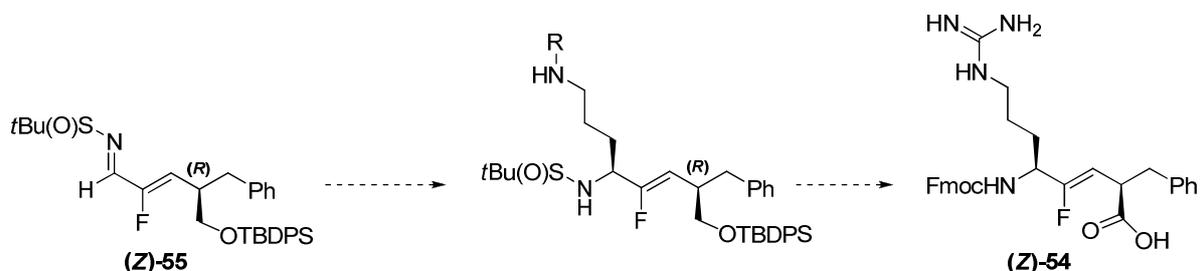


Schéma IV-20 : Fonctionnalisation de la partie N-terminale

IV.3.3.2 Fonctionnalisation de la partie N-terminale

Deux stratégies sont proposées pour synthétiser le composé (**Z**)-68 dont la fonction amine terminale devra être convertie en fonction guanidine (**Schéma IV-21**).

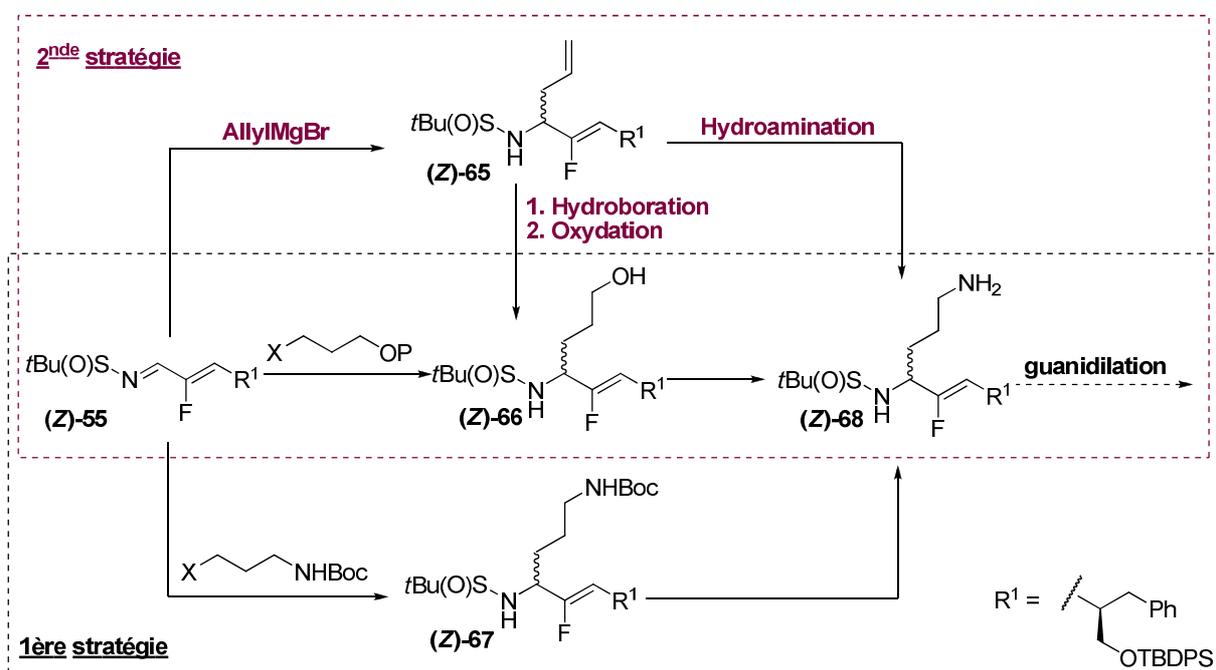


Schéma IV-21 : Stratégies envisagées pour la fonctionnalisation de la partie N-terminale

La première stratégie consiste à introduire une chaîne alkyle déjà fonctionnalisée soit par une fonction alcool (**Z**)-66 soit par une fonction amine protégée (**Z**)-67 qui pourraient ensuite conduire au composé (**Z**)-68. La seconde stratégie tire profit de la très bonne sélectivité

obtenue lors de l'introduction d'une chaîne allyle par addition d'un organomagnésien sur une sulfinylimine pour conduire au composé **(Z)-65**. L'aménagement fonctionnel de l'alcène terminal de ce dernier par hydroboration-oxydation ou hydroamination pourrait ensuite mener au composé **(Z)-68**. La dernière étape sera la guanidilation.

IV.3.3.2.1 Optimisation sur les substrats modèles

➤ Première stratégie :

- *Introduction d'une chaîne alkyle fonctionnalisée par une amine protégée*

L'introduction d'une chaîne alkyle à 3 carbones fonctionnalisée par une amine protégée a été envisagée par addition de la 3-bromopropylamine. Dans une première étape, la fonction amine de cette dernière a été protégée par un groupement *tert*-butyloxycarbonyle selon la procédure décrite par Mattern (**Schéma IV-22**).¹³⁸ Puis, dans le but de rendre ce réactif plus actif, la substitution de l'atome de brome par un atome d'iode a également été effectuée.

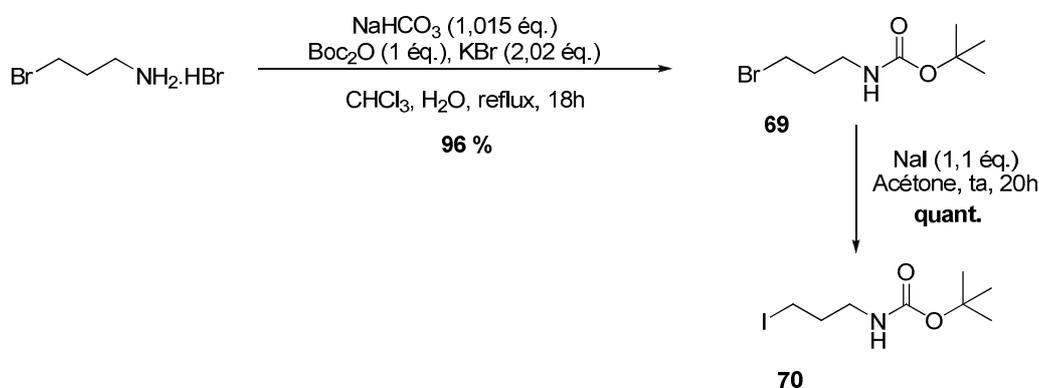


Schéma IV-22 : Préparation du composé 70

L'addition des halogénures **69** ou **70** a ensuite été testée sur le substrat modèle aromatique **(Z)-1** dans diverses conditions (**Schéma IV-23**).

¹³⁸ Wescott L.D., Mattern, D.L. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 10058.

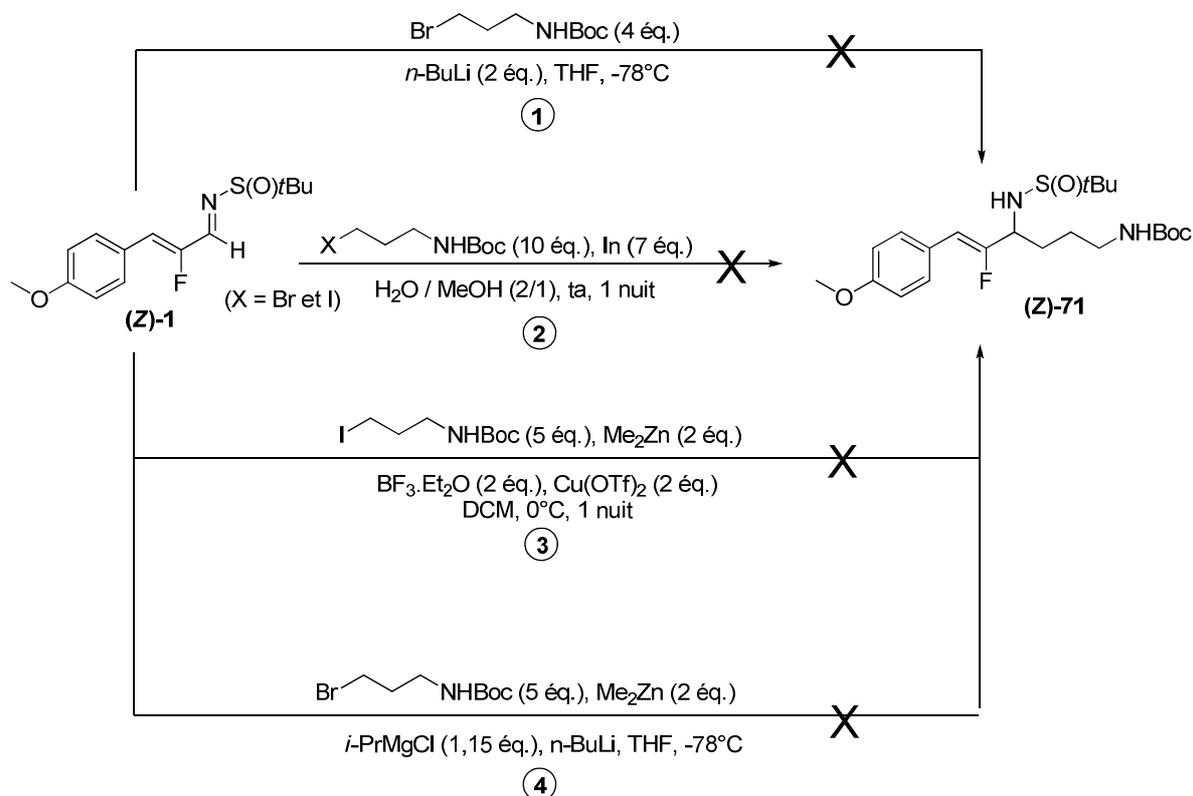


Schéma IV-23 : Introduction d'une chaîne fonctionnalisée par une amine protégée

Dans un premier temps, un simple échange halogène-métal en présence de *n*-butyllithium a été réalisé sans succès. Ensuite, une seconde approche basée sur les travaux de Naito qui décrit l'addition radicalaire d'alkyles iodés sur des diphenylimines en présence d'indium a été envisagée sur le substrat **(Z)-1**.¹³⁹ Bien que ces conditions aient été testées sur les substrats bromés puis iodés, aucune réaction n'a pu être observée. Une troisième approche également basée sur des conditions radicalaires a été testée. Celle-ci s'inspire des travaux de Tomioka qui a récemment décrit l'addition d'iodures d'alkyles sur des tosylimines en présence de diméthylzinc, les radicaux étant formés sous l'action de dioxygène.¹⁴⁰ Enfin, une quatrième approche, basée sur les travaux de Knochel qui, en 2007, a décrit l'addition de 3-iodopropanol sur différents électrophiles en présence de chlorure d'isopropylmagnésium a été adaptée au substrat **69**.¹⁴¹ Cependant, ces conditions ont conduit à la dégradation du milieu réactionnel. Faute de résultat, cette stratégie a été abandonnée et l'introduction

¹³⁹ Miyabe, H., Ueda, M., Nishimura, A., Naito, T. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 131.

¹⁴⁰ Yamada, K.-I., Yamamoto, Y., Maekawa, M., Akindele, T., Umeki, H., Tomioka, K. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 87.

¹⁴¹ Fraser Fleming, F., Gudipati, S., Vu, V.A., Mycka, R.J., Knochel, P. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4507.

d'une chaîne alkyle fonctionnalisée non plus par une amine mais par un alcool a alors été envisagée.

- *Introduction d'une chaîne alkyle fonctionnalisée par un alcool*

Cette approche s'inspire des travaux de Knochel évoqués précédemment qui a décrit la réaction suivante (**Schéma IV-24**).¹⁴¹

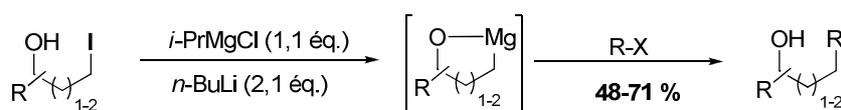


Schéma IV-24 : Travaux de Knochel

Ces conditions ont été testées sur le substrat modèle (**Z**)-1 (**Schéma IV-25**).

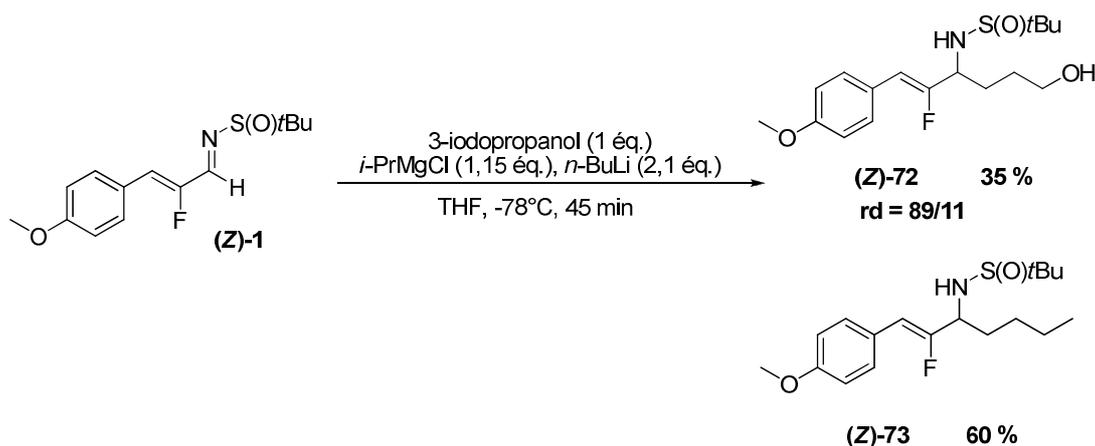


Schéma IV-25 : Application des travaux de Knochel

Bien que cette addition s'effectue avec une bonne diastéréosélectivité, l'addition de la chaîne alkyle ne procède pas de manière très efficace (rdt = 35 %) et l'addition compétitive de la chaîne butyle du butyllithium est majoritairement observée. Pour tenter de minimiser cette dernière, une optimisation de la réaction a été réalisée, en jouant notamment sur la nature de l'organolithien (**Tableau IV-4**).

Entrée	Conditions opératoires	Observations (RMN ¹⁹ F)
1	(Z)-1 (1 éq.), 3-iodopropanol (1,15 éq.), <i>i</i> -PrMgCl (1,15 éq), <i>n</i>-BuLi (1,5 éq)	Addition BuLi (42 %) Cible (48 %)
2	(Z)-1 (1 éq.), 3-iodopropanol (1,15 éq.), <i>i</i> -PrMgCl (1,15 éq), <i>n</i>-BuLi (1,1 éq)	Addition BuLi (35 %) Cible (48 %)
3	(Z)-1 (1 éq.), 3-iodopropanol (1,15 éq.), <i>i</i> -PrMgCl (1,15 éq), <i>s</i>-BuLi (2,1 éq)	Addition BuLi (24 %) Cible (57 %)
4	(Z)-1 (1 éq.), 3-iodopropanol (1,15 éq.), <i>i</i> -PrMgCl (1,15 éq), <i>t</i>-BuLi (2,1 éq)	Addition BuLi (17 %) Cible (34 %) , dégradation

Tableau IV-4 : Optimisation de l'addition du 3-iodopropanol

Une diminution du nombre d'équivalent de *n*-butyllithium permet de diminuer l'addition de la chaîne butyle et par conséquent, le rendement du produit désiré est amélioré (entrées 1 et 2). L'emploi de *sec*-butyllithium, moins nucléophile que le *n*-butyllithium, permet une amélioration encore plus significative puisque le composé **(Z)-72** est obtenu avec un rendement de 57 % (Entrée 3). Par contre, l'emploi du *tert*-butyllithium, conduit à une dégradation du mélange réactionnel et seul 34 % du produit souhaité est formé (Entrée 4). Malgré cette optimisation, le rendement de cette réaction reste moyen et afin de pouvoir réaliser la réaction de guanidilation, la fonction alcool doit encore être convertie en fonction amine. Ainsi, faute d'avoir un meilleur rendement, les travaux concernant cette approche n'ont pas été poursuivis et nous nous sommes tournés vers l'approche consistant à introduire une chaîne allyle puis de la fonctionnaliser.

➤ Seconde stratégie

La seconde stratégie envisagée consiste à introduire une chaîne latérale allyle du côté *N*-terminal du mime de dipeptide avec un très bon contrôle de la diastéréosélectivité. La fonction alcène terminale pourrait être convertie soit en fonction alcool soit en fonction amine (**Schéma IV-26**).

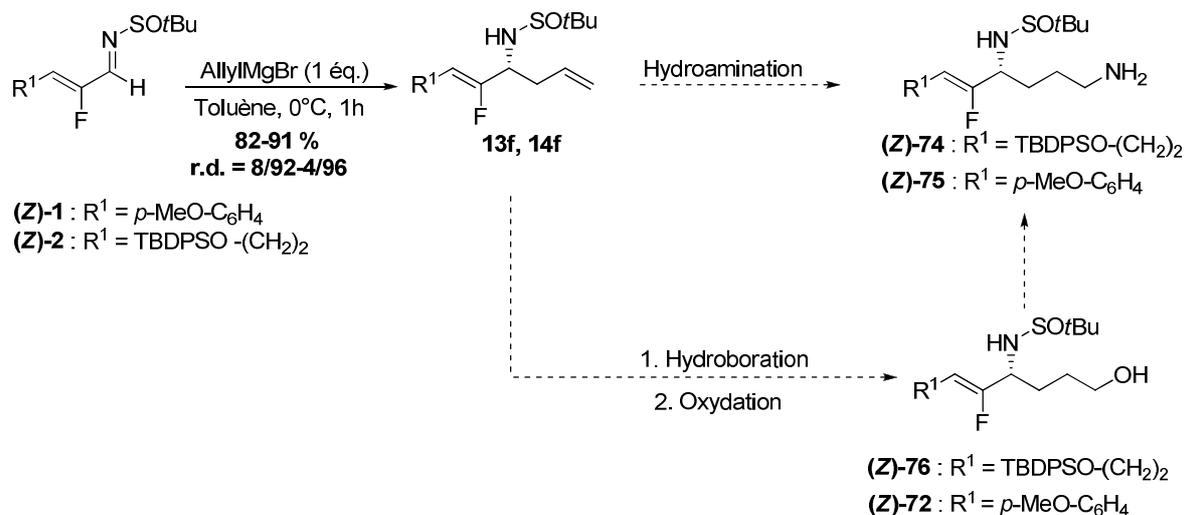


Schéma IV-26 : Introduction d'une chaîne allyle puis fonctionnalisation de l'alcène terminal

C'est en présence des substrats modèles aromatiques **(Z)-1** et aliphatiques **(Z)-2** que les réactions d'hydroamination et d'hydroboration ont été testées.

▪ Réaction d'hydroamination

Cette réaction permettant le passage de la fonction allyle en fonction amine terminale a tout d'abord été envisagée sur le substrat aliphatique **(Z)-2** et pour ce faire, différentes conditions ont été appliquées (**Tableau IV-5**).

Entrée	Conditions opératoires	Observation
1	BH ₃ -THF 1M (0,33 éq.), NaN ₃ (1 éq.), HCl 10 % ¹⁴²	Dégradation
2	BH ₃ -THF 1M (0,33 éq.), NH ₄ OH (1 éq.), NaOCl (1éq.) ¹⁴³	Dégradation
3	9-BBN 0,5M (1 éq.), NH ₄ OH (1 éq.), NaOCl (1éq.)	Pas de réaction

Tableau IV-5 : Conditions d'hydroamination

Cependant, aucune de ces conditions n'a permis l'obtention du produit souhaité. La réaction d'hydroboration a donc ensuite été étudiée.

¹⁴² Kabalka, G.W., Henderson, D.A., Varma, R.S. *Organometallics* **1987**, *6*, 1369.

¹⁴³ Kabalka, G.W., Sastry, K.A.R., McCollum, G.W., Yoshioka, H. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4296.

▪ Réaction d'hydroboration/oxydation

La réaction d'hydroboration/oxydation a été testée sur le modèle aliphatique **(Z)**-2 puis aromatique **(Z)**-1. Les différentes conditions sont récapitulées dans le tableau suivant (Tableau IV-6).

Entrée	Substrat	Conditions opératoires	Observation
1	(Z) -2	BH ₃ -THF 1M (0,35 éq.), NaBO ₃ .4H ₂ O (3 éq.) ¹⁴⁴	Peu de réaction
2	(Z) -2	BH ₃ -THF 1M (0,35 éq.), NaOH 3N (1 éq.), H ₂ O ₂	Peu de réaction
3	(Z) -2	9-BBN 0,5M (1 éq.), NaOH 5N, H ₂ O ₂ , THF, 80°C ¹⁴⁵	Dégradation
4	(Z) -2	9-BBN 0,5M (1 éq.), NaOH 5N, H ₂ O ₂ , THF, ta	Cible 85 %
5	(Z) -1	9-BBN 0,5M (1 éq.), NaOH 5N, H ₂ O ₂ , THF, ta	Cible 89 %

Tableau IV-6 : Conditions d'hydroboration

Après quelques essais infructueux (aucune réaction ou dégradation du substrat), l'optimisation des conditions réactionnelles en présence d'une solution de 9-BBN préparée au laboratoire à partir du réactif sous forme cristalline a permis d'obtenir les composés **(Z)**-72 et **(Z)**-76 avec de très bons rendements (Entrées 4-5).

Cette réaction d'hydroboration ainsi optimisée, nous avons donc tenté de substituer la fonction alcool **(Z)**-72 par une fonction azoture afin de la convertir par la suite en une fonction amine pour l'étape de guanidilation (Schéma IV-27).



Schéma IV-27 : Conversion de la fonction alcool en azoture

¹⁴⁴ Kabalka, G.W., Shoup, T.M., Goudgaon, N.M. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 5930.

¹⁴⁵ Pearson, W.H., Fang, W.-K. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 7158.

Pour effectuer cette réaction, la conversion de la fonction alcool en un groupe partant tel un groupement mésylate ou triflate a tout d'abord été envisagée pour permettre la substitution nucléophile par l'azoture de sodium (**Schéma IV-28**).

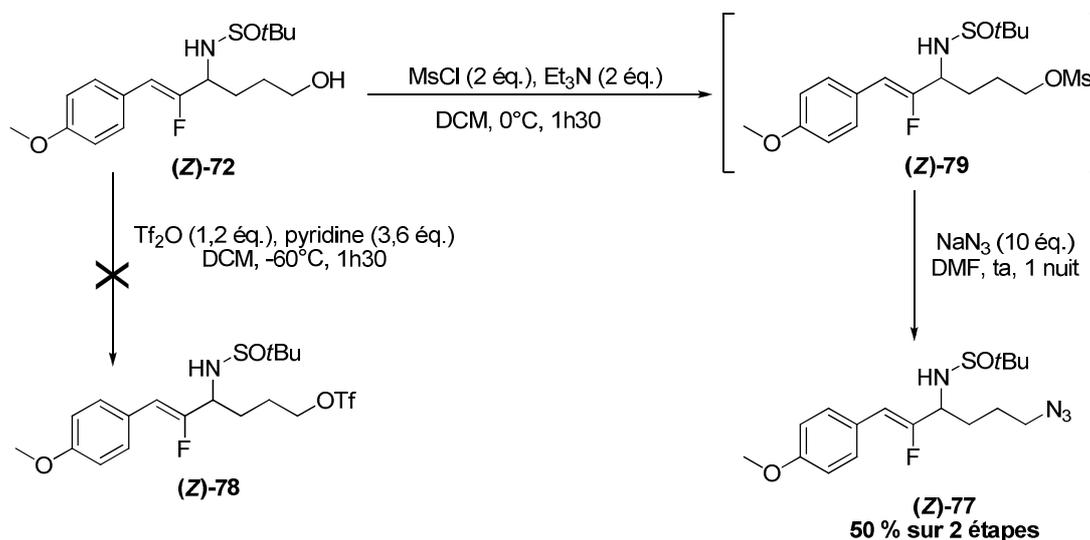


Schéma IV-28 : Conversion de la fonction alcool en azoture

Un essai de conversion de la fonction alcool en triflate a été réalisé en présence d'anhydride triflique. Cependant, ces conditions ne permettent pas d'isoler le produit souhaité **(Z)-78** ; seule la dégradation du mélange réactionnel est observée. La formation du mésylate est effectuée en présence de chlorure de mésyle et de triéthylamine pour conduire au composé **(Z)-79**. Celui-ci est directement engagé dans l'étape de substitution nucléophile en présence d'azoture de sodium pour conduire au composé **(Z)-77** avec un rendement global de 50 %.

Afin d'améliorer cette réaction dont le rendement reste modéré, une conversion directe de la fonction alcool en azoture a été envisagée. Dans des conditions décrites par Iranpoor,¹⁴⁶ c'est-à-dire en présence de triphénylphosphine, de DDQ et d'azoture de tétrabutylammonium, l'alcool est converti directement en azoture **(Z)-77** avec un rendement de 57 % (**Schéma IV-29**).

¹⁴⁶ Iranpoor, N., Firouzabadi, H., Akhlaghinia, B., Nowrouzi, N. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3291.

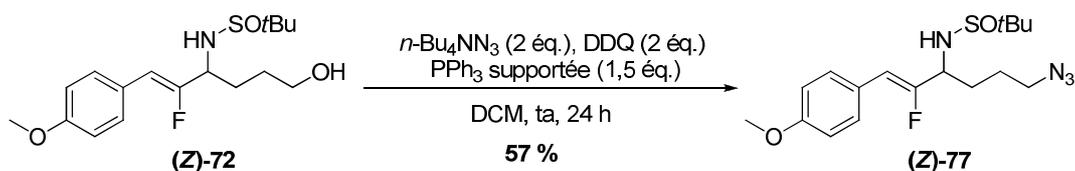


Schéma IV-29 : Conversion directe de la fonction alcool en azoture

Enfin, la conversion en amine terminale a été réalisée efficacement par réaction de Staudinger sur le composé **(Z)-77** en présence de triphénylphosphine supportée et d'une quantité catalytique d'eau (**Schéma IV-30**).

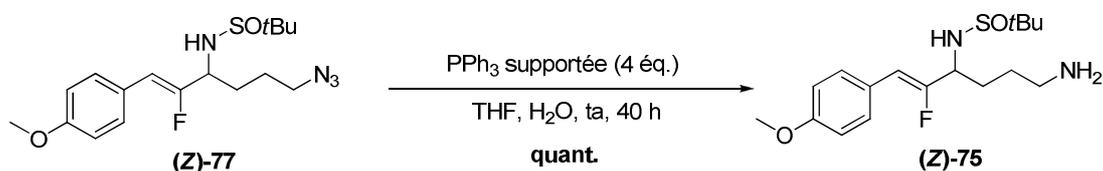


Schéma IV-30 : Réaction de Staudinger

La fonctionnalisation de l'alcène terminal ainsi effectuée, la poursuite de la synthèse du mime de dipeptide Arg-Ψ[(Z)CF=CH]-Phe a été entreprise.

IV.3.3.2.2 Application à la synthèse de Arg-Ψ[(Z)CF=CH]-Phe

La rétrosynthèse du mime Arg-Ψ[(Z)CF=CH]-Phe peut être schématisée comme suit (**Schéma IV-31**). La fonction guanidine aurait pour précurseur la fonction azoture et celle-ci proviendrait de la fonctionnalisation de l'alcène terminal de la chaîne allyle introduite par addition nucléophile sur la sulfinylimine **(Z)-55**.

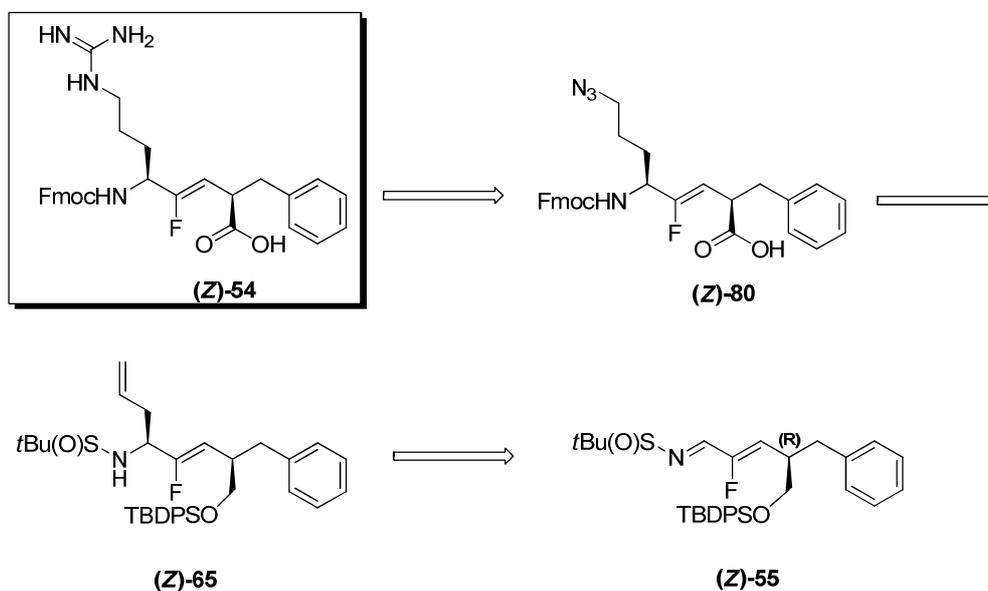


Schéma IV-31 : Rétrosynthèse du mime Arg-Ψ[CF=CH]-Phe à partir du précurseur (Z)-55

✓ Synthèse du composé (Z)-65

L'addition de la chaîne allyle est aisément réalisée par addition nucléophile de bromure d'allylmagnésium selon le mode opératoire développé lors de la première étude méthodologique (Schéma IV-32). Dans ces conditions, le composé (Z)-65 est synthétisé avec un très bon rendement ainsi qu'une bonne stéréosélectivité.

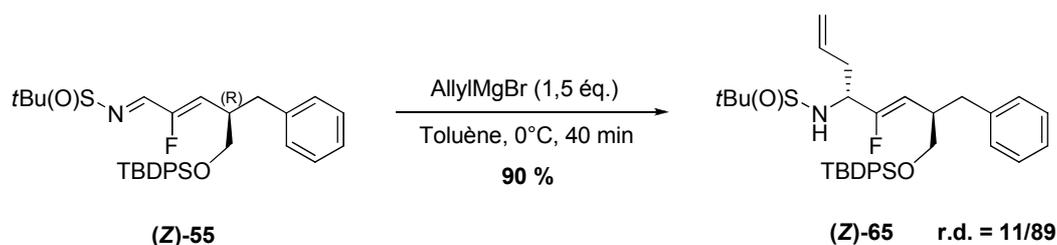


Schéma IV-32 : Introduction de la chaîne allyle par addition nucléophile

Les diastéréoisomères obtenus sont séparés par chromatographie sur gel de silice permettant ainsi de poursuivre la synthèse par la fonctionnalisation de l'alcène terminal sur le composé majoritaire énantiomériquement pur.

✓ Synthèse du composé (Z)-80

La synthèse du composé **(Z)-80** est réalisée en 5 étapes (**Schéma IV-33**). Les conditions d'hydroboration/oxydation préalablement optimisées permettent d'obtenir le composé **(Z)-66** avec un rendement de 77 %. La fonction alcool ainsi obtenue est convertie en azoture en présence de DDQ, d'azoture de tétrabutylammonium et de triphénylphosphine supportée pour conduire au composé **81-(Z)** avec un rendement de 55 %. Afin de pouvoir protéger la fonction amine par un groupement Fmoc, l'auxiliaire d'Ellman est ensuite coupé en présence d'acide chlorhydrique dans un mélange dioxane/méthanol puis le sel obtenu est directement engagé dans l'étape de protection pour conduire au composé **(Z)-83** avec un rendement de 70 %. Enfin, la fonction acide carboxylique du côté C-terminal est obtenue par oxydation de la fonction alcool en utilisant les conditions de Jones permettant ainsi l'accès au composé **(Z)-80**, précurseur du mime de dipeptide Arg-Ψ[(Z)CF=CH]-Phe (**Schéma IV-33**).

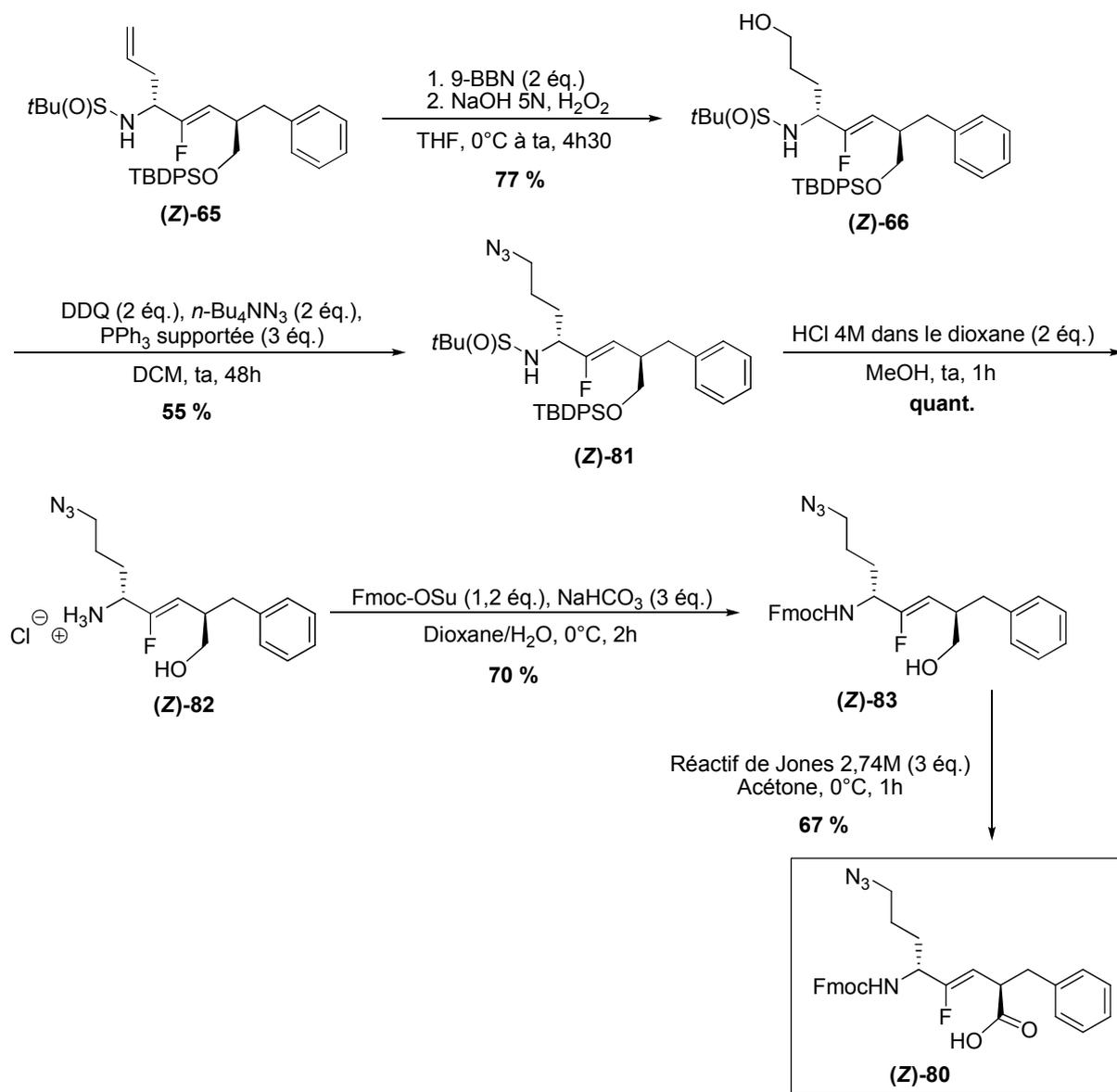


Schéma IV-33 : Synthèse du composé (Z)-80

Les dernières étapes permettant d'introduire la fonction guanidine seront réalisées en synthèse peptidique sur phase solide (SPPS) par l'équipe du Dr Jérôme Leprince (**Schéma IV-34**).

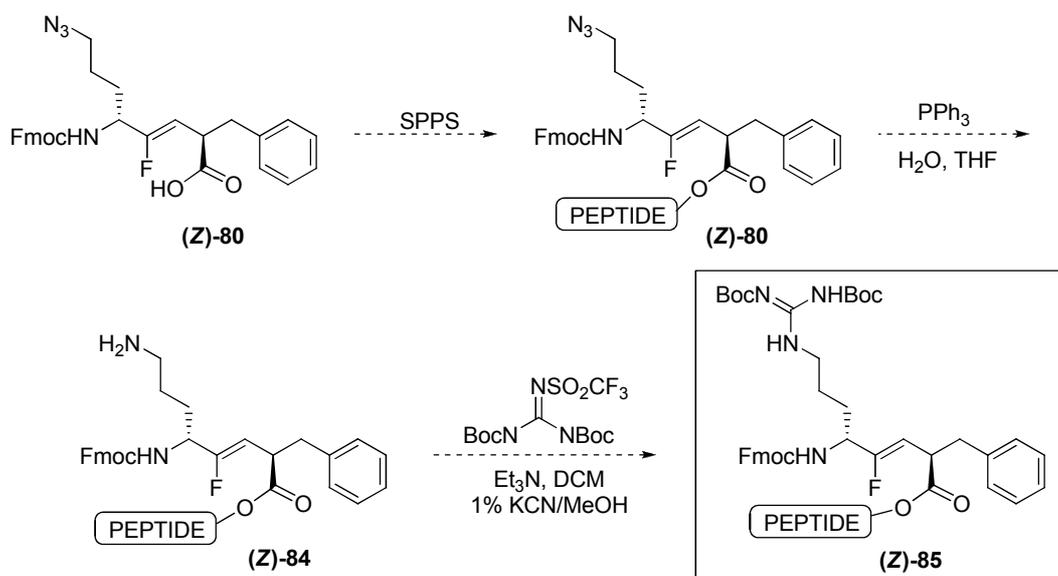


Schéma IV-34 : Synthèse de l'heptapeptide contenant le dipeptide Arg-Ψ[CF=CH]-Phe

IV.3.4 Dipeptide Ser-Ψ[CF=CH]-Phe

Le mime de dipeptide Ser-Ψ[(Z)CF=CH]-Phe dont la synthèse est actuellement en cours d'étude est le quatrième dipeptide de l'heptapeptide C-terminal du 26RFa. Il est constitué de l'enchainement d'une sérine et d'une phénylalanine et la structure de son analogue fluoré protégé du côté *N*-terminal est la suivante (Figure IV-7).

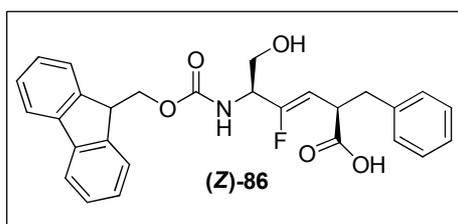


Figure IV-7 : Dipeptide Ser-Ψ[CF=CH]-Phe

Comme pour le dipeptide Arg-Ψ[CF=CH]-Phe, la synthèse de ce dipeptide nécessite le contrôle de deux centres asymétriques, celui de l'acide aminé sérine du côté *N*-terminal et celui de la phénylalanine du côté *C*-terminal.

D'un point de vue rétrosynthétique, le dipeptide Ser-Ψ[CF=CH]-Phe peut provenir du précurseur (Z)-55 intermédiaire réactionnel correspondant à la construction de la partie

phénylalanine du côté C-terminal et ayant permis précédemment de réaliser la synthèse du dipeptide Arg-Ψ[CF=CH]-Phe (**Schéma IV-35**).

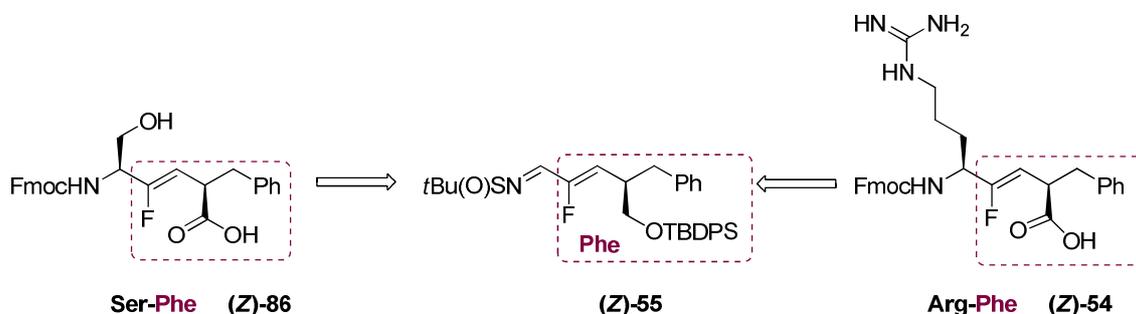


Schéma IV-35 : Précurseur commun (Z)-55 aux dipeptides Arg-Phe et Ser-Phe

La partie C-terminale du dipeptide Ser-Ψ[CF=CH]-Phe étant décrite grâce à la synthèse du précurseur **(Z)-55**, il est désormais nécessaire de poursuivre la synthèse par l'introduction de la chaîne latérale de l'acide aminé sérine du côté N-terminal (-CH₂-OH).

- **Introduction de la chaîne latérale du côté N-terminal**

L'introduction de la chaîne latérale de l'acide aminé sérine a été envisagée selon 3 stratégies et testée sur le substrat modèle aromatique **(Z)-1 (Schéma IV-36)**. Ce travail a fait l'objet d'une étude effectuée en collaboration avec Emilie Villiers dans le cadre de son master M2 recherche.

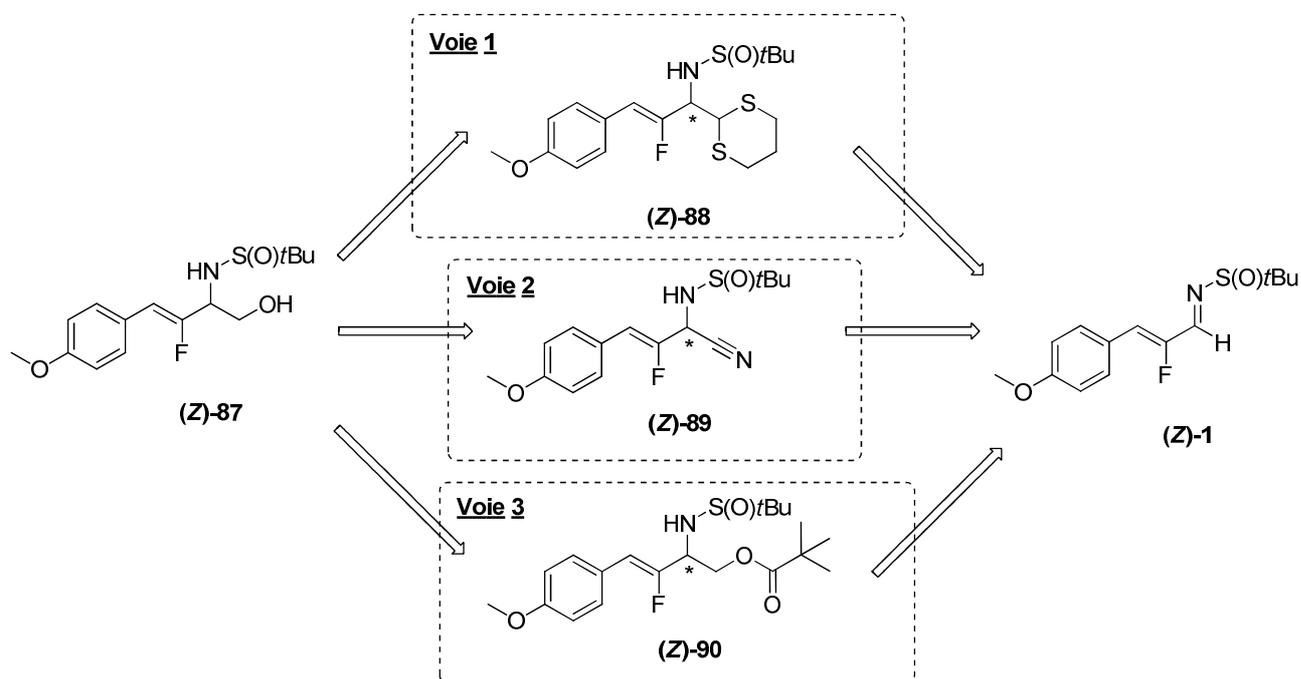


Schéma IV-36 : Voies envisagées pour l'introduction de la chaîne latérale du côté N-terminal

La première voie envisagée prévoit d'introduire la fonction alcool par transformation du dérivé du dithiane (Z)-88 obtenu par addition du 1,3-dithiane sur l'imine (Z)-1. La seconde voie permettrait de générer l'alcool, après cyanation de l'imine (Z)-1 et réduction du groupement nitrile du composé (Z)-89. Enfin la troisième voie conduirait à la synthèse du composé (Z)-90 obtenu par addition nucléophile d'un organométallique dérivé du iodométhylpivalate suivi de la saponification de la fonction ester permettant d'obtenir l'alcool désiré (Z)-87.

➤ Première Voie

La première voie consiste en l'addition nucléophile d'un dithiane sur l'imine aromatique (Z)-1 suivie de la coupure de ce dernier pour générer l'aldéhyde (Z)-91. Celui-ci une fois réduit, pourra conduire à l'alcool souhaité (Z)-87 (Schéma IV-37).

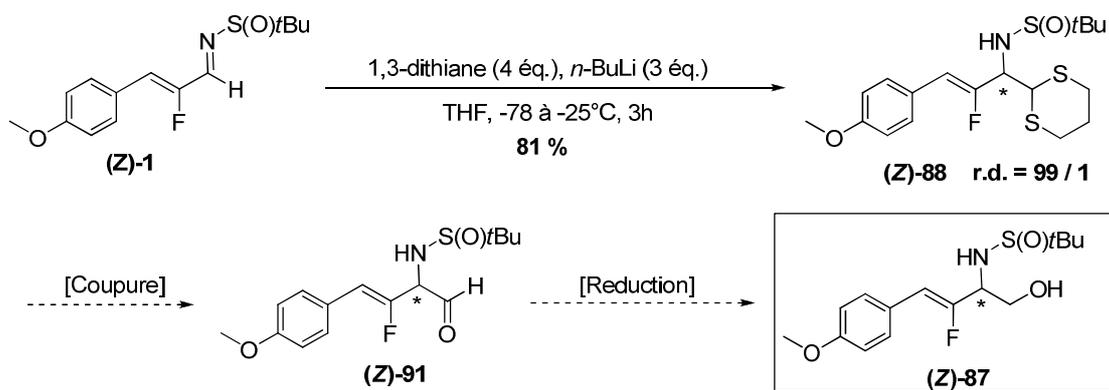


Schéma IV-37 : Première voie de synthèse

La première étape est aisément réalisée en présence de 1,3-dithiane et de *n*-butyllithium pour donner le composé **(Z)-88** avec un rendement de 81 % et un excellent rapport diastéréoisomérique de 99/1. Cependant, la coupure du dithiane s'est avérée beaucoup plus délicate et de nombreux essais ont été effectués (**Tableau IV-7**).

Entrée	Conditions opératoires	Observations (RMN ¹⁹ F)
1	Sélectfluor (2,5 \u00e9q.), CH ₃ CN/MeOH, ta, 5 min ¹⁴⁷	Dégradation
2	NCS (4 \u00e9q.) / AgNO ₃ (4,5 \u00e9q.), CH ₃ CN, H ₂ O, ta, 48h	Dégradation
3	HgCl ₂ , (2 \u00e9q.), CaCO ₃ (2 \u00e9q.), MeOH, reflux, 24h ¹⁴⁸	Dégradation
4	PhI(OCOCH ₃) ₂ (3,9 \u00e9q.), MeOH/THF, ta ¹⁴⁹	Dégradation
5	PhI(OCOCH ₃) ₂ (3 \u00e9q.), TFE:H ₂ O (9:1), -20 à 0°C	Dégradation
6	IBX (2 \u00e9q.), DMSO, ta ¹⁵⁰	Pas de réaction
7	IBX (2 \u00e9q.), DMSO, 45°C	Pas de réaction
8	CH ₃ I (20 \u00e9q.), CaCO ₃ (2 \u00e9q.), CH ₃ CN/MeOH, ta, 24h ¹⁵¹	R\u00e9tro r\u00e9action

Tableau IV-7 : Conditions opératoires pour couper le dithiane

Dans la majorité des cas, bien que la conversion des réactions soit totale, les diverses conditions testées conduisent à la dégradation du mélange réactionnel (Entrées 1 à 5). En

¹⁴⁷ Liu, J., Wong, C.-H. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 4037.

¹⁴⁸ Smith, P.M., Thomas, E.J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 3541.

¹⁴⁹ Meng, D., Bertinato, P., Balog, A., Su, D.-S., Kamenecka, T., Sorensen, E.J., Danishefsky, S.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 10073.

¹⁵⁰ Nicolaou, K.C., Mathison, C.J.N., Montagnon, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 4077.

¹⁵¹ Kim, H., Park, Y., Hong, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 121, 7713.

effet, que ce soit en présence de sélectfluor (Entrée 1), du mélange *N*-chlorosuccinimide et de nitrate d'argent (Entrée 2), de sel de mercure (Entrée 3) ou encore en présence de diacétate ou di-trifluoroacétate de iodobenzène (Entrées 4 et 5), une multitude de signaux est observée en RMN du fluor au cours de la réaction. Au contraire, en présence d'IBX, que ce soit à température ambiante ou à une température plus élevée, aucune réaction n'a lieu (Entrées 6 et 7). De façon surprenante, en présence d'iodure de méthyle et de carbonate de calcium, on observe une rétro-réaction avec un retour partiel à l'aldéhyde fluoré **(Z)-10**, précurseur de la sulfinylimine **(Z)-1** (Entrée 8). A la vue de l'ensemble de ces résultats, on peut supposer que l'aldéhyde **(Z)-91** est particulièrement instable et que sa formation semble peu probable. D'autre part, il est à noter que cette approche présente l'inconvénient de passer par un intermédiaire hautement racémisable. Par conséquent, une seconde voie a été envisagée.

➤ **Deuxième voie**

La seconde stratégie implique une réaction de Strecker par introduction d'un groupement nitrile qui, après des étapes d'hydrolyse puis de réduction, pourrait être converti en fonction alcool (**Schéma IV-38**).

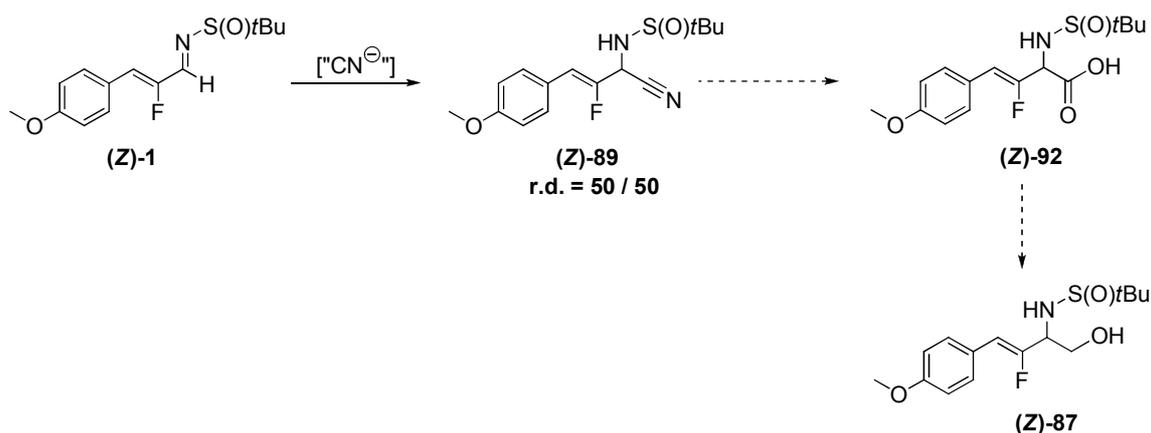


Schéma IV-38 : Schéma synthétique de la deuxième stratégie

Afin de réaliser l'addition nucléophile du groupement nitrile, différentes conditions ont été testées (**Tableau IV-8**).

Entrée	Conditions opératoires	Observations (RMN ^{19}F)
1	TMSCN (2 éq.), $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$, DCM, ta, 24h ¹⁵²	Peu de conversion
2	Et_2AlCN (1,5 éq.), THF, <i>i</i> -PrOH, 0°C à ta ¹⁵²	(Z) -1 (43 %) + (Z) -89 (45%) + autres (12 %)
3	Et_2AlCN (1,5 éq.), THF, <i>i</i> -PrOH, -30°C	(Z) -1 (62 %) + autres (38 %)
4	Et_2AlCN (1,5 éq.), THF, <i>i</i> -PrOH, 0°C, 24h	(Z) -1 (41 %) + autres (59 %)
5	Et_2AlCN (3 éq.), THF, <i>i</i> -PrOH, 0°C à ta	(Z) -1 (40 %) + autres (60 %)

Tableau IV-8 : Conditions opératoires testées pour l'addition du groupement nitrile

Malgré divers essais, l'introduction de ce groupement s'est avérée très délicate. En effet, la plupart des expériences décrites ci-dessus ne sont pas totales et conduisent à la formation de nombreux produits secondaires. En présence de cyanure de triméthylsilyle et d'isopropylate de titane, quasiment aucune conversion n'est observée (Entrée 1). En présence de cyanure de diéthylaluminium, la réaction s'est révélée plus complexe, notamment à cause du caractère réversible de cette dernière. En effet, il a pu être observé qu'au fur et à mesure de la réaction, la conversion de l'imine **(Z)**-1 n'évoluait pas de façon constante et qu'à partir d'un certain seuil, variable selon les conditions réactionnelles, cette conversion diminuait au profit d'autres espèces dont la proportion était favorisée par un temps de réaction accru. Ainsi, parmi les différents essais effectués, seules les conditions opératoires de la seconde tentative ont permis de conduire en quantité modérée au composé **(Z)**-89. Cependant, malgré les changements de température et de temps de réaction, il n'a pas été possible de déplacer l'équilibre en faveur du produit désiré. Par conséquent, les études sur cette seconde stratégie n'ont pas été poursuivies et une troisième voie a été étudiée.

¹⁵² Mabic, S., Cordi, A.A. *Tetrahedron* **2001**, 57, 8861.

➤ Troisième voie

Cette troisième voie propose l'introduction d'une fonction ester sur l'imine **(Z)-1** via l'addition d'un organométallique fonctionnalisé pour conduire au composé **(Z)-90** qui après une étape de réduction pourrait conduire à l'alcool **(Z)-87** (Schéma IV-39).

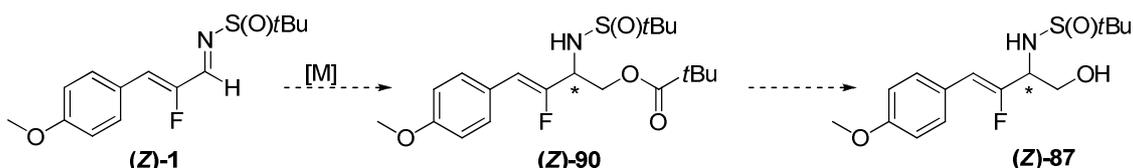


Schéma IV-39 : Troisième voie

Cette approche est basée sur les travaux de Knochel qui décrit l'addition d'un magnésien formé à partir de l'iodométhylpivalate sur divers électrophiles permettant ainsi leur fonctionnalisation par un groupement ester (Schéma IV-40).¹⁵³ La formation de l'organomagnésien est réalisée par métallation de l'iodométhylpivalate en présence de chlorure d'*iso*-propylmagnésium dans un mélange de solvant (THF/*N*-butylpyrrolidinone : 5/1).

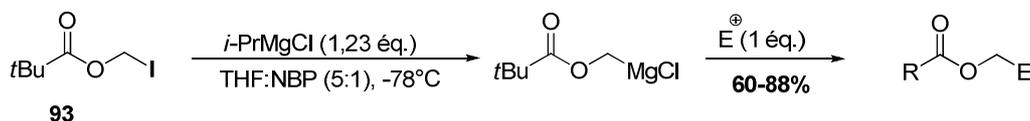


Schéma IV-40 : Travaux de Knochel

Afin d'appliquer cette méthodologie au substrat **(Z)-1**, la synthèse de l'iodométhylpivalate **93** a tout d'abord été réalisée à partir de son analogue chloré commercialement disponible (Schéma IV-41).

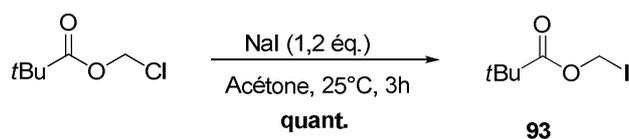


Schéma IV-41 : Synthèse de l'iodométhylpivalate 93

¹⁵³ Avolio, S., Malan, C., Marek, I., Knochel, P. *Synlett* **1999**, 11, 1820.

La formation de l'organomagnésien puis son addition sur l'imine aromatique ont ensuite été testées (**Schéma IV-42**).

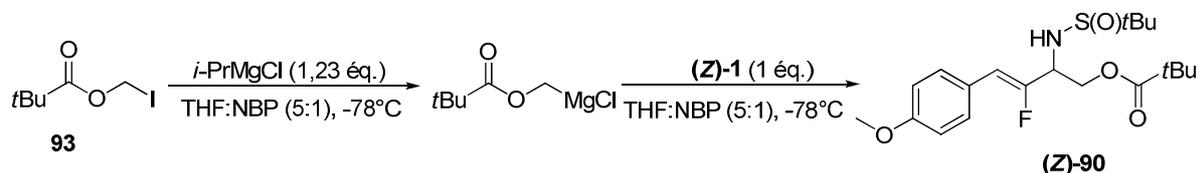


Schéma IV-42 : Addition nucléophile de l'organomagnésien fonctionnalisé

Dès la première tentative d'addition, il est apparu que le co-solvant, la *N*-butylpyrrolidinone dont le rôle est de solubiliser l'organomagnésien à basse température "souillait" considérablement le brut réactionnel et ne permettait pas d'isoler proprement l'ester (**Z**)-90. Par conséquent, les autres réactions ont été réalisées en l'absence de ce co-solvant. Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau suivant (**Tableau IV-9**).

Entrée	Conditions opératoires	Observations (RMN ¹⁹ F)
1	<i>i</i> -PrMgCl (1,2 équ.), 93 (1,66 équ.), THF, 5h30, -78°C	(Z) -90 (60%) + (Z) -1 (10%) + autres
2	<i>i</i> -PrMgCl (1,2 équ.), 93 (1,66 équ.), THF, 9h, -78°C	(Z) -90 (1%) + autres
3	<i>i</i> -PrMgCl (2,4 équ.), 93 (3,33 équ.), THF, 8h, -78°C	(Z) -90 (31%) + (Z) -1 (10%) + autres
4	<i>i</i> -PrMgCl (1,2 équ.), 93 (1,2 équ.), THF, 8h, -78°C	(Z) -90 (55%) + autres
5	<i>i</i> -PrMgCl (1,2 équ.), 93 (1,2 équ.), THF:DMPU (5:1), 8h, -78°C	(Z) -90 (67%) + (Z) -1 (13%) + autres

Tableau IV-9 : Conditions opératoires pour l'addition de l'organométallique sur l'imine (Z)-1

Les essais réalisés soulignent la difficulté d'optimisation de cette réaction. En effet, il n'est pas aisé d'obtenir une conversion totale et lorsque le temps de réaction est important, l'apparition de nombreuses autres espèces fluorées est observée (Entrées 1 et 2). L'augmentation du nombre d'équivalent de chaque réactif ne permet pas de diminuer les réactions secondaires (Entrée 3). Au contraire, en présence d'une quantité équivalente de magnésien et de composé iodé, une amélioration de la proportion en produit désiré est observée (Entrée 4). Enfin, la présence d'un co-solvant autre que la NBP, la DMPU, permet la formation du composé (**Z**)-90 à hauteur de 67 % (Entrée 5). Cette étude nécessite cependant d'être poursuivie et l'influence de la température doit notamment être évaluée. La synthèse

de ce dernier pseudopeptide fluoré est actuellement en cours d'investigation et sera poursuivie en thèse l'année prochaine par Emilie Villiers.

A ce jour, les synthèses totales de Gly- $\Psi[(Z)CF=CH]$ -Gly, Gly- $\Psi[(E)CF=CH]$ -Gly et Gly- $\Psi[(Z)CF=CH]$ -Phe ont été réalisées. Chacun de ces mimes fluorés de dipeptides a pu être incorporé au sein de l'heptapeptide C-terminal du 26RFa par synthèse peptidique automatisée sur support solide dans le but de réaliser des études de relation structure activité.

IV.4 Synthèse des heptapeptides porteurs d'un pseudopeptide fluoré

Les synthèses des heptapeptides ont été réalisées au sein de l'unité INSERM U982 de Rouen en collaboration avec l'aide du Dr J. Leprince et de B. Lefranc, ingénieur d'étude au sein du laboratoire de biologie

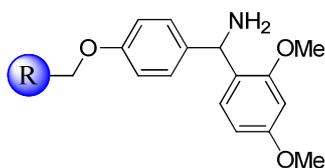
IV.4.1 Généralités sur la Synthèse Peptidique sur Phase Solide (SPPS)

Le principe de la synthèse sur phase solide est la croissance de la chaîne peptidique sur une résine, support polymérique solide insoluble (**Figure IV-8**). La synthèse est effectuée depuis l'extrémité C-terminale à l'extrémité N-terminale, le premier acide aminé étant accroché à la résine par l'intermédiaire d'un bras espaceur, appelé linker.

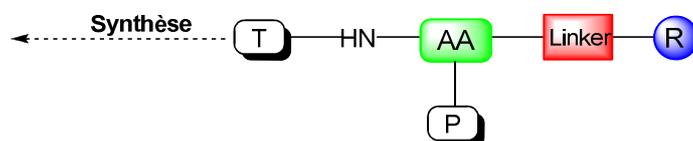


Figure IV-8 : Croissance peptidique

La SPPS offre la possibilité d'utiliser de nombreux types de résine. Le choix de celle-ci est régi par le type de groupement protecteur utilisé pour protéger les fonctions amines. Deux types de groupements protecteurs sont communément employés en synthèse peptidique : Les groupements Boc et Fmoc. Pour la synthèse des pseudopeptides fluorés, c'est la stratégie Fmoc, couramment employée par nos collègues biologistes qui a été utilisée. La résine employée est une Rink AMide (RAM) dont la structure est la suivante (**Figure IV-9**).

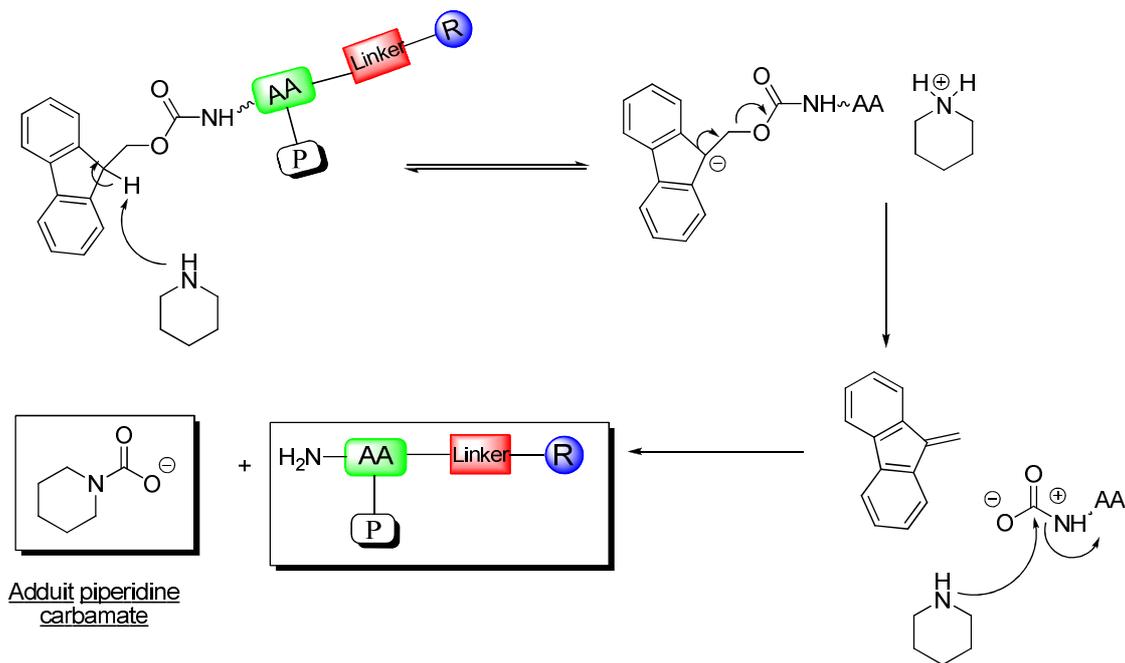
**Figure IV-9 : Résine Rink AMide**

La synthèse d'un peptide est réalisée par une succession de cycles dans lesquels un couplage suivi d'une étape de déprotection sont réalisés. L'amine libre du côté *N*-terminal est couplée à un acide aminé dont la fonction acide est activée et dont l'amine est protégée par un groupement Fmoc. Par la suite, cette unité stable aux conditions de couplage peptidique mais considérée comme temporaire (T) sera déprotégée en présence de pipéridine pour permettre le couplage d'un autre acide aminé. Au contraire, les groupements protecteurs présents sur les fonctions réactives des chaînes latérales des acides aminés occuperont une place permanente (P) tout au long de la synthèse afin que ces fonctions n'entraînent pas de réactions secondaires (**Figure IV-10**).

**Figure IV-10 : Protections temporaire et permanente des acides aminés**

➤ *Déprotection de la fonction amine terminale*

A chaque cycle, la déprotection du groupement Fmoc par la pipéridine est contrôlée par des mesures successives de conductimétrie grâce à la formation de l'adduit pipéridine carbamate (**Schéma IV-43**).



Lorsque deux mesures consécutives de conductimétrie sont constantes, l'étape de déprotection est considérée par l'automate comme achevée et le couplage suivant peut être effectué (**Figure IV-11**).

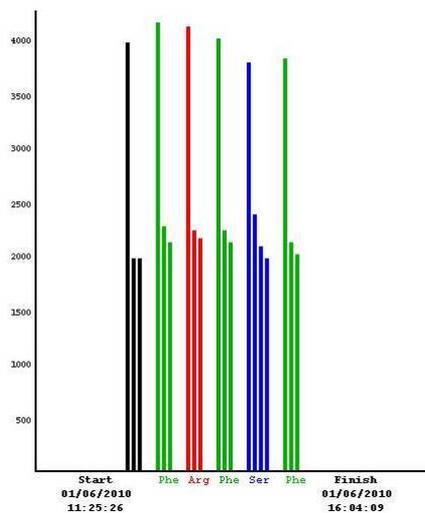


Figure IV-11 : Exemple de profil de déprotection par mesure de la conductimétrie

➤ *Couplage peptidique*

L'étape de déprotection ainsi réalisée, le couplage peptidique du second acide aminé sur le premier préalablement fixé sur la résine peut être effectué. De manière générale, chaque acide aminé est introduit en large excès (10 éq.) afin que le rendement soit maximal sur chaque étape. D'autre part, afin de favoriser cette réaction de couplage, la fonction acide carboxylique est activée en remplaçant la fonction OH par un meilleur groupe partant. En série Fmoc, différents agents de couplage peuvent être utilisés tels le DCC, l'HOBt, l'HOAt, l'HBTU... Dans notre cas, c'est le couple HATU / HOAt en présence d'une base, la DIEA qui a été utilisée.

Toutefois, après le cycle de couplage, certaines amines libres n'auront pas réagi et seront donc susceptibles de réagir de nouveau au cours d'un prochain couplage. Ainsi, pour éviter ces réactions secondaires, les fonctions amines n'ayant pas subi d'acylation sont bloquées par un traitement post-couplage en présence d'anhydride acétique.

Les étapes de couplage et de déprotection de l'amine terminale sont réalisées successivement tant que l'élongation du peptide n'est pas terminée. Tout au long de la synthèse, le peptide reste donc immobilisé sur la résine tandis que les réactifs et les sous-produits peuvent être éliminés par rinçage ou lavage.

➤ *Déprotection et libération du peptide*

Lorsque l'élongation du peptide est terminée, tous les groupements protecteurs sont otés et le peptide est libéré de son support solide. Cette dernière étape est réalisée manuellement. En ce qui concerne la synthèse des heptapeptides fluorés, les chaînes latérales étant protégées par des groupements *tert*-butyle pour l'acide aminé sérine et Pbf (2,2,4,6,7-pentamethyldihydrobenzofurane-5-sulfonyl) pour l'acide aminé arginine, c'est en présence d'acide trifluoroacétique que ces groupements protecteurs sont éliminés. De manière concomitante, le peptide est à ce moment libéré de la résine.

➤ *Purification et isolement du peptide*

Enfin, une fois le peptide libéré de la résine, il est précipité par un solvant particulier. Les réactifs solubles n'ayant pas réagi ainsi que les sous-produits peuvent être éliminés par simple filtration et lavage. Toutefois, le peptide récupéré peut contenir des peptides de délétion, des peptides tronqués ou encore des peptides ayant subi des modifications sur la chaîne latérale. Le brut réactionnel doit donc être purifié par chromatographie liquide haute performance en phase inverse.

IV.4.2 Synthèse des heptapeptides fluorés

➤ *Incorporation des dipeptides Fmoc-Gly-Ψ[(Z) ou (E) CF=CH]-Gly*

Comme il a été évoqué précédemment, la synthèse peptidique automatisée requiert de travailler avec un large excès de réactif (10 éq.). Cependant, en raison du nombre important d'étapes nécessaires à la synthèse des pseudodipeptides fluorés, l'obtention d'une telle quantité de composé est difficilement réalisable. Ainsi, la synthèse des heptapeptides est réalisée à la fois par couplage peptidique automatisée et à la fois par couplage manuel.

La synthèse a donc tout d'abord débuté par le couplage automatisé des 5 premiers acides aminés du côté C-terminal sur la résine en utilisant les techniques de SPPS précédemment évoquées. Dans ces conditions, le pentapeptide est synthétisé et immobilisé sur la résine (**Figure IV-12**).

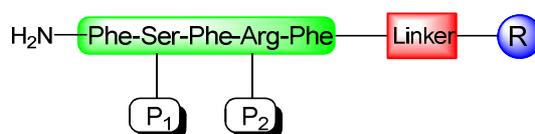


Figure IV-12 : Pentapeptide synthétisé

L'incorporation du dipeptide Fmoc-Gly-Ψ[(Z) ou (E) CF=CH]-Gly (1,5 éq.) est réalisée manuellement en 2 étapes. Tout d'abord, la fonction acide carboxylique est activée dans la NMP en présence de DIPEA et du couple HATU/HOAt. Après 30 min d'agitation, la résine contenant le pentapeptide est ajoutée à la solution et le milieu réactionnel est alors agité à température ambiante pendant 24h. Afin de s'assurer que le couplage est total, un

prélèvement de milieu réactionnel est réalisé et le test de Kaiser, permettant de détecter la présence d'amine primaire, est effectué.

✓ *Test de Kaiser*

Dans un tube à hémolyse, on place :

- 75 μL de Phénol / EtOH ;
- 100 μL de KCN / Pyridine ;
- 100 μL de Ninhydrine / EtOH

Le milieu est chauffé à 113°C pendant 5 min.

En l'absence de fonctions amines primaires, le test de Kaiser est négatif et la solution est de couleur jaune. Au contraire, si le couplage n'est pas quantitatif, des fonctions amines primaires sont détectées et la solution devient bleue.

Une fois le couplage terminé (test de Kaiser négatif), la résine est récupérée, lavée et réintroduite dans le synthétiseur automatique puis la protection *N*-terminale (Fmoc) est coupée en présence de pipéridine.

Enfin, l'heptapeptide doit être ensuite libéré de la résine et les chaînes latérales des acides aminés arginine et sérine doivent être déprotégées. Cette ultime étape est réalisée en ajoutant à l'association heptapeptide-résine une solution préalablement refroidie à 0°C d'acide trifluoroacétique, d'eau et de triisopropylsilane, ce dernier permettant de piéger les carbocations générés lors de la déprotection des chaînes latérales afin d'éviter d'éventuelles réactions secondaires avec celles-ci. Le milieu réactionnel est ensuite agité 5 minutes à 0°C puis 2 h à température ambiante. La résine est alors filtrée puis rincée avec un minimum d'acide trifluoroacétique. Le filtrat est séparé dans 2 tubes dans lesquels sont versés 30 mL de *tert*-butylméthyléther froid (TBME). Dans ces conditions, le peptide précipite. Les tubes sont centrifugés, le surnageant est séparé puis le peptide est remis en suspension dans 20 mL de TBME et de nouveau lavé. Le solvant est ensuite évaporé et l'heptapeptide brut est ainsi récupéré.

Enfin, le peptide brut est analysé par HPLC analytique puis purifié par HPLC préparative et caractérisé par analyse MALDI-TOF. Dans ce cas, l'heptapeptide fluoré contenant le

pseudo-peptide Gly-Ψ[CF=CH]-Gly de masse moléculaire 816.933 est caractérisé par l'adduit $[MH^+] = 817.37$ (Figure IV-13).

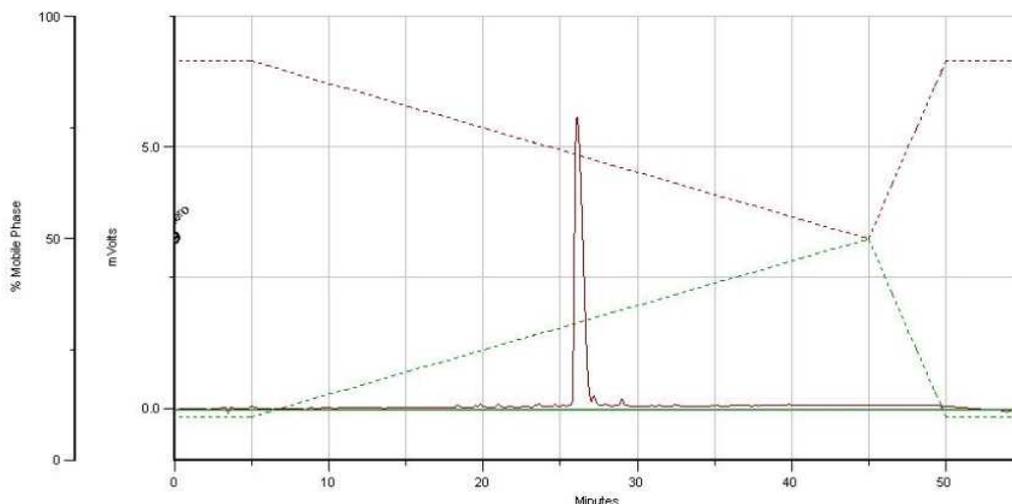


Figure IV-13 Chromatogramme de l'heptapeptide brut contenant le dipeptide Gly-Ψ[CF=CH]-Gly

➤ *Incorporation du dipeptide Fmoc-GlyΨ(Z)CF=CH]-Phe*

La synthèse de ce second heptapeptide débute par le couplage automatisé des quatre premiers acides aminés Phe-Arg-Phe-Ser sur la résine. Une fois le tétra-peptide synthétisé, l'incorporation du mime Fmoc-GlyΨ(Z)CF=CH]-Phe est réalisée par couplage manuel (Schéma IV-44).

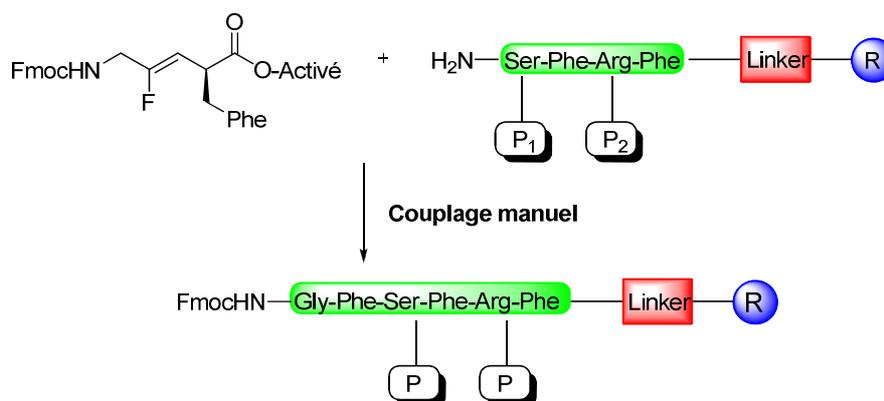


Schéma IV-44 : Incorporation du dipeptide Fmoc-Gly-Ψ[(Z)CF=CH]-Phe

Le peptide obtenu est ensuite introduit dans le synthétiseur afin de terminer la synthèse de l'heptapeptide automatiquement.

Enfin, comme pour les deux peptides précédents, l'heptapeptide est libéré de la résine en présence de TFA, les groupements protecteurs sont coupés et après centrifugation, le peptide brut est obtenu.

Cependant, en réalisant une HPLC analytique de ce peptide, nous avons obtenu le chromatogramme suivant indiquant la présence de deux composés en quantité équivalente dans le brut réactionnel (**Figure IV-14**).

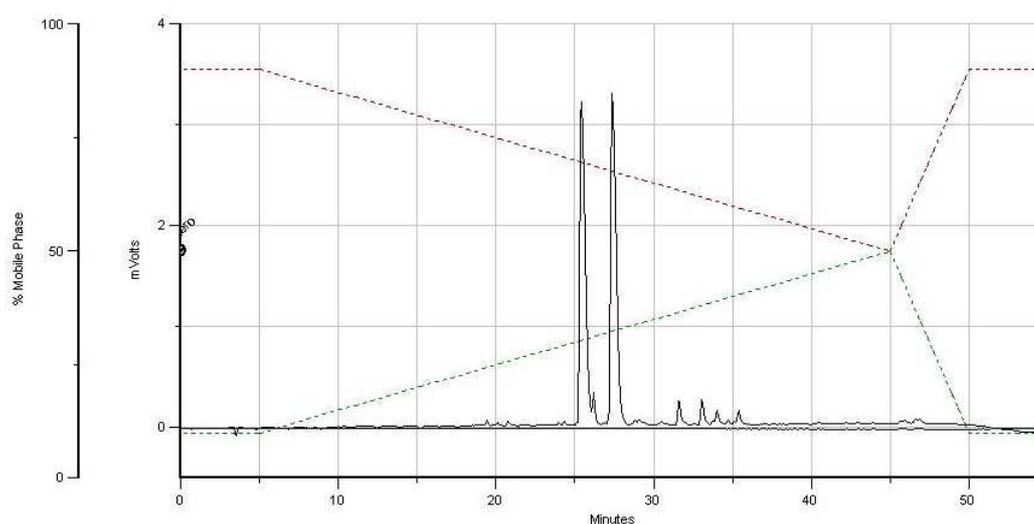


Figure IV-14 : Chromatogramme de l'heptapeptide brut

Ces deux composés ont pu être séparés par analyse HPLC préparative et l'analyse MALDI-TOF a permis de conclure que ces composés ont la même masse moléculaire $[MH^+] = 817.37$ et devaient donc être des diastéréoisomères. A ce stade de l'étude, il est donc apparu qu'une étape de notre synthèse avait conduit à la racémisation du centre stéréogène du côté C-terminal et que par conséquent, le mime de dipeptide Gly- Ψ [CF=CH]-Phe n'avait pas été synthétisé de manière énantiopure. Pour confirmer cela, une dérivatisation du pseudodipeptide Gly- Ψ [CF=CH]-Phe par un alcool chiral, le L-menthol a été réalisée (**Schéma IV-45**).

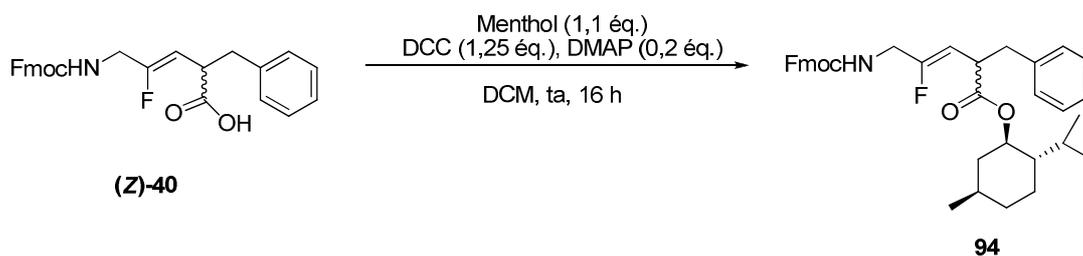


Schéma IV-45 : Condensation avec le menthol

L'étude RMN ^{19}F du composé **94** a permis de mettre en évidence la présence de 2 signaux de même intensité confirmant la présence de deux diastéréoisomères. Après une étude approfondie des différents intermédiaires réactionnels, il semble que ce soit l'une des étapes finales (déprotection de la copule ou oxydation) qui ait conduit à la racémisation du centre stéréogène.

L'incorporation des dipeptides Fmoc-Gly Ψ [(*E*)CF=CH]-Gly, Fmoc-Gly Ψ [(*Z*)CF=CH]-Gly et du dipeptide racémique Fmoc-Gly Ψ (*Z*)CF=CH]-Phe a ainsi conduit à l'obtention de 4 nouveaux heptapeptides fluorés dont les propriétés biologiques et structurales ont été étudiées.

IV.5 Evaluation biologique des heptapeptides fluorés

L'évaluation biologique des heptapeptides a également été réalisée au sein de l'unité INSERM U982 de Rouen en collaboration avec le Dr J. Leprince et Cindy Neveu, étudiante en 2^{ème} année de thèse en biologie.

L'étude des relations structure-activité est réalisée en mesurant l'effet des analogues fluorés synthétisés sur le taux de calcium intracellulaire dans une lignée cellulaire CHO (Chinese Hamster Ovary). La lignée cellulaire exprime de façon concomitante le GPR103 humain, récepteur du 26RFa, et la sous-unité α_{16} de la protéine G. Cette dernière permet, lors du couplage d'un agoniste avec le récepteur, d'amplifier le signal lié à la mobilisation calcique intracellulaire que l'on souhaite mesurer (**Figure IV-15**).

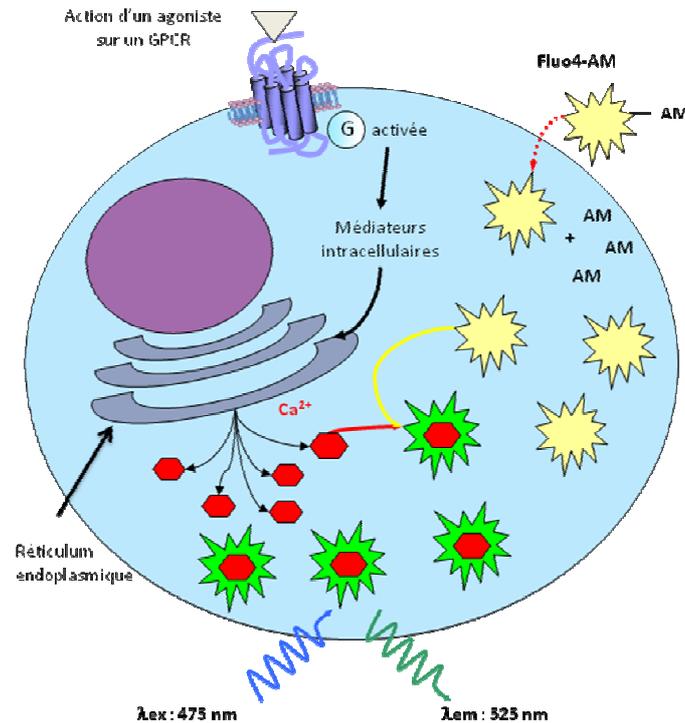


Figure IV-15 : Principe de la mesure de la mobilisation calcique

Pour ce faire, les cellules sont pré-incubées avec une sonde calcique Fluo-4AM. L'incorporation de celle-ci au sein de la cellule est réalisée grâce à la présence de fonctions ester AcétoxyMéthyle (AM) qui s'hydrolysent dans le cytoplasme. La sonde fluorescente pourra se lier au calcium libéré par le réticulum endoplasmique (**Figure IV-15**).

Les variations de la mobilisation calcique sont déterminées par mesure de fluorescence grâce à un automate de criblage (Flexstation III). L'administration de doses croissantes des analogues (10^{-12} à 10^{-6} M) sur les cellules CHO- $G\alpha_{16}$ -GPR103 se traduit par une augmentation dose-dépendante de la fluorescence correspondant à une élévation de la concentration en ion $[Ca^{2+}]$.

Les courbes dose-réponse du peptide natif, de l'heptapeptide et de chacun des analogues fluorés sont présentées ci-dessous (**Figure IV-16 et Figure IV-17**).

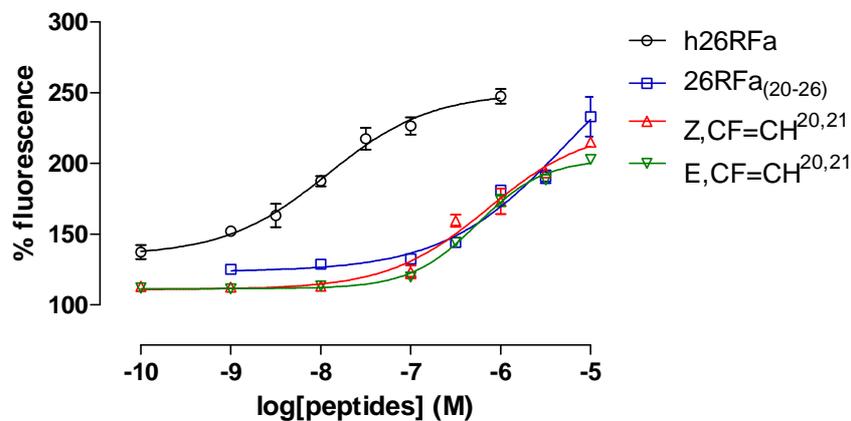


Figure IV-16 : Comparaison des pourcentages de fluorescence des heptapeptides (*Z*) et (*E*) $\text{CF}=\text{CH}_{(20,21)}$ avec le 26RFa et le 26RFa₍₂₀₋₂₆₎

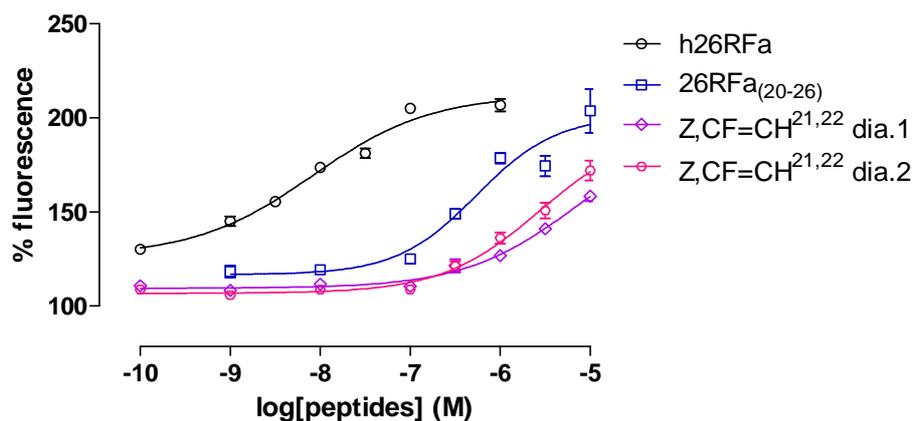


Figure IV-17 : Comparaison des pourcentages de fluorescence des heptapeptides (*Z*) $\text{CF}=\text{CH}_{21,22}$ avec le 26RFa et le 26RFa₍₂₀₋₂₆₎

De ces différentes données sont ensuite déterminées les valeurs d' EC_{50} des 4 analogues fluorés (Tableau IV-10).

Entrée	Peptides / Pseudopeptides	EC ₅₀ (nM)
1	<i>h</i> 26RFa	10,4 ± 1,5
2	26RFa ₍₂₀₋₂₆₎	739 ± 149
3	[Z,CF=CH ^{20,21}]26RFa ₍₂₀₋₂₆₎	618 ± 104
4	[E,CF=CH ^{20,21}]26RFa ₍₂₀₋₂₆₎	538 ± 13
5	[Z,CF=CH ^{21,22}]26RFa ₍₂₀₋₂₆₎ diastéréoisomère 1	6752
6	[Z,CF=CH ^{21,22}]26RFa ₍₂₀₋₂₆₎ diastéréoisomère 2	1720 ± 1010

Tableau IV-10 : Comparaison des EC₅₀ des peptides et des pseudopeptides

A la vue des résultats obtenus, on constate que la modification réalisée sur le dipeptide Gly-Gly génère une activité similaire, voire légèrement supérieure à celle de l'heptapeptide natif, et ce, quelle que soit la configuration de la double liaison (Entrées 3 et 4). Toutefois, on peut noter qu'une perte notable d'activité est mesurée lorsque la modification a lieu sur le dipeptide Gly-Phe (Entrées 5 et 6) dont l'ampleur dépend du diastéréoisomère. On pourrait ainsi supposer que le diastéréoisomère 1 (Entrée 5), en raison de sa faible capacité à activer le récepteur ne possède pas le centre asymétrique de configuration naturelle S pour les peptides.

Ces différences d'activité selon la position de la modification ont pu également être mises en évidence par l'étude de nombreux autres analogues réalisée par l'équipe du Dr J. Leprince. De manière générale, il a été montré que les 2 premiers acides aminés de l'heptapeptide (glycine et glycine) pouvaient être modifiés en entraînant soit une amélioration soit une diminution de l'activité (**Tableau IV-11**). En effet, lorsque les acides aminés glycines sont remplacés par une alanine, on note une diminution de l'activité par rapport à celle de l'heptapeptide (Entrées 2 et 3). Au contraire, lorsque ces 2 mêmes acides aminés sont remplacés par une glycine aza-β³, une amélioration de l'activité est observée (Entrées 4 et 5) (**Figure IV-18**).

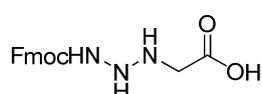


Figure IV-18 : Acide aminé Fmoc-aza-β

Toutefois, lorsque ce même type de modification est réalisée sur l'acide aminé phénylalanine ou lorsque la configuration du centre stéréogène est inversée, une chute de l'activité est systématiquement observée (Entrées 6, 7 et 8). Ces différents résultats permettent ainsi de corroborer les résultats obtenus lors de l'étude des heptapeptides fluorés dans la mesure où une augmentation de l'activité a été observée pour la modification Gly-Gly alors qu'une activité moindre est obtenue pour la modification de Gly-Phe. A ce jour, parmi l'ensemble des modifications réalisées, les meilleures valeurs d'activité (429 et 136 nM) ont été obtenues par la substitution des acides aminés glycine par un analogue aza- β^3 (Entrées 4 et 5) (**Tableau IV-11**).

Entrée	Peptides / Pseudopeptides	EC ₅₀ (nM)
1	26RFa ₍₂₀₋₂₆₎	739
2	[Ala ²⁰]26RFa ₍₂₀₋₂₆₎	3350
3	[Ala ²¹]26RFa ₍₂₀₋₂₆₎	2990
4	[aza- β^3 -Gly ²⁰]26RFa ₍₂₀₋₂₆₎	429
5	[aza- β^3 -Gly ²¹]26RFa ₍₂₀₋₂₆₎	136
6	[Ala ²²]26RFa ₍₂₀₋₂₆₎	1330
7	[aza- β^3 -Phe ²²]26RFa ₍₂₀₋₂₆₎	2340
8	[D-Phe ²²] 26RFa ₍₂₀₋₂₆₎	> 1000

Tableau IV-11 : Autres modification des acides aminés 20, 21 et 22.

Parallèlement à cette évaluation biologique, une étude conformationnelle des heptapeptides fluorés a également été réalisée.

IV.6 Etude conformationnelle des heptapeptides par RMN

IV.6.1 Analyse structurale

L'étude conformationnelle des analogues fluorés a été réalisée au sein de l'Equipe de Chimie Organique et Biologie Structurale de Rouen (UMR 6014) par le Dr L. Guilhaudis et le Pr. I. Ségalas-Milazzo. Cette étude structurale, effectuée par analyse RMN a pour objectif principal

de déterminer la structure secondaire des analogues fluorés afin de pouvoir la comparer avec celle de l'heptapeptide natif.

IV.6.1.1 Attribution des signaux

L'étape préliminaire à l'étude du repliement de la chaîne peptidique est l'attribution de l'ensemble des signaux des protons du peptide. Pour ce faire, une stratégie dite d'attribution séquentielle développée par Wüthrich est effectuée en 2 étapes. La première étape consiste à identifier l'ensemble des systèmes de spins des différents acides aminés *via* l'observation des couplages scalaires dans les expériences RMN homonucléaires 2D de type COSY¹⁵⁴ et TOCSY (TOtal Correlation Spectroscopy).¹⁵⁵ La seconde étape permet de déterminer la position de chaque système de spin dans la séquence *via* l'observation des couplages dipolaires dans les expériences 2D NOESY¹⁵⁶ et en utilisant la séquence primaire du peptide.

✓ Détermination des systèmes de spin

L'identification des systèmes de spin de chaque résidu repose sur le fait que les expériences homonucléaires de type COSY et TOCSY ne renseignent que sur les corrélations de couplage scalaire entre les protons d'un même acide aminé. En effet, la présence du carbonyle au sein de la liaison peptidique empêche tout couplage scalaire entre les protons de deux résidus adjacents.

L'expérience homonucléaire 2D COSY ¹H-¹H permet d'observer le couplage scalaire entre deux protons séparés par 2 ou 3 liaisons. Pour chaque acide aminé, l'enchaînement des protons de la chaîne latérale peut être observé par une information "en escalier" (**Figure IV-19**).

¹⁵⁴ Rance, M., Sorensen, O.W., Bodenhausen, G., Wagner, G., Ernst, R.R., Wüthrich, K. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1987**, 117, 479.

¹⁵⁵ Braunschweiler, L., Ernst, R.R. *J. Magn. Reson.* **1983**, 53, 521.

¹⁵⁶ Kumar, A., Ernst, R.R., Wüthrich, K. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1980**, 95, 1.

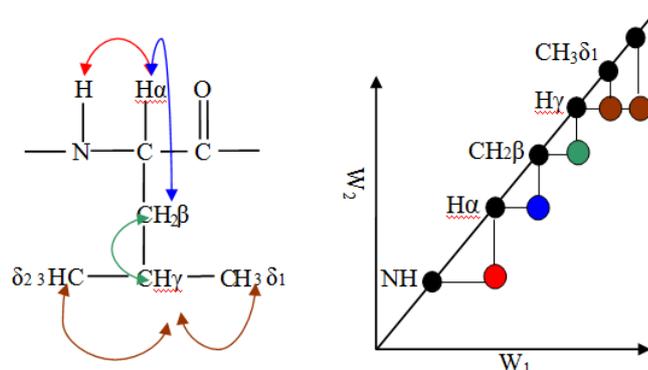


Figure IV-19 : Couplages scalaires 3J observés pour un résidu leucine dans une expérience COSY

Ainsi, pour un résidu donné, le proton amide NH est couplé avec le proton $H\alpha$, puis le proton $H\alpha$ avec les protons $H\beta$ et ainsi de suite tout au long de la chaîne latérale.

L'expérience 2D TOCSY 1H - 1H expérience permet de mettre en évidence, *via* une information dite « en ligne », l'ensemble des corrélations scalaires à l'intérieur d'un même système de spins. En effet, grâce au transfert d'aimantation par polarisation croisée pendant le temps de mélange τ_m de l'expérience, pour un système de spins donné, elle permet de corréler chaque proton avec tous les autres protons couplés scalairement avec lui (expérience COSY jusqu'à 3 liaisons) et par relais (transfert d'aimantation de 3 à 5 liaisons) (**Figure IV-20**).

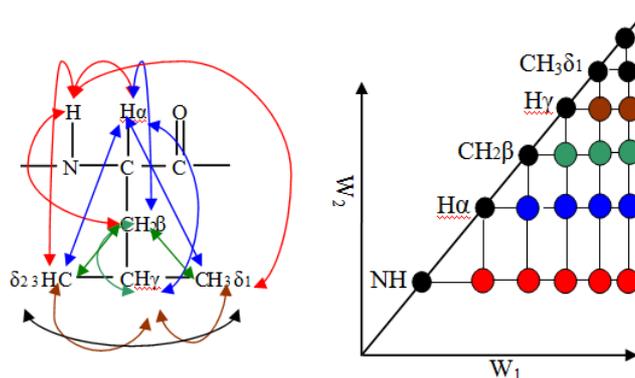


Figure IV-20 : Couplage scalaire observé pour un résidu leucine dans une expérience TOCSY

Ces deux expériences vont être particulièrement utiles pour reconnaître et identifier les différents types d'acides aminés en fonction des tâches de corrélation observées. Chaque acide aminé, à l'exception de la proline, possède un proton amide qui résonne dans la région 7,0-9,0 ppm (région la moins encombrée). Pour cela, il est commode pour simplifier l'analyse

de se concentrer sur la région de la carte H_N - $H_{\text{aliphatique}}$. Généralement, on distingue facilement les résidus G, A, T, V, L, I, K, R car ils possèdent des topologies uniques. Il est en revanche difficile d'identifier sans ambiguïté les autres résidus car ils présentent des motifs similaires.

✓ *Reconstitution de la séquence*

Pour lever les ambiguïtés précédentes mais également effectuer l'attribution séquentielle, c'est à dire replacer chaque système de spins dans la séquence en acides aminés, les informations spatiales mises en évidence par les couplages dipolaires sont alors prises en compte. Pour cela, l'expérience 2D NOESY permet d'observer les effets Overhauser nucléaires (nOes) entre 2 noyaux proches dans l'espace à moins de 5 Å. Les différents effets nOes étudiés, notamment les corrélations $\alpha N(i, i+1)$, $NN(i, i+1)$ et $\beta N(i, i+1)$ entre protons appartenant à deux résidus consécutifs permettent alors de reconstituer l'enchaînement séquentiel (**Figure IV-21**).

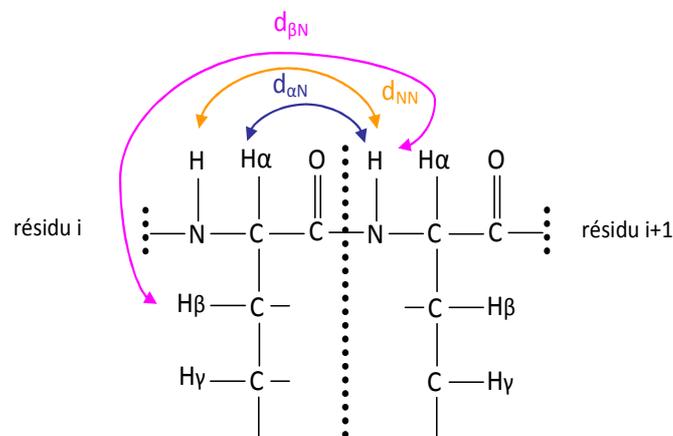


Figure IV-21 : Segments peptidiques consécutifs où apparaissent les informations Overhauser nucléaires séquentielles

A la fin de cette étape, l'attribution des résonances spectrales est complète. L'étude se poursuit par la mesure de paramètres spécifiques, appelés paramètres structuraux, permettant alors d'accéder aux informations structurales du peptide étudié.

IV.6.1.2 Les paramètres structuraux

✓ Le déplacement chimique

Le déplacement chimique est le premier paramètre qui caractérise les noyaux du peptide. Il est très sensible à l'environnement électronique de la molécule et dépend de plusieurs facteurs tels que le type d'atome(s) auquel il est lié par covalence, sa proximité spatiale avec des groupements aromatiques... La contribution exacte de chacun de ces facteurs est encore mal connue actuellement. Cependant, il a été montré par des études statistiques sur les protéines que le déplacement chimique du proton $H\alpha$ dépend du type de résidu et de la structure secondaire dans lesquels il se situe.¹⁵⁷ Les auteurs ont ainsi pu mettre au point une méthode permettant d'accéder simplement et rapidement aux différents éléments de la structure secondaire. Ils ont ainsi défini le déplacement chimique secondaire (CSD : Chemical Shift Deviation) correspondant à l'écart entre la valeur expérimentale du déplacement chimique (δ_{obs}) d'un noyau et la valeur observée pour le même noyau du même résidu en conformation aléatoire (δ_{al}). Par conséquent, suivant sa valeur, le CSD indique le type de structure secondaire dans lequel le résidu correspondant est engagé (**Tableau IV-12**).

Atome	Déplacement chimique secondaire	Structure secondaire
$H\alpha$	< - 0,1 ppm	Hélice α
$H\alpha$	> 0,1 ppm	Feuillet β

Tableau IV-12 : Corrélation entre le CSD et la structure secondaire

Une succession de quatre valeurs de CSD inférieures à -0,1 ppm suggère la présence d'une hélice α ; tandis qu'une succession de trois valeurs de CSD supérieure à 0,1 ppm suggère la présence d'un feuillet β .

¹⁵⁷ Wishart, D.S., Sykes, B.D., Richards, F.M. *J. Mol. Biol.* **1991**, *20*, 311.

IV.6.2 Résultats

Les 4 heptapeptides fluorés dont l'étude biologique a précédemment été décrite ont parallèlement fait l'objet d'une étude conformationnelle. Les analyses RMN ont été réalisées en milieu micellaire en présence de DodécylPhosphoCholine (DPC) dans le but de mimer l'environnement biologique des peptides.

Les expériences RMN COSY, TOCSY et NOESY ont été effectuées et ont permis de retrouver l'enchaînement séquentiel des acides aminés ainsi que les déplacements chimiques de chacun des protons (NH, H α , H β , H δ).

La valeur du déplacement chimique secondaire (CSD) a également été calculée afin de pouvoir déterminer la structure secondaire des heptapeptides fluorés (**Figure IV-22**).

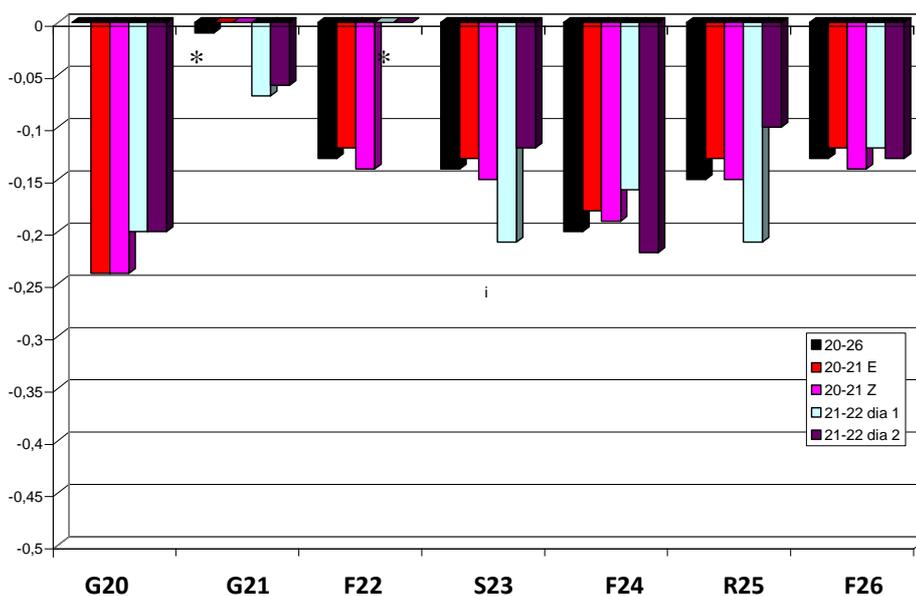


Figure IV-22 : Indices de déplacement chimique en ppm calculés en utilisant les valeurs de référence fournies par Wishart¹⁵⁸. * : une valeur nulle a été affectée aux acides aminés comportant la modification.

¹⁵⁸ Wishart, D.S., Bigam, C.G., Holm, A., Hodges, R.S., Sykes, B.D. *J. Biomol. NMR* 1995, 5, 67.

D'après cet histogramme, on remarque que les valeurs de déplacement chimique secondaire pour les acides aminés situés entre les positions 22 et 26 sont inférieures à -0,1 ppm pour l'heptapeptide natif et les analogues fluorés. Ces premières observations nous permettent alors de suggérer que l'heptapeptide natif et ses analogues adoptent une structure de type hélicoïdale entre les acides aminés situés en position 22 et 26.

Afin d'estimer plus finement l'influence des modifications, les déplacements chimiques des protons H α et H β des analogues fluorés ont été comparés à ceux de l'heptapeptide natif (Figure IV-23 et Figure IV-24).

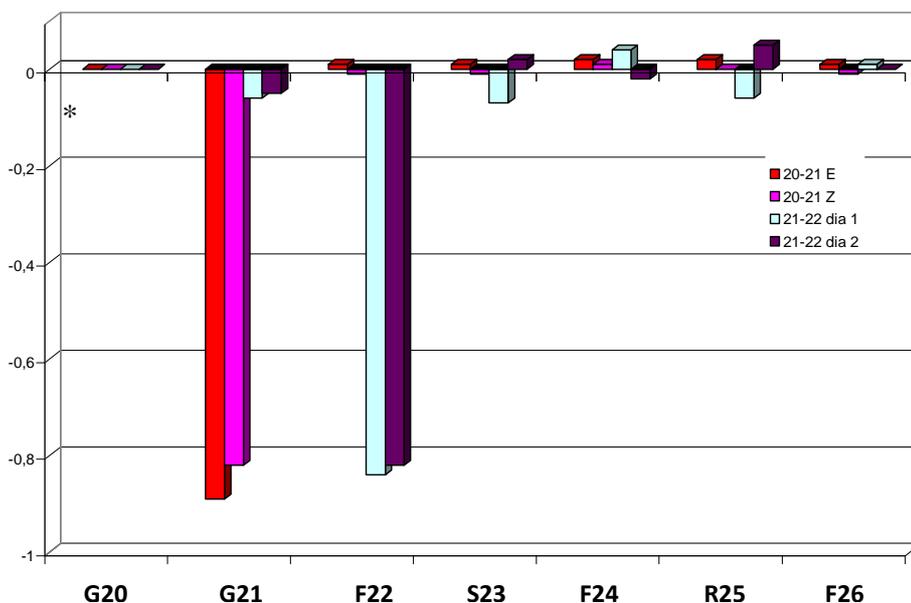


Figure IV-23 : Variation des déplacements chimiques des protons H α par rapport au peptide natif 26RFa₍₂₀₋₂₆₎ en ppm. * : valeur non déterminée.

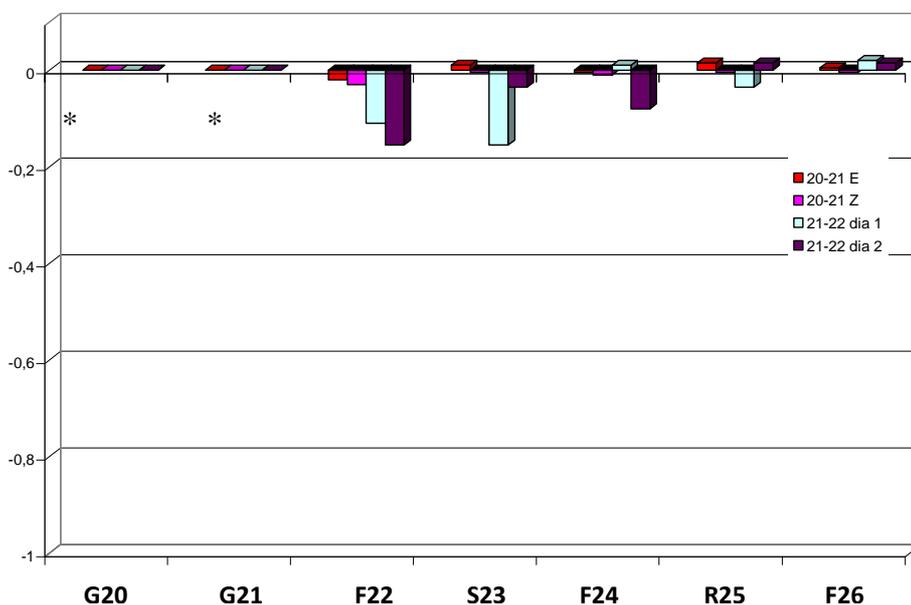


Figure IV-24 : Variation des déplacements chimiques des protons H β par rapport au peptide natif 26RFa₍₂₀₋₂₆₎. * : valeurs non déterminées.

Les Figures IV-22 et IV-23 soulignent que le remplacement de la liaison peptidique par une fluorooléfine affecte principalement le déplacement chimique de proton H α et H β de l'acide aminé en position $i+1$ (glycines 21 pour la modification Gly- $\Psi[(Z)$ et (E) CF=CH]-Gly et phénylalanine 22 pour la modification Gly- $\Psi[(Z)$ CF=CH]-Phe). L'impact du fluor sur les déplacements chimiques des autres acides aminés est généralement faible (valeur inférieure à 0,1 ppm pour les protons H α et 0,05 ppm pour les protons H β) suggérant que la modification a peu d'effet sur la structure de la molécule.

On observe cependant des variations de déplacement chimique un peu plus élevées dans la région 23-26 pour les analogues comportant la modification Gly- $\Psi[(Z)$ CF=CH]-Phe. Ceci peut être expliqué par le fait que la phénylalanine est le premier acide aminé de la structure hélicoïdale. Ainsi, en raison du repliement de la chaîne peptidique, une proximité spatiale avec l'atome de fluor est probablement responsable des perturbations faibles observées pour les protons H α et H β des autres acides aminés de l'hélice.

D'autre part, on peut noter que la modification Gly- $\Psi[(Z)$ CF=CH]-Phe située en position 22 pour le diastéréoisomère 1 de l'analogue fluoré influence fortement (0,16 ppm) les

déplacements chimiques des protons β de la sérine située en position 23 (**Figure IV-23**). Cette observation pourrait suggérer, comme il l'avait pu l'être par comparaison des activités biologiques des deux diastéréoisomères, que la chaîne latérale du diastéréoisomère 1 ne possède pas le carbone asymétrique de configuration naturelle.

IV.6.3 Conclusion

L'ensemble de ces analyses indique que les perturbations dans la région S23–F26 sont faibles. On peut par conséquent supposer que le remplacement de la liaison amide par un fluoroalcène a peu d'influence sur la structuration hélicoïdale présente dans cette région de l'heptapeptide.

Les résultats de cette étude structurale sont en concordance avec ceux obtenus suite à l'évaluation biologique des heptapeptides. En effet, cette première étude nous avait permis de montrer que les pseudopeptides fluorés (excepté l'un des diastéréoisomères de la modification Gly- Ψ [CF=CH]-Phe) présentaient des activités similaires à l'heptapeptide natif. On peut donc conclure que le fluoroalcène est un bon isostère de la liaison amide et qu'il ne modifie pas les propriétés intrinsèques des molécules.

CONCLUSION GENERALE
&
PERSPECTIVES

V. Conclusion générale et perspectives

V.1 Conclusion

Depuis plusieurs années, le laboratoire cherche à développer une voie d'accès générale et efficace aux mimes de dipeptides comportant une double liaison fluorée, de configuration (*Z*) ou de configuration (*E*), à la place de la liaison amide. En effet, compte tenu des similitudes électroniques et géométriques de la liaison peptidique et du motif fluoroalcène, les fluorooléfines peuvent être considérées comme de bons isostères de la liaison amide. Les pseudopeptides fluorés ainsi synthétisés pourraient palier certains inconvénients posés par l'emploi des peptides en tant que médicaments (faible biodisponibilité, flexibilité conformationnelle...) et permettre d'accéder aux conformations bioactives de composés d'intérêt thérapeutique.

Suite aux travaux précédemment réalisés au laboratoire ayant permis le développement d'une première approche basée sur une étape d'amination réductrice, une nouvelle méthodologie, basée sur une étape d'addition nucléophile diastéréosélective a été proposée pour conduire à la synthèse de dipeptides fluorés. L'addition de différents composés organométalliques (organomagnésiens, organolithiens et organozincates) sur des *N*-*tert*-butansulfinylimines α -fluorées nous a alors permis d'introduire diverses chaînes latérales d'acides aminés et d'accéder ainsi à des amines variées avec de bons rendements et de bonnes diastéréosélectivités. Cette stratégie, mise au point dans le but de contrôler la stéréochimie du centre asymétrique créé du côté *N*-terminal s'est avérée très efficace puisqu'en jouant sur la nature de l'espèce organométallique, nous avons montré qu'il était possible de contrôler la stéréosélectivité de l'addition nucléophile.

Nous nous sommes ensuite intéressés au contrôle de la chiralité du côté *C*-terminal. Pour réaliser cette étude, nous avons envisagé la synthèse d'oléfines fluorées comportant une oxazolidinone chirale et pour lesquelles le contrôle du centre stéréogène souhaité pourrait être réalisé tardivement dans la synthèse par une réaction d'alkylation diastéréosélective.

Cependant, suite à de nombreux problèmes de synthèse, il nous a été impossible de proposer un substrat possédant le motif fluorooléfine sur lequel les études d'alkylations diastéréosélectives pourraient être effectuées. Toutefois, lors de la synthèse de pseudodipeptides fluorés, l'alkoxyméthylation d'aldéhydes simples à un stade précoce de la synthèse a été réalisée avec une très haute diastéréosélectivité et permet ainsi le contrôle du côté C-terminal du peptide.

Suite à l'ensemble de ces travaux, il nous paraissait intéressant d'appliquer notre méthodologie à la synthèse de composés biologiquement actifs. En partenariat avec une équipe de biologistes de l'INSERM de Rouen et l'Equipe de Chimie Organique et Biologie Structurale de l'UMR, nous avons synthétisé et évalué des analogues dipeptidiques fluorés de l'heptapeptide (GGFSFRF-NH₂) C-terminal du 26RFa, un neuropeptide impliqué dans le contrôle de la prise alimentaire. A ce jour, trois analogues ont été synthétisés (Fmoc-Gly-Ψ[(Z) et (E) CF=CH]-Gly et Fmoc-Gly-Ψ[(Z)CF=CH]-Phe) puis incorporés dans l'heptapeptide par SPPS. La synthèse totale d'un troisième analogue ArgΨ-[(Z)CF=CH]-Phe a également été réalisée.

Des études de relation structure-activité sur les trois heptapeptides synthétisés ont été effectuées et ont permis de mettre en évidence la qualité du mime fluoroalcène en tant qu'isostère de la liaison amide.

V.2 Perspectives

Concernant la suite de ce travail, plusieurs perspectives peuvent être envisagées.

V.2.1 Extension de la méthodologie du côté N-terminal

L'étude méthodologique permettant le contrôle de la chiralité du côté N-terminal pourrait être étoffée par l'addition diastéréosélective d'énolates (**Schéma V.1**).¹⁵⁹ L'addition de ces espèces permettrait ainsi d'accéder aux mimes de dipeptides contenant les acides aminés asparagine et acide aspartique, ces derniers ne pouvant être obtenus par l'addition d'organométalliques.

¹⁵⁹ Tang, T.P., Ellman, J. J. *Org. Chem.* **2002**, 67, 7819.

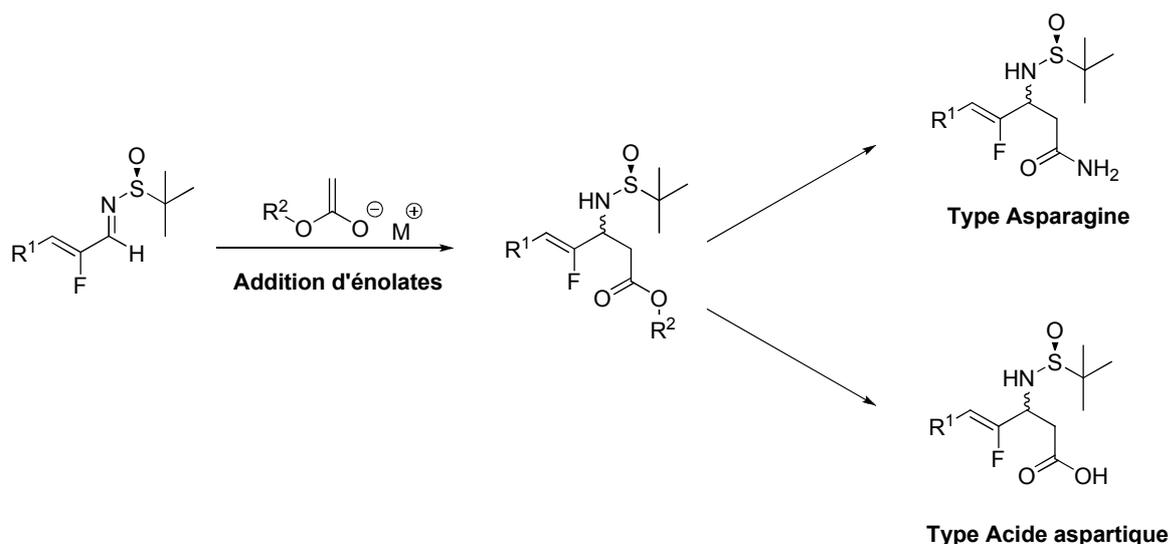


Schéma V-1 : Addition d'énolates sur des *N*-tert-butanesulfinylimines d'Ellman

V.2.2 Synthèse d'analogues de l'heptapeptide du 26RFa

L'accès à d'autres analogues d'intérêt biologique devra être poursuivie et notamment celle du dipeptide Ser-Ψ[(*Z*)CF=CH]-Phe dont la synthèse a déjà fait l'objet d'études préliminaires réalisées au cours d'un Master. Ce dipeptide est particulièrement intéressant puisque les acides aminés sérine et phénylalanine seraient impliqués dans un coude identifié au sein de la structure de l'heptapeptide. Synthétiser ce dipeptide sous ses configurations (*Z*) puis (*E*) permettrait par conséquent de mimer ce repliement et de déterminer la conformation bioactive du pseudopeptide. Pour accéder à ce dipeptide, il sera donc nécessaire de poursuivre les travaux initiés sur l'addition de la chaîne latérale de la sérine.

Outre la synthèse d'analogues fluorés de dipeptides présents dans l'heptapeptide *C*-terminal du 26RFa, notre laboratoire s'intéresse également à la synthèse de dipeptides fluorés comprenant un analogue de la proline.

V.2.3 Etude d'un dipeptide comportant un analogue de la proline

Parmi les 20 acides aminés naturels présents dans le code génétique, la proline occupe une position unique. C'est en effet le seul acide aminé possédant une conformation contrainte où l'atome d'azote est impliqué dans un cycle pyrrolidinique. Cette structure cyclique

d'angle dièdre d'approximativement de -75° confère ainsi à la proline une exceptionnelle rigidité inexistante dans les autres acides aminés.¹⁶⁰

D'autre part, alors que la plupart des peptides adoptent une conformation *trans* minimisant ainsi les répulsions stériques entre les chaînes latérales des carbones $C\alpha$, les énergies de conformations des formes *cis* et *trans* des peptides comprenant un acide aminé proline sont généralement similaires, permettant à la molécule d'adopter les deux conformations. On estime en effet que la probabilité pour la proline d'adopter la conformation *cis* est de 1 sur 3 alors que pour les autres acides aminés, elle est inférieure à 10^{-3} (**Figure V-1**).

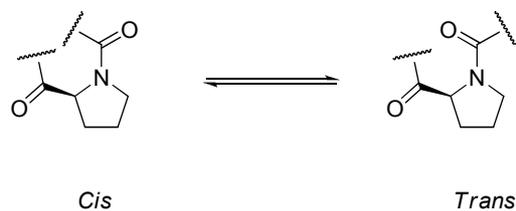


Figure V-1 : Conformation *cis* et *trans* des prolamides

De plus, dans une séquence peptidique, l'azote de la proline est le seul azote à ne pas être donneur de liaison hydrogène mais seulement accepteur de liaison hydrogène. Ainsi, du fait de ses caractéristiques, de sa conformation particulière et de l'encombrement stérique que confère le groupement pyrrolidine, la proline joue un rôle particulier dans la structure des protéines. On peut citer par exemple, la formation de coude d'un angle minimum de 20° au sein d'une structure hélice α causé par l'absence de liaison hydrogène possible entre l'atome d'azote et le côté C-terminal de l'acide aminé (**Figure V-2**).

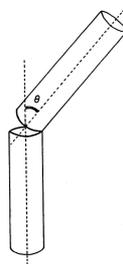


Figure V-2 : Repliement d'une hélice α du à la présence d'un acide aminé proline

¹⁶⁰ Malcom, W.M., Thornton, J.M. *J. Mol. Biol.* **1991**, 218, 397.

Outre le rôle structural important, la proline peut avoir un rôle fonctionnel au sein des protéines. On peut par exemple citer son implication dans la régulation du transport du sodium au sein de protéines par une isomérisation *cis-trans* permettant le passage de l'ion.

C'est ainsi en raison de ses caractéristiques uniques que le laboratoire s'est tourné vers la proline et a entrepris la synthèse d'un premier dipeptide fluoré contenant cet acide aminé.

- **Synthèse du dipeptide Ala- Ψ [CF=C]-Pro**

La synthèse de cet analogue fluoré avait été initiée par Guillaume Dutheuil, ancien doctorant en utilisant la méthodologie précédemment développée au laboratoire. Les travaux réalisés sur la synthèse de ce dipeptide avait permis d'aboutir à la fluoroénone **101** (Schéma V-2).

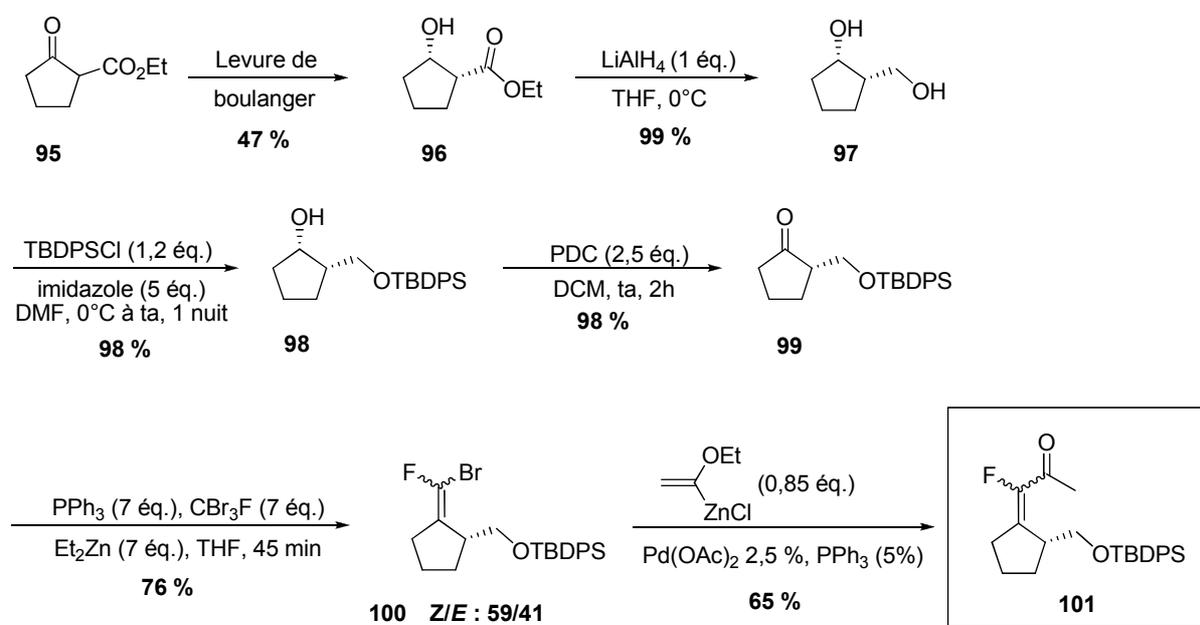


Schéma V-2 : Synthèse de l'intermédiaire **101**

La synthèse du composé **101** met en jeu tout d'abord la réduction chimioenzymatique du β -cétoester **95** en présence de levure de boulanger pour conduire au β -hydroxy ester optiquement pur **96** avec un rendement de 47 %.¹⁶¹ La fonction ester est ensuite réduite en présence de LiAlH_4 puis l'alcool obtenu **97** est protégé par un groupement silylé. Après oxydation de la fonction alcool en cétone, l'introduction de la fluororooléfine est effectuée

¹⁶¹ Buisson, D., Azerad, R. *Tetrahedron Asymmetry* : **1996**, 7, 9.

en présence de tribromofluorométhane et de triphénylphosphine pour conduire au bromofluoroalcène **100** avec une sélectivité *Z/E* de 59/41. Enfin, la fluoroénone **101** est obtenu avec un rendement de 85 % par couplage de Negishi.

La poursuite de la synthèse a donc été réalisée à partir de cet intermédiaire (**Schéma IV-3**).

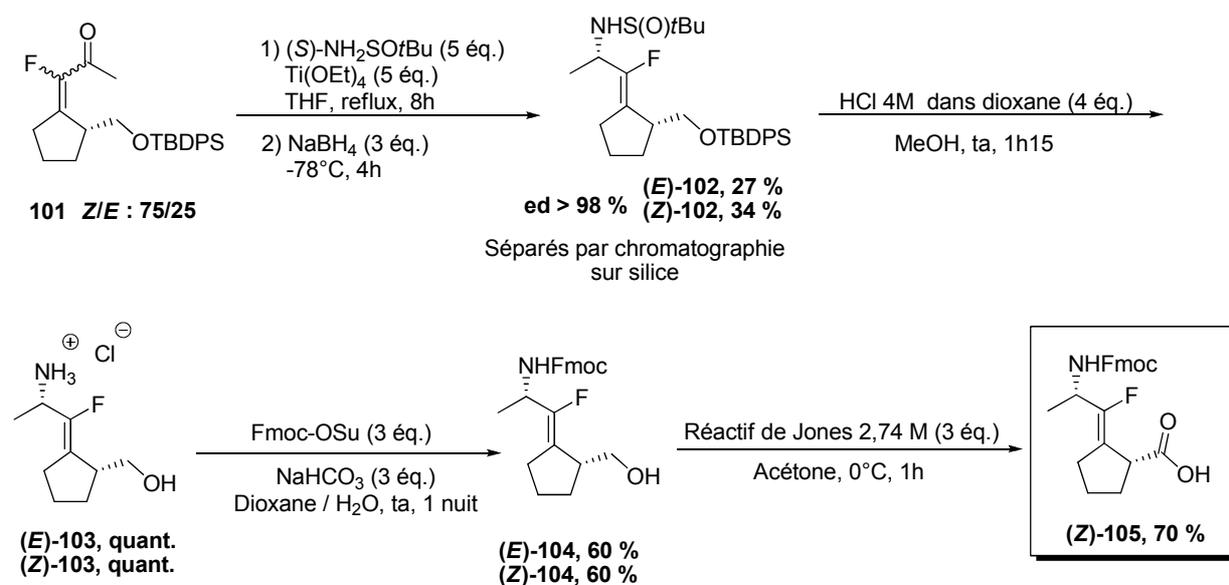


Schéma V-3 : Synthèse du dipeptide Fmoc-Ala-Ψ[(Z)CF=C]-Pro

La condensation du (*S*)-*tert*-butanesulfonamide sur le mélange de diastéréoisomères **101** puis réduction *in situ* en présence de NaBH₄ fournit les composés (**Z**)-**102** et (**E**)-**102** avec un très bon contrôle de la diastéréosélectivité (ed > 98 %). A ce stade, les diastéréoisomères sont séparés par chromatographie sur gel de silice et la suite des réactions est menée indépendamment sur les deux isomères.

L'auxiliaire chiral et le groupement silylé sont ensuite otés en présence d'acide chlorhydrique dans un mélange dioxane/méthanol pour conduire aux sels **103** qui sont directement engagés dans l'étape de protection. L'ultime étape d'oxydation est ensuite effectuée sur les amines **104**. Cependant, seul le diastéréoisomère (**Z**)-**105** a pu être obtenu, l'isomère (*E*) s'étant dégradé au sein du milieu réactionnel.

Afin de pouvoir synthétiser une plus large gamme de dipeptide AA-Ψ[CF=C]-Pro, la synthèse de la *N*-*tert*-butanesulfinimine **107** à partir du fluoroacrylate **106** doit être envisagée

(Schéma V-4). L'imine obtenue pourrait être aisément fonctionnalisée par une étape d'addition nucléophile diastéréosélective en présence d'espèces organométalliques.

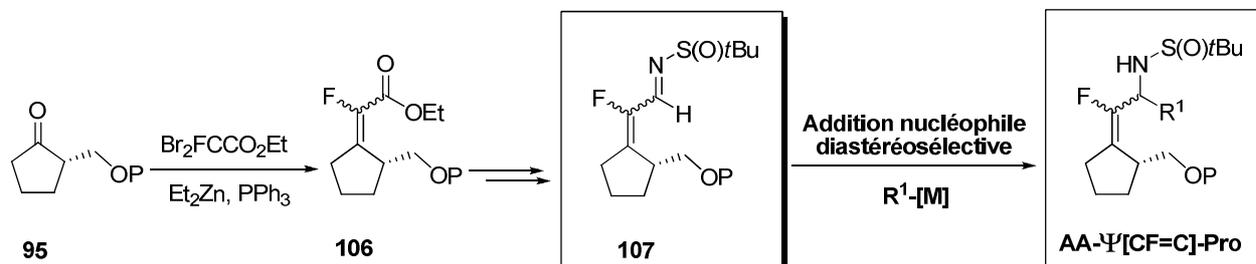


Schéma V-4 : Synthèse de dipeptides AA-Ψ[CF=C]-Pro

L'application de cette méthodologie, développée au laboratoire permettrait ainsi l'introduction de chaînes latérales variées et l'obtention de divers dipeptide fluorés.

La synthèse des mimes fluorés contraints de la proline, sous ses configurations (*E*) et (*Z*), sera également abordée par la future doctorante du laboratoire.

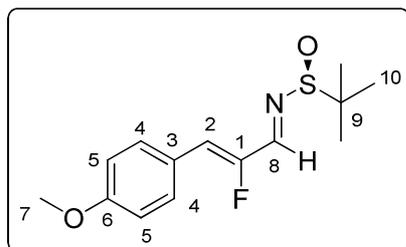
**EXPERIMENTAL
SECTION**

VI. Experimental Section

- Experiments involving organometallics were carried out under argon atmosphere. All moisture-sensitive reactants were handled under argon atmosphere.
- Low temperature experiments were carried out by cooling down the flasks with an acetone bath frozen by dry-ice. The flasks were equipped with septum caps.
- All commercial solvents were distilled before using: THF and Et₂O were distilled from sodium benzophenone ketyl under nitrogen atmosphere, DMF and DMSO over BaO and DCM over P₂O₅.
- TLC were performed on Merck 60F-250 silica gel plates, using UV light as a visualizing agent and ethanolic solution of phosphomolybdic acid and heat as developing agents. Flash column chromatography purifications were carried out using silica gel columns (particules size: 0.040-0.063 mm or 0.070-0.200 mm) or automated equipment with pre-packed silica cartridges).
- ¹H NMR, ¹³C NMR, ¹⁹F NMR (CFCl₃ as external reference) were recorded at 300, 75.4 and 282.5 MHz respectively on a Bruker DXP 300. COSY, TOCSY and NOESY were recorded at 500 MHz on a Bruker DXP 500.
Abbreviations used for peak multiplicity are s: singlet, b: broad, d: doublet, t: triplet, q: quadruplet, m: multiplet. *J* was used to indicate coupling constant in Hertz.
- Optical rotations were measured on a Perkin-Elmer 341 ($\lambda = 589$ nm, 20°C, concentrations used in cg.mL⁻¹).
- IR spectra were recorded on a Perkin-Elmer 500 FT-IR spectrometer. Absorption bands are reported in cm⁻¹.
- Electrospray ionization (ESI) mass spectrometry (MS) experiments were performed on a Bruker-Esquire mass spectrometer.
- Elemental analyses were performed on a CE Instruments EA 110 CHNS-O instrument.

VI.1 Diastereoselective nucleophilic addition

- ✓ **Compound (Z)-1: *N*-[(*E,Z*)-2-fluoro-3-(4-methoxyphenyl)-2-propenylidene]-2-methyl-2-propanesulfinamide (S)**



Mw = 283.36 g.mol⁻¹
 C₁₄H₁₈FNO₂S
 Yield = 96 %
 R_f = 0.20 (Cyclohexane/EtOAc: 70/30)
 Yellow solid

To a solution of aldehyde **(Z)-10** (592 mg, 3.28 mmol, 1 eq.) in dry THF (15 mL) were added Ti(OEt)₄ (1.72 mL, 8.21 mmol, 2.5 eq.) and (*S*)-*tert*-butanesulfinamide (995 mg, 8.21 mmol, 2.5 eq.). The mixture was heated to reflux for 1h30 and once cooled, poured into an equal volume of brine with rapidly stirring. The resulting suspension was filtered through a pad of celite® and the filter cake was washed with EtOAc. The brine layer was extracted once with EtOAc. The combined organic portions were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure.

The crude mixture was purified by chromatography on silica gel (Eluent: Cyclohexane/EtOAc: 65/35 to afford **(Z)-1** as a yellow solid (893.7 mg, 96 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.26 (s, 9H, H₁₀), 3.86 (s, 3H, H₇), 6.33 (d, ³J_{H2-H1} = 35.4 Hz, 1H, H₂), 6.94 (d, ³J_{H5-H4} = 8.8 Hz, 2H, H₅), 7.64 (d, ³J_{H4-H5} = 8.8 Hz, 2H, H₄), 8.05 (d, ³J_{H8-F} = 19.6 Hz, 1H, H₈).

¹⁹F NMR (282.5 MHz, CDCl₃): δ -124.9 (dd, ³J_{F-H8} = 16.6 Hz, ³J_{F-H1} = 35.1 Hz).

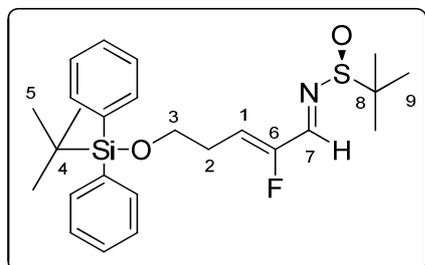
¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ 22.4 (C₁₀), 55.3 (C₇), 58.1 (C₉), 114.4 (C₅), 123.0 (d, ²J_{C2-F} = 6.6 Hz, C₂), 124.4 (d, ³J_{C3-F} = 4.4 Hz, C₃), 132.0 (d, ⁴J_{C4-F} = 8.2 Hz, C₄), 154.6 (d, ¹J_{C1-F} = 261.0 Hz, C₁), 155.2 (d, ²J_{C8-F} = 19.7 Hz, C₈), 160.9 (d, ⁶J_{C6-F} = 3.3 Hz, C₆).

MS: [M+H⁺] = 284.20.

IR (KBr, cm⁻¹): 3053, 2973, 2835, 1645, 1568, 1511, 1380, 1363, 1303, 1254, 1178, 1073, 913, 832, 667.

Anal. Calcd for C₁₀H₉FO₂: C, 59.34; H, 6.40; N, 4.94; S, 11.32. Found: C, 59.29; H, 6.45; N, 4.91; S, 11.23.

✓ **Compound (Z)-2: *N*-(*Z*)-5-[[*tert*-butyl(diphenyl)silyl]oxy]-2-fluoro-2-pentenylidene)-2-methyl-2-propanesulfinamide**



Mw = 459.69 g.mol⁻¹
 C₂₅H₃₄FNO₂SSi
 Yield = 89 %
 R_f = 0.21 (Cyclohexane/EtOAc: 90/10)
 Yellow oil

To a solution of aldehyde **(Z)-12** (1.45 g, 4.08 mmol, 1 eq.) in dry THF (60 mL) were added Ti(OEt)₄ (2.14 mL, 10.2 mmol, 2.5 eq.) and (*S*)-*tert*-butanesulfinamide (1.23 g, 10.2 mmol, 2.5 eq.). The mixture was heated to reflux for 1h15 and once cooled, poured into an equal volume of brine with rapidly stirring. The resulting suspension was filtered through a pad of celite® and the filter cake was washed with EtOAc. The brine layer was extracted once with EtOAc. The combined organic portions were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure.

The crude mixture was purified by chromatography on silica gel (Eluent: Cyclohexane/EtOAc: 85/15) to afford **(Z)-2** as a yellow oil (1.67 g, 89 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.05 (s, 9H, H₅), 1.23 (s, 9H, H₉), 2.53-2.61 (m, 2H, H₂), 3.78 (t, ³J_{H3-H2} = 5.6 Hz, 2H, H₃), 5.73 (dt, ³J_{H1-H2} = 7.5 Hz, ³J_{H1-F} = 33.2 Hz, 1H, H₁), 7.35-7.46 (m, 6H, H_{Ar}), 7.63-7.66 (m, 4H, H_{Ar}), 7.95 (d, ³J_{H7-F} = 19.6 Hz, 1H, H₇).

¹⁹F NMR (282.5 MHz, CDCl₃): δ -126.6 (dd, ³J_{F-H7} = 19.6 Hz, ³J_{F-H1} = 33.2 Hz).

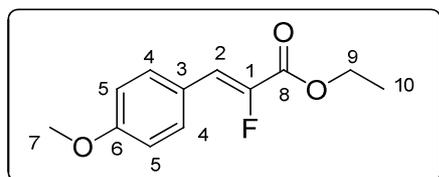
¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ 19.3 (C₄), 22.5 (C₉), 26.8 (C₅), 28.4 (d, ³J_{C2-F} = 2.2 Hz, C₂), 58.0 (C₈), 62.1 (d, ⁴J_{C3-F} = 1.6 Hz, C₃), 123.3 (d, ²J_{C1-F} = 13.2 Hz, C₁), 127.8 (C_{Ar}), 129.9 (C_{Ar}), 133.5 (C_{Ar}), 135.6 (C_{Ar}), 155.1 (d, ²J_{C7-F} = 21.4 Hz, C₇), 155.7 (d, ¹J_{C6-F} = 254.4 Hz, C₆).

MS: [M+H] = 460.33.

IR (neat, cm⁻¹): 2959, 2858, 1664, 1592, 1473, 1428, 1363, 1186, 1111, 1088, 823, 702, 613, 504.

Anal. Calcd for C₂₅H₃₄FNO₂SSi: C, 65.32; H, 7.45; N, 3.05; S, 6.98. Found: C, 65.36; H, 7.47; N, 3.03; S, 6.95.

✓ **Compound (Z)-3: Ethyl (Z)-2-fluoro-3-(4-methoxyphenyl)-2-propenoate**



Mw = 224.23 g.mol⁻¹
 C₁₂H₁₃FO₃
 Yield = 38 %
 R_f = 0.20 (cyclohexane/EtOAc: 95/5)
 White solid

To a solution of *p*-anisaldehyde (1.82 mL, 15 mmol, 1 eq.) and ethyldibromofluoroacetate (4.18 mL, 30 mmol, 2 eq.) in dry DCM (150 ml) was added diethylzinc (60 mL of a 1 M solution in hexane, 4 mmol, 4 eq.) dropwise at 0°C under argon. The reaction mixture was stirred for 3 h (**until *anti* alcohol was consumed as checked by ¹⁹F NMR**). The resulting solution was then quenched with a saturated aqueous solution of NH₄Cl (200 ml), stirred for 15 min, and concentrated under reduced pressure. The residue was taken up in Et₂O (150 mL) and filtered through a pad of Celite®.

The crude mixture was purified by chromatography on silica gel (Eluent: Cyclohexane/EtOAc: 90/10) to afford **(Z)-3** as a white solid (1.28 g, 38 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.37 (t, ³J_{H1-H2} = 7.2 Hz, 3H, H₁₀), 3.84 (s, 3H, H₇), 4.33 (q, ³J_{H9-H10} = 7.2 Hz, H₉), 6.86 (d, ³J_{H2-F} = 27.9 Hz, 1H, H₂), 6.92 (d, ³J_{H5-H4} = 8.7 Hz, 2H, H₅), 7.60 (d, ³J_{H4-H5} = 8.7 Hz, 2H, H₄).

¹⁹F NMR (282.5 MHz, CDCl₃): δ -129.3 (d, ³J_{F-H2} = 36.1 Hz).

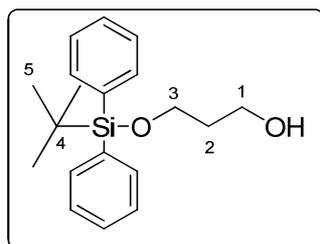
¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ 14.2 (C₁₀), 55.1 (C₇), 61.6 (C₉), 114.2 (C₅), 117.3 (d, ³J_{C3-F} = 4.4 Hz, C₃), 121.9 (d, ²J_{C2-F} = 26.9 Hz, C₂), 131.9 (d, ⁴J_{C4-F} = 8.2 Hz, C₄), 145.7 (d, ¹J_{C1-F} = 263.7 Hz, C₁), 160.1 (C₆), 160.3 (d, ²J_{C8-F} = 26.8 Hz, C₈).

MS: [M⁺] = 224; [M⁺-Et] = 195.

IR (KBr, cm⁻¹): 2982, 1725, 1660, 1607, 1514, 1256, 1178, 1030, 830, 556.

Anal. Calcd for C₁₂H₁₃FO₃: C, 64.28; H, 5.84. **Found:** C, 64.31; H, 5.89.

✓ **Compound 5: 3-[[*tert*-butyl(diphenyl)silyl]oxy]-1-propanol**



Mw = 314.49 g.mol⁻¹
 C₁₉H₂₆O₂Si
 Yield = 84 %
 R_f = 0.25 (Hexane/EtOAc: 75/25)
 Mp = 39°C
 White crystalline solid

To a solution of 1,3-propanediol (0.47 mL, 6.57 mmol, 1 eq.) in dry THF (15 mL) was added at -78°C *n*-BuLi (2.62 mL of a 2.5 M solution in hexane, 6.57 mmol, 1 eq.) and the *tert*-butyldiphenylchlorosilane (1.7 mL, 6.57 mmol, 1 eq.). The reaction mixture was stirred for 15 min at -78°C , 30 min at room temperature and finally heated at reflux for 3h30. The reaction mixture was quenched with a saturated aqueous solution of NH_4Cl . The mixture was extracted with Et_2O , and the combined organic layers were dried over MgSO_4 , filtered and then concentrated under reduced pressure.

The crude mixture was purified by column chromatography on silica gel (PE/ Et_2O : 80/20 \rightarrow 60/40) to afford **5** as a white crystalline solid (1.75 g, 84 %).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.05 (s, 9H, H_5), 1.77-1.85 (m, 2H, H_2), 3.85 (t, $^3J_{\text{H}_3-\text{H}_2; \text{H}_1-\text{H}_3} = 5.7$ Hz, 4H, H_1 , H_3), 7.37-7.47 (m, 6H, H_{Ar}), 7.66-7.70 (m, 4H, H_{Ar}).

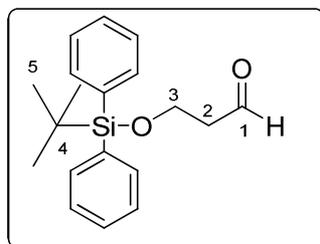
$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3): δ 19.1 (C4), 26.8 (C5), 34.4 (C2), 61.7 (C3), 63.1 (C1), 127.8 (CAr), 129.8 (CAr), 133.3 (CAr), 135.6 (CAr).

MS: $[\text{M}^+ - t\text{Bu}] = 257.00$.

IR (KBr, cm^{-1}): 3349, 3071, 2931, 2858, 1472, 1428, 1112, 823, 737, 702, 688, 614, 505.

Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{Si}$: C, 72.56; H, 8.33. Found: C, 72.50; H, 8.27.

✓ **Compound 6: 3- $\{[tert\text{-butyl(diphenyl)silyl]oxy\}$ propanal**



Mw = 312.48 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{Si}$
Yield = 98 %
 $R_f = 0.25$ (PE/EtOAc: 95/5)
Mp = 41°C
White solid

To a solution of protected alcohol **5** (2.06 g, 6.55 mmol, 1 eq.) in EtOAc (50 mL) was added IBX (5.5 g, 19.67 mmol, 3 eq.). The reaction mixture was heated to reflux for 5 h, filtered through a pad of celite[®] and then concentrated under reduced pressure affording **6** (2.01 g, 98 %) as a colorless oil.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.04 (s, 9H, H_5), 2.61 (dt, $^3J_{\text{H}_2-\text{H}_3} = 6.0$ Hz, $^3J_{\text{H}_2-\text{H}_1} = 2.2$ Hz, 2H, H_2), 4.02 (t, $^3J_{\text{H}_3-\text{H}_2} = 6.0$ Hz, 2H, H_3), 7.37-7.44 (m, 6H, H_{Ar}), 7.64-7.68 (m, 4H, H_{Ar}), 9.82 (t, $^3J_{\text{H}_1-\text{H}_2} = 2.2$ Hz, 1H, H_1).

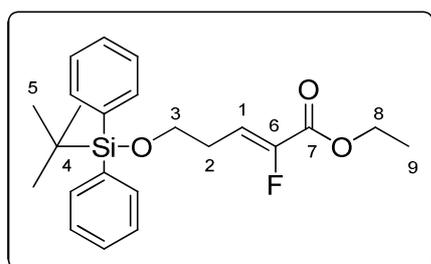
$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3): δ 19.2 (C4), 26.8 (C5), 46.5 (C2), 58.4 (C3), 127.9 (CAr), 129.9 (CAr), 133.3 (CAr), 135.6 (CAr), 202.0 (C1).

MS: $[\text{M} - t\text{Bu}^+] = 255.00$.

IR (KBr, cm^{-1}): 3437, 3071, 3050, 2959, 2932, 2858, 1728, 1428, 1112, 703, 506.

Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{Si}$: C, 73.03; H, 7.74. Found: C, 72.98; H, 7.64.

✓ **Compound (Z)-7: Ethyl (Z)-5-[[*tert*-butyl(diphenyl)silyl]oxy]-2-fluoro-2-pentenoate**



Mw = 400.56 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{FO}_3\text{Si}$
 Yield = 60 %
 $R_f(\text{Z}) = 0.27$ (Cyclohexane/EtOAc: 95/5)
 Colorless oil

To a solution of aldehyde **6** (3.96 g, 12.68 mmol, 1 eq.) and ethyldibromofluoroacetate (3.53 mL, 25.37 mmol, 2 eq.) in dry DCM (115 mL) was added at 0°C diethylzinc (51 mL of a 1 M solution in hexane, 4 mmol, 4 eq.) dropwise under argon. The reaction mixture was stirred for 3 h (**until *anti* alcohol was consumed as checked by ^{19}F NMR**). The resulting solution was then quenched with a saturated aqueous solution of NH_4Cl (200 mL), stirred for 15 min, and concentrated under reduced pressure. The residue was taken up in Et_2O (150 mL) and filtered through a pad of Celite®.

The crude mixture was purified by chromatography on silica gel (Eluent: Cyclohexane/EtOAc: 95/5) to afford **(Z)-7** as a colorless oil (3.02 g, 60 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.06 (s, 9H, H_5), 1.33 (t, $^3J_{\text{H}_9-\text{H}_8} = 7.0$ Hz, 3H, H_9), 2.46-2.53 (m, 2H, H_2), 3.74 (t, $^3J_{\text{H}_3-\text{H}_2} = 6.4$ Hz, 2H, H_3), 4.29 (q, $^3J_{\text{H}_8-\text{H}_9} = 7.0$ Hz, 2H, H_8), 6.23 (dt, $^3J_{\text{H}_1-\text{H}_2} = 7.5$ Hz, $^3J_{\text{H}_1-\text{F}} = 33.5$ Hz, 1H, H_1), 7.32-7.44 (m, 6H, H_{Ar}), 7.65-7.68 (m, 4H, H_{Ar}).

^{19}F NMR (282.5 MHz, CDCl_3): δ -129.8 (d, $^3J_{\text{F}-\text{H}_1} = 33.5$ Hz).

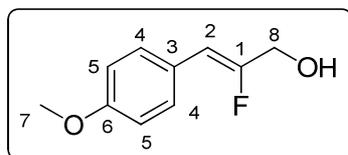
^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3): δ 14.2 (C9), 19.3 (C4), 26.9 (C5), 27.9 (d, $^3J_{\text{C}_2-\text{F}} = 2.2$ Hz, C2), 61.6 (C8), 62.1 (d, $^4J_{\text{C}_3-\text{F}} = 2.2$ Hz, C3), 117.6 (d, $^2J_{\text{C}_1-\text{F}} = 11.0$ Hz, C1), 127.8 (CAr), 129.8 (CAr), 133.6 (CAr), 135.6 (CAr), 148.8 (d, $^1J_{\text{C}_6-\text{F}} = 256.1$ Hz, C6), 160.8 (d, $^2J_{\text{C}_7-\text{F}} = 35.6$ Hz, C7).

MS: $[\text{M}+\text{Na}^+] = 423.18$.

IR (neat, cm^{-1}): 3072, 2931, 2858, 1732, 1427, 1375, 1325, 1217, 1111.

Anal. Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{FO}_3\text{Si}$: C, 68.97; H, 7.30. Found: C, 68.80; H, 7.29.

✓ **Compound (Z)-9: (Z)-2-fluoro-3-(4-methoxyphenyl)-2-propen-1-ol**



Mw = 182.19 g.mol⁻¹

C₁₀H₁₁FO₂

Yield = 98 %

R_f = 0.20 (Cyclohexane/EtOAc: 60/40)

White powder

To a solution of fluoroacrylate **(Z)-3** (1.18 g, 5.26 mmol, 1 eq.) in dry THF (20 mL) at -78°C was added DIBAL-H (13.2 mL of a 1 M solution in toluene, 13.16 mmol, 2.5 eq.). The reaction mixture was stirred for 3h at -78°C. After successive addition of MeOH (20 mL), cyclohexane (20 mL) and EtOAc (20 mL), the reaction mixture was allowed to reach room temperature and stirred overnight. The mixture was filtered through a pad of celite® and the filtrate evaporated under reduced pressure.

The crude mixture mixture was purified by chromatography on silica gel (Eluent: Cyclohexane/EtOAc: 65/45) to afford **(Z)-9** as a white powder (939.7 mg, 98 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.82 (t, ³J_{OH-H8} = 6.2 Hz, 1H, OH), 3.81 (s, 3H, H₇), 4.27 (dd, ³J_{H8-OH} = 6.0 Hz, ³J_{H8-F} = 15.4 Hz, 2H, H₈), 5.72 (d, ³J_{H2-H1} = 38.8 Hz, 1H, H₂), 6.87 (d, ³J_{H5-H4} = 8.8 Hz, 2H, H₅), 7.45 (d, ³J_{H4-H5} = 8.8 Hz, 2H, H₄).

¹⁹F NMR (282.5 MHz, CDCl₃): δ -116.7 (dt, ³J_{F-H8} = 15.5 Hz, ³J_{F-H1} = 38.2 Hz).

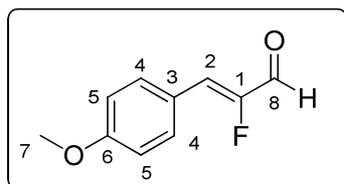
¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ 55.2 (C₇), 61.7 (d, ²J_{C8-F} = 32.0 Hz, C₈), 107.0 (d, ²J_{C2-F} = 7.1 Hz, C₂), 113.9 (C₅), 125.5 (d, ³J_{C3-F} = 2.7 Hz, C₃), 130.0 (d, ⁴J_{C4-F} = 7.4 Hz, C₄), 155.9 (d, ¹J_{C1-F} = 263.9 Hz, C₁), 157.7 (C₆).

MS: [M⁺] = 182.00.

IR (KBr, cm⁻¹): 3366, 2931, 2837, 1607, 1512, 1248, 1175, 1031, 970, 837.

Anal. Calcd for C₁₀H₁₁FO₂: C, 65.92; H, 6.09. Found: C, 64.62; H, 5.87.

✓ **Compound (Z)-10: (Z)-2-fluoro-3-(4-methoxyphenyl)-2-propenal**



Mw = 180.18 g.mol⁻¹

C₁₀H₉FO₂

Yield = 98 %

R_f = 0.24 (Cyclohexane/EtOAc: 80/20)

Yellow solid

To a solution of alcohol **(Z)-9** (853.0 mg, 4.68 mmol, 1 eq.) in EtOAc (25 mL) was added IBX (3.93 g, 14.04 mmol, 3 eq.). The reaction mixture was heated to reflux for 4h30, filtered

through a pad of celite® and then concentrated under reduced pressure affording (**Z**)-**10** (826 mg, 98 %) as a yellow solid.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3.86 (s, 3H, H₇), 6.56 (d, ³J_{H2-H1} = 34.5 Hz, 1H, H₂), 6.96 (d, ³J_{H5-H4} = 8.8 Hz, 2H, H₅), 7.68 (d, ³J_{H4-H5} = 8.8 Hz, 2H, H₄), 9.29 (d, ³J_{H8-F} = 17.5 Hz, 1H, H₈).

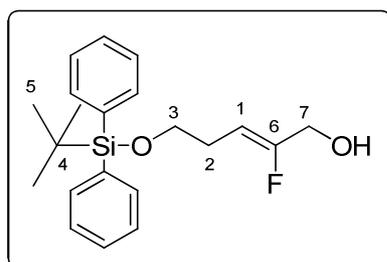
¹⁹F NMR (282.5 MHz, CDCl₃): δ -132.2 (dd, ³J_{F-H8} = 17.5 Hz, ³J_{F-H1} = 34.0 Hz).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ 55.8 (C7), 115.0 (C5), 123.8 (d, ²J_{C2-F} = 7.4 Hz, C2), 127.8 (C3), 133.1 (d, ⁴J_{C4-F} = 7.9 Hz, C4), 154.4 (d, ¹J_{C1-F} = 267.2 Hz, C1), 162.2 (C6), 184.1 (d, ²J_{C8-F} = 23.9 Hz, C8).

MS: [M⁺] = 180.00.

Anal. Calcd for C₁₀H₉FO₂: C, 66.66; H, 5.03. Found: C, 66.56; H, 4.99.

✓ **Compound (Z)-11: (Z)-5-{{tert-butyl(diphenyl)silyl}oxy}-2-fluoro-2-penten-1-ol**



Mw = 358.52 g.mol⁻¹

C₂₁H₂₇FO₂Si

Yield = 90 %

R_f = 0.20 (PE/EtOAc: 90/10)

Colorless oil

To a solution of (**Z**)-**7** (3.07 g, 7.67 mmol, 1 eq.) in dry THF (75 mL) at 0°C was added LiAlH₄ (320 mg, 8.43 mmol, 1.1 eq.). The reaction mixture was stirred for 35 min and then slowly quenched with 5 % H₂SO₄ and concentrating. The reaction mixture was extracted with DCM, and the combined organic layers were washed with saturated aqueous NaCl, dried over MgSO₄, filtered and then concentrated under reduced pressure to afford (**Z**)-**11** as a colorless oil (2.47 g, 90 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.06 (s, 9H, H₅), 2.33-2.40 (m, 2H, H₂), 3.69 (t, ³J_{H3-H2} = 6.4 Hz, 2H, H₃), 4.08 (dd, ³J_{H7-OH} = 6.4 Hz, ³J_{H7-F} = 15.6 Hz, 2H, H₇), 4.90 (dt, ³J_{H1-H2} = 7.3 Hz, ³J_{H1-F} = 37.1 Hz, 1H, H₁), 7.36-7.43 (m, 6H, H_{Ar}), 7.65-7.66 (m, 4H, H_{Ar}).

¹⁹F NMR (282.5 MHz, CDCl₃): δ -120.1 (dt, ³J_{F-H7} = 15.6 Hz, ³J_{F-H1} = 37.1 Hz).

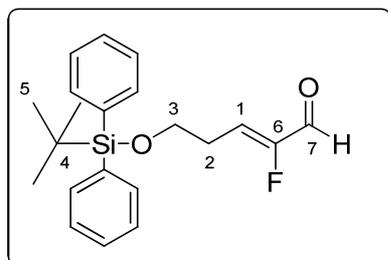
¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ 19.3 (C4), 26.9 (C5), 27.1 (d, ³J_{C2-F} = 3.8 Hz, C2), 61.3 (d, ²J_{C7-F} = 32.3 Hz, C7), 63.1 (d, ⁴J_{C3-F} = 1.6 Hz, C3), 104.6 (d, ²J_{C1-F} = 13.7 Hz, C1), 127.7 (CAr), 129.7 (CAr), 133.9 (CAr), 135.7 (CAr), 158.5 (d, ¹J_{C6-F} = 254.4 Hz, C6).

MS: [M+H⁺] = 359.19.

IR (neat, cm^{-1}): 3356, 3072, 2931, 2858, 1714, 1589, 1471, 1427, 1390, 1111, 1020.

Anal. Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{FO}_2\text{Si}$: C, 70.35; H, 7.59. Found: C, 70.06; H, 7.11.

✓ **Compound (Z)-12: (Z)-5-[[*tert*-butyl(diphenyl)silyloxy]-2-fluoro-2-pental**



Mw = 356.51 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{FO}_2\text{Si}$

Yield = 97 %

R_f = 0.20 (Cyclohexane/EtOAc: 90/10)

Yellow oil

To a solution of alcohol **(Z)-11** (2.47 g, 6.88 mmol, 1 eq.) in EtOAc (40 mL) was added IBX (5.38 g, 19.22 mmol, 3 eq.). The reaction mixture was heated to reflux for 6 h, filtered through a pad of celite® and then concentrated under reduced pressure affording **(Z)-12** (2.38 g, 97 %) as a yellow oil.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.06 (s, 9H, H₅), 2.56-2.63 (m, 2H, H₂), 3.82 (t, $^3J_{\text{H}_3-\text{H}_2}$ = 6.2 Hz, 2H, H₃), 6.02 (dt, $^3J_{\text{H}_1-\text{H}_2}$ = 7.6 Hz, $^3J_{\text{H}_1-\text{F}}$ = 32.5 Hz, 1H, H₁), 7.37-7.47 (m, 6H, H_{Ar}), 7.63-7.67 (m, 4H, H_{Ar}), 9.18 (d, $^3J_{\text{H}_7-\text{F}}$ = 18.4 Hz, 1H, H₇).

$^{19}\text{F NMR}$ (282.5 MHz, CDCl_3): δ -132.9 (dd, $^3J_{\text{F}-\text{H}_7}$ = 18.4 Hz, $^3J_{\text{F}-\text{H}_1}$ = 33.0 Hz).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3): δ 18.2 (C₄), 25.8 (C₅), 27.2 (d, $^3J_{\text{C}_2-\text{F}}$ = 2.3 Hz, C₂), 60.7 (C₃), 105.6 (d, $^2J_{\text{C}_1-\text{F}}$ = 21.2 Hz, C₁), 126.7 (CAr), 128.8 (CAr), 132.8 (CAr), 134.5 (CAr), 155.9 (d, $^1J_{\text{C}_6-\text{F}}$ = 262.0 Hz, C₆), 182.5 (d, $^2J_{\text{C}_7-\text{F}}$ = 25.2 Hz, C₇).

MS: $[\text{M}^+ - t\text{Bu}]$ = 299.1.

IR (neat, cm^{-1}): 2957, 2930, 2857, 1703, 1472, 1428, 1361, 1112, 938, 702, 613, 506.

Anal. Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{FO}_2\text{Si}$: C, 70.75; H, 7.07. Found: C, 70.59; H, 7.16.

- **General procedure for diastereocontrolled addition of Grignard reagents to *S*-chiral *N*-(*tert*-butanesulfinyl)- α -fluoroenimines:**

To a solution of β -fluoroenimine (**Z**-1 or **Z**-2 (1 eq.) in anhydrous toluene (1 mL) at 0 °C under argon was slowly added the Grignard reagent (1.1 eq.). The reaction mixture was stirred until the reaction was complete as determined by TLC and then quenched with a saturated aqueous solution of NH₄Cl. The solution was warmed to room temperature and the aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was checked by ¹⁹F NMR for determination of diastereomeric ratio (d.r.) and purified by chromatography on silica gel to afford (*S_s, S*)-13 and (*S_s, R*)-13 or (*S_s, S*)-14 and (*S_s, R*)-14.

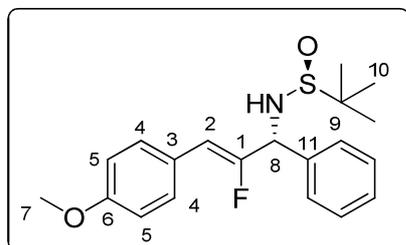
- **General procedure for diastereocontrolled addition of organolithium reagents to *S*-chiral *N*-(*tert*-butanesulfinyl)- α -fluoroenimines:**

To a solution of β -fluoroenimine (**Z**-1 or **Z**-2 (1 eq.) in anhydrous toluene (1 mL) at -78 °C under argon was slowly added the organolithium reagent (1.1 eq.). The reaction mixture was stirred until the reaction was complete as determined by TLC and then quenched with a saturated aqueous solution of NH₄Cl. The solution was warmed to room temperature and the aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was checked by ¹⁹F NMR for determination of diastereomeric ratio (d.r.) and purified by chromatography on silica gel to afford (*S_s, S*)-13 and (*S_s, R*)-13 or (*S_s, S*)-14 and (*S_s, R*)-14.

- **General procedure for diastereocontrolled addition of organozincate reagents to *S*-chiral *N*-(*tert*-butanesulfinyl)- α -fluoroenimines:**

To a solution of Grignard reagent (1.5 eq.) in dry THF (0.5 mL) was added under argon at room temperature Me₂Zn (1.72 eq.) and the mixture was stirred for 15 min. The resulting solution of the organozincate was then transferred dropwise *via* a syringe to a solution of a β -Fluoroenimine (**Z**-1 or **Z**-2 (1 eq.) in dry THF (1 mL) under argon at -78°C. The reaction mixture was stirred until the reaction was complete as determined by TLC and then quenched with a saturated aqueous solution of NH₄Cl. The solution was warmed to room temperature and the aqueous layer was extracted with Et₂O. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was checked by ¹⁹F NMR for determination of diastereomeric ratio (d.r.) and purified by chromatography on silica gel to afford (*S_s, S*)-13 and (*S_s, R*)-13 or (*S_s, S*)-14 and (*S_s, R*)-14.

✓ **Compound (*S_s*, *R*)-13a: *N*-[(*Z*)-2-fluoro-3-(4-methoxyphenyl)-1-phenyl-2-propenyl]-2-methyl-2-propanesulfonamide**



Mw = 361.47 g.mol⁻¹
 C₂₀H₂₄FNO₂S
 R_f = 0.20 (Cyclohexane/EtOAc: 5/5)
 Yellow solid

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.28 (s, 9H, H₁₀), 3.57 (d, ³J_{NH-H8} = 2.6 Hz, 1H, NH), 3.80 (s, 3H, H₇), 5.15 (dd, ³J_{H8-NH} = 2.8 Hz, ³J_{H8-F} = 18.8 Hz, 1H, H₈), 5.90 (d, ³J_{H2-F} = 38.6 Hz, 1H, H₂), 6.85 (d, ³J_{H5-H4} = 8.7 Hz, 2H, H₅), 7.34-7.50 (m, 7H, H₄).

¹⁹F NMR (282.5 MHz, CDCl₃): δ -119.3 (dd, ³J_{F-H8} = 18.6 Hz, ³J_{F-H1} = 38.1 Hz).

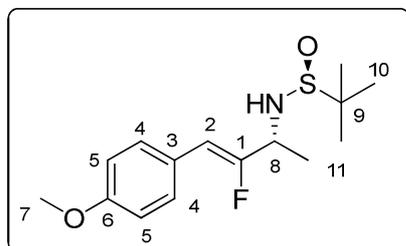
¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ 22.7 (C₁₀), 55.3 (C₇), 56.2 (C₉), 60.8 (d, ²J_{C8-F} = 27.6 Hz, C₈), 109.0 (d, ²J_{C2-F} = 7.3 Hz, C₂), 114.0 (C₅), 125.4 (d, ³J_{C3-F} = 2.9 Hz, C₃), 127.7 (CAr), 128.7 (CAr), 129.0 (CAr), 130.2 (d, ⁴J_{C4-F} = 7.3 Hz, C₄), 155.4 (d, ¹J_{C1-F} = 267.1 Hz, C₁), 159.0 (d, ⁶J_{C6-F} = 2.9 Hz, C₆).

MS: [M⁺]= 361.73.

IR (KBr, cm⁻¹): 2959, 1686, 1608, 1513, 1300, 1251, 1180, 1032, 756, 701.

Anal. Calcd for C₂₀H₂₄FNO₂S: C, 66.45; H, 6.69; N, 3.87; S, 8.87. Found: C, 65.50; H, 6.76; N, 3.63; S, 8.75.

✓ **Compound (*S_s*, *R*)-13b: *N*-[(*Z*)-2-fluoro-3-(4-methoxyphenyl)-1-methyl-2-propenyl]-2-methyl-2-propanesulfonamide**



Mw = 299.40 g.mol⁻¹
 C₁₅H₂₂FNO₂S
 R_f = 0.20 (Cyclohexane/EtOAc: 4/6)
 Yellow solid

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.22 (s, 9H, H₁₀), 1.51 (d, ³J_{H11-H8} = 6.8 Hz, 3H, H₁₁), 3.19 (d, ³J_{NH-H8} = 4.9 Hz, 1H, NH), 3.80 (s, 3H, H₇), 4.03-4.20 (m, 1H, H₈), 5.66 (d, ³J_{H2-F} = 39.2 Hz, 1H, H₂), 6.85 (d, ³J_{H5-H4} = 8.8 Hz, 2H, H₅), 7.43 (d, ³J_{H4-H5} = 8.8 Hz, 2H, H₄).

¹⁹F NMR (282.5 MHz, CDCl₃): δ -122.3 (dd, ³J_{F-H8} = 17.5 Hz, ³J_{F-H1} = 40.5 Hz).

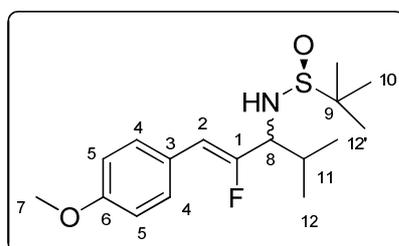
^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3): δ 20.4 (d, $^2J_{\text{C11-F}} = 1.7$ Hz, C11), 22.6 (C10), 53.5 (d, $^2J_{\text{C8-F}} = 28.0$ Hz, C8), 55.4 (C7), 56.0 (C9), 106.7 (d, $^2J_{\text{C2-F}} = 7.7$ Hz, C2), 114.0 (C5), 125.5 (d, $^3J_{\text{C3-F}} = 2.7$ Hz, C3), 130.1 (d, $^4J_{\text{C4-F}} = 7.3$ Hz, C4), 157.8 (d, $^1J_{\text{C1-F}} = 266.5$ Hz, C1), 158.9 (d, $^6J_{\text{C6-F}} = 2.7$ Hz, C6).

MS: $[\text{M}+\text{H}^+] = 300.00$.

IR (KBr, cm^{-1}): 3450, 3212, 2959, 1694, 1608, 1514, 1463, 1302, 1251, 1180, 1034, 860.

Anal. Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{FNO}_2\text{S}$: C, 60.17; H, 7.41; N, 4.68; S, 10.71. Found: C, 60.22; H, 7.53; N, 4.64; S, 10.61.

✓ **Compound 13c: *N*-[(*Z*)-2-fluoro-1-isopropyl-3-(4-methoxyphenyl)-2-propenyl]-2-methyl-2-propanesulfinamide**



Mw = 327.46 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{FNO}_2\text{S}$

(*S*, *S*)-13c: $R_f = 0.40$ (EP/EtOAc: 60/40)

(*S*, *R*)-13c: $R_f = 0.37$ (EP/EtOAc: 60/40)

Yellow solid

• ***Diastereomer (S_S, S)*-13c:**

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.00 (dd, $^3J_{\text{H12-H11}} = 6.6$ Hz, $^3J_{\text{H12'-H11}} = 6.6$ Hz, 6H, H₁₂, H_{12'}), 1.24 (s, 9H, H₁₀), 1.96-2.07 (m, 1H, H₁₁), 3.41-3.55 (m, 2H, NH, H₈), 3.79 (s, 3H, H₇), 5.70 (d, $^3J_{\text{H2-F}} = 39.9$ Hz, 1H, H₂), 6.83 (d, $^3J_{\text{H5-H4}} = 8.8$ Hz, 2H, H₅), 7.43 (d, $^3J_{\text{H4-H5}} = 8.8$ Hz, 2H, H₅).

^{19}F NMR (282.5 MHz, CDCl_3): δ -120.2 (dd, $^3J_{\text{F-H8}} = 21.6$ Hz, $^3J_{\text{F-H1}} = 39.2$ Hz).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3): δ 19.4 (C12), 19.6 (C12'), 22.8 (C10), 31.7 (C11), 55.4 (C7), 56.7 (C9), 65.1 (d, $^2J_{\text{C8-F}} = 26.3$ Hz, C8), 108.1 (d, $^2J_{\text{C2-F}} = 7.6$ Hz, C2), 113.9 (C5), 125.6 (d, $^3J_{\text{C3-F}} = 2.7$ Hz, C3), 130.2 (d, $^4J_{\text{C4-F}} = 7.1$ Hz, C4), 155.6 (d, $^1J_{\text{C1-F}} = 266.5$ Hz, C1), 158.8 (C6).

MS: $[\text{M}+\text{H}^+] = 328.20$; $[\text{M}+\text{Na}^+] = 350.27$.

IR (KBr, cm^{-1}): 3400, 2959, 1689, 1608, 1513, 1466, 1299, 1251, 1180, 1061, 1035, 858, 820.

Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{FNO}_2\text{S}$: C, 62.35; H, 8.00; N, 4.28; S, 9.79. Found: C, 62.03; H, 7.81; N, 4.02; S, 9.72.

• ***Diastereomer (S_S, R)*-13c:**

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.04 (dd, $^3J_{\text{H12-H11}} = 6.8$ Hz, $^3J_{\text{H12'-H11}} = 6.8$ Hz, 6H, H₁₂, H_{12'}), 1.22 (s, 9H, H₁₀), 1.97-2.08 (m, 1H, H₁₁), 3.33 (d, $^3J_{\text{NH-H8}} = 4.0$ Hz, 1H, NH), 3.59-3.70 (ddd, $^3J_{\text{H8-NH}} =$

4.14 Hz, $^3J_{\text{H8-H11}} = 7.2$ Hz, $^3J_{\text{H8-F}} = 23.0$ Hz, 1H, NH, H₈), 3.80 (s, 3H, H₇), 5.63 (d, $^3J_{\text{H2-F}} = 39.2$ Hz, 1H, H₂), 6.86 (d, $^3J_{\text{H5-H4}} = 8.8$ Hz, 2H, H₅), 7.43 (d, $^3J_{\text{H4-H5}} = 8.7$ Hz, 2H H₅).

^{19}F NMR (282.5 MHz, CDCl_3): δ -119.4 (dd, $^3J_{\text{F-H8}} = 22.7$ Hz, $^3J_{\text{F-H1}} = 39.2$ Hz).

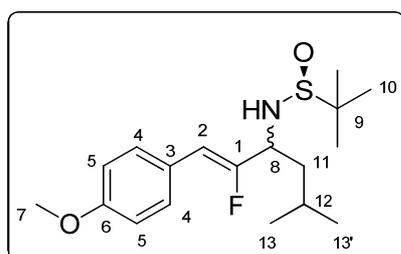
^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3): δ 19.4 (C12), 19.5 (C12'), 22.6 (C10), 31.6 (C11), 55.4 (C7), 55.9 (C9), 63.8 (d, $^2J_{\text{C8-F}} = 25.8$ Hz, C8), 109.0 (d, $^2J_{\text{C2-F}} = 7.1$ Hz, C2), 114.0 (C5), 125.6 (d, $^3J_{\text{C3-F}} = 2.7$ Hz, C3), 130.1 (d, $^4J_{\text{C4-F}} = 7.1$ Hz, C4), 155.2 (d, $^1J_{\text{C1-F}} = 268.2$ Hz, C1), 158.9 ($^6J_{\text{C6-F}} = 2.6$ Hz, C6).

MS: $[\text{M}+\text{H}^+] = 328.20$; $[\text{M}+\text{Na}^+] = 350.27$.

IR (KBr, cm^{-1}): 3400, 2959, 1689, 1608, 1513, 1466, 1299, 1251, 1180, 1061, 1035, 858, 820.

Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{FNO}_2\text{S}$: C, 62.35; H, 8.00; N, 4.28; S, 9.79. Found: C, 62.10; H, 7.85; N, 4.26; S, 9.75.

✓ **Compound 13d: *N*-[(*Z*)-2-fluoro-1-isobutyl-3-(4-methoxyphenyl)-2-propenyl]-2-methyl-2-propanesulfinamide**



Mw = 341.18 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{FNO}_2\text{S}$

(*S_s*, *S*)-13d: $R_f = 0.22$ (Cyclohexane/EtOAc: 85/15)

(*S_s*, *R*)-13d: $R_f = 0.25$ (Cyclohexane/EtOAc: 85/15)

Yellow solid

• ***Diastereomer (S_s, S)-13d:***

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.92 (d, $^3J_{\text{H13-H12}} = 4.1$ Hz, 3H, H₁₃), 0.94 (d, $^3J_{\text{H13'-H12}} = 4.1$ Hz, 3H, H_{13'}), 1.22 (s, 9H, H₁₀), 1.60-1.64 (m, 2H, H₁₁), 1.67-1.78 (m, 1H, H₁₂), 3.55 (d, $^3J_{\text{NH-H8}} = 8.1$ Hz, 1H, NH), 3.78 (s, 3H, H₇), 3.82-3.94 (m, 1H, H₈), 5.71 (d, $^3J_{\text{H2-F}} = 39.2$ Hz, 1H, H₂), 6.83 (d, $^3J_{\text{H5-H4}} = 8.6$ Hz, 2H, H₅), 7.43 (d, $^3J_{\text{H4-H5}} = 8.7$ Hz, 2H, H₄).

^{19}F NMR (282.5 MHz, CDCl_3): δ -122.2 (dd, $^3J_{\text{F-H8}} = 22.6$ Hz, $^3J_{\text{F-H1}} = 39.2$ Hz).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3): δ 22.5 (C13), 22.6 (C13'), 22.7 (C10), 24.8 (C12), 42.1 (C11), 55.3 (C7), 56.3 (C9), 57.1 (d, $^2J_{\text{C8-F}} = 26.9$ Hz, C8), 107.5 (d, $^2J_{\text{C2-F}} = 7.7$ Hz, C2), 113.9 (C5), 125.5 (d, $^3J_{\text{C3-F}} = 2.7$ Hz, C3), 130.2 (d, $^4J_{\text{C4-F}} = 7.1$ Hz, C4), 157.5 (d, $^1J_{\text{C1-F}} = 267.1$ Hz, C1), 158.9 (d, $^3J_{\text{C6-F}} = 2.7$ Hz, C6).

MS: $[2\text{M}+\text{H}^+] = 683.20$.

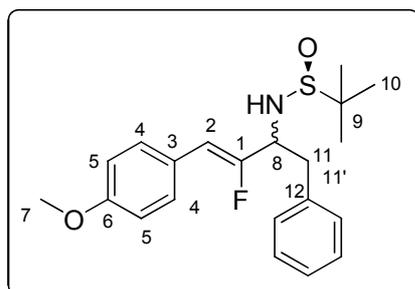
IR (KBr, cm^{-1}): 3215, 2957, 2868, 1694, 1607, 1513, 1470, 1421, 1285, 1246, 1045, 855.

Anal. Calcd for C₁₈H₂₈FNO₂S: C: 63.31, H: 8.26, N: 4.10; S, 9.39. **Found:** C: 62.97, H: 8.20, N: 4.05; S, 9.36.

- **Diastereomer (S_S, R)-13d:**

¹⁹F NMR (282.5 MHz, CDCl₃): δ -123.5 (dd, ³J_{F-H8} = 24.0 Hz, ³J_{F-H1} = 40.2 Hz).

- ✓ **Compound 13e: N-[(Z)-1-benzyl-2-fluoro-3-(4-methoxyphenyl)-2-propenyl]-2-methyl-2-propanesulfinamide**



Mw = 375.50 g.mol⁻¹

C₂₁H₂₆FNO₂S

(S_S, S)-13e: R_f = 0.39 (Cyclohexane/EtOAc: 6/4)

(S_S, R)-13e: R_f = 0.28 (Cyclohexane/EtOAc: 6/4)

Yellow solid

- **Diastereomer (S_S, R)-13e:**

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.19 (s, 9H, H₁₀), 3.14 (dd, ²J_{H11-H11'} = 7.0 Hz, ³J_{H11-H8} = 13.4 Hz, 2H, H₁₁, H_{11'}), 3.39 (d, ³J_{NH-H8} = 3.8 Hz, 1H, NH), 3.81 (s, 3H, H₇), 4.16-4.29 (m, 1H, H₈), 5.57 (d, ³J_{H2-F} = 39.4 Hz, 1H, H₂), 6.86 (d, ³J_{H5-H4} = 8.7 Hz, 2H H₅), 7.22-7.30 (m, 5H, H_{Ar}), 7.40 (d, ³J_{H4-H5} = 8.6 Hz, 2H H₅).

¹⁹F NMR (282.5 MHz, CDCl₃): δ -121.9 (dd, ³J_{F-H8} = 19.6 Hz, ³J_{F-H1} = 39.2 Hz).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ 22.6 (C10), 39.8 (C11), 55.4 (C7), 56.2 (C9), 58.3 (d, ²J_{C8-F} = 27.4 Hz, C8), 109.2 (d, ²J_{C2-F} = 7.1 Hz, C2), 114.0 (C5), 125.4 (d, ³J_{C3-F} = 2.7 Hz, C3), 127.2 (CAr), 128.9 (CAr), 129.7 (CAr), 130.2 (d, ⁴J_{C4-F} = 7.1 Hz, C4), 136.0 (C12), 155.3 (d, ¹J_{C1-F} = 266.5 Hz, C1), 159.0 (d, ⁶J_{C6-F} = 2.7 Hz, C6).

MS: [M+H⁺] = 376.27; [M+Na⁺] = 398.13.

IR (KBr, cm⁻¹): 3197, 2960, 1690, 1610, 1515, 1455, 1365, 1296, 1258, 1181, 1056, 1024, 817.

Anal. Calcd for C₂₁H₂₆FNO₂S: C, 67.17; H, 6.98; N, 3.73; S, 8.54. **Found:** C, 67.17; H, 6.98; N, 3.73; S, 8.54.

- **Diastereomer (S_S, S)-13e:**

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.20 (s, 9H, H₁₀), 3.07 (dd, ²J_{H11-H11'} = 6.8 Hz, ³J_{H11-H8} = 13.5 Hz, 2H, H₁₁, H_{11'}), 3.53 (d, ³J_{NH-H8} = 7.9 Hz, 1H, NH), 3.79 (s, 3H, H₇), 4.04-4.17 (m, 1H, H₈), 5.66 (d, ³J_{H2-}

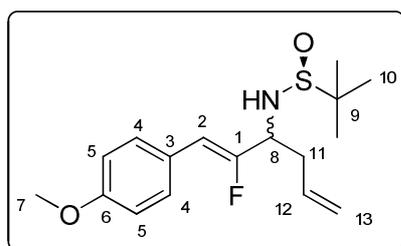
$f = 39.7$ Hz, 1H, H₂), 6.83 (d, $^3J_{H_5-H_4} = 8.8$ Hz, 2H, H₅), 7.19-7.30 (m, 5H, H_{Ar}), 7.40 (d, $^3J_{H_4-H_5} = 8.8$ Hz, 2H H₅).

^{19}F NMR (282.5 MHz, CDCl₃): δ -120.2 (dd, $^3J_{F-H_8} = 17.5$ Hz, $^3J_{F-H_1} = 39.2$ Hz).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ 22.5 (C10), 39.8 (C11), 55.4 (C7), 56.5 (C9), 59.8 (d, $^2J_{C_8-F} = 27.9$ Hz, C8), 108.3 (d, $^2J_{C_2-F} = 7.1$ Hz, C2), 113.9 (C5), 125.4 (d, $^3J_{C_3-F} = 2.7$ Hz, C3), 127.0 (CAr), 128.6 (CAr), 129.7 (CAr), 130.3 (d, $^4J_{C_4-F} = 7.1$ Hz, C4), 136.9 (C12), 156.6 (d, $^1J_{C_1-F} = 266.0$ Hz, C1), 159.0 (d, $^6J_{C_6-F} = 2.7$ Hz, C6).

Anal. Calcd for C₂₁H₂₆FNO₂S: C, 67.17; H, 6.98; N, 3.73; S, 8.54. Found: C, 66.96; H, 6.85; N, 3.54; S, 8.47.

✓ **Compound 13f: *N*-{1-[(*Z*)-1-fluoro-2-(4-methoxyphenyl)ethenyl]-3-butenyl}-2-methyl-2-propanesulfinamide**



Mw = 325.44 g.mol⁻¹

C₁₇H₂₄FNO₂S

(*S*_s, *R*)-13f: R_f = 0.38 (Cyclohexane/EtOAc: 5/5)

(*S*_s, *S*)-13f: R_f = 0.26 (Cyclohexane/EtOAc: 5/5)

Yellow solid

• ***Diastereomer (S_s, R)-13f:***

^1H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.19 (s, 9H, H₁₀), 2.47-2.66 (m, 1H, H₁₁), 3.48 ($^3J_{NH-H_8} = 3.6$ Hz, 1H, NH), 3.77 (s, 3H, H₇), 3.95-4.07 (m, 1H, H₈), 5.15-5.22 (m, 2H, H₁₃, H_{13'}), 5.67 (d, $^3J_{H_2-F} = 39.4$ Hz, 1H, H₂), 5.69-5.83 (m, 1H, H₁₂), 6.84 (d, $^3J_{H_5-H_4} = 8.6$ Hz, 2H H₅), 7.41 (d, $^3J_{H_4-H_5} = 8.8$ Hz, 2H, H₅).

^{19}F NMR (282.5 MHz, CDCl₃): δ -121.2 (dd, $^3J_{F-H_8} = 19.6$ Hz, $^3J_{F-H_1} = 39.2$ Hz).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ 22.5 (C10), 38.0 (C11), 55.2 (C7), 55.9 (C9), 56.3 (C8), 108.2 (d, $^2J_{C_2-F} = 7.1$ Hz, C2), 113.9 (C5), 119.7 (C13), 125.3 (d, $^3J_{C_3-F} = 2.7$ Hz, C3), 130.0 (d, $^4J_{C_4-F} = 7.7$ Hz, C4), 133.0 (C12), 156.0 (d, $^1J_{C_1-F} = 267.1$ Hz, C1), 158.8 (d, $^3J_{C_6-F} = 3.3$ Hz, C6).

MS: [M+H⁺] = 326.33.

IR (KBr, cm⁻¹): 3199, 2946, 2868, 1686, 1610, 1514, 1444, 1300; 1255, 1180, 1055, 916, 856, 811.

Anal. Calcd for C₁₇H₂₄FNO₂S: C, 62.74; H, 7.43; N, 4.30; S, 9.85. Found: C, 62.30; H, 7.22; N, 4.04; S, 9.80.

- **Diastereomer (*S_s, S*)-13f:**

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.23 (s, 9H, H₁₀), 2.47-2.61 (m, 1H, H₁₁), 3.56 (³J_{NH-H8} = 3.6 Hz, 1H, NH), 3.80 (s, 3H, H₇), 3.86-4.04 (m, 1H, H₈), 5.11-5.20 (m, 2H, H₁₃, H_{13'}), 5.75 (d, ³J_{H2-F} = 39.4 Hz, 1H, H₂), 5.70-5.83 (m, 1H, H₁₂), 6.85 (d, ³J_{H5-H4} = 8.6 Hz, 2H H₅), 7.44 (d, ³J_{H4-H5} = 8.8 Hz, 2H, H₅).

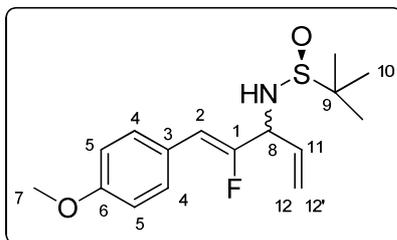
¹⁹F NMR (282.5 MHz, CDCl₃): δ -120.2 (dd, ³J_{F-H8} = 19.6 Hz, ³J_{F-H1} = 40.2 Hz).

MS: [M+H⁺] = 326.33.

IR (KBr, cm⁻¹): 3199, 2946, 2868, 1686, 1610, 1514, 1444, 1300; 1255, 1180, 1055, 916, 856, 811.

Anal. Calcd for C₁₇H₂₄FNO₂S: C, 62.74; H, 7.43; N, 4.30; S, 9.85. **Found:** C, 62.30; H, 7.22; N, 4.04; S, 9.80.

- ✓ **Compound 13g : *N*-[(*Z*)-2-fluoro-3-(4-methoxyphenyl)-1-vinyl-2-propenyl]-2-methyl-2-propanesulfonamide**



Mw = 311.41 g.mol⁻¹

C₁₆H₂₂FNO₂S

(*S_s, R*)-13g: R_f = 0.40 (Cyclohexane/EtOAc: 5/5)

(*S_s, S*)-13g: R_f = 0.30 (Cyclohexane/EtOAc: 5/5)

Yellow solid

- **Diastereomer (*S_s, R*)-13g:**

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.24 (s, 9H, H₁₀), 3.59 (d, ³J_{NH-H8} = 4.7 Hz, 1H, NH), 3.79 (s, 3H, H₇), 4.49-4.59 (m, 1H, H₈), 5.36 (d, ³J_{H12'-H11} = 10.2 Hz, 1H, H_{12'}), 5.45 (d, ³J_{H12-H11} = 17.1 Hz, 1H, H₁₂), 5.73 (d, ³J_{H2-F} = 39.2 Hz, 1H, H₂), 5.84-5.95 (m, 1H, H₁₁), 6.85 (d, ³J_{H5-H4} = 8.7 Hz, 2H H₅), 7.44 (d, ³J_{H4-H5} = 8.8 Hz, 2H, H₅).

¹⁹F NMR (282.5 MHz, CDCl₃): d -117.6 (dd, ³J_{F-H8} = 16.5 Hz, ³J_{F-H1} = 39.2 Hz).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ 22.7 (C₁₀), 55.3 (C₇), 56.2 (C₉), 59.7 (d, ²J_{C8-F} = 27.4 Hz, C₈), 108.0 (d, ²J_{C2-F} = 7.1 Hz, C₂), 114.0 (C₅), 119.7 (C₁₂), 125.2 (d, ³J_{C3-F} = 2.7 Hz, C₃), 130.3 (d, ⁴J_{C4-F} = 7.7 Hz, C₄), 134.2 (d, ³J_{C11-F} = 1.64 Hz, C₁₁), 156.2 (d, ¹J_{C1-F} = 267.6 Hz, C₁), 159.1 (d, ³J_{C6-F} = 2.7 Hz, C₆).

MS: [M+H⁺] = 312.00; [M+Na⁺] = 334.20.

IR (KBr, cm⁻¹): 3183, 2957, 1685, 1607, 1512, 1367, 1300, 1249, 1181, 1057, 925, 856.

Anal. Calcd for C₁₆H₂₂FNO₂S: C, 61.71; H, 7.12; N, 4.50; S, 10.30. **Found:** C, 61.50; H, 6.98; N, 4.42; S, 10.25.

• **Diastereomer (S_S, S)-13g:**

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.24 (s, 9H, H₁₀), 3.36 (d, ³J_{NH-H8} = 5.1 Hz, 1H, NH), 3.81 (s, 3H, H₇), 4.55 (ddd, ³J_{H8-NH} = 5.2 Hz, ³J_{H8-H11} = 6.4 Hz, ³J_{H8-F} = 18.3 Hz, 1H, H₈), 5.34 (d, ³J_{H12'-H11} = 10.2 Hz, 1H, H_{12'}), 5.47 (d, ³J_{H12-H11} = 16.9 Hz, 1H, H₁₂), 5.73 (d, ³J_{H2-F} = 38.8 Hz, 1H, H₂), 5.97-6.09 (m, 1H, H₁₁), 6.86 (d, ³J_{H5-H4} = 8.6 Hz, 2H, H₅), 7.44 (d, ³J_{H4-H5} = 8.8 Hz, 2H H₅).

¹⁹F NMR (282.5 MHz, CDCl₃): δ -118.9 (dd, ³J_{F-H8} = 18.6 Hz, ³J_{F-H1} = 39.2 Hz).

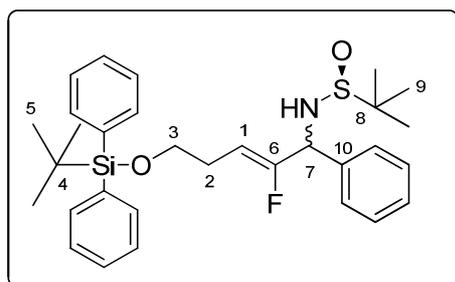
¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ 22.6 (C₁₀), 55.4 (C₇), 56.2 (C₉), 60.2 (d, ²J_{C8-F} = 25.8 Hz, C₈), 108.6 (d, ²J_{C2-F} = 7.1 Hz, C₂), 114.1 (C₅), 119.1 (C₁₂), 125.4 (d, ³J_{C3-F} = 2.7 Hz, C₃), 130.2 (d, ⁴J_{C4-F} = 7.7 Hz, C₄), 134.7 (C₁₁), 155.3 (d, ¹J_{C1-F} = 267.6 Hz, C₁), 159.1 (d, ³J_{C6-F} = 2.7 Hz, C₆).

MS: [M+H⁺] = 312.00; [M+Na⁺] = 334.20.

IR (KBr, cm⁻¹): 3183, 2957, 1685, 1607, 1512, 1367, 1300, 1249, 1181, 1057, 925, 856.

Anal. Calcd for C₁₆H₂₂FNO₂S: C, 61.71; H, 7.12; N, 4.50; S, 10.30. **Found:** C, 61.57; H, 7.00; N, 4.38; S, 10.23.

✓ **Compound 14a: N-((Z)-5-{tert-butyl(diphenyl)silyl}oxy)-2-fluoro-1-phenyl-2-pentenyl)-2-methyl-2-propanesulfonamide**



Mw = 537.80 g.mol⁻¹

C₃₁H₄₀FNO₂SSi

(S_S, R)-14b: R_f = 0.17 (Cyclohexane/EtOAc: 70/30)

Yellow oil

• **Diastereomer (S_S, R)-14a:**

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.02 (s, 9H, H₅), 1.23 (s, 9H, H₉), 2.34-2.40 (m, 2H, H₂), 3.66 (t, ³J_{H3-H2} = 6.2 Hz, 2H, H₃), 3.73 (d, ³J_{NH-H7} = 3.9 Hz, 1H, NH), 4.98 (dt, ³J_{H1-H2} = 7.3 Hz, ³J_{H1-F} = 36.9 Hz, 1H, H₁), 5.01-5.07 (m, 1H, H₇), 7.30-7.41 (m, 6H, H_{Ar}), 7.62-7.67 (m, 4H, H_{Ar}).

¹⁹F NMR (282.5 MHz, CDCl₃): δ -119.2 (dd, ³J_{F-H7} = 15.8 Hz, ³J_{F-H1} = 37.1 Hz).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ 19.2 (C₄), 22.6 (C₉), 26.9 (C₅), 27.3 (d, ³J_{C2-F} = 3.6 Hz, C₂), 56.1 (C₈), 60.1 (d, ²J_{C7-F} = 29.0 Hz, C₇), 62.9 (d, ⁴J_{C3-F} = 1.6 Hz, C₃), 106.4 (d, ²J_{C1-F} = 13.1 Hz, C₁),

127.6 (CAr), 128.5 (CAr), 128.9 (CAr), 129.6 (CAr), 134.6 (CAr), 135.6 (CAr), 138.6 (C10), 157.1 (d, $^1J_{C6-F} = 258.4$ Hz, C6).

MS: $[M^{+}] = 537.93$.

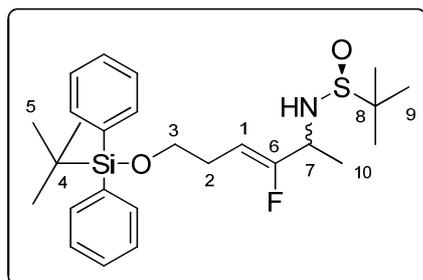
IR (neat, cm^{-1}): 2930, 2858, 1707, 1473, 1428, 1362, 1111, 1056, 937, 823, 702.

Anal. Calcd for $C_{31}H_{40}FNO_2SSi$: C, 69.23; H, 7.50; N, 2.60; S, 5.95. Found: C, 69.18; H, 7.88; N, 2.39; S, 5.90.

- **Diastereomer (S_S, S)-14a:**

^{19}F NMR (282.5 MHz, $CDCl_3$): δ -121.4 (dd, $^3J_{F-H7} = 16.5$ Hz, $^3J_{F-H1} = 37.1$ Hz).

- ✓ **Compound 14b: N -((Z)-5-[[*tert*-butyl(diphenyl)silyl]oxy]-2-fluoro-1-methyl-2-pentenyl)-2-methyl-2-propanesulfonamide**



Mw = 475.73 $g \cdot mol^{-1}$
 $C_{26}H_{38}FNO_2SSi$
(S_S, R)-14b: $R_f = 0.17$ (Cyclohexane/EtOAc: 70/30)
 Yellow oil

- **Diastereomer (S_S, R)-14b:**

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.05 (s, 9H, H₅), 1.19 (s, 9H, H₉), 1.41 (d, $^3J_{H10-H7} = 6.8$ Hz, 3H, H₁₀), 2.31-2.38 (m, 2H, H₂), 3.08 (d, $^3J_{NH-H7} = 5.6$ Hz, 1H, NH), 3.67 (t, $^3J_{H3-H2} = 6.4$ Hz, 2H, H₃), 3.91-4.05 (m, 1H, H₇), 4.89 (dt, $^3J_{H1-H2} = 7.5$ Hz, $^3J_{H1-F} = 37.1$ Hz, 1H, H₁), 7.34-7.42 (m, 6H, H_{Ar}), 7.64-7.65 (m, 4H, H_{Ar}).

^{19}F NMR (282.5 MHz, $CDCl_3$): δ -122.7 (dd, $^3J_{F-H7} = 15.4$ Hz, $^3J_{F-H1} = 37.1$ Hz).

^{13}C NMR (75.4 MHz, $CDCl_3$): δ 18.9 (d, $^3J_{C10-F} = 1.6$ Hz, C10), 19.3 (C4), 22.6 (C9), 27.0 (C5), 27.2 (d, $^3J_{C2-F} = 4.4$ Hz, C2), 51.9 (d, $^2J_{C17-F} = 29.1$ Hz, C7), 55.9 (C8), 63.0 (d, $^4J_{C3-F} = 1.6$ Hz, C3), 103.6 (d, $^2J_{C1-F} = 14.2$ Hz, C1), 127.8 (CAr), 129.8 (CAr), 133.9 (CAr), 135.7 (CAr), 160.1 (d, $^1J_{C6-F} = 257.2$ Hz, C6).

MS: $[M+H^+] = 476.00$.

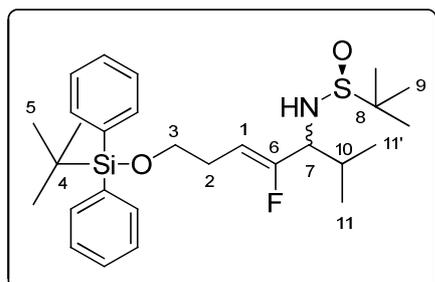
IR (neat, cm^{-1}): 3435, 2858, 1705, 1472, 1428, 1362, 1111, 823, 702.

Anal. Calcd for $C_{26}H_{38}FNO_2SSi$: C, 65.64; H, 8.05; N, 2.94; S, 6.74. Found: C, 65.54; H, 7.93; N, 3.02; S, 6.69.

- **Diastereomer (*S_s, S*)-14b:**

¹⁹F NMR (282.5 MHz, CDCl₃): δ -122.2 (dd, ³J_{F-H7} = 16.5 Hz, ³J_{F-H1} = 37.1 Hz).

- ✓ **Compound 14c: *N*-((*Z*)-5-{*tert*-butyl(diphenyl)silyloxy}-2-fluoro-1-isopropyl-2-pentenyl)-2-methyl-2-propanesulfonamide**



Mw = 503.79 g.mol⁻¹

C₂₈H₄₂FNO₂SSi

(*S_s, S*)-14c: R_f = 0.62 (Cyclohexane/EtOAc: 75/25)

(*S_s, R*)-14c: R_f = 0.48 (Cyclohexane/EtOAc: 75/25)

Colorless oil

- **Diastereomer (*S_s, S*)-14c:**

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.93 (d, ³J_{H11-H10} = 6.8 Hz, 3H, H₁₁), 0.97 (d, ³J_{H11'-H10} = 6.8 Hz, 3H, H_{11'}), 1.04 (s, 9H, H₅), 1.23 (s, 9H, H₉), 1.86-1.97 (m, 1H, H₁₀), 2.27-2.51 (m, 2H, H₂), 3.42 (d, ³J_{NH-H7} = 3.9 Hz, 1H, NH), 3.31-3.44 (m, 1H, H₇), 3.68 (t, ³J_{H3-H2} = 6.6 Hz, 2H, H₃), 4.92 (dt, ³J_{H1-H2} = 7.7 Hz, ³J_{H1-F} = 37.8 Hz, 1H, H₁), 7.35-7.42 (m, 6H, H_{Ar}), 7.65-7.67 (m, 4H, H_{Ar}).

¹⁹F NMR (282.5 MHz, CDCl₃): δ -123.0 (dd, ³J_{F-H7} = 20.6 Hz, ³J_{F-H1} = 38.1 Hz).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ 19.2 (C₁₁), 19.3 (C₄), 19.6 (C_{11'}), 22.8 (C₉), 26.9 (C₅), 27.3 (d, ³J_{C2-F} = 4.4 Hz, C₂), 31.3 (C₁₀), 56.6 (C₈), 63.2 (d, ⁴J_{C3-F} = 1.1 Hz, C₃), 64.3 (d, ²J_{C7-F} = 27.4 Hz, C₇), 105.2 (d, ²J_{C1-F} = 13.7 Hz, C₁), 127.7 (C_{Ar}), 129.7 (C_{Ar}), 133.9 (C_{Ar}), 135.7 (C_{Ar}), 158.4 (d, ¹J_{C6-F} = 257.2 Hz, C₆).

MS: [M+H⁺] = 504.33.

IR (neat, cm⁻¹): 3435, 2959, 1637, 1472, 1427, 1111, 1030, 702.

Anal. Calcd for C₂₈H₄₂FNO₂SSi: C, 66.75; H, 8.40; N, 2.78; S, 6.36. Found: C, 66.45; H, 8.05; N, 2.49; S, 6.26.

- **Diastereomer (*S_s, R*)-14c:**

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.96 (d, ³J_{H11-H10} = 6.8 Hz, 3H, H₁₁), 1.00 (d, ³J_{H11'-H10} = 6.7 Hz, 3H, H_{11'}), 1.04 (s, 9H, H₅), 1.18 (s, 9H, H₉), 1.87-1.98 (m, 1H, H₁₀), 2.26-2.40 (m, 2H, H₂), 3.23 (d, ³J_{NH-H7} = 4.5 Hz, 1H, NH), 3.48-3.59 (m, 1H, H₇), 3.66 (t, ³J_{H3-H2} = 6.4 Hz, 2H, H₃), 4.87 (dt, ³J_{H1-H2} = 7.3 Hz, ³J_{H1-F} = 37.3 Hz, 1H, H₁), 7.35-7.45 (m, 6H, H_{Ar}), 7.51-7.67 (m, 4H, H_{Ar}).

¹⁹F NMR (282.5 MHz, CDCl₃): δ -122.6 (dd, ³J_{F-H7} = 21.6 Hz, ³J_{F-H1} = 37.1 Hz).

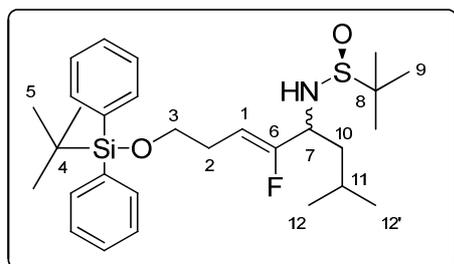
^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3): δ 19.2 (C11), 19.3 (C4), 19.6 (C11'), 22.8 (C9), 26.9 (C5), 27.3 (d, $^3J_{\text{C2-F}} = 4.4$ Hz, C2), 31.3 (C10), 56.6 (C8), 63.2 (d, $^4J_{\text{C3-F}} = 1.1$ Hz, C3), 64.3 (d, $^2J_{\text{C7-F}} = 26.9$ Hz, C7), 105.2 (d, $^2J_{\text{C1-F}} = 14.2$ Hz, C1), 127.7 (CAr), 129.7 (CAr), 133.9 (CAr), 135.7 (CAr), 158.4 (d, $^1J_{\text{C6-F}} = 257.2$ Hz, C6).

MS: $[\text{M}+\text{H}^+] = 504.33$.

IR (neat, cm^{-1}): 3435, 2959, 1637, 1472, 1427, 1111, 1030, 702.

Anal. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{FNO}_2\text{SSi}$: C, 66.75; H, 8.40; N, 2.78; S, 6.36. Found: C, 66.49; H, 8.10; N, 2.53; S, 6.30.

✓ **Compound 14d: *N*-((*Z*)-5-[[*tert*-butyl(diphenyl)silyl]oxy]-2-fluoro-1-isobutyl-2-pentenyl)-2-methyl-2-propanesulfonamide**



Mw = 517.81 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{FNO}_2\text{SSi}$

(*S*, *R*)-14d: $R_f = 0.35$ (Cyclohexane/EtOAc: 75/25)

(*S*, *S*)-14d: $R_f = 0.25$ (Cyclohexane/EtOAc: 75/25)

Colorless oil

• ***Diastereomer (S_S, S)-14d:***

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.89 (d, $^3J_{\text{H12-H11}} = 3.4$ Hz, 3H, H₁₂), 0.92 (d, $^3J_{\text{H11'-H10}} = 3.4$ Hz, 3H, H_{12'}), 1.04 (s, 9H, H₅), 1.20 (s, 9H, H₉), 1.50-1.55 (m, 2H, H₁₀), 1.63-1.76 (m, 1H, H₁₁), 2.26-2.49 (m, 2H, H₂), 3.35 (d, $^3J_{\text{NH-H7}} = 8.3$ Hz, 1H, NH), 3.68 (t, $^3J_{\text{H3-H2}} = 6.4$ Hz, 2H, H₃), 3.74-3.84 (m, 1H, H₇), 4.94 (dt, $^3J_{\text{H1-H2}} = 7.7$ Hz, $^3J_{\text{H1-F}} = 37.5$ Hz, 1H, H₁), 7.35-7.44 (m, 6H, H_{Ar}), 7.65-7.67 (m, 4H, H_{Ar}).

^{19}F NMR (282.5 MHz, CDCl_3): δ -125.2 (dd, $^3J_{\text{F-H7}} = 21.7$ Hz, $^3J_{\text{F-H1}} = 38.2$ Hz).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3): δ 19.3 (C4), 22.4 (C12), 22.5 (C12'), 22.7 (C9), 24.7 (C11), 26.9 (C5), 27.2 (d, $^3J_{\text{C2-F}} = 4.4$ Hz, C2), 42.1 (C10), 56.2 (C8), 56.3 (d, $^2J_{\text{C7-F}} = 28.0$ Hz, C7), 63.1 (d, $^4J_{\text{C3-F}} = 1.6$ Hz, C3), 104.6 (d, $^2J_{\text{C1-F}} = 14.2$ Hz, C1), 127.8 (CAr), 129.7 (CAr), 133.9 (CAr), 135.7 (CAr), 159.0 (d, $^1J_{\text{C6-F}} = 257.7$ Hz, C6).

MS: $[\text{M}+\text{H}^+] = 518.07$.

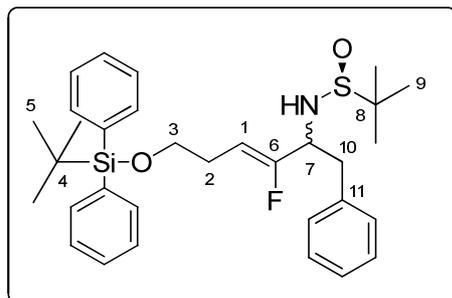
IR (neat, cm^{-1}): 3434, 2957, 1636, 1427, 1326, 1111, 738, 702.

Anal. Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{FNO}_2\text{SSi}$: C, 67.27; H, 8.56; N, 2.70; S, 6.19. Found: C, 67.01; H, 8.40; N, 2.70; S, 6.07.

- **Diastereomer (*S_S*, *R*)-14d:**

^{19}F NMR (282.5 MHz, CDCl_3): δ -125.9 (dd, $^3J_{\text{F-H}7} = 21.7$ Hz, $^3J_{\text{F-H}1} = 37.2$ Hz).

- ✓ **Compound 14e: *N*-((*Z*)-1-benzyl-5-{*tert*-butyl(diphenyl)silyloxy}-2-fluoro-2-pentenyl)-2-methyl-2-propanesulfonamide**



Mw = 551.83 g.mol⁻¹

C₃₂H₄₂FNO₂SSi

(*S_S*, *R*)-14e: R_f = 0.43 (Cyclohexane/EtOAc: 50/50)

(*S_S*, *S*)-14e: R_f = 0.32 (Cyclohexane/EtOAc: 50/50)

Colorless oil

- **Diastereomer (*S_S*, *R*)-14e:**

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.04 (s, 9H, H₅), 1.10 (s, 9H, H₉), 2.28-2.42 (m, 2H, H₂), 2.96 (d, $^3J_{\text{H}10-\text{H}7} = 7.2$ Hz, 2H, H₁₀), 3.39 (d, $^3J_{\text{NH}-\text{H}7} = 7.9$ Hz, 1H, NH), 3.55-3.60 (m, 2H, H₃), 3.90-4.08 (m, 1H, H₇), 4.82 (dt, $^3J_{\text{H}1-\text{H}2} = 7.3$ Hz, $^3J_{\text{H}1-\text{F}} = 37.6$ Hz, 1H, H₁), 7.13-7.26 (m, 5H, H_{Ar}), 7.37-7.46 (m, 6H, H_{Ar}), 7.65-7.66 (m, 4H, H_{Ar}).

^{19}F NMR (282.5 MHz, CDCl_3): δ -122.9 (dd, $^3J_{\text{F-H}7} = 18.6$ Hz, $^3J_{\text{F-H}1} = 38.2$ Hz).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3): δ 19.3 (C₄), 22.5 (C₉), 26.9 (C₅), 27.2 (d, $^3J_{\text{C}2-\text{F}} = 4.4$ Hz, C₂), 39.7 (C₁₀), 56.4 (C₈), 59.1 (d, $^2J_{\text{C}7-\text{F}} = 28.5$ Hz, C₇), 63.0 (d, $^4J_{\text{C}3-\text{F}} = 1.6$ Hz, C₃), 105.1 (d, $^2J_{\text{C}1-\text{F}} = 13.7$ Hz, C₁), 126.8 (C_{Ar}), 127.7 (C_{Ar}), 128.4 (C_{Ar}), 129.6 (C_{Ar}), 133.9 (C_{Ar}), 135.7 (C_{Ar}), 136.0 (C₁₁), 158.1 (d, $^1J_{\text{C}6-\text{F}} = 257.2$ Hz, C₆).

MS: [M⁺] = 551.87.

IR (neat, cm⁻¹): 3070, 2930, 2858, 1727, 1428, 1362, 1262, 1111, 823, 740, 701, 505.

Anal. Calcd for C₃₂H₄₂FNO₂SSi: C, 69.65; H, 7.67; N, 2.54; S, 5.81. Found: C, 69.58; H, 7.60; N, 2.43; S, 5.74.

- **Diastereomer (*S_S*, *S*)-14e:**

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.03 (s, 9H, H₅), 1.15 (s, 9H, H₉), 2.28-2.36 (m, 2H, H₂), 2.97-3.11 (m, 2H, H₁₀), 3.26 (d, $^3J_{\text{NH}-\text{H}7} = 4.7$ Hz, 1H, NH), 3.55 (t, $^3J_{\text{H}3-\text{H}2} = 6.6$ Hz, 2H, H₃), 4.03-4.16 (m, 1H, H₇), 4.75 (dt, $^3J_{\text{H}1-\text{H}2} = 7.5$ Hz, $^3J_{\text{H}1-\text{F}} = 37.3$ Hz, 1H, H₁), 7.15-7.27 (m, 5H, H_{Ar}), 7.35-7.43 (m, 6H, H_{Ar}), 7.63-7.66 (m, 4H, H_{Ar}).

^{19}F NMR (282.5 MHz, CDCl_3): δ -124.2 (dd, $^3J_{\text{F-H}7} = 17.5$ Hz, $^3J_{\text{F-H}1} = 37.1$ Hz).

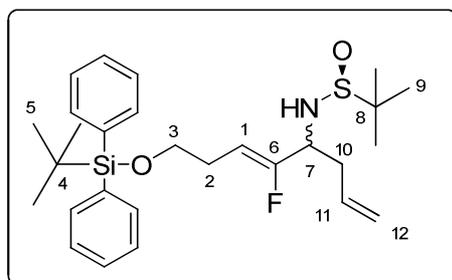
^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3): δ 19.3 (C4), 22.6 (C9), 26.9 (C5), 27.2 (d, $^3J_{\text{C2-F}} = 3.8$ Hz, C2), 39.7 (C10), 55.9 (C8), 57.6 (d, $^2J_{\text{C7-F}} = 29.1$ Hz, C7), 63.0 (d, $^4J_{\text{C3-F}} = 1.6$ Hz, C3), 106.1 (d, $^2J_{\text{C1-F}} = 13.7$ Hz, C1), 127.1 (CAr), 127.7 (CAr), 128.7 (CAr), 129.7 (CAr), 133.9 (CAr), 135.6 (CAr), 136.0 (CAr), 156.8 (d, $^1J_{\text{C6-F}} = 256.6$ Hz, C6).

MS: $[\text{M}^+]$ = 551.87.

IR (neat, cm^{-1}): 3070, 2930, 2858, 1727, 1428, 1362, 1262, 1111, 823, 740, 701, 505.

Anal. Calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{42}\text{FNO}_2\text{SSi}$: C, 69.65; H, 7.67; N, 2.54; S, 5.81. Found: C, 69.55; H, 7.52; N, 2.45; S, 5.77.

✓ **Compound 14f: *N*-((*Z*)-1-allyl-5-[[*tert*-butyl(diphenyl)silyloxy]-2-fluoro-2-pentenyl]-2-methyl-2-propanesulfonamide**



Mw = 501.77 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{FNO}_2\text{SSi}$

(*S*, *S*)-14f $R_f = 0.40$ (Cyclohexane/EtOAc: 5/5)

(*S*, *R*)-14f $R_f = 0.32$ (Cyclohexane/EtOAc: 5/5)

Colorless oil

• ***Diastereomer (S_s, S)-14f:***

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.04 (s, 9H, H₅), 1.23 (s, 9H, H₉), 2.33-2.52 (m, 4H, H₂, H₁₀), 3.41 (d, $^3J_{\text{NH-H7}} = 7.5$ Hz, 1H, NH), 3.66 (t, $^3J_{\text{H3-H2}} = 6.6$ Hz, 2H, H₃), 3.76-3.89 (m, 1H, H₇), 4.96 (dt, $^3J_{\text{H1-H2}} = 7.3$ Hz, $^3J_{\text{H1-F}} = 37.7$ Hz, 1H, H₁), 5.07-5.14 (m, 2H, H₁₂), 5.65-5.79 (m, 1H, H₁₁), 7.35-7.46 (m, 6H, H_{Ar}), 7.65-7.68 (m, 4H, H_{Ar}).

^{19}F NMR (282.5 MHz, CDCl_3): δ -122.8 (dd, $^3J_{\text{F-H7}} = 18.6$ Hz, $^3J_{\text{F-H1}} = 38.2$ Hz).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3): δ 19.3 (C4), 22.7 (C9), 26.9 (C5), 27.2 (d, $^3J_{\text{C2-F}} = 4.4$ Hz, C2), 37.6 (C10), 56.4 (C8), 56.8 (d, $^2J_{\text{C7-F}} = 28.5$ Hz, C7), 63.1 (d, $^4J_{\text{C3-F}} = 1.6$ Hz, C3), 105.0 (d, $^2J_{\text{C1-F}} = 14.2$ Hz, C1), 118.6 (C12), 127.8 (CAr), 129.7 (CAr), 133.5 (CAr), 133.9 (C11), 135.7 (CAr), 158.5 (d, $^1J_{\text{C6-F}} = 257.2$ Hz, C6).

MS: $[\text{M}+\text{H}^+]$ = 502.00.

IR (neat, cm^{-1}): 2930, 2858, 1707, 1473, 1428, 1362, 1111, 823, 702, 505.

Anal. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{FNO}_2\text{SSi}$: C, 67.02; H, 8.04; N, 2.79; S, 6.39. Found: C, 66.99; H, 8.31; N, 2.75; S, 6.59.

- **Diastereomer (*S_S*, *R*)-14f:**

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.05 (s, 9H, H₅), 1.19 (s, 9H, H₉), 2.30-2.40 (m, 2H, H₂), 2.43-2.58 (m, 2H, H₁₀), 3.36 (d, ³J_{NH-H7} = 4.3 Hz, 1H, NH), 3.67 (t, ³J_{H3-H2} = 6.4 Hz, 2H, H₃), 3.87-3.98 (m, 1H, H₇), 4.93 (dt, ³J_{H1-H2} = 7.6 Hz, ³J_{H1-F} = 37.1 Hz, 1H, H₁), 5.19-5.22 (m, 2H, H₁₂), 5.67-5.81 (m, 1H, H₁₁), 7.35-7.45 (m, 6H, H_{Ar}), 7.65-7.68 (m, 4H, H_{Ar}).

¹⁹F NMR (282.5 MHz, CDCl₃): δ -123.9 (dd, ³J_{F-H7} = 18.6 Hz, ³J_{F-H1} = 39.4 Hz).

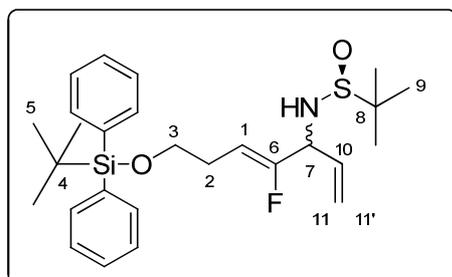
¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ 19.3 (C4), 22.6 (C9), 26.9 (C5), 27.2 (d, ³J_{C2-F} = 4.4 Hz, C2), 38.0 (C10), 55.4 (d, ²J_{C7-F} = 29.1 Hz, C7), 55.9 (C8), 63.1 (d, ⁴J_{C3-F} = 1.6 Hz, C3), 105.4 (d, ²J_{C1-F} = 13.7 Hz, C1), 119.8 (C12), 127.7 (CAr), 129.7 (CAr), 133.2 (CAr), 133.8 (C11), 135.6 (CAr), 157.7 (d, ¹J_{C6-F} = 257.2 Hz, C6).

MS: [M+H⁺] = 502.00.

IR (neat, cm⁻¹): 2930, 2858, 1707, 1473, 1428, 1362, 1111, 823, 702, 505.

Anal. Calcd for C₂₈H₄₀FNO₂SSi: C, 67.02; H, 8.04; N, 2.79; S, 6.39. **Found:** C, 66.96; H, 8.25; N, 2.76; S, 6.55.

✓ **Compound 14g: N-((*Z*)-5-[[*tert*-butyl(diphenyl)silyl]oxy]-2-fluoro-1-vinyl-2-pentenyl)-2-methyl-2-propanesulfonamide**



Mw = 487.75 g.mol⁻¹

C₂₇H₃₈FNO₂SSi

(*S_S*, *R*)-14g R_f = 0.48 (EP/EtOAc: 70/30)

(*S_S*, *S*)-14g R_f = 0.37 (EP/EtOAc: 70/30)

Colorless oil

- **Diastereomer (*S_S*, *R*)-14g:**

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.04 (s, 9H, H₅), 1.23 (s, 9H, H₉), 2.34-2.41 (m, 2H, H₂), 3.48 (d, ³J_{NH-H7} = 4.5 Hz, 1H, NH), 3.68 (t, ³J_{H3-H2} = 6.4 Hz, 2H, H₃), 4.38-4.47 (m, 1H, H₇), 4.99 (dt, ³J_{H1-H2} = 7.4 Hz, ³J_{H1-F} = 37.1 Hz, 1H, H₁), 5.32 (d, ³J_{H11'-H10} = 10.2 Hz, 1H, H_{11'}), 5.40 (d, ³J_{H11-H10} = 17.1 Hz, 1H, H₁₁), 5.79 (ddd, ³J_{H10-H7} = 7.0 Hz, ³J_{H10-H11'} = 10.2 Hz, ³J_{H10-H11} = 17.1 Hz, 1H, H₁₀), 7.34-7.45 (m, 6H, H_{Ar}), 7.64-7.67 (m, 4H, H_{Ar}).

¹⁹F NMR (282.5 MHz, CDCl₃): δ -120.4 (dd, ³J_{F-H7} = 14.4 Hz, ³J_{F-H1} = 37.1 Hz).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ 19.3 (C4), 22.7 (C9), 26.9 (C5), 27.3 (d, ³J_{C2-F} = 3.8 Hz, C2), 56.1 (C8), 58.8 (d, ²J_{C7-F} = 28.5 Hz, C7), 62.9 (d, ⁴J_{C3-F} = 1.6 Hz, C3), 105.3 (d, ²J_{C1-F} = 13.2 Hz, C1),

119.5 (C11), 127.8 (CAr), 129.8 (CAr), 133.8 (CAr), 134.3 (d, $^3J_{C10-F} = 1.6$ Hz, C10), 135.7 (CAr), 157.8 (d, $^1J_{C6-F} = 257.7$ Hz, C6).

MS: $[M+H]^+ = 488.13$.

IR (neat, cm^{-1}): 3436, 3207, 2930, 2858, 1704, 1472, 1428, 1362, 1261, 1111, 936, 823, 702.

Anal. Calcd for $C_{27}H_{38}FNO_2SSi$: C, 66.49; H, 7.85; N, 2.87; S, 6.57. **Found:** C, 66.35; H, 7.72; N, 2.86; S, 6.61.

• **Diastereomer (S_S, S)-14g:**

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.04 (s, 9H, H_5), 1.21 (s, 9H, H_9), 2.33-2.40 (m, 2H, H_2), 3.28 (d, $^3J_{NH-H7} = 5.5$ Hz, 1H, NH), 3.67 (t, $^3J_{H3-H2} = 6.4$ Hz, 2H, H_3), 4.37-4.47 (m, 1H, H_7), 4.97 (dt, $^3J_{H1-H2} = 7.5$ Hz, $^3J_{H1-F} = 36.7$ Hz, 1H, H_1), 5.29 (d, $^3J_{H11'-H10} = 10.4$ Hz, 1H, H_{11}'), 5.41 (d, $^3J_{H11-H10} = 17.3$ Hz, 1H, H_{11}), 5.91 (ddd, $^3J_{H10-H7} = 7.3$ Hz, $^3J_{H10-H11'} = 10.4$ Hz, $^3J_{H10-H11} = 17.6$ Hz, 1H, H_{10}), 7.34-7.45 (m, 6H, H_{Ar}), 7.64-7.67 (m, 4H, H_{Ar}).

^{19}F NMR (282.5 MHz, $CDCl_3$): δ -121.5 (dd, $^3J_{F-H7} = 16.5$ Hz, $^3J_{F-H1} = 37.1$ Hz).

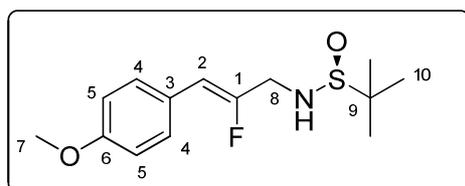
^{13}C NMR (75.4 MHz, $CDCl_3$): δ 19.3 (C4), 22.6 (C9), 26.9 (C5), 27.3 (d, $^3J_{C2-F} = 3.8$ Hz, C2), 56.2 (C8), 59.5 (d, $^2J_{C7-F} = 28.5$ Hz, C7), 63.0 (d, $^4J_{C3-F} = 1.6$ Hz, C3), 105.8 (d, $^2J_{C1-F} = 13.7$ Hz, C1), 118.8 (C11), 127.8 (CAr), 129.8 (CAr), 133.8 (CAr), 135.0 (C10), 135.7 (CAr), 157.0 (d, $^1J_{C6-F} = 257.7$ Hz, C6).

MS: $[M+H]^+ = 488.13$.

IR (neat, cm^{-1}): 3436, 3207, 2930, 2858, 1704, 1472, 1428, 1362, 1261, 1111, 936, 823, 702.

Anal. Calcd for $C_{27}H_{38}FNO_2SSi$: C, 66.49; H, 7.85; N, 2.87; S, 6.57. **Found:** C, 66.38; H, 7.75; N, 2.84; S, 6.61.

✓ **Compound (Z)-15: *N*-[(*Z*)-2-fluoro-3-(4-methoxyphenyl)-2-propenyl]-2-methyl-2-propanesulfonamide**



Mw = 285.38 g.mol⁻¹
 $C_{14}H_{20}FNO_2S$
 $R_f = 0.25$ (Cyclohexane/EtOAc: 85/15)
 Yellow solid

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.23 (s, 9H, H_{10}), 3.53 (6, $^3J_{NH-H8} = 6.2$ Hz, 1H, NH), 3.82 (s, 3H, H_7), 3.86 (ddd, $^3J_{H8-NH} = 6.4$ Hz, $^3J_{H8-F} = 16.0$ Hz, $^3J_{H8-H8} = 12.8$ Hz, 2H, H_8), 5.767 (d, $^3J_{H2-F} = 38.4$ Hz, 1H, H_2), 6.85 (d, $^3J_{H5-H4} = 8.7$ Hz, 2H, H_5), 7.43 (d, $^3J_{H4-H5} = 8.7$ Hz, 2H, H_4).

^{19}F NMR (282.5 MHz, CDCl_3): δ -113.1 (dt, $^3J_{\text{F-H}8} = 15.5$ Hz, $^3J_{\text{F-H}1} = 39.2$ Hz).

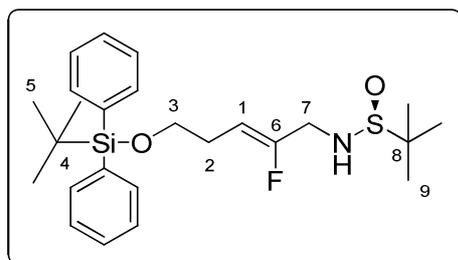
^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3): δ 22.6 (C10), 47.2 (d, $^2J_{\text{C}8-\text{F}} = 30.2$ Hz, C8), 55.3 (C7), 56.3 (C9), 108.2 (d, $^2J_{\text{C}2-\text{F}} = 7.1$ Hz, C2), 114.0 (C5), 125.4 (d, $^3J_{\text{C}3-\text{F}} = 3.3$ Hz, C3), 130.1 (d, $^4J_{\text{C}4-\text{F}} = 7.1$ Hz, C4), 155.0 (d, $^1J_{\text{C}1-\text{F}} = 264.3$ Hz, C1), 159.0 (d, $^3J_{\text{C}6-\text{F}} = 2.7$ Hz, C6).

MS: $[\text{M}+\text{H}^+] = 286.13$.

IR (KBr, cm^{-1}): 2931, 1697, 1608, 1513, 1459, 1325, 1298, 1253, 1180, 1028, 819, 692, 560.

Anal. Calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{FNO}_2\text{S}$: C: 58.92, H: 7.06, N: 4.91; S, 11.24. Found: C: 58.86, H: 6.95, N: 4.84; S, 11.20.

✓ **Compound (Z)-16: *N*-((*Z*)-5-[[*tert*-butyl(diphenyl)silyl]oxy]-2-fluoro-2-pentenyl)-2-methyl-2-propanesulfonamide**



Mw = 461.71 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{FNO}_2\text{SSi}$

$R_f = 0.13$ (Cyclohexane/EtOAc: 75/25)

Colorless oil

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.05 (s, 9H, H_5), 1.21 (s, 9H, H_9), 2.32-2.39 (m, 2H, H_2), 3.46 (t, $^3J_{\text{NH-H}7} = 6.4$ Hz, 1H, NH), 3.68 (t, $^3J_{\text{H}3-\text{H}2} = 6.4$ Hz, 2H, H_3), 3.72-3.88 (m, 2H, H_7), 4.90 (dt, $^3J_{\text{H}1-\text{H}2} = 7.3$ Hz, $^3J_{\text{H}1-\text{F}} = 36.5$ Hz, 1H, H_1), 7.34-7.45 (m, 6H, H_{Ar}), 7.62-7.65 (m, 4H, H_{Ar}).

^{19}F NMR (282.5 MHz, CDCl_3): δ -116.3 (dt, $^3J_{\text{F-H}7} = 14.4$ Hz, $^3J_{\text{F-H}1} = 36.5$ Hz).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3): δ 19.2 (C4), 22.5 (C9), 26.8 (C5), 27.1 (d, $^3J_{\text{C}2-\text{F}} = 3.8$ Hz, C2), 46.2 (d, $^2J_{\text{C}7-\text{F}} = 31.2$ Hz, C7), 56.1 (C8), 62.9 (d, $^4J_{\text{C}3-\text{F}} = 1.6$ Hz, C3), 105.2 (d, $^2J_{\text{C}1-\text{F}} = 13.2$ Hz, C1), 127.7 (CAr), 129.7 (CAr), 133.8 (CAr), 135.5 (CAr), 156.5 (d, $^1J_{\text{C}6-\text{F}} = 255.0$ Hz, C6).

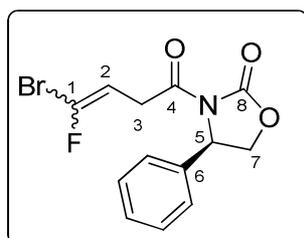
MS: $[\text{M}+\text{H}^+] = 462.13$.

IR (neat, cm^{-1}): 3435, 2858, 1711, 1650, 1472, 1427, 1307, 1111, 1054, 823, 702.

Anal. Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{FNO}_2\text{SSi}$: C, 65.03; H, 7.86; N, 4.11; S, 6.94. Found: C, 65.37; H, 7.92; N, 4.07; S, 6.91.

VI.2 Diastereoselective Electrophilic Addition

- ✓ **Compound 17a** : **(4R)-3-[(E/Z)-4-bromo-4-fluoro-3-butenoyl]-4-phenyl-1,3-oxazolidin-2-one**



Mw = 328.13 g.mol⁻¹
 C₁₃H₁₁BrFNO₃
 Yield = 39 %
 R_f = 0.19 (Cyclohexane/EtOAc: 88/12)
 Colorless oil

To a solution of acid **21** (209.9 mg, 1.15 mmol, 1 eq.) in dry THF (2 mL) were added at -78°C Et₃N (175.9 μL, 1.26 mmol, 1.1 eq.) and pivaloyl chloride (148.2 μL, 1.20 mmol, 1.05 eq.). The reaction mixture was stirred at this temperature for 25 min and then 1 h at 0°C then cooled down to -78°C. In a separated flask, *n*-BuLi (622 μL of a 1.6 M solution in hexane, 0.99 mmol, 1.2 eq.) was added to a solution of oxazolidinone (148.9 mg, 0.912 mmol, 1.1 eq.) in dry THF (3 mL) at -78 °C and stirred for 20 min, then transferred to the flask containing the mixed anhydride *via* cannula. The resulting mixture was stirred at -78 °C for 20 min, then warmed up to room temperature and stirred overnight. The reaction was quenched with 40 mL of 0.5M KHSO₄. The THF was removed and the aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure.

The crude mixture was purified by column chromatography on silica gel (PE/EtOAc: 97/3→85/15), affording **17a** as a colorless oil (148.2 mg, 39 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3.64-3.90 (m, 2H, H₃), 4.29-4.34 (m, 1H, H₇), 4.68-4.78 (m, 1H, H₇), 5.32 (dt, ³J_{H₂E-H₃} = 7.1 Hz, ³J_{H₂E-F} = 30.7 Hz, 0.53H, H_{2E}), 5.39-5.45 (m, 1H, H₅), 5.77 (dt, ³J_{H₂Z-H₃} = 7.0 Hz, ³J_{H₂Z-F} = 12.1 Hz, 0.47H, H_{2Z}), 7.28-7.34 (m, 5H, H_{Ar}).

¹⁹F NMR (282.5 MHz, CDCl₃): δ -72.5 (d, ³J_{F-H_{1E}} = 30.9 Hz)
 δ -68.3 (d, ³J_{F-H_{1Z}} = 13.1 Hz).

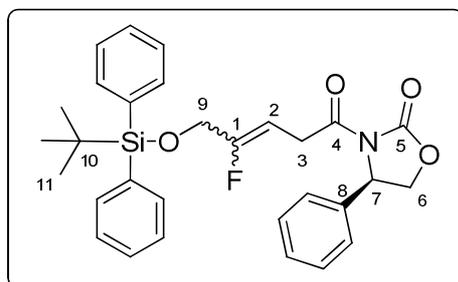
¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ 32.7 (d, ³J_{C_{3E}-F} = 2.2 Hz, C_{3E}), 35.1 (d, ³J_{C_{3Z}-F} = 4.3 Hz, C_{3Z}), 57.7 (C₅), 70.3 (C₇), 103.1 (d, ²J_{C_{2E}-F} = 22.4 Hz, C_{2E}), 104.1 (d, ²J_{C_{2Z}-F} = 11.0 Hz, C_{2Z}), 126.0 (C_{Ar}), 128.9 (C_{Ar}), 129.3 (C_{Ar}), 137.0 (d, ¹J_{C_{1E}-F} = 279.1, C_{1E}), 137.8 (d, ¹J_{C_{1Z}-F} = 273.1, C_{1Z}), 138.6 (C₆), 153.7 (C₈), 168.6 (d, ⁴J_{C₄-F} = 2.2 Hz, C₄).

MS: [M+H]⁺ = 329.00.

IR (neat, cm⁻¹): 2922, 1782, 1708, 1675, 1387, 1325, 1202, 1114, 762, 700.

Anal. Calcd for C₁₃H₁₁BrFNO₃ : C, 47.58; H, 3.38; N, 4.27. **Found:** C, 47.71; H, 3.50; N, 4.30.

✓ **Compound 17b:** **(4R)-3-((E/Z)-5-[[*tert*-butyl(diphenyl)silyl]oxy]-4-fluoro-3-pentenyl)-4-phenyl-1,3-oxazolidin-2-one**



Mw = 517.66 g.mol⁻¹
 C₃₀H₃₂FNO₄Si
 Yield = 50 % (E/Z: 35/65)
 R_f = 0.24 (PE/AcOEt: 85/15)
 Colorless oil

To a solution of acid **29** (534.4 mg, 1.5 mmol, 1 eq.) in dry THF (25 mL) were added at -78°C Et₃N (230.4 μL, 1.65 mmol, 1.1 eq.) and pivaloyl chloride (193.9 μL, 1.57 mmol, 1.05 eq.). The reaction mixture was stirred at this temperature for 20 min and then 1 h at 0°C then cooled down to -78°C. In a separated flask, *n*-BuLi (878 μL of a 1.88 M solution in hexane, 1.65 mmol, 1.1 eq.) was added to a solution of (4R)-4-phenyl-1,3-oxazolidin-2-one (193.9 mg, 1.527 mmol, 1.05 eq.) in dry THF (10 mL) at -78 °C and stirred for 20 min, then transferred to the flask containing the mixed anhydride *via* cannula. The resulting mixture was stirred at -78 °C for 20 min, then warmed up to room temperature and stirred overnight. The reaction was quenched with 40 mL of 0.5 M KHSO₄. The THF was removed and the aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure.

The crude mixture was purified by column chromatography on silica gel (Eluent: PE/EtOAc: 95/5→85/15), affording **17b** as a colorless oil (391.5 mg, 50 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.05 (s, 9H, H₁₁), 3.42-3.90 (m, 2H, H₃), 4.09-4.19 (m, 2H, H₉), 4.25-4.31 (m, 1H, H₆), 4.62-4.72 (m, 1H, H_{6'}), 5.14 (dt, ³J_{H_{2Z}-H₃} = 7.0 Hz, ³J_{H_{2Z}-F} = 36.2 Hz, 0.65H, H_{2Z}), 5.27-5.37 (m, 0.35H, H_{2E}), 5.40-5.45 (m, 1H, H₇).

¹⁹F NMR (282.5 MHz, CDCl₃): δ -107.4 (q_{app})
 δ -116.4 (dt, ³J_{F-H_{9Z}} = 10.3 Hz, ³J_{F-H_{2Z}} = 36.1 Hz)

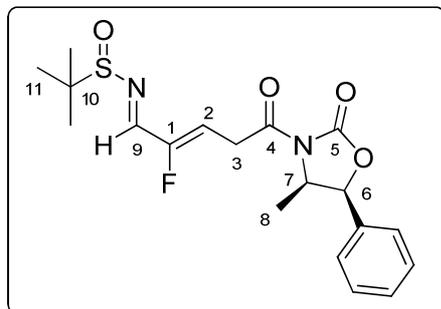
¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ 19.3 (C₁₀), 26.8 (C₁₁), 31.0 (d, ³J_{C_{3Z}-F} = 4.9 Hz, C_{3Z}), 32.1 (d, ³J_{C_{3E}-F} = 9.9 Hz, C_{3E}), 57.7 (C₇), 58.9 (d, ²J_{C_{9Z}-F} = 31.3 Hz, C_{9Z}), 61.7 (d, ²J_{C_{9E}-F} = 35.6 Hz, C_{9E}), 70.2 (C₆), 97.9 (d, ²J_{C_{2Z}-F} = 11.0, C_{2Z}), 100.6 (d, ²J_{C_{2E}-F} = 27.4, C_{2E}), 126.1 (CAr), 127.8 (CAr), 127.9 (CAr), 128.9 (CAr), 129.3 (CAr), 129.9 (CAr), 132.9 (CAr), 133.0 (CAr), 135.6 (CAr), 135.7 (CAr), 138.8 (CAr), 139.0 (CAr), 153.6 (C_{5E}), 153.7 (C_{5Z}), 159.5 (d, ¹J_{C_{1Z}-F} = 258.3 Hz, C_{1Z}), 159.7 (d, ¹J_{C_{1E}-F} = 252.8 Hz, C_{1E}), 169.9 (d, ⁴J_{C_{4E}-F} = 2.7 Hz, C_{4E}), 169.9 (d, ⁴J_{C_{4Z}-F} = 1.6 Hz, C_{4Z}).

MS: [M+H₂O] = 535.07.

IR (neat, cm⁻¹): 3440, 2931, 2857, 1782, 1708, 1427, 1386, 1331, 1204, 1113, 701, 506.

Anal. Calcd for C₃₀H₃₂FNO₄Si: C, 69.61; H, 6.23; N, 2.71. Found: C, 69.71; H, 6.21; N, 2.74.

✓ **Compound 17c: *N*-{(*E,Z*)-2-fluoro-5-[(*4R*)-4-methyl-2-oxo-5-phenyl-1,3-oxazolidin-3-yl]-5-oxo-2-pentenylidene}-2-methyl-2-propanesulfonamide**



Mw = 394.46 g.mol⁻¹
 C₁₉H₂₃FN₂O₄S
 Yield = 39 %
 R_f = 0.25 (PE/EtOAc: 70/30)
 Colorless oil

To a solution of aldehyde **32** (31.6 mg, 0.108 mmol, 1 eq.) in dry DCM (1 mL) was added (*S*)-*tert*-butanesulfonamide (132 mg, 0.108 mmol, 1 eq.), pyridinium *p*-toluene sulfonate (1.36 mg, 0.05 eq.) and MgSO₄ (43 mg, 0.368 mmol, 3.3 eq.). The reaction mixture was stirred for 72 h at room temperature. The resulting suspension was filtered through a pad of celite® and the filter cake was washed with EtOAc. The brine layer was extracted once with EtOAc. The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure.

The crude mixture was purified by chromatography on silica gel (Eluent: PE/EtOAc: 75/25→70/30) to afford **17c** as a colorless oil (16.7 mg, 39 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.92 (d, ³J_{H8-H7} = 6.6 Hz, 3H, H₈), 1.23 (s, 9H, H₁₁), 3.96-4.14 (m, 2H, H₃), 4.74-4.84 (m, 1H, H₇), 5.72 (d, ³J_{H6-H7} = 7.3 Hz, 1H, H₆), 6.02 (dt, ³J_{H2-H3} = 7.1 Hz, ³J_{H2-F} = 32.6 Hz, 1H, H₂), 7.29-7.42 (m, 5H, H_{Ar}), 8.04 (d, ³J_{H9-F} = 19.4 Hz, H₉).

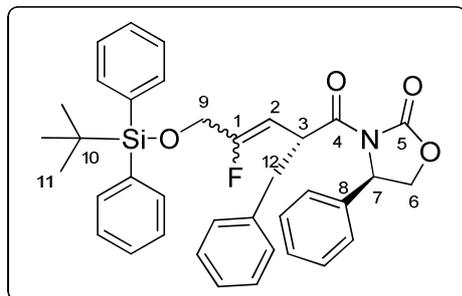
¹⁹F NMR (282.5 MHz, CDCl₃): δ -123.5 (dd, ³J_{F-H9} = 19.6 Hz, ³J_{F-H2} = 33.0 Hz).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ 14.7 (C₈), 22.6 (C₁₁), 32.3 (d, ³J_{C3-F} = 2.7 Hz, C₃), 55.1 (C₇), 58.3 (C₁₀), 79.5 (C₆), 116.3 (d, ²J_{C2-F} = 11.5 Hz, C₂), 125.7 (C_{Ar}), 128.9 (C_{Ar}), 129.0 (C_{Ar}), 133.0 (C_{Ar}), 153.1 (C₅), 156.1 (d, ¹J_{C1-F} = 258.3 Hz, C₁), 154.4 (d, ²J_{C9-F} = 21.9 Hz, C₉), 168.6 (d, ⁴J_{C4-F} = 1.6 Hz, C₄).

MS: [M+H]⁺ = 395.52.

Anal. Calcd for C₁₉H₂₃FN₂O₄S: C, 57.85; H, 5.88; N, 7.10; S, 8.13. Found: C, 57.89; H, 5.91; N, 7.12; S, 8.14.

✓ **Compound 18b: (4R)-3-((2S,3Z)-2-benzyl-5-{{tert-butyl(diphenyl)silyl}oxy}-4-fluoro-3-pentenoyl)-4-phenyl-1,3-oxazolidin-2-one**



Mw = 607.78 g.mol⁻¹
 C₃₇H₃₈FNO₄Si
 Yield = 14 %
 R_f = 0.22 (PE/EtOAc: 90/10)
 d.e. = 73 %; d.r. = 87/13
 Colorless oil

To a solution of diisopropylamine (53.9 μL, 0.38 mmol, 1 eq.) in dry THF (3 mL) was added at -78°C *n*-BuLi (160 μL of a 2.4 M solution in hexane, 0.38 mmol, 1 eq.). The reaction mixture was stirred for 5 min at -78°C, 30 min at 0°C and then cooled down at -78°C. A solution of **30** (204.0 mg, 0.38 mmol, 1 eq.) in dry THF (4 mL) was added dropwise and the mixture was stirred for 30 min at -78°C. Benzyl bromide (91 μL, 0.77 mmol, 2 eq.) was added and the reaction mixture was stirred for 45 min and then allowed to reach 0°C. After 4h30, the reaction mixture was quenched with a saturated aqueous solution of NH₄Cl and extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure.

The crude mixture was purified by column chromatography on silica gel (Eluent: PE/EtOAc: 98/2→90/10), affording **18b** as a colorless oil (32.1 mg, 14 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.04 (s, 9H, H₁₁), 2.67-3.16 (m, 2H, H₁₂), 4.05 (d, ³J_{H9-F} = 9.8 Hz, 2H, H₉), 4.21-4.26 (m, 1H, H₆), 4.63-4.69 (m, 1H, H_{6'}), 4.98-5.38 (m, 2H, H₂, H₃), 5.39-5.43 (m, 1H, H₇), 7.07-7.19 (m, 7H, H_{Ar}), 7.33-7.44 (m, 9H, H_{Ar}), 7.61-7.66 (m, 4H, H_{Ar}).

¹⁹F NMR (282.5 MHz, CDCl₃): δ -107.5 (q_{app})
 δ -115.4 (dt, ³J_{F-H9Z} = 10.3 Hz, ³J_{F-H2Z} = 36.1 Hz).

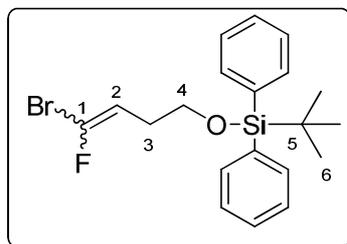
¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ 14.3 (C₁₀), 26.8 (C₁₁), 39.0 (C₁₂), 40.4 (d, ³J_{C3-F} = 2.7 Hz, C₃), 57.8 (C₇), 61.6 (d, ²J_{C9-F} = 36.7 Hz, C₉), 69.9 (C₆), 103.4 (d, ²J_{C2-F} = 10.4 Hz, C₂), 125.9 (CAr), 126.5 (CAr), 127.9 (CAr), 128.4 (CAr), 128.6 (CAr), 129.3 (CAr), 129.4 (CAr), 129.5 (CAr), 129.9 (CAr), 132.9 (CAr), 133.0 (CAr), 135.6 (CAr), 137.7 (CAr), 138.9 (CAr), 153.2 (C₅), 158.8 (d, ¹J_{C1-F} = 259.4 Hz, C₁).

MS: [M+H₂O] = 625.07.

IR (neat, cm⁻¹): 3368, 2930, 2857, 1781, 1706, 1428, 1384, 1323, 1198, 1112, 744, 700, 505.

Anal. Calcd for C₃₇H₃₈FNO₄Si: C, 73.12; H, 6.30; N, 2.30. Found: C, 73.21; H, 6.37; N, 2.34.

✓ **Compound 19: {[(E/Z)-4-bromo-4-fluoro-3-butenyl]oxy}(tert-butyl)diphenylsilane**



Mw = 407.39 g.mol⁻¹
 C₂₀H₂₄BrFOSi
 Yield = 84 % (E/Z: 53/47)
 R_f = 0.23 (Cyclohexane)
 Colorless oil

To a solution of triphenylphosphine (8.56 g, 32.6 mmol, 1.5 eq.), tribromofluoromethane (3.2 mL, 32.6 mmol, 1.5 eq.) and aldehyde **6** (6.80 g, 21.7 mmol, 1 eq.) in anhydrous THF (190 mL) was added diethylzinc (32.6 mL of 1M solution in hexane, 32.6 mmol, 1.5 eq.) dropwise *via* a syringe pump over 20 min at room temperature under argon. The mixture was stirred for 1h15 and the resulting solution was then quenched with methanol, stirred for 15 min and concentrated under reduced pressure.

The crude mixture was purified by column chromatography on silica gel (Eluent: cyclohexane) to afford **19** as colorless oil (7.41 g, 84 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.09 (s, 9H, H₆), 2.27-2.42 (m, 2H, H₃), 3.69-3.75 (m, 2H, H₄), 5.18 (dt, ³J_{H₂E-H₃} = 7.5 Hz, ³J_{H₂E-F} = 31.5 Hz, 0.53H, H_{2E}), 5.61 (dt, ³J_{H₂Z-H₃} = 7.5 Hz, ³J_{H₂Z-F} = 13.0 Hz, 0.47H, H_{2Z}), 7.40-7.50 (m, 6H, H_{Ar}), 7.69-7.72 (m, 4H, H_{Ar}).

¹⁹F NMR (282.5 MHz, CDCl₃): δ -75.2 (d, ³J_{F-H_{1E}} = 32.0 Hz)
 δ -70.7 (d, ³J_{F-H_{1Z}} = 13.4 Hz).

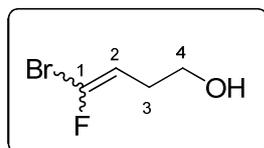
¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ 19.3 (C₅), 26.9 (C₆), 29.3 (d, ³J_{C₃-F} = 1.1 Hz, C_{3Z}), 31.2 (d, ³J_{C₃-F} = 3.3 Hz, C_{3E}), 62.4 (d, ⁴J_{C₄-F} = 3.3 Hz, C_{4Z}), 62.5 (d, ⁴J_{C₄-F} = 3.3 Hz, C_{4E}), 107.2 (d, ²J_{C₂-F} = 16.4 Hz, C_{2Z}), 109.7 (d, ²J_{C₂-F} = 12.6 Hz, C_{2E}), 127.8 (CAr), 129.8 (CAr), 133.7 (CAr), 135.7 (CAr), 132.2 (d, ¹J_{C₁-F} = 281.3 Hz, C_{1E}), 136.4 (d, ¹J_{C₁-F} = 276.3 Hz, C_{1Z}).

MS: [M⁺-C₄H₉] = 350.00.

IR (neat, cm⁻¹): 3071, 2958, 2858, 1671, 1472, 1428, 1112, 701, 504.

Anal. Calcd for C₂₀H₂₄BrFOSi : C, 58.96; H, 5.94. Found: C, 58.98; H, 5.97.

✓ **Compound 20: (E/Z)-4-bromo-4-fluoro-3-buten-1-ol**



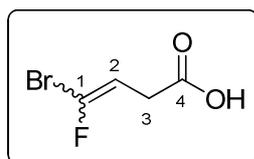
Mw = 168.99 g.mol⁻¹
 C₄H₆BrFO
 R_f = 0.17 (Cyclohexane/EtOAc: 80/20)
 Colorless oil

To a solution of bromofluoroolefin **19** (8.83 g, 21.6 mmol, 1 eq.) in dry THF (70 mL) was added at room temperature a solution of HF in pyridine (19.52 mL, 0.216 mol, 10 eq.). The reaction mixture was stirred for 2h15 and then slowly quenched with a saturated aqueous solution of NaHCO₃. The organic layer was washed with a CuSO₄ solution and each aqueous layer was extracted with Et₂O. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude mixture **20** was used in the next step without further purification.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 2.04 (br s, 1H, OH), 2.26-2.41 (m, 2H, H₃), 3.65-3.72 (m, 2H, H₄), 5.11 (dt, ³J_{H₂E-H₃} = 8.0 Hz, ³J_{H₂E-F} = 31.4 Hz, 0.53H, H_{2E}), 5.57 (dt, ³J_{H₂Z-H₃} = 7.5 Hz, ³J_{H₂Z-F} = 12.8 Hz, 0.47H, H_{2Z}).

¹⁹F NMR (282.5 MHz, CDCl₃): δ -74.6 (d, ³J_{F-H₁E} = 30.9 Hz)
δ -69.7 (d, ³J_{F-H₁Z} = 12.4 Hz).

✓ **Compound 21: (*E/Z*)-4-bromo-4-fluoro-3-butenoic acid**



Mw = 182.98 g.mol⁻¹

C₄H₄BrFO₂

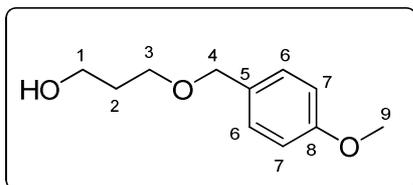
Colorless oil

To a solution of alcohol **20** (216.9 mg, 1.28 mmol, 1 eq.) in acetone (10 mL/mmol of alcohol) at 0°C was added Jones' reagent (2.74 N, 10 eq.). The reaction mixture was stirred at 0°C for 2h and overnight at room temperature. The crude mixture was then quenched with isopropyl alcohol (10 eq.) and water (13 mL/mmol of alcohol). The mixture was extracted with AcOEt and the combined organic layers were washed with a saturated aqueous solution of NaCl, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude mixture **21** was used in the next step without further purification.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3.15 (dd, ²J_{H₃-H_{3'}} = 1.5 Hz, ³J_{H₃-H₂} = 7.4 Hz, 1.06H, H_{3E}), 3.22 (dd, ²J_{H₃-H_{3'}} = 2.4 Hz, ³J_{H₃-H₂} = 7.4 Hz, 0.94H, H_{3Z}), 5.28 (dt, ³J_{H₂E-H₃} = 7.4 Hz, ³J_{H₂E-F} = 30.1 Hz, 0.53H, H_{2E}), 5.73 (dt, ³J_{H₂Z-H₃} = 7.4 Hz, ³J_{H₂Z-F} = 11.7 Hz, 0.47H, H_{2Z}).

¹⁹F NMR (282.5 MHz, CDCl₃): δ -72.6 (d, ³J_{F-H₁E} = 29.9 Hz)
δ -68.3 (d, ³J_{F-H₁Z} = 11.3 Hz).

✓ **Compound 23: 3-[(4-methoxybenzyl)oxy]-1-propanol**



Mw = 196.24 g.mol⁻¹
 C₁₁H₁₆O₃
 Yield = 73 %
 R_f = 0.22 (PE/EtOAc: 60/40)
 Colorless oil

To a solution of 1,3-propanediol (9.5 mL, 124.9 mmol, 3 eq.) in dry DMF (60 mL) was added NaH (1.10 g, 43.7 mmol, 1.05 eq.) at 0°C. After stirring for 30 min at this temperature, a solution of *p*-Methoxy-benzyl bromide (6 mL, 41.6 mmol, 1 eq.) in dry DMF (15 mL) was added to the reaction mixture. After stirring for 3h at this temperature, the reaction mixture was quenched with a saturated aqueous solution of NH₄Cl and extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure.

The crude mixture was purified by column chromatography on silica gel (PE/EtOAc: 90/10→10/10), affording **23** as a colorless oil (5.94 g, 73 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.86-1.94 (m, 2H, H₂), 3.65 (t, ³J_{H1-H2} = 6.0 Hz, 2H, H₁), 3.76 (t, ³J_{H3-H2} = 6.0 Hz, 2H, H₃), 3.82 (s, 3H, H₉), 4.49 (s, 2H, H₄), 6.95 (d, ³J_{H7-H6} = 8.6 Hz, 2H, H₇), 7.33 (d, ³J_{H6-H7} = 8.5 Hz, 2H, H₆).

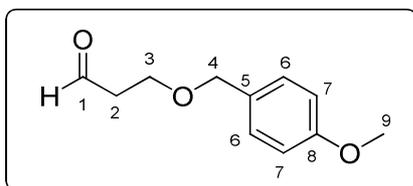
¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ 32.0 (C₆), 54.7 (C₉), 59.8 (C₁), 67.5 (C₃), 72.2 (C₄), 113.3 (C₇), 128.9 (C₆), 130.0 (C₅), 158.8 (C₈).

MS: [M+Na⁺] = 219.13.

IR (neat, cm⁻¹): 3398, 2938, 1708, 1609, 1513, 1464, 1250, 1171, 1033, 820.

Anal. Calcd for C₁₁H₁₆O₃: C, 67.32; H, 8.22. Found: C, 67.36; H, 8.27.

✓ **Compound 24: 3-[(4-methoxybenzyl)oxy]propanal**



Mw = 194.23 g.mol⁻¹
 C₁₁H₁₄O₃
 Yield = 61 %
 R_f = 0.24 (PE/EtOAc: 8/2)
 Colorless oil

To a solution of alcohol **23** (1.40 g, 7.12 mmol, 1 eq.) in dry DCM (30 mL) were added Et₃N (2.97 ml, 21.37 mmol, 3 eq.), DMSO (10.6 mL, 149.6 mmol, 21 eq.) and PySO₃ (3.40 g, 21.37 mmol, 3 eq.) at 0°C. The reaction mixture was stirred at this temperature for 1h30 and then quenched with a saturated aqueous solution of NH₄Cl. The aqueous layer was extracted with

EtOAc and the combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure.

The crude mixture was purified by column chromatography on silica gel (Eluent: PE/EtOAc: 90/10→80/20), affording **24** as a colorless oil (839.1 mg, 61 %).

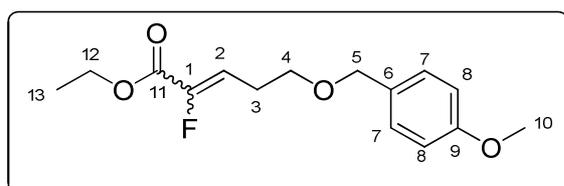
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 2.62-2.67 (dt, ³J_{H2-H1} = 1.9 Hz, ³J_{H2-H3} = 6.2 Hz, 2H, H₂), 3.75 (t, ³J_{H3-H2} = 6.2 Hz, 2H, H₃), 3.77 (s, 3H, H₉), 4.43 (s, 2H, H₄), 6.84 (d, ³J_{H7-H6} = 8.6 Hz, 2H, H₇), 7.22 (d, ³J_{H6-H7} = 8.8 Hz, 2H, H₆), 9.75 (t, ³J_{H1-H2} = 1.9 Hz, 1H, H₁).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ 43.7 (C₂), 54.9 (C₉), 63.4 (C₃), 72.7 (C₄), 113.7 (C₇), 129.2 (C₆), 129.9 (C₅), 159.2 (C₈), 201.2 (C₁).

IR (neat, cm⁻¹): 3423, 2936, 1720, 1612, 1514, 1364, 1302, 1249, 1174, 1099, 1033, 819.

Anal. Calcd for C₁₁H₁₄O₃: C, 68.02; H, 7.27. **Found:** C, 68.09; H, 7.33.

✓ **Compound 25: Ethyl (*E/Z*)-2-fluoro-5-[(4-methoxybenzyl)oxy]-2-pentenoate**



Mw = 282.31 g.mol⁻¹

C₁₅H₁₉FO₄

Yield = 85 % (E/Z: 58/42)

R_f = 0.18 (PE/EtOAc: 95/5)

Colorless oil

To a solution of triphenylphosphine (6.91 g, 26.37 mmol, 4 eq.) and ethyl dibromofluoroacetate (1.83 mL, 13.18 mmol, 2 eq.) in dry THF (60 mL) was rapidly added diethylzinc (26.4 mL of a 1 M solution in hexane, 13.18 mmol, 4 eq.). The reaction mixture was stirred for 10 min (until the internal temperature came back to ambient temperature) and the aldehyde **24**, dissolved in THF (10 mL) of was rapidly added. After 45 min, the mixture was quenched with ethanol, stirred for 15 min, and then concentrated under reduced pressure.

The crude mixture was purified by column chromatography on silica gel (Eluent: PE/EtOAc: 97/3→9/1) affording **25** as a colorless oil (1.58 g, 85 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.31-1.37 (m, 3H, H₁₃), 2.51-2.58 (m, 2H, H_{3Z}), 2.79-2.86 (m, 2H, H_{3E}), 3.54 (t, ³J_{H4-H3} = 6.4 Hz, 2H, H₄), 3.81 (s, 3H, H₁₀), 4.24-4.33 (m, 2H, H₁₂), 4.46 (s, 2H, H₅), 6.03 (dt, ³J_{H2E-H3} = 7.7 Hz, ³J_{H2E-F} = 21.1 Hz, 0.58H, H_{2E}), 6.20 (dt, ³J_{H2Z-H3} = 7.5 Hz, ³J_{H2Z-F} = 33.3 Hz, 0.42H, H_{2Z}), 6.88 (d, ³J_{H8-H7} = 8.5 Hz, 2H, H₈), 7.26 (d, ³J_{H7-H8} = 8.3 Hz, 2H, H₇).

¹⁹F NMR (282.5 MHz, CDCl₃): δ -129.4 (d, ³J_{F-H2Z} = 34.0 Hz)

δ -121.4 (d, ³J_{F-H2E} = 17.2 Hz).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ 14.0 (C₁₃), 25.0 (d, ³J_{C3E-F} = 2.7 Hz, C_{3E}), 26.2 (d, ³J_{C3Z-F} = 5.5 Hz, C_{3Z}), 55.0 (C₁₀), 61.2 (C_{12E}), 61.4 (C_{12Z}), 67.6 (d, ⁴J_{C4E-F} = 1.6 Hz, C_{4E}), 68.4 (d, ⁴J_{C4Z-F} = 2.2 Hz,

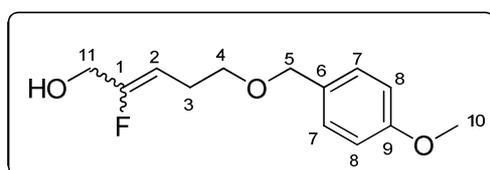
C_{4Z}), 72.4 (C_5), 113.6 (C_8), 117.3 (d, $^2J_{C_2E-F}$ = 12.5 Hz, C_{2E}), 120.3 ($^2J_{C_{2Z}-F}$ = 19.7 Hz, C_{2Z}), 129.1 (C_7), 130.1 (C_6), 147.5 (d, $^1J_{C_{1Z}-F}$ = 252.2 Hz, C_{1Z}), 148.5 (d, $^1J_{C_{1E}-F}$ = 256.8 Hz, C_{1E}), 159.1 (C_9), 160.5 (d, $^2J_{C_{11E}-F}$ = 35.6 Hz, C_{11E}), 160.7 (d, $^2J_{C_{11Z}-F}$ = 35.6 Hz, C_{11Z}).

MS: $[M+H_2O]$ = 300.27.

IR (neat, cm^{-1}): 3443, 2937, 2861, 2360, 1731, 1678, 1613, 1514, 1374, 1302, 1248, 1095, 1034, 821.

Anal. Calcd for $C_{15}H_{19}FO_4$: C, 63.82; H, 6.78. **Found:** C, 63.82; H, 6.77.

✓ **Compound 26: (*E/Z*)-2-fluoro-5-[(4-methoxybenzyl)oxy]-2-penten-1-ol**



Mw = 240.27 g.mol⁻¹
 $C_{13}H_{17}FO_3$
 Yield = 82 % (*E/Z*: 32/68)
 R_f = 0.18 (PE/EtOAc: 80/20)
 Colorless oil

To a solution of **25** (1.57 g, 5.55 mmol, 1 eq.) in dry THF (60 mL) at 0°C was added LiAlH₄ (316.4 mg, 8.33 mmol, 1.5 eq.). The reaction mixture was stirred for 40 min and then slowly quenched with 5 % H₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The reaction mixture was extracted with EtOAc, and the combined organic layers were washed with a saturated aqueous solution of NaCl, dried over MgSO₄, filtered and then concentrated under reduced pressure.

The crude mixture was purified by column chromatography on silica gel (Eluent: PE/EtOAc: 80/20 → 70/30) affording **26** as a colorless oil (1.1 g, 82 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 2.26-2.68 (m, 2H, H₃), 3.43-3.49 (m, 2H, H₄), 3.80 (s, 3H, H₁₀), 4.10-4.20 (m, 2H, H₁₁), 4.44 (s, 2H, H₅), 4.93 (dt, $^3J_{H_{2Z}-H_3}$ = 7.3 Hz, $^3J_{H_{2Z}-F}$ = 36.9 Hz, 0.68H, H_{2Z}), 5.22 (dt, $^3J_{H_{2E}-H_3}$ = 8.7 Hz, $^3J_{H_{2E}-F}$ = 19.8 Hz, 0.32H, H_{2E}), 6.88 (d, $^3J_{H_8-H_7}$ = 8.6 Hz, 2H, H₈), 7.24 (d, $^3J_{H_7-H_8}$ = 8.6 Hz, 2H, H₇).

¹⁹F NMR (282.5 MHz, CDCl₃): δ -108.7 (q_{app})
 δ -119.8 (dt, $^3J_{F-H_{11Z}}$ = 15.5 Hz, $^3J_{F-H_{2Z}}$ = 37.1 Hz).

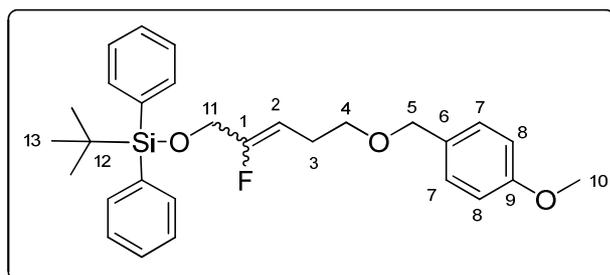
¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ 23.8 (d, $^3J_{C_{3Z}-F}$ = 4.4 Hz, C_{3Z}), 25.5 (d, $^3J_{C_{3E}-F}$ = 8.2 Hz, C_{3E}), 54.8 (C_4), 56.5 (d, $^2J_{C_{11Z}-F}$ = 32.3 Hz, C_{11Z}), 60.2 (d, $^2J_{C_{11E}-F}$ = 32.9 Hz, C_{11E}), 68.6 (C_5), 72.1 (C_{4Z}), 72.5 (C_{4E}), 103.4 (d, $^2J_{C_{2Z}-F}$ = 13.2 Hz, C_{2Z}), 105.2 (d, $^2J_{C_{2E}-F}$ = 21.4 Hz, C_{2E}), 113.5 (C_{8Z}), 113.6 (C_{8E}), 129.2 (C_{7Z}), 129.5 (C_{7E}), 129.9 (C_6), 158.8 (d, $^1J_{C_{1E}-F}$ = 256.1 Hz, C_{1E}), 158.9 (C_{8Z}), 159.0 (C_{8E}), (d, $^1J_{C_{1Z}-F}$ = 250.6 Hz, C_{1Z}).

MS: $[M+H_2O]$ = 258.00.

IR (neat, cm^{-1}): 3399, 2935, 2863, 1703, 1631, 1513, 1463, 1362, 1302, 1248, 1174, 1096, 1033, 822.

Anal. Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{FO}_3$: C, 64.98; H, 7.13. Found: C, 64.65; H, 7.29.

✓ **Compound 27:** *Tert-butyl*{*(E/Z)*-2-fluoro-5-[(4-methoxybenzyl)oxy]-2-pentenyl}oxy)diphenylsilane



Mw = 478.67 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{FO}_3\text{Si}$
 Yield = 79 % (*E/Z*: 35/65)
 R_f = 0.23 (PE/EtOAc: 8/2)
 Colorless oil

To a solution of alcohol **26** (1.0 g, 4.16 mmol, 1 eq.) in dry THF (15 mL) was added at -78°C *n*-BuLi (2.7 mL of a 1.82 M solution in hexane, 4.99 mmol, 1.2 eq.) and *tert*-butyldiphenylchlorosilane (1.3 mL, 4.99 mmol, 1.2 eq.). The reaction mixture was stirred for 15 min at -78°C , 30 min at room temperature and finally heated at reflux for 4 h. The reaction mixture was quenched with a saturated aqueous solution of NH_4Cl . The mixture was extracted with Et_2O , and the combined organic layers were dried over MgSO_4 , filtered and then concentrated under reduced pressure.

The crude mixture was purified by column chromatography on silica gel (PE/EtOAc: 99/1→97/3) to afford **27** as a colorless oil (1.51 g, 79 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.23 (s, 3.15H, $\text{H}_{13\text{E}}$), 1.24 (s, 5.85H, $\text{H}_{13\text{Z}}$), 2.21-2.28 (m, 0.7H, $\text{H}_{3\text{E}}$), 2.53-2.60 (m, 1.3H, $\text{H}_{3\text{Z}}$), 3.46 (t, $^3J_{\text{H}_{4\text{E}}-\text{H}_3} = 6.6$ Hz, 0.7H, $\text{H}_{4\text{E}}$), 3.59 (t, $^3J_{\text{H}_{4\text{Z}}-\text{H}_3} = 6.6$ Hz, 1.3H, $\text{H}_{4\text{Z}}$), 3.88 (s, 3H, H_{10}), 4.30 (d, $^3J_{\text{H}_{11\text{E}}-\text{F}} = 11.7$ Hz, 0.7H, $\text{H}_{11\text{E}}$), 4.41 (d, $^3J_{\text{H}_{11\text{Z}}-\text{F}} = 20.5$ Hz, 1.3H, $\text{H}_{11\text{Z}}$), 4.51 (s, 0.7H, $\text{H}_{5\text{E}}$), 4.58 (s, 1.3H, $\text{H}_{5\text{Z}}$), 5.10 (dt, $^3J_{\text{H}_{2\text{Z}}-\text{H}_3} = 7.3$ Hz, $^3J_{\text{H}_{2\text{Z}}-\text{F}} = 37.1$ Hz, 0.65H, $\text{H}_{2\text{Z}}$), 5.34 ($^3J_{\text{H}_{2\text{E}}-\text{H}_3} = 8.1$ Hz, $^3J_{\text{H}_{2\text{E}}-\text{F}} = 20.3$ Hz, 0.35H, $\text{H}_{2\text{E}}$), 6.77-6.79 (m, 2H, H_8), 6.98-7.02 (m, 2H, H_7), 7.34-7.42 (m, 10H, H_{Ar}).

^{19}F NMR (282.5 MHz, CDCl_3): δ -110.4 (q_{app})
 δ -119.2 (dt, $^3J_{\text{F}-\text{H}_{11\text{Z}}} = 11.4$ Hz, $^3J_{\text{F}-\text{H}_{2\text{Z}}} = 37.1$ Hz).

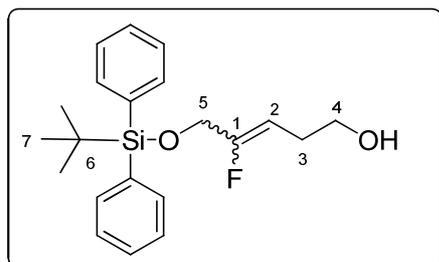
^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3): δ 19.2 (C_{12}), 24.2 (d, $^3J_{\text{C}_{3\text{Z}}-\text{F}} = 3.8$ Hz, $\text{C}_{3\text{Z}}$), 25.8 2 (d, $^3J_{\text{C}_{3\text{E}}-\text{F}} = 8.2$ Hz, $\text{C}_{3\text{E}}$), 26.7 (C_{13}), 55.2 (C_{10}), 58.6 (d, $^2J_{\text{C}_{11\text{Z}}-\text{F}} = 29.6$ Hz, $\text{C}_{11\text{Z}}$), 62.0 (d, $^2J_{\text{C}_{11\text{E}}-\text{F}} = 35.6$ Hz, $\text{C}_{11\text{E}}$), 69.0 (d, $^4J_{\text{C}_{4\text{Z}}-\text{F}} = 1.6$ Hz, $\text{C}_{4\text{Z}}$), 69.3 (d, $^4J_{\text{C}_{4\text{E}}-\text{F}} = 3.3$ Hz, $\text{C}_{4\text{E}}$), 72.5 ($\text{C}_{5\text{Z}}$), 72.6 ($\text{C}_{5\text{E}}$), 103.3 (d, $^2J_{\text{C}_{2\text{Z}}-\text{F}} = 12.6$ Hz, $\text{C}_{2\text{Z}}$), 105.4 (d, $^2J_{\text{C}_{2\text{E}}-\text{F}} = 21.4$ Hz, $\text{C}_{2\text{E}}$), 113.8 (CAr), 127.8 (CAr), 129.2 (CAr), 129.3 (CAr), 130.5 (CAr), 133.1 (CAr), 135.6 (CAr), 135.37 (CAr), 158.3 (d, $^1J_{\text{C}_{1\text{E}}-\text{F}} = 255.0$ Hz, $\text{C}_{1\text{E}}$), 158.6 (d, $^1J_{\text{C}_{1\text{Z}}-\text{F}} = 255.0$ Hz, $\text{C}_{1\text{Z}}$), 159.2 (C_9).

MS: $[\text{M}+\text{Na}^+] = 501.40$.

IR (neat, cm^{-1}): 3435, 2931, 2857, 1707, 1612, 1513, 1463, 1427, 1248, 1172, 1113, 1036, 823, 702.

Anal. Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{FO}_3\text{Si}$: C, 72.77; H, 7.37. Found: C, 73.07; H, 7.35.

✓ **Compound 28: (*E/Z*)-5-[[*tert*-butyl(diphenyl)silyl]oxy]-4-fluoro-3-penten-1-ol**



Mw = 358.52 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{FO}_2\text{Si}$
 Yield = 87 % (*E/Z*: 35/65)
 R_f = 0.20 (PE/EtOAc: 90/10)
 Colorless oil

To a stirred solution of **27** (1.26 g, 2.73 mmol, 1 eq.) in dry DCM (16 mL) and water (890 μL), was added DDQ (932 mg, 4.11 mmol, 1.5 eq.) at 0°C . The reaction mixture was stirred for 1 h and then quenched with a saturated aqueous solution of NaHCO_3 . The mixture was extracted with DCM and the organic layers were washed with brine, filtered and concentrated under reduced pressure.

The crude mixture was purified by column chromatography on silica gel (PE/EtOAc: 96/4 \rightarrow 85/15) to afford **28** as a colorless oil (815 mg, 87 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.06 (s, 3.15H, $\text{H}_{13\text{E}}$), 1.07 (s, 5.85H, $\text{H}_{13\text{Z}}$), 1.26 (br s, 1H, OH), 2.05-2.12 (m, 0.7H, $\text{H}_{3\text{E}}$), 2.23-2.40 (m, 1.3H, $\text{H}_{3\text{Z}}$), 3.54 (t, $^3J_{\text{H}_{4\text{E}}-\text{H}_3} = 6.0$ Hz, 0.7H, $\text{H}_{4\text{E}}$), 3.62 (t, $^3J_{\text{H}_{4\text{Z}}-\text{H}_3} = 6.4$ Hz, 1.3H, $\text{H}_{4\text{Z}}$), 4.15 (d, $^3J_{\text{H}_{5\text{E}}-\text{F}} = 11.7$ Hz, 0.7H, $\text{H}_{5\text{E}}$), 4.24 (d, $^3J_{\text{H}_{5\text{Z}}-\text{F}} = 20.8$ Hz, 1.3H, $\text{H}_{5\text{Z}}$), 4.82 (dt, $^3J_{\text{H}_{2\text{Z}}-\text{H}_3} = 7.7$ Hz, $^3J_{\text{H}_{2\text{Z}}-\text{F}} = 36.9$ Hz, 0.65H, $\text{H}_{2\text{Z}}$), 5.20 ($^3J_{\text{H}_{2\text{E}}-\text{H}_3} = 8.3$ Hz, $^3J_{\text{H}_{2\text{E}}-\text{F}} = 20.2$ Hz, 0.35H, $\text{H}_{2\text{E}}$), 7.36-7.42 (m, 5H, H_{Ar}), 7.62-7.76 (m, 5H, H_{Ar}).

^{19}F NMR (282.5 MHz, CDCl_3): δ -108.1 (q_{app})
 δ -118.8 (dt, $^3J_{\text{F}-\text{H}_{5\text{Z}}} = 11.3$ Hz, $^3J_{\text{F}-\text{H}_{2\text{Z}}} = 37.1$ Hz).

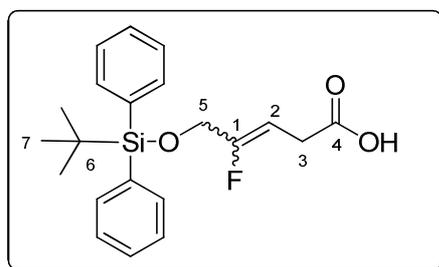
^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3): δ 19.2 (C₆), 26.7 (C₇), 27.1 (d, $^3J_{\text{C}_{3\text{Z}}-\text{F}} = 3.8$ Hz, C_{3 Z}), 28.5 (d, $^3J_{\text{C}_{3\text{E}}-\text{F}} = 8.2$ Hz, C_{3 E}), 58.5 (d, $^2J_{\text{C}_5-\text{F}} = 30.2$ Hz, C₅), 61.7 (C_{4 Z}), 62.2 (C_{4 E}), 102.3 (d, $^2J_{\text{C}_{2\text{Z}}-\text{F}} = 13.2$ Hz, C_{2 Z}), 105.3 (d, $^2J_{\text{C}_{2\text{E}}-\text{F}} = 21.4$ Hz, C_{2 E}), 127.8 (C_{Ar}), 129.9 (C_{Ar}), 133.0 (C_{Ar}), 135.6 (C_{Ar}), 158.9 (d, $^1J_{\text{C}_{1\text{E}}-\text{F}} = 255.5$ Hz, C_{1 E}), 159.2 (d, $^1J_{\text{C}_{1\text{Z}}-\text{F}} = 251.1$ Hz, C_{1 Z}).

MS: $[\text{M}+\text{H}_2\text{O}] = 376.13$.

IR (neat, cm^{-1}): 3363, 2957, 2931, 2858, 1708, 1472, 1428, 1113, 823, 741, 702, 505.

Anal. Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{FO}_2\text{Si}$: C, 70.35; H, 7.59. Found: C, 70.52; H, 7.75.

✓ **Compound 29: (*E/Z*)-5-[[*tert*-butyl(diphenyl)silyloxy]-4-fluoro-3-pentenoic acid**



Mw = 372.51 g.mol⁻¹
 C₂₁H₂₅FO₃Si
 Yield = 71% (*E/Z*: 35/65)
 Colorless oil

To a solution of alcohol **28** (860 mg, 2.51 mmol, 1 eq.) in acetone (10 mL/mmol of alcohol) at 0°C was added Jones' reagent (2.74 N, 3 eq.). The reaction mixture was stirred at 0°C for 1 h and then quenched with *iso*-propyl alcohol (10 eq.) and water (13 mL/mmol of alcohol). The mixture was extracted with AcOEt and the combined organic layers were washed with a saturated aqueous solution of NaCl, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure.

The crude mixture was purified by column chromatography on silica gel (PE/EtOAc: 95/5→100 % AcOEt) to afford **29** as a colorless oil (666 mg, 71 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.06 (s, 3.15H, H_{7E}), 1.07 (s, 5.85H, H_{7Z}), 2.89 (d, ³J_{H_{3Z}-H₂} = 7.9 Hz, 1.3H, H_{3Z}), 3.22 (d, ³J_{H_{3E}-H₂} = 7.2 Hz, 0.7H, H_{3E}), 4.22 (d, ³J_{H₅-F} = 18.3 Hz, 2H, H₅), 5.1 (dt, ³J_{H_{2Z}-H₃} = 7.2 Hz, ³J_{H_{2Z}-F} = 35.6 Hz, 0.65H, H_{2Z}), 5.30 (³J_{H_{2E}-H₃} = 7.9 Hz, ³J_{H_{2E}-F} = 19.4 Hz, 0.35H, H_{2E}), 7.36-7.41 (m, 5H, H_{Ar}), 7.61-7.75 (m, 5H, H_{Ar}).

¹⁹F NMR (282.5 MHz, CDCl₃): δ -107.5 (q_{app})
 δ -116.8 (dt, ³J_{F-H_{5Z}} = 10.3 Hz, ³J_{F-H_{2Z}} = 35.1 Hz).

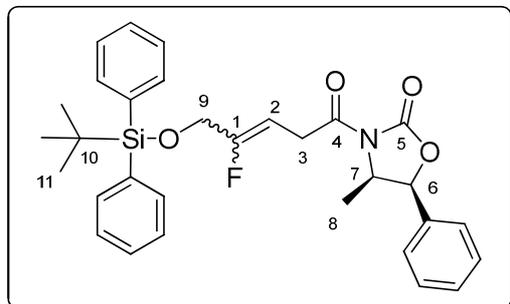
¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ 19.3 (C₆), 26.8 (C₇), 30.2 (d, ³J_{C₃-F} = 9.3 Hz, C₃), 58.9 (d, ²J_{C_{5E}-F} = 31.8 Hz, C_{5E}), 61.6 (d, ²J_{C_{5Z}-F} = 35.6 Hz, C_{5Z}), 98.0 (d, ²J_{C_{2Z}-F} = 11.5 Hz, C_{2Z}), 100.7 (d, ²J_{C_{2E}-F} = 26.9 Hz, C_{2E}), 127.9 (C_{Ar}), 130.1 (C_{Ar}), 132.9 (C_{Ar}), 135.7 (C_{Ar}), 159.6 (d, ¹J_{C_{1E}-F} = 259.4 Hz, C_{1E}), 160.3 (d, ¹J_{C_{1Z}-F} = 255.3 Hz, C_{1Z}), 177.6 (C₄).

MS: [M+H⁺] = 373.00.

IR (neat, cm⁻¹): 3444, 3071, 2931, 2858, 1783, 1711, 1428, 1388, 1330, 1203, 1113, 821, 761, 701, 508.

Anal. Calcd for C₂₁H₂₅FO₃Si: C, 67.71; H, 6.76. Found: C, 67.77; H, 6.81.

✓ **Compound 30:** **(4*R*,5*S*)-3-((*E*/*Z*)-5-[[*tert*-butyl(diphenyl)silyl]oxy]-4-fluoro-3-pentenyl)-4-methyl-5-phenyl-1,3-oxazolidin-2-one**



Mw = 531.69 g.mol⁻¹

C₃₁H₃₄FNO₄Si

Yield = 52 % (*E*/*Z* : 35/65)

R_f = 0.18 (PE/EtOAc: 90/10)

Yellow oil

To a solution of acid **29** (1.17 g, 1 mmol, 1 eq.) in dry THF (25 mL) were added at -78°C Et₃N (595.2 μL, 4.27 mmol, 1.3 eq.) and pivaloyl chloride (525.2 μL, 4.27 mmol, 1.3 eq.). The reaction mixture was stirred at this temperature for 20 min, then 1 h at 0°C and cooled down to -78°C. In a separated flask, *n*-BuLi (1.97 mL of a 2.5 M solution in hexane, 4.93 mmol, 1.5 eq.) was added to a solution of (4*R*,5*S*)-(+)-4-Methyl-5-phenyl-2-oxazolidinone (873 mg, 4.928 mmol, 1.5 eq.) in dry THF (25 mL) at -78 °C and stirred for 20 min, then transferred to the flask containing the mixed anhydride *via* cannula. The resulting mixture was stirred at -78 °C for 20 min, then warmed up to room temperature and stirred overnight. The reaction was quenched with 40 mL of 0.5 M KHSO₄. The THF was removed and the aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with a saturated aqueous solution of brine, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure.

The crude mixture was purified by column chromatography on silica gel (Eluent: PE/EtOAc: 95/5→85/15), affording **30** as a yellow oil (902.4 mg, 52 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.86 (d, ³J_{H8Z-H7Z} = 6.6 Hz, 1.95H, H_{8Z}), 0.91 (d, ³J_{H8E-H7E} = 6.6 Hz, 1.05H, H_{8E}), 1.03 (s, 9H, H₁₁), 3.44-3.89 (m, 2H, H₃), 4.17 (d, ³J_{H9Z-F} = 10.7 Hz, 1.3H, H_{9Z}), 4.27 (d, ³J_{H9E-F} = 18.6 Hz, 0.7H, H_{9E}), 4.66-4.81 (m, 1H, H₇), 5.20 (dt, ³J_{H2Z-H3} = 7.2 Hz, ³J_{H2Z-F} = 36.2 Hz, 0.65H, H_{2Z}), 5.41 (³J_{H2E-H3} = 7.7 Hz, ³J_{H2E-F} = 19.6 Hz, 0.35H, H_{2E}), 5.63 (d, ³J_{H6E-F} = 7.3 Hz, 0.35H, H_{6E}), 5.68 (d, ³J_{H6Z-F} = 7.3 Hz, 0.65H, H_{6Z}), 7.27-7.47 (m, 11H, HAR), 7.67-7.71 (m, 4H, HAR).

¹⁹F NMR (282.5 MHz, CDCl₃): δ -107.4 (q_{app})
δ -116.6 (dt, ³J_{F-H9Z} = 10.3 Hz, ³J_{F-H2Z} = 38.3 Hz).

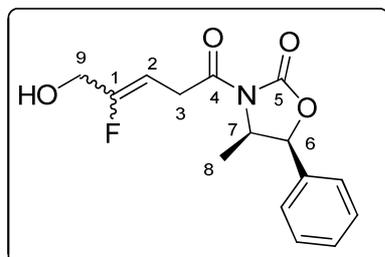
¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ 14.6 (C₈), 19.3 (C₁₀), 26.8 (C_{11Z}), 27.1 (C_{11E}), 31.1 (d, ³J_{C3E-F} = 4.9 Hz, C_{3E}), 32.2 (d, ³J_{C3Z-F} = 9.9 Hz, C_{3Z}), 79.2 (C₆), 98.1 (²J_{C2Z-F} = 11.0 Hz, C_{2Z}), 100.8 (²J_{C2E-F} = 26.9 Hz, C_{2E}), 125.7 (CAr), 127.8 (CAr), 128.8 (CAr), 128.9 (CAr), 129.9 (CAr), 133.0 (CAr), 133.3 (CAr), 135.6 (CAr), 135.7 (CAr), 152.8 (C_{5E}), 153.0 (C_{5Z}), 159.6 (d, ¹J_{C1Z-F} = 258.3 Hz, C_{1Z}), 159.7 (d, ¹J_{C1E-F} = 252.8 Hz, C_{1E}), 170.2 (C₄).

MS: [M+H₂O] = 549.74

IR (neat, cm⁻¹): 3423, 2932, 2858, 1784, 1706, 1428, 1362, 1199, 1114, 822, 701, 609, 506.

Anal. Calcd for $C_{31}H_{34}FNO_4Si$: C, 70.03; H, 6.45; N, 2.63. Found: C, 70.21; H, 6.60; N, 2.65.

✓ **Compound 31: (4*R*,5*S*)-3-[(*Z*)-4-fluoro-5-hydroxy-3-pentenoyl]-4-methyl-5-phenyl-1,3-oxazolidin-2-one**



Mw = 293.29 g.mol⁻¹
 $C_{15}H_{16}FNO_4$
 Yield = 87 %
 $R_{f(E)}$ = 0.19 (PE/AcOEt: 75/25)
 $R_{f(Z)}$ = 0.16 (PE/AcOEt: 75/25)
 Colorless oil

To a solution of **30** (1.15 g, 2.17 mmol, 1 eq.) in dry THF (20 mL) was added at room temperature a solution of HF in pyridine (900 μ L, 6.52 mmol, 3 eq.). The reaction mixture was stirred for 3h30 and then slowly quenched with a saturated aqueous solution of NaHCO₃. The organic layer was washed with a CuSO₄ solution and each aqueous layer was extracted with Et₂O. The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure.

The crude mixture was purified by column chromatography on silica gel (Eluent: PE/EtOAc: 80/20→65/35), affording **31** as a colorless oil (552.4 mg, 87 %).

• **Isomer (Z)-31**

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.89 (d, ³J_{H8-H7} = 6.6 Hz, 3H, H₈), 2.60 (br s, 1H, OH), 3.72-3.88 (m, 2H, H₃), 4.16 (d, ³J_{H9-F} = 14.1 Hz, 2H, H₉), 4.71-4.80 (m, 1H, H₇), 5.18 (dt, ³J_{H2-H3} = 7.0 Hz, ³J_{H2-F} = 36.0 Hz, 1H, H₂), 5.69 (d, ³J_{H6-H7} = 7.3 Hz, 1H, H₆), 7.28-7.45 (m, 5H, H_{Ar}).

¹⁹F NMR (282.5 MHz, CDCl₃): δ -116.7 (dt, ³J_{F-H9} = 13.4 Hz, ³J_{F-H2} = 36.1 Hz).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ 14.6 (C₈), 31.1 (d, ³J_{C3-F} = 4.9 Hz, C₃), 55.0 (C₇), 60.9 (d, ²J_{C9-F} = 32.3 Hz, C₉), 79.3 (C₆), 99.5 (d, ²J_{C2-F} = 11.5 Hz, C₂), 125.7 (C_{Ar}), 128.8 (C_{Ar}), 128.9 (C_{Ar}), 133.2 (C_{Ar}), 153.1 (C₅), 160.1 (d, ¹J_{C1-F} = 259.4 Hz, C₁), 170.5 (d, ⁴J_{C4-F} = 2.2 Hz, C₄).

MS: [M+H₂O] = 311.00.

IR (neat, cm⁻¹): 3424, 2922, 1778, 1704, 1455, 1370, 1239, 1122, 1068, 1032, 965, 766, 701.

Anal. Calcd for $C_{15}H_{16}FNO_4$: C, 61.43; H, 5.50; N, 4.78. Found: C, 61.47; H, 5.53; N, 4.79.

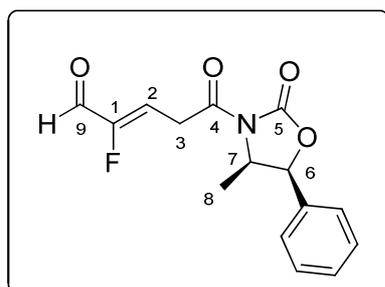
• **Isomer (E)-31**

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.91 (d, ³J_{H8-H7} = 6.6 Hz, 3H, H₈), 2.38 (br s, 1H, OH), 3.73 (d, ³J_{H3-H2} = 7.9 Hz, 2H, H₃), 4.26 (d, ³J_{H9-F} = 20.7 Hz, 2H, H₉), 4.72-4.81 (m, 1H, H₇), 5.40 (dt, ³J_{H2-H3} = 7.9 Hz, ³J_{H2-F} = 19.2 Hz, 1H, H₂), 5.70 (d, ³J_{H6-H7} = 7.3 Hz, 1H, H₆), 7.28-7.43 (m, 5H, H_{Ar}).

^{19}F NMR (282.5 MHz, CDCl_3): δ -107.5 (q_{app}).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3): δ 14.6 (C8), 32.4 (d, $^3J_{\text{C3-F}} = 9.3$ Hz, C3), 55.2 (C7), 57.9 (d, $^2J_{\text{C9-F}} = 31.2$ Hz, C9), 79.4 (C6), 101.1 (d, $^2J_{\text{C2-F}} = 26.9$ Hz, C2), 125.7 (CAr), 128.9 (CAr), 129.1 (CAr), 133.0 (CAr), 153.2 (C5), 161.1 (d, $^1J_{\text{C1-F}} = 252.8$ Hz, C1), 170.5 (C4).

✓ **Compound 32: (Z)-2-fluoro-5-[(4R)-4-methyl-2-oxo-5-phenyl-1,3-oxazolidin-3-yl]-5-oxo-2-pental**



Mw = 307.27 g.mol⁻¹

C₁₅H₁₄FNO₅

Yield = quantitative

Colorless oil

To a solution of alcohol **31** (328 mg, 1.11 mmol, 1 eq.) in EtOAc (10 mL) was added IBX (940 mg, 3.25 mmol, 3 eq.). The reaction mixture was heated to reflux for 4 h, filtered through a pad of celite® and then concentrated under reduced pressure affording **32** (346.30 mg, quantitative) as a colorless oil.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.92 (d, $^3J_{\text{H8-H7}} = 6.7$ Hz, 3H, H₈), 3.98-4.25 (m, 2H, H₃), 4.77-4.86 (m, 1H, H₇), 5.76 (d, $^3J_{\text{H6-H7}} = 7.3$ Hz, 1H, H₆), 6.39 (dt, $^3J_{\text{H2-H3}} = 7.0$ Hz, $^3J_{\text{H2-F}} = 32.8$ Hz, 1H, H₂), 7.30-7.44 (m, 5H, H_{Ar}), 9.30 (d, $^3J_{\text{H9-F}} = 18.4$ Hz, 1H, H₉).

^{19}F NMR (282.5 MHz, CDCl_3): δ -129.9 (dd, $^3J_{\text{F-H9}} = 18.6$ Hz, $^3J_{\text{F-H2}} = 33.0$ Hz).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3): δ 14.4 (C8), 31.9 (C3), 54.8 (C7), 79.3 (C6), 121.8 (d, $^2J_{\text{C2-F}} = 8.8$ Hz, C2), 125.6 (CAr), 128.6 (CAr), 128.8 (CAr), 132.8 (CAr), 152.9 (C5), 156.8 (d, $^1J_{\text{C1-F}} = 265.4$ Hz, C1), 168.0 (d, $^4J_{\text{C4-F}} = 1.6$ Hz, C4), 183.5 (d, $^2J_{\text{C9-F}} = 24.1$ Hz, C9).

MS: $[\text{M}+\text{H}^+] = 308.33$.

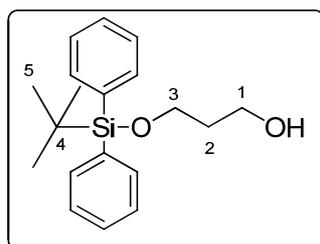
IR (neat, cm^{-1}): 3028, 1778, 1649, 1455, 1354, 1215, 1199, 1122, 1089, 1067, 969, 758.

Anal. Calcd for C₁₅H₁₄FNO₄: C, 61.85; H, 4.84; N, 4.81. Found: C, 61.98; H, 4.99; N, 4.83.

VI.3 Fluorinated Dipeptides Syntheses

VI.3.1 Synthesis of Fmoc-Gly-Ψ[CF=CH]-Gly

✓ **Compound 5: 3-[[*tert*-butyl(diphenyl)silyl]oxy]-1-propanol**



Mw = 314.49 g.mol⁻¹
C₁₉H₂₆O₂Si
Yield = 84 %
R_f = 0.25 (Hexane/EtOAc: 75/25)
Mp = 39°C
White crystalline solid

To a solution of 1,3-propanediol (0.47 mL, 6.57 mmol, 1 eq.) in dry THF (15 mL) was added at -78°C *n*-BuLi (2.62 mL of a 2.5 M solution in hexane, 6.57 mmol, 1 eq.) and the *tert*-butyldiphenylchlorosilane (1.7 mL, 6.57 mmol, 1 eq.). The reaction mixture was stirred for 15 min at -78°C, 30 min at room temperature and finally heated at reflux for 3h30. The reaction mixture was quenched with a saturated aqueous solution of NH₄Cl. The mixture was extracted with Et₂O, and the combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and then concentrated under reduced pressure.

The crude mixture was purified by column chromatography on silica gel (PE/Et₂O: 80/20→60/40) to afford **5** as a white crystalline solid (1.75 g, 84 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.05 (s, 9H, H₅), 1.77-1.85 (m, 2H, H₂), 3.85 (t, ³J_{H3-H2;H1-H3} = 5.7 Hz, 4H, H₁, H₃), 7.37-7.47 (m, 6H, H_{Ar}), 7.66-7.70 (m, 4H, H_{Ar}).

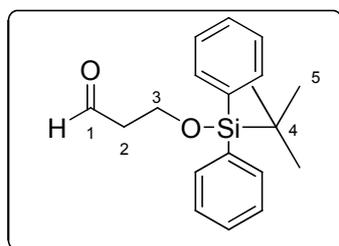
¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ 19.1 (C₄), 26.8 (C₅), 34.4 (C₂), 61.7 (C₃), 63.1 (C₁), 127.8 (C_{Ar}), 129.8 (C_{Ar}), 133.3 (C_{Ar}), 135.6 (C_{Ar}).

MS: [M⁺-*t*Bu] = 257.00.

IR (KBr, cm⁻¹): 3349, 3071, 2931, 2858, 1472, 1428, 1112, 823, 737, 702, 688, 614, 505.

Anal. Cald for C₁₉H₂₆O₂Si: C, 72.56; H, 8.33. Found: C, 72.50; H, 8.27.

✓ **Compound 6: 3-[[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy]propanal**



Mw = 312.48 g.mol⁻¹
 C₁₉H₂₄O₂Si
 Yield = 98 %
 R_f = 0.25 (PE/EtOAc: 95/5)
 Mp = 41 °C
 White solid

To a solution of protected alcohol **5** (2.06 g, 6.55 mmol, 1 eq.) in EtOAc (50 mL) was added IBX (5.5 g, 19.67 mmol, 3 eq.). The reaction mixture was heated to reflux for 5 h, filtered through a pad of celite® and then concentrated under reduced pressure affording **6** (2.01 g, 98 %) as a colorless oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.04 (s, 9H, H₅), 2.61 (dt, ³J_{H2-H3} = 6.0 Hz, ³J_{H2-H1} = 2.2 Hz, 2H, H₂), 4.02 (t, ³J_{H3-H2} = 6.0 Hz, 2H, H₃), 7.37-7.44 (m, 6H, H_{Ar}), 7.64-7.68 (m, 4H, H_{Ar}), 9.82 (t, ³J_{H1-H2} = 2.2 Hz, 1H, H₁).

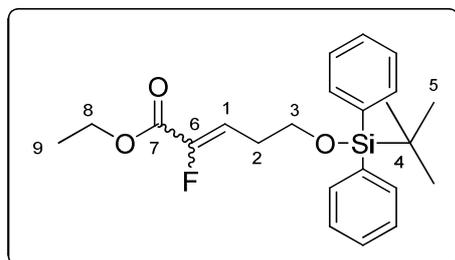
¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ 19.2 (C₄), 26.8 (C₅), 46.5 (C₂), 58.4 (C₃), 127.9 (C_{Ar}), 129.9 (C_{Ar}), 133.3 (C_{Ar}), 135.6 (C_{Ar}), 202.0 (C₁).

MS: [M-tBu⁺] = 255.00.

IR (KBr, cm⁻¹): 3437, 3071, 3050, 2959, 2932, 2858, 1728, 1428, 1112, 703, 506.

Anal. Calcd for C₁₉H₂₆O₂Si: C, 73.03; H, 7.74. Found: C, 72.98; H, 7.64.

✓ **Compound 7: Ethyl 5-[[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy]-2-fluoro-2-pentenoate**



Mw = 400.56 g.mol⁻¹
 C₂₃H₂₉FO₃Si
 Yields: (Z) = 60 %; (E) = 25 %
 R_f(Z) = 0.27 (Cyclohexane/EtOAc: 95/5)
 R_f(E) = 0.30 (Cyclohexane/EtOAc: 95/5)
 Colorless oil

To a solution of triphenylphosphine (36 g, 0.137 mol, 4 eq.) and ethyl dibromofluoroacetate (9.63 mL, 0.068 mol, 2 eq.) in dry THF (350 mL) was rapidly added diethylzinc (137 mL of a 1 M solution in hexane, 0.137 mol, 4 eq.). The reaction mixture was stirred for 10 min (until the internal temperature came back to ambient temperature and the aldehyde **6** (2.04 g, 6.49 mmol, 1 eq.) dissolved in 20 mL of was rapidly added. After 45 min, the mixture was quenched with ethanol, stirred for 15 min, and then concentrated under reduced pressure.

The crude mixture was purified by column chromatography on silica gel (1% EtOAc in PE) affording **7** as a colorless oil (2.22 g, 85 %).

• **(Z)-7 diastereomer**

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.06 (s, 9H, H₅), 1.33 (t, ³J_{H9-H8} = 7.0 Hz, 3H, H₉), 2.46-2.53 (m, 2H, H₂), 3.74 (t, ³J_{H3-H2} = 6.4 Hz, 2H, H₃), 4.29 (q, ³J_{H8-H9} = 7.0 Hz, 2H, H₈), 6.23 (dt, ³J_{H1-H2} = 7.5 Hz, ³J_{H1-F} = 33.5 Hz, 1H, H₁), 7.32-7.44 (m, 6H, H_{Ar}), 7.65-7.68 (m, 4H, H_{Ar}).

¹⁹F NMR (282.5 MHz, CDCl₃): δ -129.8 (d, ³J_{F-H1} = 33.5 Hz).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ 14.2 (C₉), 19.3 (C₄), 26.9 (C₅), 27.9 (d, ³J_{C2-F} = 2.2 Hz, C₂), 61.6 (C₈), 62.1 (d, ⁴J_{C3-F} = 2.2 Hz, C₃), 117.6 (d, ²J_{C1-F} = 11.0 Hz, C₁), 127.8 (CAr), 129.8 (CAr), 133.6 (CAr), 135.6 (CAr), 148.8 (d, ¹J_{C6-F} = 256.1 Hz, C₆), 160.8 (d, ²J_{C7-F} = 35.6 Hz, C₇).

MS: [M+Na⁺] = 423.18.

IR (neat, cm⁻¹): 3072, 2931, 2858, 1732, 1427, 1375, 1325, 1217, 1111.

Anal. Calcd for C₂₃H₂₉FO₃Si: C, 68.97; H, 7.30. **Found:** C, 68.80; H, 7.29.

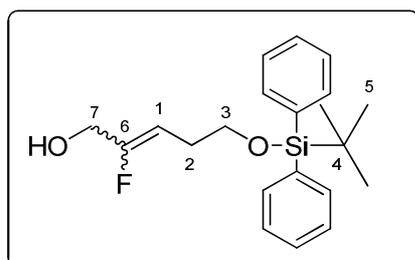
• **(E)-7 diastereomer**

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.05 (s, 9H, H₅), 1.33 (t, ³J_{H9-H8} = 7.1 Hz, 3H, H₉), 2.46-2.53 (m, 2H, H₂), 3.75 (t, ³J_{H3-H2} = 6.2 Hz, 2H, H₃), 4.28 (q, ³J_{H8-H9} = 7.1 Hz, 2H, H₈), 6.16 (dt, ³J_{H1-H2} = 7.7 Hz, ³J_{H1-F} = 21.5 Hz, 1H, H₁), 7.33-7.44 (m, 6H, H_{Ar}), 7.64-7.67 (m, 4H, H_{Ar}).

¹⁹F NMR (282.5 MHz, CDCl₃): δ -121.5 (d, ³J_{F-H1} = 21.5 Hz).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ 14.2 (C₉), 19.3 (C₄), 26.9 (C₅), 29.1 (d, ³J_{C2-F} = 4.9 Hz, C₂), 61.4 (C₈), 62.8 (C₃), 120.6 (d, ²J_{C1-F} = 19.2 Hz, C₁), 127.8 (CAr), 129.8 (CAr), 133.6 (CAr), 135.6 (CAr), 147.8 (d, ¹J_{C6-F} = 251.7 Hz, C₆), 161.0 (d, ²J_{C7-F} = 36.2 Hz, C₇).

✓ **Compound 11: 5-[[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy]-2-fluoro-2-penten-1-ol**



Mw = 358.52 g.mol⁻¹

C₂₁H₂₇FO₂Si

Yield = 87 % (Z/E)

R_f(Z) = 0.20 (PE/EtOAc: 90/10)

Colorless oil

To a mixture of diastereomers **7** (6.76 g, 16.88 mmol, 1 eq.) in dry THF (150 mL) at 0°C was added LiAlH₄ (705 mg, 18.57 mmol, 1.1 eq.). The reaction mixture was stirred for 35 min and then slowly quenched with 5 % H₂SO₄ and concentrating. The reaction mixture was extracted with DCM, and the combined organic layers were washed with a saturated aqueous solution of NaCl, dried over MgSO₄, filtered and then concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by chromatography on silica gel (Eluent: PE/EtOAc: 90/10→70/30) to afford the two diastereomers of **11** as colorless oil (5.26 g, 87 %).

- **(Z)-11 diastereomer**

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.06 (s, 9H, H₅), 2.33-2.40 (m, 2H, H₂), 3.69 (t, ³J_{H₃-H₂}= 6.4 Hz, 2H, H₃), 4.08 (dd, ³J_{H₇-OH}= 6.4 Hz, ³J_{H₇-F}= 15.6 Hz, 2H, H₇), 4.90 (dt, ³J_{H₁-H₂}= 7.3 Hz, ³J_{H₁-F}= 37.1 Hz, 1H, H₁), 7.36-7.43 (m, 6H, H_{Ar}), 7.65-7.66 (m, 4H, H_{Ar}).

¹⁹F NMR (282.5 MHz, CDCl₃): δ -120.1 (dt, ³J_{F-H₉}= 15.6 Hz, ³J_{F-H₁}= 37.1 Hz).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ 19.3 (C₄), 26.9 (C₅), 27.1 (d, ³J_{C₂-F}= 3.8 Hz, C₂), 61.3 (d, ²J_{C₇-F}= 32.3 Hz, C₇), 63.1 (d, ⁴J_{C₃-F}= 1.6 Hz, C₃), 104.6 (d, ²J_{C₁-F}= 13.7 Hz, C₁), 127.7 (CAr), 129.7 (CAr), 133.9 (CAr), 135.7 (CAr), 158.5 (d, ¹J_{C₆-F}= 254.4 Hz, C₆).

MS: [M+H⁺]= 359.19.

IR (neat, cm⁻¹): 3356, 3072, 2931, 2858, 1714, 1589, 1471, 1427, 1390, 1111, 1020.

Anal. Calcd for C₂₁H₂₇FO₂Si: C, 70.35; H, 7.59. **Found:** C, 70.06; H, 7.39.

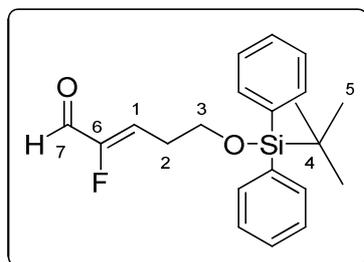
- **(E)-11 diastereomer**

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.06 (s, 9H, H₅), 2.23-2.30 (m, 2H, H₂), 3.64 (t, ³J_{H₃-H₂}= 6.4 Hz, 2H, H₃), 4.18 (dd, ³J_{H₇-OH}= 6.4 Hz, ³J_{H₇-F}= 19.9 Hz, 2H, H₇), 5.23 (dt, ³J_{H₁-H₂}= 8.3 Hz, ³J_{H₁-F}= 20.7 Hz, 1H, H₁), 7.36-7.43 (m, 6H, H_{Ar}), 7.65-7.66 (m, 4H, H_{Ar}).

¹⁹F NMR (282.5 MHz, CDCl₃): δ -111.5 (q_{app}).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ 19.2 (C₄), 26.9 (C₅), 25.5 (d, ³J_{C₂-F}= 8.7 Hz, C₂), 57.6 (d, ²J_{C₇-F}= 31.8 Hz, C₇), 63.3 (d, ⁴J_{C₃-F}= 3.3 Hz, C₃), 105.6 (d, ²J_{C₁-F}= 21.4 Hz, C₁), 127.8 (CAr), 129.9 (CAr), 133.4 (CAr), 135.7 (CAr), 159.4 (d, ¹J_{C₆-F}= 249.0 Hz, C₆).

✓ **Compound 12 : 5-{tert-butyl(diphenyl)silyl}oxy-2-fluoro-2-pentalal**



Mw = 356.51 g.mol⁻¹

C₂₁H₂₅FO₂Si

Yield = 97 % (Z/E)

R_f = 0.20 (Cyclohexane/EtOAc: 90/10)

Yellow oil

To a solution of mixture of alcohol **11** (3.08 g, 8.61 mmol, 1 eq.) in EtOAc (60 mL) was added IBX (7.23 g, 25.83 mmol, 3 eq.). The reaction mixture was heated to reflux for 6 h, filtered through a pad of celite® and then concentrated under reduced pressure affording **12** (2.95 g, 97 %) as a yellow oil

• **(Z)-12 diastereomer**

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.06 (s, 9H, H₅), 2.56-2.63 (m, 2H, H₂), 3.82 (t, ³J_{H3-H2} = 6.2 Hz, 2H, H₃), 6.02 (dt, ³J_{H1-H2} = 7.6 Hz, ³J_{H1-F} = 32.5 Hz, 1H, H₁), 7.37-7.47 (m, 6H, H_{Ar}), 7.63-7.67 (m, 4H, H_{Ar}), 9.18 (d, ³J_{H7-F} = 18.4 Hz, 1H, H₇).

¹⁹F NMR (282.5 MHz, CDCl₃): δ -132.9 (dd, ³J_{F-H1} = 33.0 Hz, ³J_{F-H7} = 18.4 Hz).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ 18.2 (C4), 25.8 (C5), 27.2 (d, ³J_{C2-F} = 2.3 Hz, C2), 60.7 (C3), 105.6 (d, ²J_{C1-F} = 21.2 Hz, C1), 126.7 (CAr), 128.8 (CAr), 132.8 (CAr), 134.5 (CAr), 155.9 (d, ¹J_{C6-F} = 262.0 Hz, C6), 182.5 (d, ²J_{C7-F} = 25.2 Hz, C7).

MS: [M⁺-tBu] = 299.1.

IR (neat, cm⁻¹): 2957, 2930, 2857, 1703, 1472, 1428, 1361, 1112, 938, 702, 613, 506.

Anal. Calcd for C₂₁H₂₅FO₂Si: C, 70.75; H, 7.07. Found: C, 70.59; H, 7.16.

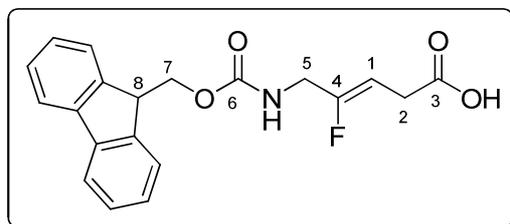
• **(E)-12 diastereomer**

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.05 (s, 9H, H₅), 2.65-2.72 (m, 2H, H₂), 3.78 (t, ³J_{H3-H2} = 6.0 Hz, 2H, H₃), 6.24 (q, ³J_{H1-H2} = 8.8 Hz, ³J_{H1-F} = 17.9 Hz, 1H, H₁), 7.37-7.47 (m, 6H, H_{Ar}), 7.63-7.67 (m, 4H, H_{Ar}), 9.68 (d, ³J_{H7-F} = 16.6 Hz, 1H, H₇).

¹⁹F NMR (282.5 MHz, CDCl₃): δ -126.6 (t_{app}).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ 18.4 (C4), 26.0 (C5), 27.5 (d, ³J_{C2-F} = 2.3 Hz, C2), 61 (C3), 105.8 (d, ²J_{C1-F} = 21.2 Hz, C1), 126.9 (CAr), 130.0 (CAr), 133.1 (CAr), 134.8 (CAr), 156.1 (d, ¹J_{C6-F} = 262.0 Hz, C6), 181.4 (d, ²J_{C7-F} = 25.2 Hz, C7).

✓ **Compound (Z)-33: (Z)-5-[(9H-fluoren-9-ylmethoxy)carbonyl]amino}-4-fluoro-3-pentenoic acid**



Mw = 355.36 g.mol⁻¹

C₂₀H₁₈FNO₄

Yield = 50 %

Mp = 144°C

White solid

To a solution of **(Z)-39** (497.1 mg, 1.45 mmol, 1 eq.) in acetone (10 mL/mmol of alcohol) at 0°C was added Jones' reagent (2.74 N, 3 eq.). The reaction mixture was stirred at 0°C for 1h, and then *iso*-propyl alcohol was added (10 eq.) and water (13 mL/mmol of alcohol). The mixture was extracted with AcOEt and the combined organic layers were washed with a saturated aqueous solution of NaCl, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure.

The crude mixture was purified by column chromatography (PE/EtOAc: 60/40→30/70 with 0.1 % of acetic acid), affording **(Z)-33** as a white solid (258.7 mg, 50 %).

¹H NMR (300 MHz, (CD₃)₂CO): δ 3.13 (d, ³J_{H2-H1} = 7.0 Hz, 2H, H₂), 3.92 (dd, ³J_{H5-F} = 12.4 Hz, ³J_{H5-NH} = 6.0 Hz, 2H, H₅), 4.23 (t, ³J_{H8-H7} = 7.0 Hz, 1H, H₈), 4.36 (d, ³J_{H7-H8} = 7.0 Hz, 2H, H₇), 5.07 (dt, ³J_{H1-H2} = 7.1 Hz, ³J_{H1-F} = 36.5 Hz, 1H, H₁), 5.09 (br t, 1H, NH), 7.30-7.35 (m, 2H, H_{Ar}), 7.39-7.44 (m, 2H, H_{Ar}), 7.71 (d, ³J_{HAr-HAr} = 7.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.66 (d, ³J_{HAr-HAr} = 7.3 Hz, 2H, H_{Ar}).

¹⁹F NMR (282.5 MHz, (CD₃)₂CO): δ -114.6 (dt, ³J_{F-H5} = 12.4 Hz, ³J_{F-H3} = 37.1 Hz).

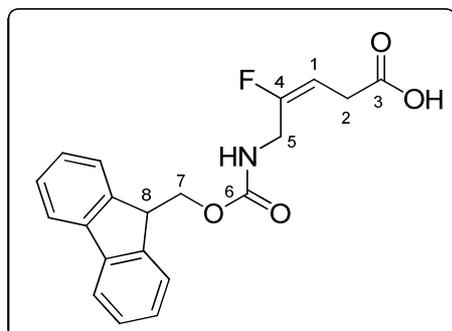
¹³C NMR (75.4 MHz, (CD₃)₂CO): δ 29.2 (d, ³J_{C2-F} = 5.5 Hz, C2), 41.7 (d, ²J_{C5-F} = 32.9 Hz, C5), 47.9 (C8), 67.1 (C7), 100.3 (d, ²J_{C1-F} = 12.1 Hz, C1), 120.7 (CAr), 126.0 (CAr), 127.9 (CAr), 128.5 (CAr), 142.1 (CAr), 145.0 (CAr), 157.1 (C6), 158.5 (d, ¹J_{C4-F} = 256.6 Hz, C4), 172.1 (d, ⁴J_{C3-F} = 1.6 Hz, C3).

MS: [M+H₂O] = 378.13.

IR (KBr, cm⁻¹): 3330, 3018, 1692, 1542, 1451, 1318, 1265, 1224, 1142, 1048, 963, 758, 735.

Anal. Calcd for C₂₀H₁₈FNO₄: C, 67.60; H, 5.11; N, 3.94 Found: C, 67.50; H, 5.02; N, 3.91.

✓ **Compound (E)-33: (E)-5-[[[9H-fluoren-9-ylmethoxy]carbonyl]amino]-4-fluoro-3-pentenoic acid**



Mw = 355.36 g.mol⁻¹

C₂₀H₁₈FNO₄

Yield = 50 %

Mp = 124°C

White solid

To a solution of **(E)-39** (240.2 mg, 0.703 mmol, 1 eq.) in acetone (10 mL/mmol of alcohol) at 0°C was added Jones' reagent (2.74 N, 3 eq.). The reaction mixture was stirred at 0°C for 2h30 and then quenched with *iso*-propyl alcohol (10 eq.) and water (13 mL/mmol of alcohol). The mixture was extracted with AcOEt and the combined organic layers were washed with a saturated aqueous NaCl, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure.

The crude mixture was purified by column chromatography (PE/EtOAc: 70/30→50/50 with 0.1 % of Acetic acid), affording **(E)-33** as a white solid (125.1 mg, 50 %).

¹H NMR (300 MHz, (CD₃)₂CO): δ 3.08 (m, 2H, H₂), 3.79-3.87 (m, 2H, H₅), 4.02-4.10 (m, 1H, H₈), 4.31-4.40 (m, 2H, H₇), 4.83-4.95 (m, 1H, H₁), 5.23 (br t, 1H, NH), 7.20-7.29 (m, 4H, H_{Ar}), 7.46-7.47 (m, 2H, H_{Ar}), 7.64-7.66 (m, 2H, H_{Ar}).

¹⁹F NMR (282.5 MHz, (CD₃)₂CO): δ -107.4 (q_{app}).

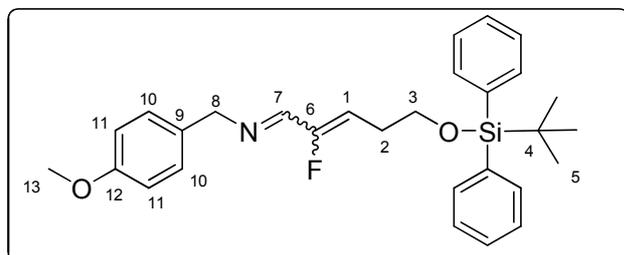
¹³C NMR (75.4 MHz, (CD₃)₂CO): δ 29.3 (d, ³J_{C2-F} = 5.5 Hz, C2), 38.1 (d, ²J_{C5-F} = 29.1 Hz, C5), 47.1 (C8), 67.2 (C7), 101.5 (d, ²J_{C1-F} = 25.8 Hz, C1), 120.1 (CAr), 125.1 (CAr), 127.2 (CAr), 127.8 (CAr), 141.3 (CAr), 143.7 (CAr), 156.6 (C6), 158.7 (d, ¹J_{C4-F} = 254.2 Hz, C4), 176.1 (d, ⁴J_{C3-F} = 1.6 Hz, C3).

MS: [M+H₂O] = 378.13.

IR (KBr, cm⁻¹): 3330, 3018, 1692, 1542, 1451, 1318, 1265, 1224, 1142, 1048, 963, 758, 735.

Anal. Calcd for C₂₀H₁₈FNO₄: C, 67.60; H, 5.11; N, 3.94 Found: C, 67.35; H, 4.78; N, 3.90.

✓ **Compound 34:** ***N*-((*E*,*Z*)-5-[[*tert*-butyl(diphenyl)silyl]oxy]-2-fluoro-2-pentenylidene)(4-methoxyphenyl)methanamine**

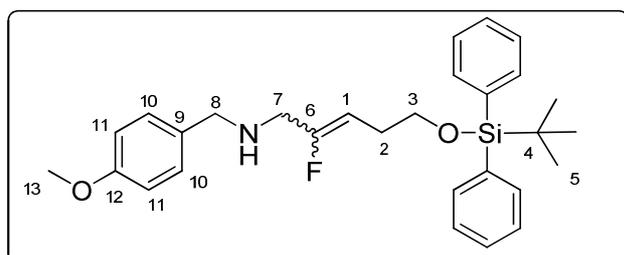


Mw = 475.67 g.mol⁻¹

C₂₉H₃₄FNO₂Si

To a solution of *p*-methoxybenzylamine (217.2 μL, 1.66 mmol, 1.2 eq.) and MgSO₄ (250.2 mg, 2.07 mmol, 1.5 eq.) in dry THF (6 mL) was added **11** dissolved in THF (2 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature overnight and filtered through a pad of celite® and concentrated under reduced pressure to afford **34**.

✓ **Compound 35:** ***5*-[[*tert*-butyl(diphenyl)silyl]oxy]-2-fluoro-*N*-(4-methoxybenzyl)-2-penten-1-amine**



Mw = 477.69 g.mol⁻¹

C₂₉H₃₆FNO₂Si

Yield = 53 % (*Z/E*)

R_f = 0.41 (PE/EtOAc: 80/20)

Yellow oil

To a solution of **34** (56.6 mg, 0.12 mmol, 1 eq.) in dry MeOH (500 μL) at room temperature was added NaBH₄ (5 mg, 0.13 mmol, 1.1 eq.). The reaction mixture was stirred for 40 min and then concentrated under reduced pressure. The reaction mixture was extracted with DCM and the combined organic layers were washed with a saturated aqueous solution of NaCl, dried over Na₂SO₄, filtered and then concentrated under reduced pressure.

The crude mixture was purified by chromatography on silica gel (Eluent: PE/EtOAc: 90/10→80/20) to afford **35** as a colorless oil (29.3 mg, 53 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.94 (s, 9H, H₅), 2.02-2.31 (m, 2H, H₂), 3.15 (d, ³J_{H7-F} = 16.2 Hz, 2H, H₇), 3.49-3.61 (m, 4H, H₃, H₁₁), 3.65 (s, 3H, H₁₃), 4.59-5.19 (m, 1H, H₁), 6.73 (d, ³J_{H11-H10} = 6.7 Hz, 2H, H₁₁), 7.10 (d, ³J_{H10-H11} = 8.7 Hz, 2H, H₁₀), 7.11-7.27 (m, 6H, H_{Ar}), 7.52-7.63 (m, 4H, H_{Ar}).

¹⁹F NMR (282.5 MHz, CDCl₃): δ - 109.2 (t_{app})
δ - 115.8 (dt, ³J_{F-H9} = 16.9 Hz, ³J_{F-H1} = 36.7 Hz).

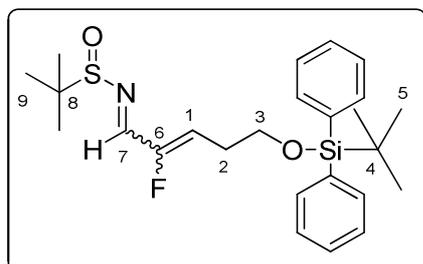
¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ 19.2 (C₄), 26.8 (C₅), 44.7 (²J_{C7-F} = 28.6 Hz, C₇), 49.0 (²J_{C2-F} = 29.0 Hz, C₂), 51.7 (C₃), 55.1 (C₁₃), 63.4 (C₈), 104.9 (d, ²J_{C1Z-F} = 14.2 Hz, C_{1Z}), 105.1 (d, ²J_{C1E-F} = 21.9 Hz, C_{1E}).

Hz, C_{1E}), 113.7 (C₁₁), 127.1 (C_{Ar}), 129.4 (C₁₁), 129.44 (C₁₃), 135.6 (C_{Ar}), 157.8 (d, ¹J_{C1Z-F}= 254.8 Hz, C_{1Z}), 158.3 (d, ¹J_{C1E-F}= 248.8 Hz, C_{1E}), 158.7 (C₁₂).

MS: [M+H⁺]= 478.20.

Anal. Calcd for C₂₉H₃₆FNO₂Si: C, 72.92; H, 7.60; N, 2.93; **Found:** C, 72.97; H, 7.65; N, 2.94.

✓ **Compound 36: 5-[[*tert*-butyl(diphenyl)silyl]oxy]-2-fluoro-2-pentenylidene)-2-methyl-2-propanesulfonamide**



Mw = 459.69 g.mol⁻¹
 C₂₅H₃₄FNO₂SSi
 Yield = 89 % (Z/E)
 R_f(E) = 0.21 (Cyclohexane/EtOAc: 90/10)
 R_f(Z) = 0.23 (Cyclohexane/EtOAc: 90/10)
 Yellow oil

A solution of Ti(OEt)₄ (2.14 mL, 10.2 mmol, 2.5 eq.) and **11** (1.45 g, 4.08 mmol, 1 eq.) in dry THF (60 mL) was prepared under argon. Then, *tert*-butylsulfonamide (1.23 g, 10.2 mmol, 2.5 eq.) was added and the mixture was heated to reflux for 1h15. Once cooled, the mixture was poured into an equal volume of brine with rapidly stirring. The resulting suspension was filtered through a plug of celite® and the filter cake was washed with EtOAc. The brine layer was extracted once with EtOAc. The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure.

The two diastereomers were separated by chromatography on silica gel (Eluent: PE/EtOAc: 95/5 (1CV); 95:/5→62/38 (20 CV)) to afford (**Z**)-**36** and (**E**)-**36** as yellow oils (1.67 g, 89 %).

• **(Z)-36 diastereomer**

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.05 (s, 9H, H₅), 1.23 (s, 9H, H₉), 2.53-2.61 (m, 2H, H₂), 3.78 (t, ³J_{H3-H2}= 5.6 Hz, 2H, H₃), 5.73 (dt, ³J_{H1-H2}= 7.5 Hz, ³J_{H1-F}= 33.2 Hz, 1H, H₁), 7.35-7.46 (m, 6H, H_{Ar}), 7.63-7.66 (m, 4H, H_{Ar}), 7.95 (d, ³J_{H7-F}= 19.6 Hz, 1H, H₇).

¹⁹F NMR (282.5 MHz, CDCl₃): δ -126.6 (dd, ³J_{F-H7}= 19.6 Hz, ³J_{F-H1}= 33.2 Hz).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ 19.3 (C₄), 22.5 (C₉), 26.8 (C₅), 28.4 (d, ³J_{C2-F}= 2.2 Hz, C₂), 58.0 (C₈), 62.1 (d, ⁴J_{C3-F}= 1.6 Hz, C₃), 123.3 (d, ²J_{C1-F}= 13.2 Hz, C₁), 127.8 (C_{Ar}), 129.9 (C_{Ar}), 133.5 (C_{Ar}), 135.6 (C_{Ar}), 155.1 (d, ²J_{C7-F}= 21.4 Hz, C₇), 155.7 (d, ¹J_{C6-F}= 254.4 Hz, C₆).

MS: [M+H⁺]= 460.33.

IR (neat, cm⁻¹): 2959, 2858, 1664, 1592, 1473, 1428, 1363, 1186, 1111, 1088, 823, 702, 613, 504.

Anal. Calcd for C₂₅H₃₄FNO₂SSi: C, 65.32; H, 7.45; N, 3.05; S, 6.98. **Found:** C, 65.36; H, 7.47; N, 3.03; S, 6.94.

• **(E)-36 diastereomer**

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.04 (s, 9H, H₅), 1.24 (s, 9H, H₉), 2.56-2.63 (m, 2H, H₂), 3.74 (t, ³J_{H3-H2}=6.4 Hz, 2H, H₃), 6.01 (dt, ³J_{H1-H2}= 8.5 Hz, ³J_{H1-F}= 18.5 Hz, 1H, H₁), 7.36-7.44 (m, 6H, H_{Ar}), 7.63-7.65 (m, 4H, H_{Ar}), 8.37 (d, ³J_{H7-F}= 19.9 Hz, 1H, H₇).

¹⁹F NMR (282.5 MHz, CDCl₃): δ -120.1 (t_{app}).

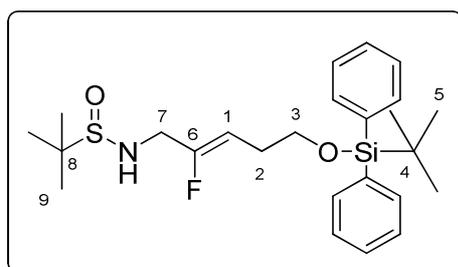
¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ 19.2 (C₄), 22.5 (C₉), 26.8 (C₅), 28.6 (d, ³J_{C2-F}= 6.6 Hz, C₂), 58.0 (C₈), 62.4 (d, ⁴J_{C3-F}= 2.7 Hz, C₃), 120.7 (d, ²J_{C1-F}= 20.3 Hz, C₁), 127.8 (CAr), 129.8 (CAr), 133.2 (CAr), 135.5 (CAr), 151.7 (d, ²J_{C7-F}= 21.9 Hz, C₇), 154.6 (d, ¹J_{C6-F}= 246.8 Hz, C₆).

MS: [M+H]= 460.33.

IR (neat, cm⁻¹): 2932, 2959, 2858, 1664, 1592, 1473, 1428, 1363, 1186, 1111.3, 1088, 823, 702, 613, 504.

Anal. Calcd for C₂₅H₃₄FNO₂SSi: C, 65.32; H, 7.45; N, 3.05; S, 6.98. **Found:** C, 65.35; H, 7.44; N, 3.02; S, 6.92.

✓ **Compound (Z)-37: 5-[[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy]-2-fluoro-2-pentenyl)-2-methyl-2-propanesulfonamide**



Mw = 461.71 g.mol⁻¹
 C₂₅H₃₆FNO₂SSi
 Yield = 91 %
 R_f(Z) = 0.25 (PE/AcOEt: 70/30)
 Colorless oil

To a solution of **(Z)-36** (2.32 g, 5.05 mmol, 1 eq.) in dry THF (60 mL) at 0°C was added NaBH₄ (286.4 mg, 7.57 mmol, 1.5 eq.). The reaction mixture was stirred for 2h30 and then slowly quenched with a saturated aqueous solution of NH₄Cl. The reaction mixture was extracted with EtOAc, and the combined organic layers were washed with a saturated aqueous solution of NaCl, dried over Na₂SO₄, filtered and then concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by chromatography on silica gel (Eluent: PE/EtOAc: 60/40) to afford **(Z)-37** as a colorless oil (2.12 g, 91 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.05 (s, 9H, H₅), 1.21 (s, 9H, H₉), 2.32-2.39 (m, 2H, H₂), 3.46 (t, ³J_{NH-H7}= 6.4 Hz, 1H, NH), 3.68 (t, ³J_{H3-H2}= 6.4 Hz, 2H, H₃), 3.72-3.88 (m, 2H, H₇), 4.90 (dt, ³J_{H1-H2}= 7.3 Hz, ³J_{H1-F}= 36.5 Hz, 1H, H₁), 7.34-7.45 (m, 6H, H_{Ar}), 7.62-7.65 (m, 4H, H_{Ar}).

^{19}F NMR (282.5 MHz, CDCl_3): δ -116.3 (dt, $^3J_{\text{F-H}7} = 14.4$ Hz, $^3J_{\text{F-H}1} = 36.5$ Hz).

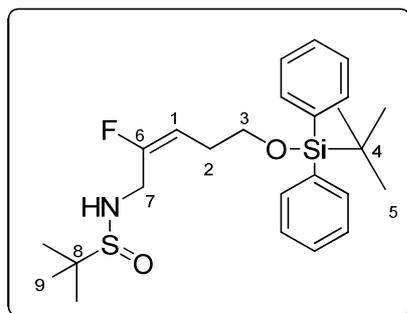
^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3): δ 19.2 (C4), 22.5 (C9), 26.8 (C5), 27.1 (d, $^3J_{\text{C}2-\text{F}} = 3.8$ Hz, C2), 46.2 (d, $^2J_{\text{C}7-\text{F}} = 31.2$ Hz, C7), 56.1 (C8), 62.9 (d, $^4J_{\text{C}3-\text{F}} = 1.6$ Hz, C3), 105.2 (d, $^2J_{\text{C}1-\text{F}} = 13.2$ Hz, C1), 127.7 (CAr), 129.7 (CAr), 133.8 (CAr), 135.5 (CAr), 156.5 (d, $^1J_{\text{C}6-\text{F}} = 255.0$ Hz, C6).

MS: $[\text{M}+\text{H}^+] = 462.13$.

IR (neat, cm^{-1}): 3201, 2958, 2930, 2858, 1712, 1473, 1428, 1390, 1363, 1117, 1058, 823, 702.

Anal. Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{FNO}_2\text{SSi}$: C, 65.03; H, 7.86; N, 3.03; S, 6.94. Found: C, 65.30; H, 7.41; N, 3.02; S, 6.91.

✓ **Compound (E)-37: 5-[[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy]-2-fluoro-2-pentenyl)-2-methyl-2-propanesulfonamide**



Mw = 461.71 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{FNO}_2\text{SSi}$
 Yield = 84 %
 $R_f(E) = 0.32$ (PE/AcOEt: 70/30)
 Colorless oil

To a solution of (**E**)-**36** (963.8 mg, 2.096 mmol, 1 eq.) in dry THF (62 mL) at 0°C was added NaBH_4 (118.9 mg, 3.14 mmol, 1.5 eq.). The reaction mixture was stirred for 2h and then slowly quenched with a saturated aqueous solution of NH_4Cl . The reaction mixture was extracted with EtOAc, and the combined organic layers were washed with a saturated aqueous solution of NaCl , dried over Na_2SO_4 , filtered and then concentrated under reduced pressure.

The crude mixture was purified by chromatography on silica gel (Eluent: PE/EtOAc: 65/35) to afford (**E**)-**37** as a colorless oil (811.6 mg, 84 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.04 (s, 9H, H_5), 1.19 (s, 9H, H_9), 2.21-2.28 (m, 2H, H_2), 3.33 (t, $^3J_{\text{NH-H}7} = 5.7$ Hz, 1H, NH), 3.64 (t, $^3J_{\text{H}3-\text{H}2} = 6.4$ Hz, 2H, H_3), 3.70-3.91 (m, 2H, H_7), 5.22 (dt, $^3J_{\text{H}1-\text{H}2} = 8.3$ Hz, $^3J_{\text{H}1-\text{F}} = 20.3$ Hz, 1H, H_1), 7.35-7.43 (m, 6H, H_{Ar}), 7.63-7.66 (m, 4H, H_{Ar}).

^{19}F NMR (282.5 MHz, CDCl_3): δ -109.5 (q_{app}).

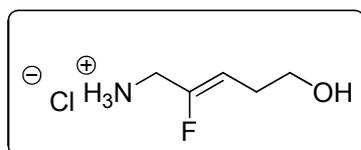
^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3): δ 19.2 (C4), 22.5 (C9), 26.8 (C5), 28.8 (d, $^3J_{\text{C}2-\text{F}} = 8.2$ Hz, C2), 42.0 (d, $^2J_{\text{C}7-\text{F}} = 29.1$ Hz, C7), 56.1 (C8), 63.2 (d, $^4J_{\text{C}3-\text{F}} = 2.7$ Hz, C3), 106.1 (d, $^2J_{\text{C}1-\text{F}} = 20.8$ Hz, C1), 127.7 (CAr), 129.7 (CAr), 133.5 (CAr), 135.5 (CAr), 157.0 (d, $^1J_{\text{C}6-\text{F}} = 248.4$ Hz, C6).

MS: $[M^{+o}] = 461.93$.

IR (neat, cm^{-1}): 3201, 3071, 2957, 2930, 2858, 1702, 1473, 1427, 1390, 1363, 1155, 1117, 823, 738, 702.

Anal. Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{FNO}_2\text{SSi}$: C, 65.03; H, 7.86; N, 3.03; S, 6.94. **Found:** C, 65.29; H, 7.38; N, 3.04; 6.92.

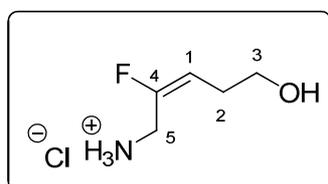
✓ **Compound (Z)-38: (Z)-2-fluoro-5-hydroxy-2-penten-1-ammonium chloride**



Mw = 155.60 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{ClFNO}$

To a solution of **(Z)-37** (1.73 g, 3.74 mmol, 1 eq.) in dry MeOH (18 mL) was added 4 M HCl in dioxane (1.9 mL, 7.49 mmol 2 eq.). The mixture was stirred at room temperature for 50 min and then concentrated under reduced pressure to near dryness. The crude mixture of **(Z)-38** was used in the next step without further purification.

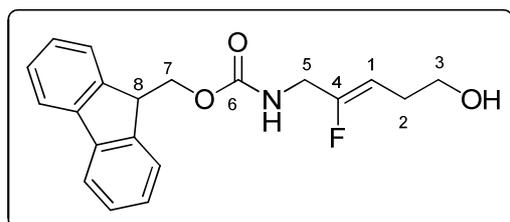
✓ **Compound (E)-38: (E)-2-fluoro-5-hydroxy-2-penten-1-ammonium chloride**



Mw = 155.60 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{ClFNO}$

To a solution of **(E)-37** (693 mg, 1.50 mmol, 1 eq.) in dry MeOH (7 mL) was added 4 M HCl in dioxane (750 μL , 3.00 mmol 2 eq.). The mixture was stirred at room temperature for 1h and then concentrated under reduced pressure to near dryness. The crude mixture of **(E)-38** was used in the next step without further purification.

✓ **Compound (Z)-39: 9H-fluoren-9-ylmethyl (Z)-2-fluoro-5-hydroxy-2-pentenylcarbamate**



Mw = 341.38 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{FNO}_3$
 Yield = 72 %
 $R_{f(Z)} = 0.22$ (PE/AcOEt: 50/50)
 Mp = 112°C
 White solid

To a solution of amine hydrochloride derivative (**Z**)-**38** (583 mg, 3.74 mmol, 1 eq.) in dioxane (4 mL/mmol of amine hydrochloride) and water (4 mL/mmol of amine hydrochloride) was added NaHCO₃ (944 mg, 11.24 mmol, 3eq.) at 0°C, followed by Fmoc-Osu (1.51 g, 4.49 mmol, 1.2 eq.). The reaction mixture was stirred at 0°C for 2h30, then poured into ice cold HCl (1N, 8 mL/mmol of amine hydrochloride) and extracted with AcOEt. The combined organic layers were washed with a saturated aqueous solution of NaCl, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure.

The crude mixture was purified by column chromatography (PE/EtOAc: 70/30→45/55), affording (**Z**)-**39** as a white solid (920 mg, 72 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 2.32-2.38 (m, 2H, H₂), 3.64 (t, ³J_{H3-H2} = 6.2 Hz, 2H, H₃), 3.88 (dd, ³J_{H5-F} = 14.3 Hz, ³J_{H5-NH} = 5.8 Hz, 2H, H₅), 4.21 (t, ³J_{H8-H7} = 6.8 Hz, 2H, H₈), 4.43 (d, ³J_{H7-H8} = 7.0 Hz, 2H, H₇), 4.89 (dt, ³J_{H1-H2} = 7.5 Hz, ³J_{H1-F} = 36.5 Hz, 1H, H₁), 5.09 (br t, 1H, NH), 7.29-7.34 (m, 2H, H_{Ar}), 7.38-7.43 (m, 2H, H_{Ar}), 7.67 (d, ³J_{HAr-HAr} = 7.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.76 (d, ³J_{HAr-HAr} = 7.3 Hz, 2H, H_{Ar}).

¹⁹F NMR (282.5 MHz, CDCl₃): δ -116.5 (dt, ³J_{F-H5} = 14.5 Hz, ³J_{F-H3} = 36.1 Hz).

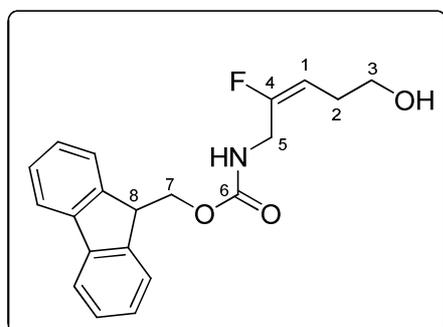
¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ 27.11 (d, ³J_{C2-F} = 3.8 Hz, C2), 41.7 (d, ²J_{C5-F} = 32.9 Hz, C5), 47.1 (C8), 61.5 (d, ⁴J_{C3-F} = 2.2 Hz, C3), 66.8 (C7), 104.0 (d, ²J_{C1-F} = 13.7 Hz, C1), 120.0 (CAr), 125.0 (CAr), 127.1 (CAr), 127.7 (CAr), 141.3 (CAr), 143.8 (CAr), 156.5 (C6), 156.6 (d, ¹J_{C4-F} = 255.0 Hz, C4).

MS: [M+H₂O] = 359.13.

IR (KBr, cm⁻¹): 3339, 2952, 1702, 1676, 1542, 1450, 1307, 1273, 1044, 983, 757, 734, 642, 620.

Anal. Calcd for C₂₀H₂₀FNO₃: C, 70.37; H, 5.91; N, 4.10 Found: C, 70.49; H, 6.01; N, 4.12.

✓ Compound (E)-39: 9H-fluoren-9-ylmethyl (E)-2-fluoro-5-hydroxy-2-pentenylcarbamate



Mw = 341.38 g.mol⁻¹
 C₂₀H₂₀FNO₃
 Yield = 70 %
 R_f(E) = 0.31 (PE/AcOEt: 50/50)
 Mp = 92°C
 White solid

To a solution of amine hydrochloride derivative (**E**)-**38** (233.6 mg, 1.50 mmol, 1 eq.) in dioxane (4 mL/mmol of amine hydrochloride) and water (4 mL/mmol of amine

hydrochloride) was added NaHCO₃ (378.4 mg, 3.0 mmol, 3eq.) at 0°C, followed by Fmoc-Osu (607.8 mg, 1.80 mmol, 1.2 eq.). The reaction mixture was stirred at 0°C for 2h30, then poured into ice cold HCl (1N, 8 mL/mmol of amine hydrochloride) and extracted with AcOEt. The combined organic layers were washed with saturated aqueous NaCl, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure.

The crude mixture was purified by column chromatography (PE/EtOAc: 75/25→55/45), affording (**E**)-**39** as a white solid (359.5 mg, 70 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 2.27-2.33 (m, 2H, H₂), 3.62 (t, ³J_{H3-H2}= 6.2 Hz, 2H, H₃), 3.92 (dd, ³J_{H5-F}= 20.7 Hz, ³J_{H5-NH}= 6.0 Hz, 2H, H₅), 4.19 (t, ³J_{H8-H7}= 6.8 Hz, 2H, H₈), 4.43 (d, ³J_{H7-H8}= 7.0 Hz, 2H, H₇), 5.20 (dt, ³J_{H1-H2}= 8.3 Hz, ³J_{H1-F}= 20.5 Hz, 1H, H₁), 5.57 (br t, 1H, NH), 7.27-7.33 (m, 2H, H_{Ar}), 7.37-7.42 (m, 2H, H_{Ar}), 7.57 (d, ³J_{HAr-HAr}= 7.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.75 (d, ³J_{HAr-HAr}= 7.5 Hz, 2H, H_{Ar}).

¹⁹F NMR (282.5 MHz, CDCl₃): δ -109.5 (q_{app}).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ 28.75 (d, ³J_{C2-F}= 8.2 Hz, C2), 38.0 (d, ²J_{C5-F}= 29.1 Hz, C5), 47.1 (C8), 61.5 (d, ⁴J_{C3-F}= 2.7 Hz, C3), 67.1 (C7), 106.0 (d, ²J_{C1-F}= 20.8 Hz, C1), 120.0 (CAr), 125.1 (CAr), 127.1 (CAr), 127.8 (CAr), 141.3 (CAr), 143.8 (CAr), 156.7 (C6), 156.9 (d, ¹J_{C4-F}= 248.4 Hz, C4).

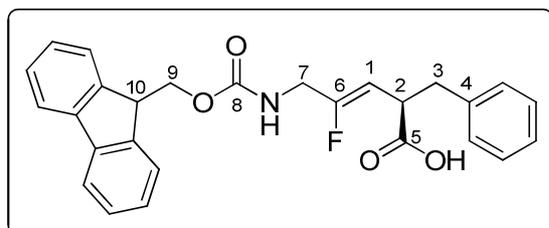
MS: [M+H₂O]= 359.00.

IR (KBr, cm⁻¹): 3338, 2951, 1697, 1675, 1536, 1451, 1282, 1255, 1142, 1047, 985, 757, 732, 620.

Anal. Calcd for C₂₀H₂₀FNO₃: C, 70.37; H, 5.91; N, 4.10 **Found:** C, 70.47; H, 5.99; N, 4.12.

VI.3.2 Synthesis of Fmoc-Gly-Ψ[CF=CH]-Phe

- ✓ **Compound (Z)-40: (2S,3Z)-2-benzyl-5-[(9H-fluoren-9-ylmethoxy)carbonyl]amino}-4-fluoro-3-pentenoic acid**



Mw = 445.48 g.mol⁻¹

C₂₇H₂₄FNO₄

Yield = 80 %

White solid

To a solution of (**Z**)-**53** (240.3 mg, 0.55 mmol, 1 eq.) in acetone (10 mL/mmol of alcohol) at 0°C was added Jones' reagent (2.74 N, 3 eq.). The reaction mixture was stirred at 0°C for 1h and then quenched with *iso*-propyl alcohol (10 eq.) and water (13 mL/mmol of alcohol). The mixture was extracted with AcOEt and the combined organic layers were washed with a

saturated aqueous solution of NaCl, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure.

The crude mixture was purified by column chromatography on silica gel (PE/EtOAc: 80/20→70/30 then 50/50) with 0.1 % of acetic acid), affording **(Z)-40** as a white solid (192.2 mg, 80 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 2.85-3.22 (m, 2H, H₃), 3.73-3.89 (m, 3H, H₂, H₇), 4.25 (t, ³J_{H10-H9}= 6.4 Hz, 1H, H₁₀), 4.48 (d, ³J_{H9-H10}= 6.2 Hz, 2H, H₉), 4.99 (³J_{H1-H2}= 9.6 Hz, ³J_{H1-F}= 35.2 Hz, 1H, H₁), 5.11 (br s, 1H, NH), 7.23-7.48 (m, 9H, H_{Ar}), 7.63 (d, ³J_{HAr-HAr}= 7.1 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.82 (d, ³J_{HAr-HAr}= 7.6 Hz, 2H, H_{Ar}).

¹⁹F NMR (282.5 MHz, CDCl₃): δ -113.5 (dt, ³J_{F-H7}= 13.4 Hz, ³J_{F-H1}= 35.1 Hz).

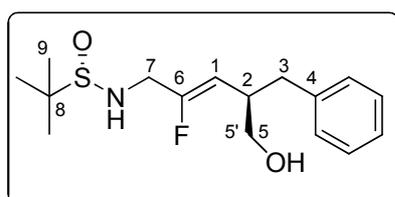
¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ 38.4 (C3), 41.2 (d, ²J_{C7-F}= 31.8 Hz, C7), 42.5 (C2), 47.1 (C10), 67.0 (C9), 104.7 (d, ²J_{C1-F}= 12.1 Hz, C1), 120.1 (CAr), 125.0 (CAr), 126.7 (CAr), 127.1 (CAr), 127.8 (CAr), 128.4 (CAr), 129.1 (CAr), 137.9 (C4), 141.3 (CAr), 143.8 (CAr), 156.3 (C8), 156.8 (d, ¹J_{C6-F}= 259.4 Hz, C6), 178.0 (C5).

MS: [2M+H⁺]= 891.00.

IR (KBr, cm⁻¹): 3320, 3066, 3028, 2941, 1708, 1522, 1450, 1251, 1162, 760, 739, 699.

Anal. Calcd for C₂₇H₂₆FNO₄: C, 72.80; H, 5.43; N, 3.14 **Found:** C, 72.92; H, 5.52; N, 3.17.

✓ **Compound (Z)-41: N-[(Z,4S)-4-benzyl-2-fluoro-5-hydroxy-2-pentenyl]-2-methyl-2-propanesulfinamide (S)**



Mw = 313.43 g.mol⁻¹
C₁₆H₂₄FNO₂S
Yield = 58 %
R_f = 0.18 (DCM/MeOH: 98/2)
Colorless oil

To a solution of amine **(Z)-50** (336.5 mg, 0.83 mmol, 1 eq.) in dry DCM (10 mL) was slowly added at -78°C, BCl₃ (4.2 mL of a 1 M solution in DCM, 28.5 mmol, 5 eq.). The reaction mixture was stirred at -78°C for 10 min and then quenched with a saturated aqueous solution of NaHCO₃. The mixture was extracted with DCM, and the combined organic layers were washed with a saturated aqueous solution of NaHCO₃, with H₂O and then dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure.

The crude mixture was purified by column chromatography on silica gel (DCM/MeOH: 98.5/1.5→80/20), affording **(Z)-41** as a colorless oil (156.3 mg, 58 %).

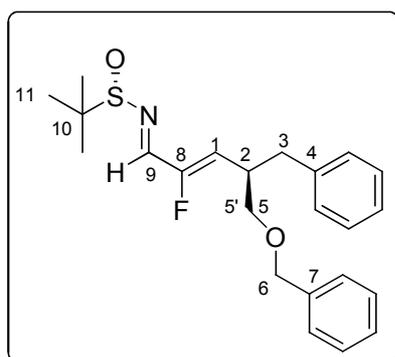
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.21 (s, 9H, H_9), 2.61 (dd, $^2J_{\text{H}_3-\text{H}_3'} = 8.3$ Hz, $^3J_{\text{H}_3-\text{H}_2} = 13.7$ Hz, 1H, H_3), 2.84 (dd, $^2J_{\text{H}_3'-\text{H}_3} = 8.3$ Hz, $^3J_{\text{H}_3'-\text{H}_2} = 13.7$ Hz, 1H, H_3'), 2.99-3.06 (m, 1H, H_2), 3.48-3.75 (m, 5H, H_7 , H_3 , NH), 4.78 (dd, $^3J_{\text{H}_1-\text{H}_2} = 9.8$ Hz, $^3J_{\text{H}_1-\text{F}} = 37.1$ Hz, 1H, H_1), 7.10-7.31 (m, 5H, H_{Ar}).

$^{19}\text{F NMR}$ (282.5 MHz, CDCl_3): δ -113.3 (dt, $^3J_{\text{F}-\text{H}_7} = 14.5$ Hz, $^3J_{\text{F}-\text{H}_1} = 37.1$ Hz).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3): δ 22.6 (C9), 37.5 (d, $^4J_{\text{C}_3-\text{F}} = 1.6$ Hz, C3), 39.3 (d, $^3J_{\text{C}_2-\text{F}} = 1.1$ Hz, C2), 46.5 (d, $^2J_{\text{C}_7-\text{F}} = 31.8$ Hz, C7), 56.4 (C8), 65.1 (d, $^4J_{\text{C}_5-\text{F}} = 1.6$ Hz, C5), 109.4 (d, $^2J_{\text{C}_1-\text{F}} = 12.6$ Hz, C1), 126.2 (CAr), 128.3 (CAr), 129.2 (CAr), 139.6 (C4), 157.3 (d, $^1J_{\text{C}_6-\text{F}} = 257.2$ Hz, C6).

Anal. Cald for $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{FNO}_2\text{S}$: C, 61.31; H, 7.72; N, 4.47; S, 10.23. Found: C, 61.45; H, 7.85; N, 4.52; S, 10.25.

✓ **Compound (Z)-42: *N*-[(*E*,*2Z*,*4S*)-4-benzyl-5-(benzyloxy)-2-fluoro-2-pentenylidene]-2-methyl-2-propanesulfinamide (*S*)**



Mw = 401.54 g.mol⁻¹

$\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{FNO}_2\text{S}$

Yield = 95 %

$R_f = 0.20$ (PE/EtOAc: 85/15)

Colorless oil

To a solution of **(Z)-49** (694.6 mg, 2.33 mmol, 1 eq.) in dry THF (25 mL), were added $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (1.22 mL, 5.82 mmol, 2.5 eq.) and (*S*)-*tert*-butanesulfinamide (705.9 mg, 5.82 mmol, 2.5 eq.). The reaction mixture was heated to reflux for 1h and once cooled, poured into an equal volume of brine with rapidly stirring. The resulting suspension was filtered through a pad of celite® and the filter cake was washed with EtOAc. The organic layer was washed with brine and the brine layer was extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by column chromatography on silica gel (PE/EtOAc: 85/15), affording **(Z)-42** as a colorless oil (884 mg, 95 %).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.23 (s, 9H, H_{11}), 2.78 (dd, $^2J_{\text{H}_3-\text{H}_3'} = 7.5$ Hz, $^3J_{\text{H}_3-\text{H}_2} = 13.6$ Hz, 1H, H_3), 2.97 (dd, $^2J_{\text{H}_3'-\text{H}_3} = 7.5$ Hz, $^3J_{\text{H}_3'-\text{H}_2} = 13.6$ Hz, 1H, H_3'), 3.26-3.38 (m, 1H, H_2), 3.48 (d, $^2J_{\text{H}_5-\text{H}_2} = 5.3$ Hz, 2H, H_5 , H_5'), 4.53 (s, 2H, H_6), 5.69 (dd, $^3J_{\text{H}_1-\text{H}_2} = 9.8$ Hz, $^3J_{\text{H}_1-\text{F}} = 33.0$ Hz, 1H, H_1), 7.15-7.41 (m, 10H, H_{Ar}), 7.94 (d, $^2J_{\text{H}_9-\text{F}} = 19.4$ Hz, 1H, H_9).

$^{19}\text{F NMR}$ (282.5 MHz, CDCl_3): δ -125.7 (dd, $^3J_{\text{F}-\text{H}_9} = 19.4$ Hz, $^3J_{\text{F}-\text{H}_1} = 33.0$ Hz).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3): δ 22.5 (C11), 37.3 (C3), 38.2 (C2), 58.0 (C10), 71.0 (d, $^4J_{\text{C5-F}} = 1.1$ Hz, C5), 73.2 (C6), 126.4 (CAr), 126.9 (d, $^2J_{\text{C9-F}} = 12.6$ Hz, C9), 127.7 (CAr), 127.8 (CAr), 128.4 (CAr), 128.5 (CAr), 129.2 (CAr), 138.1 (C7), 138.7 (C4), 155.1 (d, $^2J_{\text{C1-F}} = 21.4$ Hz, C1), 155.1 (d, $^1J_{\text{C8-F}} = 255.5$ Hz, C8).

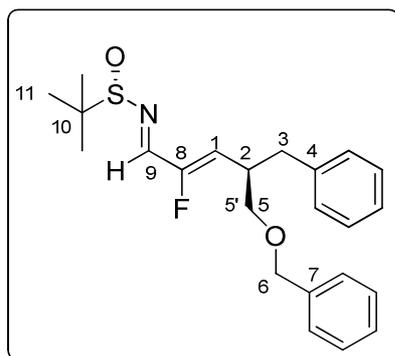
MS: $[\text{M}+\text{H}^+] = 402.07$.

IR (neat, cm^{-1}): 3028, 2958, 2862, 1661, 1592, 1454, 1363, 1177, 1086, 1029, 772, 746, 699.

Anal. Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{FNO}_2\text{S}$: C, 68.80; H, 7.03; N, 3.49; S, 7.99. Found: C, 68.85; H, 7.10; N, 3.53; S, 8.04.

$[\alpha]_{\text{D}} = +63.7$ (c 0.62, CHCl_3).

✓ **Compound (Z)-42: N-[(E,ZZ,4S)-4-benzyl-5-(benzyloxy)-2-fluoro-2-pentenylidene]-2-methyl-2-propanesulfinamide (S)**



Mw = 401.54 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{FNO}_2\text{S}$

Yield = 95 %

$R_f = 0.20$ (PE/EtOAc: 85/15)

Colorless oil

To a solution of **(Z)-49** (694.6 mg, 2.33 mmol, 1 eq.) in dry THF (25 mL), were added $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (1.22 mL, 5.82 mmol, 2.5 eq.) and *(S)*-*tert*-butanesulfinamide (705.9 mg, 5.82 mmol, 2.5 eq.). The reaction mixture was heated to reflux for 1h and once cooled, poured into an equal volume of brine with rapidly stirring. The resulting suspension was filtered through a pad of celite® and the filter cake was washed with EtOAc.

The organic layer was washed with brine and the brine layer was extracted with EtOAc. The combined organic layers were dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure.

The crude mixture was purified by column chromatography on silica gel (PE/EtOAc: 85/15), affording **(Z)-42** as a colorless oil (884 mg, 95%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.23 (s, 9H, H₁₁), 2.78 (dd, $^2J_{\text{H3-H3}'} = 7.5$ Hz, $^3J_{\text{H3-H2}} = 13.6$ Hz, 1H, H₃), 2.97 (dd, $^2J_{\text{H3'-H3}} = 7.5$ Hz, $^3J_{\text{H3'-H2}} = 13.6$ Hz, 1H, H_{3'}), 3.26-3.38 (m, 1H, H₂), 3.48 (d, $^2J_{\text{H5-H2}} = 5.3$ Hz, 2H, H₅, H_{5'}), 4.53 (s, 2H, H₆), 5.69 (dd, $^3J_{\text{H1-H2}} = 9.8$ Hz, $^3J_{\text{H1-F}} = 33.0$ Hz, 1H, H₁), 7.15-7.41 (m, 10H, H_{Ar}), 7.94 (d, $^2J_{\text{H9-F}} = 19.4$ Hz, 1H, H₉).

^{19}F NMR (282.5 MHz, CDCl_3): δ -125.7 (dd, $^3J_{\text{F-H9}} = 19.4$ Hz, $^3J_{\text{F-H1}} = 33.0$ Hz).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3): δ 22.5 (C11), 37.3 (C3), 38.2 (C2), 58.0 (C10), 71.0 (d, $^4J_{\text{C5-F}} = 1.1$ Hz, C5), 73.2 (C6), 126.4 (CAr), 126.9 (d, $^2J_{\text{C9-F}} = 12.6$ Hz, C9), 127.7 (CAr), 127.8 (CAr), 128.4 (CAr), 128.5 (CAr), 129.2 (CAr), 138.1 (C7), 138.7 (C4), 155.1 (d, $^2J_{\text{C1-F}} = 21.4$ Hz, C1), 155.1 (d, $^1J_{\text{C8-F}} = 255.5$ Hz, C8).

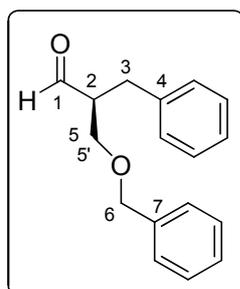
MS: $[\text{M}+\text{H}^+] = 402.07$.

IR (neat, cm^{-1}): 3028, 2958, 2862, 1661, 1592, 1454, 1363, 1177, 1086, 1029, 772, 746, 699.

Anal. Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{FNO}_2\text{S}$: C, 68.80; H, 7.03; N, 3.49; S, 7.99. Found: C, 68.85; H, 7.10; N, 3.53; S, 8.00.

$[\alpha]_{\text{D}} = +63.7$ (c 0.62, CHCl_3).

✓ **Compound 43: (2R)-2-benzyl-3-(benzyloxy)propanal**



Mw = 254.32 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_2$
Yield = 79 %
 $R_f = 0.37$ (PE/EtOAc: 90/10)
Colorless oil

To a solution of **46** (1.86 g, 7.26 mmol, 1 eq.) in dry DCM (40 mL) at 0°C was added Et_3N (3.03 mL, 21.86 mmol, 3 eq.), DMSO (10.8 mL, 152.6 mmol, 21 eq.) and PySO_3 (3.46 g, 21.80 mmol, 3 eq.). The reaction mixture was stirred at this temperature for 1h15 and then quenched with a saturated aqueous solution of NH_4Cl . The mixture was extracted with DCM, and the combined organic layers were washed with a saturated aqueous solution of NaCl, dried over MgSO_4 and then concentrated under reduced pressure.

The crude mixture was purified by column chromatography on silica gel (PE/EtOAc: 96/4 \rightarrow 90/10) to afford **43** as a colorless oil (1.46 g, 79 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 2.77-2.88 (m, 2H, H_3), 3.04-3.13 (m, 1H, H_2), 3.58-3.72 (m, 2H, H_5 , H_5'), 4.49 (s, 2H, H_6), 7.14-7.39 (m, 10H, H_{Ar}), 9.80 (d, $^3J_{\text{H1-H2}} = 1.1$ Hz, 1H, H_1).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3): δ 31.7 (C3), 53.4 (C2), 67.5 (C5), 73.4 (C6), 126.5 (CAr), 127.8 (CAr), 127.9 (CAr), 128.5 (CAr), 128.7 (CAr), 129.2 (CAr), 138.0 (C7), 138.8 (C4), 203.2 (C1).

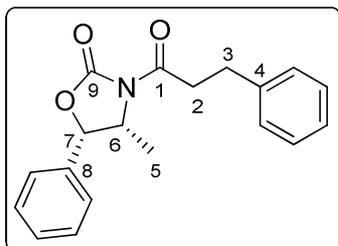
MS: $[\text{M}+\text{H}_2\text{O}] = 272.07$.

IR (neat, cm^{-1}): 3029, 2926, 2827, 1706, 1495, 1454, 1363, 1207, 1113, 1028, 740, 698.

Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_2$: C, 80.28; H, 7.13. Found: C, 80.42; H, 7.29.

$[\alpha]_D = +6.7$ (*c* 0.5, CHCl_3).

✓ **Compound 44: (4*R*,5*S*)-4-methyl-5-phenyl-3-(3-phenylpropanoyl)-1,3-oxazolidin-2-one**



Mw = 309.36 g.mol⁻¹
C₁₉H₁₉NO₃
Yield = 96 %
R_f = 0.18 (Cyclohexane/EtOAc: 90/10)
Mp = 95°C
White needles

A solution of *n*-BuLi (9.2 mL of a 1.6 M solution in hexane, 14.81 mmol, 1.05 eq.) was added dropwise to a solution of (4*R*,5*S*)-(+)-4-Methyl-5-phenyl-2-oxazolidinone (2.5 g, 14.10 mmol, 1 eq.) in dry THF (23 mL). After 45 min, the hydrocinnamoyl chloride (2.30 mL, 15.51 mmol, 1.1 eq.) in dry THF (3 mL) was added dropwise at -78°C. The reaction mixture was stirred at this temperature for 2h. The mixture was then allowed to warm to room temperature and stirred for 1h30. The reaction mixture was quenched with a saturated aqueous solution of NaHCO₃ and the resulting mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was extracted with Et₂O, and the combined organic layers were dried over MgSO₄ and then concentrated under reduced pressure to afford **44** as white needles (4.19 g, 96 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.88 (d, ³J_{H5-H6} = 6.6 Hz, 3H, H₅), 2.96-3.06 (m, 2H, H₂), 3.19-3.38 (m, 2H, H₃), 4.70-4.79 (m, 1H, H₆), 5.63 (d, ³J_{H7-H6} = 7.3 Hz, 1H, H₇), 7.18-7.45 (m, 10H, H_{Ar}).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ 14.6 (C₅), 30.3 (C₂), 37.3 (C₃), 54.8 (C₆), 79.0 (C₇), 125.6 (C_{Ar}), 126.3 (C_{Ar}), 128.5 (C_{Ar}), 128.6 (C_{Ar}), 128.7 (C_{Ar}), 128.8 (C_{Ar}), 133.3 (C₈), 140.5 (C₄), 153.1 (C₉), 172.2 (C₁).

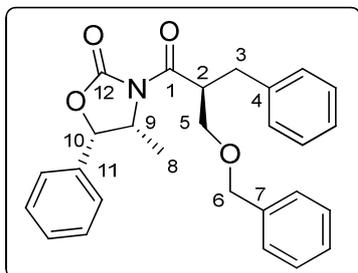
MS: [M+H⁺] = 310.19.

IR (KBr, cm⁻¹): 2924, 1776, 1698, 1452, 1402, 1373, 1359, 1300, 1122, 988, 960, 767, 753, 700, 521.

Anal. Calcd for C₁₉H₁₉NO₃: C, 73.77; H, 6.19; N, 4.53. Found : C, 73.97; H, 6.14 ;N, 4.51.

$[\alpha]_D = +29.8$ (*c* 0.7, CHCl_3).

✓ **Compound 45:** (4*R*,5*S*)-3-[(2*R*)-2-benzyl-3-(benzyloxy)propanoyl]-4-methyl-5-phenyl-1,3-oxazolidin-2-one



Mw = 429.51 g.mol⁻¹

C₂₇H₂₇NO₄

Yield = 88 %

R_f = 0.19 (Cyclohexane/EtOAc: 90/10)

Colorless oil

TiCl₄ (1.56 mL, 14.22 mmol, 1.05 eq.) was added to a solution of **44** (4.19 g, 13.54 mmol, 1 eq.) in dry DCM (40 mL) at 0°C. After stirring the reaction mixture for 5 min, diisopropylethylamine (2.23 mL, 13.54 mmol, 1 eq.) was added and the reaction mixture was stirred for 1 h. Benzyl chloromethyl ether (3.76 mL, 27.08 mmol, 2 eq.) was added, and the reaction mixture was stirred at 0°C for a further 5h and then quenched with a saturated aqueous solution of NH₄Cl. The mixture was extracted with DCM, and the combined organic layers were dried over MgSO₄ and then concentrated under reduced pressure.

The yellow oil was purified by column chromatography on silica gel (PE/EtOAc: 90/10→88/12) to afford **45** as a colorless oil (4.56 g, 88 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.81 (d, ³J_{H8-H9} = 6.6 Hz, 3H, H₈), 2.92-2.95 (m, 2H, H₃), 3.73 (dd, ²J_{H5-H5'} = 4.1 Hz, ³J_{H5-H2} = 7.3 Hz, 1H, H₅), 3.73 (dd, ²J_{H5'-H5} = 4.1 Hz, ³J_{H5'-H2} = 7.3 Hz, 1H, H_{5'}), 4.52 (s, 2H, H₆), 4.55-4.64 (m, 2H, H₉, H₂), 5.25 (d, ³J_{H10-H9} = 7.1 Hz, 1H, H₁₀), 7.19-7.42 (m, 15H, H_{Ar}).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ 14.5 (C₈), 35.4 (C₃), 45.2 (C₂), 54.9 (C₉), 70.6 (C₆), 73.1 (C₅), 78.7 (C₁₀), 125.6 (C_{Ar}), 126.6 (C_{Ar}), 127.6 (C_{Ar}), 127.6 (C_{Ar}), 128.3 (C_{Ar}), 128.5 (C_{Ar}), 128.6 (C_{Ar}), 128.7 (C_{Ar}), 129.2 (C_{Ar}), 133.3 (C₁₁), 138.2 (C₇), 138.6 (C₄), 152.7 (C₁₂), 173.9 (C₁).

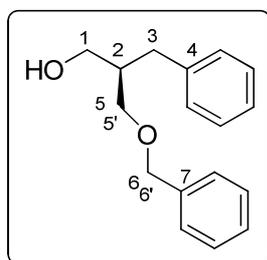
MS: [MH⁺] = 429.87.

IR (neat cm⁻¹): 3027, 2965, 2880, 1763, 1712, 1490, 1454, 1353, 1248, 1186, 1099, 959, 751, 700, 670, 512.

Anal. Calcd for C₂₇H₂₇NO₄: C, 69.65; H, 7.67; N, 2.54. Found: C, 69.47; H, 7.85; N, 2.52.

[α]_D = -17.6 (c 0.81, CHCl₃).

✓ **Compound 46: (2S)-2-benzyl-3-(benzyloxy)-1-propanol**



Mw = 256.34 g.mol⁻¹
 C₁₇H₂₀O₂
 Yield = 70 %
 R_f = 0.28 (PE/EtOAc: 80/20)
 Colorless oil

To a solution of **45** (4.56 g, 10.61 mmol, 1 eq.) in dry THF (45 mL) at 0°C was added LiAlH₄ (402 mg, 10.61 mmol, 1 eq.) and the reaction mixture was stirred for 2 h. The reaction mixture was then quenched with 5 % H₂SO₄ and concentrated. The reaction mixture was extracted with DCM, and the combined organic layers were washed with a saturated aqueous solution of NaCl, dried over MgSO₄ and then concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by column chromatography on silica gel (PE/EtOAc: 86/14→80/20) to afford **46** as a colorless oil (1.90 g, 70 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 2.01-2.11 (m, 1H, H₂), 2.49 (br s, 1H, OH), 2.25-2.59 (m, 2H, H₃), 3.45 (dd, ²J_{H5-H5'} = 4.1 Hz, ³J_{H5-H2} = 9.6 Hz, 1H, H₅), 3.45 (dd, ²J_{H5'-H5} = 4.1 Hz, ³J_{H5'-H2} = 9.6 Hz, 1H, H_{5'}), 3.55-3.68 (m, 2H, H₁), 4.40 (d, ²J_{H6-H6'} = 4.1 Hz, 2H, H₆), 7.07-7.30 (m, 10H, H_{Ar}).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ 34.6 (C₃), 42.7 (C₂), 65.5 (C₁), 73.0 (C₆), 73.6 (C₅), 126.2 (C_{Ar}), 127.8 (C_{Ar}), 127.9 (C_{Ar}), 128.5 (C_{Ar}), 128.6 (C_{Ar}), 129.2 (C_{Ar}), 138.1 (C₇), 140.1 (C₄).

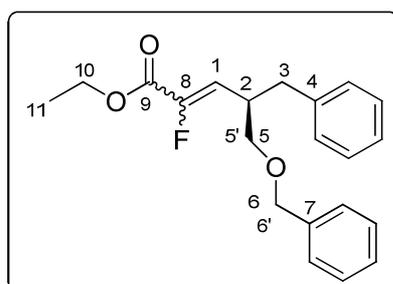
MS: [M+H⁺] = 257.00.

IR (neat, cm⁻¹): 3412, 3027, 2863, 1603, 1495, 1453, 1364, 1206, 1088, 1029, 741, 699.

Anal. Calcd for C₁₇H₂₀O₂: C, 78.65; H, 7.86. Found: C, 78.81; H, 7.92.

[α]_D = +25.1 (c 0.69, CHCl₃).

✓ **Compound 47: Ethyl (4S)-4-benzyl-5-(benzyloxy)-2-fluoro-2-pentenoate**



Mw = 342.40 g.mol⁻¹
 C₂₁H₂₃FO₃
 Yields: (Z) = 55 % ; (E) = 25 %
 R_{f(E)} = 0.20 (PE/EtOAc: 96/4)
 R_{f(Z)} = 0.17 (PE/EtOAc: 96/4)
 Colorless oil

To a solution of triphenylphosphine (7.48 g, 28.47 mmol, 4 eq.) and ethyl dibromofluoroacetate (1.98 mL, 14.23 mmol, 2 eq.) in dry THF (70 mL) was rapidly added diethylzinc (28.5 mL of a 1 M solution in hexane, 28.5 mmol, 4 eq.). The reaction mixture was stirred for 10 min (until the internal temperature came back to ambient temperature) and the aldehyde **43** (1.81 g, 7.12 mmol, 1 eq.) dissolved in THF (20 mL) was rapidly added. After 45 min, the mixture was quenched with ethanol, stirred for 15 min and then concentrated under reduced pressure.

The two diastereomers were separated by column chromatography on silica gel (PE/EtOAc: 90/10) to afford **47** as a colorless oil (1.87 g, 80 %).

• **(Z)-47 diastereomer:**

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.40 (t, ³J_{H11-H10} = 7.1 Hz, 3H, H₁₁), 2.81 (dd, ²J_{H3-H3'} = 7.3 Hz, ³J_{H3-H2} = 13.6 Hz, 1H, H₃), 3.00 (dd, ²J_{H3'-H3} = 7.3 Hz, ³J_{H3'-H2} = 13.6 Hz, 1H, H_{3'}), 3.25-3.36 (m, 1H, H₂), 3.50-3.52 (m, 2H, H₅, H_{5'}), 4.34 (q, ³J_{H10-H11} = 7.1 Hz, 2H, H₁₀), 4.58 (d, ²J_{H6-H6'} = 3.8 Hz, 2H, H₆, H_{6'}), 6.23 (dd, ³J_{H1-H2} = 9.9 Hz, ³J_{H1-F} = 33.5 Hz, 1H, H₁), 7.22-7.47 (m, 10H, H_{Ar}).

¹⁹F NMR (282.5 MHz, CDCl₃): δ -128.8 (d, ³J_{F-H1} = 33.5 Hz).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ 14.2 (C11), 37.2 (d, ⁴J_{C3-F} = 1.6 Hz, C3), 37.6 (C2), 61.7 (C10), 71.1 (d, ⁴J_{C5-F} = 2.2 Hz, C5), 73.2 (C6), 121.3 (d, ²J_{C1-F} = 11.0 Hz, C1), 126.4 (CAr), 127.8 (CAr), 128.4 (CAr), 128.5 (CAr), 129.2 (CAr), 138.2 (C7), 138.9 (C4), 148.3 (d, ¹J_{C8-F} = 257.2 Hz, C8), 160.7 (d, ²J_{C9-F} = 35.6 Hz, C9).

MS: [M+H⁺] = 343.07.

IR (neat, cm⁻¹): 3028, 2932, 2859, 1735, 1677, 1454, 1371, 1314, 1232, 1098, 738, 699.

Anal. Calcd for C₂₁H₂₃FO₃: C, 73.66; H, 6.77. **Found:** C, 73.72; H, 6.80.

[α]_D = -17.5 (c 0.5, CHCl₃).

• **(E)-47 diastereomer:**

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.38 (t, ³J_{H11-H10} = 7.2 Hz, 3H, H₁₁), 2.79 (dd, ²J_{H3-H3'} = 7.2 Hz, ³J_{H3-H2} = 13.4 Hz, 1H, H₃), 2.97 (dd, ²J_{H3'-H3} = 7.2 Hz, ³J_{H3'-H2} = 13.4 Hz, 1H, H_{3'}), 3.47-3.50 (m, 2H, H₅, H_{5'}), 3.79-3.92 (m, 1H, H₂), 4.30 (q, ³J_{H10-H11} = 7.2 Hz, 2H, H₁₀), 4.56 (d, ²J_{H6-H6'} = 2.2 Hz, 2H, H₆, H_{6'}), 6.04 (dd, ³J_{H1-H2} = 10.5 Hz, ³J_{H1-F} = 21.7 Hz, 1H, H₁), 7.24-7.46 (m, 10H, H_{Ar}).

¹⁹F NMR (282.5 MHz, CDCl₃): δ -121.0 (d, ³J_{F-H1} = 21.6 Hz).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ 14.1 (C11), 37.8 (d, ⁴J_{C3-F} = 2.2 Hz, C3), 38.0 (d, ³J_{C2-F} = 4.9 Hz, C2), 61.4 (C10), 71.5 (d, ⁴J_{C5-F} = 1.6 Hz, C5), 73.0 (C6), 124.4 (d, ²J_{C1-F} = 18.1 Hz, C1), 126.2 (CAr), 127.6 (CAr), 128.3 (CAr), 128.4 (CAr), 129.2 (CAr), 138.3 (C7), 139.0 (C4), 147.4 (d, ¹J_{C8-F} = 254.4 Hz, C8), 160.8 (d, ²J_{C9-F} = 35.6 Hz, C9).

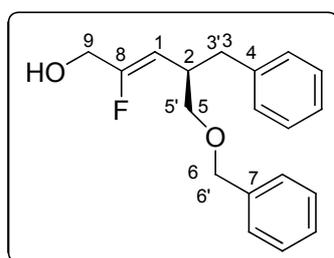
MS: $[M+H]^+ = 343.07$.

IR (neat, cm^{-1}): 3063, 3028, 2859, 1727, 1665, 1496, 1454, 1375, 1325, 1221, 1104, 1027, 747, 699.

Anal. Calcd for $C_{21}H_{23}FO_3$: C, 73.66; H, 6.77. **Found:** C, 73.70; H, 6.82.

$[\alpha]_D = -15.2$ (c 0.5, $CHCl_3$).

✓ **Compound (Z)-48: (Z,4S)-4-benzyl-5-(benzyloxy)-2-fluoro-2-penten-1-ol**



Mw = 300.37 $g \cdot mol^{-1}$

$C_{19}H_{21}FO_2$

Yield = 87 %

$R_f = 0.16$ (PE/EtOAc: 85/15)

Colorless oil

To a solution of **(Z)-47** (1.26 g, 3.68 mmol, 1 eq.) in dry THF (40 mL) at 0°C was added $LiAlH_4$ (209 mg, 5.52 mmol, 1.5 eq.) and the reaction mixture was stirred for 35 min. The reaction mixture was then quenched with 5 % H_2SO_4 and concentrating. The reaction mixture was extracted with DCM, and the combined organic layers were washed with a saturated aqueous solution of NaCl, dried over $MgSO_4$ and then concentrated under reduced pressure to afford **(Z)-48** as a colorless oil (965 mg, 87 %).

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 2.23 (br s, 1H, OH), 2.77 (dd, $^2J_{H_3-H_3'} = 7.5$ Hz, $^3J_{H_3-H_2} = 13.6$ Hz, 1H, H_3), 2.99 (dd, $^2J_{H_3'-H_3} = 7.0$ Hz, $^3J_{H_3'-H_2} = 13.6$ Hz, 1H, H_3'), 3.20-3.32 (m, 1H, H_2), 3.51 (d, $^3J_{H_5-H_2} = 6.0$ Hz, 1H, H_5 , H_5'), 4.12 (d, $^3J_{H_9-OH} = 15.1$ Hz, 1H, H_9), 4.61 (d, $^2J_{H_6-H_6'} = 2.8$ Hz, 2H, H_6 , H_6'), 4.93 (dd, $^3J_{H_1-H_2} = 9.6$ Hz, $^3J_{H_1-F} = 37.1$ Hz, 1H, H_1), 7.27-7.48 (m, 10H, H_{Ar}).

^{19}F NMR (282.5 MHz, $CDCl_3$): δ -118.6 (dt, $^3J_{F-H_9} = 15.0$ Hz, $^3J_{F-H_1} = 37.1$ Hz).

^{13}C NMR (75.4 MHz, $CDCl_3$): δ 36.4 (d, $^4J_{C_3-F} = 2.7$ Hz, C3), 37.8 (d, $^3J_{C_2-F} = 1.6$ Hz, C2), 61.2 (d, $^2J_{C_9-F} = 32.9$ Hz, C9), 72.0 (d, $^4J_{C_5-F} = 1.6$ Hz, C5), 73.0 (C6), 108.7 (d, $^2J_{C_1-F} = 13.1$ Hz, C1), 126.1 (CAr), 127.7 (CAr), 127.8 (CAr), 128.3 (CAr), 128.5 (CAr), 129.3 (CAr), 138.4 (C7), 139.6 (C4), 158.4 (d, $^1J_{C_8-F} = 256.1$ Hz, C8).

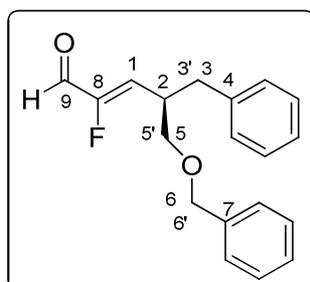
MS: $[M+Na]^+ = 323.2$.

IR (neat, cm^{-1}): 3390, 3028, 2925, 2858, 1714, 1602, 1459, 1454, 1363, 1263, 1207, 1101, 1075, 1028, 843, 747, 699.

Anal. Calcd for $C_{19}H_{21}FO_2$: C, 75.97; H, 7.05. **Found:** C, 76.07; H, 7.13.

$[\alpha]_D = -11.4$ (c 0.52, CHCl_3).

✓ **Compound (Z)-49: (Z,4S)-4-benzyl-5-(benzyloxy)-2-fluoro-2-pentalen**



Mw = 298.35 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{FO}_2$

Yield = 81 %

$R_f = 0.18$ (PE/EtOAc: 90/10)

Colorless oil

To a solution of **(Z)-48** (965 mg, 3.21 mmol, 1 eq.) in dry DCM (15 mL) at 0°C was added Et_3N (1.34 mL, 9.64 mmol, 3 eq.), DMSO (4.79 mL, 67.5 mmol, 21 eq.) and PySO_3 (1.53 g, 9.64 mmol, 3 eq.). The reaction mixture was stirred at this temperature for 1h and then quenched with a saturated aqueous solution of NH_4Cl . The mixture was extracted with DCM, and the combined organic layers were washed with a saturated aqueous solution of NaCl , dried over MgSO_4 and then concentrated under reduced pressure.

The crude mixture was purified by column chromatography on silica gel (PE/EtOAc: 90/10) to afford **(Z)-49** as a colorless oil (781 mg, 81 %).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 2.80 (dd, $^2J_{\text{H}_3-\text{H}_3'} = 7.3$ Hz, $^3J_{\text{H}_3-\text{H}_2} = 13.6$ Hz, 1H, H_3), 2.80 (dd, $^2J_{\text{H}_3-\text{H}_3'} = 7.5$ Hz, $^3J_{\text{H}_3-\text{H}_2} = 13.6$ Hz, 1H, H_3), 2.99 (dd, $^2J_{\text{H}_3'-\text{H}_3} = 7.0$ Hz, $^3J_{\text{H}_3'-\text{H}_2} = 13.6$ Hz, 1H, H_3'), 3.29-3.37 (m, 1H, H_2), 3.50-3.52 (m, 2H, H_5 , H_5'), 4.52 (d, $^2J_{\text{H}_6-\text{H}_6'} = 2.5$ Hz, 2H, H_6 , H_6'), 6.00 (dd, $^3J_{\text{H}_1-\text{H}_2} = 9.8$ Hz, $^3J_{\text{H}_1-\text{F}} = 32.8$ Hz, 1H, H_1), 7.16-7.41 (m, 10H, H_{Ar}), 9.19 (d, $^2J_{\text{H}_9-\text{F}} = 18.3$ Hz, 1H, H_9).

$^{19}\text{F NMR}$ (282.5 MHz, CDCl_3): δ -132.2 (dd, $^3J_{\text{F}-\text{H}_9} = 18.3$ Hz, $^3J_{\text{F}-\text{H}_1} = 32.8$ Hz).

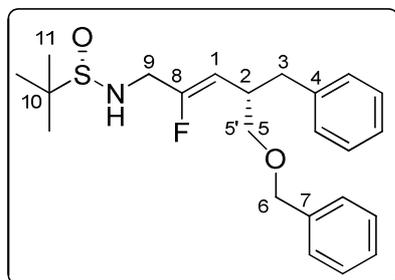
$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3): δ 37.0 (d, $^4J_{\text{C}_3-\text{F}} = 1.6$ Hz, C_3), 38.0 (d, $^3J_{\text{C}_2-\text{F}} = 1.6$ Hz, C_2), 70.8 (d, $^4J_{\text{C}_5-\text{F}} = 1.6$ Hz, C_5), 73.3 (C_6), 126.7 (C_{Ar}), 127.8 (C_{Ar}), 127.9 (C_{Ar}), 128.5 (C_{Ar}), 128.6 (C_{Ar}), 129.1 (C_{Ar}), 131.9 (d, $^2J_{\text{C}_1-\text{F}} = 10.4$ Hz, C_1), 138.0 (C_7), 138.4 (C_4), 156.4 (d, $^1J_{\text{C}_8-\text{F}} = 262.7$ Hz, C_8), 183.8 (d, $^2J_{\text{C}_9-\text{F}} = 24.5$ Hz, C_9).

MS: $[\text{M}+\text{H}^+] = 299.53$.

IR (neat, cm^{-1}): 3029, 2859, 1701, 1465, 1454, 1273, 1100, 1028, 742, 699.

Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{FO}_2$: C, 76.49; H, 6.42. Found: C, 76.52; H, 6.55.

✓ **Compound (Z)-50: *N*-[(*Z*,4*S*)-4-benzyl-5-(benzyloxy)-2-fluoro-2-pentenyl]-2-methyl-2-propanesulfonamide (*S*)**



Mw = 403.55 g.mol⁻¹
 C₂₃H₃₀FNO₂S
 Yield = 95 %
 R_f = 0.30 (PE/EtOAc: 50/50)
 Colorless oil

To a solution of **(Z)-42** (305.1 mg, 0.76 mmol, 1 eq.) in dry THF (18 mL) at 0°C was added NaBH₄ (31.6 mg, 0.83 mmol, 1.1 eq.). The reaction mixture was stirred at 0°C for 2h30 and then quenched with a saturated aqueous solution of NH₄Cl. The mixture was extracted with EtOAc, and the combined organic layers were washed with a saturated aqueous solution of NaCl, dried over Na₂SO₄, filtered and then concentrated under reduced pressure.

The crude mixture was purified by column chromatography on silica gel (PE/EtOAc: 60/40→35/65), affording **(Z)-50** as a colorless oil (297.6 mg, 97 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.23 (s, 9H, H₁₁), 2.63 (dd, ²J_{H3-H3'} = 7.9 Hz, ³J_{H3-H2} = 13.4 Hz, 1H, H₃), 2.90 (dd, ²J_{H3'-H3} = 7.9 Hz, ³J_{H3'-H2} = 13.4 Hz, 1H, H_{3'}), 3.11-3.21 (m, 1H, H₂), 3.27 (t, ³J_{NH-H9} = 6.8 Hz, 1H, NH), 3.39 (d, ²J_{H5-H2} = 5.6 Hz, 2H, H₅, H_{5'}), 3.62-3.84 (m, 2H, H₉), 4.52 (s, 2H, H₆), 4.79 (dd, ³J_{H1-H2} = 9.8 Hz, ³J_{H1-F} = 36.3 Hz, 1H, H₁), 7.14-7.40 (m, 10H, H_{Ar}).

¹⁹F NMR (282.5 MHz, CDCl₃): δ -115.1 (dt, ³J_{F-H9} = 18.6 Hz, ³J_{F-H1} = 36.3 Hz).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ 22.6 (C₁₁), 37.3 (C₃), 38.1 (d, ³J_{C2-F} = 1.6 Hz, C₂), 46.3 (d, ²J_{C9-F} = 31.3 Hz, C₉), 58.0 (C₁₀), 71.0 (d, ⁴J_{C5-F} = 1.1 Hz, C₅), 73.2 (C₆), 109.6 (d, ²J_{C1-F} = 13.2 Hz, C₁), 126.1 (CAr), 127.7 (CAr), 128.2 (CAr), 128.5 (CAr), 129.3 (CAr), 138.1 (C₇), 139.6 (C₄), 156.4 (d, ¹J_{C8-F} = 256.6 Hz, C₈).

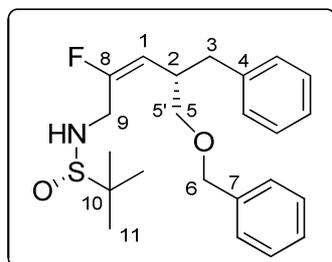
MS: [M+H⁺] = 404.20.

IR (neat, cm⁻¹): 3205, 2925, 2861, 1702, 1495, 1454, 1364, 1099, 1059, 746, 699.

Anal. Calcd for C₂₃H₃₀FNO₂S: C, 68.45; H, 7.49; N, 3.47; S, 7.95. Found: C, 68.89; H, 6.57; N, 3.42; S, 7.99.

[α]_D = +35.5 (c 0.63, CHCl₃).

✓ **Compound (E)-50: *N*-[(*E*,4*S*)-4-benzyl-5-(benzyloxy)-2-fluoro-2-pentenyl]-2-methyl-2-propanesulfonamide (*S*)**



Mw = 403.55 g.mol⁻¹
 C₂₃H₃₀FNO₂S
 Yield = 48 %
 R_f = 0.35 (PE/EtOAc: 50/50)
 Colorless oil

To a mixture of diastereomers **42** (335.1 mg, 0.83 mmol, 1 eq.) in dry THF (18 mL) at 0°C was added NaBH₄ (34.7 mg, 0.83 mmol, 1.1 eq.). The reaction mixture was stirred at 0°C for 1h10 and then quenched with a saturated aqueous solution of NH₄Cl. The mixture was extracted with EtOAc, and the combined organic layers were washed with a saturated aqueous solution of NaCl, dried over Na₂SO₄, filtered and then concentrated under reduced pressure. The two diastereomers were separated by column chromatography on silica gel (PE/EtOAc: 60/40→35/65), affording (*E*)-**42** as a colorless oil (161.7 mg, 48 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.14 (s, 9H, H₁₁), 2.52 (dd, ²J_{H3-H3'} = 8.7 Hz, ³J_{H3-H2} = 13.0 Hz, 1H, H₃), 2.68-2.74 (m, 1H, H₂), 2.87 (dd, ²J_{H3'-H3} = 5.93 Hz, ³J_{H3'-H2} = 13.2 Hz, 1H, H_{3'}), 3.30-3.80 (m, 4H, H₅, H₉), 4.54 (s, 2H, H₆), 5.09 (dd, ³J_{H1-H2} = 10.5 Hz, ³J_{H1-F} = 20.2 Hz, 1H, H₁), 7.13-7.47 (m, 10H, H_{Ar}).

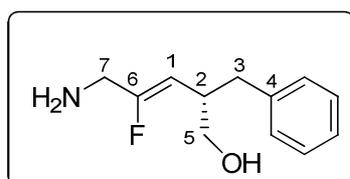
¹⁹F NMR (282.5 MHz, CDCl₃): δ -108.3 (t_{app}).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ 22.2 (C₁₁), 38.2 (C₃), 39.0 (d, ³J_{C2-F} = 1.2 Hz, C₂), 42.0 (d, ²J_{C9-F} = 29.6 Hz, C₉), 55.7 (C₁₀), 72.6 (d, ⁴J_{C5-F} = 2.2 Hz, C₅), 72.8 (C₆), 109.9 (d, ²J_{C1-F} = 19.8 Hz, C₁), 126.0 (C_{Ar}), 127.3 (C_{Ar}), 127.4 (C_{Ar}), 128.1 (C_{Ar}), 129.1 (C_{Ar}), 137.9 (C₇), 138.9 (C₄), 157.1 (d, ¹J_{C8-F} = 251.2 Hz, C₈).

MS: [M+H⁺] = 404.20.

IR (neat, cm⁻¹): 3205, 3028, 2975, 2861, 1702, 1495, 1364, 1099, 1059, 746, 699, 596.

✓ **Compound (Z)-51: (2*S*,3*Z*)-5-amino-2-benzyl-4-fluoro-3-penten-1-ol**

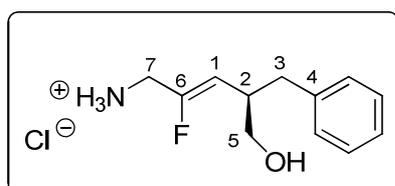


Mw = 209.26 g.mol⁻¹
 C₁₂H₁₆FNO
 Yield = 8 %
 Colorless oil

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 2.44-2.66 (m, 2H, H_3), 2.89-2.92 (m, 1H, H_2), 3.27-3.60 (m, 4H, H_5 , H_7), 4.37 (br s, 2H, NH_2), 4.69 (dd, $^3J_{\text{H}_1-\text{H}_2} = 9.6$ Hz, $^3J_{\text{H}_1-\text{F}} = 37.1$ Hz, 1H, H_1), 7.05-7.18 (m, 5H, H_{Ar}).

$^{19}\text{F NMR}$ (282.5 MHz, CDCl_3): δ -115.4 (q_{app}).

✓ **Compound (Z)-52: (Z,4S)-4-benzyl-2-fluoro-5-hydroxy-2-penten-1-ammonium chloride (S)**



Mw = 245.72 g.mol⁻¹

C₁₂H₁₇ClFNO

Yield = quantitative

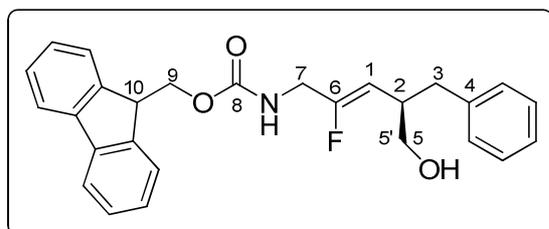
To a solution of **(Z)-41** (168.1 mg, 0.54 mmol, 1 eq.) in dry MeOH (2 mL) was added 4M HCl in dioxane (269 μL , 1.07 mmol, 2 eq.). The mixture was stirred at room temperature for 1h and then concentrated under reduced pressure to near dryness. The crude mixture **(Z)-52** was used in the next step without further purification.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, D_2O): δ 2.52 (dd, $^2J_{\text{H}_3-\text{H}_3'} = 9.6$ Hz, $^3J_{\text{H}_3-\text{H}_2} = 13.6$ Hz, 1H, H_3), 2.84 (dd, $^2J_{\text{H}_3'-\text{H}_3} = 9.6$ Hz, $^3J_{\text{H}_3'-\text{H}_2} = 13.6$ Hz, 1H, H_3'), 3.00-3.13 (m, 1H, H_2), 3.46-3.74 (m, 4H, H_5 , H_7), 5.04 (dd, $^3J_{\text{H}_1-\text{H}_2} = 10.0$ Hz, $^3J_{\text{H}_1-\text{F}} = 36.7$ Hz, 1H, H_1), 7.25-7.37 (m, 5H, H_{Ar}).

$^{19}\text{F NMR}$ (282.5 MHz, D_2O): δ -117.0 (q_{app}).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, D_2O): δ 36.4 (C3), 38.8 (d, $^4J_{\text{C}_2-\text{F}} = 1.1$ Hz, C2), 39.7 46.5 (d, $^2J_{\text{C}_7-\text{F}} = 30.7$ Hz, C7), 64.2 (d, $^4J_{\text{C}_5-\text{F}} = 1.1$ Hz, C5), 113.6 (d, $^2J_{\text{C}_1-\text{F}} = 12.6$ Hz, C1), 126.3 (CAr), 128.4 (CAr), 129.1 (CAr), 139.8 (C4), 152.4 (d, $^1J_{\text{C}_6-\text{F}} = 251.7$ Hz, C6).

✓ **Compound (Z)-53: 9H-fluoren-9-ylmethyl (Z,4S)-4-benzyl-2-fluoro-5-hydroxy-2-pentenylcarbamate**



Mw = 431.50 g.mol⁻¹

C₂₇H₂₆FNO₃

Yield = 95 %

R_f = 0.19 (PE/EtOAc: 70/30)

Colorless oil

To a solution of amine hydrochloride derivative **(Z)-52** (89.5 mg, 0.36 mmol, 1 eq.) in dioxane (4 mL/mmol of amine hydrochloride) and water (4 mL/mmol of amine hydrochloride) was added NaHCO₃ (92 mg, 1.1 mmol, 3eq.) at 0°C, followed by Fmoc-Osu (122.7 mg, 0.36 mmol,

1 eq.). The reaction mixture was stirred at 0°C for 1h30, then poured into ice cold HCl (1N, 8 mL/mmol of amine hydrochloride) and extracted with AcOEt. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure.

The crude mixture was purified by column chromatography on silica gel (PE/EtOAc: 70/30→50/50), affording (**Z**)-**53** as a colorless oil (149.8 mg, 95 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 2.53-2.80 (m, 3H, H₃, OH), 2.97-3.04 (m, 1H, H₂), 3.42-3.61 (m, 2H, H₅), 3.79 (dd, ³J_{H7-F}= 14.3 Hz, ³J_{H7-NH}= 5.8 Hz, 2H, H₇), 4.19 (t, ³J_{H10-H9}= 6.8 Hz, 1H, H₁₀), 4.41 (d, ³J_{H9-H10}= 6.8 Hz, 2H, H₉), 4.68 (dd, ³J_{H1-H2}= 9.8 Hz, ³J_{H1-F}= 36.7 Hz, 1H, H₁), 5.37 (t, ³J_{NH-H7}= 5.6 Hz, 1H, NH), 7.13-7.18 (m, 3H, H_{Ar}), 7.22-7.33 (m, 4H, H_{Ar}), 7.38-7.43 (m, 2H, H_{Ar}), 7.58 (d, ³J_{HAr-HAr}= 7.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.76 (d, ³J_{HAr-HAr}= 7.3 Hz, 2H, H_{Ar}).

¹⁹F NMR (282.5 MHz, CDCl₃): δ -114.7 (dt, ³J_{F-H7}= 14.5 Hz, ³J_{F-H1}= 37.1 Hz).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ 37.5 (C3), 39.0 (C2), 41.2 (d, ²J_{C7-F}= 32.3 Hz, C7), 47.1 (C10), 64.9 (C5), 66.8 (C₉), 108.6 (d, ²J_{C1-F}= 12.6 Hz, C1), 120.0 (CAr), 125.0 (CAr), 126.1 (CAr), 127.1 (CAr), 127.7 (CAr), 128.2 (CAr), 129.1 (CAr), 139.4 (C4), 141.3 (CAr), 143.8 (CAr), 156.4 (C8), 156.5 (d, ¹J_{C6-F}= 256.1 Hz, C6).

MS: [M+Na⁺]= 454.33.

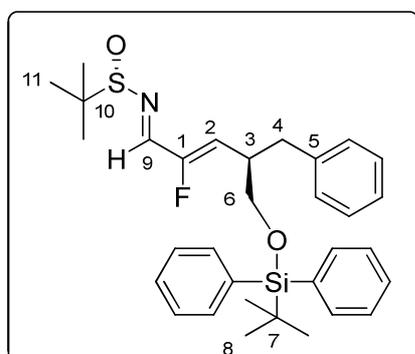
IR (neat, cm⁻¹): 3410, 3326, 2926, 1704, 1520, 1450, 1257, 1031, 753, 741, 621.

Anal. Calcd for C₂₇H₂₆FNO₃: C, 75.15; H, 6.07; N, 3.25 **Found:** C, 75.28; H, 6.15; N, 3.29.

[α]_D = -13.15 (c 0.95, CHCl₃).

VI.3.3 Synthesis of Fmoc-Arg-Ψ[CF=CH]-Phe

- ✓ **Compound (Z)-55: N-((E,2Z,4S)-4-benzyl-5-[[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy]-2-fluoro-2-pentenylidene)-2-methyl-2-propanesulfonamide (S)**



Mw = 549.81 g.mol⁻¹
 C₃₂H₄₀FNO₂SSi
 Yield = 89 %
 R_f = 0.22 (EP/AcOEt: 95/5)
 Colorless oil

To a solution of $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (510.6 μL , 2.43 mmol, 2.5 eq.) and aldehyde **(Z)-64** (435 mg, 0.97 mmol, 1 eq.) in dry THF (15 mL) was added (*S*)-*tert*-butanesulfinamide (295.1 mg, 2.43 mmol, 2.5 eq.) and the mixture was heated to reflux for 1h15. Once cooled, the mixture was poured into an equal volume of brine with rapid stirring. The resulting suspension was filtered through a pad of celite® and the filter cake was washed with EtOAc. The brine layer was extracted once with EtOAc. The combined organic portions were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure to afford **(Z)-55** as a colorless oil.

The crude mixture was purified by chromatography on silica gel (Eluent: PE/EtOAc: 96/4→90/10) to afford **(Z)-55** as a colorless oil (488.3 mg, 89 %).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.08 (s, 9H, H_8), 1.20 (s, 9H, H_{11}), 2.69-3.00 (m, 2H, H_4), 3.12-3.24 (m, 1H, H_3), 3.67 (d, $^3J_{\text{H}_6-\text{H}_3} = 4.9$ Hz, 2H, H_6), 5.59 (dd, $^3J_{\text{H}_2-\text{H}_3} = 10.0$ Hz, $^3J_{\text{H}_2-\text{F}} = 33.3$ Hz, 1H, H_2), 7.10-7.23 (m, 5H, H_{Ar}), 7.34-7.44 (m, 6H, H_{Ar}), 7.61-7.63 (m, 4H, H_{Ar}), 7.84 (d, $^3J_{\text{H}_9-\text{F}} = 19.2$ Hz, 1H, H_9).

$^{19}\text{F NMR}$ (282.5 MHz, CDCl_3): δ -125.7 (dd, $^3J_{\text{F}-\text{H}_9} = 19.6$ Hz, $^3J_{\text{F}-\text{H}_2} = 33.0$ Hz).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3): δ 19.2 (C7), 22.4 (C11), 26.9 (C8), 36.9 (C4), 40.1 (C3), 57.9 (C10), 64.7 (C6), 126.2 (CAr), 126.7 (d, $^2J_{\text{C}_2-\text{F}} = 12.6$ Hz, C2), 127.7 (CAr), 127.7 (CAr), 128.3 (CAr), 129.0 (CAr), 129.7 (CAr), 129.8 (CAr), 133.1 (CAr), 133.2 (CAr), 135.5 (CAr), 138.5 (C4), 154.9 (d, $^2J_{\text{C}_9-\text{F}} = 21.3$ Hz, C9), 155.0 (d, $^1J_{\text{C}_1-\text{F}} = 255.0$ Hz, C1).

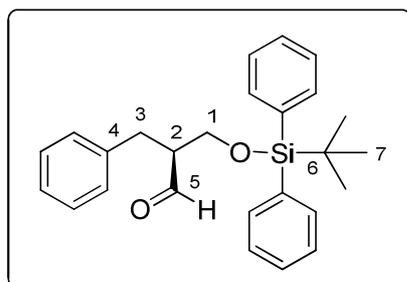
MS: $[\text{M}+\text{H}^+] = 550.27$.

IR (neat, cm^{-1}): 3070, 2930, 2858, 1661, 1592, 1472, 1427, 1363, 1111, 1088, 823, 740, 701, 613, 504.

Anal. Calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{FNO}_2\text{SSi}$: C, 69.90; H, 7.33; N, 2.55; S, 5.82. Found: C, 69.95; H, 7.38; N, 2.57; S, 5.84.

$[\alpha]_{\text{D}} = -118.7$ (c 0.84, CHCl_3).

✓ **Compound 56: (2S)-2-benzyl-3-{{*tert*-butyl(diphenyl)silyl}oxy}propanal**



Mw = 402.60 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{Si}$
 Yield = 65%
 $R_f = 0.20$ (EP/AcOEt: 98/2)
 Colorless oil

To a solution of **61** (3.99 g, 10.26 mmol, 1 eq.) in dry DCM (130 mL) at 0°C was added Et_3N (4.29 mL, 30.80 mmol, 3 eq.), DMSO (15.3 mL, 210.0 mmol, 21 eq.) and PySO_3 (4.90 g, 30.8

mmol, 3 eq.). The reaction mixture was stirred at this temperature for 6h and then quenched with a saturated aqueous solution of NH_4Cl . The mixture was extracted with DCM, and the combined organic layers were washed with a saturated aqueous solution of NaCl , dried over Na_2SO_4 and then concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by column chromatography on silica gel (PE/EtOAc: 98/2→97/3) to afford **56** as a colorless oil (2.68 g, 65 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.05 (s, 9H, H_7), 2.72-2.75 (m, 1H, H_2), 2.85 (dd, $^2J_{\text{H}_3-\text{H}_3'} = 8.1$ Hz, $^3J_{\text{H}_3-\text{H}_2} = 13.9$ Hz, 1H, H_3), 3.10 (dd, $^2J_{\text{H}_3'-\text{H}_3} = 6.6$ Hz, $^3J_{\text{H}_3'-\text{H}_2} = 14.1$ Hz, 1H, H_3'), 3.81 (dd, $^2J_{\text{H}_1-\text{H}_1'} = 5.3$ Hz, $^3J_{\text{H}_1-\text{H}_2} = 10.5$ Hz, 1H, H_1), 3.94 (dd, $^2J_{\text{H}_1'-\text{H}_1} = 4.4$ Hz, $^3J_{\text{H}_1'-\text{H}_2} = 10.6$ Hz, 1H, H_1'), 7.10-7.24 (m, 5H, H_{Ar}), 7.34-7.43 (m, 6H, H_{Ar}), 7.59-7.61 (m, 4H, H_{Ar}), 9.80 (s, 1H, H_5).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3): δ 19.4 (C6), 26.9 (C7), 31.3 (C3), 55.9 (C2), 61.6 (C1), 126.5 (CAr), 127.9 (CAr), 128.6 (CAr), 129.1 (CAr), 123.0 (CAr), 133.0 (CAr), 133.1 (CAr), 135.7 (CAr), 138.9 (C4).

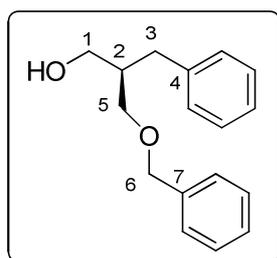
MS: $[\text{M}+\text{H}_2\text{O}] = 420.07$.

IR (neat, cm^{-1}): 2930, 2857, 1728, 1472, 1427, 1112, 996, 823, 740, 701, 614, 504.

Anal. Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{Si}$: C, 77.57; H, 7.51. **Found:** C, 77.89; H, 7.81.

$[\alpha]_{\text{D}}$ = +13.0 (c 0.54, CHCl_3).

✓ **Compound 57: (2R)-2-benzyl-3-(benzyloxy)-1-propanol**



Mw = 256.34 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_2$
 Yield = 86 %
 $R_f = 0.18$ (EP/AcOEt: 80/20)
 Colorless oil

To a solution of **59** (4.61 g, 10.73 mmol, 1eq.) in dry THF (50 mL) and methanol (0.45 mL) at 0 °C was added LiBH_4 (657 mg, 30.16 mmol, 2.8 eq.). The reaction mixture was stirred for 30 min at 0 °C and then 15 h at room temperature. The reaction mixture was quenched with a 1M aqueous solution of sodium potassium tartrate (130 mL) and extracted with DCM. The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered and then concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by column chromatography on silica gel (PE/EtOAc: 86/14) to afford **57** as a colorless oil (2.36 g, 86 %).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 2.10-2.20 (m, 1H, H₂), 2.65 (d, $^3J_{\text{H}_3-\text{H}_2} = 7.3$ Hz, 2H, H₃), 3.46-3.77 (m, 4H, H₁, H₅), 4.49 (d, $^2J_{\text{H}_6-\text{H}_6'} = 4.2$ Hz, 2H, H₆, H_{6'}), 7.15-7.38 (m, 10H, H_{Ar}).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3): δ 34.6 (C₃), 42.7 (C₂), 65.4 (C₁), 72.9 (C₅), 73.5 (C₆), 126.1 (C_{Ar}), 127.7 (C_{Ar}), 127.8 (C_{Ar}), 128.5 (C_{Ar}), 128.6 (C_{Ar}), 129.2 (C_{Ar}), 138.1 (C₇), 140.1 (C₄).

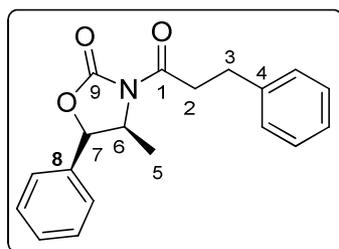
MS: $[M^{+o}] = 256.1$.

IR (neat, cm^{-1}): 3369, 3027, 2935, 1719, 1602, 1495, 1453, 1257, 1070, 1028, 734, 699.

Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_2$: C, 79.65; H, 7.86. Found: C, 79.60; H, 7.82.

$[\alpha]_{\text{D}} = -26.4$ (c 0.53, CHCl_3).

✓ **Compound 58: (4S,5R)-4-methyl-5-phenyl-3-(3-phenylpropanoyl)-1,3-oxazolidin-2-one**



Mw = 309.36 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_3$
Yield = 83 %
 $R_f = 0.20$ (PE/AcOEt: 80/20)
White needles
Mp = 94°C

A 1.38 M solution of *n*-BuLi in hexane (11.40 mL, 15.73 mmol, 1.1 eq.) was added dropwise to a solution of (4S,5R)-(+)-4-methyl-5-phenyl-2-oxazolidinone (2.53 g, 14.30 mmol, 1 eq.) in dry THF (20 mL). After 45 min, the hydrocinnamoyl chloride (2.44 mL, 16.44 mmol, 1.15 eq.) in dry THF (3 mL) was added dropwise at -78°C . The reaction mixture was stirred at this temperature for 2h15 min and was then allowed to warm to room temperature and stirred was continued for 4h. The reaction mixture was quenched with a saturated aqueous solution of NaHCO_3 and the resulting mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was extracted with DCM, and the combined organic layers were dried over MgSO_4 and then concentrated.

The crude mixture was purified by column chromatography on silica gel (PE/EtOAc: 86/14 \rightarrow 80/20) to afford **58** as white needles (3.69 g, 83 %).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.89 (d, $^3J_{\text{H}_6-\text{H}_5} = 6.6$ Hz, 3H, H₆), 2.99-3.04 (m, 2H, H₂), 3.25-3.33 (m, 2H, H₃), 4.70-4.79 (m, 1H, H₅), 5.63 (d, $^3J_{\text{H}_7-\text{H}_6} = 7.3$ Hz, 1H, H₇), 7.18-7.45 (m, 10H, H_{Ar}).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3): δ 14.4 (C₆), 30.2 (C₂), 37.1 (C₃), 54.5 (C₅), 78.8 (C₇), 125.5 (C_{Ar}), 126.1 (C_{Ar}), 128.3 (C_{Ar}), 128.4 (C_{Ar}), 128.5 (C_{Ar}), 128.6 (C_{Ar}), 133.2 (C₈), 140.4 (C₄), 152.8 (C₉), 171.9 (C₁).

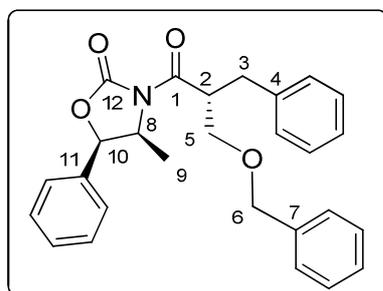
MS: $[M+H]^+ = 310.19$.

IR (KBr, cm^{-1}): 2925, 1775, 1699, 1455, 1379, 1231, 1122, 960, 767, 700.

Anal. Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_3$: C, 73.77; H, 6.19; N, 4.53. **Found:** C, 73.99; H, 6.27; N, 4.43.

$[\alpha]_D = -32.1$ (c 0.5, CHCl_3).

✓ **Compound 59:** (4*S*,5*R*)-3-[(2*R*)-2-benzyl-3-(benzyloxy)propanoyl]-4-methyl-5-phenyl-1,3-oxazolidin-2-one



Mw = 429.51 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{NO}_4$
Yield = 90 %
 $R_f = 0.30$ (PE/AcOEt: 88/12)
Colorless oil

A 1 M solution of TiCl_4 (12.53 mL, 12.53 mmol, 1.05 eq.) was added to a solution of **58** (3.69 g, 11.93 mmol, 1 eq.) in dry DCM (40 mL) at 0°C . After stirring the reaction mixture for 5 min, diisopropylethylamine (2.08 mL, 11.93 mmol, 1 eq.) was added and the reaction mixture was stirred for 1 h. Benzyl chloromethyl ether (3.32 mL, 23.86 mmol, 2 eq.) was added, and the reaction mixture was stirred at 0°C for a further 6 h and then quenched with a saturated aqueous solution of NH_4Cl . The mixture was extracted with DCM, and the combined organic layers were dried over MgSO_4 and then concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by column chromatography (PE/EtOAc: 90/10 \rightarrow 88/12) to afford **59** as a colorless oil (4.60 g, 90 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 0.81 (d, $^3J_{\text{H}_9-\text{H}_8} = 6.6$ Hz, 3H, H_8), 2.93-2.96 (m, 2H, H_3), 3.63-3.85 (m, 2H, H_5), 4.52 (s, 2H, H_6), 4.57-4.64 (m, 2H, H_2 , H_8), 5.25 (d, $^3J_{\text{H}_{10}-\text{H}_8} = 7.2$ Hz, 1H, H_{10}), 7.21-7.39 (m, 15H, H_{Ar}).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3): δ 14.4 (C9), 35.3 (C3), 45.1 (C2), 54.8 (C8), 70.5 (C5), 73.0 (C6), 78.6 (C10), 125.6 (CAr), 126.5 (CAr), 127.5 (CAr), 128.3 (CAr), 128.4 (CAr), 128.6 (CAr), 128.7 (CAr), 129.1 (CAr), 133.3 (C11), 138.1 (C7), 138.5 (C4), 152.6 (C12), 173.8 (C1).

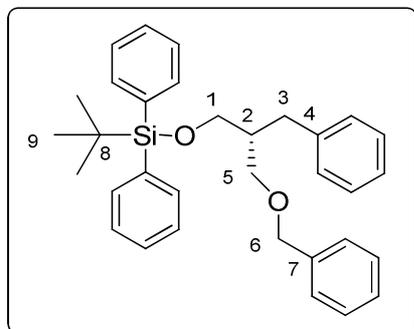
MS: $[M+H]^+ = 430.13$.

IR (neat, cm^{-1}): 2930, 2858, 1592, 1427, 1363, 1111, 1088, 740, 701, 504.

Anal. Calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{NO}_4$: C, 75.50; H, 6.34; N, 3.26. **Found:** C, 75.75; H, 6.56; N, 3.48.

$[\alpha]_D = +15.3$ (c 0.53, CHCl_3).

✓ **Compound 60: {[(2R)-2-benzyl-3-(benzyloxy)propyl]oxy}(tert-butyl)diphenylsilane**



Mw = 494.74 g.mol⁻¹
C₃₃H₃₈O₂Si
Yield = 98%
R_f = 0.20 (EP/AcOEt: 97/3)
Colorless oil

A solution of **57** (2.74 g, 10.67 mmol, 1 eq.) in dry DCM (56 mL) was treated at room temperature with *tert*-butylchlorodiphenylsilane (2.91 mL, 11.21 mmol, 1.05 eq.). The reaction mixture was cooled to 0 °C and treated in one portion with imidazole (1.11 g, 16.28 mmol, 1.5 eq.) followed by DMAP (130 mg, 1.07 mmol, 0.1 eq.). The resulting mixture was stirred at room temperature overnight. The white precipitate was filtered and washed with cold DCM. The combined organic layers were washed with 1 N HCl and H₂O and dried with Na₂SO₄. The crude mixture was purified by column chromatography on silica gel (PE/EtOAc: 98/2 → 97/3) to afford **60** as a colorless oil (5.18 g, 98 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.08 (s, 9H, H₉), 2.10-2.19 (m, 1H, H₂), 2.70-2.82 (m, 2H, H₃), 3.52 (d, ³J_{H5-H2} = 5.3 Hz, 2H, H₅), 3.66-3.77 (m, 2H, H₁), 4.47 (s, 2H, H₆), 7.13-7.67 (m, 20H, H_{Ar}).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ 19.5 (C₈), 27.0 (C₉), 34.4 (C₃), 43.5 (C₂), 63.2 (C₁), 69.9 (C₆), 73.2 (C₅), 125.9 (C_{Ar}), 127.5 (C_{Ar}), 127.6 (C_{Ar}), 127.7 (C_{Ar}), 128.3 (C_{Ar}), 128.4 (C_{Ar}), 129.3 (C_{Ar}), 129.7 (C_{Ar}), 133.8 (C_{Ar}), 133.9 (C_{Ar}), 135.7 (C_{Ar}), 138.7 (C₇), 140. (C₄).

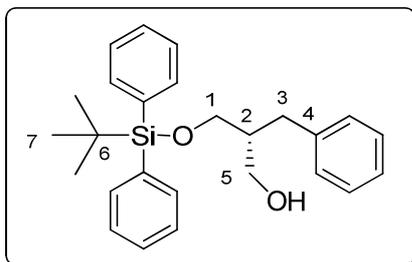
MS: [M+H⁺] = 495.07.

IR (neat, cm⁻¹): 3027, 2929, 2856, 1471, 1454, 1427, 1112, 823, 738, 700, 504.

Anal. Calcd for C₃₃H₃₈O₂Si: C, 80.11; H, 7.74. Found: C, 80.21; H, 7.86.

$[\alpha]_D = -9.4$ (c 0.5, CHCl_3).

✓ **Compound 61: (2R)-2-benzyl-3-[[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy]-1-propanol**



Mw = 404.62 g.mol⁻¹
 C₂₆H₃₂O₂Si
 Yield = 98 %
 R_f = 0.25 (EP/AcOEt: 90/10)
 Colorless oil

To a solution of **60** (5.28 g, 10.67 mmol, 1 eq.) in absolute EtOH (60 mL) and HCl 1N (54 μL), was added a catalytic amount of 10% Pd/C. The reaction flask was flushed with hydrogen, and the reaction mixture was stirred under a hydrogen atmosphere overnight. After complete reaction, the reaction mixture was filtered through a pad of celite® and the solvent was removed under reduced pressure to afford **61** (4.07 g, 98%) as a colorless oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.07 (s, 9H, H₇), 2.00-2.07 (m, 1H, H₂), 2.27 (br s, 1H, OH), 2.61 (d, ³J_{H3-H2} = 7.5 Hz, 2H, H₃), 3.65-3.81 (m, 4H, H₁, H₅), 7.10-7.26 (m, 5H, H_{Ar}), 7.38-7.44 (m, 6H, H_{Ar}), 7.64-7.66 (m, 4H, H_{Ar}).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ 19.3 (C₆), 27.0 (C₇), 34.2 (C₃), 44.4 (C₂), 65.0 (C₁), 66.1 (C₅), 126.1 (C_{Ar}), 127.9 (C_{Ar}), 128.5 (C_{Ar}), 129.1 (C_{Ar}), 129.9 (C_{Ar}), 133.1 (C_{Ar}), 133.2 (C_{Ar}), 135.7 (C_{Ar}), 140.1 (C₄).

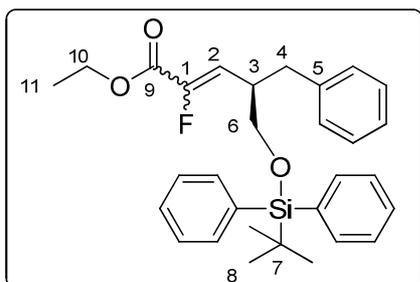
MS: [M+H⁺] = 405.13.

IR (neat, cm⁻¹): 2930, 2857, 1471, 1427, 1391, 1112, 1048, 823, 739, 700, 504.

Anal. Calcd for C₂₆H₃₂O₂Si: C, 77.18; H, 7.97. Found: 77.32; H, 7.74.

[α]_D = +7.5 (c 0.73, CHCl₃).

✓ **Compound 62: Ethyl (4S)-4-benzyl-5-[[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy]-2-fluoro-2-pentenoate**



Mw = 490.68 g.mol⁻¹
 C₃₀H₃₅FO₃Si
 Yield : (Z) = 58 %
 R_{f(Z)} = 0.29 (EP/AcOEt: 99/1)
 Colorless oil

To a solution of triphenylphosphine (7.13 g, 27.00 mmol, 4 eq.) and ethyl dibromofluoroacetate (2.25 mL, 13.60 mmol, 2 eq.) in dry THF (50 mL) was rapidly added diethylzinc (27.0 mL of a 1 M solution in hexane, 27.0 mmol, 4 eq.). The reaction mixture was stirred for 10 min (until the internal temperature came back to ambient temperature) and the aldehyde **56**, dissolved in 20 mL of THF, was rapidly added. After 45 min, the mixture was quenched with ethanol, stirred for 15 min, and then concentrated under reduced pressure. The two diastereomers were separated by column chromatography on silica gel (PE/EtOAc: 99/1) to afford (**Z**)-**62** as a colorless oil (1.94 g, 58 %).

• **(Z)-62 diastereomer**

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.12 (s, 9H, H₈), 1.35 (t, ³J_{H11-H10} = 7.0 Hz, 3H, H₁₁), 2.74 (dd, ²J_{H4-H4'} = 7.7 Hz, ³J_{H4-H3} = 13.6 Hz, 1H, H₄), 3.01 (dd, ²J_{H4'-H4} = 6.8 Hz, ³J_{H4'-H3} = 13.0 Hz, 1H, H_{4'}), 3.13-3.23 (m, 1H, H₃), 3.66 (d, ³J_{H6-H2} = 5.2 Hz, 2H, H₆), 4.26-4.33 (m, 2H, H₁₀), 6.18 (dd, ³J_{H2-H3} = 10.2 Hz, ³J_{H2-F} = 35.5 Hz, 1H, H₂), 7.16-7.24 (m, 5H, H_{Ar}), 7.26-7.48 (m, 6H, H_{Ar}), 7.66-7.69 (m, 4H, H_{Ar}).

¹⁹F NMR (282.5 MHz, CDCl₃): δ -128.9 (d, ³J_{F-H1} = 33.0 Hz).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ 14.2 (C₁₁), 19.4 (C₇), 27.0 (C₈), 36.9 (C₄), 39.7 (C₃), 61.7 (C₁₀), 65.0 (C₆), 121.5 (d, ²J_{C2-F} = 11.0 Hz, C₂), 126.4 (CAr), 127.8 (CAr), 128.4 (CAr), 129.1 (CAr), 129.8 (CAr), 133.4 (CAr), 133.5 (CAr), 135.7 (CAr), 139.0 (C₅), 148.3 (d, ¹J_{C1-F} = 257.2 Hz, C₁), 160.7 (²J_{C9-F} = 35.6 Hz, C₉).

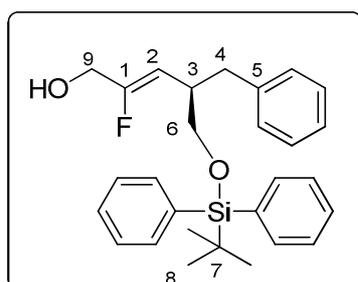
MS: [M+H₂O] = 508.47.

IR (neat, cm⁻¹): 2931, 2858, 1737, 1679, 1472, 1428, 1370, 1315, 1233, 1112, 823, 740, 701, 505.

Anal. Calcd for C₃₀H₃₅FO₃Si: C, 73.43; H, 7.19. **Found:** C, 73.47; H, 7.24.

[α]_D = -18.7 (c 0.52, CHCl₃).

✓ **Compound (Z)-63: (Z,4S)-4-benzyl-5-[[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy]-2-fluoro-2-penten-1-ol**



Mw = 448.64 g.mol⁻¹
 C₂₈H₃₃FO₂Si
 Yield = 84 %
 R_f = 0.25 (EP/AcOEt: 90/10)
 Colorless oil

To a solution of **(Z)**-**62** (94.6 mg, 0.19 mmol, 1eq.) in dry THF (1.5 mL) at 0 °C was added LiBH₄ (29.5 mg, 1.35 mmol, 7 eq.). The reaction mixture was stirred for 30 min at 0°C and then 19h at room temperature. The reaction mixture was quenched dropwise with a saturated aqueous solution of NH₄Cl and extracted with DCM. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and then concentrated under reduced pressure.

The crude mixture was purified by column chromatography on silica gel (PE/EtOAc: 90/10→85/15) to afford **(Z)**-**63** as a colorless oil (72.9 mg, 84 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.09 (s, 9H, H₈), 2.29-2.98 (m, 2H, H₄), 3.00-3.07 (m, 1H, H₃), 3.49-3.65 (m, 3H, H₆, OH), 3.99 (dd, ³J_{H₉-OH} = 5.9 Hz, ³J_{H₉-F} = 15.1 Hz, 2H, H₉), 4.76 (dd, ³J_{H₂-H₃} = 9.6 Hz, ³J_{H₂-F} = 37.1 Hz, 1H, H₂), 7.14-7.23 (m, 5H, H_{Ar}), 7.25-7.43 (m, 6H, H_{Ar}), 7.63-7.67 (m, 4H, H_{Ar}).

¹⁹F NMR (282.5 MHz, CDCl₃): δ -118.9 (dt, ³J_{F-H₉} = 15.5 Hz, ³J_{F-H₂} = 37.1 Hz).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ 19.4 (C7), 27.0 (C8), 37.5 (C4), 38.7 (C3), 61.3 (d, ²J_{C₉-F} = 32.9 Hz, C9), 65.6 (C6), 108.7 (d, ²J_{C₂-F} = 13.2 Hz, C2), 126.1 (CAr), 127.78 (CAr), 128.3 (CAr), 129.3 (CAr), 129.8 (CAr), 133.8 (CAr), 135.7 (CAr), 139.9 (C5), 158.2 (d, ¹J_{C₁-F} = 256.1 Hz, C1).

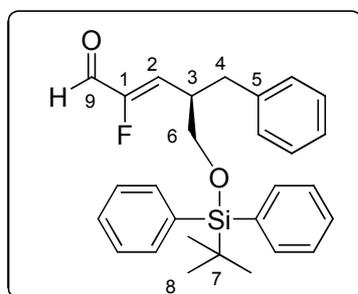
MS: [M+H₂O] = 466.07.

IR (neat, cm⁻¹): 3368, 3070, 2930, 2857, 1710, 1471, 1427, 1112, 1080, 823, 740, 701, 614, 504.

Anal. Calcd for C₃₀H₃₅FO₃Si: C, 74.96; H, 7.41. Found: C, 74.94; H, 7.43.

[α]_D = -13.3 (c 0.91, CHCl₃).

✓ **Compound (Z)-64: (Z,4S)-4-benzyl-5-[[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy]-2-fluoro-2-pental**



Mw = 446.63 g.mol⁻¹
 C₂₈H₃₁FO₂Si
 Yield = 58 %
 R_f = 0.26 (EP/AcOEt: 98/2)
 Colorless oil

To a solution of **(Z)**-**63** (1.81 g, 4.03 mmol, 1 eq.) in dry DCM (51 mL) at 0°C was added Et₃N (1.69 mL, 12.10 mmol, 3 eq.), DMSO (6.02 mL, 84.72 mmol, 21 eq.) and PySO₃ (1.92 g, 12.10 mmol, 3 eq.). The reaction mixture was stirred at this temperature for 3h30 and then quenched with a saturated aqueous solution of NH₄Cl. The mixture was extracted with DCM,

and the combined organic layers were washed with a saturated aqueous solution of NaCl, dried over Na₂SO₄ and then concentrated under reduced pressure.

The crude mixture was purified by column chromatography on silica gel (PE/EtOAc: 97/3) to afford **(Z)-64** as a colorless oil (1.04 g, 58 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.09 (s, 9H, H₈), 2.71-3.02 (m, 2H, H₄), 3.20-3.28 (m, 1H, H₃), 3.70 (d, ³J_{H6-H3} = 4.9 Hz, 2H, H₆), 5.84 (dd, ³J_{H2-H3} = 10.0 Hz, ³J_{H2-F} = 32.5 Hz, 1H, H₂), 7.11-7.28 (m, 5H, H_{Ar}), 7.36-7.47 (m, 6H, H_{Ar}), 7.62-7.64 (m, 4H, H_{Ar}), 9.10 (d, ³J_{H9-H1} = 18.1 Hz, 1H, H₉).

¹⁹F NMR (282.5 MHz, CDCl₃): δ -132.1 (dd, ³J_{F-H9} = 18.6 Hz, ³J_{F-H2} = 32.0 Hz).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ 19.4 (C7), 27.0 (C8), 36.8 (d, ⁴J_{C4-F} = 1.6 Hz, C4), 40.1 (C3), 64.8 (d, ⁴J_{C6-F} = 1.6 Hz, C6), 126.6 (CAr), 127.9 (CAr), 127.9 (CAr), 128.6 (CAr), 129.1 (CAr), 130.0 (CAr), 130.0 (CAr), 132.3 (d, ²J_{C2-F} = 10.4 Hz, C2), 133.2 (CAr), 133.3 (CAr), 135.7 (CAr), 138.5 (C4), 156.6 (d, ¹J_{C1-F} = 262.7 Hz, C1), 183.7 (d, ²J_{C9-F} = 25.2 Hz, C9).

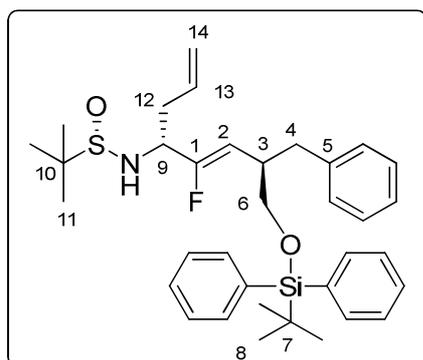
MS: [M⁺] = 447.13.

IR (neat, cm⁻¹): 3070, 3028, 2930, 2857, 1702, 1665, 1471, 1427, 1112, 1045, 823, 740, 701, 614.

Anal. Calcd for C₂₈H₃₁FO₂Si: C, 75.30; H, 7.00. Found: 75.42; H, 7.15.

[α]_D = -12.9 (c 0.66, CHCl₃).

✓ **Compound (Z)-65: *N*-((Z,4S)-1-allyl-4-benzyl-5-[[*tert*-butyl(diphenyl)silyl]oxy]-2-fluoro-2-pentenyl)-2-methyl-2-propanesulfonamide (S)**



Mw = 591.89 g·mol⁻¹
 C₃₅H₄₆FNO₂SSi
 Yield = 90 %
 d.r. = 11/89
 R_f = 0.25 (EP/AcOEt: 80/20)
 Colorless oil

To a solution of **(Z)-55** (450 mg, 0.82 mmol, 1 eq.) in anhydrous toluene (15 mL) at 0 °C was slowly added allylMgBr (1.22 mL of a 1 M solution in diethyl ether, 1.22 mmol, 1.5 eq.). The reaction mixture was stirred for 40 min and then quenched with a saturated aqueous solution of NH₄Cl. The solution was warmed to room temperature and the aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure.

The major diastereomer was separated by chromatography on silica gel (Eluent: PE/EtOAc: 85/15→75/25) to afford **(Z)-65** as a colorless oil (432.7 mg, 90 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.08 (s, 9H, H₈), 1.13 (s, 9H, H₁₁), 2.27-2.41 (m, 2H, H₁₂), 2.53-3.02 (m, 2H, H₄), 2.98-3.09 (m, 1H, H₃), 3.23 (d, ³J_{NH-H9} = 4.5 Hz, 1H, NH), 3.53-3.61 (m, 2H, H₆), 3.76-3.87 (m, 1H, H₉), 4.82 (dd, ³J_{H2-H3} = 9.6 Hz, ³J_{H2-F} = 37.1 Hz, 1H, H₂), 5.07-5.13 (m, 2H, H₁₄), 5.45-5.59 (m, 1H, H₁₃), 7.11-7.23 (m, 5H, H_{Ar}), 7.35-7.43 (m, 6H, H_{Ar}), 7.64-7.67 (m, 4H, H_{Ar}).

¹⁹F NMR (282.5 MHz, CDCl₃): δ -122.2 (dd, ³J_{F-H9} = 16.5 Hz, ³J_{F-H2} = 37.1 Hz).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ 19.4 (C7), 22.5 (C11), 27.0 (C8), 37.7 (C4), 38.0 (C12), 38.9 (d, ³J_{C3-F} = 2.2 Hz, C3), 55.4 (d, ²J_{C9-F} = 29.6 Hz, C9), 55.9 (C11), 65.9 (d, ⁴J_{C6-F} = 1.1 Hz, C6), 109.1 (d, ²J_{C2-F} = 13.2 Hz, C2), 119.6 (C14), 126.0 (CAr), 127.7 (CAr), 127.8 (CAr), 128.2 (CAr), 128.2 (CAr), 129.3 (CAr), 129.7 (CAr), 133.1 (C13), 133.6 (CAr), 133.6 (CAr), 135.7 (CAr), 139.8 (C5), 157.6 (d, ¹J_{C1-F} = 257.7 Hz, C1).

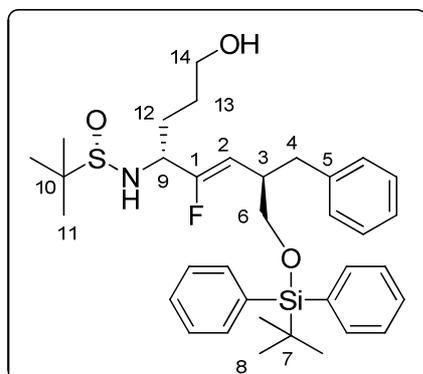
MS: [M+Na⁺] = 592.0.

IR (neat, cm⁻¹): 3203, 2930, 2858, 1705, 1472, 1428, 1363, 1119, 1078, 918, 823, 741, 701, 504.

Anal. Calcd for C₃₅H₄₆FNO₂SSi: C, 71.02; H, 7.83; N, 2.37; S, 5.42. **Found:** C, 71.20; H, 8.03; N, 2.45; S, 5.48.

[α]_D = +18.0 (c 0.50, CHCl₃).

- ✓ **Compound (Z)-66: N-[(Z,4S)-4-benzyl-5-[[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy]-2-fluoro-1-(3-hydroxypropyl)-2-pentenyl]-2-methyl-2-propanesulfonamide (S)**



Mw = 609.91 g.mol⁻¹
 C₃₅H₄₈FNO₃SSi
 Yield = 77 %
 R_f = 0.24 (PE/EtOAc: 30/70)
 Colorless oil

9-BBN (2.09 mL of a 0.5 M solution in THF, 1.15 mmol, 2 eq.) was added to **(Z)-65** (293.7 mg, 0.52 mmol, 1 eq.). The reaction mixture was stirred for 2h30 at room temperature, then cooled down to 0°C and carefully treated with 5 N sodium hydroxide (524 μL) and hydrogen

peroxide (30% in water, 524 μ L). The resultant mixture was stirred for 1 h at 0°C and 30 min at room temperature. The aqueous layer was saturated with solid potassium carbonate and the organic phase was separated, dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure.

The crude mixture was purified by chromatography on silica gel (Eluent: PE/EtOAc: 25/75→100 % AcOEt) to afford (**Z**)-**66** as a colorless oil (234.7 mg, 77 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.08 (s, 9H, H₈), 1.12 (s, 9H, H₁₁), 1.33-1.45 (m, 2H, H₁₃), 1.57-1.70 (m, 2H, H₁₂), 2.49-3.10 (m, 2H, H₄), 3.04-3.10 (m, 1H, H₃), 3.37 (d, ³J_{NH-H9} = 5.3 Hz, 1H, NH), 3.50-3.56 (m, 2H, H₁₄), 3.57-3.65 (m, 2H, H₆), 3.70-3.80 (m, 1H, H₉), 4.70 (dd, ³J_{H2-H3} = 9.6 Hz, ³J_{H2-F} = 36.9 Hz, 1H, H₂), 7.12-7.24 (m, 5H, H_{Ar}), 7.35-7.43 (m, 6H, H_{Ar}), 7.65-7.67 (m, 4H, H_{Ar}).

¹⁹F NMR (282.5 MHz, CDCl₃): δ -122.9 (dd, ³J_{F-H9} = 18.6 Hz, ³J_{F-H2} = 36.1 Hz).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ 19.4 (C7), 22.5 (C11), 26.9 (C8), 28.5 (C13), 30.1 (C12), 37.7 (C14), 38.8 (d, ³J_{C3-F} = 2.2 Hz, C3), 55.8 (C10), 57.3 (d, ²J_{C9-F} = 28.5 Hz, C9), 61.8 (C14), 66.1 (C6), 108.7 (d, ²J_{C2-F} = 13.7 Hz, C2), 125.9 (CAr), 127.7 (CAr), 128.2 (CAr), 129.2 (CAr), 129.6 (CAr), 129.7 (CAr), 133.6 (CAr), 135.6 (CAr), 139.9 (C5), 158.0 (d, ¹J_{C1-F} = 258.8 Hz, C1).

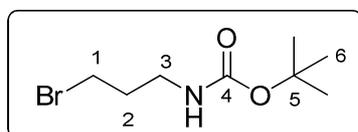
MS: [M+H⁺] = 610.13.

IR (neat, cm⁻¹): 3367, 2930, 2858, 1704, 1472, 1427, 1390, 1361, 1118, 1047, 741, 701, 613, 505.

Anal. Calcd for C₃₅H₄₈FNO₃SSi: C, 68.92; H, 7.93; N, 2.30; S, 5.26. **Found:** 68.89; H, 8.02; N, 2.20; S, 5.21.

[α]_D = +9.8 (c 0.63, CHCl₃).

✓ **Compound 69: *tert*-butyl 3-bromopropylcarbamate**



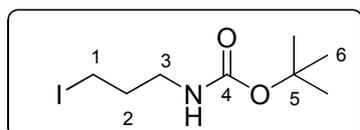
Mw = 238.12 g.mol⁻¹
C₈H₁₆BrNO₂
Yield = quantitative
Colorless oil

To a suspension of 3-bromopropylammonium bromide (1.00 g, 4.57 mmol, 1 eq.) in CHCl₃ (20 mL) was added NaHCO₃ (390 mg, 4.64 mmol, 1.015 eq.) in H₂O (15 mL), di-*tert*-butyl-dicarbonate (1.00 g, 4.57 mmol, 1.0 eq.) in CHCl₃, and KBr (1.10 g, 9.24 mmol, 2.02 eq.). The mixture was refluxed for 18 h and then cooled. The aqueous layer was extracted with CHCl₃ and the combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure to afford **69** as a colorless oil.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.40 (s, 9H, H_6), 1.97-2.05 (m, 2H, H_2), 3.20-3.26 (m, 2H, H_3), 3.40 (t, $^3J_{\text{H}_1-\text{H}_2} = 6.4$ Hz, 2H, H_1), 4.74 (br s, 1H, NH).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3): δ 27.4 (C6), 30.9 (C1), 32.7 (C2), 85.2 (C5), 156.0 (C4).

✓ **Compound 70: *tert*-butyl 3-iodopropylcarbamate**



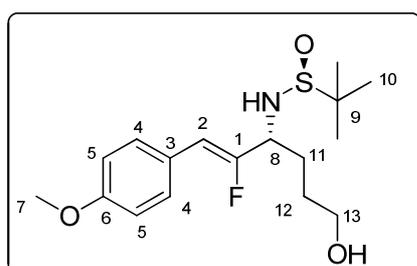
Mw = 285.12 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{INO}_2$
 Yield = quantitative
 Yellow oil

To a solution of **69** (628.3 mg, 2.63 mmol, 1 eq.) in acetone (15 mL) was added sodium iodide (435.0 mg, 2.90 mmol, 1.1 eq.). The reaction mixture was stirred for 20 h at room temperature, filtered through a pad of celite® and concentrated under reduced pressure. The residue was washed with $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure to afford **70** as a yellow oil.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.43 (s, 9H, H_6), 1.95-2.04 (m, 2H, H_2), 3.16-3.21 (m, 4H, H_1 , H_3), 4.71 (br s, 1H, NH).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3): δ 27.2 (C6), 32.3 (C1), 39.8 (C2), 83.9 (C5), 154.5 (C4).

✓ **Compound (Z)-72: *N*-[(*Z*)-2-fluoro-1-(3-hydroxypropyl)-3-(4-methoxyphenyl)-2-propenyl]-2-methyl-2-propanesulfonamide**



Mw = 343.46 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{FNO}_3\text{S}$
 $R_f = 0.15$ (DCM/MeOH: 98/2)
 White solid
 Mp = 139°C

• ***With Knochel's method:***

A solution of *i*-PrMgCl (181 μL of a 2 M solution in THF, 0.363 mmol, 1.15 eq) in THF was added to a -78°C , THF solution of the iodoalcohol (31 μL , 0.316 mmol, 1 eq.). After 5 min, *s*-BuLi (316 μL of a 2.2 M solution in hexane, 0.739 mmol, 1.2 eq.) was added and then, after 20 min, (**Z**)-**1** (89.6 mg, 0.316 mmol, 1 eq.) was added. The reaction mixture was stirred for 1 h at -78°C and then quenched with a saturated aqueous solution of NH_4Cl . The solution was warmed to room temperature and the aqueous layer was extracted with EtOAc. The

combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure.

The crude mixture was purified by chromatography on silica gel (Eluent: PE/EtOAc: 75/25→100 % AcOEt) to afford (**Z**)-**72** as a white solid (61.9 mg, 57 %).

• **With hydroboration-oxidation method :**

9-BBN (2.09 mL of a 0.5 M solution in THF, 2.26 mmol, 2 eq.) was added to (**S**, **R**)-**13f** (367.8 mg, 1.13 mmol, 1 eq.). The reaction mixture was stirred for 3h30 at room temperature, then cooled down to 0°C and carefully treated with 5 N sodium hydroxide (1.13 mL) and hydrogen peroxide (30% in water, 1.13 mL). The resultant mixture was stirred for 1 h at 0°C and 30 min at room temperature. The aqueous layer was saturated with solid potassium carbonate and the organic phase was separated, dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure.

The crude mixture was purified by chromatography on silica gel (Eluent: PE/EtOAc: 25/75→100 % AcOEt) to afford (**Z**)-**72** as a white solid (345.7 mg, 89 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.21 (s, 9H, H_{10}), 1.58-1.69 (m, 2H, H_{11}), 1.78-1.90 (m, 2H, H_{12}), 3.64 (t, $^3J_{\text{H}_{13}-\text{H}_{12}} = 6.2$ Hz, 2H, H_{13}), 3.70 (d, $^3J_{\text{NH}-\text{H}_8} = 7.3$ Hz, 1H, NH), 3.78 (s, 3H, H_7), 3.82-3.93 (m, 1H, H_8), 5.71 (d, $^3J_{\text{H}_2-\text{F}} = 39.5$ Hz, 1H, H_2), 6.83 (d, $^3J_{\text{H}_5-\text{H}_4} = 8.6$ Hz, 2H, H_5), 7.42 (d, $^3J_{\text{H}_4-\text{H}_5} = 8.8$ Hz, 2H, H_4).

^{19}F NMR (282.5 MHz, CDCl_3): δ -121.0 (dd, $^3J_{\text{F}-\text{H}_8} = 20.6$ Hz, $^3J_{\text{F}-\text{H}_2} = 39.2$ Hz).

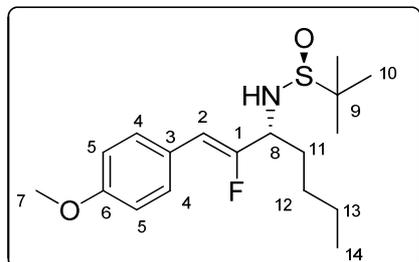
^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3): δ 21.5 (C10), 27.8 (C12), 28.5 (C11), 54.2 (C7), 55.3 (C9), 57.0 (d, $^2J_{\text{C}_8-\text{F}} = 27.4$ Hz, C8), 61.0 (C13), 106.7 (d, $^2J_{\text{C}_6-\text{F}} = 7.7$ Hz, C2), 112.8 (C5), 124.3 (d, $^3J_{\text{C}_3-\text{F}} = 2.7$ Hz, C3), 129.1 (C4), 158.1 (d, $^1J_{\text{C}_1-\text{F}} = 254.9$ Hz, C1).

MS: $[\text{M}+\text{Na}^+] = 366.13$.

IR (KBr, cm^{-1}): 3378, 2954, 2869, 1609, 1513, 1465, 1297, 1251, 1175, 1036, 860.

Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{FNO}_3\text{S}$: C, 59.45; H, 7.63; N, 4.08; S, 9.34. **Found:** 59.50; H, 7.65; N, 4.10; S, 9.36.

✓ **Compound (Z)-73: N-[(Z)-1-butyl-2-fluoro-3-(4-methoxyphenyl)-2-propenyl]-2-methyl-2-propanesulfonamide**



Mw = 341.48 g.mol⁻¹
 C₁₈H₂₈FNO₂S
 Colorless oil

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.89 (t, ³J_{H14-H13} = 7.2 Hz, 3H, H₁₄), 1.22 (s, 9H, H₁₀), 1.32-1.38 (m, 4H, H₁₂, H₁₃), 3.47 (d, ³J_{NH-H8} = 7.6 Hz, 1H, NH), 3.73-3.88 (m, 1H, H₈), 3.79 (s, 3H, H₇), 5.70 (d, ³J_{H2-F} = 39.4 Hz, 1H, H₂), 6.83 (d, ³J_{H5-H4} = 8.6 Hz, 2H, H₅), 7.42 (d, ³J_{H4-H5} = 8.8 Hz, 2H, H₄).

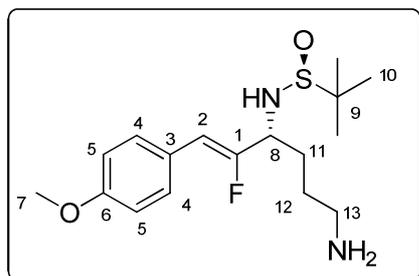
¹⁹F NMR (282.5 MHz, CDCl₃): δ -121.7 (dd, ³J_{F-H8} = 21.6 Hz, ³J_{F-H2} = 39.2 Hz).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ 14.0 (C₁₄), 22.4 (C₁₃), 22.6 (C₁₀), 28.1 (C₁₂), 55.3 (C₇), 56.3 (C₉), 58.8 (d, ²J_{C8-F} = 27.4 Hz, C₈), 107.6 (d, ²J_{C2-F} = 7.7 Hz, C₂), 113.9 (C₅), 125.5 (C₃), 125.4 (d, ³J_{C3-F} = 2.7 Hz, C₃), 130.2 (C₄), 157.4 (d, ¹J_{C1-F} = 256.3 Hz, C₁), 158.9 (C₆).

MS: [M+H⁺] = 342.62.

Anal. Calcd for C₁₈H₂₈FNO₂S: C, 63.31; H, 8.26; N, 4.10; S, 9.39. Found: 63.44; H, 8.37; N, 4.11; S, 9.40.

✓ **Compound (Z)-75: N-[(Z)-1-(3-aminopropyl)-2-fluoro-3-(4-methoxyphenyl)-2-propenyl]-2-methyl-2-propanesulfonamide**



Mw = 341.48 g.mol⁻¹
 C₁₇H₂₇FN₂O₂S
 Yield = quantitative
 Colorless oil

To a solution of **(Z)-77** in THF were added supported PPh₃ (466 mg, 0.708 mmol, 4 eq.) and H₂O (100 μL). The reaction mixture was stirred for 40 h and the filtered and concentrated under reduced pressure to afford **(Z)-75** as colorless oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.20 (s, 9H, H₁₀), 1.55-1.62 (m, 4H, H₁₂, NH₂), 1.71-1.90 (m, 2H, H₁₁), 2.66-2.81 (m, 2H, H₁₃), 3.78 (s, 3H, H₇), 3.88-3.96 (m, 1H, H₈), 4.10 (d, ³J_{NH-H8} = 3.4 Hz, 1H,

NH), 5.65 (d, $^3J_{\text{H}_2\text{-F}} = 39.4$ Hz, 1H, H₂), 6.85 (d, $^3J_{\text{H}_5\text{-H}_4} = 8.8$ Hz, 2H, H₅), 7.41 (d, $^3J_{\text{H}_4\text{-H}_5} = 8.7$ Hz, 2H, H₄).

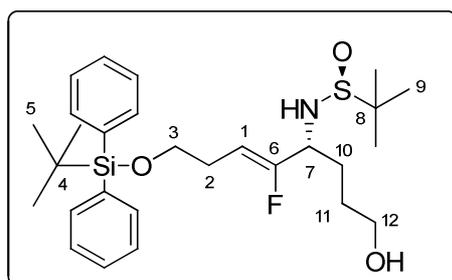
^{19}F NMR (282.5 MHz, CDCl_3): δ -121.5 (dd, $^3J_{\text{F-H}_8} = 20.6$ Hz, $^3J_{\text{F-H}_2} = 39.2$ Hz).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3): δ 22.6 (C10), 29.6 (C12), 31.2 (C11), 41.6 (C13), 55.3 (C7), 55.9 (C9), 58.1 (d, $^2J_{\text{C}_8\text{-F}} = 27.4$ Hz, C8), 107.9 (d, $^2J_{\text{C}_2\text{-F}} = 7.1$ Hz, C2), 114.0 (C5), 125.5 (d, $^3J_{\text{C}_3\text{-F}} = 2.2$ Hz, C3), 130.1 (d, $^4J_{\text{C}_4\text{-F}} = 7.7$ Hz, C4), 156.8 (d, $^1J_{\text{C}_1\text{-F}} = 267.0$ Hz, C1), 158.9 (C6).

MS: $[\text{M}+\text{H}_2\text{O}] = 359.48$.

Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{FN}_2\text{O}_2\text{S}$: C, 59.62; H, 7.95; N, 8.18; S, 9.36. Found: 59.75; H, 8.08; N, 8.19; S, 9.37.

✓ **Compound (Z)-76: *N*-[(*Z*)-5-[[*tert*-butyl(dimethyl)silyl]oxy]-2-fluoro-1-(3-hydroxypropyl)-2-pentenyl]-2-methyl-2-propanesulfonamide**



Mw = 519.79 g.mol⁻¹
 $\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{FNO}_3\text{SSi}$
 Yield = 86 %
 $R_f = 0.23$ (DCM/MeOH: 97/3)
 Colorless oil

9-BBN (3.94 mL of a 0.5 M solution in THF, 1.96 mmol, 2 eq.) was added to (*S*, *R*)-**14f** (494.2 mg, 0.98 mmol, 1 eq.). The reaction mixture was stirred for 1h30 at room temperature, then cooled down to 0°C and carefully treated with 5 N sodium hydroxide (984 μL) and hydrogen peroxide (30% in water, 984 μL). The resultant mixture was stirred for 1 h at 0°C and 30 min at room temperature. The aqueous layer was saturated with solid potassium carbonate and the organic phase was separated, dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure.

The crude mixture was purified by chromatography on silica gel (Eluent: DCM/MeOH: 98.5/1.5) to afford (*Z*)-**76** as a colorless oil (440.2 mg, 86 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.04 (s, 9H, H₅), 1.18 (s, 9H, H₉), 1.61-1.73 (m, 2H, H₁₁), 1.75-2.38 (m, 2H, H₁₀), 2.31-2.38 (m, 2H, H₂), 2.85 (br s, 1H, OH), 3.55-3.72 (m, 5H, H₃, H₁₂, NH), 3.79-3.91 (m, 1H, H₇), 4.89 (dt, $^3J_{\text{H}_1\text{-H}_2} = 7.3$ Hz, $^3J_{\text{H}_1\text{-F}} = 37.3$ Hz, 1H, H₁), 7.34-7.44 (m, 6H, H_{Ar}), 7.62-7.65 (m, 4H, H_{Ar}).

^{19}F NMR (282.5 MHz, CDCl_3): δ -123.8 (dd, $^3J_{\text{F-H}_8} = 18.6$ Hz, $^3J_{\text{F-H}_2} = 38.2$ Hz).

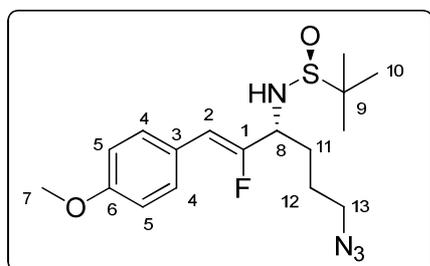
^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3): δ 19.3 (C4), 22.6 (C9), 26.9 (C5), 27.2 (C11), 28.7 (C2), 30.3 (C10), 56.0 (C8), 57.5 (d, $^2J_{\text{C7-F}} = 28.5$ Hz, C7), 62.1 (C12), 63.2 (C3), 104.7 (d, $^2J_{\text{C1-F}} = 13.7$ Hz, C1), 127.7 (CAr), 129.7 (CAr), 133.8 (CAr), 135.6 (CAr), 158.4 (d, $^1J_{\text{C6-F}} = 257.7$ Hz, C6).

MS: $[\text{M}+\text{H}_2\text{O}] = 337.80$.

IR (neat, cm^{-1}): 3402, 2929, 2857, 1665, 1427, 1111, 1050, 702, 505.

Anal. Calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{FNO}_3\text{SSi}$: C, 64.70; H, 8.14; N, 2.69; S, 6.17. Found: 64.75; H, 8.17; N, 2.69; S, 6.19.

✓ **Compound (Z)-77: N-[(Z)-1-(3-azidopropyl)-2-fluoro-3-(4-methoxyphenyl)-2-propenyl]-2-methyl-2-propanesulfonamide**



Mw = 519.79 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{FN}_4\text{O}_2\text{S}$
 Yield = 50 % over 2 steps
 $R_f = 0.23$ (EP/EtOAc: 60/40)
 Colorless oil

To a solution of crude **(Z)-79** (72.24 mg, 0.151 mmol, 1 eq.) in dry DMF (1.5 mL) was added sodium azide (240.3 mg, 1.52 mmol, 10 eq.). The reaction mixture was stirred for room temperature overnight and quenched with H_2O . The aqueous layer was extracted with Et_2O and the combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure.

The crude mixture was purified by chromatography on silica gel (Eluent: EP/EtOAc: 70/30 \rightarrow 40/60) to afford **(Z)-77** as a colorless oil (31.5 mg, 50 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.21 (s, 9H, H₁₀), 1.66-1.99 (m, 4H, H₁₁, H₁₂), 3.32 (t, $^3J_{\text{H13-H12}} = 6.6$ Hz, 2H, H₁₃), 3.80 (s, 3H, H₇), 3.87-4.01 (m, 1H, H₈), 5.67 (d, $^3J_{\text{H2-F}} = 39.2$ Hz, 1H, H₂), 6.86 (d, $^3J_{\text{H5-H4}} = 8.7$ Hz, 2H, H₅), 7.43 (d, $^3J_{\text{H4-H5}} = 8.8$ Hz, 2H, H₄).

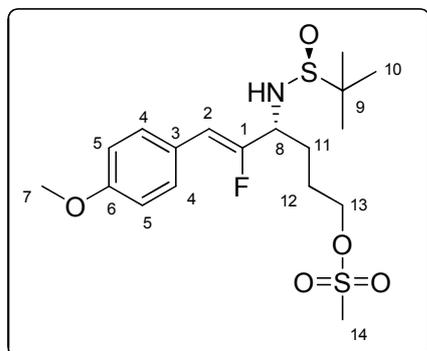
^{19}F NMR (282.5 MHz, CDCl_3): δ -122.5 (dd, $^3J_{\text{F-H8}} = 21.7$ Hz, $^3J_{\text{F-H2}} = 39.2$ Hz).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3): δ 22.5 (C10), 25.5 (C12), 30.9 (C11), 51.1 (C13), 55.3 (C7), 56.0 (C9), 58.1 (d, $^2J_{\text{C8-F}} = 26.8$ Hz, C8), 108.6 (d, $^2J_{\text{C2-F}} = 7.1$ Hz, C2), 114.0 (C5), 125.2 (d, $^3J_{\text{C3-F}} = 2.7$ Hz, C3), 130.2 (d, $^4J_{\text{C4-F}} = 7.1$ Hz, C4), 155.8 (d, $^1J_{\text{C1-F}} = 267.1$ Hz, C1), 159.1 (C6).

MS: $[\text{M}+\text{H}^+] = 520.84$.

Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{FN}_4\text{O}_2\text{S}$: C, 55.41; H, 6.84; N, 15.21; S, 8.70. Found: 55.61; H, 7.03; N, 15.22; S, 8.72.

✓ **Compound (Z)-79: (Z)-4-[(*tert*-butylsulfinyl)amino]-5-fluoro-6-(4-methoxyphenyl)-5-hexenyl methanesulfonate**



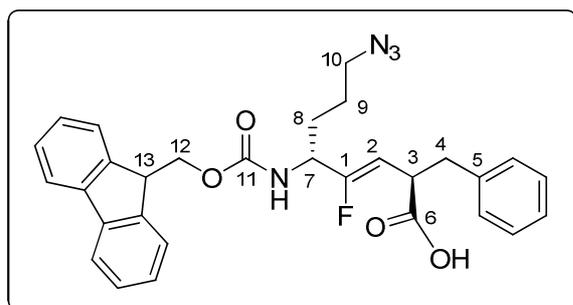
Mw = 519.79 g.mol⁻¹
C₁₈H₂₈FNO₅S₂

To a solution of **(Z)-72** (55.4 mg, 0.171 mmol, 1 eq.) in DCM (2 mL) was added at 0°C Et₃N (47.6 mL, 0.513 mmol, 2 eq.) and methanesulfonyl chloride (26.5 μL, 0.342 mmol, 2 eq.). The reaction mixture was stirred for 2 h at 0°C and the quenched with NaHCO₃. The aqueous layer was extracted with DCM and the organic layer was washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure.

The crude mixture **(Z)-79** was used in the next step without further purification.

¹⁹F NMR (282.5 MHz, CDCl₃): δ -122.2 (dd, ³J_{F-H8} = 20.6 Hz, ³J_{F-H2} = 39.2 Hz).

✓ **Compound (Z)-80: (2S,3Z)-8-azido-2-benzyl-5-[(9H-fluoren-9-ylmethoxy)carbonyl]amino-4-fluoro-3-octenoic acid**



Mw = 528.57 g.mol⁻¹
C₃₀H₂₉FN₄O₄
Yield = 67 %
Colorless gum

To a solution of **(Z)-83** (48.2 mg, 0.093 mmol, 1 eq.) in acetone (2 mL/mmol of alcohol) at 0°C was added Jones' reagent (2.74 N, 3 eq.). The reaction mixture was stirred at 0°C for 1h and then quenched with *iso*-propyl alcohol (10 eq.) and water (13 mL/mmol of alcohol). The mixture was extracted with AcOEt and the combined organic layers were washed with a saturated aqueous solution of NaCl, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure.

The crude mixture was purified by column chromatography on silica gel (PE/EtOAc: 70/30 → 50/50 with 0.1 % of acetic acid), affording **(Z)-80** as a colorless gum (32.8 mg, 67 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.34-1.59 (m, 4H, H_8, H_9), 2.75-3.20 (m, 2H, H_4), 3.42 (t, $^3J_{\text{H}_{10}-\text{H}_9}$ = 6.0 Hz, 2H, H_{10}), 3.75-3.83 (m, 1H, H_3), 4.13-4.22 (m, 2H, $\text{H}_8, \text{H}_{13}$), 4.36-4.47 (m, 2H, H_{12}), 4.81-4.84 (m, 1H, H_2), 7.14-7.42 (m, 9H, H_{Ar}), 7.55 (d, $^3J_{\text{H}_{\text{Ar}}-\text{H}_{\text{Ar}}}$ = 7.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.75 (d, $^3J_{\text{H}_{\text{Ar}}-\text{H}_{\text{Ar}}}$ = 7.3 Hz, 2H, H_{Ar}).

^{19}F NMR (282.5 MHz, CDCl_3): δ -121.0 (dd, $^3J_{\text{F}-\text{H}_9}$ = 20.6 Hz, $^3J_{\text{F}-\text{H}_2}$ = 36.1 Hz).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3): δ 28.4 (C9), 29.7 (C8), 38.4 (C4), 42.3 (C3), 44.4 (C10), 47.3 (C13), 51.7 (d, $^2J_{\text{C}_7-\text{F}}$ = 28.5 Hz, C7), 67.0 (C12), 104.5 (d, $^2J_{\text{C}_2-\text{F}}$ = 12.1 Hz, C2), 120.1 (CAr), 125.1 (CAr), 126.8 (CAr), 127.2 (CAr), 127.9 (CAr), 128.5 (CAr), 129.2 (CAr), 137.9 (C5), 141.5 (CAr), 143.8 (CAr), 143.9 (CAr), 155.6 (C11), 158.5 (d, $^1J_{\text{C}_1-\text{F}}$ = 261.6 Hz, C1), 177.9 (C6).

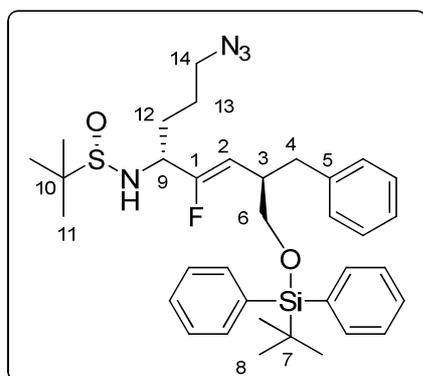
MS: $[\text{M}+\text{H}^+] = 529.63$.

IR (neat, cm^{-1}): 3349, 2945, 2098, 1693, 1525, 1451, 1236, 1019, 759, 740, 700.

Anal. Calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{FN}_4\text{O}_4$: C, 68.17; H, 5.53; N, 10.60. **Found:** C, 68.32; H, 5.70; N, 10.62.

$[\alpha]_{\text{D}}$ = +12.6 (c 0.53, CHCl_3).

✓ **Compound (Z)-81:** *N*-((*Z*,4*S*)-1-(3-azidopropyl)-4-benzyl-5-[[*tert*-butyl(diphenyl)silyl]oxy]-2-fluoro-2-pentenyl)-2-methyl-2-propanesulfinamide (S)



Mw = 634.92 g.mol⁻¹
 $\text{C}_{35}\text{H}_{47}\text{FN}_4\text{O}_2\text{SSi}$
 Yield = 55 %
 R_f = 0.17 (PE/EtOAc: 70/30)
 Colorless oil

To a flask containing a stirred mixture of supported triphenylphosphine (431.5 mg, 0.65 mmol, 3 eq.) and DDQ (99.3 mg, 0.44 mmol, 2 eq.) in DCM (5 mL), was added *tetra-n*-butylammonium azide (124.4 mg, 0.44 mmol, 2 eq.) at room temperature. Alcohol (**Z**)-66 (133.4 mg, 0.22 mmol, 1 eq.) was then added and the reaction mixture was stirred for 24 h at room temperature. The reaction mixture was filtered through a pad of celite® and then washed with water, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by chromatography on silica gel (Eluent: PE/EtOAc: 70/30→68/32) to afford (**Z**)-81 as a colorless oil (76.4 mg, 55 %).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.08 (s, 9H, H_8), 1.12 (s, 9H, H_{11}), 1.25-1.46 (m, 2H, H_{13}), 1.55-1.73 (m, 2H, H_{12}), 2.48-3.17 (m, 2H, H_4), 3.00-3.07 (m, 2H, H_{13}), 3.38 (t, $^3J_{\text{H}_{14}-\text{H}_{13}} = 5.8$ Hz, 2H, H_{14}), 3.55-3.76 (m, 3H, H_6 , H_9), 4.70 (dd, $^3J_{\text{H}_2-\text{H}_3} = 9.8$ Hz, $^3J_{\text{H}_2-\text{F}} = 36.7$ Hz, 1H, H_2), 7.11-7.24 (m, 5H, H_{Ar}), 7.38-7.44 (m, 6H, H_{Ar}), 7.65-7.67 (m, 4H, H_{Ar}).

$^{19}\text{F NMR}$ (282.5 MHz, CDCl_3): δ -124.5 (dd, $^3J_{\text{F}-\text{H}_9} = 20.6$ Hz, $^3J_{\text{F}-\text{H}_2} = 37.1$ Hz).

$^{13}\text{C NMR}$ (75.4 MHz, CDCl_3): δ 19.4 (C7), 22.4 (C11), 25.0 (C13), 27.0 (C8), 30.7 (d, $^3J_{\text{C}_{12}-\text{F}} = 3.8$ Hz, C12), 37.8 (C4), 39.0 (d, $^3J_{\text{C}_3-\text{F}} = 8.2$ Hz, C3), 51.0 (C14), 55.9 (C10), 57.1 (d, $^2J_{\text{C}_9-\text{F}} = 28.0$ Hz, C9), 66.3 (C6), 109.7 (d, $^2J_{\text{C}_2-\text{F}} = 13.7$ Hz, C2), 126.0 (CAr), 127.8 (CAr), 128.3 (CAr), 129.2 (CAr), 129.8 (CAr), 133.6 (CAr), 135.7 (CAr), 140.0 (C5), 157.2 (d, $^1J_{\text{C}_1-\text{F}} = 258.8$ Hz, C1).

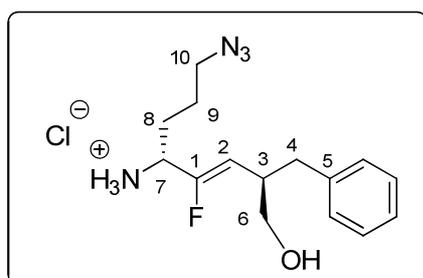
MS: $[\text{M}+\text{H}^+] = 635.13$.

IR (neat, cm^{-1}): 3206, 2931, 2858, 2097, 1704, 1495, 1471, 1428, 1362, 1256, 1117, 823, 714, 701, 613, 505.

Anal. Calcd for $\text{C}_{35}\text{H}_{47}\text{FN}_4\text{O}_2\text{Si}$: C, 66.21; H, 7.46; N, 8.82; S, 5.05. Found: C, 66.32; H, 7.55; N, 8.86; S, 5.10.

$[\alpha]_{\text{D}} = +7.4$ (c 0.53, CHCl_3).

✓ **Compound (Z)-82: (Z,7S)-1-azido-7-benzyl-5-fluoro-8-hydroxy-5-octen-4-amonium chloride**

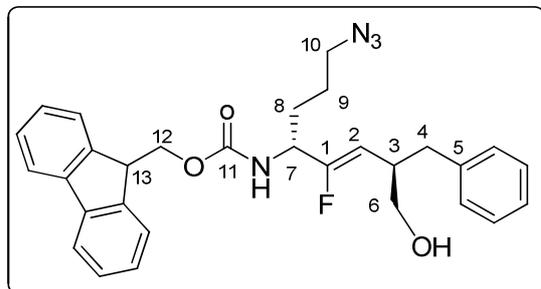


Mw = 328.81 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{ClFN}_4\text{O}_2$
 Yield = quantitative

To a solution of **(Z)-81** (64 mg, 0.10 mmol, 1 eq.) in dry MeOH (400 μL) was added 4M HCl in dioxane (50 μL , 0.20 mmol, 2 eq.). The mixture was stirred at room temperature for 1h and then concentrated under reduced pressure to near dryness. The crude mixture of **(Z)-82** was used in the next step without further purification.

$^{19}\text{F NMR}$ (282.5 MHz, CDCl_3): δ -127.9 (m).

✓ **Compound (Z)-83: 9H-fluoren-9-ylmethyl-(Z,4S)-1-(3-azidopropyl)-4-benzyl-2-fluoro-5-hydroxy-2-pentenylcarbamate**



Mw = 514.59 g.mol⁻¹

C₃₀H₃₁FN₄O₃

Yield = 70 %

R_f = 0.30 (EP/AcOEt: 70/30)

Colorless gum

To a solution of (Z) amine hydrochloride derivative (**Z**)-**82** (33.09 mg, 0.1 mmol, 1 eq.) in dioxane (4 mL/mmol of amine hydrochloride) and water (4 mL/mmol of amine hydrochloride) was added NaHCO₃ (25.36 mg, 0.1 mmol, 3eq.) at 0°C, followed by Fmoc-Osu (41.0 mg, 0.30 mmol, 1 eq.). The reaction mixture was stirred at 0°C for 2h, then poured into ice cold HCl (1N, 8 mL/mmol of amine hydrochloride) and extracted with AcOEt. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by column chromatography on silica gel (PE/EtOAc: 80/20→70/30), affording (**Z**)-**83** as a colorless gum (35.4 mg, 70 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.34-1.55 (m, 2H, H₉), 1.58-1.64 (m, 2H, H₈), 2.45-2.89 (m, 2H, H₄), 3.05-3.08 (m, 1H, H₃), 3.40-3.42 (m, 2H, H₁₀), 3.48-3.62 (m, 2H, H₆), 4.02-4.12 (m, 1H, H₇), 4.19 (t, ³J_{H13-H12} = 6.6 Hz, 1H, H₁₃), 4.34-4.47 (m, 2H, H₁₂), 4.64 (dd, ³J_{H2-H3} = 9.6 Hz, ³J_{H2-F} = 37.9 Hz, 1H, H₂), 4.86 (d, ³J_{NH-H7} = 7.5 Hz, 1H, NH), 7.13-7.43 (m, 9H, H_{Ar}), 7.56 (d, ³J_{HAr-HAr} = 7.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.77 (d, ³J_{HAr-HAr} = 7.5 Hz, 2H, H_{Ar}).

¹⁹F NMR (282.5 MHz, CDCl₃): δ -125.2 (dd, ³J_{F-H9} = 22.7 Hz, ³J_{F-H2} = 37.1 Hz).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ 25.0 (C₉), 29.2 (C₈), 37.6 (C₄), 39.3 (C₃), 47.3 (C₁₃), 50.9 (C₁₀), 52.5 (d, ²J_{C7-F} = 28.0 Hz, C₇), 65.5 (C₆), 66.9 (C₁₂), 108.9 (d, ²J_{C2-F} = 13.2 Hz, C₂), 120.1 (CAr), 125.0 (CAr), 126.2 (CAr), 127.2 (CAr), 127.8 (CAr), 128.3 (CAr), 129.1 (CAr), 139.6 (C₅), 141.4 (CAr), 143.7 (CAr), 143.9 (CAr), 155.7 (C₁₁), 157.7 (d, ¹J_{C1-F} = 258.8 Hz, C₁).

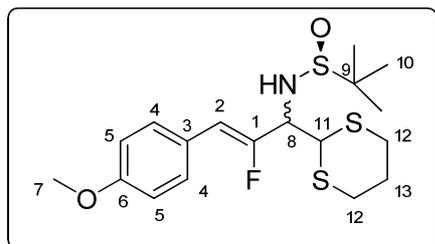
MS: [M+H⁺] = 515.70.

Anal. Calcd for C₃₀H₃₁FN₄O₃: C, 70.02; H, 6.07; N, 10.89. Found: C, 70.23; H, 6.19; N, 10.94.

[α]_D = +6.7 (c 0.55, CHCl₃).

VI.3.4 Synthesis of Fmoc-Ser-Ψ[CF=CH]-Phe

- ✓ **Compound (Z)-88: *N*-[(*Z*)-1-(1,3-dithian-2-yl)-3-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-2-propenyl]-2-methyl-2-propanesulfonamide**



Mw = 403.60 g.mol⁻¹
 C₁₈H₂₆FNO₂S₃
 R_f = 0.21 (EP/AcOEt: 70/30)
 d.r. = 99/1
 Yield = 81 %
 Yellow solid
 Mp = 139°C

To a solution of 1,3 dithiane (352 mg, 2.93 mmol, 4 eq.) in dry THF (2.7 mL) was added dropwise *n*-butyllithium (1.5 mL, 2.19 mmol, 3 eq.) cooled at -78°C. The mixture was stirred for 2h30 at -25°C. To a solution of (**Z**)-**1** (207.3 mg, 0.73 mmol, 1 eq.) in dry THF (1.9 mL) was added the suspension of dithiane at -78°C. The resulting mixture was stirring for 1h and keeping below at -25°C. The mixture was quenched with a saturated solution of NH₄Cl. The aqueous layer was extracted once with DCM and the combined organic portions were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure.

The crude mixture was purified by chromatography on silica gel (Eluent: PE/AcOEt: 7/3) to afford (**Z**)-**88** as a yellow solid (240.2 mg, 81 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.26 (s, 9H, H₁₀), 1.79-1.90 (m, 1H, H₁₃), 2.03-2.11 (m, 1H, H₁₃), 2.78-2.86 (m, 4H, H₁₂), 3.78 (s, 3H, H₇), 3.92 (d, ³J_{NH-H8} = 9.4 Hz, 1H, NH), 4.05-4.17 (m, 1H, H₈), 4.40 (d, ³J_{H11-H8} = 7.5 Hz, 1H, H₁₁), 5.90 (d, ³J_{H2-F} = 39.6 Hz, 1H, H₂), 6.83 (d, ³J_{H5-H4} = 8.7 Hz, 2H, H₅), 7.43 (d, ³J_{H4-H5} = 8.7 Hz, 2H, H₄).

¹⁹F NMR (282.5 MHz, CDCl₃): δ -121.1 (dd, ³J_{F-H9} = 18.6 Hz, ³J_{F-H2} = 39.2 Hz).

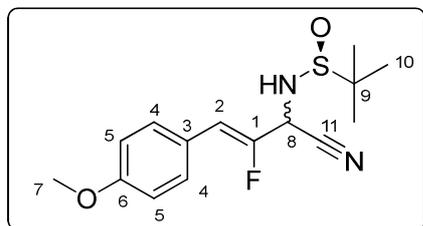
¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ 22.7 (C10), 25.6 (C13), 29.8 (C12), 30.0 (C12), 49.8 (C11), 55.3 (C7), 57.5 (C9), 61.8 (d, ²J_{C8-F} = 28.0 Hz, C8), 110.0 (d, ²J_{C2-F} = 7.1 Hz, C2), 113.9 (C5), 125.1 (d, ³J_{C3-F} = 2.7 Hz, C3), 130.6 (C4), 153.09 (d, ¹J_{C1-F} = 265.9 Hz, C1), 159.1 (C6).

MS: [M+H]⁺ = 404.00.

IR (KBr, cm⁻¹): 3321, 2936, 2907, 1608, 1514, 1299, 1255, 1063, 1024, 888, 822.

Anal. Calcd for C₁₈H₂₆FNO₂S₃: C, 53.57; H, 6.49; N, 3.47; S, 23.83. Found: C, 53.69; H, 6.60; N, 3.48; S, 23.83.

✓ **Compound (Z)-89: N-[(Z)-1-cyano-2-fluoro-3-(4-methoxyphenyl)-2-propenyl]-2-methyl-2-propanesulfinamide**



Mw = 403.60 g.mol⁻¹
 C₁₅H₁₉FN₂O₂S
 R_f = 0.18 (EP/AcOEt: 70/30)
 d.r. = 60/40
 Yield = 45 %
 Yellow oil

To a solution of Et₂AlCN (0.227 mL of a 1 M solution in toluene, 0.227 mmol, 1.5 eq.) in dry THF (1.3 mL) was added *i*-PrOH (35 mL) at 0°C. The reaction mixture was stirred for 15 min at room temperature before transferring to a ice cold solution of **(Z)-1** (42.8 mg, 0.15 mmol, 1 eq.). The reaction mixture was stirred for 3 h at room temperature and then quenched with a saturated solution aqueous of NaHCO₃. The aqueous layer was extracted with EtOAc and the combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure.

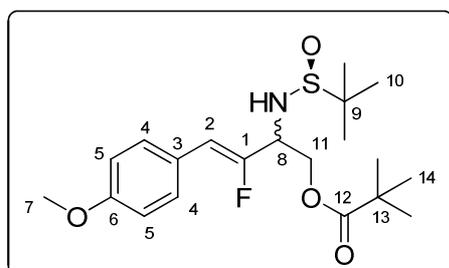
The crude mixture was purified by chromatography on silica gel (Eluent: PE/AcOEt: 7/3) to afford **(Z)-89** as a yellow oil (21.1 mg, 45 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.28 (s, 9H, H₉), 3.82 (s, 3H, H₇), 4.16 (d, ³J_{NH-H8} = 7.5 Hz, 1H, NH), 4.97-5.08 (m, 1H, H₈), 6.07 (d, ³J_{H2-F} = 37.2 Hz, 1H, H₂), 6.88 (d, ³J_{H5-H4} = 8.7 Hz, 2H, H₅), 7.47 (d, ³J_{H4-H5} = 7.5 Hz, 2H, H₄).

¹⁹F NMR (282.5 MHz, CDCl₃): δ -119.5 (dd, ³J_{F-H9} = 14.6 Hz, ³J_{F-H2} = 37.1 Hz)
 δ -120.2 (dd, ³J_{F-H9} = 13.4 Hz, ³J_{F-H2} = 37.1 Hz).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ 22.5 (C10), 47.9 (d, ²J_{C8-F} = 34.0 Hz, C8), 49.2 (d, ²J_{C8-F} = 34.0 Hz, C8), 55.4 (C7), 57.7 (C9), 111.3 (d, ²J_{C2-F} = 15.3 Hz, C2), 114.7 (C5), 115.5 (C11), 123.6 (C3), 130.8 (C4), 148.7 (d, ¹J_{C1-F} = 266.5 Hz, C1), 160.0 (C6).

✓ **Compound (Z)-90: (Z)-2-[(*tert*-butylsulfinyl)amino]-3-fluoro-4-(4-methoxyphenyl)-3-butenyl pivalate**



Mw = 399.52 g.mol⁻¹
 C₂₀H₃₀FNO₄S
 R_f = 0.45 (EP/AcOEt: 50/50)
 Yield = 57 %
 Yellow oil

A 5 mL flask was charged with *i*-PrMgCl (0.097 mL, 0.195 mmol, 1.2 eq.) and was cooled to -78°C. A solution of iodomethylpivalate (47 mg, 0.195 mmol, 1.2 eq.) in 0.5 mL of 5:1

THF:DMPU mixture was added dropwise over 10 min. After further 40 min at -78°C , (**Z**)-**1** (45.2 mg, 0.159 mmol, 1 eq.) in 0.5 mL of 5:1 THF:DMPU mixture was added. After further 3 h at -78°C , the reaction mixture was allowed to -50°C for 5 h. The reaction mixture was quenched with a saturated aqueous solution of NH_4Cl . The aqueous layer was extracted with AcOEt, and the combined organic layers were washed once with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure.

The crude mixture was purified by chromatography on silica gel (Eluent: PE/AcOEt: 76/24) to afford (**Z**)-**90** as a yellow oil (36.1 mg, 57%).

NMR ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 1.16 (s, 9H, H_{10}), 1.23 (s, 9H, H_{13}), 3.78–3.79 (m, 4H, H_7 , NH), 4.17–4.34 (m, 3H, H_8 , H_{11}), 5.80 (d, $^3J_{\text{H}_2\text{-F}} = 39.4$ Hz, 1H, H_2), 6.83 (d, $^3J_{\text{H}_5\text{-H}_4} = 8.7$ Hz, 2H, H_5), 7.42 (d, $^3J_{\text{H}_4\text{-H}_5} = 7.5$ Hz, 2H, H_4).

NMR ^{19}F (282.5 MHz, CDCl_3): δ -120.8 (dd, $^3J_{\text{F-H}_2} = 18.5$ Hz, $^3J_{\text{F-H}_8} = 39.2$ Hz).

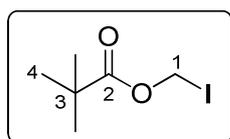
NMR ^{13}C (75.4 MHz, CDCl_3): δ 22.7 (C_{10}), 27.2 (C_{14}), 38.9 (C_{13}), 55.3 (C_7), 56.7 (C_{11}), 63.9 (C_9), 65.1 (d, $^2J_{\text{C}_8\text{-F}} = 26.3$ Hz, C_8), 109.1 (d, $^2J_{\text{C}_2\text{-F}} = 7.1$ Hz, C_2), 113.9 (C_5), 125.0 (C_3), 130.3 (C_4), 154.4 (d, $^1J_{\text{C}_1\text{-F}} = 266.0$ Hz, C_1), 159.1 (C_6), 178.2 (C_{12}).

MS: $[\text{M}+\text{H}^+] = 400.07$.

IR (neat, cm^{-1}): 3479, 2974, 1723, 1609, 1512, 1363, 1289, 1245, 1176, 1038.

Anal. Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{FNO}_4\text{S}$: C, 60.13; H, 7.57; N, 3.51; S, 3.03. **Found:** C, 60.20; H, 7.64; N, 3.52; S, 3.04.

✓ **Compound 93: iodomethylpivalate**



Mw = 241.98 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{IO}_2$

Yield = quantitative

Yellow oil

A solution of freshly distilled chloromethyl pivalate (1.44 mL, 9.9 mmol, 1 eq.) and sodium iodide (3.58 g, 23.9 mmol, 2.4 eq.) in acetone (10 mL) was stirred for 3 h at 25°C . GC analysis showed the completion of the reaction and hexane was added (35 mL). The reaction mixture was filtered through a pad of celite[®] and the filtrate was washed with $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ and Na_2SO_4 before concentrating under reduced pressure to afford **93** as a yellow oil.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 1.19 (s, 9H, H_4), 5.91 (s, 2H, H_1).

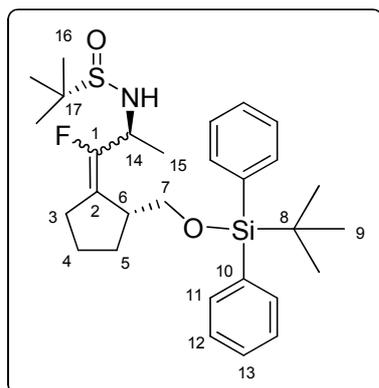
^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3): δ 26.5 (C_4), 31.2 (C_3), 38.8 (C_1), 176.1 (C_2).

IR (neat, cm^{-1}): 1480, 1735, 2873, 2976.

MS: $[M+NH_4^+]= 260.0$.

VI.3.5 Synthesis of Fmoc-Ala- Ψ [CF=CH]-Pro

✓ **Compound 102: (Z) & (E) 1-(2(R)-Methoxytert-butylidiphenyl silane)-cyclopentylidene-1-fluoropropan-2(S)-yl-(R)-tert-butylsulfonamide:**



Mw = 515.80 g.mol⁻¹
 C₂₉H₄₂FNO₂SSi
 Yield: (E) = 27 %
 Yield: (Z) = 31 %
 R_{f(E)} = 0.19 (PE/EtOAc: 85/15)
 R_{f(Z)} = 0.12 (PE/EtOAc: 85/15)
 Colorless oil

A solution of Ti(OEt)₄ (2.08 mL, 10.0 mmol, 5 eq.) and ketone **101** (822.0 mg, 2.0 mmol, 1 eq.) in dry THF (20 mL) was prepared under argon. Then, (*S*)-*tert*-butanesulfonamide (1.21 g, 10.0 mmol, 5 eq.) was added and the mixture was heated to reflux for 8h. The mixture was cooled down to -78°C and NaBH₄ (302.8 mg, 8.0 mmol, 4 eq.) was added. The mixture was stirred for 7h at -78°C and then allowed to warm to room temperature. The resulting solution was poured into an equal volume of brine with rapid stirring. The resulting suspension was filtered through a pad of celite® and the filter cake was washed with EtOAc. The aqueous layer was extracted with EtOAc and the combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure.

The crude mixture was purified by chromatography on silica gel (Eluent: PE/EtOAc: 85/15→78/22) to afford the first desired (*E*) isomer and then the desired (*Z*) isomer.

- **(E)-102 diastereomer**

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.04 (s, 9H, H₉), 1.08 (s, 9H, H₁₆), 1.19 (d, ³J_{H15-H14} = 6.7 Hz, 3H, H₁₅), 1.54-1.69 (m, 4H, H₄, H₅), 2.09-2.35 (m, 2H, H₃), 2.63-2.67 (m, 1H, H₆), 3.20 (d, ³J_{NH-H14} = 8.3 Hz, 1H, NH), 3.51-3.78 (m, 3H, H₇, H₁₄), 7.26-7.42 (m, 6H, H_{Ar}), 7.67-7.68 (m, 4H, H_{Ar}).

¹⁹F NMR (282.5 MHz, CDCl₃): δ -125.1 (dd, ³J_{F-H14} = 27.8 Hz, ⁴J_{F-H} = 3.3 Hz).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ 19.4 (C8), 19.6 (C15), 22.4 (C17), 22.9 (C4), 27.1 (C9), 27.5 (d, ⁴J_{C5-F} = 3.3 Hz, C5), 29.4 (C3), 43.1 (d, ³J_{C6-F} = 4.9 Hz, C6), 50.9 (d, ²J_{C14-F} = 28.0 Hz, C14), 55.7 (C16), 64.9 (d, ⁴J_{C7-F} = 4.4 Hz, C7), 120.2 (d, ²J_{C2-F} = 16.4 Hz, C2), 127.7 (C12), 129.7 (C13), 133.8 (C10), 134.2 (C10'), 135.7 (C11), 153.1 (d, ¹J_{C1-F} = 249.5 Hz, C1).

MS: $[M+H]^+$ = 516.27.

IR (neat, cm^{-1}): 3071, 2957, 2858, 1711, 1472, 1427, 1362, 1242, 1173, 1111, 823, 740, 702, 613, 505.

Anal. Calcd for $C_{29}H_{42}FNO_2SSi$: C, 67.53; H, 8.21; N, 2.72; S, 6.22. **Found:** C, 67.75; H, 8.43; N, 2.75; S, 6.25.

- **(Z)-102 diastereomer**

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.04 (s, 9H, H_9), 1.20 (s, 9H, H_{16}), 1.32 (d, $^3J_{H_{15}-H_{14}}$ = 6.8 Hz, 3H, H_{15}), 1.66-1.76 (m, 2H, H_4), 1.81-1.90 (m, 2H, H_5), 2.22-2.49 (m, 2H, H_3), 3.08-3.11 (m, 1H, H_6), 3.48 (d, $^3J_{NH-H_{14}}$ = 7.14 Hz, 1H, NH), 3.57-3.77 (m, 2H, H_7), 4.06-4.24 (m, 1H, H_{14}), 7.37-7.41 (m, 6H, H_{Ar}), 7.65-7.68 (m, 4H, H_{Ar}).

^{19}F NMR (282.5 MHz, $CDCl_3$): δ -130.4 (d, $^3J_{F-H_{14}}$ = 26.8 Hz).

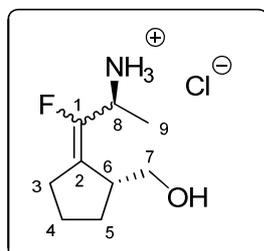
^{13}C NMR (75.4 MHz, $CDCl_3$): δ 19.01 (C_8), 19.3 (C_{15}), 22.6 (C_{17}), 24.9 (C_4), 26.8 (C_9), 28.6 (d, $^4J_{C_5-F}$ = 4.6 Hz, C_5), 29.4 (C_3), 43.1 (C_6), 50.8 (d, $^2J_{C_{14}-F}$ = 28.0 Hz, C_{14}), 55.8 (C_{16}), 64.6 (d, $^4J_{C_7-F}$ = 3.8 Hz, C_7), 121.0 (d, $^2J_{C_2-F}$ = 14.8 Hz, C_2), 127.6 (CAr), 129.5 (CAr), 133.9 (CAr), 135.7 (CAr), 152.3 (d, $^1J_{C_1-F}$ = 249.0 Hz, C_1).

MS: $[M+H]^+$ = 516.27.

IR (neat, cm^{-1}): 3069, 2964, 2852, 1710, 1412, 1192, 1108, 1092, 700, 513.

Anal. Calcd for $C_{29}H_{42}FNO_2SSi$: C, 67.53; H, 8.21; N, 2.72; S, 6.22. **Found:** C, 67.60; H, 8.28; N, 2.74; S, 6.24.

- ✓ **Compound 103: (E) or (Z) 1-fluoro-1-(2(R)-(hydroxymethyl) cyclopentylidene)-2(R)-aminopropane hydrochloride:**



Mw = 209.69 g.mol⁻¹
 $C_9H_{17}ClFNO$
 Yields : (Z) & (E) = quantitative
 Brown oil

To a solution of (E) or (Z) **102** (1 eq.) in dry MeOH (2 mL) was added 4M HCl in dioxane (4 eq.). The mixture was stirred at room temperature for 1h15 and then concentrated under reduced pressure to near dryness. The crude mixture (**(E)-103** or **(Z)-103**) was used in the next step without further purification.

- **(E)-103 diastereomer**

¹H NMR (300 MHz, D₂O): δ 1.4 (d, ³J_{H9-H8} = 6.8 Hz, 3H, H₉), 1.53-1.72 (m, 4H, H₄, H₅), 2.25-2.41 (m, 2H, H₃), 2.78-2.85 (m, 1H, H₆), 3.48-3.54 (m, 1H, H₇), 3.60-3.63 (m, 1H, H₇), 4.31 (dq, ³J_{H8-F} = 27.8 Hz, ³J_{H8-H9} = 6.9 Hz, 1H, H₈).

¹⁹F NMR (282.5 MHz, D₂O): δ -127.8 (d, ³J_{F-H8} = 26.9 Hz).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ 19.2 (C₉), 26.5 (C₄), 30.2 (C₅), 32.6 (C₃), 46.5 (C₆), 49.9 (d, ²J_{C8-F} = 28.7 Hz, C₈), 66.1 (d, ⁴J_{C7-F} = 4.6 Hz, C₇), 129.1 (d, ²J_{C2-F} = 13.2 Hz, C₂), 151.3 (d, ¹J_{C1-F} = 245.3 Hz, C₁).

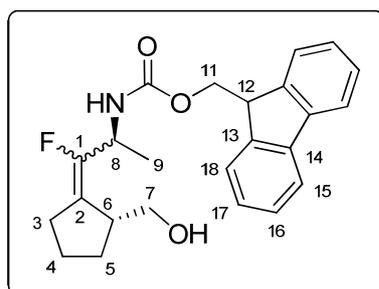
- **(Z)-103 diastereomer**

¹H NMR (300 MHz, D₂O): δ 1.42 (d, ³J_{H9-H8} = 6.8 Hz, 3H, H₉), 1.70-1.76 (m, 4H, H₄, H₅), 2.28-2.30 (m, 2H, H₃), 2.99 (br s, 1H, H₆), 3.42-3.48 (m, 1H, H₇), 3.60-3.65 (m, 1H, H₇), 4.28 (dq, ³J_{H8-F} = 27.2 Hz, ³J_{H8-H9} = 6.6 Hz, 1H, H₈).

¹⁹F NMR (282.5 MHz, D₂O): δ -132.5 (d, ³J_{F-H8} = 26.9 Hz).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ 19.21 (C₉), 27.9 (C₄), 31.5 (C₅), 32.6 (C₃), 46.5 (C₆), 49.9 (d, ²J_{C8-F} = 28.7 Hz, C₈), 66.1 (d, ⁴J_{C7-F} = 4.6 Hz, C₇), 129.1 (d, ²J_{C2-F} = 13.2 Hz, C₂), 151.3 (d, ¹J_{C1-F} = 245.7 Hz, C₁).

✓ **Compound 104: (E) or (Z) N-Fluorenylmethoxycarbonyl-1-fluoro-1-(2(R)-(hydroxymethyl)cyclopentylidene)-2(R)-aminopropane:**



Mw = 395.47 g.mol⁻¹

C₂₄H₂₆FNO₃

Yield: (E) = 60 %

Yield: (Z) = 60 %

R_f(E) = 0.70 (Cyclohexane/EtOAc: 50/50)

R_f(Z) = 0.50 (Cyclohexane/EtOAc: 50/50)

Colorless gum

To a solution of amine hydrochloride derivative **103** (1 eq.) in dioxane (4 mL/mmol of amine hydrochloride) and water (4 mL/mmol of amine hydrochloride) was added NaHCO₃ (3eq.) at 0°C, followed by Fmoc-Osu (1 eq.). The reaction mixture was stirred at 0°C for 2h and at room temperature overnight. The mixture was then poured into ice cold HCl (1N, 8 mL/mmol of amine hydrochloride) and extracted with AcOEt. The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure.

The crude mixture was purified by column chromatography on silica gel (PE/EtOAc: 88/12→75/25), affording (E)-**104** or (Z)-**104** isomer as a colorless gum.

- **(E)-104 diastereomer**

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.33 (d, ³J_{H₉-H₈} = 7.0 Hz, 3H, H₉), 1.60-1.78 (m, 4H, H₄, H₅), 2.36-2.44 (m, 2H, H₃), 2.79-2.81 (m, 1H, H₆), 3.57 (br s, 2H, H₇), 4.04-4.05 (m, 1H, OH), 4.20 (t, ³J_{H₁₂-H₁₁} = 7.0 Hz, 1H, H₁₂), 4.38-4.45 (m, 2H, H₁₁), 4.64-4.80 (m, 1H, H₈), 5.10 (d, ³J_{NH-H₈} = 7.1 Hz, 1H, NH), 7.29-7.57 (m, 4H, H₁₆, H₁₇), 7.58 (d, ³J_{H₁₈-H₁₇} = 8.3 Hz, 2H, H₁₈), 7.76 (d, ³J_{H₁₅-H₁₆} = 7.5 Hz, 2H, H₁₅).

¹⁹F NMR (282.5 MHz, CDCl₃): δ -125.6 (d, ³J_{F-H₈} = 26.8 Hz).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ 18.8 (C₉), 23.7 (C₄), 27.4 (d, ³J_{C₃-F} = 3.8 Hz, C₃), 30.7 (C₅), 43.2 (d, ³J_{C₆-F} = 4.9 Hz, C₆), 46.7 (d, ²J_{C₈-F} = 27.4 Hz, C₈), 47.2 (C₁₂), 65.7 (d, ⁴J_{C₇-F} = 2.2 Hz, C₇), 67.1 (C₁₁), 120.1 (C₁₅), 121.4 (d, ²J_{C₂-F} = 15.9 Hz, C₂), 125.2 (C₁₇), 127.2 (C₁₆), 127.8 (C₁₈), 141.4 (C₁₄), 143.8 (C₁₃), 151.6 (d, ¹J_{C₁-F} = 247.3 Hz, C₁), 156.1 (C₁₀).

MS: [M+H⁺] = 396.23.

IR (neat, cm⁻¹): 3335, 2953, 1789, 1701, 1531, 1450, 1247, 1053, 760, 738, 647.

Anal. Calcd for C₂₄H₂₆FNO₃: C, 72.89; H, 6.63; N, 3.54; S. **Found:** C, 73.21; H, 6.94; N, 3.57.

- **(Z)-104 diastereomer**

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.33 (d, ³J_{H₉-H₈} = 6.9 Hz, 3H, H₉), 1.55-1.81 (m, 4H, H₄, H₅), 2.00 (br s, 1H, OH), 2.22-2.55 (m, 2H, H₃), 3.45-3.51 (m, 1H, H₇), 3.66-3.71 (m, 1H, H₇), 4.21 (t, ³J_{H₁₂-H₁₁} = 6.6 Hz, 1H, H₁₂), 4.38-4.42 (m, 2H, H₁₁), 4.51-4.92 (m, 1H, H₈), 5.23 (d, ³J_{NH-H₈} = 8.5 Hz, 1H, NH), 7.28-7.43 (m, 4H, H₁₆, H₁₇), 7.60 (d, ³J_{H₁₈-H₁₇} = 7.2 Hz, 2H, H₁₈), 7.76 (d, ³J_{H₁₅-H₁₆} = 7.5 Hz, 2H, H₁₅).

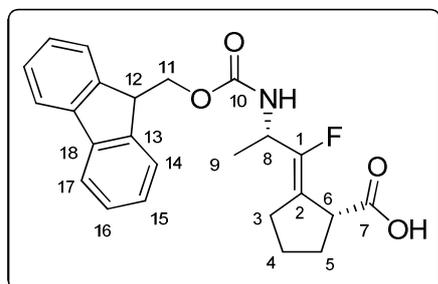
¹⁹F NMR (282.5 MHz, CDCl₃): δ -130.1 (d, ³J_{F-H₈} = 28.9 Hz).

¹³C NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ 18.5 (C₉), 24.8 (C₄), 28.2 (d, ³J_{C₃-F} = 5.2 Hz, C₃), 29.4 (C₅), 43.5 (C₆), 46.2 (d, ²J_{C₈-F} = 27.5 Hz, C₈), 47.2 (C₁₂), 64.1 (C₇), 66.8 (C₁₁), 120.2 (C₁₅), 121.4 (d, ²J_{C₂-F} = 15.9 Hz, C₂), 125.1 (C₁₇), 127.1 (C₁₆), 127.7 (C₁₈), 141.3 (C₁₄), 143.9 (C₁₃), 152.2 (d, ¹J_{C₁-F} = 248.1 Hz, C₁), 155.6 (C₁₀).

MS: [M+H⁺] = 396.23.

Anal. Calcd for C₂₄H₂₆FNO₃: C, 72.89; H, 6.63; N, 3.54; S. **Found:** C, 73.15; H, 6.91; N, 3.56.

✓ **Compound (Z)-105: (Z) N-Fluorenylmethoxycarbonyl-1-fluoro-1-(2(R)-acid)cyclopentylidene)-2(R)-aminopropane:**



Mw = 409.45 g.mol⁻¹

C₂₄H₂₄FNO₄

Yield = 70 %

Colorless gum

To a solution of **(Z)-104** (110.9 mg, 0.28 mmol, 1 eq.) in acetone (3 mL/mmol of alcohol) at 0°C was added Jones' reagent (2.74 N, 3 eq.). The reaction mixture was stirred at 0°C for 1h and then quenched with *iso*-propyl alcohol (10 eq.) and water (13 mL/mmol of alcohol). The mixture was extracted with AcOEt and the combined organic layers were washed with a saturated aqueous solution of NaCl, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure.

The crude mixture was purified by column chromatography on silica gel (PE/EtOAc: 60/40 then 50/50 with 0.1 % of Acetic acid), affording **(Z)-105** as a colorless gum (80.3 mg, 70 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.35 (d, ³J_{H9-H8} = 6.8 Hz, 3H, H₉), 1.72-2.10 (m, 4H, H₄, H₅), 2.42-2.62 (m, 2H, H₃), 3.56 (br s, 1H, OH), 4.21 (t, ³J_{H12-H11} = 6.8 Hz, 1H, H₁₂), 4.37-4.45 (m, 2H, H₁₁), 4.51-5.00 (m, 1H, H₈), 5.00 (d, ³J_{NH-H8} = 8.1 Hz, 1H, NH), 7.29-7.41 (m, 4H, H₁₆, H₁₇), 7.58 (d, ³J_{H18-H17} = 7.2 Hz, 2H, H₁₈), 7.76 (d, ³J_{H15-H16} = 7.5 Hz, 2H, H₁₅).

¹⁹F NMR (282.5 MHz, CDCl₃): δ -125.3 (d, ³J_{F-H8} = 27.8 Hz).

¹³C NMR (75.4 MHz, (CD₃)₂CO): δ 17.6 (C₉), 26.3 (C₄), 28.6 (d, ³J_{C3-F} = 4.4 Hz, C₃), 32.2 (C₅), 45.8 (d, ³J_{C6-F} = 2.2 Hz, C₆), 46.6 (d, ²J_{C8-F} = 26.9 Hz, C₈), 47.9 (C₁₂), 66.9 (C₁₁), 119.1 (d, ²J_{C2-F} = 15.4 Hz, C₂), 120.7 (C₁₅), 126.0 (C₁₇), 127.8 (C₁₆), 128.4 (C₁₈), 141.9 (C₁₄), 144.9 (C₁₃), 153.9 (d, ¹J_{C1-F} = 251.1 Hz, C₁), 156.3 (C₁₀), 175.2 (C₇).

MS: [M+H⁺] = 410.0.

IR (neat, cm⁻¹): 3328, 3066, 2960, 1707, 1522, 1450, 1300, 1249, 1057, 759, 740, 621.

Anal. Calcd for C₂₄H₂₂FNO: C, 70.40; H, 5.91; N, 3.42; S. Found: C, 70.48; H, 6.00; N, 3.45.

[α]_D = -44.3 (c 0.63, CHCl₃).

VII. Bibliographie

1. Fischer, E., Fourneau, E. *Ber. Them. GM.* **1901**, 34, 2868.
2. Harington, C.R., Mead, H. *Biochem. J.* **1935**, 29, 1602.
3. Siffert, R.H., Du Vigneaud, V. *J. Biol.Chem.* **1935**, 108, 753.
4. Condsen, R., Gordon, A.H, Martin, A. J. P., Synge, R. L.M. *Biochem. J.* **1947**, 41,596.
5. Du Vigneaud, V., Ressler C., Swan, J.M., Roberts, C.W., Katsoyannis, P. G., Gordon, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 4879.
6. Merrifield, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 2149.
7. McGee, P. *Drug Discovery Dev.* **2005**, 4.
8. Loffet, A. *J. Pept. Sci.* **2002**, 8, 1.
9. Lipinski C.A. et al. *Adv. Drug Delivery Rev.* **2001**, 46, 3.
10. Gante, J., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, 33, 1699.
11. Wiley, R.A., Rich, D.H. *Med. Res. Rev.* **1993**, 13, 327.
12. Spatola, A.F., *Chemistry and biochemistry of amino acids, peptides and proteins*, Weinstein, B., Ed.; Marcel Dekker : New York, **1983**, 7, 267.
13. Marraud, M., Didierjean, C., Genève, S., Coutrot, P., Grison, C. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 10753.
14. Fowler, S.A., Blackwell, H.E. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 1508.
15. Jiao, D., Russel, K.C., Hruby, V.J. *Tetrahedron* **1993**, 49, 3511.
16. Hanessian, S., Auzzas, L. *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 1241.
17. Hill, D.J., Moi, M.J., Prince, R.B., Hughes, T.S., Moore, J.S., *Chem. Rev.* **2001**, 101, 3893.
18. Venkatesan, N., Byeang Hyeon, K. *Current Med. Chem.* **2002**, 9, 2243.
19. a) Mazur, R.H., James, P.A., Tyner, D.A., Hallinan, E.A., Sanner, J.H., Schulze, R. *J. Med. Chem.* **1980**, 23, 758; b) Chatterjee, J., Gilon, C., Hoffman, A., Kessler, H. *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 1331.
20. Schnolzer, M., Kent, S.B.H. *Sciences* **1992**, 256, 221.
21. a) Benkirane, N., Guichard, G., Briand, J.-P., Muller, S. *J. Biol. Chem.* **1996**, 271, 33218; b) Campiglia, P., Aquino, C., Bertamino, A., Sala, M., Gomez-Monterrey, I., Novellino, E., Grieco, P. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 731.
22. Artis, D.R., Lipton, M.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 12200.
23. a) Steinmetzer, T., Zhu, B.Y., Konishi, Y. *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 3109; b) Torbeev, V.Y., Mandal, K., Terechko, V.A., Kent, S.B.H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18, 4554.
24. Baldwin, E.T., Bhat, T.N., Gulnik, S., Liu, B., Topol, I.A., Kiso, Y., Mimoto, T., Mitsuya H., Erickson, J.W. *Structure* **1995**, 3, 581.
25. a) Hanson, G.J., Lindberg, T. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 5399; b) Macmillan, D., Kang, J. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 1993.
26. Bischoff, L., David, C., Roques, B.P., Fournie-Zaluski, M.-C. *J. Org. Chem.* **1999**, 337, 596.
27. a) Rubini, E., Gilon, C., Selinger, Z., Chorev, M. *Tetrahedron* **1986**, 42, 6039; b) Englebretsen, D.R., Garnham, B., Alewood, P.F. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 5883.
28. a) Umezawa, H., Aoyagi, T., Morishima, H., Matzuzaki, M., Hamada, M., Takeuchi, T. *J. Antibiot.* **1970**, 23, 259; b) Erdal, E.P., Martásek, P., Roman, L.J., Silverman, R.B. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 6096.

29. Aoyagi, Y., Williams, R.M. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10419.
30. a) Gao, J., Winslow, S.L., Vander Velde, D., Aube, J., Borchardt, R.T. *J. Peptide Res.* **2001**, *57*, 361; b) Pesenti, C., Arnone, A., Arosio, P., Frigerio, M., Meille, S.F., Panzeri, W., Viani, F., Zanda, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5125.
31. a) Shemiyakin, M.M., Ovchinnikov, Y.A., Ivanov, V.T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, *8*, 492; b) Chorev, M., Goodman, M. *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 266.
32. Black, W.C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 4741.
33. a) Hann, M.M., Sammes, P.G., Kennewell, P.D., Taylor, J.B. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1980**, 234; b) Jenkins, C.L., Vasbinder, M.M., Miller, S.J., Raines, R.T. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2619.
34. Kende, A.S., Dong, H.-Q., Mazur, A.W., Ebetino, F.H. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6015.
35. a) Hann, M.M., Sammes, P.G., Kennewell, P.D., Taylor, J.B. *J. Chem. Soc. Chem. Commun* **1980**, 234; b) Hann, M.M., Sammes, P.G., Kennewell, P.D., Taylor, J.B. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1982**, *1*, 307.
36. Tree, M., Brown, J.J., Leckie, B.J., Lever, A.F., Manhem, P., Morton, J.J., Robertson, J.I., Szelke, M., Webb, D. *Biochem. Soc. Trans.* **1984**, *12*, 948.
37. Kaltenbronn J.S., Hudspeth J.P., Lunney E.A., Michniewicz B.M., Nicolaidis E.D., Repine J.T., Roark W.H., Stier M.A., Tinney F.J., Woo P.K.W., Essenberg A.D. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 838.
38. Fincham C.I., Higgenbottom M., Hill D.R., Horwell D.C., O'Toole J.C., Ratcliffe G.S., Rees D.C., Roberts E. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 1472.
39. Moissan, H. *R. Acad. Sciences* **1886**, *102*, 1543.
40. Hunter, L. *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, *6*, No. 38.
41. O'Hagan, D. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 308.
42. Müller, K., Faech, C., Diederich, F. *Science* **2007**, *317*, 1881.
43. Barbarich, T.J., Rithner, C.D., Miller, S.M., Anderson, O.P., Strauss, S.H. *J. Am. Chem., Soc.* **1999**, *121*, 4280.
44. Parsh, J., Engels, J.W. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5664.
45. Briggs, C. R. et al. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 732.
46. Dixon, D.A., Fukunaga, T., Smart, B.E. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 4027.
47. Purser, S., Moore, P.R., Swallow, S., Guoverneur, V. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 320.
48. Filler, R., Riputana, S. *Future Med. Chem.* **2009**, *1*, 777.
49. Berts, W., Luthman, K. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 13819.
50. Volonterio, A., Bellosta, S., Bravin, F., Bellucci, M.C., Bruché, L., Colombo, G., Malpezzi, L., Mazzini, S., Meille, S.V., Meli, M., Ramírez de Arellano, C., Zanda, M. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 4510.
51. Volonterio, A., Bravo, P., Zanda, M. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1827.
52. Scolnick, L.R., Clements, A.M., Liao, J., Crenshaw, L., Hellberg, M., May, J., Dean, T.R., Christianson, D.W. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 850.
53. Volonterio, A., Bravo, P., Zanda, M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3141.
54. Volonterio, A., Bellosta, S., Bravo, P., Canavesi, M., Corradi, E., Meille, S.V., Moussier, N., Zanda, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 428.
55. Molteni, M., Volonterio, A., Fossati, G., Lazzari, P., Zanda, M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 589.
56. Molteni, M., Volonterio, A., Zanda, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3887.
57. Zanda, M. *New J. Chem.* **2004**, *28*, 1401.

58. Molteni, M., Pesenti, C., Sani, M., Volonterio, A., Zanda, M. *J. Fluorine Chem.* **2004**, *125*, 1735.
59. Molteni, M., Belluci, M.C., Biogotti, S., Mazzini, S., Volonterio, A., Zanda, M. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 2286.
60. Fisk, J., Powell, D.R., Gellman, S.H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5443.
61. Wipf, P., Henninger, T.C., Geib, S.J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6088.
62. Xiao, J., Weisblum, B., Wipf, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5742.
63. Inokuchi, E., Narumi, T., Niida, A., Kobayashi, K., Tomita, K., Oishi, S., Ohno, H., Fujii, N. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3942.
64. Kobayashi, K., Narumi, T., Oishi, S., Ohno, H., Fujii, N. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4626.
65. Abraham, R.J., Ellison, S.L.R., Schonholzer, P., Thomas, W.A. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 2101.
66. Cieplack, P., Kollman, P.A., Radomski, J.P. *Biomedical frontiers of fluorine chemistry*, ACS Symp. Ser 639, **1996**, 143.
67. Welch, J.T., Kollman, P.A., Radomski, J.P. *Biomedical frontiers of fluorine chemistry*, ACS Symp. Ser 639, **1996**, 129.
68. Urban, J.J., Tillman, B.G., Cronin, W.A. *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 11120.
69. Urban, J.J., McKinney, B.E. *J. Phys. Chem. A* **2010**, *114*, 11123.
70. Allmendinger, T., Furet, P., Hungerbühler, E. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7279.
71. Allmendinger, T., Furet, P., Hungerbühler, E. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7301.
72. Dehmlow, E.V., Franke, K. *Liebigs. Ann. Chem.* **1979**, 1456.
73. Waelchli, R., Gamse, R., Bauer, W., Meigel, H., Lier, E., Feyen, H.M. *Biorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 1151.
74. Bartlett, P.A., Otake, A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3107.
75. Boros, L.G., De Corte, B., Gimi, R.H., Welch, J.T., Wu, Y., Handschumacher, R.E. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6033.
76. Welch, T.J., Lin, J. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 291.
77. Wadsworth, W.S., Emmons, W.D. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1733.
78. a) Blackburn, G.M., Rashid, A. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 40; b) McCarthy, J.R., Matthews, D.P., Stemerick, D.M., Hubert, E.W., Bey, P., Lippert, B.J., Snyder, R.D., Sunkura, P.S. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7439.
79. Van der Veken, P., Kertsész, I., Senten, K., Haemers, A., Augustyns, K. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6231.
80. Sano, S., Teranishi, R., Nagao, Y. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9183.
81. Sano, S., Saito, K., Nagao, Y. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3987.
82. Sano, S., Kuroda, Y., Saito, K., Ose, Y., Nagao, Y. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11881.
83. Lamy, C., Hofmann, Parrot-Lopez, H., Goekjian, P. *Tetrahedron Lett.*, **2007**, *48*, 6177.
84. Thenappan, A., Burton, D.J. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4639.
85. Pfund, E., Masson, S., Vazeux, M., Lequeux, T. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4670.
86. Chevie, D., Lequeux, T., Demoute, J.P., Pazenok, S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8127.
87. Pfund, E., Lebargy, C., Rouden, J., Lequeux, T. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7871.
88. Blakemore, P.R., Ho, D.K.H., Nap, W.M. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 1365.
89. Zajc, B., Kake, S. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4457.
90. Otaka, A., Watanabe, H., Mitsuyama, E., Yukimasa, A., Tamamura, H., Fujii, N. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 285.

91. Otaka, A., Watanabe, H., Yukimasa, A., Oishi, S., Tamamura, H., Fujii, N. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5443
92. Otaka, M., Nakamura, Y., Saito, A., Sato, A., Horikawa, H., Tagushi, T. *Chem. Lett.* **2002**, *28*.
93. Okada, M., Nakamura, Y., Saito, A., Sato, A., Horikawa, H., Tagushi, T. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5845; b) Nakamura, Y., Okada, M., Sato, H., Horikawa, H., Koura, M., Saito, A., Tagushi, T. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5741.
94. Nakamura, Y., Okada, M., Koura, M., Tojo, M., Saito, A., Sato, A., Tagushi, T. *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 627.
95. Otaka, A., Watanabe, J., Yukimasa, A., Sasaki, Y., Watanabe, H., Kinoshita, T., Oishi, S., Tamamura, H., Fujii, N. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1634.
96. Niida, A., Tomita, K., Mizumoto, M., Tanigaki, H., Terada, T., Oishi, S., Otaka, A., Inui, K.-I., Fujii, N. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 613.
97. Narumi, T., Niida, A., Tomita, K., Oishi, S., Otaka, A., Ohno, H., Fujii, N. *Chem. Commun.* **2006**, 4720.
98. Yamaki, Y., Shigenaga, A., Tomita, K., Narumi, T., Fujii, N., Otaka, A. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3272.
99. Yamaki, Y., Shigenaga, A., Li, J., Shimohigashi, Y., Otaka, A. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3278.
100. Zhao, K., Lim, D.S., Funaki, T., Welch, J.T. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 207.
101. Van der Veken, P., Senten, K., Kertész, I., De Meester, I., Lambeir, A.-M., Maes, M.-B., Scharpé, A., Augustyns, K. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 1768.
102. Oishi, S., Kamitani, H., Kodera, Y., Watanabe, K., Kobayashi, K., Narumi, T., Tomita, K., Ohno, H., Naito, T., Kodama, E., Matsuoka, M., Fujii, N. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 2872.
103. Edmondson, S., Wei, L., Xu, J., Shang, J., Xu, J., Pang, J., Chaudhary, A., Dean, D.C., He, H., Leiting, B., Lyon, K.A., Patel, R.A., Patel, S.B., Scapin, G., Wu, J.K., Beconi, M.G., Thorberry, N.A., Webber, A.E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 2409.
104. Hollenstein, M. Leumann, C.J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3205.
105. Lei, X., Dutheuil, G., Pannecoucke, X., Quirion, J.-C. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2101.
106. a) Vanderharr, R.W., Burton, D.J., Naee, D.G. *J. Fluorine Chem.* **1971**, *1*, 381 ; b) Burton, D.J., Yang, Z.-Y., Qui, W. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1641.
107. Hata T., Kitagawa H., Shimizu M., Hiyama T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2000**, *73*, 1691
108. Ratovelomanana, V., Rollin, Y., Gébéhenne, C., Gosmini, C., Perichon, J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4777.
109. Xu, J., Burton, D.J. *J. Fluorine Chem.* **2001**, *112*, 47.
110. Dutheuil, G., Lei, X., Pannecoucke, X., Quirion, J.-C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1911.
111. Dutheuil, G., Paturel, C., Lei, X., Couve-Bonnaire, S., Pannecoucke, X. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4316.
112. Dutheuil, G., Bailly, L., Couve-Bonnaire, S., Pannecoucke, X. *J. Fluorine Chem.* **2007**, *128*, 34.
113. Dutheuil, G., Couve-Bonnaire, S., Pannecoucke, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1290.
114. Zoute, L., Dutheuil, G., Quirion, J.-C., Jubault, P., Pannecoucke, X. *Synthesis* **2006**, *20*, 3409.
115. Lemmonier, G., Zoute, L., Dupas, G., Quirion, J.-C. Jubault, P. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4124.
116. Robak, M.T., Herbage, A., Ellman, J. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 3600.

117. a) Liu, G., Cogan, D.A., Ellman, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9913; b) Cogan, D.A., Liu, G., Kim, K., Backes, B.J., Ellman, J.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8011.
118. Weix, D.J., Ellman, J.A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1317.
119. Frigerio, M., Santagostino, M., Sputore, S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4537.
120. Cogan, D.A., Liu, G., Ellman, J. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8883.
121. Pflum, D.A., Krishnamurthy, D., Han, Z., Wald, S.A. Senanayake, C.H. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 923.
122. Kuduk, S.D., DiPardo, R.M., Chang, R.K., Ng, C., Bock, M.G. *Tetrahedron let.* **2004**, *45*, 6641.
123. Hashmi, A.S.K., Schaefer, S., Bats, J.W., Frey, W. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4891.
124. Bian, X., Zhang, D., Huang, Z., Qin, Y. *Synlett* **2006**, 3419.
125. Plobeck, N., Powell, D. *Tetrahedron : Asymmetry* **2002**, *13*, 303.
126. Almansa, R, Guijarro, D, Yus, M. *Tetrahedron : Asymmetry* **2008**, *19*, 603 ; b) Almansa, R, Guijarro, D, Yus, M. *Tetrahedron : Asymmetry* **2008**, *19*, 8424.
127. a) García, D., Moreno, B., Soler, T., Foubelo, F., Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4710
b) Almansa, R., Guijarro, D. Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4188.
128. Alavaro, G., Pacioni, P, Savoia, D. *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 726.
129. Almansa, R., Guijarro, D., Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3198.
130. Fu, Y., Bieschke, J., Kelly, J.W. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15366.
131. Fraile, J.M., García, J.I., Herrerías, C.I., Mayoral, J.A., Reiser, O., Socuélamos, A., Werner, H. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 2997.
132. Parikh, J.R., Doering, W.E. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5505.
133. Pierry, C., Zoute, L., Jubault, P., Pfund, E., Lequeux, T., Cahard, D., Couve-Bonnaire, S., Pannecoucke, X. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 264.
134. Chartel, N., Dujardin, C., Anouar, Y., Leprince, J., Decker, A., Clerens, S., Do-Régo, J.-C., Vandesande, F., Llorens-Cortes, C., Costentin, J., Beauvillain, J.-C., Vaudry, H. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **2003**, *100*, 15247.
135. Jiang, Y., Luo, L., Gustafson, E.L., Yadav, D., Laverty, M., Murgolo, N., Vassileva, G., Zeng, M., Laz, T.M., Behan, J., Qiu, P., Wang, S., Bayne, M., Greene, J., Monsma Jr., F., Zhang, F.L., *J. Biol. Chem.* **2003**, *278*, 27652.
136. Thuau, R., Guilhaudis, L., Ségalas-Milazzo, I., Chartrel, N., Oulyadi, H., Boivin, S., Fournier, A., Leprince, J., Davoust, D., Vaudry, H. *Peptides* **2005**, *26*, 779.
137. Edmonds, M.K., Abell, D.A., *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3747.
138. Wescottn L.D., Mattern, D.L. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 10058.
139. Miyabe, H., Ueda, M., Nishimura, A., Naito, T. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 131.
140. Yamada, K.-I., Yamamoto, Y., Maekawa, M., Akindele, T., Umeki, H., Tomioka, K. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 87.
141. Fraser Fleming, F., Gudipati, S., Vu, V.A., Mycka, R.J., Knochel, P. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4507.
142. Kabalka, G.W., Henderson, D.A., Varma, R.S. *Organometallics* **1987**, *6*, 1369.
143. Kabalka, G.W., Sastry, K.A.R., McCollum, G.W., Yoshioka, H. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4296.
144. Kabalka, G.W., Shoup, T.M., Goudgaon, N.M. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5930.
145. Pearson, W.H., Fang, W.-K. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7158.

146. Iranpoor, N., Firouzabadi, H., Akhlaghinia, B., Nowrouzi, N. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3291.
147. Liu, J., Wong, C.-H. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4037.
148. Smith, P.M., Thomas, E.J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 3541.
149. Meng, D., Bertinato, P., Balog, A., Su, D.-S., Kamenecka, T., Sorensen, E.J., Danishefsky, S.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10073.
150. Nicolaou, K.C., Mathison, C.J.N., Montagnon, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4077.
151. Kim, H., Park, Y., Hong, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *121*, 7713.
152. Mabic, S., Cordi, A.A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 8861.
153. Avolio, S., Malan, C., Marek, I., Knochel, P. *Synlett* **1999**, *11*, 1820.
154. Rance, M., Sorensen, O.W., Bodenhausen, G., Wagner, G., Ernst, R.R., Wüthrich, K. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1987**, *117*, 479.
155. Braunschweiler, L., Ernst, R.R. *J. Magn. Reson.* **1983**, *53*, 521.
156. Kumar, A., Ernst, R.R., Wüthrich, K. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1980**, *95*, 1.
157. Wishart, D.S., Sykes, B.D., Richards, F.M. *J. Mol. Biol.* **1991**, *20*, 311.
158. Wishart, D.S., Bigam, C.G., Holm, A., Hodges, R.S., Sykes, B.D. *J. Biomol. NMR* **1995**, *5*, 67.
159. Tang, T.P., Ellman, J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7819.
160. Malcom, W.M., Thornton, J.M. *J. Mol. Biol.* **1991**, *218*, 397.
161. Buisson, D., Azerad, R. *Tetrahedron Asymmetry* : **1996**, *7*, 9.

ANNEXES

Données RMN✓ Valeurs des déplacements chimiques

	R. C. $\delta_{H\alpha}$ (ppm)	20-26 $\delta_{H\alpha}$ (ppm)	CF20,21 (E)	CF20,21 (Z)		CF21-22 dia. 1 $\delta_{H\alpha}$ (ppm)	CF21-22 dia.2 $\delta_{H\alpha}$ (ppm)
G20	3,96		3,72	3,72		3,76	3,76
G21	3,96	3,95	3,06	3,13	3,09	3,89	3,9
F22	4,62	4,49	4,5	4,48		3,65	3,67
S23	4,47	4,33	4,34	4,32		4,26	4,35
F24	4,62	4,42	4,44	4,43		4,46	4,4
R25	4,34	4,19	4,21	4,19		4,13	4,24
F26	4,62	4,49	4,5	4,48		4,5	4,49

✓ Valeurs des indices chimiques secondaires

	20-26RFa CSI	CF20,21 (E) CSI	CF20,21 Z CSI	CF21-22 dia.1 CSI	CF21-22 dia.2 CSI
G20	0	-0,24	-0,24	-0,2	-0,2
G21	-0,01	0	0	-0,07	-0,06
F22	-0,13	-0,12	-0,14	0	0
S23	-0,14	-0,13	-0,15	-0,21	-0,12
F24	-0,2	-0,18	-0,19	-0,16	-0,22
R25	-0,15	-0,13	-0,15	-0,21	-0,1
F26	-0,13	-0,12	-0,14	-0,12	-0,13

Camille PIERRY
23, rue du Vieux Palais
76 000 ROUEN

27 ans, célibataire
Nationalité : Française

☎ 06 83 29 12 37
✉ : camille.pierry@gmail.com

Docteur & Ingénieur en Chimie Organique

EXPERIENCES PROFESSIONNELLES

- 2007 - 2010** **Institut National des Sciences Appliquées** **Rouen (76)**
Doctorant, Institut de Recherche en Chimie Organique Fine (COBRA UMR 6014), dirigé par le Pr. X. Pannecoucke.
Sujet : Pseudopeptides à motif fluorooléfine : Conception, synthèse diastéréosélective et évaluation biologique et structurale.
- ✓ Synthèse multi-étapes, synthèse asymétrique ;
 - ✓ Chimie du Fluor, Chimie Organométallique ;
 - ✓ Synthèse peptidique sur phase solide ;
 - ✓ Etude RMN et analyse conformationnelle de peptides ;
 - ✓ Collaboration avec le laboratoire de RMN et de modélisation moléculaire (Equipe du Pr. H. Oulyadi, Rouen).
 - ✓ Collaboration avec l'Unité INSERM U 413 (Equipe du Pr. H. Vaudry, Rouen).
- 2009 (2 mois)** **Nagoya Institute of Technology** **Nagoya, Japon**
Stage financé par une bourse JSPS au sein du groupe du Pr. N. Shibata.
Sujet : Organocatalyse asymétrique de composés trifluorométhylés.
- 2007 (6 mois)** **Sanofi-Aventis** **Rueil-Malmaison (92)**
Centre de Recherche & Développement, équipe du Dr O. Venier.
Sujet : Synthèse et fonctionnalisation de composés hétérocycliques à visée thérapeutique.
- ✓ Chimie médicinale ;
 - ✓ Utilisation d'appareils de chromatographie " flash " ;
 - ✓ Utilisation d'appareils micro-onde.
- 2006 (2 mois)** **Institut de Recherche en Chimie Organique Fine (IRCOF)** **Rouen (76)**
Laboratoire d'Hétérochimie Organique (LHO) dirigée par le Pr. J.-C. Quirion.
Sujet : Glycochimie, synthèse de carbasucres difluorés, inhibiteurs de sélectines.
- 2005 (5 mois)** **Laboratoire pharmaceutique Hoffmann la Roche** **Bâle (Suisse)**
Centre de Recherche & Développement, équipe du Dr L. Green.
Sujet : Synthèse d'hétérocycles oxygénés et azotés.
- 2004 (2 mois)** **Institut de Chimie Organique et Analytique (ICOA)** **Orléans (45)**
Equipe de " Glycochimie, Synthèse Osidique " dirigée par le Dr J.-C. Jacquinet.
Sujet : Synthèse de disaccharides de chondroitines.
- 2003 (3 mois)** **Laboratoires Servier Industrie** **Gidy (45)**
Laboratoire de contrôle qualité dirigé par le Dr O. Lhote.
Sujet :
- ✓ Contrôle qualité de produits finis ;
 - ✓ Validation de méthode ;
 - ✓ Utilisation de chaînes HPLC.

FORMATION

2007 à aujourd'hui	Thèse de doctorat dirigé par le Pr. X. Pannecoucke. INSA de Rouen.
2006-2007	Master 2 Recherche – Spécialité Chimie Organique – Mention Assez Bien. Université de Rouen.
2005-2007	Elève ingénieur en 2^{ème} et 3^{ème} année – Option Chimie Fine. Institut National des Sciences Appliquées de Rouen.
2004-2005	Master 1 de Chimie Organique et analytique – Mention Assez Bien. Université d'Orléans.
2003-2004	Licence de Chimie – Mention Assez Bien. Université d'Orléans.
2003-2001	Diplôme Universitaire Technologique de Chimie – Mention Assez Bien. Institut Universitaire Technologique d'Orléans.
2001	Baccalauréat scientifique – Option Sciences Physiques. Lycée Descartes, Tours.

COMPETENCES

<i>Chimie</i>	Synthèse asymétrique, synthèse multi-étapes, chimie du Fluor, synthèse peptique sur phase solide automatisée.
<i>Techniques analytiques</i>	RMN ¹ H, ¹⁹ F, ¹³ C (Bruker 300 MHz), étude structurale de peptides, techniques chromatographiques (GC, HPLC, GC-MS).
<i>Informatique</i>	Microsoft Office, logiciels de chimie (Chemdraw, Isis Draw), logiciel de recherche de données (Sci Finder), Logiciel RMN (WinNMR, TopSpin), EndNote.
<i>Langues</i>	Anglais : lu, écrit, parlé ; Notions d'espagnol.

ENSEIGNEMENT

2007-2010	Monitorat à l'INSA de Rouen en cycle préparatoire – Encadrements de TPs et TDs.
2007-2010	Encadrement de 2 stagiaires en cycle ingénieur et 1 Master Recherche.

PUBLICATIONS

- 1 - N.P. Karche, C. Pierry, F. Poulain, H. Oulyadi, E. Leclerc, X. Pannecoucke *Synlett* **2007**, 123-126.
- 2 - C. Pierry, L. Zoute, P. Jubault, E. Pfund, T. Lequeux, D. Cahard, S. Couve-Bonnaire, X. Pannecoucke, *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 264.
- 3 - V. Gouge-Ibert, C. Pierry, F. Poulain, A.-L. Serre, C. Largeau, V. Escriou, D. Scherman, P. Jubault, J.-C. Quirion, E. Leclerc, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 1957.
- 4 - C. Pierry, D. Cahard, S. Couve-Bonnaire, X. Pannecoucke, *Org. Biomol. Chem.* Soumis.

COMMUNICATIONS ORALES

- 1 - "*Synthesis of Fluorinated Pseudopeptides*" **9th Anglo-Norman Organic Chemistry Colloquium (ANORCQ IX)**, Le Havre, 3-5 Avril 2008. **C. Pierry**, S. Couve-Bonnaire, D. Cahard, X. Pannecoucke.
- 2 - "*Fluorinated Pseudopeptides*" **11^{ème} Journée de l'Ecole doctorale Normande Chimie-Biologie**, Université du Havre, 14 mars 2008. **C. Pierry**, S. Couve-Bonnaire, D. Cahard, X. Pannecoucke.
- 3 - "*Journée thématique CRUNCH Hétérochimie - Fluor*", Rouen, Juin 2009. **C. Pierry**, S. Couve-Bonnaire, D. Cahard, X. Pannecoucke.
- 4 - "*Synthesis of Fluorinated Dipeptides*" **10th Anglo-Norman Organic Chemistry Colloquium (ANORCQ X)**, Southampton, 10-14 Avril 2010. **C. Pierry**, S. Couve-Bonnaire, D. Cahard, X. Pannecoucke.

COMMUNICATIONS PAR AFFICHES

- 1 - "*Asymmetric synthesis of fluorinated pseudopeptides*" **20th international symposium on chirality ISCD-20**, Genève, 6-9 Juillet 2008. G. Dutheuil, **C. Pierry**, S. Couve-Bonnaire, D. Cahard, X. Pannecoucke.
- 2 - "*Fluoropeptidomimétiques*" **7^{ème} Colloque Francophone Chimie Organique du Fluor (CFCOF 7)**, La Rochelle, 27-30 avril 2008. S. Couve-Bonnaire, **C. Pierry**, G. Dutheuil, D. Cahard, X. Pannecoucke.
- 3 - "*Synthesis of Fluorinated Pseudopeptides*" **9th Anglo-Norman Organic Chemistry Colloquium (ANORCQ IX)**, Le Havre, 3-5 Avril 2008. **C. Pierry**, S. Couve-Bonnaire, D. Cahard, X. Pannecoucke.
- 4 - "*Fluorinated Pseudopeptides*" **11^{ème} Journée de l'Ecole doctorale Normande Chimie-Biologie**, Université du Havre, 14 mars 2008. **C. Pierry**, S. Couve-Bonnaire, D. Cahard, X. Pannecoucke.
- 5 - "*Stereoselective synthesis of Fuoroalkenedipeptides*" **Journée Nord Ouest Européenne Jeunes Chercheurs**, Université de Rouen, Mai 2009. **C. Pierry**, S. Couve-Bonnaire, D. Cahard, X. Pannecoucke.
- 6 - "*Synthesis of Fluorinated Pseudopeptides*" **10th Tetrahedron Symposium**, Paris, Juin 2009. **C. Pierry**, S. Couve-Bonnaire, D. Cahard, X. Pannecoucke.
- 7 - "*Synthesis of Fluorinated Dipeptides*" **10th Anglo-Norman Organic Chemistry Colloquium (ANORCQ X)**, Southampton, 10-14 Avril 2010. **C. Pierry**, S. Couve-Bonnaire, D. Cahard, X. Pannecoucke.
- 8 - "*Synthesis of Fluorinated Dipeptides*" **Journées de Chimie Organique 2010**, Palaiseau, 21-23 Septembre 2010. **C. Pierry**, S. Couve-Bonnaire, D. Cahard, X. Pannecoucke.

REFERENCES

Pr. Xavier Pannecoucke

IRCOF / COBRA UMR 6014

Rue Tesnières

76131 Mont-Saint-Aignan

☎ : (+33) 6 08 12 20 46

✉ : xavier.pannecoucke@insa-rouen.fr

Dr Olivier Venier

SANOFI – AVENTIS R&D

1, Avenue Pierre Brossolette

91385 Chilly-Mazarin, France

☎ : (+33) 1 60 49 69 05

✉ : olivier.venier@sanofi-aventis.com

Dr Eric Leclerc

IRCOF / COBRA UMR 6014

Rue Tesnières

76131 Mont-Saint-Aignan

☎ : (+33) 2 35 52 29 01

✉ : eric.leclerc@insa-rouen.fr



Diastereocontrolled addition of organometallic reagents to *S*-chiral *N*-(*tert*-butanesulfinyl)- α -fluoroenamines

Camille Pierry^a, Ludivine Zoute^a, Philippe Jubault^a, Emmanuel Pfund^b, Thierry Lequeux^b, Dominique Cahard^a, Samuel Couve-Bonnaire^a, Xavier Pannecoucke^{a,*}

^aUMR 6014 CNRS, IRCOF, INSA et Université de Rouen, rue Tesnière, 76130 Mont Saint Aignan, France

^bUMR 6507 CNRS, LCMT, ENSICAEN, Université de Caen Basse-Normandie, 6 Bd. Maréchal Juin, 14050 Caen, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 10 October 2008

Revised 28 October 2008

Accepted 29 October 2008

Available online 3 November 2008

Keywords:

Fluorine compounds

Enamines

Diastereoselective synthesis

Grignard

Peptides mimics

ABSTRACT

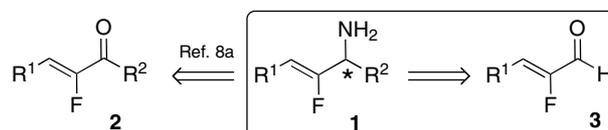
Grignard and organolithium reagents efficiently react with (*S*)-*N*-(*tert*-butanesulfinyl)- α -fluoroenamines to provide chiral allylamines in excellent yields and with diastereomeric ratios of up to 96:4. Acidic removal of the sulfinyl group and simple functional group transformations allow to get enantiopure fluoroolefin dipeptide mimics.

© 2008 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Fluorine is certainly the element that has experienced the greatest interest in the recent years as evidenced by the huge number of fluorinated synthetic pharmaceuticals, agrochemicals, and materials that had been synthesized.¹ In the field of medicinal chemistry, fluorinated molecules clearly have altered physicochemical properties when compared to non-fluorinated derivatives, and often with an improved therapeutic profile.² Among the very large variety of fluorine-containing compounds, functionalized fluoroolefins represents a motif that is an effective amide bond mimic. Indeed, the fluoroolefin moiety is both isosteric and isoelectronic to the amide function and its stability to chemical or enzymatic hydrolysis is high.³ Relevant biologically active compounds that incorporate the fluoroolefin moiety include dipeptidyl peptidase inhibitors,⁴ substance P analogues,⁵ and adenylate cyclase production stimulators.⁶

In our ongoing project devoted to the synthesis of new functionalized fluoroolefins, we required the asymmetric access to α -substituted- β -fluorinated allyl amines **1** (Scheme 1). Few methods have been described to produce enantioenriched molecules of type **1**.^{5–7} Previously, we described an efficient access to compounds **1** via an asymmetric reductive amination of the corresponding α -fluoroenones **2** (Scheme 1).⁸

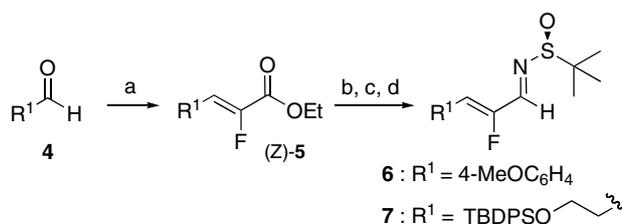
We herein report a complementary route to **1** from the more easily accessible fluoroenals **3** via the addition of Grignard and



Scheme 1. Two synthetic pathways to chiral fluorinated allyl amines **1**.

organolithium reagents to the C=N bond of chiral α -fluoroenamines **6** and **7** (Schemes 1 and 2).⁹

Both aliphatic and aromatic aldehydes **4** were considered in our study. Ethyl dibromofluoroacetate reacted with aldehydes in the presence of diethylzinc to afford pure (*Z*) α -fluoroesters **5**.¹⁰ Alternatively, (*Z*)-**5** could be obtained by a modified Julia olefination



Scheme 2. Synthesis of starting α -fluoroenamines **6** and **7**. Reagents and conditions: (a) FBr₂CCO₂Et, Et₂Zn, DCM, rt, 3h, 38–60%; (b) DIBAL-H, THF, –78 °C, 3 h, quant.; (c) SO₃·pyridine, DMSO, Et₃N, DCM, 0 °C, 82–89%; (d) (*S*)-(-)-*t*-butanesulfinamide, Ti(OEt)₄, THF, reflux, 1 h, 89–96%.

* Corresponding author.

E-mail address: xavier.pannecoucke@insa-rouen.fr (X. Pannecoucke).

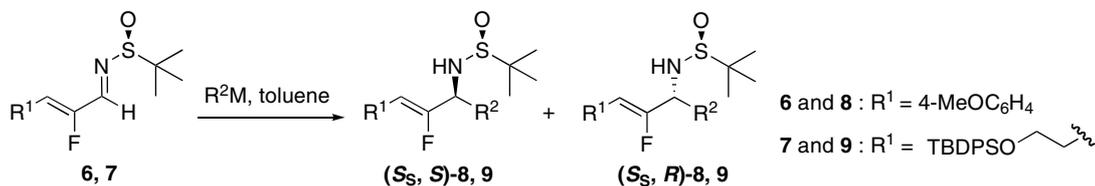
reaction from **4** and ethyl fluorobenzothiazolylsulfonyl acetate with DBU in the presence of MgBr_2 .¹¹ Next, a two-step sequence of reduction and oxidation provided α -fluoro- α,β -unsaturated aldehydes **3**. The straightforward preparation of β -fluoroenamines **6** and **7** was carried out according to the well-established Ellman procedure with the aid of (*S*)-(-)-*tert*-butanesulfinamide (Scheme 2).^{9a}

To determine suitable reaction conditions, we first carried out the addition of phenylmagnesium bromide to α -fluoroenamines **6** in various solvents (toluene, dichloromethane, and THF). Toluene provided the best yield and diastereomeric ratio (95%, 10:90 dr) while CH_2Cl_2 and THF gave lower yields (87% and 91%, respectively) and lower dr were observed in THF (35:65). Consequently, all experiments have been carried out in toluene. Representative results are listed in Table 1.¹² Importantly, all Grignard and organolithium reagents were added regioselectively at the imino carbon of α -fluoroenamines to give (*S,S*) and (*S,S,R*) diastereomers. Diastereomeric ratios were determined by ^{19}F NMR of the crude mixtures. It is worth noting that all diastereomeric mixtures could be purified by silica gel column chromatography to afford each product in a diastereomerically pure form. Attempts to react phenylzinc bromide with substrate **6** at various temperatures failed to get the addition product **8a**; **6** was recovered unchanged. In most cases, the yield of the desired addition product was high (>82%) except for Grignard reagents possessing a β -hydrogen atom. For this latter, reduction of the C=N bond occurred in quite high proportion, thus lowering the yield of the desired product (entries 11, 13, 22, and 24). To circumvent this side reaction, *i*-PrLi at -78°C was used instead of *i*-PrMgCl at 0°C allowing an increase in yield

for compounds **8c** and **9c** to 98% and 91%, respectively (entries 12 and 23). We explored a number of Lewis acids as additive to enhance the yield and the diastereomeric ratio of the reaction. Thus, precomplexation of **6** or **7** with AlMe_3 (1.1 equiv) and reaction with PhMgBr did not allow the reaction to take place whereas the reaction with PhLi happened albeit without improvement of yield and dr (entries 2, 4, and 18). Interestingly, the diastereoselectivity was dramatically reversed, changing from 10:90 with PhMgBr to 67:33 with PhLi for substrate **6** (entries 1 and 3), and from 14:86 to 65:35 for substrate **7** (entries 17 and 19). Reversals of diastereoselectivity also applied to the reagents *i*-PrMgCl/*i*-PrLi (entries 11, 12, 22, and 23) and in a lower extent to MeMgBr/MeLi (entries 5–10). The opposite induction is obviously due to different transition states. Contrary to PhMgBr, the use of MeMgBr on the precomplexed substrate with AlMe_3 revealed that the reaction affords the desired product **8b** in high yield with higher dr, up to 6:94 (entry 7). The addition of MeLi required low temperature (-78°C) and longer reaction time, but excellent yields are obtained although with poor diastereoselectivity (entries 9 and 10). With the aliphatic substrate **7**, in the presence of AlMe_3 , product **9b** was also obtained in higher dr (10:90, entry 21). Under similar conditions $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ failed to produce compound **8b** (entry 8). The scope of the reaction was further investigated in toluene, with or without AlMe_3 . Benzyl, allyl, and vinyl Grignards were evaluated, all giving high product yields in the range 82–98% with moderate to high drs. In particular, allylMgBr provided the highest dr in our study in up to 4:96 for compound **8f** (entry 15).

The absolute configuration of the newly created stereogenic center was established by X-ray crystallography of the minor

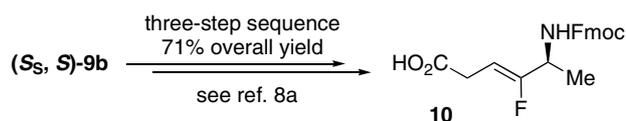
Table 1
Diastereoselective addition of Grignard and organolithium reagents to β -fluoroenamines **6** and **7**¹²



Entry	Substrate	R ² M (equiv)	T (°C)	Time (h)	Additive (1.1 equiv)	Product	Yield (%)	dr ^a
1	6	PhMgBr (1.1)	-30	2	—	8a	95	10:90
2	6	PhMgBr (1.1)	0	12	AlMe_3	8a	0	—
3	6	PhLi (1.6)	-78	3	—	8a	95	67:33
4	6	PhLi (2)	-78	0.75	AlMe_3	8a	100 ^b	65:35
5	6	MeMgBr (1.1)	-30	30	—	8b	45	25:75
6	6	MeMgBr (1.1)	0	0.5	—	8b	93	11:89
7	6	MeMgBr (1.1)	0	0.75	AlMe_3	8b	82	6:94
8	6	MeMgBr (1.1)	0	48	$\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$	8b	0	—
9	6	MeLi (2)	-78	5	—	8b	96	45:55
10	6	MeLi (2)	-78	5	AlMe_3	8b	96	53:47
11	6	<i>i</i> -PrMgCl (3)	0	0.7	—	8c	60	30:70
12	6	<i>i</i> -PrLi (3)	-78	1	—	8c	98	60:40
13	6	<i>i</i> -BuMgBr (1.5)	0	0.7	—	8d	27	30:70
14	6	BnMgCl (1.1)	0	1	—	8e	94	30:70
15	6	AllylMgBr (3)	0	1	—	8f	82	4:96
16	6	VinylMgBr (3)	0	0.5	—	8g	95	33:67
17	7	PhMgBr (1.1)	0	1.5	—	9a	90	14:86
18	7	PhMgBr (1.6)	0	12	AlMe_3	9a	0	—
19	7	PhLi (2.6)	-78	12	—	9a	83	65:35
20	7	MeMgBr (2.6)	0	4	—	9b	90	21:79
21	7	MeMgBr (2)	0	2.5	AlMe_3	9b	84	10:90
22	7	<i>i</i> -PrMgCl (3)	0	0.75	—	9c	41	49:51
23	7	<i>i</i> -PrLi (3)	-78	1	—	9c	91	67:33
24	7	<i>i</i> -BuMgBr (1.1)	0	0.5	—	9d	36	30:70
25	7	BnMgCl (1.1)	0	1.5	—	9e	90	43:57
26	7	AllylMgBr (1.1)	0	0.75	—	9f	91	8:92
27	7	VinylMgBr (1.5)	0	0.75	—	9g	98	35:65

^a Ratio determined by ^{19}F NMR of the crude reaction mixture.

^b Conversion determined by ^{19}F NMR of the crude reaction mixture.



Scheme 3. Synthesis of Fmoc-Ala-Ψ[(Z)CF=CH]-Gly dipeptide analogue **10**.

diastereomer of **8b**, which was found to have the *S*-configuration.^{8a} This meant that addition of Grignard reagent MeMgBr to sulfonimine **6** proceeded on Re-face of the imine function. By analogy, we assumed that all other Grignard reagents were added similarly to β-fluoroenimines **6** and **7**.

This methodology is quite general and should be amenable to the synthesis of a large variety of chiral fluorinated allyl amines. Indeed, the stereoselective addition of organometallic species served as the key step in the construction of dipeptide analogues as exemplified by the transformation of (*S,S,S*)-**9b** into Fmoc-Ala-Ψ[(Z)CF=CH]-Gly **10** (Scheme 3).

In summary, an efficient synthetic method has been developed whereby diastereoselective addition of Grignard and organolithium reagents to *N*-(*tert*-butanesulfinyl)-β-fluoroenimines provided chiral fluorinated sulfonimides in high yields with diastereomeric ratios of up to 96:4. Separation of diastereomers on silica gel chromatography provided enantiopure versatile intermediates for the synthesis of stable drug analogues. We have demonstrated that further simple chemical transformations afforded fluoroolefin dipeptide mimics.

Acknowledgment

We thank the 'Région Haute-Normandie' (CRUNCH programme) for financial support (Ph.D. Grant to C.P.).

References and notes

- (a) *Modern Fluoroorganic Chemistry*; Kirsch, P., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2004; (b) *Fluorine in Organic Chemistry*; Chambers, R. D., Ed.; Blackwell: Oxford, 2004; (c) Bégué, J.-P.; Bonnet-Delpon, D., Eds.; *Chimie bioorganique et médicinale du fluor*; CNRS Editions: Paris, 2005 or *Bioorganic and Medicinal Chemistry of Fluorine*; John Wiley & Sons, Inc., 2008; (d) Thayer, A. *Chem. Eng. News* **2006**, *84*, 15–24.
- (a) Purser, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320–330; (b) Hagmann, W. K. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 4359–4369; (c) Shah, P.; Westwell, A. D. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2007**, *22*, 527–540; (d) Kirk, K. L. *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 1013–1029; (e) Special issue of *J. Fluorine Chem.* **2008**, *129*, 725–888.
- (a) Couve-Bonnaire, S.; Cahard, D.; Pannecoucke, X. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 1151–1157; (b) Welch, J. T.; Lin, J.; Boros, L. G.; DeCorte, B.; Bergmann, K.; Gimi, R. In *Biomedical Frontiers of Fluorine Chemistry*; Ojima, I., McCarthy, J. R., Welch, J. T., Eds.; ACS Symp. Ser.: Washington, DC, 1996; pp 129–142.
- (a) Edmondson, S. D.; Wei, L.; Xu, J.; Shang, J.; Xu, S.; Pang, J.; Chaudhary, A.; Dean, D. C.; He, H.; Leiting, B.; Lyons, K. A.; Patel, R. A.; Patel, S. B.; Scapin, G.; Wu, J. K.; Beconi, M. G.; Thornberry, N. A.; Weber, A. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 2409–2413; (b) Van der Veken, P.; Senten, K.; Kertesz, I.; De Meester, I.; Lambeir, A.-M.; Maes, M.-B.; Scharpé, S.; Haemers, A.; Augustyns, K. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 1768–1780; (c) Van der Veken, P.; Kertesz, I.; Senten, K.; Haemers, A.; Augustyns, K. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6231–6234; (d) Lin, J.; Toscano, P. J.; Welch, J. T. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1998**, *95*, 14020–14024; (e) Zhao, K.; Lim, D. S.; Funaki, T.; Welch, J. T. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 207–215; (f) Welch, J. T.; Lin, J. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 291–304.
- Allmendinger, T.; Felder, E.; Hungerbühler, E. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7301–7304.
- Waelchli, R.; Gamse, R.; Bauer, W.; Meigel, H.; Lier, E.; Feyen, J. H. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 1151–1156.
- (a) Lamy, C.; Hofmann, J.; Parrot-Lopez, H.; Goekjian, P. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6177–6180; (b) Narumi, T.; Tomita, K.; Inokuchi, E.; Kobayashi, K.; Oishi, S.; Ohno, H.; Fujii, N. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 4332–4346; (c) Tomita, K.; Narumi, T.; Niida, A.; Oishi, S.; Ohno, H.; Fujii, N. *Biopolymers* **2007**, *88*, 272–278.
- (a) Dutheil, G.; Couve-Bonnaire, S.; Pannecoucke, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 1290–1292; (b) Dutheil, G.; Bailly, L.; Couve Bonnaire, S.; Pannecoucke, X. *J. Fluorine Chem.* **2007**, *128*, 34–39.
- For examples of addition of organometallics to chiral sulfonimides see: (a) Ellman, J. A.; Owens, T. D.; Tang, T. P. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 984–995; (b) Morton, D.; Storkman, R. A. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 8869–8905.
- (a) Zoute, L. Ph.D. Thesis, INSA of Rouen, 2007; (b) Lemonnier, G. Ph.D. Thesis, INSA of Rouen, 2008.
- Pfund, E.; Lebarry, C.; Rouden, J.; Lequeux, T. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7871–7877.
- Typical procedure for synthesis of N-(Z)-1-allyl-5-((tert-butyl(diphenyl)silyloxy)-2-fluoro-2-pentenyl)-2-methyl-2-propanesulfonamide 9f:** β-Fluoroenimine **7** (70 mg, 0.152 mmol) was placed in a flask under argon and dissolved in anhydrous toluene (1 mL). The solution was cooled to 0 °C and allylmagnesium bromide (168 μL of a 1 M solution in diethyl ether, 0.168 mmol) was slowly added. After stirring for 40 min, the solution was quenched with a saturated solution of NH₄Cl and extracted three times with EtOAc. The combined organic layers were then washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was checked by ¹⁹F NMR for determination of diastereomeric ratio (dr = 8:92) and purified by chromatography on silica gel (eluent: cyclohexane/EtOAc 80/20 to 70/30) affording the expected compound **9f** as a colorless oil (70.2 mg, yield 91%). Diastereomer (*S,S,R*)-**9f**: ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 1.04 (s, 9H), 1.19 (s, 9H), 2.32–2.39 (m, 2H), 2.43–2.57 (m, 2H), 3.35 (d, ³J = 4.35 Hz, 1H), 3.66 (t, ³J = 6.42 Hz, 2H), 3.92 (ddd, ³J = 4.35 Hz, ³J = 6.75 Hz, ³J = 17.50 Hz), 4.93 (dt, ³J = 7.53 Hz, ³J = 37.11 Hz, 1H), 5.15–5.20 (m, 2H), 5.73 (ddd, ³J = 6.97 Hz, ³J = 10.40 Hz, ³J = 17.52 Hz, 1H), 7.35–7.45 (m, 6H), 7.64–7.67 (m, 4H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75.4 MHz): δ 19.3, 22.5, 26.9, 27.2, 38.0, 55.4, 55.9, 63.1, 105.4 (d, ³J = 4.4 Hz), 119.8, 127.8, 128.9, 133.2, 133.8, 135.6, 157.7 (d, ¹J = 257 Hz); ¹⁹F NMR (CDCl₃, 282.5 MHz): δ 123.9 (dd, ³J = 17.5 Hz, ³J = 37.1 Hz); MS (EI⁺): [M+H]⁺ = 502.00; Anal. Calcd for C₂₈H₄₀FNO₂SSi: C, 67.02; H, 8.04; N, 2.79. Found: C, 66.99; H, 8.31; N, 2.75. Diastereomer (*S,S,S*)-**9f**: ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ 1.04 (s, 9H), 1.20 (s, 9H), 2.33–2.52 (m, 4H), 3.41 (d, ³J = 4.53 Hz, 1H), 3.43 (t, ³J = 6.59 Hz, 2H), 3.79 (ddd, ³J = 4.53 Hz, ³J = 6.78 Hz, ³J = 18.50 Hz), 4.95 (dt, ³J = 7.35 Hz, ³J = 38.20 Hz, 1H), 5.07–5.14 (m, 2H), 5.72 (ddd, ³J = 6.97 Hz, ³J = 10.00 Hz, ³J = 17.14 Hz, 1H), 7.34–7.45 (m, 6H), 7.65–7.67 (m, 4H); ¹³C NMR (CDCl₃, 75.4 MHz): δ 19.3, 22.7, 26.9, 27.2 (d, ³J = 4.4 Hz), 37.6, 56.4, 56.8 (d, ²J = 28.5 Hz), 63.1, 105.0 (d, ²J = 14.2 Hz), 118.6, 127.7, 129.7, 133.5, 133.9, 135.7, 158.5 (d, ¹J = 257 Hz); ¹⁹F NMR (CDCl₃, 282.5 MHz): δ –122.8 (dd, ³J = 18.5 Hz, ³J = 38.2 Hz); MS (EI⁺): [M+H]⁺ = 502.00; Anal. Calcd for C₂₈H₄₀FNO₂SSi: C, 67.02; H, 8.04; N, 2.79. Found: C, 67.25; H, 8.11; N, 2.77.

Abstract

Fluoroorganic compounds are increasingly popular owing to their wide range of biological applications. For example, in the field of medicinal chemistry, fluorinated molecules clearly alter physicochemical properties compared to non-fluorinated derivatives, and often with an improved therapeutic profile.

In this context, our laboratory is interested in the development of new fluoro-peptidomimetics aiming at circumventing common problems associated with peptides (poor bioavailability, flexibility). For this purpose, the fluoroolefin moiety (CF=CH) can act as an effective peptide bond mimic due to steric and electronic similarities.

In our project aiming at proposing general synthesis methods of fluorinated pseudopeptides featuring a fluoroolefin moiety as the peptide bond analogue, we develop a new strategy based on nucleophilic addition of organometallic reagents to chiral *N*-(*tert*-butanesulfinyl)- α -fluoroenamines. This methodology allows us to control the asymmetric center on the *N*-terminal side of the peptide.

Then, we applied our strategy to the synthesis of biologically active compound such as the 26RFa, a neuropeptide involved in regulation and food intake. In this context, several fluorinated dipeptides have been synthesized and incorporated into the natural heptapeptide for a structure-activity relationship study.

Résumé

L'intérêt des composés organiques fluorés est de nos jours de plus en plus important en raison de leur large domaine d'application. Par exemple, dans le domaine de la chimie médicinale, la présence d'un atome de fluor altère sensiblement les propriétés physicochimiques des molécules et permet très souvent une amélioration de leur profil thérapeutique.

Dans ce contexte, notre laboratoire s'intéresse au développement de nouveaux fluoro-peptidomimétiques dans le but de pallier les différents problèmes associés aux peptides (pauvre biodisponibilité, flexibilité conformationnelle). Parmi les différents peptidomimétiques connus, le motif fluorooléfine (CF=CH) peut être considéré comme un isostère de la liaison peptidique du à ses similarités stériques et électroniques.

Dans le but de proposer un mode d'accès général aux pseudopeptides fluorés comportant une fluorooléfine à la place du lien peptidique, nous avons développé une nouvelle stratégie basée sur une étape d'addition nucléophile de réactifs organométalliques sur des *N*-(*tert*-butanesulfinyl)- α -fluoroénamines chirales. Cette méthodologie nous permet de contrôler le centre asymétrique du côté *N*-terminal du peptide.

Nous avons ensuite appliqué cette stratégie à la synthèse de composés biologiquement actifs tels que le 26RFa, un neuropeptide impliqué dans le contrôle et la régulation de la prise alimentaire. Dans ce contexte, plusieurs dipeptides fluorés ont été synthétisés puis incorporés au sein de l'heptapeptide qui ont donné lieu à des études de relations structure-activité.