



Formation de radicaux alpha-aminés par voie photochimique et applications pour la synthèse de pyrrolidines fluorées et d'aromatiques alpha-aminés

Thibault Thierry

► To cite this version:

Thibault Thierry. Formation de radicaux alpha-aminés par voie photochimique et applications pour la synthèse de pyrrolidines fluorées et d'aromatiques alpha-aminés. Chimie organique. Normandie Université, 2021. Français. NNT : 2021NORMC240 . tel-03679723

HAL Id: tel-03679723

<https://theses.hal.science/tel-03679723>

Submitted on 27 May 2022

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.

THÈSE

Pour obtenir le diplôme de doctorat

Spécialité CHIMIE

Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie

Formation de radicaux alpha-aminés par voie photochimique et applications pour la synthèse de pyrrolidines fluorées et d'aromatiques alpha-aminés

**Présentée et soutenue par
THIBAUT THIERRY**

**Thèse soutenue le 26/11/2021
devant le jury composé de**

MME ELSA ANSELM	Maître de conférences HDR, Université de Tours François Rabelais	Rapporteur du jury
M. FREDERIC LEROUX	Directeur de recherche, Université Strasbourg 1 Louis Pasteur	Rapporteur du jury
MME FABIENNE GRELLEPOIS	Maître de conférences HDR, Université Reims Champagne Ardenne	Membre du jury
M. EMMANUEL PFUND	Maître de conférences, Université Caen Normandie	Membre du jury
MME LAURENCE GRIMAUD	Directeur de recherche, École Normale Supérieure de Paris	Président du jury
M. THIERRY LEQUEUX	Professeur des universités, Université Caen Normandie	Directeur de thèse

Thèse dirigée par THIERRY LEQUEUX, Laboratoire de chimie moléculaire et thio-organique (Caen)



Normandie Université

THESE DE DOCTORAT

Pour obtenir le diplôme de doctorat de l'Université de Caen-Normandie

Spécialité : Chimie Organique, Minérale & Industrielle

Arrêté du 7 Août 2006

Préparée au sein de l'ENSICAEN

Formation de radicaux α -aminés par voie photochimique et application à la synthèse de pyrrolidines fluorées et de composés aromatiques α -aminés

Présentée et soutenue par

Thibault THIERRY

Thèse soutenue publiquement le 26 Novembre 2021 devant le jury composé de

Mme. Elsa ANSELMi	Maître de conférences à l'Université de Tours	Rapporteur
M. Frédéric LEROUX	Directeur de recherche à l'Université de Strasbourg	Rapporteur
Mme. Laurence GRIMAUD	Directeur de recherche à l'ENS Ulm	Examineur
Mme. Fabienne GRELLEPOIS	Maître de conférences à l'Université de Reims Champagne Ardenne	Examineur
M. Emmanuel PFUND	Maître de conférences à l'Université de Caen - Normandie	Examineur
M. Thierry LEQUEUX	Professeur à l'Université de Caen - Normandie	Directeur de thèse

Thèse dirigée par Mr Thierry LEQUEUX au sein du Laboratoire de Chimie Moléculaire et Thio-organique



UNIVERSITÉ
CAEN
NORMANDIE



Ce travail a été soutenu et financé par :



« N'essayez pas de devenir quelqu'un qui a du succès, mais quelqu'un qui a de la valeur »

Albert Einstein

A mes parents,

A mon frère,

A mes grands parents,

A toute ma famille,

A mes amis,

A Pauline,

Remerciements

Je tiens à remercier dans un premier temps les membres du jury, le Dr. Frédéric Leroux et le Dr. Elsa Anselmi qui ont accepté d'être rapporteurs, le Dr. Laurence Grimaud et le Dr. Fabienne Grellepois qui ont bien voulu examiner ces travaux.

Mes remerciements vont ensuite vers le Pr. Thierry Lequeux, directeur du Laboratoire de Chimie Moléculaire et Thio-Organique, qui a encadré et dirigé mes travaux de thèse pendant ces 3 années. Un grand merci pour m'avoir donné l'opportunité de travailler dans cette équipe. Je vous remercie pour le temps et l'énergie que vous m'avez consacrés. Je tiens aussi à vous exprimer ma reconnaissance pour les nombreuses opportunités de participation à des congrès scientifiques et de manière générale pour la confiance que vous m'avez accordée tout au long de cette thèse. Vous avez réussi ce numéro d'équilibriste qui consiste à la fois à me conduire dans la bonne direction mais aussi à me laisser développer les idées et visions que j'ai pu avoir durant cette thèse. Merci également pour les échanges et discussions scientifiques, les fameux « on se fait un point ? » qui étaient toujours concentrés en contenu, mêlant réflexions autour de la chimie et réflexions plus globales sur ce qu'est un projet de recherche et le métier de chercheur. J'espère très sincèrement que vous avez pris autant de plaisir que moi à développer cette chimie au cours de ces 3 années. Vous avez en tout cas réussi à me transmettre cette passion de la chimie, essentielle pour mener ce métier de chercheur. Lors de la thèse il y a des hauts et bas, et je tiens à souligner que vous avez toujours été présent et à l'écoute, que ce soit sur le plan professionnel et personnel, et que cela m'a donné la possibilité de rebondir et d'avancer.

J'aimerais ensuite remercier chaleureusement le Dr. Emmanuel Pfund (Manu) qui a suivi de près les travaux de cette thèse. Manu, je te remercie car tu as réussi à me motiver et me conseiller, tout en me permettant de prendre mes propres décisions. Merci pour les échanges que nous avons pu avoir, qui étaient à la fois très enrichissant sur le plan scientifique et sur le plan pédagogique. Comme tu le dis assez souvent, ta porte est toujours ouverte et c'est une chose importante car même si pendant la thèse on n'est jamais vraiment seul, on peut parfois en avoir l'impression, et tu as toujours été là, prêt à prendre de ton temps pour écouter et guider. Merci enfin pour l'accompagnement au laboratoire, concernant le travail de paillasse ainsi que sur l'ambiance que tu sais mettre au quotidien. Ta bonne humeur est contagieuse !

Ce travail n'aurait pas pu se faire sans la présence d'une équipe où on se soucie les uns des autres, et c'est ainsi que je veux remercier Cyril, qui est UN si ce n'est LE pilier de ce laboratoire. Merci pour ta curiosité et tes idées et réflexions toujours pertinentes. Cela a été un vrai plaisir de travailler à tes côtés, et je mesure toute l'aide que tu as pu m'apporter. Et puis n'oublions pas les blagues de tonton Cyril qui contribuent à entretenir cette ambiance chaleureuse que possède l'équipe ! Je remercie également Elodie et Xiao, les "nouvelles

recrues TL” qui apportent de la vie et de l’ambiance au labo. On n’est pas loin de pouvoir monter une chorale ou un spectacle de danse !

Je tiens tout particulièrement à remercier Clément Fontenelle (Grand Clément) qui a su être un ami et un mentor durant ma première année de thèse. Tu as réussi selon moi à instaurer la notion de travail en équipe et ta soif (de connaissance) a vraiment laissé une marque dans ce laboratoire. Je te souhaite tout le bonheur, à toi et ta nouvelle petite famille.

Merci aussi à Nathalie (rosa) pour cette ambiance au labo que tu as su apporter, ainsi que TOUS ces bonbons et autres sucreries... Mon dentiste était aux anges !

Merci à Minh Loan pour les bons moments passés en début de thèse.

David, Crockett, c’était un plaisir de passer cette dernière année de thèse avec toi dans le labo, même si je regrette de ne pas t’avoir affronté sur le ring de MMA au moins un fois ! Bonne chance avec projet DALATAR ! (ou c’est DAVATAR ? faut que je demande à James)

Pierre, je te remercie pour toutes les bêtises, blagues et pépites musicales qu’on a partagé ainsi que tous les autres moments qu’on a passé ! J’ai beaucoup aimé notre complicité, et je suis très content de voir comment tu évolues dans ta thèse, et je te souhaite bon courage pour la suite. Je pense que le V&B et bercail se souviendront de nous. J’ai nul doute qu’on gardera le contact.

Je souhaite aussi remercier Ousseynou et Clément Gonnot (petit Clément), qui m’ont apporté beaucoup et m’ont donné envie de travailler chaque jour dans la bonne humeur. Clément j’espère que tu vas t’éclater en thèse. Je garde en tête tous les fous rires qu’on a eu, en particulier Dr. Lulu et la soucoupe et le perroquet ! Je souhaite aussi un bon début de thèse à Aurore, qui j’espère appréciera autant que moi de travailler dans cette équipe (de fous) !

Un grand merci à Sami Lakhdar pour m’avoir conseillé durant toute la thèse et pour les échanges scientifiques passionnant. Je voudrais aussi remercier au LCMT Sylvain, Jean Luc, Rémi (coucou toi), Hussein, Karine, Jean-François, Marie-Cécile, Janine, Christophe, Guillaume, Lydia. Merci également à tous les doctorants du LCMT, en particulier Jean-Nicolas, Charles, Quentin (sans oublier Claire, encore toutes mes félicitations pour le mariage et la future maison !), et Mallaury (oui je te considère comme un thésard mon poulet), pour tous les bons moments que nous avons partagés. Je veux aussi remercier et souhaiter bonne chance à Léo, Abdoul, et Alya pour la fin de la thèse ainsi que pour la suite. Je remercie aussi les différents stagiaires que j’ai pu encadrer, avec une mention spéciale pour Valentin à qui je souhaite tout le meilleur pour son master et peut être une thèse (clin d’œil gênant). Enfin je tiens à saluer les anciens doctorants que j’ai croisé, notamment Thomas, Quentin et Sébastien. Je remercie aussi les copains du CERMN, en particulier Line, Hugo, Clément, Mirka, Bertille, Caro, Reynald, FX, Victor, avec qui j’ai passé de superbes moments !

Merci à Manon, sistah, pour tous les youyous (et autres desserts) que j'ai eu le privilège de goûter. Nos pauses thés vont beaucoup me manquer ! Je te remercie spécialement pour le soutien psychologique des derniers mois. Ton amitié compte beaucoup pour moi.

La famille a également joué un rôle essentiel, aussi je tiens à exprimer toute ma reconnaissance envers ma mère, Grany, Jérôme, mon frère, mon père, ainsi que les Garniers : Caro, Lilian, Emma et Tessa (oups j'ai failli oublier Scotty). Je remercie également les grands parents de Bretagne Jeanne et Marcel ainsi que l'ensemble de la famille Fradet. J'aimerais aussi remercier Dado, qui me manque terriblement. Pas un jour ne se passe sans que je pense à toi.

Je tiens aussi à adresser mes remerciements à la belle-famille alsacienne, Les Zipfel et les Fuchs, qui m'ont apporté leur soutien durant ces 3 années.

Je remercie aussi mes amis de toujours, Antonin et Jimmy, que je n'ai pas pu voir assez ces dernières années. Il me tarde de rattraper le temps perdu ! Un grand merci aux copains alsaciens, Céline, Justine, Elise, les Valentin, Maxence, Adrien, Pierre et les Marie.

Enfin, je remercie Pauline, ma chérie, qui m'a tant apporté ces dernières années. Je me souviens de notre rencontre, inattendue, à Sanofi, qui a profondément changée ma vie. On s'est installé et on a construit notre petite vie en Normandie, se soutenant l'un comme l'autre à chaque instant. Et maintenant une nouvelle vie commence, en Alsace, où je me sens déjà chez moi, avec Fluffy (que je remercie aussi au passage bien sûr) et bientôt le petit Nougat. Evidemment tu me rends heureux, mais je te remercie aussi parce que tu me rends meilleur. Je ne souhaite qu'une chose, c'est de rester à tes côtés.

Table des matières

Remerciements	3
Table des matières.....	13
Abréviations	19
Avant-propos.....	23
I. L'apport de l'atome de fluor en chimie organique	25
1. Propriétés atomistiques et liaisons.....	25
2. Utilisation de l'atome de fluor en chimie médicinale.....	26
a. Lipophilie	26
b. Effet sur le pKa des molécules.....	26
c. Métabolisme	27
II. Les pyrrolidines fluorées.....	29
1. Généralités	29
2. Les azanucléosides fluorés	30
3. Pyrrolidines fluorées spirocyclique.....	31
4. La photocatalyse.....	33
III. Objectifs des travaux de thèses.....	34
Chapitre I Photogénération d'ylures d'azométhine pour la synthèse de pyrrolidines fluorées par réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire. Application à la synthèse d'azanucléosides fluorés	37
I. Intérêt des pyrrolidines fluorées comme précurseurs d'azanucléosides et immucillines	39
1. Intérêt des pyrrolidines et pyrrolidines fluorées comme précurseurs d'azanucléosides et d'immucillines	39
a. Les azanucléosides et immucillines.....	39
Généralités	39
Les immucillines.....	41
Les immucillines fluorées	42
L'apport d'une structure spirocyclique.....	44
2. Objectifs du chapitre	45
II. Synthèse de pyrrolidines fluorées par cycloaddition 1,3-dipolaire.....	47
1. Etat de l'art	47
a. La réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire et les ylures d'azométhine non stabilisés	47
b. Ylures d'azométhine photogénérés	50

c.	Synthèse de pyrrolidines fluorées par réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire.....	52
	Synthèse de pyrrolidines trifluoroalkylées par cycloaddition 1,3-dipolaire	52
	Synthèse de fluoro-pyrrolidines par cycloaddition 1,3-dipolaire	54
d.	Travaux préliminaires réalisés.....	56
	Synthèse des réactifs	56
	Premiers essais de réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire	57
	Réaction envisagée.....	58
2.	Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire à partir d'ylure non stabilisé photogénéré par l'éosine Y....	59
a.	Etude et optimisation de la réaction.....	59
b.	Etendue et limite de la réaction.....	61
	Synthèse d'alcènes mono-fluorés	61
	Synthèse d'alcènes fluoroalkylés.....	63
	Etendue de la réaction.....	64
c.	Etude mécanistique.....	71
	Hypothèse de départ.....	71
	Expérience de Stern-Volmer.....	72
	Mécanisme proposé	75
d.	Conclusion de la partie II	79
III.	Accès à des azanucléosides fluorés, synthèse d'analogues d'immucillines de Schramm .	81
1.	Accès aux immucillines spirocycliques	81
2.	Immucillines difluorophosphonylées.....	86
3.	2'-N-homoazanucléosides	88
4.	Conclusion de la partie III	92
IV.	Conclusion du chapitre I.....	93
 Chapitre II Influence de l'atome de fluor sur les réactions d'ouverture d'oxétanes		
spirocycliques		95
I.	Etat de l'art des réactions d'ouvertures de cycle oxétane	97
a.	Réaction d'ouverture de cycle d'oxétanyl fluoroalkylidènes	100
II.	Etude de la réaction d'ouverture de cycle d'oxétane sur les composés spirocycliques	104
1.	Contexte	104
2.	Réaction sur les composés spirocycliques	105
	Réaction envisagée.....	105
	Premiers essais et optimisation des conditions de réactions.....	106
	Influence des groupements fonctionnels sur la réaction d'ouverture	109
	Comparaison entre le dérivé fluoré et non fluoré.....	113
	Etendue des nucléophiles dans la réaction d'ouverture d'oxétanes spirocycliques fluorés	114

Réaction de fonctionnalisation sur le carbone halogéné	117
Réaction d'ouverture de cycle oxétane par l'acide chlorhydrique	120
Application à la préparation de sphingolipides et d'azanucléosides	121
III. Conclusion et perspectives du chapitre II.....	125
Chapitre III Réaction d'aminométhylation catalysée par l'éosine Y.....	127
I. Introduction.....	129
1. Contexte et synthèse des aromatiques α -aminés	129
a. Intérêt des composés aromatiques α -aminés	129
b. Formation de liaison C-N pour l'obtention de composés aromatiques α -aminés	131
Réaction d'alkylation avec des dérivés halogénés.....	131
Réaction d'amination réductrice	132
c. Formation de liaisons C-C pour l'obtention de composés aromatiques α -aminés	134
Réaction d'alkylation d'iminium	134
Couplage pallado-catalysé	136
Aminométhylation radicalaire	137
2. Formation des radicaux α -aminés et application à la réaction d'aminométhylation	138
a. Formation de radicaux α -aminés et réactivité.....	138
Formations des radicaux α -aminés par HAT	139
Formations des radicaux α -aminés par SET puis déprotonation.....	140
Formations des radicaux α -aminés par SET et fragmentation de liaison C-COOH et C-Si.....	140
Réactivité des radicaux α -aminés.....	141
b. Application à la réaction d'aminométhylation	146
Aminométhylation par HAT photoinduit par des cétones aromatiques	147
Aminométhylation par HAT induit par des peroxydes	148
Réaction d'aminométhylation photocatalysée via des radicaux α -aminés issus SET puis de déprotonation	150
Réaction d'aminométhylation via des radicaux α -aminés générés par fragmentation de liaison C-COOH et C-Si	152
3. Objectif du projet et réaction envisagée	157
a. Objectif du projet	157
b. Réaction envisagée.....	158
II. Réaction d'aminomethylation catalysée par l'éosine Y	159
1. Synthèse des réactifs	159
a. Préparation des sulfones.....	159
Synthèse de sulfones par réaction de substitution nucléophile aromatique	159
Synthèse de sulfones à partir de thiol aromatique	160

Réaction de sulfonylation photocatalysée	162
b. Synthèse des amines silylées précurseurs de radicaux	163
2. Etude de la réaction	164
a. Etablissement et optimisation de la réaction	164
Choix du photocatalyseur	164
Contrôle de la réaction	167
b. Etendue de la réaction	168
Réactivités des amines silylées	169
Réactivité des sulfones aromatiques	170
c. Application à la synthèse de molécules d'intérêt biologique	173
Accès à un dérivé de la cytosine	173
Synthèse du Clemizole	175
Aminométhylation de sulfone portant un noyau purine	177
3. Etude mécanistique	178
a. Hypothèse préliminaire	178
b. Influence de la lumière sur la réaction	179
Expérience on/off	179
Détermination du rendement quantique de la réaction	181
c. Etude de voltamétrie cyclique	181
d. Expérience de Stern-Volmer	182
e. Formation de sulfinat	184
Aminométhylation de vinyles sulfones	186
Identification du sulfinat formé lors de la réaction	188
f. Proposition de mécanisme	190
III. Conclusion et perspectives du chapitre	192
<i>Conclusion et perspectives générales</i>	<i>193</i>
<i>Partie Expérimentale</i>	<i>199</i>
I. General informations	201
II. List of general procedures	202
III. Protocols and data	203
<i>Références bibliographiques</i>	<i>275</i>
<i>Annexes</i>	<i>285</i>

Abréviations

ACN : Acétonitrile

ADN : acide désoxyribonucléique

ADME : absorption, distribution, métabolisme et excrétion

ARN : acide ribonucléique

Bop : benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)phosphonium hexafluorophosphate

DBU : 1,8-Diazabicyclo(5.4.0)undéc-7-ène

DCA : Dicyanoanthracène

DCC : *N,N*-dicyclohexylcarbodiimide

DCM : Dichlorométhane

DCN : 1,4-dicyanonaphthalène

Eq ou equiv : équivalent

EY : Eosine Y

GEA : Groupement électroattracteur

HATU : Hexafluorophosphate Azabenzotriazole Tetramethyl Uronium

HBTU : Hexafluorophosphate Benzotriazole Tetramethyl Uronium

HCV : Virus de l'hépatite C

HIV ou VIH : virus de l'immunodéficience humaine

HMDS : Bis(triméthylsilyl)amine ou hexaméthylidisilazane

HOBt : Hydroxybenzotriazole

HOESY : Heteronuclear Overhauser effect

HOMO : Orbitale moléculaire la plus haute occupée

HWE : Horner-Wadsworth-Emmons

ImmH : Immuciline H ou forodésine

ISC : Conversion intersystème (Intersystem crossing)

Ki : Constante d'inhibition

LUMO : Orbitale moléculaire la plus basse vacante

Mqn : Ménaquinone

MTAN : Methylthioadenosine nucleosidase

NMM : *N*-méthylmorpholine

NOESY : Nuclear Overhauser effect

PC : Photocatalyseur

PET : Transfert mono-électronique photoinduit (Photoinduced electron transfer)

PNP : purine nucléoside phosphorylase

PyBop : benzotriazol-1-yloxytripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate

RMN : Résonnance magnétique nucléaire

SCE : Electrode au calomel saturée

SET : Transfert mono-électronique (Single electron transfer)

Ta : Température ambiante

TFA : Acide trifluoroacétique

THF : Tétrahydrofurane

TMS : triméthylsilyle

Avant-propos

Au cours de ce sujet de doctorat, nous nous sommes intéressés à la synthèse de composés organofluorés, et en particulier à la préparation de nouveaux intermédiaires de synthèse essentiels pour aborder la synthèse de biomolécules. Nous avons aussi tenté de développer des nouvelles approches quant à la préparation de pyrrolidines fluorées pour accéder à des analogues de nucléosides. En effet, l'apport du fluor peut modifier considérablement l'activité de ces biomolécules. Pour y parvenir nous avons été confrontés à de nombreux problèmes, et nous les avons palliés en développant de nouvelles méthodes de synthèses, notamment basées sur des réactions photocatalysées. Avant de définir nos objectifs, nous allons passer en revue les principaux points qui ont motivé ce projet de thèse.

I. L'apport de l'atome de fluor en chimie organique

1. Propriétés atomistiques et liaisons^{1,2}

Le 26 juin 1886, Henri Moissan, éminent pharmacien-chimiste travaillant à l'école supérieure de pharmacie de Paris, réussit à isoler le gaz difluor lors de l'électrolyse du fluorure de potassium dans du fluorure d'hydrogène. Cette découverte, qui lui valut le prix Nobel de chimie en 1906, fut le point de départ de la chimie du fluor. La plupart des effets induits par la présence d'atomes de fluor dans une molécule résultent de ses propriétés atomistiques. Le fluor possède la structure électronique $1s^2 2s^2 2p^5$. Il est l'élément le plus électronégatif du tableau périodique avec une valeur de 3,98 selon l'échelle d'électronégativité de Pauling. Il possède une très faible polarisabilité du fait de son petit rayon atomique (0,5 Å) et de son faible rayon de Van der Waals (1,47 Å) qui est compris entre celui de l'hydrogène (1,20 Å) et de l'oxygène (1,52 Å). Ainsi, les composés fluorés ne peuvent avoir que des interactions intermoléculaires faibles. La très grande électronégativité de l'atome de fluor, sa petite taille, l'excellent recouvrement de ses orbitales 2s ou 2p avec les orbitales correspondantes du carbone, la présence de trois paires non liantes, font qu'un atome de fluor porté par un atome de carbone est toujours un substituant électroattracteur sur le plan inductif. Il en résulte que les liaisons sont fortement polarisées du carbone vers le fluor. L'ensemble de ses propriétés implique que la liaison C-F est la liaison la plus forte que peut donner le carbone avec une valeur d'énergie de dissociation de 117 kcal/mol (contre 84 kcal/mol pour la liaison carbone-carbone). La nature dipolaire de la liaison C-F augmente la polarité des composés lorsqu'une liaison carbone-hydrogène est remplacée par une liaison carbone-fluor.

¹ J. J.-P. Bégue, D. Bonnet-Delpon, *Chimie Bioorganique et Médicinale Du Fluor*, EDP Sciences, **2020**.

² D. O'Hagan, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 308–319.

2. Utilisation de l'atome de fluor en chimie médicinale³

La présence d'un ou plusieurs atomes de fluor sur une molécule peut se manifester par la modulation des paramètres ADME (absorption, distribution, métabolisme et excrétion) et ainsi optimiser les propriétés physico-chimiques d'un médicament. Nous allons dans cette partie aborder certains paramètres influencés par la présence d'atomes de fluor au sein d'une molécule.

a. Lipophilie

La notion de lipophilie est extrêmement importante dans la conception de futurs médicaments. Elle est le paramètre clé dans les processus d'absorption et le passage des barrières biologiques et donc le transport des molécules dans les organes et les cellules. La lipophilie d'une substance est souvent évaluée par son log P octanol, le logarithme de son coefficient de partage entre l'octanol et l'eau. Cette valeur reflète assez bien l'aptitude d'une molécule à franchir une membrane lipidique. Selon les règles de Lipinski, la lipophilie d'une molécule ne doit pas dépasser la valeur de 5.⁴

Cependant, la lipophilie d'une molécule est un terme délicat à approprier aux molécules fluorées. En effet, bien qu'il soit souvent communément admis que la fluoration accroît la lipophilie, ceci n'est cependant démontré que pour les composés aromatiques. Pour les composés aliphatiques, le remplacement d'atomes d'hydrogène par des atomes de fluor engendre plutôt une certaine hydrophobie, ce qui augmente le log P et donc la lipophilie.⁵

b. Effet sur le pKa des molécules

L'effet inductif attracteur du fluor a un impact sur l'acidité et la basicité des fonctions voisines. Dans le cas des amines, un pKa trop basique engendre une protonation en milieu physiologique (pH = 7,4) et peut engendrer une mauvaise disponibilité de la molécule envers la cible et donc une réduction de l'activité *in vivo* du médicament. L'introduction d'un atome de fluor ou d'un groupement fluoré notamment en position β de l'atome d'azote permet de moduler ce paramètre en diminuant la basicité de l'amine.^{6,7} On peut ainsi voir l'évolution de la diminution du pKa de la pyrrolidine en fonction du degré de fluoration (Figure 1). Le cas de

³ E. P. Gillis, K. J. Eastman, M. D. Hill, D. J. Donnelly, N. A. Meanwell, *J. Med. Chem.* **2015**, 58, 8315–8359.

⁴ C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, P. J. Feeney, *Advanced Drug Delivery Reviews.* **2001**, 24.

⁵ D. Bonnet-Delpon, *Annales Pharmaceutiques Françaises* **2008**, 66, 56–59.

⁶ M. Morgenthaler, E. Schweizer, A. Hoffmann-Röder, F. Benini, R. E. Martin, G. Jaeschke, B. Wagner, H. Fischer, S. Bendels, D. Zimmerli, J. Schneider, F. Diederich, M. Kansy, K. Müller, *ChemMedChem* **2007**, 2, 1100–1115.

⁷ E. Pfund, T. Lequeux, *Synthesis* **2017**, 49, 3848–3862.

la pyrrolidine trifluorométhylée en position β de l'atome d'azote (β -CF₃) nous montre qu'elle n'est pas protonée à pH physiologique, ce qui va influencer sur le transport et l'absorption de la molécule.

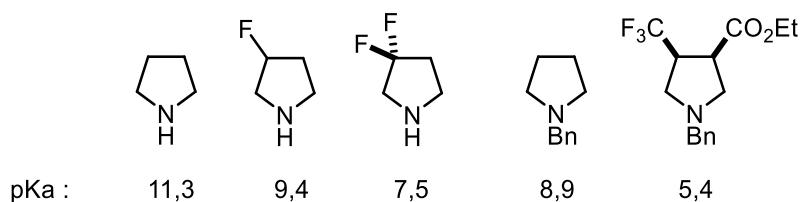


Figure 1 : Influence de la présence du fluor sur le pKa de la pyrrolidine

c. Métabolisme

Un atome de fluor peut être utilisé dans une molécule afin d'améliorer sa résistance face au métabolisme et d'allonger sa demi-vie plasmatique ou d'éviter la formation de métabolites toxiques. Les propriétés de l'atome de fluor, en particulier son effet électronique, interviennent sur les biotransformations conduisant à l'élimination du principe actif de l'organisme (phénomène de clairance). De plus, l'effet électroattracteur d'un groupement fluoré défavorise la formation d'intermédiaires carbéniums (carbocation), souvent formés lors de processus de dégradation métabolique. La présence d'un substituant fluoré a donc pour effet l'amélioration de la biodisponibilité du médicament, et donc de son activité *in vivo*. Un exemple de l'impact de groupements fluorés sur l'activité *in vivo* d'un médicament est l'action de dérivés d'artémisinine dans le cadre de la malaria.⁸ On peut y voir que l'activité *in vivo* est bien meilleure pour le dérivé fluoré comparée à celle de l'analogue non fluoré alors que les résultats *in vitro* sont assez proches (Figure 2).

⁸ F. Grellepois, F. Chorki, M. Ourévitch, S. Charneau, P. Grellier, K. A. McIntosh, W. N. Charman, B. Pradines, B. Crousse, D. Bonnet-Delpon, J.-P. Bégue, *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 1423–1433.

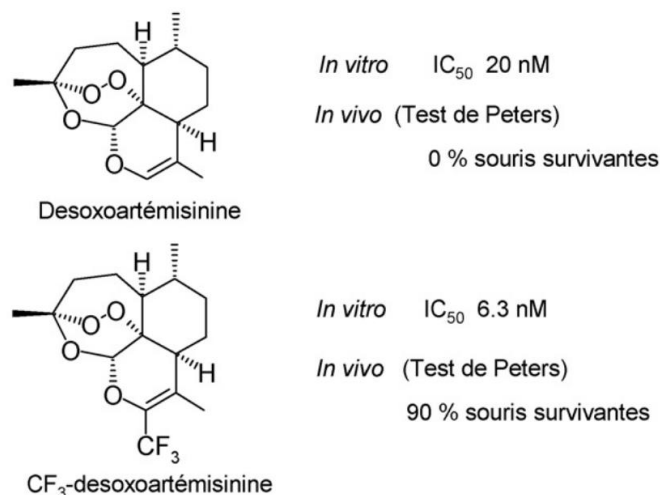


Figure 2 : Activité antipaludique de dérivés fluorés et non fluorés d'artémisinine

Un autre exemple d'utilisation de l'atome de fluor comme action anti-métabolique est la gemcitabine. Cet analogue de nucléoside difluoré est largement connu pour l'inhibition de ribonucléotide réductase et est utilisé dans le traitement chimiothérapeutique du cancer du pancréas, du poumon, du sein et du cancer de la vessie. C'est la présence des deux atomes de fluor en positions 2' du nucléoside qui empêche la formation *in vivo* du désoxyribonucléotide correspondant, métabolite nécessaire à la synthèse et la réparation de l'ADN (Figure 3).⁹

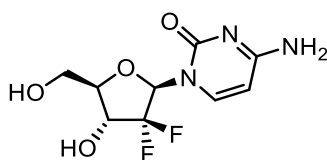


Figure 3 : Structure de l'analogue de nucléoside anticancéreux gemcitabine

⁹ M. Bassetto, M. Slusarczyk, *Pharmaceutical Patent Analyst* **2018**, 7, 277–299.

II. Les pyrrolidines fluorées

1. Généralités

Les pyrrolidines fluorées suscitent un grand intérêt pour les raisons que nous avons préalablement évoquées. En effet, la présence d'un motif fluoré sur le cycle pyrrolidine permet de réduire la basicité de l'atome d'azote mais aussi implique des changements conformationnels comme l'effet gauche ou la répulsion électrostatique de l'atome de fluor, ce qui entraîne une stabilisation de certains conformères et trouve donc un intérêt pour l'organocatalyse asymétrique.⁷

En chimie médicinale, les antibactériens, les peptides modifiés et les azanucléosides représentent la majorité des applications connues de fluoropyrrolidines. Il existe aujourd'hui un grand nombre de médicament de type « petites molécules » contenant un cycle pyrrolidine fluoré plus ou moins complexe et fonctionnalisé. Parmi les exemples on peut citer le DQ-113, une fluoroquinolone antibactérienne dérivée de la ciprofloxacine, comportant une pyrrolidine mono-fluorée en position β .¹⁰ Ce motif est également retrouvé dans d'autres anti-bactériens et anti-cancéreux dont deux exemples sont illustrés sur la Figure 4.¹¹ Des cycles pyrrolidines portant un groupement trifluorométhyle se retrouvent dans différents agents thérapeutiques, tels les anti-prions et anti-bactériens.¹²

¹⁰ M. Tanaka, E. Yamazaki, M. Chiba, K. Yoshihara, T. Akasaka, M. Takemura, K. Sato, *Antimicrob Agents Chemother* **2002**, 46, 904–908.

¹¹ V. S. Yarmolchuk, V. L. Mykhalchuk, P. K. Mykhailiuk, *Tetrahedron* **2014**, 70, 3011–3017.

¹² F. Meyer, *Chem. Commun.* **2016**, 52, 3077–3094.

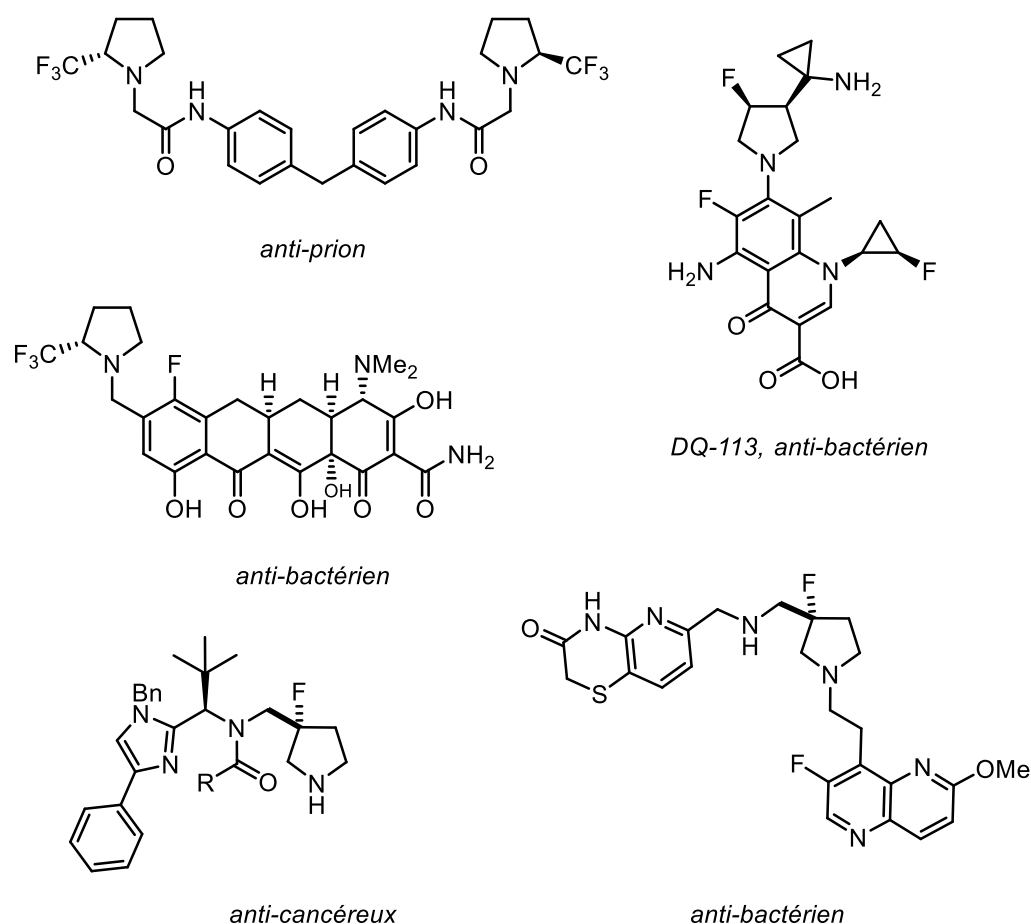


Figure 4 : exemples de pyrrolidines fluorées d'intérêts en chimie médicinale

2. Les azanucléosides fluorés

Les pyrrolidines peuvent être utilisées en tant qu'analogue de sucre (appelé azasucre) et être combinées avec une base nucléique pour fournir des azanucléosides. Nous avons également abordé l'impact de l'atome de fluor sur la diminution de la basicité de l'atome d'azote d'une pyrrolidine, ou encore sur la résistance métabolique qu'il peut induire. C'est sur ce dernier point que l'introduction d'atome de fluor dans les nucléosides s'est majoritairement répandu (voir l'exemple de la gemcitabine). Dans le cas des azanucléosides, il existe quelques exemples de dérivés fluorés.¹³

Le groupe de Qing a synthétisé dans les années 2000 plusieurs séries d'azanucléosides possédant un ou plusieurs atomes de fluor ou groupe fluoralkyle sur l'azasucre (Figure 5).^{14,15} Néanmoins les propriétés biologiques de ces molécules ont été assez peu explorées. Les

¹³ F. A. Luzzio, in *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Elsevier, **2020**, pp. 1–84.

¹⁴ X.-L. Qiu, F.-L. Qing, *Synthesis* **2004**, 334–340.

¹⁵ X. Yue, X.-L. Qiu, F.-L. Qing, *Journal of Fluorine Chemistry* **2008**, 866–874

seuls résultats d'activités biologiques se sont focalisés étant sur le cycle de vie des cellules tumorales U2OS avec très peu d'effet mesuré.¹⁶

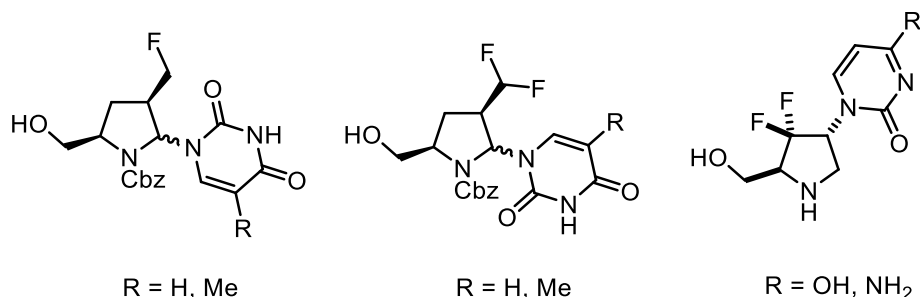


Figure 5 : Azanucléosides fluorés synthétisé par Quing

En 2007, l'équipe de Lu a reporté la synthèse d'un azanucléoside fluoré dans le cadre de la synthèse d'agents thérapeutiques anti-HIV (virus de l'immunodéficience humaine).¹⁷ Cependant aucun test biologique n'a été publié suite à cet article. En revanche, le groupe de Theodorakis, a montré que des azanucléosides *gem*-difluorés présentent une activité importante en tant qu'inhibiteurs du HIV-1 (Figure 6).¹⁸

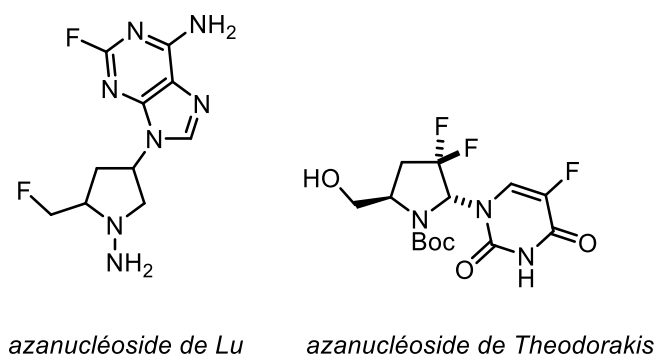


Figure 6 : Exemples d'azanucléosides développés contre le HIV

3. Pyrrolidines fluorées spirocyclique

Dans la littérature, on retrouve très peu d'exemples de pyrrolidines fluorées spirocycliques. Leur accès est assez limité. Le groupe de Mykhailiuk, avec l'entreprise Enamine, a publié la synthèse multi-étape de tels dérivés en tant que briques moléculaires (building block ou

¹⁶ X. L. Qiup, F. L. Qing, *Bioorganic and Medicinal Chemistry* **2005**, 13, 277–283.

¹⁷ Y. Q. Li, M. Lu, C. X. Lu, S. J. Zhu, Q. F. Liu, *Chinese Chemical Letters* **2007**, 18, 1313–1315.

¹⁸ S. Martínez-Montero, S. Fernández, Y. S. Sanghvi, E. A. Theodorakis, M. A. Detorio, T. R. McBrayer, T. Whitaker, R. F. Schinazi, V. Gotor, M. Ferrero, *Bioorganic and Medicinal Chemistry* **2012**, 20, 6885–6893.

scaffold) fluorés innovantes pour des applications en chimie médicinale (Figure 7).¹⁹ Le groupe de Fjelbye a lui aussi exploré la synthèse de ces dérivés par réaction de fluoration énantiosélective.²⁰

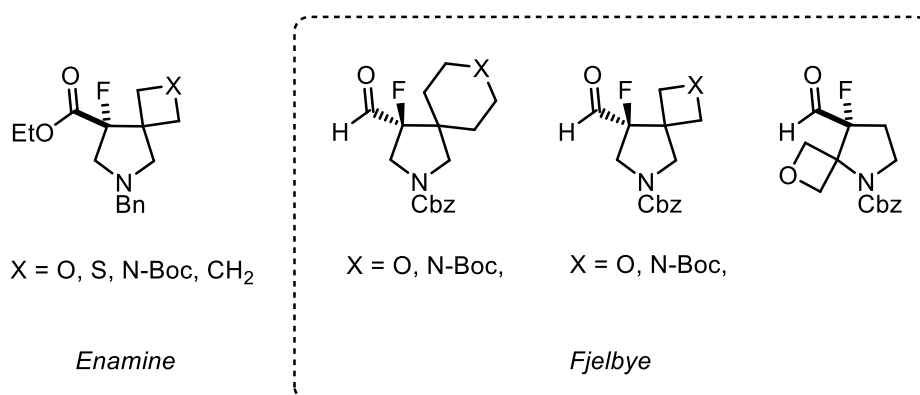


Figure 7 : Exemples de pyrrolidines fluorées spirocyclique

Dans le cas de Mykhailiuk, la synthèse de ces pyrrolidines a été entreprise par réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire entre un alcène fluoré et un ylure d'azométhine (Schéma 1). Cette méthode de formation de cycle pyrrolidine est de loin la plus répandue dans la bibliographie, utilisant le réactif d'Achiwa comme précurseur d'ylure, et une quantité catalytique d'acide trifluoroacétique (TFA).

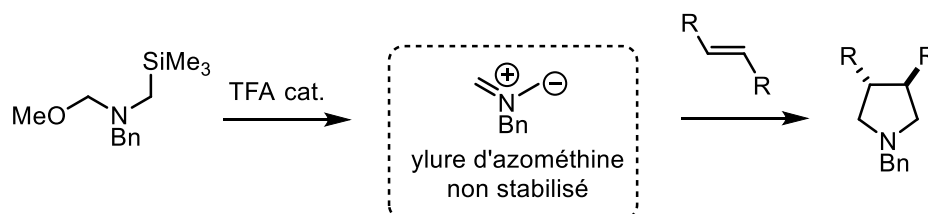


Schéma 1 : Formation de pyrrolidines par cycloaddition 1,3-dipolaire

Cependant, nous verrons que cette réaction de cycloaddition est peu efficace lorsqu'elle est appliquée à la synthèse de pyrrolidines fluorées. Nous nous pencherons sur le cas des réactions photocatalysées, domaine qui est aujourd'hui en plein essors.

¹⁹ B. A. Chalyk, A. A. Isakov, M. V. Butko, K. V. Hrebenuk, O. V. Savych, O. V. Kucher, K. S. Gavrilenko, T. V. Druzenko, V. S. Yarmolchuk, S. Zozulya, P. K. Mykhailiuk, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2017, 4530–4542.

²⁰ K. Fjelbye, M. Marigo, R. Clausen, K. Juhl, *Synlett* **2016**, 28, 425–428.

4. La photocatalyse

Depuis les dernières décennies, le renouveau de la chimie radicalaire en synthèse organique a également entraîné un regain d'intérêt pour la photochimie. Une des raisons est que ce domaine permet la formation de certains intermédiaires réactifs qui sont difficiles voire impossibles à obtenir par la catalyse chimique dite classique. Ainsi, la catalyse photorédox, nommée aussi photocatalyse, s'est considérablement étendue, ouvrant la voie à de nouvelles réactions de formations de liaisons carbone-carbone ou carbone-hétéroatome.^{21,22,23} De nombreuses applications, en chimie biologie ou encore en chimie des matériaux, se sont développées du fait d'une réactivité spécifique et de conditions douces. La photocatalyse est donc devenue un puissant outil du chimiste organicien, et sa popularité continue de croître. La plupart des réactions photocatalysées sont basés sur deux grands phénomènes : les transferts d'électrons monoélectroniques (SET), et les transferts d'atomes d'hydrogène (HAT). Dans le cas d'échanges électroniques, les cycles peuvent être oxydatifs (oxydative quenching) où le photocatalyseur, alors dans un état excité par irradiation de lumière, est oxydé par une espèce, ou bien réductifs (reductive quenching) dans le cas de la réduction du photocatalyseur. Il existe de nombreux catalyseurs à base de métaux de transitions comme le ruthénium ou l'iridium, possédant des caractéristiques rédox, et de ligands aromatiques permettant l'absorption de lumière. Cependant, la photocatalyse organique est également possible, en utilisant notamment des chromophores capables de participer aux processus de transfert d'électrons photoinduits (PET).²⁴ Ce domaine en pleine expansion est une alternative à l'utilisation de métaux en photocatalyse, réduisant bien souvent les coûts et la toxicité des photocatalyseurs. Dans ce manuscrit de thèse, nous allons voir comment la formation de radicaux α -aminés, en utilisant la photocatalyse, permet d'accéder à des pyrrolidines fluorées et des composés aromatiques α -aminés.

²¹ H. D. Roth, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 1193–1207.

²² M. H. Shaw, J. Twilton, D. W. C. MacMillan, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 6898–6926.

²³ C. K. Prier, D. A. Rankic, D. W. C. MacMillan, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5322–5363.

²⁴ N. A. Romero, D. A. Nicewicz, *Chemical Reviews* **2016**, *116*, 10075–10166.

III. Objectifs des travaux de thèses

Ce manuscrit est divisé en trois chapitres. Dans le chapitre I, nous allons présenter une classe d'azanucléosides appelée immucillines, développée par l'équipe du Pr. Schramm, et qui est utilisée comme médicament dans le traitement de la malaria, par exemple. Nous verrons que la synthèse de telles molécules est réalisée par réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire. Nous allons donc réaliser l'état de l'art de cette réaction et montrer les limites dans le cas de la synthèse de pyrrolidines fluorées. Afin de contourner ce problème, nous développerons une nouvelle méthode de formation d'ylure d'azométhine, en utilisant la photocatalyse, afin de synthétiser de manière efficace des pyrrolidines fluorées, avec un intérêt particulier pour les composés spirocycliques. Puis, ces pyrrolidines seront utilisées dans la synthèse d'analogues d'immucillines (Schéma 2).

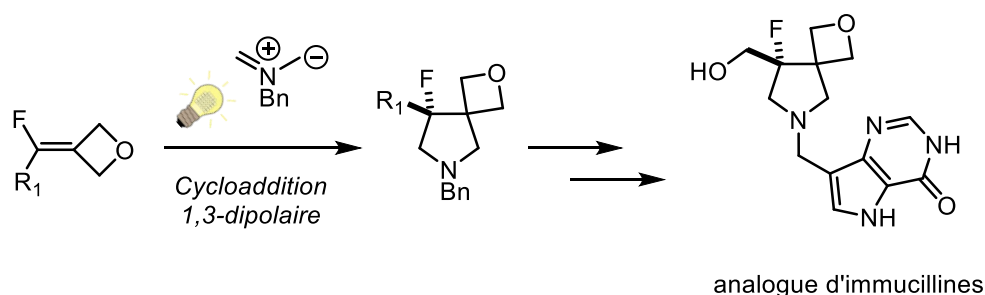


Schéma 2 : Accès aux analogues d'immucillines

Dans le chapitre II, nous nous sommes intéressés à la préparation de nouveaux synthons fluorés comportant des centres quaternaires à géométrie contrôlée. Une étude de l'ouverture, d'oxétanes spirocycliques fluorés sera explorée afin d'accéder à des pyrrolidines polysubstituées (Schéma 3).

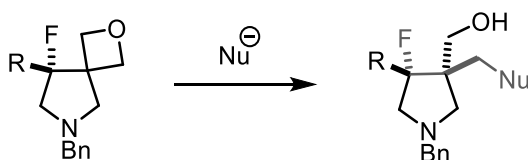


Schéma 3 : Réaction d'ouverture sélective du groupement oxétane

Enfin dans le chapitre III, nous nous intéresserons à la formation de liaisons carbone-carbone, entre des groupements aromatiques et des cycles azotés tels que la pyrrolidine, par réaction d'aminométhylation. Nous ferons l'état de l'art des réactions d'aminométhylation et constaterons qu'il existe un certain nombre de réactions nécessitant l'emploi de métaux de transition, notamment en photocatalyse et catalyse duale. Nous utiliserons alors les outils de

la photocatalyse organique afin de développer la première réaction d'aminométhylation photocatalysée sans métaux (Schéma 4). Il est ainsi envisagé d'utiliser cette nouvelle réaction, dans la synthèse d'azanucléosides, pour introduire des hétérocycles comme des bases nucléiques sur une pyrrolidine fonctionnalisée, contrastant avec les approches classiques menées par formation de liaison carbone-azote.

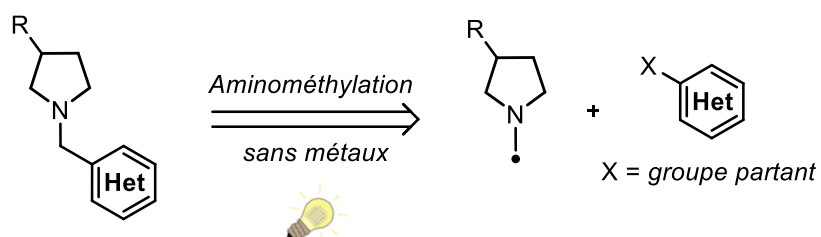


Schéma 4 : Réaction d'aminométhylation photocatalysée sans métaux

Chapitre I

***Photogénération d'ylures d'azométhine
pour la synthèse de pyrrolidines fluorées
par réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire.***

***Application à la synthèse
d'azanucléosides fluorés***

I. Intérêt des pyrrolidines fluorées comme précurseurs d'azanucléosides et immucillines

1. Intérêt des pyrrolidines et pyrrolidines fluorées comme précurseurs d'azanucléosides et d'immucillines

a. Les azanucléosides et immucillines

Généralités^{25,26}

Les nucléosides sont des molécules constituées d'une base nucléique liée à un atome de carbone (appelé anomérique) d'un ribose ou déoxyribose. Ils sont à la base des acides nucléiques tels l'acide désoxyribonucléique (ADN) et ribonucléique (ARN). Des analogues structuraux de nucléosides sont utilisés comme agents antiviraux, contre le virus de l'hépatite B, l'herpès simplex et le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), ou encore comme anticancéreux. Parmi ces analogues, les azanucléosides ont récemment été mis en évidence dans de nombreuses études. Certains font l'objet d'essais cliniques avancés en tant que médicaments antitumoraux. D'autres ont des propriétés très prometteuses comme par exemple les antipaludiques, les médicaments contre les infections nosocomiales, ou encore les antibactériens. Leur incorporation dans les oligonucléotides permet d'en améliorer la stabilité *in vivo* et d'obtenir une meilleure capacité d'hybridation à l'ADN ou à l'ARN.

Par définition, un azanucléoside est un analogue nucléosidique où l'atome d'oxygène du sucre furanose est remplacé par un atome d'azote. De manière générale, on nomme azanucléosides tous nucléosides où un motif azoté est utilisé à la place du sucre furanose (Figure 8). Il est assez courant d'utiliser des bases nucléiques modifiées pour l'élaboration d'azanucléosides, afin d'en améliorer l'activité et la stabilité métabolique. Pour les mêmes raisons, la position de la base nucléique sur l'azasucre peut être différente que celle d'un nucléoside naturel.

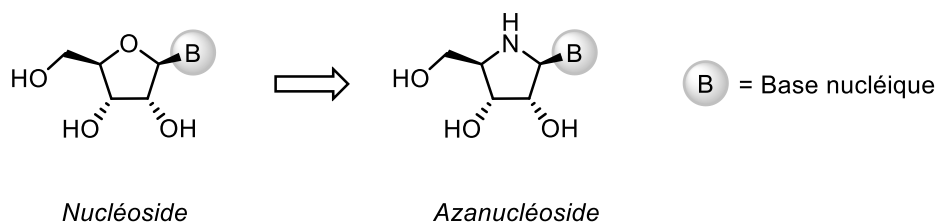


Figure 8 : Structure chimique simple d'un azanucléoside

²⁵ D. Hernández, A. Boto, *European Journal of Organic Chemistry* **2014**, 2014, 2201–2220.

²⁶ M. Yokoyama, *Synthesis* **1999**, 1999, 1541–1554.

Il serait long et fastidieux d'énumérer tous les exemples d'azanucléosides que l'on retrouve dans la bibliographie. Certains résultats ont donc été choisis afin d'illustrer l'impact de cette classe d'analogues de nucléosides dans la découverte de nouveaux médicaments.

L'équipe de Whelligan a reporté la synthèse et l'évaluation biologique de dérivés d'azanucléosides pour l'inhibition de l'Alkyladenine ADN glycosylase.²⁷ En 1997, le groupe de Herdewijn a publié la synthèse d'azanucléotides liés à une base nucléique par une liaison amide, et leurs incorporations dans des analogues d'oligonucléotides.²⁸ Quelques années plus tard, Martelli, Rejman et Pohl décrivent des analogues de nucléosides portant une base nucléique reliée à l'azasucre par une même liaison amide, modifiant la conformation spatiale du nucléoside.^{29,30} Plus récemment, le groupe de Rejman et de Guddat a synthétisé un inhibiteur d'hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase impliquée dans le traitement de la tuberculose (Figure 9).^{31,32}

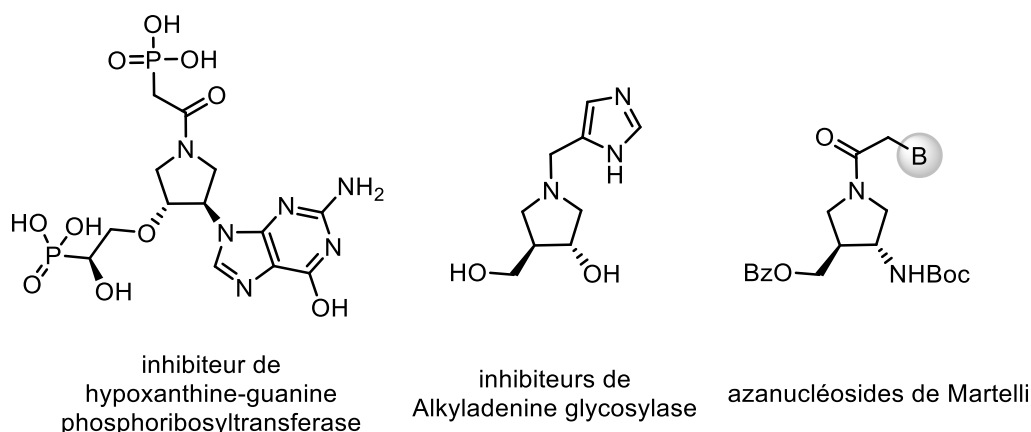


Figure 9 : Exemples d'azanucléosides

Le groupe du Prof. Vern L. Schramm a été le pionnier dans la synthèse d'azanucléosides depuis de nombreuses années et a développé de nombreux azanucléosides, appelés immucillines. Ces immucillines sont aujourd'hui bien connues notamment comme inhibiteurs

²⁷ E. Mas Claret, B. Al Yahyaei, S. Chu, R. M. Elliott, M. Imperato, A. Lopez, L. B. Meira, B. J. Howlin, D. K. Whelligan, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2020**, *28*, 115507.

²⁸ G. Ceulemans, A. Van Aerschot, B. Wroblowski, J. Rozenski, C. Hendrix, P. Herdewijn, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 1997–2010.

²⁹ G. Martelli, A. Monsignori, M. Orena, S. Rinaldi, *Monatsh Chem* **2014**, *145*, 1357–1364.

³⁰ L. Poštová Slavětínská, D. Rejman, R. Pohl, *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 1967–1980.

³¹ W. S. Eng, D. Rejman, R. Pohl, N. P. West, K. Woods, L. M. J. Naesens, D. T. Keough, L. W. Guddat, *European Journal of Medicinal Chemistry* **2018**, *159*, 10–22.

³² R. Pohl, L. Poštová Slavětínská, W. S. Eng, D. T. Keough, L. W. Guddat, D. Rejman, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 4693–4705.

de purines nucléosides phosphorylases (PNP), et ont permis de développer des médicaments pour traiter le psoriasis. Ces mêmes composés ont montré des propriétés antivirales pour traiter le virus Ebola, et plus récemment comme antibactérien contre *Helicobacter pylori*.

Les immucillines

Les immucillines sont des inhibiteurs métaboliquement stables avec des caractéristiques pouvant mimer les états de transition des *N*-ribosyltransférases.^{33,34,35} Les agents infectieux reposent souvent sur l'action de ces ribosyltransférases, venant couper la liaison entre la partie sucre (ribose) et la base nucléique du nucléoside. Parmi ces différentes enzymes, la PNP a fait l'objet de nombreuses études.

La PNP est une enzyme appartenant à la famille des ribosyltransférases métabolisant spécifiquement les purines. Elle catalyse le clivage phosphorolytique des inosines et des guanosines ainsi que de leurs analogues déoxygénés en position 2' et passe par un intermédiaire oxocarbénium-phosphate-nucléobase lors de l'état de transition (Schéma 5).³⁶

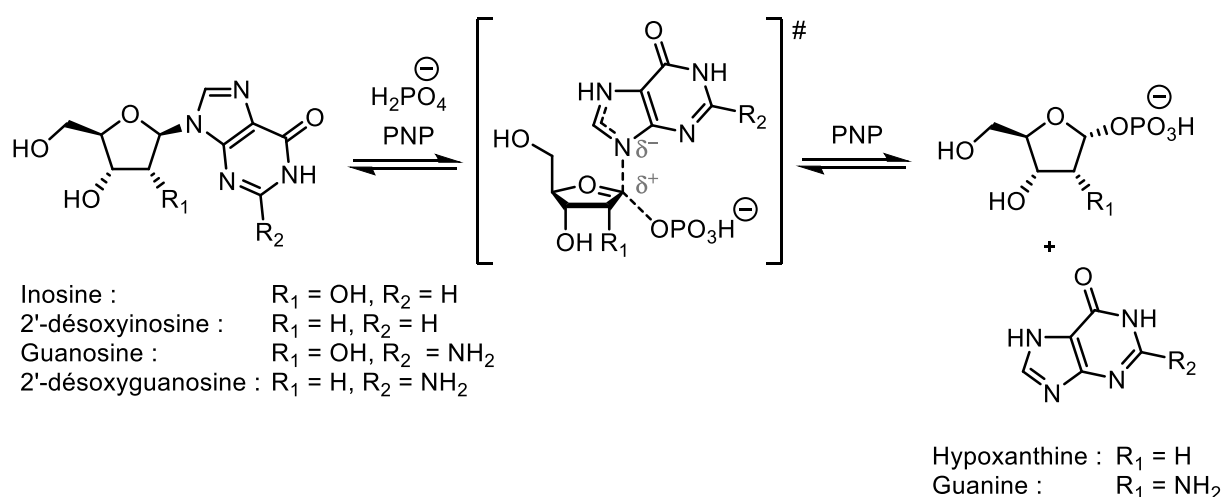


Schéma 5 : Mécanisme d'action de la PNP sur les nucléosides

Dans le corps humain, la seule voie métabolique permettant de dégrader le 2'-désoxyguanosine fait intervenir la PNP. Or, de rares anomalies génétiques engendrent une déficience en PNP dans l'organisme. Bien que cette enzyme soit présente dans toutes les

³³ V. L. Schramm, *Chem. Rev.* **2018**, 118, 11194–11258.

³⁴ M. Berg, L. Kohl, P. Van der Veken, J. Joossens, M. I. Al-Salabi, V. Castagna, F. Giannese, P. Cos, W. Versées, J. Steyaert, P. Grellier, A. Haemers, M. Degano, L. Maes, H. P. de Koning, K. Augustyns, *Antimicrob Agents Chemother* **2010**, 54, 1900–1908.

³⁵ G. B. Evans, S. A. Cameron, A. Luxenburger, R. Guan, J. Suarez, K. Thomas, V. L. Schramm, P. C. Tyler, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2015**, 23, 5326–5333.

³⁶ R. G. Ducati, H. A. Namanja-Magliano, R. K. Harijan, J. E. Fajardo, A. Fiser, J. P. Daily, V. L. Schramm, *Proc Natl Acad Sci USA* **2018**, 115, 2114–2119.

cellules lymphoïdes des mammifères, cette anomalie perturbe fortement l'activité des lymphocytes T sans modifier celle des lymphocytes B et est à l'origine de maladies auto-immunes comme le lymphome des cellules T, le rejet d'organes transplantés ou l'arthrite rhumatoïde. Néanmoins, la synthèse de l'ADN dans les autres cellules lymphoïdes ou non lymphoïdes chez les individus affectés ne semble pas être perturbée faisant apparaître l'inhibition de la PNP comme une stratégie intéressante pour stopper l'activité anormale des lymphocytes T.³⁷ Dans ce but, l'équipe de Schramm a développé plusieurs immucillines inhibitrices de la PNP en synthétisant des mimes stables de l'état de transition (Figure 10B).³⁸ Ainsi, ces études ont permis la découverte de l'immucilline H (ImmH) nommé Forodésine et des DADMe-Immucillin-H (Ulodésine) et G, qui bloquent l'action de la PNP et montrent un potentiel d'intérêt clinique pour le traitement de la goutte ou de la malaria.³⁹ Les molécules comportent à la place du sucre furanose une pyrrolidine et une base nucléique dé-azapurinique liée à la pyrrolidine (Figure 10A).

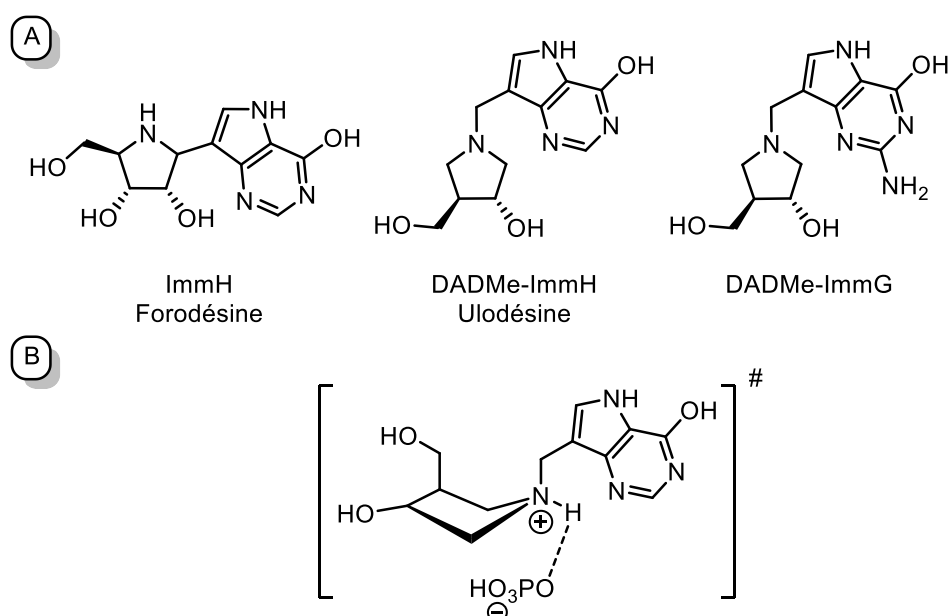


Figure 10 : Exemples d'immucillines (A) et mimes de l'état de transition (B)

Les immucillines fluorées

Dans le cadre des inhibiteurs de PNP, l'équipe de Schramm et de Tyler ont développé en 2003 des immucillines fluorées sur différentes positions, que ce soit sur l'azasucre ou sur la base

³⁷ A. S. Murkin, K. Clinch, J. M. Mason, P. C. Tyler, V. L. Schramm, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2008**, 18, 5900–5903.

³⁸ S. Decherchi, A. Berteotti, G. Bottegoni, W. Rocchia, A. Cavalli, *Nat Commun* **2015**, 6, 6155.

³⁹ G. B. Evans, R. H. Furneaux, G. J. Gainsford, V. L. Schramm, P. C. Tyler, *Tetrahedron* **2000**, 56, 3053–3062.

nucléique.⁴⁰ Les molécules obtenues ont montré une activité comparable ou moins bonne que la forodésine (ImmH), composé de référence pour cette étude (Figure 11).

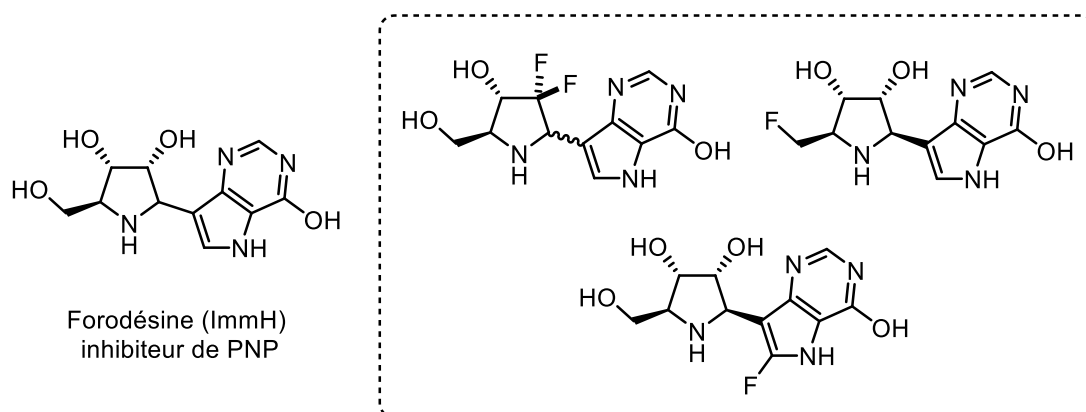


Figure 11 : Immucillines fluorées inhibiteurs de PNP développées par Schramm et Tyler

Cinq années plus tard, les mêmes équipes ont synthétisé un dérivé fluoré de l'Ulodésine (DADMe-ImmH), plus efficace sur l'inhibition de la PNP, nommé F-DADMe-ImmH.⁴¹ Le K_i traduisant l'inhibition induite par la molécule est calculé à 0,50 nM pour le dérivé fluoré contre 1,10 nM pour l'Ulodésine (Figure 12). En revanche, contre toute attente la biodisponibilité du F-DADMe-ImmH s'est révélée moins importante que l'Ulodésine, expliquant pourquoi ce composé n'a pas subi plus de phase de test dans ce domaine.

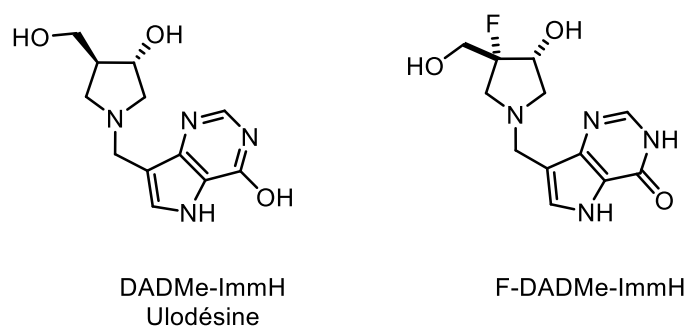


Figure 12 : Structure du F-DADMe-ImmH

La synthèse du F-DADMe-ImmH débute par la préparation de l'azasucre fluoré, puis l'introduction de la base nucléique afin d'obtenir l'azanucléoside. Pour la formation de l'azasucre, une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire a été envisagée, en utilisant un fluoro-

⁴⁰ G. B. Evans, R. H. Furneaux, A. Lewandowicz, V. L. Schramm, P. C. Tyler, *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 3412–3423.

⁴¹ J. M. Mason, A. S. Murkin, L. Li, V. L. Schramm, G. J. Gainsford, B. W. Skelton, *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 5880–5884.

alcène et un ylure d'azométhine. Après quelques transformations de groupements fonctionnels présents sur la pyrrolidine, la base nucléique ici la 9-déazahypoxanthine est couplée par une réaction trois composants de type Mannich (Schéma 6).

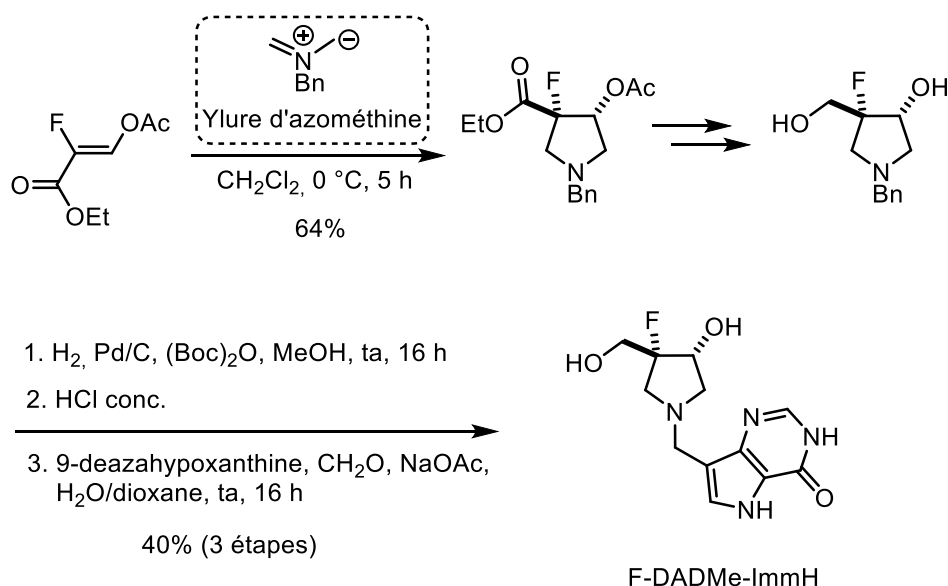


Schéma 6 : Voie d'accès synthétique au F-DADMe-ImmH

L'apport d'une structure spirocyclique

Une modification des nucléosides qui a attiré notre attention, autre que le remplacement du furanose par une pyrrolidine, est l'incorporation d'un groupement oxétane spirocyclique sur le furanose dans le but d'influencer leur conformation.⁴² Il a été montré que la substitution de la position 2' d'un sucre par un groupement oxétane avait un impact sur les caractéristiques physicochimiques du nucléoside comme l'augmentation de l'activité biologique et aussi de l'hydrosolubilité. De plus, l'introduction de ce motif diminue la flexibilité du nucléoside. Etant donné l'intérêt grandissant pour les composés spirocycliques de nos jours, les nucléosides sont en particulier étudiés, à l'image des anti-HCV (virus de l'hépatite C) développés par les entreprises Pharmasset et Janssen (Figure 13).^{43,44} Cependant, à notre connaissance, il n'existe pas d'azanucléosides spirocycliques comportant un groupement oxétane. Il nous a donc semblé pertinent de combiner les deux modifications azanucléosides et spirocycles

⁴² B. R. Babu, L. Keinicke, M. Petersen, C. Nielsen, J. Wengel, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 3514–3526.

⁴³ T. H. M. Jonckers, K. Vandyck, L. Vandekerckhove, L. Hu, A. Tahri, S. Van Hoof, T.-I. Lin, L. Vijgen, J. M. Berke, S. Lachau-Durand, B. Stoops, L. Leclercq, G. Fanning, B. Samuelsson, M. Nilsson, Å. Rosenquist, K. Simmen, P. Raboisson, *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 1836–1844.

⁴⁴ J. Du, B.-K. Chun, R. T. Mosley, S. Bansal, H. Bao, C. Espiritu, A. M. Lam, E. Murakami, C. Niu, H. M. Micolochick Steuer, P. A. Furman, M. J. Sofia, *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 1826–1835.

comportant un cycle oxétane de manière à développer une nouvelle famille de nucléosides fluorés comportant un motif pyrrolidinooxétane.

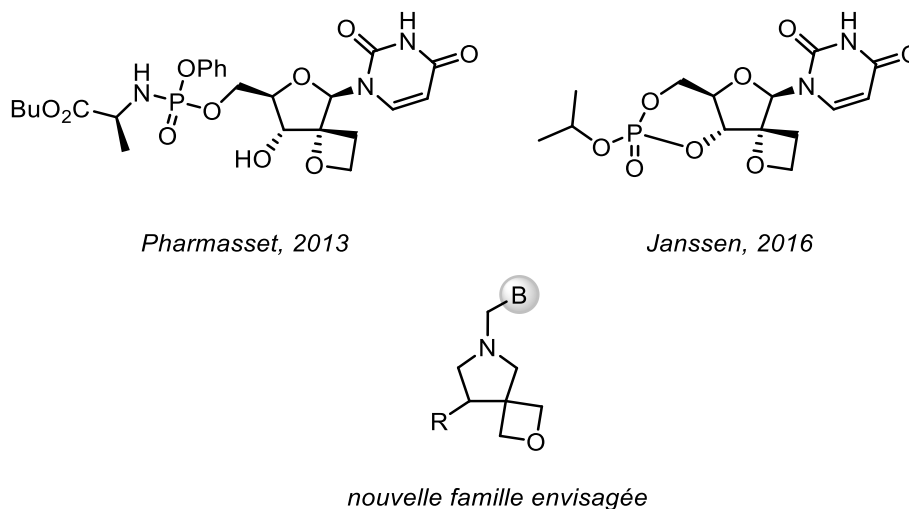


Figure 13 : Prodrogues nucléosidiques spirocyclique utilisées dans le traitement de l'hépatite C et contenant un groupement oxétane

2. Objectifs du chapitre

Nous avons vu que les pyrrolidines fluorées sont des molécules d'intérêt en chimie médicinale, notamment dans le domaine des petites molécules antibiotiques, antibactériennes, et anticancéreuses. Dans le cadre des azanucléosides, nous avons pu voir que l'introduction d'un azasucres fluoré à la place du traditionnel cycle furanose permet, entre autres, d'améliorer la stabilité métabolique. Cependant, du fait de leur synthèse difficile à entreprendre, les exemples décrits dans la bibliographie sont limités.

Le premier objectif de ce chapitre est donc de développer une méthode de synthèse de pyrrolidines fluorées qui soit fiable et reproductible. Nous avons pu voir dans cette partie que la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire est une méthode attractive car elle permet la construction de cet hétérocycle azoté avec plusieurs points de fonctionnalisation possibles en une seule étape, avec la possibilité d'utiliser des alcènes fluorés comme dipolarophiles. De plus, la synthèse d'alcènes fluorés est un domaine d'expertise du laboratoire depuis de nombreuses années.⁴⁵ Nous nous sommes basés sur les réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire afin d'explorer la préparation d'azasucres fluorés fonctionnalisés et spirocycliques. Dans un premier temps, nous allons effectuer un état de l'art dans le domaine des réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire utilisant des ylures d'azométhine en insistant particulièrement sur la synthèse de pyrrolidines fluorées. Puis, nous tenterons de pallier les limites de la

⁴⁵ E. Pfund, T. Lequeux, D. Gueyrard, *Synthesis* **2015**, 47, 1534–1546.

méthode utilisée par l'équipe de Schramm pour la préparation d'azanucléosides à partir d'alcènes fluorés. Pour cela, une nouvelle approche basée sur les réactions photocatalysées de formation d'ylure d'azométhine sera mise au point.

Dans une seconde partie, les pyrrolidines fluorées synthétisées seront engagées dans la synthèse d'azanucléosides fluorés. L'objectif étant de montrer que ces azanucléosides sont accessibles en peu d'étapes, et peuvent être fonctionnalisés avec un nombre important de groupements sur la partie azasucré, grâce à la réaction de cycloaddition que nous aurons développée.

Avec l'essor que connaissent les composés spirocycliques, pour leur structure 3D rigide, nous envisageons la synthèse d'un analogue spirocyclique du composé F-DADMe-ImmH de Schramm (Schéma 7). Notre choix s'est porté sur l'introduction d'un groupement oxétane, qui est connu pour améliorer la biodisponibilité des médicaments. On peut s'attendre à une modification des propriétés biologiques des azanucléosides comme cela a pu être observé dans la série furanose.

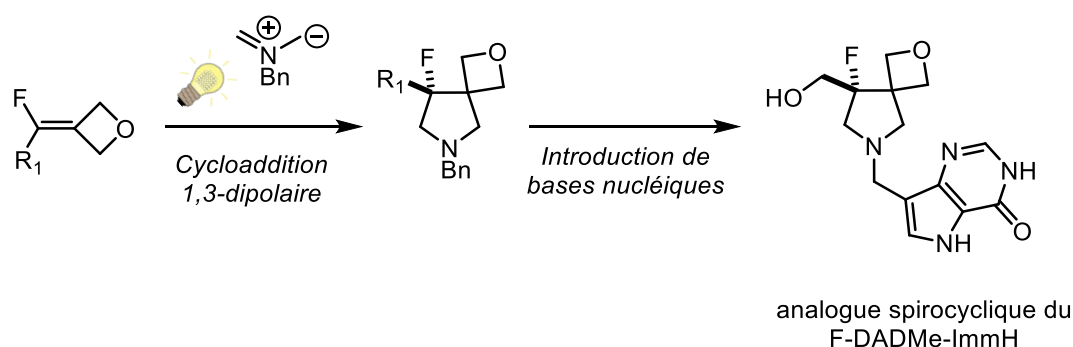


Schéma 7 : Synthèse d'azanucléoside fluoré envisagée

II. Synthèse de pyrrolidines fluorées par cycloaddition 1,3-dipolaire

1. Etat de l'art

a. La réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire et les ylures d'azométhine non stabilisés

La réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire est une cycloaddition entre un dipôle 1,3 (nitroène, azoture, ylure d'azométhine...) et un dipolarophile (alcène, alcyne...) conduisant à la formation d'un cycle à 5 chaînons. Le terme « 1,3-dipolaire » fait référence à la structure zwitterionique de résonance du dipôle où les charges partielles des atomes sont localisées sur les positions 1 et 3 (Figure 14).

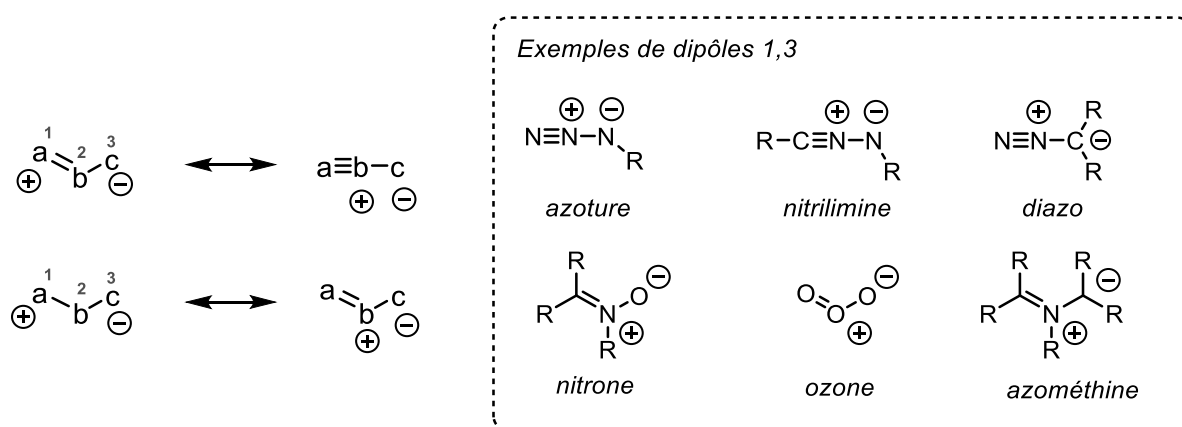


Figure 14 : Formules générales des dipôles 1,3 et principaux exemples

Les ylures d'azométhine sont des dipôles à base d'atome d'azote, qui sont principalement représentés comme étant un iminium adjacent d'un carbanion.⁴⁶ La réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire utilisant un ylure d'azométhine et un alcène représente une approche attrayante pour la construction d'hétérocycle pyrrolidinique.^{47,48} Sur le plan théorique, l'analyse des interactions entre les orbitales moléculaires frontières permettent de prédire la cycloaddition, où l'orbitale moléculaire la plus haute occupée (HOMO) de l'ylure riche en électrons, interagit avec l'orbitale moléculaire la plus basse inoccupée (LUMO) de l'alcène dipolarophile pauvre en électrons (Figure 15A). Il est donc généralement nécessaire d'utiliser un alcène portant un groupement électroattracteur (GEA) pour favoriser la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire. Cependant, le processus inverse est également possible. Ce cas

⁴⁶ R. Huisgen, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1963**, 2, 565–598.

⁴⁷ I. Arrastia, A. Arrieta, F. P. Cossío, *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 2018, 5889–5904.

⁴⁸ B. M. Fox, R. Natero, K. Richard, R. Connors, P. M. Roveto, H. Beckmann, K. Haller, J. Golde, S.-H. Xiao, F. Kayser, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2011**, 21, 2460–2467.

est particulièrement observé pour la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire intramoléculaire.⁴⁹ Dans les deux cas, un mécanisme concerté permet à la réaction d'être stéréospécifique, puisque c'est une réaction péricyclique. Ces réactions ont considérablement progressé depuis les années 1970, et sont toujours étudiées activement de nos jours. Ces dipôles étant peu stables, il est bien souvent nécessaire de les générer *in situ* dans le milieu. La formation de l'ylure s'avère donc être une étape clé et de nombreuses méthodes ont été développées. Deux types d'ylures d'azométhine sont étudiés : les ylures stabilisés possédant la plupart du temps un groupement carbonyle stabilisant le carbanion, et les ylures non stabilisés (Figure 15B).

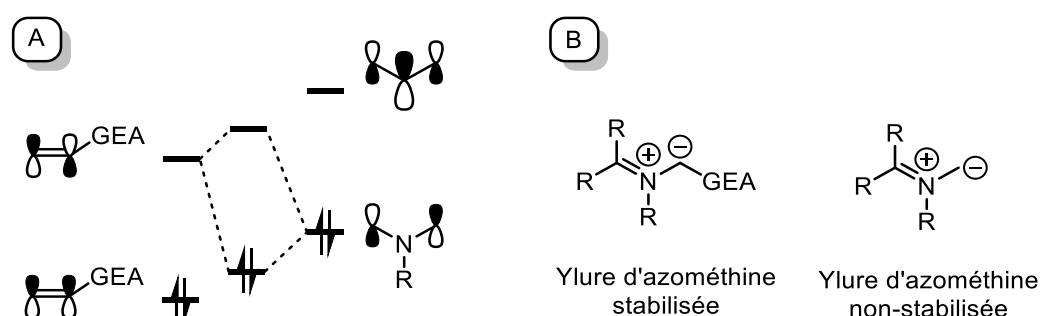


Figure 15 : A. Interactions orbitales moléculaires frontières B. Ylures d'azométhine fréquemment rencontrés

Dans le cas de réactions de cycloaddition intermoléculaires, les méthodes permettant la formation *in situ* d'ylures non stabilisés sont bien documentées. En 1985, l'équipe de Padwa a reporté la première génération d'ylure d'azométhine non stabilisé par l'action de fluorure d'argent sur un α -cyanosilylamine. L'ylure ainsi généré a été piégé avec des dipolarophiles comme le fumaronitrile (Schéma 8), permettant l'obtention de la pyrrolidine correspondante avec un rendement satisfaisant de 69%.⁵⁰

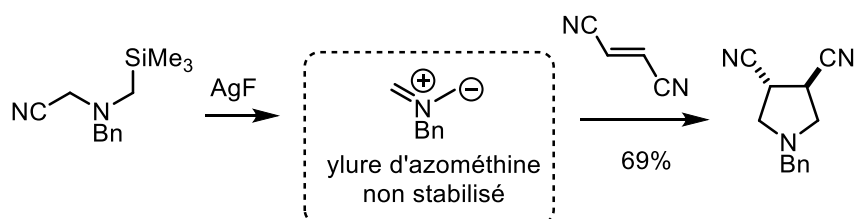


Schéma 8 : Génération d'ylure d'azométhine par la méthode originelle de Padwa

La même année, le groupe d'Achiwa a développé une formation d'ylure *N*-benzylé à partir du *N*-benzyl-1-méthoxy-*N*-((triméthylsilyl)méthyl)méthanamine, appelé aussi réactif d'Achiwa. En

⁴⁹ I. Coldham, R. Hufton, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2765–2810.

⁵⁰ A. Padwa, Y.-Y. Chen, U. Chiacchio, W. Dent, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3529–3535.

présence d'acide trifluoroacétique en quantité catalytique, l'ylure est formé et est piégé par différents dipolarophiles.⁵¹ Bien que le mécanisme ne soit pas clairement indiqué dans la publication, on peut supposer que la catalyse acide mène à la formation de l'iminium et de MeOH, entraînant le départ du groupement triméthylsilyle (SiMe₃ ou encore TMS) et la formation de l'ylure non stabilisé (Schéma 9).⁵²

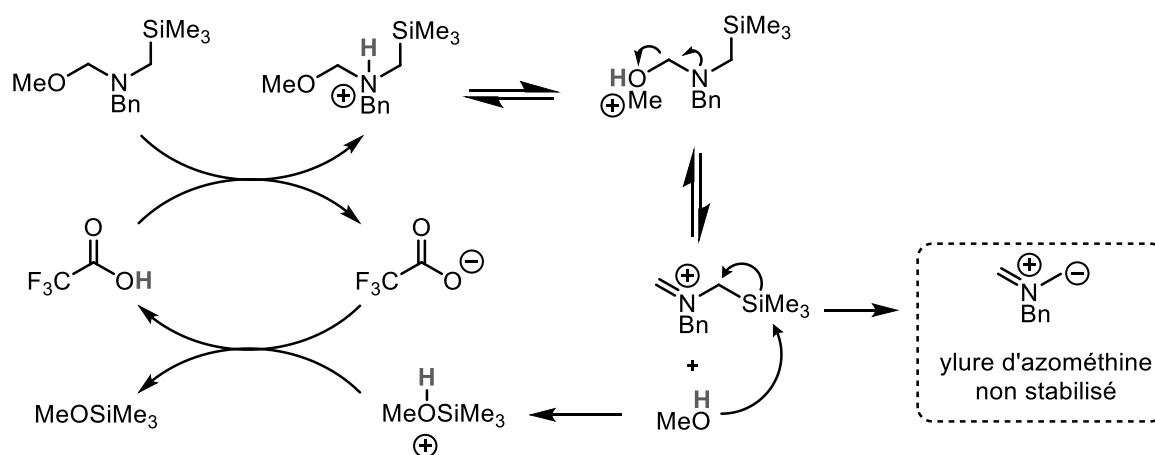


Schéma 9 : Mécanisme supposé de la formation de l'ylure développée par Achiwa

Une autre méthode de génération d'ylure très utilisée dans la littérature est l'emploi d'une quantité stœchiométrique (voir d'un excès) de fluorure de lithium.⁵³ Le groupe de Padwa a développé cette technique et piégé l'ylure formé avec des dipolarophiles variés. Concernant le mécanisme, l'anion fluorure permet la réaction de désilylation tandis que le cation lithium active le départ du groupement méthoxy, formant l'ylure *in situ* dans le milieu (Schéma 10).

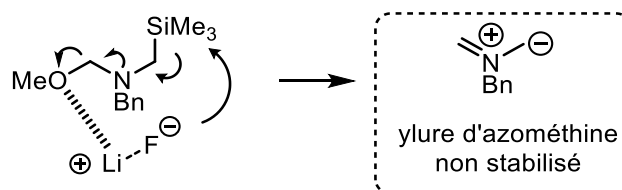


Schéma 10 : Mécanisme de la génération d'ylure d'azométhine développé par Padwa

⁵¹ Y. Terao, H. Kotaki, N. Imai, K. Achiwa, *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, 33, 2762–2766.

⁵² V. I. Savych, V. L. Mykhalchuk, P. V. Melnychuk, A. O. Isakov, T. Savchuk, V. M. Timoshenko, S. A. Siry, S. O. Pavlenko, D. V. Kovalenko, O. V. Hryshchuk, V. A. Reznik, B. A. Chalyk, V. S. Yarmolchuk, E. B. Rusanov, P. K. Mykhailiuk, *J. Org. Chem.* **2021**, 86, 13289–13309.

⁵³ A. Padwa, W. Dent, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 235–244.

Il existe de nombreuses autres méthodes de génération de cet ylure, que nous n'allons pas décrire dans la totalité dans ce manuscrit. On peut néanmoins citer l'action d'une quantité catalytique de tris(pentafluorophenyl)borane sur le réactif d'Achiwa.⁵⁴

b. Ylures d'azométhine photogénérés

Devant la complexité pour manipuler les ylures d'azométhine avec les méthodes connues, les chimistes se sont tournés d'abord vers la photochimie puis depuis peu vers la photocatalyse, présentant l'avantage d'utiliser des réactions de transfert électronique plus adaptées pour le contrôle des espèces instables formées.

C'est dans les années 90 que les groupes de Mariano et Yoon ont mis au point une génération photochimique d'ylure d'azométhine à partir de *N*-(triméthylsilyl)méthylphthalimide.^{55,56} Sous irradiation UV, le transfert du groupement silylé sur l'atome d'oxygène permet la formation *in situ* de l'ylure qui est ensuite piégé par un alcène afin de former une structure tricyclique (Schéma 11).

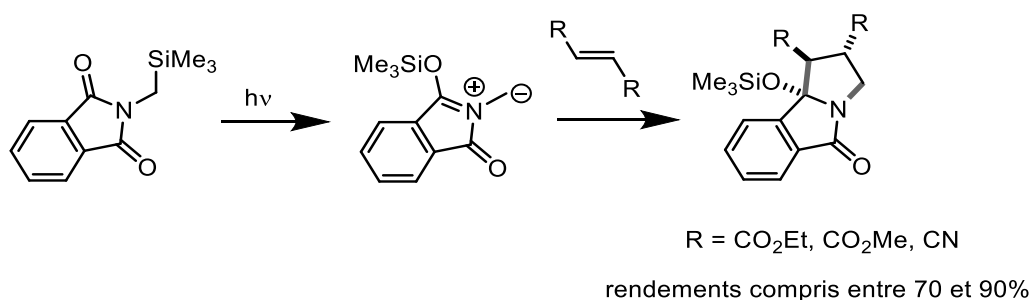


Schéma 11 : Photogénération d'ylure d'azométhine sous irradiation UV

Poursuivant les travaux sur les additions photochimiques de radicaux amines sur les fullerènes, le groupe de Cho a développé en 2019 une génération d'ylure stabilisé à partir d'un transfert monoélectronique entre le fullerène et une α -silylamine. L'addition de cet ylure sur l'espèce fullerène permet l'obtention de fulleropyrrolidines substituées (Schéma 12).⁵⁷

⁵⁴ P. Srihari, S. Yaragorla, D. Basu, S. Chandrasekhar, *Synthesis* **2006**, 2006, 2646–2648.

⁵⁵ C. Y. Ung, U. K. Dong, J. C. Kim, G. L. Jong, P. S. Mariano, J. L. Yean, H. L. Ammon, *Tetrahedron Letters* **1993**, 34, 5859–5862.

⁵⁶ Y. Takahashi, T. Miyashi, U. C. Yoon, S. W. Oh, M. Mancheno, Z. Su, D. F. Falvey, P. S. Mariano, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 3926–3932.

⁵⁷ S. H. Lim, J. Oh, K. Nahm, S. Noh, J. H. Shim, C. Kim, E. Kim, D. W. Cho, *J. Org. Chem.* **2019**, 84, 1407–1420.

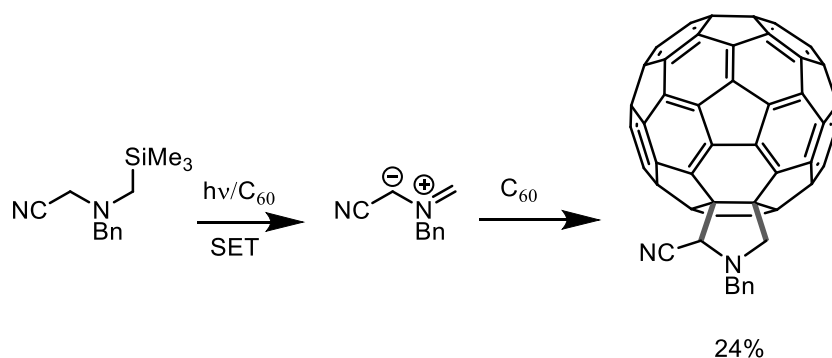


Schéma 12 : Synthèse de fulleropyrrolidines par voie photochimique

Plus récemment, Un exemple de génération photochimique d'ylure d'azométhine stabilisé a été rapporté notamment par le groupe de Rueping.^{58,59} L'utilisation de complexe de ruthénium, ou d'éosine Y (EY) comme photocatalyseur a rendu possible l'oxydation de dérivés d'isoquinolines, entraînant la formation d'un iminium par abstraction d'hydrogène (Schéma 13). Une réaction de déprotonation permet la génération d'un ylure qui peut réagir avec le *N*-méthylmaléimide selon une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire. Dans ce cas, la présence d'oxygène est indispensable dans le milieu afin de régénérer le photocatalyseur et de générer la base permettant la formation de l'ylure.

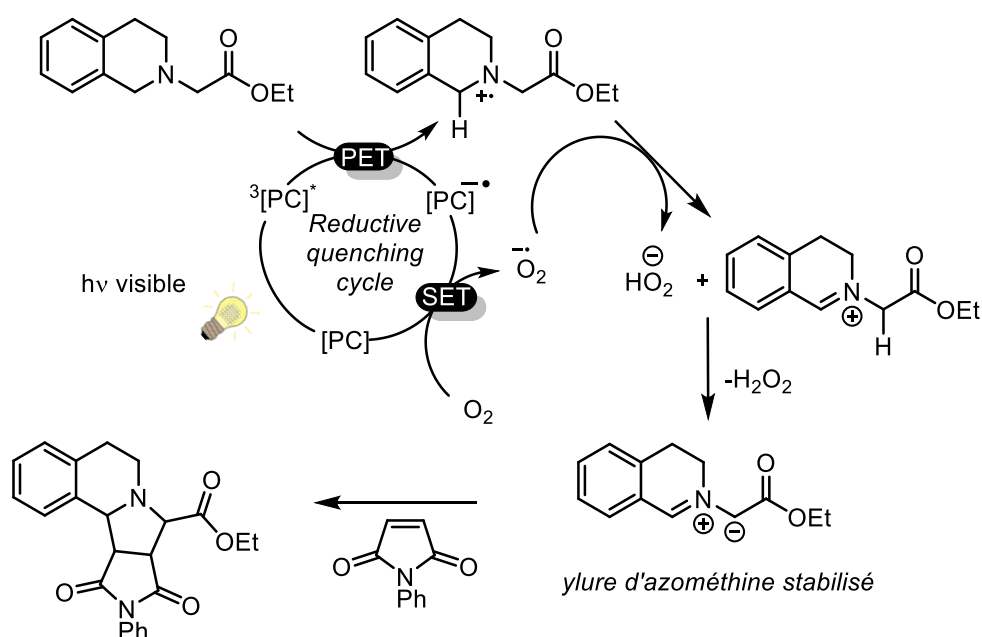


Schéma 13 : Génération d'ylure d'azométhine photocatalysée proposée par le groupe de Rueping

⁵⁸ M. Rueping, D. Leonori, T. Poisson, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 9615.

⁵⁹ C. Vila, J. Lau, M. Rueping, *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, 10, 1233–1238.

c. Synthèse de pyrrolidines fluorées par réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire

Etant donné l'impact de l'atome de fluor sur la fonction amine, la synthèse de pyrrolidines contenant un motif fluoré par cycloaddition 1,3-dipolaire est étudiée depuis de nombreuses années. Deux approches sont possibles. La première consiste à utiliser un ylure fluoré et à le piéger avec des alcènes, mais nous n'aborderons pas cette approche dans ce manuscrit.⁶⁰ La deuxième consiste à piéger avec un alcène fluoré l'ylure d'azométhine obtenu par les méthodes précédemment décrites (Schéma 14).

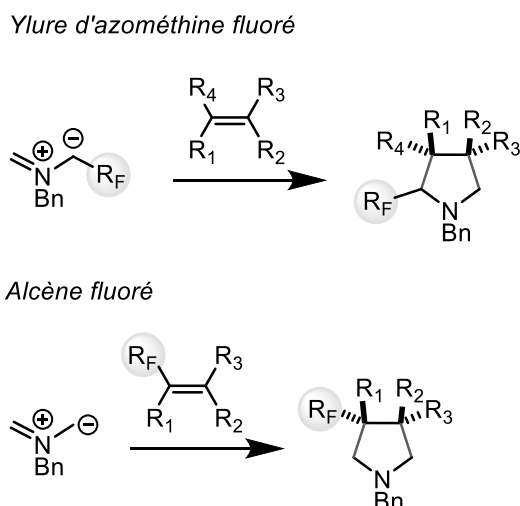


Schéma 14 : Obtention de pyrrolidines fluorées par cycloaddition 1,3-dipolaire

Synthèse de pyrrolidines trifluoroalkylées par cycloaddition 1,3-dipolaire

Suivant cette seconde voie, il existe de nombreux exemples de formation de pyrrolidines contenant un motif trifluorométhylé dans la littérature, majoritairement en utilisant la méthode originelle décrite par Achiwa (Schéma 15).^{61,62,63,64,65,66} La réactivité importante de ces alcènes a également permis l'obtention de fluoroquinolones fonctionnalisées en peu d'étapes.⁶⁷

⁶⁰ G. Tran, R. Meier, L. Harris, D. L. Browne, S. V. Ley, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 11071–11078.

⁶¹ J.-P. Bégué, D. Bonnet-Delpon, T. Lequeux, *Tetrahedron Letters* **1993**, 34, 3279–3282.

⁶² D. Bonnet-Delpon, J.-P. Bégué, T. Lequeux, M. Ourevitch, *Tetrahedron* **1996**, 52, 59–70.

⁶³ Y. N. Markitanov, V. M. Timoshenko, Y. G. Shermolovich, V. L. Mykhalchuk, I. A. Grafova, A. V. Grafov, *Chem Heterocycl Comp* **2016**, 52, 503–506.

⁶⁴ Q.-H. Li, Z.-Y. Xue, H.-Y. Tao, C.-J. Wang, *Tetrahedron Letters* **2012**, 53, 3650–3653.

⁶⁵ D. Meyer, M. El Qacemi, *Org. Lett.* **2020**, 22, 3479–3484.

⁶⁶ V. S. Yarmolchuk, O. V. Shishkin, V. S. Starova, O. A. Zaporozhets, O. Kravchuk, S. Zozulya, I. V. Komarov, P. K. Mykhailiuk, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2013, 3086–3093.

⁶⁷ H. Fukui, T. Shibata, T. Naito, J. Nakano, T. Maejima, H. Senda, W. Iwatani, Y. Tatsumi, M. Suda, T. Arika, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **1998**, 8, 2833–2838.

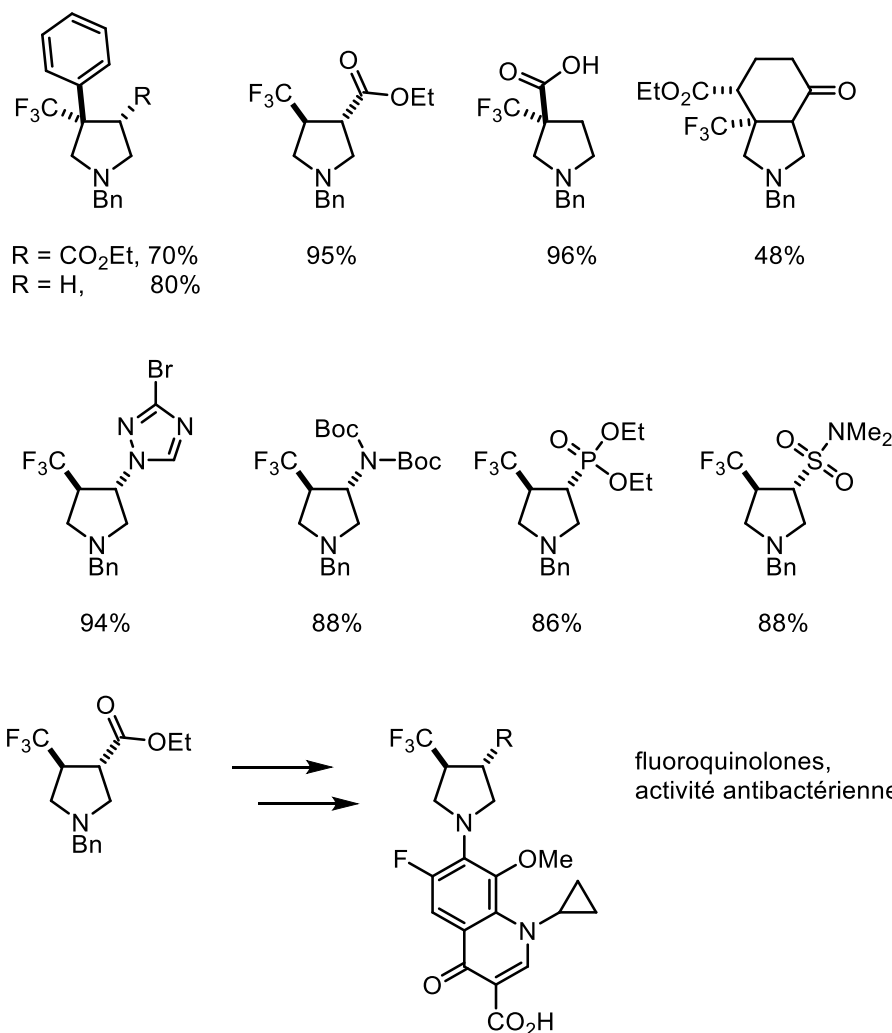
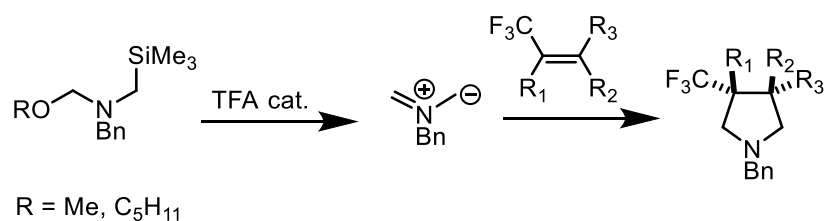


Schéma 15 : Exemple de synthèse de pyrrolidines trifluorométhylé

Le groupe de Zanda a publié en 2009 la synthèse de pyrrolidines fluoroalkylés suivant la méthode d'Achiwa en utilisant les alcènes fluorés correspondants (Schéma 16).⁶⁸ Les rendements reportés sont très satisfaisants (de 73 à 88%). C'est l'un des rares exemples de la littérature à décrire la cycloaddition 1,3-dipolaire avec de tels dérivés fluorés.

⁶⁸ S. Bigotti, L. Malpezzi, M. Molteni, A. Mele, W. Panzeri, M. Zanda, *Tetrahedron Letters* **2009**, *50*, 2540–2542.

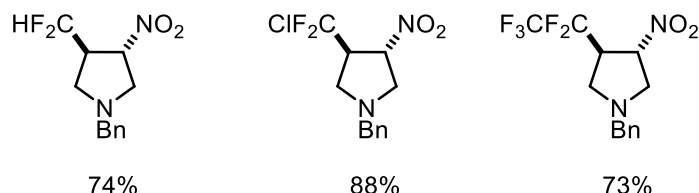
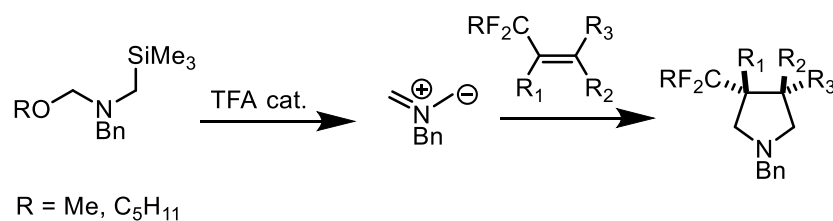


Schéma 16 : Synthèse de fluoroalkylpyrrolidines

Synthèse de fluoro-pyrrolidines par cycloaddition 1,3-dipolaire

Concernant la synthèse de fluoro-pyrrolidines, quelques exemples utilisant des fluoroalcènes existent dans la bibliographie.^{69,70} La méthode employée est bien souvent celle décrite par Achiwa. Cependant, dans la plupart des cas, les rendements sont modérés, et souvent peu reproductibles. En outre, la plupart du temps un grand excès de réactif d'Achiwa est nécessaire en raison de l'instabilité de l'ylure formé *in situ* et de la faible réactivité des alcènes mono-fluorés. Comme l'illustre le Schéma 17, l'alcène fluoré est moins réactif que son homologue non fluoré, en résulte l'obtention de la pyrrolidine correspondante avec un faible rendement de 19% contre 48% pour la pyrrolidine non fluorée.⁷¹

⁶⁹ Sb. F. Bonini, F. Boschi, M. C. Franchini, M. Fochi, F. Fini, A. Mazzanti, A. Ricci, *New York* **2006**, 4.

⁷⁰ V. S. Yarmolchuk, P. K. Mykhailiuk, I. V. Komarov, *Tetrahedron Letters* **2011**, 52, 1300–1302.

⁷¹ I. McAlpine, M. Tran-Dubé, F. Wang, S. Scales, J. Matthews, M. R. Collins, S. K. Nair, M. Nguyen, J. Bian, L. M. Alsina, J. Sun, J. Zhong, J. S. Warmus, B. T. O'Neill, *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 7266–7274.

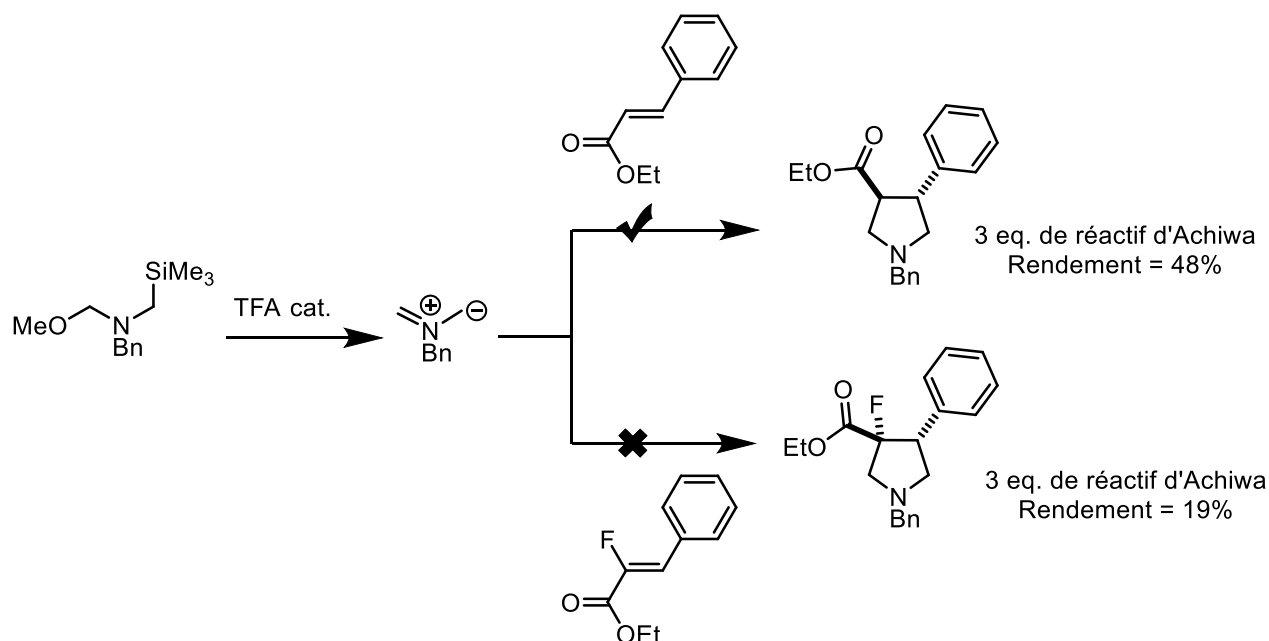


Schéma 17 : Différence de réactivité entre un alcène fluoré et non fluoré dans la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire

Néanmoins, Le groupe de Mykhailiuk, avec l'entreprise Enamine, a entrepris la synthèse de pyrrolidines fluorées spirocycliques suivant une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire et du réactif d'Achiwa en utilisant les conditions au TFA en quantité catalytique et/ou la méthode de Padwa utilisant le LiF en quantité stoechiométrique (Schéma 18). Néanmoins, un excès (entre 2 et 4 équivalents) de réactif d'Achiwa est nécessaire, ainsi qu'une température de 60 °C (même 90 °C dans certains cas), afin d'observer de bons rendements entre 70 et 90%.¹⁹

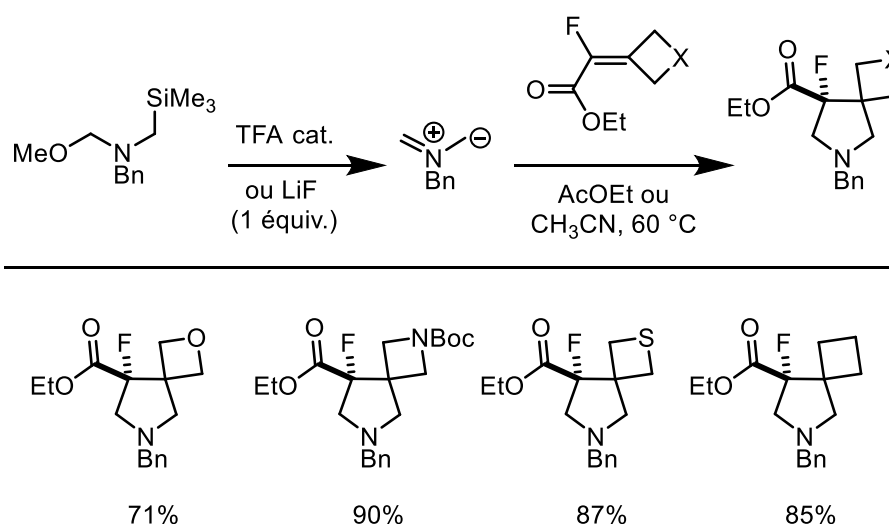


Schéma 18 : Cycloaddition 1,3-dipolaire pour la synthèse de fluoropyrrolidines spirocycliques

Les travaux de Schramm portant sur la synthèse de F-DADMe-ImmH que nous avons énoncés dans la partie précédente font également partie des rares résultats efficaces de réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire avec un alcène monofluoré et un ylure d'azométhine non stabilisé.⁴¹

D'autres travaux sont reportés dans la bibliographie sur la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire entre un ylure d'azométhine non stabilisé et un *gem*-difluoroalcène. McAlpine *et al.* ont largement exploré cette voie en synthétisant une large gamme de *gem*-difluoropyrrolidines, avec des rendements variant de 13% à 89% (Schéma 19).

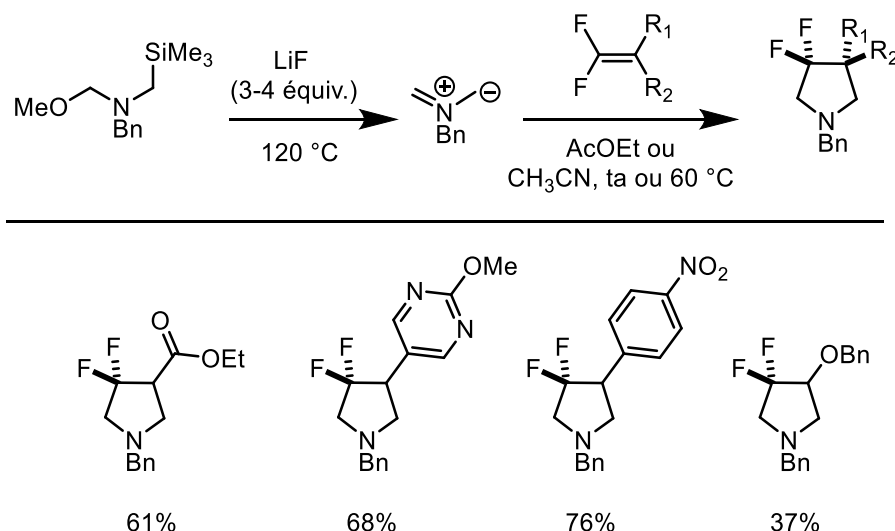


Schéma 19 : Synthèse de *gem*-difluoropyrrolidines par cycloaddition 1,3-dipolaire

d. Travaux préliminaires réalisés

L'objectif de ce projet est de maîtriser la synthèse de pyrrolidines fluorées par réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire qui soit simple et surtout reproductible. En tenant compte des données obtenues lors de la recherche bibliographique, nous avons vu que la méthode d'Achiwa au TFA catalytique est de loin la génération d'ylure la plus courante. Nous avons donc dans un premier temps entrepris la synthèse du précurseur utilisé **2**, appelé réactif d'Achiwa.

Synthèse des réactifs

Le réactif d'Achiwa **2** est synthétisé en deux étapes à partir de la *N*-benzylamine (Schéma 20). Cette voie de synthèse nécessitant deux distillations a pu être réalisée sur une échelle de 60 grammes avec un rendement global sur deux étapes de 29%.

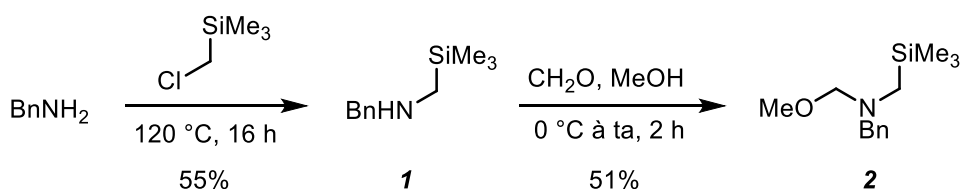


Schéma 20 : Synthèse du réactif d'Achiwa 2

Le fluoroalcène **3** contenant le motif oxétane a été synthétisé par une réaction de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) à partir d'oxétanone et de 2-diéthoxyphosphoryl-2-fluoroacétate d'éthyle avec un rendement de 97 % (Schéma 21).

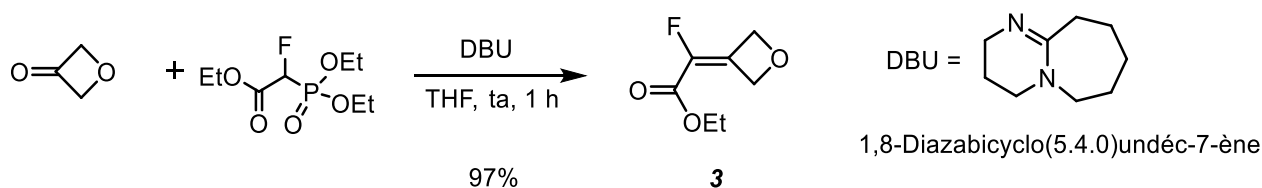


Schéma 21 : Synthèse de l'alcène fluoré 3

Premiers essais de réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire

A partir du fluoroalcène **3**, nous avons tenté d'obtenir la pyrrolidine correspondante avec la méthode d'Achiwa. Le composé **3** a donc été mis en réaction avec 2 équivalents du réactif d'Achiwa **2** et 10 mol% de TFA. Après purification la pyrrolidine **4** est obtenue avec un rendement de 71% (Schéma 22).

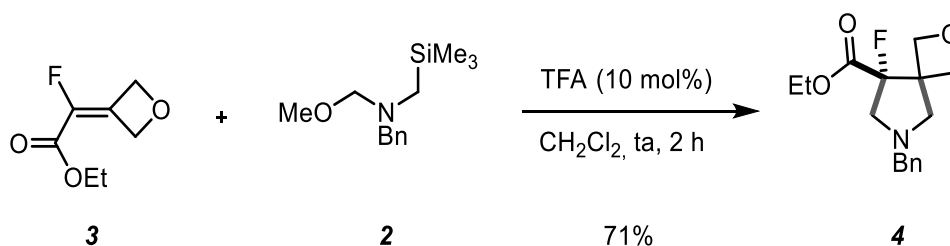


Schéma 22 : Premiers essais de la réaction de cycloaddition

Cependant, l'expérience a été répétée plusieurs fois et des rendements variables (ou des conversions RMN dans certains cas) ont été obtenus, allant de 25 à 82%. De plus, lorsque la réaction a été réalisée sur une échelle de 700 mg, le produit désiré **4** n'a pas été obtenu, montrant que la réaction est peu reproductible, et est très dépendante de l'opérateur et de la qualité des réactifs.

Réaction envisagée

Etant donné la difficulté à reproduire les essais par la méthode d'Achiwa sur notre substrat, nous avons décidé d'envisager une génération d'ylure d'azométhine non stabilisé plus douce qu'avec le TFA et plus efficace afin d'obtenir des pyrrolidines fluorées.

Notre attention s'est portée sur un résultat assez isolé de la littérature. En 1992, l'équipe de Pandey a étendu les travaux de Mariano et de Yoon et publié la première formation d'ylure d'azométhine non stabilisé par voie photochimique.⁷² Par contre, dans ce cas c'est une *N*-bis(triméthylsilylméthyl)-*N*-benzylamine qui est utilisée, et en présence de 1,4-dicyanonaphthalène (DCN) sous l'irradiation d'une lampe à mercure, permet la formation de l'ylure par transfert électronique photoinduit (PET). L'ylure est ensuite piégé par des dipolarophiles variés (Schéma 23).

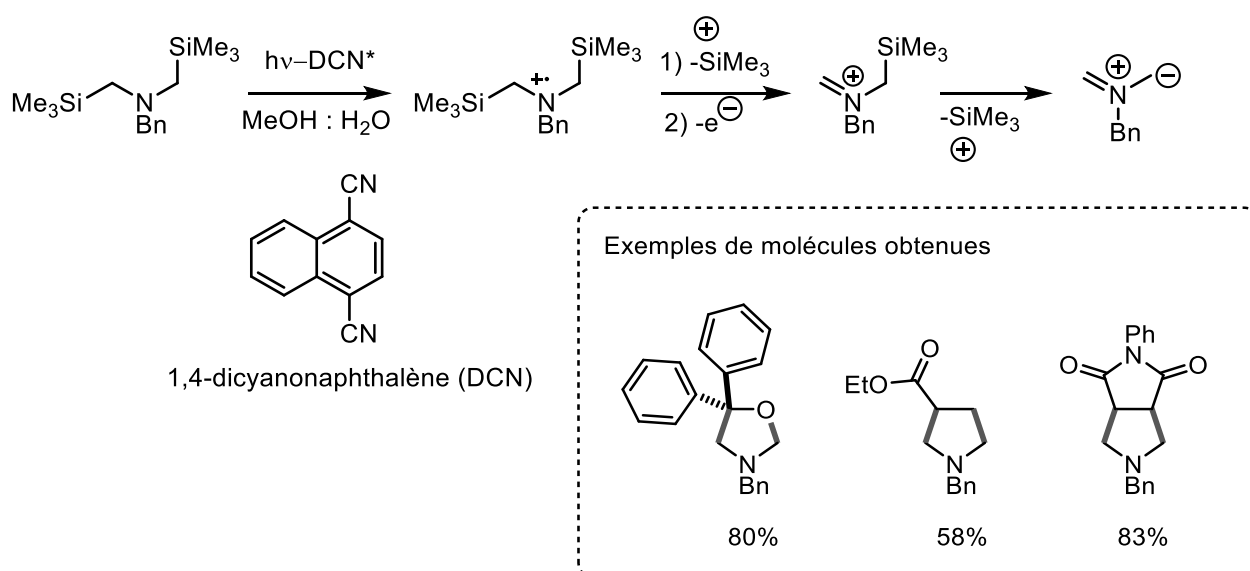


Schéma 23 : Méthode de Pandey de génération d'ylure non stabilisé par voie photochimique

Cependant, très peu d'informations sont données sur le mécanisme de formation de l'ylure. L'équipe de Pandey ne poursuivra pas ces travaux, préférant une alternative pour générer l'ylure à partir du même réactif bis-silylé, mais en utilisant cette fois du fluorure d'argent AgF en quantité stœchiométrique.⁷³ Cet exemple de génération d'ylure non stabilisé par voie photochimique est donc le seul exemple à notre connaissance dans la bibliographie.

En tenant compte de ces travaux, nous avons donc envisagé d'utiliser la photocatalyse comme moyen pour générer l'ylure non stabilisé, mais à partir du réactif d'Achiwa, plus facile à

⁷² G. Pandey, G. Lakshmaiah, G. Kumaraswamy, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 1313.

⁷³ G. Pandey, G. Lakshmaiah, *Tetrahedron Letters* **1993**, 34, 4861–4864.

préparer. En effet, l'amine silylée utilisée par Pandey nécessite une double silylation sélective, souvent difficile à contrôler. Au lieu d'employer les lampes à mercure basse-pression, nous nous sommes tournés vers les réactions photocatalysées dans le visible, et nous avons sélectionné l'éosine Y (EY) comme photocatalyseur organique. En effet, dans son état excité ce photocatalyseur présente un bon caractère oxydant et réducteur, similaire au DCN. Par ailleurs le potentiel d'oxydation des amines silylées étant plus bas que celui des amines correspondantes ($E_{1/2} > +1,0$ V vs SCE pour les amines contre $E_{1/2} = 0,7-1,0$ V pour les amines silylées), il est donc raisonnable d'envisager que l'EY ($E^*_{\text{red}} = +0,83$ V vs SCE) oxyde le réactif d'Achiwa pour conduire à la formation de l'ylure d'azométhine. De plus son faible coût économique et environnemental fait de ce photocatalyseur une bonne alternative aux complexes de métaux de transitions comme l'iridium et le ruthénium, habituellement utilisés en photocatalyse. Avec cette nouvelle méthode, il est espéré que l'ylure formé puisse être formé de manière reproductible afin d'être piégé avec des fluoroalcènes (Schéma 24).

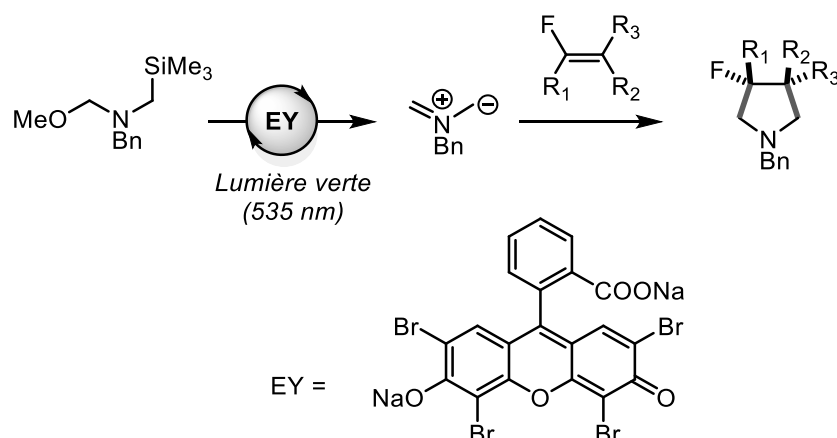


Schéma 24 : Photogénération d'ylure d'azométhine et cycloaddition 1,3-dipolaire envisagée

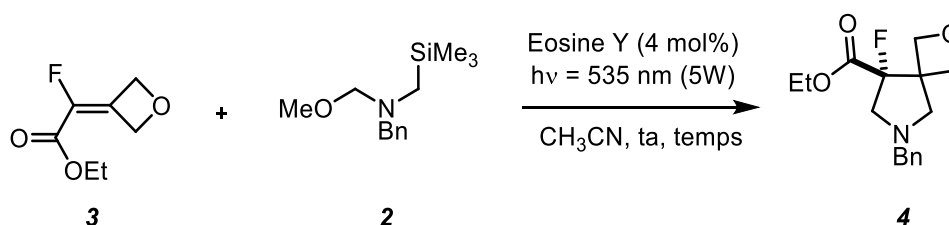
2. Réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire à partir d'ylure non stabilisé photogénéré par l'éosine Y

a. Etude et optimisation de la réaction

Une première tentative de réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire a été réalisée dans l'acétonitrile avec l'alcène **3** en présence de 2 équivalents du réactif d'Achiwa **2** et d'une quantité catalytique (4 % mol) d'éosine Y (Tableau 1). Le milieu réactionnel a été irradié avec une lumière verte de longueur d'onde 535 nm et de puissance 5 W à température ambiante. Après 18 heures d'irradiation, la pyrrolidine résultante **4** a été isolée avec un rendement de 56 % (entrée 1). Le taux de conversion de l'alcène de départ en pyrrolidine a été déterminé par RMN ^1H et ^{19}F comme étant de 75% en 18 heures, montrant clairement la faisabilité de cette

approche. Cet exemple est le premier exemple de formation de l'ylure photocatalysé à partir du réactif d'Achiwa.

Tableau 1 : Optimisation de la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire



Entrée	Temps de réaction	Conditions	Conversion RMN ^{19}F	Rendement isolé
1	18 h	2 eq. de 2	75%	56%
2	4 h	3 eq. de 2	80%	46%
3	3 h	2 eq. (addition d'une solution de 2 pendant 2 h)	87%	78%
4	3 h	2,2 eq. (addition d'une solution de 2 pendant 2 h)	100%	95%
5	3 h	Absence d'EY	0%	-

Afin d'optimiser la réaction, 3 équivalents du réactif d'Achiwa **2** ont été utilisés. Au bout de 4 heures, la conversion, déterminée par RMN ^{19}F , atteignait 80% (entrée 2). Cette faible différence de la conversion entre 4 heures et 18 heures de réaction suggère qu'une dégradation de l'ylure d'azométhine formé *in situ* ou de son précurseur **2** a lieu dans le milieu réactionnel. Il a donc été décidé d'utiliser 2 équivalents de **2** en solution dans l'acétonitrile (0,5 M) et d'ajouter cette solution gouttes à gouttes pendant 2 heures à l'aide d'un pousse seringue. Après 1 heure d'agitation supplémentaire, la conversion a augmenté à 87 % et le produit de cycloaddition **4** a été isolé avec un rendement de 78 % (entrée 3). Un taux de conversion de 100% a été atteint lorsque 2,2 équivalents du réactif **2** ont été utilisés. Dans ce cas, en 3 heures (2 heures d'additions + 1 h d'agitation, le tout sous irradiation), un excellent rendement de 95% a été obtenu (entrée 4). La présence du photocatalyseur est indispensable car en l'absence d'EY, la réaction ne s'opère et aucun produit n'est formé (entrée 5).

La réaction a ensuite été testée sur une échelle de 500 mg, échelle qui n'a pas donné de résultats lorsque la réaction avait été tentée dans les conditions d'Achiwa (catalyse TFA). La pyrrolidine **4** a été obtenue avec un rendement comparable de l'ordre de 92%. Quel que soit l'opérateur, des rendements similaires sont observés, démontrant la robustesse de la méthode par comparaison aux méthodes utilisant le TFA ou encore le LiF. La réaction a ensuite été lancée sur l'échelle de 1 g de réactif de départ dans un milieu plus concentré. Dans ce cas la réaction conduit aussi à la pyrrolidine souhaitée avec un rendement de 85%. Nous avons donc montré que la réaction était réalisable sur une échelle permettant d'obtenir 2,8 grammes de « scaffold » fluoré **4**. Devant ce très bon résultat, nous avons exploré l'étendue et les limites de la réaction.

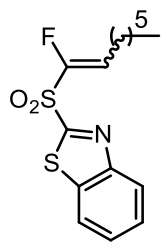
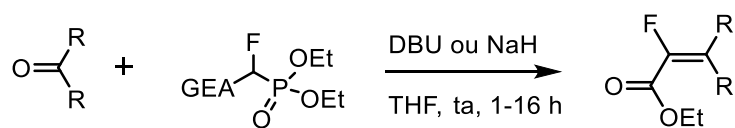
b. Etendue et limite de la réaction

Après avoir établi une procédure reproductible pour la préparation de notre pyrrolidine **4**, nous avons ensuite étudié l'étendue et les limites de cette réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire initiée par l'EY. Pour cela, dans un premier temps, nous avons synthétisé deux séries d'alcènes : des alcènes monofluorés et des alcènes portant un groupement fluoroalkyle.

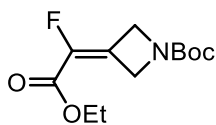
Synthèse d'alcènes mono-fluorés

Les alcènes monofluorés **5** à **7** sont préparés à partir des phosphonates correspondants par réaction de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) en utilisant le DBU ou le couple $\text{Et}_3\text{N}/\text{LiCl}$ comme base (Schéma 25A). La sulfone vinylique **9**, développée au laboratoire, est préparée par réaction d'élimination à partir du composé **8** (Schéma 25B). Enfin, les alcènes **10** et **11** sont préparés par réaction de Julia modifiée à partir du 2-benzothiazolylsulfonylfluoroacétate d'éthyle, un réactif disponible au laboratoire (Schéma 25C). Dans les cas où un mélange des diastéréoisomères *Z* et *E* est observé, la configuration relative a été déterminée par RMN ^{19}F et ^1H à partir de la valeur du couplage $^3J_{\text{H-F}}$. Celle-ci étant plus élevée dans le cas où l'atome de fluor et l'atome d'hydrogène sont en *trans*.

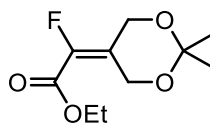
(A) Réaction de HWE



5, 89%
(*Z:E*) = 3:7

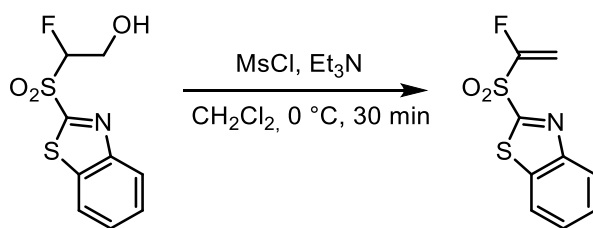


6, 82%



7, 48%

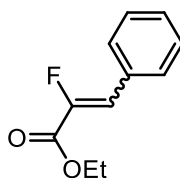
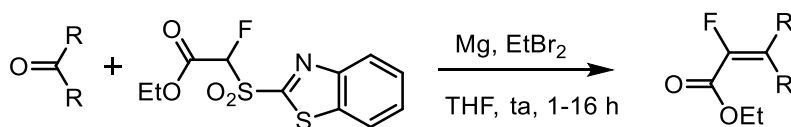
(B) Réaction d'élimination



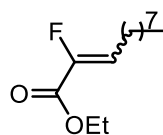
8

9, 92%

(C) Réaction de Julia modifiée



10, 57%



(*Z:E*) = 7:3

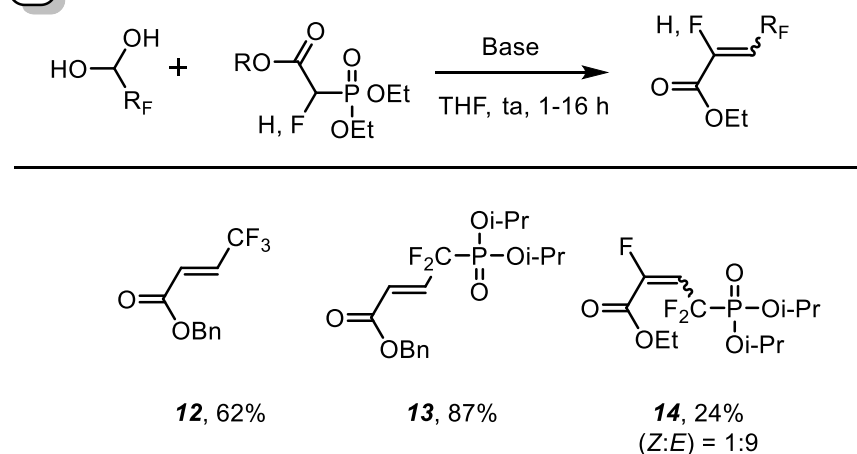
11, 87%

Schéma 25 : Synthèse des alcènes monofluorés

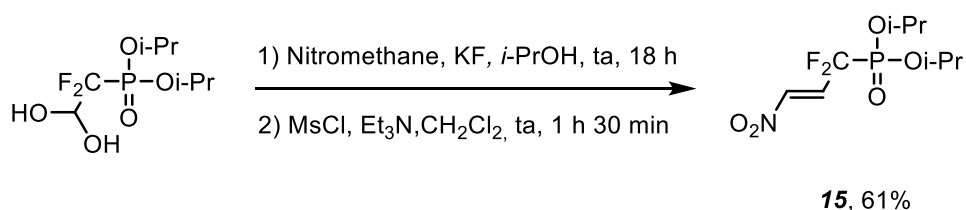
Synthèse d'alcènes fluoroalkylés

Les alcènes portant un groupement fluoroalkyle sont quant à eux préparés selon différentes méthodes. Les alcènes **12**, **13** et **14** sont synthétisés par la réaction de HWE à partir des hydrates d'aldéhydes correspondants disponibles commercialement ou dont la synthèse est bien maîtrisée au laboratoire (Schéma 26A). L'addition de nitrométhane sur l'hydrate d'aldéhyde portant un groupement difluorophosphonate (réaction de Henry) suivi d'une réaction d'élimination du groupement alcool a permis d'obtenir le composé **15** avec un rendement de 61% (Schéma 26B). Le composé **Z-14** a été obtenu par réaction de Julia modifiée avec un rendement de 41% (Schéma 26C). Il est intéressant de souligner que cette dernière réaction conduit à l'alcène **14** de géométrie *Z* alors que l'alcène *E* est obtenu majoritairement lors de sa synthèse par réaction de HWE.

A Réaction de HWE



B Réaction d'élimination



C Réaction de Julia modifiée

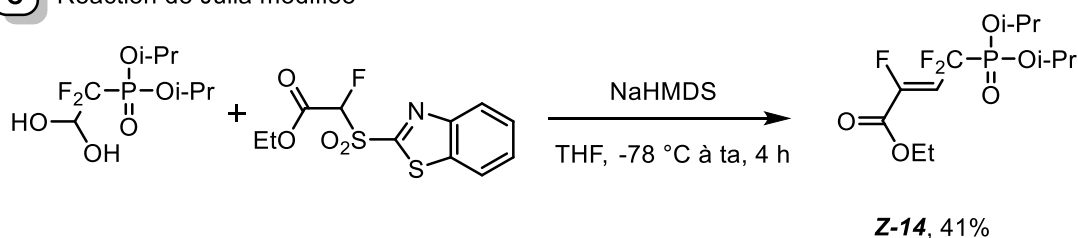


Schéma 26 : Synthèse des alcènes portant un groupement fluoroalkyle

Les diastéréoisomères *Z* et *E* ont pu être identifiés par RMN 2D Heteronuclear Overhauser Effect (HOESY) entre le ^{19}F et le ^1H (Figure 16). En effet, on peut observer lors de cette analyse une corrélation entre les signaux du fluor sur le spectre ^{19}F (horizontal) et les signaux du proton sur le spectre ^1H (vertical). Dans le cas du composé *E*, l'atome d'hydrogène est corrélé avec l'atome de fluor porté par le C_{sp^2} et les deux atomes de fluor portés par le C_{sp^3} . Cette première tâche de corrélation n'est pas visible dans le cas du composé minoritaire, que nous identifions donc comme étant le composé *Z*.

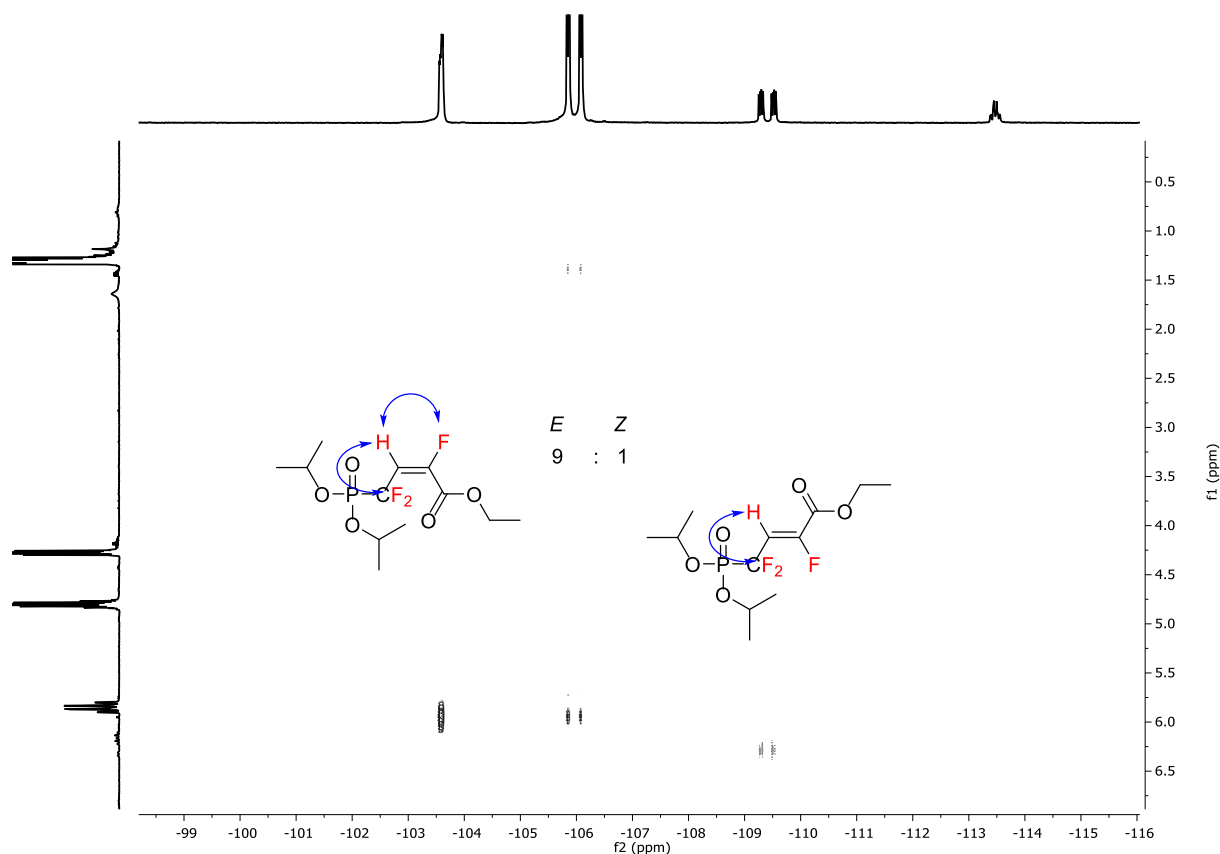


Figure 16 : Exemple de l'expérience 2D ^1H - ^{19}F HOESY pour le composé **14**. Axe horizontal : ^{19}F ; axe vertical : ^1H .

Etendue de la réaction

La réaction fut d'abord testée sur la série d'alcènes monofluorés. Les pyrrolidines correspondantes monofluorées ont été obtenues avec des rendements de 27 à 95 % selon la nature de l'alcène utilisé (Schéma 27). Le fluoroalcène **10**, portant un groupement phényle a permis de conduire à la pyrrolidine **16** avec un rendement de 77%. A partir de l'ester conjugué **11** substitué par une chaîne alkyle, la pyrrolidine **17** a été obtenue avec un rendement modéré de 50 %. En revanche, avec l'alcène terminal **9** et la vinylsulfone trisubstituée **5**, les produits correspondants **18** et **19** ont été isolés avec un rendement respectif de 75 % et 78 %.

La réactivité des alcènes spirocycliques fluorés a ensuite été étudiée. Le fluoroalcène portant un groupement *N*-Boc azétidinyle **6** a donné le dérivé spirocyclique correspondant **20** avec un rendement de 70 %. Ce résultat est d'autant plus intéressant que le groupe protecteur Boc étant acido labile, la réaction de cycloaddition menant à la pyrrolidine correspondante ne peut pas être menée dans les conditions originelles d'Achiwa utilisant le TFA en quantité catalytique. Cet exemple montre donc l'apport de cette méthode photochimique plus douce. Par contre, le composé spirocyclique **21** a été isolé avec un rendement faible de 27% s'expliquant par un manque de réactivité de l'alcène de départ **7** qui peut être causé par l'encombrement stérique du groupement cyclohexylidène. Enfin, la réaction menée avec l'alcène **3** et le précurseur dipolaire portant un groupe *N*-phényléthylamine au lieu d'un groupement benzyle a donné un mélange de diastéréoisomères **22** dans un rapport 1 :1, sans aucun contrôle de la sélectivité.

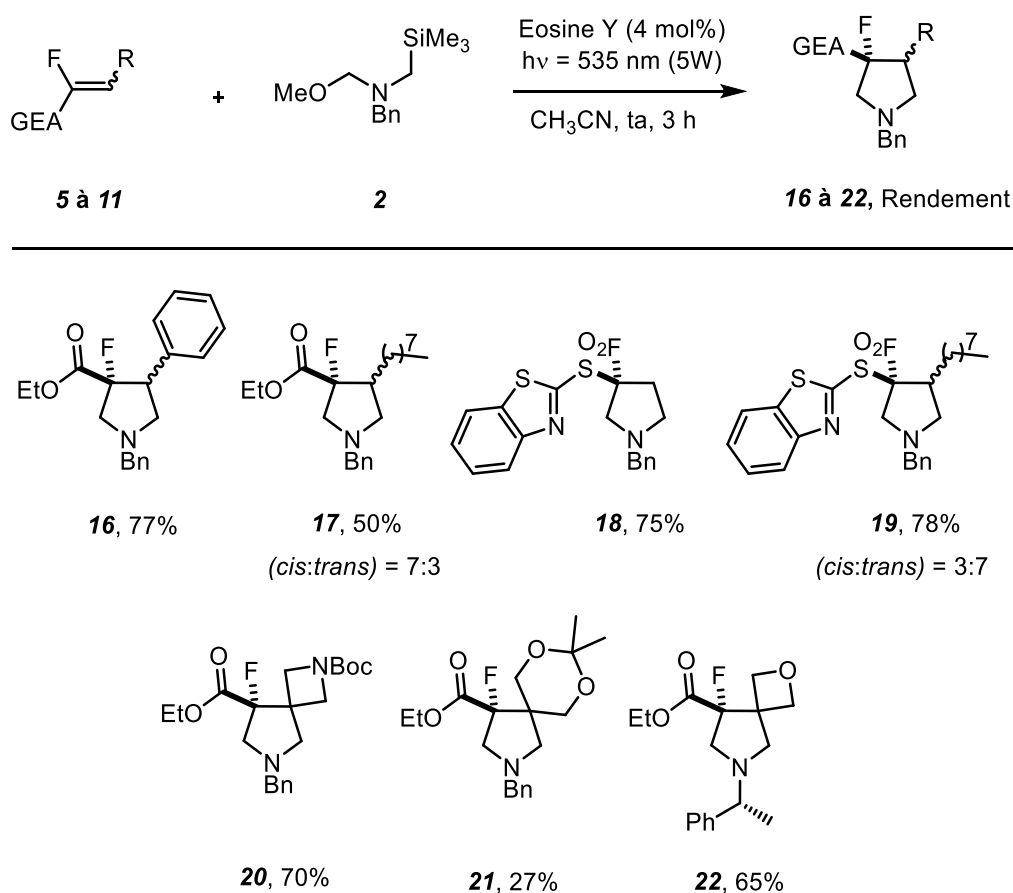


Schéma 27 : Cycloaddition 1,3-dipolaire sur les alcènes monofluorés

A titre de comparaison avec les exemples trouvés lors de notre recherche bibliographique, la fluoropyrrolidine **16** a été récemment synthétisée par une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire à partir du même alcène fluoré **10**. Dans ce cas, les auteurs ont employé la méthode au TFA (10 mol%) pour former et piéger l'ylure d'azométhine. Cependant, un temps de réaction

de 16 h et une température élevée de 55 °C étaient nécessaires afin d'obtenir un rendement de 19%. Dans notre cas, nous obtenons pour un temps moins long et en travaillant à température ambiante un rendement de 77%. Ce résultat permet, encore une fois, d'illustrer l'intérêt de cette méthode photoinduite (Schéma 28).

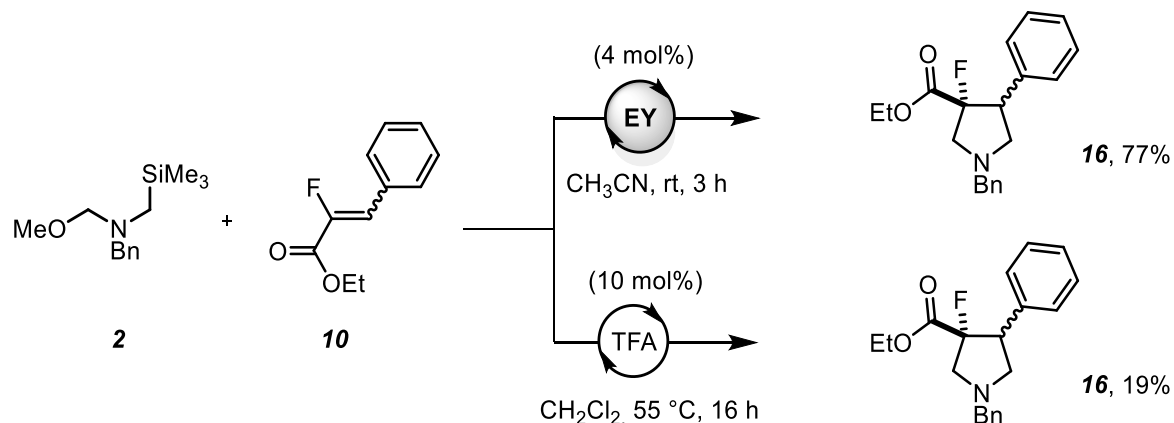


Schéma 28 : Efficacité de la voie photoinitiée

Dans les cas où un mélange des diastéréoisomères *cis* et *trans* est observé, la configuration relative a pu être déterminée par RMN 2D HOESY entre le ^{19}F et le ^1H (Figure 17). Sur l'exemple présenté de la molécule **17**, nous pouvons constater que dans le cas du composé *trans*, l'atome de fluor est corrélé avec les protons de la chaîne alkyle, tandis que le composé *cis* présente des tâches de corrélation entre l'atome de fluor et l'atome d'hydrogène porté par la pyrrolidine. Ce rapport *cis/trans* du produit obtenu reflète le rapport *Z/E* de l'alcène impliqué dans la réaction, confirmant le mécanisme concerté attendu pour une telle réaction de cycloaddition.

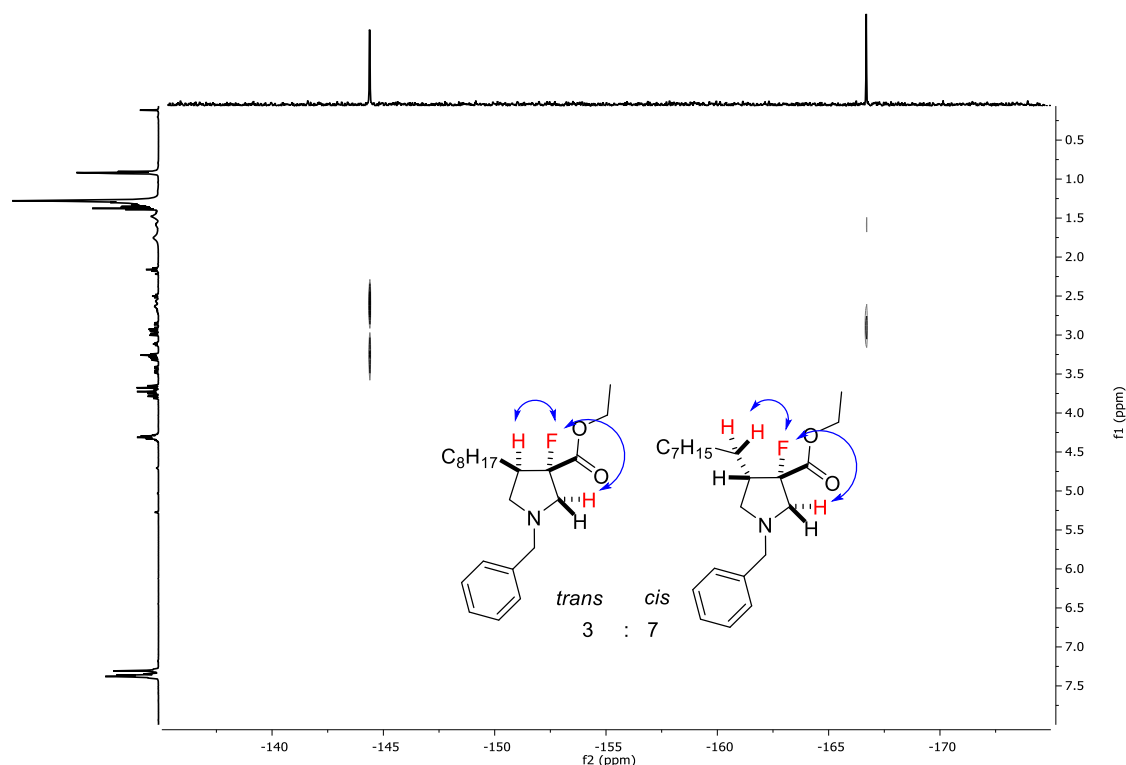


Figure 17 : Exemple de l'expérience 2D ^1H - ^{19}F HOESY pour le composé **17**. Axe horizontal : ^{19}F ; axe vertical : ^1H .

Nous nous sommes ensuite tournés vers la synthèse de pyrrolidines fluoroalkylées, à partir des alcènes **12** à **15** (Schéma 29). La réaction effectuée avec les alcènes disubstitués **12**, **13** et **15** a donné les pyrrolidines correspondantes **23**, **24** et **25** avec des rendements de 81 à 87 %. A partir des fluoroalcènes tri-substitués tel que **14** et **Z-14**, les produits de cycloaddition correspondants **26** et **cis-26** ont été isolés avec de bons rendements. Il faut souligner que l'obtention des pyrrolidines difluorophosphonylées par cycloaddition 1,3-dipolaire n'a pas été possible en utilisant les conditions d'Achiwa (TFA en quantité catalytique), où aucun des produits **24** à **26** n'a été obtenu. Encore une fois, notre méthode se trouve être une alternative efficace ouvrant l'accès à des pyrrolidines fluorées di et tri-substituées.

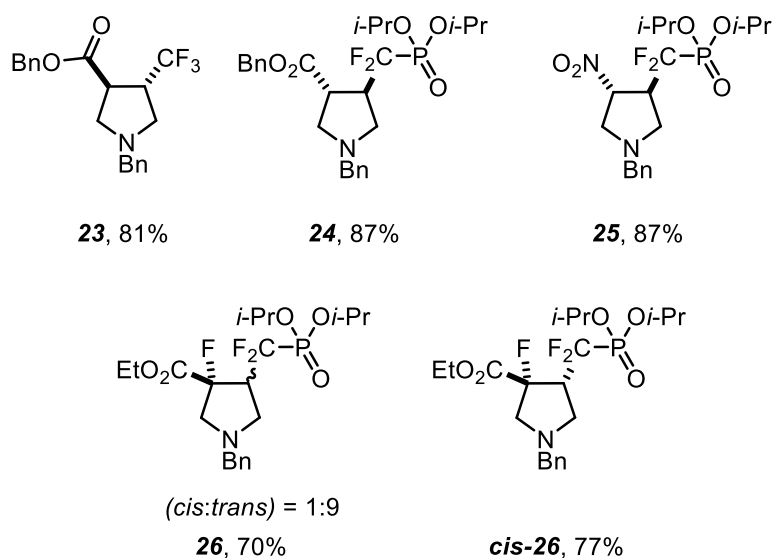
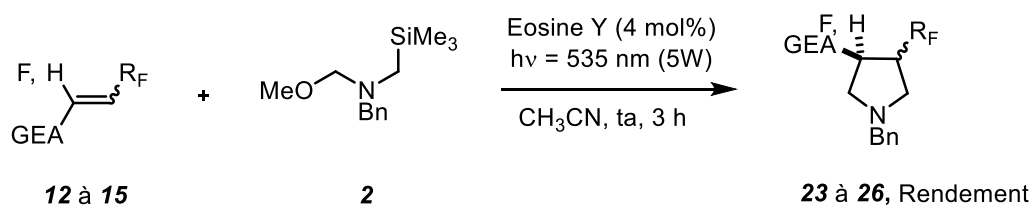


Schéma 29 : Cycloaddition 1,3-dipolaire sur les alcènes portant un groupement fluoroalkyle

Nous avons ensuite tenté de former les *gem*-difluoropyrrolidines par réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire. La synthèse des *gem*-difluoropyrrolidines s'opère généralement par une réduction de fonction carbonyle d'un lactame ou d'imide. Un seul travail a rapporté la synthèse de *gem*-difluoropyrrolidines par cycloaddition 1,3-dipolaire à partir du réactif d'Achiwa et d'un *gem*-difluoroalcène **27**. Quatre équivalents du précurseur d'ylure d'azométhine **2** ont été nécessaires ainsi qu'un excès de LiF. Cette réaction a été réalisée pendant 16 heures à 55 °C dans le dichlorométhane afin d'obtenir la pyrrolidine avec un faible rendement de 37%. Dans nos conditions, il nous a été impossible d'obtenir une trace de la pyrrolidine souhaitée **28**, et cela même en chauffant la réaction jusqu'à 80 °C ou en utilisant 3 équivalents de **2** (Schéma 30). Cet exemple montre la limite actuelle de notre méthode qui ne fonctionne que sur les alcènes déficients en électrons.

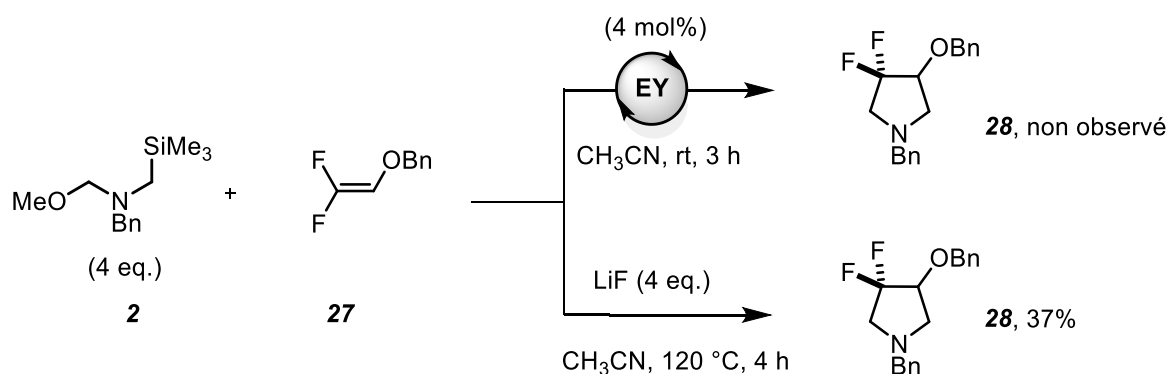
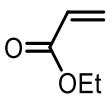
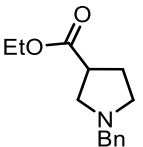
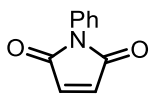
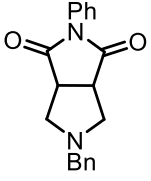
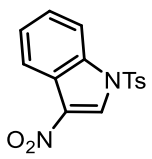
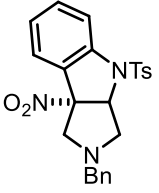
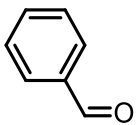
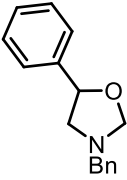
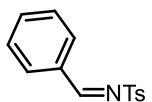
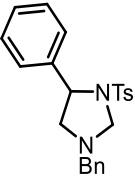


Schéma 30 : Cycloaddition 1,3-dipolaire sur le *gem*-difluoroalcène **27**

Après avoir passé en revue les alcènes fluorés, nous avons voulu voir si cette méthode était applicable à d'autres dipolarophiles, et non pas limitée aux alcènes fluorés. Nous avons pu constater que de bons résultats sont observés avec d'autres dipolarophiles de structures variées (Tableau 2). La réaction réalisée avec l'acrylate d'éthyle ou le maléimide a donné les pyrrolidines correspondantes **29** et **30** avec un rendement de 62 % et 70 %, respectivement (entrées 1 et 2). De plus, la réaction de désaromatisation du nitroindole a abouti à la formation de la pyrrolidinoindoline **31** correspondante avec un rendement de 92% (entrée 3). Enfin, la réaction a été réalisée avec deux hétérodipolarophiles, tels que le benzaldéhyde et une imine aromatique *N*-tosylée (entrées 4, 5). Dans les deux cas, les cycloadduits **32** et **33** ont été obtenus avec des rendements modérés à bons.

Tableau 2 : Cycloaddition 1,3-dipolaire sur divers dipolarophiles

Entrée	Dipolarophile	Produit	Rendement isolé
1		 29	62%
2		 30	70%
3		 31	92%
4		 32	78%
5		 33	60%

Pour conclure, cette méthode s'est avérée très efficace sur les alcènes fluorés, permettant dans certains cas à des meilleurs résultats que la méthode d'Achiwa, tout en étant très reproductible. De plus, certaines pyrrolidines (portant un groupement azétidine ou difluorophosphonylés) ne sont accessibles que par cette voie de synthèse photocatalysée. La réaction a ensuite été étendue à d'autres dipolarophiles de manière satisfaisante. La limitation observée concerne les alcènes difluorés, ne présentant pas de groupement électroattracteur.

Enfin, la réaction s'est montrée facilement réalisable à une échelle plus importante de 1 g, permettant de produire 2,8 g de « scaffold » fluoré **4** avec un rendement de 85%. Afin de déterminer les étapes successives impliquées dans cette réaction, nous avons réalisé une étude mécanistique.

c. Etude mécanistique

Hypothèse de départ

Nous nous sommes intéressés au mécanisme de la formation d'ylure d'azométhine par voie photochimique. Afin d'aborder notre étude mécanistique, nous nous sommes inspirés d'une réaction de cyclisation développée par le groupe de Mariano en 1988 (Schéma 31).⁷⁴ Dans le mécanisme de cette réaction, la première étape est une oxydation d'une amine silylée sous irradiation UV en présence de 5 % de dicyanoanthracène (DCA) comme photocatalyseur. Cette réaction débute par un transfert monoélectronique (SET). En effet, le DCA dans son état excité (DCA*) est un bon oxydant ($E^*_{\text{red}} = +0,90 \text{ V vs SCE}$) et peut promouvoir la réaction de photooxydation d' α -silyl-amine, formant l'espèce DCA $\bullet^-$ et un radical cation aminé. Il est important de rappeler que la présence du groupe silylé permet d'abaisser considérablement le potentiel d'oxydation des amines. Ensuite, un radical α -aminé est généré par la perte du groupement silylé. Pour que cette réaction ait lieu, la présence de MeOH, en tant que capteur de silicium, est essentielle. Une cyclisation radicalaire se produit *via* une addition intramoléculaire 1,4 sur la cétone α - β insaturée (addition radicalaire conjuguée). Le radical résultant est ensuite réduit par le DCA $\bullet^-$ pour régénérer le catalyseur DCA à l'état fondamental et former un anion stabilisé qui ensuite piège un proton porté par la molécule de MeO(H⁺)SiMe₃.

⁷⁴ W. Xu et al., "Novel Electron-Transfer Photocyclization Reactions of α -Silyl Amine α - β -Unsaturated Ketone and Ester Systems," *Journal of the American Chemical Society* 111, no. 1 (1989): 406–8.

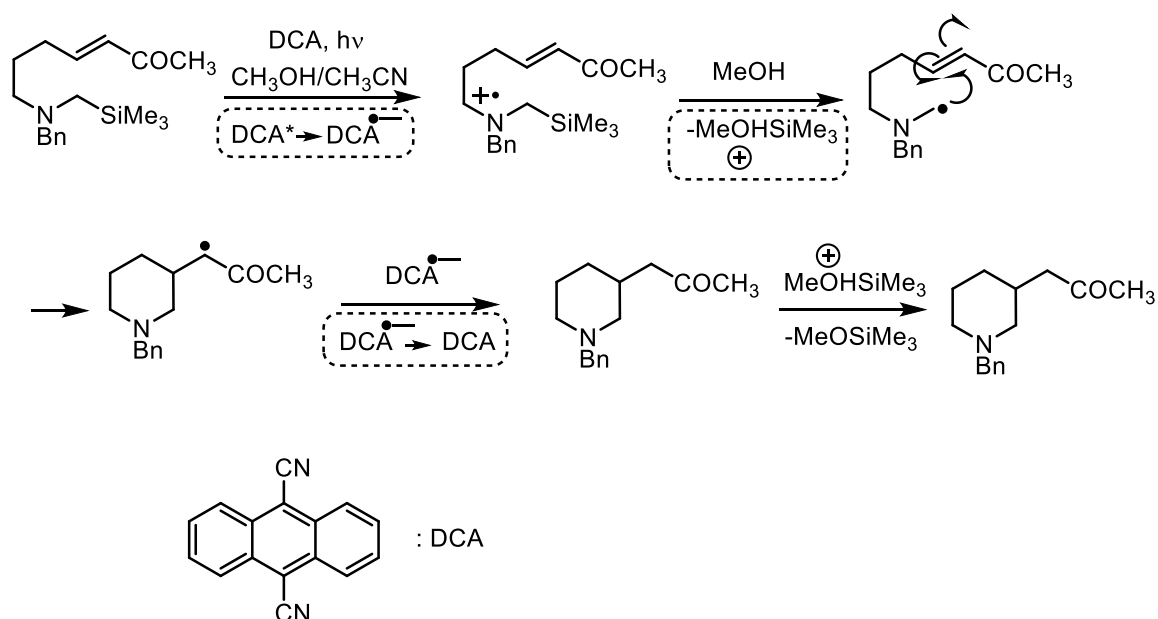


Schéma 31 : Cyclisation radicalaire photocatalysée au DCA développée par le groupe de Mariano

En partant des travaux de Mariano et de Pandey évoqués précédemment, nous avons envisagé le mécanisme suivant (Schéma 32). Le groupement méthoxy de notre réactif d'Achiwa pourrait jouer le même rôle que le méthanol (en comparaison avec le mécanisme de Mariano ci-dessus) tandis que les étapes de SET seraient initiées par l'EY.

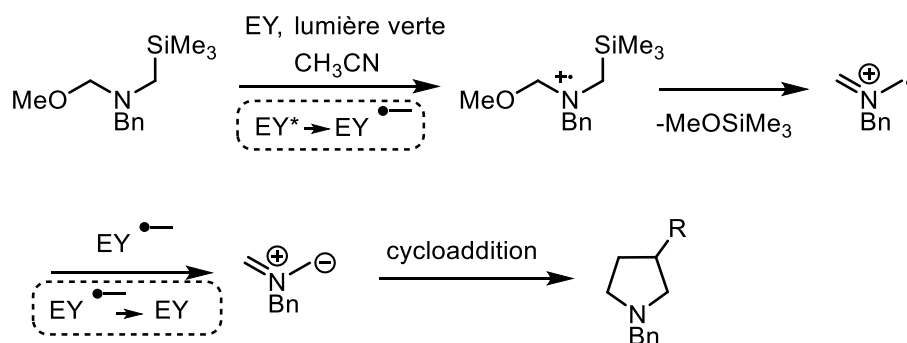


Schéma 32 : Hypothèse de mécanisme pour notre génération d'ylure d'azométhine

Ainsi, une première étape d'oxydation du réactif d'Achiwa **2** par le photocatalyseur EY semble fortement probable. Une expérience de Stern-Volmer permettrait de clarifier cette possibilité.

Expérience de Stern-Volmer

Afin de vérifier l'hypothèse d'une première étape d'oxydation du réactif d'Achiwa **2** par l'EY, nous avons réalisé des expériences de Stern-Volmer, visant à démontrer que le réactif d'Achiwa est capable d'inhiber ou quencher la fluorescence de l'EY. Ceci permettrait de montrer qu'il existe une interaction entre ces deux molécules dans le milieu réactionnel. En premier lieu, le spectre d'absorption de l'EY a été enregistré, nous permettant d'obtenir la

longueur d'onde maximale d'absorption, nécessaire pour les expériences de fluorescence à venir (Figure 18, courbe trait pleins). Ce spectre montre un maximum d'absorption pour l'EY situé à 536 nm.

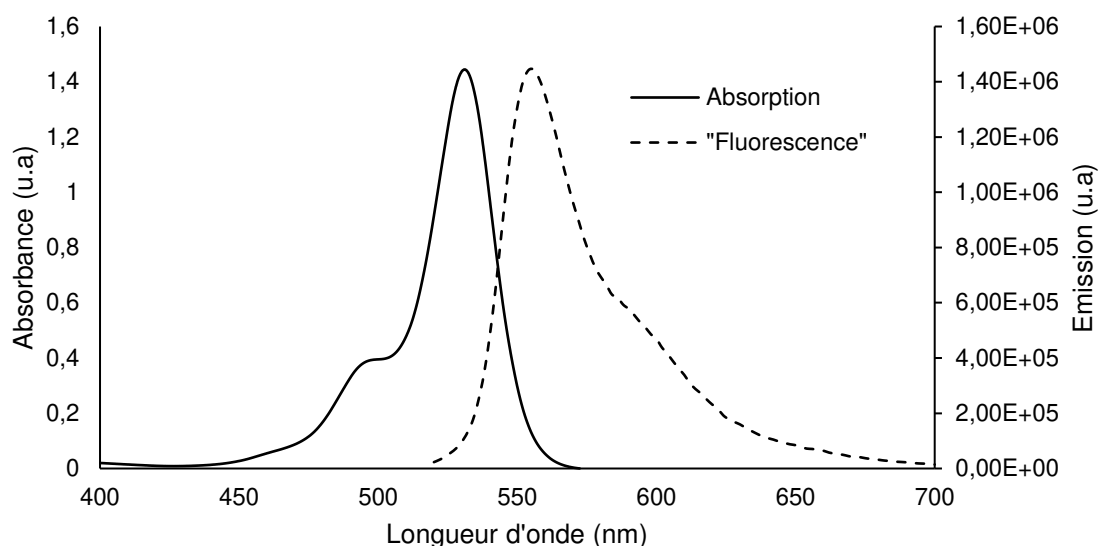


Figure 18 : Spectre d'absorption et d'émission de l'EY

En travaillant à la longueur d'absorption maximale, le spectre de fluorescence a pu être obtenu, montrant une intensité d'émission maximale à 560 nm (Figure 18, courbe tiret).

L'expérience de Stern-Volmer consiste dans un premier temps à exciter une solution d'EY (15 μM) dans l'acétonitrile à la longueur maximale d'absorption (ici 530 nm) et relever la valeur d'intensité émise à 560 nm. Puis, des solutions d'EY et différentes concentrations du réactif d'Achiwa **2** sont analysées selon le même procédé et l'intensité émise est dans chaque cas mesurée. La diminution de l'intensité lumineuse émise observée, exprimée par I_0 (intensité en l'absence de quencher) et I (en présence de quencher), est ensuite corrélée avec l'augmentation de la concentration en quencher **2**. La droite obtenue, dites de Stern-Volmer confirme que le réactif d'Achiwa **2** est impliqué dans la première étape de notre mécanisme (Figure 19).

L'efficacité de ce quencher k_q a été déterminé par l'équation de Stern-Volmer :

$$\frac{I_0}{I} = k_q \cdot \tau \cdot C_{\text{quencher}}$$

Où

τ = Le temps de vie de l'état excité du photocatalyseur

C_{quencher} = concentration du quencher

En suivant cette équation, nous obtenons une valeur de $k_q = 2.21 \cdot 10^{10} \text{ s}^{-1} \text{ M}$

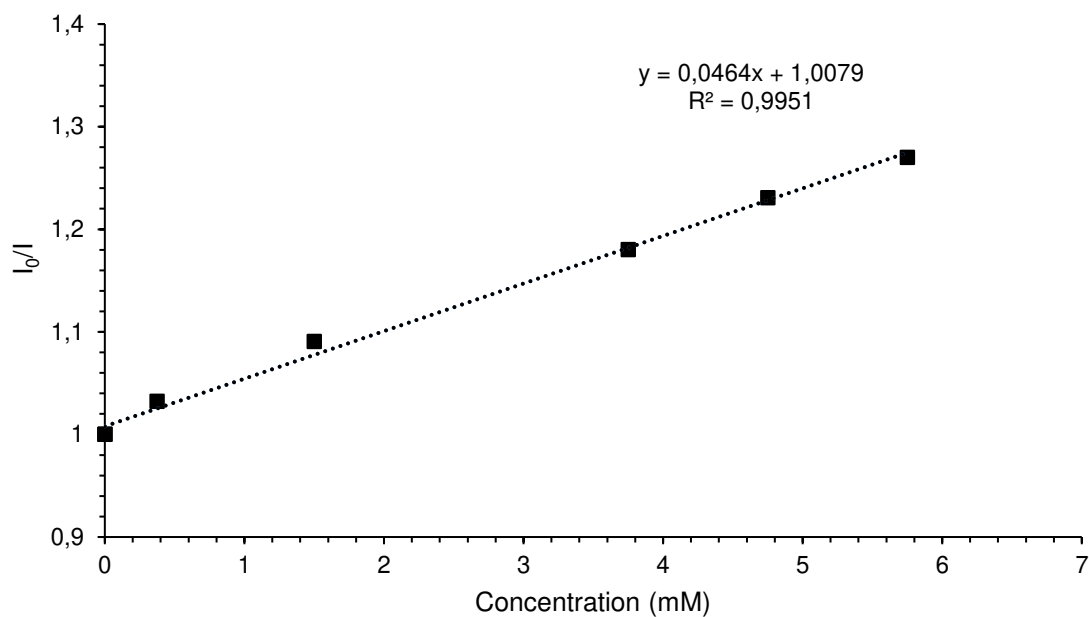


Figure 19 : Courbe de Stern-Volmer pour le réactif d'Achiwa 2

Ces études ont également été réalisées sur l'alcène **3**, où aucun quench ne se manifeste (Figure 20). Ainsi l'alcène n'a donc pas d'interaction avec l'EY.

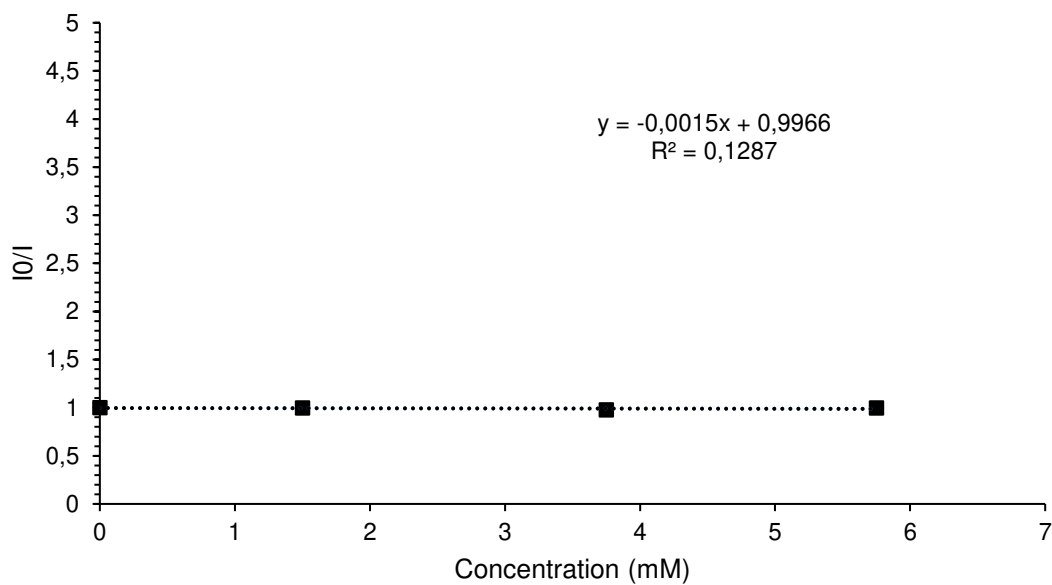


Figure 20 : Courbe de Stern-Volmer pour l'alcène 3

Nous avons ensuite réalisé cette même expérience en utilisant le milieu réactionnel. Pour cela, une solution d'EY avec des ajouts graduels d'alcène **3** et de quencher **2** a été utilisée. La courbe de Stern-Volmer obtenue indique donc que la réaction pourrait commencer par une étape d'oxydation de notre réactif d'Achiwa **2** par l'EY (Figure 21).

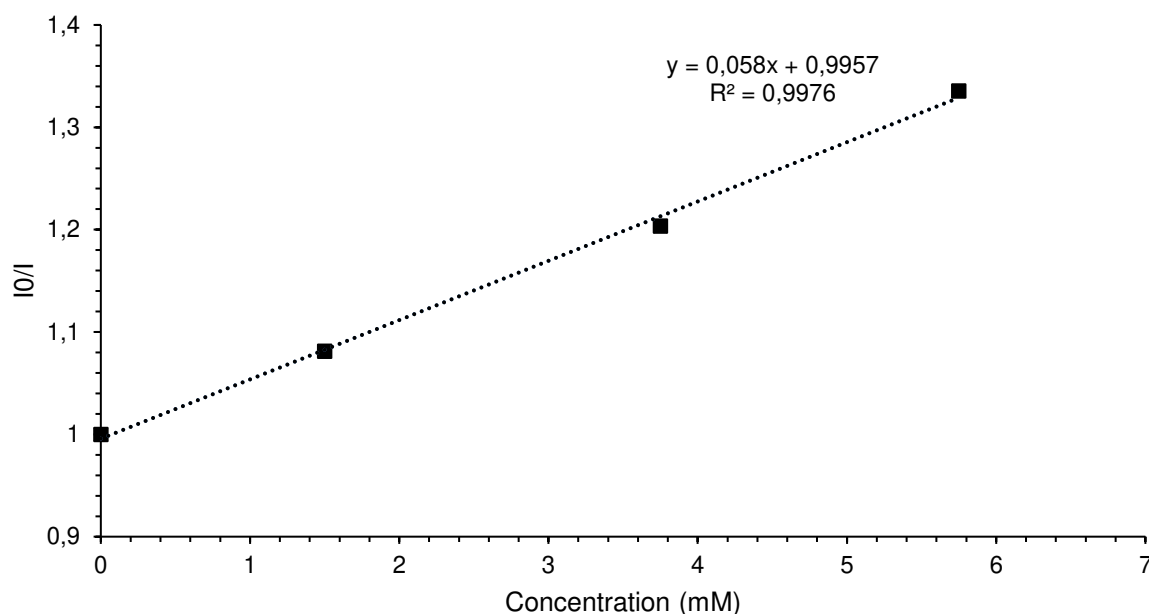


Figure 21 : Courbe de Stern-Volmer pour le milieu réactionnel

Mécanisme proposé

En présence de lumière verte (535 nm), l'EY passe dans un état excité singulet puis effectue une conversion intersystème (ISC) afin de passer dans un état triplet qui se trouve être un bon oxydant et réducteur. En considérant les travaux antérieurs rapportés sur les amines silylées et notre étude de Stern-Volmer, il est raisonnable d'envisager que la première étape de notre mécanisme soit l'oxydation du réactif d'Achiwa par l'EY ($E^*_{\text{red}} = +0,83 \text{ V vs SCE}$), puis qu'une réaction de désilylation intramoléculaire conduise à la formation de radical α -aminé (Schéma 33). En effet, le transfert du groupement triméthylsilyle sur l'atome d'azote puis sur l'oxygène du groupement méthoxy mène bien à la formation du radical α -aminé. Ce mécanisme de formation peut être assimilé à un pseudo réarrangement radicalaire de Brook.^{75, 76}

⁷⁵ T. Honda, M. Mori, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1196–1197.

⁷⁶ Z. Wang, C. Zhu, *Chem Catalysis* **2021**, *1*, 250–252.

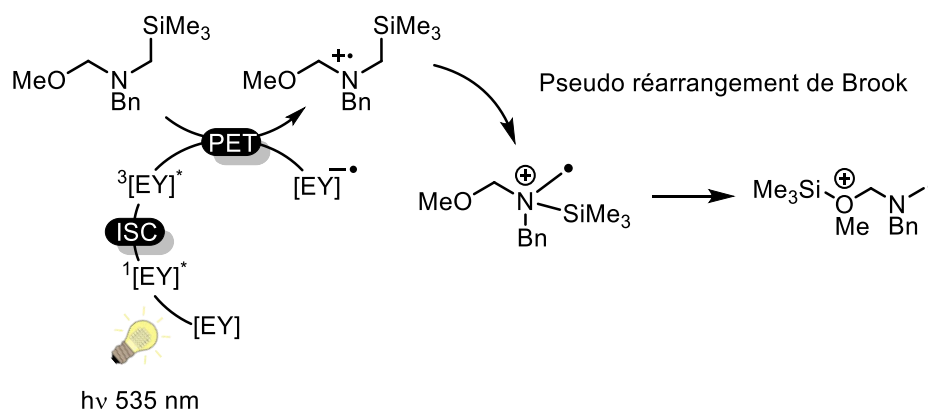


Schéma 33 : Formation du radical α -aminé

L'élimination de MeOSiMe_3 conduit à la formation d'un radical iminium. D'après les travaux de Mariano décrivant la formation d'un carbanion par réduction d'un radical carboné par le $\text{DCA}^{\bullet-}$, le radical iminium formé peut capter un électron à l' $\text{EY}^{\bullet-}$ afin de générer l'ylure d'azométhine et par la même étape régénérer l'EY dans son état fondamental (Schéma 34).

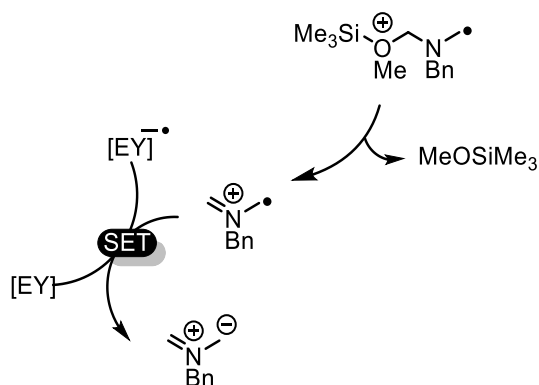


Schéma 34 : Génération de l'ylure d'azométhine

En combinant les différentes étapes décrites ci-dessus, nous avons proposé un cycle catalytique pour la génération de l'ylure d'azométhine (Schéma 35). L'éosine Y, excitée par la lumière verte, permet la formation du radical α -aminé puis réduit le radical iminium pour former l'ylure d'azométhine. Le cycle catalytique à quench réductif (reductive quenching cycle) est rendu possible par la régénération du photocatalyseur au cours de la réaction.

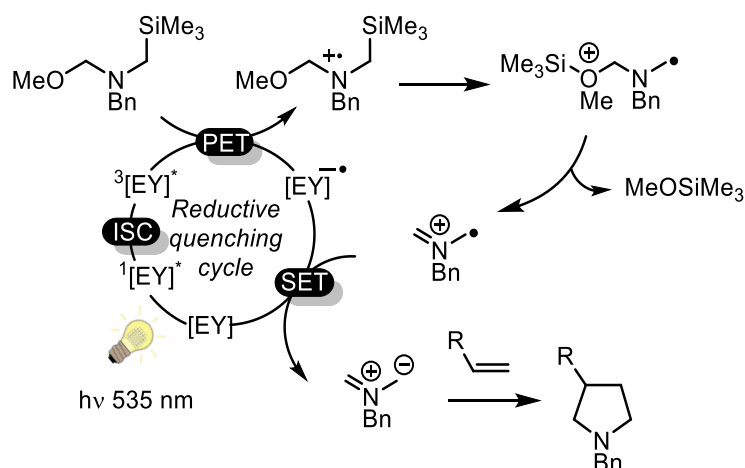
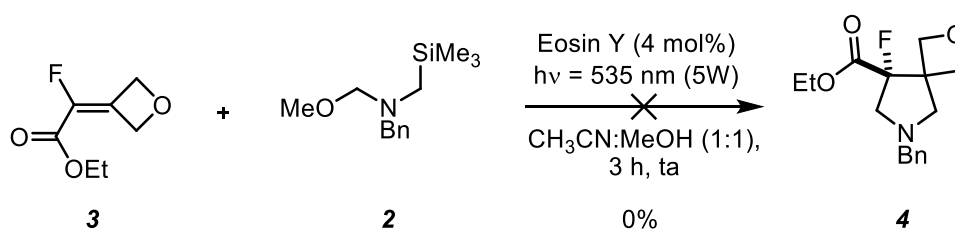


Schéma 35 : Mécanisme photocatalytique proposé pour la génération d'ylure d'azométhine

Afin de soutenir ce mécanisme, la réaction a été testée en présence de MeOH. Dans ce cas, la réaction est totalement inhibée, montrant que le méthanol peut interagir directement avec les substrats (Schéma 36). Comme l'avait observé Mariano, une réaction compétitive de transfert du groupement silylé sur le solvant méthanol a pu se produire, au lieu de la réaction de désilylation intramoléculaire du groupement méthoxy présent sur le réactif d'Achiwa, expliquant l'inhibition du processus.



Explication proposée

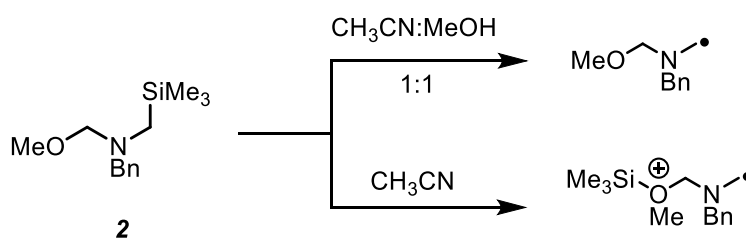


Schéma 36 : Réaction inhibée par le co-solvant méthanol

Un autre photocatalyseur a été testé, et l'emploi de Mes-Acr-Me⁺ ($E_0 = 2,08$ V ; absorbe dans le bleu, lampe de longueur d'onde 425 nm utilisée) permet aussi de conduire à la pyrrolidine **4** avec un rendement de 80%. Ceci suggère que d'autres catalyseurs « oxydant » peuvent être utilisés dans cette réaction.

Influence de la lumière

A notre grande surprise, lorsque la réaction est menée dans une boîte noire, à partir d'un mélange de **2** (2 équiv.), d'alcène **3** (1 équiv.) et d'EY (4%) dans l'acétonitrile, 55% de conversion ont été observés après 4 h à température ambiante. Un rendement en produit isolé de 90% en produit **4** a été obtenu après 16 h de réaction. La vitesse de la réaction est 4 fois plus lente que lorsqu'elle est effectuée sous irradiation mais est donc possible après une brève excitation par la lumière naturelle (probablement lors de la préparation du mélange réactionnel). L'expérience a été ensuite réalisée dans un tube RMN dans l'acétonitrile deutéré (CD_3CN) pour suivre la formation de la pyrrolidine au cours du temps. La RMN ^{19}F a montré une diminution régulière de l'alcène de départ, et une conversion totale a été observée après 18 h dans l'obscurité. Afin d'approfondir ces résultats, une expérience on/off a été réalisée avec des phases d'irradiations de 30 min d'intervalles (Figure 22). Le résultat est que la formation de la pyrrolidine s'opère à la fois lors de l'irradiation mais également pendant les périodes d'obscurités, laissant supposer qu'un mécanisme radicalaire en chaîne est également possible pour cette réaction.

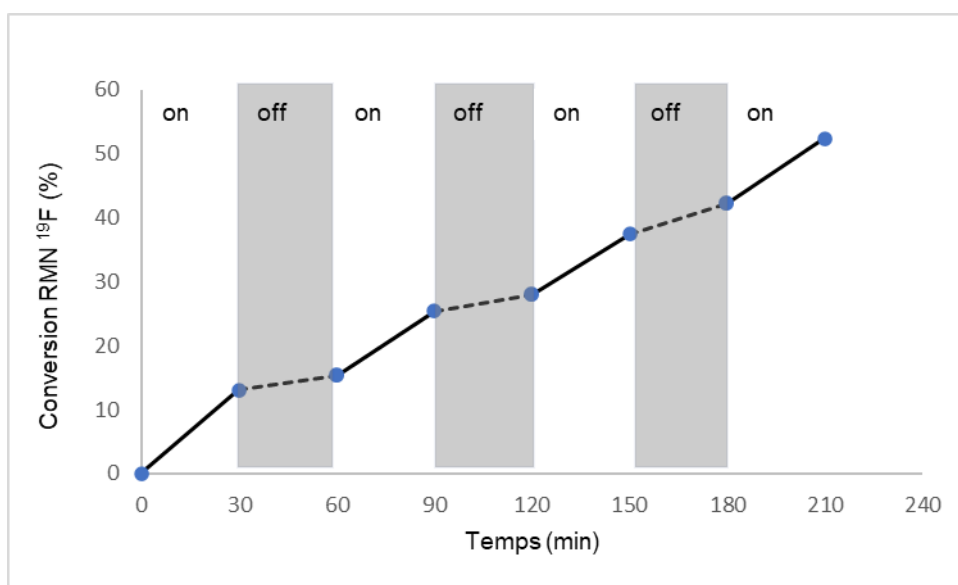


Figure 22 : Expérience on/off pour la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire

L'EY peut donc jouer le rôle d'initiateur et non de catalyseur. En effet, en tenant compte du mécanisme précédemment annoncé, la réduction du radical iminium en ylure peut être effectuée par un SET avec le réactif d'Achiwa (le second équivalent utilisé) favorisant un mécanisme radicalaire en chaîne (Schéma 37).

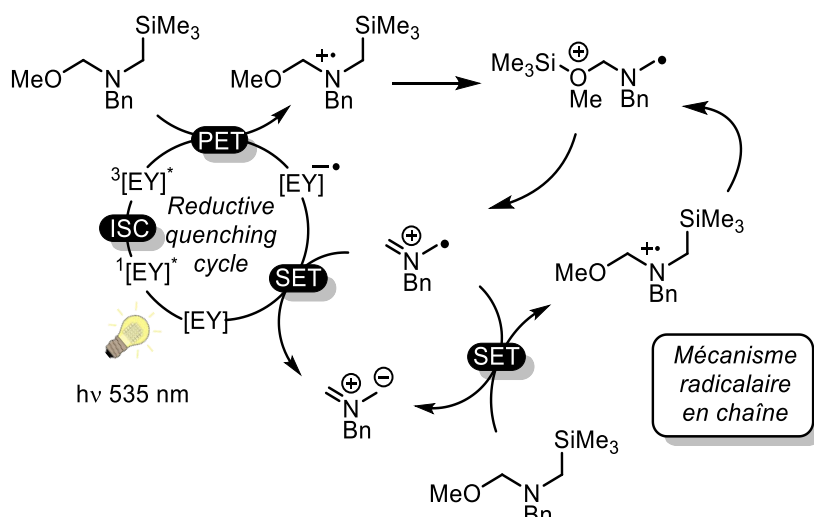


Schéma 37 : Mécanisme radicalaire en chaîne proposé

Cette étude mécanistique de formation d'ylure d'azométhine non stabilisé démontre qu'un quench de l'EY par le réactif d'Achiwa a bien lieu et qu'il existe une compétition entre un mécanisme radicalaire en chaîne et un cycle photocatalytique réductif (« reductive quenching cycle »).

d. Conclusion de la partie II

En conclusion de cette partie, nous avons mis au point la première méthode de génération d'ylure d'azométhine non stabilisé photoinitiée, à partir du réactif d'Achiwa. L'EY, un photocatalyseur organique bon marché et non toxique, a été utilisé pour promouvoir cette réaction dans des conditions douces, simple à mettre en place, et surtout, reproductible.

Cette méthode a été appliquée à la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire permettant la synthèse de nombreuses pyrrolidines fluorées. Certains composés obtenus peuvent être assimilés à des précurseurs d'azanucléosides. Nous avons, dans un premier temps, synthétisé des alcènes fluorés puis étudié leur réactivité. Nous avons vu que les alcènes mono-fluorés, aussi bien que les alcènes fluoroalkylés, sont de bons substrats et impliqués dans la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire photoinitiée ont conduit à des pyrrolidines fluorées avec de bons rendements. Certaines de ces pyrrolidines, notamment les pyrrolidines portant un groupement difluorophosphonylé, ont pu être obtenues uniquement lors d'une génération d'ylure photocatalysée, montrant encore une fois l'intérêt de méthode.

Nous avons pu constater que les alcènes difluorés n'étaient pas réactifs, contrairement aux exemples reportés dans la bibliographie. Par ailleurs, nous avons montré que cette méthode est très générale et d'autres dipolarophiles, non fluorés, ont pu être utilisés pour obtenir des cycloadduits avec des rendements très satisfaisants.

Une étude mécanistique, appuyée par des expériences de luminescences, a permis de démontrer que cette réaction passe par un mécanisme photocatalytique et/ou radicalaire en chaîne (photoinitié).

Ce travail a fait l'objet d'une publication en 2019 dans « The Journal of Organic Chemistry » chez ACS.⁷⁷

⁷⁷ T. Thierry, C. Lebargy, E. Pfund, T. Lequeux, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 5877–5885.

III. Accès à des azanucléosides fluorés, synthèse d'analogues d'immucillines de Schramm

Ayant résolu le problème de reproductibilité de la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire avec le réactif d'Achiwa pour préparer des pyrrolidines fluorées, nous avons exploité les différents intermédiaires obtenus de manière à accéder à des analogues d'azanucléosides, objectif initial de ce travail de thèse. Nous nous sommes donc intéressés à la fonctionnalisation de ces pyrrolidines pour accéder à des azanucléosides, et plus particulièrement des analogues spirocycliques des immucillines développées par l'équipe de Schramm.

1. Accès aux immucillines spirocycliques

Les nucléosides spirocycliques suscitent un certain intérêt depuis ces dernières décennies, notamment par la rigidité de leur structure et leur conformation spatiale. A notre connaissance, il n'existe pas d'azanucléosides fluorés portant un groupement oxétane dans la littérature. Nous avons donc envisagé la synthèse du composé **35** en passant par une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire que nous avons développée précédemment. Avant d'initier ce travail, nous avons sélectionné le meilleur candidat structural par comparaison avec les immucillines de Schramm. Pour cela, nous avons dans un premier temps réalisé des modélisations avec le logiciel Spartan. Il a été observé que l'azanucléoside spirocyclique adopterait la même conformation que l'immucilline fluorée de Schramm (Figure 23), et donc l'incorporation d'un cycle oxétane ne perturberait pas la reconnaissance moléculaire.

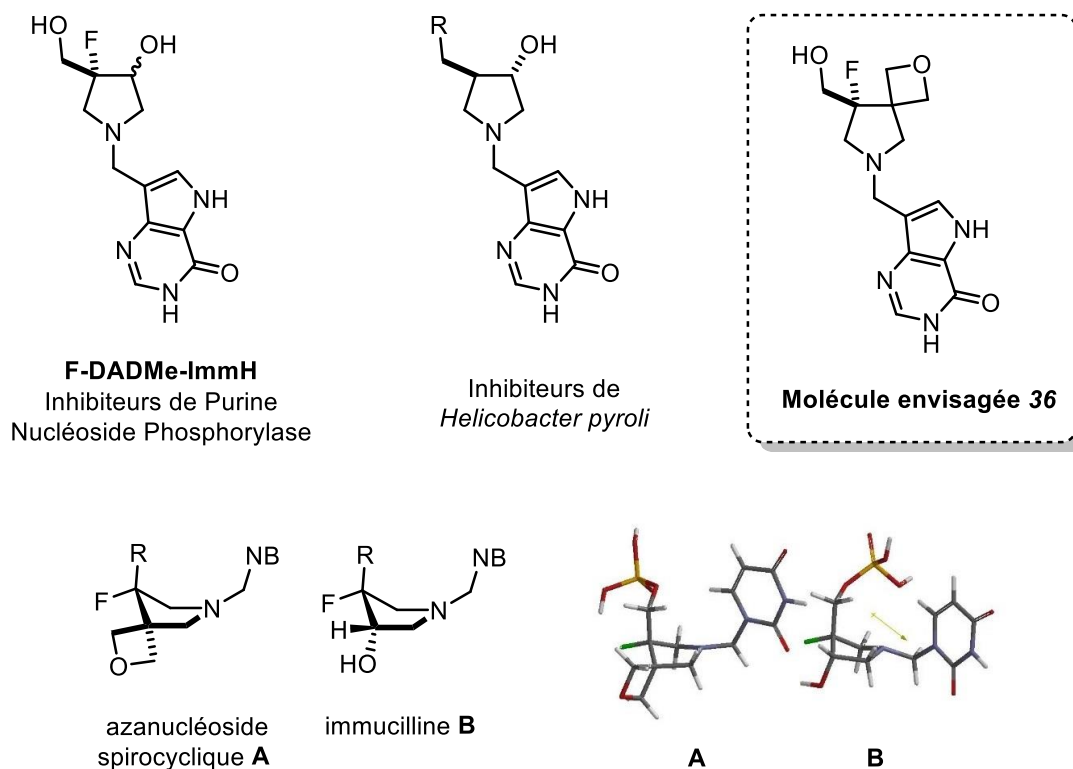


Figure 23 : Modélisations Spartan montrant la conformation adoptée par les azanucléosides

Si la présence de l'oxétane ne semble pas modifier la conformation de la molécule, elle pourrait en revanche se révéler utile par l'apport d'une certaine rigidité due au squelette spirocyclique de l'azasucre. De plus, le groupement oxétane est bien connu en chimie médicinale pour diminuer la basicité d'une fonction amine et améliorer la stabilité métabolique de la molécule, tout en augmentant son hydrosolubilité.^{78,79} Nous nous sommes donc focalisés sur la synthèse de l'azanucleoside spirocyclique **36** obtenu en quelques étapes de synthèses à partir de la pyrrolidine **4**, synthétisée précédemment (Schéma 38).

⁷⁸ G. Wuitschik, M. Rogers-Evans, A. Buckl, M. Bernasconi, M. Märki, T. Godel, H. Fischer, B. Wagner, I. Parrilla, F. Schuler, J. Schneider, A. Alker, W. B. Schweizer, K. Müller, E. M. Carreira, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 4512–4515.

⁷⁹ J. A. Burkhard, G. Wuitschik, M. Rogers-Evans, K. Müller, E. M. Carreira, *Angewandte Chemie International Edition* **2010**, 49, 9052–9067.

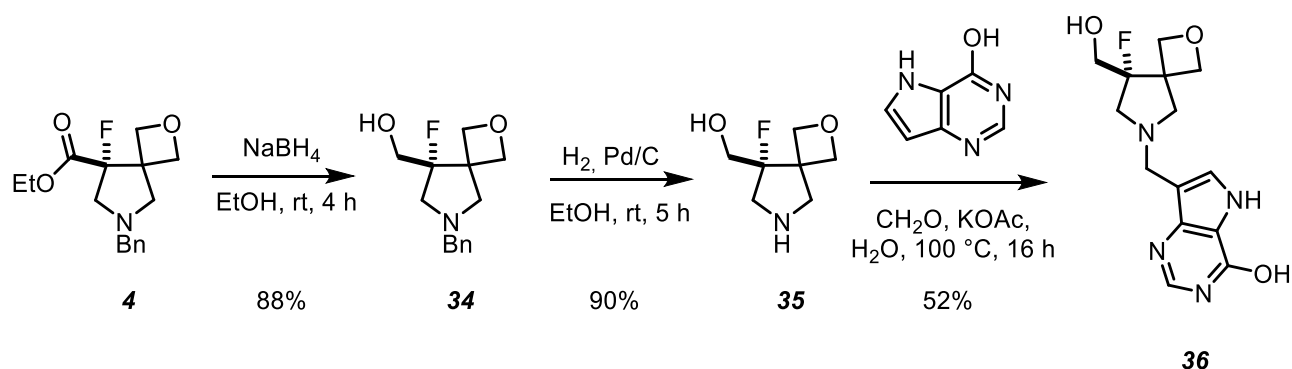


Schéma 38 : Synthèse du de l'analogue de Schramm 36

Le composé **4** est d'abord réduit au NaBH_4 pour conduire à l'alcool **34** avec un rendement de 88%. L'amine est ensuite déprotégée pour conduire au composé **35**. Une réaction à trois composants de type Mannich permet de coupler l'azasucre avec une base nucléique comme la déazahypoxanthine. Ainsi, le composé **36** est obtenu avec un rendement de 52%.

Par ailleurs, nous avons envisagé d'engager l'amine libre **38**, obtenue par réaction de débenzylation de **4** dans un couplage peptidique avec l'acide **37**, synthétisé en 2 étapes à partir de l'adénine protégée par un groupement *p*-méthoxybenzoyle (Schéma 39). Le couplage peptidique, réalisé dans des conditions classiques utilisant le DCC comme agent activateur d'acide, le HOBt comme catalyseur nucléophile et la *N*-méthylmorpholine (NMM) comme base, a permis d'isoler le composé **39** avec un rendement de 58%. Cette structure est analogue des composés des azanucléosides développés par le groupe de Rejman, dont nous avons parlé précédemment.

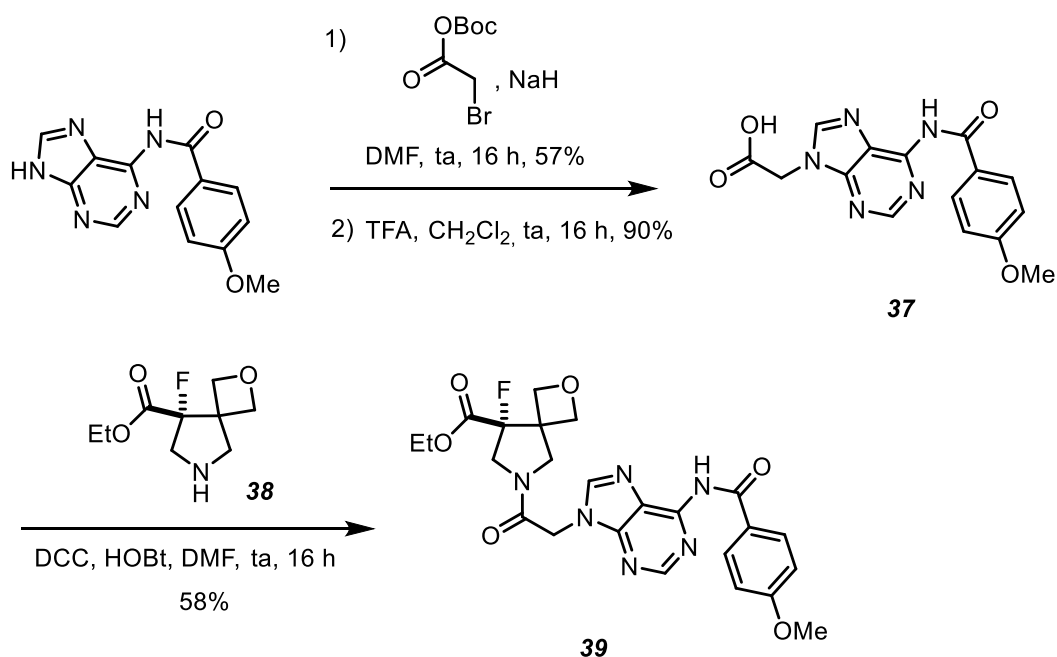
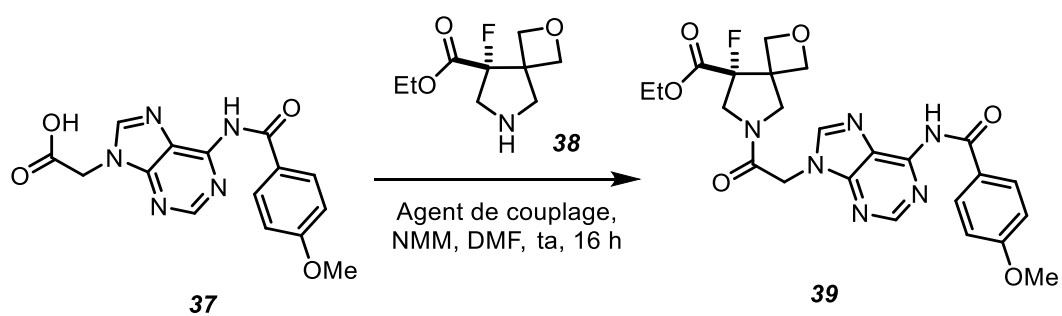


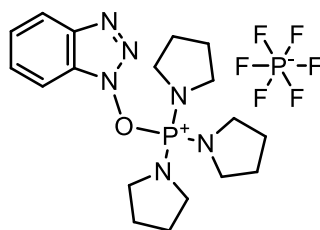
Schéma 39 : Synthèse de l'azanucleoside **39 par couplage peptidique**

Afin d'améliorer le rendement de cette dernière étape, d'autres agents de couplage ont été essayés (Tableau 3). Les traditionnels agents de couplage couplant un carbodiimide et un benzotriazole tels que HBTU et HATU (dans ce cas le cycle benzène est remplacé par un cycle pyridine) n'ont pas permis d'améliorer le rendement en produit **39**, bien qu'ils soient connus pour être plus réactifs que le couple DCC et HOBT (entrées 1, 2 et 3). Les agents de couplage-à base de phosphonium ont montré une efficacité comparable dans le cas du PyBop (entrée 5) avec un rendement de 55%. Dans le cas du Bop (entrée 4) un meilleur rendement de 68% a été obtenu.

Tableau 3 : Optimisation du couplage peptidique pour la synthèse de 39



Entrée	Agents de couplages utilisés (nombre d'équivalent)	Rendement isolé en produit 39
1	 DCC (1) HOBT (1)	58%
3	HBTU (1,1)	56%
2	HATU (1,1)	39%
4	BOP	68%



Le composé **39** a ensuite été engagé dans une réaction de réduction du groupement ester afin d'obtenir l'alcool correspondant. Par la suite, le groupement protecteur de l'adénine a été clivé en présence de méthylamine en solution dans le méthanol. Ainsi l'azanucléoside **40** a pu être isolé avec un rendement de 63% (Schéma 40).

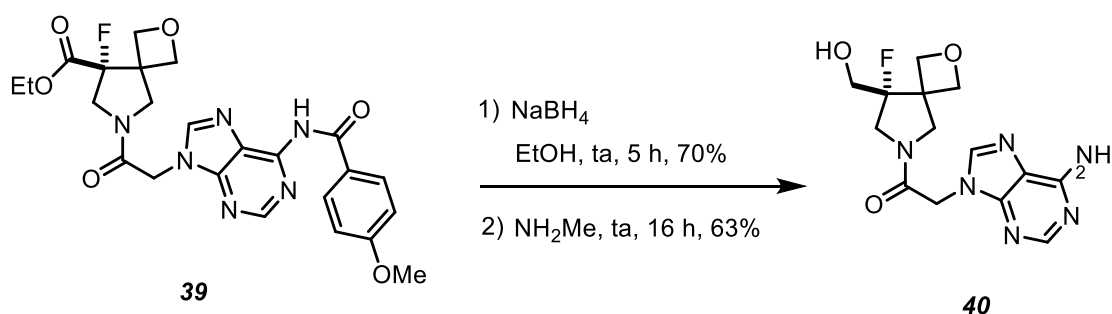


Schéma 40 : Synthèse de l'azanucléoside **40**

L'accès à des analogues spirocycliques des immucillines de Schramm est donc possible bien que limité en termes de rendement.

2. Immucillines difluorophosphonylées

Afin d'améliorer l'activité biologique des immucillines de Schramm, une seconde cible du projet fut la préparation d'un inhibiteur bisubstrat, comportant un analogue de phosphate. En 2007, le groupe de Schramm a publié la co-cristallisation de la PNP en présence d'immucilline et de phosphate.⁸⁰ Il en résulte qu'au sein de la PNP, le phosphate inorganique (H_3PO_4) interagit par liaison hydrogène (2.6 Å) avec l'alcool secondaire de l'immucilline (Figure 24).

⁸⁰ A. Rinaldo-Matthis, A. S. Murkin, U. A. Ramagopal, K. Clinch, S. P. H. Mee, G. B. Evans, P. C. Tyler, R. H. Furneaux, S. C. Almo, V. L. Schramm, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 842–844.

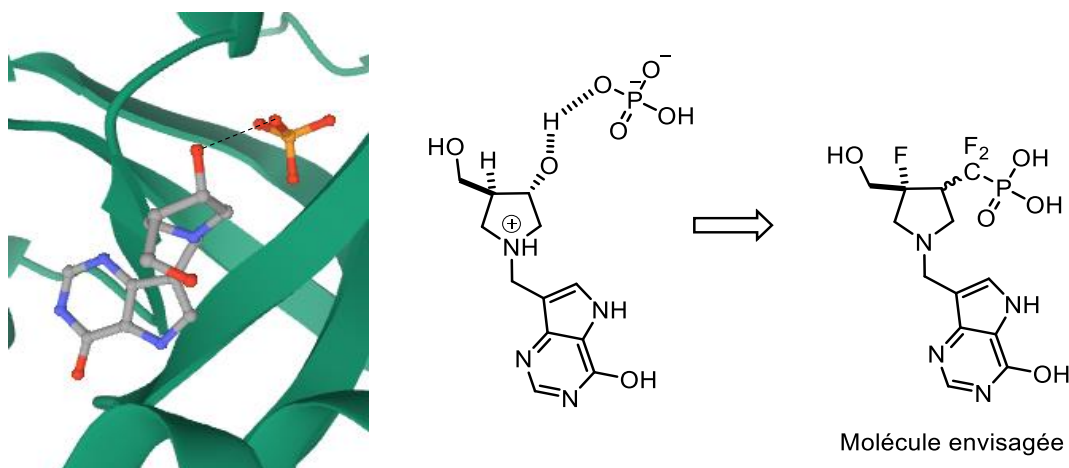


Figure 24 : Molécule difluorophosphonylée envisagée

Afin d'améliorer l'affinité de l'immucilline dans le site catalytique de la PNP, nous avons décidé de développer une immucilline fluorée comportant le groupement difluorométhylphosphonate (CF_2P), qui est connu comme étant un mime du groupement phosphate.⁸¹ Il est attendu que ce dernier occupe la place du phosphate inorganique du site enzymatique. A partir du composé **cis-26**, nous avons suivi la voie de synthèse suivante pour obtenir des azanucléosides difluorophosphonylés (Schéma 41).

⁸¹ M. Shevchuk, Q. Wang, R. Pajkert, J. Xu, H. Mei, G. Röschenthaler, J. Han, *Adv. Synth. Catal.* **2021**, 363, 2912–2968.

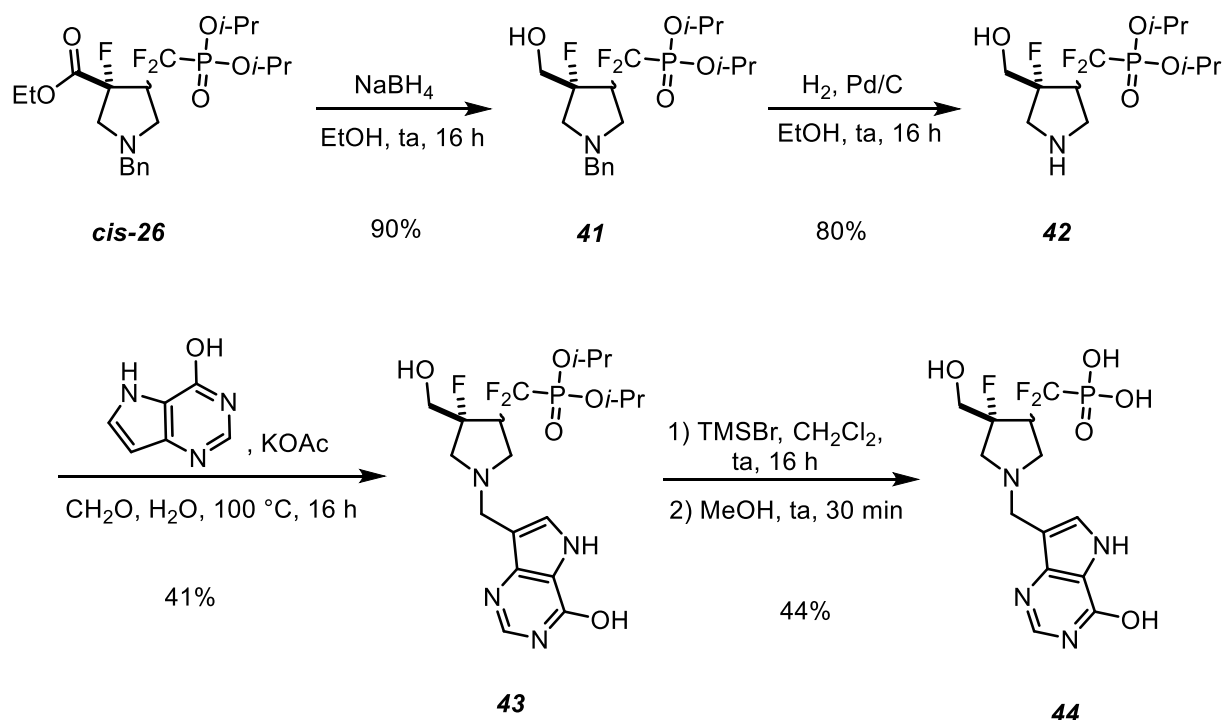


Schéma 41 : Accès aux immucillines difluorophosphonate 44

Le composé **cis-41** est obtenu avec de bons rendements après réduction de la fonction ester en alcool. Après une réaction de débenzylation donnant le composé **42**, la 9-déazahypoxanthine est introduite par réaction de Mannich avec un rendement modeste de 41% pour le phosphonate de diisopropyle **43**. L'acide phosphonique **44** a été isolé par réaction de désalkylation en présence de TMSBr, suivi d'un traitement au MeOH, avec un rendement de 44%.

On peut donc conclure que la molécule **44** a été synthétisée en peu d'étapes à partir de **26**. Comme pour la synthèse du composé **36**, cette stratégie souffre du faible rendement de la réaction de Mannich, limitant l'accès à d'autres azanucléosides de manière efficace, comme déjà reporté par le groupe de Schramm. Actuellement, l'évaluation de l'activité biologique de ces nouveaux analogues est toujours en cours.

3. 2'-N-homoazanucléosides

Afin de contourner le problème d'introduction de la base nucléique rencontré précédemment, nous avons envisagé d'exploiter notre brique moléculaire **4** pour la synthèse de 2'-N-homoazanucléosides. En effet, ces azanucléosides possèdent une structure particulière où la base nucléique est reliée à la pyrrolidine en position β de l'atome d'azote (Figure 25). Le groupe de Rejman travaille depuis longtemps sur la synthèse et sur les applications de tels

analogues de nucléosides.^{30-32,82} La position de la base nucléique induit une conformation bloquée de la pyrrolidine. Ces azanucléosides sont notamment étudiés comme agents antituberculeux.

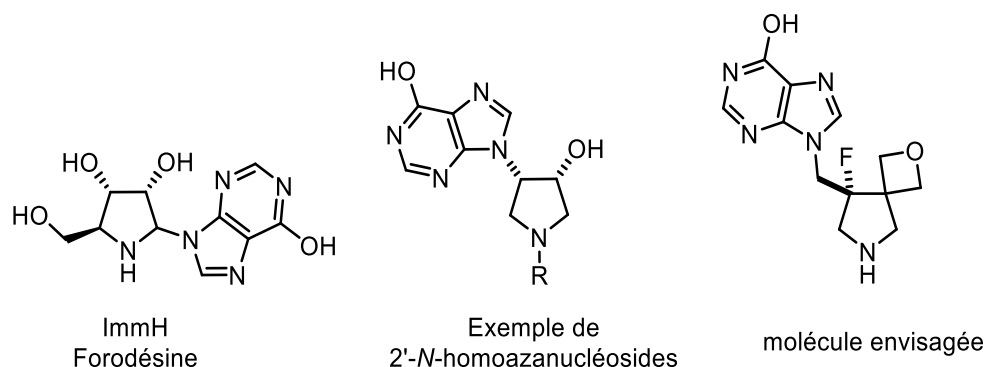


Figure 25 : Structure de 2'-N-homoazanucléosides

En se basant sur les travaux de Rejman dans ce domaine, nous avons envisagé la voie rétrosynthétique suivante pour obtenir des 2'-N-homoazanucléosides, à l'image de la molécule **50**, où la base nucléique serait introduite *via* une réaction de Mitsunobu ou une substitution nucléophile d'ordre 2 sur l'alcool primaire (Schéma 42).

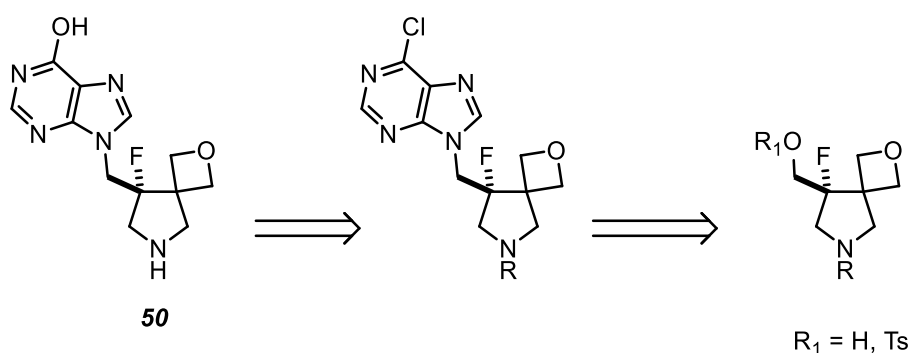


Schéma 42 : Rétrosynthèse envisagée pour la synthèse de 2'-N-homoazanucléosides

En suivant la littérature sur la synthèse de 2'-N-homoazanucléosides, la réactivité de la N-benzylpyrrolidine peut gêner la fonctionnalisation de l'alcool primaire du composé **34**.⁸² Il a donc été décidé de synthétiser la pyrrolidine **45**, où le groupement protecteur de l'amine est une fonction carbamate Cbz. Ce composé a été obtenu avec un bon rendement par réaction d'hydrogénéolyse du groupement benzyle du composé **34** puis un traitement au chlorure de benzoyle à 0 °C (Schéma 43).

⁸² J. Bouton, K. Van Hecke, S. Van Calenbergh, *Tetrahedron* **2017**, 73, 4307–4316.

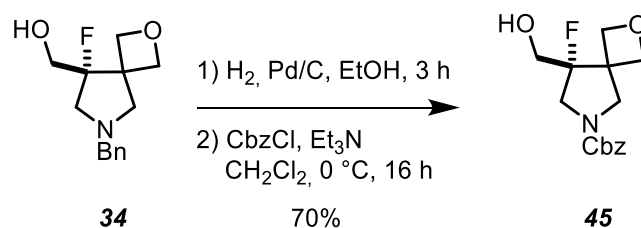


Schéma 43 : Synthèse du composé 45

L'alcool **45** a donc été engagé dans une réaction de Mitsunobu en présence de triphénylphosphine, de DIAD et de 6-chloropurine. Malheureusement, même après 2 jours de réactions (suivi par CCM), on observe une conversion de seulement 20% (déterminé dans le produit brut en RMN ^{19}F) et le produit désiré n'a pas pu être purifié correctement de l'oxyde de triphénylphosphine formé et du DIAD de départ (Schéma 44). Nous nous sommes donc tournés vers la substitution nucléophile afin d'introduire la base nucléique sur notre azasucrose.

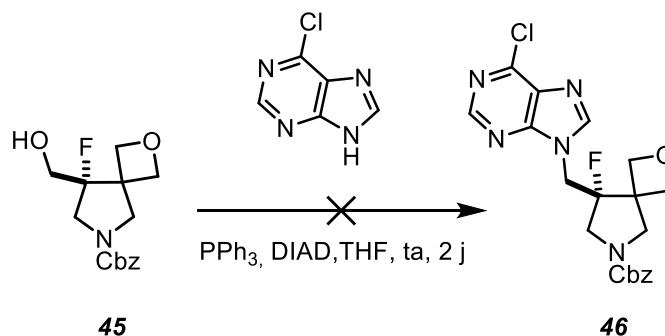


Schéma 44 : Réaction de Mitsunobu sur le composé 45

Dans un premier temps, le composé **45** a été mis en réaction avec le chlorure de *para*-toluènesulfonyle et de la triéthylamine dans le dichlorométhane. Ainsi le tosylate **47** a pu être isolé avec un rendement de 99%. Ensuite, ce tosylate a été introduit dans une solution de 6-chloropurine et de NaH dans le DMF et le milieu a été agité pendant 16 h. Aucun produit de substitution n'a été observé et le tosylate de départ a été récupéré intacte (Schéma 45). Deux autres essais à une température de 50 °C et 120 °C n'ont pas permis de former le produit désiré, seul le composé **47** de départ est observé.

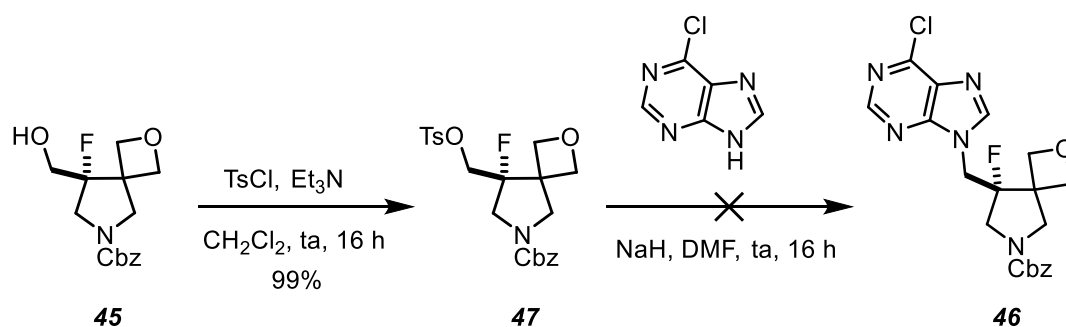


Schéma 45 : Réaction de S_N2 sur le tosylate 47

A la place du groupement tosylate, il a été envisagé d'utiliser le groupement mésylate, plus réactif et moins encombrant. L'introduction de ce groupement s'est réalisée dans les mêmes conditions que précédemment avec la triéthylamine dans le dichlorométhane. Dans ce cas, le mésylate obtenu **48** (en mélange avec 20% de produit chloré **49**) n'a pas été purifié sur colonne et directement introduit dans une solution de 6-chloropurine et de NaH dans le DMF et le milieu a été agité pendant 16 h. Aucun produit de substitution n'a été observé et le mélange de mésylate et de produit chloré de départ a été récupéré (Schéma 46). Nous pouvons en déduire que la 6-chloropurine n'est pas suffisamment nucléophile pour permettre la réaction de S_N2 , ou encore l'alcool primaire se trouve trop encombré.

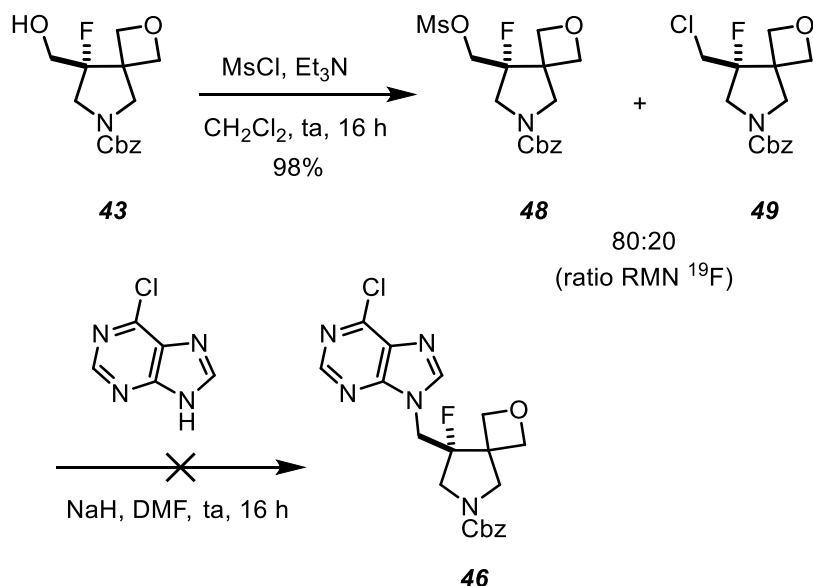


Schéma 46 : Réaction de S_N2 sur le mésylate 48

4. Conclusion de la partie III

Au cours de cette partie nous avons pu utiliser les pyrrolidines synthétisées précédemment afin d'entreprendre la synthèse d'azanucléosides fluorés. Nous nous sommes d'abord tournés vers la synthèse d'azanucléoside comportant un groupement oxétane comme analogue à l'immuciline F-DADMe de Schramm. Ensuite, nous avons synthétisé des azanucléosides possédant un motif difluorophosphonate. Bien que ces voies de synthèses aient permis l'obtention de ces azanucléosides, les rendements sont assez faibles à cause d'une introduction difficile de la base nucléique sur l'azasucre fluoré, mais demeurent comparables à ceux observés par le groupe de Schramm. Pour contourner ce problème, nous avons envisagé la synthèse d'analogues de 2'-*N*-homoazanucléosides. Malheureusement, cette voie ne s'est pas avérée concluante, réduisant les possibilités d'accès aux azanucléosides fluorés.

IV. Conclusion du chapitre I

Dans ce chapitre, nous avons montré, dans un premier temps, l'intérêt que peuvent avoir les pyrrolidines fluorées, particulièrement en chimie médicinale. Nous avons pu voir que cet hétérocycle azoté est omniprésent dans de nombreuses familles de médicaments. Il est également la base structurale des azanucléosides, des analogues plus résistants métaboliquement que les nucléosides naturels.

L'atome de fluor, possédant des caractéristiques intrinsèques, comme la plus forte électronégativité, peut-être (ainsi qu'un groupement fluoré) introduit sur un cycle pyrrolidine afin d'en modifier ses propriétés, comme par exemple sa lipophilie ou résistance métabolique. Nous avons pu remarquer que la synthèse de ces molécules était possible par réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire impliquant un ylure d'azométhine. Etant donné les limites de cette réaction lorsque des alcènes fluorés sont utilisés, nous avons mis au point une nouvelle méthode de génération d'ylure d'azométhine par voie photochimique en présence du photocatalyseur organique éosine Y.

Cette réaction a ensuite été appliquée à différents alcènes fluorés et divers dipolarophiles permettant l'accès à des nombreuses pyrrolidines. Le mécanisme de cette réaction a été discuté et des expériences ont été menées afin de proposer mécanisme.

Les pyrrolidines fluorées synthétisées ont ensuite été utilisées dans la synthèse d'azanucléosides. Bien que des azanucléosides aient été obtenus, leur accès est limité par l'étape d'introduction de la base nucléique, qui reste encore à solutionner.

Chapitre II

Influence de l'atome de fluor sur les réactions d'ouverture d'oxétanes spirocycliques

I. *Etat de l'art des réactions d'ouvertures de cycle oxétane*

Dans ce chapitre nous allons étudier l'ouverture sélective du cycle oxétane porté par des alcènes et des pyrrolidines fluorés. Dans un premier temps, nous allons donner un bref aperçu de la bibliographie concernant les réactions d'ouvertures d'oxétanes. A partir de nos substrats, il sera montré que cette réaction d'ouverture de cycle permet l'obtention de pyrrolidines hautement fonctionnalisées.

Le cycle oxétane a fait l'objet d'une attention particulière pour ses propriétés biologiques particulières, telle que la gêne stérique qu'il apporte à un médicament tout en augmentant son hydrosolubilité. Son incorporation dans les médicaments s'est largement répandue comme isotères de groupement *gem*-diméthyle, de cétone ou encore de morpholine, notamment dans le cas des oxétanes spirocycliques.^{78,79,83}

De plus, la tension de cycle du groupement oxétane a été déterminée à 106 kJ/mol, ce qui est très proche de la tension de cycle d'un époxyde. De ce fait, l'ouverture de ce cycle est envisageable par un nucléophile en présence d'acide de Lewis ou de Brønsted. Ce groupement prochirale est donc particulièrement étudié pour les réactions de désymétrisation énantiosélective, ou encore des réactions d'expansion de cycle.^{84,85}

Nous allons ici passer en revue les méthodes principales d'ouvertures de ce cycle à 4 chaînons.

Dans les années 1980, les groupes de Weber et Yamaguchi se sont intéressés à la réaction d'ouverture de l'oxétane et du 2-méthyloxétane en présence d'acide de Lewis, tels le $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$ et le Et_2AlCl , et de divers nucléophiles (Schéma 47).^{86,87,88} Dans le cas de l'ouverture de 2-méthyloxétane, un seul régioisomère est obtenu, reflétant le contrôle stérique de la réaction.

⁸³ E. M. Carreira, T. C. Fessard, *Chem. Rev.* **2014**, 114, 8257–8322.

⁸⁴ A. Sandvoß, J. M. Wiest, *Chem. Eur. J.* **2021**, 27, 5871–5879.

⁸⁵ J. S. Yadav, V. K. Singh, P. Srihari, *Org. Lett.* **2014**, 16, 836–839.

⁸⁶ J. C. Mullis, W. P. Weber, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 2873–2875.

⁸⁷ S. A. Carr, W. P. Weber, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 2782–2785.

⁸⁸ M. Yamaguchi, Y. Nobayashi, I. Hirao, *Tetrahedron Letters* **1983**, 24, 5121–5122.

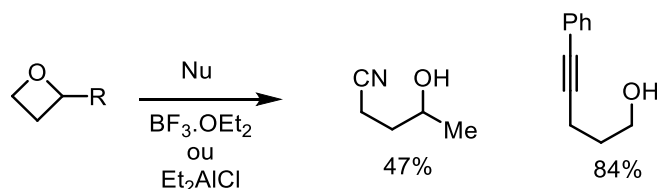


Schéma 47 : Exemples de structures atteignables par la réaction d'ouverture de cycle oxétane de Weber et Yamaguchi

A partir de cette méthode, l'ouverture énantiosélective de 3-phényloxétane s'est développée avec des composés anions comme nucléophiles, et des ligands chiraux associés à l'acide de Lewis $\text{BF}_3\text{-OBu}_2$. La réaction d'ouverture se trouve être très efficace, permettant d'obtenir les composés avec un rendement de 98% en produit d'ouverture et 47% d'excès énantiomérique (*ee*) (Schéma 48).^{89,90}

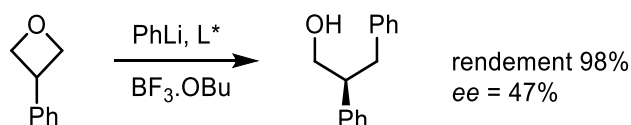


Schéma 48 : Réaction d'ouverture d'oxétane énantiosélective de Mizuno

Le groupe de Pineschi a ensuite reporté en 2008 une réaction d'ouverture d'oxétanes avec rétention de configuration. Nous sommes donc ici dans un cas d'une réaction régio- et stéréosélective rendue possible lors de l'utilisation de borates aromatiques (Schéma 49).⁹¹

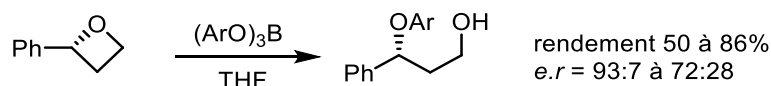


Schéma 49 : Réaction d'ouverture d'oxétane régio et stéréosélective de Pineschi

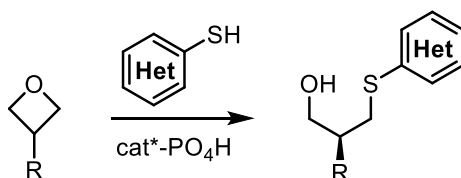
En 2013, le groupe de Sun a développé une méthode de réaction d'ouverture de cycle oxétane catalysée par des acides phosphoniques chiraux (Schéma 50).⁹² La formation de liaisons hydrogène entre le catalyseur et le substrat gouvernent la sélectivité de l'attaque nucléophile. La réaction est applicable à une large gamme d'oxétanes fonctionnalisés et à quelques nucléophiles mercapto-aromatiques. Les rendements et *ee* reportés sont tous entre 80 et 95%.

⁸⁹ M. Mizuno, M. Kanai, A. Iida, K. Tomioka, *Tetrahedron* **1997**, 53, 10699–10708.

⁹⁰ M. Mizuno, M. Kanai, A. Iida, K. Tomioka, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 2483–2484.

⁹¹ F. Bertolini, S. Crotti, V. D. Bussolo, F. Macchia, M. Pineschi, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 8998–9007.

⁹² Z. Wang, Z. Chen, J. Sun, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 6685–6688.



Exemples

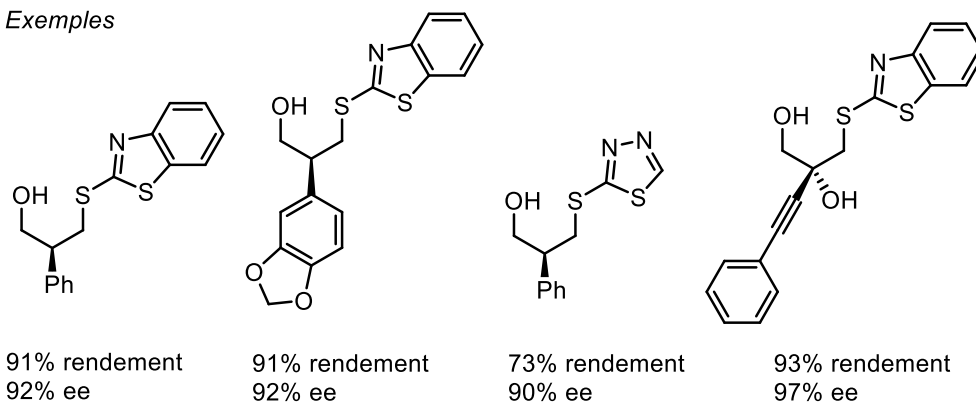


Schéma 50 : Réaction d'ouverture de cycle d'oxétane par des thiols aromatiques

Trois années plus tard, le même groupe a reporté une réaction similaire mais utilisant le $(\text{MeO})_3\text{SiCl}$ combiné à un catalyseur acide phosphonique et du tamis moléculaire pour piéger l'excès d'HCl formé. Avec cette méthode, de nombreux dérivés chlorés ont été obtenus avec des rendements et *ee* élevés (Schéma 51). Ces dérivés ont également pu être engagés dans des réactions de substitutions, permettant l'accès à diverses molécules d'intérêt enrichies énantiomériquement.⁹³

⁹³ W. Yang, Z. Wang, J. Sun, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 6954–6958.

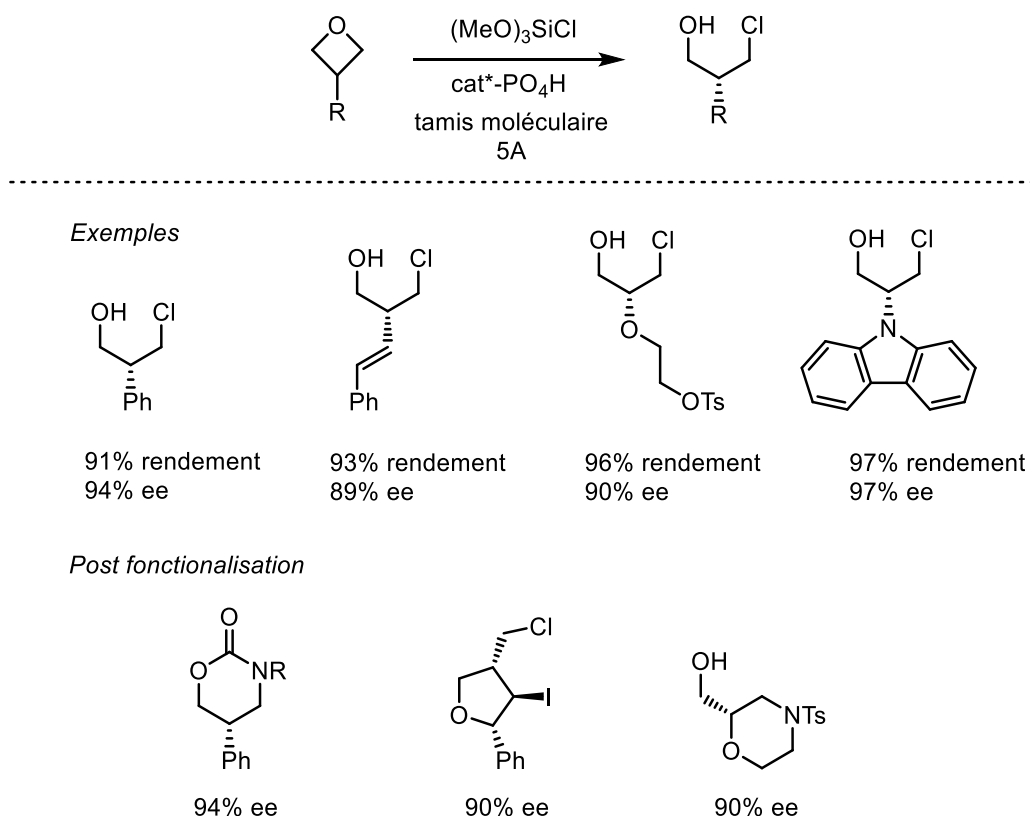


Schéma 51 : Ouverture de cycle oxétane énantiosélective donnant l'accès à des dérivés chlorés

Comme nous venons de le voir, les réactions d'ouverture d'oxétanes ont été explorées de manière à permettre l'obtention de molécules énantiomériquement enrichies, avec des structures assez variées. L'utilisation de catalyseurs et ligands chiraux s'est largement répandue, bien que peu de résultats soient finalement reportés dans la bibliographie. Il est à noter qu'aucun travail n'a été reporté à ce jour sur les réactions d'ouverture de cycle oxétane sur des « scaffolds » fluorés de type alcènes ou pyrrolidines. C'est donc une voie que nous avons exploré dans la suite de ce travail de thèse, ayant à disposition les pyrrolidines et alcènes afin de déterminer l'influence de la présence d'un atome de fluor sur la sélectivité de l'ouverture d'un tel cycle tendu. L'objectif principal étant d'accéder à des alcènes tétrasubstitués difficiles d'accès et à des pyrrolidines comportant des centres quaternaires de configurations relatives contrôlées. Ces deux types de briques moléculaires pourraient trouver de nombreuses applications dans divers domaines.

a. Réaction d'ouverture de cycle d'oxétanyl fluoroalkylidènes

Les fluoroalcènes sont des molécules d'intérêts dans le domaine des matériaux ainsi que la chimie médicinale. En effet, dans ce dernier domaine, il a été montré que le motif fluoroalcène est un bio-isostère de la fonction amide, particulièrement dans le cas de liaison peptidique. De

ce fait, son incorporation dans principes actifs a été réalisé durant ces dernières années.⁹⁴ De plus, les fluoroalcènes ont récemment été étudiés par le groupe de Choi ainsi que par notre groupe pour préparer des analogues acycliques de nucléosides.⁹⁵

Dans la synthèse d'alcènes monofluorés, des réactions d'oléfination, d'élimination, ou encore de défluoration ont été explorées, permettant l'accès à de telles molécules avec des rendements très satisfaisants. Cependant, nous observons, dans le cas des alcènes monofluorés tétrasubstitués, des limitations sur la sélectivité de la géométrie de l'alcène obtenu.⁹⁶ Une méthode de formation d'un alcène fluoré tétrasubstitué possédant un motif diol a été développée par notre groupe en 2013 par réaction de Julia modifiée menant à la formation d'un alcène cyclohexylidène.⁹⁷ La déprotection de ce groupement a permis la formation du diol allylique fluoré correspondant avec un rendement satisfaisant. Cependant cette stratégie ne permet pas d'envisager la formation d'alcène possédant quatre substituants différents. En effet, les deux alcools présents sur la molécule sont difficilement discriminables (Schéma 52).

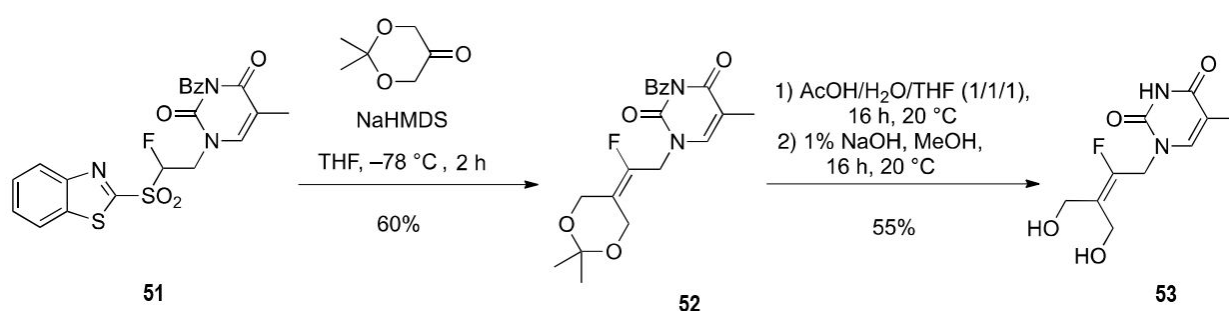


Schéma 52 : Synthèse d'alcène fluoré tétrasubstitué par réaction de Julia modifiée

Une voie d'accès à ces composés serait possible par une réaction de désymétrisation par l'ouverture sélective d'un cycle oxétane. Une telle méthode a été explorée par notre groupe, où la réaction d'ouverture d'oxétane a été appliquée sur des oxétanyl fluoroalkylidènes afin d'obtenir des alcènes fluorés tétrasubstitués.⁹⁸

En présence d'un acide de Lewis ou de Brönsted et d'une espèce nucléophile, nous avons envisagé l'ouverture de ce cycle afin d'obtenir des alcènes tétrasubstitués (Schéma 53). Il était

⁹⁴ H. Yanai, T. Taguchi, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2011, 5939–5954.

⁹⁵ M.-H. Choi, H.-D. Kim, *Arch. Pharm. Res.* **1997**, 20, 501–506.

⁹⁶ G. Landelle, M. Bergeron, M.-O. Turcotte-Savard, J.-F. Paquin, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 2867.

⁹⁷ A. Prunier, C. Calata, J. Legros, J. Maddaluno, E. Pfund, T. Lequeux, *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 8083–8097.

⁹⁸ C. Q. Fontenelle, T. Thierry, R. Laporte, E. Pfund, T. Lequeux, *Beilstein Journal of Organic Chemistry* **2020**, 16, 1936–1946.

espéré ici que la présence de l'atome de fluor puisse influencer la sélectivité de cette réaction d'ouverture.

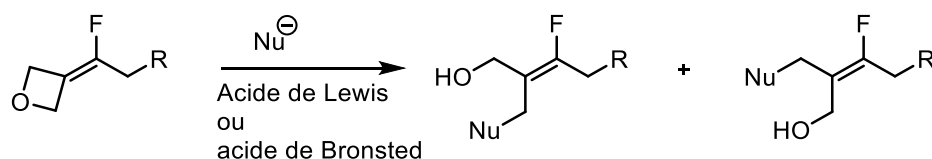


Schéma 53 : Réaction d'ouverture de cycle envisagée

Il a été montré au laboratoire par Romain Laporte lors de sa thèse (2018) que l'ouverture de l'alcène **54** en présence d'HBr, conduit au composé bromé **55** (Schéma 54). Le composé est obtenu sous forme d'un mélange *E-55* et *Z-55*. Néanmoins il a été déterminé que le produit majoritaire présent à 89% est l'alcène *E*, l'alcène *Z* représentant 11%. Ce résultat inattendu montre que l'ouverture de cycle se produit majoritairement du côté le plus encombré, et à l'opposé de l'atome de fluor. Une hypothèse serait que la présence de l'atome de fluor induise une répulsion électronique avec l'ion bromure, favorisant l'attaque du côté opposé. Le rendement en produit isolé de **55** est de 94%.

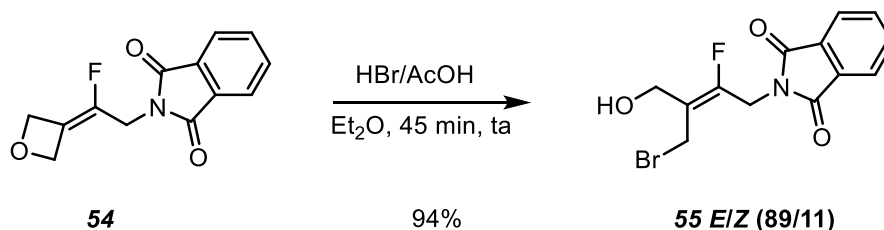


Schéma 54 : Réaction d'ouverture d'oxétane sur le dérivé phthalimide 54

Ce dérivé **55** a été mis en présence de différents nucléophiles (Schéma 55). Nous avons pu ainsi accéder à de nombreux alcènes tétrasubstitués comportant des fonctions variées.

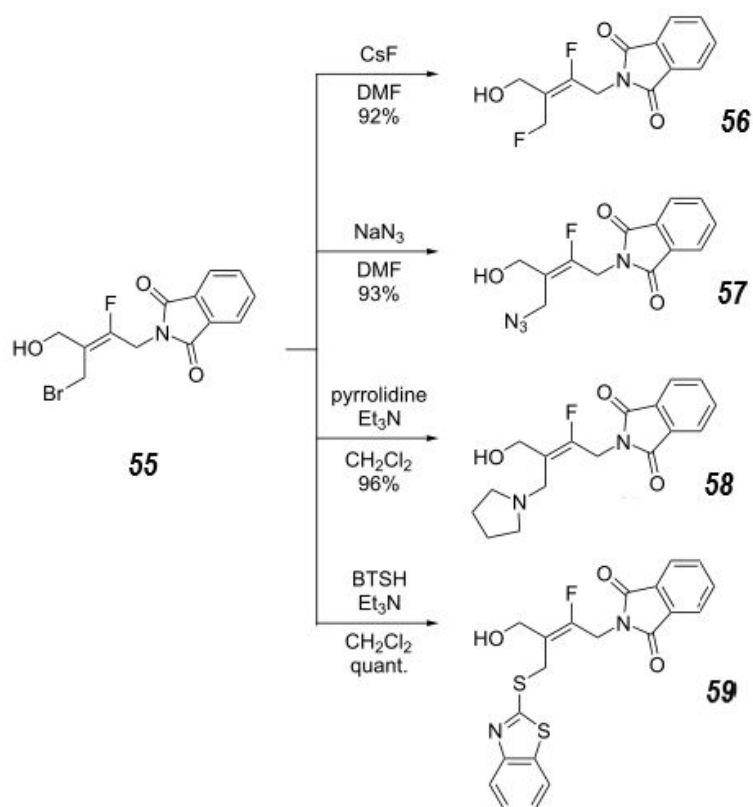


Schéma 55 : Fonctionnalisation de l'alcène fluoré *E*-48 par réaction de substitution nucléophile

Nous avons donc montré que le groupement oxétane d'un fluoroalcène peut être engagé dans une réaction d'ouverture de cycle sélective, permettant l'obtention d'un fluoroalcène tétrasubstitué de géométrie contrôlée *E*. Nous supposons que l'atome de fluor est impliqué dans la sélectivité observée, puisque des résultats opposés ont été observés avec les dérivés non fluorés. Devant ce résultat inattendu, nous avons voulu savoir si cette réaction d'ouverture de cycle sélective pouvait être générale et applicable aux spirocycles fluorés.

II. Etude de la réaction d'ouverture de cycle d'oxétane sur les composés spirocycliques

1. Contexte

Dans cette présente partie, nous allons étudier la réaction d'ouverture de cycle oxétane à partir de la pyrrolidine **4**. En effet l'ouverture de ce groupement oxétane permettrait, si elle est sélective, d'obtenir une pyrrolidine tétrasubstituée avec deux centres quaternaires de configurations relatives contrôlées.

De telles pyrrolidines pourraient être des briques moléculaires fluorés d'intérêt pour accéder à des azanucléosides, ou encore à des analogues de sphingolipides pyrrolidiniques. En effet, des pyrrolidines ont récemment été utilisées comme analogue du FTY720 (Fingolimod), un médicament prescrit dans le traitement de la sclérose en plaque et qui possède également une activité anticancéreuse. Dans ce cas, le passage du FTY720 à un squelette pyrrolidine a permis d'augmenter l'efficacité anticancéreuse tout en réduisant sa toxicité. Ces composés, analogues de sphingolipides, font l'objet d'études de pharmacocinétiques et dynamiques comme potentiel agents anticancéreux (Figure 26).^{99,100}

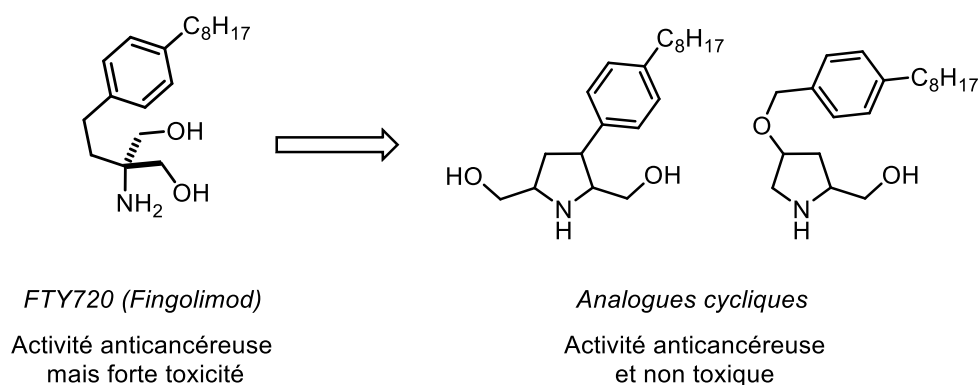


Figure 26 : Analogues cycliques du FTY720

⁹⁹ B. Chen, S. G. Roy, R. J. McMonigle, A. Keebaugh, A. N. McCracken, E. Selwan, R. Fransson, D. Fallegger, A. Huwiler, M. T. Kleinman, A. L. Edinger, S. Hanessian, *ACS Chem. Biol.* **2016**, 11, 409–414.

¹⁰⁰ J.-B. Garsi, V. Vece, L. Sernissi, C. Auger-Morin, S. Hanessian, A. N. McCracken, E. Selwan, C. Ramirez, A. Dahal, N. B. Romdhane, B. T. Finicle, A. L. Edinger, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2019**, 29, 2681–2685.

2. Réaction sur les composés spirocycliques

Réaction envisagée

A partir de la pyrrolidine fluoré **4**, nous envisageons d'étudier la réaction d'ouverture d'oxétane, afin de déterminer si la présence de l'atome de fluor influe sur l'ouverture du cycle comme cela est observé avec les alcènes. Cette réaction pourrait nous permettre de contrôler la configuration relative du centre quaternaire formé. (Figure 27).

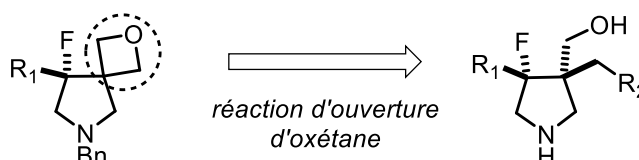


Figure 27 : Réaction d'ouverture envisagée sur les dérivés spirocyclique

Avant de tester la réaction nous avons réalisé la cristallisation d'un de nos dérivés spirocycliques de manière à observer l'orientation relative de l'atome de fluor par rapport aux deux méthylènes du cycle oxétane (Figure 28). Comme nous pouvons le constater, l'atome de fluor pointe vers un seul des deux méthylènes du cycle oxétane en position éclipsée, comme c'est aussi le cas pour les oxétanyl fluoroalkylidènes. On peut donc espérer aussi un effet « fluor » qui permettrait de contrôler l'ouverture de cycle dans le cas des pyrrolidines spirocycliques.

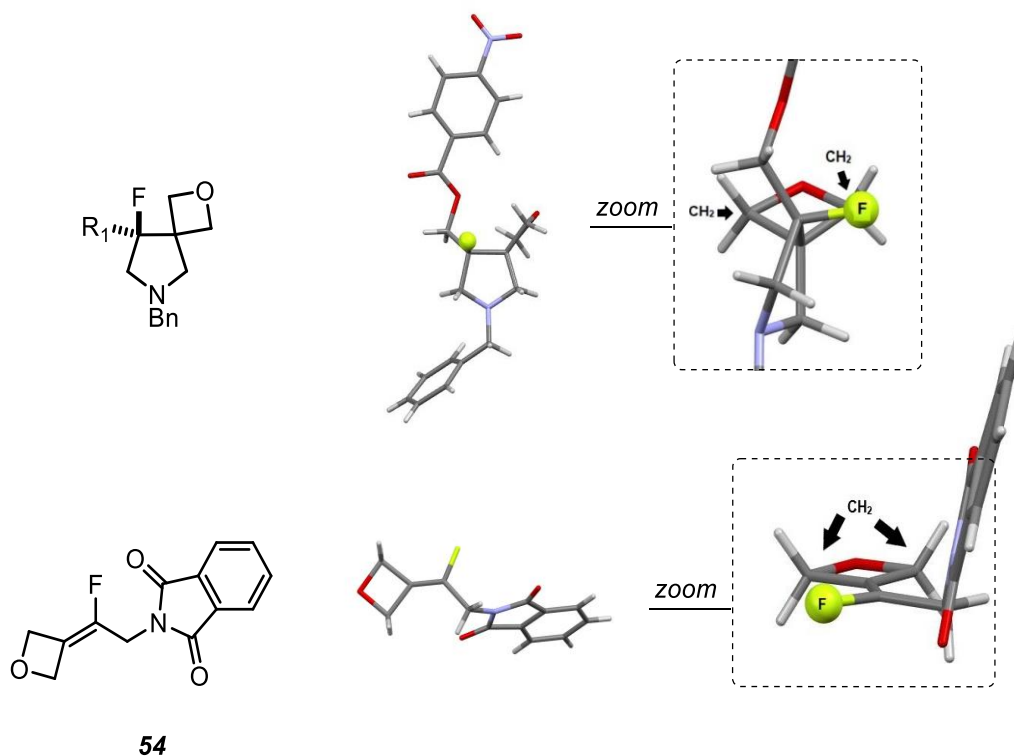


Figure 28 : Comparaison entre un fluoroalkylidène-oxétane et un spirocyclique

Nous avons, dans un premier temps, testé les conditions initiales utilisées pour les alcènes sur notre pyrrolidines **4**, à savoir l'ouverture en présence d'HBr/AcOH. S'appuyant sur la bibliographie, nous avons également envisagé l'utilisation de l'acide de Lewis $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$ et du bromure de tétrabutyle ammonium comme source nucléophile.¹⁰¹

Premiers essais et optimisation des conditions de réactions

Par analogie aux travaux réalisés sur les alcènes fluorés, l'ouverture du groupement oxétane a été entrepris en utilisant l'acide bromhydrique en solution dans l'acide acétique (Schéma 56A). Après une heure de réaction, trois produits sont observés. Le produit majoritaire a été identifié comme étant le produit **trans-60** (85% dans le brut), issu de l'ouverture par le côté opposé au fluor. Il a cependant été isolé avec un rendement moyen de 54%. Les deux autres produits ont été identifiés comme étant les produits **cis-60** et **61** issus de l'ouverture du côté du fluor puis de la transestérification de **cis-60** en **61**, probablement initiée par le caractère acide du milieu réactionnel. Ces produits sont présents dans une proportion de 85 :15 dans le brut réactionnel. La méthode alternative utilisant le $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$ et le bromure de

¹⁰¹ A. R. White, R. A. Kozlowski, S. Tsai, C. D. Vanderwal, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 10525–10529.

tétrabutylammonium (TBAB) à la place de l'acide bromhydrique s'est révélée tout aussi sélective avec un meilleur rendement isolé en produit **trans-60** (Schéma 56B).

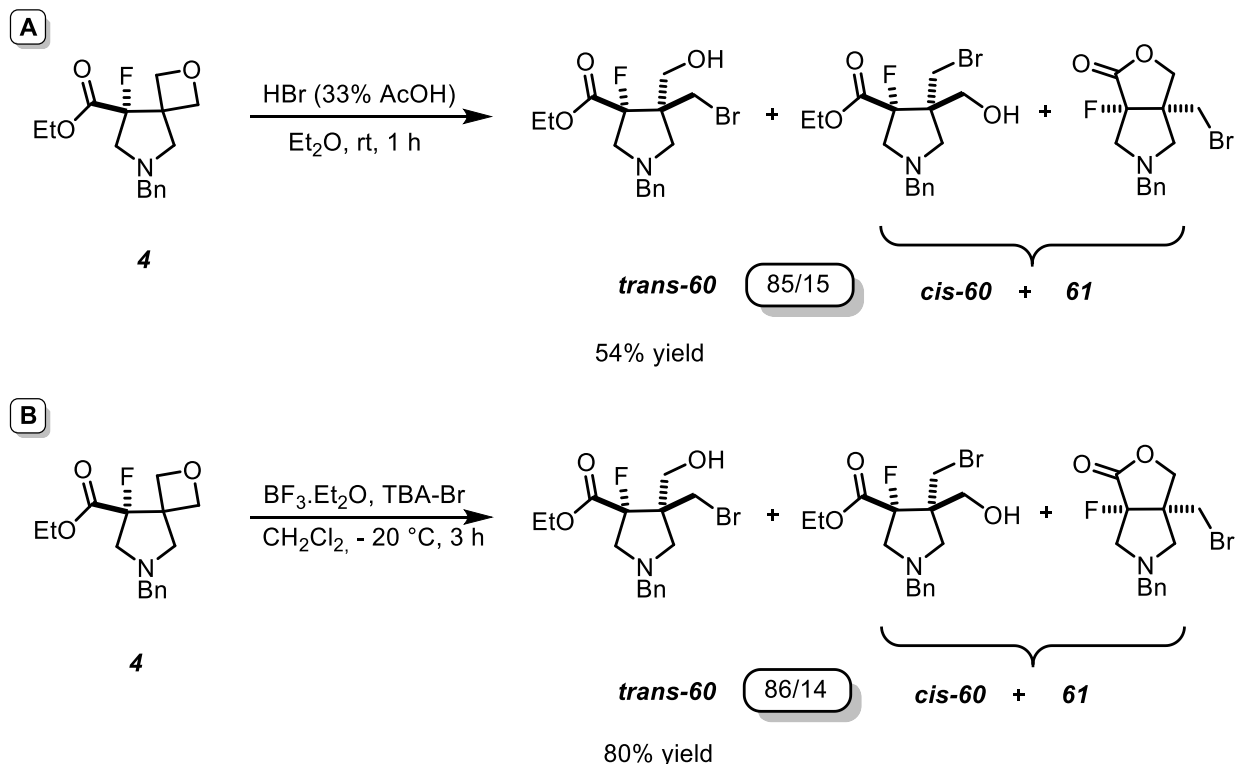


Schéma 56 : Premiers essais d'ouverture du groupement oxétane sur le composé 4

La configuration relative des centres stéréogéniques supposée *trans* du composé **trans-60** a pu être déterminée par RMN 2D HOESY entre le ¹⁹F et le ¹H (Figure 29). On peut observer que l'atome de fluor corrèle avec les atomes d'hydrogène du méthylène portant la fonction alcool, ce qui confirme une configuration relative *trans*.

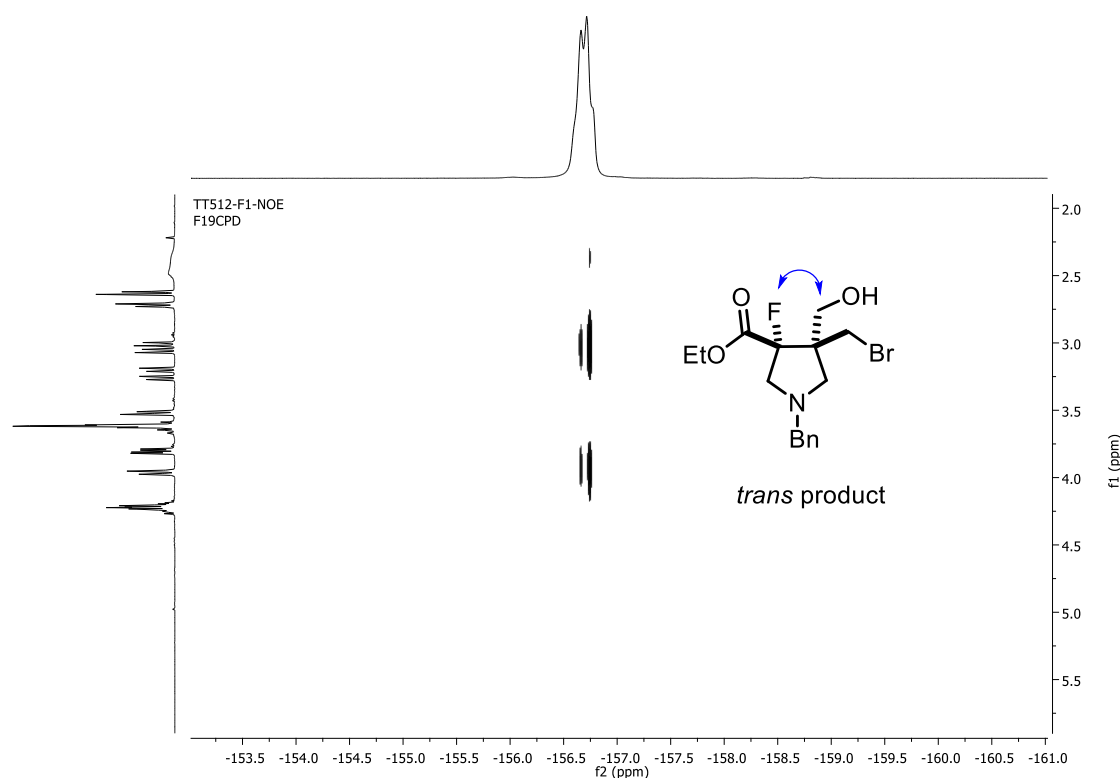
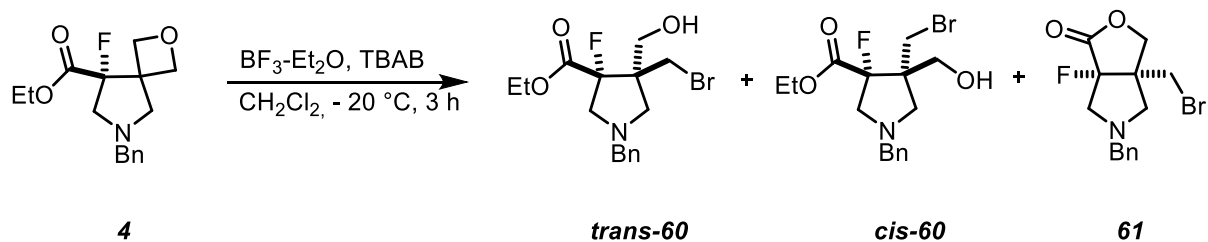


Figure 29 : 2D ^1H - ^{19}F HOESY pour le composé **60. Axe horizontal : ^{19}F ; axe vertical : ^1H .**

Nous avons ensuite tenté d'optimiser le rendement et la sélectivité de la réaction (Tableau 4). En premier lieu, l'influence du solvant a été étudiée. La sélectivité est légèrement meilleure lorsque la réaction est réalisée dans le THF (trans:cis = 94:6), cependant le rendement en produit isolé **trans-60** diminue à 61% (entrée 2). Si l'acétonitrile ne semble pas perturber la réaction (entrée 3), le diméthylformamide utilisé comme solvant ne permet que la formation partielle du produit **60** (46% de produit de départ **4** encore visible dans le brut, entrée 4). Lorsque la réaction est réalisée à température ambiante, la sélectivité est moins bonne et une quantité plus importante (10%) du composé **61** est observée (entrée 5). L'utilisation de l'acide camphorsulfonique à la place du $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$ ne permet pas de réaliser la réaction d'ouverture et le réactif initial est retrouvé dans le brut réactionnel (entrée 6). Enfin, en l'absence de $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$ ou de TBAB, la réaction n'a pas lieu (entrée 7 et 8). Les conditions standards (entrée 1) sont donc les conditions les plus efficaces pour cette réaction d'ouverture d'oxétane.

Tableau 4 : Optimisation de la réaction d'ouverture d'oxétane sur le composé 4



Entrée	Modification des conditions standards	Conversion RMN produit <i>trans</i> -60 (rendement isolé)	Conversion RMN produit <i>cis</i> -60 (rendement isolé)	Conversion RMN produit 61 (rendement isolé)	Ratio <i>trans</i> : <i>cis</i>
1	Conditions standards	86% (80%)	5%	9%	86/14
2	Réaction dans le THF	94% (61%)	3%	3%	94/6
3	Réaction dans le CH ₃ CN	86%	2%	12%	86/14
4	Réaction dans le DMF	52%	0%	4%	nd
5	Réaction dans ta	80%	10%	10%	80/20
6	CSA à la place de BF ₃ -OEt ₂	-	-	-	-
7	Pas de TBAB	-	-	-	-
8	Pas de BF ₃ -OEt ₂	-	-	-	-

Influence des groupements fonctionnels sur la réaction d'ouverture

Afin de confirmer et généraliser cette sélectivité remarquable, la réaction d'ouverture de cycle a été appliquée à l'alcool **34** (obtenu dans la partie précédente). Cependant, c'est le composé

62 qui a été obtenu avec un rendement de 91% (Schéma 57). Nous n'observons donc pas de réaction d'ouverture par l'ion bromure mais plutôt par l'alcool primaire. Sous l'effet de l'acide de Lewis, la réaction d'ouverture d'oxétane intramoléculaire par cet alcool s'est donc révélée plus rapide malgré l'excès de 2,5 équivalents d'ion bromure dans le milieu réactionnel. Ce type de composés bicycliques a été récemment mentionné dans la bibliographie comme nouveau scaffolds 3D.⁵²

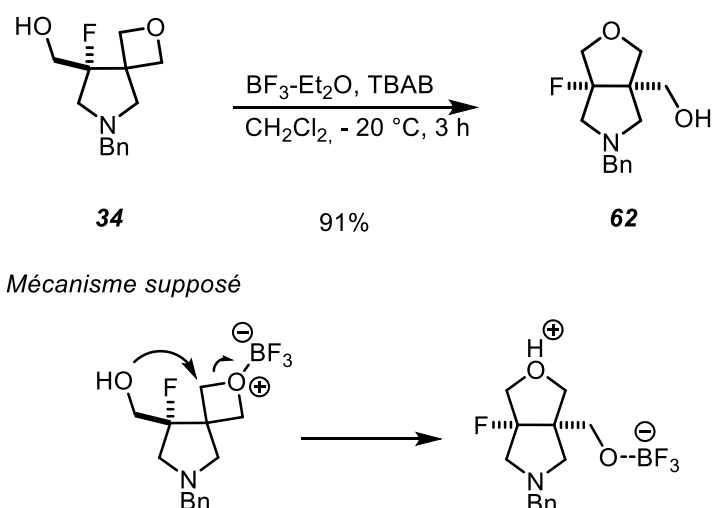


Schéma 57 : Réaction d'ouverture d'oxétane sur le composé 34

Pour éviter cette réaction compétitive, le groupe hydroxyle de la molécule **34** a été protégé sous forme d'ester et sous forme d'éther silylé (Schéma 58). L'alcool a été mis en réaction avec le chlorure de *p*-nitrobenzoyle afin d'obtenir le composé **63** avec un rendement de 99%. Le groupement protecteur d'alcool SiMe₃ (TMS), bien connu pour être facilement acido labile a été introduit sur le composé **34** en présence de triéthylamine, et le composé **64** a ainsi pu être isolé avec un rendement de 99%. Nous avons également envisagé d'utiliser le composé **44**, où l'alcool est sous forme de tosylate. Les cristaux obtenus ont permis d'obtenir une analyse par diffraction de manière à observer l'orientation relative de l'atome de fluor par rapport aux deux méthylènes du cycle oxétane, comme énoncé précédemment.

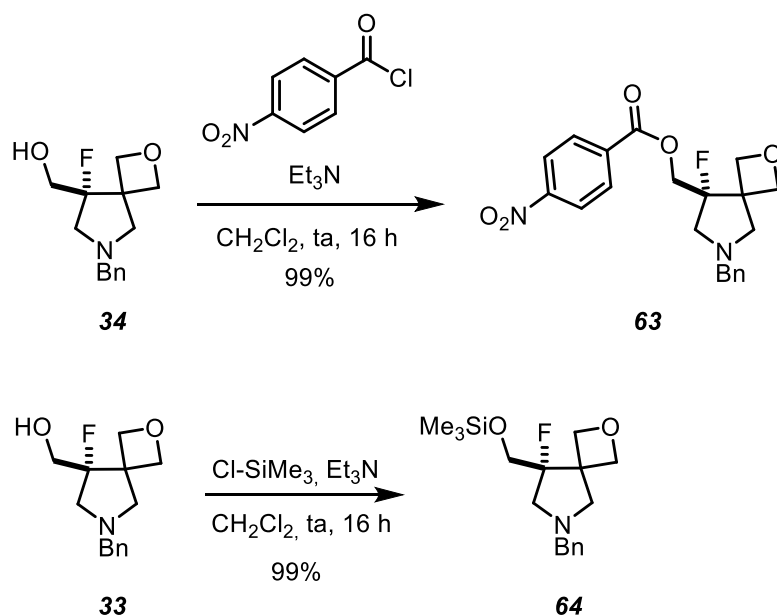


Schéma 58 : Protection de l'alcool 34

La réaction d'ouverture de cycle a ensuite été tentée sur les molécules **44** et **63** (Schéma 59). Dans les deux cas, l'ouverture est, à nouveau, très sélective en faveur du composé *trans*. Le composé **65** a été obtenu avec un rendement de 82% et un ratio de 94/6 en faveur du composé *trans*. Il est à noter que le groupement tosylate supporte le milieu acide et nucléophile de cette réaction. En effet, aucun produit bromé de substitution n'est observé. La configuration *trans* a été déterminée par une expérience 1D NOESY après la transformation de l'alcool **65** en ester **66**. Dans le cas du dérivé *p*-nitrobenzoylé **63**, le composé d'ouverture **67** est obtenu avec un excellent rendement de 90% et seul le composé *trans* est observé. A nouveau une expérience 2D HOESY $^{19}\text{F}/^1\text{H}$ a permis de confirmer la configuration relative des centres stéréogéniques.

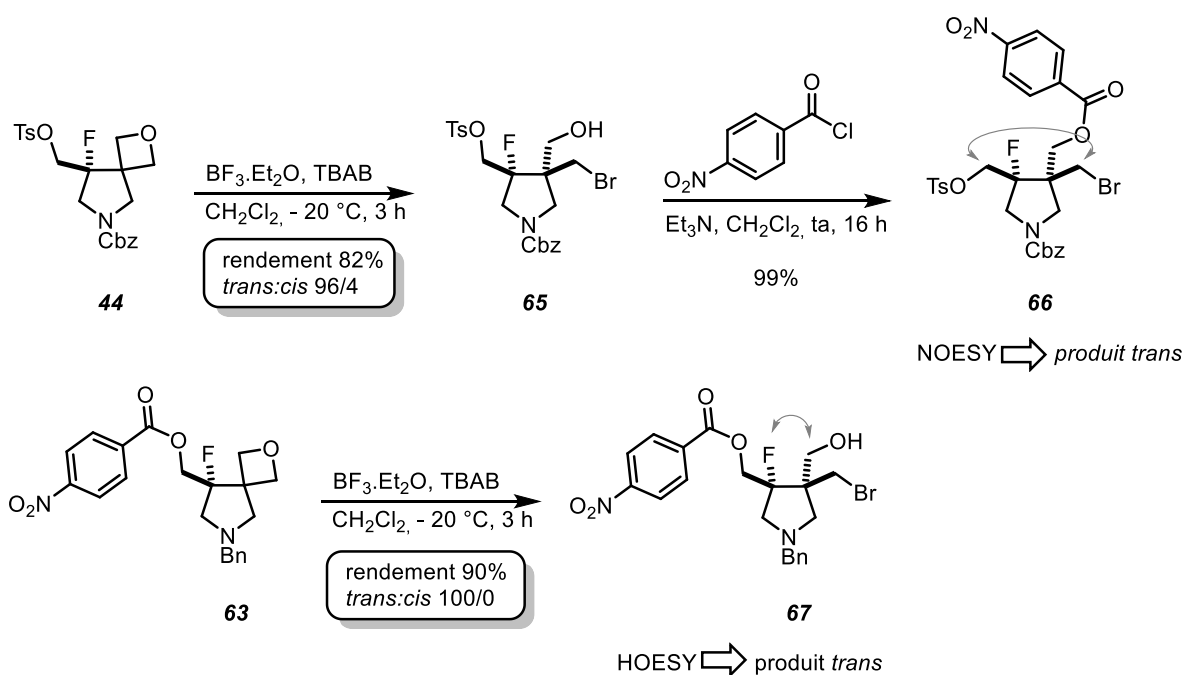


Schéma 59 : Réaction d'ouverture de cycle sur les composés 44 et 63

La réaction d'ouverture de cycle a été réalisée dans les mêmes conditions (BF_3/TBAB) sur le composé silylé **64** et a conduit dans ce cas à un mélange de deux composés : le diol **68** et le composé bicyclique **62** (Schéma 60). Le rendement en diol **68** est estimé à 60%. Le mélange rendant difficile la détermination de la sélectivité de la réaction, les produits **68** et **62** ont été transformés en ester de *p*-nitrobenzoate **69** et **70**. Seul le composé **69** a pu être isolé et la structure RX a pu être élucidée. Cependant, le diastéréoisomère majoritaire du composé **70** a pu être déterminé par RMN ^1H et ^{19}F par comparaison des données obtenues par double estérification de **68** et par mono estérification de **67** (dont la diastéréoisomérisie a été déterminé par HOESY précédemment). Ceci confirme à nouveau l'effet de l'atome de fluor sur la sélectivité de l'ouverture du cycle, et cela malgré la présence de groupements encombrants, l'attaque du nucléophile a toujours lieu du côté opposé à l'atome de fluor, et cela indépendamment de la taille du groupe porté par l'hydroxyle.

d'oxétanone nous a permis d'isoler le composé **71** avec un rendement de 96%. Ensuite la réaction de cycloaddition que nous avons développée dans la partie précédente a permis l'accès à la pyrrolidine **72**. Nous avons enfin mis en réaction ce composé dans les conditions optimisées de réaction d'ouverture d'oxétane. Au bout de 3 heures de réaction, 50% de réactif étaient présents. La même réaction a donc été réalisée avec un temps de réaction prolongé jusqu'à 16 h. Ainsi nous avons pu observer la formation minoritaire du composé **73** (24% de rendement) et du produit majoritaire **74** (48% de rendement), ce dernier probablement issu de l'ouverture du cycle oxétane par attaque du bromure du côté de l'atome d'hydrogène suivi d'une réaction de transestérification (Schéma 61B). Ce résultat préliminaire confirmerait bien une différence importante avec la série fluorée, où la présence du fluor semble bien gouverner la sélectivité de la réaction. D'autres exemples devraient permettre de confirmer cette première observation.

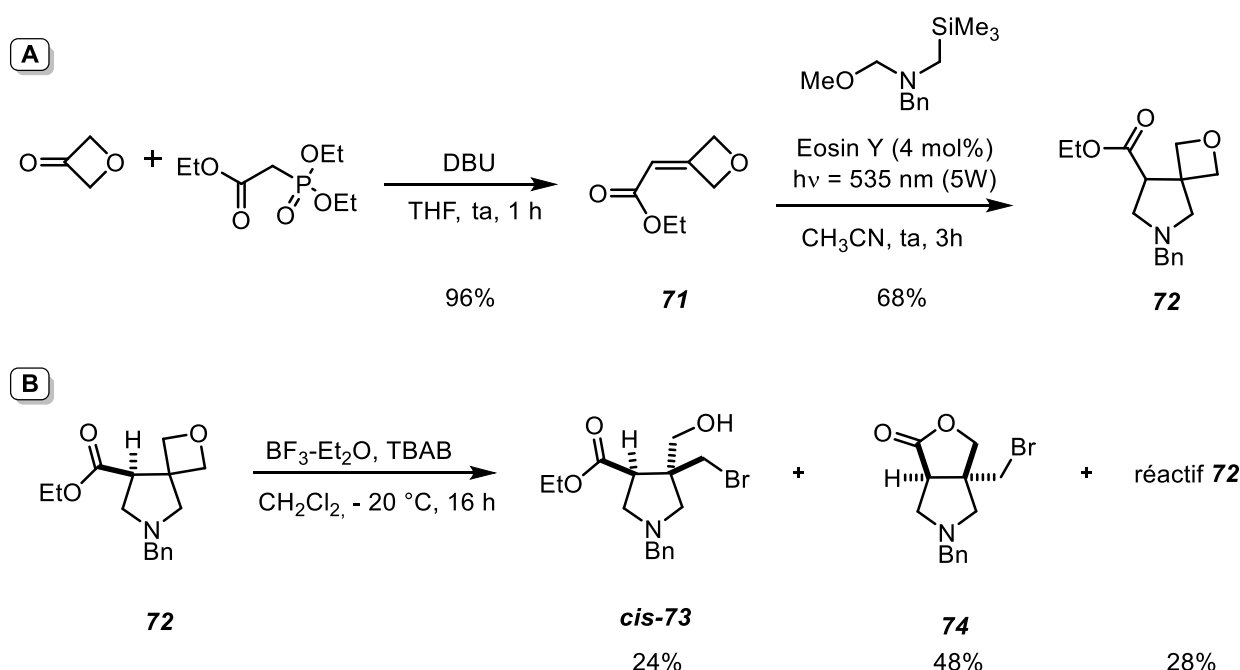


Schéma 61 : Synthèse du dérivé **72** et évaluation de la sélectivité lors de la réaction d'ouverture de cycle

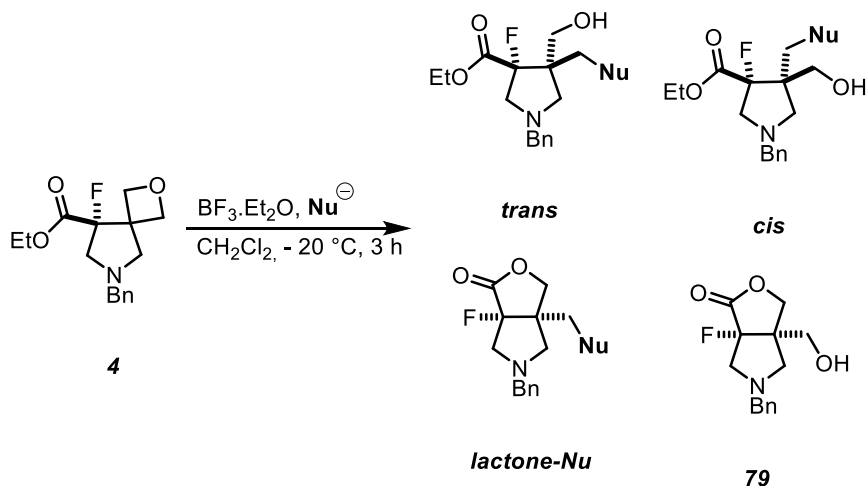
Etendue des nucléophiles dans la réaction d'ouverture d'oxétanes spirocycliques fluorés

Nous avons étudié la réaction d'ouverture de cycle avec d'autres nucléophiles à partir la pyrrolidine ester **4**, facile d'accès (Tableau 5). Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés aux sels de tétrabutylammonium, ayant l'avantage d'être bon marché et solubles dans les solvants organiques. Le chlorure de tétrabutylammonium (TBAC) a permis la formation du dérivé chloré **75** avec un très bon rendement de 79%. L'étude RMN de ce composé étant difficile, nous avons réalisé une transformation du groupement alcool de **75** en ester de nitrobenzoate **76**. Avec des expériences de NOE sur ce composé, une meilleure

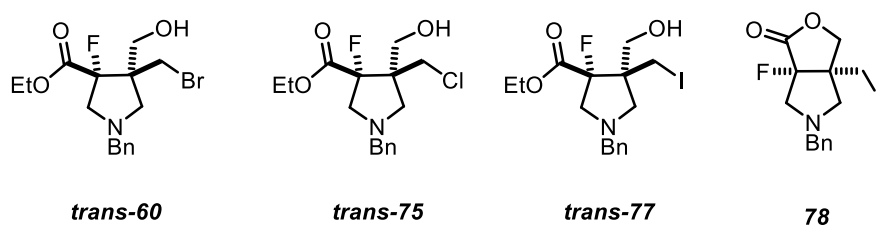
sélectivité *trans* que lorsque la réaction est réalisée avec la TBAB est observée (94:6 *trans:cis* contre 86:14), pouvant s'expliquer par une répulsion électronique plus forte entre l'atome de fluor et celui du chlore (entrée 1 et 2). Cette hypothèse peut être renforcée par le résultat observé lors de l'ouverture de cycle par l'iodure de tétrabutylammonium (TBAI), formant le composé **77**, montrant une moins bonne sélectivité *trans:cis* de 77:23 (entrée 3). Dans ce dernier cas, le produit secondaire **78** a pu être isolé et caractérisé, confirmant la structure bicyclique, ainsi que la présence de l'atome d'iode du même côté que l'atome du fluor. Il serait donc formé en deux temps par réaction d'ouverture puis transestérification.

La réaction d'ouverture du cycle oxétane n'est pas observée en présence de TBAF ainsi que les sels dérivés d'acétate et d'azoture. Dans ces trois cas, seul le réactif **4** est observé dans le brut réactionnel, limitant la fonctionnalisation par les sels de tétrabutylammonium aux halogénures, excepté les fluorures (entrée 4, 5, 6). L'utilisation de bromure de potassium KBr a conduit à un mélange de produit d'ouverture **60** et du produit **79** probablement formé par ouverture du cycle oxétane par la fonction ester, l'ion bromure induisant probablement une réaction de désalkylation (entrée 7). En présence de TBA-OTf, une faible quantité du produit **79** est observée, le réactif étant largement majoritaire (entrée 8). Nous avons essayé de former *in situ* le TBAB à partir de TBA-OTf et d'un large excès de KBr, dans l'objectif d'utiliser d'autres nucléophiles par la suite. Cependant, seul le produit **79** (ainsi que le réactif de départ **4**) fut observé dans le produit brut indiquant que le TBAB ne s'est pas formé (entrée 9). La réaction d'ouverture du cycle oxétane est donc limitée aux halogénures de tétrabutylammonium.

Tableau 5 : Etendue des nucléophiles pour la réaction d'ouverture d'oxétane



Molécules obtenues



Entrée	Nucléophile	Conversions RMN observées des différents produits (rendements isolés)		Ratio <i>trans</i> : <i>cis</i> déterminé pour la réaction d'ouverture
1	TBAB	<i>Trans-60</i> <i>cis-60</i> lactone	86% (80%) 5% 9%	86/14
2	TBAC	<i>Trans-75</i> <i>cis-75</i> lactone	94% (79%) 3% 3%	94/6
3	TBAI	<i>Trans-77</i> <i>cis-77</i> lactone 78	77% (70%) 7% 16% (10%)	77/23
4	TBAF	-	-	-
5	TBA-OAc	-	-	-
6	TBA-N ₃	-	-	-

7	KBr	Trans-60 37% lactone 79 53 (22)%	nd
8	TBA-OTf	lactone 79 12%	-
9	TBA-OTf + KBr	lactone 79 33%	-

Réaction de fonctionnalisation sur le carbone halogéné

Ayant en main divers dérivés halogénés, nous avons tenté d'introduire d'autres fonctions qui ne peuvent pas être introduites directement par ouverture du cycle oxétane, comme cela a été réalisé avec les alcènes. Il est envisagé de substituer l'halogène afin d'accéder à des molécules hautement fonctionnalisées. Notre premier choix s'est porté sur la réaction test de substitution nucléophile en utilisant l'azoture de sodium NaN_3 , qui est un bon nucléophile souvent utilisé dans ce genre de réaction. Le composé **trans-60** a donc été mis en présence d'un excès de NaN_3 (3 équivalents) à température ambiante pendant 5 jours. Le produit de substitution **80** a été obtenu avec un rendement de 49% (Schéma 62). Néanmoins, le produit majoritaire de la réaction (51%) est le produit de substitution intramoléculaire **79**, provenant de l'attaque de l'ester sur le carbone bromé, puis d'une réaction de désalkylation, limitant par sa formation l'action de l'azoture de sodium. Un résultat similaire fut observé avec le dérivé chloré **75**. A partir du dérivé iodé **77** le produit **79** est très majoritaire, et seulement 29% de produit souhaité **80** sont observés. Dans ce cas la réaction est plus rapide, et une complète conversion est observée après 24 h, concordant avec le fait que l'iode est un meilleur groupe partant dans ce type de réaction.

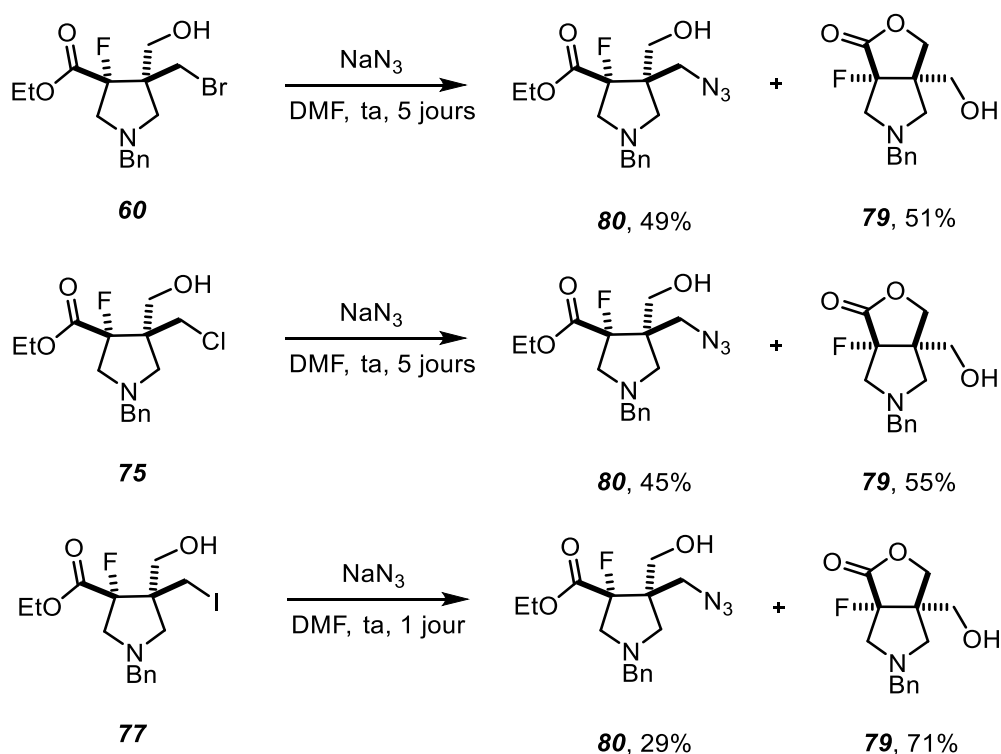


Schéma 62 : Essais de substitutions nucléophiles sur les dérivés halogénés *trans*-60

Afin de limiter la formation du composé **79**, nous avons décidé de synthétiser le composé iodé **81**, où la fonction alcool est protégée en ester de *p*-nitrobenzoate, de manière à limiter les réactions parasites. Dans ce cas, la réaction d'ouverture conduit au composé **81** avec un excellent rendement de 88%. Ce dernier a été engagé dans la réaction de substitution nucléophile en présence d'azoture de sodium (Schéma 63). Après 5 jours de réaction, le produit **82** a été obtenu avec rendement de 68%.

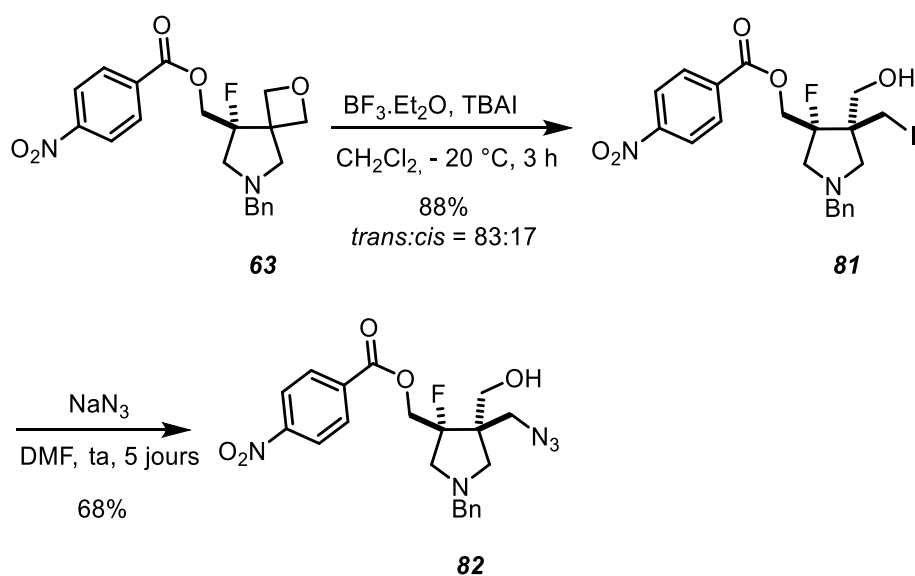


Schéma 63 : Accès au composé **82**

La même réaction de substitution nucléophile a été entreprise en utilisant l'acétate de potassium (Schéma 64) sur le composé **81**. Malheureusement, après 5 jours de réaction, seulement 3% du produit désiré sont observés dans le produit brut, le reste étant un mélange de composé de départ et de sous-produits non identifiés. Lors d'un essai de réaction de substitution chauffée à 50 °C, le composé **70**, déjà obtenu précédemment fut isolé avec un rendement de 62%. La formation de ce composé pourrait s'expliquer par une première réaction de transestérification favorisée à haute température, puis par la réaction d'ouverture de cycle intramoléculaire.

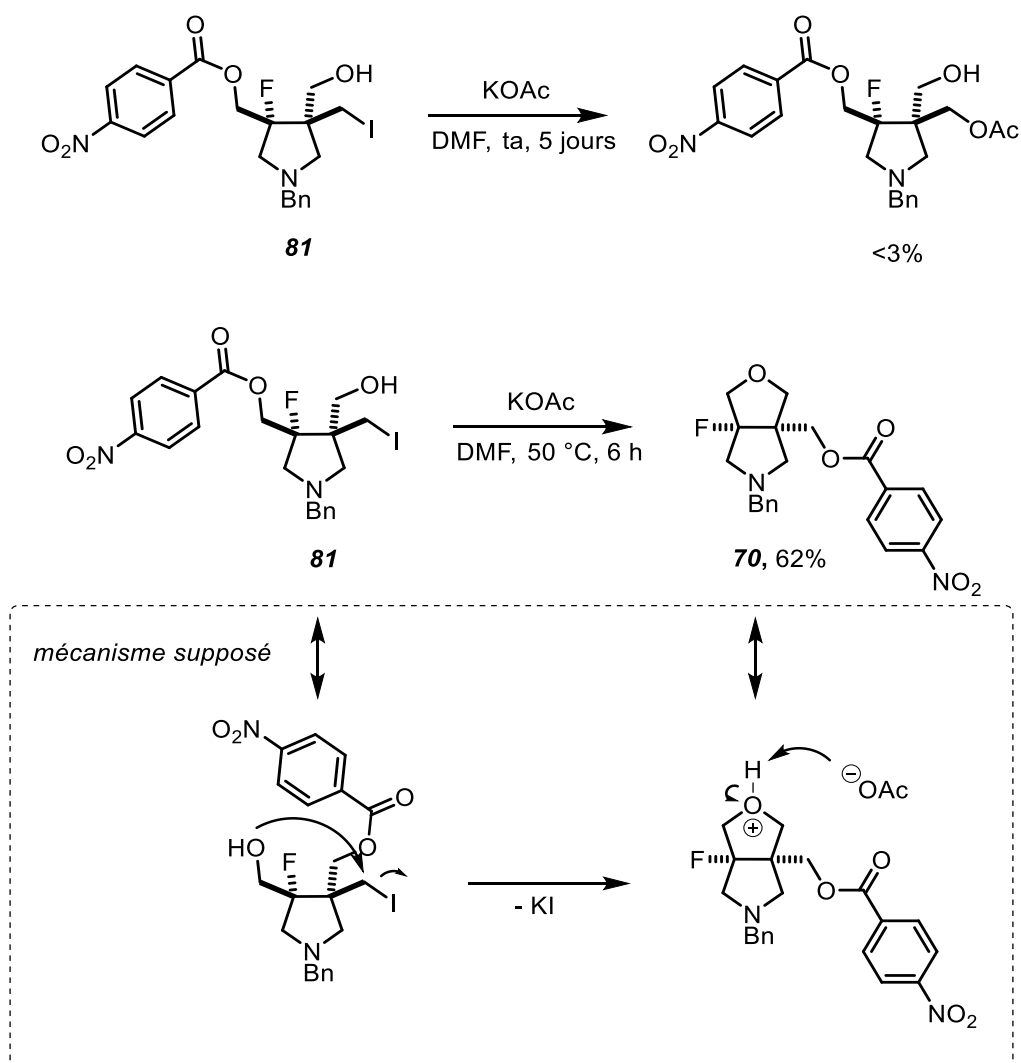


Schéma 64 : Réaction de substitution nucléophile en utilisant l'acétate de potassium

Réaction d'ouverture de cycle oxétane par l'acide chlorhydrique

Ayant initialement montré que la réaction d'ouverture de cycle pouvait être réalisée en utilisant HBr-AcOH, nous avons terminé cette étude en utilisant tout simplement HCl comme nucléophile et catalyseur acide. Le composé **4** a été traité par une solution d'HCl dans le dioxane (4N, 5 équivalents dans le milieu réactionnel) à 100 °C pendant 5 heures. A nouveau l'ouverture de cycle est observée et est toujours très sélective en faveur de l'isomère *trans*. La sélectivité obtenue (*trans/cis* = 92/8) est proche de celle observée lorsque la réaction est catalysée par le BF₃-OEt₂ en présence de TBAC. Le produit **75** est obtenu avec un bon rendement de 81% (Schéma 65).

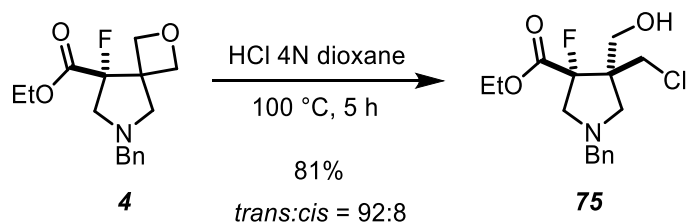


Schéma 65 : Réaction d'ouverture d'oxétane en présence d'acide chlorhydrique

La réaction a ensuite été étudiée avec d'autres pyrrolidines fluorées. En présence du dérivé silylé **64**, la réaction d'ouverture intermoléculaire est plus rapide que celle intramoléculaire observée dans les conditions précédentes, et seul le produit d'ouverture est observé. Ainsi le produit **83** a pu être isolé avec un bon rendement de 77%, toujours avec une excellente sélectivité. Un dernier essai a été réalisé directement à partir de l'amine libre **35**, permettant d'obtenir le produit d'ouverture **84** de manière très efficace. De plus, la structure RX de ce composé a permis de confirmer que l'attaque de l'ion chlorure se fait par le côté opposé à l'atome de fluor (Schéma 66).

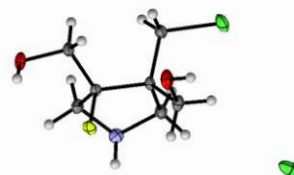
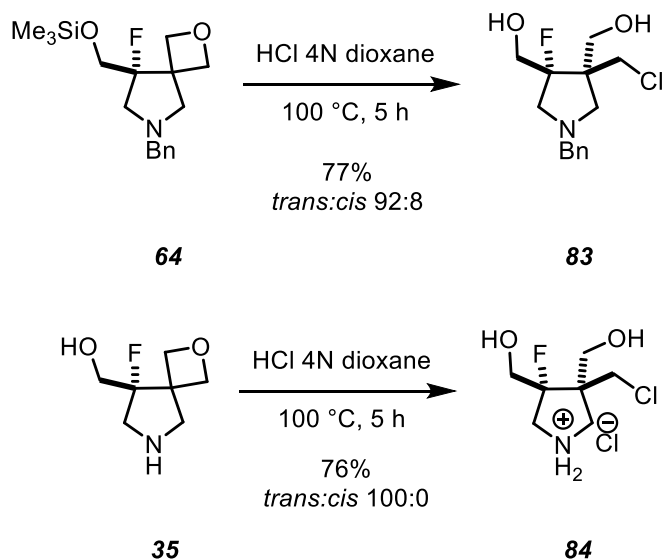


Schéma 66 : obtention des diols 83 et 84

Application à la préparation de sphingolipides et d'azanucléosides

Ayant mis au point une méthode efficace et hautement sélective de formation de pyrrolidines fluorées comportant des centres quaternaires de configurations relatives contrôlées, nous avons tenté d'appliquer cette approche à des pyrrolidines fonctionnalisées plus complexes. Un des objectifs étant d'atteindre des précurseurs fluorés de types azanucléosides et analogues de sphingolipides, comme évoqué dans l'introduction de cette partie. Concernant l'azanucléoside **39**, synthétisé dans la partie précédente, la réaction en présence de $\text{BF}_3\text{-OEt}_2$

et de TBAB s'est révélée inefficace, et de nombreux produits fluorés sont observés dans le produit brut, mais aucun ne correspondant à un produit d'ouverture (Schéma 67).

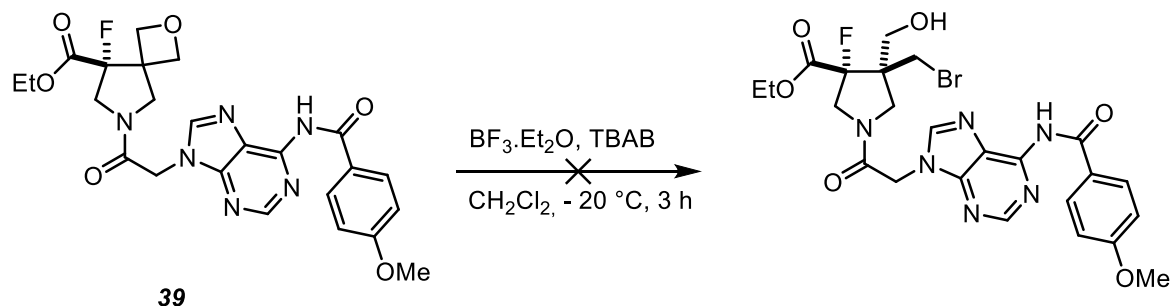


Schéma 67 : Premier test de la réaction d'ouverture du groupement oxétane de l'azanucléoside 37

En revanche, la réaction s'est avérée efficace lorsque la réaction est réalisée en présence d'HCl à 100 °C. Ainsi, le composé **85** est obtenu avec un très bon rendement de 81%, toujours avec une excellente sélectivité (Schéma 68).

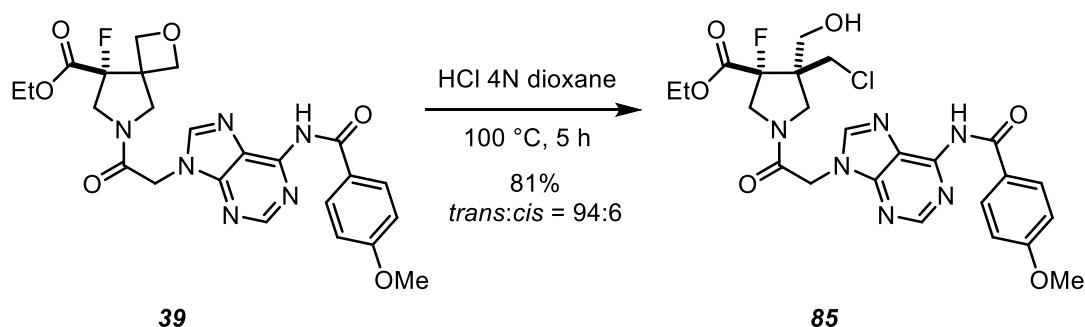


Schéma 68 : Réaction d'ouverture du groupement oxétane de l'azanucléoside 37

Concernant le composé **35**, analogue développée par l'équipe de Schramm, la réaction intramoléculaire d'ouverture de cycle par l'alcool primaire est plus rapide en présence de $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ et de TBAB. Le produit **86** est alors isolé avec un rendement de 71% (Schéma 69).

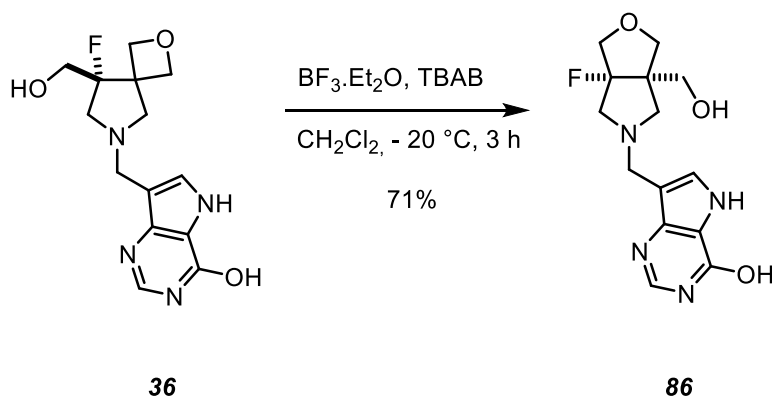


Schéma 69 : Réaction d'ouverture de cycle sur l'azanucléoside 36

Dans ce cas, même les conditions utilisant l'HCl n'ont pas permis la réaction intermoléculaire. Le produit de cyclisation est donc lui aussi isolé par cette seconde méthode avec cette fois un rendement plus faible de 49%.

La réaction d'ouverture de cycle étant assez générale, et cela même avec des pyrrolidines hautement fonctionnalisées, nous avons initié la synthèse de précurseurs fluorés de sphingolipides. Pour cela, nous avons donc fonctionnalisé l'alcool **34** de manière à installer les différentes fonctions qui permettront de mimer le FTY720, avant de procéder à la réaction d'ouverture de cycle. L'alcool a été engagé dans une réaction de Swern afin d'obtenir l'aldéhyde **87** avec un rendement de 76% (Schéma 70). Le composé **87** a été ensuite engagé dans une réaction de HWE et le composé **88** a été isolé avec un rendement de 52% avec une sélectivité totale en faveur de l'isomère *E*. Une réduction de la double liaison et de la fonction ester du composé **88** a ensuite été entreprise avec un excès de NaBH₄, donnant l'accès au composé **89** avec un rendement de 79%. La réaction finale d'ouverture du cycle oxétane a été tentée en présence de TBAB, mais aucun produit n'est observé après 3 heures de réaction. Un essai à température ambiante et pendant un temps plus long (16 h) ne permet pas non plus d'observer l'ouverture de cycle, seul le réactif **89** est détecté dans le brut réactionnel.

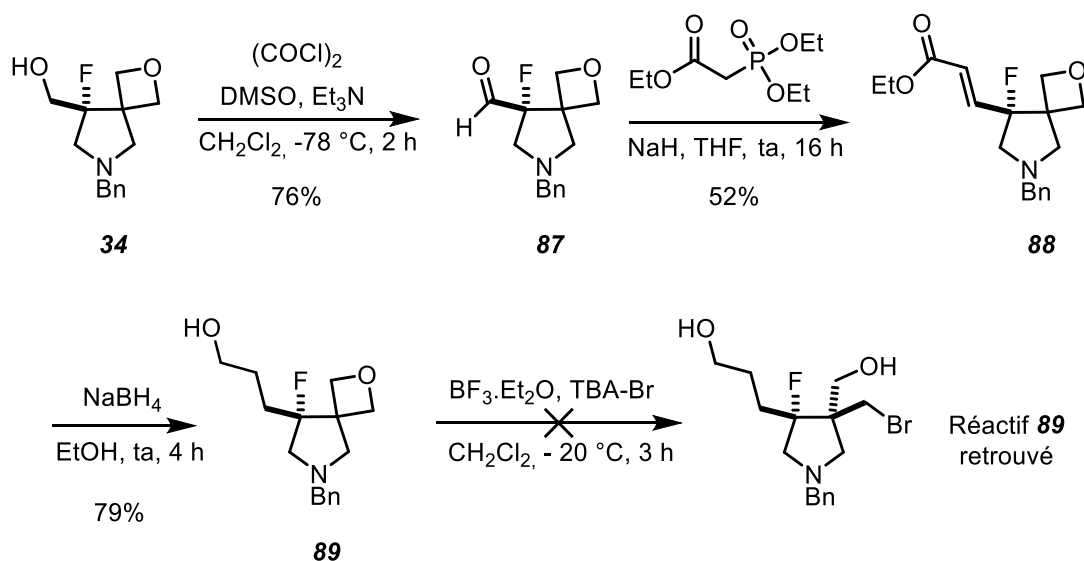


Schéma 70 : Voie de synthèse du composé **89** et tentative de réaction d'ouverture de cycle

Finalement, ce n'est qu'en travaillant en présence d'HCl à 100 °C que le composé **89** a pu être ouvert de manière totalement sélective conduisant au produit **90** avec un excellent rendement de 84%, et toujours une excellente sélectivité (Schéma 71). Ce précurseur potentiel d'analogue de sphingolipide sera étudié au laboratoire ultérieurement.

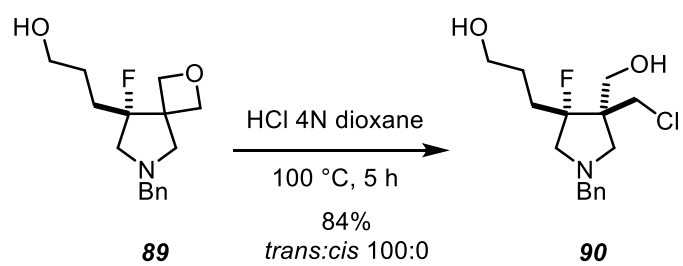


Schéma 71 : Réaction d'ouverture de cycle sur une pyrrolidine précurseur d'analogues de sphingosine

III. Conclusion et perspectives du chapitre II

Dans ce chapitre, après avoir fait l'état de l'art des réactions d'ouverture de cycle oxétane, nous avons entrepris l'étude de cette réaction sur des substrats fluorés pour développer un accès rapide à des molécules hautement fonctionnalisées. Nous avons pu montrer que la présence de l'atome de fluor gouverne la réaction d'ouverture de cycle, probablement par des répulsions électroniques. Le résultat est que l'attaque nucléophile est préférée du côté opposé à l'atome de fluor, ce qui a permis l'obtention d'alcènes tétrasubstitués de géométrie *E* et des pyrrolidines de configuration relative *trans*, sans pour autant utiliser de réactifs ou catalyseurs chiraux.

Ces travaux ont finalement abouti à la préparation de nouvelles briques de synthèses fluorées hautement fonctionnalisées pouvant trouver des applications dans de nombreux domaines. En effet, nous avons pu obtenir en peu d'étapes et avec des rendements satisfaisants des azanucléosides ou encore des précurseurs d'analogues de sphingolipides. Nous avons également exploité les composés obtenus pour introduire de nouvelles fonctions par réaction de substitution de l'atome d'halogène. Dans le cas des alcènes fluorés, cette substitution s'opère facilement du fait de la position allylique de l'atome d'halogène. Malheureusement, dans le cas des pyrrolidines, cette réaction s'est avérée très difficile limitant l'accès à d'autres dérivés. Des méthodes d'activation, tels que les micro-ondes, pourraient être envisagées pour pallier ce manque de réactivité. Cela reste donc une étape importante à résoudre dans le futur afin de pouvoir atteindre, à partir de notre réaction d'ouverture d'oxétanes développée dans ce chapitre, des analogues au FTY720.

Actuellement, le Dr. Rodrigo Cormanich, de l'Université de Campinas au Brésil, se penche sur des calculs théoriques permettant de comprendre l'origine de la sélectivité induite par l'atome de fluor. Les résultats de ces calculs seront donc à corrélérer avec nos résultats expérimentaux pour permettre d'affiner notre compréhension de la sélectivité de cette réaction.

Chapitre III

Réaction d'aminométhylation catalysée par l'éosine Y

I. Introduction

Nous avons vu dans le chapitre I que l'étape d'introduction d'une base nucléique sur un cycle pyrrolidine limite grandement l'accès synthétique aux azanucléosides. Afin de contourner ce problème, nous avons décidé de mettre au point une nouvelle méthode permettant de d'obtenir une pyrrolidine reliée à un hétérocycle par un pont méthylène *via* la formation d'une liaison carbone-carbone. Cette synthèse de composés aromatiques α -aminés sera donc entreprise par une nouvelle réaction d'aminométhylation photocatalysée.

1. Contexte et synthèse des aromatiques α -aminés

a. Intérêt des composés aromatiques α -aminés

Nous avons déjà pu voir que les groupements aminés sont étudiés depuis de longues années en tant que fonction présente dans de nombreux médicaments. Plus particulièrement, les composés aromatiques α -aminés font l'objet de nombreuses études. Il est en effet assez trivial de trouver dans la littérature des molécules d'intérêt thérapeutique présentant un motif aromatique α -aminé (Figure 30). A titre d'exemples, on peut citer l'agoniste GPR119, les précurseurs de quinone, les dérivés de cyprofloxacines, et le clemizole, connu comme agent antihistaminique et anti HCV (virus de l'hépatite C).^{10,102,103,104}

¹⁰² K. J. Brocklehurst, A. Broo, R. J. Butlin, H. S. Brown, D. S. Clarke, Ö. Davidsson, K. Goldberg, S. D. Groombridge, E. E. Kelly, A. Leach, D. McKerrecher, C. O'Donnell, S. Poucher, P. Schofield, J. S. Scott, J. Teague, L. Westgate, M. J. M. Wood, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2011**, 21, 7310–7316.

¹⁰³ Q. Zhuang, A. J. Franjesevic, T. S. Corrigan, W. H. Coldren, R. Dicken, S. Sillart, A. DeYong, N. Yoshino, J. Smith, S. Fabry, K. Fitzpatrick, T. G. Blanton, J. Joseph, R. J. Yoder, C. A. McElroy, Ö. D. Ekici, C. S. Callam, C. M. Hadad, *J. Med. Chem.* **2018**, 61, 7034–7042.

¹⁰⁴ X. Zhang, R. Huang, J. Marrot, V. Coeffard, Y. Xiong, *Tetrahedron* **2015**, 71, 700–708.

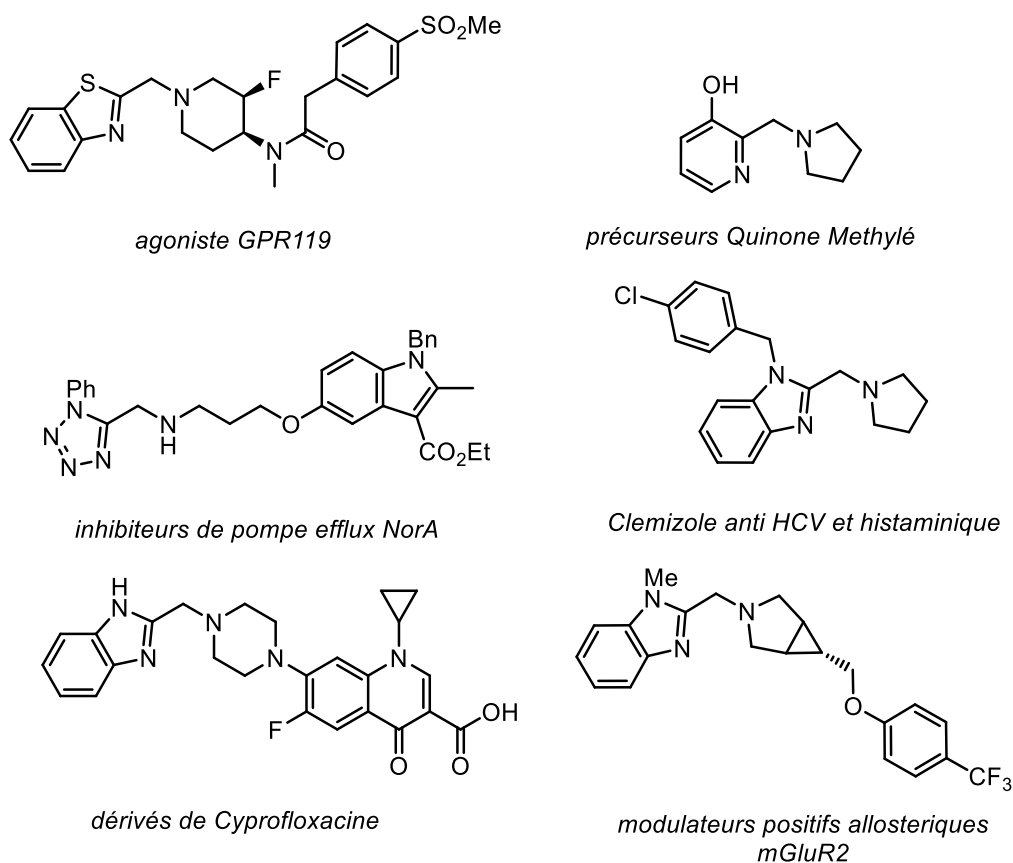


Figure 30 : Exemples de molécules accessibles selon une réaction d'aminométhylation

Etant donné l'intérêt de ces molécules, il existe de nombreuses stratégies de synthèses de composés aromatiques α -aminés. Parmi les plus répandues, on peut citer les réactions de formation de liaison carbone-azote (C-N) telles que l'amination réductrice des composés aromatiques carbonylés ou l'alkylation directe d' α -arylamines. La deuxième grande stratégie est la formation de liaison C-C qu'illustrent très bien la réaction de Mannich ainsi que les réactions d'aminométhylations (Figure 31).¹⁰⁵ Nous allons dans un premier temps nous intéresser à ces méthodes de formation d'aromatiques α -aminés en insistant sur les avantages et limitations.

¹⁰⁵ R. N. Salvatore, C. H. Yoon, K. W. Jung, *Tetrahedron* **2001**, 57, 7785–7811.

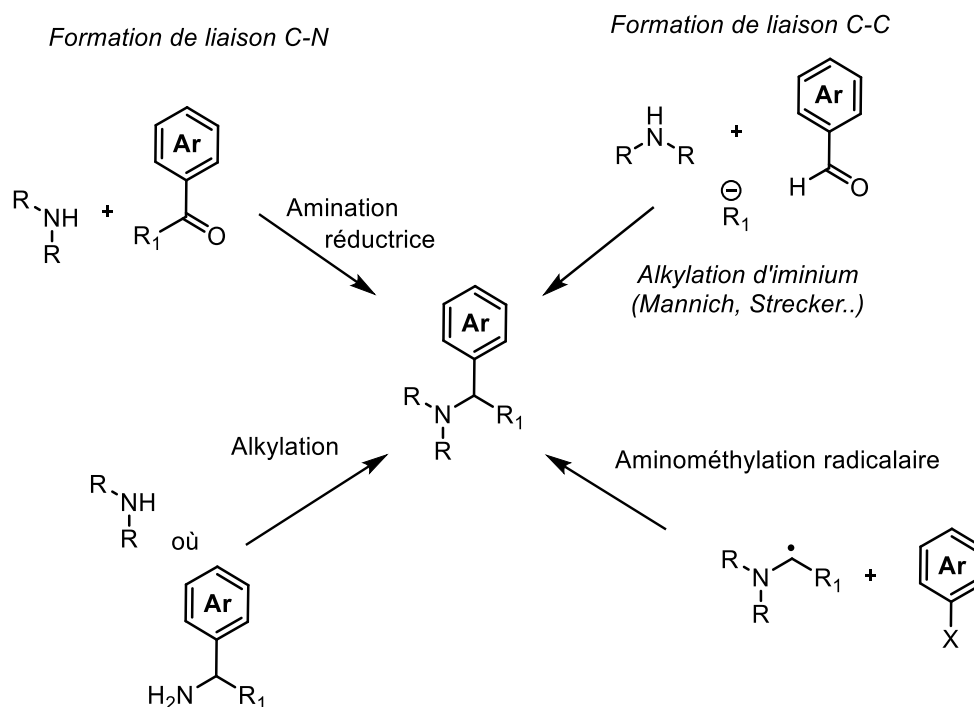


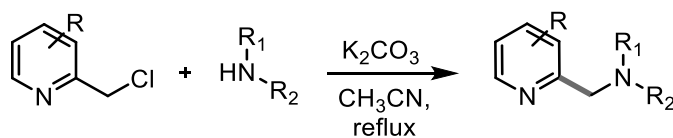
Figure 31 : Exemples de voies d'accès aux composés aromatiques portant un motif aminométhyle

b. Formation de liaison C-N pour l'obtention de composés aromatiques α -aminés

La formation de liaison C-N est depuis longtemps étudiée, en particulier dans la synthèse de médicaments où elle s'avère être une stratégie nécessaire pour l'incorporation de groupements azotés. Les composés aromatiques α -aminés peuvent être obtenus avec cette méthode suivant différentes réactions, telle que l'alkylation ou encore l'amination réductrice.

Réaction d'alkylation avec des dérivés halogénés

A partir d'amines secondaires, il existe plusieurs méthodes de réactions d'alkylation. La nucléophilie des amines leur permet de réagir avec des dérivés halogénés. Cette méthode connue parfois sous le nom d'alkylation de Hofmann a récemment été utilisée par différents groupes dont celui de Hadad en 2018 pour la synthèse de précurseurs de quinone méthylée, la plupart possédant une structure de pyridine α -aminée (Schéma 72).¹⁰³ Bien que les rendements en produits isolés soient élevés, un large excès d'amine (entre 3 et 5 équivalents) et de base (afin de piéger le HCl résiduel) est souvent nécessaire et la réaction doit s'opérer à haute température, ce qui n'est pas compatible avec tous les substrats.



rendement = 30 à 80%

Schéma 72 : Réaction de substitution avec des dérivés halogénés

Réaction d'amination réductrice

La réaction d'amination réductrice se réalise à partir d'une amine, d'un composé carbonyle (aldéhyde ou cétone) et d'un donneur d'hydrure (NaBH_4 , NaBH_3CN). La réaction a lieu en deux étapes. Tout d'abord une étape de condensation, où l'amine réagit avec le dérivé carbonyle, pour former une imine ou un iminium. Cette dernière espèce est ensuite réduite par le donneur d'hydrogène présent dans le milieu.

Cette réaction a été extrêmement utilisée dans la synthèse de médicament aromatiques α -aminés. Une bonne illustration de cette stratégie est la synthèse de la Rivastigmine, un inhibiteur sélectif de l'acétylcholinestérase utilisé dans le traitement de la maladie d'Alzheimer et des démences causées par la maladie de Parkinson. Dans cette synthèse, deux étapes d'amination réductrice permettent l'obtention de ce composé aromatique α -aminé complexe (Schéma 73).¹⁰⁶

¹⁰⁶ O. I. Afanasyev, E. Kuchuk, D. L. Usanov, D. Chusov, *Chem. Rev.* **2019**, 119, 11857–11911.

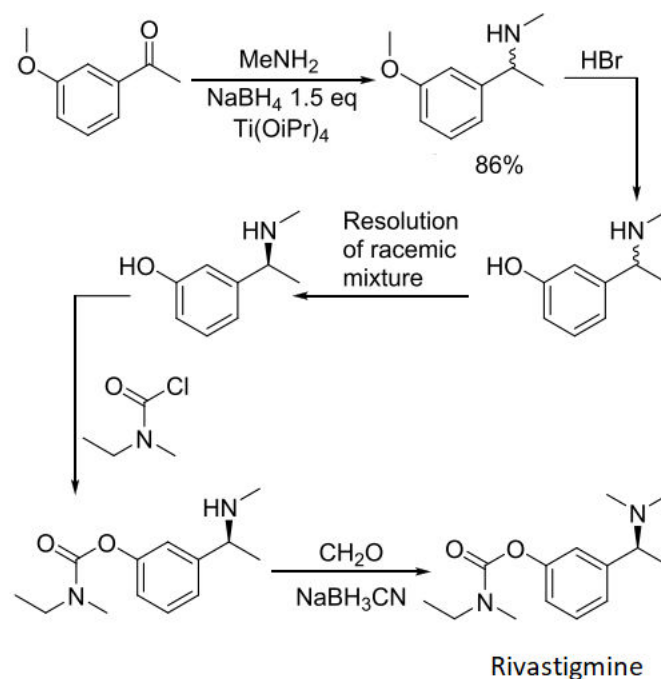


Schéma 73 : Synthèse de la Rivastigmine

Cependant, l'utilisation de quantités stœchiométriques de donneurs d'hydrure et de composés carbonylés, peut s'avérer problématique pour des raisons de toxicité lorsque les réactions sont réalisées sur des échelles importantes. De plus cette méthode n'est pas compatible avec des dérivés pouvant être réduits par le donneur d'hydrure. Pour cette raison, des réactions d'amination réductrice ont été développées dans des conditions plus douces, notamment par l'emploi de métaux de transition (Pd, Fe, Cr, Ni) en quantités catalytiques et d'H₂ (ou d'acide formique) comme source d'hydrogène. C'est le cas par exemple de la réaction d'alkylation d'amines avec des alcools ou nitriles.^{107,108,109,110} Le groupe de Feringa s'est particulièrement intéressé à la réaction où l'alcool est dans un premier temps oxydé en composé carbonylé *in situ* par un complexe de Fer, entraînant la condensation de l'amine formant une imine qui est ensuite réduite par le complexe de Fer qui avait stocké les hydrogènes de l'alcool initial.¹¹¹ Cette stratégie permet l'obtention d'une large gamme de composés aromatiques α -aminés

¹⁰⁷ A. Pagnoux-Ozherelyeva, N. Pannetier, M. D. Mbaye, S. Gaillard, J.-L. Renaud, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4976–4980.

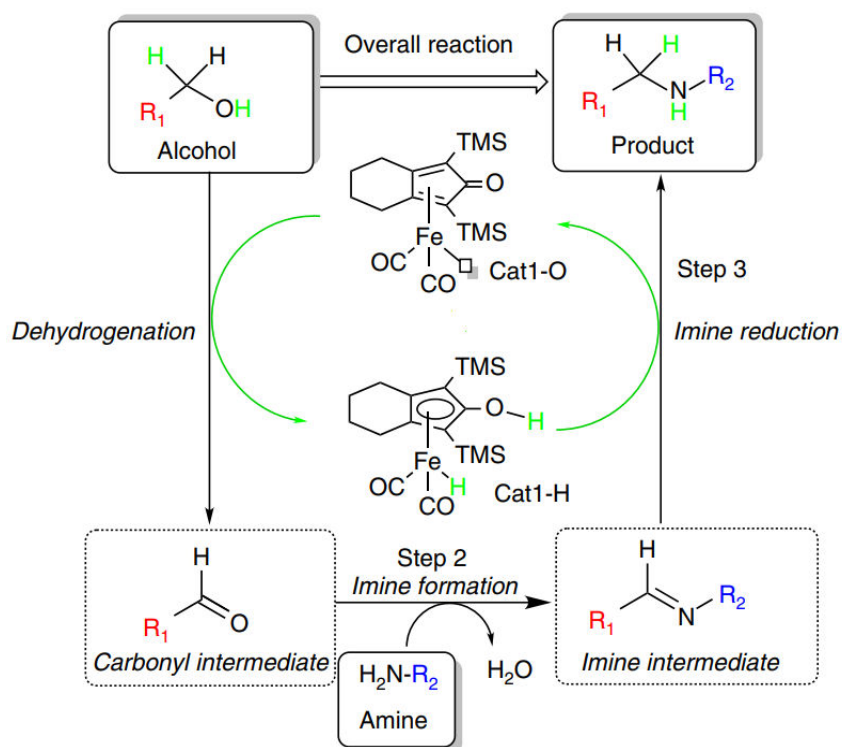
¹⁰⁸ F. Kallmeier et al., "Chromium-Catalyzed Alkylation of Amines by Alcohols," *Angewandte Chemie International Edition* **59**, no. 29 (2020): 11789–93.

¹⁰⁹ T. Ikawa, Y. Fujita, T. Mizusaki, S. Betsuin, H. Takamatsu, T. Maegawa, Y. Monguchi, H. Sajiki, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 293–304.

¹¹⁰ G. Guillena, D. J. Ramón, M. Yus, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1611–1641.

¹¹¹ T. Yan, B. L. Feringa, K. Barta, *Nat Commun* **2014**, *5*, 5602.

avec des rendements modérés à élevés. Néanmoins, il est souvent nécessaire d'avoir un temps de réaction très long et une température très élevée (130 °C) (Figure 32).



Exemples de molécules obtenues

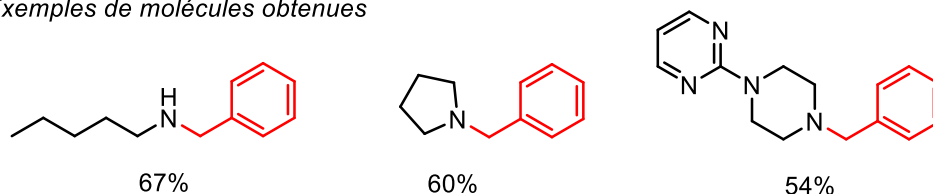


Figure 32 : Mécanisme de l'amination réductrice de Feringa

c. Formation de liaisons C-C pour l'obtention de composés aromatiques α -aminés

La synthèse de composés aromatiques α -aminés est également possible *via* la formation de liaison C-C. Il existe de nombreuses réactions reportées dans la littérature. On peut citer les réactions d'alkylation d'iminium comme la réaction de Mannich et de Strecker ainsi que la réaction radicalaire de Minisci, sans oublier les réactions d'arylations.

Réaction d'alkylation d'iminium

La réaction d'alkylation d'iminium la plus répandue est sans aucun doute la réaction de Mannich. Cette réaction fait généralement intervenir un aldéhyde ou une cétone énolisable, une amine secondaire et du formaldéhyde. Cette méthode permet alors la formation efficace de bêta-aminocétones, par addition d'énol sur l'iminium formé *in situ*. Dans ce type de réaction

on trouve également la réaction de Strecker, où un ion cyanure s'additionne cette fois sur l'espèce iminium, ainsi que la cyclisation de Aza-Prins.^{112,113,114,115,116} C'est principalement la réaction de Mannich qui a été la plus étudiée. En présence de catalyseurs chiraux de type proline, il est par exemple possible de synthétiser des bêta-aminocétone contenant un motif aromatique α -aminé (Figure 33).

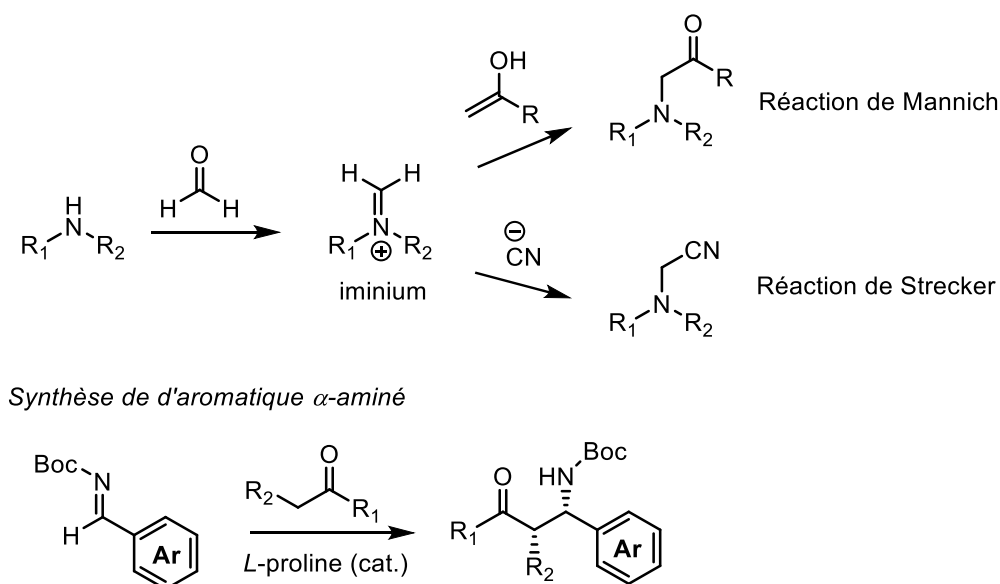


Figure 33 : Piégeage d'iminium et d'imine pour la formation de liaison C-C

La formation d'iminium est également possible selon une voie alternative à la condensation d'une amine sur un dérivé carbonylé. A partir d'une amine tertiaire, le groupe de Stephenson a reporté une réaction de type Mannich oxydative. Dans ce cas c'est le photocatalyseur à base de ruthénium qui est responsable de la formation de l'ion iminium qui est ensuite piégé avec l'indole. Ce cas est néanmoins un des seuls exemples trouvés dans les recherches bibliographiques où cette réaction est appliquée à la synthèse de composés aromatiques α -aminés (Schéma 74).^{117,118}

¹¹² J. M. M. Verkade, L. J. C. van Hemert, P. J. L. M. Quaedflieg, F. P. J. T. Rutjes, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 29–41.

¹¹³ S. Kobayashi, Y. Mori, J. S. Fossey, M. M. Salter, *Chem. Rev.* **2011**, 111, 2626–2704.

¹¹⁴ S. Kobayashi, H. Ishitani, *Chem. Rev.* **1999**, 99, 1069–1094.

¹¹⁵ H. Gröger, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2795–2828.

¹¹⁶ A. P. Dobbs, S. J. J. Guesné, R. J. Parker, J. Skidmore, R. A. Stephenson, M. B. Hursthouse, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 1064.

¹¹⁷ J. W. Beatty, C. R. J. Stephenson, *Acc. Chem. Res.* **2015**, 48, 1474–1484.

¹¹⁸ J. Hu, J. Wang, T. H. Nguyen, N. Zheng, *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, 9, 1977–2001.

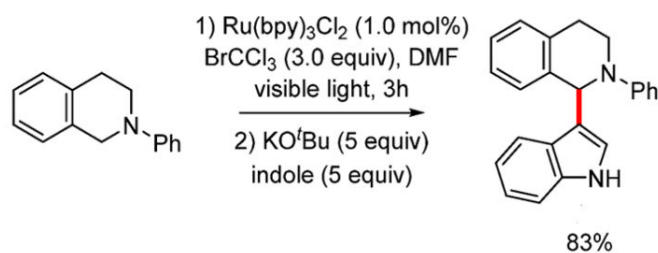


Schéma 74 : Réaction de Mannich oxydative

Cependant, à partir de ces réactions, il n'est pas décrit la synthèse des composés où le motif aromatique est simplement relié au groupement aminé par un pont méthylène, comme dans le cas de l'amination réductrice que nous avons vu précédemment.

Couplage pallado-catalysé

Une autre voie d'accès aux composés aromatiques α -aminés par formation de liaison C-C est de coupler un dérivé aromatique halogéné avec un lithien, zincique ou borate α -aminés. Ce couplage est possible en présence de complexe de Pd, comme il a été montré dans la littérature (Schéma 75).^{119,120,121,122} Cette méthode présente l'avantage d'être applicable à de nombreux substrats, sachant que les dérivés aromatiques halogénés sont très répandus et commerciaux. Les principales limitations de ces méthodes sont l'élaboration difficile des trifluoroborates aminométhylés nécessaires à la réaction, ce qui implique que peu d'amines de structures différentes sont reportées, et l'emploi d'un complexe de [Pd] coûteux.

¹¹⁹ E. A. Mitchell, A. Peschiulli, N. Lefevre, L. Meerpoel, B. U. W. Maes, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 10092–10142.

¹²⁰ K. R. Campos, A. Klapars, J. H. Waldman, P. G. Dormer, C. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3538–3539.

¹²¹ G. A. Molander, D. L. Sandroek, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1597–1600.

¹²² G. A. Molander, I. Shin, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4458–4461.

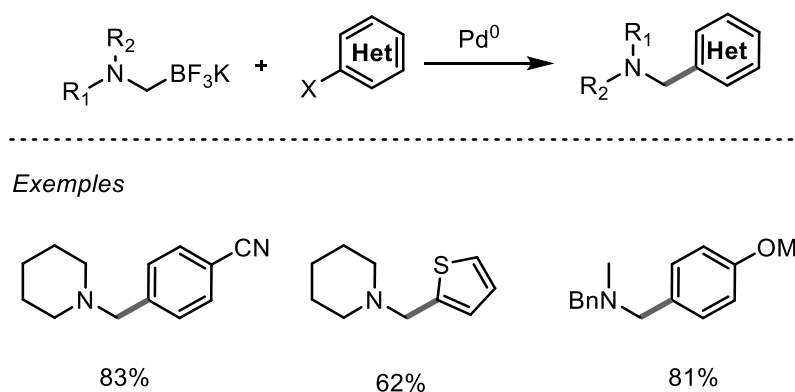


Schéma 75 : Réaction d'aminométhylation catalysée au Pd

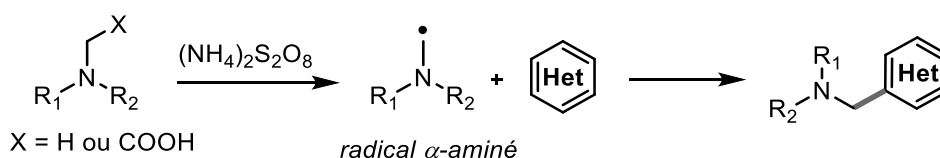
Aminométhylation radicalaire

Parmi les méthodes de synthèse d'aromatiques α -aminés, on trouve également des voies radicalaires. La réaction de Minisci, qui s'apparente à la fonctionnalisation d'une liaison C-H d'un hétéroaromatique par une espèce radicalaire, peut être assimilée à une aminométhylation si le radical utilisé est α -aminé.^{123,124} Il existe quelques exemples d'une telle réaction de Minisci dans la littérature, permettant notamment l'aminométhylation de nucléoside (Schéma 76).¹²⁵ Cependant, les conditions de formations de radicaux n'ont pas permis d'étendre cette méthode à de nombreux groupements aminés ou composés aromatiques.

¹²³ S. A. Girard, T. Knauber, C.-J. Li, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 74–100.

¹²⁴ F. Minisci, *Synthesis* **2002**, 1973, 1–24.

¹²⁵ M. A. J. Duncton, *Med. Chem. Commun.* **2011**, 2, 1135.



Exemples

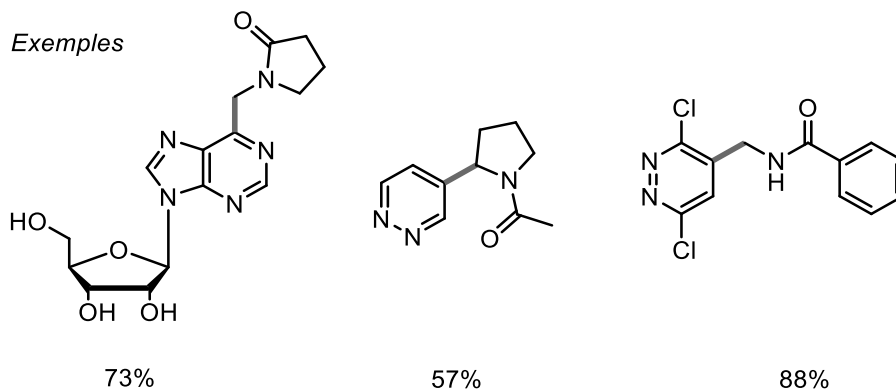


Schéma 76 : Aminométhylation par la réaction de Minisci

Avec le renouveau qu'a connu la chimie radicalaire ces dernières années, principalement par le développement de la photocatalyse, de nombreuses méthodes de formation de radicaux α -aminés se sont développées, et avec elles diverses réactions d'aminométhylation. Nous allons maintenant nous intéresser en détails à ces réactions, en résumant les différentes approches décrites dans la littérature.

2. Formation des radicaux α -aminés et application à la réaction d'aminométhylation

Avant d'aborder les réactions d'aminométhylation radicalaires en détails, nous devons faire le point sur les différentes méthodes d'obtention des radicaux α -aminés, étapes cruciales dans le processus d'aminométhylation.

a. Formation de radicaux α -aminés et réactivité

Les réactions d'aminométhylation sont réalisées bien souvent par voie radicalaire faisant intervenir des radicaux α -aminés. Ces radicaux, très instables, doivent être générés *in situ* à partir de précurseurs radicalaires. La génération des radicaux α -aminés est principalement réalisée par 3 méthodes :

- Le clivage α -homolytique d'une liaison C-H par une réaction de transfert d'atome d'hydrogène (HAT) induite par un radical (généralement un radical alcoxyl) ou une cétone à l'état excité.
- Le clivage α -hétérolytique d'une liaison C-H par déprotonation, d'amines préalablement oxydées par transfert d'électrons photoinduit avec des photocatalyseurs organiques ou inorganiques.

- Fragmentation de liaison C-Si ou C-COOH d'amines préalablement oxydées par transfert d'électrons photoinduit avec des photocatalyseurs organiques ou inorganiques. Ces méthodes présentent l'avantage d'être régiosélectives sur la formation du radical.

Nous allons dans un premier temps faire un bilan de ces générations de radicaux α -aminés, puis nous nous concentrerons dans chaque cas sur leur utilisation, en particulier dans la réaction d'aminométhylation.

Formations des radicaux α -aminés par HAT

Une méthode de formation de radicaux α -aminés est le transfert d'atome d'hydrogène (HAT) qui résulte de la coupure radicalaire de la liaison C-H en position α de l'atome d'azote. Parmi les exemples reportés dans la littérature, on peut trouver l'utilisation de photocatalyseurs tels que l'EY (éosine Y) ou le TBADT (Tétrabutylammonium decatungstate), mais principalement des cétones aromatiques qui, lorsqu'elles sont excitées par de la lumière UV (368 nm), peuvent arracher un hydrogène en position α de l'amine par HAT pour former un radical α -aminé.^{126,127} Il est également possible de produire ces radicaux α -aminés à partir de radicaux issus de peroxydes, à l'image des travaux réalisés par Shirakawa (Figure 34).¹²⁸

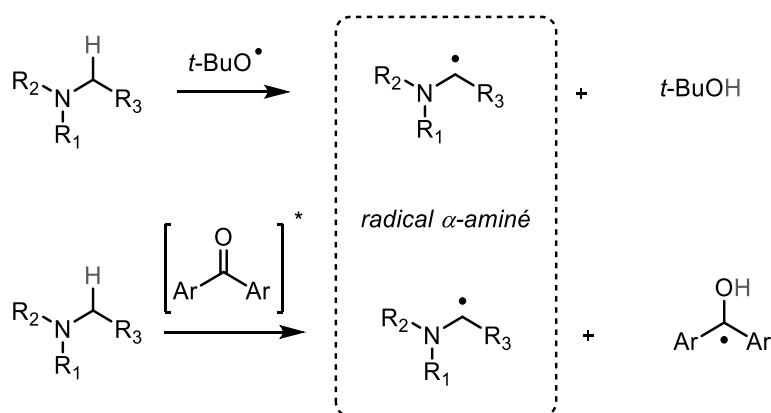


Figure 34 : Formation de radicaux α -aminés par HAT

Les limitations principales de cette méthode sont l'utilisation dans certains cas de quantités stœchiométriques d'espèces peroxydes ou cétones aromatiques pour générer ces radicaux. Par ailleurs, dans le cas où plusieurs atomes d'hydrogènes sont présents en position α de

¹²⁶ B. Abadie, D. Jardel, G. Pozzi, P. Toullec, J. Vincent, *Chem. Eur. J.* **2019**, 25, 16120–16127.

¹²⁷ A. Lipp, G. Lahm, T. Opatz, *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 4890–4897.

¹²⁸ R. Ueno, Y. Ikeda, E. Shirakawa, *European Journal of Organic Chemistry* **2017**, 2017, 4188–4193.

l'amine, la formation du radical s'avère être très peu régiosélective, ce qui entraîne la formation de mélanges.

Formations des radicaux α -aminés par SET puis déprotonation

Les radicaux α -aminés peuvent être également formés à partir d'amines par réactions successives de transfert monoélectronique (SET) au moyen d'un photocatalyseur puis de déprotonation à l'aide d'une base. Dans la littérature, de nombreux groupes comme ceux de MacMillan, de Pandey ou encore de Nishibayashi se sont intéressés à la formation de ces radicaux et à leurs réactivités.¹²⁹ Dans un premier temps, l'amine est oxydée par un photocatalyseur, typiquement à base de ruthénium ou d'iridium, formant un radical-cation. Puis une réaction de déprotonation a lieu permettant l'obtention du radical α -aminé désiré (Figure 35).

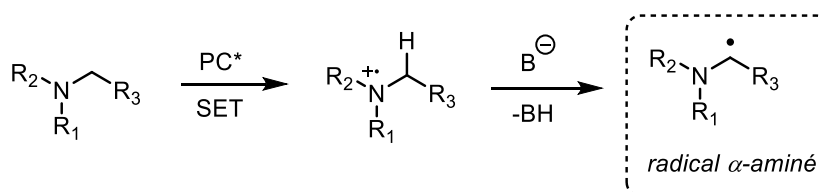


Figure 35 : Formation de radicaux α -aminés par SET puis déprotonation

Ici encore la formation du radical n'est pas régiosélective dans le cas où plusieurs atomes d'hydrogène sont présents en position α de l'amine. C'est le principal frein de cette voie.

Formations des radicaux α -aminés par SET et fragmentation de liaison C-COOH et C-Si

Comme nous avons pu le voir, la formation de radicaux α -aminés par clivage de liaison C-H peut parfois souffrir d'un manque de régiosélectivité, notamment avec les amines tertiaires possédant plusieurs protons réactifs en position α de l'amine. Le meilleur moyen de contrôler la formation du radical consiste à réaliser une réaction de fragmentation de liaisons C-COOH ou C-Si.

En effet, le clivage de la liaison C-COOH est réalisable par déprotonation puis oxydation, entraînant la coupure radicalaire par perte de CO_2 et la formation d'un radical α -aminé. L'utilisation conjointe d'un photocatalyseur oxydant et d'une base permet de réaliser une telle réaction et ainsi de produire sélectivement un radical α -aminé (Figure 36).

¹²⁹ K. Nakajima, Y. Miyake, Y. Nishibayashi, *Acc. Chem. Res.* **2016**, 49, 1946–1956.

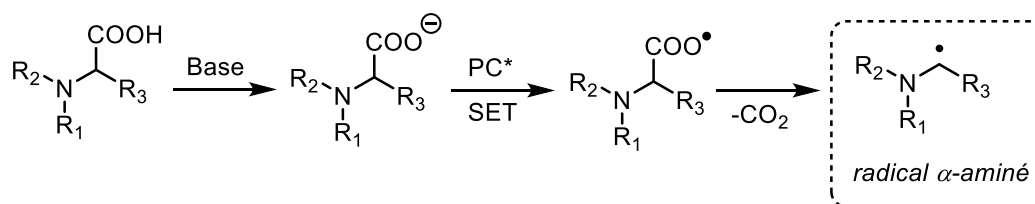


Figure 36 : Formation de radical α -aminé par clivage de liaison C-COOH

Les composés α -silylamines ont aussi été étudiés comme précurseurs de radicaux α -aminés. Les travaux initiaux de Mariano et Yoon que nous avons déjà vus dans le chapitre 1 ont été largement utilisés et adaptés avec les nouvelles méthodes photochimiques et photocatalytiques actuelles.¹³⁰ Les silylamines sont en effet faciles à préparer et le potentiel d'oxydation de l'atome d'azote est relativement faible par rapport aux alkylamines ($E_{ox} \leq +0,8$ V vs SCE contre ($E_{ox} = 1,0$ V pour les alkylamines) facilitant la formation régiosélective de radicaux centrés sur le carbone (Figure 37).

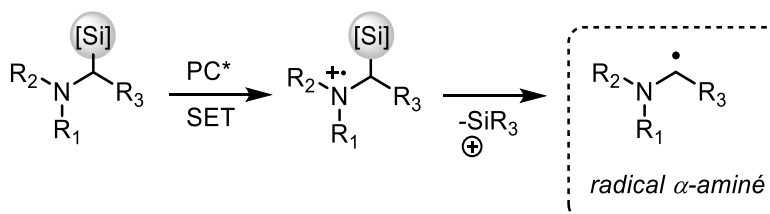


Figure 37 : Formation de radical α -aminé par clivage de liaison C-Si

Il existe d'autres méthodes de fragmentation de liaisons utilisées pour générer de manière sélective un radical α -aminé. Les groupements boronates et trifluoroborates en sont un bon exemple, mais ne seront pas étudiés ici.¹³¹ Nous nous concentrerons sur les exemples les plus couramment rencontrés dans la bibliographie.

Réactivité des radicaux α -aminés

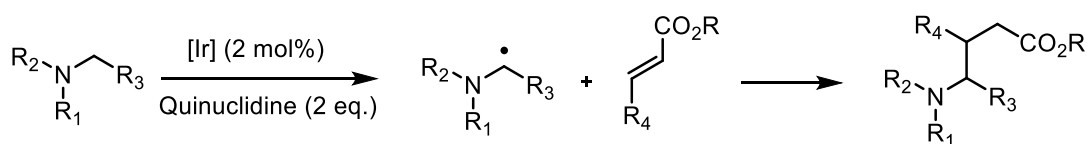
Nous avons passé en revue les différentes méthodes de formation de radicaux α -aminés. Nous allons maintenant étudier leur réactivité et utilisation en synthèse. Ces radicaux α -aminés présentent un caractère nucléophile, ils ont donc notamment été utilisés pour des réactions d'additions sur des liaisons insaturées déficientes en électrons, comme des alcènes accepteurs de Michael ou encore des aromatiques π -déficitaires.

¹³⁰ S. B. Lang, R. J. Wiles, C. B. Kelly, G. A. Molander, *Angewandte Chemie International Edition* **2017**, 56, 15073–15077.

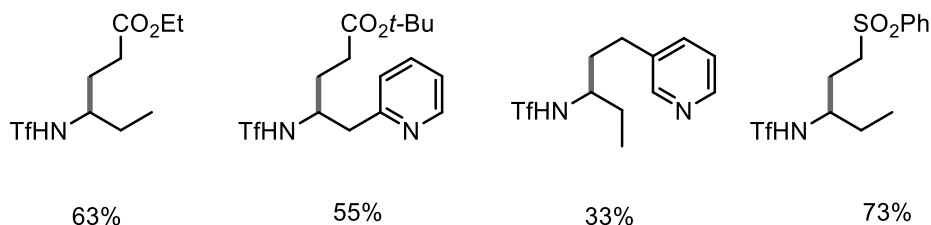
¹³¹ M. El Khatib, R. A. M. Serafim, G. A. Molander, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 254–258.

Les réactions d'additions sur les accepteurs de Michael sont bien documentées. Certaines de ces réactions sont basées sur la stratégie de formation de radicaux par HAT. En 2019, l'équipe de Rovis a décrit une réaction d'addition de radical α -aminé sur des accepteurs de types acrylates.¹³² Pour réaliser la réaction il est nécessaire de mono-protéger la fonction amine en trifluorométhanesulfonamide, et utiliser conjointement un photocatalyseur à base d'iridium et 2 équivalents de quinuclidine (Schéma 77). En effet, le mécanisme complexe reporté dans l'article explique que la quinuclidine doit être activée par une quantité catalytique de photocatalyseur avant de pouvoir jouer son rôle de catalyseur HAT. Cependant, la quinuclidine doit être utilisée en quantité stœchiométrique afin d'éviter les polymérisations des composés acrylates.

¹³² M. A. Ashley, C. Yamauchi, J. C. K. Chu, S. Otsuka, H. Yorimitsu, T. Rovis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 4002–4006.



Exemples



Mécanisme

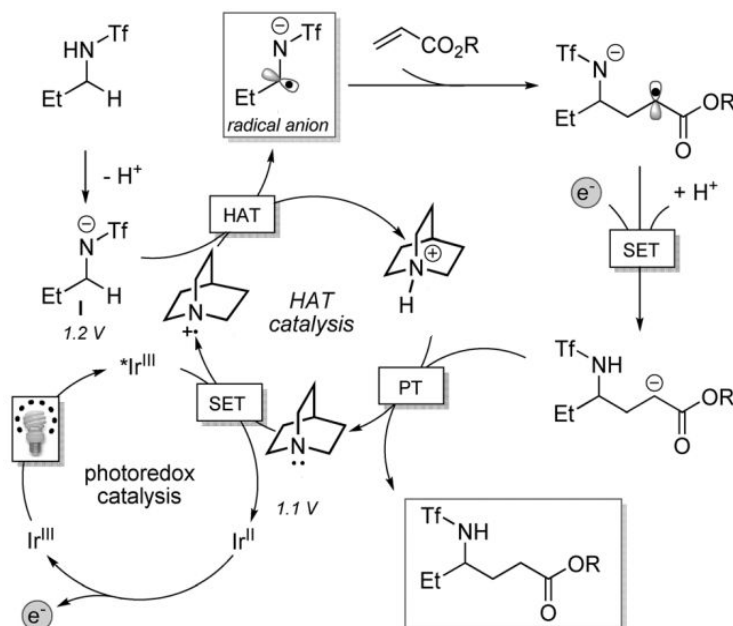


Schéma 77 : Réaction d'addition de radicaux α -aminés sur des composés acrylates par la stratégie HAT

La même année, le groupe de Toullec et de Vincent a reporté l'utilisation de 20 mol% de benzophénone comme photocatalyseur dans la réaction d'addition de radicaux sur des alcènes déficients en électrons, majoritairement des acrylates d'éthyle. Dans leur cas, c'est à nouveau un mécanisme de HAT qui s'opère, mais nécessitant cette fois un deuxième catalyseur à base de cuivre qui permet de régénérer la benzophénone par un échange électronique (Schéma 78).

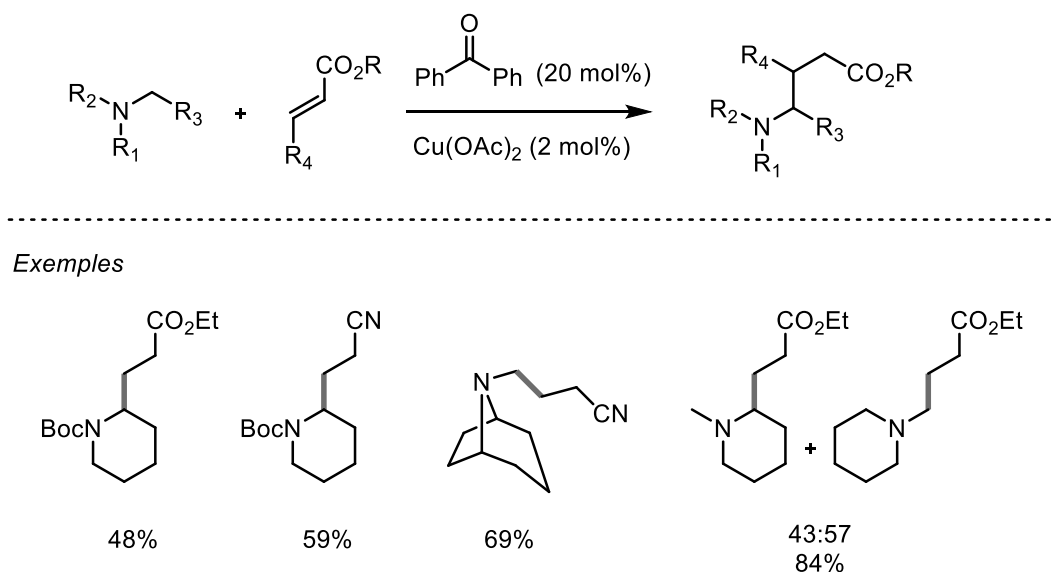


Schéma 78 : Réaction d'addition de radicaux α -aminés catalysée par la benzophénone

Ces méthodes de HAT, bien qu'efficace en termes de rendement dans la plupart des cas, sont limitées par la régiosélectivité du radical formé, qui peut entraîner la formation de plusieurs produits comme dans le cas de Toullec et Vincent. De plus, un deuxième catalyseur (souvent métallique) est systématiquement nécessaire afin de régénérer ou activer le catalyseur responsable du HAT.

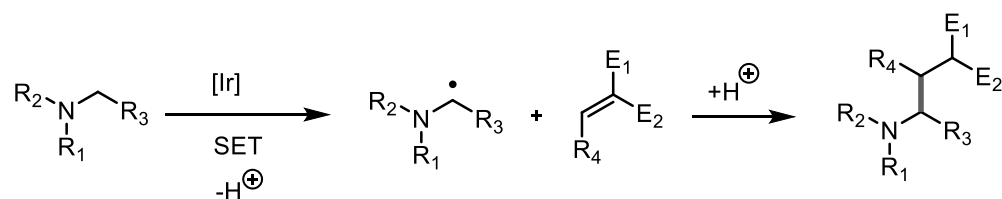
D'un autre côté, de nombreuses équipes ont reporté des réactions photocatalysées avec des complexes d'iridium ou ruthénium par stratégie de SET puis déprotonation. En particulier, les groupes de Pandey, Nishibayashi et Melchiorre ont utilisé des photocatalyseurs à base d'iridium afin de générer des radicaux α -aminés par SET puis déprotonation et ont réalisé de nombreuses réactions d'additions sur des alcènes déficients en électrons.^{133,134,135,136} Les rendements présentés sont élevés, et les conditions tolèrent un nombre important de substrats. Dans le cas de Pandey, il est même possible de réaliser une cyclisation (et une aromatisation dans le même temps) menant à une structure cyclique complexe d'isoquinoline, et cela malgré qu'un rendement bien plus faible soit obtenu (Schéma 79).

¹³³ Y. Miyake, K. Nakajima, Y. Nishibayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 3338–3341.

¹³⁴ S. Zhu, A. Das, L. Bui, H. Zhou, D. P. Curran, M. Rueping, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 1823–1829.

¹³⁵ P. Kohls, D. Jadhav, G. Pandey, O. Reiser, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 672–675.

¹³⁶ J. J. Murphy, D. Bastida, S. Paria, M. Fagnoni, P. Melchiorre, *Nature* **2016**, *532*, 218–222.



Exemples

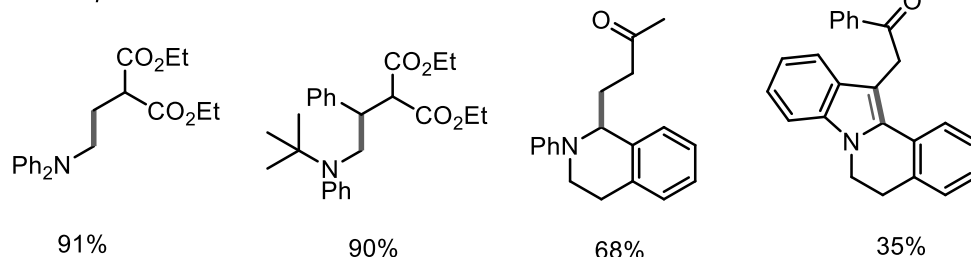
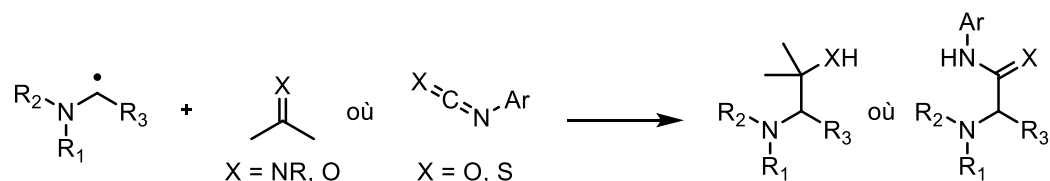


Schéma 79 : Réaction d'addition de radicaux α -aminés sur des alcènes

Ce type d'addition radicalaire a également été étendu à d'autres accepteur d'électrons, comme les isocyanates et thio-isocyanates, ainsi que les imines ou aldéhydes (Schéma 80).^{137,138} Ainsi il est possible par cette stratégie d'accéder à un nombre conséquent de structures.



Exemples

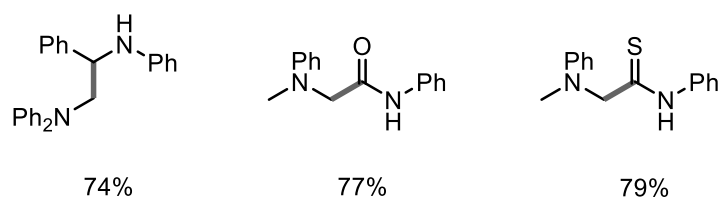


Schéma 80 : Addition de radicaux α -aminés des isocyanates, thio-isocyanates et imines

Les équipes de Mariano et Yoon, puis celle de Nishibayashi, ont également travaillé sur ces réactions d'additions mais à partir d'amines silylées, afin de contrôler la formation du radical. Les radicaux formés ont été ensuite additionnés sur des composés carbonyles α,β -

¹³⁷ E. Fava, A. Millet, M. Nakajima, S. Loescher, M. Rueping, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 6776–6779.

¹³⁸ H. Zhou, P. Lu, X. Gu, P. Li, *Org. Lett.* **2013**, 15, 5646–5649.

insaturées.^{74,139} Plus tard, Yoon a développé une réaction en catalyse duale mêlant photocatalyseur à base d'iridium et complexe de Scandium pour des réactions d'additions énantiosélectives sur des cétones α,β -insaturées (Schéma 81).¹⁴⁰

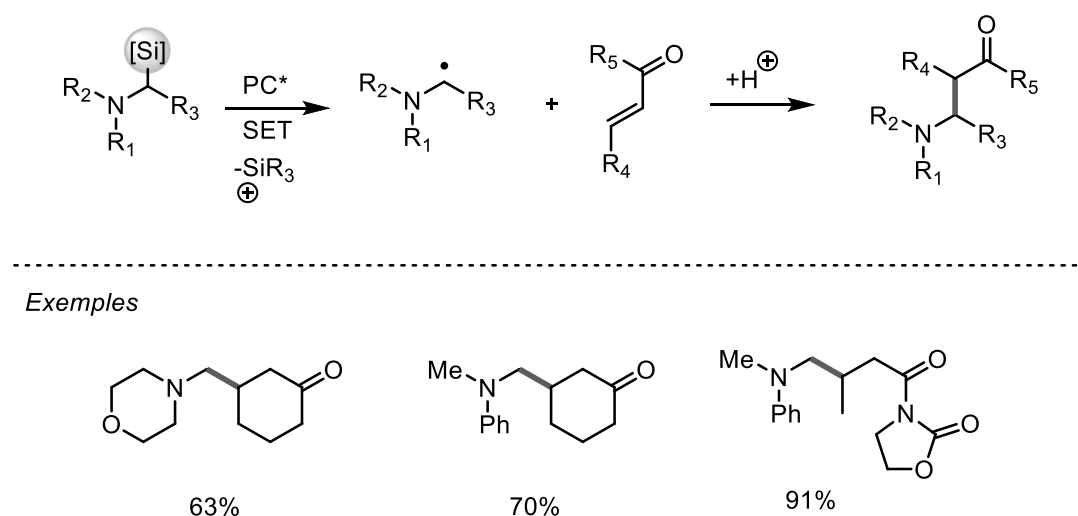


Schéma 81 : Réaction d'addition de radicaux α -aminés issus de silylamines

Mise à part les réactions d'addition sur des accepteurs de Michael, ces radicaux ont également été engagés dans des réactions de substitution aromatique radicalaire. Nous allons maintenant nous intéresser en détails à cette réaction, généralement appelée réaction d'aminométhylation, qui permet justement la synthèse de composés aromatiques α -aminés.

b. Application à la réaction d'aminométhylation

Dans la synthèse de composés aromatiques α -aminés, les réactions d'aminométhylation occupent une place importante. En effet, elles sont un moyen synthétique rapide pour l'obtention de composés dont la synthèse peut être complexe à entreprendre par les méthodes traditionnelles de formation de liaison C-N ou C-C. Ces réactions consistent en l'addition d'un radical sur un dérivé aromatique suivi d'une élimination d'un groupe partant, bien souvent un atome d'halogène ou un groupement sulfonyle. C'est une version radicalaire de la substitution nucléophile aromatique (S_NAr) que l'on nomme substitution radicalaire aromatique (S_RAr) ou encore substitution homolytique aromatique (HAS) (Schéma 82).

¹³⁹ Y. Miyake, Y. Ashida, K. Nakajima, Y. Nishibayashi, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 6966.

¹⁴⁰ L. Ruiz Espelt, I. S. McPherson, E. M. Wiensch, T. P. Yoon, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 2452–2455.

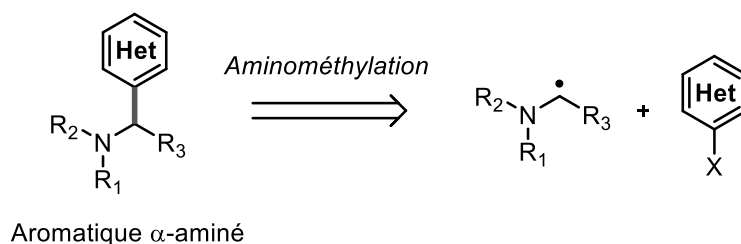


Schéma 82 : Stratégie de synthèse de composé aromatique α-aminé par réaction d'aminométhylation radicalaire

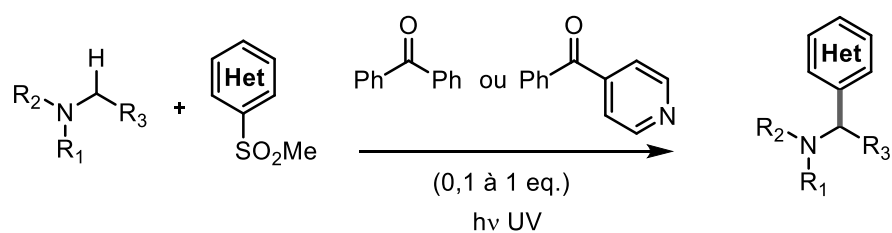
Avec l'essor de la photochimie et de la photocatalyse, l'utilisation des radicaux α-aminés dans ce type de réaction s'est considérablement développée ces dernières années. Nous allons lister les différentes méthodes décrites dans la littérature en insistant sur la variété structurale des molécules accessibles par ces voies ainsi que les limites rencontrées.

Aminométhylation par HAT photoinduit par des cétones aromatiques

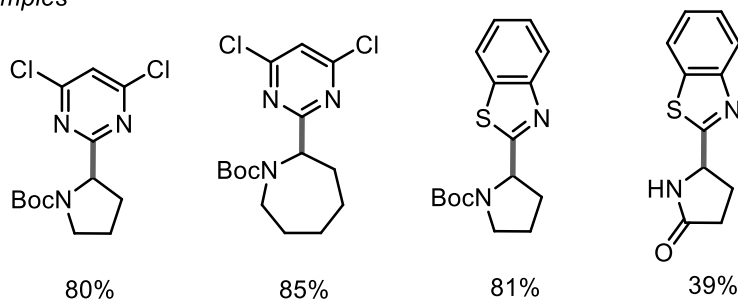
Un bon exemple des travaux réalisés dans le domaine des réactions d'aminométhylation photoinduites par des cétones aromatiques sont ceux de Kamijo, qui permettent la réaction d'aminométhylation de sulfones aromatiques de type benzothiazoles et de pyrimidines avec de bons rendements.^{141,142} Cependant, selon les noyaux aromatiques, entre 0,1 et 1 équivalent de cétone aromatique doit être utilisé, et 5 à 10 équivalents d'amines de départ sont nécessaires (Schéma 83).

¹⁴¹ S. Kamijo, K. Kamijo, T. Murafuji, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 2664–2671.

¹⁴² S. Kamijo, K. Kamijo, T. Murafuji, *Synthesis* **2019**, *51*, 3859–3864.



Exemples



Mécanisme proposé

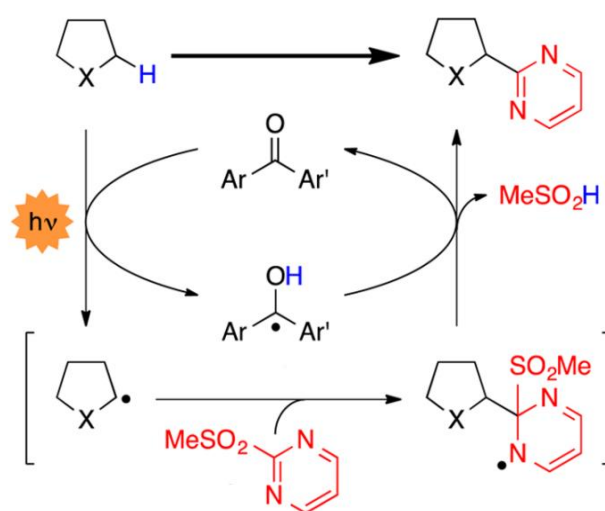


Schéma 83 : Aminométhylation photoinduite par des cétones aromatiques

Aminométhylation par HAT induit par des peroxydes

En 2017, l'équipe de Shirakawa a reporté la réaction d'aminométhylation d'aromatiques halogénés à partir de peroxyde de *tert*-butyle et d'amines tertiaires utilisées comme solvant de la réaction, ce qui limite l'étendu de cette réaction peu économique en amine.¹²⁸ L'année suivante, le même groupe a mis au point une méthode plus économique en utilisant cette fois seulement 2 ou 4 équivalents d'amine.¹⁴³ La réaction est rendue possible par l'utilisation d'une

¹⁴³ Y. Ikeda, R. Ueno, Y. Akai, E. Shirakawa, *Chemical Communications* **2018**, 54, 10471–10474.

sulfone comme groupe partant, générant de l'acide sulfinique dans le milieu lors d'une étape qui régénère une espèce radicalaire d'oxyde de *tert*-butyle (Schéma 84). On a donc ici un exemple d'aminométhylation catalysée suivant un mécanisme de substitution homolytique aromatique (HAS). Avec cette réaction, les aromatiques déficients en électrons, comme le benzothiazole ou le *p*-benzoate de méthyle ont pu être fonctionnalisés avec des amines tertiaires avec des rendements élevés. C'est également un des rares exemples de la littérature présentant une réaction d'aminométhylation avec une amine secondaire, bien que le rendement soit bien moins important dans ce cas.

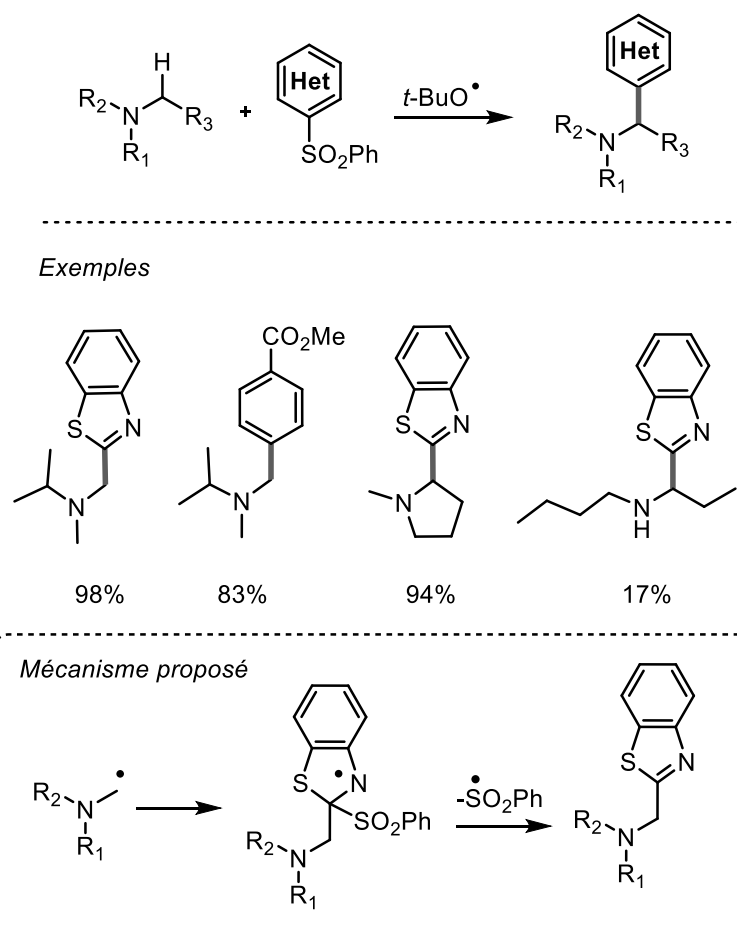


Schéma 84 : Aminométhylation développée par Shirakawa

La principale limitation de cette méthode est le manque de contrôle de la régiosélectivité du radical formé et *ipso facto* de la régiosélectivité du produit d'aminométhylation formé. Dans les exemples montrés ci-dessus, on observe que dans le cas de la diméthylisopropylamine, le composé obtenu est majoritairement issu du radical situé sur le groupement méthyle (>90% de ce régioisomère), ce qui suggère que l'encombrement stérique et la cinétique (l'étape d'addition du radical sur le noyau aromatique) gouvernent la régiosélectivité de la réaction (Schéma 85). Cependant, dans le cas de la méthylpyrrolidine, la formation du radical sur le

carbone à l'extérieur du cycle pyrrolidine est très peu favorisée, indiquant un contrôle thermodynamique de la réaction en passant donc par le radical secondaire plus stable que le radical du groupement méthyle. Ce point est souligné par Shirakawa en justifiant que la stabilité de ce radical de petite taille est à l'origine du contrôle électronique de la réaction.¹⁴⁴

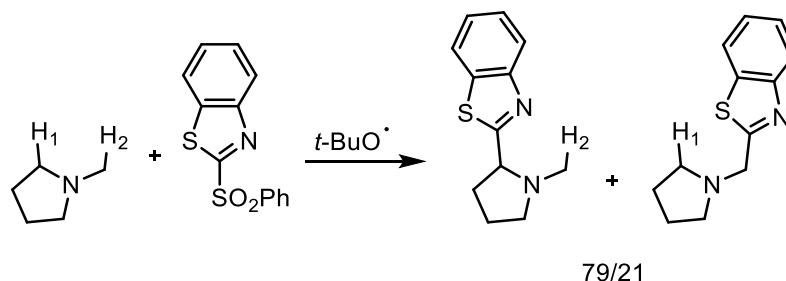


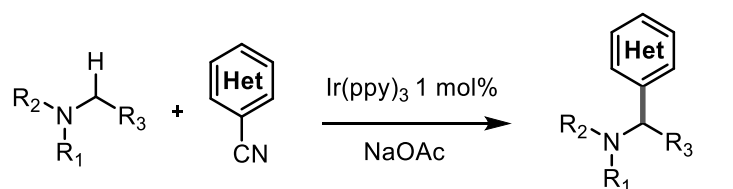
Schéma 85 : Proportion relative des deux régioisomères obtenus par la réaction d'aminométhylation de Shirakawa

Réaction d'aminométhylation photocatalysée via des radicaux α -aminés issus SET puis de déprotonation

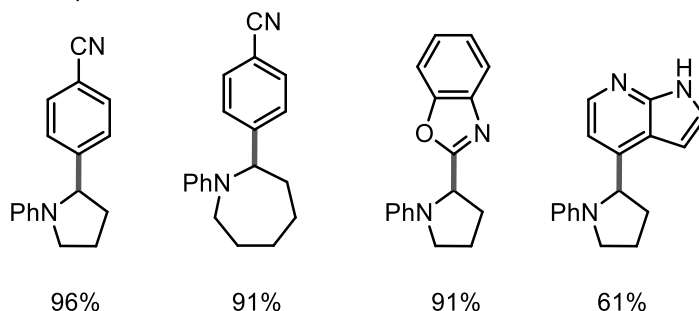
Le groupe de MacMillan s'est intéressé à la fonctionnalisation de molécules aromatiques par des amines tertiaires en passant par des radicaux α -aminés. En 2011, une première approche employait des cyano-aromatiques pauvres en électrons et des amines tertiaires cycliques.¹⁴⁵ En présence de photocatalyseur à base d'iridium [$\text{Ir}(\text{bppy})_3$], un SET se réalise avec l'aromatique donnant un radical aromatique par « oxidative quenching ». Un SET entre le complexe d'iridium et l'amine, suivi d'une déprotonation par une base (NaOAc) permet la formation d'un radical α -aminé. Les deux radicaux formés se couplent suivant un couplage radical-radical avant une étape d'élimination d'un groupement cyanure, permettant l'obtention d'aminométhyl aromatiques avec de bons rendements. Cette réaction a été étendue à des nombreux aromatiques pauvres en électrons et à quelques amines cycliques (Schéma 86).

¹⁴⁴ D. D. M. Wayner, K. B. Clark, A. Rauk, D. Yu, D. A. Armstrong, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8925–8932.

¹⁴⁵ A. McNally, C. K. Prier, D. W. C. MacMillan, *Science* **2011**, *334*, 1114–1117.



Exemples



Couplage radical-radical proposé

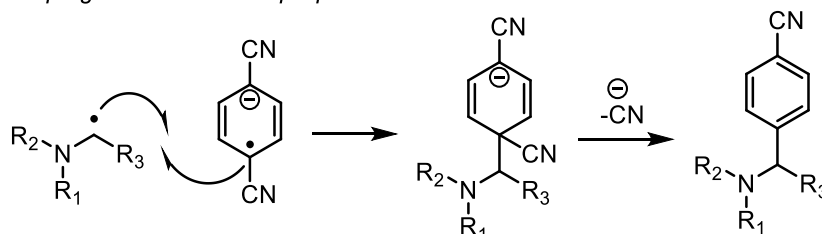
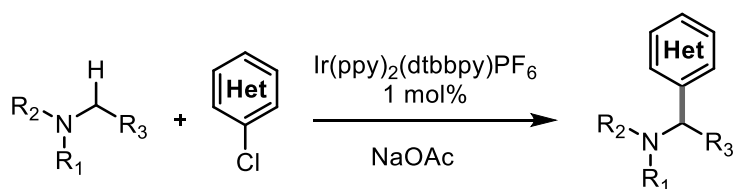


Schéma 86 : Aminométhylation photocatalysée de composés cyanoaromatiques

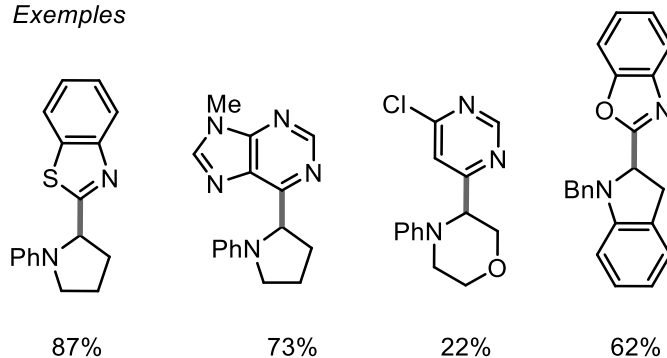
En 2014, MacMillan développe une nouvelle approche, étudiée également par Weaver, basée sur une réaction entre un photocatalyseur d'iridium $\text{Ir}(\text{ppy})_2(\text{dtbbpy})\text{PF}_6$ et des aromatiques halogénés.^{146,147} Le complexe d'iridium, dans un état excité, arrache un électron à l'amine tertiaire par SET (reductive quenching) puis l'ajout d'une base dans le milieu (ici acétate de sodium NaOAc) permet la déprotonation de l'espèce radical cation, formant le radical α -aminé. Ce radical réagit ensuite suivant une substitution de la position *ipso* de l'aromatique. Le complexe- σ radicalaire résultant est ensuite réduit par le photocatalyseur et un ion chlorure est rejeté dans le milieu par élimination. Par cette voie l'équipe de MacMillan a mis au point une méthode photocatalysée efficace permettant l'obtention de molécules assez variées d'un point de vue structural (Schéma 87).

¹⁴⁶ C. K. Prier, D. W. C. MacMillan, *Chem. Sci.* **2014**, 5, 4173–4178.

¹⁴⁷ A. Singh, A. Arora, J. D. Weaver, *Org. Lett.* **2013**, 15, 5390–5393.



Exemples



Réduction du complexe σ radicalaire

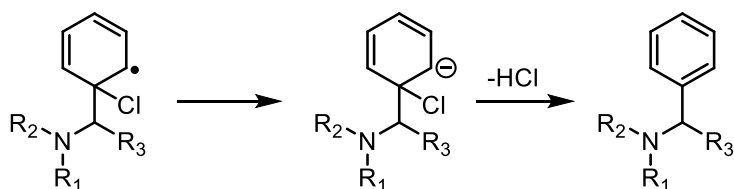


Schéma 87 : Aminométhylation photocatalysée de composés halogéno-aromatiques de MacMillan

Ces réactions d'aminométhylation sont donc assez efficaces et applicables à de nombreux substrats et ont été utilisées afin d'obtenir des molécules variées en peu d'étapes. Cependant, cette stratégie est limitée aux molécules présentant plusieurs protons réactifs en position α de l'amine. Cependant, les amines secondaires n'ont pas été reportées.

Réaction d'aminométhylation via des radicaux α -aminés générés par fragmentation de liaison C-COOH et C-Si

Comme nous avons pu le voir, la formation de radicaux α -aminés par clivage de liaison C-H peut parfois souffrir d'un manque de régiosélectivité, notamment avec les amines tertiaires possédant plusieurs protons réactifs en position α de l'amine. Le meilleur moyen de contrôler la formation du radical consiste en la fragmentation de liaisons C-COOH ou C-Si. Ainsi, l'aminométhylation régiosélective d'aryles et d'hétéroaryles à l'aide d'acides α -aminés ou de trialkylsilylamines a été étudiée comme alternative à la réaction d'aminométhylation par clivage de liaison C-H, afin de contrôler de manière régiosélective la formation de liaisons C-C. Cette aminométhylation est possible par catalyse duale (dual catalysis) utilisant un photocatalyseur métallique ([Ru] ou [Ir]) pour la production de radicaux α -aminés et bien

souvent un complexe de nickel [Ni] pour une étape de couplage du radical avec le dérivé aromatique.

En 2014, l'équipe de MacMillan innove avec une réaction d'aminométhylation par catalyse duale utilisant le complexe d'iridium $\text{Ir}[\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}]_2(\text{dtbbpy})\text{PF}_6$ et le complexe de $\text{NiCl}_2\cdot\text{glyme}$ pour la réaction de couplage.¹⁴⁸ En présence d'acide α -aminé et d'aromatiques halogénés (iode, brome et chlore) la réaction d'aminométhylation fonctionne avec des rendements élevés et une large gamme de structures (Schéma 88). La présence de carbonate de césium Cs_2CO_3 est nécessaire pour l'étape de déprotonation. Il est important de souligner que cette méthode permet de former des radicaux α -aminés *N*-Boc (donc de carbamates) qui est une fonction possédant un potentiel d'oxydation très élevé et donc bien souvent difficile à oxyder ce qui rend l'accès à ces radicaux α -aminés *N*-Boc assez contraignant.

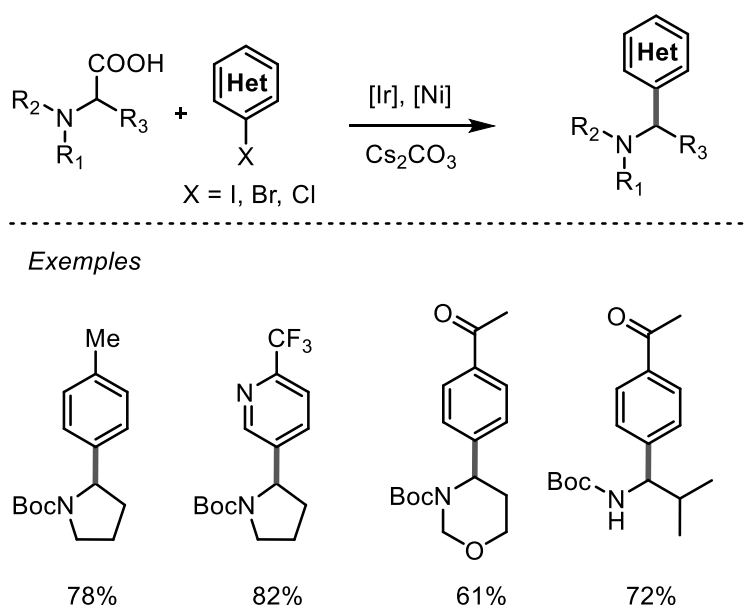


Schéma 88 : Réaction d'aminométhylation de MacMillan par catalyse duale

En 2016, l'équipe de Rueping a reporté une réaction d'aminométhylation par catalyse duale en utilisant des acides α -aminés, des aromatiques portant un motif triflate comme groupe partant dans la réaction, le complexe $\text{Ir}[\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}]_2(\text{dtbbpy})\text{PF}_6$ comme PC et le $\text{Ni}(\text{OTf})_2$ comme catalyseur pour la réaction de « cross coupling ».¹⁴⁹ Cette stratégie a permis la synthèse d'aromatiques portant notamment des amines secondaires, qui avaient montré une réactivité limitée dans les précédentes approches (Schéma 89).

¹⁴⁸ Z. Zuo, D. T. Ahneman, L. Chu, J. A. Terrett, A. G. Doyle, D. W. C. MacMillan, *Science* **2014**, 345, 437–440.

¹⁴⁹ L. Fan, J. Jia, H. Hou, Q. Lefebvre, M. Rueping, *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 16437–16440.

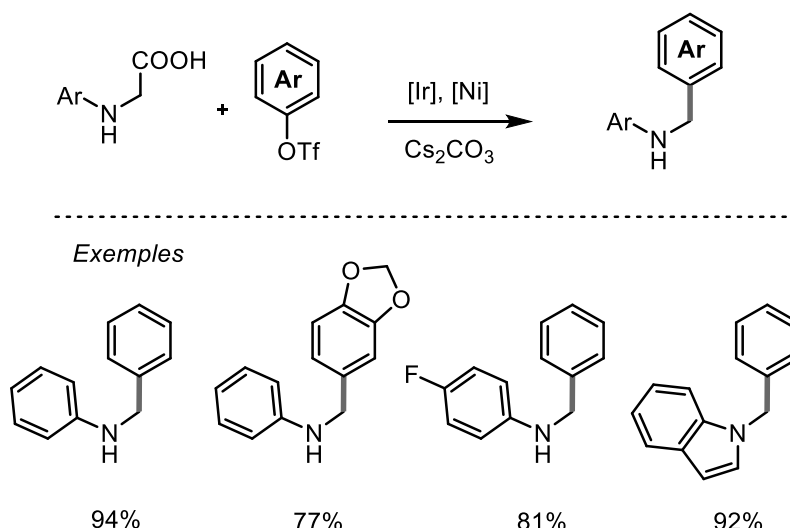


Schéma 89 : Aminométhylation développée par Rueping

Avec l'essor des photocatalyseurs organiques ces dernières années, cette méthode de génération de radicaux a été adaptée avec des dérivés de flavines comme PC et utilisée par MacMillan et Gomez dans des réactions d'alkylation, d'allylation, et d'aminométhylation.^{150,151} Pour cette dernière, le seul exemple de la littérature est donné par l'équipe de Gomez en utilisant le benzothiazole (Schéma 90). Après l'addition du radical α -aminé en position *ipso* de l'aromatique, le départ d'un radical $\text{PhSO}_2^\bullet$ permet une réaction de transfert d'atome d'hydrogène HAT qui régénère le photocatalyseur. Nous sommes donc en présence d'un mécanisme de substitution homolytique aromatique (HAS ou S_{HAr}).

¹⁵⁰ S. Bloom, C. Liu, D. K. Kölmel, J. X. Qiao, Y. Zhang, M. A. Poss, W. R. Ewing, D. W. C. MacMillan, *Nature Chem* **2018**, 10, 205–211.

¹⁵¹ N. P. Ramirez, T. Lana-Villarreal, J. C. Gonzalez-Gomez, *European Journal of Organic Chemistry* **2020**, 2020, 1539–1550.

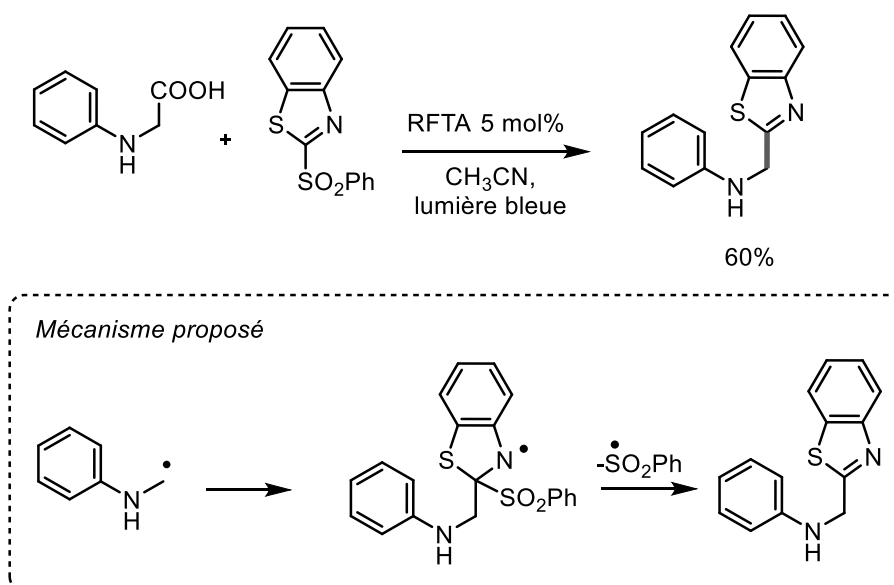
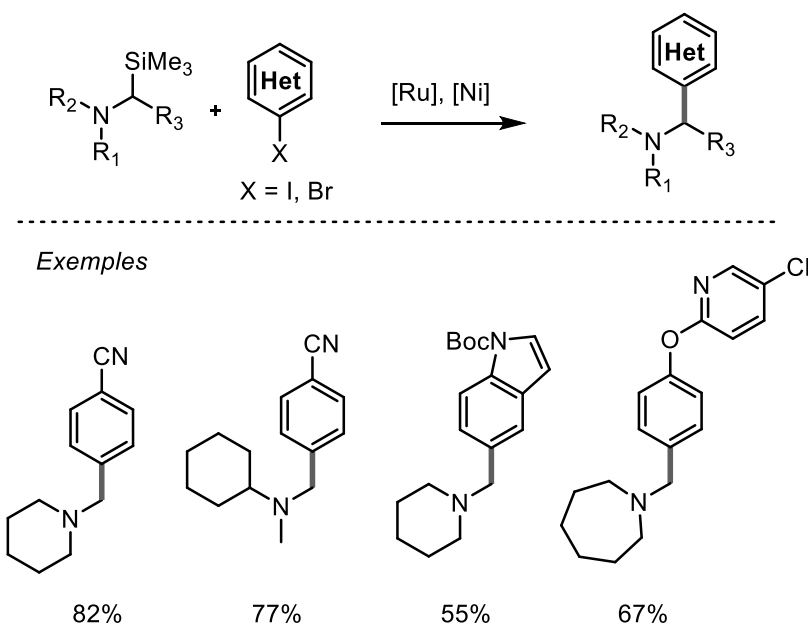


Schéma 90 : Seul exemple de la réaction d'aminométhylation de Ramirez

Nous avons donc vu et étudié des réactions d'aminométhylation à partir de radicaux α -aminés issus du clivage de liaison C-COOH. Ces travaux utilisent majoritairement la catalyse duale avec des métaux de transition et permettent l'obtention de molécules fonctionnalisées en une étape avec des rendements très satisfaisants.

Concernant les aminométhylations utilisant des radicaux issus de la fragmentation de la liaison C-Si, l'équipe de Molander s'est fortement intéressée à l'emploi de silylamine en catalyse duale. En 2017, cette équipe a reporté l'utilisation d'amine tertiaire silylée et d'aromatiques iodés ou bromés dans une réaction d'aminométhylation catalysée par un PC à base de [Ru] et un complexe de [Ni].¹⁵² Les groupements silylés étudiés sont des groupements triméthylsilyle, ou des groupements diméthylphényle, abaissant le potentiel d'oxydation des amines, les rendant donc plus réactives pour la catalyse réductrice (« reductive quenching cycle ») du PC $\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$. En effet, ce PC possédant une bonne capacité oxydante dans son état excité permet la formation d'un radical α -aminé qui est ensuite engagé dans un cycle « cross coupling » avec le complexe de $[\text{Ni}(\text{dtbbpy})(\text{H}_2\text{O})_4]\text{Cl}_2$. Par cette méthode un nombre important d'aromatiques ont pu être fonctionnalisés avec des groupements aminométhyles. Les rendements sont très bons et la réaction fonctionne aussi bien avec les aromatiques pauvres ou riches en électrons (Schéma 91). Cependant, peu de composés hétéroaromatiques ont été étudiés, et aucune amine silylée secondaire ne s'est avérée efficace.

¹⁵² C. Remeur, C. B. Kelly, N. R. Patel, G. A. Molander, *ACS Catalysis* **2017**, 7, 6065–6069.



Mécanisme

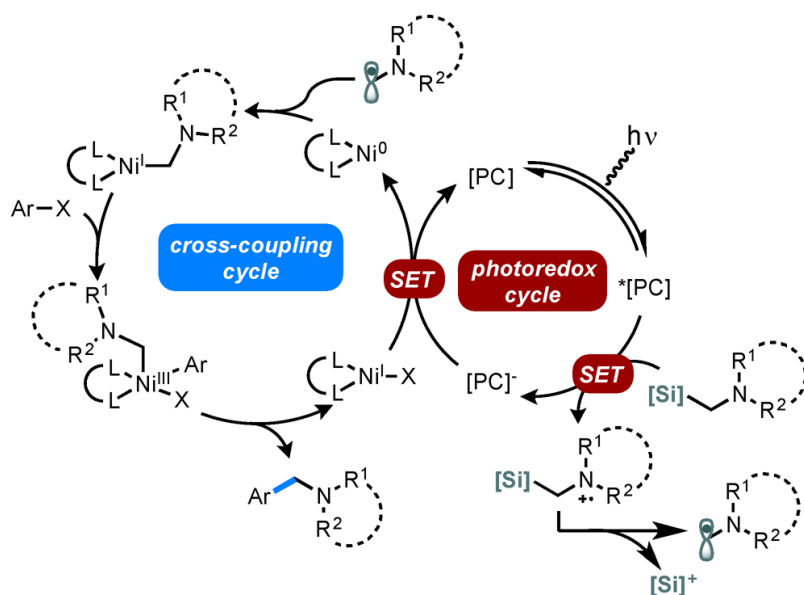


Schéma 91 : Réaction d'aminométhylation par catalyse duale développée par Molander

Cette stratégie a été utilisée en 2020 par le même groupe pour fonctionnaliser de manière efficace des groupements aromatiques portés par des fragments d'ADN dans le contexte des bibliothèques chimiques codées à l'ADN (DEL), montrant l'intérêt d'une telle réaction dans la recherche de nouveaux agents thérapeutiques.¹⁵³

¹⁵³ S. O. Badir, J. Sim, K. Billings, A. Csakai, X. Zhang, W. Dong, G. A. Molander, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 1046–1051.

L'année suivante, le groupe de Molander a réussi à appliquer cette catalyse duale aux amines secondaires. Pour ce faire, le photocatalyseur organique 4CzIPN a été utilisé en combinaison avec le complexe $\text{Ni}(\text{dtbbpy})\text{Br}_2$.¹⁵⁴ Avec cette méthode un nombre important d'aromatiques ont pu être fonctionnalisés avec des amines, principalement dérivés de l'alanine (Schéma 92).

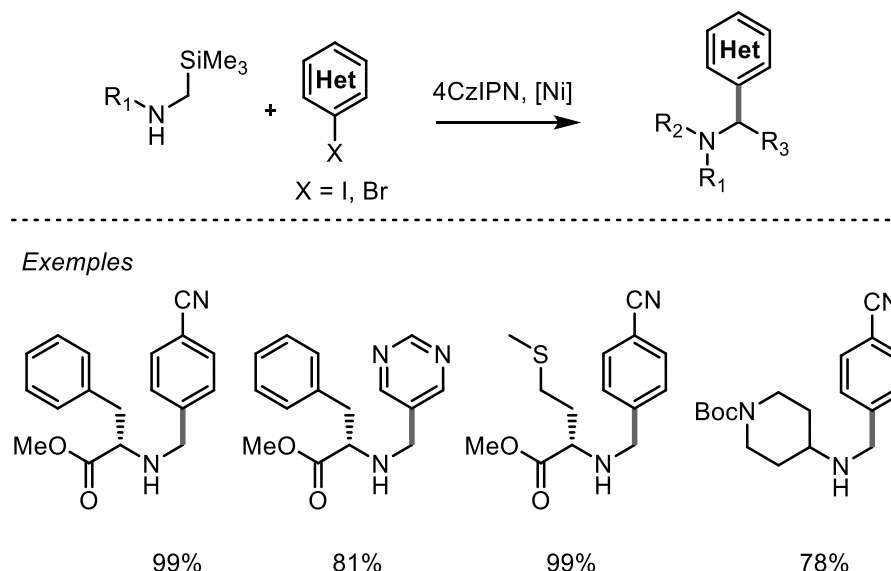


Schéma 92 : Réaction d'aminométhylation par catalyse duale avec des amines secondaires

Nous avons donc vu dans cette partie que l'aminométhylation à partir de radicaux α -aminés sélectivement formés est possible et est largement décrite par catalyse duale. Cependant, il n'existe pas à notre connaissance de travaux qui ont décrit cette réaction à partir de catalyseurs sans métaux toxiques et coûteux, sans catalyse duale et applicable à des structures aromatiques variées.

3. Objectif du projet et réaction envisagée

a. Objectif du projet

A partir de nos recherches bibliographiques sur les réactions d'aminométhylations, nous avons montré que ces réactions présentent généralement des rendements élevés mais souffrent d'un problème de régiosélectivité lorsque des amines dissymétriques sont utilisées. Cette régiosélectivité, provenant de l'étape de formation du radical, peut être contrôlée par l'utilisation des groupements acide carboxylique ou encore des groupements silylés. Cependant il apparaît qu'avec de tels groupements, il n'existe pas de réaction d'aminométhylation photocatalysée sans l'utilisation de métaux de transition pour réaliser le

¹⁵⁴ W. Dong, S. O. Badir, X. Zhang, G. A. Molander, *Org. Lett.* **2020**, 11., 4250-4255.

couplage des radicaux α -aminés avec les dérivés aromatiques, comme nous avons pu le voir avec la catalyse duale.

Nous avons pu observer dans le chapitre 1 que les α -silylamines peuvent être impliquées dans des processus de catalyse réductrice (« reductive quenching cycle ») de l'EY pour fournir des ylures en passant par la formation d'un intermédiaire radical α -aminé. Dans le projet présent, nous avons supposé que les silylamines pourraient être intégrées dans une réaction d'aminométhylation de composés hétéroaromatiques catalysée par l'EY, évitant ainsi le besoin d'utiliser des catalyseurs à base de métaux de transition qui sont coûteux et toxiques. Cette approche serait donc sélective, dans des conditions simples et douces et éviterait la formation compétitive de radicaux α -aminés, sans utilisation de métal.

b. Réaction envisagée

Nous envisageons donc de préparer des amines silylées et d'utiliser l'EY pour la formation de radicaux α -aminés. Le radical α -aminé formé pourrait substituer un dérivé aromatique par un processus de HAS, ouvrant une alternative aux formations métallo-catalysées d'aromatiques α -aminés décrites dans la bibliographie. À la vue de nos recherches bibliographiques, nous avons considéré l'utilisation de sulfones aromatiques, le groupement sulfonyle étant largement utilisé comme groupe partant dans les processus de HAS.

Nous allons donc commencer par synthétiser les réactifs nécessaires pour tester et mettre au point la réaction. Nous essayerons ensuite d'appliquer cette réaction à différentes amines silylées puis différents noyaux aromatiques afin de diversifier au maximum les molécules accessibles *via* la réaction d'aminométhylation. Enfin, une étude mécanistique regroupant, entre autres, des expériences de luminescence et de voltamétrie cyclique seront réalisées afin de proposer un mécanisme pour cette réaction.

II. Réaction d'aminomethylation catalysée par l'éosine Y

1. Synthèse des réactifs

a. Préparation des sulfones

Dans un premier temps, les réactifs nécessaires aux différents essais envisagés ont tout d'abord été synthétisés. Pour cela, nous avons entrepris la synthèse de sulfones aromatiques selon trois approches.

Synthèse de sulfones par réaction de substitution nucléophile aromatique

La méthode que nous avons premièrement utilisée afin d'obtenir des sulfones aromatiques consiste à faire réagir des dérivés aromatiques halogénés avec le phénylsulfinat de sodium selon une réaction de substitution nucléophile aromatique (S_NAr). Le groupe de Yu et Chen s'est intéressé à cette réaction de sulfonylation et l'a appliquée à des hétérocycles halogénés ou nitrés.¹⁵⁵ Inspirés par leurs travaux, nous avons donc entrepris la synthèse de sulfones aromatiques à partir de dérivés chlorés et bromés (Schéma 93).

La réaction est possible en utilisant 1 équivalent de composé aromatique halogéné et 2,5 équivalents de phénylsulfinat de sodium. En fonction des substrats, le solvant utilisé peut être le DMSO ou le DMF. Afin de favoriser la solubilité des produits et d'accélérer la réaction, le milieu réactionnel est chauffé à 90 °C pendant 3 à 5 heures. Par cette méthode, la sulfone **91**, possédant un noyau benzothiazole, est isolée avec un rendement de 79%. En utilisant le méthyle sulfinat de sodium, la sulfone **92** a été obtenue avec un rendement bien plus faible de 25%. Ensuite nous avons synthétisé des sulfones possédant un noyau benzothiazole fonctionnalisé en position 6. Ainsi les composés **93**, **94** et **95** ont été isolés avec des rendements respectifs de 85, 84, et 64%. Les thiazolylsulfones **96** et **97**, ont été synthétisées quant à elles avec 80 et 61% de rendement. Nous nous sommes également intéressés à l'obtention de sulfones de type pyridines suivant cette méthode de S_NAr . Les pyridines chlorées ont permis la synthèse des sulfones **98** à **100** avec des rendements moyens autour de 55%. Enfin, la sulfone possédant un noyau quinoline **101** a été isolée selon cette stratégie avec un rendement de 60%. Malgré plusieurs tentatives et adaptations des conditions réactionnelles, il nous a été impossible d'obtenir les sulfones portant les hétérocycles benzoxazole et pyrimidine. Cependant, ces derniers résultats sont cohérents avec les observations de Chen et Yu qui ont également travaillé sur ces mêmes composés.

¹⁵⁵ S. Liang, R.-Y. Zhang, L.-Y. Xi, S.-Y. Chen, X.-Q. Yu, *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 11874–11880.

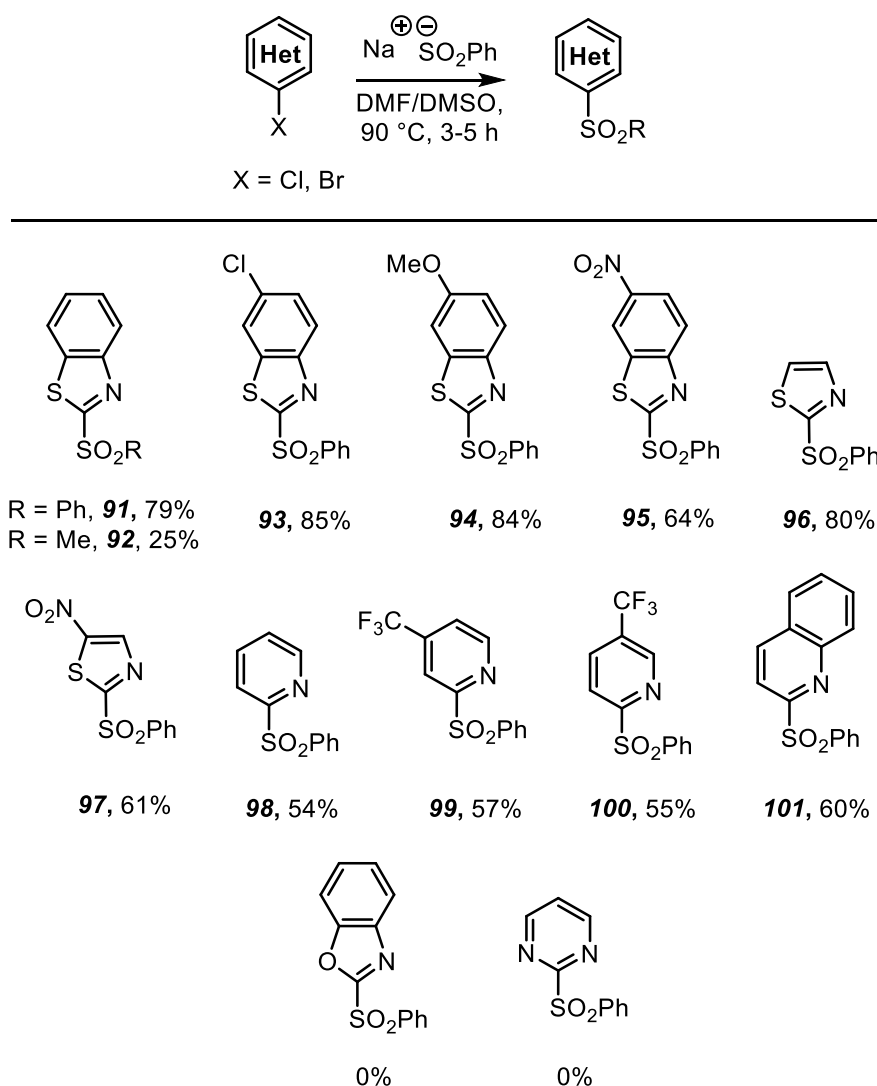


Schéma 93 : Synthèse de sulfones aromatiques par SNAr

Synthèse de sulfones à partir de thiol aromatique

Nous avons envisagé une deuxième voie d'obtention de sulfone, cette fois à partir d'un thiol aromatique, par une étape de méthylation puis d'oxydation. La méthylation s'effectue en présence d'iodure de méthyle, puis l'oxydation est réalisée soit en présence d'un complexe de Molybdate, soit d'un excès de *m*-CPBA. Par cette méthode nous avons donc pu synthétiser les sulfones suivantes (Schéma 94).

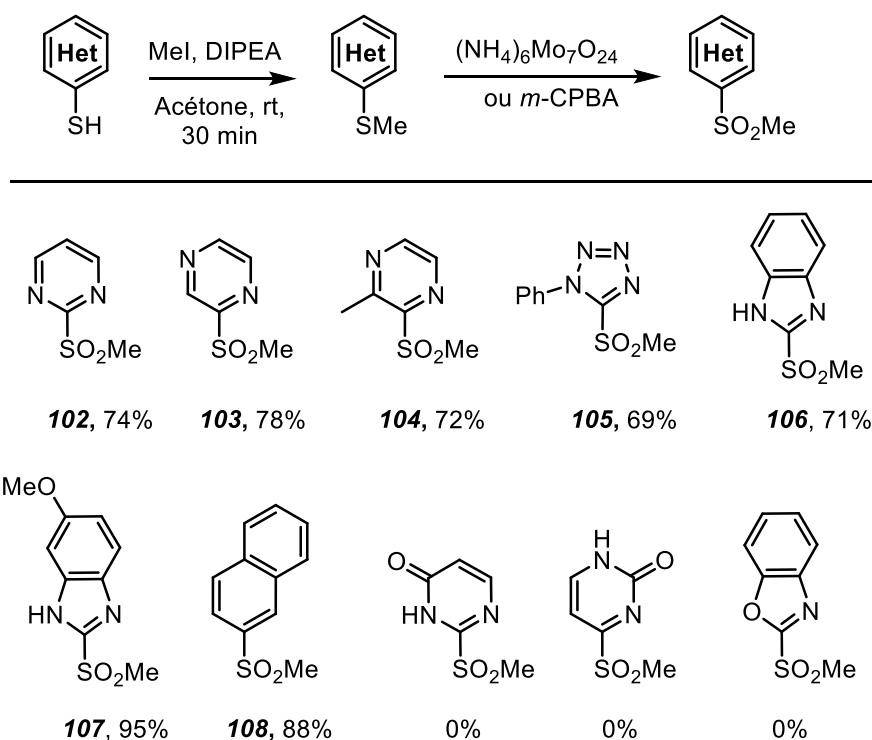


Schéma 94 : Synthèse de sulfones par réactions de méthylation puis d'oxydation

La sulfone **102**, possédant le noyau pyrimidine, fut obtenue avec un rendement de 74% en deux étapes. Les sulfones piperazines **103** et **104**, ont pu être isolées avec des rendements respectifs de 78% et 72%. Ensuite nous avons synthétisé la sulfone phényltétrazole **105** avec un rendement satisfaisant de 69%. Puis, deux sulfones benzimidazoles **106** et **107** ont été synthétisés avec des bons rendements. Le dérivé du naphtalène **108** a également été obtenu avec un rendement satisfaisant de 88%. En revanche, les sulfones dérivées de la cytosine n'ont pas pu être obtenue, l'étape d'oxydation dégradant systématiquement le réactif, malgré plusieurs tentatives et conditions différentes. Cette voie n'a pas non plus permis de synthétiser une sulfone dérivée du benzoxazole. En effet, à chaque fois le produit obtenu après oxydation est l'hydroxybenzoxazole, traduisant qu'une réaction d'hydrolyse a lieu de manière systématique.

A partir de la sulfone **106**, nous avons synthétisé différentes benzimidazolylsulfones *N*-fonctionnalisées. Un traitement à l'iodure de méthyle et à l'hydrure de sodium permet la formation du composé **109** avec un rendement de 80%. Le dérivé *N*-Boc **110** est également obtenu en présence de Boc_2O et de DMAP avec un excellent rendement de 88% (Schéma 95).

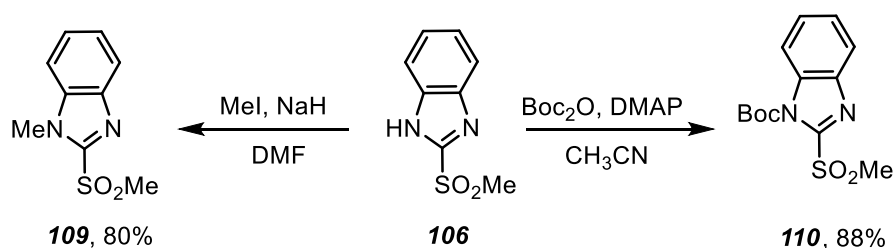


Schéma 95 : Synthèse de sulfones de benzimidazole

Réaction de sulfonylation photocatalysée

Une troisième méthode de synthèse de sulfone a été utilisée afin d'étendre le nombre de nos exemples de noyaux aromatiques. En 2018, le groupe de Molander a mis au point une réaction de sulfonylation de composés aromatiques bromés et iodés par catalyse duale utilisant un complexe de [Ru] et de [Ni] et mettant en jeu le phénylsulfinat de sodium.¹⁵⁶

Nous avons utilisé cette réaction afin de synthétiser la sulfone **111**, possédant un noyau cyanobenzène, avec un rendement de 83% (Schéma 96). De la même façon, nous avons pu préparer les sulfones aromatiques fluorées **112** et **113** dérivées du trifluorométhylbenzène et du benzodioxole, avec des rendements respectifs de 77% et 23%.

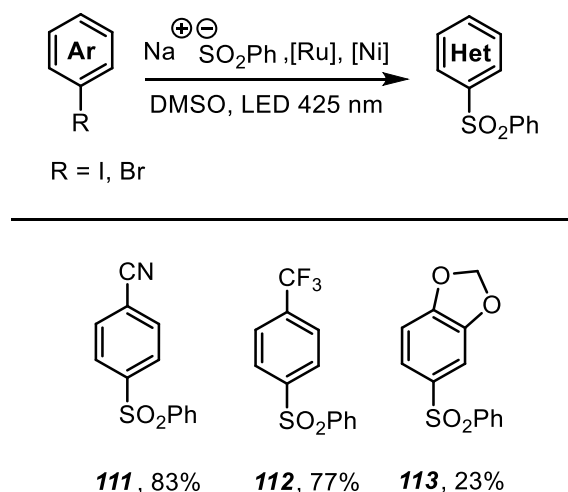


Schéma 96 : Sulfonylation de Molander pour la synthèse de sulfones aromatiques

Nous avons donc vu que suivant ces trois méthodes, nous pouvions accéder à un nombre important de sulfones hétéro-aromatiques. Ces substrats seront utilisés pour étudier la réaction d'aminométhylation.

¹⁵⁶ M. J. Cabrera-Afonso, Z.-P. Lu, C. B. Kelly, S. B. Lang, R. Dykstra, O. Gutierrez, G. A. Molander, *Chem. Sci.* **2018**, 9, 3186–3191.

b. Synthèse des amines silylées précurseurs de radicaux

Après avoir synthétisé les sulfones aromatiques, nous nous sommes tournés vers la synthèse des pyrrolidines que nous utiliserons comme précurseurs de radicaux α -aminés dans la réaction d'aminométhylation. Dans la bibliographie, le groupe de Sato s'est intéressé à la synthèse de telles amines silylées par une réaction de substitution du chlorométhyltriméthylsilane par des amines secondaires à haute température.¹⁵⁷ Suivant cette méthode, nous avons synthétisé une série d'aminos silylées. La réaction s'effectue sans solvant avec un excès d'amine et 1 équivalent de chlorométhyltriméthylsilane (Schéma 97). Les amines silylées obtenues sont purifiées par distillation sous pression réduite. La pyrrolidine silylée **114**, précurseur du radical souhaité, a été préparée en une étape à partir de la pyrrolidine et de chlorométhyltriméthylsilane avec un rendement de 99%. Les dérivés de la pipéridine **115** à **117** ont également pu être obtenus avec des excellents rendements. La méthode a également fonctionné en présence de morpholine et de triéthylamine, fournissant les amines silylées **118** et **119** correspondantes de manière efficace. Enfin, une double silylation a permis l'obtention de la bis(triméthylsilyl)éthylènediamine **120** avec un rendement modéré de 41%. Ayant en main ces différentes amines silylées, nous avons évalué leurs potentiels d'oxydations (étude détaillée dans la partie mécanistique). Ces derniers sont compris entre +0,7 V et +0,8 V. Ces valeurs sont importantes pour le choix du photocatalyseur qui sera utilisé.

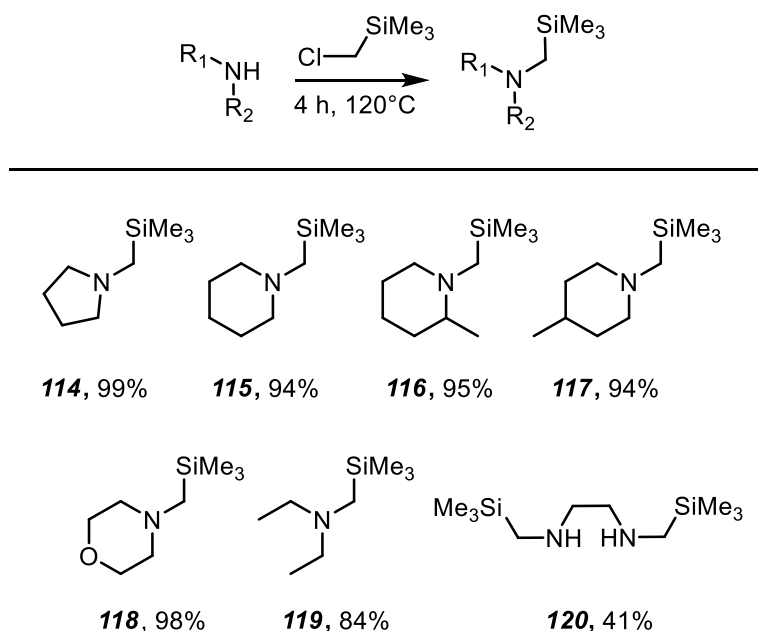


Schéma 97 : Synthèse d'aminos silylées par la méthode de Sato

¹⁵⁷ Y. Sato, T. Aoyama, H. Shirai, *Journal of Organometallic Chemistry* **1974**, 82, 21–27.

Le composé **121** dérivé du phthalimide a également été synthétisé en 1 étape par l'action d'iodure de potassium et de chlorométhyltriméthylsilane (Schéma 98).

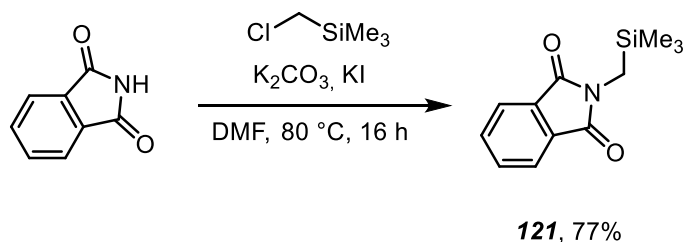


Schéma 98 : Synthèse du dérivé 121

Ces différentes amines silylées, dont certaines sont des composés originaux, seront ensuite engagées dans la réaction d'aminométhylation.

2. Etude de la réaction

a. Etablissement et optimisation de la réaction

Choix du photocatalyseur

Ayant synthétisé les réactifs nécessaires, nous avons commencé notre étude en travaillant sur une réaction modèle. Nous avons sélectionné la benzothiazolysulfone **91** et la pyrrolidine silylée **114** comme composés pour nos tests. Un équivalent de phénylsulfonylbenzothiazole **91** et 2 équivalents de triméthylsilylméthylpyrrolidine **114** ont été utilisés. Comme solvant de réaction, nous avons émis l'hypothèse que le MeOH pourrait participer à la réaction de désilylation, nécessaire pour la formation du radical α -aminé par fragmentation de la liaison C-Si, comme observé dans les travaux de Mariano. Le couple CH₃CN/MeOH (1:1) a donc été choisi.

Les premiers essais ont été réalisés avec 4 mol% de différents photocatalyseurs organiques et métalliques. D'après nos recherches bibliographiques, nous avons sélectionné des PC capables d'oxyder l'amine silylée **114**, ayant donc un potentiel de réduction dans l'état excité (E_{red}^{T1}) supérieur à +0,7 V (

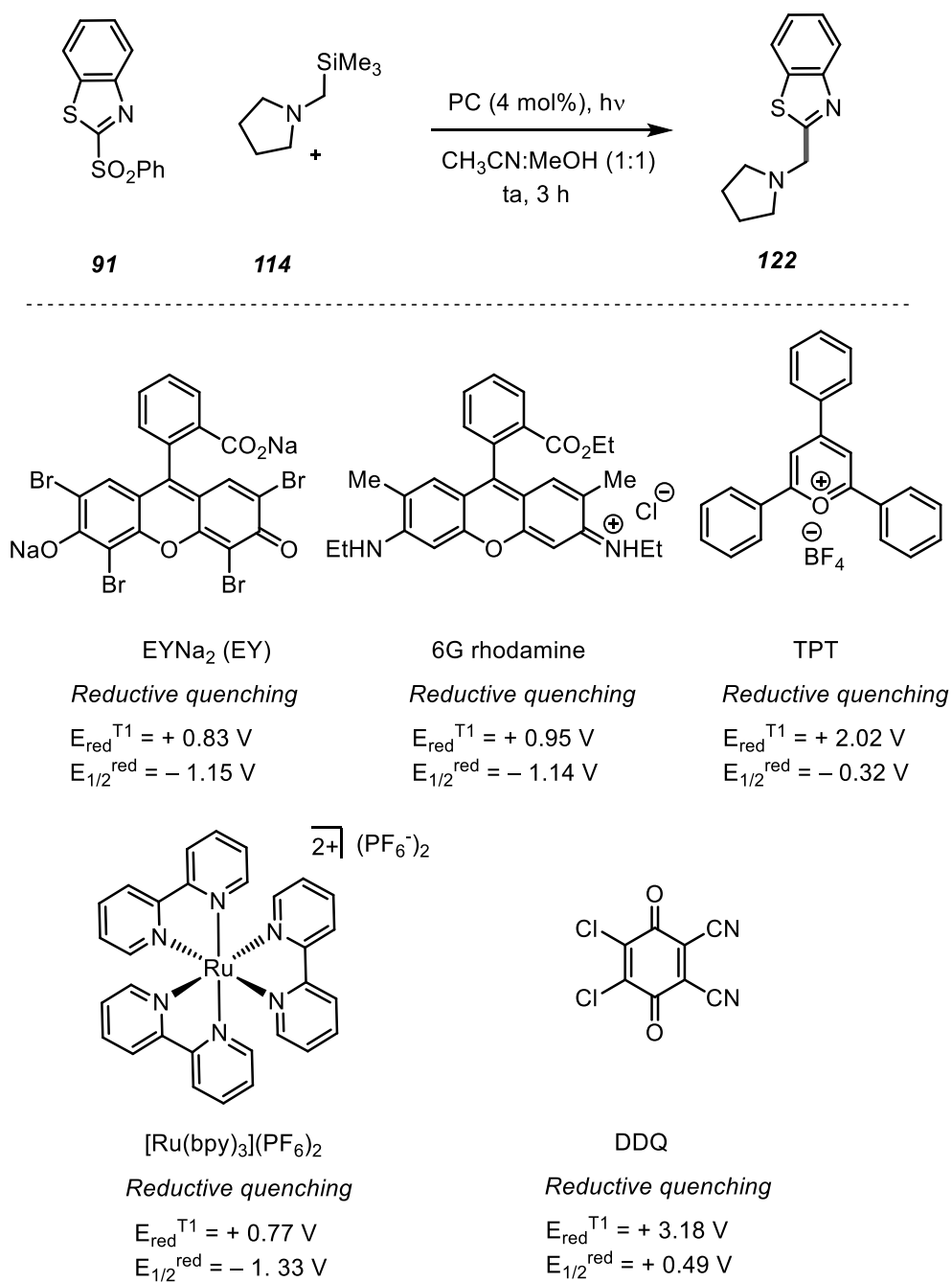
Tableau 6). Notre premier test s'est réalisé avec l'EY. Après 16 heures de réaction, l'amine **122** est isolée avec un rendement de 68% (tableau 1, entrée 1). A l'instar de notre étude sur la génération d'ylure d'azométhine détaillé dans le chapitre 1, nous nous sommes demandés si l'addition lente d'une solution de pyrrolidine **114** à l'aide d'un pousse seringue ne pourrait pas augmenter notre rendement, en diminuant la concentration du milieu en cette espèce instable. Effectivement, cette tentative a permis d'augmenter le rendement de manière significative. Dans ces conditions le produit désiré est isolé avec un rendement de 98% après seulement 3 heures de réaction (entrée 2).

A partir de ces conditions, nous avons étudié l'influence des différents photocatalyseurs sur le rendement de notre réaction d'aminométhylation. D'autres photocatalyseurs ont donc été testés, notamment ceux ayant un potentiel d'oxydation proche ou plus élevé que l'EY, comme par exemple la rhodamine 6G ($E_{red}^{T1} = +0,95$ V), le $[Ru(bpy)_3](PF_6)_2$ ($E_{red}^{T1} = +0,77$ V) et le TPT ($E_{red}^{T1} = +2,02$ V). L'utilisation de la rhodamine 6G et du Rose bengal a donné le composé **122** avec un rendement de 39% et 33%, bien plus faible que dans le cas de l'EY (Entrée 3 et 4). Une possibilité est que ces catalyseurs sont visuellement moins solubles dans le mélange ACN/MeOH, donc moins aptes à réaliser les échanges électroniques mis en jeu dans la réaction.

Le TPT, connu comme un oxydant plus fort mais un réducteur médiocre, a donné un rendement modeste de 15 % (entrée 5). De la même manière, l'oxydant DDQ comme photocatalyseur ($E_{red}^{T1} = +3,18$ V) a inhibé la réaction, montrant que l'action seule d'un oxydant n'est pas suffisante pour faire fonctionner la réaction (entrée 6).

Nous avons ensuite testé les complexes métalliques à base de ruthénium $[Ru(phen)_3]Cl_2$ et $[Ru(bpy)_3](PF_6)_2$, connus comme des photocatalyseurs robustes. Dans ces conditions, l'aromatique α -aminé **122** a été isolé avec des rendements bien plus satisfaisants de 97% et 98% (entrée 7 et 8). Aucun produit n'est observé en l'absence de photocatalyseur, les matières premières étant récupérées (entrée 9). La réaction réalisée dans le noir a montré le rôle crucial de la lumière pour le déroulement de la réaction (entrée 10). Ces deux derniers résultats confèrent ainsi un caractère photoredox à cette réaction.

Tableau 6 : Etablissement et optimisation de la réaction



Entrée	Conditions	Conversion RMN ¹ H (rendement isolé)
1	EY comme PC, 16 h de réaction	93 (68)
2	EY comme PC, ajout lent de 2a , 3 h de réaction	100 (98)
3	Rhodamine 6G (4 mol%) à la place de EY	51 (39)
4	Rose Bengal à la place de EY	50 (33)

5	TPT (4 mol%) à la place de EY ^[a]	20 (15)
6	DDQ (4 mol%) à la place de EY ^[a]	0
7	[Ru(phen) ₃]Cl ₂ à la place de EY ^[a]	100 (95)
8	[Ru(bpy) ₃](PF ₆) ₂ (2 mol%) à la place de EY ^[a]	100 (98)
9	Pas de PC	0
10	Pas de lumière	0

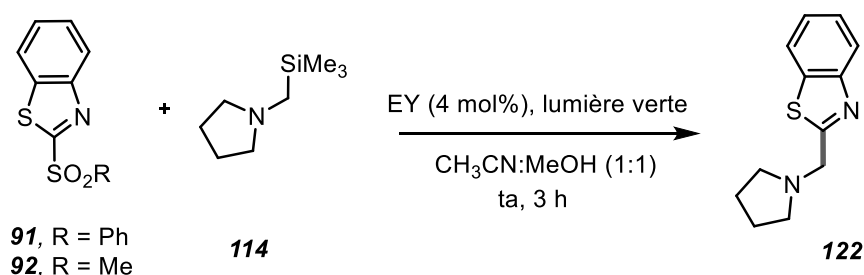
^[a] Lumière bleu (12 W, 425 nm) utilisée pour l'irradiation

A la vue de ces résultats, c'est l'EY, peu coûteux, qui présente la meilleure efficacité en tant que PC. Ainsi nous avons pu mettre au point et optimiser cette réaction d'aminométhylation de sulfone aromatique dans des conditions photocatalytiques douces et sans métaux.

Contrôle de la réaction

Afin d'affiner notre compréhension de la réaction, nous avons ensuite étudié l'influence de certains paramètres tels que le nombre d'équivalent d'amines silylées nécessaire ou encore l'influence de la nature du groupe partant de l'aromatique. En repartant des conditions optimisées précédemment, nous avons donc dans un premier temps augmenté l'excès d'amine silylée **114** de 2 à 4 équivalents (entrée 1). Cela a perturbé la réaction et a considérablement diminué le rendement en produit **122**, alors qu'une quantité stœchiométrique d'amine (1 équivalent) a permis la formation de **122** avec un rendement de 81% (entrée 2).

Tableau 7 : Contrôle de la réaction



Entrée	Conditions	Conversion RMN ^1H (rendement isolé)
1	4 équivalents de 114	58 (43)
2	1 équivalents de 114	93 (81)
3	Sulfone 92 à la place de 91	100 (95)
4	2-bromobenzothiazole à la place de 91	0
5	2-chlorobenzothiazole à la place de 91	0
6	2-iodobenzothiazole à la place de 91	28 (20)

Puis nous avons étudié l'influence du groupement partant. Il apparaît que la réaction n'est pas limitée à la phénylsulfone. En effet, en utilisant le méthylsulfonylbenzothiazole **92**, le produit **122** a été obtenu avec un rendement similaire à celui observé à partir de **91** (entrée 3). D'autres groupements partants ont été testés. Il s'avère que la nature du groupe partant se révèle cruciale car aucune réaction ne se produit avec le 2-bromo ou le 2-chloro-benzothiazole (entrée 4 et 5), en revanche, un faible rendement de 20 % en produit désiré **122** est observé lorsque l'iode est utilisé comme nucléofuge (entrée 6).

Ces quelques exemples permettent d'illustrer de l'importance d'utiliser une quantité quasi-stoechiométrique d'amine silylée et le groupement partant sulfonyle pour réaliser cette réaction.

b. Etendue de la réaction

Une fois les conditions de réaction optimisées et contrôlées, nous nous sommes tournés vers l'étendue de la réaction. Nous avons cherché à savoir si la réaction est applicable à la fois aux autres amines silylées et sulfones hétéroaromatiques et aromatiques obtenues précédemment.

Réactivités des amines silylées

La réaction a donc été explorée à partir de la benzothiazolylsulfone **91** et des amines silylées que nous avons synthétisées (Schéma 99). Les amines cycliques et acycliques tertiaires ont permis la formation des produits **122** à **127** avec des rendements élevés (78-98%). La réaction peut être réalisée avec l'amine secondaire silylée **1**, obtenue par la réaction entre la benzylamine et le chlorométhyltriméthylsilane selon la méthode de Sato dans le chapitre 1, conduisant à la molécule **128** avec un bon rendement de 73%. Ce résultat est particulièrement intéressant car dans la littérature il n'existe que très peu d'exemple de réaction d'aminométhylation applicable aux amines tertiaires et secondaires. Une double réaction intermoléculaire a été réalisée à partir de la diamine secondaire symétrique **120** avec 3 équivalents de la même sulfone **91** pour donner le dérivé bis-benzothiazolyle **129**. Cependant, le composé **121** dérivé du phtalimide n'a pas fourni le produit d'aminométhylation attendu. Une explication possible est que le potentiel d'oxydation du réactif **121** est trop élevé (+1,72 V vs SCE) par rapport au potentiel d'oxydation de l'EY. En se basant sur cette donnée, l'EY serait incapable d'oxyder ce composé de départ, raison pour laquelle on le retrouve en majorité dans le milieu réactionnel brut.

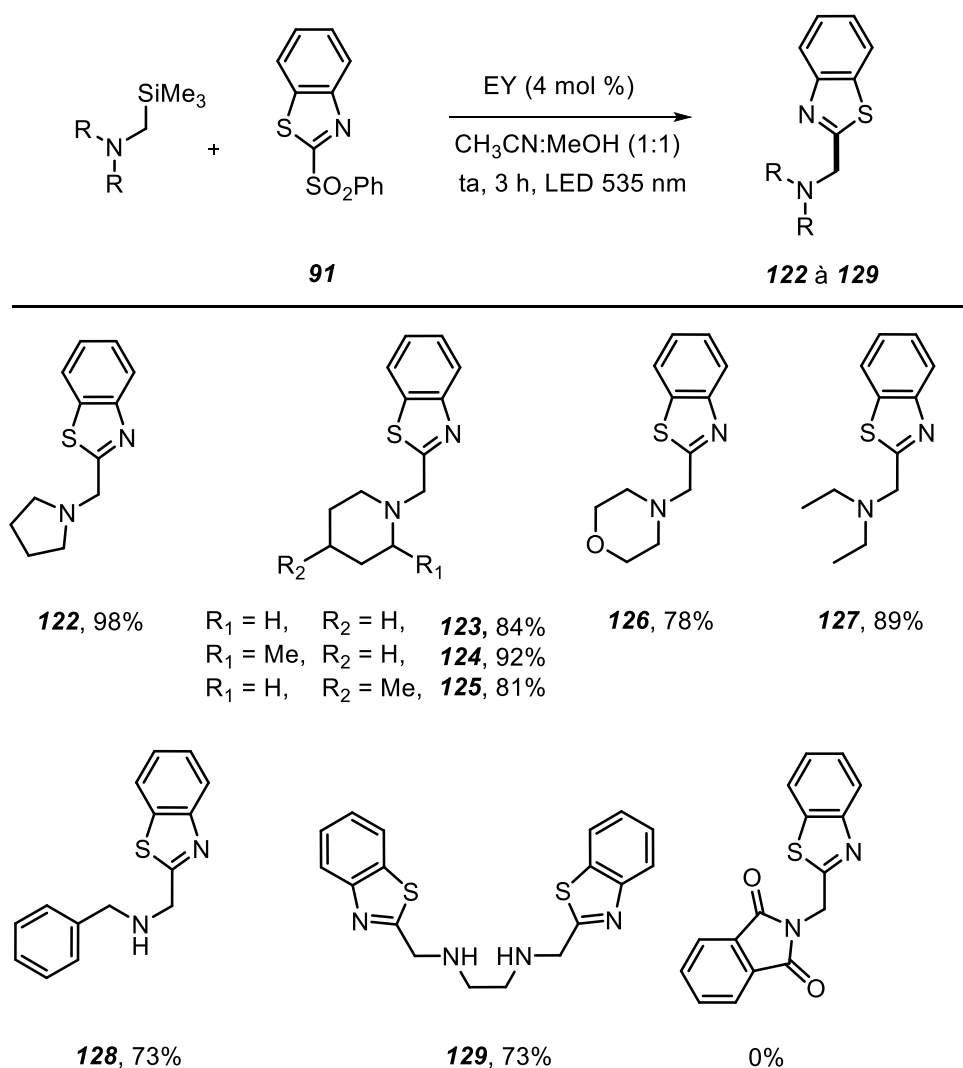


Schéma 99 : Réactivité des amines silylées pour la réaction d'aminométhylation

Cette réaction s'est donc révélée efficace avec différentes amines plus ou moins complexes. Les rendements sont globalement élevés, montrant la robustesse de notre réaction.

Réactivité des sulfones aromatiques

Nous nous sommes ensuite intéressés à l'étendue des noyaux aromatiques qu'il est possible de faire réagir dans notre réaction d'aminométhylation sans métaux. La réaction a donc été étudiée avec les sulfones aromatiques précédemment synthétisées. Nous avons commencé cette étude en faisant réagir les sulfones possédant un noyau azole et benzazole (Schéma 100). La réaction se trouve être sélective sur la position qui porte la sulfone étant donné l'obtention des produits chlorés **130**, **132**, **133** et **134** où aucun produit de substitution de la position chlorée n'est observé. Cela confirme les résultats précédents, montrant que les halogènes n'étaient pas des groupes partant efficaces dans cette réaction.

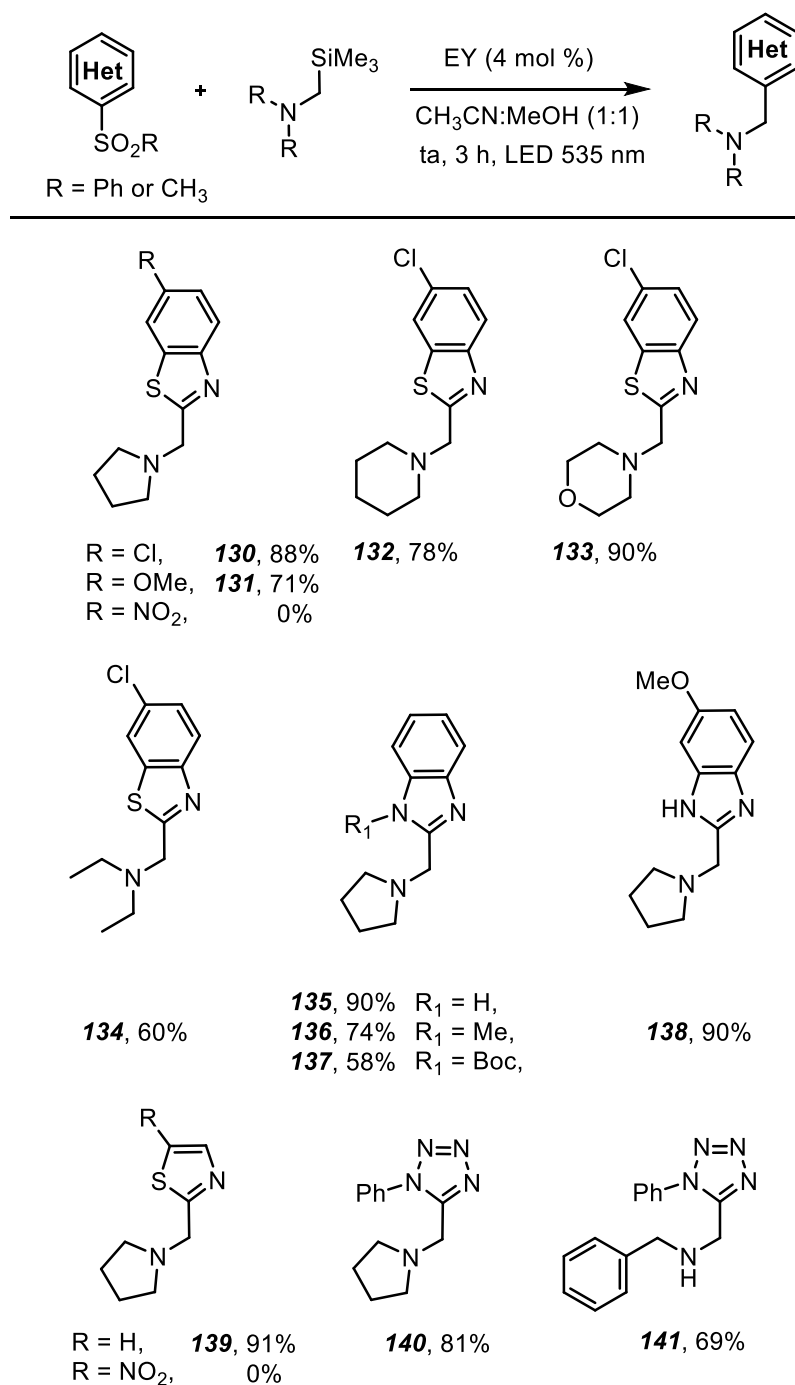


Schéma 100 : Réaction étendue aux sulfones portant un noyau azole et benzazole

La présence d'un groupement donneur d'électrons méthoxy sur le noyau benzothiazole n'affecte pas drastiquement le rendement en produit **131** qui reste élevé à 71%. En revanche la présence d'un groupement nitro, comme sur la sulfone **95**, inhibe la réaction. Cependant, Les composés nitroaromatiques sont connus pour réagir avec l'EY, pouvant capter un électron à cette dernière par transfert monoélectronique, ce qui semble ici empêcher la réaction

d'aminométhylation.¹⁵⁸ L'aminométhylation des dérivés du benzimidazole a permis d'isoler les composés **135** à **138** avec des rendements modérés à excellents selon la nature du substituant présent sur l'atome d'azote de la partie imidazole. La sulfone portant le noyau thiazole a réagi pour donner la pyrrolidine **139** avec un bon rendement de 91%, alors que la présence d'un groupe nitro a de nouveau inhibé la réaction. Les dérivés de phényltétrazole **140** et **141** ont été obtenus avec des rendements satisfaisants de 81% et 69% respectivement.

Dans le cas de la sulfone dérivée de pyrimidine, l'aromatique α -aminé **142** est obtenu avec un rendement modéré de 48% (Schéma 101). Ce rendement plus faible s'explique par la difficulté d'isoler et purifier correctement ce produit. Les sulfones dérivées de pyrazines ont permis l'obtention des molécules **143** et **144** avec des rendements satisfaisants de 60 et 74%. Les sulfones pyridines, incluant des pyridines fluorées, ont réagi de manière similaire et ont permis la formation des produits **145** à **149** avec des rendements entre 70 et 81%. Dans le cas de la quinoléine, l'amine tertiaire **150** a été obtenue avec un rendement assez faible de 21 %, explicable par la formation de sous-produits non identifiés mais visibles dans le milieu réactionnel brut. De plus, le composé s'est avéré difficile à purifier par chromatographie.

Enfin, la portée de cette réaction a été étendue aux dérivés benzéniques. La formation du produit *p*-cyanobenzène **151** est possible avec un bon rendement de 89%. En revanche, la présence d'un groupement trifluorométhyle en position *para* du cycle benzénique n'est pas suffisante pour permettre la réaction. Les sulfones portant un groupement *p*-fluorobenzène, naphtalène ou 1,3-benzodioxole n'ont pas été assez réactives et aucun composé d'aminométhylation n'a été détecté, limitant l'étendue de la réaction aux sulfones aromatiques fortement déficientes en électrons.

Nous avons donc étudié en détail la faisabilité de cette réaction d'aminométhylation de sulfones aromatiques sans métaux. Les conditions opératoires ont été optimisées et ont permis d'obtenir une large gamme d'amines tertiaires et secondaires fonctionnalisées avec des hétérocycles variés avec des rendements élevés.

¹⁵⁸ A. U. Meyer, K. Straková, T. Slanina, B. König, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 8694–8699.

bien connu utilisé dans le sevrage tabagique.¹⁵⁹ Cependant, cette molécule souffre de certaines contraintes d'utilisation du fait de sa structure qui la rend difficilement tolérable dans l'organisme. Des composés à base de cytosine couplée à une structure aromatique sont étudiés depuis plusieurs années afin d'en améliorer ses propriétés physicochimiques et sa biodisponibilité (Figure 38).^{160,161,162}

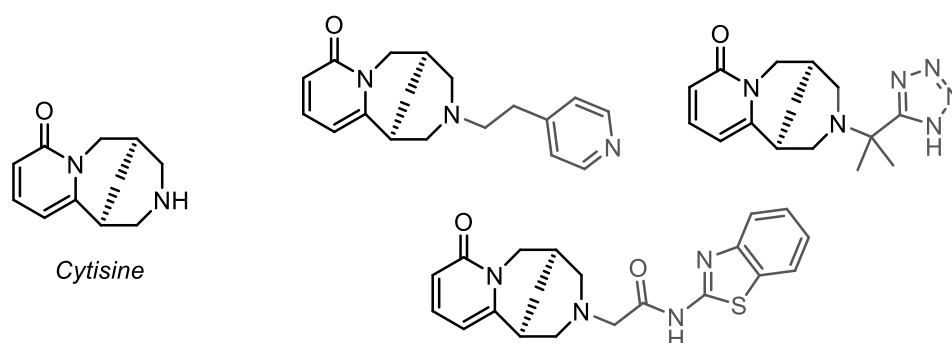


Figure 38 : Exemples de dérivés de la cytosine rencontrés dans la littérature

En partant de ce constat, nous avons synthétisé un dérivé silylé de la cytosine par réaction avec le chlorométhyltriméthylsilane et du carbonate de potassium dans l'acétonitrile. Le composé **152** a été isolé après purification avec un rendement de 34% (Schéma 102).

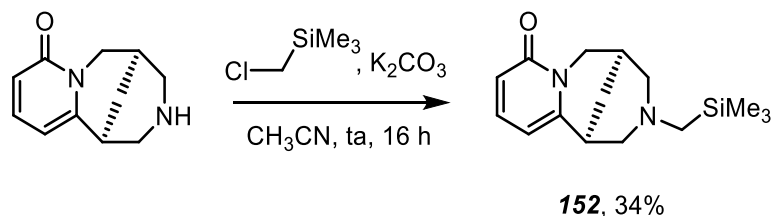


Schéma 102 : Synthèse du dérivé de la cytosine **152**

Nous avons ensuite engagé ce composé **152** (2 équivalents) dans notre réaction d'aminométhylation catalysée à l'EY en présence de la sulfone possédant le noyau benzothiazole **91**. La réaction fonctionne et permet d'isoler le composé **153** avec un rendement

¹⁵⁹ N. Walker, C. Howe, M. Glover, H. McRobbie, J. Barnes, V. Nosa, V. Parag, B. Bassett, C. Bullen, *N Engl J Med* **2014**, 371, 2353–2362.

¹⁶⁰ V. A. Saprykina, V. I. Vinogradova, R. F. Ambartsumova, T. F. Ibragimov, Kh. M. Shakhidoyatov, *Chem Nat Compd* **2006**, 42, 470–472.

¹⁶¹ B. Tasso, C. Canu Boido, E. Terranova, C. Gotti, L. Riganti, F. Clementi, R. Artali, G. Bombieri, F. Meneghetti, F. Sparatore, *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 4345–4357.

¹⁶² D. P. Zarezin, A. M. Kabylda, V. I. Vinogradova, P. V. Dorovatovskii, V. N. Khrustalev, V. G. Nenajdenko, *Tetrahedron* **2018**, 74, 4315–4322.

élevé de 81 %. Etant donné que les dérivés de cytosine sont très coûteux, nous avons essayé la réaction avec 1 équivalent. Dans ce cas un rendement de 59% est obtenu (Schéma 103).

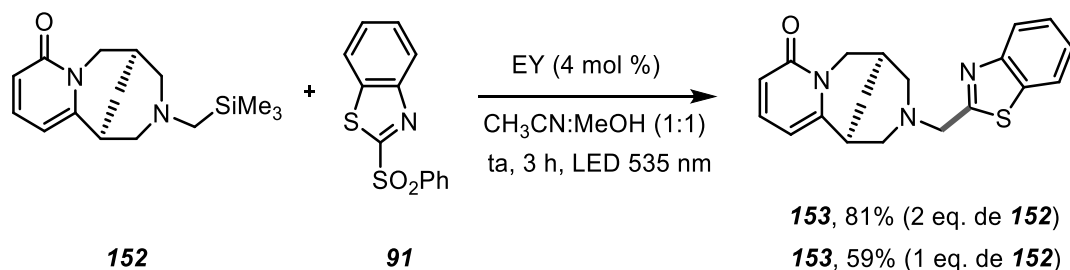


Schéma 103 : Synthèse de l'aromatique α-cytisine 153

Nous avons donc montré que notre méthode permet de fonctionnaliser de manière efficace une amine complexe comme la cytosine.

Synthèse du Clemizole

Avec notre réaction d'aminométhylation nous avons envisagé l'accès au Clemizole. A partir de la sulfone benzimidazole **106**, nous avons synthétisé le composé **154** précurseur du Clemizole, possédant un noyau benzimidazole fonctionnalisé avec un *p*-chlorobenzyle, par une simple réaction de substitution avec un rendement de 74% (Schéma 104).

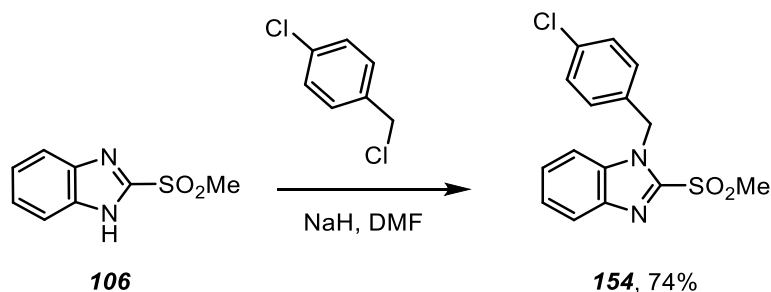


Schéma 104 : Synthèse du précurseur 154 du Clemizole

Dans ce cas, cette sulfone engagée dans la réaction d'aminométhylation permet l'accès au Clemizole **155** en seulement une étape avec un rendement de 88% (Schéma 105).

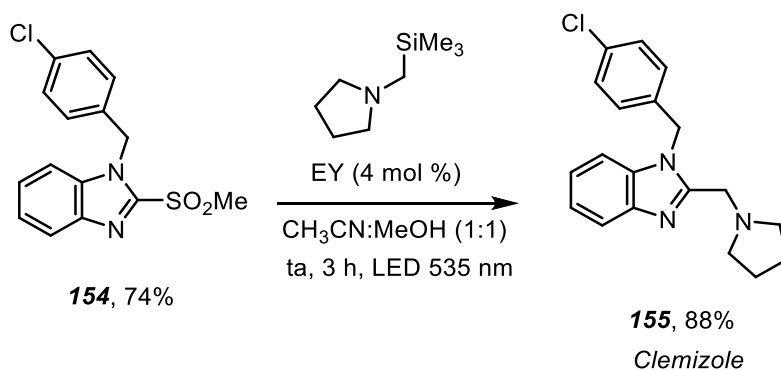


Schéma 105 : Synthèse du Clemizole 155

Cette voie d'accès offre une alternative simple et rapide aux traditionnelles synthèses du Clemizole qui peuvent comporter de nombreuses étapes de synthèse et des rendements modérés. Un exemple est donné ici par Xiong et Coeffard s'appuyant sur une construction du cycle benzimidazole par réaction de cyclisation. Puis, une bromation radicalaire suivi de deux réactions de substitutions permettent l'introduction du motif pyrrolidine et du *p*-chlorobenzyle, formant ainsi le Clemizole (Schéma 106).¹⁰⁴

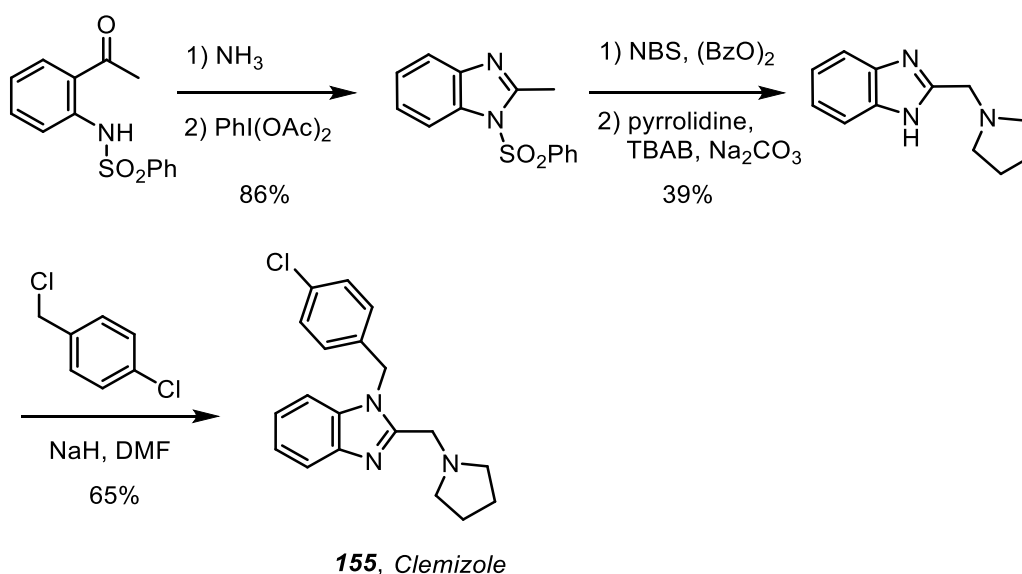


Schéma 106 : Synthèse du Clemizole par Xiong et Coeffard

Cette réaction d'aminométhylation apparaît donc comme une méthode de choix plus directe et efficace pour la synthèse du Clemizole, avec, de plus, la possibilité d'obtenir des dérivés de cette famille de manière simple.

Aminométhylation de sulfone portant un noyau purine

Enfin, nous nous sommes penchés sur l'application de la réaction à la formation d'un composé de type purine α -aminé. Pour cela, à partir de la 6-mercapto-purine, la sulfone **156** a été synthétisée avec un faible rendement non optimisé de 17% (Schéma 107).

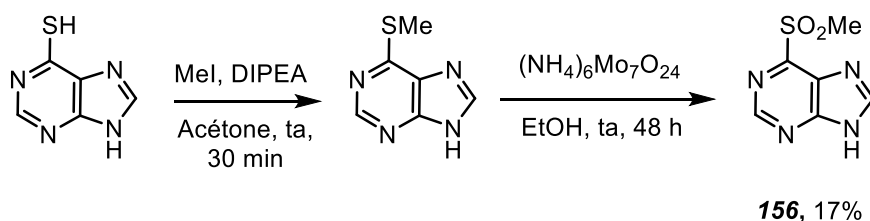


Schéma 107 : Synthèse de la sulfone purinique **156**

L'aminométhylation de la sulfone purinique **156** a été ensuite testée. A nouveau, nous avons pu accéder au composé cible par aminométhylation, et ainsi accéder au dérivé 6-pyrrolométhylpurine **157** avec un rendement de 69% (Schéma 108). Cette réaction pourrait donc être utilisée dans la synthèse de dérivé d'azanucléoside, qui sont comme nous l'avons déjà énoncé précédemment des molécules d'intérêts pour la découverte d'antiviraux.

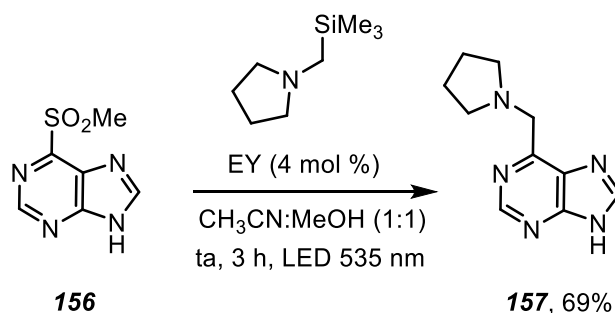


Schéma 108 : Obtention de la purine a-aminée **157**

Dans cette partie, nous avons pu mettre en application la réaction d'aminométhylation sans métaux que nous avons développée dans la synthèse de molécules utilisées en chimie médicinale. En perspective, il a été envisagé d'utiliser cette réaction afin d'introduire la pyrrolidine fluorée **4**, obtenue dans le chapitre précédent sur une base nucléique (Schéma 109A). En effet, cette stratégie permettrait de contourner l'étape limitante de Mannich nécessaire dans la synthèse d'azanucléoside. Nous avons donc voulu préparer l'amine silylée issus de **4**. Tout d'abord une réaction de débenzylation a permis l'obtention de **38** qui fut ensuite engagé dans une réaction d'alkylation en présence de chlorométhyltriméthylsilane et de K₂CO₃ dans l'acétonitrile. Aucun produit n'a pu être obtenu à température ambiante au bout de 16 h, et une dégradation est observée à 60 °C. Une autre voie d'accès à ce dérivé serait

de réaliser l'amination réductrice du composé **38** avec un acylsilane (Schéma 109B). Faute de temps cette réaction n'a pas été étudiée.

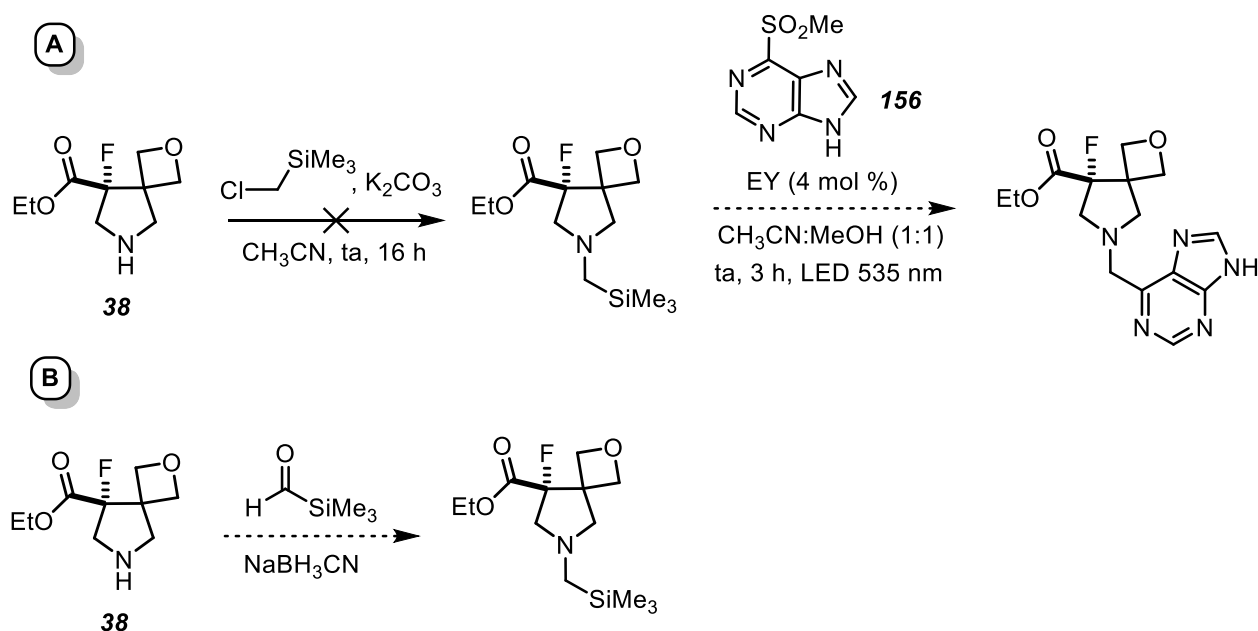


Schéma 109 : Perspectives d'application de la réaction d'aminométhylation pour la synthèse d'azanucleoside fluoré

3. Etude mécanistique

a. Hypothèse préliminaire

Nous avons entrepris l'étude mécanistique de la réaction d'aminométhylation photocatalysée par l'éosine Y. En se basant sur les données de Mariano, il est fortement probable que l'EY puisse capter un électron de l'amine silylée par SET induisant la formation du radical par réaction de désilylation. Celle-ci a lieu par transfert du groupe silylé sur le méthanol, comme indiqué dans le mécanisme de Mariano. En effet, nous avons testé la réaction d'aminométhylation avec la pyrrolidine **114** et différentes sulfones aromatiques en l'absence de MeOH, et dans ce cas nous avons observé que la réaction se trouve inhibée.

Le radical issu de cette désilylation est ensuite piégé par la sulfone aromatique par réaction d'addition sur la position *ipso* de la sulfone. On peut supposer à ce stade qu'un ion sulfinate serait libéré et permettrait de régénérer l'EY, conduisant ainsi à un cycle photocatalysé. Nous avons donc proposé un premier mécanisme possible pour cette réaction d'aminométhylation sans métaux (Schéma 110).

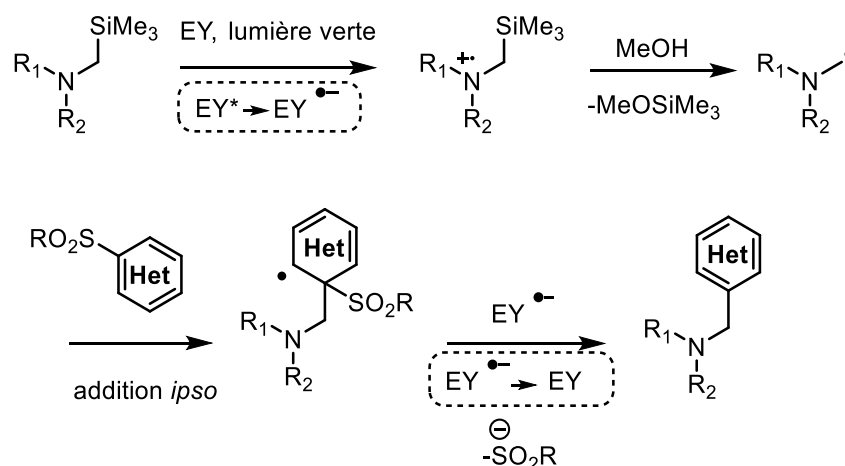


Schéma 110 : Premières hypothèses mécanistiques pour la réaction d'aminométhylation

Afin d'affirmer (ou d'infirmer) cette proposition de mécanisme, nous allons réaliser une étude en commençant par élucider le caractère photocatalytique de la réaction *via* une expérience on/off et une détermination du rendement quantique de la réaction. Puis nous nous intéresserons à l'identification des produits de réaction, notamment du sulfinate formé au cours de la réaction. Après cela, une étude de voltamétrie cyclique et de luminescence sera réalisée, dans l'objectif d'apporter le plus de détail possible sur le mécanisme de cette réaction.

b. Influence de la lumière sur la réaction

Expérience on/off

L'objectif de cette expérience est de donner une première information sur le caractère photocatalytique ou radicalaire en chaîne de la réaction. Pour cela, nous avons réalisé une réaction test entre la sulfone **91** et la pyrrolidine **114**, où la lumière a été allumée puis éteinte avec des intervalles de 10 minutes. Nous avons remarqué que la réaction peut être arrêtée et redémarrée en l'absence ou en présence lumière verte lorsque la réaction est catalysée par l'EY (Figure 39). Nous avons également réalisé cette expérience en utilisant le photocatalyseur [Ru(bpy)₃](PF₆)₂ sous irradiation de lumière bleue 425 nm, car ce photocatalyseur présentait une efficacité similaire à l'EY (Figure 40). Nous obtenons la même tendance pour les deux courbes.

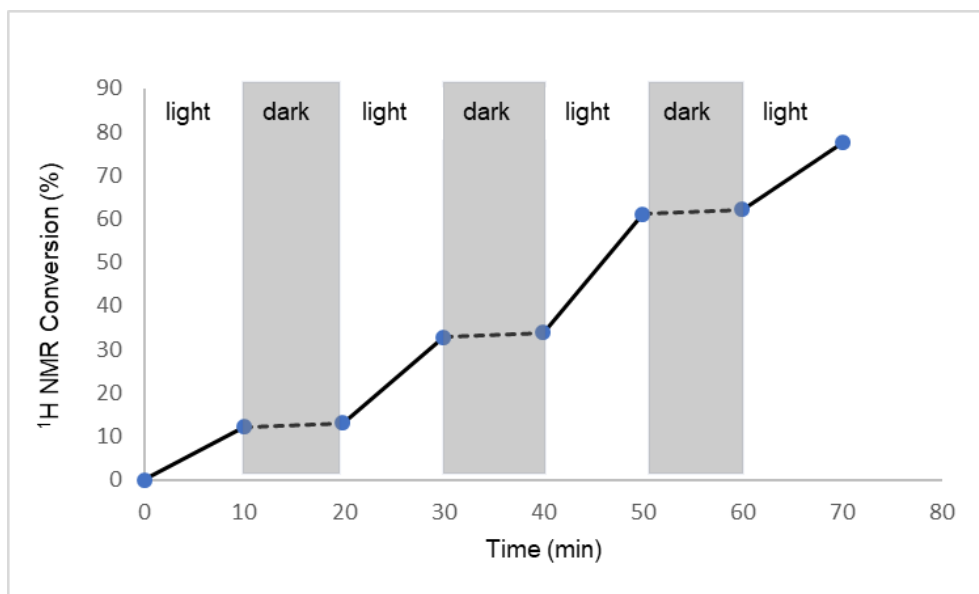


Figure 39 : Expérience on/off de la réaction catalysée à l'EY sous irradiation de lumière verte 530 nm

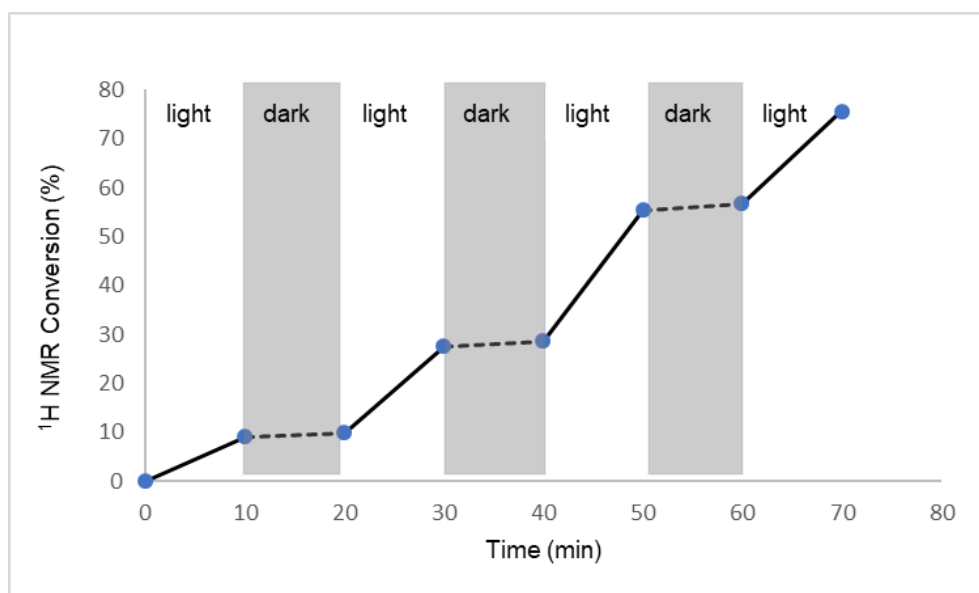


Figure 40 : Expérience on/off de la réaction catalysée au $[\text{Ru}(\text{bpy})_3](\text{PF}_6)_2$ sous irradiation de lumière bleu 425 nm

Selon ces observations, une voie photocatalytique au lieu d'un mécanisme radicalaire en chaîne semblerait être privilégiée. Cependant, cette expérience seule ne suffit pas pour justifier ce fait. Une détermination du rendement quantique de la réaction a donc été envisagée.

Détermination du rendement quantique de la réaction

Le rendement quantique de la réaction, appelé aussi rendement quantique chimique, se définit par le rapport du nombre de mole de molécule formée au cours de la réaction sur le flux de photon et le temps, soit par l'équation ci-dessous :

$$\varphi = \frac{\text{mol of product}}{\text{Photon flux} * t * f}$$

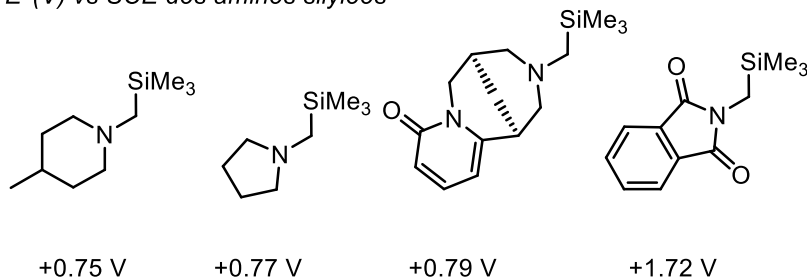
Avec t = temps de la réaction et f = fraction de lumière absorbée par le photocatalyseur à la longueur d'onde de la lampe. La valeur du rendement quantique traduit le nombre de photon qu'il faut fournir à la réaction pour que cette dernière opère. Si $\varphi < 1$, la réaction est photocatalytique. Si $\varphi > 1$, alors la réaction procède par un mécanisme radicalaire en chaîne.

Dans un premier temps nous avons dû déterminer le flux de photons libéré au cours de la réaction. Pour ce faire nous avons eu recours à l'utilisation d'actinomètres. Après des recherches bibliographiques, les deux plus couramment utilisés sont le ferrioxalate ou le sel de Reinecke. Pour ce dernier, sa trop grande sensibilité à la lumière rend sa synthèse difficile et le produit peu manipulable. Nous avons donc opté pour l'utilisation de ferrioxalate. Cependant, l'utilisation de cet actinomètre n'est possible qu'en utilisant de la lumière bleue, ce qui nous a contraint à réaliser l'expérience avec $[\text{Ru}(\text{bpy})_3](\text{PF}_6)_2$ comme photocatalyseur. Après avoir déterminé la valeur du flux de photon, nous avons pu réaliser une réaction de 20 min et déterminer un rendement RMN et donc une quantité de matière en produit souhaité à l'aide d'un ajout connu de tétraméthylsilane. Le rendement quantique a ainsi été calculé comme étant de 0,83 (voir annexe). Cette valeur inférieure à 1 nous indique que notre mécanisme serait plutôt photocatalytique que radicalaire en chaîne.

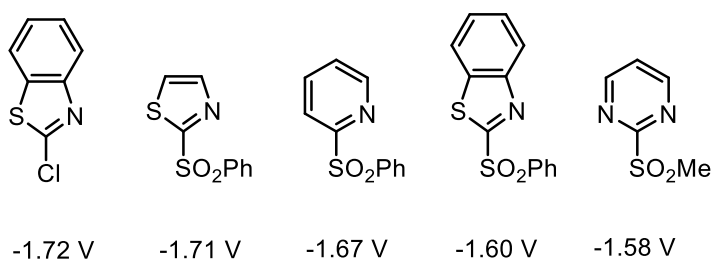
c. Etude de voltamétrie cyclique

La voltamétrie cyclique est une méthode d'analyse permettant de connaître le potentiel redox d'un couple. Dans notre cas, une étude de voltamétrie cyclique serait particulièrement intéressante pour connaître le potentiel d'oxydation de nos amines silylées en radicaux cations ainsi que les potentiels de réductions des sulfones aromatiques afin de comparer les valeurs avec celles connues de l'EY et ainsi comprendre quelles interactions sont possibles entre les substrats et le photocatalyseur. Nous avons donc entrepris l'analyse de nos molécules. Le résultat est résumé dans la Figure 41. On peut constater que les amines ont des potentiels d'oxydation entre +0,7 et +0,9V ce qui permet d'envisager le SET avec l'état excité de l'EY ($E = +0,83 \text{ V}$). On remarque également que dans le cas du dérivé phtalimide **121**, le potentiel d'oxydation est bien plus élevé, rendant difficile son oxydation par l'EY. De plus, on peut constater que les sulfones utilisées ont des potentiels de réduction compris entre -1,50 et -1,80 V, rendant leur réduction par l'EY peu probable ($E^\circ = -1,1 \text{ V}$).

$E^\circ(V)$ vs SCE des amines silylées



$E^\circ(V)$ vs SCE des dérivés aromatiques



Exemples de voltamogrammes obtenus

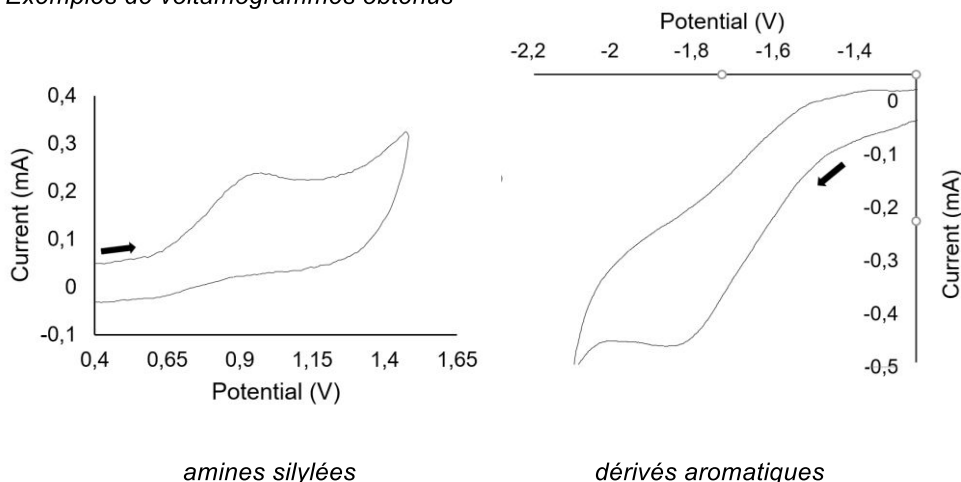


Figure 41 : Potentiels d'oxydoréductions des composés engagés dans la réaction

Cette étude de voltamétrie cyclique nous a donc permis de vérifier que notre hypothèse d'un cycle photocatalytique commençant par l'oxydation de l'amine silylée par l'EY est cohérente avec les potentiels d'oxydations des molécules concernées. En effet dans tous les cas il se forme le radical-cation centré sur l'atome d'azote, sauf dans le cas du dérivé du phtalimide.

d. Expérience de Stern-Volmer

Une expérience de Stern Volmer, comparable à celle effectuée dans le chapitre 1, a été réalisée afin de voir si les amines silylées et les sulfones aromatiques sont des quenchers potentiels de l'état excité de l'EY. Des solutions d'EY et de différentes concentrations du réactif de la

pyrrolidine **114** sont analysées selon le même procédé et l'intensité émise est dans chaque cas collectée (Figure 42). La diminution de l'intensité lumineuse émise observée, exprimée par I_0 (intensité en l'absence de quencher) et I (en présence de quencher), est ensuite corrélée avec l'augmentation de la concentration en **114**. La droite de Stern-Volmer obtenue confirme que ce réactif est impliqué dans la première étape de notre mécanisme (Figure 43). Ces études ont également été réalisées sur les sulfones **91**, **98** et **105** où aucun quench ne se manifeste. Ainsi les sulfones aromatiques n'ont donc pas d'interaction avec l'EY tandis que les amines effectuent un quench de l'état excité, ce qui vient renforcer l'idée que notre mécanisme photocatalytique commencerait avec une première étape d'oxydation de l'amine silylée en radical cation par l'EY, et suivrait donc un cycle catalytique de quench réductif (reductive quenching cycle).

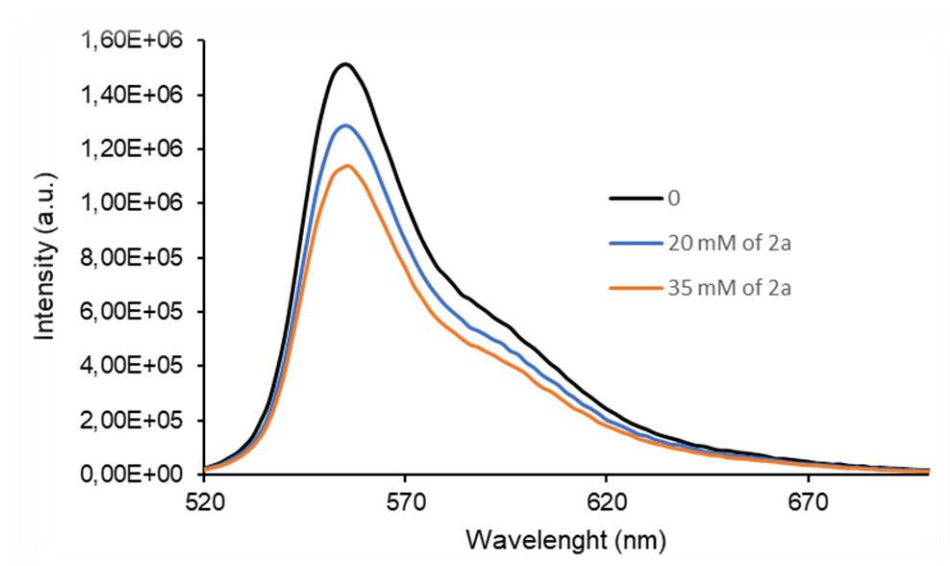


Figure 42 : Diminution de l'intensité lumineuse émise par l'EY en présence de l'amine silylée **114**

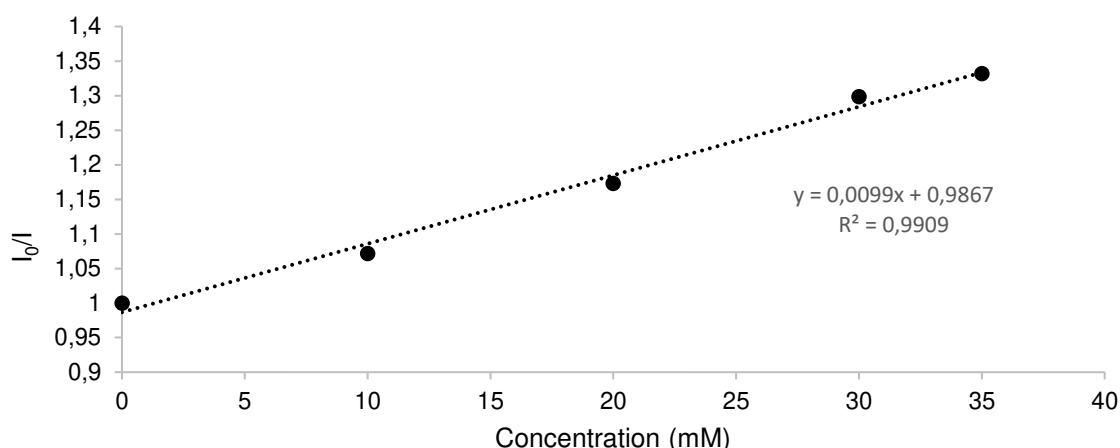


Figure 43 : Courbe de Stern Volmer pour l'amine 114

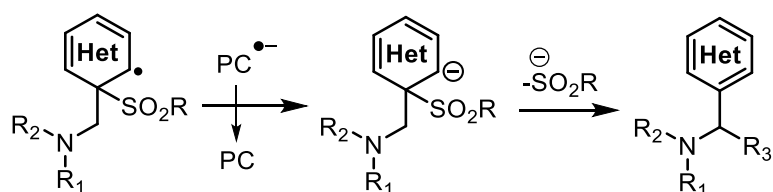
e. Formation de sulfinate

Nous avons pour le moment discuté de l'aspect photocatalytique de la réaction d'aminométhylation ainsi que de la première étape d'oxydation d'amine silylée par l'EY. Nous avons voulu, dans cette partie, comprendre les étapes suivantes menant à la formation du produit désiré d'aminométhylation. Après la formation du radical aminométhyle, l'addition de ce dernier sur la position *ipso* de la sulfone aromatique forme un complexe- σ radicalaire.

Afin de régénérer le photocatalyseur dans la réaction (passage de l' $PC^\bullet$ à l'PC), il est nécessaire de passer par une étape de réduction d'une espèce radicalaire en une espèce anionique. A partir de l'intermédiaire complexe- σ radicalaire, deux voies menant à l'aromatique α -aminé sont possibles d'après nos recherches bibliographiques (Schéma 111).^{146,163} La voie A commencerait par la réduction du complexe- σ radicalaire (régénérant le PC), puis l'élimination d'un ion sulfinate. C'est notamment par cette voie que MacMillan a pu développer une réaction d'aminométhylation photocatalysée par un complexe d'iridium (voir Schéma 87, page 152), réduisant dans son cas un complexe- σ radicalaire chloré avant l'élimination d'un ion chlorure.

¹⁶³ Z.-J. Wang, S. Zheng, J. K. Matsui, Z. Lu, G. A. Molander, *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 4389–4393.

Voie A : réduction du complexe σ radicalaire



Voie B : réduction du radical sulfone

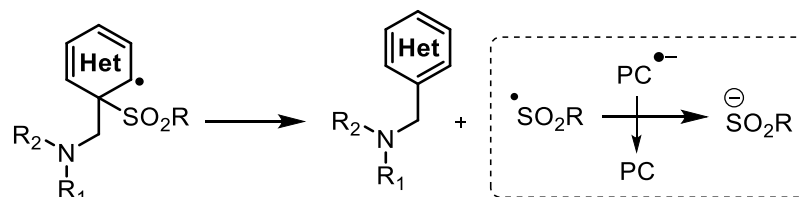


Schéma 111 : Voies d'accès A et B envisagées

La voie B, quant à elle, passe par une élimination radicalaire de $\text{RSO}_2^\bullet$ puis par une réaction de réduction de ce radical en sulfinate RSO_2^- , permettant au passage de régénérer l'EY. Un exemple d'utilisation du groupement partant sulfonyle comme espèce pour régénérer un photocatalyseur a été utilisé par Molander en 2019 pour des alkylations de pyrimidines (Schéma 112).¹⁶³ Après génération d'un radical alkylé et addition sur une sulfone possédant un noyau pyrimidine, un radical sulfone est éjecté et permet la régénération du photocatalyseur lors d'une étape de réduction.

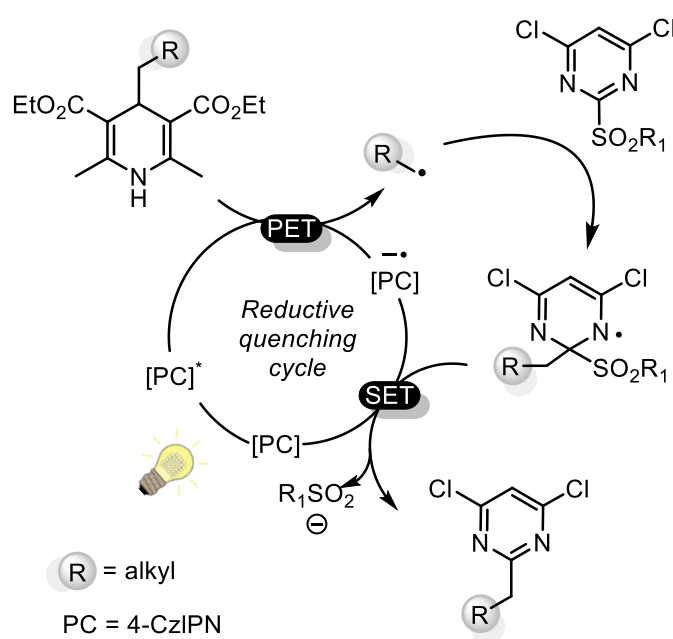
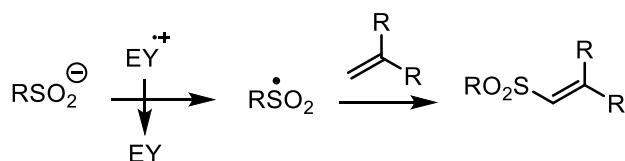


Schéma 112 : Mécanisme d'alkylation de pyrimidine photocatalysée développée par Molander

Bien qu'il soit très difficile expérimentalement de différencier ces deux voies, nous privilégions la voie B. Pour renforcer cette hypothèse, nous pouvons aussi nous baser sur les travaux de König, qui a étudié le passage de divers sulfinate de sodium aromatique en radicaux par des processus d'oxydation catalysés par l'EY, dans le cadre de réaction de sulfonylation (Schéma 113).¹⁵⁸ Bien que dans notre exemple ce soit la réaction inverse de réduction de radical en sulfinate qui nous intéresse, on peut aisément affirmer que cette réaction est possible compte tenu des potentiels redox respectifs des espèces présentes : (E (RSO₂[•] /RSO₂⁻) > 0,40 V vs SCE) et (E (EY /EY^{•-}) = -1,08 V vs SCE).

Oxydation de sulfinate de König



Formation de sulfinate envisagée dans notre cas (voie B)

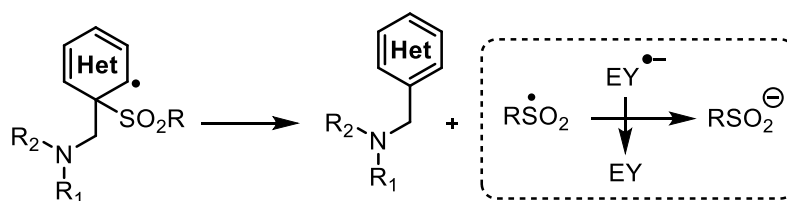


Schéma 113 : Interactions entre EY et sulfinate

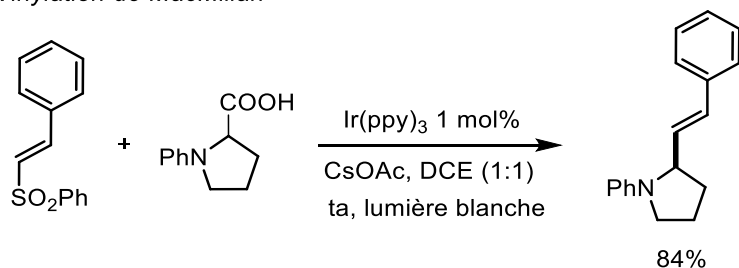
Réaction d'aminométhylation de vinyles sulfones

L'EY n'ayant jamais été utilisé dans le cadre d'une réaction d'aminométhylation, nous n'avons pas d'exemple précis dans la bibliographie de réduction de radical sulfinyle en sulfinate par l'EY. Nous avons donc voulu étayer un argument venant soutenir un mécanisme passant par la voie B. Pour cela nous avons repris des travaux de MacMillan sur la réaction d'aminométhylation de sulfones vinyliques réalisée à partir de radicaux α -aminés en présence d'un photocatalyseur à base d'Ir. Cette réaction présente un mécanisme passant par un intermédiaire radicalaire réduit en sulfinate par le PC (Schéma 114).¹⁶⁴ Nous avons adapté cette réaction à nos conditions et substrats. Dans notre cas, nous avons observé que la réaction d'aminométhylation de la sulfone vinylique **158** peut être réalisée avec l'EY et la pyrrolidine silylée **114**. Celle-ci permet de conduire au produit **159** avec un bon rendement de

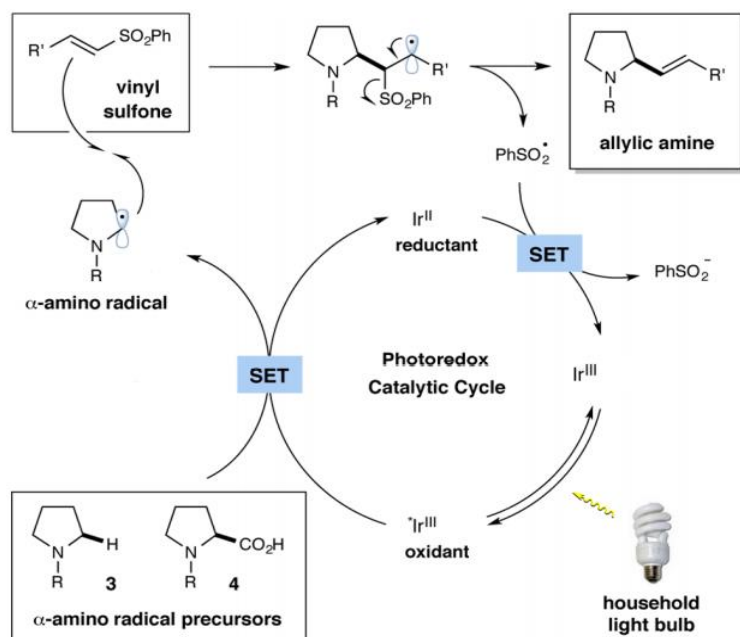
¹⁶⁴ A. Noble, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 11602–11605.

70%. Ce résultat, basé sur les travaux de MacMillan, vient renforcer l'idée d'un mécanisme suivant la voie B puisque l'EY est bien capable de réduire un radical sulfinyloxy.

Vinylation de MacMillan



Mécanisme



Vinylation induite par l'EY

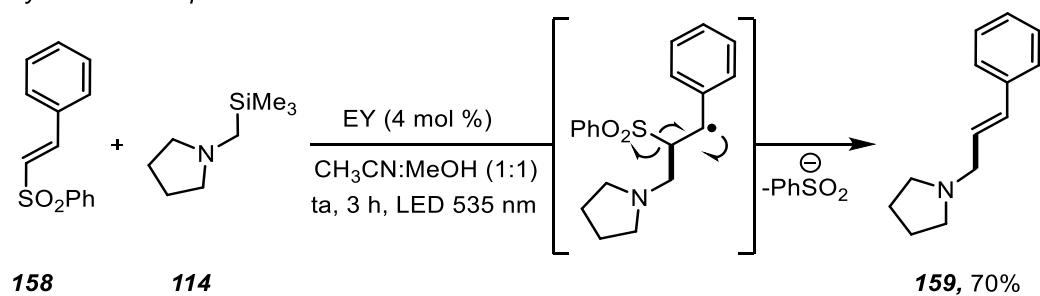


Schéma 114 : Adaptation de la réaction de vinylation de MacMillan dans nos conditions

Identification du sulfinate formé lors de la réaction

Après avoir démontré comment a lieu la formation du sulfinate dans la réaction d'aminométhylation, nous nous sommes intéressés à l'identification de ce co-produit de réaction. Pour cela nous avons réalisé un suivi par RMN du proton (Figure 44). On peut observer à T_0 la sulfone initiale **91** (en rouge), et après 40 minutes de réaction, nous pouvons observer le réactif **91**, le produit attendu d'aminométhylation **122** (en bleu) ainsi que la formation du coproduit sulfinate (en orange). Après 2 h de réaction, la totalité de la sulfone de départ a été consommée, et nous retrouvons dans le brut le produit **122** et le co-produit sulfinate. Cette expérience nous permet donc de corréler la formation de ces produits avec la disparition de la sulfone **91**.

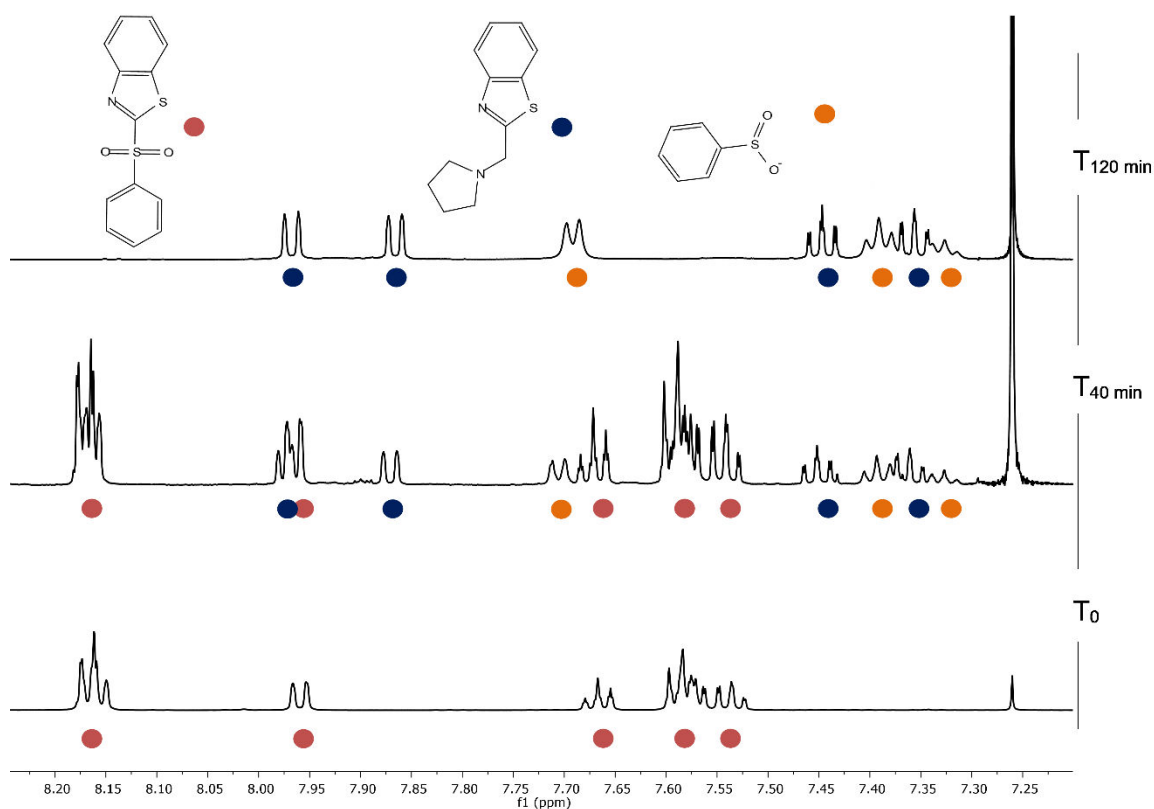


Figure 44 : Empilement de spectres RMN ^1H de la réaction à $t = 0 \text{ min}$, $t = 40 \text{ min}$, $t = 120 \text{ min}$

En revanche nous avons observé que le phénylsulfinate de sodium n'était pas soluble dans le solvant deutéré, suggérant un autre contre ion. Nous avons alors supposé que ce cation pourrait être un ammonium, formé par réaction entre l'excès d'amine silylée (le second équivalent) dans le milieu et de l'acide sulfinique issus de la protonation du sulfinate par

l'espèce MeOHSiMe_3^+ , elle-même formée lors de la désilylation de l'amine **114** (Schéma 115).¹⁶⁵

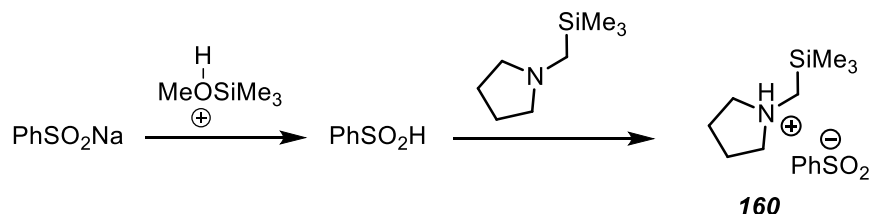


Schéma 115 : Sulfinate d'ammonium **160 envisagé dans le milieu réactionnel brut**

Afin de prouver cette hypothèse, ce sulfinate d'ammonium silylé **160** a été préparé à partir du phénylsulfinate de sodium en 2 étapes (Schéma 116), puis l'analyse RMN ^1H a été comparée à celle du milieu réactionnel brut, montrant la présence de ce composé **160** (en vert) avec l'aromatique α -aminé **122** (en bleu) (Figure 45). Ainsi nous pouvons justifier du passage par l'espèce sulfinate et identifier avec précision que le produit **122** et ce co-produit sulfinate d'ammonium **160** sont les seuls composés présents en quantité quasi stœchiométrique dans le brut réactionnel.

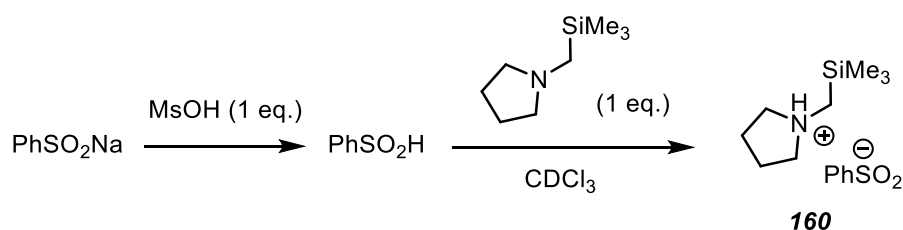


Schéma 116 : Synthèse du sulfinate d'ammonium silylé **160**

¹⁶⁵ E. Hasegawa, M. A. Brumfield, P. S. Mariano, U. C. Yoon, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 5435–5442.

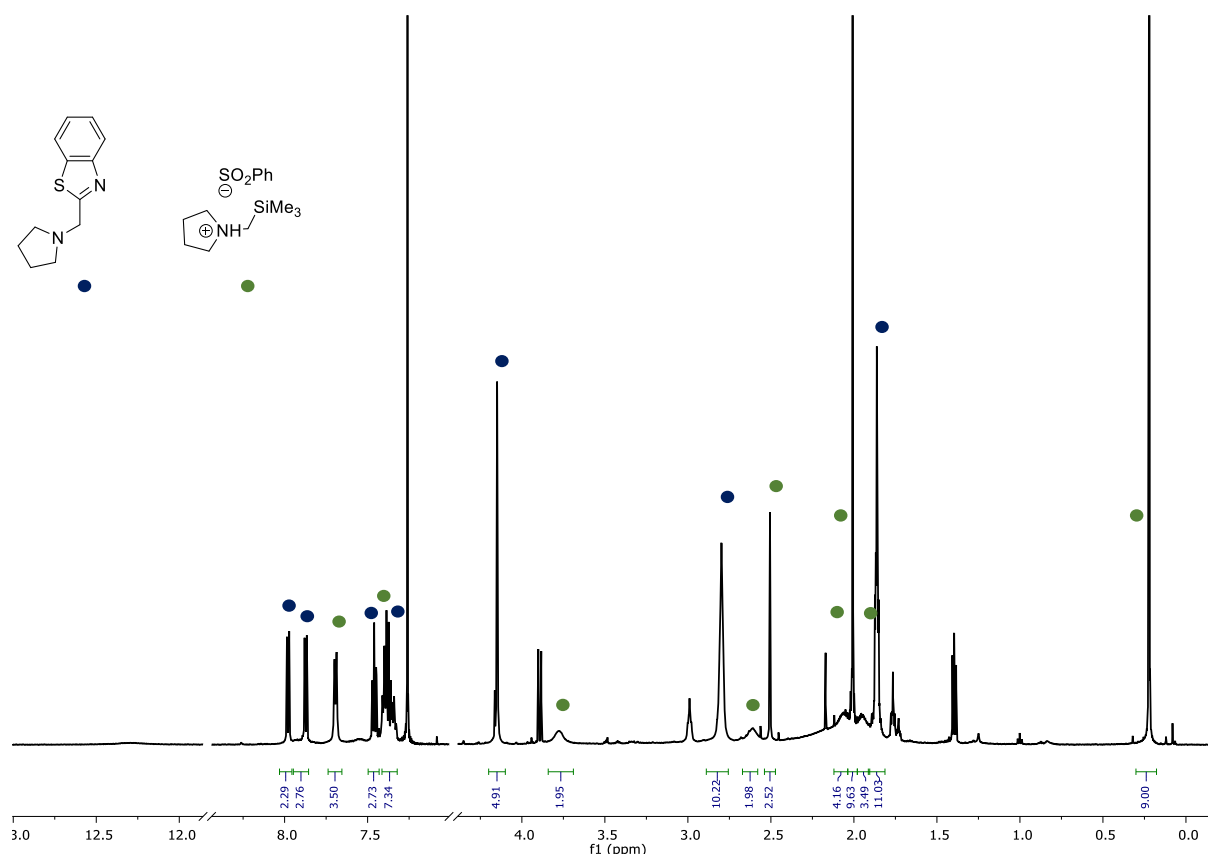


Figure 45 : Identification du sulfinate d'ammonium **160 dans le mélange réactionnel brut**

f. Proposition de mécanisme

Au cours de cette étude, nous avons pu apporter un certain nombre de preuves mécanistiques permettant de confirmer et détailler le mécanisme proposé initialement. En premier lieu, nous avons vu que l'expérience on/off et le calcul du rendement quantique chimique ont favorisé l'approche photocatalytique de la réaction plutôt que radicalaire en chaîne. De plus, une étude de voltamétrie cyclique combinée à des expériences de Stern-Volmer ont permis de mettre en évidence l'interaction entre les amines silylées et l'EY. Ensuite, la formation et l'identification de l'espèce sulfinate, co-produit de la réaction, a mis en lumière les dernières étapes de ce mécanisme. Nous avons donc réalisé une étude mécanistique assez complète afin de mieux comprendre cette réaction d'aminométhylation. A partir de ces données, nous proposons un mécanisme photocatalytique (Schéma 117).

En présence de lumière verte (535 nm), l'EY passe dans un état excité singulet puis effectue une conversion intersystème (ISC) afin de passer dans un état triplet. Le radical α -aminé est formé par PET entre l'EY et l'amine silylée puis réaction de désilylation. Ce radical peut ensuite s'additionner sur la position *ispo* du composé aromatique sulfonylé. Après un processus de substitution aromatique homolytique, le produit aromatique α -aminé est formé par élimination du radical sulfonique. Cette espèce radicalaire $\text{RSO}_2^\bullet$ rejetée oxyde l'EY $^\bullet$ en

EY par SET et ainsi régénère le PC à l'état fondamental. Finalement, l'ion sulfinat se combine à l'ammonium issu de l'excès d'amine utilisée.

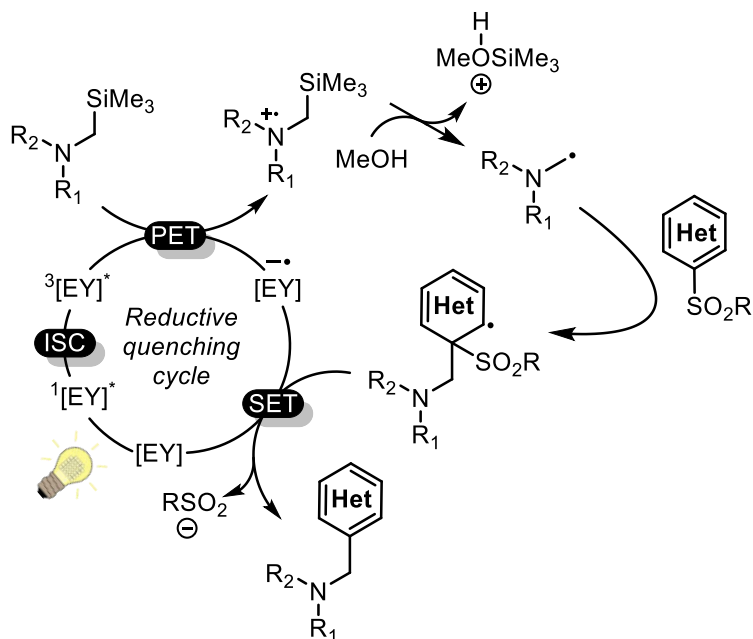


Schéma 117 : Mécanisme établi pour la réaction d'aminométhylation

III. Conclusion et perspectives du chapitre

Dans ce chapitre, nous avons étudié la réaction d'aminométhylation de composés aromatiques par des radicaux α -aminés. Après un aperçu de la bibliographie sur l'état de l'art de cette réaction, nous avons développé la première réaction photocatalysée sans métaux permettant l'obtention d'aromatiques α -aminés dans des conditions simples et douces, avec des rendements élevés, et une large étendue d'amines et de noyaux aromatiques accessibles.

Nous avons dans un premier temps travaillé sur les conditions optimales de cette réaction, puis nous avons cherché à étendre la gamme de molécule accessible avec cette méthode simple à mettre en place, douce, et reproductible. Les radicaux α -aminés ont été obtenus à partir d'amines silylées par transfert monoélectronique avec l'EY. Nous avons donc entrepris la synthèse de différentes amines silylées afin de tester leur réactivité.

Nous avons observé que la réaction fonctionne aussi bien avec des amines tertiaires cycliques et non cycliques, qu'avec des amines secondaires ou plus complexes. Ensuite, des sulfones aromatiques ont été synthétisées à partir de méthodes connues de la littérature. Une fois ces sulfones en mains, nous avons cherché à savoir si la réaction pouvait supporter d'autres noyaux aromatiques que le benzothiazole. A notre grande satisfaction, nous avons pu voir que cette réaction était robuste et permettait l'obtention d'un nombre important de composés aromatiques avec des rendements modérés à élevés. La réaction a été appliquée à la préparation d'un dérivé de la Cytisine, produit naturel utilisé pour le sevrage tabagique. Une synthèse expéditive du Clemizole a été aussi réalisée en peu d'étapes et finalement nous avons montré qu'il serait possible de développer la préparation d'azanucloside par cette voie.

Finalement, une étude mécanistique a été réalisée, faisant intervenir des expériences de luminescence (expérience de Stern Volmer) ainsi que des mesures de potentiels redox par voltamétrie cyclique. Couplées à des études RMN, ces expériences nous ont renseignés sur les différentes étapes du mécanisme et nous ont permis de justifier l'aspect photocatalytique de la réaction, et de proposer un cycle photocatalytique évitant l'emploi d'un métal de transition.

Le travail présenté dans ce chapitre a fait l'objet d'une publication dans « Chemistry a European journal ».¹⁶⁶

¹⁶⁶ T. Thierry, T. Lequeux, E. Pfund, *Chem. Eur. J.* **2021**, 27, 1-6.

Conclusion et perspectives générales

Dans ce travail de thèse, nous avons, dans un premier temps, développé une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire permettant de synthétiser des pyrrolidines fluorées et spirocycliques. Cette méthode, basée sur une génération d'ylure d'azométhine catalysée par l'EY, présente l'avantage d'être réalisable dans des conditions douces et reproductibles. Ces pyrrolidines fluorées ont ensuite été engagées dans la synthèse d'azanucléosides. Ainsi, des molécules originales ont pu être obtenues, dont une immucilline spirocyclique analogue à celle développée par l'équipe de Schramm (Schéma 118). Néanmoins, nous avons constaté que la synthèse de nos azanucléosides est limitée par l'étape d'introduction des bases nucléiques sur nos pyrrolidines.

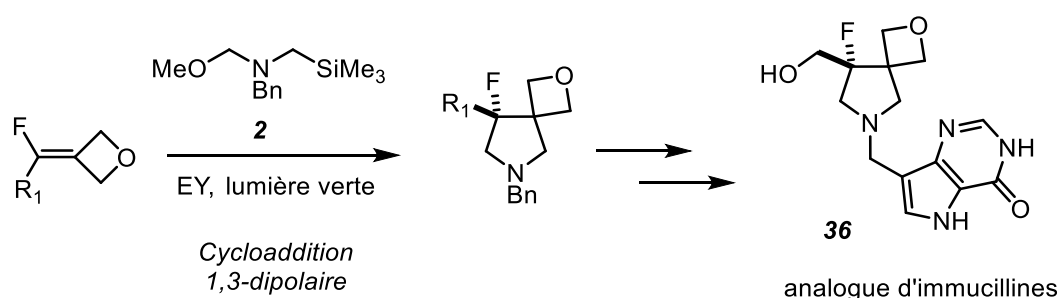


Schéma 118 : Synthèse d'immucillines suivant une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire

Dans le second chapitre, nous nous sommes intéressés à la réaction d'ouverture de cycles oxétanes sur les pyrrolidines spirocycliques obtenues précédemment (Schéma 119). Nous avons pu voir que de l'atome de fluor a contrôlé la sélectivité de cette réaction, probablement par des répulsions électroniques, permettant l'obtention de centres quaternaires.

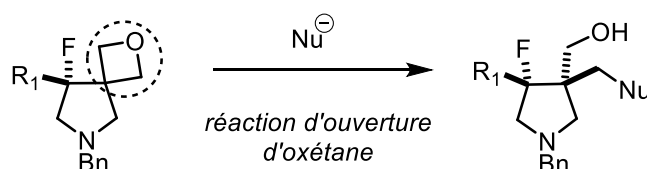


Schéma 119 : Réaction d'ouverture sur les oxétanes spirocyclique

Cette réaction d'ouverture d'oxétanes a ensuite été appliquée à la synthèse de sphingolipides, avec pour objectif de d'obtenir un analogue au FTY720. Bien que nous ayons réussi à obtenir des précurseurs intéressants, nous sommes pour le moment limité par le manque de réactivité de ces molécules face à des réactions de fonctionnalisation du carbone halogéné obtenu. Il est donc envisagé dans la suite de ce projet de résoudre ces étapes problématiques afin d'obtenir les dérivés souhaités.

Une autre stratégie envisagée est de valoriser le produit **79**, obtenu dans nos travaux comme produit secondaire de la réaction d'ouverture d'oxétane, en réalisant des réactions d'ouverture du bicyclic lactone. Cette stratégie permettrait alors de fonctionnaliser la pyrrolidine fluorée et d'envisager la synthèse des analogues souhaités (Schéma 120).

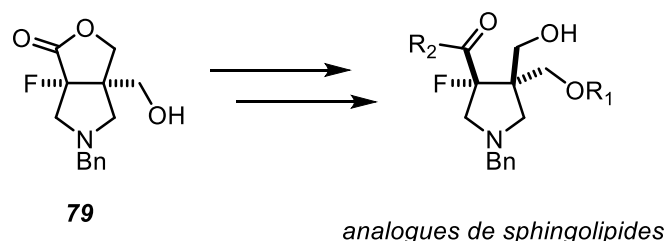


Schéma 120 : Perspectives envisagées pour l'obtention d'analogues de sphingolipides

Dans le troisième chapitre de cette thèse, nous avons voulu trouver une alternative à la réaction de Mannich, étape limitante dans la synthèse d'azanucléoside. Il a donc été envisagé la formation de liaison carbone-carbone par réaction d'aminométhylation de composés aromatiques. Nous avons alors développé la première réaction d'aminométhylation sans métaux, catalysée à l'EY, permettant la synthèse d'aromatiques α -aminés, dont certains d'intérêts biologiques. De plus, ce chapitre propose une perspective à la synthèse d'azanucléosides, qui pourrait solutionner l'étape d'introduction de la base nucléique sur le cycle pyrrolidine (Schéma 121).

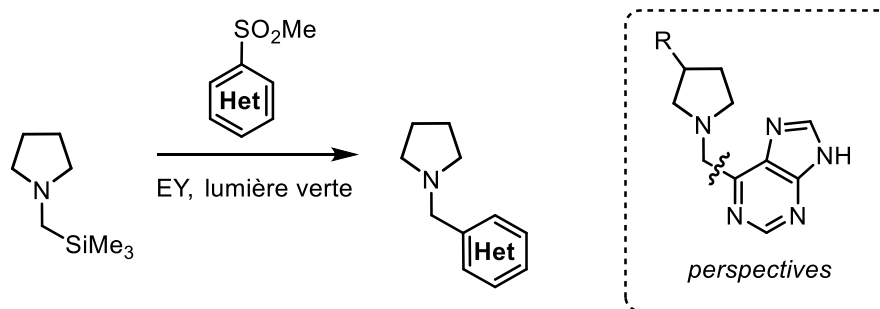


Schéma 121 : Réaction d'aminométhylation catalysée par l'EY et perspectives pour la synthèse d'azanucléosides

Les mécanismes des réactions photocatalysées développées dans ces travaux de thèse ont été pleinement étudiés. Dans chaque cas, nous avons réalisé des études physicochimiques, notamment des expériences de luminescence, des études voltamétriques, ou encore des études RMN. Ainsi nous avons pu proposer des mécanismes détaillés, qui reflètent de notre désir d'étudier et de comprendre les différentes étapes des mécanismes réactionnels.

Ainsi la maîtrise de la formation de ces radicaux α -aminés, étape centrale des chapitres I et III présentés dans cette thèse, s'est révélée être une stratégie permettant l'obtention de

molécules d'intérêts biologiques. Les méthodes que nous avons développées possèdent le point commun d'utiliser l'EY, photocatalyseur peu coûteux et peu toxique, et sont réalisables dans des conditions simples et relativement douces. Globalement, ce travail de thèse a permis d'accéder à de nouveaux outils de synthèses de composés aminés comme les pyrrolidines fluorées ou les aromatiques α -aminés. La combinaison de ces résultats est particulièrement intéressante dans le cadre de la synthèse d'azanucléosides.

Partie Expérimentale

I. General informations

All commercially available reagents were bought and used as received. For anhydrous conditions, the glassware was flame dried under a continuous nitrogen flow and cooled to 20°C before running the experiment.

Anhydrous solvents (acetone, CH₂Cl₂, THF, CH₃CN) were dried in a solvent generator, which uses an activated alumina column to remove water. Et₃N and MeOH were distilled under CaH₂ or molecular sieves (4 Å). DMF (99.8%, extra dry) was purchased from commercial sources and stored over 4 Å molecular sieves.

Products were detected by thin layer chromatography, on which the spots were visualized by a 254 nm UV lamp and/or KMnO₄ solution. In some case a dry column vacuum chromatography (DCVC) was used instead of usual column chromatography for the purification of products.

Deuterated NMR solvents were either used as purchased (MeOD-d₄) or stored over 4 Å molecular sieves (CDCl₃).

NMR spectra were recorded with a 500 MHz or 600 MHz apparatus in deuterated solvent at 25 °C.

All ¹³C NMR spectra are decoupled from the ¹H (¹³C{¹H}). The chemical shifts (δ) and coupling constants (J) are expressed in ppm and Hz respectively. The following abbreviations are used: s: singlet; d: doublet; t triplet; q: quadruplet; quint: quintuplet; sext: sextet; sept: septet; m: multiplet; br: broad signal.

Cyclic voltammetry experiment was realized using glassy carbon as working electrode, Ag/AgCl (KCl saturated solution) as reference electrode and Pt wire counter electrode. The measurements were taken at room temperature in CH₂Cl₂ containing 0.1 M Bu₄NPF₆ as electrolyte. A range of 0.01 and 0.05 mmol of the substrates were dissolved in 6 mL of such solution, and 1 mg of ferrocene was added as reference. A scan rate of 100 to 200 mV/s was used for the reported voltammogram.

II. List of general procedures

General procedure A for the 1,3-dipolar cycloaddition reaction.

A CH₃CN (1 mL for 1 mmol) solution of *N*-methoxymethyl-*N*-(trimethylsilylmethyl)benzylamine 1 (2.2 eq.) was added during 2 h (with syringe pump) to an irradiated CH₃CN (2 mL for 0.5 mmol) solution of dipolarophile (1.0 eq.) and eosin Y disodium salt (4 mol%) with a 5W green LED. After 3 h of irradiation, the solvent was removed under reduced pressure. Desired compound was obtained after column chromatography.

General procedure B for the ring-opening reaction mediated by BF₃-OEt₂

To a -20°C cooled solution of the oxetane compound (1 eq.) in CH₂Cl₂ (5 mL for 1 mmol) was added tetrabutylammonium halide (2.5 equiv.) and BF₃-Et₂O (1.1 eq.). The mixture was stirred at -20°C for 1 h then quench with a NaHCO₃ saturated solution. Extraction of the aqueous layer was achieved with Et₂O. Organic layer was then washed with a NH₄Cl saturated solution twice and dried over MgSO₄ before concentrated in *vacuo*. The ring-opening products were separated and isolated by appropriate purification methods.

General procedure C for the ring-opening reaction mediated by HCl

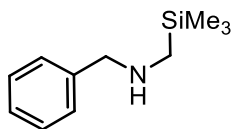
The oxetane compound was dissolved in 1,4-dioxane (2.5 mL for 1 mmol). Then, a 4*N* HCl solution in dioxane (5 eq.) was added and the medium was heated to 100 °C during 5 h. The mixture was then cooled to rt and concentrated in *vacuo*. Crude product obtained was dissolved in a K₂CO₃ saturated solution. Extraction of the aqueous layer was achieved with Et₂O. Organic layer was then washed with brine and dried over MgSO₄ before concentrated in *vacuo*. The ring-opening products were separated and isolated by appropriate purification methods.

General procedure D for the photocatalyzed aminomethylation reaction

A CH₃CN (1 mL/0.1 mmol) solution of 1-((trimethylsilyl)methyl)amine (2.0 eq.) was added during 1 h with syringe pump to an irradiated CH₃CN:MeOH (1:1, 1 mL for 0.1 mmol) solution of sulfonylaryls (1 eq.) and eosin Y disodium salt (4 mol%) with a 12W green LED. After 3 h of irradiation, the solvent was removed under reduced pressure. Desired compound was obtained after column chromatography.

III. Protocols and data

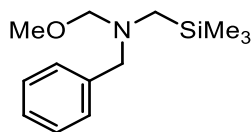
N-benzyl-*N*-((trimethylsilyl)methyl)methanamine **1**



N-benzylamine (20.94 mL, 191.71 mmol) and (chloromethyl)trimethylsilane (9.10 mL, 71.00 mmol) were both introduced in a flask and heated to 120 °C. After stirring for 16 h, the mixture was quenched with a 1M NaOH solution and the aqueous layer was extracted with Et₂O. Organic layer was washed with a saturated NaCl solution, then dried with MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was distilled under vacuum (7.10⁻² torr, 55 °C) to afford the compound **1** as a colorless liquid (7.53 g, 55%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.37–7.27 (m, 5H), 3.81 (s, 2H), 2.06 (s, 2H), 1.29 (s, 1H), 0.05 (s, 9H). **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 140.6, 128.5 (2C), 128.3 (2C), 127.0, 58.1, 39.5, -2.6 (3C).

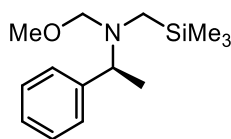
(S)-*N*-(methoxymethyl)-1-phenyl-*N*-(trimethylsilylmethyl)ethanamine **2**



Compound **2** (12.72 g, 65.77 mmol) was cooled to 0 °C. Then, freshly distilled MeOH (3.20 mL, 78.92 mmol) and 33% aqueous formaldehyde solution (7.29 mL, 78.92 mmol) were added in the medium and stirred 30 min at 0 °C (medium became white). K₂CO₃ (9.09 g, 65.77 mmol) was added and the mixture was stirred 2 h at room temperature. After H₂O quenching, the aqueous layer was extracted with Et₂O. Organic layer was washed with a saturated NaCl aqueous solution, then dried with MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was distilled under vacuum (6.10⁻² torr, 83 °C) to afford the compound **2** as a colourless liquid (7.93 g, 51%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.36 – 7.27 (m, 5H), 4.01 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.19 (s, 2H), 0.05 (s, 9H).

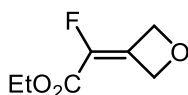
(S)-N-(methoxymethyl)-1-phenyl-N-((trimethylsilyl)methyl)ethan-1-amine **2'**



(S)-1-phenylethan-1-amine (2.47 mL, 19.17 mmol) and chloromethyltrimethylsilane (0.91 mL, 7.10 mmol) were both introduced in a flask and heated to 120 °C. After stirring for 16 h, the mixture was quenched with a 1M NaOH aqueous solution and the aqueous layer was extracted with Et₂O. Organic layer was washed with a saturated NaCl solution, then dried with MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The crude product was cooled to 0 °C. Then, freshly distilled MeOH (0.32 mL, 7.89 mmol) and 33% aqueous formaldehyde solution (0.73 mL, 7.89 mmol) were added in the medium and stirred 30 min at 0 °C (medium became white). K₂CO₃ (0.91 g, 6.58 mmol) was added and the mixture was stirred 2 h at room temperature. After H₂O quenching, the aqueous layer was extracted with Et₂O. Organic layer was washed with a saturated NaCl solution, then dried with MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The compound **2'** (1.25 g, 70%) was obtained as a colourless liquid and used without purification.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.40 – 7.13 (m, 5H), 4.22 (d, ²J_{HH} = 9.1 Hz, 1H), 4.02 (d, ²J_{HH} = 9.2 Hz, 1H), 3.94 (q, ³J_{HH} = 7.0 Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 2.19 (d, ²J_{HH} = 14.5 Hz, 1H), 2.08 (d, ²J_{HH} = 14.6 Hz, 1H), 1.38 (d, ³J_{HH} = 6.8 Hz, 3H), 0.02 (s, 9H).

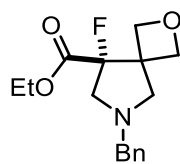
Ethyl 2-fluoro-2-(oxetan-3-ylidene)acetate 3



DBU (5.55 mL, 37.2 mmol, 1.5 equiv.) was added dropwise to a THF (50 mL) solution of triethyl 2-fluoro-2-phosphonoacetate (6.0 g, 24.78 mmol) and 3-oxetanone (1.97 g, 27.25 mmol, 1.2 equiv.). The resulting mixture was stirred 2 h at 20 °C. The reaction was monitored by TLC and quenched with a saturated NH₄Cl solution. The aqueous layer was extracted twice with CH₂Cl₂. The organic layers were combined, washed with brine, dried with MgSO₄, filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by flash SiO₂ column chromatography with CH₂Cl₂ as eluent to give compound **3** (3.97 g, 84 %).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.44–5.31 (m, 4H), 4.28 (q, ³J_{HH} = 7.2 Hz, 2H), 1.32 (t, ³J_{HH} = 7.2 Hz, 3H). **¹⁹F NMR** (472 Hz, CDCl₃) δ –136.4, (quint, ⁴J_{HF} = 3.8 Hz).

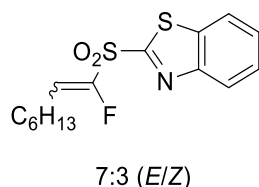
Ethyl-6-benzyl-8-fluoro-2-oxa-6-azaspiro[3.4]octane-8-carboxylate 4



Following general procedure A, a CH₃CN (1 mL) solution of *N*-methoxymethyl-*N*-(trimethylsilylmethyl)benzylamine **2** (0.32 mL, 1.20 mmol) was added during 2 hours (with syringe pump) to an irradiated CH₃CN (2 mL) solution of **3** (0.100 g, 0.63 mmol) and eosin Y disodium salt (0.03 g, 0.05 mmol) with a 12W green LED. After 3 hours of irradiation, the solvent was removed under reduced pressure. The crude residue was purified by chromatography: eluent (70:30) pentane/EtOAc to give **4** as a colorless oil (0.175 g, 95%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.39–7.28 (m, 5H), 5.00 (d, ²J_{HH} = 6.5 Hz, 1H), 4.57 (d, ²J_{HH} = 6.5 Hz, 1H), 4.39–4.28 (m, 4H), 3.68–3.66 (m, 2H), 3.28 (d, ²J_{HH} = 9.3 Hz, 1H), 3.15 (dd, ³J_{HF} = 26.0, ²J_{HH} = 11.6 Hz, 1H), 3.04 (dd, ³J_{HF} = 26.0 Hz, ²J_{HH} = 11.6 Hz, 1H), 2.98 (d, ²J_{HH} = 9.3 Hz, 1H), 1.36 (t, ³J_{HH} = 7.1 Hz, 3H). **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 169.2 (d, ²J_{CF} = 28.3 Hz), 137.9, 128.6 (2C), 128.4 (2C), 127.3, 99.5 (d, ¹J_{CF} = 198.6 Hz), 76.8 (d, ³J_{CF} = 7.3 Hz), 75.7 (d, ³J_{CF} = 17.3 Hz), 63.5, 62.8 (d, ²J_{CF} = 25.5 Hz), 62.2, 59.3, 52.2 (d, ²J_{CF} = 22.4 Hz), 14.2. **¹⁹F NMR** (471 MHz, CDCl₃) δ –158.95 (t, ³J_{FH} = 26.0 Hz). **HRMS** (ESI) *m/z* [M + H]⁺ calculated for C₁₆H₂₁NO₃F 294.1505, found 294.1513.

2-(1-Fluorooct-1-ene-1-sulfonyl)-1,3-benzothiazole 5



In a 50 mL oven dried flask was added LiCl (69 mg, 1.63 mmol, 1.20 eq.), the flask was flame dried under argon flush and cooled to room temperature. THF (30 mL) and diethyl ((benzothiazol-2-ylsulfonyl)fluoromethyl)phosphonate (500 mg, 1.36 mmol, 1 eq.) were added. After cooling at 0 °C, Et₃N (0.21 mL, 1.50 mmol, 1.1 eq.) was added dropwise, followed after 10 min of stirring by the addition of heptanal (155 mg, 1.36 mmol). After 18 h of stirring, the reaction mixture was quenched with 2 mL of 3N hydrochloric aqueous solution. After extraction with Et₂O, the organic layer was washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtrated and evaporated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography using Pentane/AcOEt (95:5) as eluent. A 7:3 ratio (*E:Z*) of compound **5** was obtained as a colorless oil (416 mg, 89%).

(Z)-isomer

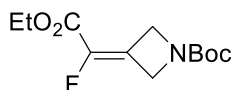
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.28–8.26 (m, 1H), 8.04–8.03 (m, 1H), 7.67–7.61 (m, 2H), 6.15 (dt, ³J_{HF} = 21.2 Hz, ³J_{HH} = 8.6 Hz, 1H), 2.70 (m, 2H), 1.54–1.47 (m, 2H), 1.40–1.25 (m, 6H), 0.88 (m, 3H). **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 164.3, 152.8, 150.3 (¹J_{CF} = 286.9 Hz), 137.4, 128.4 (2C), 127.8 (2C), 125.9, 125.0 (d, ²J_{CF} = 10.8 Hz), 122.3, 31.5, 29.1 (dd, ⁴J_{CF} = 2.2 Hz), 28.7, 24.9 (d, ³J_{CF} = 3.0 Hz), 22.6, 14.1. **¹⁹F NMR** (470 MHz, CDCl₃) δ –116.4 (d, ³J_{FH} = 21.2 Hz).

(E)-isomer

¹H NMR (500 MHz CDCl₃) δ 8.26–8.24 (m, 1H), 8.03–8.01 (m, 1H), 7.67–7.59 (m, 2H), 6.51 (dt, ³J_{HF} = 32.0 Hz, ³J_{HH} = 8.1 Hz, 1H), 2.30 (m, 2H), 1.51–1.47 (m, 2H), 1.40–1.25 (m, 6H), 0.87 (m, 3H). **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 163.8, 152.8, 152.0 (¹J_{CF} = 293.7 Hz), 137.5, 128.4 (2C), 127.8 (2C), 125.9, 123.4 (d, ²J_{CF} = 7.4 Hz), 122.3, 31.4, 28.7, 27.9 (dd, ⁴J_{CF} = 1.8 Hz), 24.8 (d, ³J_{CF} = 1.8 Hz), 22.5, 14.0. **¹⁹F NMR** (470 MHz, CDCl₃) δ –128.3 (dt, ³J_{FH} = 32.0 Hz, ⁴J_{FH} = 2.5 Hz).

HRMS-ESI (m/z) [M+H]⁺ calculated for C₁₅H₁₉NO₂FS₂⁺ 328.0841 found 328.0848.

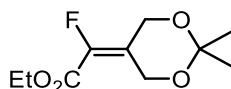
Tert-butyl 3-(2-ethoxy-1-fluoro-2-oxoethylidene)azetidine-1-carboxylate 6



DBU (0.46 mL, 3.1 mmol, 1.5 equiv.) was added dropwise to a THF (5 mL) solution of triethyl 2-fluoro-2-phosphonoacetate (0.5 g, 2.07 mmol) and tert-butyl 3-oxoazetidine-1-carboxylate (0.389 g, 2.27 mmol, 1.1 equiv.). The resulting mixture was stirred 4 h 30 at 20 °C. The reaction was monitored by TLC and quenched with a saturated NH₄Cl solution. The aqueous layer was extracted twice with CH₂Cl₂. The organic layers were combined, washed with brine, dried with MgSO₄, filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by flash SiO₂ column chromatography with pentane/AcOEt (80/20) as eluent to give compound **6** (0.44 g, 82 %).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4.74–4.73 (m, 2H), 4.31–4.27 (m, 2H), 4.31 (q, ³J_{HH} = 7.2 Hz, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.33 (t, ³J_{HH} = 7.2 Hz, 3H). **¹⁹F NMR** (471 MHz, CDCl₃) δ –133.9 (quint, ⁴J_{HF} = 3.8 Hz).

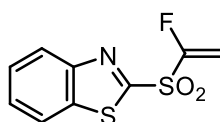
ethyl 2-(2,2-dimethyl-1,3-dioxan-5-ylidene)-2-fluoroacetate 7



DBU (0.46 mL, 3.1 mmol, 1.5 equiv.) was added dropwise to a THF (5 mL) solution of triethyl 2-fluoro-2-phosphonoacetate (0.5 g, 2.07 mmol) and 2,2-dimethyl-1,3-dioxan-5-one (0.500 g, 2.27 mmol, 1.1 equiv.). The resulting mixture was stirred 5 h at 20 °C. The reaction was monitored by TLC and quenched with a saturated NH_4Cl solution. The aqueous layer was extracted twice with Et_2O . The organic layers were combined, washed with brine, dried with MgSO_4 , filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by flash SiO_2 column chromatography with pentane/ Et_2O (90/10) as eluent to give compound **7** (0.215 g, 48 %).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 4.78 – 4.68 (m, 2H), 4.52 – 4.43 (m, 2H), 4.29 (q, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Hz, 2H), 1.41 – 1.38 (m, 6H), 1.34 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Hz, 3H). **^{13}C NMR** (100 MHz, CDCl_3) δ 160.3 (d, $^2J_{\text{CF}} = 34.1$ Hz), 139.4 (d, $^1J_{\text{CF}} = 254.7$ Hz), 131.7 (d, $^2J_{\text{CF}} = 12.2$ Hz), 99.9, 61.5, 58.1 (d, $^3J_{\text{CF}} = 3.4$ Hz), 56.8 (d, $^3J_{\text{CF}} = 8.6$ Hz), 23.7 (2C), 14.1. **^{19}F NMR** (471 MHz, CDCl_3) δ -130.63 – -130.91 (m).

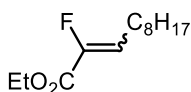
2-[(1-Fluorovinyl)sulfonyl]-1,3-benzothiazole 9



To a solution of 2-benzothiazolylsulfonyl-2-fluoroethanol **8** (300 mg, 1.14 mmol, 1 equiv) and MsCl (110 μL , 1.38 mmol, 1.20 equiv) in CH_2Cl_2 (4 mL) cooled to 0 °C was added dropwise NEt_3 (400 μL , 2.85 mmol, 2.50 equiv). The mixture was stirred for 30 min at 0 °C and then quenched with a saturated solution of NH_4Cl (1 mL). The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (20 mL). Combined organic layers were washed with a saturated solution of NaHCO_3 (2 mL), dried over MgSO_4 , filtered, and evaporated under reduced pressure to furnish **9** (259 mg, 92%) as a white solid.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.19–8.22 (m, 1H), 7.96–7.99 (m, 1H), 7.54–7.64 (m, 2H), 6.06 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 5.0$ Hz, $^3J_{\text{HF}} = 40.7$ Hz, 1H), 5.65 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 5.0$ Hz, $^3J_{\text{HF}} = 11.7$ Hz, 1H).

Ethyl 2-fluoro-undec-2-enoate 11



Z:E = 7:3

Dibromoethane (0.128 mL, 1.48 mmol, 1.50 equiv) was added dropwise to a suspension of Mg⁰ (34 mg, 1.38 mmol, 1.40 equiv) in THF (5 mL) at 20 °C under N₂. After disappearance of all magnesium (1 h of stirring), a solution containing nonaldehyde (305 mg, 1.18 mmol, 1.20 equiv) and 2-(1-Ethylfluoroacetate)sulfonyl-1,3-benzothiazole (300 mg, 0.99 mmol, 1 equiv) in THF (1 mL) was added. After 10 min, DBU (0.21 mL, 1.38 mmol, 1.40 equiv) was added dropwise, and the solution was stirred for 2h at 20°C. The reaction was quenched with a saturated solution of NH₄Cl (1 mL) and brine (2 mL), then extracted with CH₂Cl₂/Et₂O (1:1, 20 mL). The organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄, filtered, and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by chromatography (silica, pentane/AcOEt 92:8) to afford **11** (198 mg, 0.860 mmol, 87%) (*Z:E* = 7:3).

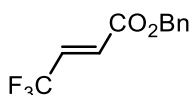
(*E*)-isomer

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.93 (dt, ³J_{HF} = 21.8 Hz, ³J_{HH} = 7.9 Hz, 1H), 4.25–4.33 (m, 2H), 2.20–2.55 (m, 2H), 1.22–1.48 (m, 15H), 0.88 (t, ³J_{HH} = 7.1 Hz, 3H). **¹⁹F NMR** (470 MHz, CDCl₃) δ –122.8 (d, ³J_{FH} = 21.8 Hz).

(*Z*)-isomer

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 6.00 (dt, ³J_{HF} = 33.5 Hz, ³J_{HH} = 7.9 Hz, 1H); 4.25–4.33 (m, 2H), 2.20–2.55 (m, 2H), 1.22–1.48 (m, 15H), 0.88 (t, ³J_{HH} = 7.1 Hz, 3H). **¹⁹F NMR** (470 MHz, CDCl₃) δ –131.2 (d, ³J_{FH} = 33.5 Hz).

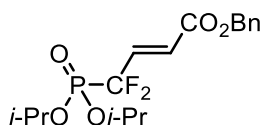
(*E*)-Benzyl 4,4,4-trifluoro-3-(trifluoromethyl)but-2-enoate **12**



In a 50 mL oven dried flask was added LiCl (88 mg, 2.07 mmol, 1.20 eq.), the flask was flame dried under Argon flush and cooled to room temperature. THF (4 mL) and benzyl 2-(diethoxyphosphoryl)acetate (494 mg, 1.72 mmol) was added. After cooling at 0 °C, Et₃N (0.3 mL, 1.9 mmol, 1.1 eq.) was added dropwise followed after 10 min of stirring by the addition of 1-methoxy-2,2,2-trifluoroethanol (225 mg, 1.72 mmol). After 18 h of stirring, the reaction mixture was quenched with 2 mL of 3N hydrochloric aqueous solution. After extraction with Et₂O, the organic layer was washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtrated and evaporated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography using Pentane/EtOAc (90 :10) as eluent to obtain compound **12** as a colorless oil (320 mg, 62%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.42–7.37 (m, 5H), 6.82 (dq, ³J_{HH} = 15.8 Hz, ³J_{HF} = 6.5 Hz, 1H), 6.55 (dq, ³J_{HH} = 15.8 Hz, ⁴J_{HF} = 2.0 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H). **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 163.9, 135.1, 131.9 (q, ²J_{CF} = 35.6 Hz), 128.9 (2C), 128.8, 128.8 (q, ³J_{CF} = 6.2 Hz), 128.6 (2C), 122.0 (q, ¹J_{CF} = 269.7 Hz), 67.6. **¹⁹F NMR** (470 MHz, CDCl₃) δ –65.60 (d.br, ³J_{FH} = 6.5 Hz, ⁴J_{FH} not resolved). **HRMS-ESI** (m/z) [M+H]⁺ calculated for C₁₁H₁₀F₃O₂⁺ 231.0634, found 231.0632.

(*E*)-Benzyl (2)-4-(diisopropoxyphosphoryl)-4,4 difluorobut-2-enoate **13**

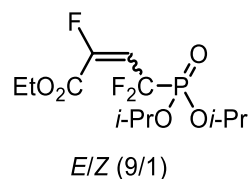


In a 50 mL oven dried flask was added LiCl (39 mg, 0.91 mmol, 1.20 eq.), the flask was flame dried under argon flush and cooled to room temperature. THF (4 mL) and benzyl 2-(diethoxyphosphoryl)acetate (218 mg, 0.76 mmol, 1 eq.) was added. After cooling at 0 °C, Et₃N (0.12 mL, 0.84 mmol, 1.10 eq.) was added dropwise, followed after 10 min of stirring by the addition of diisopropyl 1,1-difluoro-2,2-dihydroxyethylphosphonate (200 mg, 0.76 mmol) in THF solution (1 mL). After 18 h of stirring, the reaction mixture was quenched with 2 mL of 3N hydrochloric aqueous solution. After extraction with Et₂O, the organic layer was washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtrated and evaporated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography using Pentane/EtOAc (80 :20) as eluent. Compound **13** was obtained as a colorless oil (251 mg, 87%).

¹H NMR (500 MHz CDCl₃) δ 7.39–7.36 (m, 5H), 6.98–6.89 (m, 1H), 6.47–6.43 (m, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.86 (dsept, ³J_{HP} = ³J_{HH} = 6.2 Hz, 2H), 1.39 (d, ³J_{HH} = 6.2 Hz, 2H), 1.36 (d, ³J_{HH} = 6.2

Hz, 2H). **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 164.3, 136.2 (dt, ²J_{CF} = 22.1 Hz, ²J_{CP} = 13.1 Hz), 135.3, 128.7 (2C), 128.5, 128.4 (2C), 127.4 (dt, ³J_{CF} = 9.5 Hz, ³J_{CP} = 5.5 Hz), 115.8 (dt, ¹J_{CF} = 260.1 Hz, ¹J_{CP} = 218.6 Hz), 74.3 (d, ²J_{CP} = 7.0 Hz, 2C), 67.1, 24.1 (d, ³J_{CP} = 3.6 Hz, 2C), 23.7 (d, ³J_{CP} = 4.9 Hz, 2C). **¹⁹F NMR** (470 MHz, CDCl₃) δ -112.51 (ddd, ²J_{FP} = 107.8 Hz, ³J_{FH} = 12.7, ⁴J_{FH} = 1.5 Hz). **³¹P NMR** (202 MHz, CDCl₃): δ 3.12 (tt, ²J_{PF} = 107.8 Hz, ³J_{PH} = 6.2 Hz). **HRMS-ESI** (m/z) [M+Na]⁺ calculated for C₁₇H₂₃F₂O₅PNa⁺ 399.1149 found 399.1150.

4-(diisopropoxyphosphoryl)-2,4,4-trifluorobut-2-enoate **14**

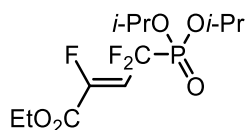


In a 50 mL oven dried flask was added LiCl (57 mg, 1.34 mmol, 1.20 eq.), the flask was flame dried under argon flush and cooled to room temperature. THF (10 mL) and ethyl 2-(diethoxyphosphoryl)-2-fluoroacetate (270 mg, 1.12 mmol, 1 eq.) was added. After cooling at 0 °C, Et₃N (0.2 mL, 1.23 mmol, 1.10 eq.) was added dropwise, followed after 10 min of stirring by the addition of diisopropyl 1,1-difluoro-2,2-dihydroxyethylphosphonate (291 mg, 0.37 mmol) in THF solution (1 mL). After 18 h of stirring, the reaction mixture was quenched with 2 mL of 3N hydrochloric aqueous solution. After extraction with Et₂O, the organic layer was washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtrated and evaporated under reduced pressure. The crude residue was purified by chromatography using CH₂Cl₂/MeOH (95:5) as eluent. A (90:10) mixture of (*E:Z*) compound **14** was obtained as a colorless oil (90 mg, 24%).

(*E*) isomer:

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.93 (dtd, ³J_{HF} = 18.5 Hz, ³J_{HF} = 15.0 Hz, ³J_{HP} = 3.5 Hz, 1H), 4.92–4.85 (dsept, ³J_{HP} = ³J_{HH} = 6.3 Hz, 2H), 4.38–4.34 (q, ³J_{HH} = 7.1 Hz 2H), 1.40–1.36 (m, 15H). **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 158.8 (dd, ²J_{CF} = 34.0, ⁴J_{CF} = 1.4 Hz), 153.7 (d, ¹J_{CF} = 271.7, ³J_{CF} = 9.9 Hz), 114.5 (ddt, ¹J_{CF} = 260.9, ¹J_{CP} = 224.8, ³J_{CF} = 15.1 Hz), 108.4 (dtd, ²J_{CF} = 26.1, ²J_{CF} = 23.4, ²J_{CP} = 15.4 Hz), 74.4 (d, ²J_{CP} = 6.7 Hz, 2C), 62.7, 24.1 (d, ³J_{CP} = 3.5 Hz, 2C), 23.7 (d, ³J_{CP} = 5.2 Hz, 2C), 13.8. **¹⁹F NMR** (376 MHz, CDCl₃) δ -103.59 (ddt, ³J_{FH} = 18.5 Hz, ⁴J_{FP} = 9.5 Hz, ⁴J_{FF} = 4.4 Hz, 1F), -105.96 (ddd, ²J_{FP} = 106.8 Hz, ³J_{FH} = 15.0 Hz, ⁴J_{FF} = 4.4 Hz, 2F). **³¹P NMR** (202 MHz, CDCl₃) δ 3.64 (td, ²J_{PF} = 106.8 Hz, ⁴J_{PF} = 9.5 Hz). **HRMS-ESI** (m/z) [M + Na]⁺ calculated for C₁₂H₈F₆O₂Na⁺ 355.0895 found 355.0890.

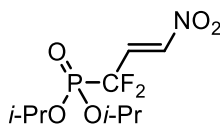
Z-4-(diisopropoxyphosphoryl)-2,4,4-trifluorobut-2-enoate **Z-14**



NaHMDS (0.145 mg, 0.791 mmol, 1.5 eq.) was added dropwise to a -78°C cooled solution of 2-(1-Ethylfluoroacetate)sulfonyl-1,3-benzothiazole (160 mg, 0.527 mmol, 1 equiv) and diisopropyl 1,1-difluoro-2,2-dihydroxyethylphosphonate (152 mg, 0.580 mmol) in THF (3 mL). The solution was stirred for 30 min at -78°C then 2 h 30 min until the medium was at 0 °C. The reaction was quenched with a saturated solution of NH₄Cl (2 mL) then extracted with CH₂Cl₂/Et₂O (4:1). The organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄, filtered, and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by chromatography (silica, pentane/CH₂Cl₂ 50:50) to afford **Z-14** (72 mg, 0.216 mmol, 41%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.24 (dtd, ³J_{HF} = 29.5 Hz, ³J_{HF} = 14.3 Hz, ³J_{HP} = 3.5 Hz, 1H), 4.92–4.85 (dsept, ³J_{HP} = ³J_{HH} = 6.3 Hz, 2H), 4.38–4.34 (q, ³J_{HH} = 7.1 Hz, 2H), 1.40–1.36 (m, 15H). **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 158.8 (dd, ²J_{CF} = 34.0, ⁴J_{CF} = 1.4 Hz), 153.7 (d, ¹J_{CF} = 271.7, ³J_{CF} = 9.9 Hz), 114.5 (ddt, ¹J_{CF} = 260.9, ¹J_{CP} = 224.8, ³J_{CF} = 15.1 Hz), 108.4 (dtd, ²J_{CF} = 26.1, ²J_{CF} = 23.4, ²J_{CP} = 15.4 Hz), 74.4 (d, ²J_{CP} = 6.7 Hz, 2C), 62.7, 24.1 (d, ³J_{CP} = 3.5 Hz, 2C), 23.7 (d, ³J_{CP} = 5.2 Hz, 2C), 13.8. **¹⁹F NMR** (376 MHz, CDCl₃) δ -109.4 (ddd, ²J_{FP} = 107.6 Hz, ⁴J_{FF} = 23.1 Hz, ³J_{FH} = 14.3 Hz, 2F), -113.5 (dtd, ³J_{FH} = 29.5 Hz, ⁴J_{FF} = 23.1 Hz, ⁴J_{FP} = 7.2 Hz, 1F). **³¹P NMR** (CDCl₃, 202 MHz) δ 2.8 (td, ²J_{PF} = 107.6 Hz, ⁴J_{PF} = 7.2 Hz). **HRMS-ESI** (m/z) [M + Na]⁺ calculated for C₁₂H₈F₆O₂Na⁺ 355.0895 found 355.0890.

(*E*)-diisopropyl-1,1-difluoro-3-nitroprop-2-en-1-ylphosphonate **15**

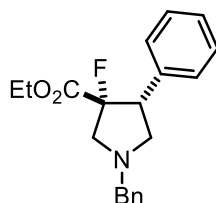


In a 50 mL oven dried flask was added KF (44 mg, 0.76 mmol, 1.0 eq), the flask was flame dried under argon flush and cooled to room temperature. Isopropanol (4 mL) and diisopropyl 1,1-difluoro-2,2-dihydroxyethylphosphonate (200 mg, 0.76 mmol, 1.0 eq.) was added. After 10 min of stirring at room temperature, nitromethane (0.12 mL, 2.29 mmol, 3.0 eq.) was added. After 18 h of stirring at room temperature, the reaction mixture was diluted with Et₂O, the organic layer was washed twice with brine, dried over magnesium sulfate, filtrated and evaporated under reduced pressure. The crude residue was diluted in CH₂Cl₂ then cooled to 0 °C. Mesyl chloride (0.16 mL, 2.11 mmol, 3.0 eq.) was added and the reaction mixture was stirred 30 min at 0 °C under argon. Et₃N (0.28 mL, 2.11 mmol, 3.0 eq.) was added dropwise.

After 1 h 30 min at room temperature the reaction mixture was quenched with water and extracted with Et₂O. Organic layer was washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtrated and evaporated under reduced pressure. The crude yellow residue was purified by flash chromatography using Pentane/EtOAc 80/20 as eluent. Compound **15** was obtained as a slight yellow oil (124 mg, 61%).

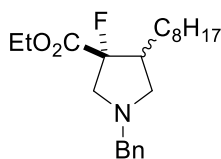
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.37–7.34 (m, 1H), 7.22–7.14 (m, 1H), 4.90 (dsept, ³J_{HP} = ³J_{HH} = 6.3 Hz, 2H), 1.41 (d, ³J_{HH} = 6.3 Hz, 6H), 1.39 (d, ³J_{HH} = 6.3 Hz, 6H). **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 144.1 (m), 130.6 (td, ²J_{CF} = 23.0 Hz, ²J_{CP} = 13.6 Hz), 115.0 (td, ¹J_{CF} = 263.0 Hz, ¹J_{CP} = 218.5 Hz), 75.1 (d, ²J_{CP} = 7.1 Hz, 2C), 24.1 (d, ³J_{CP} = 3.7 Hz, 2C), 23.7 (d, ³J_{CP} = 4.9 Hz, 2C). **¹⁹F NMR** (470 MHz, CDCl₃) δ –112.43 (dd, ³J_{FP} = 102.9 Hz, ³J_{FH} = 11.9 Hz). **³¹P NMR** (202 MHz, CDCl₃) δ 1.86 (tt, ³J_{PF} = 102.9 Hz, ³J_{HP} = 6.3 Hz). **HRMS-ESI** (*m/z*) [M+Na]⁺ calculated for C₉H₁₆F₂NO₅PNa⁺ 310.0632 found 310.0640.

cis-ethyl-1-benzyl-3-fluoro-4-phenylpyrrolidine-3-carboxylate **16**



Following general procedure A, a CH₃CN (1 mL) solution of *N*-methoxymethyl-*N*-(trimethylsilylmethyl)benzylamine **2** (0.26 mL, 1.03 mmol) was added during 2 hours (with syringe pump) to an irradiated CH₃CN (2 mL) solution of **10** (0.100 g, 0.52 mmol) and eosin Y disodium salt (0.013 g, 0.021 mmol) with a 5W green LED. After 3 hours of irradiation, the solvent was removed under reduced pressure. The crude residue was purified by chromatography: eluent (80:20) pentane/EtOAc to give **16** as a colorless oil (0.130 g, 77%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.22–7.40 (m, 10H), 4.26 (q, ³J_{HH} = 7.1 Hz, 2H), 3.78–3.92 (m, 3H), 3.54 (dd, ³J_{HF} = 29.0, ²J_{HH} = 11.9, 1H), 3.25–3.29 (m, 1H), 3.14 (m, 1H), 3.08 (dd, ³J_{HF} = 30.5, ²J_{HH} = 11.9, 1H), 1.28 (t, ³J_{HH} = 7.1 Hz, 3H). **¹⁹F NMR** (471 MHz, CDCl₃) δ –161.5 (ddd, ³J_{HF} = ³J_{HF} = 30.5, ³J_{HF} = 29.0).



3:7 (*trans/cis*)

Following general procedure A, a CH₃CN (1 mL) solution of *N*-methoxymethyl-*N*-(trimethylsilylmethyl)benzylamine **2** (0.20 mL, 0.87 mmol) was added during 2 hours (with syringe pump) to an irradiated CH₃CN (2 mL) solution of a 3:7 (*E/Z*) mixture of ethyl-2-fluoroundec-2-enoate **11** (0.100 g, 0.43 mmol) and eosin Y disodium salt (0.011 g, 0.017 mmol) with a 5W green LED. After 3 hours of irradiation, the solvent was removed under reduced pressure. The crude residue was purified by chromatography: eluent (80:20) pentane/EtOAc to give a 3:7 (*trans/cis*) diastereoisomeric mixture of compound **17** (not separable) as a colorless oil (0.80 g, 50%).

(*cis*) isomer

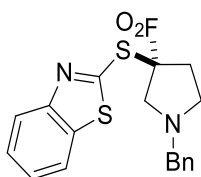
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.36–7.25 (m, 5H), 4.32–4.24 (m, 2H), 3.70 (d, ²J_{HH} = 13.0 Hz, 1H), 3.62 (d, ²J_{HH} = 13.0 Hz, 1H), 3.28–3.21 (m, 2H), 2.93 (dd, ³J_{HF} = 26.0 Hz, ²J_{HH} = 11.8 Hz, 1H), 2.70–2.50 (m, 1H), 2.14–2.11 (m, 1H), 1.49–1.39 (m, 1H), 1.34–1.17 (m, 16H), 0.88 (t, ³J_{HH} = 7.1 Hz, 3H). **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 169.8 (d, ²J_{CF} = 28.0 Hz), 138.1, 128.4 (2C), 128.0 (2C), 126.6, 102.0 (d, ¹J_{CF} = 196.3 Hz), 62.8 (d, ²J_{CF} = 24.8 Hz), 61.3, 59.2, 49.7 (d, ²J_{CF} = 24.1 Hz), 31.5, 29.3, 29.0, 28.9, 28.5, 28.1, 22.7, 14.3, 14.1. **¹⁹F NMR** (470 MHz, CDCl₃) δ –166.72 (ddd, ³J_{FH} = ³J_{FH} = 30.0 Hz, ³J_{FH} = 26.0 Hz).

(*trans*) isomer

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.36–7.25 (m, 5H), 4.32–4.24 (m, 2H), 3.76 (d, ²J_{HH} = 13.0 Hz, 1H), 3.69 (d, ²J_{HH} = 13.0 Hz, 1H), 3.41 (dd, ³J_{HF} = 27.1 Hz, ²J_{HH} = 11.8 Hz, 1H), 3.10–3.06 (dd, ²J_{HH} = 9.1 Hz, ³J_{HH} = 7.2 Hz, 1H), 2.85 (dd, ³J_{HF} = 19.8 Hz, ²J_{HH} = 11.0 Hz, 1H), 2.70–2.50 (m, 1H), 2.48–2.45 (m, 1H), 1.59–1.51 (m, 1H), 1.49–1.39 (m, 1H), 1.34–1.17 (m, 15H) 0.88 (t, ³J_{HH} = 7.1 Hz, 3H). **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) 170.9 (d, ²J_{CF} = 28.0 Hz), 138.4, 128.7 (2C), 128.4 (2C), 127.1, 100.1 (d, ¹J_{CF} = 197.1 Hz), 64.0 (d, ²J_{CF} = 24.8 Hz), 61.9, 60.3, 58.3, 47.5 (d, ²J_{CF} = 20.2 Hz), 31.9, 29.7, 29.4, 29.2, 28.0, 26.3, 22.7, 14.2, 14.1. **¹⁹F NMR** (470 MHz, CDCl₃) δ –144.35 (ddd, ³J_{FH} = 30.0 Hz, ³J_{FH} = 27.1 Hz ³J_{FH} = 19.8 Hz).

HRMS-ESI (*m/z*) [M+H]⁺ calculated for C₂₂H₃₅NO₂F⁺ 364.2652, found 364.2654.

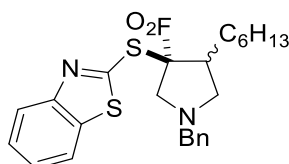
2-((1-Benzyl-3-fluoropyrrolidin-3-yl)sulfonyl)benzothiazole **18**



Following general procedure A, a CH₃CN (1 mL) solution of *N*-methoxymethyl-*N*-(trimethylsilylmethyl)benzylamine **2** (0.21 mL, 0.82 mmol) was added during 2 hours (with syringe pump) to an irradiated CH₃CN (2 mL) solution of **9** (0.100 g, 0.41 mmol) and eosin Y disodium salt (0.011 g, 0.016 mmol) with a 5W green LED. After 3 hours of irradiation, the solvent was removed under reduced pressure. The crude residue was purified by chromatography: eluent (90:10) pentane/Et₂O to give **18** as a colorless oil (0.120 g, 77%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.25–8.22 (m, 1H), 8.00–7.95 (m, 1H), 7.61–7.58 (m, 2H), 7.29–7.25 (m, 5H), 3.70 (d, ²J_{HH} = 13.1 Hz, 1H), 3.68 (d, ²J_{HH} = 13.1 Hz, 1H), 3.50 (dd, ³J_{HF} = 24.5 Hz, ²J_{HH} = 12.5 Hz, 1H), 3.18–2.92 (m, 3H), 2.70 (m, 1H), 2.28 (ddd, ³J_{HF} = 28.8, ²J_{HH} = 13.0, ³J_{HH} = 7.1 Hz, 1H). **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 161.9, 152.9, 137.7, 137.7, 128.6 (2C), 128.5 (2C), 128.4, 127.8, 127.4, 126.0, 122.2, 114.2 (d, ¹J_{CF} = 230.3 Hz), 59.5 (d, ²J_{CF} = 23.2 Hz), 59.4, 52.8, 33.7 (d, ²J_{CF} = 21.2 Hz). **¹⁹F NMR** (471 MHz, CDCl₃) δ –139.0 (dddd appears dtd, ³J_{FH} = 28.8 Hz, ³J_{FH} ≈ ³J_{FH} = 24.5 Hz, ³J_{FH} = 19.1 Hz). **HRMS-ESI** (*m/z*) [M+H]⁺ calculated for C₁₈H₁₈N₂O₂S₂F⁺ 377.0794, found 377.0799.

((1-Benzyl-3-fluoro-4-hexylpyrrolidin-3-yl)sulfonyl)benzothiazole **19**



7:3 (*trans/cis*)

Following general procedure A, a CH₃CN (1 mL) solution of *N*-methoxymethyl-*N*-(trimethylsilylmethyl)benzylamine **2** (0.16 mL, 0.61 mmol) was added during 2 hours (with syringe pump) to an irradiated CH₃CN (2 mL) solution of a 7:3 (*E/Z*) mixture of **5** (0.100 g, 0.305 mmol) and eosin Y disodium salt (0.008 g, 0.012 mmol) with a 5W green LED. After 3 hours of irradiation, the solvent was removed under reduced pressure. The crude residue was purified by chromatography: eluent (85:15) pentane/Et₂O to give a 7:3 (*trans/cis*) diastereoisomeric mixture of compound **19** (not separable) as a colorless oil (0.110 g, 78%).

(trans) isomer:

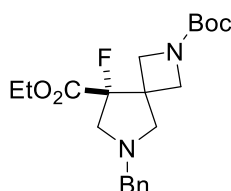
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.29–8.25 (m, 1H), 8.05–7.98 (m, 1H), 7.71–7.56 (m, 2H), 7.35–7.22 (m, 5H), 3.90 (dd, ³J_{HF} = 17.7 Hz, ²J_{HH} = 12.5 Hz, 1H), 3.70 (d, ²J_{HH} = 13.1 Hz, 1H), 3.67 (d, ²J_{HH} = 13.1 Hz, 1H), 3.20–3.06 (m, 2H), 2.83 (dd, ³J_{HF} = 27.5 Hz, ²J_{HH} = 12.5 Hz, 1H), 2.47–2.44 (m, 1H), 1.50–1.10 (m, 10H), 0.83 (t, ³J_{HH} = 7.0 Hz, 3H). **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 162.1, 152.9, 137.8, 137.7, 128.6 (2C), 128.5 (2C), 128.4, 127.8, 127.3, 126.0, 122.2, 114.0 (d, ¹J_{CF} = 233.6 Hz), 60.5 (d, ²J_{CF} = 24.3 Hz), 59.1, 58.6, 43.2 (d, ²J_{CF} = 18.6 Hz), 31.5, 29.2, 27.9, 27.4 (d, ³J_{CF} = 10.8 Hz), 22.5, 14.1. **¹⁹F NMR** (470 MHz, CDCl₃) δ –155.6 (ddd, ³J_{FH} = 27.5 Hz, ³J_{FH} = ³J_{FH} = 17.7 Hz).

(cis) isomer:

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.29–8.25 (m, 1H), 8.05–7.98 (m, 1H), 7.71–7.56 (m, 2H), 7.35–7.22 (m, 5H), 3.71–3.70 (m, 2H), 3.58 (dd, ³J_{HF} = 28.5 Hz, ²J_{HH} = 12.80 Hz, 1H), 3.24 (dd, ²J_{HH} = 9.1 Hz, ³J_{HH} = 7.0 Hz, 1H), 3.20–3.06 (m, 1H), 2.88–2.76 (m, 1H), 2.47–2.44 (m, 1H), 1.50–1.10 (m, 10H), 0.83 (t, ³J_{HH} = 7.0 Hz, 3H). **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 163.4, 152.7, 137.8, 137.7, 128.6 (2C), 128.5 (2C), 128.4, 127.7, 127.4, 126.0, 122.2, 114.9 (d, ¹J_{CF} = 231.4 Hz), 61.0 (d, ²J_{CF} = 24.3 Hz), 59.8, 59.1, 50.0 (d, ²J_{CF} = 21.1 Hz), 31.7, 29.1, 28.7, 26.8 (d, ³J_{CF} = 4.0 Hz), 22.6, 14.1. **¹⁹F NMR** (470 MHz, CDCl₃) δ –132.19–132.24 (m).

HRMS-ESI (*m/z*) [M+H]⁺ calculated for C₂₄H₂₉N₂O₂FS₂⁺ 461.1729, found 461.1735.

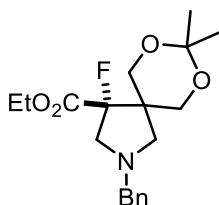
2-(Tert-butyl) 8-ethyl-6-benzyl-8-fluoro-2,6-diazaspiro[3.4]octane-2,8-dicarboxylate **20**



Following general procedure A, a CH₃CN (1 mL) solution of *N*-methoxymethyl-*N*-(trimethylsilylmethyl)benzylamine **2** (0.20 mL, 0.77 mmol) was added during 2 hours (with syringe pump) to an irradiated CH₃CN (2 mL) solution of **6** (0.100 g, 0.39 mmol) and eosin Y disodium salt (0.01 g, 0.02 mmol) with a 5W green LED. After 3 hours of irradiation, the solvent was removed under reduced pressure. The crude residue was purified by chromatography: eluent (90:10) pentane/EtOAc to give **20** as a colorless oil (0.13 g, 70%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.35–7.30 (m, 5H), 4.32–4.25 (m, 3H), 3.80 (d, ²J_{HH} = 9.5 Hz, 1H), 3.67–3.65 (m, 4H), 3.28–3.25 (m, 1H), 3.05–2.99 (m, 2H), 2.88 (d, ²J_{HH} = 9.5 Hz, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.33 (t, ³J_{HH} = 7.2 Hz, 3H). **¹⁹F NMR** (471 MHz, CDCl₃) δ –157.3 (m).

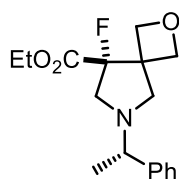
Ethyl-2-benzyl-4-fluoro-8,8-dimethyl-7,9-dioxa-2-azaspiro[4.5]decane-4-carboxylate 21



Following general procedure A, a CH₃CN (3 mL) solution of *N*-methoxymethyl-*N*-(trimethylsilylmethyl)benzylamine **2** (2.46 mL, 9.62 mmol) was added during 2 hours (with syringe pump) to an irradiated CH₃CN (4 mL) solution of **7** (0.700 g, 3.208 mmol) and eosin Y disodium salt (0.083 g, 0.128 mmol) with a 5W green LED. After 3 hours of irradiation, the solvent was removed under reduced pressure. The crude residue was purified by chromatography: eluent (70:30) pentane/EtOAc to give **21** as a colorless oil (0.302 g, 27%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.36 – 7.29 (m, 5H), 4.29 (q, ³J_{HH} = 7.5 Hz, 2H), 4.19 (d, ²J_{HH} = 12.0 Hz, 1H), 3.92 (d, ²J_{HH} = 11.8 Hz, 1H), 3.76 (dd, ²J_{HH} = 12.0, ⁴J_{HF} = 3.5 Hz, 1H), 3.70 (dd, ²J_{HH} = 11.8, ⁴J_{HF} = 3.0 Hz, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.31 (dd, ³J_{HF} = 28.0, ²J_{HH} = 11.5 Hz, 1H), 3.00 (dd, ³J_{HF} = 24.9, ²J_{HH} = 11.5 Hz, 1H), 2.84 (d, ²J_{HH} = 9.5 Hz, 1H), 2.55 (d, ²J_{HH} = 9.5 Hz, 1H), 1.39 – 1.32 (m, 9H). **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 169.1 (d, ²J_{CF} = 27.9 Hz), 138.2, 128.6 (2C), 128.4 (2C), 127.2, 99.9 (d, ¹J_{CF} = 198.6 Hz), 98.3, 64.0 (d, ⁴J_{CF} = 4.4 Hz), 63.0 (d, ²J_{CF} = 24.2 Hz), 62.3 (d, ³J_{CF} = 18.3 Hz), 62.1, 60.0, 59.4, 48.7 (d, ²J_{CF} = 19.8 Hz), 23.6, 23.4, 14.2. **¹⁹F NMR** (471 MHz, CDCl₃) δ -162.2 (dd appears t, ³J_{HF} ≈ 26.6 Hz). **HRMS-ESI** (*m/z*) [M+H]⁺ calculated for C₁₉H₂₇FNO₄⁺ 352.1802, found 352.1803.

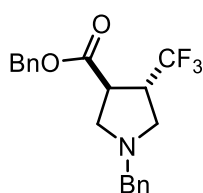
*Ethyl 5-fluoro-7-[(1*S*)-1-phenylethyl]-2-oxa-7-azaspiro[3.4]octane-5-carboxylate 22*



Following general procedure A, a CH₃CN (2 mL) solution of (*S*)-*N*-(methoxymethyl)-1-phenyl-*N*-((trimethylsilyl)methyl)ethan-1-amine **2'** (0.94 g, 3.75 mmol) was added during 2 hours (with syringe pump) to an irradiated CH₃CN (4 mL) solution of **3** (0.30 g, 1.90 mmol) and eosin Y disodium salt (0.052 g, 0.08 mmol) with a 5W green LED. After 3 hours of irradiation, the solvent was removed under reduced pressure. The crude residue was purified by chromatography: eluent (95:5) pentane/EtOAc to give **22** as a yellow oil (0.380 g, 65%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, both diastereomers) δ 7.40–7.15 (m, 5H), 4.98 (t, ²J_{HH} = 6.5 Hz, 1H), 4.55 (d, ²J_{HH} = 6.5 Hz, 1H), 4.42–4.20 (m, 4H), 3.41–2.72 (m, 5H), 1.42–1.30 (m, 6H). **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃, both diastereomers) δ 169.4 (d, ²J_{CF} = 28.0 Hz), 169.3 (d, ²J_{CF} = 28.2 Hz), 144.5, 144.4, 128.67 (2C), 128.65 (2C), 127.4 (2C), 127.1 (4C), 99.5 (d, ¹J_{CF} = 198.8 Hz), 99.4 (d, ¹J_{CF} = 198.2 Hz), 77.1 (d, ³J_{CF} = 7.0 Hz), 76.6 (d, ³J_{CF} = 6.5 Hz), 76.1 (d, ²J_{CF} = 17.5 Hz), 75.7 (d, ²J_{CF} = 17.5 Hz), 64.7, 64.6, 62.5, 62.36, 62.34, 62.2, 62.0 (d, ²J_{CF} = 25.1 Hz), 61.9 (d, ²J_{CF} = 25.3 Hz), 52.0 (d, ²J_{CF} = 22.6 Hz), 51.9 (d, ²J_{CF} = 22.6 Hz), 23.0, 22.9, 14.4 (2C). **¹⁹F NMR** (471 MHz, CDCl₃) δ –158.54 (t, ³J_{FH} = 26.9 Hz), –158.84 (t, ³J_{FH} = 26.5 Hz). **HRMS-ESI** (*m/z*) [M+H]⁺ calculated for C₁₇H₂₃NO₃F⁺ 308.1662, found 308.1664.

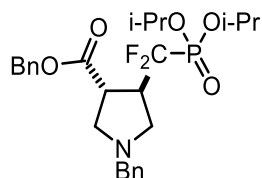
(trans)-Benzyl-1-benzyl-4-(trifluoromethyl)pyrrolidine-3-carboxylate **23**



Following general procedure A, a CH₃CN (1 mL) solution of *N*-methoxymethyl-*N*-(trimethylsilylmethyl)benzylamine **2** (0.22 mL, 0.87 mmol) was added during 2 hours (with syringe pump) to an irradiated CH₃CN (2 mL) solution of **12** (0.100 g, 0.44 mmol) and eosin Y disodium salt (0.01 g, 0.02 mmol) with a 5W green LED. After 3 hours of irradiation, the solvent was removed under reduced pressure. The crude residue was purified by chromatography: eluent (85:15) pentane/Et₂O to give **23** as a colorless oil (0.13 g, 81%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.44–7.16 (m, 10H), 5.17 (d, ²J_{HH} = 12.3 Hz, 1H), 5.13 (d, ²J_{HH} = 12.3 Hz, 1H), 3.62 (d, ²J_{HH} = 13.1 Hz, 1H), 3.56 (d, ²J_{HH} = 13.1 Hz, 1H), 3.42–3.36 (m, 1H), 3.15 (dd, ²J_{HH} = 12.9, ³J_{HH} = 6.3 Hz, 1H), 2.88–2.85 (m, 3H), 2.66 (dd, ²J_{HH} = 9.7, ³J_{HH} = 6.3 Hz, 1H). **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 172.8, 138.0, 135.6, 128.6 (2C), 128.5 (2C), 128.4 (2C), 128.3, 128.1 (2C), 127.3, 127.2 (q, ¹J_{CF} = 277.3 Hz), 67.2, 59.1, 56.8, 53.2 (q, ³J_{CF} = 2.5 Hz), 44.35 (q, ²J_{CF} = 28.2 Hz), 43.8 (q, ³J_{CF} = 2.1 Hz). **¹⁹F NMR** (471 MHz, CDCl₃) δ –70.56 (d, ³J_{HH} = 9.5 Hz). **HRMS-ESI** (*m/z*) [M+H]⁺ calculated for C₂₀H₂₁NO₂F₃⁺ 364.1524, found 364.1528.

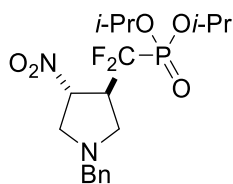
(trans)-Benzyl 1-benzyl-4-((diisopropoxyphosphoryl)difluoromethyl)pyrrolidine-3-carboxylate
24



Following general procedure A, a CH₃CN (1 mL) solution of *N*-methoxymethyl-*N*-(trimethylsilylmethyl)benzylamine **2** (0.10 mL, 0.53 mmol) was added during 2 hours (with syringe pump) to an irradiated CH₃CN (2 mL) solution of **14** (0.100 g, 0.27 mmol) and eosin Y disodium salt (0.01 g, 0.02 mmol) with a 5W green LED. After 3 hours of irradiation, the solvent was removed under reduced pressure. The crude residue was purified by chromatography: eluent (85:15) pentane/acetone to give **24** as a colorless oil (0.12 g, 87%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.36–7.24 (m, 10H), 5.20 (d, ²J_{HH} = 12.4 Hz, 1H), 5.11 (d, ²J_{HH} = 12.4 Hz, 1H), 4.83–4.81 (m, 2H), 3.65 (d, ²J_{HH} = 13.0 Hz, 1H), 3.55 (d, ²J_{HH} = 13.0 Hz, 1H), 3.52–3.43 (m, 1H) 3.38–3.35 (m, 1H), 2.99 (dd, ²J_{HH} = 9.5 Hz, ³J_{HH} = 9.1 Hz, 1H), 2.92 (dd, ²J_{HH} = 9.5 Hz, ³J_{HH} = 4.6 Hz 1H), 2.73–2.67 (m, 2H), 1.39–1.28 (m, 12H). **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 173.2, 138.4, 135.9, 128.6 (2C), 128.6 (2C), 128.3 (2C), 128.2, 128.0 (2C), 127.1, 119.9 (dt, ¹J_{CF} = 267.5 Hz, ¹J_{CP} = 215.5 Hz), 73.8 (d, ²J_{CP} = 5.6 Hz), 73.8 (d, ²J_{CP} = 5.6 Hz), 66.8, 59.3, 57.1, 53.5–53.7 (m), 44.1–44.3 (m), 43.1–43.2 (m), 24.2 (d, ³J_{CP} = 3.5 Hz), 24.1 (d, ³J_{CP} = 3.5 Hz), 23.7 (d, ³J_{CP} = 5.0 Hz), 23.6 (d, ³J_{CP} = 5.0 Hz). **¹⁹F NMR** (471 MHz, CDCl₃) δ –113.82 (ddd, ²J_{FF} = 299.5, ²J_{FP} = 108.8 Hz, ³J_{FH} = 15.3 Hz), –117.50 (ddd, ²J_{FF} = 299.5 Hz, ²J_{FP} = 106.9 Hz, ³J_{FH} = 20.5 Hz). **³¹P NMR** (202 MHz, CDCl₃) δ 4.54 (t, ²J_{FP} = 108.0 Hz). **HRMS-ESI** (*m/z*) [M+H]⁺ calculated for C₂₆H₃₄NO₅F₂P⁺ 510.2221, found 510.2215.

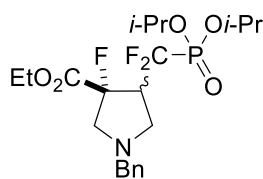
(trans)-Diisopropyl ((-1-benzyl-4-nitropyrrolidin-3-yl)difluoromethyl)phosphonate **25**



Following general procedure A, a CH₃CN (1 mL) solution of *N*-methoxymethyl-*N*-(trimethylsilylmethyl)benzylamine **2** (0.18 mL, 0.70 mmol) was added during 2 hours (with syringe pump) to an irradiated CH₃CN (2 mL) solution of **15** (0.100 g, 0.35 mmol) and eosin Y disodium salt (0.01 g, 0.02 mmol) with a 5W green LED. After 3 hours of irradiation, the solvent was removed under reduced pressure. The crude residue was purified by chromatography: eluent (70:30) pentane/acetone to give **25** as a colorless oil (0.13 g, 87%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.34–7.26 (m, 5H), 5.17–5.14 (m, 1H), 4.85 (dsept, ³J_{HP} = ³J_{HH} = 6.2 Hz, 2H), 3.93–3.86 (m, 1H), 3.67 (d, ²J_{HH} = 13.1 Hz, 1H), 3.60 (d, ²J_{HH} = 13.1 Hz, 1H), 3.42 (d, ²J_{HH} = 11.1 Hz, 1H), 3.23 (dd, ²J_{HH} = ³J_{HH} = 8.9 Hz, 1H), 2.79 (dd, ²J_{HH} = 11.1 Hz, ³J_{HH} = 7.0 Hz, 1H), 2.59 (dd, ²J_{HH} = ³J_{HH} = 8.9 Hz, 1H), 1.58–1.33 (m, 12H). **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 137.5, 128.5 (2C), 128.5 (2C), 127.5, 118.4 (dt, ¹J_{CF} = 264.3 Hz, ¹J_{CP} = 220.5 Hz) 84.0, 74.5 (d, ²J_{CP} = 7.1 Hz), 74.4 (d, ²J_{CP} = 7.1 Hz), 58.9, 58.8, 52.7 (m), 46.2 (m), 24.1 (d, ³J_{CP} = 3.5 Hz), 24.0 (d, ³J_{CP} = 3.5 Hz), 23.7 (d, ³J_{CP} = 3.5 Hz), 23.7 (d, ³J_{CP} = 3.5 Hz). **¹⁹F NMR** (471 MHz, CDCl₃) δ –115.11 (ddd, ²J_{FF} = 303.1 Hz, ²J_{FP} = 106.2 Hz, ³J_{FH} = 17.5 Hz), –115.73 (ddd, ²J_{FF} = 303.1 Hz, ²J_{FP} = 103.2 Hz, ³J_{FH} = 17.5 Hz). **³¹P NMR** (202 MHz, CDCl₃) δ 3.63 (t, ²J_{PF} = 104.8 Hz). **HRMS**-ESI (m/z) [M+H]⁺ calculated for C₁₈H₂₈N₂O₅F₂P⁺ 421.1704, found 421.1704.

Ethyl -1-benzyl-4-((diisopropoxyphosphoryl)difluoromethyl)-3-fluoropyrrolidine-3-carboxylate **26**



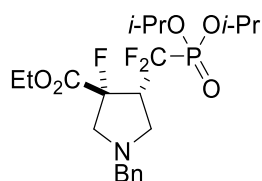
trans/cis (9/1)

Following general procedure A, a CH₃CN (1 mL) solution of *N*-methoxymethyl-*N*-(trimethylsilylmethyl)benzylamine **2** (0.20 mL, 0.78 mmol) was added during 2 hours (with syringe pump) to an irradiated CH₃CN (2 mL) solution of **14** (9:1 *E:Z* isomers, 0.130 g, 0.39 mmol) and eosin Y disodium salt (0.01 g, 0.02 mmol) with a 5W green LED. After 3 hours of irradiation, the solvent was removed under reduced pressure. The crude residue was purified by chromatography: eluent (80:20) pentane/acetone to give **26** (9:1 *trans:cis* isomers) as a colorless oil (0.13 g, 70%).

(trans) isomer:

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.36–7.25 (m, 5H), 4.82 (dsept, ³J_{HP} = ³J_{HH} = 6.2 Hz, 2H), 4.35–4.22 (m, 2H), 3.76 (d, ²J_{HH} = 12.8 Hz, 1H), 3.64 (d, ²J_{HH} = 12.8 Hz, 1H), 3.45–3.25 (m, 3H), 3.00 (dd, ³J_{HF} = 26.8 Hz, ²J_{HH} = 11.6 Hz, 1H), 2.64–2.61 (m, 1H), 1.37–1.30 (m, 15H). **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 168.6 (d, ²J_{CF} = 28.5 Hz), 137.8, 128.7 (2C), 128.4 (2C), 127.3, 115.8 (dt, ¹J_{CF} = 228.1 Hz, ¹J_{CP} = 189.0 Hz), 98.5 (d, ¹J_{CF} = 197.1 Hz) 74.3 (d, ²J_{CP} = 7.1 Hz), 74.3 (d, ²J_{CP} = 7.1 Hz), 63.4 (d, ²J_{CF} = 23.8 Hz), 62.3, 59.7, 54.1, 29.7, 24.1 (d, ³J_{CP} = 3.5 Hz), 24.1 (d, ³J_{CP} = 3.5 Hz), 23.7 (d, ³J_{CP} = 5.0 Hz), 23.6 (d, ³J_{CP} = 5.0 Hz), 13.9. **¹⁹F NMR** (471 MHz, CDCl₃) δ –109.40 (dd, ²J_{FF} = 303.7, ²J_{FP} = 103.4 Hz), –118.87 (ddd, ²J_{FF} = 303.7, ²J_{FP} = 108.6 Hz, ³J_{FH} = 31.0 Hz), –140.96 (ddd appears q, ³J_{FH} = ³J_{FH} = ³J_{FH} = 25.8 Hz). **³¹P NMR** (202 MHz, CDCl₃) δ 3.53 (t, ²J_{PF} = 106.4 Hz). **HRMS-ESI** (m/z) [M+H]⁺ calculated for C₂₁H₃₂NO₅F₃P⁺ 466.1970, found 466.1964.

Ethyl -1-benzyl-4-((diisopropoxyphosphoryl)difluoromethyl)-3-fluoropyrrolidine-3-carboxylate
cis-26

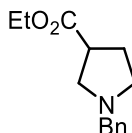


Following general procedure A, a CH₃CN (1 mL) solution of *N*-methoxymethyl-*N*-(trimethylsilylmethyl)benzylamine **2** (0.36 mL, 1.41 mmol) was added during 2 hours (with syringe pump) to an irradiated CH₃CN (2 mL) solution of **Z-14** (0.234 g, 0.704 mmol) and eosin Y disodium salt (0.019 g, 0.028 mmol) with a 5W green LED. After 3 hours of irradiation, the solvent was removed under reduced pressure. The crude residue was purified by chromatography: eluent (80:20) pentane/acetone to give **cis-26** as a colorless oil (0.251 g, 77%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.34 – 7.21 (m, 5H), 4.69 (dhept, *J* = 8.0, 6.2 Hz, 2H), 4.23 (qd, *J* = 7.0, 1.4 Hz, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.39 (dd, *J* = 25.2, 12.4 Hz, 1H), 3.25 (dd, *J* = 25.1, 12.3 Hz, 1H), 3.09 – 2.94 (m, 2H), 2.70 (dd, *J* = 10.7, 3.8 Hz, 1H), 1.34 – 1.22 (m, 15H). **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) δ 171.4 (dtd, *J* = 32.8, 30.1, 2.8 Hz), 138.6, 128.6 (2C), 128.6 (2C), 127.6, 119.1 (tdd, *J* = 267.8, 94.9, 9.9 Hz), 103.17 (dq, *J* = 267.8, 10.0 Hz), 71.33 (dt, *J* = 5.9, 3.9 Hz, 2C), 62.33 (d, *J* = 4.0 Hz), 55.55 (d, *J* = 1.8 Hz), 53.09 (p, *J* = 10.0 Hz), 52.27 (ddt, *J* = 26.9, 5.9, 1.8 Hz), 41.83 (qd, *J* = 27.1, 7.0 Hz), 24.1 (d, ³J_{CP} = 3.5 Hz), 24.1 (d, ³J_{CP} = 3.5 Hz), 23.7 (d, ³J_{CP} = 5.0 Hz), 23.6 (d, ³J_{CP} = 5.0 Hz), 13.91. **¹⁹F NMR** (471 MHz, CDCl₃) δ -113.05 (dddd, *J* = 307.6, 108.4, 20.0, 7.6 Hz), -115.31 (ddt, *J* = 307.9, 105.7, 24.4 Hz), -168.03 – -169.01 (m).

³¹P NMR (243 MHz, CDCl₃) δ 4.31 (t, *J* = 107.2 Hz). **HRMS**-ESI (*m/z*) [M+H]⁺ calculated for C₂₁H₃₂NO₅F₃P⁺ 466.1970, found 466.1964.

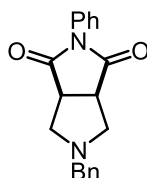
Ethyl 1-benzylpyrrolidine-3-carboxylate **29**



Following general procedure A, a CH₃CN (2 mL) solution of *N*-methoxymethyl-*N*-(trimethylsilylmethyl)benzylamine **2** (0.51 mL, 2.0 mmol) was added during 2 hours (with syringe pump) to an irradiated CH₃CN (2 mL) solution of ethyl acrylate (0.100 g, 1.0 mmol) and eosin Y disodium salt (0.028 g, 0.04 mmol) with a 5W green LED. After 3 hours of irradiation, the solvent was removed under reduced pressure. The crude residue was purified by chromatography: eluent (80:20) pentane/EtOAc to give **29** as a colorless oil (0.145 g, 62%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.34–7.12 (m, 5H), 4.15 (q, ³*J*_{HH} = 7.1 Hz, 2H), 3.65 (d, ²*J*_{HH} = 12.9 Hz, 1H), 3.63 (d, ²*J*_{HH} = 12.9 Hz, 1H), 3.07–2.99 (m, 1H), 2.92 (dd, ²*J*_{HH} = 9.3 Hz, ³*J*_{HH} = 8.6 Hz, 1H), 2.75–2.71 (m, 1H), 2.62 (dd, ²*J*_{HH} = 9.3 Hz, ³*J*_{HH} = 7.5 Hz, 1H), 2.52 (ddd appears q, ²*J*_{HH} = ³*J*_{HH} = ³*J*_{HH} = 7.7 Hz, 1H), 2.15–2.05 (m, 2H), 1.27 (t, ³*J*_{HH} = 7.1 Hz, 3H).

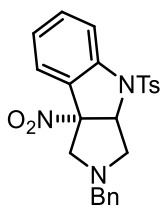
*2-benzyl-5-phenyl-1,3,3a,6a-tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrole-4,6-dione* **30**



Following general procedure A, a CH₃CN (1 mL) solution of *N*-methoxymethyl-*N*-(trimethylsilylmethyl)benzylamine **2** (0.30 mL, 1.16 mmol) was added during 2 hours (with syringe pump) to an irradiated CH₃CN (2 mL) solution of *N*-phenylmaleimide (0.100 g, 0.58 mmol) and eosin Y disodium salt (0.016 g, 0.02 mmol) with a 5W green LED. After 3 hours of irradiation, the solvent was removed under reduced pressure. The crude residue was purified by chromatography: eluent (60:40) pentane/EtOAc then recrystallized in (90:10) pentane/EtOH to give **30** as a white powder (0.18 g, 70%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.45–7.15 (m, 10H), 3.57 (s, 1H), 3.39–3.22 (m, 4H), 2.45–2.37 (m, 2H)

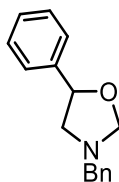
(3aS,8bS)-2-benzyl-8b-nitro-4-(*p*-tolylsulfonyl)-3,3a-dihydro-1*H*-pyrrolo[3,4-*b*]indole **31**



Following general procedure A, a CH₃CN (1 mL) solution of *N*-methoxymethyl-*N*-(trimethylsilylmethyl)benzylamine **2** (0.08 mL, 0.32 mmol) was added during 2 hours (with syringe pump) to an irradiated CH₃CN (2 mL) solution of 3-nitro-1-(*p*-tolylsulfonyl)indole (0.05 g, 0.16 mmol) and eosin Y disodium salt (0.004 g, 0.006 mmol) with a 5W green LED. After 3 hours of irradiation, the solvent was removed under reduced pressure. The crude residue was purified by chromatography: eluent (80:20) pentane/EtOAc to give **31** as white solid (0.065 g, 92%).

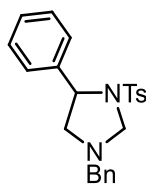
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.82–6.80 (m, 13H), 5.23 (dd, ³*J*_{HH} = 6.5 Hz, ³*J*_{HH} = 4.4, Hz, 1H), 3.53 (s, 2H), 3.45–3.35 (m, 1H), 3.32–3.21 (m, 1H), 2.97 (d, ²*J*_{HH} = 10.4 Hz, 1H), 2.94–2.85 (m, 2H), 2.28 (s, 3H).

3-benzyl-5-phenyl-oxazolidine **32**



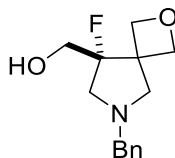
Following general procedure A, a CH₃CN (1 mL) solution of *N*-methoxymethyl-*N*-(trimethylsilylmethyl)benzylamine **2** (0.24 mL, 0.94 mmol) was added during 2 hours (with syringe pump) to an irradiated CH₃CN (4 mL) solution of benzaldehyde (0.05 g, 0.47 mmol) and eosin Y disodium salt (0.013 g, 0.02 mmol) with a 5W green LED. After 3 hours of irradiation, the solvent was removed under reduced pressure. The crude residue was purified by chromatography: eluent (80:20) pentane/EtOAc to give **32** as a colorless oil (0.09 g, 78%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.40–7.27 (m, 10H), 5.08 (dd appears t, ³*J*_{HH} = 7.3 Hz, 1H), 4.64–4.61 (m, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.45 (dd, ²*J*_{HH} = 11.4 Hz, ³*J*_{HH} = 6.7 Hz, 1H), 2.85 (dd, ²*J*_{HH} = 11.4 Hz, ³*J*_{HH} = 7.9 Hz, 1H).



Following general procedure A, a CH₃CN (1 mL) solution of *N*-methoxymethyl-*N*-(trimethylsilylmethyl)benzylamine **2** (0.6 mL, 2.3 mmol) was added during 2 hours (with syringe pump) to an irradiated CH₃CN (4 mL) solution of *N*-benzylidene-4-methyl-benzenesulfonamide (0.3 g, 1.16 mmol) and eosin Y disodium salt (0.032 g, 0.05 mmol) with a 5W green LED. After 3 hours of irradiation, the solvent was removed under reduced pressure. The crude residue was purified by chromatography: eluent (90:10) pentane/EtOAc to give **33** as a yellow oil (0.27 g, 60%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.62–7.61 (m, 2 H), 7.36–7.22 (m, 10H), 7.15–7.13 (m, 2H), 4.75 (dd appears t, ³J_{HH} = 7.5 Hz, 1H), 4.43 (d, ²J_{HH} = 8.3 Hz, 1H), 4.09 (d, ²J_{HH} = 8.3 Hz, 1H), 3.58 (d, ²J_{HH} = 13.2 Hz, 1H), 3.41 (d, ²J_{HH} = 13.2 Hz, 1 H), 3.27 (dd, ²J_{HH} = 10.4 Hz, ³J_{HH} = 7.1 Hz, 1H), 2.67 (dd, ²J_{HH} = 10.4 Hz, ³J_{HH} = 7.8 Hz, 1H), 2.44 (s, 3 H).

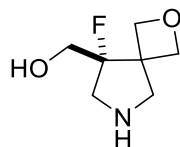


NaBH₄ (71 mg, 1.875 mmol, 5 eq.) was added to a 0°C cooled solution of compound **4** (110 mg, 0.375 mmol, 1 eq.) in EtOH (6 mL) and the mixture was stirred at rt for 24 h. After quenching with NH₄Cl/NaCl (3:1, 4 mL) saturated solution, the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂. Organic layer was washed with a saturated NaCl solution, then dried with MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. Crude product was purified by chromatography on a silica gel with CH₂Cl₂/MeOH (97/3) as eluent to give **34** as a colorless oil (88%, 83 mg).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.39 – 7.21 (m, 5H), 4.92 (d, ²J_{HH} = 6.6 Hz, 1H), 4.82 (d, ²J_{HH} = 6.6 Hz, 1H), 4.44 (dd, ²J_{HH} = 6.6 Hz, ⁴J_{HF} = 1.9 Hz, 1H), 4.39 (dd, ²J_{HH} = 6.6 Hz, ⁴J_{HF} = 2.0 Hz, 1H), 4.03 (dd, ³J_{HF} = 19.8 Hz, ²J_{HH} = 12.4 Hz, 1H), 3.85 (dd, ³J_{HF} = 20.3, ²J_{HH} = 12.4 Hz, 1H), 3.63 (s, 2H), 3.07 (d, ²J_{HH} = 9.3 Hz, 1H), 2.98 (d, ²J_{HH} = 9.4 Hz, 1H), 2.92 (dd, ³J_{HF} = 23.9 Hz, ²J_{HH} = 11.5 Hz, 1H), 2.73 (dd, ³J_{HF} = 28.9 Hz, ²J_{HH} = 11.5 Hz, 1H), 2.40 (s, 1H). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 139.1, 129.9 (2C), 129.6 (2C), 128.6, 102.9 (d, ¹J_{CF} = 180.8 Hz), 79.0 (d, ³J_{CF} = 9.1 Hz), 76.7 (d, ³J_{CF} = 16.7 Hz), 65.8 (d, ²J_{CF} = 27.5 Hz), 64.9, 62.9 (d, ²J_{CF} = 25.2 Hz),

60.8, 51.5 (d, $^2J_{CF}$ = 22.2 Hz). **^{19}F NMR** (471 MHz, CDCl_3) δ -160.76 (dddd appears dq, $^3J_{HF}$ = 28.9, $^3J_{HF}$ = 21.0 Hz). **HRMS (ESI)** m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{FNO}_2$ 252.1400, found 252.1407.

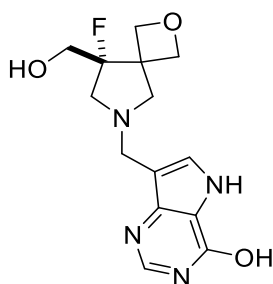
(8-fluoro-2-oxa-6-azaspiro[3.4]octan-8-yl)methanol **35**



H_2 was bubbled into a solution of compound **34** (100 mg, 0.398 mmol, 1 eq.) and 10% w/w Pd/C (85 mg, 0.08 mmol, 0.2 eq.) in EtOH (3 mL) and the mixture was stirred at rt for 16 h. The mixture was filtered onto Celite pad to remove Pd/C. Then the pad was washed with EtOH and the medium was concentrated *in vacuo*. Crude product **35** is obtained without purification step as a colorless oil (90%, 58 mg).

^1H NMR (500 MHz, Methanol- d_4) δ 4.92 (d, $^3J_{HH}$ = 6.4 Hz, 1H), 4.83 (d, $^3J_{HH}$ = 6.7 Hz, 1H), 4.44 (d, $^3J_{HH}$ = 6.4 Hz, 1H), 4.36 (dd, $^3J_{HH}$ = 6.7 Hz, $^4J_{HF}$ = 2.2 Hz, 1H), 4.03 – 3.90 (m, 2H), 3.37 – 3.29 (m, 2H), 3.12 – 2.93 (m, 2H). **^{19}F NMR** (471 MHz, Methanol- d_4) δ -163.92 – -164.41 (m).

7-((8-fluoro-8-(hydroxymethyl)-2-oxa-6-azaspiro[3.4]octan-6-yl)methyl)-5H-pyrrolo[3,2-d]pyrimidin-4-ol **36**

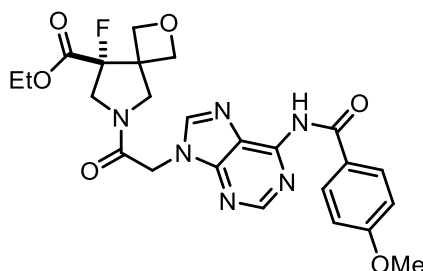


9-deazahypoxanthine (416 mg, 3.08 mmol, 0.8 eq.) was added to a solution of compound **35** (620 mg, 3.85 mmol, 1 eq), KOAc (377 mg, 3.85 mmol, 1 eq.) and 33% aqueous formaldehyde (318 μL , 3.85 mmol, 1 eq.) in water (6 mL) and the medium was heated to 100°C overnight. The mixture was then evaporated and the crude product was purified by chromatography on silica gel with $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ (70/30/drops) to give **36** as white solid (571 mg, 48%)

^1H NMR (500 MHz, D_2O) δ 8.03 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 4.90 (d, $^2J_{HH}$ = 7.3 Hz, 1H), 4.74 (d, $^2J_{HH}$ = 7.9 Hz, 1H), 4.63 (d, $^2J_{HH}$ = 7.3 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.50 (d, $^2J_{HH}$ = 7.9 Hz, 1H), 4.19 (dd, $^3J_{HF}$ = 19.3 Hz, $^2J_{HH}$ = 13.5 Hz, 1H), 4.10 (dd, $^2J_{HH}$ = 13.5 Hz, $^3J_{HF}$ = 7.8 Hz, 1H), 4.01 (d, $^2J_{HH}$ = 12.5 Hz, 1H), 3.93 (d, $^2J_{HH}$ = 12.5 Hz, 1H), 3.82 (dd, $^3J_{HF}$ = 18.2 Hz, $^2J_{HH}$ = 13.6 Hz, 1H), 3.59 (dd, $^3J_{HF}$ = 33.4, $^2J_{HH}$ = 13.6 Hz, 1H). **^{13}C NMR** (126 MHz, D_2O) δ 154.98, 143.84, 142.99,

131.46, 117.79, 104.61, 101.38 (d, $^1J_{\text{CF}} = 181.4$ Hz), 76.45 (d, $^3J_{\text{CF}} = 9.1$ Hz), 74.54 – 73.51 (m), 60.65 (d, $^2J_{\text{CF}} = 24.6$ Hz), 60.04, 58.39 (d, $^2J_{\text{CF}} = 25.5$ Hz), 49.30 (d, $^2J_{\text{CF}} = 22.9$ Hz), 48.02. **^{19}F NMR** (471 MHz, D_2O) δ -156.21 (dddd appears tt, $^3J_{\text{FH}} = 27.9$ Hz, $^3J_{\text{FH}} = 19.9$ Hz). **HRMS (ESI)** m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{FN}_4\text{O}_3$ 309.1363, found 309.1367.

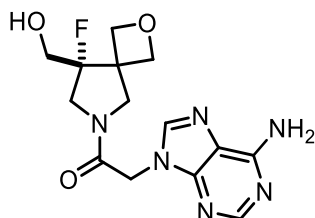
ethyl (R)-8-fluoro-6-(2-(6-(4-methoxybenzamido)-9H-purin-9-yl)acetyl)-2-oxa-6-azaspiro[3.4]octane-8-carboxylate **39**



To the compound **37** (160 mg, 0.49 mmol, 1 equiv.) in DMF (5 mL) at 0 °C was added Bop (260 mg, 0.59 mmol, 1.2 eq.), NMM (99 mg, 0.98 mmol, 2 eq.) and **38** (100 mg, 0.49 mmol). The mixture was stirred at rt for 16 h then work-up was followed with EtOAc. Column chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 90/10) gave the compound **39** (120 mg, 68% yield).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.43 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.93 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.03 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 5.64 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 5.32 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 4.41 (d, $J = 9.9$ Hz, 2H), 4.31 (dq, $J = 9.9, 6.9$ Hz, 1H), 4.23 – 4.09 (m, 4H), 3.96 (dd, $J = 25.3, 12.5$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.55 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 3.48 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 1.25 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H). **^{13}C NMR** (125 MHz, CDCl_3) δ 170.18 (d, $J = 4.0$ Hz), 168.40 (d, $J = 32.0$ Hz), 164.66, 162.42, 152.34, 151.48, 150.36, 143.14, 130.34 (2C), 126.17, 124.52, 113.76 (2C), 95.91 (d, $J = 267.8$ Hz), 81.11 – 75.17 (m), 62.05 (d, $J = 4.0$ Hz), 55.34, 53.56 (d, $J = 10.0$ Hz), 51.83 (d, $J = 27.2$ Hz), 50.24 (d, $J = 26.9$ Hz), 47.21, 13.93. **^{19}F NMR** (472 MHz, CDCl_3) δ -164.70 (m). **HRMS (ESI)** m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{FN}_6\text{O}_6$ 512,1800, found 512,1808.

ethyl (R)-8-fluoro-6-(2-(6-(4-methoxybenzamido)-9H-purin-9-yl)acetyl)-2-oxa-6-azaspiro[3.4]octane-8-carboxylate **40**

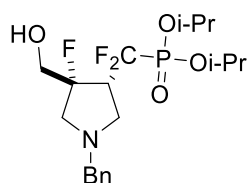


To the compound **39** (230 mg, 0.52 mmol, 1 eq.) in EtOH (10 mL) at 0 °C was added NaBH_4 (99 mg, 2.6 mmol, 5 eq.) and the mixture was stirred at rt during 5 h. After quenching with $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{NaCl}$ (3:1, 10 mL) saturated solution, the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 .

Organic layer was washed with a saturated NaCl solution, then dried with MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. Crude product dissolved in MeOH (5 mL) and *N*-methylamine (32 mg, 1.04 mmol, 2 eq.) was added and the medium was stirred at rt during 16 h. Recrystallisation in CH₃CN/MeOH (99/1) afforded compound **40** (111 mg, 63%)

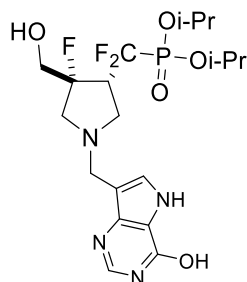
¹H NMR (500 MHz, MeOD-*d*₄) δ 8.24 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 5.33 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 5.23 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 4.16 (d, *J* = 9.9 Hz, 2H), 3.98 (ddd, *J* = 25.1, 11.3, 7.1 Hz, 1H), 3.91 – 3.78 (m, 3H), 3.77 – 3.61 (m, 2H), 3.53 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.39 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H). **¹³C NMR** (125 MHz, MeOD-*d*₄) δ 170.46 (d, *J* = 4.0 Hz), 156.45, 151.63, 150.49, 142.10, 118.63, 95.96 (d, *J* = 268.1 Hz), 77.20 (m, 2C), 65.65 (d, *J* = 26.9 Hz), 52.48 (d, *J* = 10.0 Hz), 52.10 (d, *J* = 27.2 Hz), 49.12, 46.82. **¹⁹F NMR** (472 MHz, MeOD-*d*₄) δ -171.2 (m). **HRMS (ESI)** *m/z* [M + H]⁺ calculated for C₁₄H₁₈FN₆O₃ 337,1312 found 337,1310.

cis: diisopropyl ((1-benzyl-4-fluoro-4-(hydroxymethyl)pyrrolidin-3-yl)difluoromethyl)phosphonate **41**



NaBH₄ (122 mg, 3.22 mmol, 5 eq.) was added to a 0°C cooled solution of compound **cis-26** (300 mg, 0.645 mmol, 1 eq.) in EtOH (5 mL) and the mixture was stirred at rt for 24 h. After quenching with NH₄Cl/NaCl (3:1, 4 mL) saturated solution, the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂. Organic layer was washed with a saturated NaCl solution, then dried with MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. Crude product was purified by chromatography on a silica gel with CH₂Cl₂/MeOH (99/1) as eluent to give **41** as a colorless oil (80%, 217 mg).

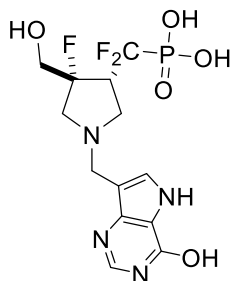
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.33 – 7.11 (m, 5H), 4.78 (m, 2H), 3.84 (dd, *J* = 15.4, 12.3 Hz, 1H), 3.75 – 3.43 (m, 4H), 3.19 (dd, *J* = 14.1, 10.8 Hz, 1H), 3.05 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 2.83 (ddd, *J* = 25.4, 17.1, 7.6 Hz, 1H), 2.74 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 2.61 (dd, *J* = 26.2, 10.6 Hz, 1H), 1.37 – 1.18 (m, 12H). **¹⁹F NMR** (471 MHz, CDCl₃) δ -113.05 (dddd, *J* = 307.6, 108.4, 20.0, 7.6 Hz), -115.31 (ddt, *J* = 307.9, 105.7, 24.4 Hz), -168.03 – -169.01 (m). **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 137.71, 128.72 (2C), 128.26 (2C), 127.17, 119.33 (dddd, *J* = 266.2, 262.7, 218.4, 3.9 Hz), 102.22 (dd, *J* = 190.0, 6.5 Hz), 74.21 (d, *J* = 7.2 Hz), 73.93 (d, *J* = 7.2 Hz), 66.38 – 65.57 (m), 61.50 (d, *J* = 26.1 Hz), 59.62, 53.31 (d, *J* = 6.4 Hz), 45.14 (p, *J* = 17.2 Hz), 23.97 (dd, *J* = 12.9, 3.3 Hz, 2C), 23.52 (d, *J* = 5.0 Hz, 2C). **³¹P NMR** (243 MHz, CDCl₃) δ 4.31 (t, *J* = 107.2 Hz). **HRMS-ESI** (*m/z*) [M+H]⁺ calculated for C₁₉H₃₀F₃NO₄P⁺ 424.1806, found 424.1807.



H₂ was bubbled into a solution of compound **41** (200 mg, 0.47 mmol, 1 eq.) and 10% w/w Pd/C (85 mg, 0.08 mmol, 0.2 eq.) in EtOH (10 mL) and the mixture was stirred at rt for 16 h. The mixture was filtered onto Celite pad to remove Pd/C. Then the pad was washed with EtOH and the medium was concentrated *in vacuo*. Crude product **42** is obtained without purification step as a colorless. 9-deazahypoxanthine (45 mg, 0.35 mmol, 0.8 eq.) was added to a solution of compound **42**, KOAc (42 mg, 0.47 mmol, 1 eq.) and 33% aqueous formaldehyde (45 μ L, 0.47 mmol, 1 eq.) in water (5 mL) and the medium was heated to 100°C overnight. The mixture was then evaporated and the crude product was purified by chromatography on silica gel with CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH (70/30/drops) to give **43** as brownish solid (92 mg, 48%).

¹H NMR (500 MHz, MeOD-d₄) δ 8.30 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.69 (dhept, J = 8.0, 6.2 Hz, 2H), 4.11 – 3.85 (m, 4H), 3.62 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.24 (dd, J = 25.2, 12.4 Hz, 1H), 3.03 (dd, J = 10.6, 3.7 Hz, 1H), 2.98 – 2.79 (m, 1H), 2.68 (dd, J = 10.6, 2.7 Hz, 1H), 1.29 (dd, J = 24.9, 6.2 Hz, 12H). **¹³C NMR** (125 MHz, MeOD-d₄) δ 157.62, 145.29, 141.62, 128.46, 128.23, 119.86, 118.85 (tdd, J = 268.1, 95.0, 10.0 Hz), 106.65 (dq, J = 268.1, 10.0 Hz), 71.20 (m, 2C), 65.55 (ddt, J = 26.9, 5.9, 1.9 Hz), 52.54 (p, J = 10.0 Hz), 51.77 (ddt, J = 27.2, 5.9, 2.0 Hz), 44.10 (d, J = 2.1 Hz), 41.43 (qd, J = 26.9, 6.9 Hz), 23.60 (d, J = 6.0 Hz, 4C). **¹⁹F NMR** (471 MHz, MeOD-d₄) -115.09 (dddd, J = 308.1, 108.1, 20.0, 7.6 Hz), -116.11 (ddt, J = 308.0, 107.5, 24.4 Hz), -168.03 – -169.01 (m). **³¹P NMR** (243 MHz, MeOD-d₄) δ 5.36 (m). **HRMS-ESI** (m/z) [$M+H$]⁺ calculated for C₁₉H₂₉F₃N₄O₅P⁺ 481,0902 found 481,0911.

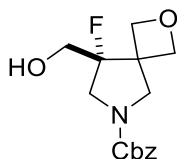
(difluoro((3*R*,4*R*)-4-fluoro-1-((4-hydroxy-5*H*-pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidin-7-yl)methyl)-4-(hydroxymethyl)pyrrolidin-3-yl)methyl)phosphonic acid **44**



TMSBr (48 μ L, 0.38 mmol, 2 eq.) was added into a solution of **43** (90 mg, 0.19 mmol) in $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{DMF}$ (2 mL, 9:1). After 16 h stirring, solvent were removed by distillation then crude product was dissolved in MeOH (10 mL) and the mixture was stirred during 30 min. Product **44** (33 mg, 44% yield) was obtained after precipitation with addition of Et_2O in the medium.

^1H NMR (500 MHz, D_2O) δ 8.11 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 4.11 – 3.85 (m, 4H), 3.62 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.24 (dd, J = 25.2, 12.4 Hz, 1H), 3.03 (dd, J = 10.6, 3.7 Hz, 1H), 2.91 – 2.80 (m, 1H), 2.65 (dd, J = 10.2, 2.0 Hz, 1H). **^{13}C NMR** (125 MHz, D_2O) δ 157.57, 145.28, 141.60, 128.53, 128.22, 122.88 (tdd, J = 268.1, 95.0, 10.0 Hz), 119.79, 106.68 (dq, J = 268.1, 10.0 Hz), 66.29 – 64.69 (m), 52.69 (p, J = 10.0 Hz), 51.90 (ddt, J = 26.9, 5.9, 2.0 Hz), 44.28 (d, J = 2.1 Hz), 40.12 (qd, J = 27.1, 7.0). **^{19}F NMR** (471 MHz, D_2O) -119.6 (ddd, J = 308.1, 102.9, 23.0 Hz), -123.1 (ddt, J = 308.1, 105.1, 21.4 Hz), -174.0 – -176.2 (m). **^{31}P NMR** (243 MHz, D_2O) δ 6.12 (m). **HRMS-ESI** (m/z) [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_5\text{P}^+$ 396,0800 found 396,0801.

benzyl-8-fluoro-8-(hydroxymethyl)-2-oxa-6-azaspiro[3.4]octane-6-carboxylate **45**

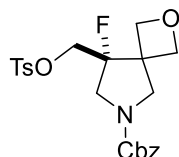


Cbz-Cl (87 mg, 0.62 mmol, 1 eq.) was added into a cooled solution of **35** (100 mg, 0.62 mmol, 1 eq.) and Et_3N (125 mg, 1.24 mmol, 2 eq.) in CH_2Cl_2 (10 mL). The mixture was stirred during 16 h at rt before quenching with brine. After extraction with Et_2O , the crude product was purified by chromatography on silica gel with CH_2Cl_2 as eluent to give **45** as colorless oil (128 mg, 70%).

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.45 – 7.21 (m, 5H), 5.21 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 5.14 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 4.14 (d, J = 9.9 Hz, 2H), 4.06 (ddd, J = 25.3, 11.1, 7.6 Hz, 1H), 3.94 – 3.89 (m, 1H), 3.88 – 3.83 (m, 2H), 3.81 (d, J = 9.9 Hz, 2H), 3.79 – 3.67 (m, 1H), 3.58 (d, J = 11.7 Hz, 1H),

3.42 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H). **^{13}C NMR** (151 MHz, CDCl_3) δ 155.41 (d, $J = 4.0$ Hz), 136.79, 128.33 (2C), 128.13, 128.10 (2C), 95.83 (d, $J = 268.1$ Hz), 77.21 (d, $J = 10.0$ Hz, 2C), 67.08, 65.82 (d, $J = 26.9$ Hz), 53.00 (d, $J = 4.3$ Hz), 52.85 (d, $J = 12.6$ Hz), 48.95 (d, $J = 27.2$ Hz). **^{19}F NMR** (471 MHz, CDCl_3) δ -158.2 – -159.9 (m).

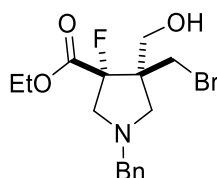
benzyl-8-fluoro-8-((tosyloxy)methyl)-2-oxa-6-azaspiro[3.4]octane-6-carboxylate **47**



TsCl (65 mg, 0.34 mmol, 1 eq.) was added into a cooled solution of **45** (100 mg, 0.34 mmol, 1 eq.) and Et_3N (62 mg, 0.68 mmol, 2 eq.) in CH_2Cl_2 (10 mL). The mixture was stirred during 16 h at rt before quenching with brine. After extraction with Et_2O , the crude product was purified by chromatography on silica gel with CH_2Cl_2 as eluent to give **47** as colorless oil (151 mg, 99%).

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.75 – 7.70 (m, 2H), 7.44 – 7.38 (m, 2H), 7.35 – 7.26 (m, 5H), 5.26 – 5.09 (m, 2H), 4.52 (dd, $J = 25.2, 10.7$ Hz, 1H), 4.44 (dd, $J = 25.2, 10.7$ Hz, 1H), 4.14 (d, $J = 9.9$ Hz, 2H), 3.92 – 3.70 (m, 4H), 3.57 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 3.43 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 2.42 (s, 3H). **^{19}F NMR** (471 MHz, CDCl_3) δ -155.6 – -157.0 (m).

ethyl (trans)-1-benzyl-4-(bromomethyl)-3-fluoro-4-(hydroxymethyl)pyrrolidine-3-carboxylate
trans-60

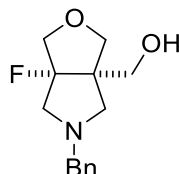


Colorless oil **trans-60** (156 mg, 80%) was obtained according to general procedure B from **4** (150 mg, 0.52 mmol, 1 eq.), tetrabutylammonium bromide (412 mg, 2.5 eq.), and boron trifluoride etherate (69 μL , 1.5 eq.). Purification: DCVC, eluent (80/20) Heptane/THF.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.33 – 7.17 (m, 5H), 4.28 – 4.15 (m, 2H), 3.97 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 11.6$ Hz, $^4J_{\text{HF}} = 1.6$ Hz, 1H), 3.81 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 11.6$ Hz, $^4J_{\text{HF}} = 4.5$ Hz, 1H), 3.63 (d, $^2J_{\text{HH}} = 13.1$ Hz, 1H), 3.62 (d, $^2J_{\text{HH}} = 10.0$ Hz, 1H), 3.60 (d, $^2J_{\text{HH}} = 13.1$ Hz, 1H), 3.51 (d, $^2J_{\text{HH}} = 10.0$ Hz, 1H), 3.23 (dd, $^3J_{\text{HF}} = 30.2$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 11.8$ Hz, 1H), 3.03 (dd, $^3J_{\text{HF}} = 25.5$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 11.8$ Hz, 1H), 2.71 (d, $^2J_{\text{HH}} = 9.7$ Hz, 1H), 2.63 (d, $^2J_{\text{HH}} = 9.7$ Hz, 1H), 2.32 (s, 1H), 1.28 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Hz, 3H). **^{13}C NMR** (151 MHz, CDCl_3) δ 168.97 (d, $^2J_{\text{CF}} = 27.2$ Hz), 137.90, 128.52 (4C), 127.41, 101.10 (d, $^1J_{\text{CF}} = 202.5$ Hz), 62.94 (d, $^2J_{\text{CF}} = 24.1$ Hz), 62.64, 62.12 (d, $^2J_{\text{CF}} = 15.4$ Hz), 60.05,

59.31, 55.61 (d, $^2J_{CF}$ = 19.6 Hz), 34.24 (d, $^3J_{CF}$ = 3.0 Hz), 14.11. **^{19}F NMR** (471 MHz, CDCl_3) δ -156.56 (dd appears t, $^3J_{FH}$ = 27.7 Hz). **HRMS (ESI)** m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NO}_3\text{FBr}^+$ 374.0767 found 374.0766.

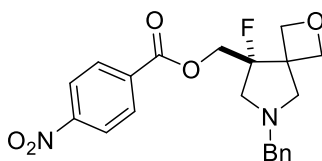
(5-benzyl-6a-fluorotetrahydro-1H-furo[3,4-c]pyrrol-3a(3H)-yl)methanol **62**



Colorless oil **62** (137 mg, 91%) was obtained according to general procedure B from **33** (150 mg, 0.52 mmol, 1 eq.), tetrabutylammonium bromide (412 mg, 2.5 eq.), and boron trifluoride etherate (69 μL , 1.5 eq.). Purification: DCVC, eluent (70/30) Heptane/THF.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.35 – 7.24 (m, 5H), 4.06 (dd, $^3J_{HF}$ = 20.2 Hz, $^2J_{HH}$ = 10.3 Hz, 1H), 3.97 (d, $^2J_{HH}$ = 9.1 Hz, 1H), 3.81 (dd, $^3J_{HF}$ = 23.8 Hz, $^2J_{HH}$ = 10.4 Hz, 1H), 3.73 (dd, $^2J_{HH}$ = 11.3 Hz, $^4J_{HF}$ = 1.0 Hz, 1H), 3.69 (dd, $^2J_{HH}$ = 11.3 Hz, $^4J_{HF}$ = 1.4 Hz, 1H), 3.65 (d, $^2J_{HH}$ = 13.0 Hz, 1H), 3.61 (d, $^2J_{HH}$ = 9.0 Hz, 1H), 3.60 (d, $^2J_{HH}$ = 13.0 Hz, 1H), 2.86 (t, $^2J_{HH}$ = 10.5 Hz, 1H), 2.82 (dd, $^3J_{HF}$ = 18.6 Hz, $^2J_{HH}$ = 10.0 Hz, 1H), 2.72 (d, $^2J_{HH}$ = 9.4 Hz, 1H), 2.55 (d, $^2J_{HH}$ = 9.4 Hz, 1H), 2.09 (s, 1H). **^{13}C NMR** (151 MHz, CDCl_3) δ 138.06, 128.63 (2C), 128.54 (2C), 127.41, 109.87 (d, $^1J_{CF}$ = 197.6 Hz), 77.29 (d, $^2J_{CF}$ = 30.6 Hz), 76.04 (d, $^3J_{CF}$ = 1.8 Hz), 63.19 (d, $^3J_{CF}$ = 14.3 Hz), 61.76 (d, $^2J_{CF}$ = 29.1 Hz), 60.08 (d, $^3J_{CF}$ = 2.0 Hz), 59.17, 57.60 (d, $^2J_{CF}$ = 15.6 Hz). **^{19}F NMR** (471 MHz, CDCl_3) δ -169.85 (ddd, $^3J_{FH}$ = 30.7 Hz, $^3J_{FH}$ = 20.0 Hz, $^3J_{FH}$ = 11.2 Hz). **HRMS (ESI)** m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{F}^+$ 252.1400 found 252.1395.

(6-benzyl-8-fluoro-2-oxa-6-azaspiro[3.4]octan-8-yl)methyl 4-nitrobenzoate **63**

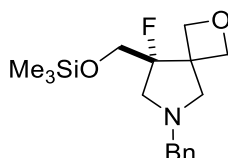


Triethylamine (100 μL , 1.5 eq.) was added into a solution of **33** (50 mg, 0.2 mmol, 1 eq.) and 4-nitrobenzoyl chloride (40 mg, 1.1 eq.) in CH_2Cl_2 . After 16 hours stirring at room temperature, NH_4Cl saturated aqueous solution was added and the medium was extracted with Et_2O . Organic layer was washed with brine then dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. Purification: DCVC, eluent (99/1) $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ afforded compound **63** (79 mg, 99%)

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.32 (d, $^3J_{HH}$ = 9.0 Hz, 2H), 8.28 (d, $^3J_{HH}$ = 9.1 Hz, 2H), 7.37 – 7.26 (m, 5H), 4.98 (d, $^2J_{HH}$ = 6.7 Hz, 1H), 4.81 (d, $^2J_{HH}$ = 6.7 Hz, 1H), 4.80 (dd, $^3J_{HF}$ = 19.0 Hz, $^2J_{HH}$ = 12.6 Hz, 1H), 4.67 (dd, $^4J_{HF}$ = 24.5 Hz, $^2J_{HH}$ = 12.6 Hz, 1H), 4.51 (dd, $^2J_{HH}$ = 6.7,

$^4J_{\text{HF}} = 1.6$ Hz, 1H), 4.47 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 6.8$, $^4J_{\text{HF}} = 2.0$ Hz, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.18 (d, $^2J_{\text{HH}} = 9.3$ Hz, 1H), 3.04 (dd, $^3J_{\text{HF}} = 23.8$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 11.6$ Hz, 1H), 2.98 (d, $^2J_{\text{HH}} = 9.3$ Hz, 1H), 2.80 (dd, $^3J_{\text{HF}} = 30.7$, $^2J_{\text{HH}} = 11.6$ Hz, 1H). **^{13}C NMR** (151 MHz, CDCl_3) δ 164.42, 150.93, 138.93, 134.95, 131.13 (2C), 128.75 (2C), 128.71, 128.63 (2C), 123.90 (2C), 100.30 (d, $J = 184.1$ Hz), 78.45 (d, $^3J_{\text{CF}} = 9.4$ Hz), 74.67 (d, $^3J_{\text{CF}} = 16.1$ Hz), 66.50 (d, $^2J_{\text{CF}} = 26.3$ Hz), 63.33, 61.93 (d, $^2J_{\text{CF}} = 25.2$ Hz), 59.50, 50.76 (d, $^2J_{\text{CF}} = 22.6$ Hz). **^{19}F NMR** (471 MHz, CDCl_3) δ -156.06 – -156.98 (m). **HRMS (ESI)** m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5\text{F}$ 401.1513, found 401.1514.

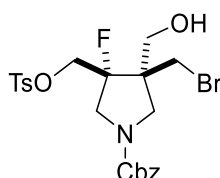
6-benzyl-8-fluoro-8-(((trimethylsilyl)oxy)methyl)-2-oxa-6-azaspiro[3.4]octane **64**



Triethylamine (81 μL , 1.5 eq.) was added into a solution of **33** (100 mg, 0.4 mmol, 1 eq.) and TMSCl (61 μL mg, 0.48 mmol, 1.2 eq.) in CH_2Cl_2 . After 16 hours stirring at room temperature, NaCl saturated aqueous solution was added and the medium was extracted with Et_2O . Organic layer was washed with brine then dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. Purification: DCVC, eluent CH_2Cl_2 afforded compound **64** (137 mg, 99%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.33 – 7.19 (m, 5H), 4.14 – 4.00 (m, 2H), 4.01 (dd, $J = 25.2$, 10.7 Hz, 1H), 3.86 (dd, $J = 25.2$, 10.7 Hz, 1H), 3.78 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 3.80 – 3.64 (m, 2H), 3.58 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 2.93 (dd, $J = 25.2$, 12.5 Hz, 1H), 2.75 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 2.75 – 2.66 (m, 1H), 2.42 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 0.16 (s, 9H). **^{13}C NMR** (151 MHz, CDCl_3) δ 139.06, 128.61, 128.28, 127.46, 93.76 (d, $J = 268.1$ Hz), 77.21 (d, $J = 10.0$ Hz), 63.88 (d, $J = 26.9$ Hz), 57.75 (d, $J = 7.4$ Hz), 57.70, 56.60 (d, $J = 26.9$ Hz), 49.26 (d, $J = 26.9$ Hz), -0.32. **^{19}F NMR** (471 MHz, CDCl_3) δ -157.81 (tt, $J = 27.4$, 17.5 Hz) **HRMS (ESI)** m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{NO}_2\text{FSi}^+$ 324.1795 found 324.1799.

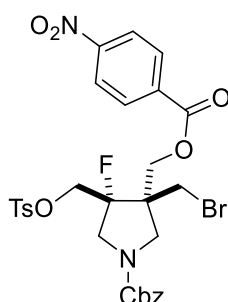
benzyl 3-(bromomethyl)-4-fluoro-3-(hydroxymethyl)-4-((tosyloxy)methyl)pyrrolidine-1-carboxylate **65**



Colorless oil **65** (48 mg, 82%) was obtained according to general procedure B from **44** (50 mg, 0.11 mmol, 1 eq.), tetrabutylammonium bromide (68 mg, 2.0 eq.), and boron trifluoride etherate (15 μL , 1.5 eq.). Purification: DCVC, eluent (98/2) $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.82 – 7.71 (m, 2H), 7.40 – 7.29 (m, 7H), 5.16 – 5.07 (m, 2H), 4.70 – 4.55 (m, 1H), 4.30 – 4.17 (m, 1H), 3.90 – 3.76 (m, 3H), 3.76 – 3.55 (m, 3H), 3.29 – 3.16 (m, 2H), 2.72 – 2.61 (m, 1H), 2.53 – 2.37 (m, 3H). **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 154.72, 145.55, 136.25, 132.12, 130.12 (2C), 128.63 (2C), 128.31, 128.16 (2C), 127.99 (2C), 101.14 (d, ¹J_{CF} = 191.5 Hz), 69.02 (d, ²J_{CF} = 26.7 Hz), 67.46, 59.37 (d, ²J_{CF} = 28.8 Hz), 54.15 (d, ²J_{CF} = 19.8 Hz), 53.70 (d, ³J_{CF} = 25.3 Hz), 51.12, 32.93 (d, ³J_{CF} = 4.6 Hz), 21.74. **¹⁹F NMR** (471 MHz, CDCl₃) δ -155.45 – -156.12 (m). **HRMS (ESI)** *m/z* [M + H – CO₂]⁺ calculated for C₂₁H₂₆NO₄SBrF 486.0750, found 486.0753.

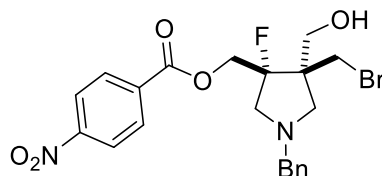
benzyl (anti)-3-(bromomethyl)-4-fluoro-3-(((4-nitrobenzoyl)oxy)methyl)-4-((tosyloxy)methyl)pyrrolidine-1-carboxylate **66**



Triethylamine (40 μL, 1.5 eq.) was added into a solution of **65** (45 mg, 0.08 mmol, 1 eq.) and 4-nitrobenzoyl chloride (20 mg, 1.5 eq.) in CH₂Cl₂. After 16 hours stirring at room temperature, NH₄Cl saturated aqueous solution was added and the medium was extracted with Et₂O. Organic layer was washed with brine then dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification: DCVC, eluent (99/1) CH₂Cl₂/MeOH afforded compound **66** (53 mg, 98%)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.37 – 8.27 (m, 2H), 8.21 – 8.09 (m, 2H), 7.84 – 7.66 (m, 2H), 7.43 – 7.29 (m, 7H), 5.23 – 5.06 (m, 2H), 4.66 – 4.50 (m, 2H), 4.49 – 4.31 (m, 2H), 4.01 – 3.92 (m, 1H), 3.88 – 3.74 (m, 2H), 3.73 – 3.61 (m, 1H), 3.56 – 3.42 (m, 1H), 3.42 – 3.34 (m, 1H), 2.55 – 2.25 (m, 3H). **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 163.87, 154.58, 146.01, 136.22, 134.59, 131.85, 130.87 (2C), 130.29 (2C), 128.74 (2C), 128.54, 128.42, 128.17 (2C), 128.10 (2C), 123.98 (2C), 100.64 (d, ¹J_{CF} = 192.2 Hz), 67.77, 67.28 (d, ²J_{CF} = 29.6 Hz), 63.35 (d, ³J_{CF} = 10.6 Hz), 53.55 (d, ²J_{CF} = 24.4 Hz), 52.58 (d, ²J_{CF} = 19.4 Hz), 52.03, 31.89, 21.87. **¹⁹F NMR** (471 MHz, CDCl₃) δ -155.5 – -156.71 (m).

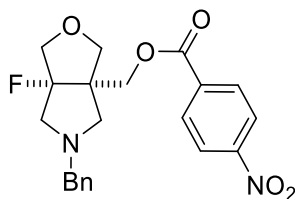
(1-benzyl-4-(bromomethyl)-3-fluoro-4-(hydroxymethyl)pyrrolidin-3-yl)methyl 4-nitrobenzoate
67



Colorless oil **67** (54 mg, 90%) was obtained according to general procedure B from **63** (50 mg, 0.125 mmol, 1 eq.), tetrabutylammonium bromide (100 mg, 2.5 eq.), and boron trifluoride etherate (17 μ L, 1.5 eq.). Purification: DCVC, eluent (99/1) CH₂Cl₂/MeOH.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.29 (d, ³J_{HH} = 8.9 Hz, 2H), 8.20 (d, ³J_{HH} = 8.9 Hz, 2H), 7.40 – 7.22 (m, 5H), 4.75 (dd, ²J_{HF} = 18.7 Hz, ²J_{HH} = 12.5 Hz, 1H), 4.59 (dd, ²J_{HF} = 26.9 Hz, ²J_{HH} = 12.5 Hz, 1H), 4.06 (d, ²J_{HH} = 11.3 Hz, 1H), 3.88 (d, ²J_{HH} = 10.3 Hz, 1H), 3.87 (d, ²J_{HH} = 11.4 Hz, 1H), 3.76 – 3.61 (m, 3H), 3.16 – 2.99 (m, 2H), 2.84 (d, ²J_{HH} = 9.8 Hz, 1H), 2.66 (d, ²J_{HH} = 9.7 Hz, 1H), 2.11 (s, 1H). **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 164.30, 150.88, 137.89, 134.80, 131.02 (2C), 128.58 (2C), 128.53 (2C), 127.49, 123.83 (2C), 102.48 (d, ¹J_{CF} = 191.0 Hz), 65.97 (d, ²J_{CF} = 24.6 Hz), 62.14, 61.99 (d, ²J_{CF} = 10.3 Hz), 59.87, 59.39, 54.19 (d, ²J_{CF} = 18.8 Hz), 34.55 (d, ³J_{CF} = 4.1 Hz). **¹⁹F NMR** (471 MHz, CDCl₃) δ -153.56 – -154.04 (m). **HRMS (ESI)** m/z [M + H]⁺ calculated for C₂₁H₂₃N₂O₅Br 481.0774, found 481.0779.

(5-benzyl-6a-fluorotetrahydro-1H-furo[3,4-c]pyrrol-3a(3H)-yl)methyl 4-nitrobenzoate **69**

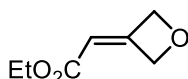


Triethylamine (41 μ L, 2 eq.) was added into a solution of **62** (100 mg, 0.4 mmol, 1 eq.) and 4-nitrobenzoyl chloride (80 mg, 1.1 eq.) in CH₂Cl₂. After 16 hours stirring at room temperature, NH₄Cl saturated aqueous solution was added and the medium was extracted with Et₂O. Organic layer was washed with brine then dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification: DCVC, eluent (99/1) CH₂Cl₂/MeOH afforded compound **69** (160 mg, 99%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.22 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.13 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.44 – 7.08 (m, 5H), 4.52 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.19 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.13 (dd, J = 25.1, 11.8 Hz, 1H), 4.08 – 4.01 (m, 1H), 3.76 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.69 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.61 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.51 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.22 – 3.05 (m, 2H), 2.85 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 2.56 (d, J = 11.7 Hz,

1H). **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 166.16, 150.06, 138.57, 134.52, 130.71 (2C), 128.64 (2C), 128.55 (2C), 127.06, 123.43 (2C), 104.53 (d, *J* = 268.1 Hz), 76.41 (d, *J* = 10.0 Hz), 75.67 (d, *J* = 26.9 Hz), 61.59 (d, *J* = 10.0 Hz), 59.42 (d, *J* = 2.1 Hz), 57.99 (d, *J* = 26.9 Hz), 57.42 (d, *J* = 10.0 Hz), 53.91 (d, *J* = 26.9 Hz). **¹⁹F NMR** (471 MHz, CDCl₃) δ -171.5 (ddd, ³*J*_{FF} = 29.3 Hz, ³*J*_{FH} = 21.0 Hz, ³*J*_{FF} = 9.1 Hz).

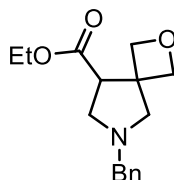
ethyl 2-(oxetan-3-ylidene)acetate **71**



DBU (0.92 mL, 6.25 mmol, 1.5 equiv.) was added dropwise to a THF (50 mL) solution of triethyl 2-fluoro-2-phosphonoacetate (1.0 g, 4.5 mmol) and 3-oxetanone (330 mg, 4.5 mmol, 1 equiv.). The resulting mixture was stirred 2 h at 20 °C. The reaction was monitored by TLC and quenched with a saturated NH₄Cl solution. The aqueous layer was extracted twice with CH₂Cl₂. The organic layers were combined, washed with brine, dried with MgSO₄, filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by flash SiO₂ column chromatography with CH₂Cl₂ as eluent to give compound **71** (627 mg, 96 %).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.35 – 5.68 (m, 1H), 4.46 (d, *J* = 0.9 Hz, 2H), 4.43 (d, *J* = 1.1 Hz, 2H), 4.11 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.26 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H). **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 168.13, 149.99, 108.37, 77.06, 75.33, 59.60, 14.35.

Ethyl-6-benzyl-8-fluoro-2-oxa-6-azaspiro[3.4]octane-8-carboxylate **72**

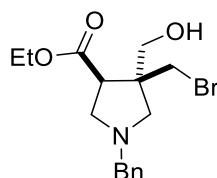


Following general procedure A, a CH₃CN (1 mL) solution of *N*-methoxymethyl-*N*-(trimethylsilylmethyl)benzylamine **2** (0.32 mL, 1.20 mmol) was added during 2 hours (with syringe pump) to an irradiated CH₃CN (2 mL) solution of **71** (89 mg, 0.63 mmol) and eosin Y disodium salt (0.03 g, 0.05 mmol) with a 12W green LED. After 3 hours of irradiation, the solvent was removed under reduced pressure. The crude residue was purified by chromatography: eluent (70:30) pentane/EtOAc to give **72** as a colorless oil (118 mg, 68%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.37–7.20 (m, 5 H), 4.59 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 6.6 Hz, 1 H), 4.36 (d, *J* = 5.8 Hz, 1 H), 4.32 (d, *J* = 6.6 Hz, 1 H), 4.13 (m, 2 H), 3.60 (m, 2 H), 3.14 (dd, *J* = 8.4, 6.4 Hz, 1 H), 3.03 (d, *J* = 9.0 Hz, 1 H), 2.86 (t, *J* = 9.0 Hz, 1 H), 2.72 (d, *J* = 9.0 Hz, 1

H), 2.55 (m, 1 H), 1.22 (t, $J = 7.0$ Hz, 3 H). **^{13}C NMR** (126 MHz, CDCl_3) δ 172.95, 139.09, 128.86, 128.67, 127.37, 82.45, 77.35, 64.20, 60.76, 59.22, 56.05, 49.84, 47.82, 14.62

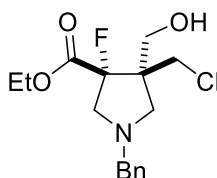
ethyl (trans)-1-benzyl-4-(bromomethyl)-3-fluoro-4-(hydroxymethyl)pyrrolidine-3-carboxylate
73



Colorless oil **73** (47 mg, 24%) was obtained according to general procedure B from **72** (140 mg, 0.52 mmol, 1 eq.), tetrabutylammonium bromide (412 mg, 2.5 eq.), and boron trifluoride etherate (69 μL , 1.5 eq.). Purification: DCVC, eluent (80/20) Heptane/THF.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.50 – 7.04 (m, 5H), 4.18 – 4.03 (m, 2H), 3.78 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 3.61 (dd, $J = 10.2, 7.4$ Hz, 1H), 3.57 – 3.40 (m, 5H), 3.18 (dd, $J = 10.3, 5.4$ Hz, 1H), 3.09 – 2.98 (m, 3H), 2.71 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 1.21 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). **^{13}C NMR** (151 MHz, CDCl_3) δ 174.08, 138.49, 128.55 (2C), 128.31 (2C), 127.19, 65.50, 60.70, 60.20, 59.95, 56.03, 49.42, 46.72, 39.28, 13.97. **HRMS (ESI)** m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{Br}^+$ 355.0854 found 355.0858.

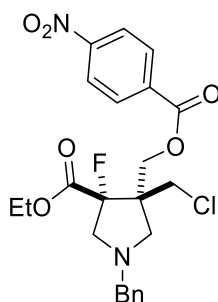
ethyl (trans)-1-benzyl-4-(chloromethyl)-3-fluoro-4-(hydroxymethyl)pyrrolidine-3-carboxylate
75



Colorless oil **75** (44 mg, 79%) was obtained according to general procedure B from **4** (50 mg, 0.17 mmol, 1 eq.), tetrabutylammonium chloride (120 mg, 2.5 eq.), and boron trifluoride etherate (23 μL , 1.5 eq.). Purification: DCVC, eluent (99/1) $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.31 – 7.16 (m, 5H), 4.34 – 4.14 (m, 2H), 3.94 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 11.5$ Hz, $^4J_{\text{HF}} = 1.9$ Hz, 1H), 3.80 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 11.5$ Hz, $^4J_{\text{HF}} = 4.2$ Hz, 1H), 3.72 (d, $^2J_{\text{HH}} = 10.9$ Hz, 1H), 3.65 – 3.58 (m, 3H), 3.21 (dd, $^3J_{\text{HF}} = 29.9$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 11.7$ Hz, 1H), 3.04 (d, $^3J_{\text{HF}} = 25.3$ Hz, 1H), 2.72 (d, $^2J_{\text{HH}} = 9.6$ Hz, 1H), 2.61 (d, $^2J_{\text{HH}} = 9.7$ Hz, 1H), 2.36 (s, 1H), 1.28 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Hz, 3H). **^{13}C NMR** (151 MHz, CDCl_3) δ 168.97 (d, $^2J_{\text{CF}} = 27.2$ Hz), 137.90, 128.53 (2C), 128.53 (2C), 127.42, 101.18 (d, $^1J_{\text{CF}} = 201.3$ Hz), 62.97 (d, $^2J_{\text{CF}} = 24.2$ Hz), 62.62, 61.19 (d, $^3J_{\text{CF}} = 16.0$ Hz), 59.35, 59.14, 56.28 (d, $^2J_{\text{CF}} = 19.6$ Hz), 44.67 (d, $^3J_{\text{CF}} = 3.7$ Hz), 14.10. **^{19}F NMR** (471 MHz, CDCl_3) δ -158.11 (dd appears t, $^3J_{\text{FH}} = 27.4$ Hz).

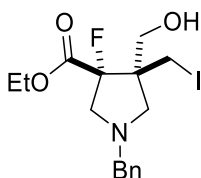
Ethyl-1-benzyl-4-(chloromethyl)-3-fluoro-4-(((4-nitrobenzoyl)oxy)methyl)pyrrolidine-3-carboxylate **76**



Triethylamine (100 μ L, 1.5 eq.) was added into a solution of **75** (44 mg, 0.13 mmol, 1 eq.) and 4-nitrobenzoyl chloride (37 mg, 1.5 eq.) in CH_2Cl_2 . After 16 hours stirring at room temperature, NH_4Cl saturated aqueous solution was added and the medium was extracted with Et_2O . Organic layer was washed with brine then dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. Purification: DCVC, eluent (99/1) $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ afforded compound **76** (59 mg, 92%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.24 – 8.18 (m, 2H), 8.13 – 7.99 (m, 2H), 7.31 – 7.13 (m, 5H), 4.63 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 11.4$ Hz, $^4J_{\text{HF}} = 1.6$ Hz, 1H), 4.58 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 11.4$ Hz, $^4J_{\text{HF}} = 4.2$ Hz, 1H), 4.28 – 4.08 (m, 2H), 3.80 (d, $^2J_{\text{HH}} = 11.3$ Hz, 1H), 3.76 (d, $^2J_{\text{HH}} = 11.3$ Hz, 1H), 3.67 (d, $^2J_{\text{HH}} = 13.1$ Hz, 1H), 3.62 (d, $^2J_{\text{HH}} = 13.2$ Hz, 1H), 3.28 (dd, $^3J_{\text{HF}} = 30.0$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 11.8$ Hz, 1H), 3.02 (dd, $^3J_{\text{HF}} = 26.7$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 11.8$ Hz, 1H), 2.79 (d, $^2J_{\text{HH}} = 9.9$ Hz, 1H), 2.76 (d, $^2J_{\text{HH}} = 9.6$ Hz, 1H), 1.20 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Hz, 3H). **^{13}C NMR** (151 MHz, CDCl_3) δ 168.57 (d, $^2J_{\text{CF}} = 27.2$ Hz), 164.06, 150.70, 137.88, 135.37, 130.86 (2C), 128.57 (2C), 128.46 (2C), 127.48, 123.68 (2C), 100.22 (d, $^1J_{\text{CF}} = 204.4$ Hz), 63.22 (d, $^2J_{\text{CF}} = 24.1$ Hz), 62.91 (d, $^3J_{\text{CF}} = 16.5$ Hz), 62.64, 59.16, 59.05, 54.94 (d, $^2J_{\text{CF}} = 19.2$ Hz), 44.60 (d, $^3J_{\text{CF}} = 3.4$ Hz), 14.12. **^{19}F NMR** (471 MHz, CDCl_3) δ -156.67 (dd appears t, $J = 28.2$ Hz). **HRMS (ESI)** m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_6\text{FCl}$ 479.1385, found 479.1384.

ethyl (trans)-1-benzyl-4-(iodomethyl)-3-fluoro-4-(hydroxymethyl)pyrrolidine-3-carboxylate **77**

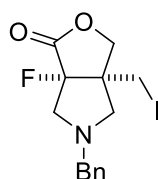


Colorless oil **77** (50 mg, 70%) was obtained according to general procedure B from **4** (50 mg, 0.17 mmol, 1 eq.), tetrabutylammonium iodide (157 mg, 2.5 eq.), and boron trifluoride etherate (23 μ L, 1.5 eq.). Purification: DCVC, eluent (99/1) $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.33 – 7.13 (m, 5H), 4.30 – 4.17 (m, 2H), 4.02 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 11.8$ Hz, $^4J_{\text{HF}} = 0.9$ Hz, 1H), 3.73 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 11.8$ Hz, $^4J_{\text{HF}} = 4.8$ Hz, 1H), 3.63 (d, $^2J_{\text{HH}} = 13.1$ Hz, 1H),

3.59 (d, $^2J_{\text{HH}} = 13.1$ Hz, 1H), 3.43 (d, $^2J_{\text{HH}} = 9.7$ Hz, 1H), 3.34 (d, $^2J_{\text{HH}} = 10.5$ Hz, 1H), 3.29 (dd, $^3J_{\text{HF}} = 30.5$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 11.9$ Hz, 1H), 3.04 (dd, $^3J_{\text{HF}} = 25.8$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 11.8$ Hz, 1H), 2.68 (d, $^2J_{\text{HH}} = 9.6$ Hz, 1H), 2.58 (d, $^2J_{\text{HH}} = 9.6$ Hz, 1H), 2.08 (s, 1H), 1.28 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, 3H). **^{13}C NMR** (126 MHz, CDCl_3) δ 168.97 (d, $^2J_{\text{CF}} = 27.4$ Hz), 137.87, 128.48 (2C), 128.46 (2C), 127.36, 100.08 (d, $^1J_{\text{CF}} = 203.1$ Hz), 64.09 (d, $^2J_{\text{CF}} = 14.2$ Hz), 62.71 (d, $^2J_{\text{CF}} = 24.1$ Hz), 62.60 (s, $^2J_{\text{CF}} = 2.5$ Hz), 61.81, 59.25, 54.41 (d, $^2J_{\text{CF}} = 19.5$ Hz), 14.09, 9.09 (d, $^3J_{\text{CF}} = 3.0$ Hz). **^{19}F NMR** (471 MHz, CDCl_3) δ -154.05 (dd appears t, $^3J_{\text{FH}} = 28.0$ Hz). **HRMS (ESI)** m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NO}_3\text{FI}$ 422.0628, found 422.0630.

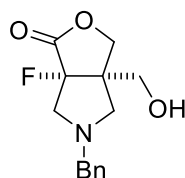
5-benzyl-6a-fluoro-3a-(iodomethyl)hexahydro-1H-furo[3,4-c]pyrrol-1-one **78**



Compound **78** (12 mg, 10%) was obtained according to general procedure B from **4** (100 mg, 0.34 mmol, 1 eq.), tetrabutylammonium iodide (314 mg, 2.5 eq.), and boron trifluoride etherate (46 μL , 1.5 eq.). Purification: DCVC, eluent (99/1) $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.45 – 7.02 (m, 5H), 4.32 (d, $^2J_{\text{HH}} = 9.4$ Hz, 1H), 4.14 (d, $^2J_{\text{HH}} = 9.4$ Hz, 1H), 3.63 (d, $^2J_{\text{HH}} = 12.5$ Hz, 1H), 3.62 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 10.5$ Hz, $^3J_{\text{HF}} = 5.0$ Hz, 1H), 3.53 (d, $^2J_{\text{HH}} = 13.0$ Hz, 1H), 3.19 (d, $^2J_{\text{HH}} = 11.8$ Hz, 1H), 3.17 (d, $^2J_{\text{HH}} = 10.7$ Hz, 1H), 3.02 (d, $^2J_{\text{HH}} = 9.6$ Hz, 1H), 2.72 (dd, $^3J_{\text{HF}} = 24.4$, $^2J_{\text{HH}} = 10.5$ Hz, 1H), 2.43 (d, $^2J_{\text{HH}} = 9.6$ Hz, 1H). **^{13}C NMR** (126 MHz, CDCl_3) δ 172.67 (d, $^2J_{\text{CF}} = 28.0$ Hz), 136.89, 128.74 (2C), 128.62 (2C), 127.81, 98.03 (d, $^1J_{\text{CF}} = 204.3$ Hz), 77.71 (d, $^3J_{\text{CF}} = 2.8$ Hz), 65.90, 62.25 (d, $^2J_{\text{CF}} = 29.0$ Hz), 58.33, 51.16 (d, $^2J_{\text{CF}} = 15.7$ Hz), 5.07 (d, $^3J_{\text{CF}} = 12.4$ Hz). **^{19}F NMR** (471 MHz, CDCl_3) δ -175.30 (dd, $J = 24.4, 4.6$ Hz). **HRMS (ESI)** m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{NO}_2\text{FI}$ 376.0610, found 376.0604

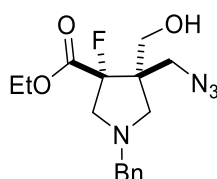
5-benzyl-6a-fluoro-3a-(hydroxymethyl)hexahydro-1H-furo[3,4-c]pyrrol-1-one **79**



Compound **79** (20 mg, 22%) was obtained according to general procedure B from **4** (100 mg, 0.34 mmol, 1 eq.), KBr (119 mg, 2.5 eq.), and boron trifluoride etherate (46 μL , 1.5 eq.). Purification: DCVC, eluent (99/1) $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.46 – 7.14 (m, 5H), 4.65 (d, ²J_{HH} = 9.5 Hz, 1H), 4.23 (d, ²J_{HH} = 9.6 Hz, 1H), 3.85-3.26 (m, 3H), 3.22 (d, ²J_{HH} = 11.8 Hz, 1H), 3.15 (d, ²J_{HH} = 10.7 Hz, 1H), 3.02 (d, ²J_{HH} = 9.9 Hz, 1H), 2.72 (dd, ³J_{HF} = 24.4, ²J_{HH} = 10.5 Hz, 1H), 2.41 (d, ²J_{HH} = 9.9 Hz, 1H) 2.32 (s, 1H). **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 174.6 (d, ²J_{CF} = 22.0 Hz), 137.1, 128.7 (2C), 128.6 (2C), 127.1, 107.2 (d, ¹J_{CF} = 211.9 Hz), 77.3 (d, ³J_{CF} = 2.8 Hz), 76.0, 67.8, 62.6 (d, ²J_{CF} = 26.4 Hz), 59.9, 56.2 (d, ²J_{CF} = 15.5 Hz). **¹⁹F NMR** (471 MHz, CDCl₃) δ -178.0 (dd, *J* = 21.9, 5.1 Hz). **HRMS (ESI)** *m/z* [M + H]⁺ calculated for C₁₄H₁₇NO₃F 266.1102, found 266.1104

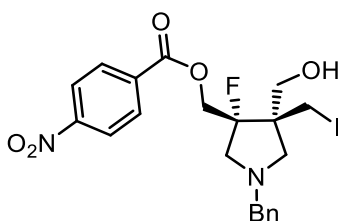
Ethyl-4-(azidomethyl)-1-benzyl-3-fluoro-4-(hydroxymethyl)pyrrolidine-3-carboxylate **80**



A solution of **60** (50 mg, 0.13 mmol, 1 eq.) in DMF (4 mL) and NaN₃ (26 mg, 0.39 mmol, 3 eq.) was stirred at rt during 24 h. Then EtOAc/Et₂O was added. Organic layer was washed with a saturated solution of NaCl, dried with MgSO₄ and concentrated in vacuo. Purification: DCVC, eluent (99/1) CH₂Cl₂/MeOH afforded compound **80** (23 mg, 49%)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 7.52 – 7.01 (m, 5H), 4.35 – 4.21 (m, 2H), 4.18 (s, 1H), 3.80 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 3.68 – 3.58 (m, 2H), 3.52 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 3.41 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 3.17 (dd, *J* = 10.9, 6.9 Hz, 1H), 2.93 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 2.82 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 2.73 (dd, *J* = 25.1, 12.5 Hz, 1H), 2.03 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 1.31 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 169.48 (d, *J* = 32.2 Hz), 139.00, 128.61 (2C), 128.24 (2C), 127.51, 98.44 (d, *J* = 268.1 Hz), 62.61 (d, *J* = 10.0 Hz), 61.39 (d, *J* = 4.0 Hz), 61.16 (d, *J* = 9.8 Hz), 57.42 (d, *J* = 2.1 Hz), 54.63 (d, *J* = 26.9 Hz), 49.90 (d, *J* = 26.9 Hz), 48.07 (d, *J* = 10.0 Hz), 13.93. **¹⁹F NMR** (471 MHz, CDCl₃) δ -159.39 (t, *J* = 28.0 Hz).

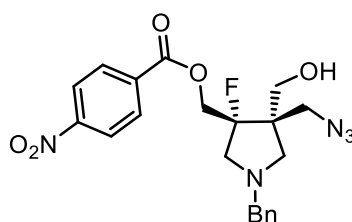
1-benzyl-3-fluoro-4-(hydroxymethyl)-4-(iodomethyl)pyrrolidin-3-yl)methyl 4-nitrobenzoate **81**



Colorless oil **81** (58 mg, 88%) was obtained according to general procedure B from **63** (50 mg, 0.125 mmol, 1 eq.), tetrabutylammonium iodide (157 mg, 2.5 eq.), and boron trifluoride etherate (17 μL, 1.5 eq.). Purification: DCVC, eluent (99/1) CH₂Cl₂/MeOH.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.29-8.18 (m, 4H) 7.34 – 7.25 (m, 5H), 4.75 (dd, *J* = 17.8 Hz, *J* = 12.5 Hz, 1H), 4.61 (dd, *J* = 27.5 Hz, *J* = 12.5 Hz, 1H), 4.08 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.79 (dd, *J* = 11.4 Hz, *J* = 4.8 Hz, 1H), 3.73-3.65 (m, 2H), 3.49-3.45 (m, 2H), 3.17-2.99 (m, 2H), 2.74 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 2.64 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H). **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 164.25, 149.67, 137.12, 134.9, 130.97 (2C), 128.61 (2C), 128.53 (2C), 127.41, 123.90 (2C), 102.48 (d, ¹*J*_{CF} = 200.4 Hz), 65.97 (d, ²*J*_{CF} = 23.4 Hz), 62.20, 62.09 (d, ²*J*_{CF} = 11.0 Hz), 59.32, 57.69, 54.78 (d, ²*J*_{CF} = 16.1 Hz), 9.12 (d, ³*J*_{CF} = 3.7 Hz). **¹⁹F NMR** (471 MHz, CDCl₃) δ -151.42 (m).

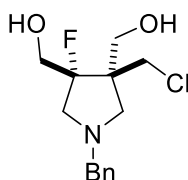
(4-(azidomethyl)-1-benzyl-3-fluoro-4-(hydroxymethyl)pyrrolidin-3-yl)methyl 4-nitrobenzoate
82



A solution of **81** (50 mg, 0.094 mmol, 1 eq.) in DMF (4 mL) and NaN₃ (18 mg, 0.28 mmol, 3 eq.) was stirred at rt during 24 h. Then EtOAc/Et₂O was added. Organic layer was washed with a saturated solution of NaCl, dried with MgSO₄ and concentrated in vacuo. Purification: DCVC, eluent (99/1) CH₂Cl₂/MeOH afforded compound **82** (28 mg, 68%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.25 – 8.14 (m, 2H), 8.12 – 7.99 (m, 2H), 7.35 – 7.20 (m, 5H), 4.97 (dd, *J* = 25.3, 11.7 Hz, 1H), 4.20 (dd, *J* = 25.2, 11.8 Hz, 1H), 3.90 – 3.73 (m, 2H), 3.65 (dd, *J* = 10.9, 6.9 Hz, 1H), 3.50 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 3.23 (dd, *J* = 11.0, 7.0 Hz, 1H), 3.04 (dd, *J* = 25.2, 12.5 Hz, 1H), 2.95 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 2.80 (dd, *J* = 25.2, 12.5 Hz, 1H), 2.56 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 2.40 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 2.18 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H). **¹⁹F NMR** (471 MHz, CDCl₃) δ -157.39 (quint, *J* = 27.3 Hz).

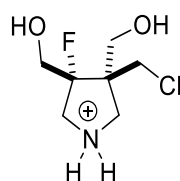
1-benzyl-3-(chloromethyl)-4-fluoropyrrolidine-3,4-diyl)dimethanol **83**



Colorless oil **83** (44 mg, 77%) was obtained according to general procedure C from **33** (50 mg, 0.2 mmol, 1 eq.), HCl 4*N* dioxane (250 μL, 5 eq.) and 1,4-dioxane (0,5 mL). Purification: DCVC, eluent (97/3) CH₂Cl₂/MeOH.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.44 – 6.94 (m, 5H), 4.13 (ddd, *J* = 25.1, 11.7, 6.8 Hz, 1H), 4.00 (ddd, *J* = 25.3, 11.8, 7.0 Hz, 1H), 3.83 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.79 – 3.61 (m, 4H), 3.61 – 3.49 (m, 3H), 3.35 – 3.14 (m, 2H), 2.93 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 2.74 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H). **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 138.76, 128.54 (2C), 128.37 (2C), 127.50, 99.65 (d, *J* = 268.1 Hz), 66.23 (d, *J* = 27.2 Hz), 62.45 (d, *J* = 10.0 Hz), 58.82 (d, *J* = 1.8 Hz), 56.24 (d, *J* = 27.0 Hz), 56.06 (d, *J* = 10.0 Hz), 48.33 (d, *J* = 27.2 Hz), 47.04 (d, *J* = 10.0 Hz). **¹⁹F NMR** (471 MHz, CDCl₃) δ -155.61 – -157.99 (m). **HRMS (ESI)** *m/z* [M + H]⁺ calculated for C₁₄H₂₀NO₂FCl 288.1167, found 288.1165.

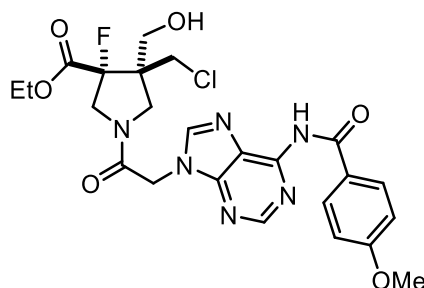
trans-3-(chloromethyl)-4-fluoro-3,4-bis(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-ium chloride **84**



Colorless oil **84** (44 mg, 76%) was obtained according to general procedure C from **34** (50 mg, 0.2 mmol, 1 eq.), HCl 4*N* dioxane (250 μL, 5 eq.) and 1,4-dioxane (0,5 mL). Precipitation of the oil compound into colorless crystals was achieved by recrystallisation using Et₂O and EtOH.

¹H NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.94 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 3.91 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.84 (dd, *J* = 17.1, 12.7 Hz, 1H), 3.77 – 3.57 (m, 4H), 3.57 – 3.43 (m, 2H), 3.36 (ddd, *J* = 11.9, 6.4, 2.4 Hz, 1H), 3.04 (dt, *J* = 12.5, 6.5 Hz, 1H). **¹³C NMR** (151 MHz, DMSO-*d*₆) δ 104.71 (d, *J* = 186.5 Hz), 60.19 (d, *J* = 25.1 Hz), 57.21 (d, *J* = 10.2 Hz), 53.81 (d, *J* = 19.8 Hz), 51.57 (d, *J* = 25.7 Hz), 48.30, 43.84 (d, *J* = 5.1 Hz). **¹⁹F NMR** (565 MHz, DMSO-*d*₆) δ -152.96 – -153.56 (m).

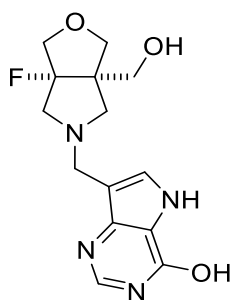
Ethyl 4-(chloromethyl)-3-fluoro-4-(hydroxymethyl)-1-(2-(6-(4-methoxybenzamido)-9*H*-purin-9-yl)acetyl)pyrrolidine-3-carboxylate **85**



Colorless oil **85** (44 mg, 81%) was obtained according to general procedure C from **37** (50 mg, 0.1 mmol, 1 eq.), HCl 4*N* dioxane (250 μL, 10 eq.) and 1,4-dioxane (0,5 mL). Purification: DCVC, eluent (90/10) CH₂Cl₂/MeOH.

¹H NMR (600 MHz, MeOD-*d*4) δ 8.49 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.03 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.35 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 5.17 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 4.31 (dd, *J* = 25.2, 12.4 Hz, 1H), 4.29 – 4.11 (m, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.75 (dd, *J* = 11.0, 7.0 Hz, 1H), 3.72 – 3.66 (m, 2H), 3.55 (dd, *J* = 10.8, 7.1 Hz, 2H), 3.41 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 1.22 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). **¹³C NMR** (151 MHz, MeOD-*d*4) δ 170.18 (d, *J* = 4.0 Hz), 169.13 (d, *J* = 32.2 Hz), 164.66, 162.35, 152.23, 151.14, 150.57, 143.13, 130.37 (2C), 126.48, 124.42, 113.72 (2C), 100.28 (d, *J* = 268.1 Hz), 62.08 (d, *J* = 4.0 Hz), 61.27 (d, *J* = 10.0 Hz), 55.34, 51.40 (d, *J* = 9.8 Hz), 50.49 (d, *J* = 26.9 Hz), 49.83 (d, *J* = 26.9 Hz), 47.21, 46.53 (d, *J* = 10.0 Hz), 13.91. **¹⁹F NMR** (471 MHz, MeOD-*d*4) δ -160.12 – -162.65 (m). **HRMS (ESI)** *m/z* [M + H]⁺ calculated for C₂₄H₂₇N₆O₆FCI 549.1665, found 549.1660.

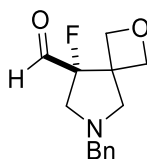
7-(((3*aR*,6*aS*)-3*a*-fluoro-6*a*-(hydroxymethyl)tetrahydro-1*H*-furo[3,4-*c*]pyrrol-5(3*H*)-yl)methyl)-5*H*-pyrrolo[3,2-*d*]pyrimidin-4-ol **86**



Colorless oil **85** (36 mg, 71%) was obtained according to general procedure B from **38** (50 mg, 0.16 mmol, 1 eq.), HCl 4*N* dioxane (250 μ L, 6 eq.) and 1,4-dioxane (0.5 mL).

¹H NMR (500 MHz, D₂O) δ 8.29 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 4.22 – 3.97 (m, 2H), 3.90 – 3.80 (m, 2H), 3.73 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.69 – 3.57 (m, 4H), 3.28 – 3.07 (m, 2H), 2.93 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 2.63 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H). **¹³C NMR** (126 MHz, D₂O) δ 155.03, 145.24, 143.27, 128.84, 115.13, 110.84, 104.22 (d, *J* = 268.1 Hz), 75.69 (d, *J* = 19.1 Hz), 75.54 (d, *J* = 2.1 Hz), 63.17 (d, *J* = 10.0 Hz), 58.73 (d, *J* = 26.9 Hz), 57.78 (d, *J* = 10.0 Hz), 55.17 (d, *J* = 26.9 Hz), 50.54 (d, *J* = 2.1 Hz). **¹⁹F NMR** (471 MHz, D₂O) δ -173.50 (ddd, ³*J*_{FH} = 31.1 Hz, ³*J*_{FH} = 17.8 Hz, ³*J*_{FH} = 13.1 Hz). **HRMS (ESI)** *m/z* [M + H]⁺ calculated for C₁₄H₁₈FN₄O₃ 309.1363, found 309.1368

6-benzyl-8-fluoro-2-oxa-6-azaspiro[3.4]octane-8-carbaldehyde **87**

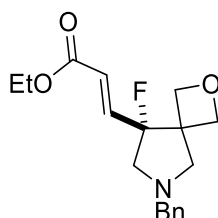


A solution of (COCl)₂ (75 μ L, 2.2 eq.) in CH₂Cl₂ (3 mL) was prepared. The solution was cooled to -78° C and DMSO (85 μ L, 3 eq.) was added dropwise. The solution was stirred for 15 min

at -78° C. A solution of the alcohol derivative **33** (100 mg, 0.4 mmol, 1 eq.) in CH₂Cl₂ (5 mL) was prepared and added dropwise to the reaction. The solution was stirred for 15 min at -78 °C and Et₃N (270 μL, 5 eq.) was added dropwise. The reaction was stirred at -78° C for 15 min and then warmed to rt. After quenching with a saturated solution of NaCl, the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂. Organic layers were washed with saturated solution of NaCl, then dried with MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. Compound **87** (75 mg, 76%) was obtained and used without purification step.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.90 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.28 – 7.19 (m, 5H), 4.89 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.52 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.42 (dd, *J* = 6.8 Hz, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.35 (dd, *J* = 7.1 Hz, *J* = 1.8 Hz, 1H), 3.59 (d, *J* = 3.3 Hz, 2H), 3.12 (dd, *J* = 1.1 Hz, *J* = 9.4 Hz, 1H), 3.06-2.82 (m, 3H). **¹⁹F NMR** (471 MHz, CDCl₃) δ -166.27 (t, *J* = 28.9 Hz).

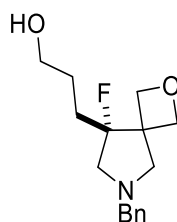
ethyl (E)-3-(6-benzyl-8-fluoro-2-oxa-6-azaspiro[3.4]octan-8-yl)acrylate **88**



NaH (15 mg, 0.6 mmol, 1.5 equiv.) was added dropwise to a THF (5 mL) solution of ethyl 2-(diethoxyphosphoryl)acetate (90 mg, 0.4 mmol) and **87** (100 mg, 0.4 mmol, 1 equiv.). The resulting mixture was stirred 16 h at rt. The reaction was monitored by TLC and quenched with a saturated NH₄Cl solution. The aqueous layer was extracted twice with Et₂O. The organic layers were combined, washed with brine, dried with MgSO₄, filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by flash SiO₂ column chromatography with pentane/EtOAc (80/20) as eluent to give compound **88** (83 mg, 52 %).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.34 – 7.27 (m, 5H), 6.97 (dd, *J* = 15.7 Hz, *J* = 23.0 Hz, 1H), 6.27 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 4.78 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.63 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.42 (ddd, *J* = 13.4 Hz, *J* = 6.9 Hz, *J* = 1.7 Hz, 2H), 4.24 (qd, *J* = 7.1 Hz, *J* = 1.0 Hz, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.16 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.07-2.98 (m, 2H), 1.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 166.84 (d, *J* = 1.8 Hz), 152.53 (d, *J* = 32.0 Hz), 138.69, 128.54 (2C), 128.31 (2C), 127.47, 120.12 (d, *J* = 3.8 Hz), 92.54 (d, *J* = 268.1 Hz), 77.43 (d, *J* = 10.0 Hz, 2C), 61.22, 58.58 (d, *J* = 27.2 Hz), 57.87 (d, *J* = 1.8 Hz), 56.97 (d, *J* = 10.0 Hz), 47.90 (d, *J* = 26.9 Hz), 14.20. **¹⁹F NMR** (471 MHz, CDCl₃) δ -157.02 (q, *J* = 26.7 Hz). **HRMS** (ESI) *m/z* [M + H]⁺ calculated for C₁₈H₂₃NO₃F 320.1663, found 320.1662

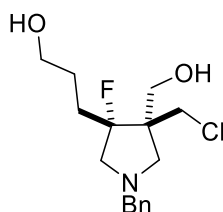
3-(6-benzyl-8-fluoro-2-oxa-6-azaspiro[3.4]octan-8-yl)propan-1-ol **89**



NaBH₄ (47 mg, 1.25 mmol, 5 eq.) was added to a 0 °C cooled solution of compound **88** (80 mg, 0.25 mmol, 1 eq.) in EtOH (3 mL) and the mixture was stirred at rt for 24 h. After quenching with NH₄Cl/NaCl (3:1, 4 mL) saturated solution, the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂. Organic layer was washed with a saturated NaCl solution, then dried with MgSO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. Crude product was purified by chromatography on a silica gel with CH₂Cl₂/EtOAc (70/30) as eluent to give **89** as a colorless oil (55 mg, 79%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.36 – 7.18 (m, 5H), 4.14 – 3.91 (m, 3H), 3.77 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.68 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 3.64 – 3.44 (m, 4H), 3.23 – 2.90 (m, 2H), 2.75 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 2.41 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 1.92 (ddt, J = 25.3, 13.9, 6.4 Hz, 1H), 1.84 – 1.72 (m, 1H), 1.72 – 1.53 (m, 2H). **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 138.69, 128.55 (2C), 128.37 (2C), 127.50, 93.91 (d, J = 268.1 Hz), 77.40 (d, J = 10.0 Hz, 2C), 62.34 (d, J = 1.8 Hz), 58.30 (d, J = 26.9 Hz), 58.00 (d, J = 1.8 Hz), 57.67 (d, J = 10.0 Hz), 48.36 (d, J = 27.2 Hz), 32.47 (d, J = 27.2 Hz), 27.79 (d, J = 10.0 Hz). **¹⁹F NMR** (471 MHz, CDCl₃) δ -152.4 – -153.0 (m). **HRMS** (ESI) *m/z* [M + H]⁺ calculated for C₁₆H₂₃NO₂F 280.1713, found 280.1713

3-(1-benzyl-4-(chloromethyl)-3-fluoro-4-(hydroxymethyl)pyrrolidin-3-yl)propan-1-ol **90**

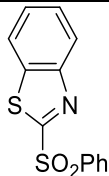


Colorless oil **90** (48 mg, 84%) was obtained according to general procedure C from **89** (50 mg, 0.18 mmol, 1 eq.), HCl 4*N* dioxane (250 μL, 5 eq.) and 1,4-dioxane (0,5 mL).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.35 – 7.19 (m, 5H), 3.76 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.69 – 3.58 (m, 4H), 3.58 – 3.46 (m, 5H), 3.29 – 3.11 (m, 2H), 2.96 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 2.83 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 2.30 – 2.04 (m, 2H), 1.69 (tdd, J = 13.6, 7.1, 6.4 Hz, 1H), 1.61 – 1.48 (m, 1H). **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 138.69, 128.54 (2C), 128.34 (2C), 127.50, 98.22 (d, J = 268.1 Hz), 62.76 – 61.96 (m, 2C), 58.90 (d, J = 2.1 Hz), 58.52 (d, J = 26.9 Hz), 56.00 (d, J = 10.0 Hz), 47.83 (d,

$J = 26.9$ Hz), 47.06 (d, $J = 10.0$ Hz), 32.78 (d, $J = 26.9$ Hz), 27.84 (d, $J = 10.0$ Hz). **^{19}F NMR** (471 MHz, CDCl_3) δ -150.4 – -151.1 (m). **HRMS (ESI)** m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{NO}_2\text{F}$ 316.1480, found 316.1482

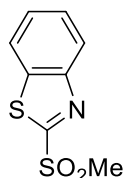
2-(phenylsulfonyl)benzothiazole 91



Sodium phenylsulfinate (97 mg, 0.59 mmol, 1.05 eq.) was added to a solution of bromobenzothiazole (120 mg, 0.56 mmol, 1.00 eq.) in DMF (1 mL). The mixture was heated at 120 °C during 3 h then cooled to room temperature. After 15 min stirring, a white precipitate appeared and was filtered and washed with water. Compound **91** (121 mg, 79%) was obtained as a white solid without purification step.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.26–8.01 (m, 3H), 8.04–7.81 (m, 1H), 7.79–7.60 (m, 1H), 7.71–7.39 (m, 4H). **^{13}C NMR** (151 MHz, CDCl_3) δ 167.4, 153.0, 138.6, 137.2, 134.7, 129.7 (2C), 129.1 (2C), 128.0, 127.7, 125.7, 122.4.

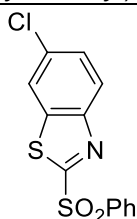
2-(methylsulfonyl)benzothiazole 92



Sodium methylsulfinate (343 mg, 2.80 mmol, 2.00 eq.) was added to a solution of bromobenzothiazole (300 mg, 1.40 mmol, 1.00 eq.) in DMF (3 mL). The mixture was heated at 70 °C during 5 h then cooled to room temperature. After 15 min stirring, a white precipitate appeared and was filtered and washed with water. Compound **92** (97 mg, 25%) was obtained as a white solid without purification step.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.15 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.56 (dt, $J = 23.7$ Hz, 7.2 Hz, 2H), 3.35 (s, 3H). **^{13}C NMR** (151 MHz, CDCl_3) δ 166.4, 152.5, 136.7, 128.2, 127.8, 125.5, 122.5, 42.5.

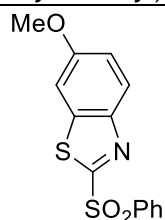
6-chloro-2-(phenylsulfonyl)benzothiazole 93



Sodium phenylsulfinate (422 mg, 2.57 mmol, 1.05 eq.) was added to a solution of 2,6-dichlorobenzothiazole (500 mg, 2.45 mmol, 1.00 eq.) in DMF (5 mL). The mixture was heated at 120 °C during 3 h then cooled to room temperature. After 15 min stirring, a white precipitate appeared and was filtered and washed with water. Compound **93** (643 mg, 85%) was obtained as a white solid without purification step.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.18–8.11 (m, 2H), 8.05 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.70–7.65 (m, 1H), 7.62–7.57 (m, 2H), 7.52 (dd, *J* = 8.9 Hz, 2.1 Hz, 1H). **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 167.9, 151.5, 138.3, 138.2, 134.9, 134.3, 129.7 (2C), 129.1 (2C), 128.8, 126.4, 121.9.

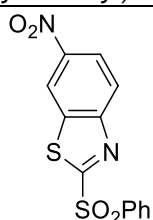
6-methoxy-2-(phenylsulfonyl)benzothiazole **94**



Sodium phenylsulfinate (97 mg, 0.59 mmol, 1.05 eq.) was added into a solution of 2-chloro-6-methoxybenzothiazole (118 mg, 0.56 mmol, 1.00 eq.) in DMF (1 mL). The mixture was heated at 120 °C during 3 h then cooled to room temperature. After 15 min stirring, a white precipitate appeared and was filtered and washed with water. Compound **94** (144 mg, 84%) was obtained as a white solid without purification step.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.16–8.12 (m, 2H), 8.01 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.67–7.62 (m, 1H), 7.56 (dd, *J* = 10.6 Hz, 4.8 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.15 (dd, *J* = 9.1 Hz, 2.5 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H). **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 163.8, 159.7, 147.4, 139.0, 138.8, 134.4, 129.5 (2C), 128.7 (2C), 126.1, 118.1, 103.4, 55.9.

6-nitro-2-(phenylsulfonyl)benzothiazole **95**

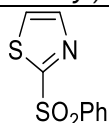


Sodium phenylsulfinate (201 mg, 1.23 mmol, 1.05 eq.) was added into a solution of 2-chloro-6-nitrobenzothiazole (250 mg, 1.17 mmol, 1.00 eq.) in AcOH (0.5 mL) and water (0.18 mL). The mixture was heated at 90 °C during 2 h then cooled to room temperature, then water was added and precipitate appeared. After filtration, crude solid was purified by column

chromatography on silica gel (eluent: pentane/Et₂O 90/10) to afford Compound **95** (240 mg, 64%)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.94–8.90 (m, 1H), 8.43 (dd, *J* = 9.1 Hz, 2.3 Hz, 1H), 8.30–8.25 (m, 1H), 8.23–8.16 (m, 2H), 7.73 (ddd, *J* = 6.9 Hz, 4.0 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.67–7.60 (m, 2H). **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 173.2, 156.3, 146.7, 137.6, 137.8, 135.4, 129.9 (2C), 129.5 (2C), 126.3, 122.8, 119.1. **HRMS (ESI)** *m/z* [M + H]⁺ calculated for C₁₃H₉N₂O₄S₂⁺ 321.0004, found 321.0001.

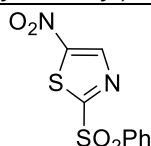
(2-phenylsulfonyl)thiazole 96



Sodium phenylsulfinate (776 mg, 4.71 mmol, 5.0 eq.) was added to a solution of 2-bromobenzothiazole (154 mg, 0.94 mmol, 1.0 eq.) in DMSO (2 mL). The mixture was heated at 110 °C during 10 h then cooled to room temperature. The reaction mixture was mixed with ethyl acetate then washed by brine. After drying with MgSO₄, the organic layer was concentrated in vacuum. Compound **96** (169 mg, 80%) was obtained as a white solid without purification step.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.13–8.07 (m, 2H), 7.96 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.65 (dt, *J* = 2.4 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.60–7.53 (m, 2H). **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 167.2, 145.5, 138.9, 134.5, 129.6 (2C), 128.7 (2C), 126.1.

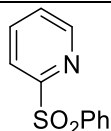
5-nitro-(2-phenylsulfonyl)benzothiazole 97



Sodium phenylsulfinate (776 mg, 4.71 mmol, 5.0 eq.) was added into a solution of 2-bromo-5-nitrobenzothiazole (197 mg, 0.94 mmol, 1.0 eq.) in DMSO (2 mL). The mixture was heated at 110 °C during 10 h then cooled to room temperature. The reaction mixture was mixed with ethyl acetate then washed by brine. After drying with MgSO₄, the organic layer was concentrated *in vacuo*. Compound **97** (154 mg, 61%) was obtained as a red solid without purification step.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.56 (s, 1H), 8.11 (dt, *J* = 8.6 Hz, 1.6 Hz, 2H), 7.75 (ddd, *J* = 7.0 Hz, 4.1 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.67–7.60 (m, 2H). **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 171.5, 144.1, 143.7, 136.9, 135.6, 130.0 (2C), 129.4 (2C). **HRMS (ESI)** *m/z* [M + H]⁺ calculated for C₉H₇N₂O₄S₂⁺ 270.9847, found 270.9842.

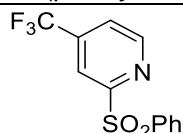
2-(phenylsulfonyl)pyridine 98



Sodium phenylsulfinate (542 mg, 3.303 mmol, 1.25 eq.) was added to a solution of 2-bromopyridine (300 mg, 2.642 mmol, 1.0 eq.) in AcOH (0.5 mL) and water (0.18 mL). The mixture was heated at 90 °C during 2 h then cooled to room temperature, then water was added and precipitate appeared. After filtration, crude solid was triturated with 0.5 mL of isopropanol and heated to 60 °C for 30 min then cooled down to room temperature. Resultant white solid was filtered and dried to give the compound **98** (315 mg, 54%) as white solid.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.71–8.62 (m, 1H), 8.25–8.16 (m, 1H), 8.11–8.03 (m, 2H), 7.93 (td, *J* = 7.8 Hz, 1.7 Hz, 1H), 7.69–7.58 (m, 1H), 7.59–7.48 (m, 2H), 7.46 (ddd, *J* = 7.7 Hz, 4.7 Hz, 1.1 Hz, 1H). **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 158.4, 150.3, 138.7, 138.2, 133.7, 129.0 (2C), 128.6 (2C), 127.0, 122.1.

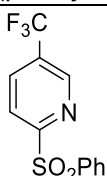
4-trifluoromethyl-2-(phenylsulfonyl)pyridine 99



Sodium phenylsulfinate (436 mg, 2.66 mmol, 2.0 eq.) was added into a solution of 2-bromo-5-(trifluoromethyl)pyridine (300 mg, 1.33 mmol, 1.0 eq.) in AcOH (1 mL) and water (0.5 mL). The mixture was heated at 90 °C during 2 h then cooled to room temperature, then water was added and precipitate appeared. After filtration, crude solid was purified by DCVC (eluent: pentane/THF 90/10) to give compound **99** (218 mg, 57%) as white solid.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.86 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 8.43 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 8.09 (dt, *J* = 8.6 Hz, 1.7 Hz, 2H), 7.73–7.62 (m, 2H), 7.57 (dt, *J* = 7.4 Hz, 1.7 Hz, 2H). **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 160.6, 151.7, 140.8 (q, *J* = 35.3 Hz), 138.1, 134.4, 129.5 (2C), 129.4 (2C), 122.8 (q, *J* = 3.4 Hz), 122.1 (q, *J* = 274.0 Hz), 118.3 (q, *J* = 3.5 Hz). **¹⁹F NMR** (471 MHz, CDCl₃) δ -64.63. **HRMS (ESI)** *m/z* [M + H]⁺ calculated for C₁₂H₉NO₂F₃S⁺ 288.0306, found 288.0317.

5-trifluoromethyl-2-(phenylsulfonyl)pyridine 100

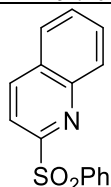


Sodium phenylsulfinate (436 mg, 2.66 mmol, 2.0 eq.) was added to a solution of 2-bromo-4-(trifluoromethyl)pyridine (300 mg, 1.33 mmol, 1.0 eq.) in AcOH (1 mL) and water (0.5 mL). The mixture was heated at 90 °C during 2 h then cooled to room temperature, then water was

added and precipitate appeared. After filtration, crude solid was purified by DCVC (eluent: pentane/THF 90/10) to give the compound **100** (210 mg, 55%) as white solid.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.76–8.62 (m, 1H), 8.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.04 (dd, *J* = 7.0 Hz, 1.4 Hz, 2H), 7.65 (td, *J* = 7.4 Hz, 1.0 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J* = 8.0 Hz, 4.7 Hz, 1H), 7.57–7.51 (m, 2H). **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 157.4, 151.5, 138.7, 137.1 (q, *J* = 5.6 Hz), 134.1, 129.8 (2C), 129.0 (2C), 126.5, 125.3 (q, *J* = 35.7 Hz), 122.0 (q, *J* = 274.2 Hz). **¹⁹F NMR** (471 MHz, CDCl₃) δ -57.44. **HRMS (ESI)** *m/z* [M + H]⁺ calculated for C₁₂H₉NO₂F₃S⁺ 288.0306, found 288.0317.

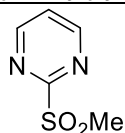
2-(phenylsulfonyl)quinoline 101



Sodium phenylsulfinate (602 mg, 3.667 mmol, 1.5 eq.) and tetrabutylammonium bromide (236 mg, 0.73 mmol, 0.3 eq.) were added to a solution of 2-chloroquinoline (400 mg, 2.445 mmol, 1.0 eq.) in DMF (4 mL) and HCl (2M in Et₂O, 1.2 mL). The mixture was heated at 100 °C during 16 h then cooled to room temperature, then water was added and precipitate appeared. After filtration, the compound **101** (393 mg, 60%) was obtained as yellowish solid and used without purification.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.37 (dd, *J* = 8.6 Hz, 0.8 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.17 (dd, *J* = 8.6 Hz, 1.0 Hz, 1H), 8.16–8.10 (m, 2H), 7.87 (dd, *J* = 8.3 Hz, 1.4 Hz, 1H), 7.78 (ddd, *J* = 8.5 Hz, 6.9 Hz, 1.5 Hz, 1H), 7.65 (ddd, *J* = 8.1 Hz, 6.9 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.62–7.58 (m, 1H), 7.56–7.51 (m, 2H). **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 158.1, 147.5, 139.2, 138.9, 133.8, 131.1, 130.4, 129.3, 129.2 (2C), 129.1, 129.0 (2C), 128.9, 127.8, 117.8.

2-methylsulphonylpyrimidine 102



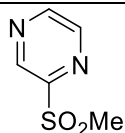
Methyl iodide (275 μL, 4.46 mmol, 1.0 eq) was introduced in a flask containing 2-mercaptopyrimidine (500 mg, 4.46 mmol, 1.0 eq.), diisopropylethylamine (1.6 mL, 26 mmol) and acetone (10 mL). The mixture was then sonicated for 30 min at room temperature. Water was added in the solution was extracted with Et₂O. Organic layer was washed with brine then dried and concentrate to afford 2-methylthiopyrimidine which was added into a solution of *m*-CPBA (1.5 g, 8.92 mmol, 2.0 eq.) in CH₂Cl₂ (20 mL). Then, the mixture was stirred for 24 h at room temperature. Then Na₂S₂O₃ saturated aqueous solution was added and mixture was

extracted with CH₂Cl₂, washed with brine, dried over MgSO₄. After filtration, the organic solvent was removed *in vacuo* to afford 2-methylsulphonyl-pyrimidine **102** (520 mg, 74%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.95 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 7.59 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H), 3.36 (s, 3H).

¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 166.2, 158.8 (2C), 124.1, 39.3.

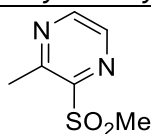
2-methylsulphonylpyrazine 103



2-methylthiopyrazine (300 mg, 2.38 mmol) was added to a suspension of trichloroisocyanuric acid (828 mg, 3.57 mmol, 1.5 eq) in MeOH:water (1:3, 20 mL). After 2 h stirring, EtOAc was added and aqueous phase was extracted twice with EtOAc. Organic layer was dried on MgSO₄ then filtered and concentrated *in vacuo*. Compound **103** (294 mg, 78%) was obtained without purification as a colorless oil.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.30 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 8.88 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.71 (dd, *J* = 2.2 Hz, 1.5 Hz, 1H), 3.26 (s, 3H). **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 153.8, 148.6, 144.4, 142.5, 40.5. **HRMS (ESI)** *m/z* [M + H]⁺ calculated for C₅H₇N₂O₂S⁺ 159.0228, found 159.0227.

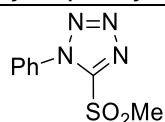
2-methyl-3-methylsulphonylpyrazine 104



2-methyl-3-(methylthio)pyrazine (334 mg, 2.38 mmol) was added to a suspension of trichloroisocyanuric acid (828 mg, 3.57 mmol, 1.5 eq.) in MeOH:water (1:3, 20 mL). After 2 h stirring, EtOAc was added and aqueous layer was extracted twice with EtOAc. Organic layer was dried on MgSO₄ then filtered and concentrated *in vacuo*. Compound **104** (295 mg, 72%) was obtained without purification as a brownish oil.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.64 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.36 (dd, *J* = 2.4 Hz, 0.6 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.88 (s, 3H). **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 153.0, 152.2, 146.7, 140.0, 39.8, 21.6. **HRMS (ESI)** *m/z* [M + H]⁺ calculated for C₆H₉N₂O₂S⁺ 173.0385, found 173.0387.

5-methanesulfonyl-1-phenyl-1H-tetrazole 105

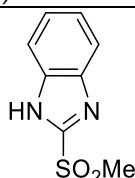


Methyl iodide (870 μL, 14 mmol, 1.0 eq) was introduced in a flask containing 1-phenyl-1*H*-tetrazole-5-thiol (2.5 g, 14 mmol, 1.0 eq.), diisopropylethylamine (2 mL) and acetone (30 mL). The mixture was then sonicated for 30 min at room temperature. Water was added in the solution until white solid precipitates. The white precipitate was collected by filtration, and the

solid was washed several times with cold water and dried to afford 5-(methylthio)-1-phenyl-1*H*-tetrazole (2.2 g, 82%), which was added into a solution of ammonium molybdate tetrahydrate (3 g, 0.20 eq. 2.8 mmol) and 30% H₂O₂ (2 mL, 3.0 eq. 18 mmol) in EtOH (20 mL). Then, the mixture was stirred for 24 h at room temperature. 10% (v/v) solution of H₂SO₄ in water was then added to the solution. The mixture was extracted with ethyl acetate. Organic layer was washed with Na₂S₂O₃ saturated aqueous solution then brine and dried over MgSO₄. After filtration, the organic solvent was removed *in vacuo*, and crude product was purified by chromatography on silica gel eluent pentane/Et₂O (85/15) to afford compound **105** (2.2 g, 69%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.53–7.50 (m, 2H), 7.49–7.41 (m, 3H), 3.42 (s, 3H). **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 154.2, 133.1, 131.7, 130.0 (2C), 125.1 (2C), 44.0.

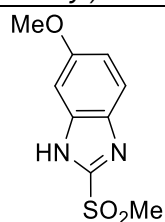
2-(methylsulfonyl)-1H-benzo[d]imidazole 106



Methyl iodide (800 μL, 13 mmol, 1 eq) was introduced in a flask containing 2-mercaptobenzimidazole (2 g, 13 mmol, 1.00 eq.), diisopropylethylamine (4.5 mL, 26 mmol) and acetone (30 mL). The mixture was then sonicated for 30 min at room temperature. Water was added in the solution until white solid precipitates. The white precipitate was collected by filtration, and the solid was washed several times with cold water and dried to afford 2-methylthiobenzimidazole (1.85 g, 87%), which was added into a solution of ammonium molybdate tetrahydrate (2.8 g, 1.48 mmol) and 30% aqueous H₂O₂ (2.3 mL, 22.2 mmol) in EtOH (30 mL). Then, the mixture was stirred for 24 h at room temperature. 10% (v/v) solution of H₂SO₄ in water was then added to the solution. The mixture was extracted with ethyl acetate, washed with Na₂S₂O₃ saturated aqueous solution, brine, dried over MgSO₄. After filtration, the organic solvent was removed *in vacuo*, and crude product was recrystallized from MeOH to afford compound **106** (1.8g, 71%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.14–7.84 (m, 2H), 7.77–7.49 (m, 2H), 3.59 (s, 3H). **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 148.4, 137.8 (2C), 125.0 (2C), 116.7 (2C), 42.63.

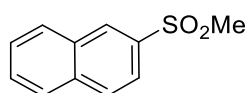
6-methoxy 2-(methylsulfonyl)-1H-benzo[d]imidazole 107



Methyl iodide (344 μ L, 5.5 mmol, 1.0 eq.) was introduced in a flask containing 2-mercapto-5-methoxybenzimidazole (1.0 g, 5.5 mmol, 1.0 eq.), diisopropylethylamine (0.96 mL, 11 mmol) and acetone (20 mL). The mixture was then sonicated for 30 min at room temperature. Water was added in the solution until white solid precipitates. The white precipitate was collected by filtration, and the solid was washed several times with cold water and dried to afford 5-methoxy-2-(methylthio)-1H-benzo[d]imidazole (1.01 g, 95%), which was added into a solution of ammonium molybdate tetrahydrate (1.3 g, 0.2 eq. 1.1 mmol) and 30% H_2O_2 (1.7 mL, 3.0 eq., 16.5 mmol) in EtOH (30 mL). Then, the mixture was stirred for 24 h at room temperature. 10% (v/v) solution of H_2SO_4 in water was then added to the solution. The mixture was extracted with ethyl acetate, washed with $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ saturated aqueous solution, brine, and dried over MgSO_4 . After filtration, the organic solvent was removed *in vacuo*, and crude product was recrystallized from MeOH to afford compound **107** (1.1 g, 95%).

^1H NMR (600 MHz, $\text{MeOD}-d_4$) δ 7.55 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.98 (dd, J = 9.0 Hz, 2.3 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.31 (s, 3H). **^{13}C NMR** (151 MHz, $\text{MeOD}-d_4$) δ 160.0, 149.3, 136.9, 128.0, 120.2, 117.1, 97.1, 56.2, 43.4. **HRMS (ESI)** m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculated for $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}^+$ 227.0490, found 227.0494.

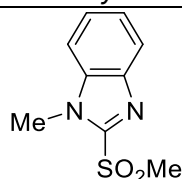
2-(methylsulfonyl)naphthalene 108



2-(Methylthio)naphthalene (300 mg, 1.7 mmol) was added into a solution of ammonium molybdate tetrahydrate (365 mg, 0.2 eq. 0.34 mmol) and 30% H_2O_2 (0.57 mL, 3 eq. 5.1 mmol) in EtOH (10 mL). Then, the mixture was stirred for 24 h at room temperature. 10% (v/v) solution of H_2SO_4 in water was then added to the solution. The mixture was extracted with ethyl acetate. Organic layer was washed with $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ saturated aqueous solution then brine and dried over MgSO_4 . After filtration, the organic solvent was removed *in vacuo*, affording product **108** (308 mg, 88%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.53 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.02 (t, J = 9.1 Hz, 2H), 7.95 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 8.6, 1.9 Hz, 1H), 7.71 – 7.67 (m, 1H), 7.67 – 7.62 (m, 1H).

2-(Methylsulfonyl)-1-methyl-1H-benzimidazole 109

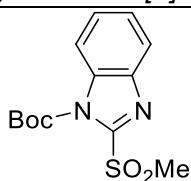


To a 0 $^\circ\text{C}$ cooled solution of 2-(methylsulfonyl)-1H-benzimidazole **106** (500 mg, 2.55 mmol) in DMF (8 mL) was added NaH (60% dispersion in mineral oil; 100 mg, 2.50 mmol) in several

portions. After 1 h, iodomethane (340 mg, 2.50 mmol) was added. The cooling bath was removed and stirring was continued for 18 h. The mixture was recooled to 0° C, H₂O was added, and the white precipitate was collected by filtration to give 428 mg (80%) of product **109**.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.83 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.51–7.42 (m, 2H), 7.38 (ddd, *J* = 8.2 Hz, 6.4 Hz, 1.9 Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.54 (s, 3H). **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 148.5, 140.7, 136.2, 125.9, 124.1, 121.6, 110.5, 42.6, 31.6.

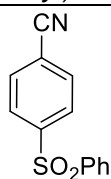
tert-butyl 2-(methylsulfonyl)-1*H*-benzo[d]imidazole-1-carboxylate **110**



To solution of 2-(methylsulfonyl)-1*H*-benzimidazole **106** (250 mg, 1.27 mmol) in CH₃CN (4 mL) was added Boc₂O (304 mg, 1.40 mmol) and DMAP (16 mg, 0.10 eq.). The cooling bath was removed and stirring was continued for 16 h. The mixture was cooled again to 0 °C, H₂O was added, and the solution was extracted with EtOAc. Organic layer was washed with brine, dried and concentrate. Crude product was purified by DCVC eluent Heptane/THF (90/10) to give 331 mg (88%) of product **110** as colorless oil.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.26 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.71 (ddd, *J* = 8.3 Hz, 7.4 Hz, 1.1 Hz, 1H), 7.63 (td, *J* = 7.8 Hz, 1.0 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.01 (s, 9H). **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 149.7, 146.6, 139.8, 133.2, 127.7, 125.3, 121.4, 115.1, 88.1, 43.4, 27.8 (3C). **HRMS (ESI)** *m/z* [M + H - Boc]⁺ calculated for C₅H₇N₂O₂S⁺ 197.0385, found 197.0388.

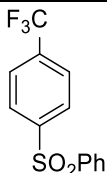
4-(phenylsulfonyl)benzonitrile **111**



To a 10 mL reaction vial charged with DMSO (5 mL) were added Ru(bpy)₃(PF₆)₂ (8.6 mg, 0.01 mmol, 0.02 eq.), 4-bromobenzonitrile (91.0 mg, 0.5 mmol, 1.0 eq.), [Ni(phen)(H₂O)₄]Cl₂ (4.8 mg, 0.025 mmol, 0.025 eq.) and sodium benzenesulfinate, (164.2 mg, 0.6 mmol, 2.0 eq.). Solution was irradiated with blue LEDs overnight. Then, solution was diluted with H₂O (20 mL) then extracted and with EtOAc. Organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄. After filtration, the organic solvent was removed in vacuo, and crude product was purified was by DCVC (eluent: pentane/EtOAc 90/10) to give the desired sulfone **111** (101 mg, 83%) as a white solid.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.09–8.02 (m, 2H), 7.95 (dd, *J* = 5.3 Hz, 3.3 Hz, 2H), 7.82–7.77 (m, 2H), 7.67–7.61 (m, 1H), 7.59–7.53 (m, 2H). **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 146.0, 140.2, 134.2, 133.2 (2C), 129.8 (2C), 128.4 (2C), 128.1 (2C), 117.3, 117.0.

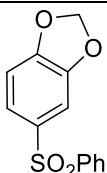
1-(phenylsulfonyl)-4-(trifluoromethyl)benzene 112



To a 10 mL reaction vial charged with DMSO (5 mL) were added Ru(bpy)₃(PF₆)₂ (8.6 mg, 0.01 mmol, 0.02 eq.), 1-bromo-4-(trifluoromethyl)benzene (112 mg, 0.5 mmol, 1.0 eq.), [Ni(phen)(H₂O)₄]Cl₂ (4.8 mg, 0.025 mmol, 0.025 eq.) and sodium benzenesulfinate, (164.2 mg, 0.6 mmol, 2.0 eq.). Solution was irradiated with blue LEDs overnight. Then, solution was diluted with H₂O (20 mL) then extracted and with EtOAc. Organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄. After filtration, the organic solvent was removed in vacuo, and crude product was purified by DCVC (eluent: pentane/EtOAc 90/10) to give the desired sulfone **112** (110 mg, 77%) as a white solid.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.96 (dd, *J* = 8.4 Hz, 1.1 Hz, 2H), 7.76 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.64–7.58 (m, 1H), 7.53 (dd, *J* = 10.7 Hz, 4.8 Hz, 2H). **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 145.4 (q, *J* = 1.3 Hz), 140.7, 135.5–134.4 (m), 133.9, 129.7 (2C), 128.4 (2C), 128.1 (2C), 126.6 (2C, q, *J* = 3.7 Hz), 123.2 (q, *J* = 273.1 Hz). **¹⁹F NMR** (565 MHz, CDCl₃) δ -63.18.

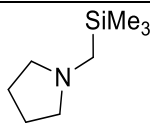
5-(phenylsulfonyl)benzo[d][1,3]dioxole 113



To a 10 mL reaction vial charged with DMSO (5 mL) were added Ru(bpy)₃(PF₆)₂ (8.6 mg, 0.01 mmol, 0.02 eq.), 5-bromobenzo[d][1,3]dioxole (101 mg, 0.5 mmol, 1.0 eq.), [Ni(phen)(H₂O)₄]Cl₂ (4.8 mg, 0.025 mmol, 0.025 eq.) and sodium benzenesulfinate, (164.2 mg, 0.6 mmol, 2.0 eq.). Solution was irradiated with blue LEDs overnight. Then, solution was diluted with H₂O (20 mL) then extracted and with EtOAc. Organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄. After filtration, the organic solvent was removed in vacuo, and crude product was purified by DCVC (eluent: pentane/EtOAc 90/10) to give the desired sulfone **113** (30 mg, 23%) as a white solid.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.94–7.87 (m, 2H), 7.57–7.52 (m, 2H), 7.52–7.46 (m, 2H), 7.32 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.04 (s, 2H).

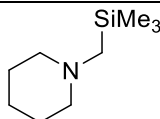
1-((trimethylsilyl)methyl)pyrrolidine 114



Pyrrolidine (1,71 mL, 20.38 mmol, 2.5 eq.) was added in a sealed tube containing (chloromethyl)trimethylsilane (1,14 mL, 8.15 mmol, 1.0 eq.) then heated to 120 °C during 5 h. After quenching with a solution of NaOH (10% *w/w*), aqueous layer was extracted with Et₂O. The organic layer was dried with MgSO₄ then filtered and concentrated *in vacuo*. Compound **114** (1,27 g, 99%) was obtained without purification step.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 2.55–2.21 (m, 4H), 1.96 (s, 2H), 1.83–1.60 (m, 4H), 0.02 (s, 9H). **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 58.3 (2C), 48.0, 24.0 (2C), -1.2 (3C).

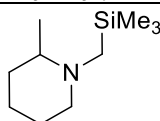
1-((trimethylsilyl)methyl)piperidine 115



Piperidine (1,74 g, 20.38 mmol, 2.5 eq.) was added in a sealed tube containing (chloromethyl)trimethylsilane (1,14 mL, 8.15 mmol, 1.0 eq.) then heated to 120 °C during 5 h. After quenching with a solution of NaOH (10% *w/w*), aqueous layer was extracted with Et₂O. The organic layer was dried with MgSO₄ then filtered and concentrated *in vacuo*. Compound **115** (1,13 g, 81%) was obtained after distillation.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 2.38–2.29 (m, 4H), 1.89 (s, 2H), 1.69–1.51 (m, 4H), 1.44–1.32 (m, 2H), 0.06 (s, 9H). **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 58.6 (2C), 51.9, 26.4 (2C), 24.0, -1.0 (3C).

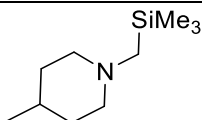
2-methyl-1-((trimethylsilyl)methyl)piperidine 116



2-methyl-1-piperidine (377 mg, 2.038 mmol, 2.5 eq.) was added in a sealed tube containing (chloromethyl)trimethylsilane (114 μL, 0.815 mmol, 1.0 eq.) then heated to 120 °C during 5 h. After quenching with a solution of NaOH (10% *w/w*), aqueous layer was extracted with Et₂O. The organic layer was dried with MgSO₄ then filtered and concentrated *in vacuo*. Compound **116** (142 mg, 94%) was obtained after distillation.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 2.86 (s, 1H), 2.38 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 2.07 (s, 2H), 1.81–1.46 (m, 4H), 1.28 (s, 3H), 1.07 (s, 3H), 0.07 (s, 9H). **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 60.2, 56.4, 46.2, 34.6, 26.6, 24.3, 19.9, -0.7 (3C). **HRMS (ESI)** *m/z* [M + H]⁺ calculated for C₁₀H₂₄NSi⁺ 186.1678, found 186.1682.

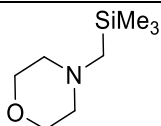
4-methyl-1-((trimethylsilyl)methyl)piperidine **117**



4-methyl-1-piperidine (377 mg, 2.038 mmol, 2.5 eq.) was added in a sealed tube containing (chloromethyl)trimethylsilane (114 μ L, 0.815 mmol, 1.0 eq.) then heated to 120 °C during 5 h. After quenching with a solution of NaOH (10% w/w), aqueous layer was extracted with Et₂O. The organic layer was dried with MgSO₄ then filtered and concentrated *in vacuo*. Compound **117** (149 mg, 99%) was obtained after distillation.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 2.85–2.69 (m, 2H), 1.89 (s, 2H), 1.90–1.79 (m, 2H), 1.62–1.49 (m, 2H), 1.36–1.11 (m, 3H), 0.89 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 0.05 (s, 9H). **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 58.1 (2C), 51.4, 34.8 (2C), 30.3, 22.1, -0.9 (3C). **HRMS (ESI)** m/z [M + H]⁺ calculated for C₁₀H₂₄NSi⁺ 186.1678, found 186.1682.

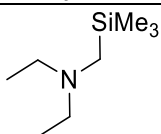
4-((trimethylsilyl)methyl)morpholine **118**



Morpholine (1.78 mL, 20.38 mmol, 2.5 eq.) was added in a sealed tube containing (chloromethyl)trimethylsilane (1.14 mL, 8.15 mmol, 1.0 eq.) then heated to 120 °C during 5 h. After quenching with a solution of NaOH (10% w/w), aqueous layer was extracted with Et₂O. The organic layer was dried with MgSO₄ then filtered and concentrated *in vacuo*. Compound **118** (1.40 g, 99%) was obtained without purification step.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 3.75–3.59 (m, 4H), 2.55–2.21 (m, 4H), 1.90 (s, 2H), 0.06 (s, 9H). **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 67.3 (2C), 57.5 (2C), 51.4, -1.1 (3C).

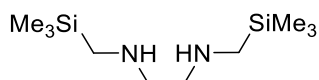
N-(trimethylsilyl)methyl-*N,N*-diethylamine **119**



Diethylamine (1.49 g, 20.38 mmol, 2.5 eq.) was added in a sealed tube containing (chloromethyl)trimethylsilane (1.14 mL, 8.15 mmol, 1.0 eq.) then heated to 120 °C during 5 h. After quenching with a solution of NaOH (10% w/w), aqueous layer was extracted with Et₂O. The organic layer was dried with MgSO₄ then filtered and concentrated *in vacuo*. Compound **119** (1.29 g, 99%) was obtained without purification step.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 2.49 (q, J = 7.0 Hz, 4H), 1.95 (s, 2H), 1.00 (t, J = 7.1 Hz, 6H), 0.06 (s, 9H). **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 50.4 (2C), 44.7, 11.5 (2C), -1.1 (3C).

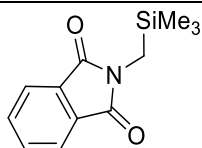
N,N'-bis((trimethylsilyl)methyl)ethylenediamine **120**



Chloromethyltrimethylsilane (1.8 g, 15 mmol) potassium carbonate (1.5 g) and freshly distilled ethylenediamine (600 mg, 10 mmol) were introduced to a flask containing toluene (15 mL). The reactional mixture was heated to 110 °C over 24 h. Product **120** (953 mg, 41%) was obtained after distillation under reduced pressure.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 2.71 (s, 4H), 2.05 (s, 4H), 0.04 (s, 18H). **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 53.2 (2C), 40.1 (2C), -2.5 (6C).

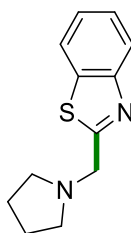
2-((trimethylsilyl)methyl)isoindoline-1,3-dione 121



Chloromethyltrimethylsilane (5 g, 41 mmol), potassium carbonate (3.07 g), phthalimide (5.45 g, 37 mmol) and KI (150 mg) were introduced in a flask containing DMF (20 mL). The reactional mixture was heated to 80 °C over 16 h. Product **121** (6.64 g, 77%) was obtained after purification by chromatography on silica gel eluent Pentane/EtOAc (80/20).

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.84–7.77 (m, 2H), 7.73–7.63 (m, 2H), 3.19 (s, 2H), 0.11 (s, 9H). **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 168.7 (2C), 133.7 (2C), 132.4 (2C), 123.0 (2C), 29.3, -1.7 (3C). **HRMS-ESI** (m/z) [M+H]⁺ does not succeed probably due to the non-ionization of the sample

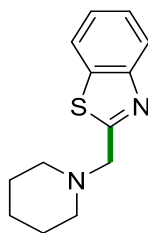
2-(pyrrolidin-1-ylmethyl)benzothiazole 122



Colorless oil **122** (39 mg, 98%) was obtained according to general procedure D from **91** (50 mg, 0.18 mmol, 1.0 eq.) and **114** (57 mg, 0.36 mmol, 2.0 eq.). Purification: column chromatography (eluent: pentane/EtOAc 90/10).

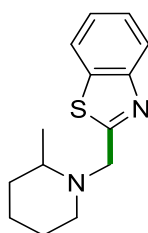
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.02–7.95 (m, 1H), 7.90–7.83 (m, 1H), 7.51–7.38 (m, 1H), 7.42–7.29 (m, 1H), 4.08 (s, 2H), 2.78–2.52 (m, 4H), 2.03–1.66 (m, 4H). **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 172.1, 153.2, 135.5, 126.0, 125.0, 123.0, 121.9, 57.9, 54.5 (2C), 23.9 (2C).

2-piperidinomethyl-benzothiazole 123



Colorless oil **123** (36 mg, 84%) was obtained according to general procedure D from **91** (50 mg, 0.182 mmol, 1.0 eq.) **115** (62 mg, 0.364 mmol, 2.0 eq.). Purification: column chromatography (eluent: pentane/EtOAc 90/10). **¹H NMR** (600 MHz, CDCl₃) δ 7.95 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.43 (ddd, *J* = 8.3 Hz, 7.3 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.34 (td, *J* = 7.8 Hz, 1.1 Hz, 1H), 3.90 (s, 2H), 2.57 (s, 4H), 1.63 (quint, *J* = 5.6 Hz, 4H), 1.53–1.43 (m, 2H). **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 173.5, 153.5, 135.6, 125.8, 124.8, 122.8, 121.8, 61.2, 55.1 (2C), 26.1 (2C), 24.1.

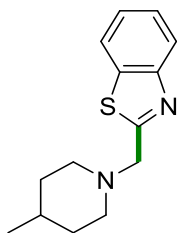
2-(1-methylpiperidinomethyl)-benzothiazole 124



Colorless oil **124** (41 mg, 92%) was obtained according to general procedure D from **91** (50 mg, 0.182 mmol, 1.0 eq.) **116** (67 mg, 0.364 mmol, 2.0 eq.). Purification: column chromatography (eluent: pentane/EtOAc 90/10).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.96–7.92 (m, 1H), 7.85 (ddd, *J* = 8.0 Hz, 1.1 Hz, 0.6 Hz, 1H), 7.43 (ddd, *J* = 8.2 Hz, 7.2 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.38–7.31 (m, 1H), 4.24 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 3.81 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 2.91 (dt, *J* = 11.4 Hz, 3.9 Hz, 1H), 2.61–2.49 (m, 1H), 2.43–2.28 (m, 1H), 1.73–1.64 (m, 2H), 1.62–1.55 (m, 2H), 1.41–1.30 (m, 2H), 1.16 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H). **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 175.1, 153.7, 135.5, 125.7, 124.6, 122.6, 121.7, 56.5, 56.4, 53.5, 34.5, 26.1, 23.7, 19.2. **HRMS (ESI)** *m/z* [M + H]⁺ calculated for C₁₄H₁₉N₂S⁺ 247.1269, found 247.1273.

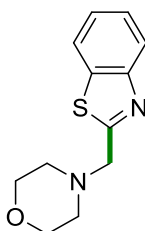
2-(4-methylpiperidinomethyl)-benzothiazole 125



Colorless oil **125** (36 mg, 81%) was obtained according to general procedure D from **91** (50 mg, 0.18 mmol, 1.0 eq.) **117** (67 mg, 0.36 mmol, 2.0 eq.). Purification: column chromatography (eluent: pentane/EtOAc 90/10).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.98–7.94 (m, 1H), 7.87–7.84 (m, 1H), 7.44 (ddd, *J* = 8.2 Hz, 7.3 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.38–7.30 (m, 1H), 3.92 (s, 2H), 2.97 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.21 (dd, *J* = 16.5 Hz, 6.4 Hz, 2H), 1.63 (dd, *J* = 12.5 Hz, 1.6 Hz, 2H), 1.42–1.21 (m, 3H), 0.94 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H). **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 154.1, 153.4, 135.6, 125.9, 124.9, 122.8, 121.8, 60.7, 54.5 (2C), 34.4 (2C), 30.5, 22.0. **HRMS (ESI)** *m/z* [M + H]⁺ calculated for C₁₄H₁₉N₂S⁺ 247.1269, found 247.1275.

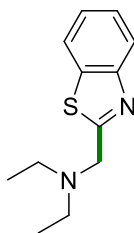
4-(benzothiazol-2-ylmethyl)morpholine 126



Colorless oil **126** (33 mg, 78%) was obtained according to general procedure D from **91** (50 mg, 0.18 mmol, 1.0 eq.) **118** (63 mg, 0.36 mmol, 2.0 eq.). Purification: column chromatography (eluent: pentane/EtOAc 90/10).

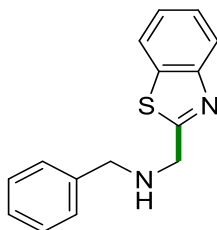
¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.97 (dt, *J* = 8.2 Hz, 0.9 Hz, 1H), 7.86 (dt, *J* = 8.0 Hz, 0.9 Hz, 1H), 7.45 (ddd, *J* = 8.3 Hz, 7.2 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.36 (ddd, *J* = 8.2 Hz, 7.2 Hz, 1.2 Hz, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.79–3.74 (m, 4H), 2.66–2.62 (m, 4H). **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 171.6, 153.3, 135.5, 126.0, 125.1, 122.9, 121.8, 67.1 (2C), 60.7, 53.9 (2C). **HRMS (ESI)** *m/z* [M + H]⁺ calculated for C₁₂H₁₅N₂OS⁺ 235.0905, found 235.0912.

N-(benzothiazol-2-ylmethyl)-*N*-ethylethanamine **127**



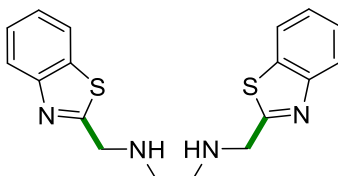
Colorless oil **127** (36 mg, 89%) was obtained according to general procedure D from **91** (50 mg, 0.18 mmol, 1.0 eq.) **119** (58 mg, 0.36 mmol, 2.0 eq.). Purification: column chromatography (eluent: pentane/Et₂O 90/10). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.94 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.86 (ddd, *J* = 7.9 Hz, 1.1 Hz, 0.5 Hz, 1H), 7.44 (ddd, *J* = 8.3 Hz, 7.2 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.34 (td, *J* = 7.7 Hz, 1.1 Hz, 1H), 4.00 (s, 2H), 2.69 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 1.11 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H). **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 175.7, 153.6, 135.5, 125.8, 124.7, 122.6, 121.8, 55.8, 47.9 (2C), 12.3 (2C). **HRMS (ESI)** *m/z* [M + H]⁺ calculated for C₁₂H₁₇N₂S⁺ 221.1112, found 221.1117.

1-(benzothiazol-2-yl)-*N*-benzylmethanamine **128**



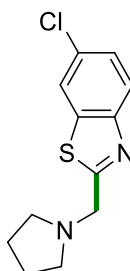
Colorless oil **128** (34 mg, 73%) was obtained according to general procedure D from **91** (50 mg, 0.18 mmol, 1.0 eq.) **1** (70 mg, 0.36 mmol, 2.0 eq.). Purification: column chromatography (eluent: CH₂Cl₂/MeOH 95/5). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.98 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.89 (dd, *J* = 8.0 Hz, 0.5 Hz, 1H), 7.47 (ddd, *J* = 8.3 Hz, 7.3 Hz, 1.2 Hz, 1H), 7.43–7.24 (m, 6H), 4.26 (s, 2H), 3.93 (s, 2H), 1.94 (s, 1H). **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 173.7, 153.6, 139.6, 135.2, 128.7 (2C), 128.4 (2C), 127.4, 126.0, 124.9, 122.8, 121.9, 53.5, 51.0. **HRMS (ESI)** *m/z* [M + H]⁺ calculated for C₁₅H₁₅N₂S⁺ 255.0956, found 255.0956.

N1,N2-bis(benzo[d]thiazol-2-ylmethyl)ethane-1,2-diamine 129



Yellowish oil **129** (37 mg, 59%) was obtained according to general procedure D from **91** (150 mg, 0.55 mmol, 3.0 eq.) **120** (42 mg, 0.18 mmol, 1.0 eq.). Purification: column chromatography (eluent: CH₂Cl₂/MeOH 95/5). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.96 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.90–7.85 (m, 2H), 7.45 (ddd, *J* = 8.3 Hz, 7.2 Hz, 1.2 Hz, 2H), 7.39–7.34 (m, 2H), 4.22 (s, 4H), 3.76 (s, 2H), 3.09 (s, 4H). **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 172.3 (2C), 153.3 (2C), 135.4 (2C), 126.1 (2C), 125.0 (2C), 123.0 (2C), 121.9 (2C), 57.5 (2C), 52.9 (2C). **HRMS (ESI)** *m/z* [M + H]⁺ calculated for C₁₈H₁₉N₄S₂⁺ 355.1051, found 355.1049.

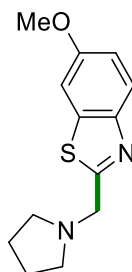
6-chloro-2-(pyrrolidin-1-ylmethyl)benzothiazole 130



Yellowish oil **130** (36 mg, 88%) was obtained according to general procedure D from **93** (50 mg, 0.161 mmol, 1.0 eq.) **114** (51 mg, 0.322 mmol, 2.0 eq.). Purification: column chromatography (eluent: pentane/EtOAc 90/10).

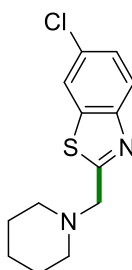
¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.86 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J* = 8.6 Hz, 2.1 Hz, 1H), 4.06 (s, 2H), 2.73–2.69 (m, 4H), 1.88–1.80 (m, 4H). **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 173.6, 151.8, 136.7, 130.8, 126.7, 123.6, 121.5, 58.0, 54.6 (2C), 23.9 (2C). **HRMS (ESI)** *m/z* [M + H]⁺ calculated for C₁₂H₁₄N₂SCl⁺ 253.0566 found 253.0572.

6-methoxy-2-(pyrrolidin-1-ylmethyl)benzo[d]thiazole 131



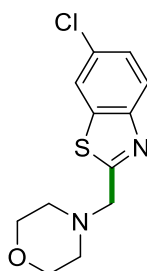
Yellowish oil **131** (29 mg, 71%) was obtained according to general procedure D from **94** (50 mg, 0.164 mmol, 1 eq.) **114** (51 mg, 0.328 mmol, 2.0 eq.). Purification: DCVC (eluent: pentane/EtOAc 90/10). **¹H NMR** (600 MHz, CDCl₃) δ 7.85 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.06 (dd, *J* = 8.9 Hz, 2.5 Hz, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.81 (s, 4H), 1.88 (s, 4H). **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 174.2, 157.7, 147.6, 137.0, 123.5, 115.5, 104.3, 57.4, 55.9, 54.3 (2C), 23.9 (2C). **HRMS (ESI)** *m/z* [M + H]⁺ calculated for C₁₃H₁₇N₂OS⁺ 249.1062, found 249.1064.

6-chloro-2-(piperidin-1-ylmethyl)benzo[d]thiazole 132



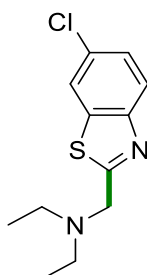
Yellowish oil **132** (54 mg, 78%) was obtained according to general procedure D from **93** (80 mg, 0.26 mmol, 1.0 eq.) **115** (88 mg, 0.52 mmol, 2.0 eq.). Purification: column chromatography (eluent: pentane/Et₂O 90/10). **¹H NMR** (600 MHz, CDCl₃) δ 7.83 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J* = 8.7 Hz, 2.1 Hz, 1H), 3.86 (s, 2H), 2.55 (s, 4H), 1.68–1.55 (m, 4H), 1.46 (d, *J* = 4.3 Hz, 2H). **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 174.4, 152.0, 136.8, 130.7, 126.5, 123.5, 121.4, 60.9, 55.0 (2C), 26.1 (2C), 24.0. **HRMS (ESI)** *m/z* [M + H]⁺ calculated for C₁₃H₁₆N₂SCl⁺ 267.0723 found 267.0732.

4-((6-chlorobenzo[d]thiazol-2-yl)methyl)morpholine **133**



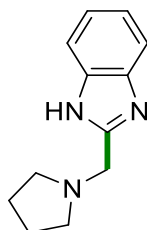
Yellowish oil **133** (54 mg, 77%) was obtained according to general procedure D from **93** (80 mg, 0.26 mmol, 1.0 eq.) **118** (89 mg, 0.52 mmol, 2.0 eq.). Purification: column chromatography (eluent: pentane/Et₂O 90/10). **¹H NMR** (600 MHz, CDCl₃) δ 7.85 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J* = 8.7 Hz, 2.1 Hz, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.77–3.72 (m, 4H), 2.68–2.60 (m, 4H). **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 172.6, 151.9, 136.7, 131.0, 126.8, 123.7, 121.4, 67.0 (2C), 60.6, 53.9 (2C). **HRMS (ESI)** *m/z* [M + H]⁺ calculated for C₁₂H₁₄N₂OSCl⁺ 269.0515 found 269.0514.

N-((6-chlorobenzo[d]thiazol-2-yl)methyl)-*N*-ethylethanamine **134**



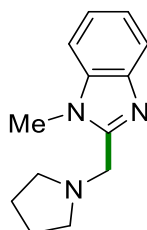
Yellowish oil **134** (37 mg, 90%) was obtained according to general procedure D from **93** (50 mg, 0.161 mmol, 1.0 eq.) **119** (52 mg, 0.322 mmol, 2.0 eq.). Purification: column chromatography (eluent: pentane/Et₂O 90/10). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.83 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.39 (dd, *J* = 8.8 Hz, 2.0 Hz, 1H), 3.97 (s, 2H), 2.69 (q, *J* = 6.8 Hz, 4H), 1.11 (t, *J* = 7.0 Hz, 6H). **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 176.8, 152.3, 136.8, 130.6, 126.6, 123.5, 121.5, 55.7, 48.0 (2C), 12.3 (2C). **HRMS (ESI)** *m/z* [M + H]⁺ calculated for C₁₂H₁₆N₂SCl⁺ 255.0723 found 255.0730.

2-(pyrrolidin-1-ylmethyl)-1H-benzo[d]imidazole 135



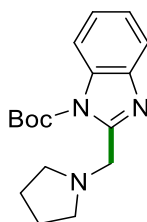
Colorless oil **135** (47 mg, 90%) was obtained according to general procedure D from **106** (50 mg, 0.26 mmol, 1.0 eq.) **114** (81 mg, 0.328 mmol, 2.0 eq.). Purification: DCVC (eluent: CH₂Cl₂/MeOH 95/5). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.91 (dd, *J* = 6.0 Hz, 3.2 Hz, 2H), 7.57 (dd, *J* = 5.8 Hz, 3.4 Hz, 2H), 4.87 (s, 2H), 3.81–3.74 (m, 1H), 3.62 (t, *J* = 6.7 Hz, 4H), 2.39 (t, *J* = 6.7 Hz, 4H). **¹³C NMR** (151 MHz, MeOD-*d*₄) δ 145.0, 137.1 (2C), 126.0 (2C), 116.2 (2C), 55.8 (2C), 50.6, 24.0 (2C).

1-methyl-2-(pyrrolidin-1-ylmethyl)-1H-benzo[d]imidazole 136



Colorless oil **136** (29 mg, 74%) was obtained according to general procedure D from **109** (35 mg, 0.18 mmol, 1.0 eq.) **114** (56 mg, 0.36 mmol, 2.0 eq.). Purification: DCVC (eluent: CH₂Cl₂/MeOH 95/5). **¹H NMR** (600 MHz, CDCl₃) δ 7.73 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.29–7.22 (m, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.60 (s, 4H), 1.82–1.75 (m, 4H). **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 152.4, 142.3, 136.4, 122.6, 121.9, 119.7, 109.2, 54.3 (2C), 52.9, 30.2, 23.8 (2C). **HRMS (ESI)** *m/z* [M + H]⁺ calculated for C₁₃H₁₈N₃⁺ 216.1501 found 216.1500.

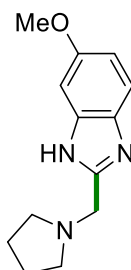
tert-butyl 2-(pyrrolidin-1-ylmethyl)-1H-benzo[d]imidazole-1-carboxylate 137



Colorless oil **137** (59 mg, 58%) was obtained according to general procedure D from **110** (100 mg, 0.34 mmol, 1.0 eq.) **114** (107 mg, 0.68 mmol, 2.0 eq.). Purification: DCVC (eluent:

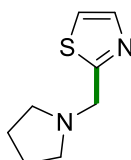
CH₂Cl₂/MeOH 99/1). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.91–7.80 (m, 1H), 7.71 (ddd, *J* = 7.4 Hz, 3.5 Hz, 2.1 Hz, 1H), 7.36–7.24 (m, 2H), 4.17 (s, 2H), 2.80–2.63 (m, 4H), 1.86–1.78 (m, 4H), 1.69 (s, 9H). **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 153.9, 149.0, 142.3, 133.1, 124.5, 124.1, 120.1, 114.7, 85.5, 55.3, 54.6 (2C), 28.2 (3C), 23.7 (2C). **HRMS (ESI)** *m/z* [M + H - Boc]⁺ calculated for C₁₂H₁₆N₃⁺ 202.1320 found 202.1325.

6-methoxy-2-(pyrrolidin-1-ylmethyl)-1H-benzo[d]imidazole 138



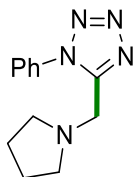
Colorless oil **138** (31 mg, 60%) was obtained according to general procedure D from **107** (50 mg, 0.22 mmol, 1.0 eq.), **114** (68 mg, 0.44 mmol, 2.0 eq.). Purification: DCVC (eluent: CH₂Cl₂/MeOH 94/6). **¹H NMR** (600 MHz, CDCl₃) δ 7.51 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.92 (dd, *J* = 8.8 Hz, 2.4 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.29–3.19 (m, 4H), 2.19–2.04 (m, 4H). **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 157.3, 144.1, 122.4, 117.7, 113.7, 112.5, 97.1, 55.9, 53.5 (2C), 52.4, 23.6 (2C). **HRMS (ESI)** *m/z* [M + H]⁺ calculated for C₁₃H₁₈N₃O⁺ 202.1320 found 202.1325.

2-(pyrrolidin-1-ylmethyl)thiazole 139



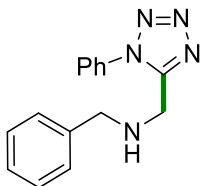
Colorless oil **139** (25 mg, 91%) was obtained according to general procedure D from **96** (36 mg, 0.16 mmol, 1.0 eq.) **114** (49 mg, 0.32 mmol, 2.0 eq.). Purification: DCVC (eluent: CH₂Cl₂/MeOH 98/2). **¹H NMR** (600 MHz, CDCl₃) δ 7.71 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 4.04 (s, 2H), 2.78–2.66 (m, 4H), 1.90–1.79 (m, 4H). **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 169.8, 142.3, 119.7, 57.0, 54.2 (2C), 23.8 (2C). **HRMS (ESI)** *m/z* [M + H]⁺ calculated for C₈H₁₃N₂S⁺ 169.0799 found 169.0806.

1-phenyl-5-(pyrrolidin-1-ylmethyl)-1H-tetrazole 140



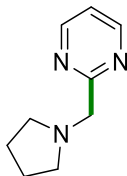
Colorless oil **140** (30 mg, 81%) was obtained according to general procedure D from **105** (46 mg, 0.16 mmol, 1.0 eq.) **114** (49 mg, 0.32 mmol, 2.0 eq.). Purification: DCVC (eluent: Pentane/EtOAc 80/20). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.75–7.69 (m, 2H), 7.60–7.49 (m, 3H), 3.87 (s, 2H), 2.64–2.54 (m, 4H), 1.82–1.72 (m, 4H). **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 152.6, 134.3, 130.3 (2C), 129.8 (2C), 124.6, 53.9 (2C), 47.5, 23.8 (2C). **HRMS (ESI)** m/z [M + H]⁺ calculated for C₁₂H₁₆N₅⁺ 230.1406 found 230.1395.

N-benzyl-1-(1-phenyl-1H-tetrazol-5-yl)methanamine 141



Colorless oil **141** (29 mg, 69%) was obtained according to general procedure D from **105** (46 mg, 0.16 mmol, 1.0 eq.) **1** (62 mg, 0.32 mmol, 2.0 eq.). Purification: DCVC (eluent: Heptane/THF 60/40). **¹H NMR** (600 MHz, CDCl₃) δ 7.62–7.57 (m, 2H), 7.57–7.47 (m, 3H), 7.37–7.28 (m, 2H), 7.28–7.19 (m, 3H), 4.05 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 2.04 (s, 1H). **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 153.5, 138.8, 134.0, 130.4, 129.9 (2C), 128.7 (2C), 128.4 (2C), 127.5, 124.5 (2C), 53.3, 41.3. **HRMS (ESI)** m/z [M + H]⁺ calculated for C₁₅H₁₆N₅⁺ 266.1406 found 266.1410.

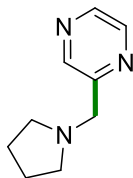
2-(pyrrolidin-1-ylmethyl)pyrimidine 142



Colorless oil **142** (25 mg, 48%) was obtained according to general procedure D from **102** (50 mg, 0.32 mmol, 1.0 eq.) **114** (100 mg, 0.64 mmol, 2.0 eq.). Purification: DCVC (eluent: CH₂Cl₂/MeOH 90/10). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 8.72 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 7.17 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H), 3.93 (s, 2H), 2.72–2.60 (m, 4H), 1.88–1.77 (m, 4H). **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ

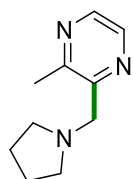
168.8, 157.6 (2C), 119.5, 63.2, 54.8 (2C), 23.9 (2C). **HRMS (ESI)** m/z $[M + H]^+$ calculated for $C_9H_{14}N_3^+$ 164.1188, found 164.1187.

2-(pyrrolidin-1-ylmethyl)pyrazine 143



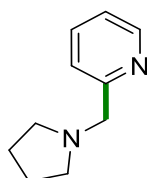
Colorless oil **143** (25 mg, 60%) was obtained according to general procedure D from **103** (40 mg, 0.25 mmol, 1.0 eq.) **114** (79 mg, 0.51 mmol, 2.0 eq.). Purification: DCVC (eluent: $CH_2Cl_2/MeOH$ 90/10). **^1H NMR** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.59 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 9.52 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 3.93 (s, 2H), 2.72–2.65 (m, 4H), 1.91–1.80 (m, 4H). **^{13}C NMR** (151 MHz, $CDCl_3$) δ 149.7, 143.9, 143.6, 142.6, 59.6, 54.5 (2C), 23.8 (2C). **HRMS (ESI)** m/z $[M + H]^+$ calculated for $C_9H_{14}N_3^+$ 164.1188 found 164.1183.

2-methyl-3-(pyrrolidin-1-ylmethyl)pyrazine 144



Colorless oil **144** (38 mg, 74%) was obtained according to general procedure D from **104** (50 mg, 0.29 mmol, 1.0 eq.) **114** (91 mg, 0.58 mmol, 2.0 eq.). Purification: DCVC (eluent: $CH_2Cl_2/MeOH$ 90/10). **^1H NMR** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.49 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.43 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.41–3.33 (m, 4H), 2.69 (s, 3H), 2.13 (s, 4H). **^{13}C NMR** (151 MHz, $CDCl_3$) δ 153.6, 144.2, 142.2, 141.5, 55.5, 54.2 (2C), 23.8 (2C), 21.9. **HRMS (ESI)** m/z $[M + H]^+$ calculated for $C_{10}H_{16}N_3^+$ 178.1344 found 178.1347.

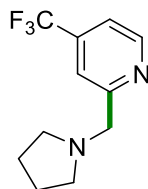
2-(pyrrolidin-1-ylmethyl)pyridine 145



Colorless oil **145** (30 mg, 81%) was obtained according to general procedure D from **98** (50 mg, 0.23 mmol, 1.0 eq.) **144** (72 mg, 0.46 mmol, 2.0 eq.). Purification: DCVC (eluent: $CH_2Cl_2/MeOH$ 90/10). **^1H NMR** (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.54 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 7.63 (td, $J = 7.6$ Hz, 1.8 Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.17–7.11 (m, 1H), 3.76 (s, 2H), 2.63–2.51 (m, 4H),

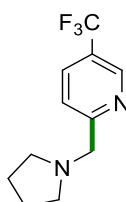
1.83–1.77 (m, 4H). ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 159.6, 149.3, 136.5, 123.0, 122.0, 62.5, 54.5 (2C), 23.7 (2C).

2-(pyrrolidin-1-ylmethyl)-4-(trifluoromethyl)pyridine **146**



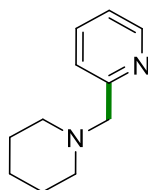
Colorless oil **146** (56 mg, 69%) was obtained according to general procedure D from **99** (100 mg, 0.35 mmol, 1.0 eq.) **114** (110 mg, 0.70 mmol, 2.0 eq.). Purification: DCVC (eluent: CH₂Cl₂/MeOH 90/10). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.76 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.25 (dd, *J* = 7.9 Hz, 4.8 Hz, 1H), 3.90 (s, 2H), 2.65–2.52 (m, 4H), 1.85–1.71 (m, 4H). ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 160.3, 149.9, 138.4 (q, *J* = 33.7 Hz), 122.7 (q, *J* = 273.3 Hz), 118.4, 117.4, 61.2, 53.9 (2C), 23.3 (2C). ¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ -59.91. HRMS (ESI) *m/z* [M + H]⁺ calculated for C₁₁H₁₄N₂F₃⁺ 231.1109 found 231.1116

2-(pyrrolidin-1-ylmethyl)-5-(trifluoromethyl)pyridine **147**



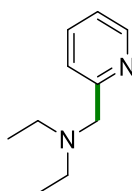
Colorless oil **147** (45 mg, 70%) was obtained according to general procedure D from **100** (80 mg, 0.28 mmol, 1.0 eq.) **114** (85 mg, 0.56 mmol, 2.0 eq.). Purification: DCVC (eluent: CH₂Cl₂/MeOH 95/5). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.72 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.37 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.86 (s, 2H), 2.67–2.51 (m, 4H), 1.93–1.75 (m, 4H). ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ 157.4, 152.1, 134.0 (q, *J* = 5.5 Hz), 124.6 (q, *J* = 31.9 Hz), 124.1, 123.8 (q, *J* = 273.3 Hz), 58.3, 54.4 (2C), 23.5 (2C). ¹⁹F NMR (565 MHz, CDCl₃) δ -59.93. HRMS (ESI) *m/z* [M + H]⁺ calculated for C₁₁H₁₄N₂F₃⁺ 231.1109 found 231.1113

2-(piperidin-1-ylmethyl)pyridine **148**



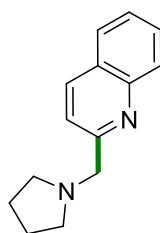
Colorless oil **148** (30 mg, 74%) was obtained according to general procedure D from **98** (50 mg, 0.23 mmol, 1.0 eq.) **115** (79 mg, 0.46 mmol, 2.0 eq.). Purification: DCVC (eluent: CH₂Cl₂/MeOH 90/10). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 8.62–8.51 (m, 1H), 7.75–7.67 (m, 2H), 7.23 (ddd, *J* = 6.6 Hz, 4.9 Hz, 2.1 Hz, 1H), 3.95 (s, 2H), 2.91–2.69 (m, 4H), 1.87–1.75 (m, 4H), 1.64–1.42 (m, 2H). **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 152.4, 149.6, 137.4, 126.0, 123.8, 62.8, 53.7 (2C), 23.8 (2C), 22.7. **HRMS (ESI)** *m/z* [M + H]⁺ calculated for C₁₁H₁₇N₂⁺ 177.1392 found 177.1396.

N-ethyl-*N*-(pyridin-2-ylmethyl)ethanamine **149**



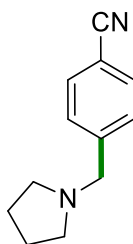
Colorless oil **149** (27 mg, 72%) was obtained according to general procedure D from **98** (50 mg, 0.23 mmol, 1.0 eq.) **119** (73 mg, 0.46 mmol, 2.0 eq.). Purification: DCVC (eluent: CH₂Cl₂/MeOH 90/10). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 8.42–8.31 (m, 1H), 7.53 (td, *J* = 7.7 Hz, 1.8 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.09 (ddd, *J* = 7.6 Hz, 4.9 Hz, 0.9 Hz, 1H), 4.09 (s, 2H), 2.96 (q, *J* = 7.2 Hz, 4H), 1.13 (t, *J* = 7.3 Hz, 6H). **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 150.5, 149.9, 137.7, 125.8, 124.3, 55.4, 47.0 (2C), 9.1 (2C).

2-(pyrrolidin-1-ylmethyl)quinoline **150**



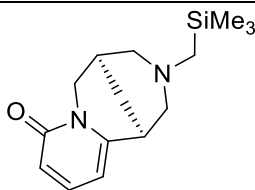
Colorless oil **150** (66 mg, 21%) was obtained according to general procedure D from **101** (400 mg, 1.49 mmol, 1.0 eq.) **114** (455 mg, 2.98 mmol, 2.0 eq.). Purification: DCVC (eluent: CH₂Cl₂/MeOH 95/5). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (dd, *J* = 12.4 Hz, 8.5 Hz, 2H), 7.77 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.73–7.63 (m, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.48 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.95 (s, 2H), 2.80–2.63 (m, 4H), 2.01–1.59 (m, 4H). **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 160.4, 147.8, 136.4, 129.4, 129.2, 127.6, 127.4, 126.1, 121.2, 63.1, 54.5 (2C), 23.7 (2C).

4-(pyrrolidin-1-ylmethyl)benzonitrile **151**



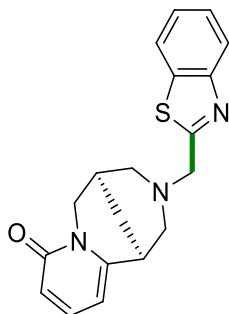
Colorless oil **151** (48 mg, 89%) was obtained according to general procedure D from **111** (70 mg, 0.29 mmol, 1.0 eq.) **114** (91 mg, 0.58 mmol, 2.0 eq.). Purification: DCVC (eluent: CH₂Cl₂/MeOH 90/10). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.60 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.47 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.65 (s, 2H), 2.59–2.35 (m, 4H), 1.91–1.73 (m, 4H). **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 145.4, 132.2 (2C), 129.4 (2C), 119.2, 110.8, 60.4, 54.4, 23.7.

(1*S*,5*S*)-3-((trimethylsilyl)methyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8*H*-1,5-methanopyrido[1,2-*a*][1,5]diazocin-8-one **152**



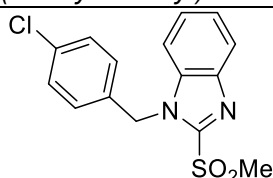
Chloromethyltrimethylsilane (293 μL, 2.1 mmol, 2.0 eq.) was added to a suspension of cytosine (200 mg 1.05 mmol) and potassium carbonate (726 mg, 5.26 mmol, 5.0 eq.) in acetonitrile (6 mL). The mixture was heated to 90 °C over 16 h then concentrated. Et₂O was added and the organic layer was washed with HCl 1M, dried on MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Compound **152** (100 mg, 34%) was obtained without purification step. **¹H NMR** (600 MHz, CDCl₃) δ 7.20 (dd, *J* = 9.1 Hz, 6.8 Hz, 1H), 6.35 (dd, *J* = 9.0 Hz, 1.4 Hz, 1H), 5.91 (dd, *J* = 6.9 Hz, 1.5 Hz, 1H), 4.01 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 3.77 (dd, *J* = 15.3 Hz, 6.7 Hz, 1H), 2.84 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 2.81–2.70 (m, 2H), 2.32–2.29 (m, 1H), 2.21 (dd, *J* = 20.0 Hz, 10.9 Hz, 2H), 1.86–1.59 (m, 4H), -0.22 (s, 9H). **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 163.6, 151.7, 138.5, 116.4, 104.4, 64.3, 63.7, 50.1, 49.8, 35.9, 28.5, 25.4, -1.7 (3C). **HRMS (ESI)** *m/z* [M + H]⁺ calculated for C₁₅H₂₅N₂OSi⁺ 277.1736, found 277.1732.

(1*S*,5*R*)-3-(benzo[d]thiazol-2-ylmethyl)-1,2,3,4,5,6-hexahydro-8*H*-1,5-methanopyrido[1,2-*a*][1,5]diazocin-8-one **153**



Yellowish solid **153** (98 mg, 81%) was obtained according to general procedure D from **91** (100 mg, 0.36 mmol, 1.0 eq.) **152** (101 mg, 0.72 mmol, 2.0 eq.). Purification: column chromatography (eluent: CH₂Cl₂/MeOH 95/5). **¹H NMR** (600 MHz, CDCl₃) δ 7.87 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.42–7.36 (m, 1H), 7.29 (dd, *J* = 8.9 Hz, 7.1 Hz, 2H), 6.57 (dd, *J* = 9.0 Hz, 1.2 Hz, 1H), 5.97 (dd, *J* = 6.8 Hz, 1.1 Hz, 1H), 4.24 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 3.92 (dd, *J* = 15.4 Hz, 6.6 Hz, 1H), 3.89–3.82 (m, 2H), 3.09 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 3.03–2.95 (m, 2H), 2.62 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H), 2.48 (s, 1H), 1.95 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 1.83 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H). **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 173.1, 163.9, 153.3, 150.8, 138.8, 135.4, 125.8, 124.8, 122.6, 122.0, 117.0, 105.3, 60.6, 60.4, 59.8, 49.8, 35.5, 28.2, 25.7. **HRMS (ESI)** *m/z* [M + H]⁺ calculated for C₁₉H₂₀N₃OS⁺ 338.1327, found 338.1333.

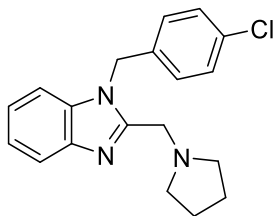
1-(4-chlorobenzyl)-2-(methylsulfonyl)-1*H*-benzo[d]imidazole **154**



To a 0 °C cooled solution of 2-(methylsulfonyl)-1*H*-benzimidazole **106** (200 mg, 1.02 mmol) in DMF (3 mL) was added NaH (60% dispersion in mineral oil; 29 mg, 1.22 mol, 1.20 eq.) in several portions. After 1 h, 1-chloro-4-(chloromethyl)benzene (197 mg, 1.22 mmol, 1.20 eq.) was added. The cooling bath was removed and stirring was continued for 18 h. The mixture was cooled again to 0° C, H₂O (5 mL) and MeOH (5 mL) was added, and the aqueous layer was extracted with EtOAc. Organic layer was washed with brine then dried on MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Product **154** (240 mg, 74%) was obtained after purification by column chromatography on silica gel (eluent: pentane/Et₂O 80/20). **¹H NMR** (600 MHz, CDCl₃) δ 7.87–7.82 (m, 1H), 7.40–7.34 (m, 2H), 7.32–7.28 (m, 1H), 7.28–7.24 (m, 2H), 7.21–7.15 (m, 2H), 5.73 (s, 2H), 3.47 (s, 3H). **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 148.4, 141.0, 135.5, 134.4, 133.7,

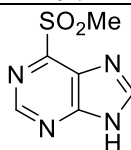
129.3 (2C), 128.6 (2C), 126.3, 124.4, 121.9, 111.4, 48.4, 42.8. **HRMS (ESI)** m/z $[M + H]^+$ calculated for $C_{15}H_{14}N_2O_2SCl^+$ 321.0465, found 321.0468.

1-(4-chlorobenzyl)-2-(pyrrolidin-1-ylmethyl)-1H-benzo[d]imidazole (Clemizol) 155



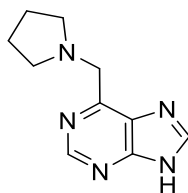
Colorless oil **155** (46 mg, 88%) was obtained according to general procedure D from **154** (50 mg, 0.16 mmol, 1.0 eq.) **114** (49 mg, 0.32 mmol, 2.0 eq.). Purification: DCVC (eluent: $CH_2Cl_2/MeOH$ 99/1). **^1H NMR** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.84–7.77 (m, 1H), 7.33–7.21 (m, 5H), 7.07 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.58 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 2.59 (s, 4H), 1.77 (dt, J = 6.4 Hz, 3.1 Hz, 4H). **^{13}C NMR** (151 MHz, $CDCl_3$) δ 152.4, 142.5, 135.9, 135.4, 133.6, 129.1 (2C), 128.1 (2C), 123.0, 122.3, 120.0, 109.7, 54.3 (2C), 53.2, 46.8, 23.8 (2C).

6-(methylsulfonyl)-9H-purine 156



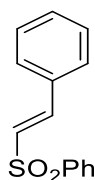
6-mercaptopurine (500 mg, 3.29 mmol) was introduced in a flask containing diisopropylethylamine (1.1 mL, 6.6 mmol) in acetone (10 mL). The mixture was then treated with methyl iodide (221 μ L, 3.60 mmol, 1.09 eq.), and the resulting reaction mixture was sonicated for 30 min at room temperature. Then water was added and the aqueous layer was extracted with EtOAc. After drying on $MgSO_4$, organic layer was concentrated. The solid obtained was introduced into a suspension of ammonium molybdate tetrahydrate (705 mg, 0.2 eq. 0.66 mmol) and 30% H_2O_2 (0.5 mL, 3 eq. 9.87 mmol) in EtOH (10 mL). Then, the mixture was stirred for 24 h at room temperature. 10% (v/v) solution of H_2SO_4 in water was then added to the solution. The mixture was extracted with ethyl acetate. Organic layer was washed with $Na_2S_2O_3$ saturated aqueous solution then brine and dried over $MgSO_4$. After filtration, the organic solvent was removed *in vacuo* to afford compound **156** (110 mg, 17%). **^1H NMR** (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 13.96 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 3.53 (s, 3H).

6-(pyrrolidin-1-ylmethyl)-9H-purine **157**



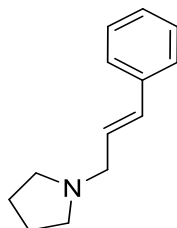
Colorless oil **157** (25 mg, 69%) was obtained according to general procedure D from **156** (35 mg, 0.18 mmol, 1.0 eq.) **114** (57 mg, 0.36 mmol, 2.0 eq.). Purification: DCVC (eluent: CH₂Cl₂/MeOH 90/10). **¹H NMR** (600 MHz, MeOD-d₄) δ 8.99 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 5.00 (s, 2H), 3.58 (s, 4H), 2.34–1.99 (m, 4H). **¹³C NMR** (151 MHz, MeOD-d₄) δ 154.8, 153.4, 150.5, 147.0, 145.8, 130.9, 56.5 (2C), 56.4, 24.3 (2C). **HRMS (ESI)** m/z [M + H]⁺ calculated for C₁₀H₁₄N₅⁺ 204.1249 found 204.1252.

(*E*)-(2-(phenylsulfonyl)vinyl)benzene **158**



A 50 mL flask equipped with a magnetic stirring bar was charged with Iodine (1.50 eq., 380 mg), styrene (104 mg, 1.00 mmol), sodium phenylsulfinate (1.50 eq., 246 mg, 1.50 mmol) and H₂O (4 mL). The mixture was then stirred at room temperature for 2 h under air atmosphere, and then a saturated aqueous Na₂S₂O₃ solution (5 mL) was added. Solution was extracted twice with EtOAc. Combined organic layers were concentrated and the crude was purified by column chromatography (eluent: pentane/EtOAc 80/20) to provide **159** (207 mg, 87%).

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 7.96 (dd, *J* = 8.4 Hz, 1.2 Hz, 2H), 7.69 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 7.64–7.59 (m, 1H), 7.58–7.51 (m, 2H), 7.48 (dd, *J* = 7.8 Hz, 1.6 Hz, 2H), 7.43–7.35 (m, 3H), 6.87 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H). **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 142.6, 140.8, 133.5, 132.5, 131.4, 129.5 (2C), 129.2 (2C), 128.7 (2C), 127.8 (2C), 127.4.



A CH₃CN (3 mL) solution of **114** (124 mg, 2.0 eq.) was added during 1 h with syringe pump to a 12W green LED irradiated CH₃CN:MeOH (1:1, 3 mL) solution of sulfone (100 mg, 0.41 mmol) and eosin Y disodium salt (10 mg, 0.02 mmol, 4 mol%). After 3 additional h of irradiation, the solvent was removed under reduced pressure. Desired compound **159** (54 mg, 70%) was obtained after column chromatography (eluent: CH₂Cl₂/MeOH 90/10). **¹H NMR** (600 MHz, CDCl₃) δ 7.37 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.34–7.27 (m, 2H), 7.24–7.14 (m, 1H), 6.53 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 6.34 (dt, *J* = 15.8 Hz, 6.7 Hz, 1H), 3.27 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.58 (s, 4H), 1.81 (dt, *J* = 6.7 Hz, 3.4 Hz, 4H). **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 137.3, 132.1, 128.7 (2C), 127.8, 127.5, 126.5 (2C), 58.5, 54.2 (2C), 23.6 (2C).

Références bibliographiques

- [1] J.-P. Bégué, D. Bonnet-Delpon, *Chimie Bioorganique et Médicinale Du Fluor*, EDP Sciences, **2020**.
- [2] D. O'Hagan, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 308–319.
- [3] E. P. Gillis, K. J. Eastman, M. D. Hill, D. J. Donnelly, N. A. Meanwell, *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 8315–8359.
- [4] C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, P. J. Feeney, *Advanced Drug Delivery Reviews* **2001**, *24*.
- [5] D. Bonnet-Delpon, *Annales Pharmaceutiques Françaises* **2008**, *66*, 56–59.
- [6] M. Morgenthaler, E. Schweizer, A. Hoffmann-Röder, F. Benini, R. E. Martin, G. Jaeschke, B. Wagner, H. Fischer, S. Bendels, D. Zimmerli, J. Schneider, F. Diederich, M. Kansy, K. Müller, *ChemMedChem* **2007**, *2*, 1100–1115.
- [7] E. Pfund, T. Lequeux, *Synthesis* **2017**, *49*, 3848–3862.
- [8] F. Grellepois, F. Chorki, M. Ourévitch, S. Charneau, P. Grellier, K. A. McIntosh, W. N. Charman, B. Pradines, B. Crousse, D. Bonnet-Delpon, J.-P. Bégué, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 1423–1433.
- [9] M. Bassetto, M. Slusarczyk, *Pharmaceutical Patent Analyst* **2018**, *7*, 277–299.
- [10] M. Tanaka, E. Yamazaki, M. Chiba, K. Yoshihara, T. Akasaka, M. Takemura, K. Sato, *Antimicrob Agents Chemother* **2002**, *46*, 904–908.
- [11] V. S. Yarmolchuk, V. L. Mykhalchuk, P. K. Mykhailiuk, *Tetrahedron* **2014**, *70*, 3011–3017.
- [12] F. Meyer, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 3077–3094.
- [13] F. A. Luzzio, in *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Elsevier, **2020**, pp. 1–84.
- [14] X.-L. Qiu, F.-L. Qing, *Synthesis* **2004**, 334–340.
- [15] X. Yue, X.-L. Qiu, F.-L. Qing, *Journal of Fluorine Chemistry* **2008**, *9*.
- [16] X. L. Qiup, F. L. Qing, *Bioorganic and Medicinal Chemistry* **2005**, *13*, 277–283.
- [17] Y. Q. Li, M. Lu, C. X. Lu, S. J. Zhu, Q. F. Liu, *Chinese Chemical Letters* **2007**, *18*, 1313–1315.
- [18] S. Martínez-Montero, S. Fernández, Y. S. Sanghvi, E. A. Theodorakis, M. A. Detorio, T. R. McBrayer, T. Whitaker, R. F. Schinazi, V. Gotor, M. Ferrero, *Bioorganic and Medicinal Chemistry* **2012**, *20*, 6885–6893.
- [19] B. A. Chalyk, A. A. Isakov, M. V. Butko, K. V. Hrebenuik, O. V. Savych, O. V. Kucher, K. S. Gavrilenko, T. V. Druzhenko, V. S. Yarmolchuk, S. Zozulya, P. K. Mykhailiuk, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *2017*, 4530–4542.
- [20] K. Fjelbye, M. Marigo, R. Clausen, K. Juhl, *Synlett* **2016**, *28*, 425–428.
- [21] H. D. Roth, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 1193–1207.
- [22] M. H. Shaw, J. Twilton, D. W. C. MacMillan, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 6898–6926.
- [23] C. K. Prier, D. A. Rankic, D. W. C. MacMillan, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5322–5363.
- [24] N. A. Romero, D. A. Nicewicz, *Chemical Reviews* **2016**, *116*, 10075–10166.
- [25] D. Hernández, A. Boto, *European Journal of Organic Chemistry* **2014**, *2014*, 2201–2220.
- [26] M. Yokoyama, *Synthesis* **1999**, *1999*, 1541–1554.
- [27] E. Mas Claret, B. Al Yahyaie, S. Chu, R. M. Elliott, M. Imperato, A. Lopez, L. B. Meira, B. J. Howlin, D. K. Whelligan, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2020**, *28*, 115507.

- [28] G. Ceulemans, A. Van Aerschot, B. Wroblowski, J. Rozenski, C. Hendrix, P. Herdewijn, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 1997–2010.
- [29] G. Martelli, A. Monsignori, M. Orena, S. Rinaldi, *Monatsh Chem* **2014**, *145*, 1357–1364.
- [30] L. Poštová Slavětínská, D. Rejman, R. Pohl, *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 1967–1980.
- [31] W. S. Eng, D. Rejman, R. Pohl, N. P. West, K. Woods, L. M. J. Naesens, D. T. Keough, L. W. Guddat, *European Journal of Medicinal Chemistry* **2018**, *159*, 10–22.
- [32] R. Pohl, L. Poštová Slavětínská, W. S. Eng, D. T. Keough, L. W. Guddat, D. Rejman, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 4693–4705.
- [33] V. L. Schramm, *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 11194–11258.
- [34] M. Berg, L. Kohl, P. Van der Veken, J. Joossens, M. I. Al-Salabi, V. Castagna, F. Giannese, P. Cos, W. Versées, J. Steyaert, P. Grellier, A. Haemers, M. Degano, L. Maes, H. P. de Koning, K. Augustyns, *Antimicrob Agents Chemother* **2010**, *54*, 1900–1908.
- [35] G. B. Evans, S. A. Cameron, A. Luxenburger, R. Guan, J. Suarez, K. Thomas, V. L. Schramm, P. C. Tyler, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2015**, *23*, 5326–5333.
- [36] R. G. Ducati, H. A. Namanja-Magliano, R. K. Harijan, J. E. Fajardo, A. Fiser, J. P. Daily, V. L. Schramm, *Proc Natl Acad Sci USA* **2018**, *115*, 2114–2119.
- [37] A. S. Murkin, K. Clinch, J. M. Mason, P. C. Tyler, V. L. Schramm, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2008**, *18*, 5900–5903.
- [38] S. Decherchi, A. Berteotti, G. Bottegoni, W. Rocchia, A. Cavalli, *Nat Commun* **2015**, *6*, 6155.
- [39] G. B. Evans, R. H. Furneaux, G. J. Gainsford, V. L. Schramm, P. C. Tyler, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3053–3062.
- [40] G. B. Evans, R. H. Furneaux, A. Lewandowicz, V. L. Schramm, P. C. Tyler, *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 3412–3423.
- [41] J. M. Mason, A. S. Murkin, L. Li, V. L. Schramm, G. J. Gainsford, B. W. Skelton, *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 5880–5884.
- [42] B. R. Babu, L. Keinicke, M. Petersen, C. Nielsen, J. Wengel, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 3514–3526.
- [43] T. H. M. Jonckers, K. Vandyck, L. Vandekerckhove, L. Hu, A. Tahri, S. Van Hoof, T.-I. Lin, L. Vijgen, J. M. Berke, S. Lachau-Durand, B. Stoops, L. Leclercq, G. Fanning, B. Samuelsson, M. Nilsson, Å. Rosenquist, K. Simmen, P. Raboisson, *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 1836–1844.
- [44] J. Du, B.-K. Chun, R. T. Mosley, S. Bansal, H. Bao, C. Espiritu, A. M. Lam, E. Murakami, C. Niu, H. M. Micolochick Steuer, P. A. Furman, M. J. Sofia, *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 1826–1835.
- [45] E. Pfund, T. Lequeux, D. Gueyrard, *Synthesis* **2015**, *47*, 1534–1546.
- [46] R. Huisgen, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1963**, *2*, 565–598.
- [47] I. Arrastia, A. Arrieta, F. P. Cossío, *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *2018*, 5889–5904.
- [48] B. M. Fox, R. Natero, K. Richard, R. Connors, P. M. Roveto, H. Beckmann, K. Haller, J. Golde, S.-H. Xiao, F. Kayser, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2011**, *21*, 2460–2467.
- [49] I. Coldham, R. Hufton, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2765–2810.

- [50] A. Padwa, Y.-Y. Chen, U. Chiacchio, W. Dent, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3529–3535.
- [51] Y. Terao, H. Kotaki, N. Imai, K. Achiwa, *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 2762–2766.
- [52] V. I. Savych, V. L. Mykhalchuk, P. V. Melnychuk, A. O. Isakov, T. Savchuk, V. M. Timoshenko, S. A. Siry, S. O. Pavlenko, D. V. Kovalenko, O. V. Hryshchuk, V. A. Reznik, B. A. Chalyk, V. S. Yarmolchuk, E. B. Rusanov, P. K. Mykhailiuk, *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 13289–13309.
- [53] A. Padwa, W. Dent, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 235–244.
- [54] P. Srihari, S. Yaragorla, D. Basu, S. Chandrasekhar, *Synthesis* **2006**, *2006*, 2646–2648.
- [55] C. Y. Ung, U. K. Dong, J. C. Kim, G. L. Jong, P. S. Mariano, J. L. Yean, H. L. Ammon, *Tetrahedron Letters* **1993**, *34*, 5859–5862.
- [56] Y. Takahashi, T. Miyashi, U. C. Yoon, S. W. Oh, M. Mancheno, Z. Su, D. F. Falvey, P. S. Mariano, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3926–3932.
- [57] S. H. Lim, J. Oh, K. Nahm, S. Noh, J. H. Shim, C. Kim, E. Kim, D. W. Cho, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 1407–1420.
- [58] M. Rueping, D. Leonori, T. Poisson, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 9615.
- [59] C. Vila, J. Lau, M. Rueping, *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 1233–1238.
- [60] G. Tran, R. Meier, L. Harris, D. L. Browne, S. V. Ley, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 11071–11078.
- [61] J.-P. Bégué, D. Bonnet-Delpon, T. Lequeux, *Tetrahedron Letters* **1993**, *34*, 3279–3282.
- [62] D. Bonnet-Delpon, J.-P. Bégué, T. Lequeux, M. Ourevitch, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 59–70.
- [63] Y. N. Markitanov, V. M. Timoshenko, Y. G. Shermolovich, V. L. Mykhalchuk, I. A. Grafova, A. V. Grafov, *Chem Heterocycl Comp* **2016**, *52*, 503–506.
- [64] Q.-H. Li, Z.-Y. Xue, H.-Y. Tao, C.-J. Wang, *Tetrahedron Letters* **2012**, *53*, 3650–3653.
- [65] D. Meyer, M. El Qacemi, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 3479–3484.
- [66] V. S. Yarmolchuk, O. V. Shishkin, V. S. Starova, O. A. Zaporozhets, O. Kravchuk, S. Zozulya, I. V. Komarov, P. K. Mykhailiuk, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 3086–3093.
- [67] H. Fukui, T. Shibata, T. Naito, J. Nakano, T. Maejima, H. Senda, W. Iwatani, Y. Tatsumi, M. Suda, T. Arika, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **1998**, *8*, 2833–2838.
- [68] S. Bigotti, L. Malpezzi, M. Molteni, A. Mele, W. Panzeri, M. Zanda, *Tetrahedron Letters* **2009**, *50*, 2540–2542.
- [69] Sb. F. Bonini, F. Boschi, M. C. Franchini, M. Fochi, F. Fini, A. Mazzanti, A. Ricci, *New York* **2006**, *4*.
- [70] V. S. Yarmolchuk, P. K. Mykhailiuk, I. V. Komarov, *Tetrahedron Letters* **2011**, *52*, 1300–1302.
- [71] I. McAlpine, M. Tran-Dubé, F. Wang, S. Scales, J. Matthews, M. R. Collins, S. K. Nair, M. Nguyen, J. Bian, L. M. Alsina, J. Sun, J. Zhong, J. S. Warmus, B. T. O'Neill, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 7266–7274.
- [72] G. Pandey, G. Lakshmaiah, G. Kumaraswamy, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 1313.
- [73] G. Pandey, G. Lakshmaiah, *Tetrahedron Letters* **1993**, *34*, 4861–4864.

- [74] W. Xu, Y. T. Jeon, E. Hasegawa, U. C. Yoon, P. S. Mariano, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 406–408.
- [75] T. Honda, M. Mori, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 1196–1197.
- [76] Z. Wang, C. Zhu, *Chem Catalysis* **2021**, *1*, 250–252.
- [77] T. Thierry, C. Lebargy, E. Pfund, T. Lequeux, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 5877–5885.
- [78] G. Wuitschik, M. Rogers-Evans, A. Buckl, M. Bernasconi, M. Märki, T. Godel, H. Fischer, B. Wagner, I. Parrilla, F. Schuler, J. Schneider, A. Alker, W. B. Schweizer, K. Müller, E. M. Carreira, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4512–4515.
- [79] J. A. Burkhard, G. Wuitschik, M. Rogers-Evans, K. Müller, E. M. Carreira, *Angewandte Chemie International Edition* **2010**, *49*, 9052–9067.
- [80] A. Rinaldo-Matthis, A. S. Murkin, U. A. Ramagopal, K. Clinch, S. P. H. Mee, G. B. Evans, P. C. Tyler, R. H. Furneaux, S. C. Almo, V. L. Schramm, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 842–844.
- [81] M. Shevchuk, Q. Wang, R. Pajkert, J. Xu, H. Mei, G. Röschenthaler, J. Han, *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363*, 2912–2968.
- [82] J. Bouton, K. Van Hecke, S. Van Calenbergh, *Tetrahedron* **2017**, *73*, 4307–4316.
- [83] E. M. Carreira, T. C. Fessard, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 8257–8322.
- [84] A. Sandvoß, J. M. Wiest, *Chem. Eur. J.* **2021**, *27*, 5871–5879.
- [85] J. S. Yadav, V. K. Singh, P. Srihari, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 836–839.
- [86] J. C. Mullis, W. P. Weber, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2873–2875.
- [87] S. A. Carr, W. P. Weber, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2782–2785.
- [88] M. Yamaguchi, Y. Nobayashi, I. Hirao, *Tetrahedron Letters* **1983**, *24*, 5121–5122.
- [89] M. Mizuno, M. Kanai, A. Iida, K. Tomioka, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 10699–10708.
- [90] M. Mizuno, M. Kanai, A. Iida, K. Tomioka, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 2483–2484.
- [91] F. Bertolini, S. Crotti, V. D. Bussolo, F. Macchia, M. Pineschi, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8998–9007.
- [92] Z. Wang, Z. Chen, J. Sun, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 6685–6688.
- [93] W. Yang, Z. Wang, J. Sun, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 6954–6958.
- [94] H. Yanai, T. Taguchi, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011*, 5939–5954.
- [95] M.-H. Choi, H.-D. Kim, *Arch. Pharm. Res.* **1997**, *20*, 501–506.
- [96] G. Landelle, M. Bergeron, M.-O. Turcotte-Savard, J.-F. Paquin, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 2867.
- [97] A. Prunier, C. Calata, J. Legros, J. Maddaluno, E. Pfund, T. Lequeux, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 8083–8097.
- [98] C. Q. Fontenelle, T. Thierry, R. Laporte, E. Pfund, T. Lequeux, *Beilstein Journal of Organic Chemistry* **2020**, *16*, 1936–1946.
- [99] B. Chen, S. G. Roy, R. J. McMonigle, A. Keebaugh, A. N. McCracken, E. Selwan, R. Fransson, D. Fallegger, A. Huwiler, M. T. Kleinman, A. L. Edinger, S. Hanessian, *ACS Chem. Biol.* **2016**, *11*, 409–414.
- [100] J.-B. Garsi, V. Vece, L. Sernissi, C. Auger-Morin, S. Hanessian, A. N. McCracken, E. Selwan, C. Ramirez, A. Dahal, N. B. Romdhane, B. T. Finicle, A. L. Edinger, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2019**, *29*, 2681–2685.

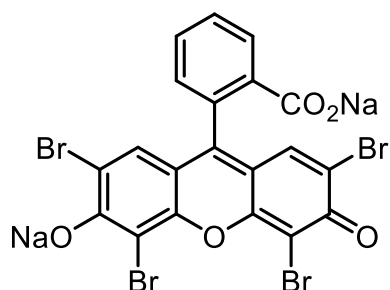
- [101] A. R. White, R. A. Kozlowski, S. Tsai, C. D. Vanderwal, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 10525–10529.
- [102] K. J. Brocklehurst, A. Broo, R. J. Butlin, H. S. Brown, D. S. Clarke, Ö. Davidsson, K. Goldberg, S. D. Groombridge, E. E. Kelly, A. Leach, D. McKerrecher, C. O'Donnell, S. Poucher, P. Schofield, J. S. Scott, J. Teague, L. Westgate, M. J. M. Wood, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2011**, *21*, 7310–7316.
- [103] Q. Zhuang, A. J. Franjesevic, T. S. Corrigan, W. H. Coldren, R. Dicken, S. Sillart, A. DeYong, N. Yoshino, J. Smith, S. Fabry, K. Fitzpatrick, T. G. Blanton, J. Joseph, R. J. Yoder, C. A. McElroy, Ö. D. Ekici, C. S. Callam, C. M. Hadad, *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 7034–7042.
- [104] X. Zhang, R. Huang, J. Marrot, V. Coeffard, Y. Xiong, *Tetrahedron* **2015**, *71*, 700–708.
- [105] R. N. Salvatore, C. H. Yoon, K. W. Jung, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7785–7811.
- [106] O. I. Afanasyev, E. Kuchuk, D. L. Usanov, D. Chusov, *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 11857–11911.
- [107] A. Pagnoux-Ozherelyeva, N. Pannetier, M. D. Mbaye, S. Gaillard, J.-L. Renaud, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4976–4980.
- [108] F. Kallmeier, R. Fertig, T. Irrgang, R. Kempe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 11789–11793.
- [109] T. Ikawa, Y. Fujita, T. Mizusaki, S. Betsuin, H. Takamatsu, T. Maegawa, Y. Monguchi, H. Sajiki, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 293–304.
- [110] G. Guillena, D. J. Ramón, M. Yus, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1611–1641.
- [111] T. Yan, B. L. Feringa, K. Barta, *Nat Commun* **2014**, *5*, 5602.
- [112] J. M. M. Verkade, L. J. C. van Hemert, P. J. L. M. Quaedflieg, F. P. J. T. Rutjes, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 29–41.
- [113] S. Kobayashi, Y. Mori, J. S. Fossey, M. M. Salter, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2626–2704.
- [114] S. Kobayashi, H. Ishitani, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1069–1094.
- [115] H. Gröger, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2795–2828.
- [116] A. P. Dobbs, S. J. J. Guesné, R. J. Parker, J. Skidmore, R. A. Stephenson, M. B. Hursthouse, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 1064.
- [117] J. W. Beatty, C. R. J. Stephenson, *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 1474–1484.
- [118] J. Hu, J. Wang, T. H. Nguyen, N. Zheng, *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 1977–2001.
- [119] E. A. Mitchell, A. Peschiulli, N. Lefevre, L. Meerpoel, B. U. W. Maes, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 10092–10142.
- [120] K. R. Campos, A. Klapars, J. H. Waldman, P. G. Dormer, C. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3538–3539.
- [121] G. A. Molander, D. L. Sandrock, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1597–1600.
- [122] G. A. Molander, I. Shin, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4458–4461.
- [123] S. A. Girard, T. Knauber, C.-J. Li, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 74–100.
- [124] F. Minisci, *Synthesis* **2002**, *1973*, 1–24.
- [125] M. A. J. Duncion, *Med. Chem. Commun.* **2011**, *2*, 1135.
- [126] B. Abadie, D. Jardel, G. Pozzi, P. Toullec, J. Vincent, *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 16120–16127.
- [127] A. Lipp, G. Lahm, T. Opatz, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 4890–4897.

- [128] R. Ueno, Y. Ikeda, E. Shirakawa, *European Journal of Organic Chemistry* **2017**, 2017, 4188–4193.
- [129] K. Nakajima, Y. Miyake, Y. Nishibayashi, *Acc. Chem. Res.* **2016**, 49, 1946–1956.
- [130] S. B. Lang, R. J. Wiles, C. B. Kelly, G. A. Molander, *Angewandte Chemie International Edition* **2017**, 56, 15073–15077.
- [131] M. El Khatib, R. A. M. Serafim, G. A. Molander, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 254–258.
- [132] M. A. Ashley, C. Yamauchi, J. C. K. Chu, S. Otsuka, H. Yorimitsu, T. Rovis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 4002–4006.
- [133] Y. Miyake, K. Nakajima, Y. Nishibayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 3338–3341.
- [134] S. Zhu, A. Das, L. Bui, H. Zhou, D. P. Curran, M. Rueping, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 1823–1829.
- [135] P. Kohls, D. Jadhav, G. Pandey, O. Reiser, *Org. Lett.* **2012**, 14, 672–675.
- [136] J. J. Murphy, D. Bastida, S. Paria, M. Fagnoni, P. Melchiorre, *Nature* **2016**, 532, 218–222.
- [137] E. Fava, A. Millet, M. Nakajima, S. Loescher, M. Rueping, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 6776–6779.
- [138] H. Zhou, P. Lu, X. Gu, P. Li, *Org. Lett.* **2013**, 15, 5646–5649.
- [139] Y. Miyake, Y. Ashida, K. Nakajima, Y. Nishibayashi, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 6966.
- [140] L. Ruiz Espelt, I. S. McPherson, E. M. Wiensch, T. P. Yoon, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 2452–2455.
- [141] S. Kamijo, K. Kamijo, T. Murafuji, *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 2664–2671.
- [142] S. Kamijo, K. Kamijo, T. Murafuji, *Synthesis* **2019**, 51, 3859–3864.
- [143] Y. Ikeda, R. Ueno, Y. Akai, E. Shirakawa, *Chemical Communications* **2018**, 54, 10471–10474.
- [144] D. D. M. Wayner, K. B. Clark, A. Rauk, D. Yu, D. A. Armstrong, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 8925–8932.
- [145] A. McNally, C. K. Prier, D. W. C. MacMillan, *Science* **2011**, 334, 1114–1117.
- [146] C. K. Prier, D. W. C. MacMillan, *Chem. Sci.* **2014**, 5, 4173–4178.
- [147] A. Singh, A. Arora, J. D. Weaver, *Org. Lett.* **2013**, 15, 5390–5393.
- [148] Z. Zuo, D. T. Ahneman, L. Chu, J. A. Terrett, A. G. Doyle, D. W. C. MacMillan, *Science* **2014**, 345, 437–440.
- [149] L. Fan, J. Jia, H. Hou, Q. Lefebvre, M. Rueping, *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 16437–16440.
- [150] S. Bloom, C. Liu, D. K. Kölmel, J. X. Qiao, Y. Zhang, M. A. Poss, W. R. Ewing, D. W. C. MacMillan, *Nature Chem* **2018**, 10, 205–211.
- [151] N. P. Ramirez, T. Lana-Villarreal, J. C. Gonzalez-Gomez, *European Journal of Organic Chemistry* **2020**, 2020, 1539–1550.
- [152] C. Remeur, C. B. Kelly, N. R. Patel, G. A. Molander, *ACS Catalysis* **2017**, 7, 6065–6069.
- [153] S. O. Badir, J. Sim, K. Billings, A. Csakai, X. Zhang, W. Dong, G. A. Molander, *Org. Lett.* **2020**, 22, 1046–1051.
- [154] W. Dong, S. O. Badir, X. Zhang, G. A. Molander, *Organic Letters* **n.d.**, 6.

- [155] S. Liang, R.-Y. Zhang, L.-Y. Xi, S.-Y. Chen, X.-Q. Yu, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 11874–11880.
- [156] M. J. Cabrera-Afonso, Z.-P. Lu, C. B. Kelly, S. B. Lang, R. Dykstra, O. Gutierrez, G. A. Molander, *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 3186–3191.
- [157] Y. Sato, T. Aoyama, H. Shirai, *Journal of Organometallic Chemistry* **1974**, *82*, 21–27.
- [158] A. U. Meyer, K. Straková, T. Slanina, B. König, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 8694–8699.
- [159] N. Walker, C. Howe, M. Glover, H. McRobbie, J. Barnes, V. Nosa, V. Parag, B. Bassett, C. Bullen, *N Engl J Med* **2014**, *371*, 2353–2362.
- [160] V. A. Saprykina, V. I. Vinogradova, R. F. Ambartsumova, T. F. Ibragimov, Kh. M. Shakhidoyatov, *Chem Nat Compd* **2006**, *42*, 470–472.
- [161] B. Tasso, C. Canu Boido, E. Terranova, C. Gotti, L. Riganti, F. Clementi, R. Artali, G. Bombieri, F. Meneghetti, F. Sparatore, *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 4345–4357.
- [162] D. P. Zarezin, A. M. Kabylda, V. I. Vinogradova, P. V. Dorovatovskii, V. N. Khrustalev, V. G. Nenajdenko, *Tetrahedron* **2018**, *74*, 4315–4322.
- [163] Z.-J. Wang, S. Zheng, J. K. Matsui, Z. Lu, G. A. Molander, *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 4389–4393.
- [164] A. Noble, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 11602–11605.
- [165] E. Hasegawa, M. A. Brumfield, P. S. Mariano, U. C. Yoon, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5435–5442.
- [166] T. Thierry, E. Pfund, T. Lequeux *Chem. Eur. J.* **2021**, *27*, 1-6.

Annexes

Structures et potentiels rédox des photocatalyseurs

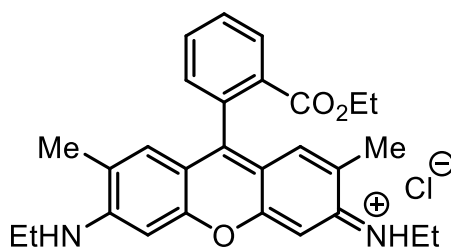


EYNa₂ (EY)

Reductive quenching

$$E_{\text{red}}^{\text{T1}} = + 0.83 \text{ V}$$

$$E_{1/2}^{\text{red}} = - 1.15 \text{ V}$$

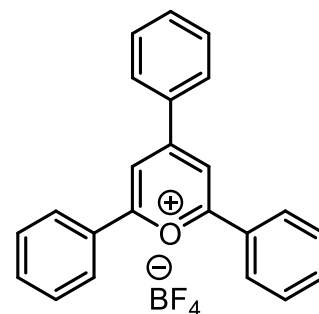


6G rhodamine

Reductive quenching

$$E_{\text{red}}^{\text{T1}} = + 0.95 \text{ V}$$

$$E_{1/2}^{\text{red}} = - 1.14 \text{ V}$$

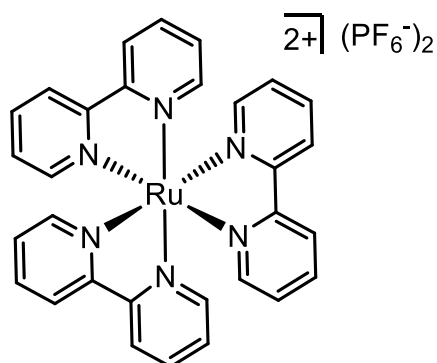


TPT

Reductive quenching

$$E_{\text{red}}^{\text{T1}} = + 2.02 \text{ V}$$

$$E_{1/2}^{\text{red}} = - 0.32 \text{ V}$$

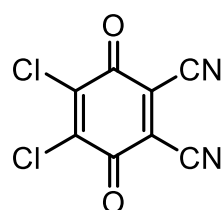


[Ru(bpy)₃](PF₆)₂

Reductive quenching

$$E_{\text{red}}^{\text{T1}} = + 0.77 \text{ V}$$

$$E_{1/2}^{\text{red}} = - 1.33 \text{ V}$$



DDQ

Reductive quenching

$$E_{\text{red}}^{\text{T1}} = + 3.18 \text{ V}$$

$$E_{1/2}^{\text{red}} = + 0.49 \text{ V}$$

Ph.D Candidate

- Fluorine Chemistry
- Multi-step Synthesis
- Photocatalysis

Orcid : 0000-0003-0342-2391

Thibault THIERRY

04/01/1994

thibault.thierry@hotmail.fr

42 rue de Lébisey, 14000 Caen, France

9 rue Bartholdi, 68000 Colmar, France

Phone : +33 6 23 75 78 27



Native



Professional



Education

- **Ph.D organic chemistry** (2018-2021)

Laboratoire de Chimie Moléculaire et Thio-Organique (LCMT), *ENSICAEN/Université de Caen Normandie, France*. Under the supervision of Prof. T. Lequeux. Topic: Synthesis of fluorinated nucleoside analogs.

- **Master's degree molecular chemistry and interfaces** (2016-2018)

Ecole Polytechnique/Université Paris-Saclay, France. Lectures taught in English.

- **Bachelor of science chemistry** (2013-2016)

ENS Paris-Saclay/Université Paris Sud, France.

Professional experience

- **Teacher Bsc biology** (2020)

Université de Caen Normandie, main course organic chemistry, practical course organic chemistry.

- **Master 2 internship** (6 months, 2018)

LCMT, *ENSICAEN/Université de Caen Normandie, France*. Under the supervision of Prof. T. Lequeux. Topic: Azomethine ylide formation for the synthesis of fluorine containing pyrrolidines.

- **Master 1 internship** (5 months, 2017)

Sanofi Aventis, Longjumeau (Paris area), France. Under the supervision of Dr. I. Devillers. Topic: C-H activated β -fluorination of heterocycles.

- **Bsc internship** (2 months, 2016)

Institut de Chimie Moléculaire et des Matériaux d'Orsay (ICMMO), *Université Paris Sud, Orsay, France*. Under the supervision of Dr. S. Deloisy. Topic: Safingol synthesis by MAC methodology.

Skills

- **Organic synthesis:** Fluorine chemistry, Multi-step synthesis, Photochemistry and Photocatalysis, Radical chemistry, Heterocyclic chemistry.
- **Purification and Analysis:** Thin Layer Chromatography (TLC), Column Chromatography, Dry Column Vacuum Chromatography (DCVC), Recrystallization, NMR 1D (^1H , ^{13}C , ^{19}F , ^{31}P , NOESY) et 2D (HSQC, HMBC, HOESY), Cyclic Voltametry, Fluorescence and Absorption Spectroscopy.
- **Computer skills:** Office Pack, Chemdraw, Reaxys and Sci-Finder, Top Spin and MestreNova, Mendeley and Zotero.

Scientific productions and communications

➤ Papers

1. Photoinduced Nonstabilized Azomethine Ylide Formation for the Preparation of Fluorine Containing Pyrrolidines. Thibault Thierry, Cyril Lebargy, Emmanuel Pfund, Thierry Lequeux. *The Journal of Organic Chemistry*, **2019**, 84 (9), 5877-5885.
2. Selective Preparation of Tetrasubstituted Fluoroalkenes by Fluorine-Directed Oxetanes Ring-Opening Reaction. Clément Q. Fontenelle, Thibault Thierry, Romain Laporte, Emmanuel Pfund, Thierry Lequeux. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, **2020**, 16, 1936–1946.
3. Metal-Free Aminomethylation of Aromatic Sulfones Promoted by Eosin Y. T. Thierry, E. Pfund, T. Lequeux *Chem. Eur. J.* **2021**, 27, 1-6.

➤ Oral Communications

1. Photoinduced nonstabilized azomethine ylide formation for the preparation of fluorine containing pyrrolidines. *18th Annual RSC Fluorine Subject Group Postgraduate Meeting* (2019), Southampton, England.
2. Photocatalyzed aminomethylation of sulfonyl aryls by α -silyl amine. *Days of the Normandy doctoral school of chemistry 2020*, Rouen (online, Zoom), France.

➤ Posters

1. Azomethine ylide formation for the synthesis of fluorine-containing pyrrolidines. Thibault Thierry, Cyril Lebargy, Emmanuel Pfund, Thierry Lequeux. *Fluorine Summer School 2018*, La Rochelle, France.
2. Photoinduced nonstabilized azomethine ylide formation for the preparation of fluorine containing pyrrolidines. Thibault Thierry, Cyril Lebargy, Emmanuel Pfund, Thierry Lequeux. *Days of the Normandy doctoral school of chemistry 2019*, Caen, France.
3. Synthesis of fluorinated azanucleosides by photogeneration of azomethine ylide. Thibault Thierry, Cyril Lebargy, Emmanuel Pfund, Thierry Lequeux. *France-Japan Joint Forum on Organofluorine Chemistry for future pharmaceutical/Agricultural and Material Sciences* (2019), Strasbourg, France.

Responsibilities

- Representative of PhD students at the College of Doctoral Schools of Normandy.
- Responsible for the maintenance of the NMR analysis service.
- Supervision of interns (2 bachelor students and 5 master students).
- Member of the organizing committee of the *day of the Normandy doctoral school of chemistry 2019*.
- Peer Review Training ACS Reviewer Lab.

References

- Prof. Thierry LEQUEUX, Head of the Laboratoire de chimie moléculaire et thio-organique (LCMT), ENSICAEN/Université de Caen Normandie, France, thierry.lequeux@ensicaen.fr +33 2 31 45 28 54
- Dr. Sami LAKHDAR, CNRS Researcher, Laboratoire Hétérochimie Fondamentale et Appliquée, Université Paul Sabatier Toulouse, France, lakhdar@chimie.ups-tlse.fr + 33 5 61 55 61 23.

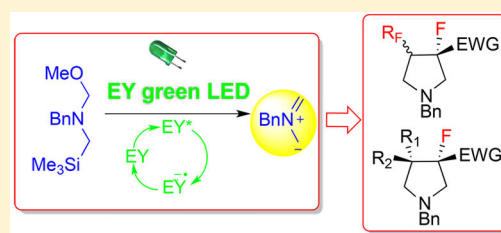
Photoinduced Nonstabilized Azomethine Ylide Formation for the Preparation of Fluorine Containing Pyrrolidines

Thibault Thierry, Cyril Lebargy, Emmanuel Pfund, and Thierry Lequeux*

Laboratoire de Chimie Moléculaire et Thioorganique UMR 6507, ENSICAEN, UNICAEN, CNRS, Normandie Université, 6 Bd. du Maréchal Juin, 14050 Caen, France

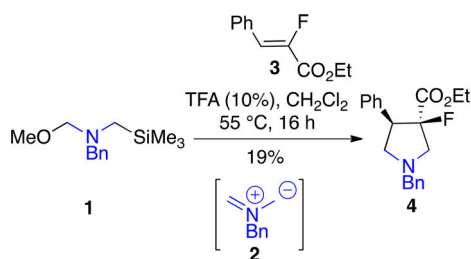
S Supporting Information

ABSTRACT: A mild and reproducible method for the formation of a nonstabilized azomethine ylide was developed by photoinduced reaction catalyzed with eosin Y under green light irradiation. Resulting 1,3-dipole was trapped with fluoroalkenes, fluoroalkylated alkenes, and representative dipolarophiles to access pyrrolidine scaffolds, including spirocyclic compounds. The mechanism involved in this transformation was investigated, showing clearly a catalytic redox cycle with eosin Y.



Pyrrolidines and in particular 3-fluoro- and 3-fluoroalkylpyrrolidines play an important role in drug discovery,¹ as illustrated by the development of new important classes of antibiotics, modified amino acids, and nucleoside phosphor-ylase inhibitors.² The preparation of these derivatives was achieved by 1,3-dipolar cycloaddition reaction from alkenes and nonstabilized azomethine ylide precursor **1** (Scheme 1).

Scheme 1. Typical Limits of 1,3-Dipolar Cycloaddition with Nonstabilized Ylides^{4c}



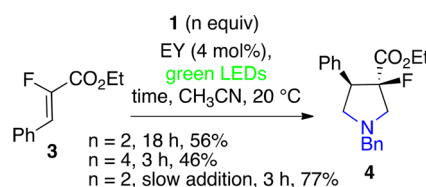
While the cycloaddition reaction with nonstabilized azomethine ylides **2** was widely explored from trifluoromethylalkenes,³ studies from mono- and difluoroalkenes have been scarcely described. Recent works have been realized in this field,⁴ and in some reports, this reaction appeared capricious when the formation of the dipole **2** was performed from amine **1** in the presence of a catalytic amount of trifluoroacetic acid (TFA) at 0 °C.⁵ Some modifications were introduced to improve the yield or to reach completion, including the reaction temperature (55 °C up to 160 °C), the solvent nature (CH₃CN or neat), and the use of LiF instead of TFA. For trisubstituted alkenes^{4c} such as ethyl 2-fluoro-3-phenylacrylate **3** a longer reaction time and high reaction temperature were necessary (55 °C instead of 0 °C) to form and trap the azomethine ylide **2** (Scheme 1). The corresponding

pyrrolidine **4** was obtained in a modest 19% yield (Scheme 1), illustrating the limitations of these reaction conditions.

The recent growing interest for photoredox reactions has stimulated groups to develop photocatalytic cycloaddition reactions involving azomethine ylides. These works were exclusively focused on stabilized azomethine ylide formation in the presence of ruthenium complexes, Rose Bengal (RB), or eosin Y (EY) under visible irradiation using LED light.⁶

Inspired by these previous works, we developed a mild photoinitiated 1,3-dipolar cycloaddition reaction from the commercially available Achiwa's reagent **1**. Our initial investigations focused on examining the feasibility of the reaction with the poorly reactive dipolarophile **3** in the presence of eosin Y disodium salt as photoactivator (Scheme 2). The reaction occurred in the presence of EY (4 mol %) and

Scheme 2. Photoinduced 1,3-Dipolar Cycloaddition



1 under irradiation with a house green LED (5 W) over 18 h at 20 °C. In this case, the corresponding pyrrolidine **4** was obtained in 56% yield, although the reaction reached up to 70–85% completion (determined by ¹⁹F NMR analysis of the crude).

While excess of dipole precursor **1** had a modest effect on the yield, slow addition of a solution of **1** (2 equiv) over 2 h followed by additional 1 h of stirring allowed the reaction to reach completion and afforded **4** in 77% yield (Scheme 2).

Received: January 24, 2019

Published: April 5, 2019



Indeed, a short reaction time is preferred given the low stability of **2** in the medium. This result contrasts sharply with the reaction carried out with catalytic TFA (Scheme 1), the yield rising from 19 to 77%. The reaction was then applied to access representative fluorinated pyrrolidine derivatives from readily available fluoroalkenes (Table 1).⁷ For these experiments, the

Table 1. Photoinduced 1,3-Dipolar Cycloaddition with Fluoroalkenes

Entry	Alkene ^a	Product ^b Yield (%) ^c
1		 10 (50)
2	 6 : R = H 7 : R = C ₆ H ₁₃ (Z:E = 3:7)	 11 : R = H (75) 12 : R = C ₆ H ₁₃ (78) (cis:trans = 3:7)
3		 13a (95)
4		 13b (65) 1:1
5		 14 (70)

^aZ:E ratio determined by ¹⁹F NMR. ^bcis:trans geometry determined by HOESY experiments. ^cIsolated yield in parentheses.

corresponding pyrrolidines **10–14** were obtained in 50–95% yield depending on the alkene nature. In some cases, when applied, the product *cis/trans* ratio reflected the *Z/E* ratio of the alkene involved in the reaction, confirming the concerted mechanism expected for such cycloaddition reaction. From conjugated ester **5** substituted by an alkyl chain, the pyrrolidine **10** was obtained in 50% yield (Table 1, entry 1). In contrast, with terminal alkene **6** or trisubstituted vinylsulfones **7**, corresponding adducts **11**, **12** were isolated in 75 and 78% yield, respectively (Table 1, entry 2). The oxetanyl and *N*-Boc azetidiny fluoroalkenes **8** and **9** gave the corresponding spirocyclic oxetanyl and azetidiny pyrrolidine derivatives **13a** and **14** in 70–95% yield. These spirocyclic compounds are of

interest for new drug discovery.⁸ Fluoropyrrolidines **13a** and **14** were recently synthesized through a 1,3-dipolar cycloaddition reaction from **1**.^{4a} In this case, authors relied on the original method (TFA or LiF) to form and trap the dipole **2**, but longer reaction time up to 18 h at 20 °C or high temperature up to 60 °C were required. The reaction carried on with alkene **8** and dipole precursor bearing a *N*-phenylethylamine group instead of a benzyl group afforded a mixture of adducts **13b** in 1:1 ratio.

Other photosensitizers were tested, and experiments were realized in the presence of RB (green LED) in THF and acridinium derivative (Mes-Acr-Me⁺, blue LED) in CH₃CN (4 mol %). After 3 h of reaction performed with **8** and **1**, spirocyclic adduct **13a** was isolated in nonoptimized yields of 66 and 74%, respectively.

The reaction was extended to trifluoromethylalkene **15** and *gem*-difluoromethylalkenes **16–18** (Table 2). The reaction

Table 2. Photoinduced 1,3-Dipolar Cycloaddition with Tri- and Difluoromethyl-alkenes

Entry	Alkene ^a	Product ^b Yield (%) ^c
1		 19 (81)
2		 20 (87)
3		 21 (85)
4		 22 (70)

^aZ:E ratio determined by ¹⁹F NMR. ^bcis:trans ratio determined by NOESY experiments. ^cIsolated yield in parentheses.

carried out with disubstituted alkenes such as benzyl trifluorocrotonate **15** and difluoromethylphosphonates **16** and **17** afforded the corresponding pyrrolidines **19–21** in 81–87% yield (Table 2, entries 1–3). From a trisubstituted fluoroalkene such as **18** bearing a phosphonodifluoromethyl group, the corresponding adduct **22** was isolated in good yield (Table 2, entry 4). This last reaction tested following the original Achiwa's experimental conditions in the presence of catalytic amount of TFA (10 mol %) in dichloromethane was unsuccessful, and no adduct **22** was detected even after 18 h at 20 °C, showing again the photoinduced reaction is most efficient.

This method was not limited to fluorinated alkenes as good results were observed with other representative dipolarophiles

(Table 3). The photoinduced reaction performed with **1** and ethyl acrylate or maleimide afforded the corresponding

Table 3. Photoinduced 1,3-Dipolar Cycloaddition with Representative Dipolarophiles

Entry	dipolarophile	Product ^a Yield (%) ^b
1		 28^a (62)
2		 29^s (70)
3		 30^b (92)
4		 31^c (78)
5	 27a (R = Ts) 27b (R = S(O) <i>t</i> Bu)	 32a^d (60) 32b^e (65)

^aReaction performed with **1** (2 equiv), eosin Y (4 mol %), 3 h, 20 °C, CH₃CN. ^bIsolated yield in parentheses.

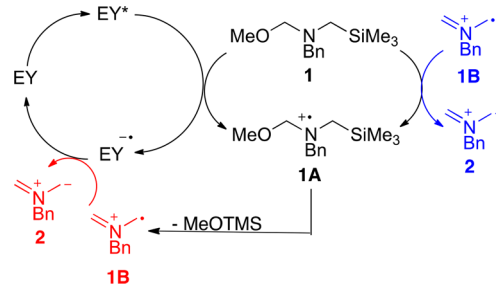
pyrrolidines **28** and **29** in 62 and 70% yield, respectively (entries 1 and 2).^{9a,5} The dearomatization reaction of nitroindole was then tested and was successful, leading to the corresponding dihydro-pyrroloindole **30** in 92% yield (entry 3).^{9b} Finally, the reaction was realized with three heterodipolarophiles such as benzaldehyde and corresponding imines (entries 4 and 5). In these cases, adducts were obtained in moderate to good yields. These additional examples illustrated the scope of the photoinduced reaction.

The mechanism of formation of the 1,3-dipole **2** under visible light irradiation was examined. Early studies reported the formation of α -amino radicals by irradiation of silylalkylamines.¹⁰ It has been clearly established that the first step of the reaction is a photoinduced electron transfer (PET) occurring from the nitrogen center to the excited photosensitizer to afford the corresponding α -silyl amino radical cation. The latter undergoes a selective desilylation reaction induced by a protic solvent (methanol) to give the α -amino

radical. This method was applied to the formation of azomethine ylide but from the bis-silylated amine (Me₃SiCH₂)₂NBn only.¹¹ To our knowledge, no precedent work has been reported with Achiwa's reagent **1**.

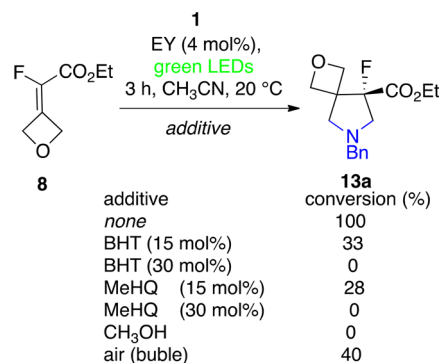
The formation of the 1,3-dipole **2** from the silylated alkoxymethylamine **1** will follow a similar mechanism, where EY* is reduced by a PET from amine **1** to lead to the radical cation **1A** (Scheme 3). This radical cation then gives the

Scheme 3. Formation of 1,3-Dipole 2 from Amine 1



unstable and highly reactive intermediate iminium radical **1B**¹² and next the dipole **2** after its reduction. The formation of intermediate radical in our experiment was evaluated by performing the reaction in the presence of radical scavengers (MeHQ) 4-methoxyphenol and (BHT) dibutylhydroxytoluene (15 and 30 mol %, respectively). For these, the formation of the 1,3-dipole **2** was partially (15 mol %) or totally (30 mol %) inhibited (Scheme 4), suggesting a probable formation of

Scheme 4. Effect of Additives and Experiment Control



intermediate radicals. The reaction was performed in the presence of tetramethylpiperidine *N*-oxide (TEMPO, 2 equiv); however, no trapping product was detected, and TEMPO seems to react with eosin Y.¹³

Contrasting with the previous works performed with silylalkylamines,^{10,11} the absence of methanol as cosolvent is essential for the TMS transfer to occur. Indeed, the formation of 1,3-dipole **2** from amine **1** was inhibited when realized in methanol/acetonitrile (1/1). In addition, the absence of oxygen in the medium is important and was confirmed by experiments realized in nitrogen saturated CH₃CN and air saturated CH₃CN. While the reaction reached completion for the former, a completion of 40% was reached for the latter.

This mechanism is supported considering the redox potential of EY, RB, and Mes-Acr-Me+ under their excited states (E_{red}^{T1}) of +0.83, +0.81, and +1.45 V vs SCE, respectively.¹⁴ These photosensitizers are able to oxidize tertiary amines ($E_{1/2}^{ox} = +0.78$ V vs SCE)¹⁵ to initiate the

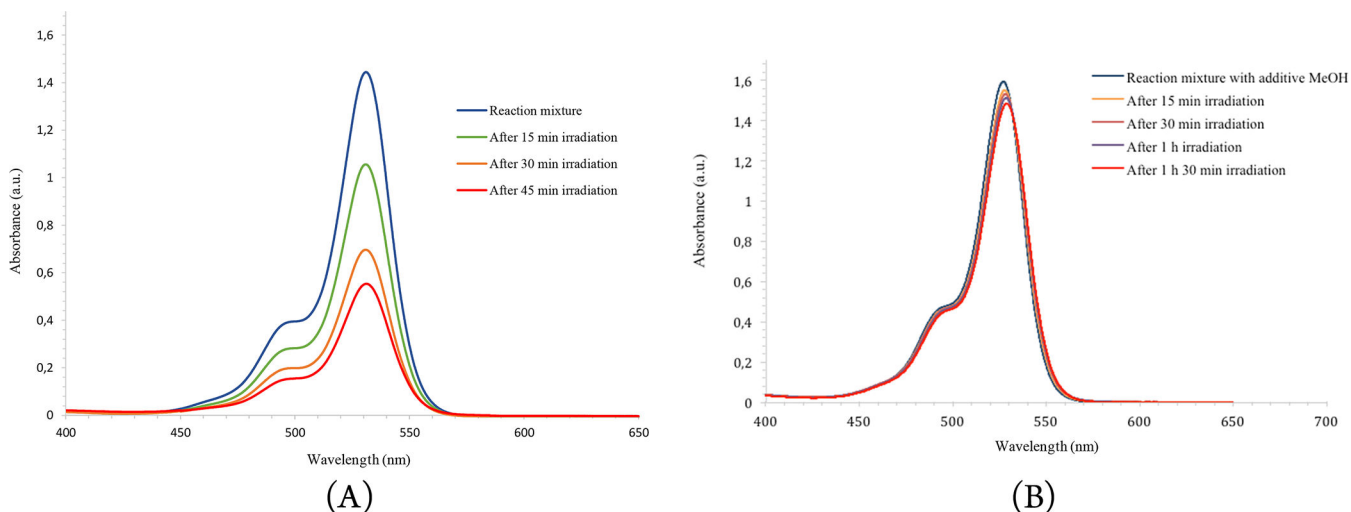


Figure 1. (A) UV-vis absorption spectra of EY after addition of reagents **1** and **8**. (B) Spectra after addition of methanol.

formation of radical cation **1A** and corresponding reduced form of the photosensitizer ($\text{PS}^{\bullet-}$). With eosin Y, the radical **1B** obtained after TMSOMe ejection can be easily reduced into dipole **2**, $\text{EY}^{\bullet-}$ acting as strong reductant in its ground state ($E_{1/2}^{\text{red}} = -1.08$ V vs SCE).

The reaction was monitored by UV-vis analysis. The UV-vis absorption spectra of eosin Y (4 mol %) were recorded over time in the presence of alkene **8** (1 equiv) and amine **1** (1 equiv) in CH₃CN solution (Figure 1A). While unchanged UV-vis spectrum profile of eosin Y was observed after addition of alkene **8**, the intensity of absorption was affected upon addition of amine **1** to the mixture eosin Y/alkene **8**. Again, the inhibitory effect of methanol was confirmed as the absorption profile of eosin Y was found unaffected when the spectra of the mixture (eosin Y, alkene **8**, amine **1**) were recorded over time in CH₃CN/CH₃OH solution (Figure 1B).

The quenching rate for alkene **8** and amine **1** was directly evaluated using standard Stern-Volmer analyses. Fluorescence quenching was realized by following the emission intensity of eosin Y disodium salt with the gradual increase of the amount of each reagent (alkene **8** and amine **1**). Addition of alkene **8** has no influence on the emission intensity (see Figure S8), while amine **1** induced a gradual decrease (see Figure S7), confirming an interaction between the excited EY^* and amine **1**. A possible electron transfer would be definitively confirmed by transient spectroscopy.

An alternative mechanism involving the formation of amino radical cation **1A** by oxidation of amine **1** with iminium radical **1B** is not excluded (Scheme 4, blue).¹⁶ Our model reaction performed from **1** (1 equiv), and **8** realized in an NMR tube (CD₃CN) was followed by ¹⁹F NMR (see Figure S11). The reaction run in the absence of light was slower and needed 24 h at 20 °C to reach completion to afford the expected adduct **13a**. In this experiment, no trace of intermediate fluorinated compounds was observed. This reaction carried on larger scale in the dark afforded **13a** in 74% yield after 24 h at 20 °C. In this case, it is presumed that EY initiated the formation of amino radical cation **1A** during the sample preparation, and the subsequent generation of amino radical cation **1A** results from oxidation of amine **1** by iminium radical **1B**. Both mechanisms could work in parallel.

To conclude, the formation of a nonstabilized azomethine ylide **2** under mild experimental conditions was achieved based

on a photoinduced electron transfer catalyzed with organic photosensitizers using LED light. This method was exemplified by the synthesis of useful fluorinated pyrrolidine scaffolds and representative pyrrolidines, including spirocyclic compounds, in reproducible high yields. The mechanistic information collected will be of interest to investigate other cycloaddition reactions involving silylated azomethine ylide precursors.

EXPERIMENTAL SECTION

General Information. All commercially available reagents were bought and used as received. For anhydrous conditions, the glassware was flame-dried under a continuous nitrogen flow and cooled to 20 °C before running the experiment. Anhydrous solvents (THF, CH₃CN) were dried in a solvent generator, which uses an activated alumina column to remove water. Et₃N was distilled under CaH₂ or molecular sieves (4 Å). Products were detected by thin layer chromatography, on which the spots were visualized by a 254 nm UV lamp and/or KMnO₄ solution. NMR spectra were recorded with a 500 or 600 MHz apparatus in deuterated solvent at 25 °C. All ¹³C NMR spectra are decoupled from the ¹H (¹³C{¹H}). The chemical shifts (δ) and coupling constants (J) are expressed in ppm and Hz, respectively. The following abbreviations are used: s: singlet; d: doublet; t: triplet; q: quadruplet; quint: quintet; sext: sextet; sept: septet; m: multiplet; br: broad signal. High-resolution mass spectroscopic data were recorded with a Micromass Q-TOF instrument with an electrospray source in the EI or ESI mode.

Preparation of Alkene Compounds 5–9 and 15–18. Ethyl 2-Fluoro-undec-2-enoate (**5**). Compound **5** was synthesized according to literature procedure.¹⁷ Dibromoethane (0.128 mL, 1.48 mmol, 1.5 equiv) was added dropwise to a suspension of Mg⁰ (34 mg, 1.38 mmol, 1.4 equiv) in THF (5 mL) at 20 °C under N₂. After disappearance of all magnesium (1 h of stirring), a solution containing nonaldehyde (305 mg, 1.18 mmol, 1.2 equiv) and 2-(1-ethylfluoroacetate)sulfonyl-1,3-benzothiazole (300 mg, 0.989 mmol, 1 equiv) in THF (1 mL) was added. After 10 min, DBU (0.21 mL, 1.38 mmol, 1.4 equiv) was added dropwise, and the solution was stirred for 2 h at 20 °C. The reaction was quenched with a saturated solution of NH₄Cl (1 mL) and brine (2 mL) and then extracted with CH₂Cl₂/Et₂O (1/1, 20 mL). The organic layer was washed with brine, dried over MgSO₄, filtered, and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by chromatography (silica, pentane/AcOEt 92:8) to afford **5** (198 mg, 0.860 mmol, 87%) (Z:E = 7/3) (E)-isomer ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 5.93 (dt, ³J_{HF} = 21.8 Hz, ³J_{HH} = 7.9 Hz, 1H), 4.25–4.33 (m, 2H), 2.20–2.55 (m, 2H), 1.22–1.48 (m, 15H), 0.88 (t, ³J_{HH} = 7.1 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃): δ -122.8 (d, ³J_{FH} = 21.8 Hz). (Z)-isomer ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 6.00 (dt, ³J_{HF} = 33.5 Hz, ³J_{HH} = 7.9 Hz, 1H);

4.25–4.33 (m, 2H), 2.20–2.55 (m, 2H), 1.22–1.48 (m, 15H), 0.88 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (470 MHz, CDCl_3): δ –131.2 (d, $^3J_{\text{FH}} = 33.5$ Hz). NMR data are in agreement with literature data.¹⁷

2-[(1-Fluorovinyl)sulfonyl]-1,3-benzothiazole (6). Compound 6 was synthesized according to literature procedure.¹⁸ To a solution of 2-benzothiazolylsulfonyl-2-fluoroethanol (300 mg, 1.14 mmol, 1 equiv) and MsCl (110 μL , 1.38 mmol, 1.2 equiv) in CH_2Cl_2 (4 mL) cooled to 0 °C was added dropwise NEt_3 (400 μL , 2.85 mmol, 2.5 equiv). The mixture was stirred for 30 min at 0 °C and then quenched with a saturated solution of NH_4Cl (1 mL). The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (20 mL). Combined organic layers were washed with a saturated solution of NaHCO_3 (2 mL), dried over MgSO_4 , filtered, and evaporated under reduced pressure to furnish 6 (259 mg, 92%) as a white solid. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.19–8.22 (m, 1H), 7.96–7.99 (m, 1H), 7.54–7.64 (m, 2H), 6.06 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 5.0$ Hz, $^3J_{\text{HF}} = 40.7$ Hz, 1H), 5.65 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 5.0$ Hz, $^3J_{\text{HF}} = 11.7$ Hz, 1H). NMR data are in agreement with literature data.¹⁸

2-(1-Fluorooct-1-ene-1-sulfonyl)-1,3-benzothiazole (7). In a 50 mL oven-dried flask was added LiCl (69 mg, 1.63 mmol, 1.2 equiv), and the flask was flame-dried under argon flush and cooled to room temperature. THF (30 mL) and diethyl ((benzothiazol-2-ylsulfonyl)-fluoromethyl)phosphonate (500 mg, 1.36 mmol, 1.0 equiv) were added. After cooling at 0 °C, Et_3N (0.21 mL, 1.50 mmol, 1.1 equiv) was added dropwise, followed after 10 min of stirring by the addition of heptanal (155 mg, 1.36 mmol). After 18 h of stirring, the reaction mixture was quenched with 2 mL of 3N hydrochloric aqueous solution. After extraction with Et_2O , the organic layer was washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtrated, and evaporated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography using pentane/ AcOEt (95/5) as eluent. A 3:7 ratio (Z:E) of compound 7 was obtained as a colorless oil (416 mg, 89%). (Z)-isomer ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.28–8.26 (m, 1H), 8.04–8.03 (m, 1H), 7.67–7.61 (m, 2H), 6.15 (dt, $^3J_{\text{HF}} = 21.2$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 8.6$ Hz, 1H), 2.70 (m, 2H), 1.54–1.47 (m, 2H), 1.40–1.25 (m, 6H), 0.88 (m, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, CDCl_3): δ 164.3, 152.8, 150.3 ($^1J_{\text{CF}} = 286.9$ Hz), 137.4, 128.4 (2C), 127.8 (2C), 125.9, 125.0 (d, $^2J_{\text{CF}} = 10.8$ Hz), 122.3, 31.5, 29.1 (dd, $^4J_{\text{CF}} = 2.2$ Hz), 28.7, 24.9 (d, $^3J_{\text{CF}} = 3.0$ Hz), 22.6, 14.1. ^{19}F NMR (470 MHz, CDCl_3): δ –116.4 (d, $^3J_{\text{FH}} = 21.2$ Hz). (E)-isomer ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.26–8.24 (m, 1H), 8.03–8.01 (m, 1H), 7.67–7.59 (m, 2H), 6.51 (dt, $^3J_{\text{HF}} = 32.0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 8.1$ Hz, 1H), 2.30 (m, 2H), 1.51–1.47 (m, 2H), 1.40–1.25 (m, 6H), 0.87 (m, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, CDCl_3): δ 163.8, 152.8, 152.0 ($^1J_{\text{CF}} = 293.7$ Hz), 137.5, 128.4 (2C), 127.8 (2C), 125.9, 123.4 (d, $^2J_{\text{CF}} = 7.4$ Hz), 122.3, 31.4, 28.7, 27.9 (dd, $^4J_{\text{CF}} = 1.8$ Hz), 24.8 (d, $^3J_{\text{CF}} = 1.8$ Hz), 22.5, 14.0. ^{19}F NMR (470 MHz, CDCl_3): δ –128.3 (dt, $^3J_{\text{FH}} = 32.0$ Hz, $^4J_{\text{FH}} = 2.5$ Hz). HRMS-ESI (m/z) [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{FS}_2^+$ 328.0841, found 328.0848.

Ethyl 2-Fluoro-2-(oxetan-3-ylidene)acetate (8). DBU (5.55 mL, 37.2 mmol, 1.5 equiv) was added dropwise to a THF (50 mL) solution of triethyl 2-fluoro-2-phosphonoacetate (6.0 g, 24.78 mmol) and 3-oxetanone (1.97 g, 27.25 mmol, 1.2 equiv). The resulting mixture was stirred 2 h at 20 °C. The reaction was monitored by TLC and quenched with a saturated NH_4Cl solution. The aqueous layer was extracted twice with CH_2Cl_2 . The organic layers were combined, washed with brine, dried with MgSO_4 , filtered, and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by flash SiO_2 column chromatography with DCM as eluent to give compound 8 (3.97 g, 84%). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 5.44–5.31 (m, 4H), 4.28 (q, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Hz, 2H), 1.32 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (472 Hz, CDCl_3): δ –136.4 (quint, $^4J_{\text{HF}} = 3.8$ Hz). NMR data are in good agreement with literature data.¹⁹

tert-Butyl 3-(2-ethoxy-1-fluoro-2-oxoethylidene)azetidine-1-carboxylate (9). DBU (0.46 mL, 3.1 mmol, 1.5 equiv) was added dropwise to a THF (5 mL) solution of triethyl 2-fluoro-2-phosphonoacetate (0.5 g, 2.07 mmol) and tert-butyl 3-oxoazetidine-1-carboxylate (0.389 g, 2.27 mmol, 1.2 equiv). The resulting mixture was stirred 4 h 30 at 20 °C. The reaction was monitored by TLC and quenched with a saturated NH_4Cl solution. The aqueous layer was extracted twice with CH_2Cl_2 . The organic layers were combined,

washed with brine, dried with MgSO_4 , filtered and evaporated under reduced pressure. The crude product was purified by flash SiO_2 column chromatography with pentane/ AcOEt (80/20) as eluent to give compound 8 (0.44 g, 82%). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 4.74–4.73 (m, 2H), 4.31–4.27 (m, 2H), 4.31 (q, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Hz, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.33 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3): δ –133.9 (quint, $^4J_{\text{HF}} = 3.8$ Hz). NMR data are in good agreement with literature data.¹⁹

(E)-Benzyl 4,4,4-Trifluoro-3-(trifluoromethyl)but-2-enoate (15). In a 50 mL oven-dried flask was added LiCl (88 mg, 2.07 mmol, 1.2 equiv), and the flask was flame-dried under argon flush and cooled to room temperature. THF (4 mL) and benzyl 2-(diethoxyphosphoryl)acetate (494 mg, 1.72 mmol) were added. After cooling at 0 °C, Et_3N (0.3 mL, 1.9 mmol, 1.1 equiv) was added dropwise followed after 10 min of stirring by the addition of 1-methoxy-2,2,2-trifluoroethanol (225 mg, 1.72 mmol). After 18 h of stirring, the reaction mixture was quenched with 2 mL of 3N hydrochloric aqueous solution. After extraction with Et_2O , the organic layer was washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtrated, and evaporated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography using pentane/ EtOAc (90/10) as eluent to obtain compound 15 as a colorless oil (320 mg, 62%). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.42–7.37 (m, 5H), 6.82 (dq, $^3J_{\text{HH}} = 15.8$ Hz, $^3J_{\text{HF}} = 6.5$ Hz, 1H), 6.55 (dq, $^3J_{\text{HH}} = 15.8$ Hz, $^4J_{\text{HF}} = 2.0$ Hz, 1H), 5.26 (s, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, CDCl_3): δ 163.9, 135.1, 131.9 (q, $^2J_{\text{CF}} = 35.6$ Hz), 128.9 (2C), 128.8, 128.8 (q, $^3J_{\text{CF}} = 6.2$ Hz), 128.6 (2C), 122.0 (q, $^1J_{\text{CF}} = 269.7$ Hz), 67.6 ^{19}F NMR (470 MHz, CDCl_3): δ –65.60 (d, br, $^3J_{\text{FH}} = 6.5$ Hz, $^4J_{\text{FH}}$ not resolved). HRMS-ESI (m/z) [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: calculated for $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{O}_2^+$ [M + H] $^+$ 231.0634, found 231.0632.

(E)-Benzyl (2)-4-(Diisopropoxyphosphoryl)-4,4 difluorobut-2-enoate (16). In a 50 mL oven-dried flask was added LiCl (39 mg, 0.91 mmol, 1.2 equiv), and the flask was flame-dried under argon flush and cooled to room temperature. THF (4 mL) and benzyl 2-(diethoxyphosphoryl)acetate (218 mg, 0.76 mmol, 1.0 equiv) were added. After cooling at 0 °C, Et_3N (0.12 mL, 0.84 mmol, 1.1 equiv) was added dropwise, followed after 10 min of stirring by the addition of diisopropyl 1,1-difluoro-2,2-dihydroxyethylphosphonate (200 mg, 0.76 mmol) in THF solution (1 mL). After 18 h of stirring, the reaction mixture was quenched with 2 mL of 3N hydrochloric aqueous solution. After extraction with Et_2O , the organic layer was washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtrated, and evaporated under reduced pressure. The crude residue was purified by flash chromatography using pentane/ EtOAc (80/20) as eluent. Compound 16 was obtained as a colorless oil (251 mg, 87%). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.39–7.36 (m, 5H), 6.98–6.89 (m, 1H), 6.47–6.43 (m, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.86 (dsept, $^3J_{\text{HP}} = ^3J_{\text{HH}} = 6.2$ Hz, 2H), 1.39 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.2$ Hz, 2H), 1.36 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.2$ Hz, 2H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, CDCl_3): δ 164.3, 136.2 (dt, $^2J_{\text{CF}} = 22.1$ Hz, $^2J_{\text{CP}} = 13.1$ Hz), 135.3, 128.7 (2C), 128.5, 128.4 (2C), 127.4 (dt, $^3J_{\text{CF}} = 9.5$ Hz, $^3J_{\text{CP}} = 5.5$ Hz), 115.8 (dt, $^1J_{\text{CF}} = 260.1$ Hz, $^1J_{\text{CP}} = 218.6$ Hz), 74.3 (d, $^2J_{\text{CP}} = 7.0$ Hz, 2C), 67.1, 24.1 (d, $^3J_{\text{CP}} = 3.6$ Hz, 2C), 23.7 (d, $^3J_{\text{CP}} = 4.9$ Hz, 2C). ^{19}F NMR (470 MHz, CDCl_3): δ –112.51 (ddd, $^2J_{\text{FP}} = 107.8$ Hz, $^3J_{\text{FH}} = 12.7$, $^4J_{\text{FH}} = 1.5$ Hz). ^{31}P NMR (202 MHz, CDCl_3): δ 3.12 (tt, $^2J_{\text{PF}} = 107.8$ Hz, $^3J_{\text{PH}} = 6.2$ Hz). HRMS-ESI (m/z) [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$: calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{O}_3\text{PNa}^+$ 399.1149, found 399.1150.

(E)-Diisopropyl-1,1-difluoro-3-nitroprop-2-en-1-ylphosphonate (17). In a 50 mL oven-dried flask was added KF (44 mg, 0.76 mmol, 1.0 equiv), and the flask was flame-dried under argon flush and cooled to room temperature. Isopropanol (4 mL) and diisopropyl 1,1-difluoro-2,2-dihydroxyethylphosphonate (200 mg, 0.76 mmol, 1.0 equiv) were added. After 10 min of stirring at room temperature, nitromethane (0.12 mL, 2.29 mmol, 3.0 equiv) was added. After 18 h of stirring at room temperature, the reaction mixture was diluted with Et_2O , and the organic layer was washed twice with brine, dried over magnesium sulfate, filtrated, and evaporated under reduced pressure. The crude residue was diluted in CH_2Cl_2 and then cooled to 0 °C. Mesyl chloride (0.16 mL, 2.11 mmol, 3.0 equiv) was added, and the reaction mixture was stirred 30 min at 0 °C under argon. Et_3N (0.28

mL, 2.11 mmol, 3.0 equiv) was added dropwise. After 1 h 30 min at room temperature, the reaction mixture was quenched with water and extracted with Et₂O. Organic layer was washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtrated, and evaporated under reduced pressure. The crude yellow residue was purified by flash chromatography using pentane/EtOAc 80/20 as eluent. Compound 17 was obtained as a slight yellow oil (124 mg, 61%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.37–7.34 (m, 1H), 7.22–7.14 (m, 1H), 4.90 (dsept, ³J_{HF} = ³J_{HH} = 6.3 Hz, 2H), 1.41 (d, ³J_{HH} = 6.3 Hz, 6H), 1.39 (d, ³J_{HH} = 6.3 Hz, 6H). ¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 144.1 (m), 130.6 (td, ²J_{CF} = 23.0 Hz, ²J_{CP} = 13.6 Hz), 115.0 (td, ¹J_{CF} = 263.0 Hz, ¹J_{CP} = 218.5 Hz), 75.1 (d, ²J_{CP} = 7.1 Hz, 2C), 24.1 (d, ³J_{CP} = 3.7 Hz, 2C), 23.7 (d, ³J_{CP} = 4.9 Hz, 2C). ¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃): δ –112.43 (dd, ³J_{FP} = 102.9 Hz, ³J_{FH} = 11.9 Hz). ³¹P NMR (202 MHz, CDCl₃): δ 1.86 (tt, ³J_{PF} = 102.9 Hz, ³J_{HP} = 6.3 Hz). HRMS-ESI (*m/z*) [M + Na]⁺: calculated for C₉H₁₆F₂NO₃PNa⁺ 310.0632, found 310.0640.

4-(Diisopropoxyphosphoryl)-2,4,4-trifluorobut-2-enoate (18). In a 50 mL oven-dried flask was added LiCl (57 mg, 1.34 mmol, 1.2 equiv), and the flask was flame-dried under argon flush and cooled to room temperature. THF (10 mL) and ethyl 2-(diethoxyphosphoryl)-2-fluoroacetate (270 mg, 1.12 mmol, 1.0 equiv) were added. After cooling at 0 °C, Et₃N (0.2 mL, 1.23 mmol, 1.1 equiv) was added dropwise, followed after 10 min of stirring by the addition of diisopropyl 1,1-difluoro-2,2-dihydroxyethylphosphonate (291 mg, 0.37 mmol) in THF solution (1 mL). After 18 h of stirring, the reaction mixture was quenched with 2 mL of 3N hydrochloric aqueous solution. After extraction with Et₂O, the organic layer was washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtrated, and evaporated under reduced pressure. The crude residue was purified by chromatography using DCM/MeOH (95/5) as eluent. A (90/10) mixture of (*E/Z*) compound 18 was obtained as a colorless oil (90 mg, 24%). (*E*) isomer: ¹H NMR (500 MHz CDCl₃): δ 5.93 (dtd, ³J_{HF} = 18.5 Hz, ³J_{HF} = 15.0 Hz, ³J_{HP} = 3.5 Hz, 1H), 4.92–4.85 (dsept, ³J_{HP} = ³J_{HH} = 6.3 Hz, 2H), 4.38–4.34 (q, ³J_{HH} = 7.1 Hz 2H), 1.40–1.36 (m, 15H). ¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 158.8 (dd, ²J_{CF} = 34.0, ⁴J_{CF} = 1.4 Hz), 153.7 (d, ¹J_{CF} = 271.7, ³J_{CF} = 9.9 Hz), 114.5 (ddd, ¹J_{CF} = 260.9, ¹J_{CP} = 224.8, ³J_{CF} = 15.1 Hz), 108.4 (dtd, ²J_{CF} = 26.1, ²J_{CP} = 23.4, ²J_{CP} = 15.4 Hz), 74.4 (d, ²J_{CP} = 6.7 Hz, 2C), 62.7, 24.1 (d, ³J_{CP} = 3.5 Hz, 2C), 23.7 (d, ³J_{CP} = 5.2 Hz, 2C), 13.8. ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ –103.59 (ddt, ³J_{FH} = 18.5 Hz, ⁴J_{FP} = 9.5 Hz, ⁴J_{FF} = 4.4 Hz, 1F), –105.96 (ddd, ²J_{FP} = 106.8 Hz, ³J_{FH} = 15.0 Hz, ⁴J_{FF} = 4.4 Hz, 2F). ³¹P NMR (CDCl₃, 202 MHz): δ 3.64 (td, ²J_{PF} = 106.8 Hz, ³J_{PH} = 9.5 Hz). HRMS-ESI (*m/z*) [M + Na]⁺: calculated for C₁₂H₈F₆O₃Na⁺ 355.0895, found 355.0890. (*Z*) isomer visible on ¹H, ¹⁹F and ³¹P spectra: ¹H NMR (500 MHz CDCl₃): δ 6.24 (dtd, ³J_{HF} = 29.5 Hz, ³J_{HF} = 14.3 Hz, ³J_{HP} = 3.5 Hz, 1H), ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃): δ –109.4 (ddd, ²J_{FP} = 107.6 Hz, ⁴J_{FF} = 23.1 Hz, ³J_{FH} = 14.3 Hz, 2F), –113.5 (dtd, ³J_{FH} = 29.5 Hz, ⁴J_{FF} = 23.1 Hz, ⁴J_{FP} = 7.2 Hz, 1F). ³¹P NMR (CDCl₃, 202 MHz): δ 2.8 (td, ²J_{PF} = 107.6 Hz, ³J_{PH} = 7.2 Hz).

General Procedure for the 1,3-Dipolar Cycloadditions. A CH₃CN (1.0 mL) solution of *N*-methoxymethyl-*N*-(trimethylsilylmethyl)-benzylamine 1 (2.2 equiv) was added during 2 h (with syringe pump) to an irradiated CH₃CN (2.0 mL) solution of dipolarophile (1.0 equiv) and eosin Y disodium salt (4 mol %) with a 5 W green LED. After 3 h of irradiation, the solvent was removed under reduced pressure. Residue was purified via SiO₂ column chromatography to give corresponding cycloadducts.

(cis)-Ethyl-1-benzyl-3-fluoro-4-phenylpyrrolidine-3-carboxylate (4). Compound 4 was obtained in accordance with general procedure from (*Z*)-2-fluoro-3-phenyl acrylate 3 (0.10 g, 0.52 mmol), 1 (0.3 mL, 1.03 mmol), and eosin Y (0.01 g, 0.02 mmol). The crude product was purified by chromatography: eluent (80/20) pentane/AcOEt to give a colorless oil (0.13 g, 77%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.22–7.40 (m, 10H), 4.26 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.78–3.92 (m, 3H), 3.49–3.58 (dd, ³J_{HF} = 29.0, ²J_{HH} = 11.9, 1H), 3.25–3.29 (m, 1H), 3.14 (m, 1H), 3.08 (dd, ³J_{HF} = 30.5, ²J_{HH} = 11.9, 1H), 1.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃): δ –161.5 (ddd, ³J_{HF} = ³J_{HF} = 30.5,

³J_{HF} = 29.0). NMR data are in agreement with those reported in the literature.^{4c}

Ethyl-1-benzyl-3-fluoro-4-octylpyrrolidine-3-carboxylate (10). A 3:7 (*trans/cis*) diastereoisomeric mixture of compound 10 was obtained in accordance with general procedure from a 3/7 (*E/Z*) mixture of ethyl-2-fluoroundec-2-enoate 5 (0.10 g, 0.43 mmol), 1 (0.2 mL, 0.87 mmol), and eosin Y (0.01 g, 0.02 mmol). The crude residue was purified by chromatography: eluent (80/20) pentane/Et₂O to give an inseparable mixture of isomers as colorless oil (0.08 g, 50%). (*cis*) isomer: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.36–7.25 (m, 5H), 4.32–4.24 (m, 2H), 3.70 (d, ²J_{HH} = 13.0 Hz, 1H), 3.62 (d, ²J_{HH} = 13.0 Hz, 1H), 3.28–3.21 (m, 2H), 2.93 (dd, ³J_{HF} = 26.0 Hz, ²J_{HH} = 11.8 Hz, 1H), 2.70–2.50 (m, 1H), 2.14–2.11 (m, 1H), 1.49–1.39 (m, 1H), 1.34–1.17 (m, 16H), 0.88 (t, ³J_{HH} = 7.1 Hz, 3H). ¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 169.8 (d, ²J_{CF} = 28.0 Hz), 138.1, 128.4 (2C), 128.0 (2C), 126.6, 102.0 (d, ¹J_{CF} = 196.3 Hz), 62.8 (d, ²J_{CF} = 24.8 Hz), 61.3, 59.2, 49.7 (d, ²J_{CF} = 24.1 Hz), 31.5, 29.3, 29.0, 28.9, 28.5, 28.1, 22.7, 14.3, 14.1. ¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃): δ –166.72 (ddd, ³J_{FH} = ³J_{FH} = 30.0 Hz, ³J_{FH} = 26.0 Hz). (*trans*) isomer: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.36–7.25 (m, 5H), 4.32–4.24 (m, 2H), 3.76 (d, ²J_{HH} = 13.0 Hz, 1H), 3.69 (d, ²J_{HH} = 13.0 Hz, 1H), 3.41 (dd, ³J_{HF} = 27.1 Hz, ²J_{HH} = 11.8 Hz, 1H), 3.10–3.06 (dd, ²J_{HH} = 9.1 Hz, ³J_{HH} = 7.2 Hz, 1H), 2.85 (dd, ³J_{HF} = 19.8 Hz, ²J_{HH} = 11.0 Hz, 1H), 2.70–2.50 (m, 1H), 2.48–2.45 (m, 1H), 1.59–1.51 (m, 1H), 1.49–1.39 (m, 1H), 1.34–1.17 (m, 15H) 0.88 (t, ³J_{HH} = 7.1 Hz, 3H). ¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 170.9 (d, ²J_{CF} = 28.0 Hz), 138.4, 128.7 (2C), 128.4 (2C), 127.1, 100.1 (d, ¹J_{CF} = 197.1 Hz), 64.0 (d, ²J_{CF} = 24.8 Hz), 61.9, 60.3, 58.3, 47.5 (d, ²J_{CF} = 20.2 Hz), 31.9, 29.7, 29.4, 29.2, 28.0, 26.3, 22.7, 14.2, 14.1. ¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃): δ –144.35 (ddd, ³J_{FH} = 30.0 Hz, ³J_{FH} = 27.1 Hz, ³J_{FH} = 19.8 Hz). HRMS-ESI (*m/z*) [M + H]⁺ calculated for C₂₂H₃₅NO₂F⁺ 364.2652, found 364.2654.

2-((1-Benzyl-3-fluoropyrrolidin-3-yl)sulfonyl)benzothiazole (11). Compound 11 was obtained in accordance with general procedure from 6 (0.10 g, 0.41 mmol), 1 (0.2 mL, 0.82 mmol), and eosin Y (0.01 g, 0.02 mmol). The crude residue was purified by chromatography: eluent (90/10) pentane/Et₂O to give a colorless oil (0.12 g, 77%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.25–8.22 (m, 1H), 8.00–7.95 (m, 1H), 7.61–7.58 (m, 2H), 7.29–7.25 (m, 5H), 3.70 (d, ²J_{HH} = 13.1 Hz, 1H), 3.68 (d, ²J_{HH} = 13.1 Hz, 1H), 3.50 (dd, ³J_{HF} = 24.5 Hz, ²J_{HH} = 12.5 Hz, 1H), 3.18–2.92 (m, 3H), 2.70 (m, 1H), 2.28 (ddd, ³J_{HF} = 28.8, ²J_{HH} = 13.0, ³J_{HH} = 7.1 Hz, 1H). ¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 161.9, 152.9, 137.7, 137.7, 128.6 (2C), 128.5 (2C), 128.4, 127.8, 127.4, 126.0, 122.2, 114.2 (d, ¹J_{CF} = 230.3 Hz), 59.5 (d, ²J_{CF} = 23.2 Hz), 59.4, 52.8, 33.7 (d, ²J_{CF} = 21.2 Hz). ¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃): δ –139.0 (ddd, ³J_{FH} = 28.8 Hz, ³J_{FH} = ³J_{FH} = 24.5 Hz, ³J_{FH} = 19.1 Hz). HRMS-ESI (*m/z*) [M + H]⁺ calculated for C₁₈H₁₈N₂O₂S₂F⁺ 377.0794, found 377.0799.

((1-Benzyl-3-fluoro-4-hexylpyrrolidin-3-yl)sulfonyl)benzothiazole (12). A 7/3 (*trans/cis*) diastereoisomeric mixture of compound 12 was obtained in accordance with general procedure from a 7/3 (*E/Z*) mixture of 7 (0.10 g, 0.31 mmol), 1 (0.2 mL, 0.61 mmol), and eosin Y (0.01 g, 0.02 mmol). The crude residue was purified by chromatography: eluent 90/10 pentane/Et₂O to give an inseparable mixture of isomers as colorless oil (0.11 g, 78%). (*trans*) isomer ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.29–8.25 (m, 1H), 8.05–7.98 (m, 1H), 7.71–7.56 (m, 2H), 7.35–7.22 (m, 5H), 3.90 (dd, ³J_{HF} = 17.7 Hz, ²J_{HH} = 12.5 Hz, 1H), 3.70 (d, ²J_{HH} = 13.1 Hz, 1H), 3.67 (d, ²J_{HH} = 13.1 Hz, 1H), 3.20–3.06 (m, 2H), 2.83 (dd, ³J_{HF} = 27.5 Hz, ²J_{HH} = 12.5 Hz, 1H), 2.47–2.44 (m, 1H), 1.50–1.10 (m, 10H), 0.83 (t, ³J_{HH} = 7.0 Hz, 3H). ¹³C{¹H} NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 162.1, 152.9, 137.8, 137.7, 128.6 (2C), 128.5 (2C), 128.4, 127.8, 127.3, 126.0, 122.2, 114.0 (d, ¹J_{CF} = 233.6 Hz), 60.5 (d, ²J_{CF} = 24.3 Hz), 59.1, 58.6, 43.2 (d, ²J_{CF} = 18.6 Hz), 31.5, 29.2, 27.9, 27.4 (d, ³J_{CF} = 10.8 Hz), 22.5, 14.1. ¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃): δ –155.6 (ddd, ³J_{FH} = 27.5 Hz, ³J_{FH} = ³J_{FH} = 17.7 Hz). (*cis*) isomer ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.29–8.25 (m, 1H), 8.05–7.98 (m, 1H), 7.71–7.56 (m, 2H), 7.35–7.22 (m, 5H), 3.71–3.70 (m, 2H), 3.58 (dd, ³J_{HF} = 28.5 Hz, ²J_{HH} = 12.80 Hz, 1H), 3.24 (dd, ²J_{HH} = 9.1 Hz, ³J_{HH} = 7.0 Hz, 1H), 3.20–

3.06 (m, 1H), 2.88–2.76 (m, 1H), 2.47–2.44 (m, 1H), 1.50–1.10 (m, 10H), 0.83 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Hz, 3H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, CDCl_3): δ 163.4, 152.7, 137.8, 137.7, 128.6 (2C), 128.5 (2C), 128.4, 127.7, 127.4, 126.0, 122.2, 114.9 (d, $^1J_{\text{CF}} = 231.4$ Hz), 61.0 (d, $^2J_{\text{CF}} = 24.3$ Hz), 59.8, 59.1, 50.0 (d, $^2J_{\text{CF}} = 21.1$ Hz), 31.7, 29.1, 28.7, 26.8 (d, $^3J_{\text{CF}} = 4.0$ Hz), 22.6, 14.1. ^{19}F NMR (470 MHz, CDCl_3): δ –132.19––132.24 (m). HRMS-ESI (m/z) [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_2\text{FS}_2$ $^+$ 461.1729, found 461.1735.

Ethyl-6-benzyl-8-fluoro-2-oxa-6-azaspiro[3.4]octane-8-carboxylate (13a). Compound 13a was obtained in accordance with general procedure from 8 (0.10 g, 0.63 mmol), 1 (0.32 mL, 1.2 mmol), and eosin Y (0.03 g, 0.05 mmol). The crude residue was purified by chromatography: eluent (70/30) pentane/EtOAc to give a colorless oil (0.35 g, 95%). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.39–7.28 (m, 5H), 5.00 (d, $^2J_{\text{HH}} = 6.5$ Hz, 1H), 4.57 (d, $^2J_{\text{HH}} = 6.5$ Hz, 1H), 4.39–4.28 (m, 4H), 3.68–3.66 (m, 2H), 3.28 (d, $^2J_{\text{HH}} = 9.3$ Hz, 1H), 3.15 (dd, $^3J_{\text{HF}} = 26.0$, $^2J_{\text{HH}} = 11.6$ Hz, 1H), 3.04 (dd, $^3J_{\text{HF}} = 26.0$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 11.6$ Hz, 1H), 2.98 (d, $^2J_{\text{HH}} = 9.3$ Hz, 1H), 1.36 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3): δ –158.95 (t, $^3J_{\text{FH}} = 26.0$ Hz). NMR data are in good agreement with those reported in the literature.^{4a}

RB reaction: compound 13a was obtained in accordance with general procedure from 8 (0.10 g, 0.63 mmol), 1 (0.32 mL, 1.2 mmol), and RB (0.008 g, 0.008 mmol) in THF (2 mL). The crude residue was purified by chromatography: eluent (90/10) pentane/acetone to give a colorless oil (0.12 g, 66%).

9-Mesityl-10-methylacridinium perchlorate reaction: compound 13a was obtained in accordance with general procedure from 8 (0.10 g, 0.63 mmol), 1 (0.32 mL, 1.2 mmol), and 9-mesityl-10-methylacridinium perchlorate (0.01 g, 0.024 mmol) under blue light LED irradiation (230 V/5 W). The crude residue was purified by chromatography: eluent (7/3) pentane/AcOEt to give a colorless oil (0.135 g, 74%).

Ethyl 5-Fluoro-7-[(1S)-1-phenylethyl]-2-oxa-7-azaspiro[3.4]octane-5-carboxylate (13b). Compound 13b was obtained in accordance with general procedure from 8 (0.3 g, 1.9 mmol), (1S)-N-(methoxymethyl)-1-phenyl-N-(trimethylsilylmethyl)ethanamine (0.94 g, 3.75 mmol), and eosin Y (0.052 g, 0.08 mmol). The crude residue was purified by chromatography: eluent (95/5) pentane/AcOEt to give a yellow oil (0.38 g, 65%). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , both diastereomers): δ 7.40–7.15 (m, 5H), 4.98 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.55 (dd, $J = 11.3$, 7.0 Hz, 1H), 4.42–4.20 (m, 4H), 3.41–2.72 (m, 5H), 1.42–1.30 (m, 6H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, CDCl_3 , both diastereomers): δ 169.4 (d, $^2J_{\text{CF}} = 28.0$ Hz), 169.3 (d, $^2J_{\text{CF}} = 28.2$ Hz), 144.5, 144.4, 128.67 (2C), 128.65 (2C), 127.4 (2C), 127.1 (4C), 99.5 (d, $^1J_{\text{CF}} = 198.8$ Hz), 99.4 (d, $^1J_{\text{CF}} = 198.2$ Hz), 77.1 (d, $^3J_{\text{CF}} = 7.0$ Hz), 76.6 (d, $^3J_{\text{CF}} = 6.5$ Hz), 76.1 (d, $^2J_{\text{CF}} = 17.5$ Hz), 75.7 (d, $^2J_{\text{CF}} = 17.5$ Hz), 64.7, 64.6, 62.5, 62.36, 62.34, 62.2, 62.0 (d, $^2J_{\text{CF}} = 25.1$ Hz), 61.9 (d, $^2J_{\text{CF}} = 25.3$ Hz), 52.0 (d, $^2J_{\text{CF}} = 22.6$ Hz), 51.9 (d, $^2J_{\text{CF}} = 22.6$ Hz), 23.0, 22.9, 14.4 (2C). ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3): δ –158.54 (t, $^3J_{\text{FH}} = 26.9$ Hz), –158.84 (t, $^3J_{\text{FH}} = 26.5$ Hz). HRMS-ESI (m/z) [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{F}^+$ 308.1662, found 308.1664.

2-(tert-Butyl) 8-Ethyl-6-benzyl-8-fluoro-2,6-diazaspiro[3.4]octane-2,8-dicarboxylate (14). Compound 14 was obtained in accordance with general procedure from 9 (0.10 g, 0.39 mmol), 1 (0.2 mL, 0.77 mmol), and eosin Y (0.01 g, 0.02 mmol). The crude residue was purified by chromatography: eluent 9/1 pentane/EtOAc to give a colorless oil (0.13 g, 70%). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.35–7.30 (m, 5H), 4.32–4.25 (m, 3H), 3.80 (d, $^2J_{\text{HH}} = 9.5$ Hz, 1H), 3.67–3.65 (m, 4H), 3.28–3.25 (m, 1H), 3.05–2.99 (m, 2H), 2.88 (d, $^2J_{\text{HH}} = 9.5$ Hz, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.33 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3): δ –157.3 (m). NMR data are in good agreement with those reported in the literature.^{4a}

(trans)-Benzyl-1-benzyl-4-(trifluoromethyl)pyrrolidine-3-carboxylate (19). Compound 19 was obtained in accordance with general procedure from 15 (0.10 g, 0.44 mmol), 1 (0.22 mL, 0.87 mmol), and eosin Y (0.01 g, 0.02 mmol). The crude residue was purified by chromatography: eluent 85/15 pentane/ Et_2O to give a colorless oil (0.13 g, 81%). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.44–7.16 (m, 10H),

5.17 (d, $^2J_{\text{HH}} = 12.3$ Hz, 1H), 5.13 (d, $^2J_{\text{HH}} = 12.3$ Hz, 1H), 3.62 (d, $^2J_{\text{HH}} = 13.1$ Hz, 1H), 3.56 (d, $^2J_{\text{HH}} = 13.1$ Hz, 1H), 3.42–3.36 (m, 1H), 3.15 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 12.9$, $^3J_{\text{HH}} = 6.3$ Hz, 1H), 2.88–2.85 (m, 3H), 2.66 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 9.7$, $^3J_{\text{HH}} = 6.3$ Hz, 1H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, CDCl_3): δ 172.8, 138.0, 135.6, 128.6 (2C), 128.5 (2C), 128.4 (2C), 128.3, 128.1 (2C), 127.3, 127.2 (q, $^1J_{\text{CF}} = 277.3$ Hz), 67.2, 59.1, 56.8, 53.2 (q, $^3J_{\text{CF}} = 2.5$ Hz), 44.35 (q, $^2J_{\text{CF}} = 28.2$ Hz), 43.8 (q, $^3J_{\text{CF}} = 2.1$ Hz). ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3): δ –70.56 (d, $^3J_{\text{HH}} = 9.5$ Hz). HRMS-ESI (m/z) [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ calculated for $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{F}_3$ $^+$ 364.1524, found 364.1528.

(trans)-Benzyl 1-Benzyl-4-((diisopropoxyphosphoryl)-difluoromethyl)pyrrolidine-3-carboxylate (20). Compound 20 was obtained in accordance with general procedure from 16 (0.10 g, 0.27 mmol), 1 (0.1 mL, 0.53 mmol), and eosin Y (0.01 g, 0.02 mmol). The crude residue was purified by chromatography: eluent 85/15 pentane/acetone to give a colorless oil (0.12 g, 87%). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.36–7.24 (m, 10H), 5.20 (d, $^2J_{\text{HH}} = 12.4$ Hz, 1H), 5.11 (d, $^2J_{\text{HH}} = 12.4$ Hz, 1H), 4.83–4.81 (m, 2H), 3.65 (d, $^2J_{\text{HH}} = 13.0$ Hz, 1H), 3.55 (d, $^2J_{\text{HH}} = 13.0$ Hz, 1H), 3.52–3.43 (m), 3.38–3.35 (m, 1H), 2.99 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 9.5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 9.1$ Hz, 1H), 2.92 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 9.5$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 4.6$ Hz, 1H), 2.73–2.67 (m, 2H), 1.39–1.28 (m, 12H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, CDCl_3): δ 173.2, 138.4, 135.9, 128.6 (2C), 128.6 (2C), 128.3 (2C), 128.2, 128.0 (2C), 127.1, 119.9 (dt, $^1J_{\text{CF}} = 267.5$ Hz, $^1J_{\text{CP}} = 215.5$ Hz), 73.8 (d, $^2J_{\text{CP}} = 5.6$ Hz), 73.8 (d, $^2J_{\text{CP}} = 5.6$ Hz), 66.8, 59.3, 57.1, 53.5–53.7 (m), 44.1–44.3 (m), 43.1–43.2 (m), 24.2 (d, $^3J_{\text{CP}} = 3.5$ Hz), 24.1 (d, $^3J_{\text{CP}} = 3.5$ Hz), 23.7 (d, $^3J_{\text{CP}} = 5.0$ Hz), 23.6 (d, $^3J_{\text{CP}} = 5.0$ Hz). ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3): δ –113.82 (ddd, $^2J_{\text{FF}} = 299.5$, $^2J_{\text{FP}} = 108.8$ Hz, $^3J_{\text{FH}} = 15.3$ Hz), –117.50 (ddd, $^2J_{\text{FF}} = 299.5$ Hz, $^2J_{\text{FP}} = 106.9$ Hz, $^3J_{\text{FH}} = 20.5$ Hz). ^{31}P NMR (202 MHz, CDCl_3): δ 4.54 (t, $^2J_{\text{FP}} = 108.0$ Hz). HRMS-ESI (m/z) [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{NO}_5\text{F}_2\text{P}^+$ 510.2221, found 510.2215.

(trans)-Diisopropyl-((1-benzyl-4-nitropyrrolidin-3-yl)-difluoromethyl)phosphonate (21). Compound 21 was obtained in accordance with general procedure 17 (0.10 g, 0.35 mmol), 1 (0.18 mL, 0.70 mmol), and eosin Y (0.01 g, 0.02 mmol). The crude residue was purified by chromatography: eluent (70/30) pentane/acetone to give a colorless oil (0.13 g, 87%). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.34–7.26 (m, 5H), 5.17–5.14 (m, 1H), 4.85 (dsept, $^3J_{\text{HP}} = ^3J_{\text{HH}} = 6.2$ Hz, 2H), 3.93–3.86 (m, 1H), 3.67 (d, $^2J_{\text{HH}} = 13.1$ Hz, 1H), 3.60 (d, $^2J_{\text{HH}} = 13.1$ Hz, 1H), 3.42 (d, $^2J_{\text{HH}} = 11.1$ Hz, 1H), 3.23 (dd, $^2J_{\text{HH}} = ^3J_{\text{HH}} = 8.9$ Hz, 1H), 2.79 (dd, $^2J_{\text{HH}} = 11.1$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Hz, 1H), 2.59 (dd, $^2J_{\text{HH}} = ^3J_{\text{HH}} = 8.9$ Hz, 1H), 1.58–1.33 (m, 12H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, CDCl_3): δ 137.5, 128.5 (2C), 128.5 (2C), 127.5, 118.4 (dt, $^1J_{\text{CF}} = 264.3$ Hz, $^1J_{\text{CP}} = 220.5$ Hz), 84.0, 74.5 (d, $^2J_{\text{CP}} = 7.1$ Hz), 74.4 (d, $^2J_{\text{CP}} = 7.1$ Hz), 58.9, 58.8, 52.7 (m), 46.2 (m), 24.1 (d, $^3J_{\text{CP}} = 3.5$ Hz), 24.0 (d, $^3J_{\text{CP}} = 3.5$ Hz), 23.7 (d, $^3J_{\text{CP}} = 3.5$ Hz). ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3): δ –115.11 (ddd, $^2J_{\text{FF}} = 303.1$ Hz, $^2J_{\text{FP}} = 106.2$ Hz, $^3J_{\text{FH}} = 17.5$ Hz), –115.73 (ddd, $^2J_{\text{FF}} = 303.1$ Hz, $^2J_{\text{FP}} = 103.2$ Hz, $^3J_{\text{FH}} = 17.5$ Hz). $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (202 MHz, CDCl_3): δ 3.63 (t, $^2J_{\text{FP}} = 104.8$ Hz). HRMS-ESI (m/z) [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5\text{F}_2\text{P}^+$ 421.1704, found 421.1704.

Ethyl-1-benzyl-4-((diisopropoxyphosphoryl)difluoromethyl)-3-fluoropyrrolidine-3-carboxylate (22). A 9/1 ratio of (trans/cis) compound 22 was obtained in accordance with general procedure from 18 (0.13 g, 0.39 mmol), 1 (0.2 mL, 0.78 mmol), and eosin Y (0.01 g, 0.02 mmol). The crude residue was purified by chromatography: eluent 80/20 pentane/acetone to give a trans 22 contaminated with cis isomer as colorless oil (0.13 g, 70%). (trans) isomer: ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.36–7.25 (m, 5H), 4.82 (dsept, $^3J_{\text{HP}} = ^3J_{\text{HH}} = 6.2$ Hz, 2H), 4.35–4.22 (m, 2H), 3.76 (d, $^2J_{\text{HH}} = 12.8$ Hz, 1H), 3.64 (d, $^2J_{\text{HH}} = 12.8$ Hz, 1H), 3.45–3.25 (m, 3H), 3.00 (dd, $^3J_{\text{HF}} = 26.8$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 11.6$ Hz, 1H), 2.64–2.61 (m, 1H), 1.37–1.30 (m, 15H). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (126 MHz, CDCl_3): δ 168.6 (d, $^2J_{\text{CF}} = 28.5$ Hz), 137.8, 128.7 (2C), 128.4 (2C), 127.3, 115.8 (dt, $^1J_{\text{CF}} = 228.1$ Hz, $^1J_{\text{CP}} = 189.0$ Hz), 98.5 (d, $^1J_{\text{CF}} = 197.1$ Hz), 74.3 (d, $^2J_{\text{CP}} = 7.1$ Hz), 74.3 (d, $^2J_{\text{CP}} = 7.1$ Hz), 63.4 (d, $^2J_{\text{CF}} = 23.8$ Hz), 62.3, 59.7, 54.1, 29.7, 24.1 (d, $^3J_{\text{CP}} = 3.5$ Hz), 24.1 (d, $^3J_{\text{CP}} = 3.5$ Hz), 23.7 (d, $^3J_{\text{CP}} = 5.0$ Hz), 23.6 (d, $^3J_{\text{CP}} = 5.0$ Hz), 13.9. ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3): δ –109.40 (dd, $^2J_{\text{FF}} = 303.7$, $^2J_{\text{FP}} = 103.4$ Hz), –118.87

(ddd, $^2J_{FF} = 303.7$, $^2J_{FP} = 108.6$ Hz, $^3J_{FH} = 31.0$ Hz), -140.96 (ddd appears q, $^3J_{FH} = ^3J_{FH} = ^3J_{FH} = 25.8$ Hz). $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (202 MHz, CDCl_3): δ 3.53 (t, $^2J_{PF} = 106.4$ Hz). HRMS-ESI (m/z) [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{NO}_5\text{F}_3\text{P}^+$ 466.1970, found 466.1964. (*cis*) isomer visible on ^{19}F spectra: ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3): δ -112.07 (ddd, $^2J_{FF} = 309.8$ Hz, $^2J_{FP} = 102.8$, $^3J_{FF} = 11.6$ Hz), -116.77 (dddd appears ddt, $^2J_{FF} = 309.8$ Hz, $^2J_{FP} = 106.8$, $^3J_{FH} = ^4J_{FF} = 28.4$ Hz), -166.27 (dddd appears quintd, $^3J_{FH} = ^3J_{FH} = ^4J_{FF} = 28.4$ Hz, $^3J_{FH} = 25.4$ Hz, $^4J_{FF} = 11.6$ Hz Hz).

Ethyl 1-Benzylpyrrolidine-3-carboxylate (28). Compound **28** was obtained in accordance with general procedure from ethyl acrylate **23** (0.10 g, 1.0 mmol), **1** (0.51 mL, 2.0 mmol), and eosin Y (0.028 g, 0.04 mmol). The crude residue was purified by chromatography: eluent (80/20) pentane/AcOEt to give a colorless oil (0.145 g, 62%). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.34–7.12 (m, 5H), 4.15 (q, $^3J_{HH} = 7.1$ Hz, 2H), 3.65 (d, $^2J_{HH} = 12.9$ Hz, 1H), 3.63 (d, $^2J_{HH} = 12.9$ Hz, 1H), 3.07–2.99 (m, 1H), 2.92 (dd, $^2J_{HH} = 9.3$ Hz, $^3J_{HH} = 8.6$ Hz, 1H), 2.75–2.71 (m, 1H), 2.62 (dd, $^2J_{HH} = 9.3$ Hz, $^3J_{HH} = 7.5$ Hz, 1H), 2.52 (ddd appears q, $^2J_{HH} = ^3J_{HH} = ^3J_{HH} = 7.7$ Hz, 1H), 2.15–2.05 (m, 2H), 1.27 (t, $^3J_{HH} = 7.1$ Hz, 3H). NMR data are in agreement with those reported in the literature.^{9a}

2-Benzyl-5-phenyl-1,3,3a,6a-tetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrrole-4,6-dione (29). Compound **29** was obtained in accordance with general procedure from *N*-phenylmaleimide **24** (0.1 g, 0.58 mmol), **1** (0.30 mL, 1.16 mmol), and eosin Y (0.016 g, 0.02 mmol). The crude residue was purified by chromatography: eluent (60/40) pentane/AcOEt and then recrystallized in (90/10) pentane/EtOH to give white powder (0.18 g, 70%). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.45–7.15 (m, 10H), 3.57 (s, 1H), 3.39–3.22 (m, 4H), 2.45–2.37 (m, 2H). NMR data are in agreement with those reported in the literature.⁵

(3aS,8bS)-2-Benzyl-8b-nitro-4-(*p*-tolylsulfonyl)-3,3a-dihydro-1H-pyrrolo[3,4-*b*]indole (30). Compound **30** was obtained in accordance with general procedure from 3-nitro-1-(*p*-tolylsulfonyl)indole **25** (0.05 g, 0.16 mmol), **1** (0.08 mL, 0.32 mmol), and eosin Y (0.004 g, 0.006 mmol). The crude residue was purified by chromatography: eluent (80/20) pentane/AcOEt to give a white solid (0.065 g, 92%). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.82–6.80 (m, 13H), 5.23 (dd, $^3J_{HH} = 6.5$ Hz, $^3J_{HH} = 4.4$ Hz, 1H), 3.53 (s, 2H), 3.45–3.35 (m, 1H), 3.32–3.21 (m, 1H), 2.97 (d, $^2J_{HH} = 10.4$ Hz, 1H), 2.94–2.85 (m, 2H), 2.28 (s, 3H). NMR data are in agreement with those reported in the literature.^{9b}

3-Benzyl-5-phenyl-oxazolidine (31). Compound **31** was obtained in accordance with general procedure from benzaldehyde **26** (0.05 g, 0.47 mmol), **1** (0.24 mL, 0.94 mmol), and eosin Y (0.013 g, 0.02 mmol). The crude residue was purified by chromatography: eluent (80/20) pentane/AcOEt to give a colorless oil (0.09 g, 78%). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.40–7.27 (m, 10H), 5.08 (dd appears t, $^3J_{HH} = 7.3$ Hz, 1H), 4.64–4.61 (m, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.45 (dd, $^2J_{HH} = 11.4$ Hz, $^3J_{HH} = 6.7$ Hz, 1H), 2.85 (dd, $^2J_{HH} = 11.4$ Hz, $^3J_{HH} = 7.9$ Hz, 1H). NMR data are in agreement with those reported in the literature.^{9c}

1-Benzyl-4-phenyl-3-tosylimidazolidine (32a). Compound **32a** was obtained in accordance with general procedure from *N*-benzylidene-4-methyl-benzenesulfonamide **27a** (0.3 g, 1.16 mmol), **1** (0.591 mL, 2.31 mmol), and eosin Y (0.032 g, 0.05 mmol). The crude residue was purified by chromatography: eluent (90/10) pentane/AcOEt to give a yellow oil (0.27 g, 60%). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.62–7.61 (m, 2 H), 7.36–7.22 (m, 10H), 7.15–7.13 (m, 2H), 4.75 (dd appears t, $^3J_{HH} = 7.5$ Hz, 1H), 4.43 (d, $^2J_{HH} = 8.3$ Hz, 1H), 4.09 (d, $^2J_{HH} = 8.3$ Hz, 1H), 3.58 (d, $^2J_{HH} = 13.2$ Hz, 1H), 3.41 (d, $^2J_{HH} = 13.2$ Hz, 1 H), 3.27 (dd, $^2J_{HH} = 10.4$ Hz, $^3J_{HH} = 7.1$ Hz, 1H), 2.67 (dd, $^2J_{HH} = 10.4$ Hz, $^3J_{HH} = 7.8$ Hz, 1H), 2.44 (s, 3 H). NMR data are in agreement with those reported in the literature.^{9d}

1-Benzyl-3-tert-butylsulfinyl-4-phenyl-imidazolidine (32b). Compound **32b** was obtained in accordance with general procedure from *N*-benzylidene-2-methylpropane-2-sulfonamide **27b** (0.09 g, 0.43 mmol), **1** (0.22 mL, 0.86 mmol), and eosin Y (0.012 g, 0.017 mmol). The crude residue was purified by chromatography: eluent (90/10) pentane/AcOEt to give a colorless oil (0.95 g, 65%). ^1H

NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.69–6.72 (m, 10H), 5.02 (t, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 1H), 4.27 and 4.19 (AB system, $^2J_{HH} = 9.1$ Hz, 2H), 3.73 and 3.63 (AB system, $^2J_{HH} = 13.0$ Hz, 2H), 3.38–3.33 (m, 1H), 2.65 (dd, $^2J_{HH} = 10.7$, $^3J_{HH} = 7.4$ Hz, 1H), 0.94 (s, 9H). NMR data are in agreement with those reported in the literature.^{9e}

■ ASSOCIATED CONTENT

Supporting Information

The Supporting Information is available free of charge on the ACS Publications website at DOI: 10.1021/acs.joc.9b00244.

NMR spectra (^1H , ^{13}C , and ^{19}F or ^{31}P) for all new compounds; NMR HOESY spectra for compounds **10**, **12**, and **18**; UV–vis and fluorescence spectra (PDF)

■ AUTHOR INFORMATION

Corresponding Author

*E-mail: Thierry.Lequeux@ensicaen.fr.

ORCID

Thierry Lequeux: 0000-0003-3783-4458

Notes

The authors declare no competing financial interest.

■ ACKNOWLEDGMENTS

This work was supported by the excellence laboratory LabEx SYNORG (ANR-11-LABX-0029), the Conseil Régional de Normandie, and the European FEDER funding. Dr. S. Lakhdar is acknowledged for the helpful discussion to establish the proposed redox mechanisms.

■ REFERENCES

- (1) Pfund, E.; Lequeux, T. Synthesis of Fluoropyrrolidines and (Fluoroalkyl)pyrrolidines. *Synthesis* **2017**, 49, 3848.
- (2) (a) Li, Q.-H.; Xue, Z.-Y.; Tao, H.-Y.; Wang, C.-J. Cu(I)/DTBM-BIPHEP-catalyzed exo-selective 1,3-dipolar cycloaddition of azomethine ylides with cis-trifluorocrotonate for asymmetric construction of trifluoromethylated pyrrolidines. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 3650. (b) Yarmolchuk, V. S.; Mykhailiuk, I. V. Synthesis of β -fluoro- β -proline. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 1300. (c) Mason, J. M.; Murkin, A. S.; Li, L.; Schramm, V. L.; Gainsford, G. J.; Skelton, B. W. A β -Fluoroamine Inhibitor of Purine Nucleoside Phosphorylase. *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 5880.
- (3) (a) Yarmolchuk, V. S.; Shishkin, O. V.; Starova, V. S.; Zaporozhets, O. A.; Kravchuk, O.; Zozulya, S.; Komarov, I. V.; Mykhailiuk, P. K. Synthesis and Characterization of β -Trifluoromethyl-Substituted Pyrrolidines. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2013, 3086. (b) Bégué, J.-P.; Bonnet-Delpon, D.; Lequeux, T. Enhancement of alkene reactivity by a trifluoromethyl group: Synthesis of pyrrolidines via 1,3-dipolar cycloaddition. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 3279. (c) Bonnet-Delpon, D.; Bégué, J.-P.; Lequeux, T.; Ourévitche, M. Trifluoromethylalkenes in cycloaddition reactions. *Tetrahedron* **1996**, 52, 59. (d) Fukui, H.; Shibata, T.; Naito, T.; Nakano, J.; Maejima, T.; Senda, H.; Iwatani, W.; Tatsumi, Y.; Suda, M.; Arika, T. Synthesis and antibacterial activity of novel 7-(3-substituted-3 or 4-trifluoromethyl-1-pyrrolidinyl)-8-methoxyfluoroquinolones. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, 8, 2833.
- (4) (a) Chalyk, B. A.; Isakov, A. A.; Butko, M. V.; Hrebenuk, K. V.; Savych, O. V.; Kucher, O. V.; Gavrilenko, K. S.; Druzenko, T. V.; Yarmolchuk, V. S.; Zozulya, S.; Mykhailiuk, P. K. Synthesis of 6-Azaspiro[4.3]alkanes: Innovative Scaffolds for Drug Discovery. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2017, 4530. (b) Yarmolchuk, V. S.; Mykhailiuk, P. K. Convenient synthesis of enantiopure (R-) and (S)-3-fluoro-3-aminomethylpyrrolidines. *Tetrahedron* **2014**, 70, 3011. (c) McAlpine, I.; Tran-Dubé, M.; Wang, F.; Scales, S.; Matthews, J.; Collins, M. R.; Nair, S. K.; Nguyen, M.; Bian, J.; Alsina, L. M.; Sun, J.; Zhong, J.; Warmus, J. S.; O'Neill, B. Synthesis of Small 3-Fluoro- and

3,3-Difluoropyrrolidines Using Azomethine Ylide Chemistry. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 7266.

(5) Terao, Y.; Kotaki, H.; Imai, N.; Achiwa, K. Trifluoroacetic acid-catalyzed 1,3-cycloaddition of the simplest iminium ylide leading to 3- or 3,4-substituted pyrrolidines and 2,5-dihydropyrroles. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 2762.

(6) (a) Rueping, M.; Leonori, D.; Poisson, T. Visible light mediated azomethine ylide formation—photoredox catalyzed [3 + 2] cycloadditions. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 9615. (b) Zou, Y.-Q.; Lu, L.-Q.; Fu, L.; Chang, N.-J.; Rong, J.; Chen, J.-R.; Xiao, W.-J. Visible-Light-Induced Oxidation/[3 + 2] Cycloaddition/Oxidative Aromatization Sequence: A Photocatalytic Strategy To Construct Pyrrolo[2,1-a]isoquinolines. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 7171. (c) Vila, C.; Lau, J.; Rueping, M. Visible-light photoredox catalyzed synthesis of pyrroloisoquinolines via organocatalytic oxidation/[3 + 2] cycloaddition/oxidative aromatization reaction cascade with Rose Bengal. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 1233.

(7) (a) Drouin, M.; Hamel, J.-D.; Paquin, J.-F. Synthesis of Monofluoroalkenes: A Leap Forward. *Synthesis* **2018**, *50*, 881. (b) Landelle, G.; Bergeron, M.; Turcotte-Savard, M.-O.; Paquin, J.-F. Synthetic approaches to monofluoroalkenes. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 2867. (c) Yanai, H.; Taguchi, T. Synthetic Methods for Fluorinated Olefins. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2011, 5939.

(8) (a) Carreira, E. M.; Fessard, T. C. Four-Membered Ring-Containing Spirocycles: Synthetic Strategies and Opportunities. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 8257. (b) Fjelbye, K.; Marigo, M.; Clausen, R. P.; Juhl, K. Enantioselective Fluorination of Spirocyclic β -Prolineals Using Enamine Catalysis. *Synlett* **2017**, 28, 425.

(9) (a) Srihari, P.; Yaragorla, S. R.; Basu, D.; Chandrasekhar, S. Tris(pentafluorophenyl)borane-Catalyzed Synthesis of *N*-Benzyl Pyrrolidines. *Synthesis* **2006**, 2006, 2646. (b) Lee, S.; Diab, S.; Queval, P.; Sebban, M.; Chataigner, I.; Piettre, S. R. Aromatic C = C Bonds as Dipolarophiles: Facile Reactions of Uncomplexed Electron-Deficient Benzene Derivatives and Other Aromatic Rings with a Non-Stabilized Azomethine Ylide. *Chem. - Eur. J.* **2013**, *19*, 7181. (c) Ryan, J. H.; Spiccia, N.; Wong, L. S.-M.; Holmes, A. B. Synthesis of 5-Aryloxazolidines via 1,3-Dipolar Cycloaddition Reaction of a Non-Stabilized Azomethine Ylide with Aromatic Aldehydes. *Aust. J. Chem.* **2007**, *60*, 898. (d) Laha, J. K.; Jethava, K. P.; Tummalapalli, K. S. S.; Sharma, S. Synthesis of Mono-*N*-sulfonylimidazolidines by a 1,3-Dipolar Cycloaddition Strategy, as an Alternative to Selective *N*-Sulfonylation, and Their Ring Cleavage To Afford 1,2-Diamines. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2017, 4617. (e) Izquierdo, C.; Esteban, F.; Garcia Ruano, J. L.; Fraile, A.; Aleman, J. Asymmetric Synthesis of 1,2-Diamines bearing Tetrasubstituted Centers from Nonstabilized Azomethine Ylides and *N* Sulfinylketimines under Brønsted Acid Catalysis. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 92.

(10) (a) Hasegawa, E.; Brumfield, M. A.; Mariano, P. S. Photoadditions of ethers, thioethers, and amines to 9,10-dicyanoanthracene by electron transfer pathways. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5435. (b) Hasegawa, E.; Xu, W.; Mariano, P. S.; Yoon, U. C.; Kim, J.-U. Electron-transfer-induced photoadditions of the silyl amine, Et₂NCH₂SiMe₃, to α , β -unsaturated cyclohexenones. Dual reaction pathways based on ion pair-selective cation-radical chemistry. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 8099. (c) Xu, W.; Jeon, Y. T.; Hasegawa, E.; Yoon, U. C.; Mariano, P. S. Novel electron-transfer photocyclization reactions of α -silyl amine α , β -unsaturated ketone and ester systems. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 406. (d) Jeon, Y. T.; Lee, C.-P.; Mariano, P. S. Radical cyclization reactions of α -silyl amine α , β -unsaturated ketone and ester systems promoted by single electron transfer photosensitization. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8847.

(11) Pandey, G.; Lakshmaiah, G.; Kumaraswamy, G. A new and efficient strategy for non-stabilized azomethine ylide via photoinduced electron transfer (PET) initiated sequential double desilylation. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 1313.

(12) Cao, Z.-Y.; Ghosh, T.; Melchiorre, P. Enantioselective radical conjugate additions driven by a photoactive intramolecular iminium-ion-based EDA complex. *Nat. Commun.* **2018**, *9*, 3279.

(13) Lang, X.; Zhao, J. Integrating TEMPO and Its Analogues with Visible-Light Photocatalysis. *Chem. - Asian J.* **2018**, *13*, 599.

(14) Romero, N. A.; Nicewicz, D. A. Organic Photoredox Catalysis. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10075.

(15) Beatty, J. W.; Stephenson, C. R. Amine Functionalization via Oxidative Photoredox Catalysis: Methodology Development and Complex Molecule Synthesis. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 1474.

(16) Studer, A.; Curran, D. P. Catalysis of Radical Reactions: A Radical Chemistry Perspective. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 58.

(17) Pfund, E.; Lebargy, C.; Rouden, J.; Lequeux, T. Modified Julia Fluoroolefination: Selective Preparation of Fluoroalkenoates. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7871.

(18) Calata, C.; Pfund, E.; Lequeux, T. Toward the Synthesis of Benzothiazolyl Fluoroaminosulfones. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 9399.

(19) Laporte, R.; Prunier, A.; Pfund, E.; Roy, V.; Agrofoglio, L. A.; Lequeux, T. Synthesis of Fluorine-Containing 3,3-Disubstituted Oxetanes and Alkylidene Oxetanes. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 2015, 3121.



Selective preparation of tetrasubstituted fluoroalkenes by fluorine-directed oxetane ring-opening reactions

Clément Q. Fontenelle, Thibault Thierry, Romain Laporte, Emmanuel Pfund and Thierry Lequeux*

Full Research Paper

[Open Access](#)**Address:**

Normandie Université, Laboratoire de Chimie Moléculaire et Thioorganique LCMT UMR 6507, ENSICAEN, UNICAEN, CNRS, 6 Bd. du Maréchal Juin, 14050 Caen, France

Email:

Thierry Lequeux* - Thierry.Lequeux@ensicaen.fr

* Corresponding author

Keywords:

acyclonucleotide; fluorine; monofluoroalkene; oxetane; selective ring-opening reaction; tetrasubstituted alkene

Beilstein J. Org. Chem. **2020**, *16*, 1936–1946.

doi:10.3762/bjoc.16.160

Received: 27 May 2020

Accepted: 23 July 2020

Published: 07 August 2020

This article is part of the thematic issue "Organo-fluorine chemistry V".

Guest Editor: D. O'Hagan

© 2020 Fontenelle et al.; licensee Beilstein-Institut.

License and terms: see end of document.

Abstract

The selective ring-opening reaction of fluoroalkylidene-oxetanes was directed by the presence of the fluorine atom, enabling a two-step access to tetrasubstituted fluoroalkenes with excellent geometry control. Despite its small van der Waals radii electronic, rather than steric influences of the fluorine atom governed the ring-opening reaction with bromide ions, even in the presence of bulky substituents.

Introduction

The introduction of fluorine atoms into organic compounds is known to modify their biological and physiological properties and can enhance the half-life of drugs in vivo [1-4]. During the last decade, fluorinated nucleoside analogues have received increasing interest, as is illustrated by the two pharmaceutical leads gemcitabine (**I**) and sofosbuvir (**II**), potent anticancer or antiviral agents, respectively (Figure 1) [5,6]. The field of acyclonucleotides (ACN) has been explored less, however, the introduction of fluorine atoms showed remarkable effects. The most representative examples are phosphate analogues such as the nucleoside phosphorylase inhibitor **III** and acyclic nucleotides such as the antiviral agent FPMPA (**IV**) [7-9].

Other main structural modifications of ACN relied on the introduction of a hydroxy group into the aliphatic chain to improve hydrogen bonding with enzymes [10], or of a carbon-carbon double bond to constrain the aliphatic chain and to limit conformational changes [11-13]. For the latter, nucleoside analogues (Figure 2, **VI**) containing a *trans*-butenyl moiety where the endocyclic C–O bond was replaced by a C=C bond are recognized by kinases as dUMP surrogate (**V**) [11]. However, there is no existing data for the corresponding fluoroalkene (**VII**), as the latter was not yet synthesized. It is expected that the introduction of fluorine into the carbon-carbon double bond, in a position equivalent to the ring oxygen of the naturally occurring

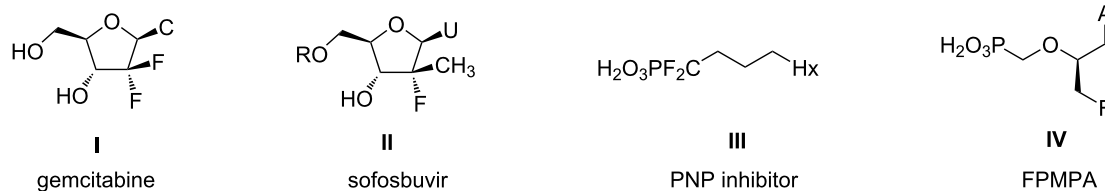


Figure 1: Representative fluorinated nucleos(t)ides and acyclonucleotides.

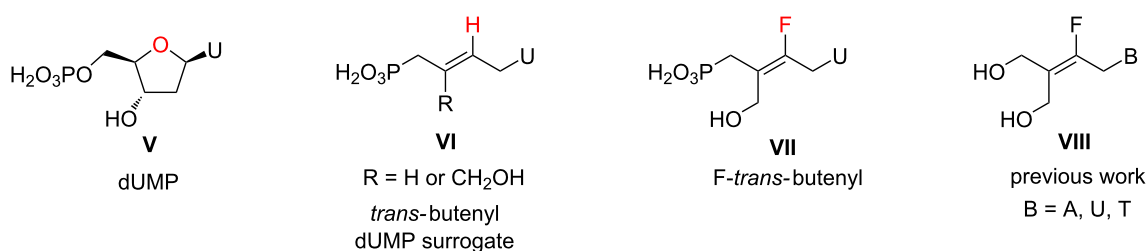


Figure 2: Acyclonucleotides as nucleotide surrogates.

nucleotide, will improve molecular recognition and activity. In addition, the polarity of the nucleotide and hydrogen-bond accepting capacity with proteins or enzymes would be restored [14].

The synthesis of fluoroalkene precursors of modified acyclonucleosides (**VIII**) has been explored by Choi, and more recently by us [15–17]. Nevertheless, it was reported that no antiviral activity for compounds of series **VIII** was observed due to the difficulty of phosphorylation of the substrate by kinases [16]. The first kinase phosphorylation step is generally rate limiting, and the prior introduction of a phosphate or phosphonate function can circumvent this problem. The preparation of diols **VIII** was realized by olefination of a protected 1,3-dihydroxypropanone (Figure 3). However, the selective introduction of functional groups is not possible in these diols as the two hydroxy groups present similar chemical reactivity. Other approaches are available for a selective preparation of mono-fluoroalkenes including olefination or defluorination reactions or a sigmatropic rearrangement, but these approaches are limited and do not allow the synthesis of tetrasubstituted fluoro-

alkenes with good control of their geometry [18–21]. In order to develop a selective synthesis for tetrasubstituted fluoroalkenes we envisioned an alternative approach starting from fluoroalkylidene-oxetane derivatives and to the end we have studied the selectivity of the oxetane ring-opening reaction (Figure 3).

Results and Discussion

The preparation of a series of fluoroalkylidene-oxetanes **1–3** was previously reported from 3-oxetanone through an olefination reaction with benzothiazoyl sulfones (Scheme 1) [22]. With these fluoroalkylidene-oxetanes in hands, we studied the selectivity of ring-opening reactions with heteroatom nucleophiles in order to access tetrasubstituted fluoroalkenes. A control of the geometry of these reactions would allow ready access to novel fluorinated ACN precursors.

At the outset the opening of the oxetane ring of **1** by a range of nucleophiles was trialed under acidic conditions. Inspired by Yadav et al. [23], methanol (20 equiv) was used as nucleophile in the presence of camphorsulfonic acid (CSA, 1 equiv) in dichloromethane. The reaction was slow and required heating

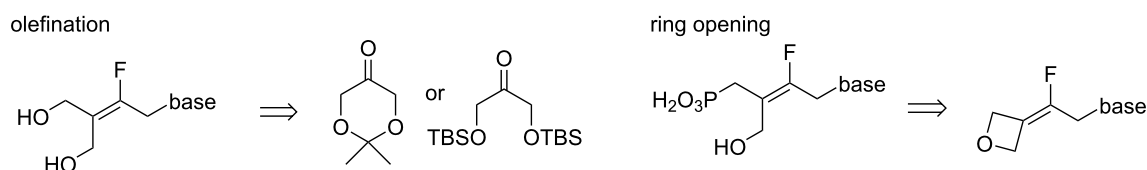
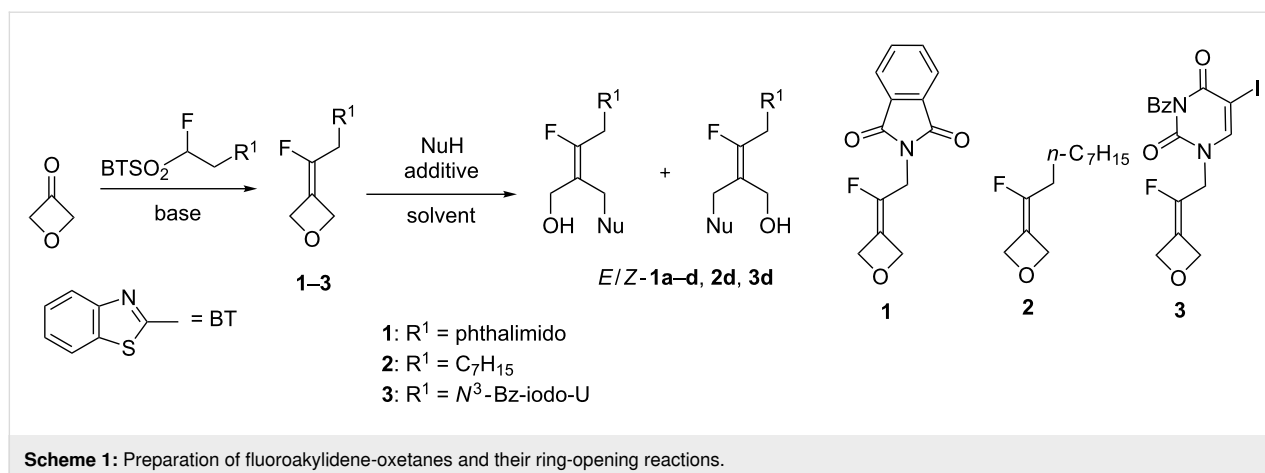


Figure 3: Olefination approaches and ring-opening of oxetane derivatives.



(50–65 °C) for 26 h to reach a 75% conversion and afforded a mixture of *E/Z*-**1a** in 60% yield. However, a low *E/Z* selectivity (40:60) was observed (Table 1, entry 1). When using neat benzylic alcohol, completion was achieved after 20 h at 80 °C but again no substantial selectivity could be observed for product **1b** (Table 1, entry 2). Inspired by the work of Müller and Wang [24,25], substitution by the more nucleophilic 2-mercaptobenzothiazol (BTSH, 1.4 equiv) was also possible in the presence of CSA (1 equiv) at 20 °C and an 80% conversion was reached after 24 h. An improved *E/Z* ratio of 25:75 was determined for this reaction and compound **1c** was isolated in 65% yield (Table 1, entry 3). In this case the nucleophilic ring-opening reaction appeared to be controlled by steric repulsions between the bulky benzothiazolyl and phthalimidoyl substituents affording preferentially the *Z*-isomer of **1c**. However, heteronucleophiles such as sodium azide, secondary amine and

cesium fluoride were unsuccessfully tested. Finally, using the conditions developed by Burkhard and Carreira [26], the opening of the fluoroalkylidene-oxetane ring was investigated with hydrobromic acid (HBr 33 wt % in AcOH, 2.3 equiv) in diethyl ether (Table 1, entry 4). This reaction proved faster and reached completion after 45 min at 20 °C, giving product **1d** with an excellent yield of 94% and an *E/Z* selectivity of 89:11. The isomers could be separated and crystals of the major isomer were obtained by recrystallization. The X-ray diffraction analysis clearly showed that the bromine atom was located on the carbon *trans* to the fluorine atom resulting in the major product with the *E*-geometry (see Supporting Information File 1). It should be noted that longer reaction times resulted in slow solvolysis of alcohol **1d** with acetic acid giving mainly the corresponding acetate (not shown). Product **1d** was also obtained in a similar *E/Z* ratio (88:12) when the ring-opening reaction

Table 1: Oxetane opening by various nucleophiles.

entry	oxetane	Nu (equiv)	additive (equiv)	<i>t</i> (h)	<i>T</i> (°C)	solvent	product	<i>E/Z</i> ratio ^a	Yield (%) ^b
1	1	MeOH (20)	CSA (1)	26	40	CH ₂ Cl ₂	1a	40:60	60
2	1	BnOH (24)	CSA (1)	20	80	neat	1b	45:55	n.a.
3	1	BTSH (1.4)	CSA (1)	24	20	CH ₂ Cl ₂	1c	25:75	65
4	1	HBr (2.3)	AcOH ^c	0.75	20	Et ₂ O	1d	89:11	94
5	1	TBAB (2.5)	BF ₃ ·Et ₂ O (1.1)	2	−20	CH ₂ Cl ₂	1d	88:12	71
6	2	HBr (2.3)	AcOH ^c	0.75	20	CH ₂ Cl ₂	2d	94:6	53
7	3	HBr (2.3)	AcOH ^c	0.75	20	CH ₂ Cl ₂	—	—	—
8	3	TBAB (2.5)	BF ₃ ·Et ₂ O (1.1)	2	−20	CH ₂ Cl ₂	3d	96:4	76

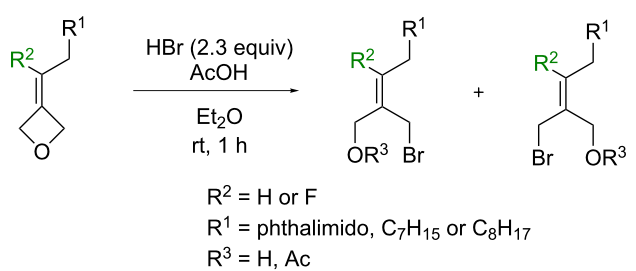
^aDetermined by ¹⁹F NMR of the crude mixture; ^byield of isolated product; ^cHBr 33 wt % in AcOH solution.

was performed in dichloromethane with tetrabutylammonium bromide (TBAB) as the bromide source and boron trifluoride diethyl etherate as an activator (Table 1, entry 5). Nevertheless, the isolated yield of the product decreased to 71%. Next, the reaction performed with HBr/AcOH was extended to alkylidene oxetanes substituted by an alkyl chain, and a pyrimidine base. The presence of the alkyl chain in place of the phthalimido group did not affect the selectivity observed with **1**. The ring opening reaction of the *n*-octyl substituted oxetane **2** resulted in an excellent selectivity of 94:6 towards the *E*-isomer of bromoalkylated product **2d** (Table 1, entry 6). The *E/Z* mixture of **2d** was isolated in moderate yield (53%). In this case the corresponding acetate was observed as a minor product (15%) but with a similar selectivity of 92:8, although it could not be isolated in pure form. Unfortunately, the introduction of a nucleic base such as *N*³-benzoyliodouracil instead of the phthalimido group gave a complex mixture of products (Table 1, entry 7). In contrast, the ring-opening reaction was successful when performed in the presence of TBAB and BF₃·Et₂O and afforded the *E*-alkene product **3d** with good selectivity (*E/Z* ratio > 96:4) and 76% yield (Table 1, entry 8). The geometric assignment of compound **3d** was corroborated by 1D NOESY experiments in which after selective irradiation of the protons α to the nitrogen atom, a response was observed only for the protons α to the bromine atom, thus indicating their spatial proximity.

In order to elucidate the selectivity control in this ring-opening reaction displayed by bromide ion despite the presence of bulky substituents (phthalimido and alkyl groups), a comparative

study was initiated using non-fluorinated alkylidene oxetanes as substrates. Since the oxetane ring was attacked from the side of the bulky phthalimide or alkyl chain, it appeared plausible that the selectivity observed for the reaction did not originate from steric hindrance. Accordingly, the electronic influence of fluorine was explored. Thus, the non-fluorinated analogues bearing a phthalimido group (**4**) and an alkyl chain (**5**) were synthesized, and submitted to the ring-opening reaction [27,28]. Pleasingly, when subjecting compound **4** to the previous reaction conditions, a single isomer of bromoalcohol **4d** formed (determined by ¹H NMR of the crude) and the product was isolated in an excellent yield of 94% (Table 2, entry 3). The geometry of the product was confirmed to be *E*-**4d** by X-ray diffraction analysis (see Supporting Information File 1). The attack of the bromide ion this time occurred from the side of the alkene hydrogen atom (*cis* attack) and away from the bulky phthalimido group giving solely product *E*-**4d**. Likewise, the reaction of the alkyl-substituted substrate **5** proceeded with excellent *E*-selectivity (as determined by ¹H NMR of the crude). As in case of the fluorinated analogue, a substantial part of the newly formed alcohol **5d** reacted with acetic acid forming the corresponding acetate **5d'**. Interestingly, it appeared that only the *E*-isomer of **5d** reacted with AcOH giving pure *E*-**5d'** in 44% isolated yield. This left an 81:19 *E/Z* mixture of **5d** from which the pure alcohol *E*-**5d** could be isolated in 34% yield (Table 2, entry 4). The overall *E/Z* ratio for the ring-opening reaction of **5** was 91:9. 1D NOESY experiments were performed with alcohol **5d** and the outcome indicated that the bromide attack took place away from the bulky alkyl chain, resulting in the observed *E*-selectivity. These outcomes were opposite to those obtained

Table 2: Selectivity in the presence or absence of the fluorine atom.

 R² = H or F R¹ = phthalimido, C₇H₁₅ or C₈H₁₇ R³ = H, Ac							
entry	substrate	R ²	R ¹	R ³	product	<i>E/Z</i> ratio ^a	yield (%) ^b
1	1	F	phthalimido	H	1d	89:11	94
2	2	F	C ₇ H ₁₅	H	2d	94:6	53
3	4 ^c	H	phthalimido	H	4d	100:0	94
4	5	H	C ₈ H ₁₇	H	5d	81:19	34 ^d
				Ac	5d'	100:0	44

^aDetermined by ¹⁹F NMR (**1**, **2**) or ¹H NMR (**4**, **5**) of the crude mixture; ^byield of isolated product; ^csubstrate **4** was contaminated with 1 molar equivalent of phthalimide; ^dyield of isolated *E*-**5d**.

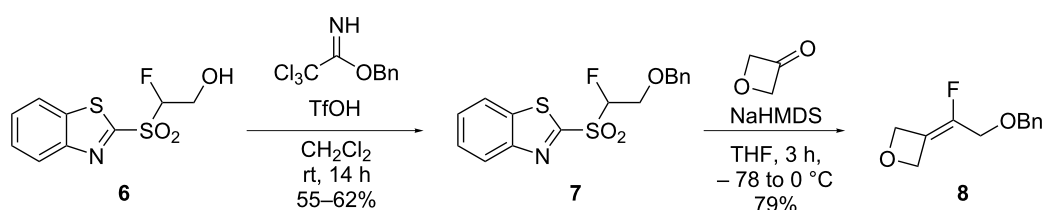
with the fluorinated substrate series, consistent with steric hindrance governing the non-fluorine containing oxetane reactions but electronics influencing and reversing the regioselectivity of the fluoro-oxetane reactions.

The reaction was then extended to fluoroalkylidene-oxetane **8** to expand the range of tetrasubstituted fluoroalkenes accessible via this method (Scheme 2). A variety of conditions were explored to prepare the protected alcohol **8** including an unsuccessful reduction of the corresponding ethyl ester (vide infra, **12**). Then we turned our attention to the modified Julia reaction since the reduction of the ester functionality could be achieved at the sulfide stage [29], prior to its oxidation to give **6**. Alcohol **6** was not stable in basic medium, as a Smiles rearrangement occurred leading to fluoroethylene and benzothiazolone. Therefore, its benzylation was explored under acidic conditions with benzyl trichloroacetimidate (1.5 equiv) and a catalytic amount of tri-fluoromethanesulfonic acid. This gave benzyl ether **7** as a 2.5:1 mixture with *N*-benzylbenzothiazolone (not shown, Scheme 2). After purification, benzyl ether **7** was successfully subjected to the modified Julia olefination conditions with 3-oxetanone, to give the corresponding alkene **8** in 79% yield.

With alkene **8** in hand, the ring-opening reaction was explored in the presence of hydrobromic acid (HBr 33 wt % in AcOH) in diethyl ether (Table 3). As observed with the phthalimido group, the reaction led to alkene *E*-**9** as the major product, together with alkene *Z*-**9** and a third product that was identified as the 2,5-dihydrofuran derivative **10**.

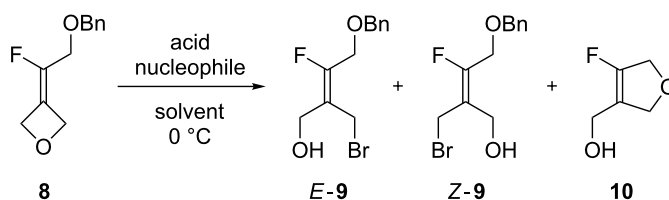
Using the standardized conditions, but at a temperature of 0 °C instead of 20 °C, for 30 min, complete conversion was achieved and the three products *E*,*Z*-**9** and **10** were present in a 62:8:26 ratio as determined by ¹⁹F NMR, the remaining 4% being attributed to acetylated analogues of **9** (Table 3, entry 1). After purification, two products were obtained as a 95:5 mixture and identified by NMR as the desired bromoalcohols *E*-**9** and *Z*-**9**, respectively. The selectivity of the oxetane ring opening (crude *E*/*Z* ratio: 89:11) was again governed by the presence of the fluorine atom and not by steric hindrance.

In order to limit the competitive formation of the heterocyclic ether **10**, the addition of TBAB as a bromide source was explored. To our delight, after 30 min at 0 °C, the crude ¹⁹F NMR showed that only 4% of **10** and 96% of **9** as an 84:16



Scheme 2: Synthesis of benzyloxy-substituted fluoroethylidene-oxetane derivative **8**.

Table 3: Opening of the benzyloxy-substituted fluoroethylideneoxetane derivative **8**.

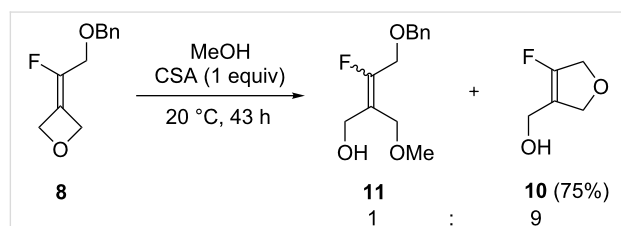


Entry	Nu (equiv)	Additive (equiv)	Solvent	Reaction time (h)	Selectivity ^a			Yield of 9 (%)
					<i>E</i> - 9	<i>Z</i> - 9	10	
1	HBr (2.3)	AcOH	Et ₂ O	0.5	62	8	26	45
2	HBr (1.2) TBAB (2.5)	AcOH	CH ₂ Cl ₂	0.5	81	15	4	74 ^b
3	TBAB (2.5)	BF ₃ ·OEt ₂ (1.1)	CH ₂ Cl ₂	1	90	10	0	66

^aDetermined by ¹⁹F NMR of the crude mixture; ^byield for the 92:8 *E*/*Z* mixture.

E/Z mixture had formed (Table 3, entry 2). Separation of the two *E/Z* isomers proved challenging by column chromatography and a 92:8 mixture of *E/Z*-**9** was obtained in 74% yield. Finally, the reaction performed with TBAB in the presence of $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ afforded only alkenes **9** with an excellent *E*-selectivity and in 66% yield (Table 3, entry 3). In this case, we presume **10** was not obtained because the benzyl ether is not nucleophilic enough to react due to its complexation by $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$.

To understand in more detail the competitive formation of linear versus cyclic products in the reaction, methanol was explored as the nucleophile instead of bromide ion (Scheme 3). The reaction (43 h, 20 °C) realized in MeOH as a solvent and in the presence of CSA (1 equiv) afforded a mixture of **10** (85%) and the expected methoxyalcohols **11** (10%, 1:1 *E/Z* ratio) in addition to starting fluoroalkylidene-oxetane **8** (5%). After purification, compound **10** was isolated in 75% yield.

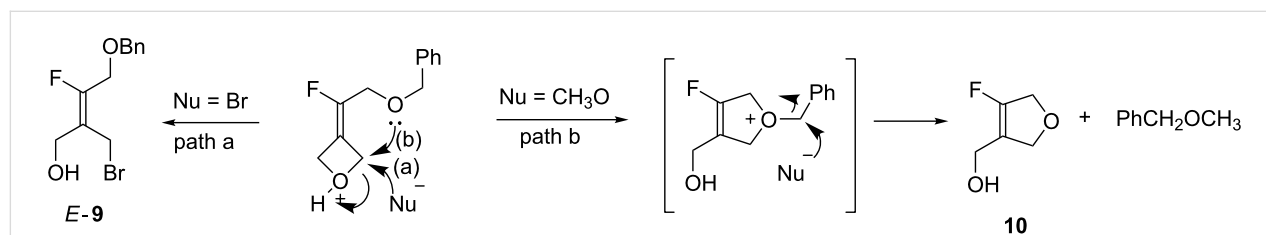


Scheme 3: Effect of the medium on the selective formation of derivative **10**.

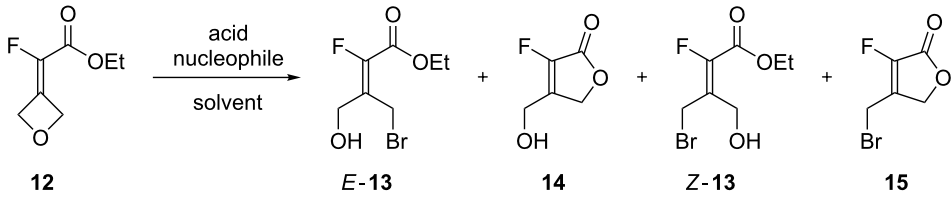
The results from the acid-catalyzed results support the reaction outcomes which depended on the nucleophile (methanol or bromide ion) (Scheme 4). In the presence of excess bromide ions, the direct intermolecular nucleophilic attack of the oxetane (path a) is preferred leading to bromoalcohol **9** (path a). On the other hand, in the presence of the weaker methanol nucleophile, an intramolecular ring-opening reaction by the benzyl ether oxygen is preferred leading to the 2,5-dihydrofuran **10** (path b).

Finally, we turned our attention to a last series of reactions exploring the ring-opening reaction of fluoroalkylidene-oxetane **12** (Table 4).

Given the previous results, in the presence of the ester function we expected the ring-opening reaction to proceed with the formation of additional products to alkenes *E*-**13** and *Z*-**13**. In fact, two byproducts formed and were identified as β -hydroxymethyl- α -fluorolactone **14** and β -bromomethyl- α -fluorolactone **15** (Table 4) [30]. This ring expansion has been already reported in the literature from oxetane-containing α,β -unsaturated carbonyl derivatives through a Lewis acid-catalyzed rearrangement [31]. When the previous conditions (HBr/AcOH) were tried (3.5 h, 0 °C to 20 °C), hydroxymethyl lactone **14** (87%, Table 4, entry 1) was the main product with traces of the corresponding acetate (4%, not shown), the bromomethyl lactone **15** (8%), and alkene *Z*-**13** (1%). Only lactone **14** could be isolated in a pure form (58% yield). The amount of HBr/AcOH had little influence on the selectivity (Table 4, entry 2) of the reaction. However, in the presence of TBAB (2.5 equiv) and CSA (2 equiv) an 84% conversion into mainly brominated lactone **15** (79%) with traces of hydroxylated lactone **14**, and of bromoalkene *Z*-**13** was determined by crude ^{19}F NMR. The remaining 8% appeared to be the β -chloromethyl lactone **19** (see Scheme 7 below), an analogue of **15** as determined by NMR analysis and supported by HRMS. All three halogenated products were purified and isolated as a mixture ($\approx 61\%$ determined by NMR). The contrasting result observed with HBr/AcOH and TBAB/CSA highlighted the importance of the acidity of the medium on the reaction course of the ring-opening reaction (Scheme 5). The former, using an excess of acid (33% HBr in AcOH solution) favored the direct nucleophilic attack (path b) leading to lactone **14**, whereas the latter in the presence of TBAB/CSA allowed bromide addition on the same side of the fluorine atom (path a) leading to lactone **15** [31]. However, the reaction can be stopped at the alcohol stage when performed in the presence of $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ instead of CSA to afford alkene *Z*-**13** as the major product. The use of boron trifluoride etherate as an activator combined with TBAB afforded exclusively alkene *Z*-**13** as evidenced by TLC, but after work-up, 22% of the bromomethyl lactone **15** was observed (Table 4, entry 4). It appeared obvious that *Z*-**13** could cyclize under acidic conditions and during the purification gave β -bromomethyl lactone **15**. This was later confirmed when various ester/lactone mixtures obtained after the ring-opening reaction were treated with



Scheme 4: Mechanism for the formation of dihydrofuran **10**.

Table 4: Ring-opening reaction from acetate derivative **12**.


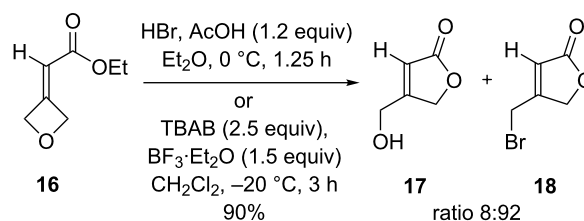
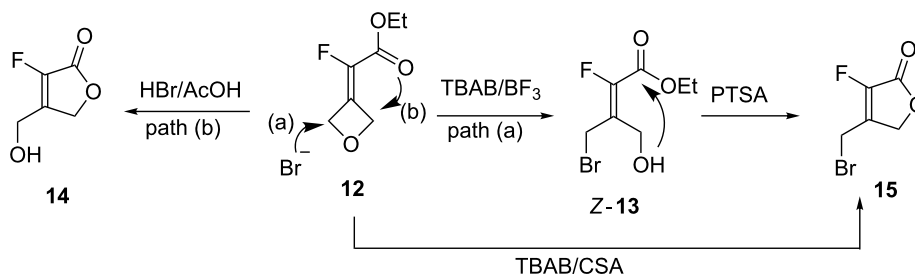
entry	Nu (equiv)	additive	solvent	<i>t</i> (h)	<i>T</i> (°C)	selectivity ^a				product (yield) ^b
						<i>E</i> -13	14	<i>Z</i> -13	15	
1	HBr (2.5)	AcOH	Et ₂ O	3.5	20	–	87	1	8	14 (58)
2	HBr (1.2)	AcOH	Et ₂ O	3.5	0	3	76	7	10	–
3	TBAB (2.5)	CSA (2) ^c	CH ₂ Cl ₂	30	20	–	7	6	79 (8) ^d	15 (61) ^e
4	TBAB (2)	BF ₃ ·OEt ₂ (1.5)	CH ₂ Cl ₂	4	–20	–	–	78	22	<i>Z</i> -13 (72) ^f 15 (21) ^f
5	TBAB (1.5)	–	CH ₂ Cl ₂	16	20	–	–	–	–	–
6	–	BF ₃ ·OEt ₂ (1)	CH ₂ Cl ₂	2	20	–	100	–	–	14 (67)

^aDetermined by ¹⁹F NMR of the crude mixture; ^bisolated yield; ^cthe 2nd equivalent of CSA was added after 24 h; ^dchlorinated instead of brominated products; ^eyield of an 87:8:5 mixture of products **15**/*Z*-13; ^f*Z*-13 and **15** were obtained as a crude mixture, yields were calculated from the crude mass and ¹H NMR.

acid (PTSA) in Et₂O giving pure lactone **15** or at least enriched mixtures depending on the reaction times (Scheme 5).

As a control, **12** was shown to be unreactive to TBAB on its own (Table 4, entry 5). Once again, the effect of the fluorine atom was highlighted by an investigation with the non-fluorinated alkylidene oxetane **16**. The latter was subjected to the HBr/AcOH ring-opening reaction conditions (Scheme 6). Remarkably, the cyclic products β-hydroxymethyl and β-bromomethyl-γ-lactones **17** and **18** were obtained in an 8:92 ratio [32]. This complete reversal of selectivity in comparison with fluoroalkylidene-oxetane **12**, where the β-hydroxymethyl-γ-lactone **14** was obtained, confirmed an electronic influence of the fluorine atom on these ring-opening reactions (Table 3, entries 1 and 2). In the case of fluoroalkylidene-oxetane **12** and, in contrast with **16**, when subjected to HBr/AcOH, the elec-

tronic repulsion induced between fluorine and bromine limited the intermolecular ring-opening reaction by bromide in favor of a faster intramolecular reaction involving the ester group leading to **14**. Indeed, a competitive cyclization reaction occurred forming **14** with HBr/AcOH and confirmed when the reaction was performed in the presence of BF₃·Et₂O only

**Scheme 6:** Opening reaction of ethyl 2-(oxetanyl-3-idenyl)acetate (**16**).**Scheme 5:** Mechanism for the formation of unsaturated lactones **14** and **15**.

(Table 4, entries 1, 2, and 6). Of note in contrast to **8**, when TBAB/BF₃·Et₂O was added we cannot exclude a control by steric or electronic repulsions between bromide ions and the ester function leading to **Z-13** and **15** instead of expected alkene **E-13** and to the lactone **18** from alkylidene oxetanes **12** and **16**, respectively.

Having established selective approaches for the preparation of halogenated allylic fluoroalkenes, their use in the synthesis of highly functionalized tetrasubstituted fluoroalkenes was explored. The derivatization of the three brominated products, lactone **15** and alkenes **E-1d** and **E-9**, was studied either on the bromomethyl (CH₂Br) or on the hydroxymethyl (CH₂OH) arm, when applicable.

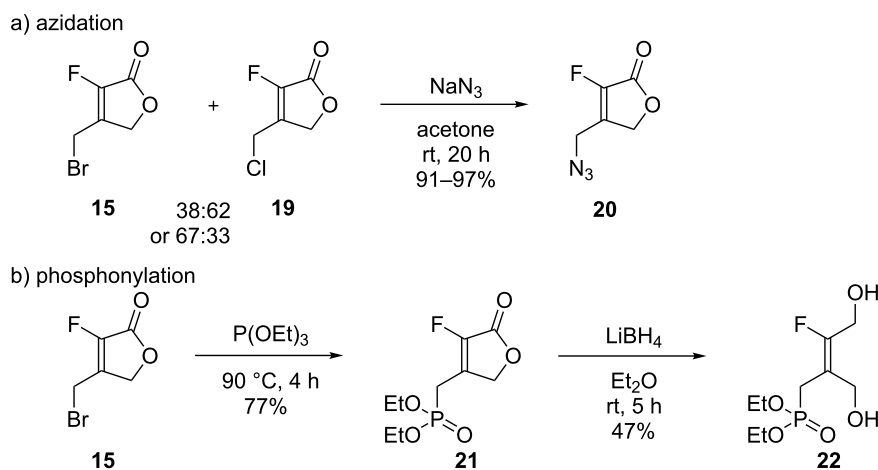
First, from a mixture of lactones **15** and **19** substitution on the bromomethyl arm was performed using sodium azide (Scheme 7). The reaction proceeded smoothly in DMF but it proved difficult to extract product **20** from water. When the reaction was performed in acetone this allowed for a simple filtration of the sodium chloride and bromide salts formed and resulted in very satisfactory yields (91–97%) after column chromatography. An Arbuzov phosphonylation was performed on the crude lactone product **15** (containing 10% of ester **Z-13**) and proved successful with phosphonolactone **21** being isolated in 77% yield after column chromatography (Scheme 7). To access tetrasubstituted alkenes, reduction of **21** to generate diol **22** was explored with lithium borohydride in Et₂O. However, the reaction was slow at 20 °C and did not progress beyond 50% conversion even after the addition of excess LiBH₄. After purification by flash chromatography starting lactone **21** was obtained in 49% yield and the desired diol **22** in 47% yield. When the reaction was carried out in refluxing THF, a complete conversion was achieved but also with impurities. This

route was not investigated further, and instead functionalization of alkene **E-1d** was explored.

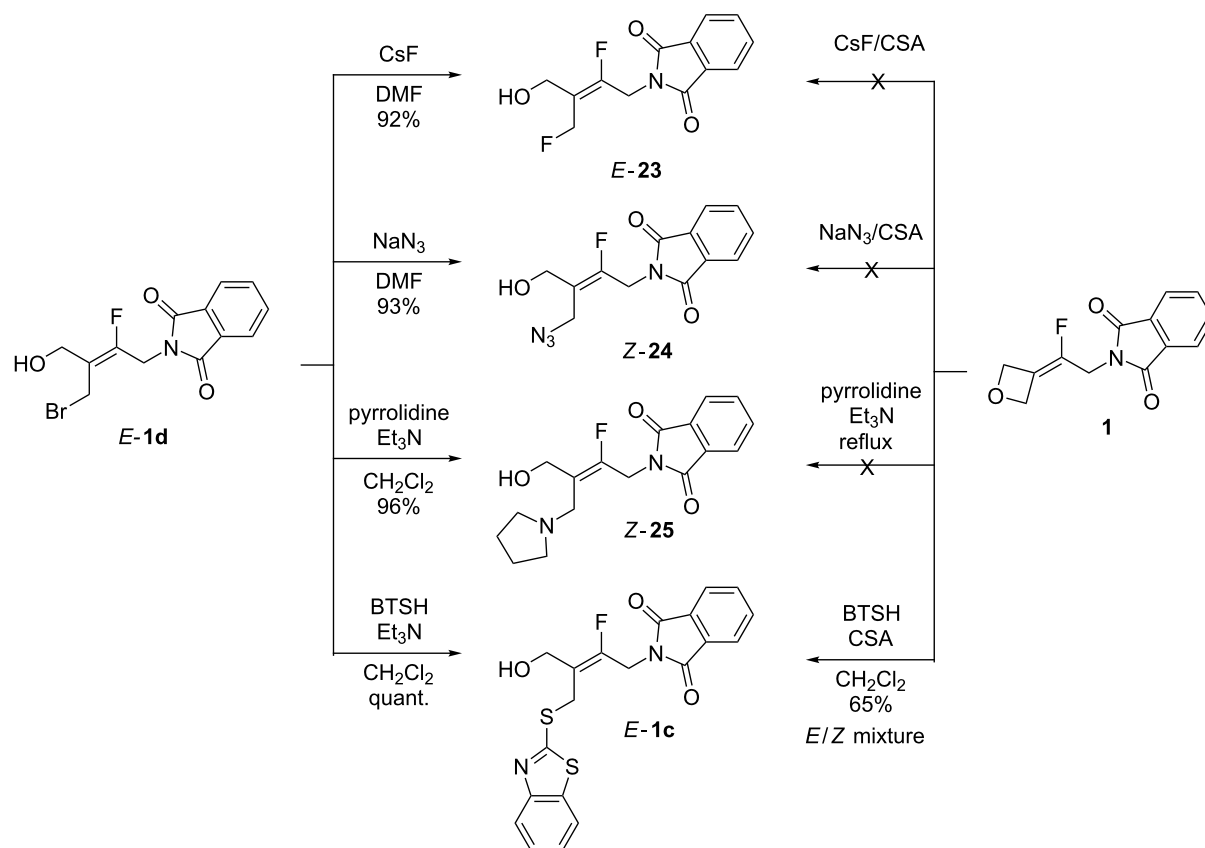
Direct ring-opening reactions of fluoroalkylidene-oxetane **1** with heteronucleophiles were previously explored and success was only possible with thiols, such as mercaptobenzothiazole (Table 1). However, the reaction was not selective and afforded a mixture of *E/Z* alkenes **1c**. The functionalization of alkene **E-1d** via displacement of the bromine atom (Scheme 8), with nucleophiles such as CsF and NaN₃ was then studied. When the reaction was performed in DMF products **E-23** and **Z-24** were generated in 92% and 93% yield, respectively. Reactions with amines and thiols such as pyrrolidine and 2-mercaptobenzothiazole, gave rise to the products **Z-25** and **E-1c** in 96% yield, respectively. These reactions were carried out in dichloromethane in the presence of Et₃N. It should be noted that following this two-step method, pure **E-1c** could be obtained while direct ring opening of **1** with BTSH and CSA resulted in a 25:75 mixture of *E/Z-1c*. A crystallographic analysis of crystals of **Z-25** confirmed the nature and geometry of the obtained product (see Supporting Information File 2). Addition of carbanions or alcoholates was also attempted but the starting bromide **E-1d** degraded under these conditions.

Finally, this expeditious synthesis of tetrasubstituted fluoroalkenes by sequential ring-opening and nucleophilic substitution reactions was applied to test the robustness of a selective preparation of precursors of ACN (**VII**) bearing different functional groups (Scheme 9). A particular focus was applied to the preparation of the phosphonate **29**, a precursor of **VII** that is not accessible from diol **VIII**.

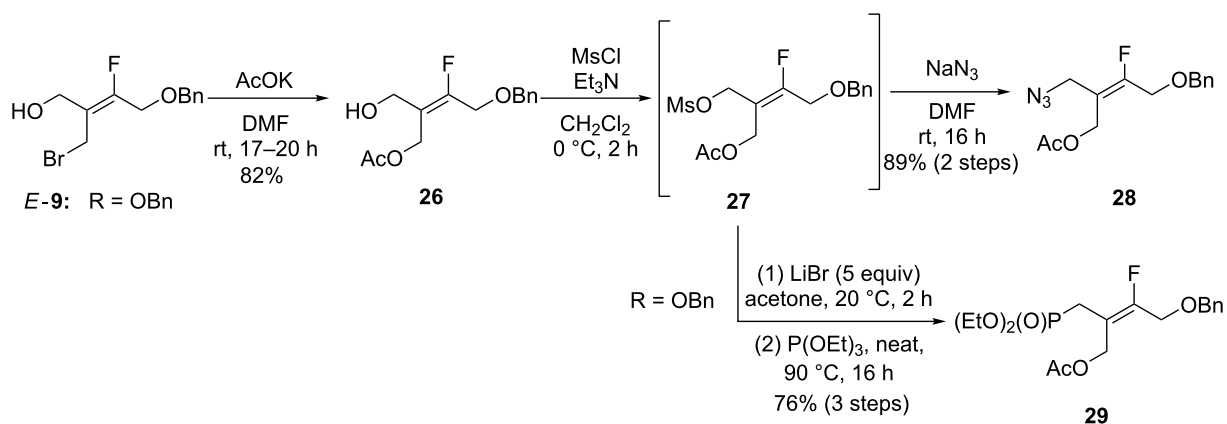
First, starting from pure alkene **E-9**, the introduction of a protected alcohol as a mimic of the naturally occurring



Scheme 7: Functionalization of bromomethyl lactone **15** and its analogues.



Scheme 8: Functionalization by substitution reaction of the bromide *E*-1d vs ring-opening reaction of the oxetane **1**.



Scheme 9: Preparation of tetrasubstituted fluoroalkenes.

3'-hydroxy group was achieved by allylic bromine displacement with AcOK to efficiently afford alkene **26**. The phosphonate was introduced in three steps through the formation of intermediate mesylate **27**. This mesylate was progressed without purification, albeit contaminated (10%) with the corresponding chloride (not shown). An Arbuzov reaction was performed directly on the allylic bromide obtained by treatment of

27 with LiBr (5 equiv), to give the phosphonate **29** in 76% overall yield. Finally, azide **28** was obtained in 89% yield in two steps from the non-isolated intermediate mesylate **27**. After deacetylation, **28** was readily converted to *E*-**24** (see Scheme 8). These transformations of alkene *E*-**9** illustrated how the geometry can be controlled for the preparation of tetrasubstituted fluoroalkenes. The synthesis of nucleotide mimics from either

phosphonate **29** or azide **28** is underway and will be reported in due course.

Conclusion

The selective synthesis of tetrasubstituted *E*- or *Z*-fluoroalkenes was achieved by ring-opening reactions of fluoroalkylidene-oxetanes, with the presence of the fluorine atom governing regioisomeric attack of the bromide ion. Functionalization of the resultant bromoalcohols with nucleophiles led, in two steps from oxetanes, to a series of highly functionalized tetra-substituted fluoroalkenes with excellent geometric control. This method offers ready access to novel fluoroalkenes as potential precursors of important drug mimics.

Supporting Information

The experimental section describing the preparation of all new compounds, the copies of the NMR data (¹H NMR, ¹³C NMR, ¹⁹F NMR), HOESY and NOESY experiments and crystallographic data for compounds **1d**, **4d** and **25**. The CIF files of **1d**, **4d** and **25**.

Supporting Information File 1

Experimental section and copies of spectra.

[<https://www.beilstein-journals.org/bjoc/content/supplementary/1860-5397-16-160-S1.pdf>]

Supporting Information File 2

Crystallographic data (cif) for compounds *E*-**1d**, *E*-**4d**, and *Z*-**25**.

[<https://www.beilstein-journals.org/bjoc/content/supplementary/1860-5397-16-160-S2.zip>]

Funding

This work was supported by the excellence laboratory LabEx SYNORG (ANR-11-LABX-0029), ANR funding DALATAR (ANR-19-CE18-0008-03) the Conseil Régional de Normandie and the European FEDER funding.

ORCID® iDs

Clément Q. Fontenelle - <https://orcid.org/0000-0002-1630-3407>

Thibault Thierry - <https://orcid.org/0000-0003-0342-2391>

Romain Laporte - <https://orcid.org/0000-0002-5984-6794>

Emmanuel Pfund - <https://orcid.org/0000-0003-1896-0109>

Thierry Lequeux - <https://orcid.org/0000-0003-3783-4458>

References

- Zhou, Y.; Wang, J.; Gu, Z.; Wang, S.; Zhu, W.; Aceña, J. L.; Soloshonok, V. A.; Izawa, K.; Liu, H. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 422–518. doi:10.1021/acs.chemrev.5b00392
- Purser, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320–330. doi:10.1039/b610213c
- Gillis, E. P.; Eastman, K. J.; Hill, M. D.; Donnelly, D. J.; Meanwell, N. A. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 8315–8359. doi:10.1021/acs.jmedchem.5b00258
- O'Hagan, D. *J. Fluorine Chem.* **2010**, *131*, 1071–1081. doi:10.1016/j.jfluchem.2010.03.003
- Len, C.; Mackenzie, G. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 9085–9107. doi:10.1016/j.tet.2006.07.050
- Bassetto, M.; Slusarczyk, M. *Pharm. Pat. Anal.* **2018**, *7*, 277–299. doi:10.4155/ppa-2018-0028
- Xie, M.-S.; Niu, H.-Y.; Qu, G.-R.; Guo, H.-M. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 7156–7166. doi:10.1016/j.tetlet.2014.11.060
- De Clercq, E. *Med. Res. Rev.* **2013**, *33*, 1278–1303. doi:10.1002/med.21283
- Schramm, V. L. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 11194–11258. doi:10.1021/acs.chemrev.8b00369
- Kasthuri, M.; El Amri, C.; Lefort, V.; Périgaud, C.; Peyrottes, S. *New J. Chem.* **2014**, *38*, 4736–4742. doi:10.1039/c4nj00813h
- Topalis, D.; Pradère, U.; Roy, V.; Caillat, C.; Azzouzi, A.; Broggi, J.; Snoeck, R.; Andrei, G.; Lin, J.; Eriksson, S.; Alexandre, J. A. C.; El-Amri, C.; Deville-Bonne, D.; Meyer, P.; Balzarini, J.; Agrofoglio, L. A. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 222–232. doi:10.1021/jm1011462
- Amblard, F.; Nolan, S. P.; Schinazi, R. F.; Agrofoglio, L. A. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 537–544. doi:10.1016/j.tet.2004.11.019
- Varada, M.; Erande, N. D.; Kumar, V. A. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 97824–97830. doi:10.1039/c5ra15673d
- Champagne, P. A.; Desroches, J.; Paquin, J.-F. *Synthesis* **2015**, *47*, 306–322. doi:10.1055/s-0034-1379537
- Choi, M.-H.; Lee, C.-K.; Jeong, L. S.; Chun, M. W.; Kim, H.-D. *Nucleosides, Nucleotides Nucleic Acids* **2001**, *20*, 681–684. doi:10.1081/ncn-100002350
- Choi, M.-H.; Kim, H.-D. *Arch. Pharmacol. Res.* **1997**, *20*, 501–506. doi:10.1007/bf02973948
- Prunier, A.; Calata, C.; Legros, J.; Maddaluno, J.; Pfund, E.; Lequeux, T. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 8083–8097. doi:10.1021/jo401356j
- Drouin, M.; Hamel, J.-D.; Paquin, J.-F. *Synthesis* **2018**, *50*, 881–955. doi:10.1055/s-0036-1591867
- Landelle, G.; Bergeron, M.; Turcotte-Savard, M.-O.; Paquin, J.-F. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 2867–2908. doi:10.1039/c0cs00201a
- Yanai, H.; Taguchi, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 5939–5954. doi:10.1002/ejoc.201100495
- Pfund, E.; Lequeux, T.; Gueyraud, D. *Synthesis* **2015**, *47*, 1534–1546. doi:10.1055/s-0034-1380548
- Laporte, R.; Prunier, A.; Pfund, E.; Roy, V.; Agrofoglio, L. A.; Lequeux, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 3121–3128. doi:10.1002/ejoc.201500172
- Yadav, J. S.; Singh, V. K.; Srihari, P. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 836–839. doi:10.1021/ol403604u
- Burkhard, J. A.; Wuitschik, G.; Rogers-Evans, M.; Müller, K.; Carreira, E. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 9052–9067. doi:10.1002/anie.200907155
- Wang, Z.; Chen, Z.; Sun, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 6685–6688. doi:10.1002/anie.201300188
- Burkhard, J.; Carreira, E. M. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3525–3526. doi:10.1021/ol801293f
- Jaśkowska, J.; Kowalski, P. *J. Heterocycl. Chem.* **2008**, *45*, 1371–1375. doi:10.1002/jhet.5570450519

28. Wolin, R.; Connolly, M.; Afonso, A.; Hey, J. A.; She, H.; Rivelli, M. A.; Williams, S. M.; West, R. E., Jr. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 2157–2162. doi:10.1016/s0960-894x(98)00379-5
29. Calata, C.; Pfund, E.; Lequeux, T. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 9399–9405. doi:10.1021/jo901540c
30. Fort, D. A.; Woltering, T. J.; Alker, A. M.; Bach, T. *Heterocycles* **2014**, *88*, 1079–1100. doi:10.3987/com-13-s(s)67
31. White, A. R.; Kozlowski, R. A.; Tsai, S.-C.; Vanderwal, C. D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 10525–10529. doi:10.1002/anie.201704119
32. Fort, D. A.; Woltering, T. J.; Nettekoven, M.; Knust, H.; Bach, T. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 2989–2991. doi:10.1039/c3cc40757h

License and Terms

This is an Open Access article under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>). Please note that the reuse, redistribution and reproduction in particular requires that the authors and source are credited.

The license is subject to the *Beilstein Journal of Organic Chemistry* terms and conditions: (<https://www.beilstein-journals.org/bjoc>)

The definitive version of this article is the electronic one which can be found at:
[doi:10.3762/bjoc.16.160](https://doi.org/10.3762/bjoc.16.160)

Metal-Free Aminomethylation of Aromatic Sulfones Promoted by Eosin Y

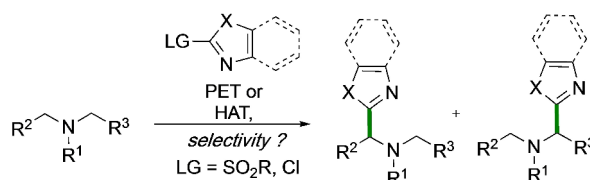
Thibault Thierry,^[a] Emmanuel Pfund,^[a] and Thierry Lequeux^{*[a]}

Abstract: A metal-free α -aminomethylation of heteroaryls promoted by eosin Y under green light irradiation is reported. A large variety of α -trimethylsilylamines as precursor of α -aminomethyl radical species were engaged to functionalize sulfonyl-heteroaryls following a Homolytic Aromatic Substitution (HAS) pathway. This method has provided a range of α -aminoheteroaryl compounds including a functionalized natural product. The mechanism of this late-stage functionalization of aryls was investigated and suggests the formation of a sulfonyl radical intermediate over a reductive quenching cycle.

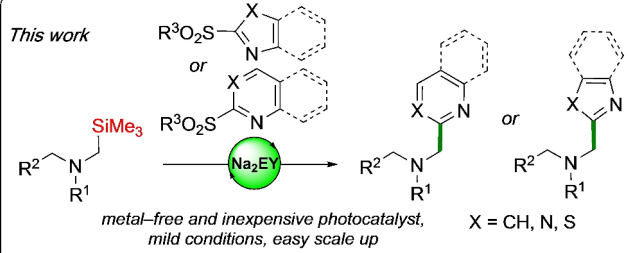
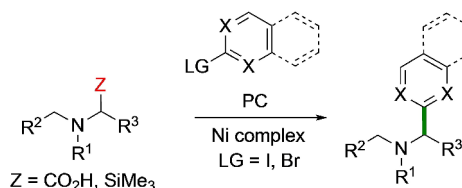
Visible light photoredox catalysis enabling C–C bond formation between α -aminoalkyl radicals and electron-deficient radical acceptors emerges as an efficient route for the synthesis of scaffolds for drug discovery.^[1] The C–C bond formation offered a rapid access to functionalized amines in one step with neutral reactive intermediates contrasting to the classical C–N bond formation. This latter includes reductive amination of carbonyl compounds, reduction of nitro compounds and direct alkylation of amines, for example.^[2]

The generation of α -aminoalkyl radicals is mainly performed by: (1) the α -heterolytic cleavage of a C–H bond of oxidized amines obtained by photoinduced single electron transfer (SET) with organic or inorganic photocatalysts (PC), or (2) the α -homolytic cleavage of a C–H bond by a hydrogen atom transfer (HAT) reaction induced with a radical (alkoxyl radical) or excited state ketone (Scheme 1).^[3] The resulting nucleophilic α -aminoalkyl radical obtained by these methods was trapped with α,β -unsaturated ketones and esters, or π -deficient aromatics.^[4] However, the formation of α -aminoalkyl radicals by cleavage of a C–H bond can sometimes suffer from a lack of regioselectivity, especially with tertiary amines, and the best way to control the formation of the radical consists in the photochemical fragmentation of a C–COOH or C–Si bonds.^[5] Thus, the regioselective aminoalkylation of aryls and heteroaryls using α -amino acids or α -trialkylsilylamines enabled by Ni/photoredox (Ru or Ir) dual

α -C–H cleavage (Kamijo, Optaz, Shirikawa, Weaver)⁴



Dual catalysis (MacMillan, Molander)⁶



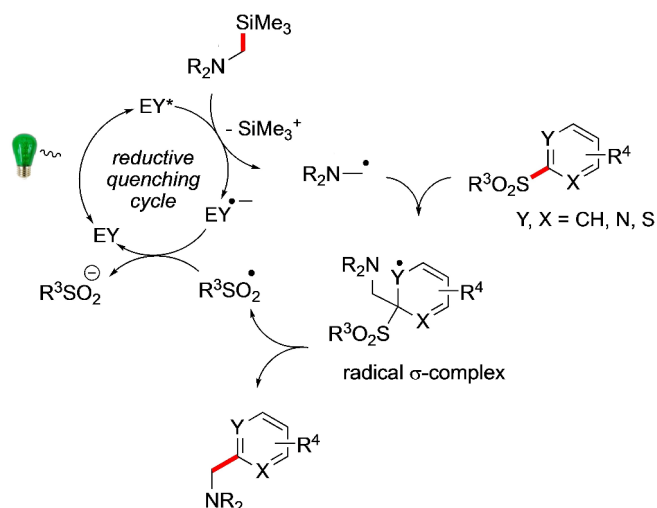
Scheme 1. Aminoalkylation of aryls and heteroaryls.

catalysis was reported as the best alternative to control the C–C bond formation (Scheme 1).^[6]

Many works were realized to functionalize amines mediated by photochemical methods with α -silylamines over the last decade.^[7,8] Silylamines are easy to prepare and the oxidation potential of the nitrogen atom is relatively low compared to alkylamines ($E_{ox} \leq +0.8$ V vs. SCE) facilitating the regioselective formation of carbon centered radicals.^[9] Recently, we reported that α -silylamines can be involved in a reductive quenching cycle catalyzed with disodium eosin Y photocatalyst (EY, $E_{red}^{T1} = +0.83$ V vs. SCE) to afford 1,3-dipoles while going through the formation of an intermediate α -aminomethyl radical.^[10] In the present approach we surmised that α -silylamines could be integrated in heteroaryls functionalization mediated by a metal-free photoredox system with eosin Y obviating the need of transition metals (Scheme 2).^[11] This approach would be selective, simple and would avoid the competitive formation of intermediate iminium ion. Addition of the resulting α -aminomethyl radical, by a homolytic aromatic *ipso*-substitution pathway (HAS),^[12] to aryl- or heteroaryl-sulfonates would open an alternative to metal/photoredox dual catalysis C–C bond

[a] T. Thierry, Dr. E. Pfund, Prof. T. Lequeux
Normandie Université
Laboratoire de Chimie Moléculaire et Thioorganique
LCMT UMR 6507 ENSICAEN, UNICAEN, CNRS
6 Bd. du Maréchal Juin, 14050 Caen (France)
E-mail: Thierry.Lequeux@ensicaen.fr

Supporting information for this article is available on the WWW under <https://doi.org/10.1002/chem.202102124>



Scheme 2. Proposed metal-free photocatalytic cycle with aryl-sulfonates and α -silylamines.

formation. In that process, after oxidation of amines we would expect the reductive quenching cycle being promoted by the reduction of a sulfonyl radical ($E_{\text{red}} \geq +0.40$ V vs. SCE) with eosin Y ($E_{1/2}^{\text{red}} [\text{EY}^-/\text{EY}] = -1.08$ V vs. SCE).^[13]

Our study began with disodium eosin Y (EY) as photocatalyst under green light irradiation (12 W, 535 nm). This dye has the advantage of being metal-free, easy to handle and cheaper than conventional [Ru] or [Ir] well known photocatalysts. The reaction was tested with phenylsulfonylbenzothiazole **1a** and trimethylsilylmethylpyrrolidine **2a** (Table 1).^[14] A preliminary experiment was realized in acetonitrile but the reaction did not reach completion after 16 h. In contrast addition of methanol as co-solvent allowed to observe a complete reaction (see Scheme S7).^[7] With amine **2a** (2 equiv) and EY (4 mol%) in $\text{CH}_3\text{CN}/\text{MeOH}$ (1:1) solution the expected product **3a** was obtained after 3 h under irradiation and isolated in 98% yield (Table 1, entry 1). Excess of amine **2a** (4 equiv) decreased dramatically the yield of **3a** and with stoichiometric amount of amine (1 equiv) compound **3a** was obtained in 81% yield (entry 2–3). Formation of **3a** was not observed in the absence of photocatalyst, the starting materials being recovered (Table 1, entry 4). Experiment monitored in the dark showed the crucial role of the light for the reaction to proceed (Table 1, entry 5), thus giving a photoredox character to this reaction. The substitution reaction was not limited to phenylsulfone, with methylsulfone **1b** product **3a** was obtained in a similar yield than those observed from **1a** (entry 6). In contrast, the nature of the leaving group affected dramatically the process as no reaction occurred with 2-bromo- or 2-chlorobenzothiazole **1c** and **1d** (Table 1, entry 7–8). Other photocatalysts were tested, especially those having an oxidation potential similar to EY,^[15] such as rhodamine 6G ($E_{\text{red}}^{\text{T1}} = +0.95$ V; $E_{1/2}^{\text{red}} = -1.14$ V vs. SCE), $[\text{Ru}(\text{bpy})_3](\text{PF}_6)_2$ ($E_{1/2}^{\text{red}} * \text{Ru}^{\text{II/I}} = +0.77$ V; $E_{1/2}^{\text{red}} \text{Ru}^{\text{II/I}} = -1.33$ V vs. SCE) and TPT ($E_{\text{red}}^{\text{T1}} = +2.02$ V; $E_{1/2}^{\text{red}} = -0.32$ V vs. SCE). Rh-6G as photocatalyst gave compound **3a** in a lower yield (39%, entry 9), this catalyst being less

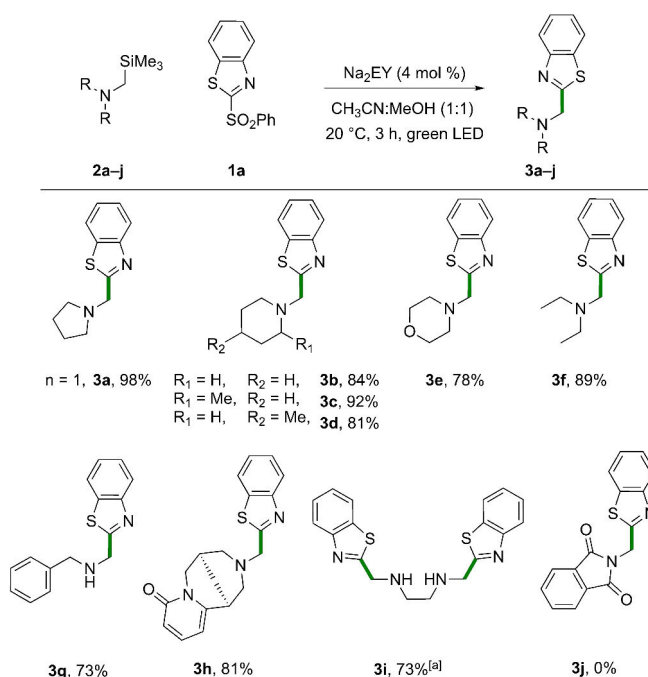
Table 1. Reaction conditions for the photocatalyzed HAS of 2-sulfonylbenzothiazole^[a]

Reductive quenching $E_{\text{red}}^{\text{T1}} = +0.83$ V $E_{1/2}^{\text{red}} = -1.15$ V		
Reductive quenching $E_{\text{red}}^{\text{T1}} = +0.95$ V $E_{1/2}^{\text{red}} = -1.14$ V		
Reductive quenching $E_{\text{red}}^{\text{T1}} = +2.02$ V $E_{1/2}^{\text{red}} = -0.32$ V		
Reductive quenching $E_{\text{red}}^{\text{T1}} = +0.77$ V $E_{1/2}^{\text{red}} = -1.33$ V		
Reductive quenching $E_{\text{red}}^{\text{T1}} = +3.18$ V $E_{1/2}^{\text{red}} = +0.49$ V		
Entry	Deviation from the standard conditions	¹ H NMR conversion (isolated yield)
1	none	100 (98)
2	4 equiv. of 2a	58 (43)
3	1 equiv. of 2a	93 (81)
4	no photocatalyst	0
5	no light	0
6	2-methylsulfone 1b instead of 1a	100 (95)
7	2-bromobenzothiazole 1c instead of 1a	0
8	2-chlorobenzothiazole 1d instead of 1a	0
9	4 mol% of rhodamine 6G instead of EY	51 (39)
10	2 mol% of $[\text{Ru}(\text{bpy})_3](\text{PF}_6)_2$ instead of EY ^[b]	100 (97)
11	4 mol% of TPT instead of EY ^[b]	20 (15)
12	4 mol% DDQ instead of EY ^[b]	0

[a] Standard conditions: **1a** (1 equiv), **2a** (2 equiv). Green LED (12 W, 535 nm) was used for the irradiation. [b] Blue light (12 W, 425 nm) was used for the irradiation.

soluble in the solvents system.^[15] Otherwise, the Ruthenium complex can also promote the reaction (entry 10) under blue light irradiation (12 W, 450 nm) affording **3a** in 97% yield. In contrast, the TPT known as a stronger oxidant but poor reductant, gave **3a** in a modest yield of 15% (entry 11). This was confirmed by the use of the stronger oxidant DDQ as photocatalyst ($E_{\text{red}}^{\text{T1}} = +3.18$ V; $E_{1/2}^{\text{red}} = +0.49$ V vs. SCE) that was found unreactive.

Having the optimized conditions in hand, we next examined the scope of the reaction starting from α -trimethylsilylamine derivatives **2a–j** (Scheme 3). Trisubstituted cyclic and acyclic

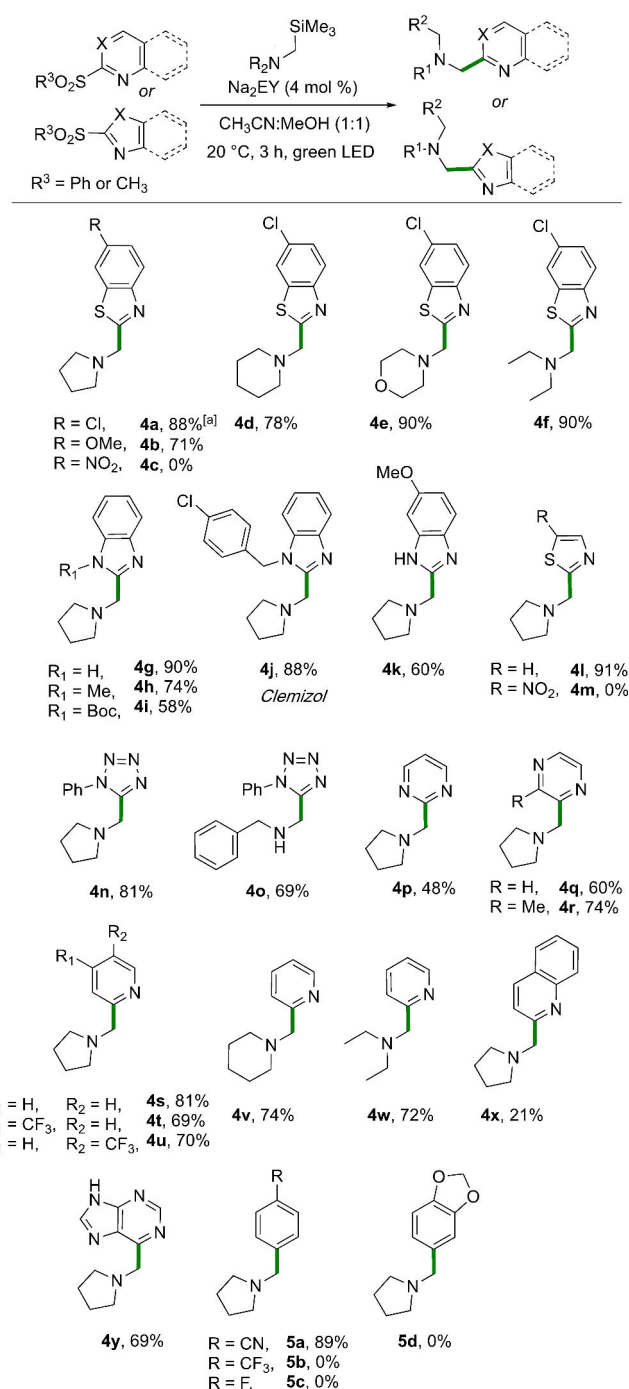


Scheme 3. Amine scope. Conditions: **1a** (1 equiv), α -trimethylsilylamine **2** (2 equiv), Green LED (12 W, 535 nm). [a] **2**:**1a** = 1/3.

amines enabled the reaction with **1a** to give products **3a–3f** in high yields (78–98%). Interestingly, the reaction tolerated a secondary amine, leading to **3g**. This process worked with silylated natural product such as α -trimethylsilylcytosine **2h** to give the functionalized *N*-3-cytosine derivative **3h** in high yield (81%). A double intermolecular reaction was possible and realized from symmetrical secondary diamine **2i** with sulfone **1a** (3 equiv) to give the *bis*-benzothiazolyl derivative **3i**.

However, the α -trimethylsilylphthalimide **2g** did not provide the expected product **3j**,^[16] its oxidation potential being too high (+1.72 V vs. SCE) compared to oxidizing capacity of EY.

The success of the aminomethylation of benzothiazolylsulfone **1a** and **1b** with α -aminoradicals was extended to other π -deficient heteroaryls substituted by a phenyl- or methyl-sulfone as leaving group (Scheme 4). These latter were easily obtained in one step from their chlorinated parent compounds or the corresponding thiols.^[17] The reaction was regioselective and affected only the *ipso*-position when 6-chloro-2-phenylsulfonylbenzothiazole was engaged to afford **4a**, **4d–f**. In addition, the possible competitive halogen-atom transfer reaction onto intermediate aminomethyl radical did not occur.^[18] The presence of an electron-donating group did not affect the observed yield (derivative **4b**), in contrast introduction of a nitro group inhibited the process. Nitroaromatic compounds are known to react with excited EY dye.^[13] Aminomethylation of benzimidazolyl derivatives afforded tertiary amines **4g–k** in moderate to excellent yields depending on the nature of the *N*-imidazolyl substituent. This was illustrated by a one-step synthesis of known antihistaminic agent Clemizol **4j**. Thiazole reacted smoothly to give pyrrolidine **4l** in good yield (91%), whereas again the presence of a nitro group inhibited the reaction as for



Scheme 4. Heteroaromatic scope. [a] 74% when realized from 1 g of sulfone **1a** (3.2 mmol).

4c, formation of the product **4m** was not observed. Tetrazolyl ring was tolerated and phenyltetrazole derivatives **4n** and **4o** were obtained using tertiary- and secondary- α -trimethylsilylamines. Other heterocycles such as diazines, and pyridines were tested with selected aminomethyl radicals to give functionalized pyrimidine (product **4p**), pyrazines (products **4q** and **4r**), and pyridines **4s–w** including trifluoromethylpyridine in 69–81% yields. In the case of isoquinoline the tertiary amine

4x was obtained in moderate yield (21%), the formation of unidentified by-products was observed in the crude mixture and the pure compound was difficult to extract. Aminoalkylation of purine nucleic base was realized with radical precursor **2a** to access to 6-pyrrolomethylpurine derivative **4y** (69% yield). Finally, the scope of this radical nucleophilic substitution reaction was extended to benzene derivatives. The reaction occurred with electron-deficient phenyl rings, as exemplified by the formation of *para*-cyanobenzene product **5a**. The substitution was highly selective and affected exclusively the cyanobenzene ring when phenylsulfonyl-4-cyanobenzene was treated with amine **2a**. Again, the importance of the nature of the leaving group is essential, as no reaction occurred with 1,4-dicyanobenzene. Whereas the effect of a trifluoromethyl group was not enough to activate the reaction, and with fluoroaryl or electron-rich aryl the reaction did not occur. Compounds **5b–d** were not detected, limiting the scope of the reaction to strongly electron-deficient alkylsulfonylaromatic compounds.

Regarding the mechanism of the reaction, light on/off experiment was realized, showing the reaction can be stopped and restarted in the absence or presence of light source (Figure S5). The quantum yield (Φ) of the reaction was measured to be $\Phi = 0.83$ (see Supporting Information),^[19] thus indicating that a chain-radical mechanism does not appear to be the major one ($\Phi \leq 1$). The reduction potential of representative sulfones was measured by cyclic voltammetry (Figure S4) and these potentials were more negative than -1.2 V ($E_{1/2}^{\text{red}} < -1.2$ V vs. SCE) suggesting that the reduction of these sulfones by a SET from excited eosin Y ($E_{1/2}^{\text{ox}} = -1.1$ V vs. SCE) is not operative (oxidative quenching cycle), this was confirmed by the Stern-Volmer plot (Figure S10). The formation of a radical anion from these sulfones and a radical coupling reaction with a α -aminomethyl radical is not expected.^[3f] A reductive quenching cycle was more probable as observed for the aminoalkylation of arylhalides in the presence of Ir(III) photocatalyst.^[12] The last incertitude concerns the final reduction step by either the reduction of the intermediate radical σ -complex prior to sulfinate ion ejection, or the reduction of a sulfinyl radical provided by aromatic ring formation (see Schemes 2, S13, S14). The initial proposed mechanism appears reasonable without excluding a possible reduction of the radical σ -complex before the ejection of a sulfinate ion.

In conclusion, a metal-free and simple aminomethylation of aromatic sulfones promoted by EY was reported. A variety of α -silylamines and aromatic sulfones were engaged to provide a range of functionalized amines in one step, including secondary amines. A preliminary mechanistic study confirms the reductive quenching photocatalytic cycle of the reaction which should be confirmed by transient absorption spectroscopy studies.

Acknowledgements

This work was supported by the excellence laboratory LabEx SYNORG (ANR-11-LABX-0029), the Conseil Régional de Normandie and the European FEDER funding.

Conflict of Interest

The authors declare no conflict of interest.

Keywords: amines • heterocycles • photocatalysis • photooxidation • redox chemistry • synthetic methods

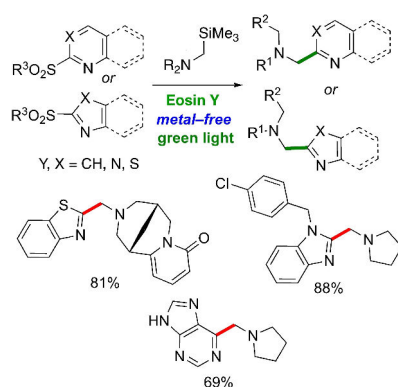
- [1] a) J. W. Beatty, C. R. J. Stephenson, *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 1474–1484; b) K. Nakajima, Y. Miyake, Y. Nishibayashi, *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 1946–1956.
- [2] Selected references: a) O. I. Afanasyev, E. Kuchuk, D. L. Usanov, D. Chusov, *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 11857–11911; b) A. Y. Sukhorukov, *Front. Chem.* **2020**, *8*, 595246; c) T. Yan, B. L. Feringa, K. Barta, *Nat. Commun.* **2014**, *5*, 5602; d) F. Kallmeier, R. Fertig, T. Irrgang, R. Kempe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 11789–11793; *Angew. Chem.* **2020**, *132*, 11888–11891.
- [3] a) B. Abadie, D. Jardel, G. Pozzi, P. Toullec, J.-M. Vincent, *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 16120–16127; b) Y. Miyake, K. Nakajima, Y. Nishibayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 3338–3341; c) S. Zhu, A. Das, L. Bui, H. Zhou, D. P. Curran, M. Rueping, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 1823–1829; d) P. Kohls, D. Jadhav, G. Pandey, O. Reiser, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 672–675; e) M. A. Ashley, C. Yamauchi, J. C. K. Chu, S. Otsuka, H. Yorimitsu, T. Rovis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 4002–4006; *Angew. Chem.* **2019**, *131*, 4042–4046; f) A. McNally, C. K. Prier, D. W. C. MacMillan, *Science* **2011**, *334*, 1114–1117; g) J. Hu, J. Wang, T. H. Nguyen, N. Zheng, *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 1977–2001; h) J. W. Beatty, C. R. J. Stephenson, *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 1474–1484; i) K. Nakajima, Y. Miyake, Y. Nishibayashi, *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 1946–1956; j) D. P. Hari, B. König, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 6688–6699; k) M. El Khatib, R. A. M. Serafim, G. Molander, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 254–258; *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 262–266; l) W. Dong, S. O. Badir, X. Zhang, G. A. Molander, *Org. Lett.* **2021**, *23*, 4250–4255; m) R. Sakamoto, T. Yoshii, H. Takada, K. Maruoka, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 2080–2083.
- [4] a) Y. Ikeda, R. Ueno, Y. Akai, E. Shirakawa, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 10471–10474; b) R. Ueno, Y. Ikeda, E. Shirakawa, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 4188–4193; c) A. Lipp, G. Lahm, T. Opatz, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 4890–4897; d) A. Singh, A. Arora, J. D. Weaver, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5390–5393; e) S. Kamijo, K. Kamijo, T. Murafuji, *Synthesis* **2019**, *51*, 3859–3864; f) S. Kamijo, K. Kamijo, T. Murafuji, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 2664–2671.
- [5] a) Z. Zuo, H. Cong, W. Li, J. Choi, G. C. Fu, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 1832–1835; b) E. Hasegawa, M. A. Brumfield, P. S. Mariano, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5435–5442.
- [6] a) C. Remeur, C. B. Kelly, N. R. Patel, G. A. Molander, *ACS Catal.* **2017**, *7*, 6065–6069; b) Z. Zuo, D. T. Ahneman, L. Chu, J. A. Terrett, A. G. Doyle, D. W. C. MacMillan, *Science* **2014**, *345*, 437–440.
- [7] Y. T. Jeon, C.-P. Lee, P. S. Mariano, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8847–8863.
- [8] a) J. L. Schwarz, R. Kleinmans, T. O. Paulisch, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 2168–2174; b) L. R. Espelt, I. S. McPherson, E. M. Wiensch, T. P. Yoon, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 2452–2455; c) N. Y. Ashida, S. Nojima, Y. Nishibayashi, *Chem. Lett.* **2015**, *44*, 545–547; d) D. Lenhart, A. Bauer, A. Pöthig, T. Bach, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 6519–6523; e) K. Nakajima, M. Kitagawa, Y. Ashida, Y. Miyake, Y. Nishibayashi, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 8900–8903; f) Y. Miyake, Y. Ashida, K. Nakajima, Y. Nishibayashi, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 6966–6968; g) E. Le Saux, D. Ma, P. Bonilla, C. M. Holden, D. Lustosa, P. Melchiorre, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 5357–5363; *Angew. Chem.* **2021**, *133*, 5417–5422.
- [9] B. E. Cooper, W. J. Owen, *J. Organomet. Chem.* **1971**, *29*, 33–40.
- [10] T. Thierry, C. Lebarry, E. Pfund, T. Lequeux, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 5877–5885.
- [11] a) D. P. Hari, B. König, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 6688–6699; b) V. Srivastava, P. P. Singh, *RSC Adv.* **2017**, *7*, 31377–31392; c) A. Bosveli, T. Montagnon, D. Kalaitzakis, G. Vassilikogiannakis, *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 3303–3317.
- [12] C. K. Prier, D. W. C. MacMillan, *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 4173–4178.
- [13] A. U. Meyer, K. Strakova, T. Slanina, B. König, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 8694–8699.
- [14] a) Y. Sato, T. Aoyama, H. Shirai, *J. Organomet. Chem.* **1974**, *82*, 21–27; b) S. B. Lang, R. J. Wiles, C. B. Kelly, G. A. Molander, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 15073–15077; *Angew. Chem.* **2017**, *129*, 15260–15273; c) E. Hasegawa, M. A. Brumfield, P. S. Mariano, U. C. Yoon, *J. Org. Chem.* **1988**,

- 53, 5435–5442; d) J. L. Schwarz, R. Kleinmans, T. O. Paulisch, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 2168–2174.
- [15] a) N. A. Romero, D. A. Nicewicz, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10075–10166; b) C. K. Prier, D. A. Rankic, D. W. C. MacMillan, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5322–5363.
- [16] U. C. Yoon, S. J. Cho, Y.-J. Lee, M. J. Mancheno, P. S. Mariano, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2353–2360.
- [17] a) B. Saavedra, X. Maset, G. Guillena, D. J. Ramón, *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 3462–3467; b) S. Liang, R.-Y. Zhang, L.-Y. Xi, S.-Y. Chen, X.-Q. Yu, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 11874–11880; c) M. J. Cabrera-Afonso, Z.-P. Lu, C. B. Kelly, S. B. Lang, R. Dykstra, O. Gutierrez, G. A. Molander, *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 3186–3191.
- [18] T. Constantin, M. Zanini, A. Regni, N. S. Sheikh, F. Julia, D. Leonori, *Science* **2020**, *367*, 1021–1026.
- [19] The quantum yield was determined by using [Ru] complex and ferrioxalate actinometer (wavelength range 250–500 nm) that was more easy to handle than potassium Reineckate (wavelength range 316–750 nm) see: H. J. Kuhn, S. E. Bravslavsky, R. Schmidt, *Pure Appl. Chem.* **2004**, *76*, 2105–2146.

Manuscript received: June 15, 2021
Accepted manuscript online: August 31, 2021
Version of record online: ■■■, ■■■■

COMMUNICATION

A photocatalytic aminomethylation of heterocycles with organic dye is reported. The C–C bond formation through a aminomethyl radical formation enables access to a series of functionalized heterocycles in one step with no need of transition metals.



T. Thierry, Dr. E. Pfund, Prof. T. Lequeux*

1 – 6

Metal-Free Aminomethylation of Aromatic Sulfones Promoted by Eosin Y



Formation de radicaux α -aminés par voie photochimique et application à la synthèse de pyrrolidines fluorées et de composés aromatiques α -aminés

Résumé

Les pyrrolidines sont des molécules d'intérêts en chimie organique et en chimie médicinale. Présents dans de nombreuses classes de médicaments, ces hétérocycles peuvent être utilisés en tant qu'analogues de sucre (appelé azasucre) et être combinés avec une base nucléique pour accéder à des azanucléosides. Au cours de ces travaux de thèses, nous nous sommes intéressés à la préparation de nouveaux intermédiaires de synthèse essentiels pour aborder la synthèse de ces biomolécules. Pour y parvenir, nous avons, dans un premier temps, développé une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire photoinitiée, permettant de préparer des pyrrolidines fluorées et spirocycliques. Nous avons montré que l'ouverture sélective d'oxétanes spirocycliques est dirigée par l'atome de fluor, ce qui permet de contrôler la formation de centres quaternaires. Dans la dernière partie, nous avons mis au point une réaction d'aminométhylation d'hétérocycles photocatalysée sans métaux. Au cours de ces études, les mécanismes réactionnels ont été mis en évidence par des mesures physicochimiques poussées.

Mots clés : Pyrrolidines fluorées, azanucléosides, aromatiques α -aminés, photocatalyse

Discipline : Chimie Organique

Laboratoire : Laboratoire de Chimie Moléculaire et Thio-Organique, UMR 6507, 6 Boulevard du Maréchal Juin, 14050 Caen

Photochemical generation of α -amino radicals and application to the synthesis of fluorine-containing pyrrolidines and α -amino aromatic compounds

Abstract

Pyrrolidines are molecules of interest in organic chemistry and medicinal chemistry. Found in many classes of drugs, these heterocycles can be used as a sugar analogue (called azasugar) and combined with a nucleic base to access azanucleosides. During this thesis work, we were interested in the preparation of new intermediates for the synthesis of these biomolecules. To achieve this, we first developed a photoinitiated 1,3-dipolar cycloaddition reaction, making it possible the preparation of fluorinated and spirocyclic pyrrolidines. We have shown that the selective ring-opening reaction of spirocyclic oxetanes is directed by the fluorine atom, which controls the formation of quaternary centers. In the last part, we have developed a photocatalyzed heterocycles aminomethylation reaction without the use of metals. During these studies, the reaction mechanisms were demonstrated by physicochemical measurements.

Key words : Fluorinated pyrrolidines, azanucleosides, α -amino aromatics, photocatalysis