



HAL
open science

Nouvelles méthodes de synthèse pour la fonctionnalisation sélective d'aldéhydes alpha,beta-insaturés

Camille Banoun

► **To cite this version:**

Camille Banoun. Nouvelles méthodes de synthèse pour la fonctionnalisation sélective d'aldéhydes alpha,beta-insaturés. Chimie organique. Université Paris-Saclay, 2024. Français. NNT : 2024UP-ASF008 . tel-04699972

HAL Id: tel-04699972

<https://theses.hal.science/tel-04699972v1>

Submitted on 17 Sep 2024

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.

Nouvelles méthodes de synthèse pour la fonctionnalisation sélective d'aldéhydes α,β -insaturés

New synthetic methods for the selective functionalization of α,β -unsaturated aldehydes

Thèse de doctorat de l'université Paris-Saclay

École doctorale n°571 : sciences chimiques : molécules, matériaux, instrumentation et biosystèmes (2MIB)

Spécialité de doctorat : Chimie

Graduate School : Chimie. Référent : Université de Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines

Thèse préparée dans l'unité de recherche **Institut Lavoisier de Versailles** (Université Paris-Saclay, UVSQ, CNRS), sous la direction de **Guillaume DAGOUSSET**, Chargé de Recherche (HDR),

Thèse soutenue à Versailles, le 7 mars 2024, par

Camille BANOUN

Composition du Jury

Membres du jury avec voix délibérative

Joanne XIE Professeure des Universités, ENS Paris-Saclay	Présidente
Abderrhamane AMGOUNE Professeur des Universités, Université de Lyon	Rapporteur & Examineur
Jean-Marc VINCENT Directeur de Recherche, Université de Bordeaux	Rapporteur & Examineur
Angélique FERRY Maîtresse de Conférences, CY Cergy-Paris Université	Examinatrice

Titre : Nouvelles méthodes de synthèse pour la fonctionnalisation sélective d'aldéhydes α,β -insaturés

Mots clés : Enals, Catalyse photorédox, Radicaux

Résumé : Le projet de cette thèse est de mettre au point une nouvelle méthodologie concernant la fonctionnalisation sélective d'aldéhydes conjugués. L'approche choisie ici consiste à utiliser la catalyse photorédox, afin de générer des radicaux qui s'additionneront régiosélectivement sur des énals. La catalyse photorédox a émergé au cours de ces vingt dernières années comme étant une méthode douce de génération de radicaux, en utilisant la lumière visible comme unique source d'énergie.

Ma thèse a eu pour but d'utiliser cette approche pour introduire divers groupes sur la position γ des énals. En effet, lorsque ces derniers sont sous la forme d'éthers de diénol, cette position distante devient accessible. Ainsi, des radicaux centrés sur le carbone, l'oxygène ou encore l'azote ont pu être introduits sur les énals, avec une régiosélectivité parfaite. Une approche non radicalaire a ensuite été utilisée pour l'incorporation de groupes soufrés.

Title : New synthetic methods for the selective functionalization of α,β -unsaturated aldehydes

Keywords : Enals, Photoredox Catalysis, Radicals

Abstract : The aim of this thesis is to develop a new methodology for the selective functionalization of conjugated aldehydes. The chosen approach in our case is to use photoredox catalysis to generate radicals, which would then be able to add regioselectively onto enals. Photoredox catalysis has indeed emerged during the last twenty years as a mild method for the generation of radicals *in situ*, using visible light as unique energy source.

The primary objective of this thesis was to use photoredox catalysis to introduce different groups on the γ position of enals. Indeed, when they are under the form of dienol ethers, this distal γ position becomes accessible. Thus, different radicals centered on carbon, oxygen or nitrogen could be introduced, with a perfect regioselectivity. Another non-radical approach has even been used for the incorporation of sulfur groups.

Remerciements

Je tiens à remercier de nombreuses personnes, grâce auxquelles ma thèse a pu arriver à son terme dans les meilleures conditions.

Mes remerciements vont en premier lieu envers les membres de mon jury, qui ont pris le temps d'évaluer la qualité de mes travaux de thèse, et pour ce moment de partage lors de ma soutenance en toute bienveillance : la professeure et présidente de ce jury Joanne Xie, le professeur Abderrahmane Amgoune et le docteur Jean-Marc Vincent, les rapporteurs de ce manuscrit, ainsi que la docteure Angélique Ferry, présente le jour de ma soutenance en tant qu'examinatrice. Je te remercie plus particulièrement de m'avoir suivie depuis mon stage de M2 avec toi, et pendant toute la durée de ma thèse. Merci pour ton écoute et tes conseils, et j'espère que ce plaisir était partagé.

Je remercie également le docteur Jérôme Hannedouche, qui a également pris le temps de suivre l'avancement de mes travaux tout au long de mon doctorat, en faisant partie de mon comité de suivi.

Avant de remercier mes différents collègues du laboratoire, je remercie l'agence nationale de la recherche, qui a permis le financement de ma thèse, ainsi que la docteure Karinne Miqueu, avec qui nous avons collaboré pour la réalisation de calculs de DFT.

Je remercie ensuite les différents membres de l'ILV, à commencer bien sûr par les différents membres de l'équipe Fluor, car j'ai vraiment passé trois bonnes années en votre compagnie. Tout d'abord, je remercie mon directeur de thèse, Guigui Dagdouset, pour m'avoir fait confiance et également pour m'avoir accompagnée durant ces trois ans. Ta bienveillance au quotidien et ton aide précieuse m'ont permis d'arriver jusqu'au bout ! Tu m'as aussi permis d'avoir une liberté au laboratoire tout en gardant un œil sur ma chimie. Je remercie aussi bien évidemment Manu, alias grand chef (on se voit au prochain concert de kpop ?), Bruce, Elsa et Patoche pour m'avoir si bien accueillie au sein de cette équipe. Merci à vous tous pour votre aide, votre bonne humeur, votre gentillesse, ainsi que pour tous les moments partagés ensemble (#janviergallettes, #petits-déjeuners, #apérosduvendredi, #racletteNoël). Vous étiez toujours à l'écoute, et c'était un réel plaisir de faire ma thèse avec vous.

Je tiens ensuite à remercier les autres membres permanents de l'institut, et notamment Xavier, expert ADUM ; Madame Gaucher, pour sa bonne humeur qui ne tarit jamais ; Christine, pour les quelques semaines passées dans le labo 10 ; Clément

(j'espère que le petit chat va bien !), Florent et Manuel, toujours prêts à donner un coup de main ; et Flavien-kun et Aurélie pour leur aide précieuse en RMN et en masses.

Je remercie ensuite les doctorants et post-doctorants que j'ai croisés à l'institut, à commencer par ceux de l'équipe Fluor. Titi, mon voisin de paillasse, merci pour tes conseils au labo et les débriefs foot ! Mamour, avec qui j'ai partagé pas mal de pauses clopes, merci pour le doux son agréable avec lequel tu nous as enchanté au labo, et pour les merguez party. Dans la même équipe des pauses, merci à toi Charmant pour les rires et la bonne humeur. Marina, merci à toi pour tous les petits tips que nous avons partagé au labo, ainsi que Yang, pour tes petites astuces. Et enfin, Gabriel, le petit dernier arrivé, avec qui je partage quelques goûts musicaux ;), je te lègue le labo, fais-en bon usage ! Un petit mot également pour Augustin et Francesco : j'espère que vous avez apprécié vos (courts) séjours dans l'équipe !

Je remercie également les doctorants des autres équipes : Olfa-chan, ma confidente pour tous les moments de rire et de dépression ; Cédric, mon partenaire de crime et pour toutes les sorties ciné ; Moit, on se connaît depuis maintenant un bon moment et que dire, j'espère que nos soirées ~~du mardi~~, ah non, ~~du mercredi~~, toujours pas, ou peut-être du jeudi (?) vont continuer ! Et bien sûr Manon (j'espère que la petite Utah va bien !) pour tous les Milka riz croustillant partagés ; Bachir, notre source de ragots et jamais en retard pour la pause avec Juan et Joanna ; et également la colonie du bureau 43 : Jason, Gabrielle, Arnaud, Chloé, Oumou, Maxime, merci pour les pauses pré-travail et votre bonne humeur inégalée. Merci également à tous les autres doctorants de l'institut que j'ai pu croiser, et qui sont pour certains déjà docteurs depuis quelques temps ! Je souhaite également remercier les différents stagiaires de l'institut, et plus particulièrement Killian, Aurore et Matthias, qui m'ont tous les trois aidé pour certains projets.

J'en profite également pour remercier mes amis les plus proches : Aurélie, Loïc et Julien, on se connaît depuis le début de la licence avec Matmat, et nous avons plus ou moins réussi à nous suivre et nous encourager tous les cinq (à quand la prochaine partie de cartes ?), ma Pia évidemment (beaucoup trop fière de toi aussi), et puis Kerryann, bien qu'on ne vive pas dans le même pays depuis plusieurs années, nous avons réussi à rester proches et à nous encourager.

Enfin, j'aimerais terminer par remercier tous les membres de ma famille. Merci à mes parents de m'avoir laissée tracer mon propre chemin, et de m'avoir encouragée à aller toujours plus loin. Merci également à mes sœurs Manon et

Isabelle, pour m'avoir toujours soutenue et écoutée quand j'en avais besoin. D'ailleurs Manon, je serais là pour te soutenir pour ton doctorat jusqu'au bout ! Il me semble également que le temps est venu d'aller à ce fameux restaurant vietnamien, non ? Une pensée également pour ma grand-mère, qui s'est toujours montrée très curieuse envers ce que je faisais. Merci également à toi David, et le reste de la famille Banoun, de m'avoir soutenue depuis le début. Et enfin, merci à Marc, Stéphanie et Lana d'avoir été présents le jour J, et on se voit bientôt à Ste Sco !

Je vous témoigne donc à vous tous ma plus sincère gratitude, et pour celles et ceux qui restent à l'institut, regardez bien où vous posez vos yeux...

Table des matières

I.	Introduction générale	14
I. A.	Les énales.....	14
I. B.	γ -Fonctionnalisation des énales.....	17
I. B. 1.	Réaction d'aldolisation vinylogue	17
I. B. 2.	γ -Fonctionnalisation par catalyse diénamine	22
I. B. 3.	Autres types de γ -fonctionnalisation	36
I. B. 4.	Stratégie envisagée	39
II.	γ -Fonctionnalisation des énales par voie photochimique	42
II. A.	Généralités sur la catalyse photorédox	42
II. B.	Alcoxylation de dérivés carbonyles par catalyse photorédox.....	49
II. B. 1.	Les radicaux alcoyles et la catalyse photorédox : réactivité des radicaux alcoyles.....	49
II. B. 2.	Résultats préliminaires : α -alcoxylation de dérivés carbonyles.....	52
II. B. 3.	Résultats : α -Alcoxylation d'aldéhydes	56
II. B. 4.	γ -Alcoxylation des énales.....	62
II. C.	γ -Alkylation d'énales par voie photochimique	69
II. C. 1.	Résultats préliminaires.....	69
II. C. 2.	Résultats sur la réaction de γ -alkylation	71
II. D.	γ -Amination d'énales par voie photochimique	73
II. D. 1.	Choix de la source de radical centré sur l'azote.....	73
II. D. 2.	Résultats sur la réaction de γ -amination	77
II. E.	Etudes mécanistiques.....	84
II. E. 1.	Réactions de contrôle	84
II. E. 2.	Analyses de Stern-Volmer	87
II. E. 3.	Rendements quantiques	91
II. E. 4.	Mécanisme proposé	95
II. F.	Conclusion et perspectives.....	95
III.	Introduction de groupes halogénés en position γ des énales par catalyse photorédox.....	100
III. A.	Etat de l'art.....	100
III. A. 1.	Intérêt biologique	100
III. A. 2.	Intérêt comme intermédiaires de synthèse.....	101

III. A. 3.	Synthèse de composés $-CX_3$ et $=CX_2$ en chimie radicalaire	104
III. A. 4.	γ -Fonctionnalisation à distance.....	113
III. B.	γ -Trihalométhylation ou γ -dihalométhylation	116
III. B. 1.	Trihalométhylation par catalyse photorédox.....	116
III. B. 2.	Dihalométhylation par catalyse photorédox	125
III. B. 3.	Etudes mécanistiques.....	130
III. C.	Développement de la réaction de tribromométhylation énantiosélective	138
III. C. 1.	γ -Tribromométhylation énantiosélective	139
III. C. 2.	γ -Bromation énantiosélective	142
III. C. 3.	Perspectives.....	149
III. D.	Conclusion.....	152
IV.	Insertion de groupes soufrés en position γ d'énals	154
IV. A.	Etat de l'art.....	154
IV. A. 1.	Intérêt biologique	154
IV. A. 2.	Réactions de thioarylation et de thioalkylation.....	156
IV. A. 3.	Réactions de trifluorométhylthiolation	160
IV. A. 4.	Réactions de sulfonylation	166
IV. B.	Développement de la réaction de γ -thiométhylation	171
IV. B. 1.	Optimisation	171
IV. B. 2.	Exemplification.....	175
IV. C.	Développement de la réaction de γ -trifluorométhylthiolation.....	177
IV. C. 1.	Résultats préliminaires.....	177
IV. C. 2.	Choix de la source de SCF_3	179
IV. C. 3.	Optimisation	181
IV. C. 4.	Exemplification.....	184
IV. D.	Insertion d'autres groupes soufrés	185
IV. D. 1.	Autres réactions de γ -sulfénylation	185
IV. D. 2.	Réactions de γ -sulfonylation	189
IV. E.	Conclusion et perspectives.....	193
V.	Conclusion générale	198
VI.	Experimental part.....	202
VI. A.	Synthesis of enals.....	202

VI. B.	Synthesis of dienol ethers.....	208
VI. C.	Alkoxylation reaction	217
VI. C. 1.	Synthesis of α -alkoxylated ketones and amides.....	217
VI. C. 2.	Synthesis of the α -alkoxylated aldehyde and its precursors.....	238
VI. C. 3.	Synthesis of γ -alkoxylation products.....	241
VI. D.	γ -Alkylation reaction	246
VI. E.	γ -Amination reaction	257
VI. E. 1.	Pyridinium salts synthesis.....	257
VI. E. 2.	Synthesis of γ -amination products	261
VI. E. 3.	Mechanistic studies.....	265
VI. F.	γ -Trihalomethylation and γ -dihalomethylidenation reactions.....	273
VI. F. 1.	Synthesis of γ -tribromomethylated products.....	273
VI. F. 2.	Synthesis of γ -dibromomethylenated products.....	276
VI. F. 3.	Synthesis of γ -trichloromethylated products.....	281
VI. F. 4.	Synthesis of γ -dichloromethylenated products.....	284
VI. F. 5.	Synthesis of the γ -brominated product.....	287
VI. F. 6.	Mechanistic studies.....	290
VI. G.	Synthesis of γ -sulfuration reactions	299
VI. G. 1.	γ -Thiomethylated products.....	299
VI. G. 2.	γ -Trifluoromethylthiolated products and their precursors.....	305

Liste des abréviations

4 Å M. S.	Tamis moléculaire 4 Å
4-MeO-ppy	2-(4-méthoxyphényl)pyridine
Ar	Argon
Ac	Acétyle
ASAP	Sonde d'analyse des solides atmosphériques (Sonde d'analyse directe)
ATPH	Aluminium tris-(2,6-diphénylphénoxyde)
ATRA	Atom Transfer Radical Addition
Bn	Benzyle
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyle
Bpz	2,2'-Bipyrazine
CFL	Compact fluorescent lamp
Cod	Cyclooctadiène
CIS	Croisement Inter-Système
Cp	Cyclopentadiényle
DABSO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octane bis-dioxyde de soufre)
DBH	Dibromo-1,3-diméthyl-5,5-hydantoïne
DCM	Dichlorométhane
DEAD	Azodicarboxylate de diéthyle
Dist.	Distillé
DMEDA	1,2-Diméthyléthylènediamine
DMF	Diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DMTSF	Diméthyl(méthylthio)sulfonium tétrafluoroborate
Dr	Ratio diastéréoisomérique
dtbbpy	4,4'-Di- <i>tert</i> -butyl-2,2'-bipyridine
dppf	1,1'-Bis(diphénylphosphino)ferrocène
EDA	Electron Donor-Acceptor
Ee	Excès énantiomérique
EnT	Transfert d'énergie
équiv.	Equivalent
Er	Ratio énantiomérique
ESI	Ionisation par électronébuliseur
EtCN	Propionitrile
H	Heure
HAT	Transfert d'atome d'hydrogène
HBr	Bromure d'hydrogène
HFIP	Hexafluoropropan-2-ol
HRMS	Spectroscopie de masse haute résolution
KOAc	Acétate de potassium
LDA	Diisopropylamidure de lithium

LED	Diode électroluminescente
MeCN	Acétonitrile
Min	Minute
MTBE	Méthyl <i>tert</i> -butyl éther
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butyllithium
<i>n</i> -PrCN	Butyronitrile
NaBr	Bromure de sodium
NaHMDS	Bis(triméthylsilyl)amidure de sodium
NaOAc	Acétate de sodium
NBS	<i>N</i> -Bromosuccinimide
NHC	Carbène <i>N</i> -hétérocyclique
Nu	Nucléophile
Ph	Phényle
Phtal	Phtalimide
PIDA	Diacétate d'iodobenzène
PMP	1,2,2,6,6-Pentaméthylpipéridine
ppm	Partie par million
ppy	2-Phénylpyridine
Rdt	Rendement
RMN	Résonance magnétique nucléaire
RPE	Résonance paramagnétique électronique
r.t.	Température ambiante
SCE	Électrode au calomel saturée
SET	Transfert mono-électronique
t.a.	Température ambiante
TBAF	Fluorure de tétrabutylammonium
TaBro	1-tribromométhyl-1,2,3,4-tetrahydro- β -carboline
TBAT	Tétrabutylammonium triphényldifluorosilicate
TBCO	2,4,4,6-Tétrabromo-2,5-cyclohexandiène-1-one
TBS	<i>tert</i> -Butyldiméthylsilyle
TCICA	Acide trichloroisocyanurique
TEMPO	1- λ^1 -Oxidanyl-2,2,6,6-tétraméthylpipéridine
TES	Triéthylsilyle
TFE	2,2,2,-Trifluoroéthanol
THF	Tétrahydrofurane
TIPS	Triisopropylsilyle
TIPSOH	Triisopropylsilanol
TMS	Triméthylsilyle
TNBS	Sulfonate de 2,4,6-trinitrobenzène
Ts	Tosyle
UV	Ultra-Violet
W	Watt

I. Introduction générale

I. A. Les énales

Les énales, ou aldéhydes α,β -insaturés sont des molécules possédant une fonction aldéhyde conjuguée avec un alcène. Ce motif est présent dans certaines molécules naturelles, et trouve de nombreuses applications pour les cosmétiques¹ ou les produits agroalimentaires² ainsi que dans les industries pharmaceutiques³ et agrochimiques.⁴ Par exemple, le cinnamaldéhyde est un énal parfumé qui se trouve dans l'essence de cannelle, et ayant également des propriétés antimicrobiennes^{3c} (Figure 1). Le myrtenal est un énal cyclique naturel présent dans plusieurs espèces de plantes, et possède également des propriétés médicinales.⁵ D'autres énales naturels sont également utilisés en parfumerie, comme le périllaldéhyde, extrait de la pérille aromatique,⁶ ou le *trans*-2-dodécénaal, extrait de la coriandre.⁷

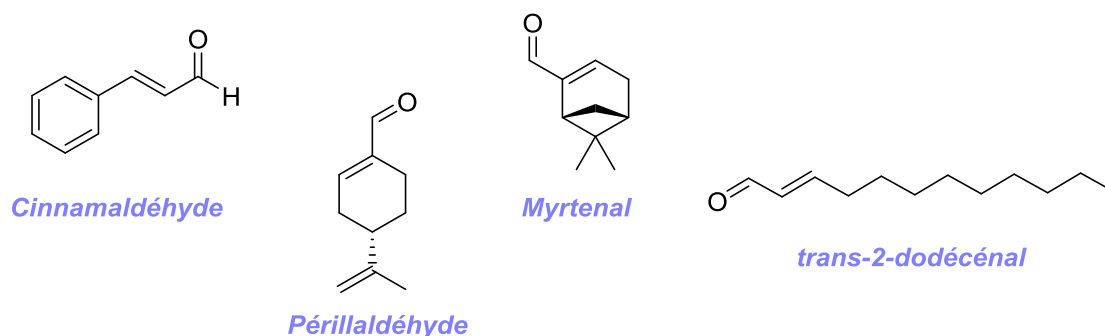


Figure 1 : Exemples d'énales naturels

¹ J. Cocchiara, C. S. Letizia, J. Lalko, A. Lapczynski, A. M. Api, *Food Chem. Toxicol.* **2005**, *43*, 867–923.

² M. Friedman, N. Kozukue, L. A. Harden, *J. Agric. Food Chem.* **2000**, *48*, 5702–5709.

³ a) G. Brackman, T. Defoirdt, C. Miyamoto, P. Bossier, S. Van Calenbergh, H. Nelis, T. Coenye, *BMC Microbiol.* **2008**, *8*, 149 ; b) C. W. Lee, S. H. Lee, J. W. Lee, J. O. Ban, S. Y. Lee, H. S. Yoo, J. K. Jung, D. C. Moon, K. W. Oh, J. T. Hong, *J. Pharmacol. Sci.* **2007**, *104*, 19–28 ; c) K. Sato, S. Krist, G. Buchbauer, *Biol. Pharm. Bull.* **2006**, *29*, 2292–2294.

⁴ a) E.-J. Lee, J.-R. Kim, D.-R. Choi, Y.-J. Ahn, *J. Econ. Entomol.* **2008**, *101*, 1960–1966 ; b) A. Rodríguez, C. Nerín, R. Batlle, *J. Agric. Food Chem.* **2008**, *56*, 6364–6369 ; c) S.-T. Chang, S.-S. Cheng, *J. Agric. Food Chem.* **2002**, *50*, 1389–1392 ; d) I.-K. Park, H.-S. Lee, S.-G. Lee, J.-D. Park, Y.-J. Ahn, *J. Agric. Food Chem.* **2000**, *48*, 2528–2531.

⁵ S. Dragomanova, L. Tancheva, M. Georgieva, *Scr. Sci. Pharm.* **2018**, *5*, 22.

⁶ H. Mohammedi, S. Idjeri-Mecherara, F. Menaceur, K. Azine, A. Hassani, *J. Essent. Oil Bear. Plants* **2018**, *21*, 1568–1584.

⁷ J. H. A. Paul, C. E. Seaforth, T. Tikasingh, *Fitoterapia* **2011**, *82*, 302–308.

Les énales sont également des intermédiaires clés en chimie organique, grâce à leurs fonctions aldéhyde et alcène. Ces dernières étant deux fonctions chimiques très polyvalentes, les énales offrent ainsi de nombreuses possibilités de réactivités. En effet, il est possible sur ces énales de faire une addition de Michael en 1,4,⁸ une addition en 1,2 du carbonyle,⁹ l'oléfination de Wittig¹⁰ ou encore la réaction d'hétéro Diels-Alder¹¹ (Schéma 1). L'alcène de l'énaal peut également être fonctionnalisé *via* une époxydation¹² ou une réaction de di-fonctionnalisation de la double liaison C=C.¹³ Une hydrogénation de cette dernière est également envisageable et permettrait d'obtenir l'aldéhyde correspondant.¹⁴ Une réduction de la fonction aldéhyde de l'énaal est également possible, et formerait alors l'alcool allylique.¹⁵ Une réaction de type Morita-Baylis-Hillman peut aussi être envisagée, afin de fonctionnaliser des aldéhydes α,β -insaturés sur la position α par rapport au carbonyle.¹⁶ Les énales ont également été utilisés comme réactifs pour la synthèse d'hétérocycles.¹⁷

Ainsi, plusieurs positions des énales peuvent être fonctionnalisées, notamment les positions α et β , et avec tous ces centres réactifs, le contrôle de la régiosélectivité peut s'avérer être un défi, dans le cas où un seul centre est visé.

⁸ S. Zhang, J. Li, S. Zhao, W. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1766–1769.

⁹ P. G. Stevens, *J. Am. Chem. Soc.* **1935**, *57*, 1112–1117.

¹⁰ R. P. Murelli, M. L. Snapper, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1749–1752.

¹¹ K. Gademann, D. E. Chavez, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3059–3061.

¹² S. Lee, D. W. C. MacMillan, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *62*, 11413–11424.

¹³ A. E. Lubaev, M. D. Rathnayake, F. Eze, L. Bayeh-Romero, *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 13294–13301.

¹⁴ C. M. Belisle, Y. M. Young, B. Singaram, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 5595–5598.

¹⁵ M. R. Johnson, B. Rickborn, *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 1041–1045.

¹⁶ S. Číhalová, P. Dziedzic, A. Córdova, J. Veselý, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1096–1108.

¹⁷ a) N. V. Vchislo, E. A. Verochkina, *ChemistrySelect* **2020**, *5*, 9579–9589 ; b) N. A. Keiko, N. V. Vchislo, *Asian. J. Org. Chem.* **2016**, *5*, 439–461 ; c) *Asian J. Org. Chem.* **2016**, *5*, 1169–1197.

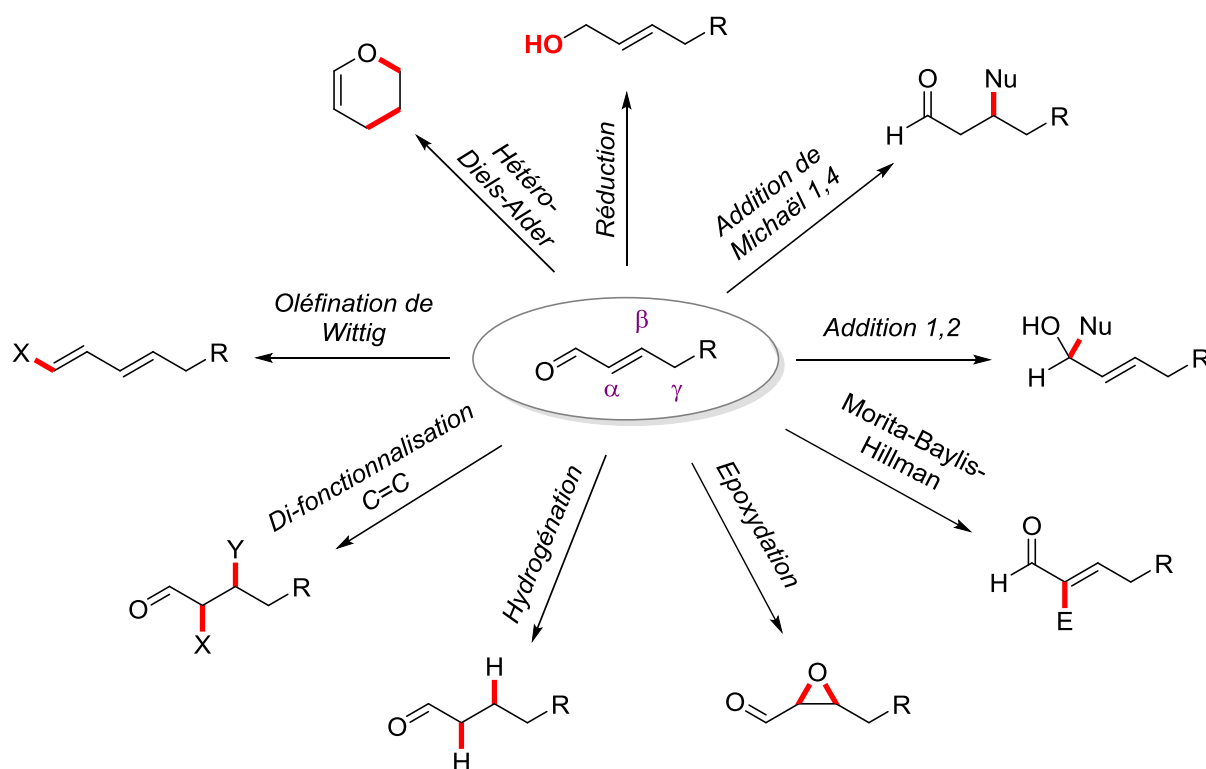


Schéma 1 : Exemples de réactivités sur les énales

De plus, lorsqu'un hydrogène est présent en position γ , les énales sont des molécules énolesables, et offrent ainsi la possibilité d'une fonctionnalisation en position γ (Schéma 2), augmentant alors le nombre de réactivités possibles. Cette γ -fonctionnalisation passe par une première étape d'activation de l'énal sous forme diénolate. Celle-ci offre ensuite deux possibilités de fonctionnalisation sur les positions α et γ . En effet, selon le principe de vinylogie, les effets électroniques sont transmis entre deux groupes d'atomes à travers un système conjugué de liaisons π .¹⁸ Ainsi lorsque les énales sont sous la forme d'éthers de diénol, la nucléophilie du carbone C_α est transmise jusqu'au carbone C_γ du carbonyle. Un intermédiaire sous la forme d'éther de diénol peut donc être fonctionnalisé aux deux positions α et γ , en présence d'un électrophile adapté. Cette stratégie de γ -fonctionnalisation est également dépendante du squelette du diénolate. Afin de favoriser une addition en position γ par rapport à la position α , la nucléophilie du carbone C_γ doit être augmentée par rapport à celle du carbone C_α .

¹⁸ R. C. Fuson, *Chem. Rev.* **1935**, *16*, 1–27.

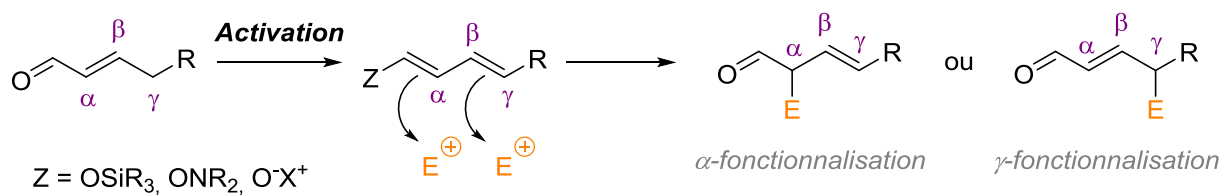


Schéma 2 : Fonctionnalisation des énales

L'enjeu majeur d'utiliser cette approche diénolate est de pouvoir fonctionnaliser spécifiquement la position γ des énales, tout en régénérant le motif énal en fin de réaction. Cette γ -fonctionnalisation permettrait donc de garder les deux fonctions aldéhyde et alcène intactes.

Les travaux présentés lors de cette thèse vont concerner la fonctionnalisation en position γ des aldéhydes α,β -insaturés. Dans la bibliographie, des travaux sur la γ -fonctionnalisation électrophile d'énales ont été décrits, mais nous allons voir que ceux-ci comportent certaines limitations. Certains de ces exemples de γ -fonctionnalisation seront exposés ci-après.

I. B. γ -Fonctionnalisation des énales

I. B. 1. Réaction d'aldolisation vinylogue

La réaction d'aldolisation vinylogue est une réaction très répandue, et de nombreux exemples dans la bibliographie traitent de son application pour la fonctionnalisation en position γ de composés carbonyles α,β -insaturés.¹⁹ Nous allons cependant nous concentrer dans cette partie sur les exemples concernant la fonctionnalisation des énales uniquement.

a) Réaction d'aldolisation de Mukaiyama

L'un des premiers exemples de γ -fonctionnalisation d'énales est la réaction d'aldolisation vinylogue de Mukaiyama, décrite en 1975, permettant l'introduction

¹⁹ a) G. Casiraghi, F. Zanardi, G. Appendino, G. Rassu, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1929–1972 ; b) S. E. Denmark, J. R. Heemstra, G. L. Beutner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4682–4698.

d'un groupe carbonylé spécifiquement en position γ .²⁰ Cette réaction fait intervenir un diénoxyasilane en présence d'un acide de Lewis (TiCl_4 dans les conditions d'origine décrites par Mukaiyama) et d'un acétal comme électrophile (Schéma 3). Cette nouvelle méthode de fonctionnalisation des énales s'accompagne d'une excellente régiosélectivité, sans détection de produit d' α -fonctionnalisation.

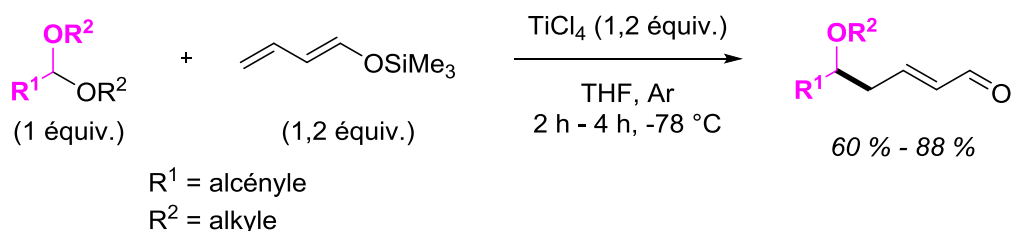


Schéma 3 : Réaction d'aldolisation vinylogue de Mukaiyama²⁰

Plus tard, Paterson et Smith ont décrit un exemple de la réaction d'aldolisation vinylogue de Mukaiyama entre un aldéhyde (au lieu de l'acétal dans la réaction précédemment décrite par Mukaiyama) et un éther de diénol silylé, avec l'utilisation de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ comme acide de Lewis.²¹ Grâce à cette réaction, les auteurs ont obtenu uniquement le produit de γ -fonctionnalisation décrit dans le Schéma 4.

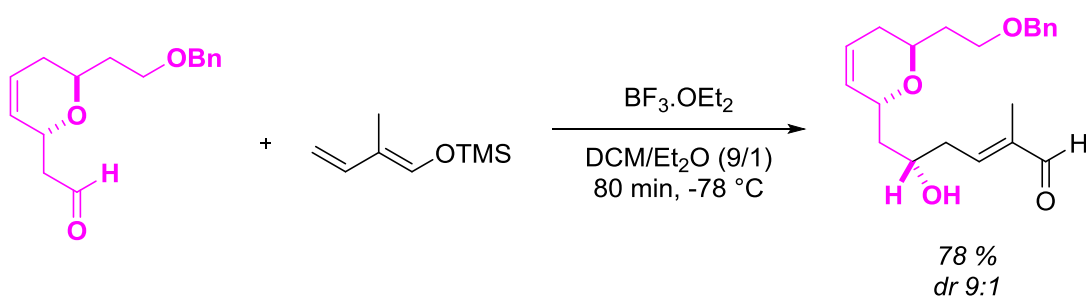


Schéma 4 : Exemple de la réaction d'aldolisation vinylogue de Mukaiyama par Paterson et Smith²¹

b) Réaction d'aldolisation à partir des énales

Un autre exemple de γ -fonctionnalisation d'énales est une réaction d'aldolisation entre deux carbonyles décrite par Yamamoto et son équipe en 1998.²² Cette réaction fait intervenir un aldéhyde, qui aura le rôle d'électrophile, et un

²⁰ T. Mukaiyama, A. Ishida, *Chem. Lett.* **1975**, 4, 319–322.

²¹ I. Paterson, J. D. Smith, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 3261–3264.

²² S. Saito, M. Shiozawa, M. Ito, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 813–814.

aldéhyde α,β -insaturé qui sera le nucléophile. La réaction décrite par les auteurs s'effectue en deux étapes : la première est la complexation des deux aldéhydes par un complexe d'aluminium encombré (l'ATPH, aluminium tris-(2,6-diphénylphénoxyde)), puis une seconde étape avec l'utilisation de LDA (Diisopropylamidure de lithium) pour la déprotonation de l'hydrogène en position γ de l'énal et ainsi initier la réaction d'aldolisation (Schéma 5).

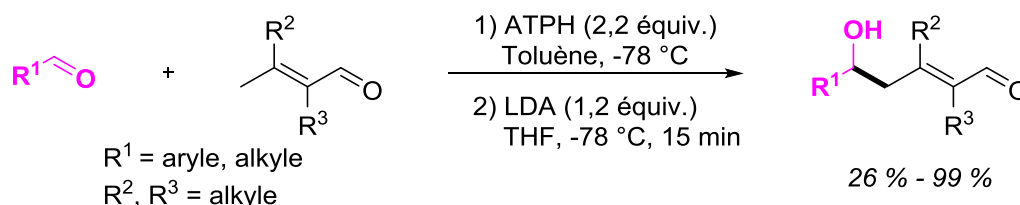


Schéma 5 : Réaction d'aldolisation décrite par Yamamoto et son équipe²²

Cette méthode, bien que très efficace, comporte néanmoins quelques limitations. En effet, l'utilisation du LDA peut ne pas être compatible avec des molécules plus complexes comportant notamment des groupes chimiques sensibles.

Plus tard, Gong et son équipe ont décrit une réaction d'aldolisation vinylogue sur des énaux cycliques β -halogénés, activés par du TBAF (fluorure de tétrabutylammonium) (Schéma 6), avec des aldéhydes aromatiques.²³ Les produits issus de la γ -fonctionnalisation sur les énaux cycliques ont été obtenus avec des rendements corrects, et des diastéréosélectivités du produit *syn* préférentiellement. Pour cette réaction, les auteurs ont proposé une projection de Newman de l'état de transition expliquant la stéréosélectivité du produit obtenu. Cet état de transition limiterait les interactions stériques et favoriserait ainsi la formation du produit *syn*.

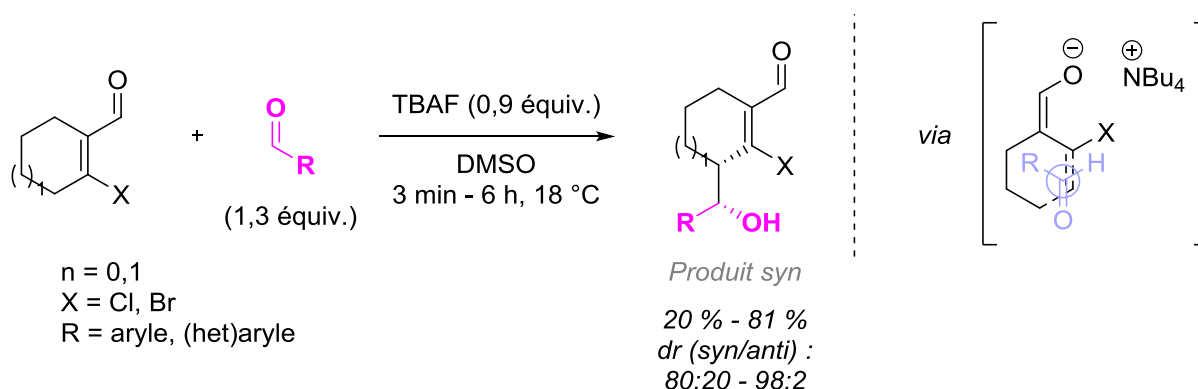


Schéma 6 : Aldolisation vinylogue décrite par Gong²³

²³ J. Zhang, L. Gu, Y. Gong, *Synlett* **2012**, 23, 468–472.

Il est intéressant de noter que pour cette réaction, une régiosélectivité totale en position γ a été observée. Ce constat peut être comparé à une autre étude réalisée par les mêmes auteurs, dans laquelle les mêmes β -haloénals cycliques ont été couplés avec des accepteurs de Michael, également en présence de TBAF (Schéma 7).²⁴ Les accepteurs de Michael utilisés pour cette réaction sont l'acrylonitrile, la méthylvinylcétone et l'acrylate de méthyle, des alcènes conjugués par des groupes cyano, cétone et ester respectivement. Dans ces travaux, une régiosélectivité en α des énal a été observée, et les auteurs n'ont pas fait état de la présence de produit d'addition en γ pouvant s'être formé. Ces résultats indiquent alors que la régiosélectivité α/γ des produits est fortement dépendante de l'électrophile engagé dans la réaction.

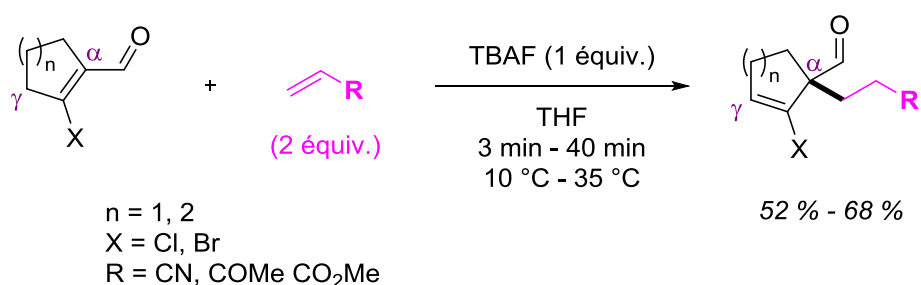


Schéma 7 : Réaction de couplage entre des β -haloénals et des accepteurs de Michael²⁴

c) Réaction d'aldolisation vinylogue de Mukaiyama énantiosélective

Le premier exemple de réaction d'aldolisation vinylogue de type Mukaiyama énantiosélective a été décrit par Kalesse et Gieseler en 2011 (Schéma 8).²⁵ En utilisant un acide de Lewis chiral dérivé d'oxazaborolidinone, en présence d'un diénoxy silane et d'un aldéhyde, les produits d'aldolisation vinylogue ont pu être obtenus avec des excès énantiomériques allant jusqu'à 94 %. Le centre chiral créé n'est toutefois pas en position γ de l'énal, mais en position δ . Cependant, l'acide de Lewis employé doit être introduit en quantité stœchiométrique, sinon une baisse significative de rendement est observée. De plus, dans le cas d'un aldéhyde aromatique, une énantiosélectivité très modérée est obtenue, avec un excès énantiomérique ne dépassant pas 50 %.

²⁴ J.-L. Zhang, Y.-F. Gong, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 176–179.

²⁵ M. T. Gieseler, M. Kalesse, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2430–2432.

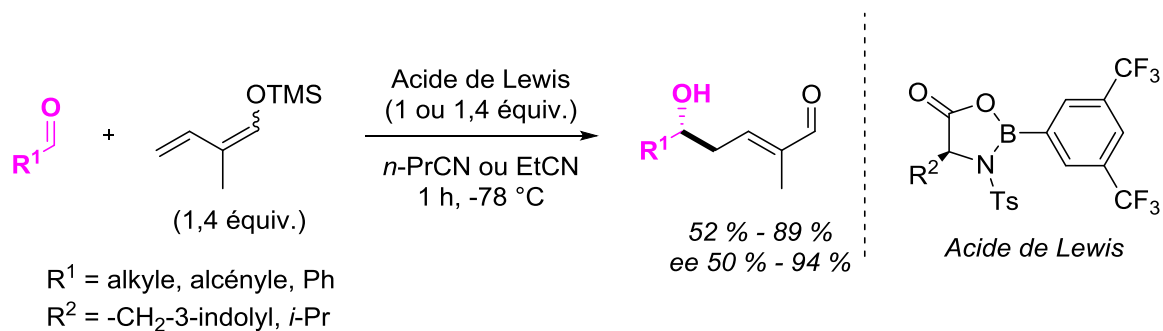


Schéma 8 : Aldolisation vinylogue énantiosélective par Kalesse²⁵

De leur côté, Alemán et son équipe ont décrit une autre réaction d'aldolisation vinylogue énantiosélective entre un éther de diénol silylé et des dérivés d'isatine grâce à un organocatalyseur bifonctionnel, capable d'orienter les deux réactifs (Schéma 9).²⁶ Il est à noter que l'eau a un rôle important dans cette réaction, puisque son absence conduit à une conversion très faible, mais un trop grand excès provoque l'hydrolyse de l'éther de diénol silylé. Selon les auteurs, l'eau occupe un rôle essentiel pour amorcer la réaction d'aldolisation et entre en jeu dans les interactions du catalyseur avec les réactifs, notamment grâce à des liaisons hydrogènes,²⁷ mais le mécanisme de la réaction n'a pas été entièrement exploré. Là encore, le centre stéréogène créé au cours de cette réaction se trouve en position δ de l'énal.

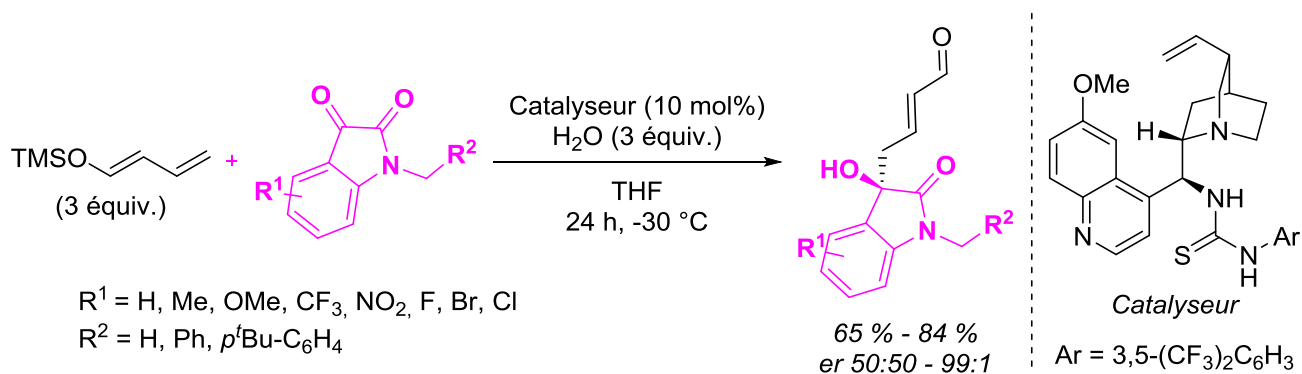


Schéma 9 : Aldolisation vinylogue énantiosélective par Alemán²⁶

²⁶ V. Laina-Martín, J. Humbrías-Martín, J. A. Fernández-Salas, J. Alemán, *Chem. Commun.* **2018**, 54, 2781–2784.

²⁷ M. Frias, R. Mas-Ballesté, S. Arias, C. Alvarado, J. Alemán, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 672–679.

I. B. 2. γ -Fonctionnalisation par catalyse diénamine

En 2006, l'équipe de Jørgensen a introduit un nouveau concept : la catalyse diénamine pour la γ -fonctionnalisation asymétrique des énal.²⁸ Les diénamines sont des molécules formées par la condensation entre une amine et un dérivé carbonyle α,β -insaturé, *via* la formation d'un iminium intermédiaire (Schéma 10). La diénamine est ensuite obtenue par déprotonation sur le carbone en position γ du carbonyle. Selon le principe de vinylogie évoqué précédemment, les diénamines offrent également la possibilité de fonctionnalisation sur les positions α et γ . De plus, dans le cas de l'utilisation d'une amine chirale, cette approche permettrait de contrôler l'énantiosélectivité du centre chiral créé en position γ de l'énal, et non en position δ comme pour les méthodologies décrites précédemment.²⁵⁻²⁶

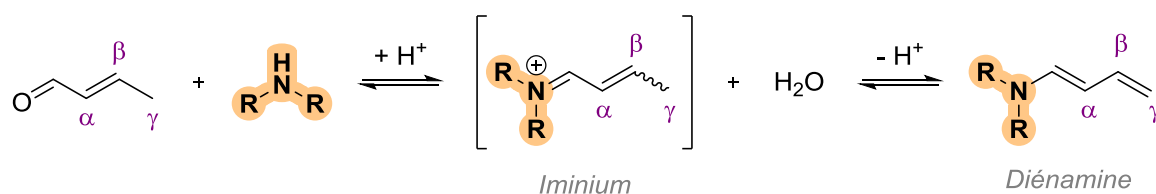


Schéma 10 : Formation d'une diénamine

Les travaux décrits par le groupe de Jørgensen sont le premier exemple de γ -fonctionnalisation énantiosélective d'énal non-substitués en α , organocatalysée par un dérivé de la proline (Schéma 11). Ces travaux décrivent la réaction entre une diénamine, formée intermédiairement par la réaction d'un énal avec une amine secondaire chirale, et un diénophile (un azodicarboxylate), en présence d'acide benzoïque comme additif afin d'augmenter le rendement de produit obtenu. Le produit de γ -amination de l'énal est ainsi obtenu, avec une régiosélectivité totale envers le produit de γ -fonctionnalisation, et des excès énantiomériques pouvant atteindre 93 %.

²⁸ S. Bertelsen, M. Marigo, S. Brandes, P. Dinér, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12973–12980.

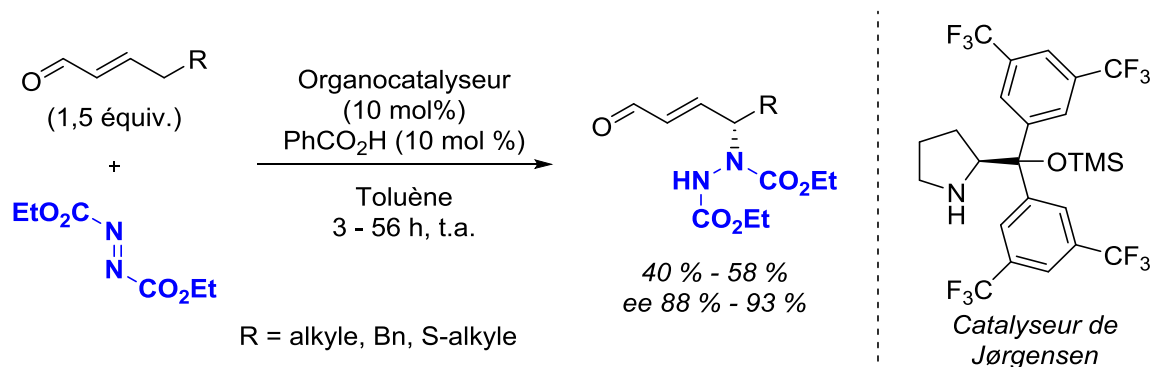


Schéma 11 : Réaction de γ -amination par Jørgensen et son groupe²⁸

Des études mécanistiques conduites par les auteurs montrent que la régiosélectivité en position γ peut s'expliquer par une réaction de cycloaddition [4+2] de type Diels-Alder entre l'azodicarboxylate de diéthyle (DEAD) et la diénamine chirale formée intermédiairement (Schéma 12). La fonction *N,N*-acétal du produit de cycloaddition est facilement hydrolysable, et génère ainsi le produit de γ -amination et l'organocatalyseur.

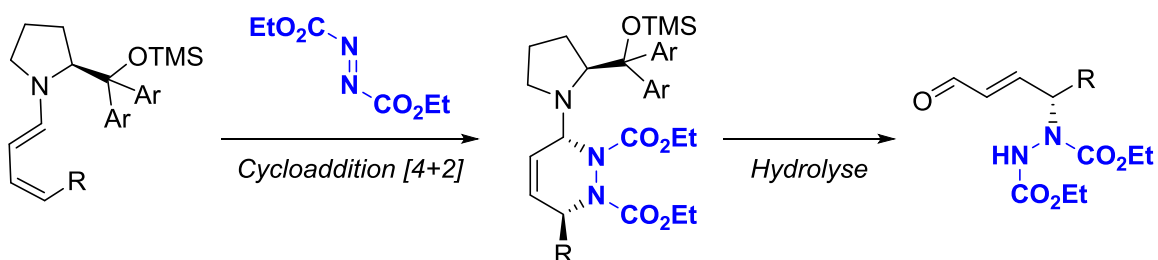


Schéma 12 : Mécanisme proposé pour la γ -amination par Jørgensen et son groupe²⁸

Lors d'une étude consacrée principalement à une réaction asymétrique d'addition de Michael vinylogue entre des énonés cycliques et des nitroalcanes, un autre exemple de γ -amination a été réalisé sur un énal cyclique par Melchiorre et son équipe (Schéma 13).²⁹ Ainsi, grâce à l'organocatalyseur **I** et à un co-catalyseur acide, le produit d'amination en position γ a été exclusivement obtenu, avec un excès énantiomérique de 99 %. Le mécanisme pour cette réaction de γ -amination d'un énal n'a pas été entièrement exploré, mais le mécanisme sous-entendu serait l'addition directe de l'azodicarboxylate sur la position γ de la diénamine intermédiaire.

²⁹ G. Bencivenni, P. Galzerano, A. Mazzanti, G. Bartoli, P. Melchiorre, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2010**, *107*, 20642–20647.

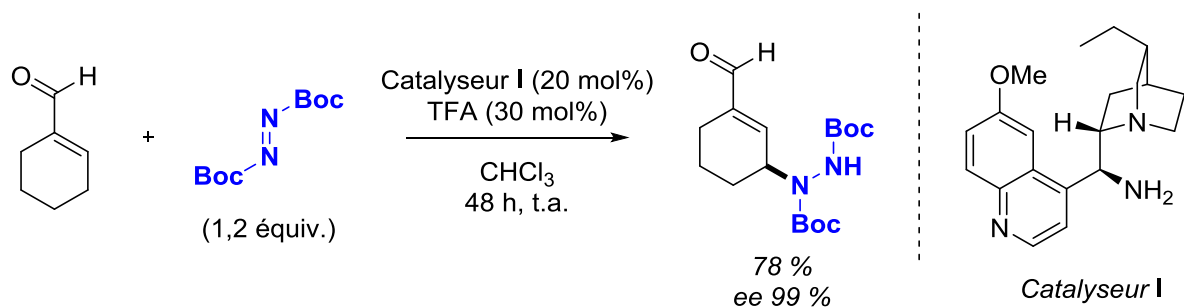


Schéma 13 : γ -Amination d'un énal cyclique²⁹

Quelques années plus tard, le groupe de Brenner-Moyer a exposé une réaction pour l'introduction d'un groupe nitro en position γ d'énales, en utilisant également une catalyse diénamine.³⁰ Ces travaux décrivent la réaction entre un énal, non-substitué en α , et d'un nitrosoaryle, permettant ainsi facilement l'accès au motif nitro, pouvant être utile pour des fonctionnalisations ultérieures (Schéma 14). Cette réaction permet la nitronation directe des énales régiosélectivement en position γ , et avec des diastéréosélectivités bonne à modérée.

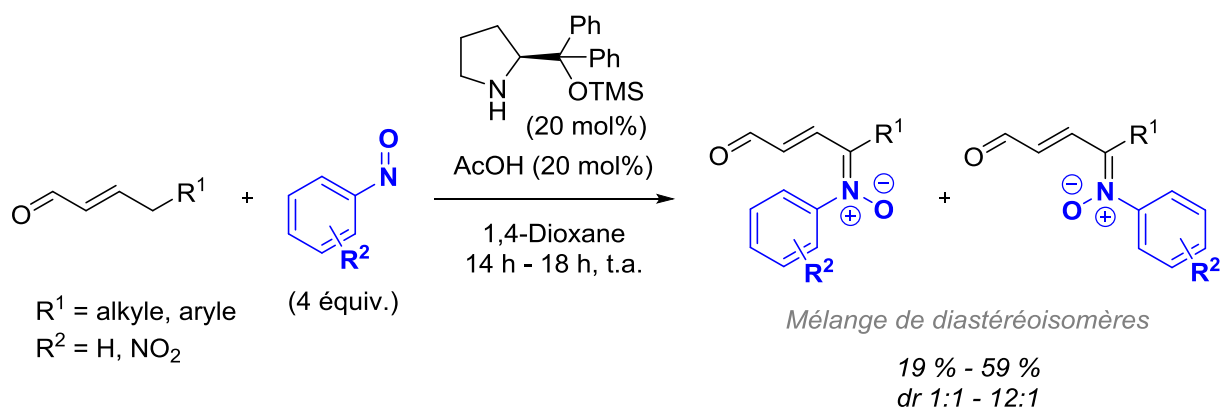


Schéma 14 : γ -Nitronation d'énales par Brenner-Moyer et son groupe³⁰

Le mécanisme proposé pour cette réaction commence par la condensation entre l'énal et l'organocatalyseur pour former la diénamine **A** correspondante (Schéma 15). La diénamine va ensuite réagir successivement avec deux équivalents de nitrosoaryle pour former l'intermédiaire **C**. L'intermédiaire **D** est ensuite obtenu après déprotonation, et perte d'une molécule d'hydroxylamine. Le produit désiré de nitronation est finalement obtenu après hydrolyse de l'intermédiaire **D**.

³⁰ A. J. Fraboni, S. E. Brenner-Moyer, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2146–2149.

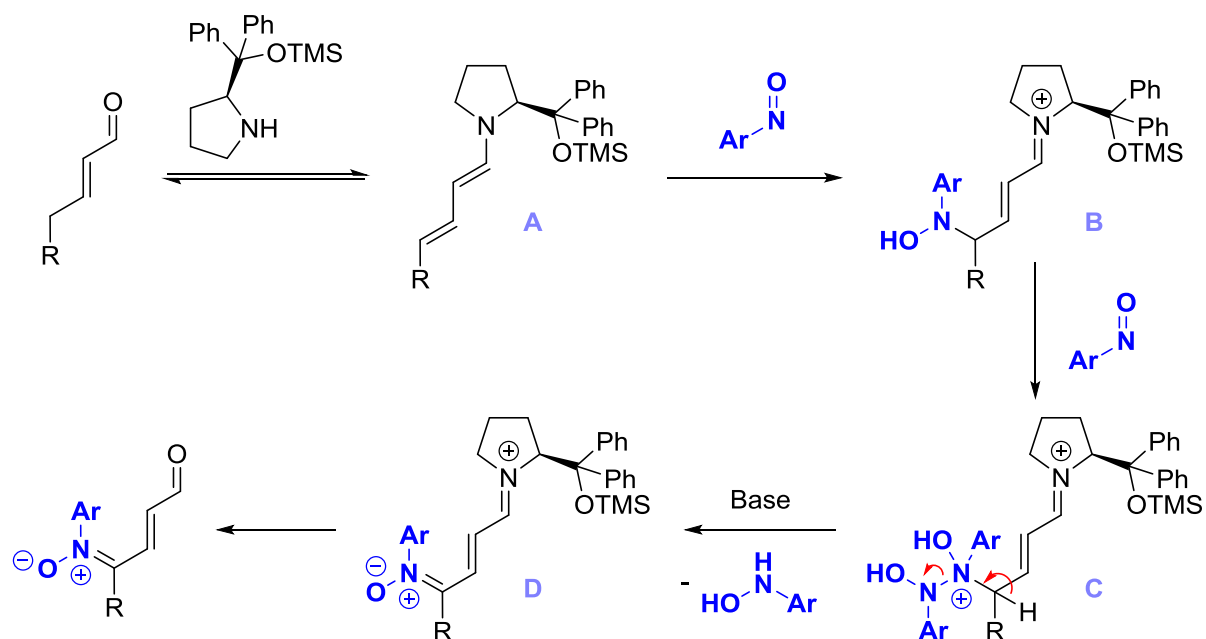


Schéma 15 : Mécanisme de la γ -nitronation³⁰

L'utilisation de la catalyse diénamine pour la γ -fonctionnalisation des énales s'est également étendue à l'insertion d'autres groupes non-azotés. En 2010, l'équipe de Melchiorre a en effet décrit une réaction de γ -alkylation énantiosélective des énales grâce à une catalyse diénamine.³¹ Les auteurs ont fonctionnalisé spécifiquement en position γ divers énales α -substitués *via* un mécanisme de type S_N1 (Schéma 16). Pour cette réaction, une amine primaire chirale dérivée de la quinidine a été utilisée comme organocatalyseur. L'électrophile choisi par les auteurs est le bis(4-diméthylaminophényl)méthanol, qui peut facilement former *in situ*, sous conditions acides, un carbocation benzhydryle stable. Un acide de Brønsted chiral (en l'occurrence ici un acide phosphorique) a alors été ajouté afin d'aider à la formation de ce carbocation benzhydryle, et également afin d'augmenter le stéréocontrôle de la réaction. Grâce à ces conditions réactionnelles, les produits de γ -alkylation ont été obtenus avec des excès énantiomériques allant jusqu'à 95 %.

³¹ G. Bergonzini, S. Vera, P. Melchiorre, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9685–9688.

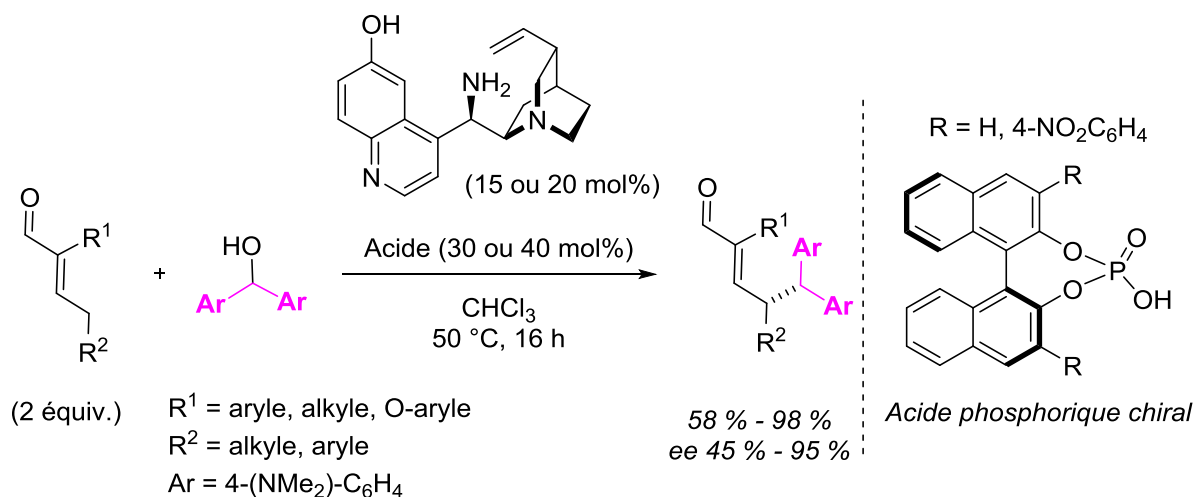


Schéma 16 : γ -Alkylation d'énals α,β -substitués par Melchiorre et son groupe³¹

Le mécanisme proposé par les auteurs pour cette réaction commence par l'activation de l'énal par l'amine primaire (Schéma 17). Ensuite l'anion phosphate généré *in situ* a plusieurs rôles : il va agir d'une part comme contre-anion pour la quinidine protonée et pour le cation benzhydryle formé *in situ*, et d'autre part comme accepteur de liaison hydrogène pour se lier au groupe hydroxyle de la quinidine. Une hydrolyse de l'intermédiaire réactionnel conduit ensuite au produit de γ -alkylation désiré.

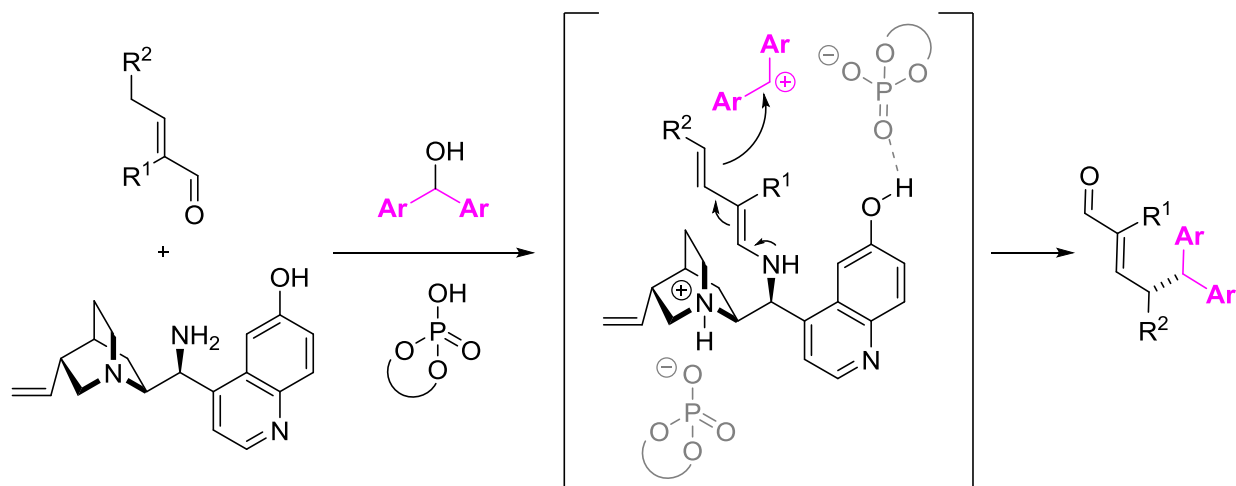


Schéma 17 : Mécanisme de γ -alkylation des énals³¹

Plus tard, le groupe de Wu s'est intéressé à cette réaction et a développé un organocatalyseur également dérivé de la quinidine contenant une fonction acide (Schéma 18).³² Le but de ces travaux était de combiner l'organocatalyseur avec l'acide

³² Y.-S. Huang, S.-G. Song, L. Ren, Y.-G. Li, X. Wu, *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 6838–6841.

chiral dont Melchiorre avait précédemment besoin en une seule molécule, pour la γ -alkylation énantiosélective d'énals. Grâce à ce nouveau catalyseur, les auteurs ont pu fonctionnaliser plusieurs énals en position γ , en présence également d'un additif acide (l'acide 2,6-Bis(trifluorométhyl)benzoïque) moins onéreux, avec des excès énantiomériques allant jusqu'à 90 %.

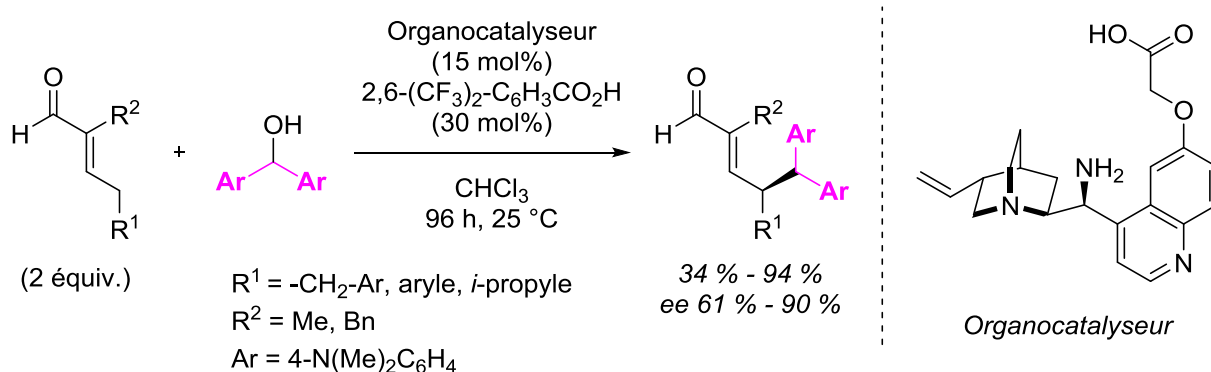


Schéma 18 : γ -Alkylation avec l'organocatalyseur décrit par Wu et son équipe³²

Peu de temps après la publication de leurs précédents travaux, Melchiorre et son équipe ont fait part d'autres travaux, et ont pu améliorer le système catalytique de la réaction de γ -alkylation d'énals α -substitués (Schéma 19).³³ En effet, avec l'utilisation d'un organocatalyseur de Jørgensen-Hayashi modifié, l'emploi d'un acide de Brønsted chiral n'est plus nécessaire. Cet organocatalyseur dérivé de la proline est alors plus efficace pour contrôler la stéréosélectivité du centre asymétrique créé, en combinaison avec la saccharine comme acide. Avec ce nouveau système catalytique, différents énals γ -alkylés ont été obtenus avec des excès énantiomériques atteignant 96 %.

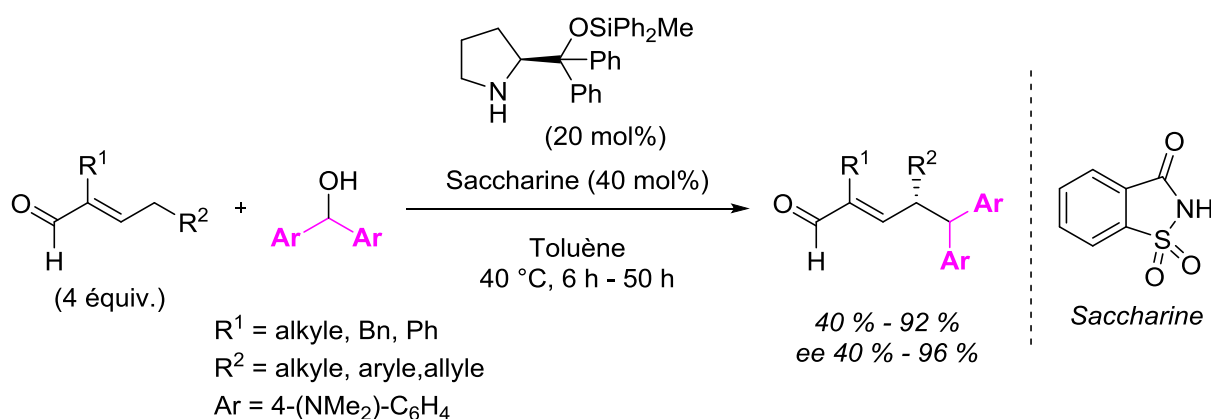


Schéma 19 : Réaction de γ -alkylation d'énals par Melchiorre et son équipe³³

³³ M. Silvi, C. Cassani, A. Moran, P. Melchiorre, *Helv. Chim. Acta* **2012**, *95*, 1985–2006.

De plus, les auteurs ont également voulu étendre l'exemplification de leur réaction en utilisant d'autres alcools susceptibles de générer un carbocation stable en catalyse acide (Schéma 20). Ainsi, quelques autres énales γ -fonctionnalisés ont été obtenus, avec des excès énantiomériques allant de 81 % à 92 %.

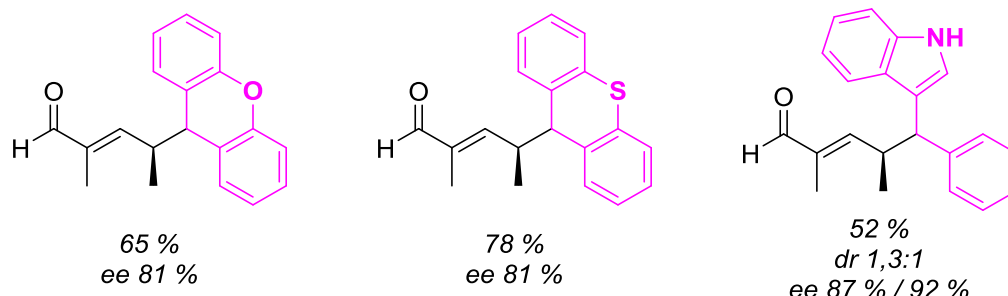


Schéma 20 : Exemplification des alcools³³

Dans le même temps, le groupe de Melchiorre a publié d'autres travaux concernant l'application de cette méthodologie à un autre électrophile : des dérivés de l'isatine, permettant l'accès à des dérivés indoliques (Schéma 21).³⁴

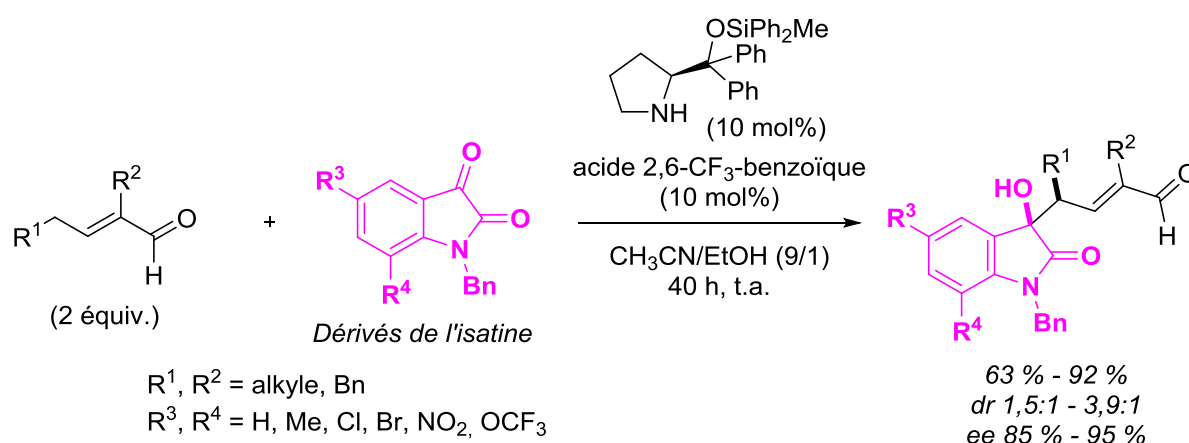


Schéma 21 : Aldolisation vinylogue énantiosélective sur des dérivés de l'isatine³⁴

Les exemples de γ -alkylation par catalyse diénamine des énales présentés ci-dessus ont néanmoins une limitation principale. Les énales utilisés nécessitent en effet la plupart du temps un groupe présent sur la position α de l'énal. La gêne stérique occasionnée favoriserait ainsi une fonctionnalisation sur la position γ plus éloignée. De plus, les électrophiles utilisés sont relativement limités.

En 2011, l'équipe de Christmann a décrit une stratégie similaire concernant la γ -alkylation énantiosélective d'aldéhydes α,β -insaturés, non-substitués en position α

³⁴ C. Cassani, P. Melchiorre, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5590–5593.

(Schéma 22).³⁵ Pour leur réaction, les auteurs ont utilisé le même électrophile que l'équipe de Melchiorre, le bis(4-diméthylaminophényl)méthanol en présence d'un énal. Comme organocatalyseur, l'équipe de Christmann a utilisé le catalyseur de Jørgensen-Hayashi, avec de l'acide trifluoroacétique (TFA) comme additif acide. Néanmoins, avec cette méthodologie, un mélange de régioisomères α et γ a été obtenu pour la plupart des exemples. Une tendance a toutefois été observée par les auteurs. Les produits d' α -fonctionnalisation se sont préférentiellement formés lors de réactions sur les énaux γ -substitués, et dans le cas d'un énal γ -substitué par un groupe aromatique, le produit de γ -fonctionnalisation n'a pas été observé. Dans le cas d'énaux non-substitués en position γ , ou substitués en position β , le produit de γ -fonctionnalisation est cette fois-ci majoritaire. Ces résultats montrent alors un problème de régiosélectivité α/γ , dans le cas d'énaux non-substitués en position α .

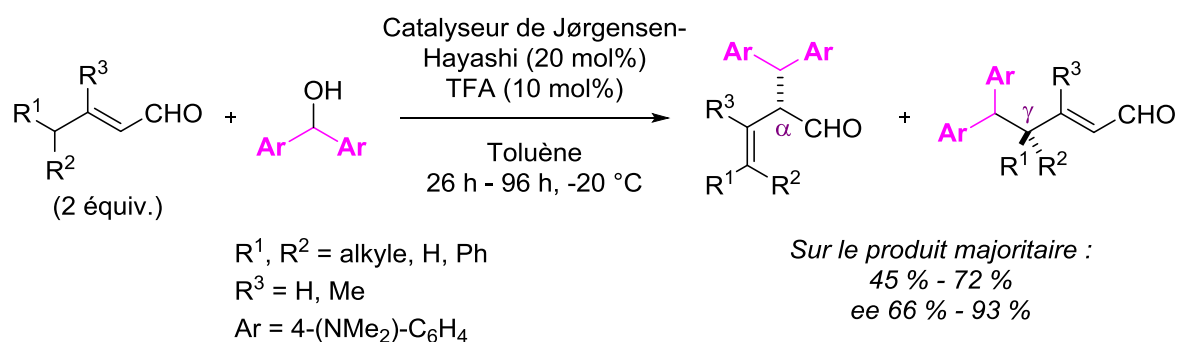


Schéma 22 : γ -Alkylation vs α -alkylation par le groupe de Christmann³⁵

Un autre exemple de l'utilisation d'une catalyse diénamine pour la γ -fonctionnalisation d'énaux non-substitués en α a été décrit en 2012 par Nishibayashi et son équipe. Leurs travaux ont exposé une réaction de γ -alkylation, plus précisément une réaction de γ -propargylation, entre un aldéhyde α,β -insaturé et un alcool propargylique.³⁶ Pour cette réaction, les auteurs ont combiné une catalyse au ruthénium avec une catalyse diénamine, pour activer d'une part l'alcool propargylique, *via* la catalyse au ruthénium, et d'autre part l'aldéhyde α,β -insaturé, *via* la catalyse diénamine (Schéma 23). Grâce à cette réaction, les auteurs ont pu fonctionnaliser quelques énaux en position γ exclusivement, bien que la position α de l'énal soit libre. Néanmoins, les auteurs ont isolé les produits sous forme d'alcool et non d'aldéhyde, sûrement afin de faciliter la purification des produits obtenus ou la séparation des énantiomères.

³⁵ J. Stiller, E. Marqués-López, R. P. Herrera, R. Fröhlich, C. Strohmam, M. Christmann, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 70–73.

³⁶ M. Ikeda, Y. Miyake, Y. Nishibayashi, *Organometallics* **2012**, *31*, 3810–3813.

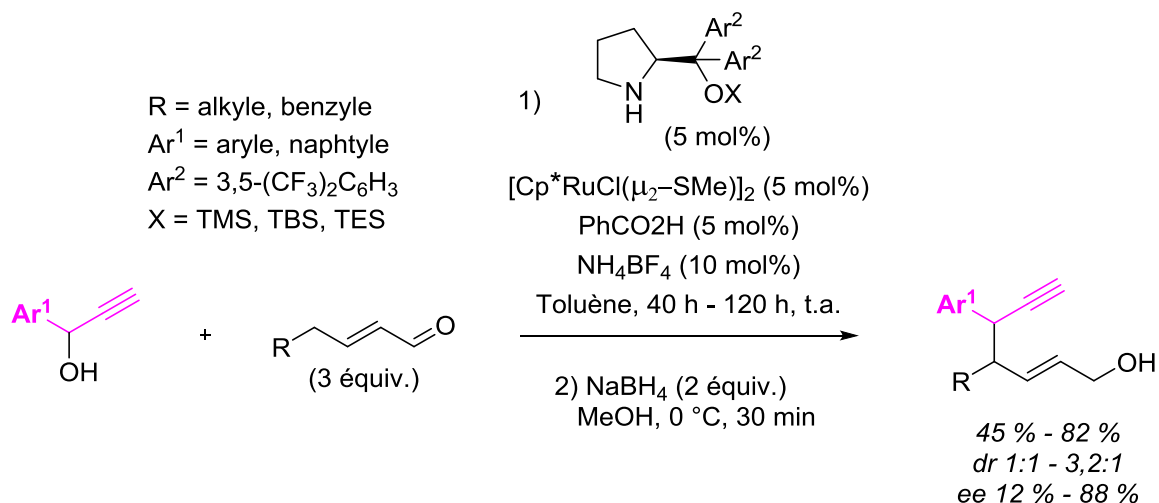


Schéma 23 : γ -Propargylation sur les énales par Nishibayashi et son groupe³⁶

Concernant le mécanisme pour cette réaction, l'alcool propargylique va réagir avec le catalyseur au ruthénium pour former un complexe vinylidène **A** (Schéma 24). Après déshydratation, un complexe allénylidène **B** est obtenu. Ce dernier complexe va réagir avec la diénamine, formée *in situ* à partir de l'énales et de l'amine secondaire, sur le carbone en position γ du complexe allénylidène **B** pour former un autre complexe vinylidène **D**, *via* la formation d'un complexe alkynyle **C**. Le produit de γ -alkylation est finalement obtenu après un échange de ligand avec une autre molécule d'alcool propargylique.

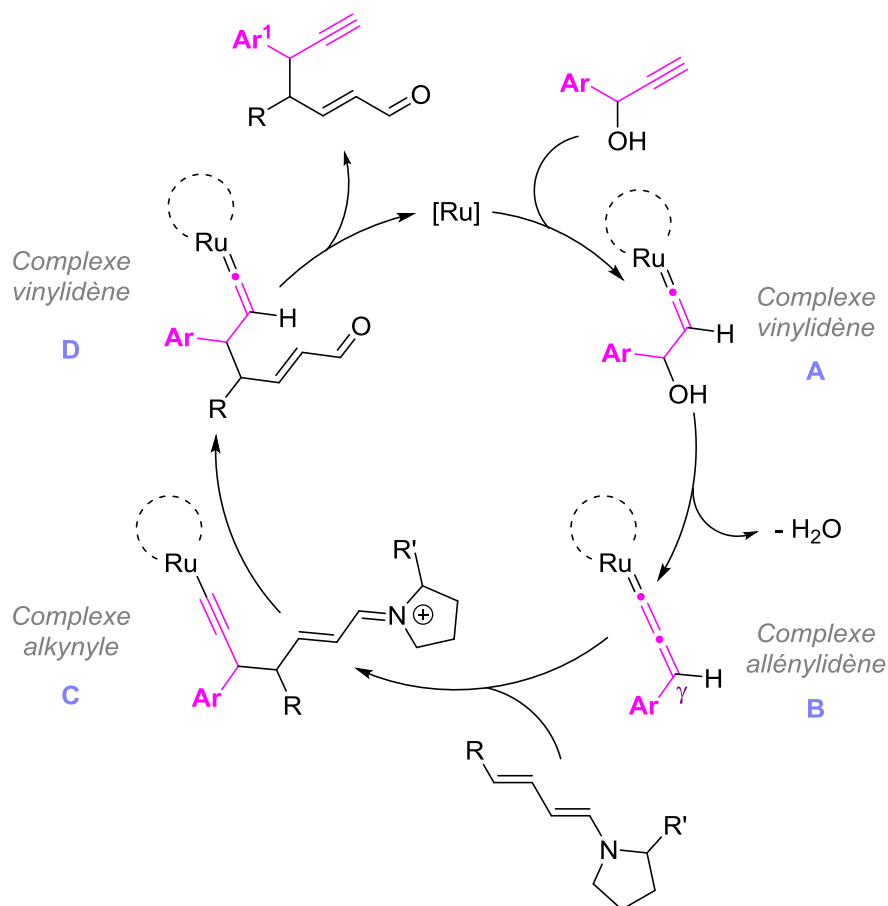


Schéma 24 : Mécanisme de la réaction de γ -propargylation des énaux³⁶

Quelques années plus tard, Jørgensen et son équipe ont également publié des travaux sur une réaction de γ -allylation des énaux β -substitués avec une catalyse duale à l'iridium et de l'organocatalyse (Schéma 25).³⁷ Avec un choix judicieux d'organocatalyseur et de ligand pour le métal, les auteurs ont pu obtenir une excellente régiosélectivité en position γ de l'énal. En effet, lorsque des groupes encombrants sont utilisés dans le système catalytique, l'absence de produit α -fonctionnalisé est constatée. De plus, les auteurs ont mis au point une réaction énantiosélective, car les produits ont été obtenus avec d'excellents excès énantiomériques, avec au minimum 97 %.

³⁷ L. Naesborg, K. S. Halskov, F. Tur, S. M. N. Mønsted, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 10193–10197.

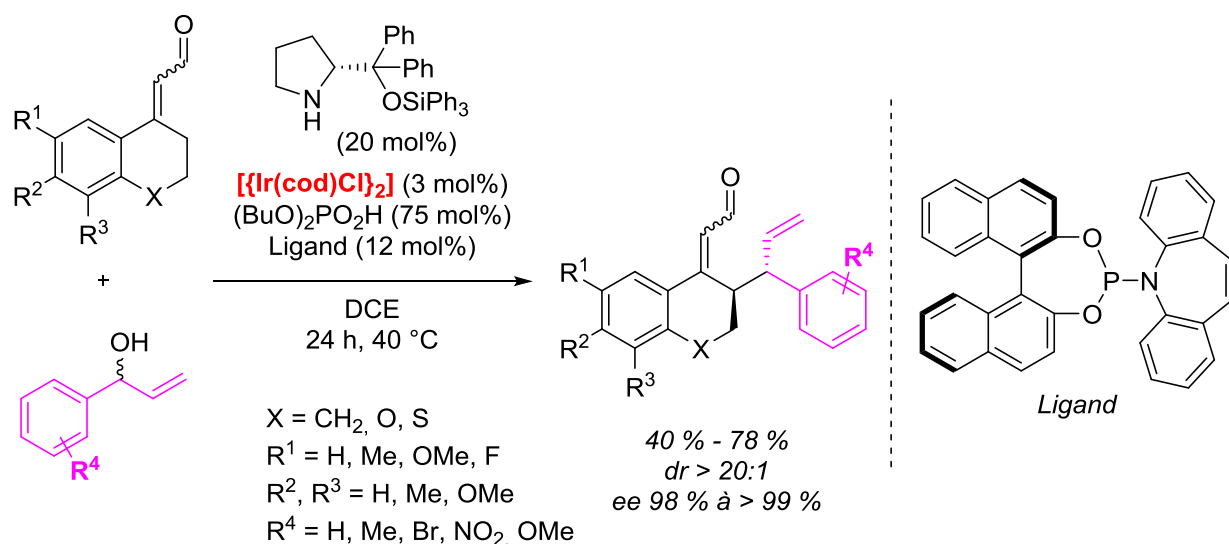


Schéma 25 : γ -Allylation par catalyse duale iridium/organocatalyse par le groupe de Jørgensen³⁷

En outre, en changeant le catalyseur métallique par un catalyseur à base de palladium, les auteurs ont pu obtenir les produits de γ -allylation linéaires, montrant la polyvalence de cette réaction (Schéma 26).

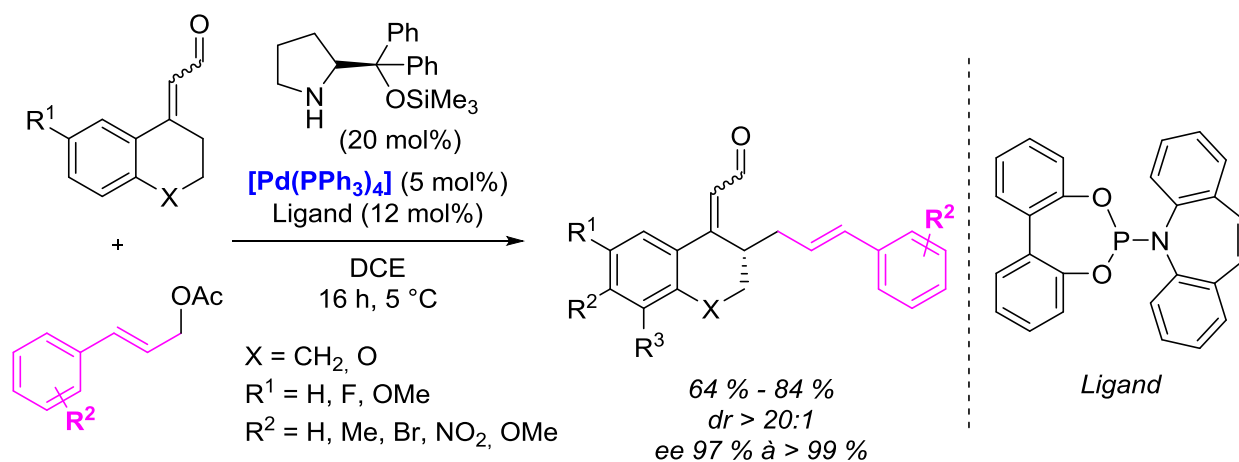


Schéma 26 : γ -Allylation par catalyse duale palladium/organocatalyse par le groupe de Jørgensen³⁷

Une autre méthode pour la substitution d'énals a été décrite en 2016 par Chen et son équipe.³⁸ Leurs travaux ont décrit une réaction énantiosélective de cycloaddition [3+3] entre un énal β -substitué et une nitrooléfine 2-acétoxyméthyl

³⁸ W. Xiao, X. Yin, Z. Zhou, W. Du, Y.-C. Chen, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 116–119.

pour la formation d'énals cycliques *via* une catalyse diénamine (Schéma 27). Cette réaction fait intervenir un mécanisme en cascade pour la formation des deux liaisons C-C sur les carbones α et γ de l'énal, et les produits de cycloaddition ont été obtenus avec de bons excès énantiomériques allant de 88 % à 97 %. Néanmoins, cette réaction est assez spécifique et nécessite un choix judicieux de réactifs pour cette cycloaddition [3+3].

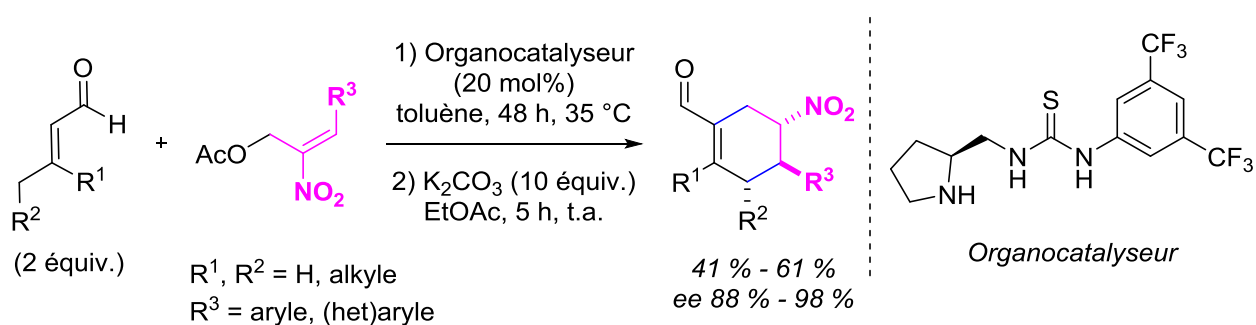


Schéma 27 : Formation d'énals cycliques *via* une cycloaddition [3+3] par l'équipe de Chen³⁸

Enfin, la catalyse diénamine a également été utilisée pour la formation de liaison C-O en position γ d'énals. En 2014, l'équipe de Jang a en effet décrit une méthodologie pour la γ -oxyamination d'énals en combinant l'organocatalyse avec une catalyse utilisant un autre métal : le cuivre.³⁹ Les auteurs ont fonctionnalisé régiosélectivement la position γ de différents énal libres en position α avec du TEMPO ((2,2,6,6-tétraméthylpipéridin-1-yl)oxy) (Schéma 28). Bien que dans ce cas une amine chirale soit utilisée comme organocatalyseur, aucune énantiosélectivité n'a pu être observée dans les produits formés. L'hypothèse formulée par les auteurs est qu'une racémisation a lieu au cours de la réaction sur la position γ .

³⁹ X.-H. Ho, W.-J. Jung, P. K. Shyam, H.-Y. Jang, *Catal. Sci. Technol.* **2014**, *4*, 1914–1919.

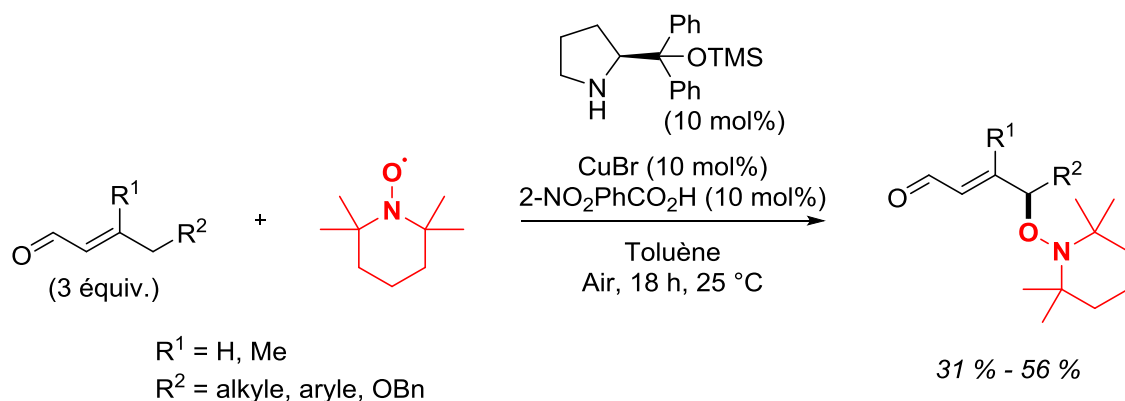


Schéma 28 : γ -Oxyamination d'énals par Jang et son équipe³⁹

Le mécanisme de cette réaction commence par la formation du complexe **A**, à partir du cuivre et du TEMPO (Schéma 29). Ce complexe **A** réagit ensuite avec la diénamine **B**, formée *in situ* entre l'énal et l'amine chirale, pour générer l'iminium intermédiaire **C**. Le produit de γ -fonctionnalisation désiré est alors obtenu après hydrolyse de l'iminium **C**, régénérant ainsi l'amine chirale.

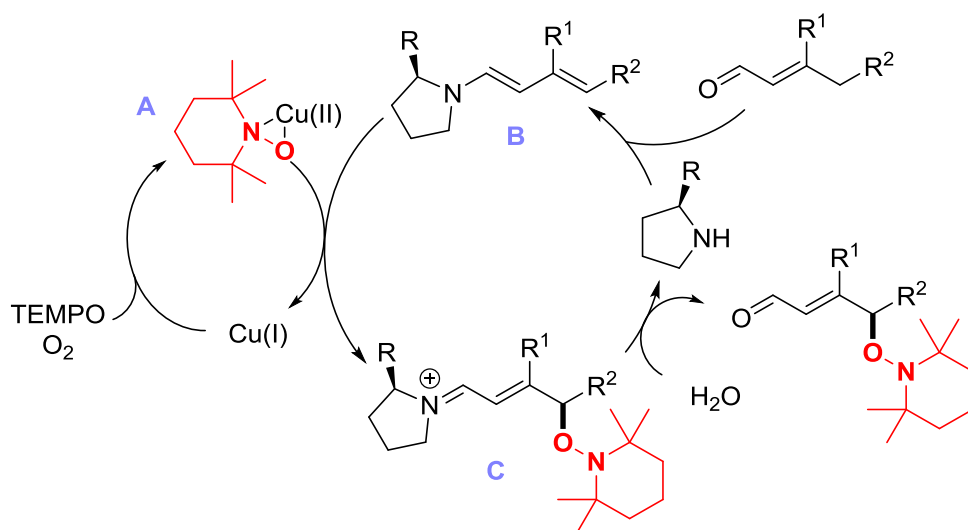


Schéma 29 : Mécanisme pour la réaction de γ -hydroxyamination³⁹

Les différentes méthodes décrites dans cette partie, concernant l'utilisation d'une catalyse diénamine pour contrôler la stéréosélectivité du centre chiral formé en position γ des énals, montrent justement que le contrôle de la stéréosélectivité avec cette méthode n'est pas toujours évident. Une étude théorique approfondie a été menée par Gshwind et son équipe concernant le contrôle de la stéréosélectivité en

position γ des énales en utilisant une catalyse diénamine.⁴⁰ Ces recherches ont notamment mis en évidence l'importance du contrôle de l'isomérisation Z/E des doubles liaisons de la diénamine. D'après les auteurs, la première double liaison (Figure 2, liaison rouge) aurait une configuration E , tandis que la deuxième double liaison (liaison bleue) serait en mélange Z/E , dans des proportions 2/1. La diénamine (E,Z) serait alors majoritaire par rapport à la diénamine (E,E). D'après cette étude, la formation de la diénamine (E,Z) serait cinétiquement favorable par rapport à la formation de la diénamine (E,E), et la diénamine (E,Z) réagirait plus vite avec l'électrophile que la diénamine (E,E). De plus, le stéréocontrôle dépend également de l'électrophile et du catalyseur utilisé. Un meilleur stéréocontrôle serait observé lors de l'utilisation de larges électrophiles et de catalyseurs encombrés. En réalité, le niveau de stéréocontrôle de la position γ pour des diénamines en mélange (E,Z) et (E,E) repose sur une synergie assez délicate entre le substrat, l'organocatalyseur et l'électrophile.

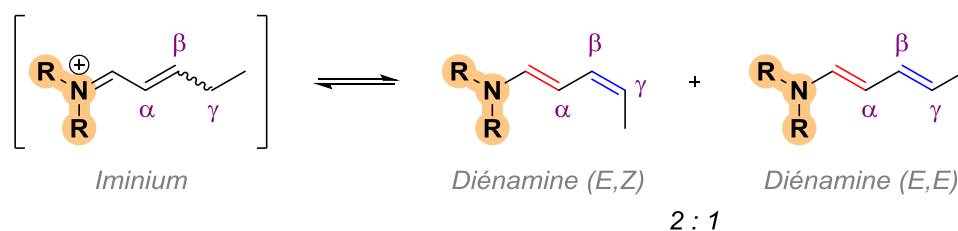


Figure 2 : Isomérisation des diénamines⁴⁰

D'autre part, le contrôle de la régiosélectivité lors de l'utilisation de la catalyse diénamine pour fonctionnaliser les énales en position γ n'est pas si évident, et il est intéressant de mettre en perspective les exemples présentés ci-dessus avec des travaux décrits par le groupe de Tanaka et Barbas en 2007.⁴¹ En effet, les auteurs ont ici décrit une réaction de fonctionnalisation asymétrique en α d'énales, en utilisant une catalyse diénamine. Pour cette réaction, les énales ont été mis en présence d'une imine, et la (*S*)-proline a été utilisée comme organocatalyseur, en présence d'imidazole (Schéma 30). Grâce à ces conditions, les produits d' α -fonctionnalisation ont été obtenus avec de bons excès énantiomériques allant de 91 % à 99 %.

⁴⁰ A. Seegerer, J. Hioe, M. M. Hammer, F. Morana, P. J. W. Fuchs, R. M. Gschwind, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 9864–9873.

⁴¹ N. Utsumi, H. Zhang, F. Tanaka, C. F. Barbas, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1878–1880.

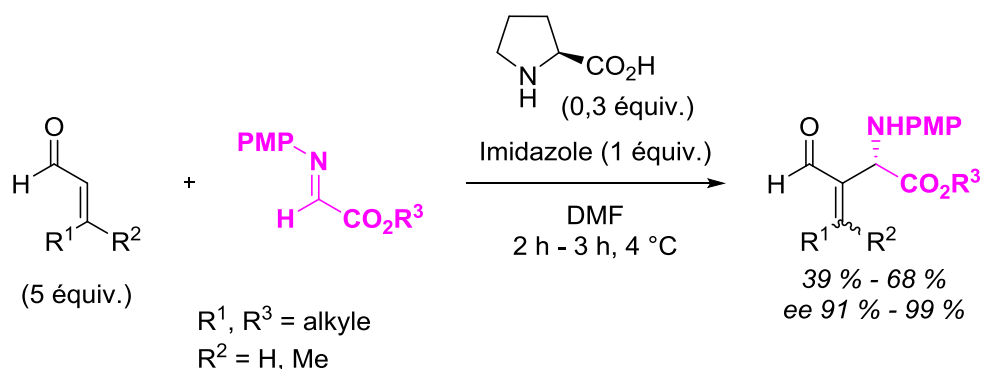


Schéma 30 : Réaction d'α-fonctionnalisation d'énals par catalyse diénamine⁴¹

Pour cette réaction, les auteurs n'ont pas fait état de la présence éventuelle de produit issu d'une réaction de γ-fonctionnalisation. Ce résultat peut être dû à l'utilisation de la (*S*)-proline comme organocatalyseur, au lieu des organocatalyseurs plus complexes et plus encombrés, comme le catalyseur de Jørgensen-Hayashi, utilisés pour les réactions de γ-fonctionnalisation. Néanmoins, la présence de l'acide carboxylique de la (*S*)-proline serait nécessaire pour activer l'imine.⁴²

L'exemple ci-dessus montre alors que la fonctionnalisation en position α est également possible. Le contrôle de la régiosélectivité α/γ peut s'avérer délicat, et repose sur plusieurs paramètres, tels que l'organocatalyseur ou l'électrophile utilisés. Le développement d'une méthodologie plus générale serait nécessaire pour réussir à fonctionnaliser les énals avec un excellent contrôle de la régiosélectivité, lorsque la position α de ces derniers est libre.

I. B. 3. Autres types de γ-fonctionnalisation

a) Par méthodologie Umpolung

Une approche de type Umpolung, ne faisant pas appel à la catalyse diénamine, a été décrite en 2017 par Arimitsu et son équipe.⁴³ Dans ces travaux, les auteurs ont en effet décrit une méthode oxydative pour la γ-oxygénation d'aldéhydes α,β-insaturés en présence d'alcools comme source de groupes alcoyles et de chloranil comme oxydant (Schéma 31). Cependant, cette approche Umpolung a uniquement

⁴² W. Notz, F. Tanaka, S. Watanabe, N. S. Chowdari, J. M. Turner, R. Thayumanavan, C. F. Barbas, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9624–9634.

⁴³ S. Arimitsu, M. Oshiro, T. Yonamine, *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 2517–2520.

été effectuée sur des énaux substitués en position α , et un groupe aryle sur la position γ est également nécessaire, menant ainsi à un carbone benzylique pouvant s'oxyder plus facilement. En outre, un excès important d'alcool (10 équivalents) est primordial, pouvant alors limiter les applications de cette réaction.

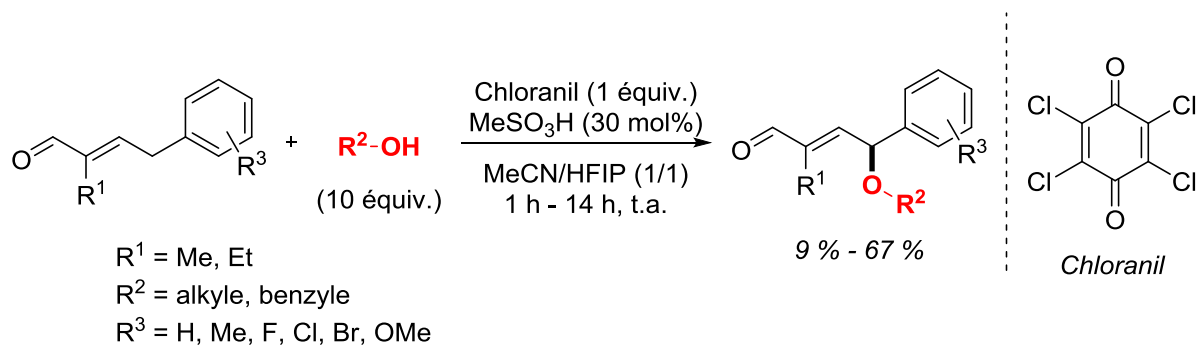


Schéma 31 : γ -Oxygénation d'énaux par stratégie Umpolung⁴³

b) Par un intermédiaire Pd/ π -allyl

Un autre exemple de γ -fonctionnalisation sur des énaux a été décrit en 2013 par l'équipe de Mazet.⁴⁴ Ici, les auteurs ont exposé des travaux sur la γ -arylation d'énaux α,γ -disubstitués, en utilisant une catalyse au palladium (Schéma 32). En étudiant l'exemplification de leur réaction, les auteurs ont constaté que la présence d'un groupe en position α de l'énal est nécessaire. Dans le cas contraire, un mélange de produit γ -fonctionnalisé et de produit α,γ -di-fonctionnalisé est obtenu. A l'instar d'autres méthodologies présentées ci-dessus, cette réaction n'est donc pas compatible avec des aldéhydes non α -substitués.

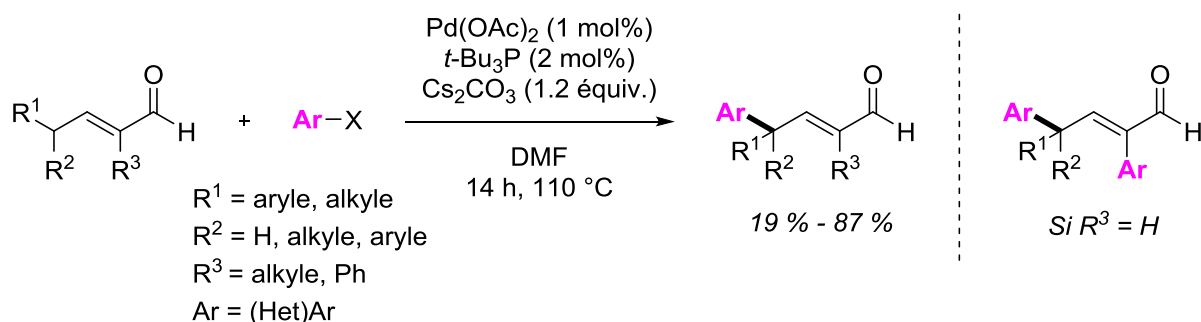


Schéma 32 : γ -Arylation d'énaux pallado-catalysée⁴⁴

⁴⁴ I. Franzoni, L. Guénée, C. Mazet, *Chem. Sci.* **2013**, 4, 2619.

c) Réaction de γ -fonctionnalisation par photo-activation

Le seul exemple de γ -alkylation des énales par photo-activation a été décrit par Melchiorre et son équipe en 2015 (Schéma 33).⁴⁵ Ces travaux sont les premiers à explorer la γ -fonctionnalisation des énales par voie radicalaire, et de plus sans l'utilisation d'un photo-sensibilisateur externe. En effet, les auteurs ont utilisé une catalyse diénamine, afin de réaliser d'une part une réaction énantiosélective sur les énales, et cette diénamine formée *in situ* peut d'autre part être photo-activée, et peut donc initier une réaction radicalaire. Les auteurs ont ainsi décrit la γ -alkylation énantiosélective d'énales α -substitués à l'aide d'un bromomalonate, pouvant facilement être réduit pour former le radical carboné correspond *via* un clivage de la liaison C-Br. En utilisant le catalyseur de Jørgensen-Hayashi comme organocatalyseur, les produits de γ -alkylation correspondants ont pu être obtenus avec des excès énantiomériques allant de 81 % à 86 %.

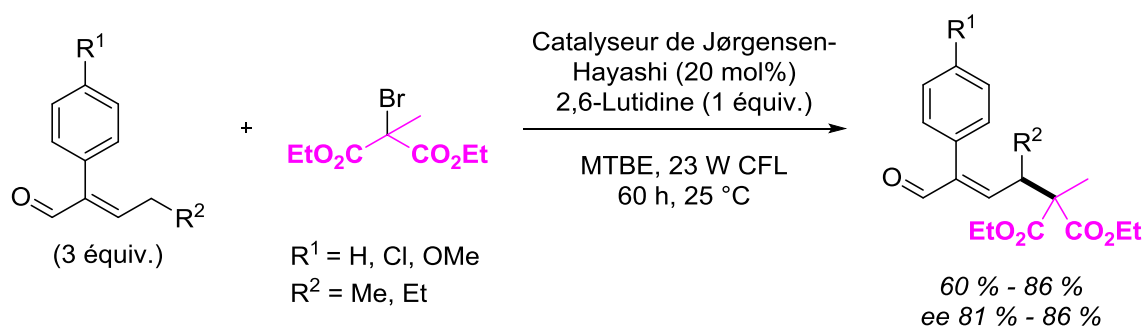


Schéma 33 : γ -Alkylation par photocatalyse⁴⁵

Le mécanisme de cette nouvelle réaction (Schéma 34) commence par la formation de la diénamine **A** (issue de la réaction entre l'énal et l'organocatalyseur). Cette dernière est ensuite capable d'atteindre un état excité **G** lors de l'absorption de la lumière visible, et peut alors initier la formation du radical carboné **F** par transfert mono-électronique. Le radical s'additionne ensuite sur la diénamine à l'état fondamental de manière stéréocontrôlée pour former le radical intermédiaire **B**, pouvant également former le radical **C** par mésomérie. Ce dernier réagit ensuite avec une autre molécule de bromomalonate, afin de former l'iminium **D** et le radical carboné **F**, *via* un transfert mono-électronique. Le produit de γ -alkylation est finalement obtenu après hydrolyse de l'iminium **D**. Au cours de ce mécanisme photo-

⁴⁵ M. Silvi, E. Arceo, I. D. Jurberg, C. Cassani, P. Melchiorre, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 6120–6123.

induit, une quantité sacrificielle de la diénamine excitée **G** sert à initier le mécanisme radicalaire en chaîne.

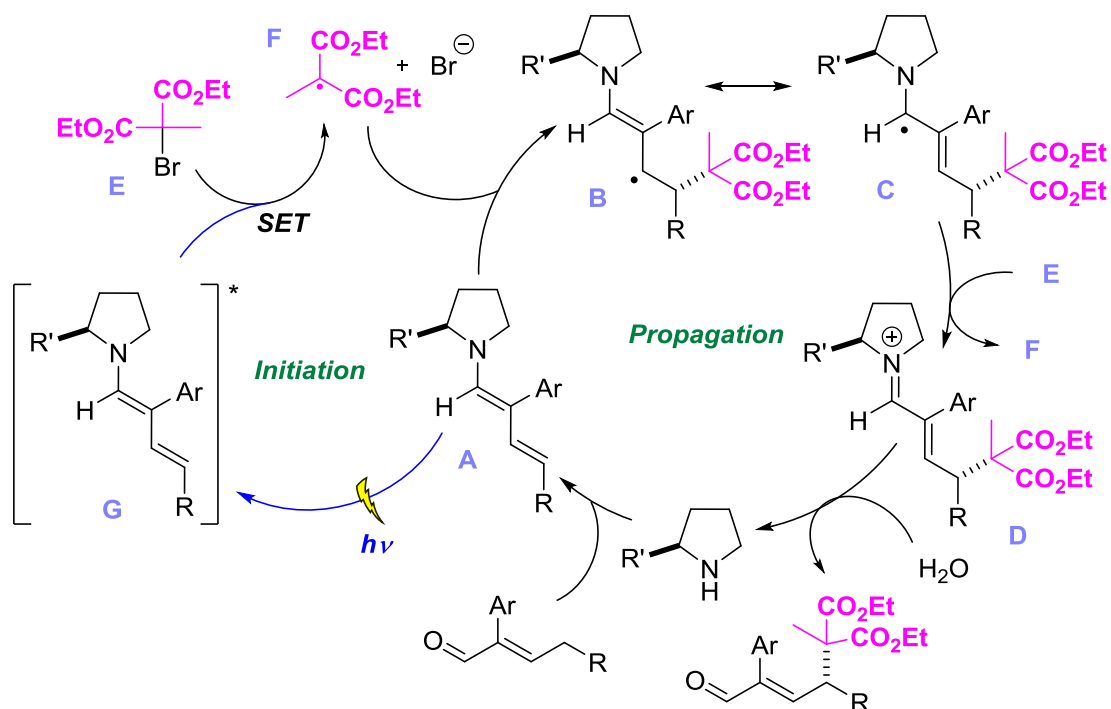


Schéma 34 : Mécanisme de γ -alkylation photocatalysée par Melchiorre⁴⁵

Néanmoins, uniquement quatre exemples sur des énaux α -arylés ont été effectués par les auteurs, et un seul agent d'alkylation, un bromomalonate tertiaire, a été utilisé, limitant grandement l'exemplification de la réaction.

I. B. 4. Stratégie envisagée

Les stratégies existantes pour la γ -fonctionnalisation régiosélective des aldéhydes α,β -insaturés comportent plusieurs limitations. Elles font souvent l'objet d'une exemplification des électrophiles restreinte et nécessitent la plupart du temps la présence d'un groupe sur le carbone en position α de l'énal, afin de limiter la formation du régioisomère α .

Afin de pallier les différentes limitations présentées ci-dessus, une stratégie a donc été pensée. En se basant sur des travaux récents comme ceux de Melchiorre, l'utilisation d'une approche radicalaire pour la fonctionnalisation régiosélective de la position γ des énaux nous a semblé adaptée. En effet, nous avons émis l'hypothèse

que ce procédé permettrait de résoudre le problème de la régiosélectivité α/γ sur les énals non-substitués en α .

A l'instar des premiers travaux décrits par Mukaiyama, nous avons pensé à utiliser des éthers de diénols silylés directement dérivés des énals, qui sont des molécules offrant la possibilité d'une fonctionnalisation en position γ . Notre stratégie est donc de former *in situ* un radical, qui sera piégé par l'éther de diénol silylé, un bon accepteur de radicaux. Néanmoins, deux sites d'addition du radical sont présents sur cet éther de diénol silylé : la position α et la position γ . Notre hypothèse réside dans le fait que le radical allylique formé lors de l'addition en position γ est plus stable que celui formé lors d'une addition en position α . En effet, le radical formé lors de la γ -addition est stabilisé par mésomérie, contrairement au radical formé lors de l' α -addition (Figure 3). Il est intéressant de noter que des stratégies radicalaires similaires ont été décrites pour la γ -fonctionnalisation d'énonés⁴⁶ et d'amides α,β -insaturés,⁴⁷ à partir des éthers de diénols silylés correspondants. Pour ces réactions, des régiosélectivités excellentes ont été obtenus envers la position γ . Nous pensons donc que cette stratégie de γ -fonctionnalisation pourra être appliquée aux énals avec succès.

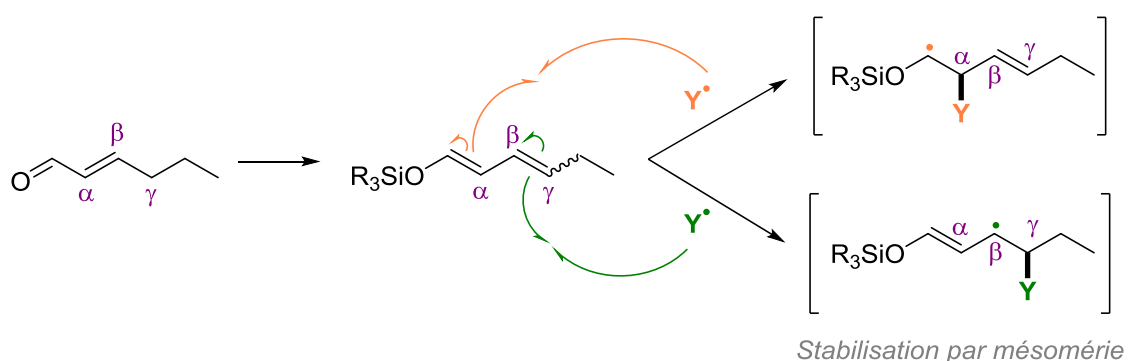


Figure 3 : α -Fonctionnalisation vs γ -fonctionnalisation

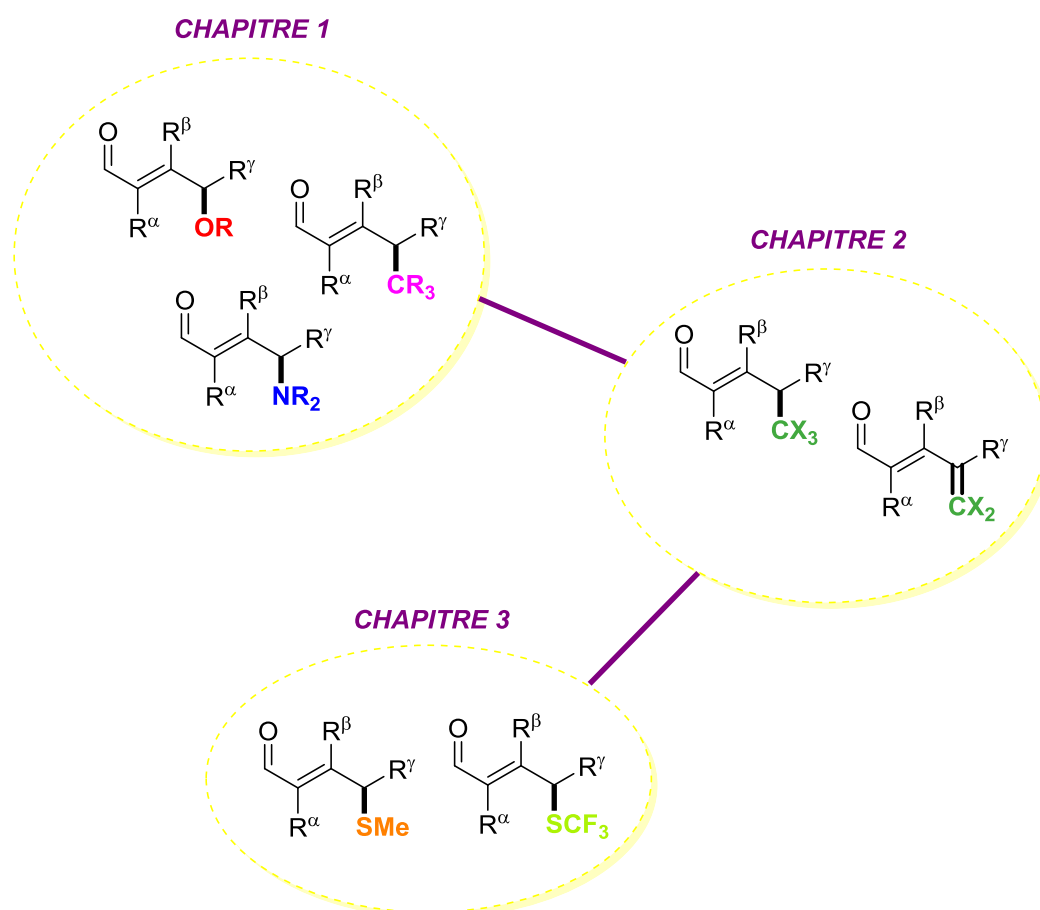
De plus, cette méthode serait plus générale, et pourrait être compatible avec différents types de radicaux électrophiles, tels que des radicaux carbonés, oxygénés, azotés ou même encore soufrés, et ne devrait pas dépendre de la structure de l'énal. Ainsi, cette approche radicalaire, bien que non énantiosélective pour l'instant, résoudrait la limitation de régiosélectivité α/γ des énals non substitués en position α .

⁴⁶ X. Chen, X. Liu, J. T. Mohr, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 6364–6367.

⁴⁷ S. Kim, C. J. Lim, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5378–5380.

Afin de générer les radicaux dont nous avons besoin, nous avons pensé à utiliser la catalyse photorédox. En effet, la catalyse photorédox a la particularité d'être une méthode douce pour la génération de radicaux, et peut être compatible avec un grand nombre de groupes fonctionnels.

Cette thèse présentera donc les travaux effectués sur la γ -fonctionnalisation des énales, à partir de diénoxy-silanes, et sera orienté autour de trois axes. Une première partie s'intéressera à la γ -alcoxylation, la γ -alkylation ainsi que la γ -amination d'énales par photocatalyse. Un deuxième chapitre concernera l'introduction de groupes halogénés, toujours en position γ des énales, par catalyse photorédox, et une dernière partie s'articulera autour de l'introduction de groupes soufrés.



II. γ -Fonctionnalisation des énales par voie photochimique

II. A. Généralités sur la catalyse photorédox

La photocatalyse est de plus en plus utilisée en chimie organique pour effectuer diverses transformations, notamment depuis les travaux de Yoon⁴⁸ et MacMillan⁴⁹ en 2008 et de Stephenson⁵⁰ en 2009. En effet, la catalyse photorédox permet de générer des radicaux dans des conditions réactionnelles très douces, contrairement à la plupart des méthodes antérieures qui utilisent des initiateurs de radicaux toxiques ou des lumières très énergétiques. La photocatalyse utilise quant à elle la lumière visible ou proche ultra-violet comme unique source d'énergie, souvent à température ambiante et avec de faibles quantités de photocatalyseur.⁵¹ Lors d'un processus par catalyse photorédox, le photocatalyseur (PC) a comme rôle de transformer l'énergie de la lumière visible en énergie chimique, en absorbant des photons de la lumière d'irradiation. La première étape de toute réaction photocatalysée est le passage du photocatalyseur de son état fondamental PC vers son état excité PC* par irradiation à une certaine longueur d'onde (Schéma 35). Après excitation, deux possibilités de cycles catalytiques sont envisageables :

- Le photocatalyseur excité PC* est réduit en PC^{•-} après avoir capté un électron d'un donneur D, *via* un transfert mono-électronique (SET), formant ainsi le radical cation D^{•+} pouvant participer à une réaction radicalaire. Le cycle catalytique est fermé en régénérant le photocatalyseur à son état fondamental par réaction avec un accepteur d'électrons A. Il s'agit ici d'une extinction réductrice (flèches violettes).
- Le photocatalyseur excité PC* est oxydé en PC^{•+} après avoir donné un électron à un accepteur A, *via* un transfert mono-électronique (SET), formant ainsi le radical anion A^{•-} pouvant participer à une réaction radicalaire. Le cycle catalytique est fermé en régénérant le photocatalyseur à son état fondamental par réaction avec un donneur d'électrons D. Il s'agit ici d'une extinction oxydante (flèches bleues).

⁴⁸ M. A. Ischay, M. E. Anzovino, J. Du, T. P. Yoon, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12886–12887.

⁴⁹ D. A. Nicewicz, D. W. C. MacMillan, *Science* **2008**, *322*, 77–80.

⁵⁰ J. M. R. Narayanam, J. W. Tucker, C. R. J. Stephenson, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8756–8757.

⁵¹ Pour des revues : a) M. H. Shaw, J. Twilton, D. W. C. MacMillan, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 6898–6926 ; b) K. Gadde, D. De Vos, B. U. W. Maes, *Synthesis* **2023**, *55*, 164–192 ; c) D. De Vos, K. Gadde, B. U. W. Maes, *Synthesis* **2023**, *55*, 193–231.

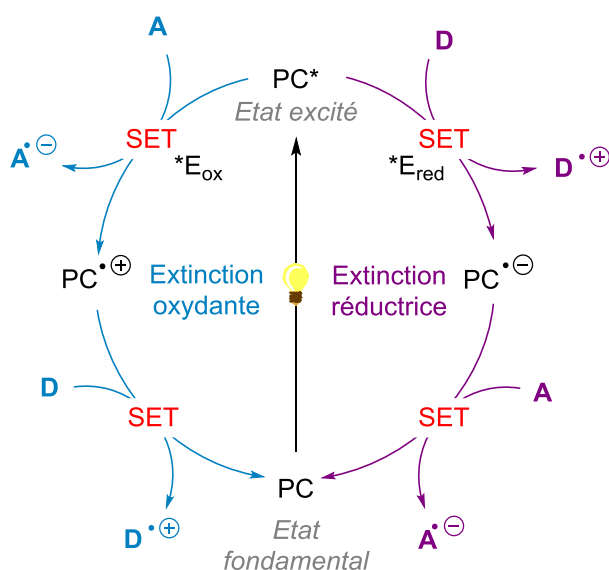


Schéma 35 : Schéma général du comportement d'un photocatalyseur

Un diagramme de Perrin-Jablonski permet de comprendre le comportement d'une molécule après absorption de la lumière (Figure 4). Lorsque la molécule absorbe un photon, un électron est promu à une orbitale de plus haute énergie, atteignant un état singulet excité (S_1), à partir de l'état fondamental. Plusieurs états singulets excités (S_n) peuvent être atteints en fonction de l'énergie du photon, mais les électrons présents sur ces états excités supérieurs relaxent très rapidement vers l'état excité de plus basse énergie S_1 . Deux types de relaxation peuvent intervenir pour que la molécule revienne de l'état excité S_1 à son état fondamental :

- Le retour direct de l'état S_1 à l'état fondamental *via* fluorescence (transition radiative avec émission d'un photon) ou conversion interne (transition non radiative).
- La molécule atteint un état triplet (T_1) de plus basse énergie à partir de l'état S_1 *via* un processus appelé croisement inter-système (CIS). Ce processus doit être plus rapide que le retour direct de l'état S_1 à l'état fondamental, et la durée d'un état triplet est souvent plus longue que celle d'un état S_1 . Le processus radiatif de retour à l'état fondamental S_0 est la phosphorescence.

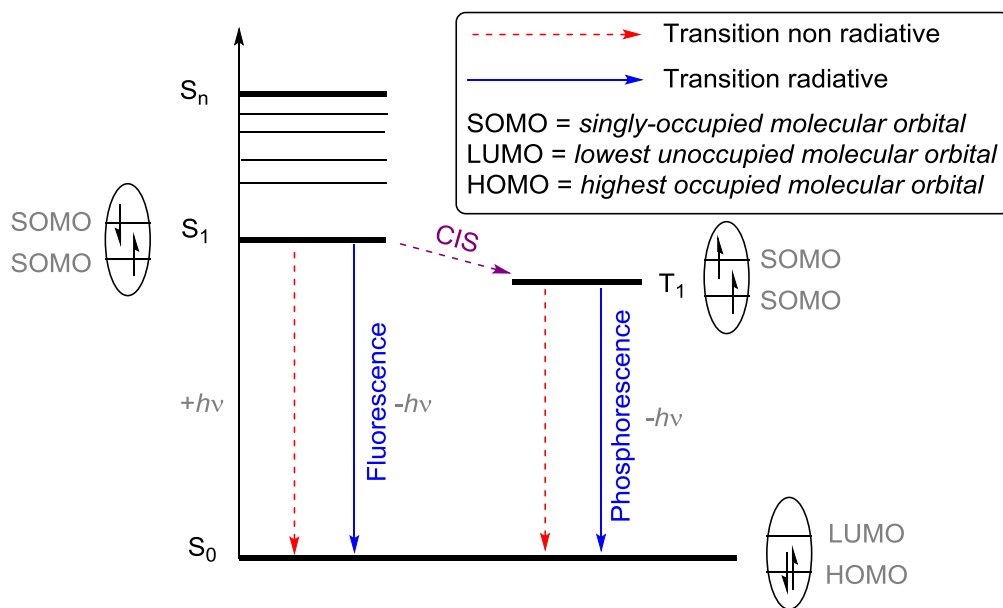


Figure 4 : Diagramme de Perrin-Jablonski

Après excitation de la molécule, un électron présent sur la HOMO (highest occupied molecular orbital) est promu à la LUMO (lowest unoccupied molecular orbital) et crée donc une vacance dans l'orbitale HOMO (Figure 5), conduisant la création de deux orbitales semi-remplies (SOMO, singly occupied molecular orbital).^{51a} La vacance créée sur la SOMO de plus basse énergie (ancienne HOMO) augmente le caractère oxydant de la molécule excitée, qui va plus facilement céder un électron. À l'inverse, la présence d'un électron sur la SOMO de plus haute énergie (ancienne LUMO) augmente son caractère réducteur, car elle va plus facilement pouvoir accepter un électron.

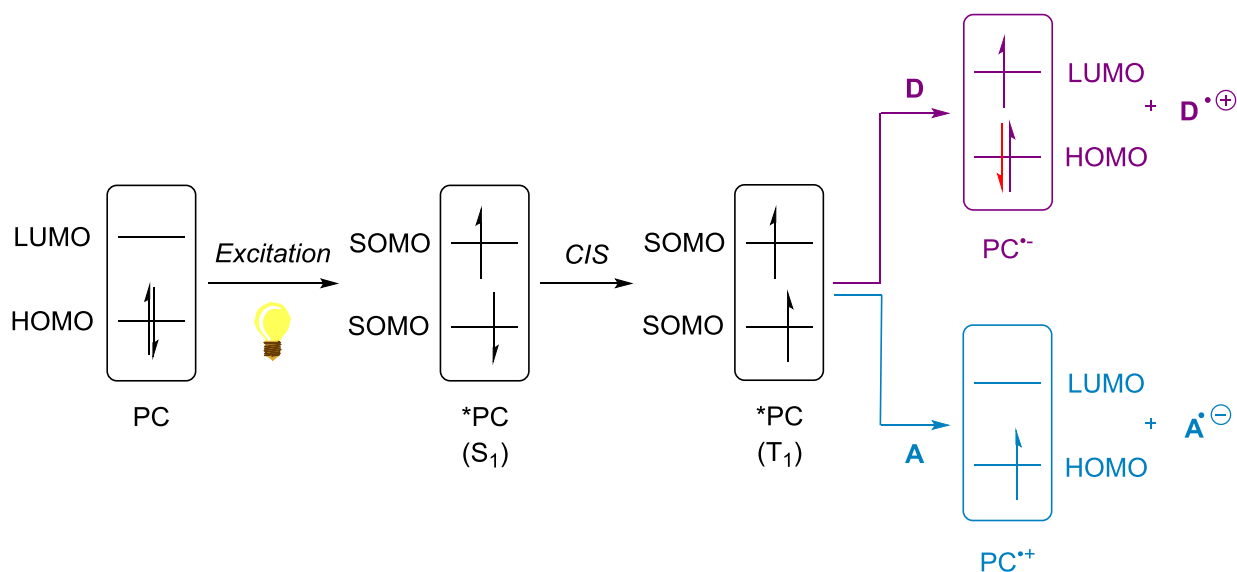


Figure 5 : Diagramme des orbitales

Les catalyseurs typiquement utilisés pour la photocatalyse peuvent être des complexes à base de métaux, comme l'iridium ou le ruthénium, ou des colorants organiques capables d'absorber la lumière visible, comme le Rose Bengale ou le 4-CzIPN (Figure 6). Il en existe beaucoup d'autres, mais ceux cités sont parmi les plus utilisés dans notre laboratoire. Les catalyseurs les plus utilisés de manière générale sont les complexes métalliques, car ils sont plus modulables que leurs homologues organiques, et ont souvent une durée de vie de leur état excité plus long. En effet, les ligands qui entourent le métal peuvent être modifiés pour adapter les propriétés photophysiques du catalyseur, notamment leurs potentiels rédox. Par rapport aux photocatalyseurs métalliques, les photocatalyseurs organiques (organo-photocatalyseurs) sont beaucoup moins onéreux et moins toxiques. Ainsi, ces derniers sont de plus en plus utilisés pour la photocatalyse, et de nombreux travaux se consacrent actuellement au développement de nouveaux photocatalyseurs organiques avec de nouvelles propriétés.⁵²

Plusieurs paramètres peuvent être regardés lors du choix d'un photocatalyseur pour une réaction photocatalysée (Figure 6). Parmi ceux-ci figurent leur longueur d'onde d'absorption maximale λ_{max} , qui donne une indication sur la source d'irradiation à utiliser, leur temps de vie excité t_e , ainsi que leurs potentiels. Le

⁵² a) N. A. Romero, D. A. Nicewicz, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10075–10166 ; b) A. Vega-Peñalosa, J. Mateos, X. Companyó, M. Escudero-Casao, L. Dell'Amico, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 1082–1097 c) M. V. Bobo, J. J. Kuchta, A. K. Vannucci, *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 4816–4834.

potentiel rédox d'un accepteur d'électron (E_{red}) mesure sa capacité à accepter un électron et ainsi à être réduit. A l'inverse, le potentiel rédox d'un donneur d'électron (E_{ox}) mesure sa capacité à donner un électron à un accepteur, et donc à être oxydé. Plus le potentiel de réduction E_{red} d'une espèce est faible, plus cette espèce est difficilement réductrice, et à l'inverse plus le potentiel d'oxydation E_{ox} d'une espèce est élevé, plus cette espèce est difficilement oxydable. L'adéquation d'un photocatalyseur pour un évènement de transfert mono-électronique photo-induit dépend notamment des potentiels rédox de celui-ci à l'état fondamental et à l'état excité. Les photocatalyseurs possèdent à la fois la capacité d'oxydant et de réducteur à l'état fondamental, mais ces propriétés sont exacerbées lorsque le photocatalyseur atteint un état excité. Prenons l'exemple du *fac*-Ir(ppy)₃ (Figure 6). Son potentiel d'oxydation à l'état fondamental $E_{1/2}[PC^{•+}/PC]$ est de + 0.77 V *vs* SCE, et à l'état excité, ce même potentiel $^*E_{1/2}[PC^{•+}/^*PC]$ est de - 1.73 V *vs* SCE. Le potentiel d'oxydation à l'état excité est alors moins élevé, augmentant le caractère oxydant du *fac*-Ir(ppy)₃ lorsque celui-ci est excité. De même, le potentiel de réduction du *fac*-Ir(ppy)₃ à l'état fondamental $E_{1/2}[PC/PC^{•-}]$ est de - 2.19 V *vs* SCE, et ce potentiel à l'état excité $^*E_{1/2}[^*PC/PC^{•-}]$ est augmenté à + 0.31 V *vs* SCE. Le potentiel de réduction est plus élevé à l'état excité, accentuant alors son caractère réducteur.

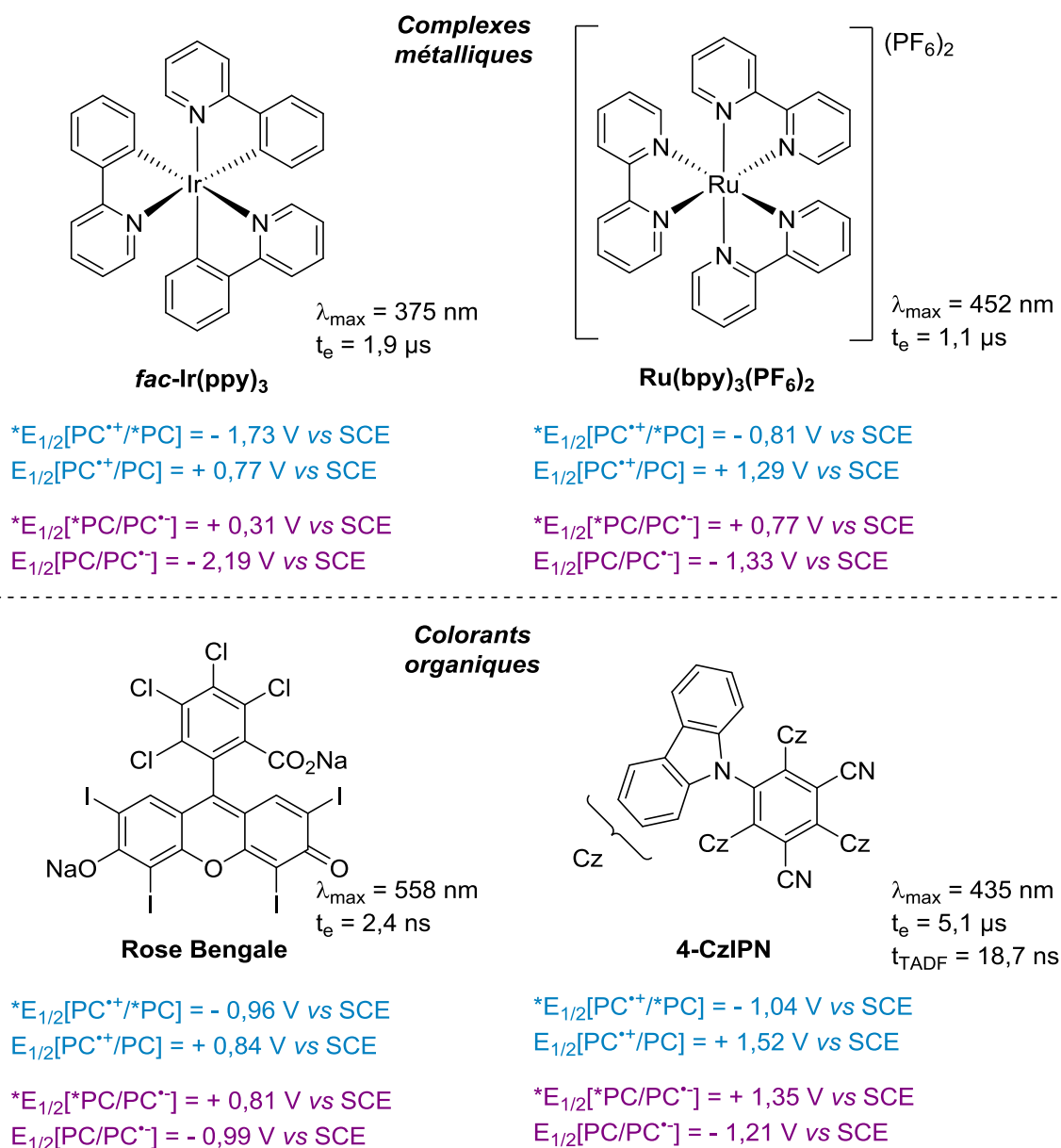


Figure 6 : Exemples de photocatalyseurs et leurs propriétés

Un mécanisme complémentaire pouvant exister pour une réaction photochimique est le transfert d'énergie. Au cours de ce dernier, un photocatalyseur excité, dans son état triplet T₁, va convertir un substrat vers son état triplet T₁ *via* un transfert de son énergie. Le photocatalyseur est donc un donneur d'énergie, tandis que le substrat est un accepteur d'énergie. A la fin ce phénomène, l'accepteur se trouve dans un état excité et le donneur est régénéré à son état fondamental (Schéma 36). Il est intéressant de noter qu'un transfert d'énergie ne dépend pas des potentiels des molécules. Pour que cet événement soit possible, le donneur doit avoir une durée de vie de son état triplet relativement longue, et doit également avoir une énergie de son état triplet plus élevée que le substrat accepteur d'énergie.

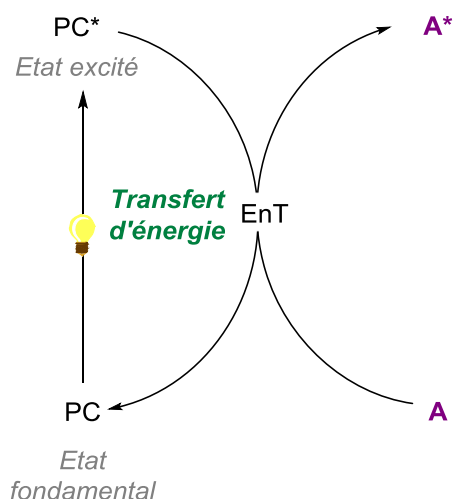


Schéma 36 : Principe du transfert d'énergie

Cependant, certaines réactions catalysées par la lumière ne nécessitent pas de photocatalyseurs. En effet, dans certains cas, un substrat ou un intermédiaire réactionnel est directement capable d'être excité par la lumière, et donc d'initier une réaction radicalaire, comme la réaction de γ -alkylation d'énals photocatalysée par Melchiorre et son équipe présentée dans l'introduction générale (Schéma 33, page 38).⁴⁵ Une autre possibilité est la formation d'un complexe EDA (Electron Donor-Acceptor). Dans ce cas précis, les substrats seuls n'absorbent pas la lumière, mais peuvent interagir ensemble pour former un complexe de transfert de charge, appelé complexe EDA. Ce complexe formé *in situ* sera capable d'absorber la lumière dans une région d'excitation précise, et pourra alors initier une réaction photocatalytique (Schéma 37). Actuellement, de plus en plus de travaux sont consacrés à l'utilisation de complexes EDA pour réaliser des réactions photocatalysées.⁵³

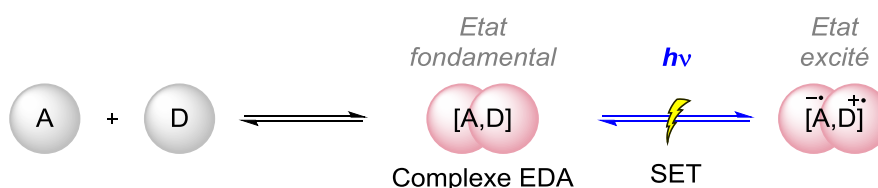


Schéma 37 : Formation d'un complexe EDA

⁵³ a) G. E. M. Crisenza, D. Mazzarella, P. Melchiorre, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 5461–5476 ; b) L. Van Dalsen, R. E. Brown, J. A. Rossi-Ashton, D. J. Procter, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, *62*, e202303104 ; c) C. G. S. Lima, T. De M. Lima, M. Duarte, I. D. Jurberg, M. W. Paixão, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 1389–1407 ; d) Z. Yang, Y. Liu, K. Cao, X. Zhang, H. Jiang, J. Li, *Beilstein J. Org. Chem.* **2021**, *17*, 771–799 ; e) T. Tasnim, M. J. Ayodele, S. P. Pitre, *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 10555–10563.

La catalyse photorédox est aujourd'hui largement utilisée pour la génération de radicaux *in situ*. Cette méthode douce pour la réalisation de réactions radicalaires va être utilisée par la suite pour générer différents types de radicaux, comme des radicaux carbonés, oxygénés ou encore azotés, pour la fonctionnalisation des énales en position γ .

II. B. Alcoxylation de dérivés carbonylés par catalyse photorédox

II. B. 1. Les radicaux alcoxyles et la catalyse photorédox : réactivité des radicaux alcoxyles

Les radicaux alcoxyles sont des espèces particulièrement réactives, et peuvent facilement subir des réactions de transfert d'atome d'hydrogène (HAT) ou de β -fragmentation, menant à des radicaux plus stables.⁵⁴ Ces radicaux peuvent ensuite participer à la formation de liaisons C-C ou C-Hétéroatome. Un exemple de 1,5-HAT a été décrit par le groupe de Chen, pour lequel des radicaux alcoxyles sont générés par catalyse photorédox, et réalisent ensuite une réaction de transfert d'atome d'hydrogène intramoléculaire (Schéma 38a).⁵⁵ Lakhdar et son équipe ont décrit un autre exemple, pour lequel une réaction de HAT intermoléculaire a lieu entre un radical alcoyle et un oxyde de phosphine pour la fonctionnalisation P-H d'oxydes de phosphines (Schéma 38b).⁵⁶ Un exemple de réaction de β -scission a été décrit par l'équipe de Knowles.⁵⁷ Dans cet exemple, des alcools cycliques ont été transformés en cétones linéaires *via* un processus de β -scission de radicaux alcoxyles, générés à partir des alcools correspondants (Schéma 38c). Ces réactions de HAT intra- ou intermoléculaires et de β -scission sont en générales très rapides, avec des constantes de vitesse de l'ordre de 10^7 s^{-1} pour la réaction de 1,5-HAT, 10^5 à $10^7 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ pour la réaction de HAT intermoléculaire ou encore 10^2 à 10^4 s^{-1} pour la réaction de β -scission.⁵⁴

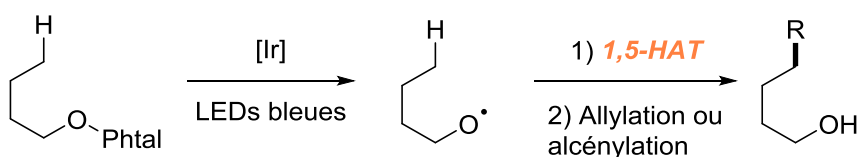
⁵⁴ a) J. Hartung, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 619–632 ; b) J. Hartung, T. Gottwald, K. Špehar, *Synthesis* **2002**, 1469–1498 ; c) M. Salamone, M. Bietti, *Synlett* **2014**, 25, 1803–1816.

⁵⁵ J. Zhang, Y. Li, F. Zhang, C. Hu, Y. Chen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 1872–1875.

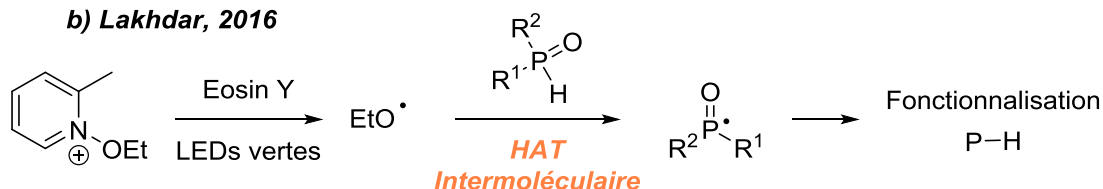
⁵⁶ V. Quint, F. Morlet-Savary, J.-F. Lohier, J. Lalevée, A.-C. Gaumont, S. Lakhdar, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 7436–7441.

⁵⁷ H. G. Yayla, H. Wang, K. T. Tarantino, H. S. Orbe, R. R. Knowles, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 10794–10797.

a) **Chen, 2016**



b) **Lakhdar, 2016**



c) **Knowles, 2016**

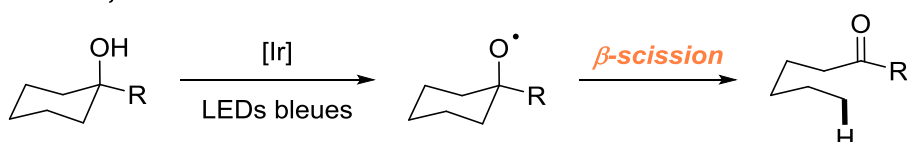


Schéma 38 : Exemples de réactions de HAT et de β -scission⁵⁵⁻⁵⁷

Une autre réactivité possible de ces radicaux est leur addition sur un alcène, et a comme conséquence la création d'une liaison C-O. Cependant, du fait de l'instabilité des radicaux alcoyles, la plupart des réactions d'addition décrites sont des réactions intramoléculaires, pour éviter les réactions rapides de HAT ou de β -fragmentation. Un exemple d'addition intramoléculaire de radicaux alcoyles sur des alcènes a été décrit par Hong et son équipe.⁵⁸ Cette réaction permet la synthèse de tétrahydrofuranes *via* une cyclisation radicalaire de type *5-exo-trig*.

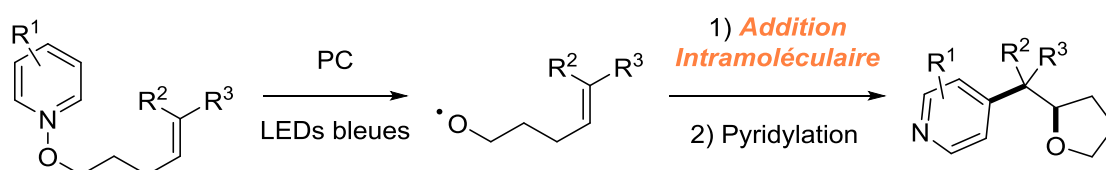


Schéma 39 : Réaction d'addition intramoléculaire⁵⁸

Les réactions d'addition intermoléculaires de radicaux alcoyles, pour la création de liaisons C-O, sont moins nombreuses.⁵⁹ En effet, le succès de ces méthodologies réside dans un choix judicieux de radical alcoyle, afin de limiter les réactions de HAT, de β -scission ou de décarboxylation, et de substrat, capable de piéger efficacement le radical alcoyle formé.

⁵⁸ Y. Kim, K. Lee, G. R. Mathi, I. Kim, S. Hong, *Green Chem.* **2019**, *21*, 2082–2087.

⁵⁹ C. Banoun, E. Magnier, G. Dagousset, *Synlett* **2024**, *35*, 268–278.

Pour réaliser avec succès une addition intermoléculaire d'un radical oxygéné sur un alcène, il est donc nécessaire d'avoir un bon accepteur de radicaux. Des travaux décrits en 2018 par notre équipe ont exposé une réaction d'alcoxylation intermoléculaire sur des styrènes avec des radicaux alcoyles générés par catalyse photorédox (Schéma 40).⁶⁰ Pour cette réaction, les radicaux alcoyles, générés à partir de sels de pyridinium *N*-alcoyles, ont été efficacement piégés par des styrènes. Les sels de pyridinium peuvent facilement être réduits par différents photocatalyseurs, comme le photocatalyseur à base d'iridium Ir(ppy)₃ utilisé dans ce cas. La présence d'un nucléophile en plus dans la réaction permet la di-fonctionnalisation de l'alcène, avec une sélectivité anti-Markovnikov. Un autre avantage de l'utilisation de sels de pyridinium comme source de radicaux alcoyles est la variété de groupes alcoyles pouvant être introduits. En effet, cette méthodologie a permis la fonctionnalisation avec des groupes alcoyles portant de nombreuses fonctionnalités, comme des halogènes, un sulfonyle, un alcyne, un nitrile ou un azoture.

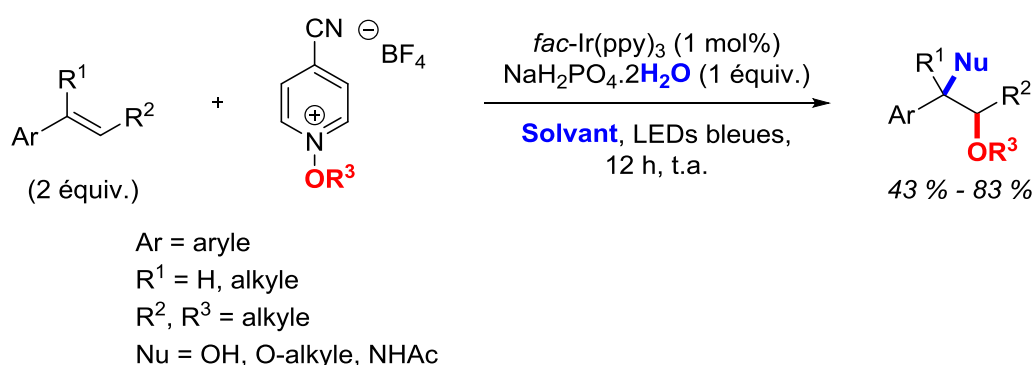


Schéma 40 : Réaction d'alcoxylation sur des styrènes⁶⁰

Le nucléophile présent dans le milieu réactionnel a plusieurs origines (Schéma 41). Dans le cas de l'hydroxy-alcoxylation de styrènes, le groupe hydroxyle peut provenir de la base ou de l'acétone, le solvant de réaction, qui sont tous deux hydratés. Pour les réactions d'aminoalcoxylation le groupe NHAc provient du solvant de réaction, qui est l'acétonitrile, et pour la réaction de di-alcoxylation, le groupe alcoyle provient d'un alcool qui a été rajouté au solvant de réaction.

⁶⁰ A. Barthelemy, B. Tuccio, E. Magnier, G. Dagousset, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 13790–13794.

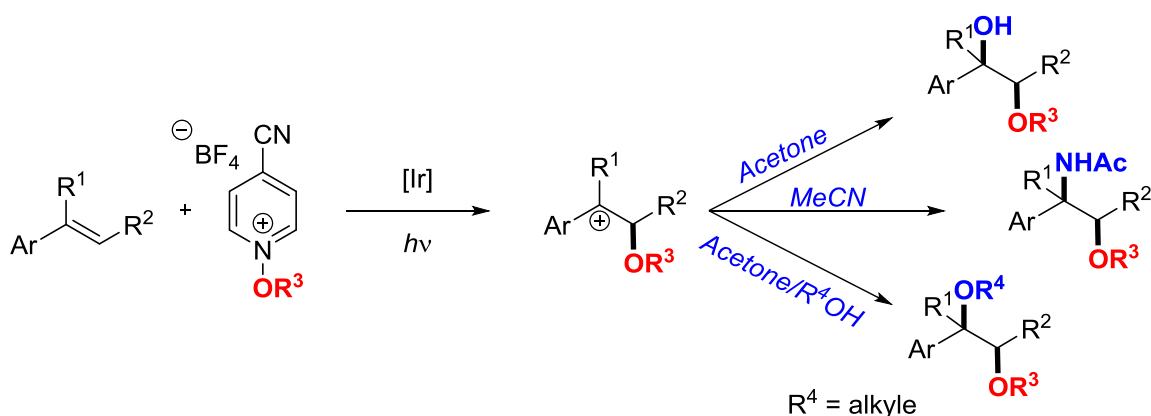


Schéma 41 : Réaction de di-fonctionnalisation de styrènes anti-Markovnikov⁶⁰

Les sels de pyridinium *N*-alcoyles peuvent donc être de bonnes sources de radicaux oxygénés, et ceux-ci ont été sélectionnés afin d'étudier l'alcoxylation de dérivés carbonylés.

II. B. 2. Résultats préliminaires : α -alcoxylation de dérivés carbonylés

Dans cette partie, des résultats préliminaires ont été obtenus, et les résultats présentés ont été effectués en collaboration avec Guillaume Dagousset. L'optimisation des conditions pour la réaction d'alcoxylation en α de carbonyles ainsi que l'exemplification sur des cétones et des amides ont été réalisées précédemment à mon arrivée. Mon travail s'est concentré sur la fonctionnalisation d'aldéhydes.

Jusqu'à alors, l'introduction de groupes alcoyles en position α de carbonyles n'avait pas été très étudiée.⁶¹ En effet, les stratégies classiques d'activation du carbonyle en un intermédiaire nucléophile, *via* par exemple un énolate, ne sont pas adaptées, car ce dernier devrait alors réagir avec un groupe « RO[⊕] » électrophile, inexistant à ce jour. Il existe cependant des stratégies de type Umpolung, pour lesquelles la cétone est d'abord oxydée, puis réagit avec un alcool nucléophile (Schéma 42).⁶² Néanmoins, ces méthodologies font intervenir des oxydants forts,

⁶¹ a) T. Vilaivan, W. Bhanthumnavin, *Molecules* **2010**, *15*, 917–958 ; b) M. Marigo, K. A. Jørgensen, *Chem. Commun.* **2006**, 2001–2011.

⁶² a) R. M. Moriarty, O. Prakash, M. P. Duncan, R. K. Vaid, H. A. Musallam, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 150–153 ; b) J. Yu, J. Tian, C. Zhang, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 531–546 ; c) H. Yu, Y. Xu, Y. Fang, R. Dong,

limitant la compatibilité de groupes fonctionnels, et l'alcool est utilisé comme solvant ou co-solvant de réaction, restreignant leur utilisation à des alcools simples. Ainsi, l'emploi de radicaux oxygénés permettrait de pallier ces limitations.

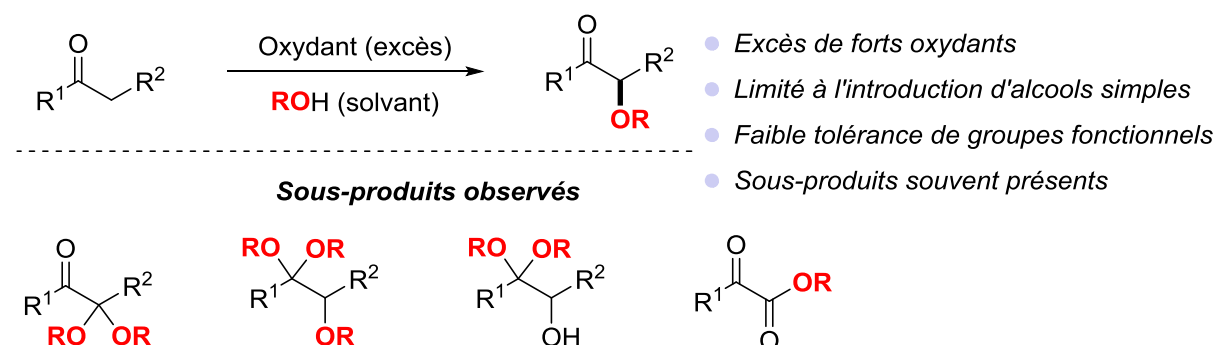


Schéma 42 : Réactions d'alcoxylation par stratégie Umpolung⁶²

Inspirés par les précédents travaux de mon équipe sur la di-fonctionnalisation d'alcènes, nous avons voulu étendre cette méthodologie pour la fonctionnalisation de carbonyles par catalyse photorédox. Le choix de l'accepteur de radical pour cette réaction s'est porté sur des éthers d'énols silylés, facilement synthétisés à partir des cétones et des amides correspondants. Les sels de pyridinium *N*-alcoylés ont été choisis comme source de radicaux alcoyles. Les conditions réactionnelles ont été mises au point en modifiant légèrement celles de la réaction d'hydroxyalcoxylation. Ainsi, des énoxysilanes en présence d'un sel de pyridinium *N*-alcoylé, de Ru(bpy)₃(PF₆)₂ comme photocatalyseur et sous irradiation bleue, les produits d' α -alcoxylation **1a** à **1ah** correspondants ont été obtenus (Schéma 43). Une base, K₂HPO₄, a également été ajoutée afin de prévenir l'hydrolyse des énoxysilanes.

Eur. J. Org. Chem. **2016**, 5257–5262 ; d) M. Uyanik, H. Okamoto, T. Yasui, K. Ishihara, *Science* **2010**, 328, 1376–1379 ; e) G. A. Shevchenko, B. Oppelaar, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 10756–10759.

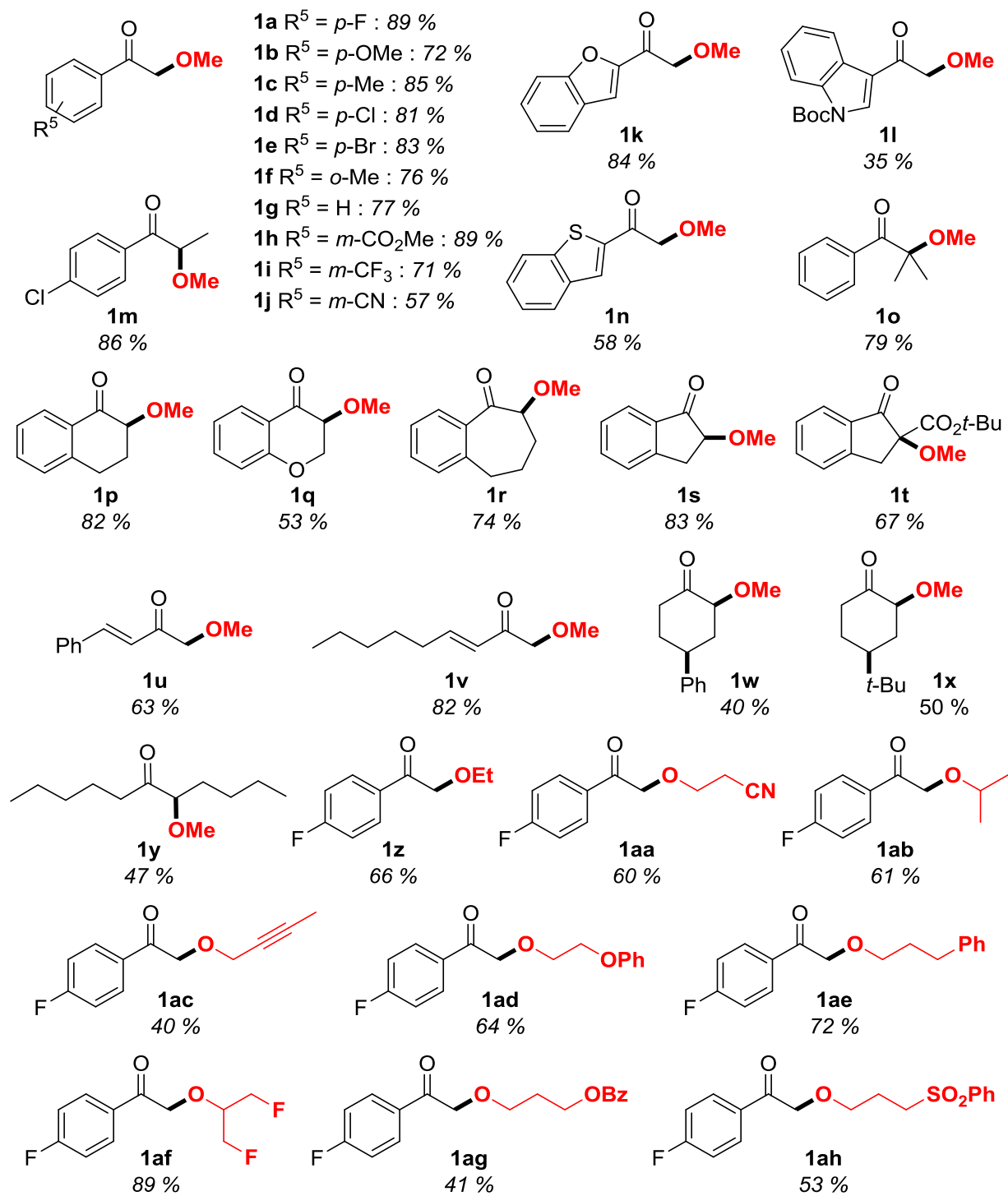
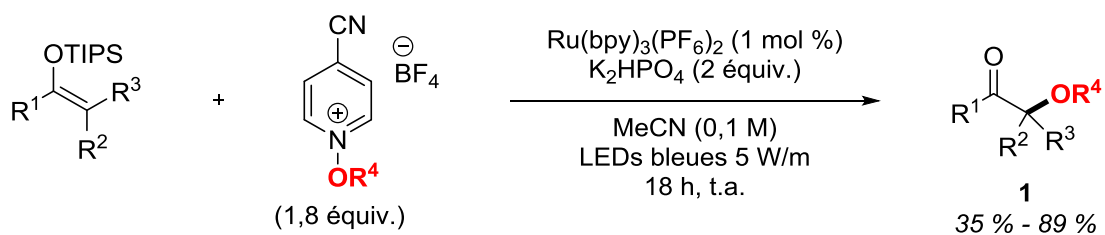


Schéma 43 : α -Alcoxylation de cétones

Grâce à ces conditions réactionnelles, différentes cétones ont pu être alcoylées en position α . Des éthers d'énols silylés dérivés de cétones aromatiques portant des groupes électro-donneurs ou des groupes électro-attracteurs sont compatibles avec cette réaction (produits **1a** à **1t**). De plus, celle-ci n'est pas limitée aux cétones aromatiques. En effet, les cétones aliphatiques cycliques et acycliques α -alcoylées **1u** à **1y** ont été préparées avec succès. A l'instar de la réaction de difonctionnalisation décrite précédemment, des sels de pyridinium *N*-alcoylés portant divers groupes alcoyles, fonctionnalisés par des groupes nitrile, ester, alcyne, sulfone ou encore phénoxy, ont réagi avec succès pour fournir les cétones α -alcoylées **1z** à **1ah** correspondantes.

Afin d'étendre cette méthodologie à d'autres classes de carbonyles, la réaction d' α -alcoylation de cétones a été adaptée pour l' α -alcoylation d'amides. Pour cela, des acétals de cétène silylés dérivés des amides correspondants ont été utilisés comme accepteur de radicaux alcoyles. Les produits d' α -fonctionnalisation **3a** à **3f** ont été obtenus grâce à des conditions réactionnelles identiques à celles pour la fonctionnalisation de cétones (Schéma 44).

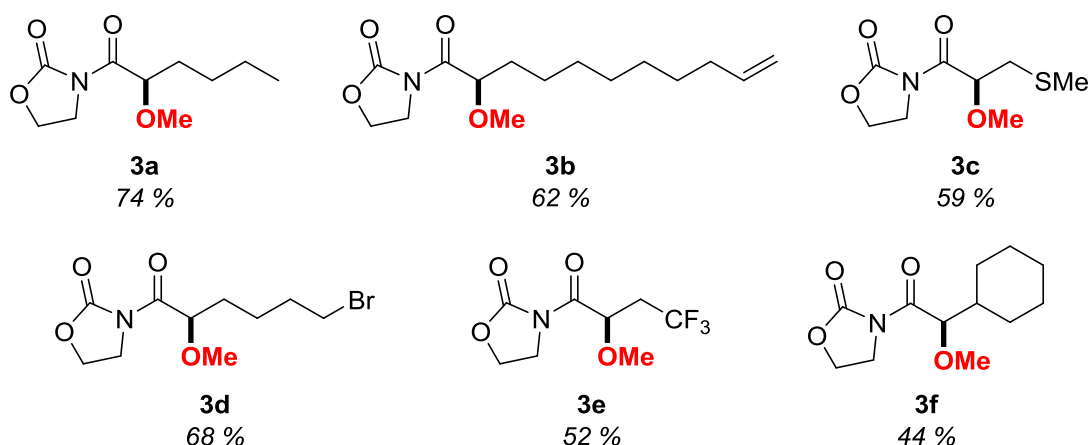
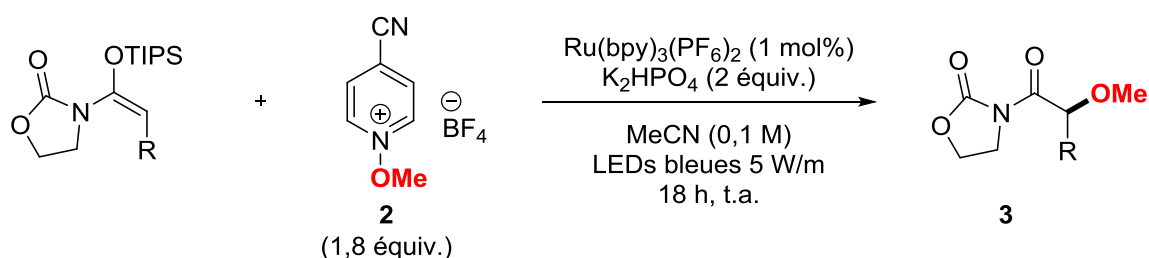


Schéma 44 : α -Alcoylation sur des amides

De plus, cette méthodologie a été appliquée pour la fonctionnalisation tardive de molécules bio-pertinentes telles que le Celestolide, le Phantolide, un dérivé de la

L-alanine, l' α -Ionone ou la Metaxalone (Schéma 45). Ces molécules ont pu être fonctionnalisées en position α du carbonyle par un groupe méthoxy avec de bons rendements, compris entre 56 % et 84 %.

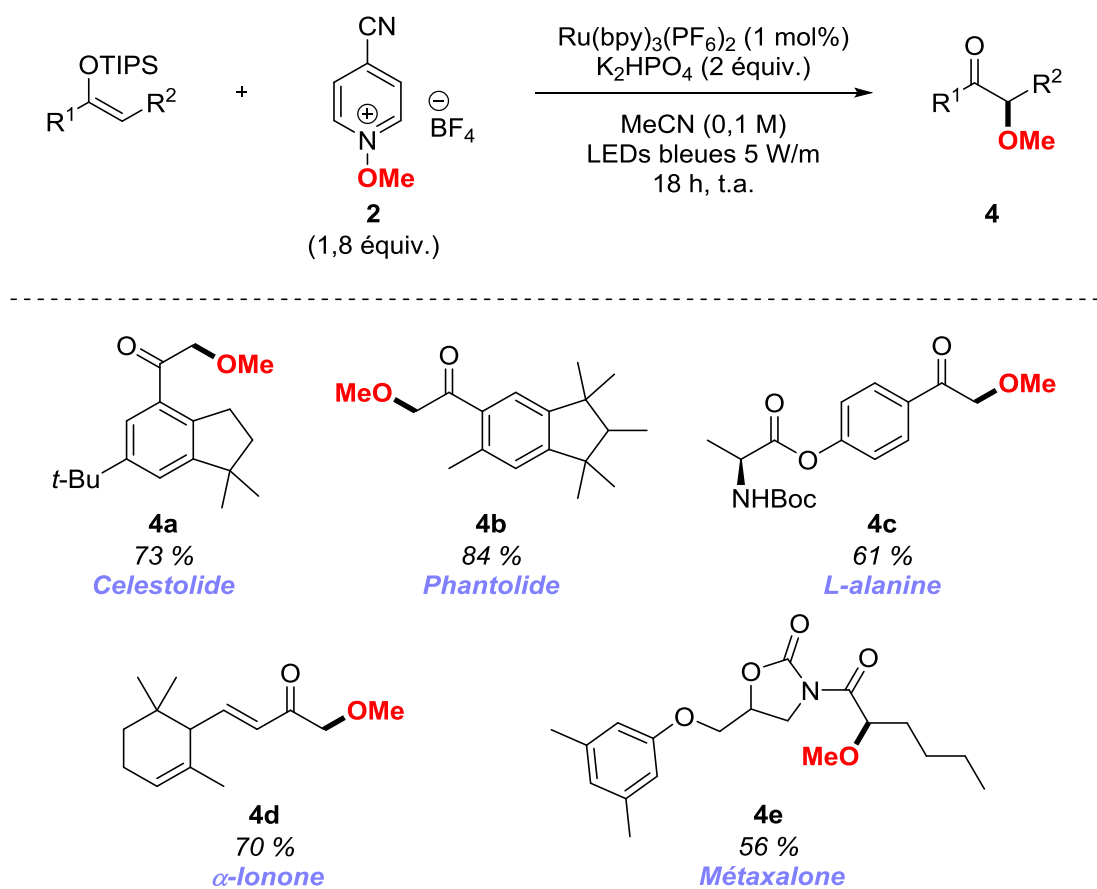


Schéma 45 : α -Alcoxylation sur des molécules biopertinentes

II. B. 3. Résultats : α -Alcoxylation d'aldéhydes

A mon arrivée au laboratoire, nous avons voulu poursuivre les travaux sur la réaction d' α -alcoxylation de carbonyles, et nous nous sommes intéressés à la fonctionnalisation d'aldéhydes. Malgré nos efforts, l'alcoxylation sur les aldéhydes avec cette méthode s'est avérée infructueuse. En effet, même en présence d'un grand excès d'éther d'énol silylé, aucune réactivité n'a pu être observée (Schéma 46). Au cours de la réaction, un radical intermédiaire est formé sur le carbone en α de l'atome d'oxygène, après l'addition du radical alcoxyle sur l'énoxysilane. Dans le cas d'un aldéhyde, celui-ci ne serait peut-être pas assez stabilisé et ne se formerait alors pas. La réaction d'addition du radical alcoxyle formé ne serait alors pas assez compétitive

par rapport aux autres réactivités des radicaux alcoyles mentionnées précédemment, comme les réactions de HAT ou de β -scission.

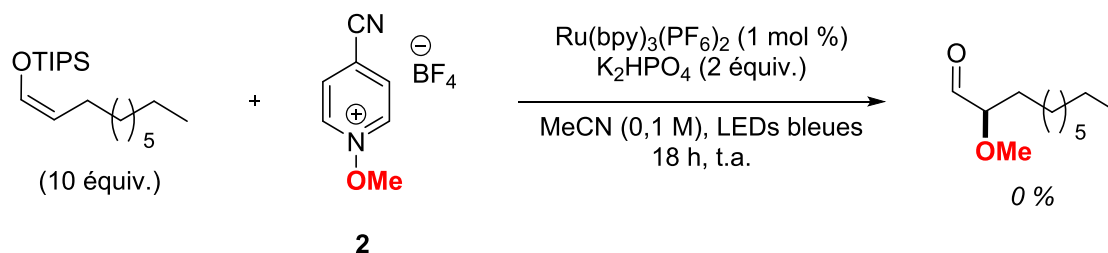


Schéma 46 : α -Alcoxylation sur un énoxysilane dérivé d'un aldéhyde

Afin de réaliser un exemple d' α -alcoxylation sur un aldéhyde, nous avons pensé à effectuer cette réaction de manière intramoléculaire. Le premier choix pour essayer cette réaction s'est porté sur la synthèse de la molécule **6**, comportant l'éther d'énol silylé d'une part, et l'alcoxy-pyridinium d'autre part (Schéma 47). Nous avons en effet pensé que la présence du groupe aromatique favoriserait une réaction de cyclisation intramoléculaire de type *6-exo-trig* lors de la génération du radical alcoyle. L'éther d'énol silylé serait lui-même obtenu à partir de l'aldéhyde **7**, sur lequel une réaction de substitution nucléophile entre l'atome de brome et la pyridine *N*-oxyde permettrait d'incorporer le sel de pyridinium.

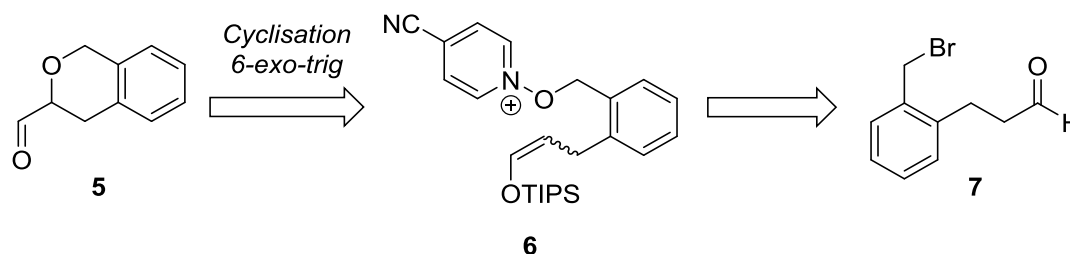
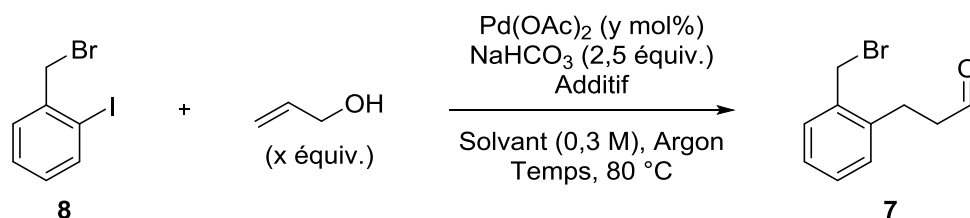


Schéma 47 : Rétrosynthèse de l'aldéhyde cyclique **2**

Nous avons donc essayé de synthétiser l'aldéhyde **7**, pour lequel un couplage pallado-catalysé sur l'iodure aromatique **8** a été envisagé (Tableau 1). Dans un premier temps, l'iodure **8** a été mis en présence de 2-propèn-1-ol, d'un catalyseur au palladium, Pd(OAc)₂, de bicarbonate de sodium comme base et de Bu₄NCl dans l'eau, selon un protocole décrit dans la bibliographie (Entrée 1).⁶³ Le milieu réactionnel a été agité pendant 20 h à 80 °C, mais cette réaction n'a malheureusement pas permis d'obtenir le produit désiré. En effet, seuls les réactifs ont pu être retrouvés. Un autre protocole a été appliqué avec des conditions réactionnelles légèrement différentes,

⁶³ H. Zhao, M.-Z. Cai, R.-H. Hu, C.-S. Song, *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 3665–3669.

en s'inspirant d'autres conditions également décrites dans la bibliographie.⁶⁴ En remplaçant le chlorure de tétrabutylammonium par du chlorure de benzyltriéthylammonium BnEt_3NCl et le solvant de réaction par du DMF, le produit n'a toujours pas été obtenu, et seulement un mélange de réactifs a été observé (Entrée 2).



Entrée	x (équiv.)	y (mol%)	Additif (équiv.)	Solvant	Temps	Rendement
1	3	2	Bu_4NCl (0,1)	H_2O	20 h	0 %
2	1,5	1	BnEt_3NCl (1)	DMF	16 h	0 %

Tableau 1 : Synthèse de l'aldéhyde 7

Nous avons finalement essayé une dernière réaction en remplaçant l'iodure 8 par l'acide boronique 9, en s'inspirant des conditions réactionnelles décrites lors d'une étude effectuée par Kommu et son groupe (Schéma 48).⁶⁵ Le même catalyseur au palladium a donc été utilisé, en présence de CuCl comme additif et de phénanthroline comme ligand dans le DMSO, et la réaction a été agitée à 50 °C. Cependant, la formation du produit désiré n'a toujours pas été observée, et seul l'acide boronique de départ a pu être récupéré.

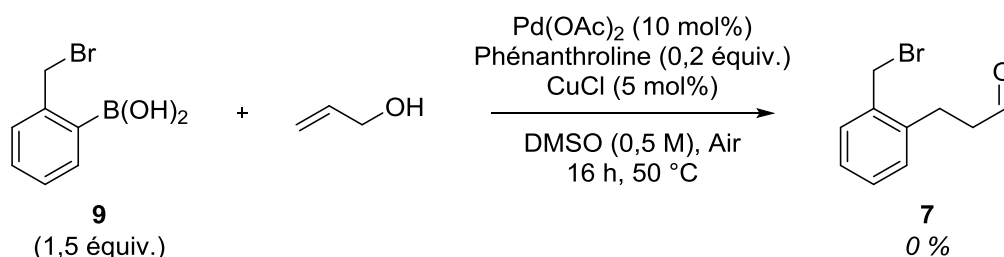


Schéma 48 : Synthèse de l'aldéhyde 7 à partir d'un acide boronique⁶⁵

La voie de synthèse pour obtenir l'énoxysilane 6 a donc été délaissée, et nous nous sommes tournés vers la synthèse d'un autre énoxysilane 11 plus simple (Schéma 49). Nous espérons en effet que le radical alcoyle correspondant pourrait réaliser

⁶⁴ A. B. Sanford, T. A. Thane, T. M. McGinnis, P.-P. Chen, X. Hong, E. R. Jarvo, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 5017–5023.

⁶⁵ M. Vellakkaran, M. M. S. Andappan, N. Kommu, *Green Chem.* **2014**, *16*, 2788–2797.

une réaction de cyclisation intramoléculaire de type *5-exo-trig*, afin de former l'aldéhyde cyclique **10**.

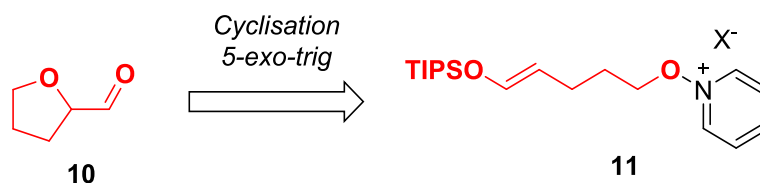


Schéma 49 : Rétrosynthèse de l'aldéhyde **10**

Une voie de synthèse pour obtenir l'énoxy-silane **11** a donc été développée, et celle-ci démarre avec la protection d'un des deux groupes hydroxyles du pentan-1,5-diol (Schéma 50). Le produit mono-fonctionnalisé **12** est obtenu avec un rendement de 50 %. Une réaction de Swern est ensuite réalisée sur l'alcool libre du composé **12** pour obtenir l'aldéhyde **13** correspondant avec un rendement de 60 %.

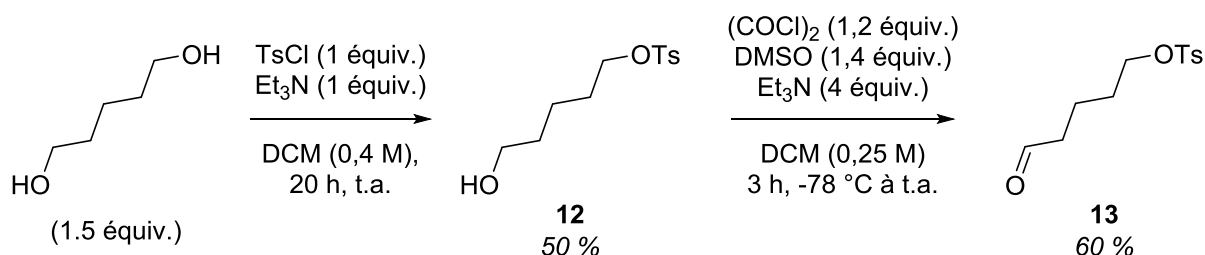


Schéma 50 : Synthèse de l'aldéhyde **13**

Une première voie de synthèse du pyridinium **11** a été envisagée pour laquelle une substitution nucléophile entre le groupe tosyle et la collidine *N*-oxyde a lieu, suivi de la protection de l'aldéhyde en éther d'énol silylé (Schéma 51). La 4-cyanopyridine *N*-oxyde utilisée précédemment a été remplacée ici par la collidine *N*-oxyde, car cette dernière a été précédemment utilisée par Zhu et son équipe pour substituer un groupe tosyle.⁶⁶ Le pyridinium **14** a pu être isolé avec un rendement de 50 %, en mettant l'aldéhyde **13** en présence de la collidine *N*-oxyde. La molécule **14** a ensuite été soumise à la protection de l'aldéhyde en éther d'énol silylé, mais l'isolement du produit **11** s'est avéré très difficile. Les étapes de substitution et de protection ont donc été échangées.

L'aldéhyde **13** est alors d'abord transformé en éther d'énol silylé à l'aide de TIPSOTf en présence de triéthylamine, et le produit **15** est obtenu avec un rendement de 78 %. Une substitution nucléophile entre le groupe tosyle et la collidine *N*-oxyde

⁶⁶ X. Bao, Q. Wang, J. Zhu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 2139–2143.

permet d'obtenir la molécule **11** avec un rendement isolé de 15 %. Pour cette dernière réaction, une bien meilleure conversion a été observée, mais l'isolement de la molécule s'est révélée compliquée. En effet, une grande partie du produit a été perdue lors de la purification, expliquant le rendement très faible obtenu.

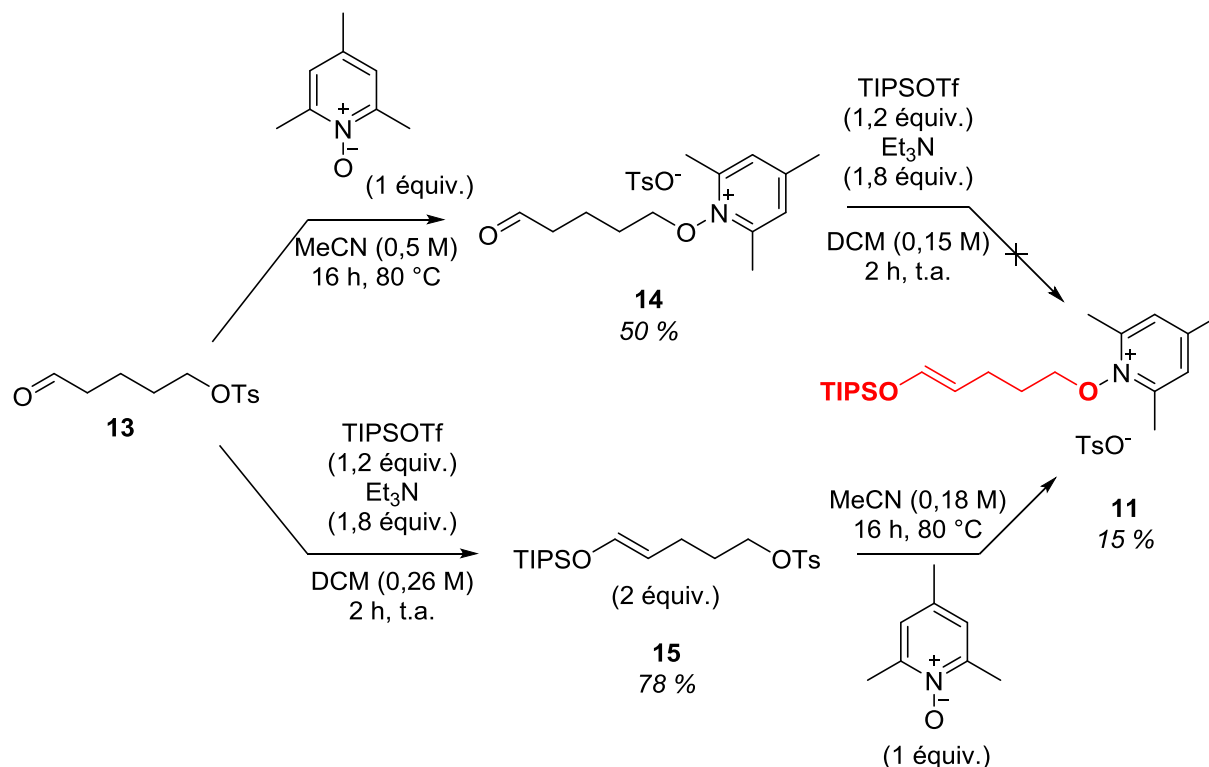
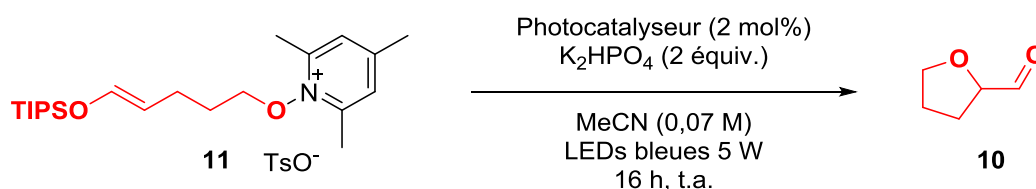


Schéma 51 : Synthèse de l'éther d'énol silylé **11**

Une fois la molécule **11** obtenue, nous avons essayé la réaction d'alcoxylation intramoléculaire dans les mêmes conditions réactionnelles que pour la réaction d'alcoxylation intermoléculaire, mais avec une concentration un peu plus faible, afin de favoriser la réaction intramoléculaire. Le Ru(bpy)₃(PF₆)₂ a donc été utilisé comme photocatalyseur, en présence de K₂HPO₄ comme base dans l'acétonitrile, et le milieu réactionnel a été agité sous irradiation bleue avec des rubans LEDs d'une puissance de 5 W/m pendant 16 h (Tableau 2, Entrée 1). Cependant, seulement des traces d'aldéhydes ont pu être observées. Une autre réaction sur le même substrat a alors été effectuée, mais en utilisant cette fois l'Ir(ppy)₃ comme photocatalyseur (Entrée 2). Dans ces conditions, l'aldéhyde **10** résultant d'une réaction de cyclisation *5-exo-trig* a pu être obtenu avec un rendement RMN de 52 %. Malheureusement, le produit n'a pas pu être isolé à cause de sa volatilité.



Entrée	Photocatalyseur	Rendement RMN ^a
1	Ru(bpy ₃)(PF ₆) ₂	Traces
2	Ir(ppy)₃	52 %

a) Référence interne : 1,3,5-triméthoxybenzène

Tableau 2 : Réaction d' α -alcoxylation sur un aldéhyde intramoléculeire

Afin d'isoler le produit, une réaction a été effectuée en utilisant l'Ir(ppy)₃ comme photocatalyseur, en réduisant l'aldéhyde obtenu en alcool *in situ*. En fin de réaction, un excès de NaBH₄ et de méthanol ont été ajoutés au milieu réactionnel (Schéma 52). La formation de l'aldéhyde **10** a bien pu être observée, mais l'alcool résultant de la réduction n'a pas pu être isolé.

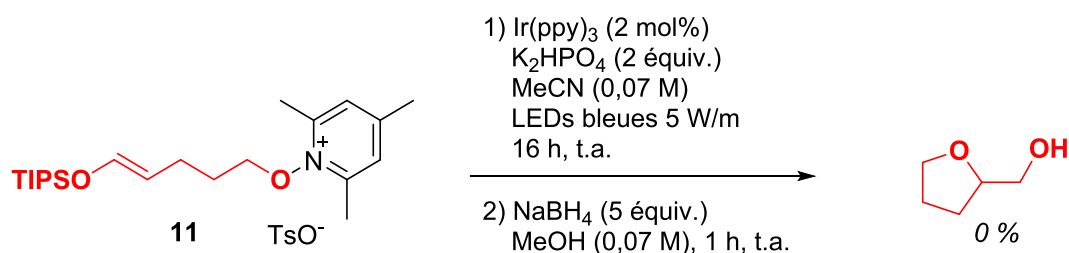


Schéma 52 : Réduction du produit d' α -alcoxylation intramoléculeire

Ainsi, la stratégie pour réaliser l'alcoxylation intramoléculeire en position α d'un aldéhyde s'est révélée fructueuse, bien que le produit résultant de la cyclisation n'ait pas pu être isolé à cause de sa volatilité. Ces travaux sur la fonctionnalisation en position α de dérivés carbonylés par des groupes alcoyles ont fait l'objet d'une publication parue en 2021.⁶⁷

⁶⁷ C. Banoun, F. Bourdreux, E. Magnier, G. Dagousset, *Org. Lett.* **2021**, *23*, 8926–8930.

II. B. 4. γ -Alcoxylation des énales

a) Résultats préliminaires

Lors de la précédente étude, deux exemples ont été réalisés sur des diénoxy silanes dérivés d'énonés naturelles. Ceux-ci ont été réalisés sur les éthers de diénol silylés dérivés de la (+)-Nootkatone, et de la Testostérone. En utilisant les conditions réactionnelles précédemment utilisés pour la réaction d' α -alcoxylation, ces diénoxy silanes ont réagi exclusivement en position γ des énonés, sans aucunes traces de produits α -fonctionnalisés observées (Schéma 53). Les produits de γ -fonctionnalisation **4f** et **4g** correspondants ont été obtenus avec des rendements de 83 % et 55 % respectivement.

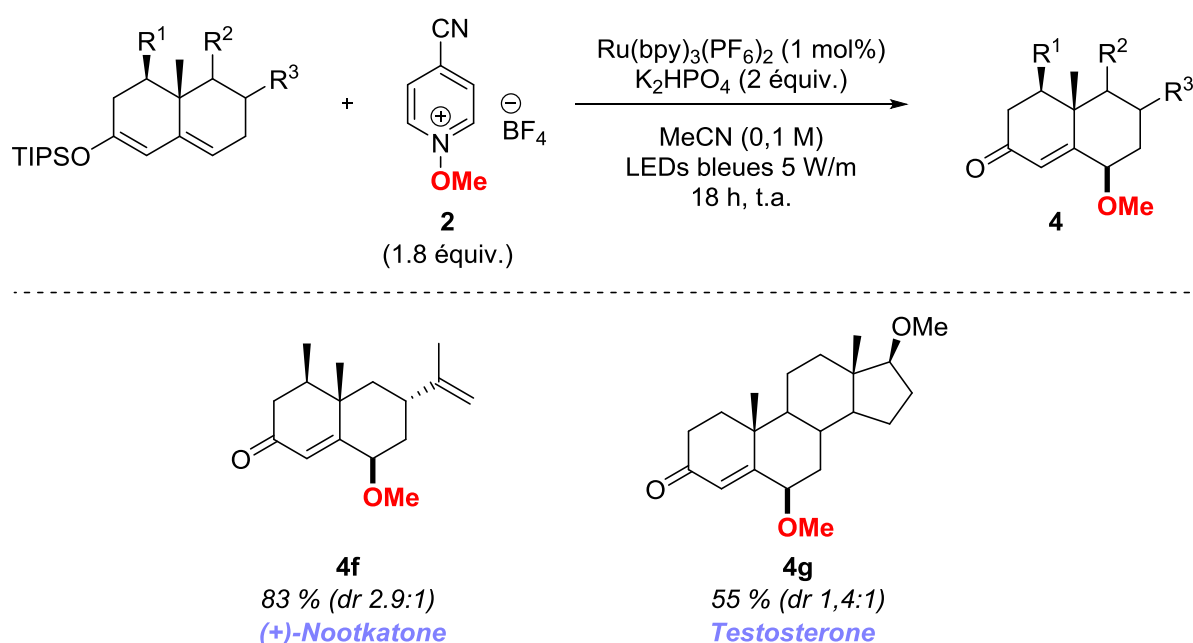


Schéma 53 : Réaction d'alcoxylation sur la (+)-Nootkatone

Ces résultats nous ont encouragés à poursuivre le travail sur la γ -fonctionnalisation de substrats carbonylés, et ont marqué le point de départ de nos recherches sur la fonctionnalisation régiosélective en position γ de dérivés carbonylés α,β -insaturés. La fonctionnalisation des aldéhydes s'étant montrée difficile, et au vu du nombre très limité de méthodes pour la γ -alcoxylation d'énales (*cf* introduction générale), notre choix s'est donc porté sur ces derniers pour étudier la réaction de γ -alcoxylation de dérivés carbonylés α,β -insaturés.

b) Synthèse des énales et des diénoxy-silanes

Afin d'étudier au mieux cette réaction de γ -alcoxylation, la synthèse des substrats de départ, et notamment des énales et des éthers de diénol silylés correspondants va être détaillée ci-après. Le nombre d'énales commerciaux étant limité, ceux-ci ont notamment été synthétisés par métathèse croisée d'alcènes. Cette méthode de synthèse des énales permet un accès rapide à ces derniers, et des énales variés peuvent être obtenus grâce à une large tolérance de groupes fonctionnels.

Les énales ont ainsi été synthétisés à partir de crotonaldéhyde, introduit en excès, en présence d'un autre alcène plutôt riche en électrons. Les réactions de couplage ont été catalysées par le catalyseur de Grubbs II, et les milieux réactionnels ont été chauffés au reflux du dichlorométhane, le solvant de la réaction, pendant une à deux heures (Schéma 54). Grâce à cette méthode, plusieurs énales ont été obtenus, avec des rendements allant de 56 % à 99 %. Il est intéressant de noter que la double liaison a une configuration *E* pour chaque produit.

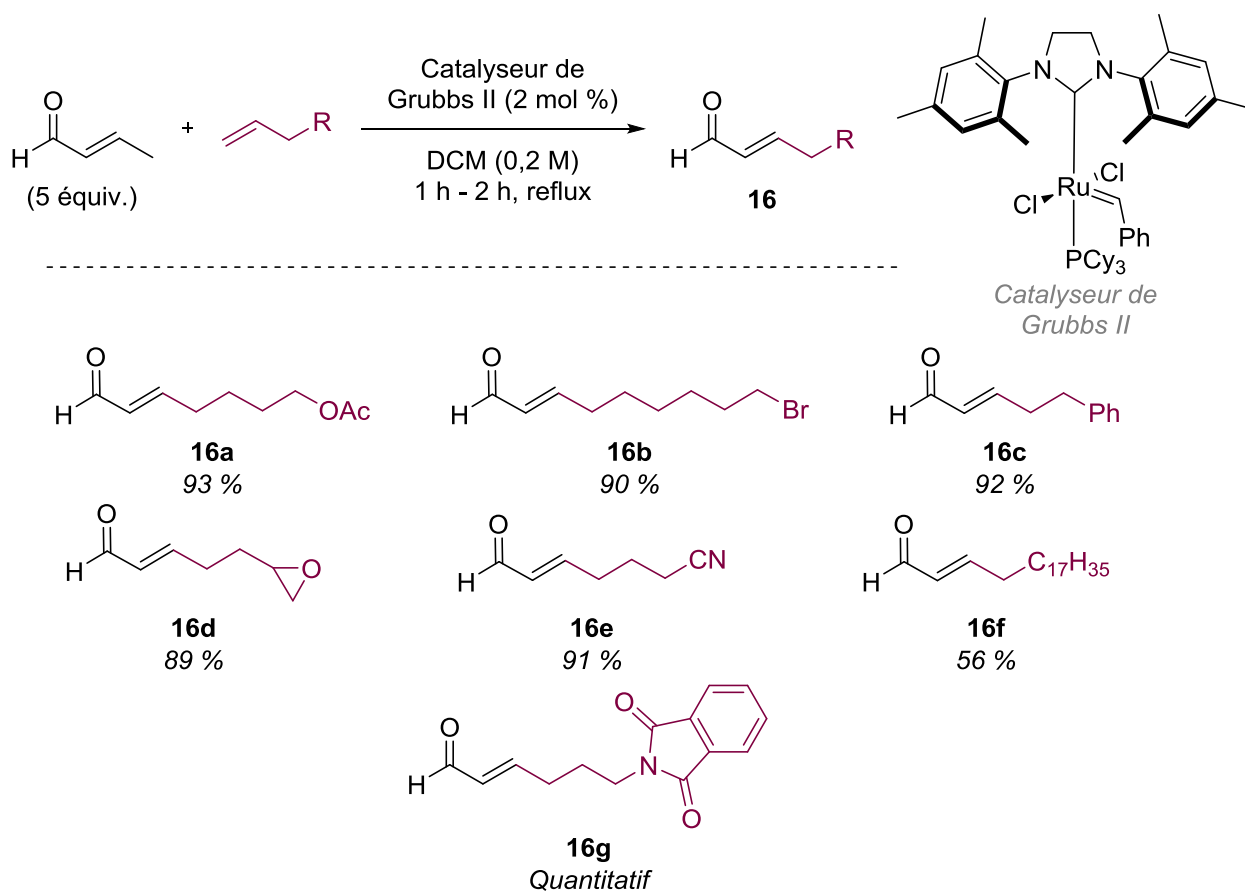
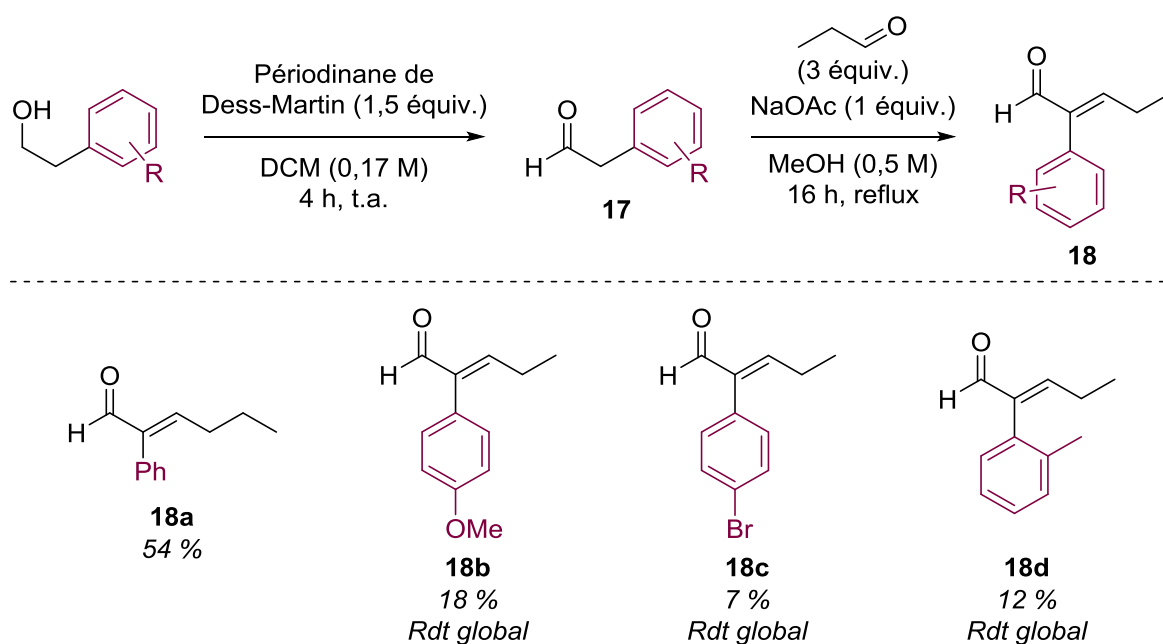


Schéma 54 : Synthèse des énales par métathèse croisée d'alcènes

Quelques autres énales ont été synthétisés selon une procédure en deux étapes, décrite par le groupe de Melchiorre, pour obtenir des énales α -arylés.⁶⁸ Des alcools β -arylés sont dans un premier temps oxydés en aldéhyde, à l'aide du périodinane de Dess-Martin, puis ceux-ci sont fonctionnalisés grâce à une réaction d'aldolisation-crotonisation avec du propionaldéhyde pour obtenir les énales correspondants (Schéma 55). L'énaal **18a** a été synthétisé directement à partir du phénylacétaldéhyde commercial et du butanal, sans avoir à recourir à l'étape d'oxydation. Les rendements globaux obtenus pour les produits **18b** à **18d** relativement faibles s'expliquent par des rendements modérés obtenus pour chacune des étapes. La double liaison des produits a également une configuration *E*.

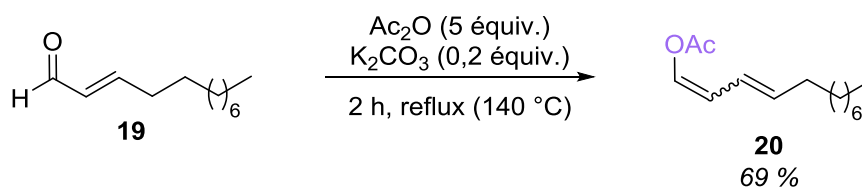


Sch\u00e9ma 55 : Synth\u00e8se des \u00e9nales α -aryl\u00e9s⁶⁸

Une fois les \u00e9nales obtenus, ceux-ci ont \u00e9t\u00e9 convertis en \u00e9thers de di\u00e9nol. L'\u00e9ther de di\u00e9nol ac\u00e9tyl\u00e9 **20** a \u00e9t\u00e9 synth\u00e9tis\u00e9 en s'inspirant d'un protocole d\u00e9crit dans la bibliographie, utilisant l'anhydride ac\u00e9tique Ac_2O comme solvant de r\u00e9action, en pr\u00e9sence d'une base.⁶⁹ Le produit a ici \u00e9t\u00e9 obtenu dans un m\u00e9lange complexe de quatre diast\u00e9roisom\u00e8res.

⁶⁸ M. Balletti, E. Marcantonio, P. Melchiorre, *Chem. Commun.* **2022**, 58, 6072–6075.

⁶⁹ Yu. Spivak, O. V. Knyshenko, M. I. Mallyabaeva, V. N. Odinokov, *Russ. Chem. Bull.* **2006**, 55, 306–311.



Sch\u00e9ma 56 : Synth\u00e8se de l'\u00e9ther de di\u00e9nol ac\u00e9tyl\u00e9 d\u00e9riv\u00e9 du *trans*-2-dod\u00e9c\u00e9nal **19**

Afin d'obtenir des di\u00e9noxysilanes relativement stables, les \u00e9nals ont \u00e9t\u00e9 substitu\u00e9s par le groupe triisopropylsilyle (TIPS). Un essai de fonctionnalisation du *trans*-2-dod\u00e9c\u00e9nal **19** par un groupe trim\u00e9thylsilyle (TMS) n'a pas permis d'isoler le di\u00e9noxysilane correspondant, du fait de son instabilit\u00e9. En appliquant des conditions r\u00e9actionnelles d\u00e9crites en 2011,⁷⁰ les \u00e9nals ont donc \u00e9t\u00e9 mis en pr\u00e9sence d'un l\u00e9ger exc\u00e8s de TIPSOTf (Trifluorom\u00e9thanesulfonate de triisopropylsilyle) et de tri\u00e9thylamine dans le dichlorom\u00e9thane. En agitant les r\u00e9actions pendant environ une heure \u00e0 temp\u00e9rature ambiante, les di\u00e9noxysilanes **21** correspondants sont obtenus avec globalement de bons rendements (Sch\u00e9ma 57). L'\u00e9ther de di\u00e9nol silyl\u00e9 d\u00e9riv\u00e9 de l'\u00e9nal **18c** est le seul n'ayant pas pu \u00eatre obtenu avec une puret\u00e9 satisfaisante, et n'a donc pas \u00e9t\u00e9 utilis\u00e9e pour la suite.

La plupart des di\u00e9noxysilanes ont \u00e9t\u00e9 obtenus en m\u00e9lange de diast\u00e9roisom\u00e8res (*Z,E*) et (*Z,Z*), et la s\u00e9paration de ces derniers n'a pas \u00e9t\u00e9 possible. La premi\u00e8re double liaison a en effet \u00e9t\u00e9 observ\u00e9e en configuration *Z* dans la plupart des cas, tandis que la deuxi\u00e8me double liaison peut avoir une configuration *E* ou *Z*. Ces di\u00e9noxysilanes en m\u00e9lange d'isom\u00e8res ont \u00e9t\u00e9 engag\u00e9s dans les r\u00e9actions de γ -fonctionnalisation, sans toutefois impacter ces r\u00e9actions.

⁷⁰ F. de Nanteuil, J. Waser, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 12075–12079.

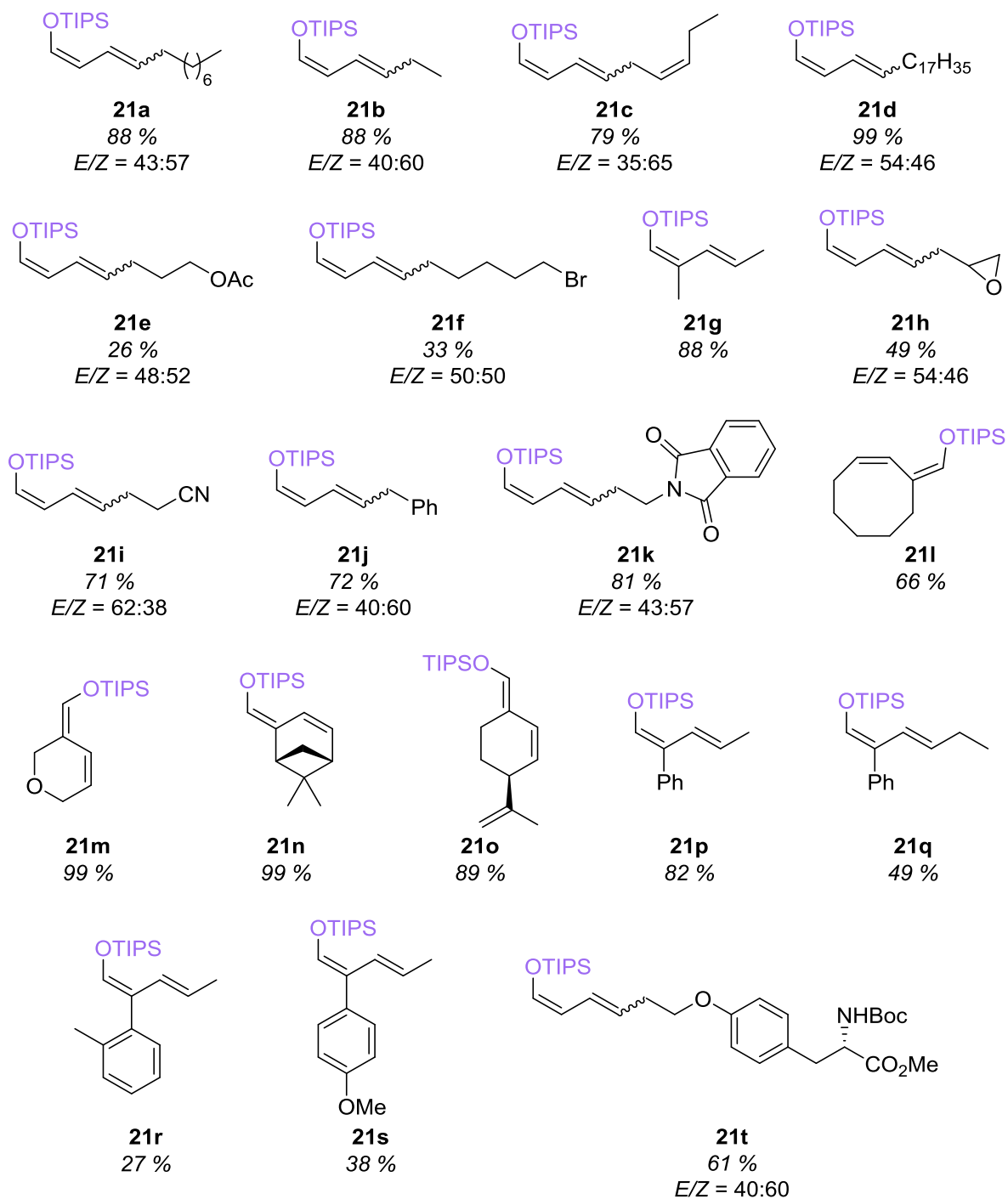
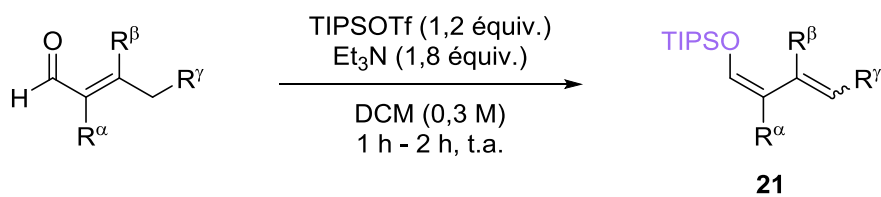


Schéma 57 : Synthèse des éthers de diénol silylés

c) Résultats sur la réaction de γ -alcoxylation

L'optimisation et l'exemplification de la réaction de γ -alcoxylation ont été effectuées par Guillaume Dagousset. Mon travail s'est concentré sur les études mécanistiques, qui seront présentées ultérieurement.

Pour le début des recherches, l'éther de diénol silylé **21a**, dérivé du *trans*-2-dodécenal **19**, a été sélectionné pour évaluer la faisabilité de la réaction de γ -alcoxylation régiosélective. En s'inspirant des conditions réactionnelles de travaux antérieurs à mon arrivée, sur la réaction d' α -alcoxylation de dérivés carbonylés, le sel de pyridinium portant un groupe méthoxy a été utilisé, en présence d'Ir(ppy)₃ comme photocatalyseur et de K₂HPO₄ comme base (Schéma 58). Avec une irradiation bleue et au bout de 18 h de réaction, le produit de γ -alcoxylation a été exclusivement obtenu, sans trace de produit α -alcoxylé, avec un rendement RMN de 75 %, et un rendement isolé de 71 %.⁷¹

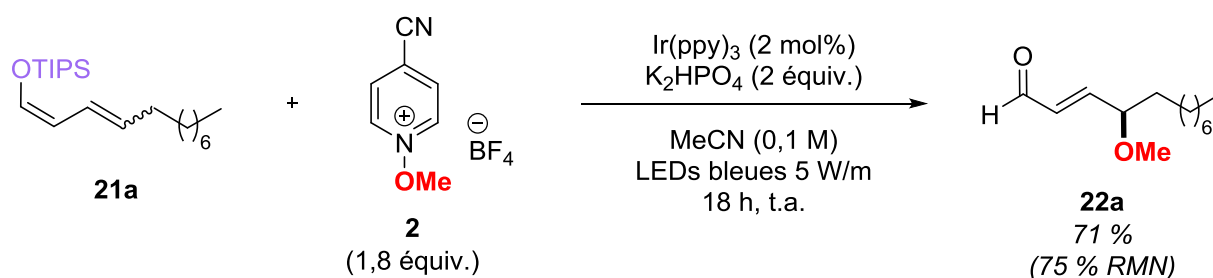


Schéma 58 : Réaction de γ -alcoxylation sur le diénosilane **21a**

Une optimisation des conditions réactionnelles n'a pas permis d'améliorer le rendement de produit formé. Ces conditions ont donc été conservées pour exemplifier la réaction de γ -alcoxylation à d'autres énals, ainsi qu'à d'autres radicaux alcoyles. Ainsi, des éthers d'énols silylés dérivés d'énals portant diverses fonctions telles que des esters, des phtalimides, des alcènes ou des groupes aromatiques ont réagi avec succès pour obtenir les produits de γ -alcoxylation correspondants (Schéma 59). Cette réaction est également compatible avec des aldéhydes α -substitués. De plus, la réaction est chimiosélective pour le meilleur accepteur de radical, qui est l'éther de diénol silylé, car d'autres doubles liaisons C=C présentes dans les molécules

⁷¹ C. Banoun, F. Bourdreux, G. Dagousset, *Chem. Commun.* **2023**, 59, 760–763.

22c et **22g** n'ont pas été impactées. Différents groupes alcoyles, ont aussi pu être introduits en position γ des énales, comme les produits **22h** à **22i**. Pour tous ces exemples, une régiosélectivité totale en position γ a également été obtenue.

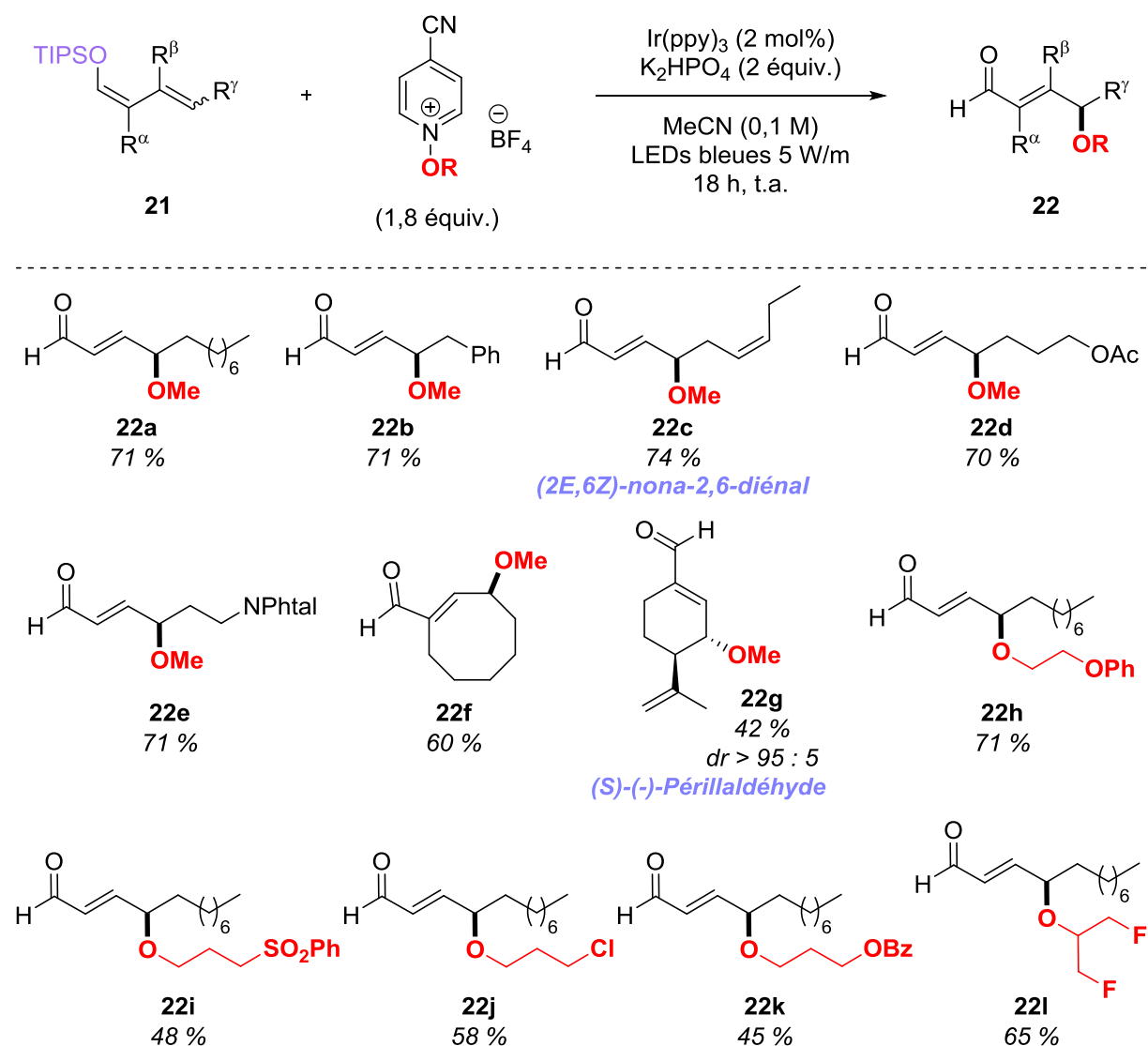


Schéma 59 : Réaction d'alcoxylation en position γ des énales

Grâce à la catalyse photorédox, la réaction d'alcoxylation a été appliquée à la fonctionnalisation d'énales en position γ avec succès. Les conditions douces utilisées permettent une tolérance envers diverses fonctions chimiques.

II. C. γ -Alkylation d'énals par voie photochimique

Les résultats préliminaires de la réaction de γ -alkylation ont été effectués par Guillaume Dagousset. Les autres résultats et les études mécanistiques ont été menées en partenariat entre nous deux.

II. C. 1. Résultats préliminaires

En s'inspirant des résultats obtenus pour la réaction de γ -alcoxylation, nous avons alors voulu étendre cette méthodologie aux radicaux carbonés. Comme mentionné dans l'introduction générale, Melchiorre et son équipe ont réalisé quelques exemples de γ -alkylation d'énals par catalyse photorédox (Schéma 33, page 38).⁴⁵ La source de radical alkyle utilisée par les auteurs était un bromomalonate, capable de générer le radical carboné correspondant par transfert mono-électronique et rupture de la liaison C-Br. Notre étude d'une réaction de γ -alkylation des énals par catalyse photorédox a alors été inspirée par les travaux de Melchiorre, avec l'utilisation de bromomalonate comme source de radical alkyle.

L'investigation sur la réaction de γ -alkylation des énals a commencé avec le bromomalonate de diéthyle **23** et l'éther de diénol silylé **21a**. Les conditions réactionnelles optimales pour cette réaction de γ -alkylation ont été identifiées antérieurement à mon arrivée. Ces conditions utilisent un léger excès de bromomalonate, en présence d'Ir(ppy)₃ comme photocatalyseur et de K₂CO₃ comme base dans le chloroforme. Le milieu réactionnel est ensuite agité pendant 18 h sous irradiation bleue grâce à des LEDs d'une puissance de 5 W/m. En appliquant ces conditions réactionnelles à l'éther de diénol silylé **21a**, le produit de γ -alkylation désiré a été obtenu avec un très bon rendement de 75 % (Schéma 60).

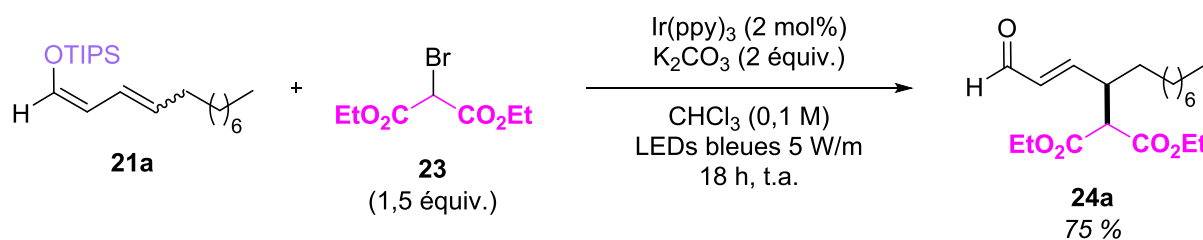


Schéma 60 : γ -Alkylation avec le diéthyl bromomalonate

Cette réaction a ensuite été appliquée à d'autres énals, comportant divers groupes fonctionnels (Schéma 61).

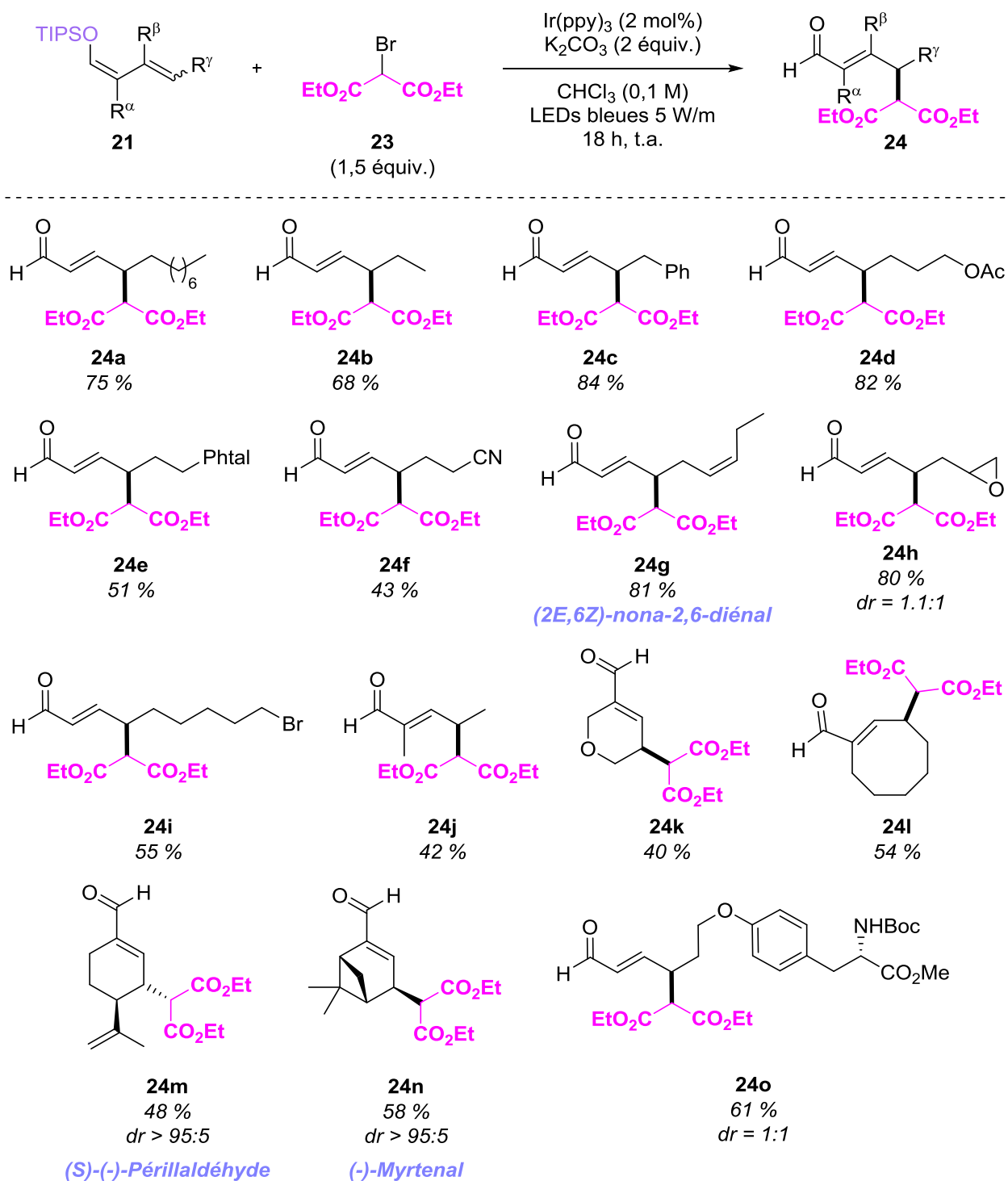


Schéma 61 : Exemplification de la réaction de γ -alkylation vis-à-vis des énals

Comme pour la réaction de γ -alcoxylation précédente, cette méthodologie présente une très bonne tolérance de groupes fonctionnels, et notamment lorsque

Afin de montrer la simplicité de la mise en œuvre de cette réaction, deux réactions supplémentaires ont été réalisées : une réaction sur une plus grosse échelle et une réaction monotope séquentielle.

b) Montée en échelle

La réaction sur plus grosse échelle a été réalisée sur 4 mmol d'éther de diénol silylé **21a** avec le bromomalonate de diéthyle **23** (Schéma 63). Au bout de 18 h d'irradiation, 450 mg de produit de γ -alkylation a été obtenu avec un rendement de 53 %.

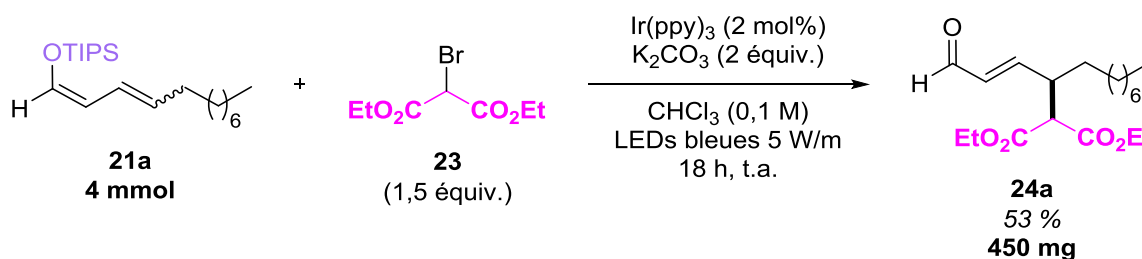


Schéma 63 : γ -Alkylation sur une échelle de 4 mmol

c) Réaction monotope

La réaction monotope a été développée à partir du *trans*-2-dodécenal **19** (Schéma 64). Dans un premier temps, ce dernier a été traité avec du triflate de triisopropylsilyle et de la 2,4,6-collidine pour obtenir l'éther de diénol silylé correspondant. Cet intermédiaire a ensuite été soumis aux conditions photocatalytiques de γ -alkylation avec le bromomalonate de diéthyle. Le produit désiré a ainsi été obtenu avec un rendement isolé de 69 % sur les deux étapes.

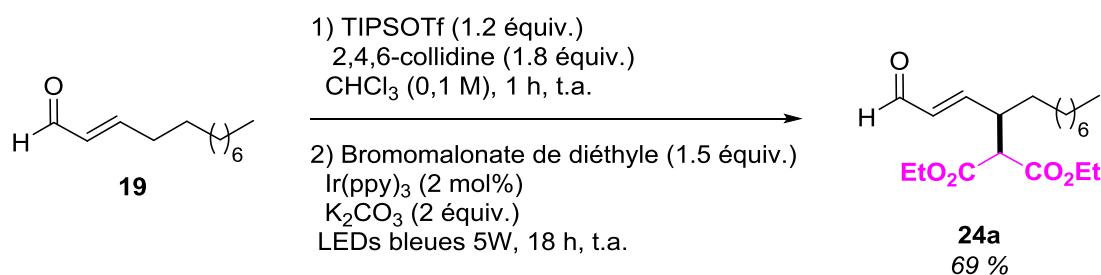


Schéma 64 : Réaction de γ -alkylation monotope

II. D. γ -Amination d'énals par voie photochimique

Dans cette partie des résultats préliminaires ont été obtenus. L'introduction du groupe NHTs a été effectuée par Guillaume Dagousset.

Les résultats obtenus pour la réaction de γ -alcoxylation nous ont encouragés à explorer un peu plus cette réaction, mais avec l'utilisation d'autres radicaux. Comme mentionné dans l'introduction générale, la γ -fonctionnalisation d'énals par des groupes azotés n'a été que peu étudiée. Ainsi, l'étude d'une réaction de γ -amination des énals a débutée.

II. D. 1. Choix de la source de radical centré sur l'azote

a) *Justificatif*

Les radicaux azotés peuvent être générés à partir de nombreuses sources, à l'aide de la photochimie ou *via* une catalyse aux métaux de transition.⁷² Différents réactifs permettent en effet l'accès aux radicaux azotés *via* l'une de ces deux méthodes, en utilisant par exemple des réactifs de type N-Halogène, N-N, N-O, N-S ou dans une moindre mesure, N-C (Schéma 65).

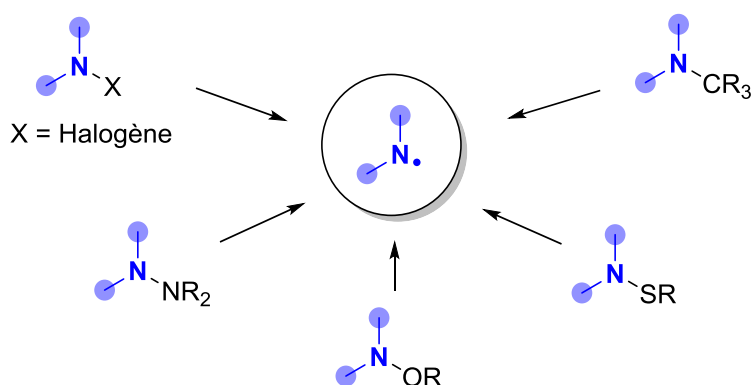


Schéma 65 : Sources de radicaux azotés⁷²

Néanmoins, forts de l'expérience du laboratoire pour les sels de pyridinium, et en raison de leur réactivité en catalyse photorédox, nous avons sélectionné ces

⁷² a) C. Pratley, S. Fenner, J. A. Murphy, *Chem. Rev.* **2022**, *122*, 8181–8260 ; b) K. Kwon, R. T. Simons, M. Nandakumar, J. L. Roizen, *Chem. Rev.* **2022**, *122*, 2353–2428 ; c) X.-Y. Yu, Q.-Q. Zhao, J. Chen, W.-J. Xiao, J.-R. Chen, *Acc. Chem. Res.* **2020**, *53*, 1066–1083.

réactifs, de type N[⊕]-N, pour la génération de radicaux centrés sur l'azote. Les sels de pyridinium ont en effet déjà été utilisés comme précurseurs de radicaux azotés. Par exemple, en 2015, plusieurs groupes ont décrit des réactions d'amination photocatalysées, en utilisant des sels de pyridinium *N*-amino (Schéma 66). L'équipe de Studer a rapporté une réaction d'amination sur des arènes et des hétéro-arènes,⁷³ tandis que le groupe d'Akita a décrit une réaction d'aminohydroxylation régiosélective d'alcènes, notamment de styrènes, par catalyse photorédox.⁷⁴ Un peu plus tard, l'équipe de Gryko a décrit une réaction d'amidation sur des éthers d'énols, pour fonctionnaliser la position α de carbonyles, toujours grâce à l'aide d'une catalyse photorédox.⁷⁵ Ce dernier exemple est encourageant car la stratégie utilisée est similaire à la nôtre pour la γ-fonctionnalisation des énales.

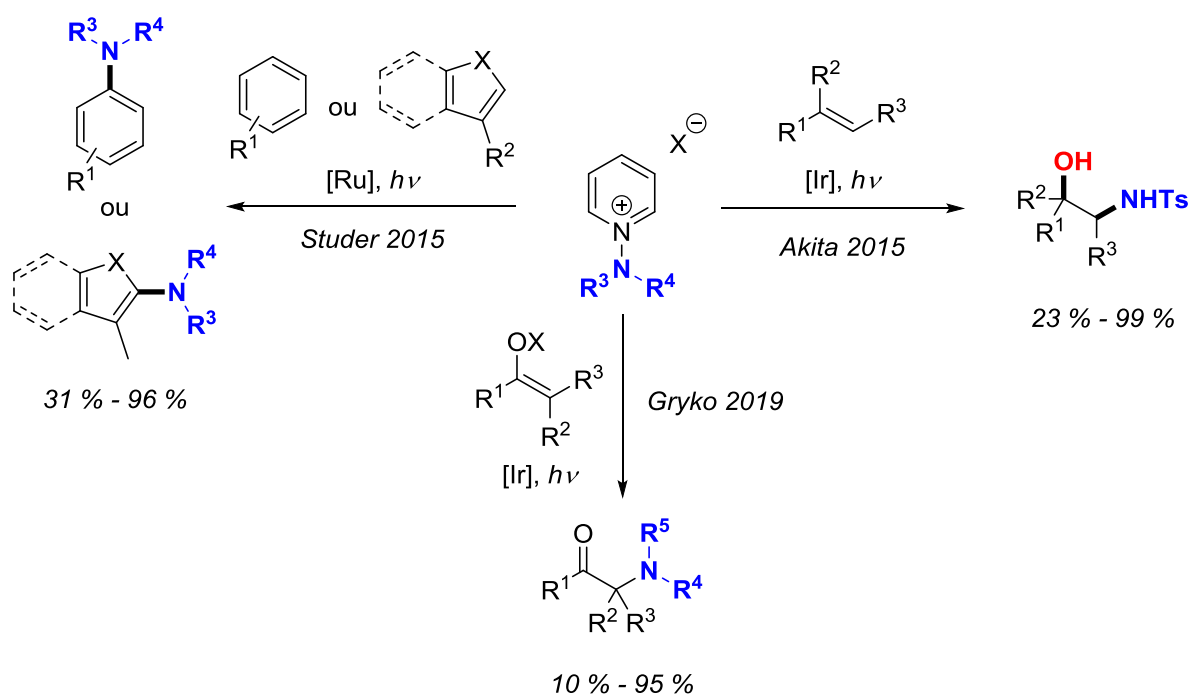


Schéma 66 : Exemple de réactions d'amination à partir de sels de pyridinium⁷³⁻⁷⁵

⁷³ T. W. Greulich, C. G. Daniliuc, A. Studer, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 254–257.

⁷⁴ K. Miyazawa, T. Koike, M. Akita, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 11677–11680.

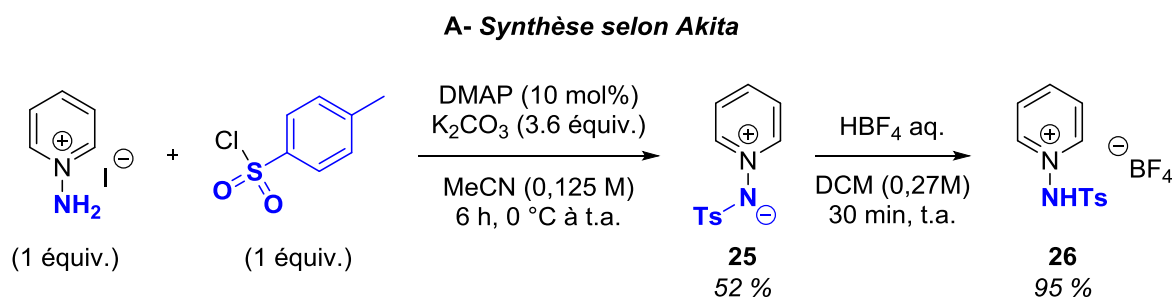
⁷⁵ K. Golszewska, K. Rybicka-Jasińska, J. Szurmak, D. Gryko, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 15834–15844.

b) Synthèse des sels de pyridinium

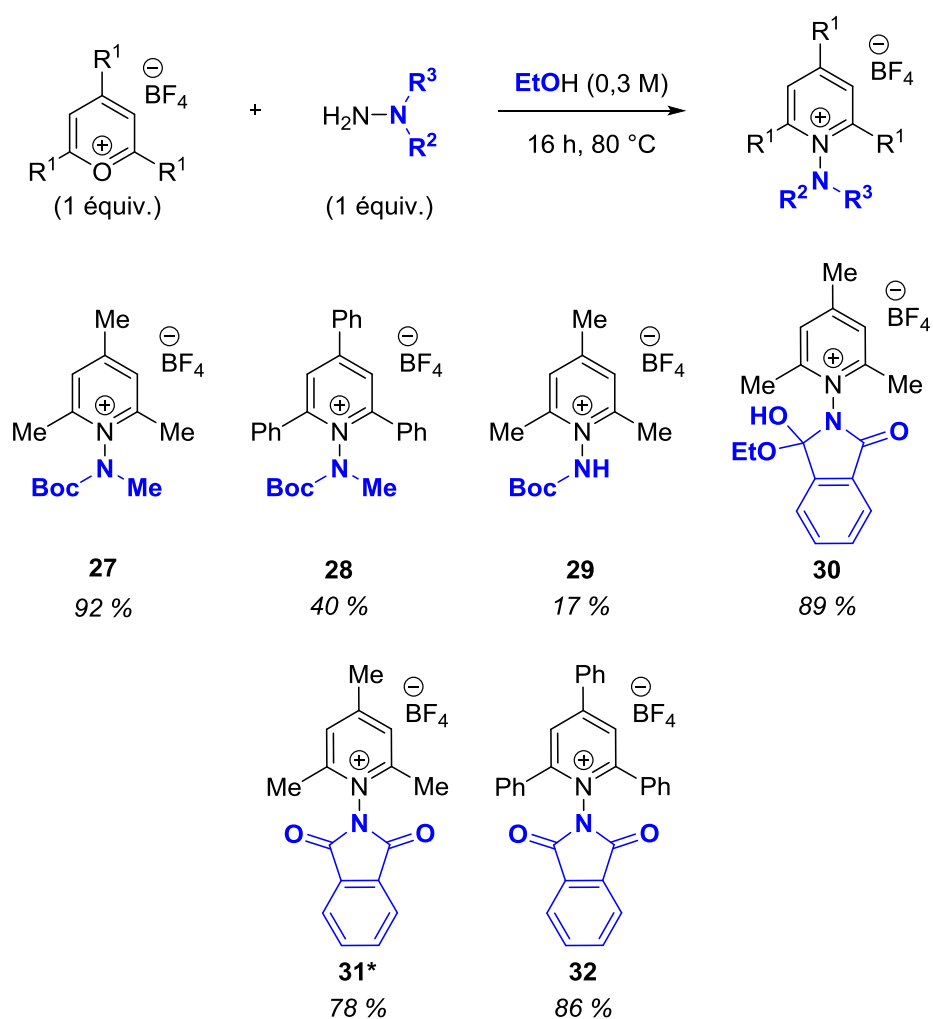
Les sels de pyridinium ont donc été choisis comme sources de radicaux azotés, pour étendre notre méthodologie de γ -fonctionnalisation des aldéhydes α,β -insaturés.

Ainsi, plusieurs sels de pyridinium *N*-azotés ont été synthétisés, comportant différents groupes azotés. La synthèse des sels de pyridinium s'est effectuée selon deux procédures décrites par Studer⁷³ et Akita⁷⁴ en 2015. La procédure décrite par Akita permet l'accès aux sels de pyridinium *N*-tosylés. Pour cette synthèse en deux étapes, l'iodure de 1-aminopyridinium est mis en présence de chlorure de *para*-toluènesulfonyle ainsi que de DMAP en quantité catalytique et de K₂CO₃ dans l'acétonitrile (Schéma 67 A). L'ylure intermédiaire **25** ainsi obtenu, avec un rendement de 52 % est traité avec une solution d'acide tétrafluoroborique pour former le sel de pyridinium *N*-tosylé **26**, avec un rendement de 95 %.

D'autres sels de pyridinium ont également été synthétisés selon la procédure décrite dans les travaux du groupe de Studer. Pour cette synthèse monotope, le sel de pyriliium réagit avec une hydrazine dans l'éthanol pour obtenir le sel de pyridinium correspondant (Schéma 67 B). Les sels de pyridinium **27** à **32** ont ainsi été synthétisés, avec des rendements compris entre 17 % pour le substrat **29** à 92 % pour la molécule **27**. Le sel de pyridinium substitué avec un dérivé phtaloylé **30** a été obtenu de manière inattendue. En effet, le composé **31** substitué par un phtalimide était attendu lors de cette réaction. Finalement, ce dernier a pu être obtenu en changeant le solvant de réaction par du trifluoroéthanol (TFE).



B- Synthèse selon Studer



* Réaction dans le TFE

Schéma 67 : Synthèse des sels de pyridinium

Avec ces sels de pyridinium à notre disposition, nous avons ensuite évalué leur réactivité pour la réaction de γ -amination sur les éthers de diénol silylés.

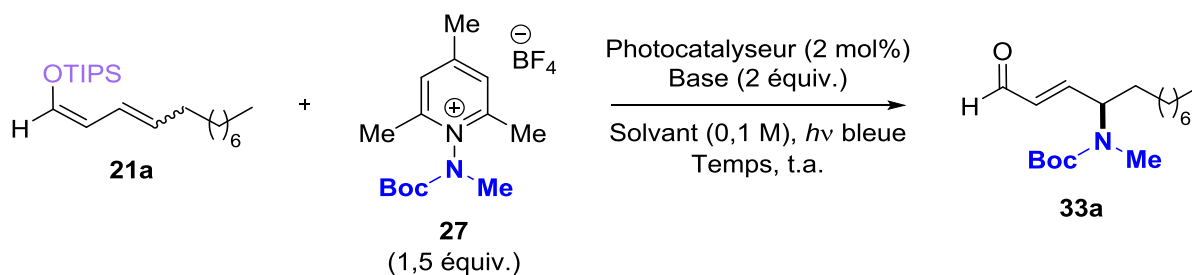
II. D. 2. Résultats sur la réaction de γ -amination

a) Optimisation

La réaction de γ -amination a dans un premier temps été évaluée sur le sel de pyridinium **27**. Les investigations ont débuté en faisant réagir l'éther de diénol silylé **21a** dans les conditions réactionnelles de la réaction de γ -alkylation. Ainsi, le diénoxy silane **21a** est mis en présence du sel de pyridinium **27**, de l'Ir(ppy)₃ comme photocatalyseur et de K₂CO₃ comme base dans du chloroforme. Après irradiation grâce à des rubans LEDs bleues d'une puissance de 5 W/m pendant 16 h, le produit **33a** a pu être isolé avec un rendement de 20 % (Tableau 3, Entrée 1). Le solvant a été le premier paramètre évalué pour l'optimisation de la réaction. Des solvants tels que l'acétonitrile, l'acétone ou le dichlorométhane ont été testés (Entrées 2 à 4). Parmi ces solvants, aucun n'a permis de former le produit désiré.

Le deuxième paramètre à être évalué a été la source lumineuse. Le rendement de produit a été doublé et le temps de réaction diminué en changeant les rubans LEDs de 5 W/m par une lampe LED bleue irradiant à une puissance de 18 W, dans la boîte EvoluChem™ commercialisée par HepatoChem® (Entrée 5). Ensuite, deux autres photocatalyseurs métalliques ont été testés à la place de l'Ir(ppy)₃ : l'Ir(ppy)₂(dtbbpy)PF₆ et le Ru(bpy)₃(PF₆)₂ (Entrées 6-7). Cependant, ces deux photocatalyseurs n'ont pas fourni le produit. Enfin, la présence de la base a été examinée. Le remplacement du K₂CO₃ par K₂HPO₄ ou Et₃N diminue fortement le rendement de la réaction (Entrée 8-9), et inhibe la formation du produit dans le cas de la triéthylamine. Le retrait de la base dans la réaction diminue légèrement le rendement RMN du produit, que la réaction soit agitée pendant 1 h ou 16 h (Entrée 10-11).

Enfin, un dernier essai en inversant la stœchiométrie des réactifs a été réalisé (Entrée 12). Pour cette réaction, deux équivalents d'éther de diénol silylé et un équivalent de sel de pyridinium ont été utilisés. Un suivi de la réaction par RMN ¹H a montré la formation de 30 % de produit au bout d'une heure, et de 40 % au bout de 16 h. Ces conditions n'ont alors pas été conservées. Les conditions réactionnelles finalement retenues pour cette réaction sont celles utilisant l'Ir(ppy)₃ comme photocatalyseur, K₂CO₃ comme base et le chloroforme comme solvant, et avec une irradiation bleue grâce à une lampe d'une puissance de 18 W.



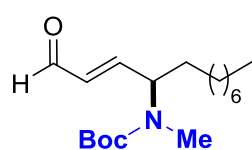
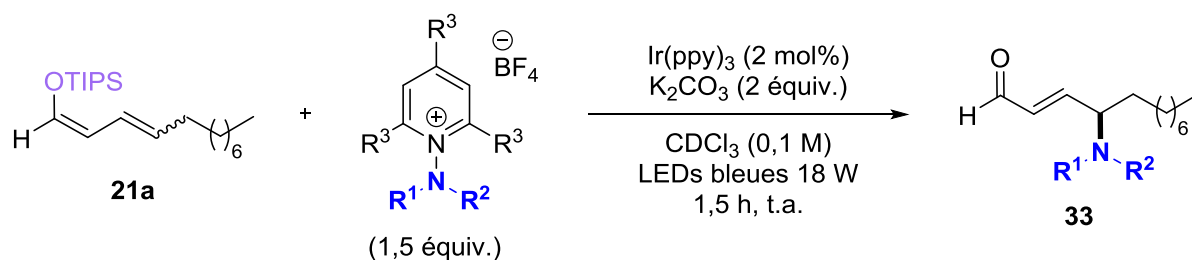
Entrée	Photocatalyseur	Base	Solvant	Irradiation bleue	Temps	Rdt RMN ^a
1	Ir(ppy) ₃	K ₂ CO ₃	CDCl ₃	LEDs 5 W/m	16 h	(20 %) ^b
2	Ir(ppy) ₃	K ₂ CO ₃	MeCN	LEDs 5 W/m	20 h	0 %
3	Ir(ppy) ₃	K ₂ CO ₃	Acétone	LEDs 5 W/m	20 h	0 %
4	Ir(ppy) ₃	K ₂ CO ₃	DCM anhydre	LEDs 5 W/m	20 h	0 %
5	Ir(ppy)₃	K₂CO₃	CDCl₃	LED 18 W	1,5 h	41 % (21 %)
6	Ir(ppy) ₂ (dtbbpy)PF ₆	K ₂ CO ₃	CDCl ₃	LED 18 W	2 h	0 %
7	Ru(bpy) ₃ (PF ₆) ₂	K ₂ CO ₃	CDCl ₃	LED 18 W	2 h	0 %
8	Ir(ppy) ₃	K ₂ HPO ₄	CDCl ₃	LED 18 W	16 h	6 %
9	Ir(ppy) ₃	Et ₃ N	CDCl ₃	LED 18 W	16 h	traces
10	Ir(ppy) ₃	-	CDCl ₃	LED 18 W	1 h	28 %
11	Ir(ppy) ₃	-	CDCl ₃	LED 18 W	16 h	33 %
12	Ir(ppy) ₃	K ₂ CO ₃	CDCl ₃	LED 18 W	1 h	30 % ^c
13	Ir(ppy) ₃	K ₂ CO ₃	CDCl ₃	LED 18 W	16 h	40 % ^c

a) Référence interne : nitrobenzène, b) Rendement isolé entre parenthèses, c) 2 équiv. de **21a** et 1 équiv. de **27**

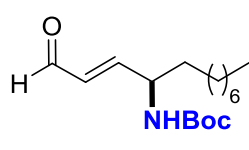
Tableau 3 : Optimisation de la réaction de γ -amination

Ensuite, l'efficacité des autres sels de pyridinium synthétisés précédemment a été évaluée. Les sels de pyridinium **28** à **32** ont été mis en réaction avec l'éther de diénol silylé **21a** dans les meilleures conditions réactionnelles déterminées pour le sel de pyridinium **27** (Schéma 68). Dans ces conditions, seuls certains sels de pyridinium ont permis la formation du produit γ -aminé correspondant. Dans le cas du composé **28**, le rendement RMN de produit était plus faible que celui obtenu avec le substrat **27**. Ainsi, le composé **28** n'a pas été retenu pour l'exemplification de la réaction. Une réaction avec le sel de pyridinium **30** a permis de former le produit γ -aminé avec un rendement RMN de 42 % et un rendement isolé de 28 %. Ce sel de pyridinium est alors compatible avec la réaction de γ -amination dans ces conditions réactionnelles, contrairement aux réactifs **29**, **31** et **32**, pour lesquels le produit ne s'est pas formé. Enfin, pour le produit **33c** substitué par un groupe NHTs, des conditions réactionnelles légèrement différentes ont permis d'obtenir le produit de γ -amination

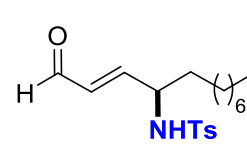
correspondant avec un rendement isolé de 54 %. La base a en effet été remplacée par K_2HPO_4 , et le solvant a été modifié par de l'acétonitrile.



Avec **28** : (10 %)

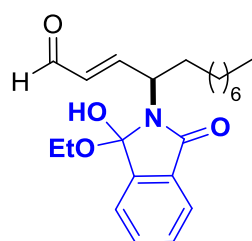


Avec **29** : 0 %

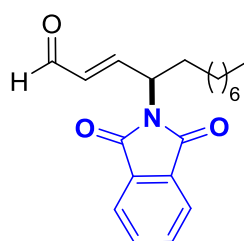


Avec **26** : 54 %

* Avec K_2HPO_4 , dans MeCN



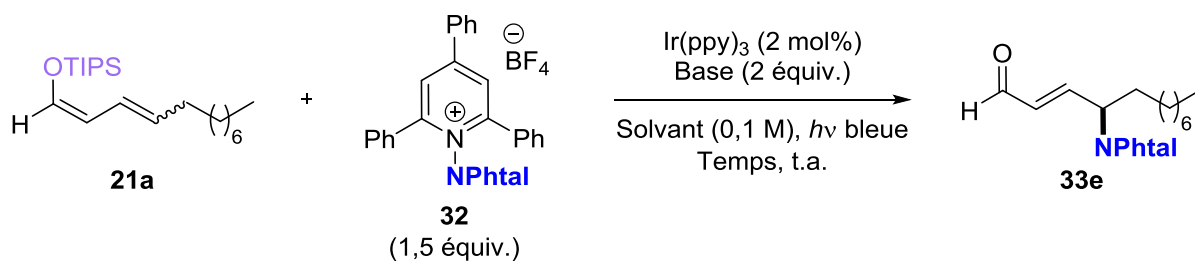
Avec **30** : 28 % (42 %)



Avec **31** : 0 %
Avec **32** : 0 %

Schéma 68 : Réactivité des autres sels de pyridinium

Une petite optimisation a tout de même été réalisée avec le composé **32**. Ce sel de pyridinium n'est en effet pas très soluble dans le chloroforme, et nous avons voulu vérifier si celui-ci aurait une meilleure réactivité en utilisant un autre solvant. De plus, d'autres travaux, comme ceux de Studer et son groupe,⁷³ ont montré que ce substrat peut être utilisé pour la génération d'un radical phtalimido. Les résultats de cette optimisation sont regroupés dans le Tableau 4.



Entrée	Solvant	Base	Temps	Irradiation bleue	Rendement RMN ^a
1	CDCl ₃	K ₂ CO ₃	3 jours	LEDs 5 W/m	0 %
2	CDCl ₃	K ₂ CO ₃	48 h	LED 18 W	0 %
3	MeCN	K ₂ CO ₃	16 h	LEDs 5 W/m	0 %
4	MeCN	K ₂ HPO ₄	16 h	LEDs 5 W/m	0 %
5	MeCN/CDCl ₃ (1/1)	K ₂ CO ₃	16 h	LED 18 W	0 %
6	MeCN/DCM (1/1)	K ₂ CO ₃	40 h	LEDs 5 W/m	0 %
7	CDCl ₃	K ₂ CO ₃	16 h	LED 18 W	0 % ^b

a) Référence interne : nitrobenzène, b) Réaction réalisée à 50 °C

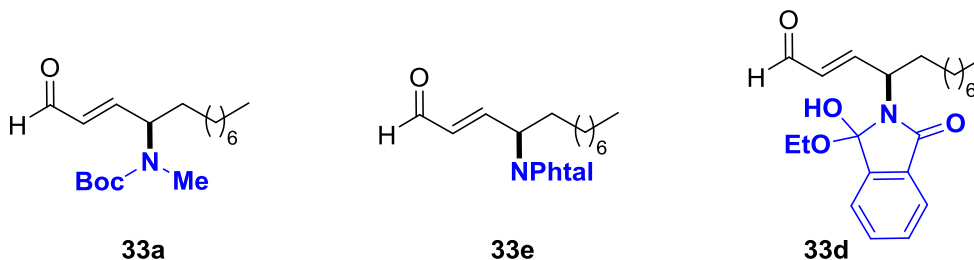
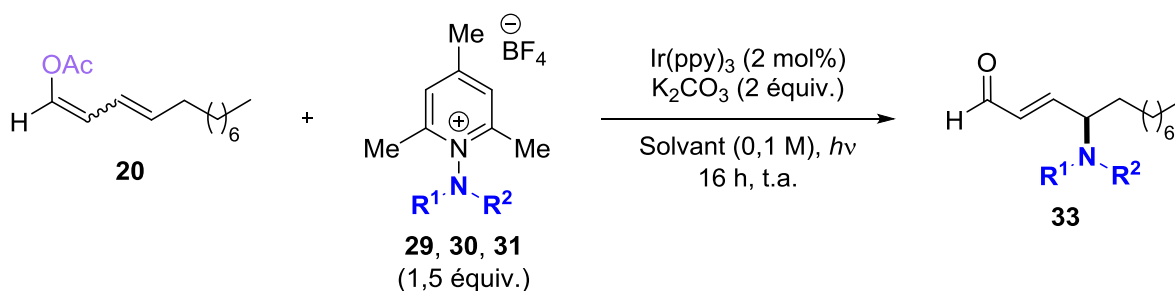
Tableau 4 : Optimisation de la γ -amination avec le composé **32**

La réaction de γ -fonctionnalisation avec le composé **32** dans le chloroforme comme solvant a été effectuée avec deux irradiations différentes : des rubans LEDs de 5 W/m irradiants dans la lumière bleue, et une lampe LED bleue HepatoChem[®] plus puissante à 18 W (Entrées 1-2). Dans chacun des cas, le produit désiré n'a pas été obtenu. Concernant le test avec les LEDs à 5 W/m (Entrée 1), les réactifs étaient toujours présents au bout de trois jours, mais une diminution de la présence de sel de pyridinium par rapport à l'éther de diénol silylé a été observée. Lors de la réaction effectuée grâce à la lampe d'une puissance de 18 W (Entrée 2), la présence d'aucun des deux substrats **21a** et **32** n'a été observée au bout de 48 h, et le produit désiré n'a pas non plus été retrouvé. La lampe à 18 W est alors peut-être inadaptée pour cette réaction, car trop puissante, et provoquerait la dégradation des réactifs. L'acétonitrile, dans lequel le composé **32** est bien soluble, a ensuite été utilisé comme solvant, en présence des LEDs à 5 W/m, mais la formation du produit n'a pas été observée, et les deux réactifs étaient toujours présents au bout de 16 h (Entrée 3). Le changement de la base par K₂HPO₄ n'a pas aidé à la formation du produit (Entrée 4). Des mélanges de solvants MeCN/CDCl₃ et MeCN/DCM ont finalement été essayés, mais ceux-ci n'ont pas non plus été efficaces pour former le produit désiré (Entrée 5-6). Un dernier essai avec une température de 50 °C a été effectué dans le chloroforme et avec la lampe à 18 W pendant 16 h, mais celui-ci s'est également révélé infructueux (Entrée 7). Ainsi, les composés **31** et **32** ont été mis de côté pour la

réaction de γ -amination des énals, car malgré nos efforts, la fonctionnalisation par un groupe phthalimide s'est montrée inefficace sur le diénoxyasilane **21a**.

Dans l'espoir d'augmenter l'efficacité de cette réaction de γ -amination des énals, l'éther de diénol silylé a été remplacé par l'éther de diénol acétylé **20**. Afin de comparer la réactivité de cet éther de diénol avec la réactivité du diénoxyasilane, la réaction de γ -amination a été réalisée avec les sels de pyridinium **27**, **30** et **31** (Tableau 5). Pour chaque sel de pyridinium, deux réactions ont été effectuées : l'une avec une irradiation avec les rubans LEDs bleues de 5 W/m et une autre avec la lampe HepatoChem[®] d'une puissance de 18 W. Concernant les réactions pour la formation du produit **33a**, le produit ne s'est pas formé lorsque le milieu réactionnel est irradié avec les LEDs de 5 W/m (Entrée 1), tandis qu'avec une irradiation à 18 W, le produit ne s'est formé qu'à hauteur de 7 % (Entrée 2).

Pour les produits **33e** et **33d**, le solvant de réaction a été changé par l'acétonitrile, car les sels de pyridinium correspondants sont peu solubles dans le chloroforme. Néanmoins, peu importe la puissance d'irradiation pour ces deux sels de pyridinium, la formation des produits correspondants n'a pas été observée (Entrées 3-6).



Entrée	Produit	Solvant	Irradiation bleue	Rendement
1	33a	CDCl_3	LEDs 5 W/m	0 %
2	33a	CDCl_3	LED 18 W	7 %
3	33e	MeCN	LEDs 5 W/m	0 %
4	33e	MeCN	LED 18 W	0 %
5	33d	MeCN	LEDs 5 W/m	0 %
6	33d	MeCN	LED 18 W	0 %

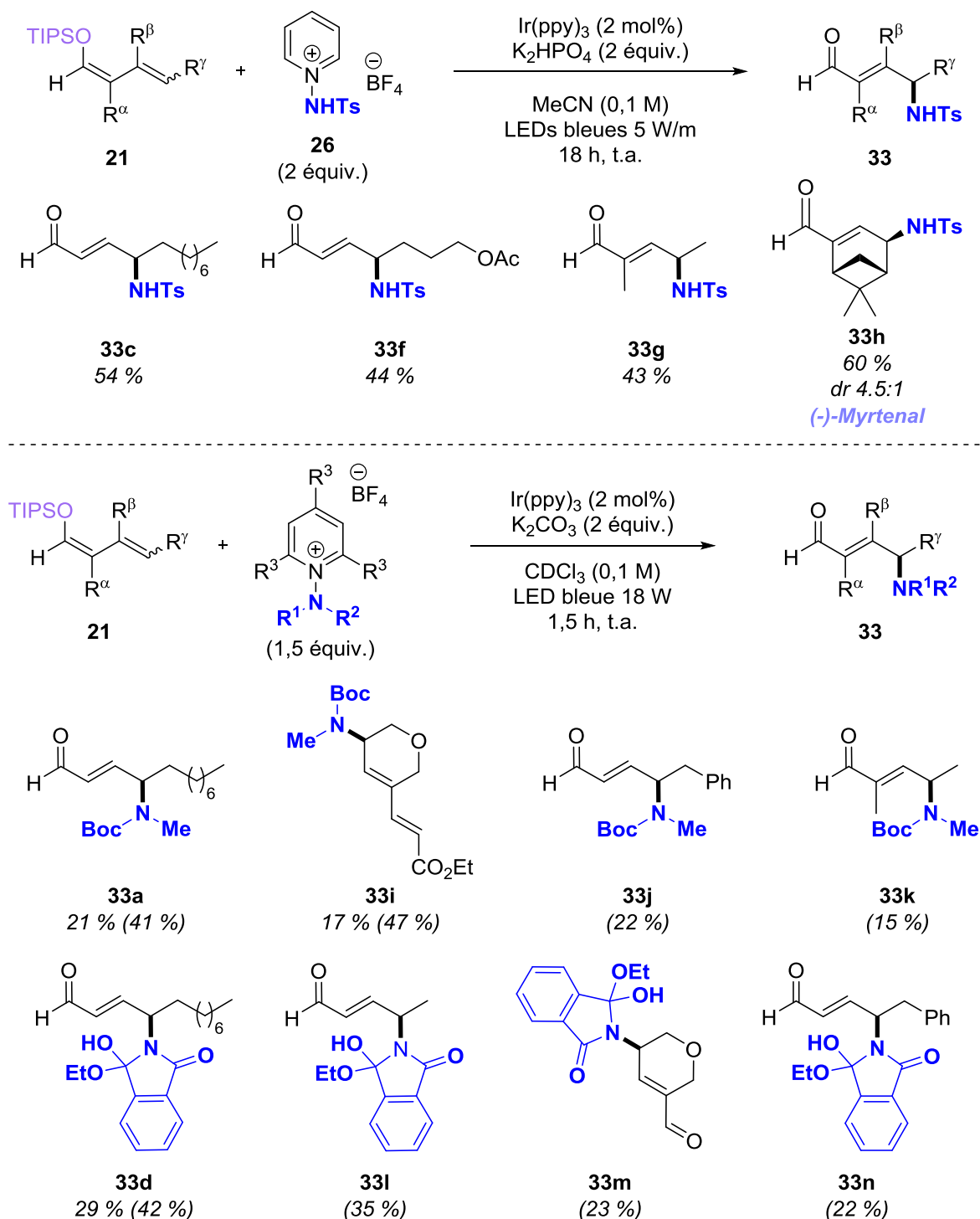
Tableau 5 : Réaction de γ -amination sur l'acétate de diénoil **20**

Ainsi, l'acétate de diénoil n'a pas amélioré la réactivité de la réaction de γ -amination. En effet, lorsque le sel de pyridinium **27** est mis en présence de l'éther de diénoil acétylé **20**, seulement 7 % de produit d'amination est formé (Tableau 5 Entrée 2), tandis qu'un rendement de RMN de 41 % est obtenu avec l'utilisation du diénoxy silane **21a** (Tableau 3, Entrée 5, page 78).

b) Exemplification et limitations

La réaction de γ -amination a dans un premier temps été appliquée à d'autres énales en utilisant le sel de pyridinium **27** pour l'introduction du groupe NHTs (Schéma 69 haut). Les conditions réactionnelles pour cette réaction utilisent du K_2HPO_4 comme base dans l'acétonitrile, et les milieux réactionnels sont agités pendant 16 h en irradiant avec les LEDs bleues d'une puissance de 5 W/m. Grâce à ces conditions, des énales non-substitués en α , ainsi que des énales α -substitués, ont pu être fonctionnalisés, avec une régiosélectivité exclusive en position γ dans les deux cas, avec des rendements compris entre 43 % et 60 %.

La réaction de γ -amination a ensuite été appliquée à d'autres éthers de diénoyl silylés dérivés d'énals, en utilisant les sels de pyridinium **27** et **30** (Schéma 69 bas), avec les meilleures conditions réactionnelles déterminées lors de la première optimisation ci-dessus (Tableau 3, page 78).



Rendements RMN entre parenthèses
 Référence interne : nitrobenzène

Schéma 69 : Exemplification de la réaction de γ -amination sur les énals

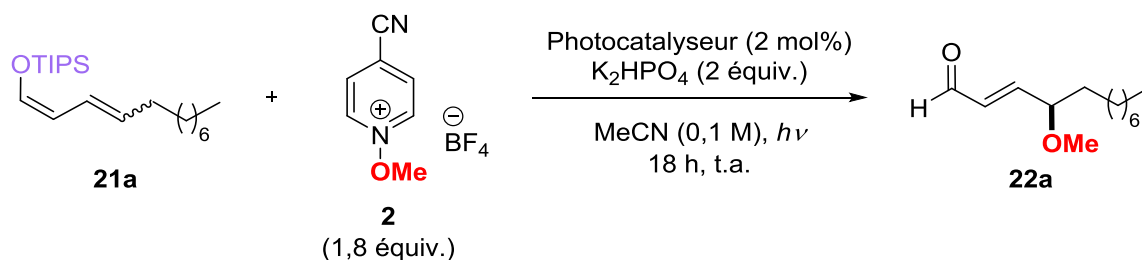
Malheureusement, certains produits n'ont pas pu être isolés avec des puretés satisfaisantes, et la fonction énal du produit **33i** a été transformée en ester $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturé pour pouvoir isoler le produit. En effet, un sous-produit de cette réaction est la formation de TIPSOH (Triisopropylsilanol). Ce dernier peut parfois gêner la purification du produit car son rapport frontal peut être similaire à celui du produit, mais il est très difficilement repérable lors d'analyses par CCM. De manière générale, l'efficacité de cette réaction de γ -amination est moindre que pour les réactions de γ -alcoxylation et de γ -alkylation, mais une régiosélectivité parfaite en position γ est toujours obtenue.

II. E. Etudes mécanistiques

Afin de mettre en lumière le mécanisme de ces réactions de γ -fonctionnalisation, plusieurs expériences ont été menées, notamment des analyses de Stern-Volmer, et également le calcul du rendement quantique. Cependant, avant de réaliser ces analyses, des réactions de contrôle ont été réalisées.

II. E. 1. Réactions de contrôle

Pour la réaction de γ -alcoxylation, des tests sans photocatalyseur et sans lumière ont été effectués. Le produit ne s'est pas formé lors de la réaction sans lumière, mais en présence du photocatalyseur (Tableau 6, Entrée 1). Pour celle sans photocatalyseur, mais avec irradiation bleue, le produit a tout de même été obtenu à hauteur de 6 % (Entrée 2).



Entrée	Photocatalyseur	Irradiation	Rendement RMN ^a
1	Ir(ppy) ₃	-	0 %
2	-	LEDs bleues 5 W/m	6 %

a) Référence interne : 1,3,5-triméthoxybenzène

Tableau 6 : Réactions de contrôle pour la réaction de γ -alcoxylation

Ce résultat peut s'expliquer par un complexe EDA qui peut se former entre la base et le sel de pyridinium. En effet, ce résultat a déjà été remarqué dans la bibliographie,⁷⁶ et afin de vérifier cette hypothèse, des mesures de l'absorbance en UV-Visible ont été effectuées pour ces deux réactifs seuls en solution dans un mélange de solvants MeCN/DCM 1:1, et sur une solution de ces deux réactifs dans un mélange MeCN/DCM 1:1 (Figure 7). Sur ces analyses, un déplacement bathochrome assez important peut être observé pour la solution des deux réactifs en mélange (courbe bleue) par rapport aux deux réactifs seuls (courbes orange et rouge). Ce résultat est caractéristique de la formation d'un complexe EDA entre la base et le sel de pyridinium. Néanmoins, ce complexe n'est sûrement qu'une voie minoritaire car le produit s'est formé avec un rendement très faible.

⁷⁶ a) S. Jung, S. Shin, S. Park, S. Hong, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 11370–11375 ; b) S. Shin, S. Lee, W. Choi, N. Kim, S. Hong, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 7873–7879.

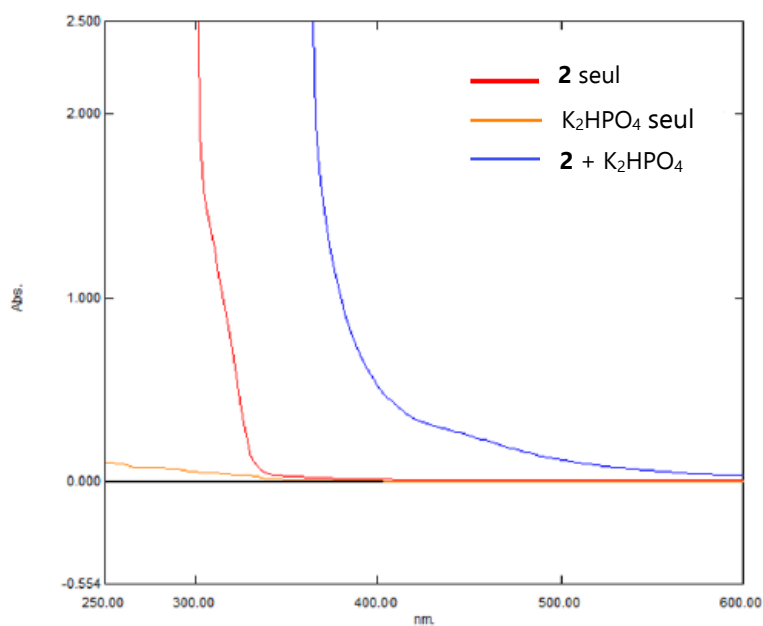
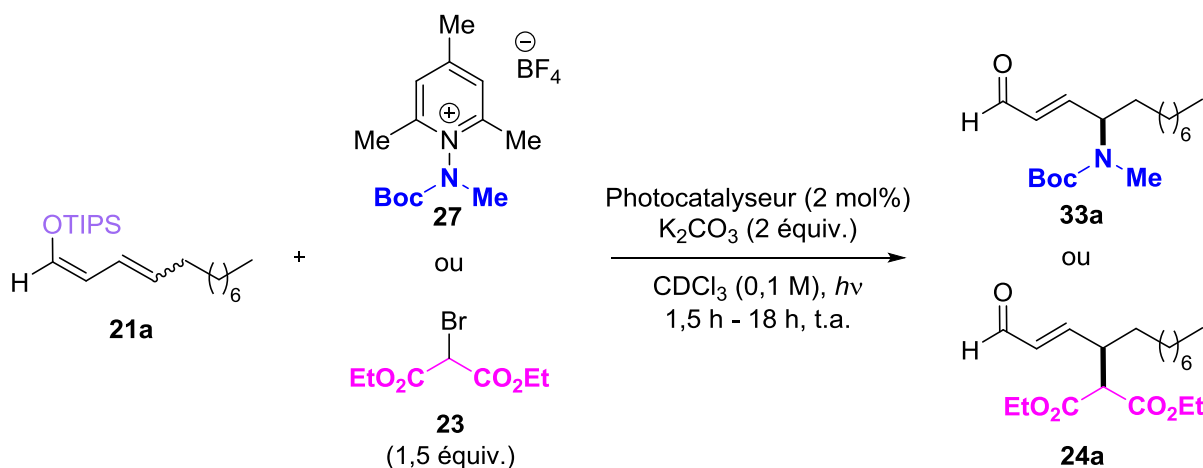


Figure 7 : Mesures de l'absorbance UV-Visible de K_2HPO_4 et du sel de pyridinium **2**

Pour les réactions de γ -amination et de γ -alkylation, les mêmes réactions de contrôle ont été effectuées (Tableau 7) : avec le photocatalyseur et dans le noir (Entrée 1-2), et sans photocatalyseur et avec irradiation bleue (Entrée 3-4). Contrairement à la réaction de γ -alcoxylation, ces tests n'ont pas permis la formation des produits correspondants dans chaque cas. Ces résultats montrent alors la nécessité du photocatalyseur et de la lumière pour ces méthodologies.



Entrée	Réaction	Photocatalyseur	Irradiation bleue	Rendement RMN ^a
1	γ -alkylation	Ir(ppy) ₃	-	0 %
2	γ -amination	Ir(ppy) ₃	-	0 %
3	γ -alkylation	-	LEDs 5 W/m	0 %
4	γ -amination	-	LED 18 W	0 %

a) Référence interne : 1,3,5-triméthoxybenzène ou nitrobenzène

Tableau 7 : Réactions de contrôle pour la réaction de γ -amination

II. E. 2. Analyses de Stern-Volmer

Les analyses de Stern-Volmer nous permettent d'identifier quel réactif va réagir préférentiellement avec le photocatalyseur excité. En revanche, ces analyses ne permettent pas de distinguer si les réactifs réagissent avec le photocatalyseur *via* un transfert mono-électronique ou *via* un transfert d'énergie.

Ces analyses consistent à enregistrer les spectres d'émission du photocatalyseur excité lors de l'ajout progressif d'un désactivateur. Pour cela, un fluorimètre est utilisé pour mesurer l'intensité de l'émission du photocatalyseur excité, lorsque la solution est irradiée à une longueur d'onde précise. Souvent la longueur d'onde choisie correspond à l'irradiation utilisée au cours de la réaction photocatalysée. Plusieurs spectres d'émission sont enregistrés, avec des concentrations en désactivateur différentes. La superposition des spectres obtenus montre en général une décroissance de la luminescence du photocatalyseur excité lorsque la concentration en désactivateur augmente (Figure 8).

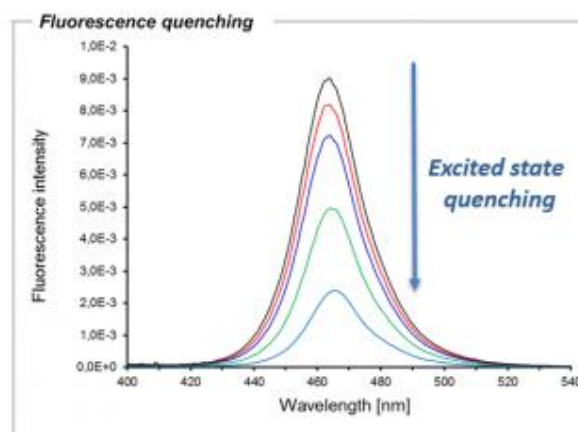


Figure 8 : Exemple de spectres d'émission de luminescence des analyses Stern-Volmer

Pour chaque spectre, l'intensité du maximum d'émission de luminescence est mesurée. Ces données vont servir à faire un graphique, selon l'équation suivante :

$$\frac{I_0}{I} = 1 + k_q \tau_0 \cdot [Q]$$

- I_0 : l'intensité de luminescence sans désactivateur
- I : l'intensité de luminescence en présence de désactivateur
- k_q : la constante de désactivation (ou constante de « quench »)
- τ_0 : la durée de vie de l'état excité du photocatalyseur en l'absence de désactivateur
- $[Q]$: la concentration en désactivateur

Grâce à cette équation, le graphique des intensités de luminescence du photocatalyseur excité en fonction de la concentration en désactivateur peut être tracé (Figure 9). Une droite est ensuite obtenue par régression linéaire, et le coefficient directeur de cette droite correspond au produit de la constante de désactivation k_q du désactivateur étudié par la durée de vie de l'état excité du photocatalyseur τ_0 . Cette dernière est un paramètre connu et référencé, notamment pour les photocatalyseurs usuels. Ainsi, les constantes de désactivation peuvent être facilement calculées pour chaque désactivateur possible de la réaction. Le réactif avec la constante de désactivation k_q la plus élevée est alors le réactif qui va principalement réagir avec le photocatalyseur excité.

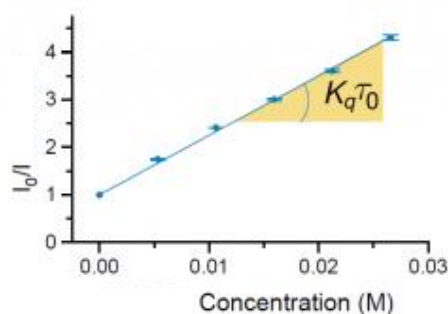


Figure 9 : Exemple de courbe Stern-Volmer

Des analyses de Stern-Volmer ont ainsi été menées pour chaque réaction de γ -fonctionnalisation. La réaction de γ -alcoxylation se faisant dans l'acétonitrile comme solvant, les expériences de Stern-Volmer ont été conduites dans le même solvant. L'extinction de la luminescence du photocatalyseur excité a été évaluée pour l'éther de diénol silylé **21a** et le sel de pyridinium *N*-alcoxy **2** dans l'acétonitrile. Les deux courbes de Stern-Volmer pour ces réactifs sont présentées dans la Figure 10.

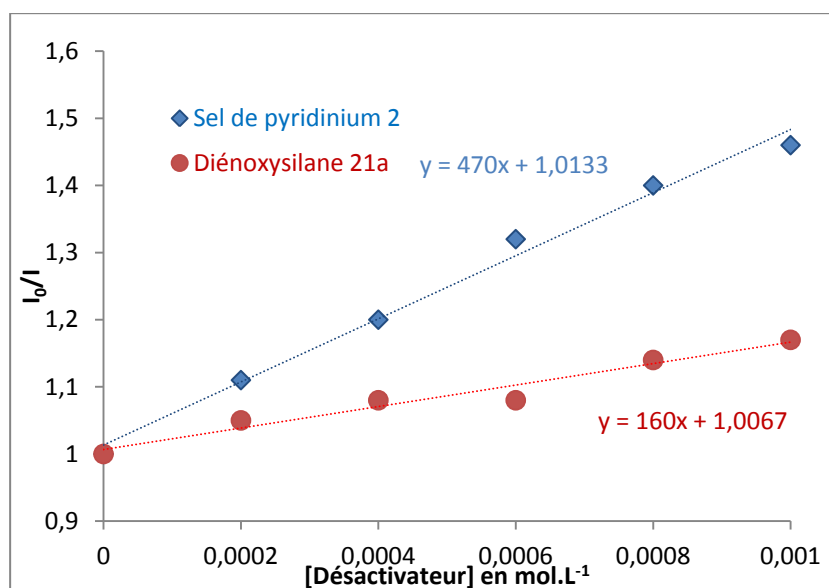


Figure 10 : Courbes de Stern-Volmer pour la γ -alcoxylation

La durée de vie de l'état excité τ_0 de l'Ir(ppy)₃ étant de 1,9 μs ,⁷⁷ nous pouvons calculer les constantes de désactivation k_q pour chaque réactif, grâce aux coefficients directeurs des droites de régression linéaires :

- Pour le sel de pyridinium **2** : $k_q = 2,5 \times 10^8 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$

⁷⁷ L. Flamigni, A. Barbieri, C. Sabatini, B. Ventura, F. Barigelletti, *Top. Curr. Chem.* **2007**, *281*, 143-203

- Pour l'éther de diénol silylé **21a** : $k_q = 8,4 \times 10^7 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$

La constante de désactivation du photocatalyseur excité est plus élevée pour le sel de pyridinium. Ce dernier est donc le réactif qui va réagir préférentiellement avec le photocatalyseur excité.

Les mêmes expériences ont été conduites pour les réactions de γ -amination et de γ -alkylation dans le chloroforme, qui est le solvant pour ces deux réactions. Les courbes de Stern-Volmer pour le sel de pyridinium *N*-amino **27**, le bromomalonate de diéthyle **23** et l'éther de diénol silylé **21a** dans le chloroforme sont représentées dans la Figure 11.

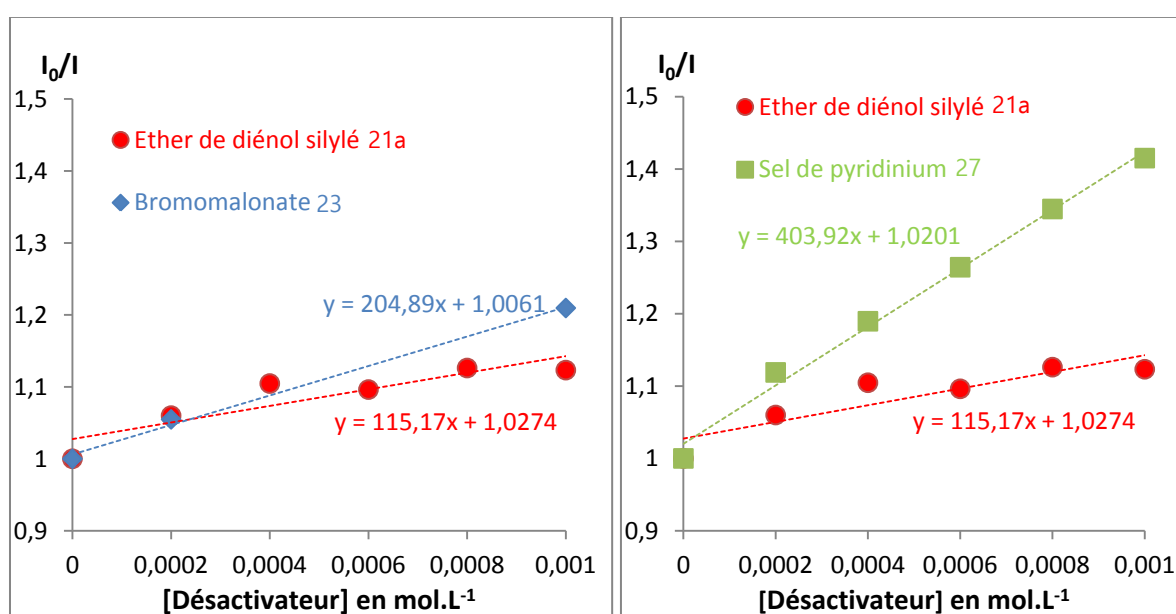


Figure 11 : Courbes de Stern-Volmer pour la γ -alkylation (gauche) et la γ -amination (droite)

Les constantes de désactivation pour ces trois réactifs ont pu être déterminées de la même manière que pour la réaction de γ -alcoxylation :

- Pour l'éther de diénol silylé **21a** : $k_q = 6,1 \times 10^7 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$
- Pour le bromomalonate de diéthyle **23** : $k_q = 1,1 \times 10^8 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$
- Pour le sel de pyridinium **27** : $k_q = 2,1 \times 10^8 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$

Les constantes de désactivation pour le sel de pyridinium et pour le bromomalonate sont toutes deux plus élevées que la constante de désactivation de l'éther de diénol silylé. Ainsi à l'instar de la réaction de γ -alcoxylation, le sel de pyridinium *N*-amino et le bromomalonate sont les réactifs qui vont réagir préférentiellement avec le photocatalyseur excité.

II. E. 3. Rendements quantiques

Après les analyses Stern-Volmer, des expériences ont été menées pour la détermination des rendements quantiques. Le rendement quantique d'une réaction photochimique est une grandeur physique permettant de faire la distinction entre une réaction photocatalysée ou par mécanisme de propagation en chaîne. Cette grandeur représente le taux de conversion du substrat en fonction du nombre de photons absorbés.

$$\Phi = \frac{\text{taux de conversion du substrat}}{\text{flux de photons absorbés}}$$

Lors d'un mécanisme de propagation en chaîne, le rendement quantique calculé est supérieur à 1, signifiant que le nombre de molécules formées est supérieur au nombre de photons absorbés.

Le flux de photons absorbés a été mesuré par actinométrie, dont la procédure détaillée est décrite en partie expérimentale. Sa valeur calculée dans le chloroforme est de $2,66 \cdot 10^{-8} \text{ mol.s}^{-1}$. Le taux de conversion du substrat a quant à lui été mesuré par le suivi réactionnel en fonction du temps grâce à une irradiation *in situ* en RMN. L'irradiation dans la RMN est possible grâce à un insert pour tube RMN, contenant une fibre optique, permettant d'irradier la solution à l'intérieur du tube RMN (Figure 12).



Figure 12 : Insert pour tubes RMN (à gauche), et la fibre optique allant dans la RMN (à droite)

Ce suivi réactionnel par RMN a été effectué pour les réactions de γ -alcoxylation et de γ -alkylation. Un exemple de suivi RMN est représenté sur la Figure 13 pour la γ -alkylation. Dans ce cas, le nitrobenzène a été utilisé comme référence interne, et le doublet à 8,19 ppm a été utilisé comme étalon. La formation de l'énal **24a** a été évaluée grâce au pic de l'aldéhyde à 9,48 ppm, tandis que le singulet à 4,79 a été choisi pour quantifier la disparition du bromomalonate **23**.

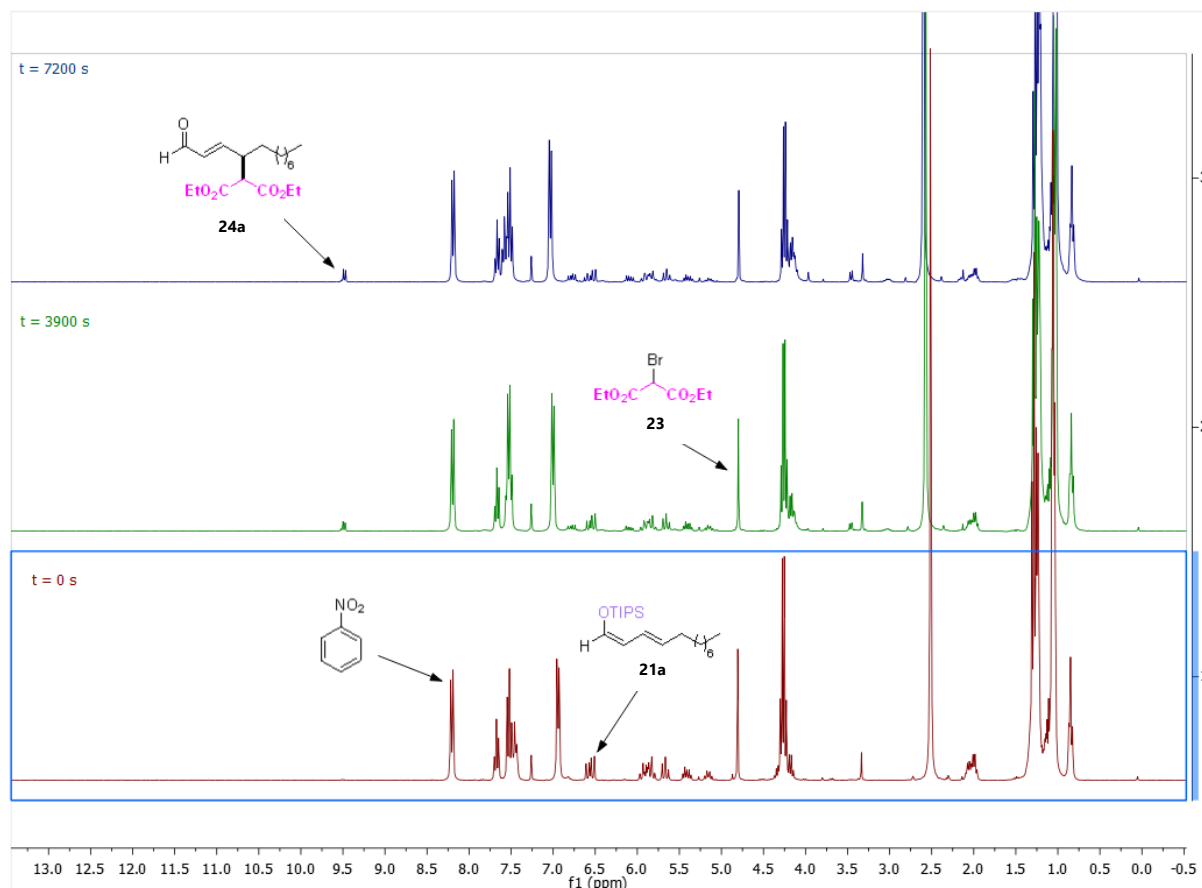


Figure 13 : Exemple de suivi RMN pour la réaction de γ -alkylation

Grâce à ces suivis réactionnels, des graphiques représentant la quantité de matière du produit ou d'un réactif en fonction du temps peuvent être tracés. Ces graphiques peuvent alors montrer la disparition d'un réactif ou l'apparition d'un produit en fonction du temps. Le graphique de la Figure 14 représente l'évolution de la quantité de matière du bromomalonate et du produit de γ -alkylation en fonction du temps.

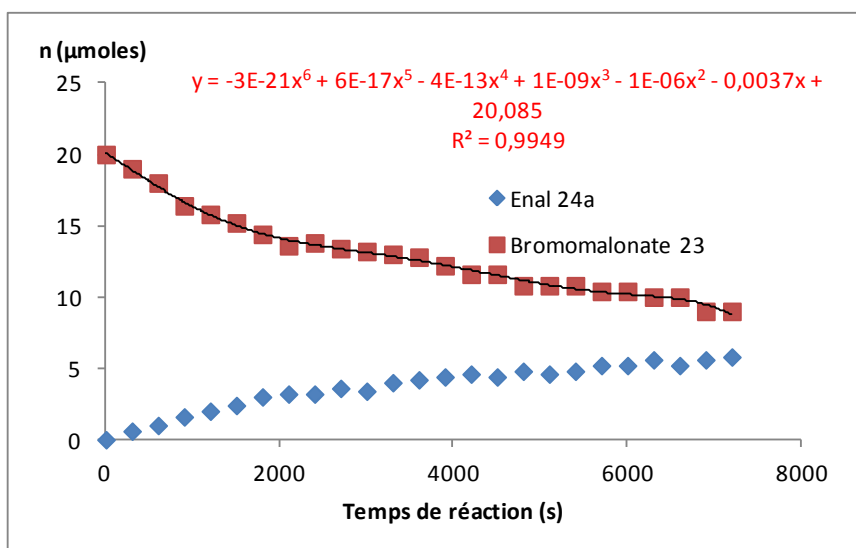


Figure 14 : Evolution des substrats au cours du temps pour la réaction de γ -alkylation

La courbe de disparition du réactif a été choisie pour évaluer le rendement quantique de la réaction. Une courbe de régression polynomiale de degré 6 a été tracée pour cette courbe, et la dérivée du polynôme de la droite de régression a été utilisée pour calculer le taux de conversion du substrat. Plusieurs valeurs du taux de conversion sont disponibles, et la valeur initiale à $t = 0$ s est la valeur qui va nous intéresser, car il s'agit dans notre cas de la valeur maximale. Ainsi, si cette valeur est inférieure à 1, les autres valeurs de rendements quantiques seront également inférieures à 1. Lorsque $t = 0$ s, cette valeur est de $-0,0037 \cdot 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{s}^{-1}$.

Grâce à cette valeur et à la valeur du flux de photons absorbés dans le chloroforme, la valeur initiale du rendement quantique calculé est alors : $\Phi = 0,14$. La pente diminuant au cours du temps, cette valeur initiale du rendement quantique est donc la valeur maximale.

La même étude a été effectuée pour la réaction de γ -alcoxylation. La Figure 15 représente l'évolution de la quantité de matière du produit de γ -alcoxylation formé et du sel de pyridinium *N*-alcoxy.

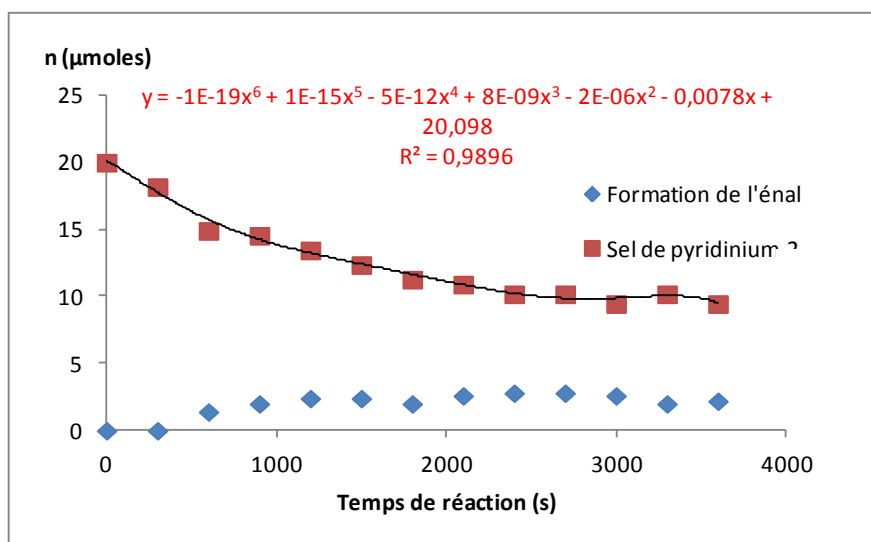


Figure 15 : Evolution des substrats au cours du temps pour la réaction de γ -alcoxylation

De la même manière que pour la réaction de γ -alkylation, une droite de régression linéaire polynomiale de degré 6 a été tracée pour la courbe représentant la disparition du réactif. La dérivée de l'équation de cette courbe a été utilisée pour calculer la conversion du substrat à $t = 0$ s. Cette valeur initiale vaut $-0,0078 \cdot 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{s}^{-1}$.

Le flux de photon absorbé dans l'acétonitrile a également été calculé, et vaut $1,72 \cdot 10^{-8} \text{ mol} \cdot \text{s}^{-1}$ (le détail du calcul est explicité dans la partie expérimentale). La valeur initiale du rendement quantique peut alors être calculée : $\Phi = 0,45$.

Les deux valeurs de rendement quantique mesurées pour les réactions de γ -alkylation et de γ -alcoxylation, respectivement de 0,14 et 0,45, sont toutes deux inférieures à 1. Ce résultat signifie qu'un mécanisme de propagation en chaîne des radicaux est peu probable. Le rendement quantique de la réaction de γ -amination n'a malheureusement pas pu être calculé. En effet, la conversion des réactifs étant très lente, nous n'avons pas été capables de mener à bien ces expériences. Cependant, à l'instar des réactions de γ -alkylation et de γ -alcoxylation, nous pensons qu'un mécanisme de propagation en chaîne du radical n'est pas majoritaire, et un cycle photocatalytique est privilégié.

II. E. 4. Mécanisme proposé

Grâce aux expériences de Stern-Volmer et à l'étude des rendements quantiques des réactions, un mécanisme a été proposé (Schéma 70). La réaction commence par l'excitation du photocatalyseur, pour que celui-ci atteigne son état excité PC^* . Celui-ci va alors réduire la source de radical pour former les radicaux Y^\bullet alcoylés, carbonés ou azotés correspondants. Ces derniers vont ensuite s'additionner sur le diénoxyasilane **21** en position γ pour former le radical allylique intermédiaire **A**. Il est à noter que le produit résultant d'une addition de Y^\bullet en position α n'est pas détecté, et que le radical **A'** ne se formerait pas au cours de cette réaction. Ce radical va ensuite être oxydé par le photocatalyseur oxydé, fermant ainsi le cycle photocatalytique, pour obtenir le carbocation **B** correspondant. Après une étape de désilylation, l'énal γ -fonctionnalisé est finalement obtenu.

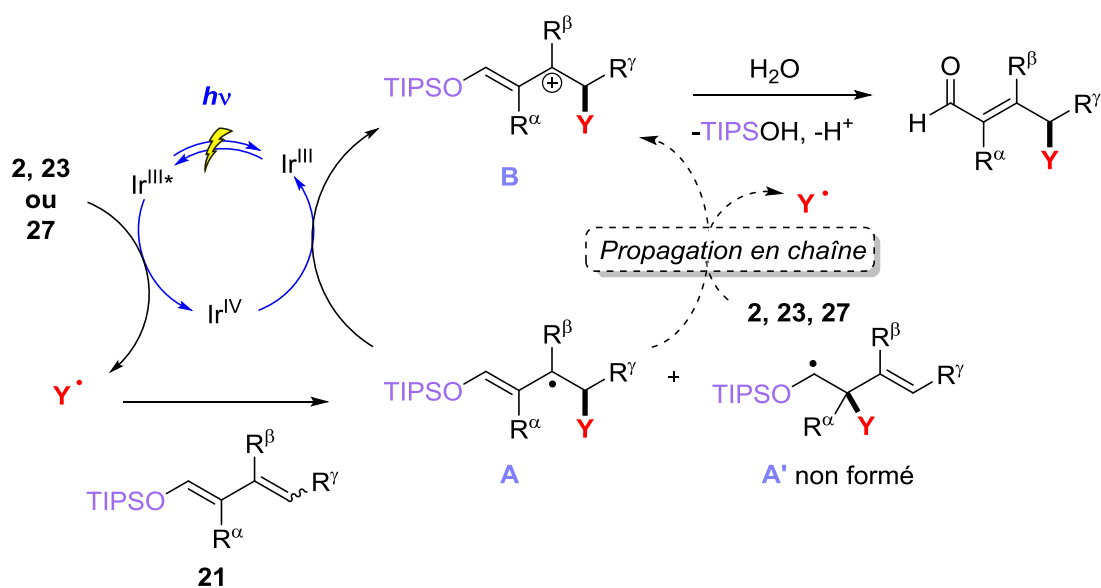


Schéma 70 : Mécanisme pour la réaction de γ -fonctionnalisation des énales

II. F. Conclusion et perspectives

Grâce à la catalyse photorédox, des énales ont pu être fonctionnalisés spécifiquement en position γ , par des groupes alcoyles, alkyles ou encore azotés. Ces travaux ont eu comme point de départ l' α -alcoylation de dérivés carbonyles, dont un seul exemple a pu être effectué sur un aldéhyde. Lorsque cette réaction a été

appliquée à des énones, seul le produit de γ -fonctionnalisation a été obtenu, sans trace de produit α -fonctionnalisé. La réaction d'alcoxylation a, par la suite, été appliquée aux aldéhydes α,β -insaturés, et a permis la γ -fonctionnalisation régiosélective des énales. Cette même méthodologie a également pu être adaptée avec succès pour des réactions de γ -alkylation et de γ -amination des énales, toujours avec une parfaite régiosélectivité.

Des études mécanistiques ont montré que la lumière et le photocatalyseur sont tous deux essentiels pour le bon déroulement de ces trois réactions, et que les sources de radicaux alcoxyles, alkyles ou azotés sont les espèces qui vont réagir avec le photocatalyseur excité. De plus, le calcul des rendements quantiques a montré qu'un mécanisme de propagation en chaîne des radicaux n'était pas favorisé.

Simultanément à nos recherches sur ces réactions de γ -fonctionnalisation des énales, des travaux intéressants ont été publiés. En effet, en 2022, l'équipe de Gryko a exposé des travaux sur la γ -amination de dérivés carbonylés, en employant une stratégie similaire à la nôtre (Schéma 71).⁷⁸ Ces travaux, publiés seulement un mois avant la publication de nos travaux sur la γ -fonctionnalisation des énales, se sont majoritairement concentrés sur la γ -fonctionnalisation d'énones, et ont également réalisé quelques exemples sur des éthers d'énales dérivés d'aldéhydes. Cependant, des rendements moindres ont été obtenus dans le cas des énales comparé aux énones.

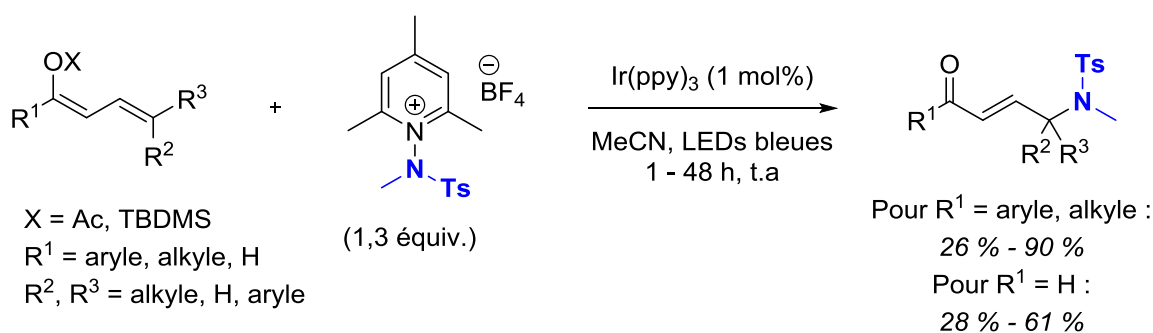


Schéma 71 : γ -Amination de dérivés carbonylés par Gryko⁷⁸

La même année, des membres de mon équipe ont divulgué des travaux sur la γ -fonctionnalisation de carbonyles α,β -insaturés, comme des énales, des énones et des amides α,β -insaturés, par des groupes fluorés tels que les groupes CF_3 , CF_2H et C_4F_9 , grâce à des sulfoximines (Schéma 72).⁷⁹ Ces travaux effectués par mon groupe et

⁷⁸ K. F. Szabó, K. Golszewska, J. Szurmak, K. Rybicka-Jasińska, D. Gryko, *Org. Lett.* **2022**, *24*, 8120–8124.

⁷⁹ M. Briand, L. D. Thai, F. Bourdreux, N. Vanthuyne, X. Moreau, E. Magnier, E. Anselmi, G. Dagousset, *Org. Lett.* **2022**, *24*, 9375–9380.

celui de Gryko montrent que cette méthodologie peut aussi bien être appliquée à des carbonyles α,β -substitués différents des énals.

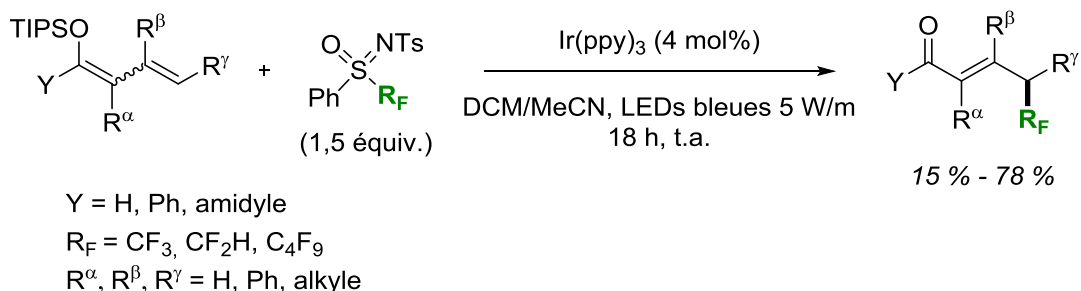


Schéma 72 : Réaction de γ -fonctionnalisation de carbonyles α,β -insaturés par des groupes fluorés⁷⁹

Dans ces travaux, un exemple de réaction stéréosélective sur un énal α -substitué a été réalisé à l'aide d'une catalyse diénamine, avec le radical $\cdot C_4F_9$, et un excès énantiomérique de 86 % a été obtenu. Peu après, le groupe de Melchiorre a également publié des recherches sur l'introduction asymétrique du groupe C_4F_9 sur des énals α -substitués *via* une réaction photochimique.⁸⁰

De plus, Melchiorre et son groupe ont également publié en 2022 des travaux portant sur une réaction de γ -alkylation énantiosélective sur des énals α -substitués en combinant une catalyse photorédox, grâce à un catalyseur DTC (dithiocarbonyle), avec une catalyse diénamine (Schéma 73).⁸¹

⁸⁰ M. Balletti, T. Wachsmuth, A. Di Sabato, W. C. Hartley, P. Melchiorre, *Chem. Sci.* **2023**, *14*, 4923–4927.

⁸¹ M. Balletti, E. Marcantonio, P. Melchiorre, *Chem. Commun.* **2022**, *58*, 6072–6075.

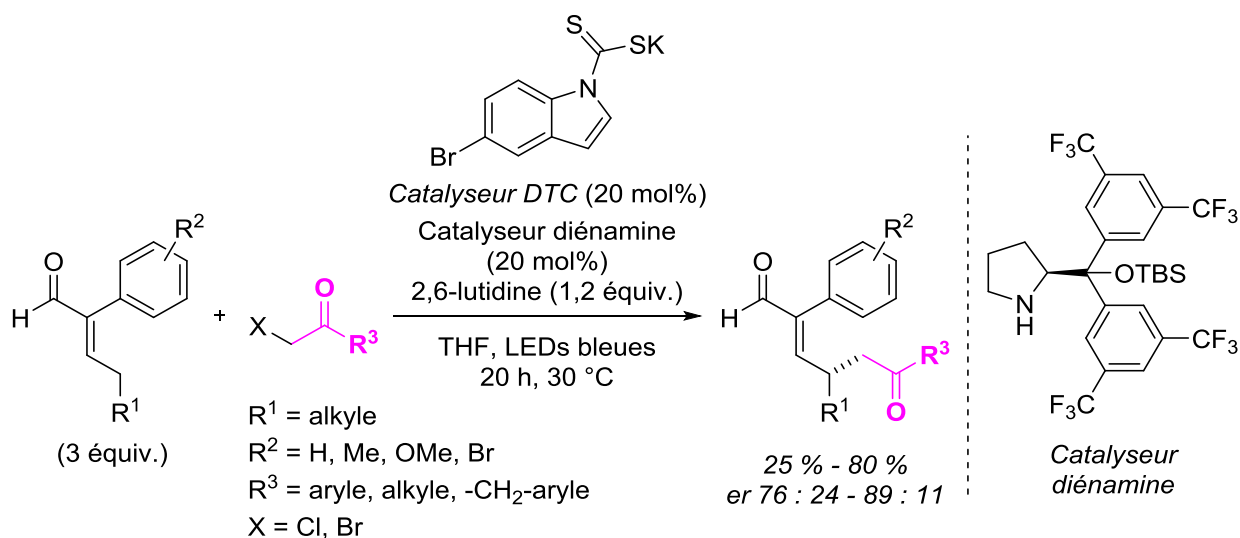


Schéma 73 : γ -Alkylation avec un catalyseur DTC⁸¹

Une perspective pour les réactions de γ -fonctionnalisation décrites dans ce chapitre serait alors de développer une réaction qui serait également énantiosélective. En effet, quelques exemples de γ -fonctionnalisation des énales ont déjà été effectués, notamment par le groupe de Melchiorre, mais la limitation principale à ces travaux est la nécessité d'avoir un groupe aromatique en α de l'énal.

En outre, l'introduction d'autres types de radicaux sur les énales va être explicitée dans les prochains chapitres.

III. Introduction de groupes halogénés en position γ des énals par catalyse photorédox

Après l'introduction de groupes alkylés, alcoxylés et aminés, notre intérêt s'est porté sur l'introduction de groupes halogénés. L'introduction de groupes fluorés ayant été effectuée en parallèle par une autre étudiante dans notre groupe, nous nous sommes concentrés sur l'introduction des groupes CBr_3 et CCl_3 .

III. A. Etat de l'art

III. A. 1. Intérêt biologique

Les composés di-halométhylidènes ($=\text{CX}_2$, X = Br, Cl) ou tri-halométhyles (CX_3 , X = X, Br, Cl) ont un certain intérêt en chimie organique, et sont également présents dans quelques molécules d'intérêt biologique et de molécules naturelles.⁸² Par exemple la Sigillin A (Figure 16) est une molécule synthétisée par une espèce de collembole pour repousser les prédateurs, et contient à la fois un motif *gem*-dichloroalcène et un motif trichlorométhyle.⁸³ D'autres molécules naturelles à base de trichloroleucine,⁸⁴ se retrouvent dans les espèces d'éponges marines *Dysidea herbacea* et *Dysidea chlorea*,⁸⁵ comme l'acide herbacique⁸⁶ ou le Sintokamide B⁸⁷ et seraient des produits résultant de réactions de chloration de la leucine. L'insecticide Deltaméthrine, une molécule synthétique de la famille des pyréthrines, possède le motif *gem*-di-bromooléfine, qui est peu présent dans les molécules naturelles.⁸⁸ Un exemple de molécule naturelle comportant ce motif est l'acide Motualevique A, issu de l'éponge marine *Siliquariaspongia*.⁸⁹ Enfin, un exemple de molécule possédant le

⁸² F. H. Vaillancourt, E. Yeh, D. A. Vosburg, S. Garneau-Tsodikova, C. T. Walsh, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3364–3378.

⁸³ W. Schmidt, T. M. Schulze, G. Brasse, E. Nagrodzka, M. Maczka, J. Zettel, P. G. Jones, J. Grunenberger, M. Hilker, U. Trauer-Kizilelma, U. Braun, S. Schulz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 7698–7702.

⁸⁴ S. E. Brantley, T. F. Molinski, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 2165–2167.

⁸⁵ X. Fu, M. L. G. Ferreira, F. J. Schmitz, M. Kelly-Borges, *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 1226–1231.

⁸⁶ J. B. MacMillan, T. F. Molinski, *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 155–157.

⁸⁷ M. D. Sadar, D. E. Williams, N. R. Mawji, B. O. Patrick, T. Wikanta, E. Chasanah, H. E. Irianto, R. V. Soest, R. J. Andersen, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4947–4950.

⁸⁸ M. Elliott, A. W. Farnham, N. F. Janes, P. H. Needham, D. A. Pulman, *Nature* **1974**, *248*, 710–711.

⁸⁹ J. L. Keffer, A. Plaza, C. A. Bewley, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1087–1090.

motif CBr_3 est le TaBro, une molécule non-naturelle ayant des propriétés neurotoxiques.⁹⁰ Ces différents motifs halogénés sont importants car ils sont à la fois présents dans la nature, et certains de ces composés poly-halogénés possèdent des propriétés intéressantes, notamment comme insecticides.

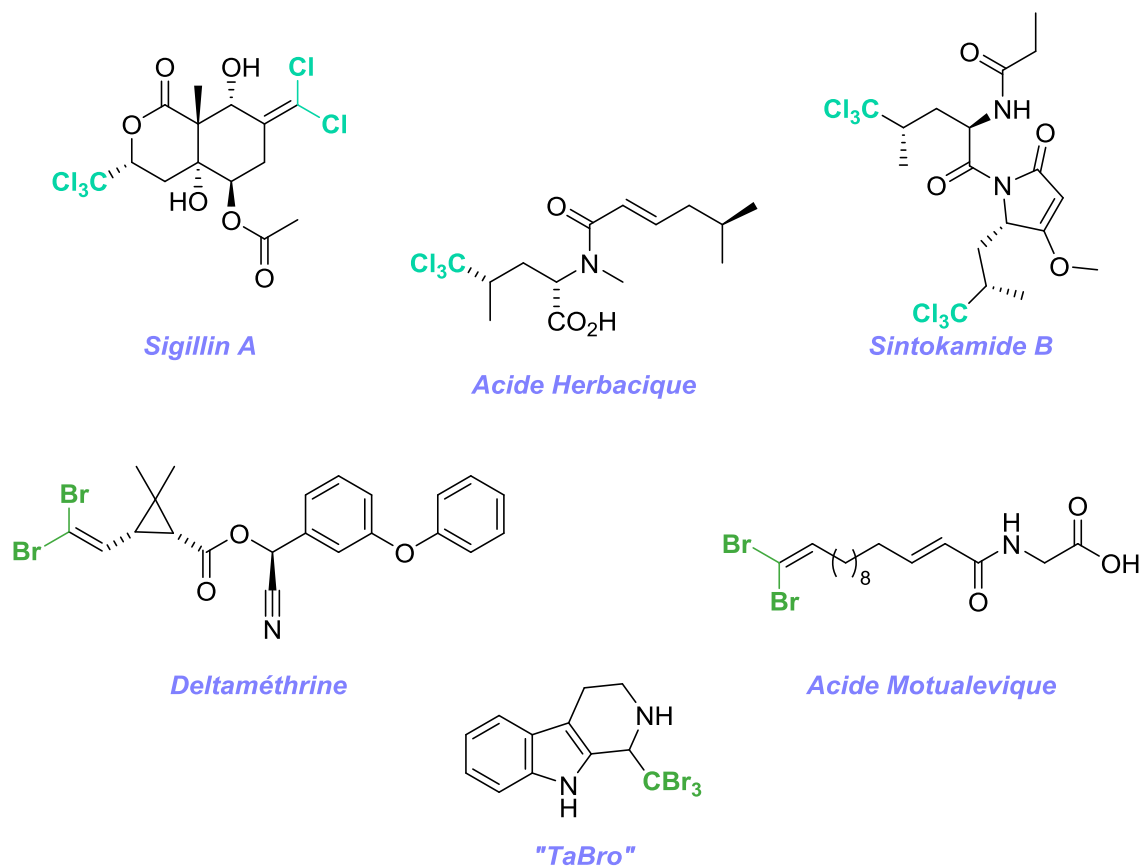


Figure 16 : Molécules naturelles contenant des groupes tri-halométhylés ou di-halométhylidènes

III. A. 2. Intérêt comme intermédiaires de synthèse

La préparation de composés porteurs du motif *gem*-di-halooléfine est connue depuis 1962, lorsque le groupe de Ramirez a publié une réaction de type Wittig pour

⁹⁰ G. Bringmann, D. Feineis, R. Brückner, M. Blank, K. Peters, E.-M. Peters, H. Reichmann, B. Janetzky, C. Grote, H.-W. Clement, W. Wesemann, *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *8*, 1467–1478.

la synthèse d'un 1,1-dibromoalcène à partir du benzaldéhyde (Schéma 74).⁹¹ Depuis, cette méthode a été appliquée à d'autres dérivés carbonyles, comme des cétones⁹².

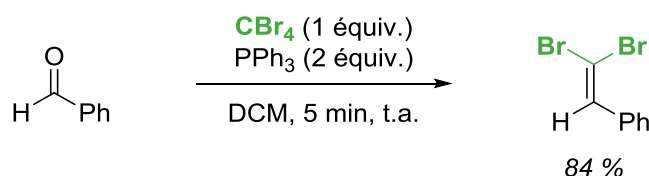


Schéma 74 : Synthèse d'un 1,1-dibromoalcène⁹¹

Cette réaction a également été appliquée pour la synthèse de dichloroalcènes en utilisant du tétrachlorométhane, comme le montrent les travaux décrits par Rabinowitz et Marcus, également publiés en 1962 (Schéma 75).⁹³

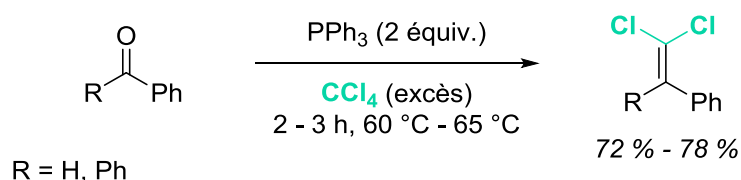


Schéma 75 : Synthèse de dichloroalcènes⁹³

En chimie organique, le motif *gem*-di-halooléfine est notamment utilisé comme intermédiaire pour effectuer diverses transformations. Par exemple, la réaction de Corey-Fuchs s'inspire des travaux de Ramirez pour former un intermédiaire dibromométhylidène à partir de l'aldéhyde correspondant. Cet intermédiaire est ensuite transformé en alcyne à l'aide de *n*-BuLi (Schéma 76).⁹⁴

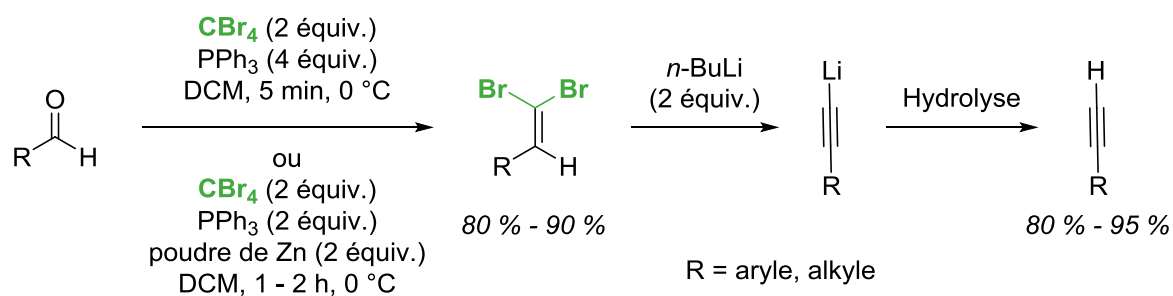


Schéma 76 : Réaction de Corey-Fuchs⁹⁴

⁹¹ N. B. Desai, N. McKelvie, F. Ramirez, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 1745–1747.

⁹² P. Savignac, P. Coutrot, *Synthesis* **1976**, *1976*, 197–199.

⁹³ R. Rabinowitz, R. Marcus, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 1312–1313.

⁹⁴ E. J. Corey, P. L. Fuchs, *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 3769–3772.

Un autre exemple de l'utilisation du motif *gem*-di-halooléfine en chimie organique concerne la synthèse de cycles hétéroaromatiques, notamment grâce à des réactions de couplage pallado-catalysées, comme l'ont montré de nombreux travaux (Schéma 77). Par exemple, les travaux **A**, **B** et **C** décrivent la synthèse d'indoles *via* une catalyse au palladium ou au cuivre, à partir d'anilines *ortho-gem*-dihalovinylées.^{95, 96, 97} Des méthodologies similaires ont été appliquées pour la formation de benzofuranes ou de benzothiophènes, comme le montrent les exemples **E** et **F**.^{98, 99} Cette stratégie a également permis l'obtention de dérivés pyrimidines (exemple **D**) grâce à réaction monotope faisant intervenir une catalyse au cuivre, suivi d'une étape pallado-catalysée.¹⁰⁰

⁹⁵ J. Yuen, Y.-Q. Fang, M. Lautens, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3549–3552.

⁹⁶ J. Song, X. Chi, L. Meng, P. Zhao, F. Sun, D. Zhang, L. Jiao, Q. Liu, Y. Dong, H. Liu, *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 3599–3604.

⁹⁷ S. E. Kiruthika, P. T. Perumal, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 484–487.

⁹⁸ C. S. Bryan, J. A. Braunger, M. Lautens, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7064–7068.

⁹⁹ S. G. Newman, V. Aureggi, C. S. Bryan, M. Lautens, *Chem. Commun.* **2009**, 5236–5238.

¹⁰⁰ Z.-J. Wang, J.-G. Yang, F. Yang, W. Bao, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3034–3037.

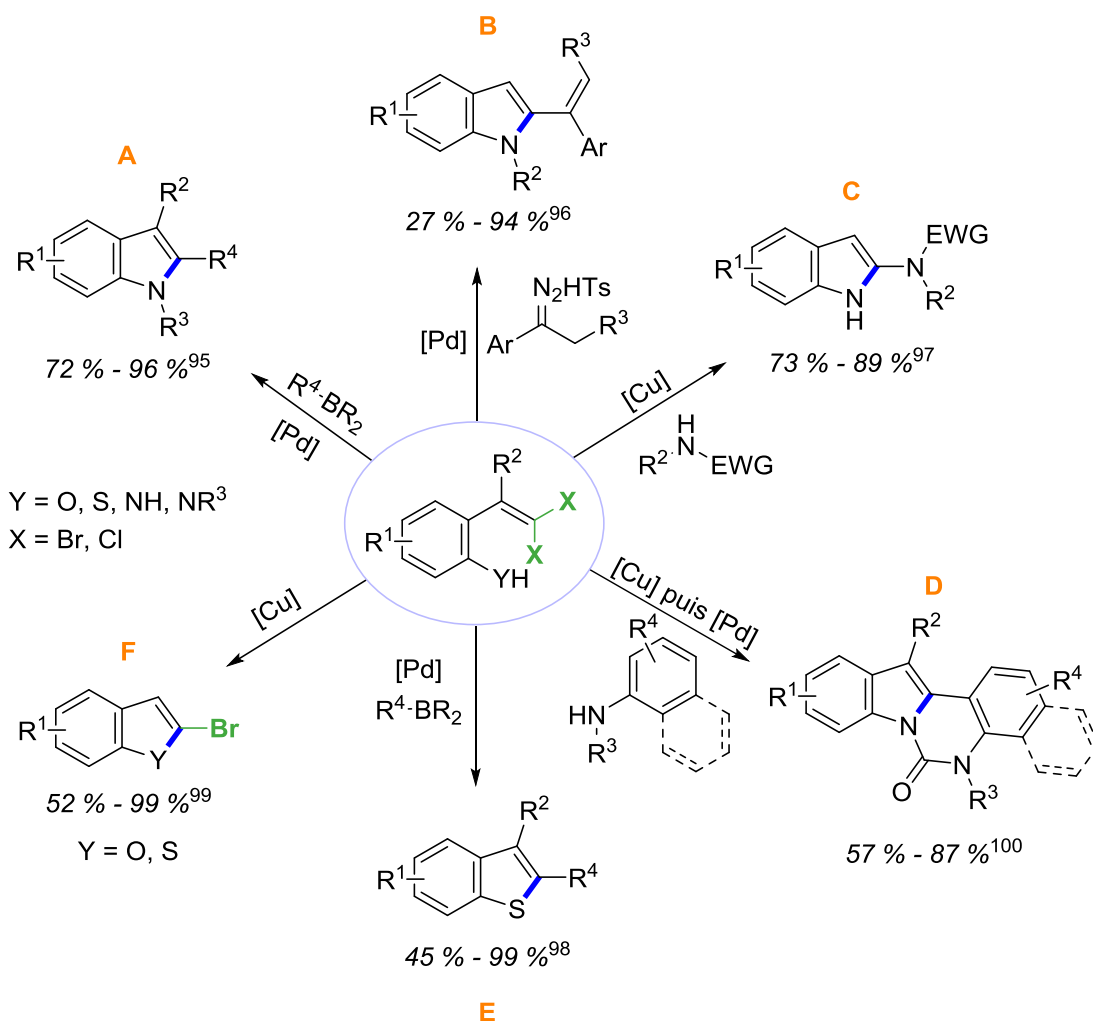


Schéma 77 : Réactions de couplage pallado-catalysées avec des *gem*-dihalooléfines⁹⁵⁻¹⁰⁰

Ainsi, en plus de leur intérêt biologique, les composés *gem*-dihalooléfines peuvent s'avérer utiles comme intermédiaires de synthèse en chimie organique. Nous allons donc maintenant nous intéresser à la synthèse de ces composés, ainsi que de substrats comportant les motifs CCl₃ ou CBr₃.

III. A. 3. Synthèse de composés -CX₃ et =CX₂ en chimie radicalaire

Les radicaux tribromométhyle et trichlorométhyle sont facilement accessibles, et de nombreux travaux ont exploité ces radicaux pour effectuer diverses transformations chimiques.

Une autre synthèse concernant l'addition de molécules polyhalogénés sur des alcènes est l'addition de Kharasch. Les différents travaux publiés par Kharasch à partir de 1945 sont les premiers à décrire des réactions de type ATRA (Atom Transfer Radical Addition) avec l'addition de molécules comme CBr_4 , CCl_4 ou encore CHBr_3 ou CHCl_3 sur des alcènes (Schéma 78).¹⁰¹ Les réactions d'ATRA sont une autre classe de transformation radicalaire permettant l'insertion de deux groupes en une seule étape. En l'occurrence, les deux groupes ajoutés ici sont des groupes halogénés de type CX_3 ($\text{X} = \text{Br}, \text{Cl}$) et X ($\text{X} = \text{Br}, \text{Cl}$) avec une sélectivité anti-Markovnikov. Les conditions réactionnelles initiales décrites par Kharasch en 1945 utilisent un excès de CCl_4 , et la présence de 2 mol% d'un initiateur de radical, comme du peroxyde de diacétyle ou de dibenzoyle. Après chauffage, les produits d'ATRA sur les alcènes sont obtenus, avec des rendements supérieurs à 60 %.

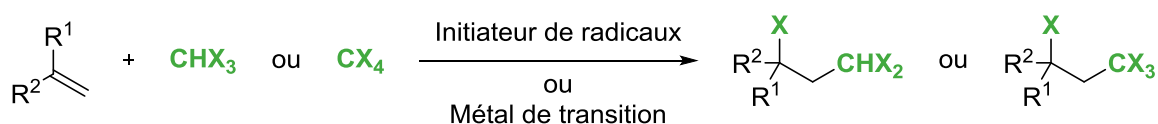


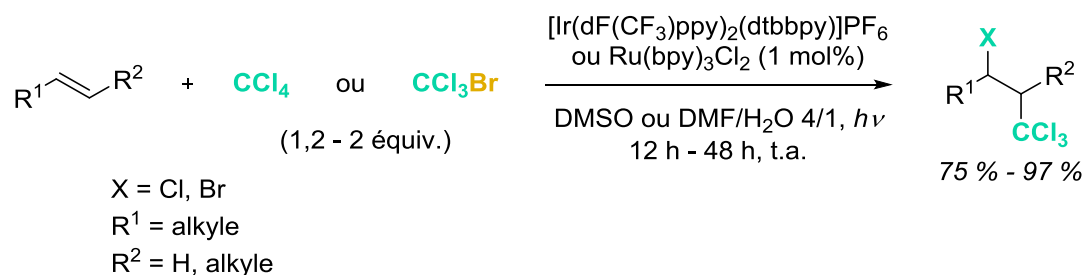
Schéma 78 : Réaction d'ATRA de Kharasch¹⁰¹

Depuis, cette réaction a été optimisée, avec notamment l'utilisation de métaux de transition comme catalyseurs. Cette amélioration permet de réduire la température et le temps de réaction, et offre des alternatives aux initiateurs de radical souvent toxiques. Un exemple d'amélioration a été décrit par le groupe de Stephenson en 2011 et en 2012, avec l'utilisation de la catalyse photorédox pour générer le radical $\cdot\text{CCl}_3$ à partir de CCl_4 ou de CCl_3Br (Schéma 79).¹⁰²⁻¹⁰³ Pour ces transformations, les alcènes sont mis en présence d'un excès d'haloalcane, avec un photocatalyseur à base d'iridium ou de ruthénium. Les réactions sont agitées à température ambiante sous irradiation, et grâce à ces conditions, les produits d'ATRA sont obtenus dans de bons rendements.

¹⁰¹ a) M. S. Kharasch, E. V. Jensen, W. H. Urry, *Science* **1945**, *102*, 128–128 ; b) M. S. Kharasch, E. V. Jensen, W. H. Urry, *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 1100–1105 ; c) M. S. Kharasch, B. M. Kuderna, W. Urry, *J. Org. Chem.* **1948**, *13*, 895–902.

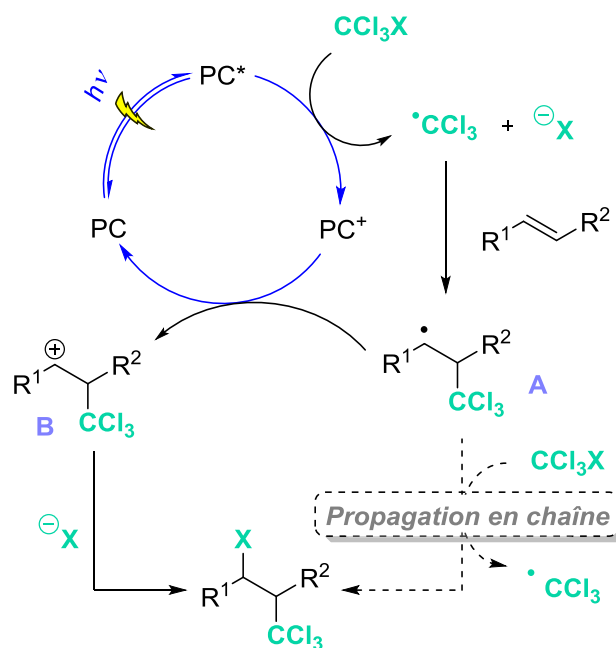
¹⁰² J. D. Nguyen, J. W. Tucker, M. D. Konieczynska, C. R. J. Stephenson, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 4160–4163.

¹⁰³ C.-J. Wallentin, J. D. Nguyen, P. Finkbeiner, C. R. J. Stephenson, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 8875–8884.



Sch\u00e9ma 79 : R\u00e9actions d'ATRA d\u00e9crites par le groupe de Stephenson¹⁰²⁻¹⁰³

Le m\u00e9canisme propos\u00e9 pour cette r\u00e9action d'ATRA est un cycle photocatalytique avec extinction r\u00e9ductrice, et commence par l'excitation du photocatalyseur par la lumi\u00e8re (Sch\u00e9ma 80). Ce dernier r\u00e9agit avec l'haloalcane pour g\u00e9n\u00e9rer le radical $\cdot\text{CCl}_3$ ainsi que l'anion $\ominus\text{X}$. Ce radical s'additionne ensuite sur l'alc\u00e8ne, en g\u00e9n\u00e9rant l'interm\u00e9diaire **A**. Celui-ci est oxyd\u00e9 en carbocation **B** correspondant *via* un transfert mono-\u00e9lectronique avec le photocatalyseur oxyd\u00e9. Le produit d'ATRA est finalement obtenu apr\u00e8s l'addition nucl\u00e9ophile de l'anion $\ominus\text{X}$ sur le carbocation **B**. Un autre m\u00e9canisme possible est *via* une propagation en cha\u00eene entre l'interm\u00e9diaire **A** et l'haloalcane, permettant de r\u00e9g\u00e9n\u00e9rer le radical $\cdot\text{CCl}_3$.



Sch\u00e9ma 80 : M\u00e9canisme de la r\u00e9action d'ATRA d\u00e9crite par Stephensen et son \u00e9quipe¹⁰²⁻¹⁰³

Un autre exemple de r\u00e9action photocatalys\u00e9e d'ATRA sur des alc\u00e8nes a \u00e9t\u00e9 d\u00e9crit en 2020 par Itoh et son \u00e9quipe. Ici, les auteurs ont introduit \u00e0 la fois un groupe

CBr_3 et un brome sur l'alcène.¹⁰⁴ Le tétrabromométhane CBr_4 est utilisé dans ce cas comme source de radical $\cdot\text{CBr}_3$, ainsi que comme source de brome. En présence d'un styrène ou d'un alcène aliphatique, et d'un catalyseur organique contenant un noyau pyridine, les produits d'ATRA ont été obtenus après irradiation avec des rendements corrects (Schéma 81).

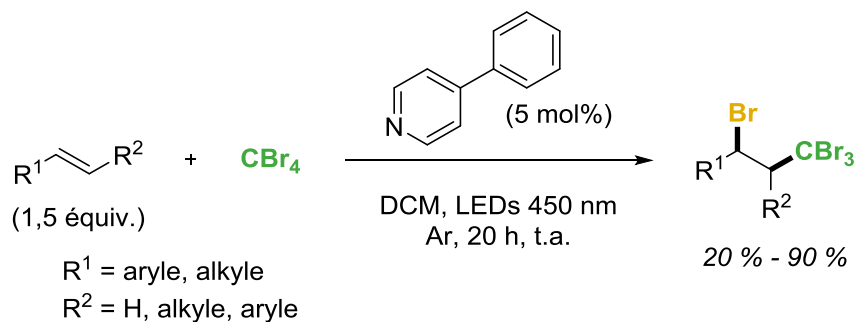


Schéma 81 : Réaction d'ATRA décrite par l'équipe d'Itoh¹⁰⁴

Cette réaction fait intervenir un mécanisme particulier, au cours duquel un complexe de transfert de charge **B** se forme entre le tétrabromométhane et la 4-phénylpyridine **A** (Schéma 82). Une photo-excitation à 450 nm de ce complexe (**C**) provoque l'homolyse d'une liaison C-Br, et les deux radicaux **D** et $\cdot\text{CBr}_3$ sont ainsi générés. Ce dernier radical réagit avec l'alcène pour générer l'intermédiaire **E**. Le produit d'ATRA est finalement obtenu après réaction soit avec le radical **D**, pour régénérer ainsi la 4-phénylpyridine **A**, soit avec le CBr_4 *via* un mécanisme de propagation en chaîne.

¹⁰⁴ K. Matsuo, E. Yamaguchi, A. Itoh, *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 10574–10583.

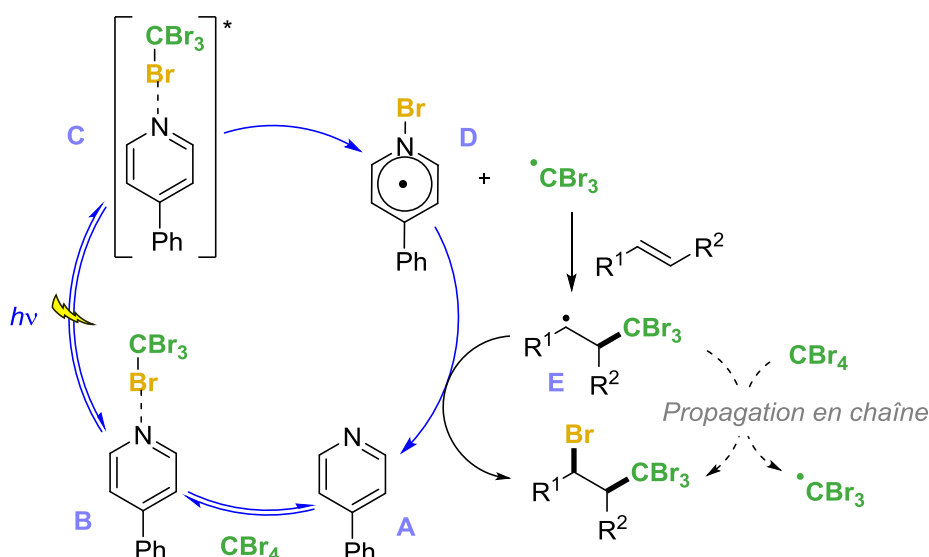


Schéma 82 : Mécanisme de la réaction d'ATRA décrite par Itoh et son groupe¹⁰⁴

Une autre étude, menée en 2002 par Mitani et son équipe, a exploré l'introduction de groupes polyhalogénés sur des éthers d'énols silylés dérivés de cétones et d'aldéhydes.¹⁰⁵ Dans leurs travaux, les auteurs ont décrit une réaction de fonctionnalisation des éthers d'énols silylés dérivés d'aldéhydes par du CCl_4 et du CBr_4 pour obtenir les produits α -trihalométhylés correspondants. Dans le cas de l'introduction du groupe CCl_3 , différents aldéhydes ont pu être fonctionnalisés en position α grâce à des conditions réactionnelles relativement simples. Le tétrachlorométhane CCl_4 est utilisé comme solvant, en présence des éthers d'énol silylés. Les produits d' α -trichlorométhylation sont obtenus après agitation pendant une heure à température ambiante sous irradiation lumineuse grâce à une lampe au mercure haute pression (Schéma 83).

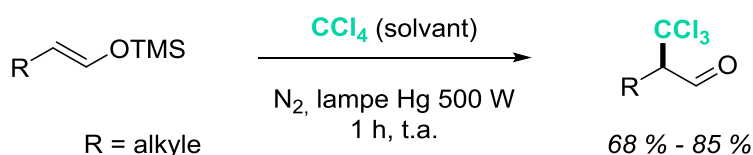


Schéma 83 : α -Trichlorométhylation sur des éthers d'énol silylés dérivés d'aldéhydes¹⁰⁵

Au cours de cette même étude, les auteurs se sont également intéressés à la fonctionnalisation en position α d'esters, à partir des acétals de cétones silylés correspondants, par un groupe trichlorométhyle. Concernant le mécanisme pour cette réaction, les auteurs ont ici envisagé un transfert mono-électronique entre CCl_4

¹⁰⁵ M. Mitani, H. Sakata, H. Tabei, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2002**, 75, 1807–1814.

et les acétals de cétones silylés (Schéma 84). Ce transfert monoélectronique entraînerait la formation de deux radicaux : $\cdot\text{CCl}_3$ et le radical **A**, qui se recombineraient pour former l'ester α -trichlorométhylé désiré.

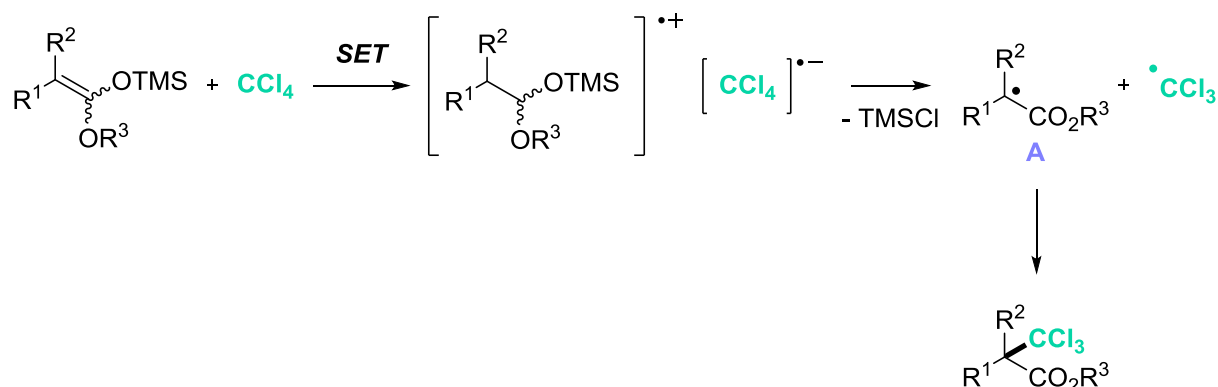


Schéma 84 : Mécanisme proposé de la réaction de trichlorométhylation des esters¹⁰⁵

Pour les réactions d'introduction du groupe CBr_3 , CBr_4 est mis en excès par rapport à l'éther d'énol silylé. Le solvant utilisé dans ce cas est l'hexane, et le milieu réactionnel est agité pendant une heure à température ambiante avec la même irradiation grâce à la lampe au mercure (Schéma 85). Cependant, les produits d' α -tribromométhylation n'ont pas pu être isolés, mais les composés de dibromométhylidénation ont été obtenus à la place.

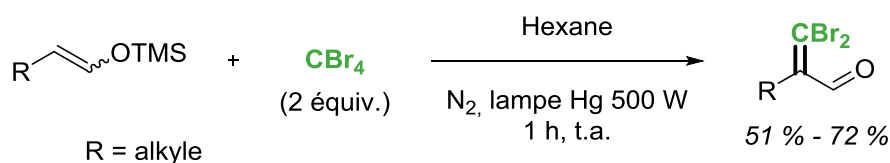


Schéma 85 : Dibromométhylidénation sur des aldéhydes¹⁰⁵

Concernant le mécanisme de la réaction, les auteurs ont suggéré un processus radicalaire, commençant par la rupture homolytique d'une liaison C-Cl ou C-Br du CCl_4 ou du CBr_4 respectivement, pour générer les radicaux $\cdot\text{CX}_3$ et $\text{X}\cdot$ correspondants (Schéma 86). Le radical $\cdot\text{CX}_3$ s'additionne ensuite sur l'alcène de l'éther d'énol silylé pour former l'intermédiaire **A**. Le produit désiré de trihalométhylation est obtenu après une étape de désilylation. Dans le cas d'une réaction avec CBr_4 , le composé de dibromométhylidénation se forme à la suite d'une étape de déhydrobromation.

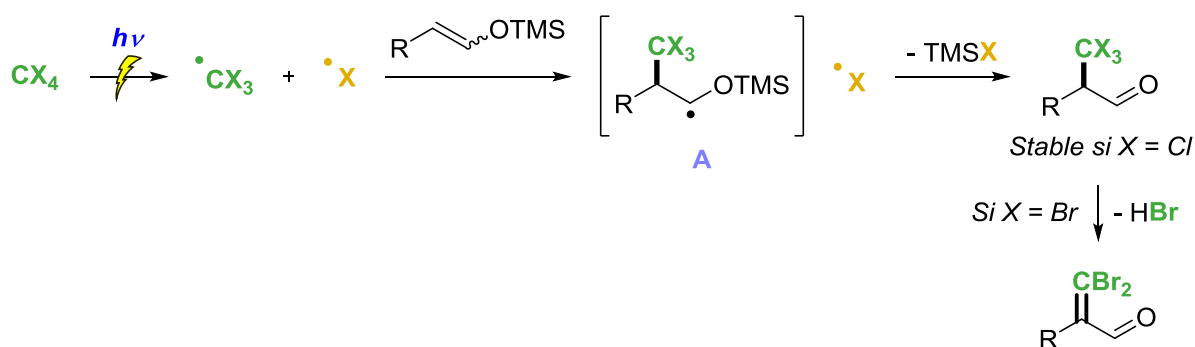


Schéma 86 : Mécanisme de la réaction de trichlorométhylation ou de dibromométhylidénation des aldéhydes¹⁰⁵

En 2021, Jiang et son équipe ont également utilisé la propriété du CBr_4 et du CCl_3Br à former les radicaux $\cdot\text{CBr}_3$ et $\cdot\text{CCl}_3$ ainsi que l'ion Br^- , pour réaliser une réaction de di-fonctionnalisation d'alcènes.¹⁰⁶ Dans ces travaux, les auteurs ont décrit une réaction photocatalysée en cascade à partir de 1,7-diynes **I** pour la formation de cétones et d'aldéhydes β -*gem*-dihaloalcoyles (Schéma 87). Pour cette transformation, le substrat 1,7-diyne **I** réagit avec CBr_4 ou CCl_3Br , introduits en excès, en milieu basique avec NaOAc , et avec le *fac*- $\text{Ir}(\text{ppy})_3$ comme photocatalyseur dans l'éthanol. Les produits d'annélation sont obtenus avec de bons rendements, allant de 38 % à 93 %, après agitation sous lumière bleue pendant quatre heures. Les auteurs ont pu contrôler la régiosélectivité du groupe *gem*-dihalométhylidène sur le cycle formé en fonction de la substitution des fonctions alcynes du substrat. Lorsque $\text{R}^1 = \text{H}$, le composé **II** est obtenu, tandis que si $\text{R}^2 = \text{H}$, le produit **III** est formé. Enfin, si $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$, seul le produit **II** est obtenu.

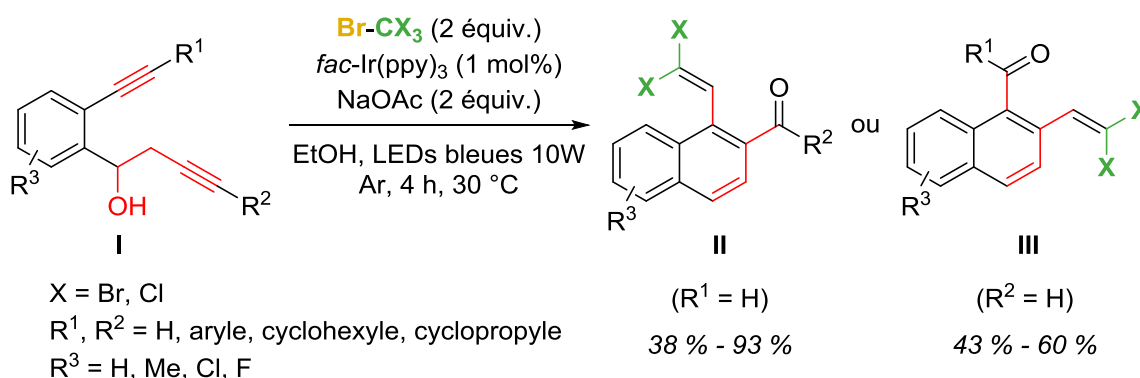


Schéma 87 : Réaction cascade pour la formation de *gem*-dihaloalcoyles¹⁰⁶

Le mécanisme proposé par les auteurs (Schéma 88) commence par l'excitation du photocatalyseur par la lumière bleue, puis le radical $\cdot\text{CX}_3$ est formé, en plus de

¹⁰⁶ D. Wu, W.-J. Hao, Q. Rao, Y. Lu, S.-J. Tu, B. Jiang, *Chem. Commun.* **2021**, 57, 1911–1914.

l'ion Br^- , par transfert mono-électronique entre l'iridium excité et le CCl_3Br ou le CBr_4 . Le radical $\cdot\text{CX}_3$ s'additionne sur l'un des alcynes terminaux pour générer l'intermédiaire **A**, qui fournit alors le radical **B** après une cyclisation de type 6-*exo*-dig. Un mécanisme radicalaire en chaîne (ATRA) n'est ici pas envisagé par les auteurs. Le mécanisme proposé fait ensuite intervenir un couplage radicalaire entre le radical **B** et le radical $\cdot\text{Br}$, formé après oxydation de l'ion Br^- par l' Ir^{IV} , pour générer l'intermédiaire **C**. Ce dernier réagit ensuite avec un ion hydroxyde, généré à partir d'eau en présence de la base, et subit une réaction de substitution nucléophile 1,5, pour obtenir l'intermédiaire **D**. Une libération de HX permet d'obtenir l'intermédiaire **E**, puis le produit est finalement obtenu après une étape de déshydratation.

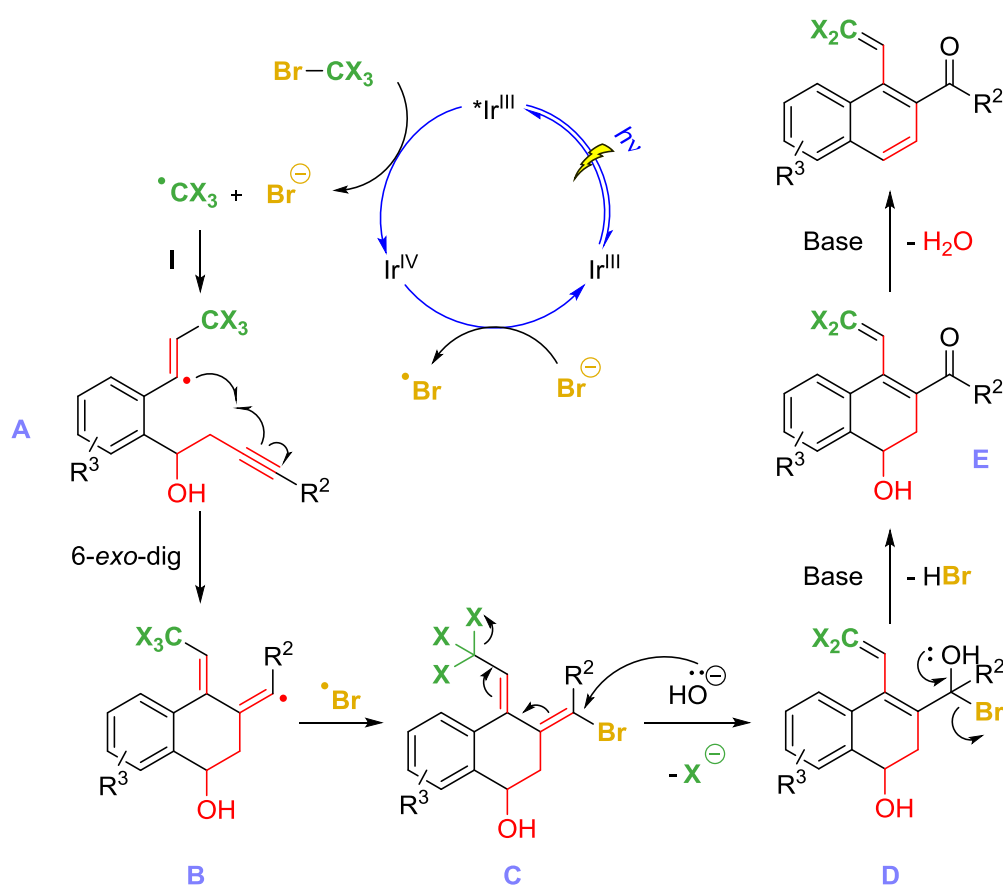


Schéma 88 : Mécanisme de la réaction décrite par Jiang et son groupe¹⁰⁶

Les méthodologies concernant la trihalométhylation énantiosélective sont moins nombreuses. Un exemple de réaction de trichlorométhylation énantiosélective photocatalysée a été décrit par Meggers et son équipe.¹⁰⁷ Dans ces travaux, les auteurs ont fonctionnalisé différents 2-acyles imidazoles en position α du carbonyle

¹⁰⁷ H. Huo, C. Wang, K. Harms, E. Meggers, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 9551–9554.

par le groupe CCl_3 en utilisant un catalyseur chiral à base d'iridium (Schéma 89). Ce catalyseur a la double fonction de photocatalyseur et d'acide de Lewis chiral. Pour cette réaction, les cétones sont mises en présence d'un large excès de CCl_3Br , en présence du catalyseur à l'iridium et de NaHCO_3 comme base. Les auteurs ont en effet observé que l'absence de base conduit à une détérioration du rendement et de l'excès énantiomérique du produit formé. En irradiant le milieu réactionnel pendant des temps relativement longs, allant de 8 h à 53 h, les composés d' α -trichlorométhylation sont obtenus avec de bons rendements et d'excellents excès énantiomériques.

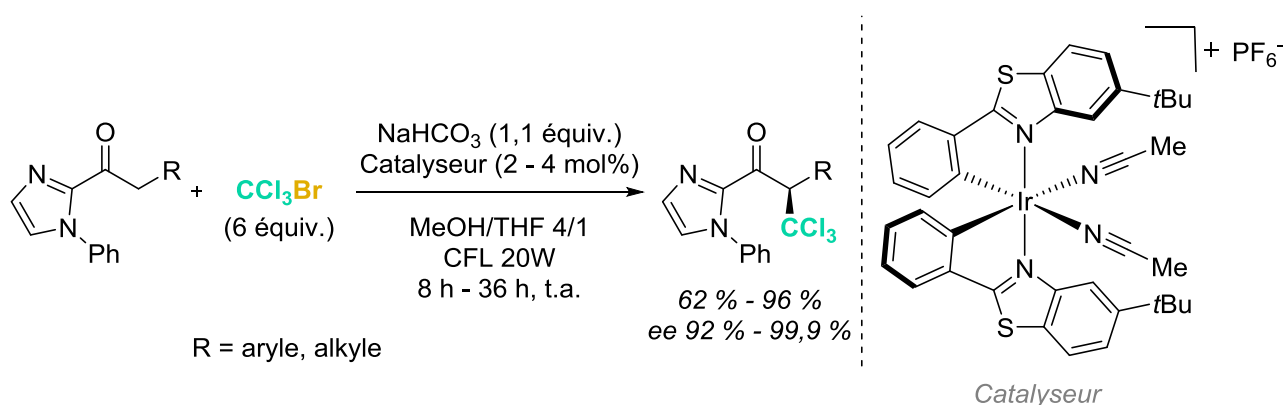


Schéma 89 : Réaction de trichlorométhylation énantiosélective sur des 2-acyles imidazoles ¹⁰⁷

Grâce à des conditions réactionnelles légèrement différentes, les auteurs ont aussi fonctionnalisé différents dérivés de 2-acyles pyridines, toujours en position α du carbonyle (Schéma 90). En utilisant le même catalyseur chiral à l'iridium, diverses cétones ont pu être fonctionnalisées dans de bons rendements et d'excellents excès énantiomériques.

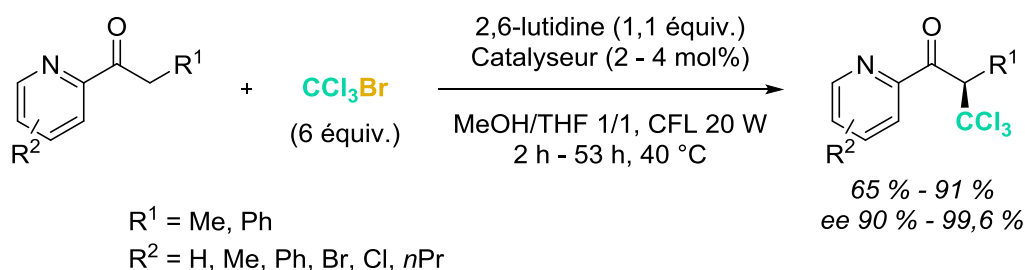


Schéma 90 : Réaction de trichlorométhylation énantiosélective sur des 2-acyles pyridines ¹⁰⁷

Concernant le mécanisme de cette réaction, les auteurs ont proposé que l'espèce photosensibilisatrice active serait le complexe d'iridium énoate **B**, et non le

photocatalyseur à base d'iridium seul. Ce complexe **B** serait formé après déprotonation du complexe **A**, lui-même obtenu à partir du complexe d'iridium introduit, et de 2-acyle imidazole ou 2-acyle pyridine. D'autre part, le radical $\cdot\text{CCl}_3$ est formé après un transfert mono-électronique entre le CCl_3Br et le photosensibilisateur excité B^* . Ce radical $\cdot\text{CCl}_3$ réagit ensuite avec le complexe **B**, et s'additionne sur la double liaison de l'énolate, pour former l'intermédiaire **C**. Ce dernier est oxydé soit par le photosensibilisateur oxydé B^+ , ou réagit avec une autre molécule de CCl_3Br pour régénérer le radical $\cdot\text{CCl}_3$, *via* un mécanisme de propagation en chaîne, pour former le complexe **D**. Le produit est finalement obtenu après élimination de celui-ci du complexe d'iridium.

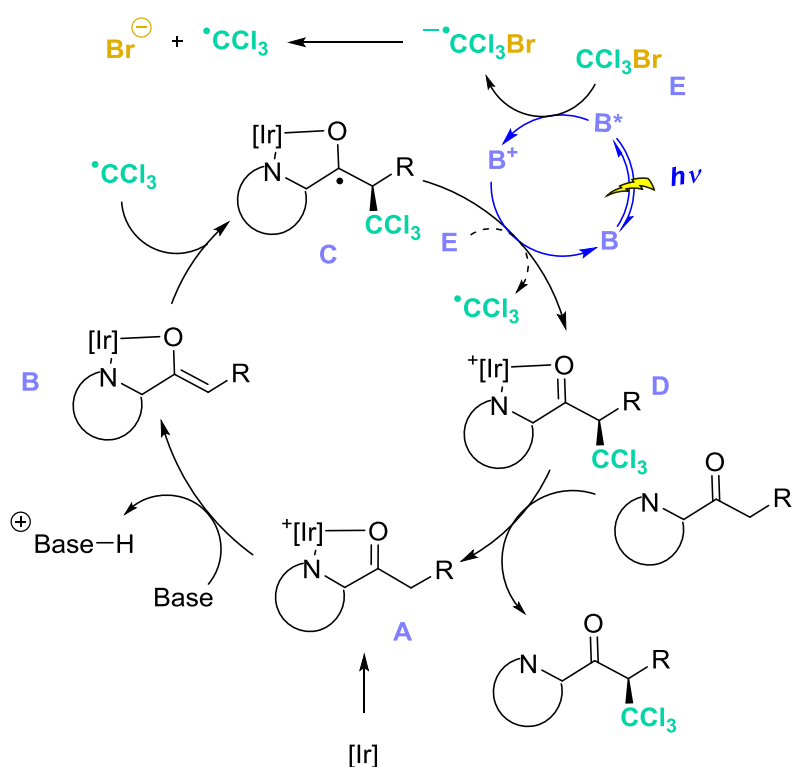


Schéma 91 : Mécanisme de la réaction de trichlorométhylation énantiosélective¹⁰⁷

III. A. 4. γ -Fonctionnalisation à distance

Peu de travaux se sont consacrés à l'insertion de groupes CX_3 ou $=\text{CX}_2$ en position γ des aldéhydes α,β -insaturés. Dans les travaux décrits précédemment par Mitani et son groupe, un seul exemple a été réalisé sur un éther de diénol silylé dérivé du crotonaldéhyde, un aldéhyde α,β -insaturé (Schéma 92).¹⁰⁵ Dans ce cas, seul le produit de γ -fonctionnalisation a été obtenu, et les auteurs n'ont pas fait état de la

présence de composé α -fonctionnalisé qui se serait formé. A l'instar de ce qui a été observé en α d'aldéhydes (Schéma 85, page 109), la réaction ne s'arrête pas à CBr_3 et une déhydrobromation est observée. Cet exemple est le seul de γ -dibromométhylidénation effectué sur un énal.

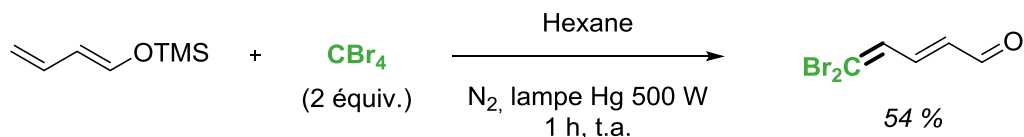


Schéma 92 : Réaction de γ -dibromométhylidénation sur un diénoxyasilane par le groupe de Mitani¹⁰⁵

En 2016, l'équipe de Sun a décrit une réaction de di-halométhylidénation en position γ des énaux à l'aide d'une catalyse NHC.¹⁰⁸ L'investigation des auteurs a commencé avec l'utilisation de CCl_4 pour former le radical $\cdot\text{CCl}_3$ à l'aide d'une catalyse photorédox, en utilisant un catalyseur à base d'iridium et de lumière bleue. En combinant la catalyse photorédox avec une catalyse NHC, à l'aide d'un *pré*-catalyseur NHC et d'une base, les auteurs ont pu fonctionnaliser un énal, γ -substitué par un groupe carbonate, par un groupe dichlorométhylidène en position γ exclusivement, avec un rendement de 42 % (Schéma 93).

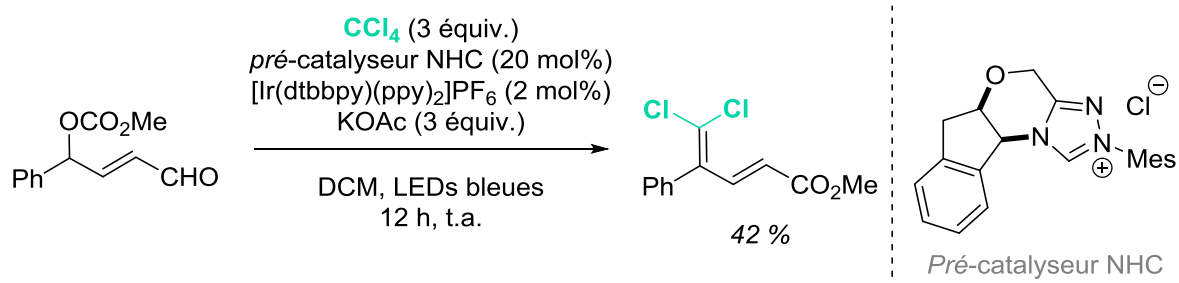


Schéma 93 : Dichlorométhylidénation par catalyse photorédox et catalyse NHC¹⁰⁸

Cependant, les auteurs se sont aperçus qu'en changeant de source de radical $\cdot\text{CX}_3$ par du CBr_4 et du CCl_3Br , pour générer les radicaux $\cdot\text{CBr}_3$ et $\cdot\text{CCl}_3$ respectivement, la catalyse photorédox n'était pas nécessaire. Ainsi, les auteurs ont finalement réalisé cette réaction sur différents énaux comportant des groupes partants en position γ , en présence de CCl_3Br ou de CBr_4 , d'un *pré*-catalyseur NHC et d'une base dans l'éther diéthylique comme solvant, en présence de tamis moléculaire (Schéma 94). Grâce à ces conditions, les produits de dibromométhylidénation ont été obtenus avec succès,

¹⁰⁸ W. Yang, W. Hu, X. Dong, X. Li, J. Sun, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 15783–15786.

et des énales comportant diverses fonctions chimiques ont été fonctionnalisés en esters correspondants.

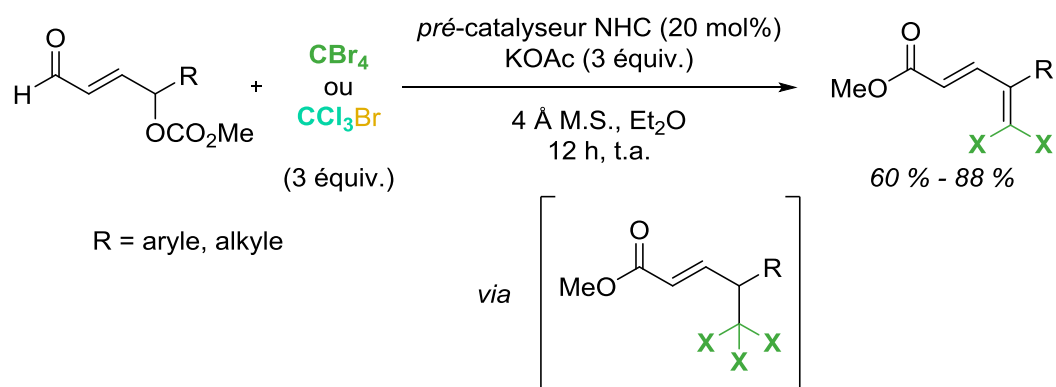


Schéma 94 : Réaction de γ -di-halométhylidénation par catalyse NHC¹⁰⁸

Au cours de la réaction, les auteurs ont noté la présence de l'intermédiaire tri-halométhylé, mais ce dernier n'a pas pu être isolé, à l'instar des travaux de Mitani,¹⁰⁵ et seul le produit di-halométhylidène a été obtenu, issu de l'élimination de HCl ou HBr.

Ainsi, les travaux des groupes de Mitani et de Sun sont les seuls à explorer la γ -fonctionnalisation des énales par des groupes CBr_2 et CCl_2 , et un seul exemple existe dans la bibliographie concernant l'introduction d'un groupe dibromométhylidène en position γ d'un aldéhyde α,β -insaturé. La méthodologie utilisée par Mitani et son équipe est similaire à notre stratégie consistant à utiliser des éthers de diénols silylés, dérivés des aldéhydes correspondants, pour activer la position γ . Les travaux décrits par Mitani semblent prometteurs, car ces travaux montrent qu'une fonctionnalisation des aldéhydes par les groupes CCl_3 et CBr_2 photocatalysée est possible. Cependant, dans les travaux décrits par Mitani¹⁰⁵ ou Sun,¹⁰⁸ les intermédiaires tribromométhylés ou trichlorométhylés n'ont pas pu être isolés, et seulement les composés dihalométhylidènes ont été obtenus. Une difficulté résulte donc dans l'isolement de ces produits de tribromométhylation ou de trichlorométhylation.

Notre approche par catalyse photorédox pourrait apporter des solutions à ces limitations, et nous allons maintenant explorer l'insertion de ces groupes halogénés sur les énales.

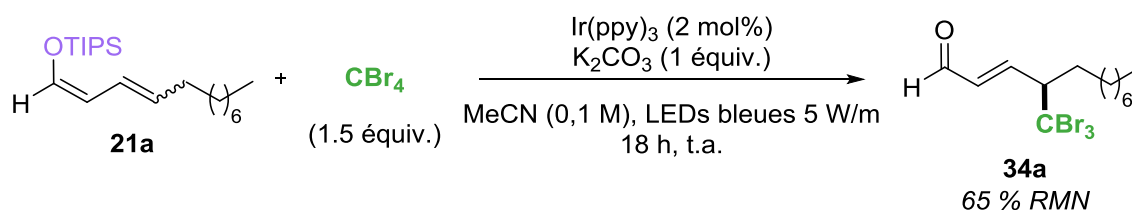
III. B. γ -Trihalométhylation ou γ -dihalométhylidénation

III. B. 1. Trihalométhylation par catalyse photorédox

En se basant sur des travaux précédents sur la génération des radicaux $\cdot\text{CBr}_3$ et $\cdot\text{CCl}_3$, nous avons voulu explorer une réaction de γ -fonctionnalisation des énales avec l'utilisation de ces radicaux.

a) Réaction de γ -tribromométhylation

Notre investigation a commencé en s'inspirant des conditions développées pour les réactions de γ -alcoxylation, γ -amination et γ -alkylation décrites dans le chapitre précédent. La faisabilité de la réaction a, dans un premier temps, été étudiée sur l'éther de diénol silylé **21a**. En présence de CBr_4 , d' $\text{Ir}(\text{ppy})_3$ comme photocatalyseur, de K_2CO_3 comme base dans l'acétonitrile et sous irradiation bleue grâce aux rubans LEDs, le produit de γ -tribromométhylation désiré **34a** a pu être observé avec un rendement RMN de 65 %, sans trace de composé α -fonctionnalisé (Schéma 95). Satisfaits de ce résultat, nous avons alors poursuivi avec l'optimisation de cette réaction de γ -tribromométhylation.

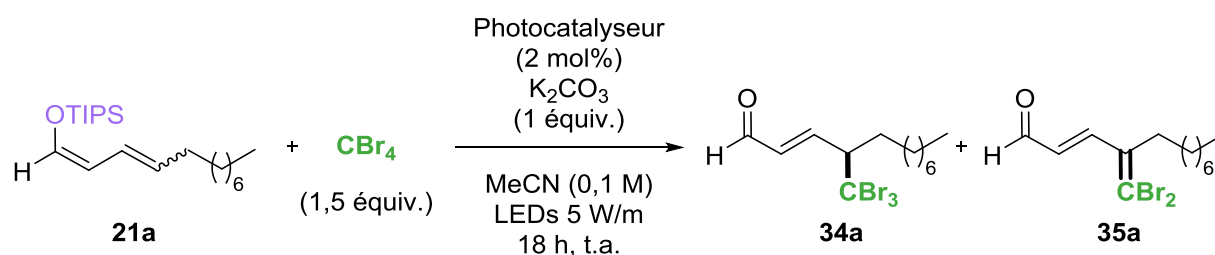


Référence interne : 1,3-dinitrobenzène

Schéma 95 : Essai de la réaction de γ -tribromométhylation d'un énal

Dans un premier temps, différents photocatalyseurs ont été évalués (Tableau 8). L'utilisation d'un autre photocatalyseur métallique, le $\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$ n'a pas augmenté le rendement de la réaction (Entrée 2). Ensuite, l'activité de différents photocatalyseurs organiques a été examinée. Des photocatalyseurs tels que l'Eosine Y, le Rose Bengale, la Rhodamine 6G et la Rhodamine B, la Fluorescéine et la 5-Carboxyfluorescéine ont été utilisées, en choisissant différentes irradiations. Les deux catalyseurs à base de Fluorescéine, employé avec une irradiation bleue, n'ont pas amélioré le rendement de produit (Entrées 3-4). Les Rhodamines B et 6G, ainsi que l'Eosine Y et le Rose Bengale ont été testés aux deux irradiations verte et bleue. Dans le cas de la Rhodamine B, un rendement RMN du composé **34a** de 60 % a été obtenu

en irradiant avec les LEDs vertes (Entrée 5), tandis qu'un rendement de 75 % a été obtenu avec une irradiation bleue (Entrée 6). La Rhodamine 6G n'a pas permis d'obtenir un meilleur rendement que le précédent, quel que soit l'irradiation utilisée (Entrées 7-8). Le même constat a été observé lors des tests avec l'Eosine Y (Entrées 9-10). Enfin pour le Rose Bengale, un rendement RMN du produit **34a** de 65 % a pu être obtenu, en irradiant avec les LEDs bleues (Entrée 12), tandis que seulement 22 % de produit a été formé avec une irradiation verte (Entrée 11). Cependant, pour certaines réactions, un sous-produit a été observé. Ce dernier a été identifié comme le composé de dibromométhylidénation **35a** issu de la perte de HBr à partir du produit de tribromométhylation **34a**. Dans le cas de l'essai utilisant la Rhodamine B et une irradiation bleue, ce sous-produit s'est formé à hauteur de 22 % (Entrée 6). Cependant, la séparation des composés de tribromométhylation et de dibromométhylidénation est très difficile lors de la purification. Finalement, le Rose Bengale a été retenu, car le dérivé **35a** ne s'est pas formé avec ce photocatalyseur (Entrée 12).

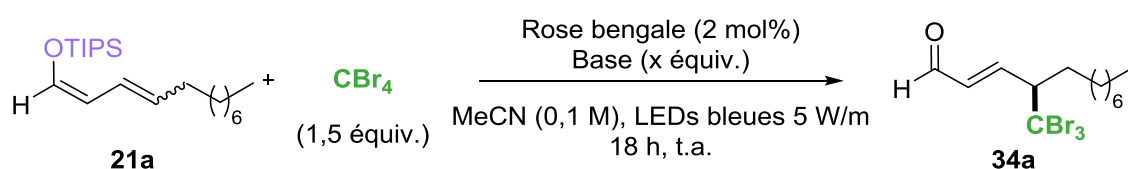


Entrée	Photocatalyseur (2 mol%)	Irradiation	Rendement RMN 34a ^a	Rendement RMN 35a ^a
1	Ir(ppy) ₃	Bleue	65 %	0 %
2	Ru(bpy) ₃ (PF ₆) ₂	Bleue	30 %	0 %
3	Fluorescéine	Bleue	49 %	0 %
4	5-Carboxyfluorescéine	Bleue	19 %	0 %
5	Rhodamine B	Verte	60 %	20 %
6	Rhodamine B	Bleue	75 %	22 %
7	Rhodamine 6G	Verte	35 %	24 %
8	Rhodamine 6G	Bleue	10 %	0 %
9	Eosine Y	Verte	40 %	0 %
10	Eosine Y	Bleue	24 %	0 %
11	Rose Bengale	Verte	22 %	0 %
12	Rose Bengale	Bleue	65 %	0 %

a) Référence interne : 1,3-dinitrobenzène

Tableau 8 : Optimisation du photocatalyseur

Différentes bases organiques et inorganiques ont ensuite été évaluées (Tableau 9). Une réaction sans base a dans un premier temps été menée, et le produit **34a** a été obtenu avec un rendement RMN de seulement 15 % (Entrée 1). La base a donc un rôle important pour la formation efficace du produit. Les bases organiques, telles que la pyridine ou la 2,6-lutidine, n'ont pas amélioré le rendement (Entrées 3-4). Parmi les bases inorganiques testées (Entrées 5-8), K_3PO_4 a permis d'obtenir le composé désiré avec un rendement de 70 %, et le sous-produit présent lors de l'essai avec K_2CO_3 ne s'est pas formé (Entrée 7). La base K_3PO_4 a donc été conservée pour la suite, même si un rendement légèrement inférieur a été obtenu. Différentes stœchiométries pour la base ont ensuite été évaluées, allant de 0,5 à 2 équivalents (Entrées 9-11). Celle pour laquelle le rendement est le plus élevé est la réaction utilisant un équivalent de base (Entrée 7).



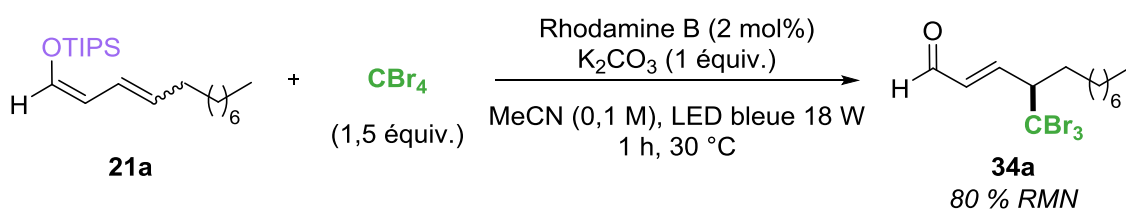
Entrée	Base	x	Rendement RMN	
			34a ^a	35a ^a
1	-	-	15 %	0 %
2	K_2CO_3	1	65 %	0 %
3	pyridine	1	65 %	13 %
4	2,6-lutidine	1	20 %	0 %
5	K_2HPO_4	1	40 %	0 %
6	Cs_2CO_3	1	30 %	0 %
7	K_3PO_4	1	70 %	0 %
8	$NaHCO_3$	1	34 %	0 %
9	K_3PO_4	0,5	58 %	0 %
10	K_3PO_4	1,5	65 %	0 %
11	K_3PO_4	2	55 %	traces

a) Référence interne : 1,3-dinitrobenzène

Tableau 9 : Optimisation de la base

Cependant, nous avons commencé à remarquer quelques problèmes de reproductibilité, en effectuant certaines réactions plusieurs fois. Nous avons finalement réussi à identifier la source de ces irrégularités : le tétrabromométhane utilisé contenait probablement des traces de Br_2 , et causait des différences de réactivité. Le tétrabromométhane utilisé a donc été sublimé, avant d'être réutilisé pour la suite de l'optimisation.

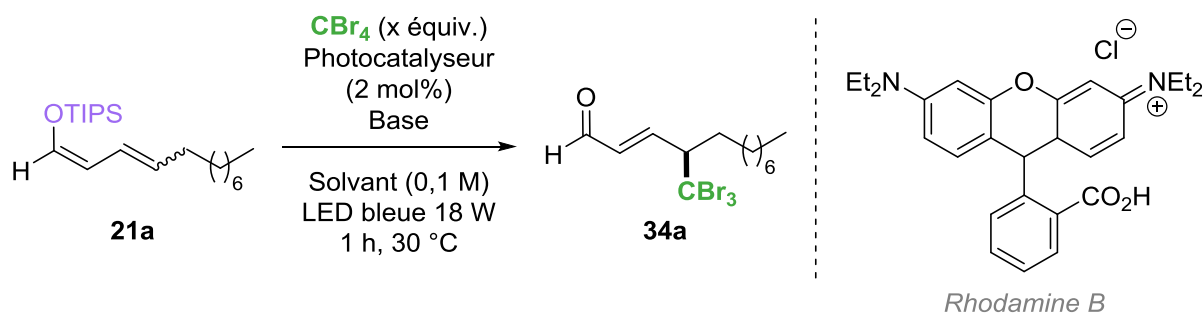
Dans le même temps, un nouvel équipement a été reçu au laboratoire. En effet, la boîte EvoluChem™, commercialisée par HepatoChem®, permet de réaliser des réactions photocatalysées, avec des lampes LEDs d'une puissance de 18 W irradiant à plusieurs longues d'ondes différentes. La réaction de γ -tribromométhylation a alors été effectuée en utilisant ce nouvel équipement, avec une lampe bleue d'une puissance de 18 W. En utilisant les conditions avec la rhodamine B et K_2CO_3 comme base et le CBr_4 sublimé, le produit désiré **34a** a pu être obtenu avec un rendement de 80 %, sans présence de dérivé **35a**, au bout de seulement 1 h (Schéma 96).



Référence interne : 1,3-dinitrobenzène

Schéma 96 : Réaction de γ -tribromométhylation dans la boîte EvoluChem

Ainsi, l'irradiation dans la boîte EvoluChem™ a été choisie par rapport aux rubans LEDs de 5 W/m, qui nécessitaient plusieurs heures d'irradiation. Nous avons alors décidé de refaire quelques réactions concernant l'optimisation avec cette nouvelle irradiation et le CBr_4 sublimé (Tableau 10). Quelques photocatalyseurs métalliques et organiques ont alors été testés (Entrées 1-7), et la Rhodamine B a finalement été choisie. En effet, le rendement RMN de produit formé avec ce photocatalyseur est de 80 %, et le sous-produit de dibromométhylidénation n'a pas été obtenu dans ce cas (Entrée 1). Plusieurs bases organiques et inorganiques ont ensuite été évaluées (Entrée 8-10), et K_2CO_3 a été retenu (Entrée 1). Ensuite, la réaction a été effectuée dans deux autres solvants : le tétrahydrofurane (Entrée 11) et le dichlorométhane (Entrée 12), mais ces derniers n'ont pas permis d'augmenter le rendement de produit. Enfin, les stœchiométries de base (Entrées 13-14) et de CBr_4 (Entrées 15-16) ont été examinées. Les meilleures conditions finalement obtenues sont celles utilisant 1,5 équivalent de K_2CO_3 et 2 équivalents de CBr_4 (Entrée 16), qui ont permis de synthétiser le composé désiré **34a** avec un rendement RMN de 88 %, sans formation du dérivé **35a**.

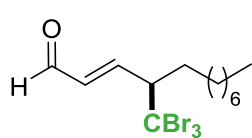
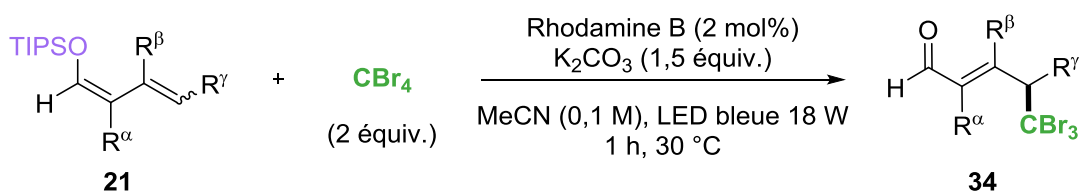


Entrée	Photocatalyseur	Base (équiv.)	x	Solvant	Rendement RMN 34a ^a
1	Rhodamine B	K ₂ CO ₃ (1)	1,5	MeCN	80 %
2	Ir(ppy) ₃	K ₂ CO ₃ (1)	1,5	MeCN	61 %
3	Ru(bpy) ₃ (PF ₆) ₂	K ₂ CO ₃ (1)	1,5	MeCN	49 %
4	Rhodamine 6G	K ₂ CO ₃ (1)	1,5	MeCN	54 %
5	Rose Bengale	K ₂ CO ₃ (1)	1,5	MeCN	59 %
6	Eosine Y	K ₂ CO ₃ (1)	1,5	MeCN	63 %
7	4-Cz-IPN	K ₂ CO ₃ (1)	1,5	MeCN	33 %
8	Rhodamine B	NaHCO ₃ (1)	1,5	MeCN	55 % ^b
9	Rhodamine B	K ₃ PO ₄ (1)	1,5	MeCN	70 % ^b
10	Rhodamine B	Pyridine (1,7)	1,5	MeCN	67 % ^b
11	Rhodamine B	K ₂ CO ₃ (1)	1,5	THF sec	30 %
12	Rhodamine B	K ₂ CO ₃ (1)	1,5	DCM sec	32 % ^c
13	Rhodamine B	K ₂ CO ₃ (1,5)	1,5	MeCN	82 %
14	Rhodamine B	K ₂ CO ₃ (2)	1,5	MeCN	85 % ^d
15	Rhodamine B	K ₂ CO ₃ (1,5)	1,2	MeCN	84 %
16	Rhodamine B	K₂CO₃ (1,5)	2	MeCN	88 %

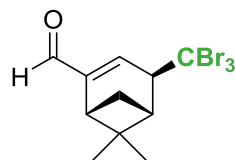
a) Référence interne : 1,3-dinitrobenzène, b) Temps de réaction de 2 h, c) 5 % de **35a** formé, d) Traces de **35a** observées

Tableau 10 : Deuxième optimisation de la réaction de γ -tribromométhylation

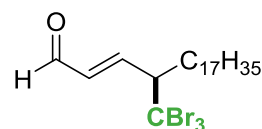
Avec les meilleures conditions réactionnelles déterminées ci-dessus, l'exemplification à d'autres aldéhydes a été étudiée. Ainsi, ces conditions ont été appliquées à d'autres diénoxy-silanes dérivés des énaux correspondants (Schéma 97). Les différents énaux **30a** à **30g** ci-dessous ont pu être fonctionnalisés régiosélectivement en position γ , et les produits ont été obtenus avec des rendements compris entre 22 % et 61 %.



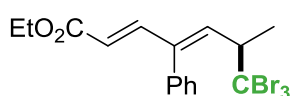
34a
54 % (88 %)



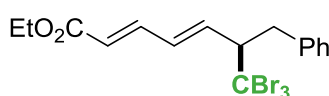
34b
27 % (47 %)
dr > 95:5
(-)-Myrtenal



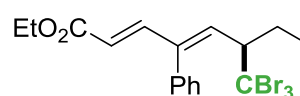
34c
52 % (70 %)



34d
22 % (24 %)

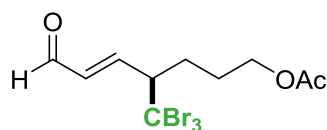


34e
61 % (65 %)

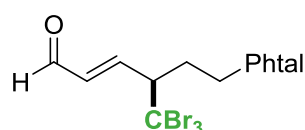


34f
24 % (38 %)

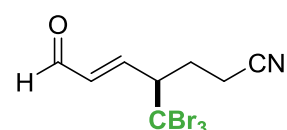
Produits non purifiés
(sous-produit de dibromométhylidénation présent dans le brut)



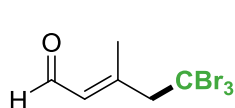
34g
(30 %)
20 % d'élimination



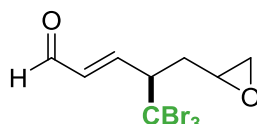
34h
(54 %)
10 % d'élimination



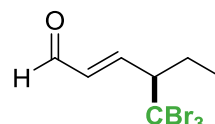
34i
(30 %)
14 % d'élimination



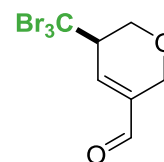
34j
(30 %)
28 % d'élimination



34k
(62 %)
18 % d'élimination



34l
(60 %)
11 % d'élimination



34m
(45 %)
21 % d'élimination

Rendements RMN entre parenthèses
Référence interne : 1,3-dinitrobenzène

Schéma 97 : Exemplification de la réaction de γ -tribromométhylation

En fonction de la méthode de purification utilisée, la formation du dérivé de γ -dibromométhylidénation a parfois pu être observée. Lors d'une purification des produits sur plaques de silice préparatives, la formation de ce sous-produit a été observée au cours de la purification. Cependant, ce dernier et le produit de γ -tribromométhylation sont très difficiles à séparer. Afin de pallier ce problème, pour

certaines molécules (**34a** à **34c**), une purification par chromatographie flash, grâce au Puriflash® de la marque Interchim®, a permis d'obtenir les énals γ -fonctionnalisés. L'avantage de cette chromatographie automatisée est la rapidité de la séparation par rapport à une purification sur plaques préparatives.

Cependant, les molécules **34g** à **34m** n'ont pas été purifiées, car le sous-produit de γ -dibromométhylidénation s'est formé au cours de la réaction, dans des proportions pouvant aller jusqu'à 28 %, et était donc déjà présent avant l'étape de purification. Cette réaction de γ -tribromométhylation sur les diénoxyasilanes dérivés d'énals repose sur un équilibre parfois difficile à atteindre entre avoir une bonne conversion du diénoxyasilane en produit, mais l'absence du dérivé γ -dibromométhylidène qui pourrait se former à partir du produit.

Un autre sous-produit de la réaction de γ -tribromométhylation pouvant gêner la purification de certains composés est le TIPSOH. Ce sous-produit est difficilement identifiable par CCM, et les produits **34d** à **34f** ne pouvant être isolés sous forme d'énals, même avec une purification par chromatographie automatisée à cause du TIPSOH, ont alors été isolés sous forme d'esters $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturés. Ces derniers ont été obtenus après une réaction de Wittig réalisée sur les aldéhydes correspondant, afin de modifier le rapport frontal des produits et de faciliter leur purification.

Afin de montrer l'utilité de cette transformation, une réaction sur une plus large échelle de 1 mmol a été appliquée au diénoxyasilane **21a**, dans les conditions réactionnelles optimales (Schéma 98). Celle-ci a été effectuée avec la même irradiation dans la boîte EvoluChem™, et au bout d'une heure d'irradiation, une conversion complète a été obtenue, avec la formation de produit à hauteur de 70 % (déterminé par rendement RMN), ainsi que la formation d'environ 25 % de 2-dodécénal, résultant de l'hydrolyse du diénoxyasilane. Une purification par chromatographie flash a permis d'obtenir le produit **34a** avec un rendement isolé de 45 %.

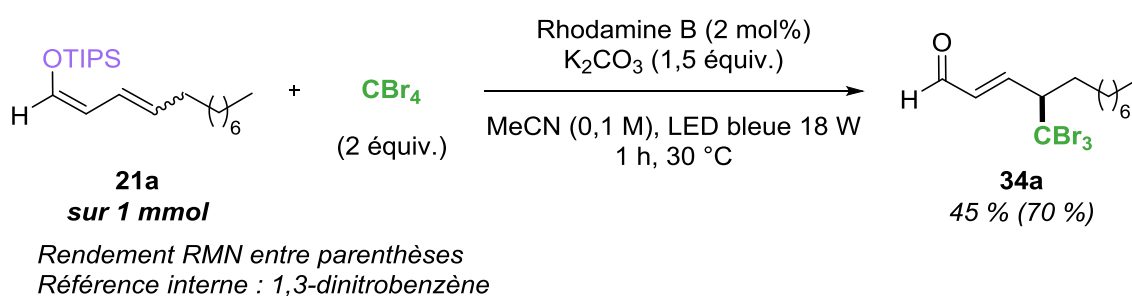
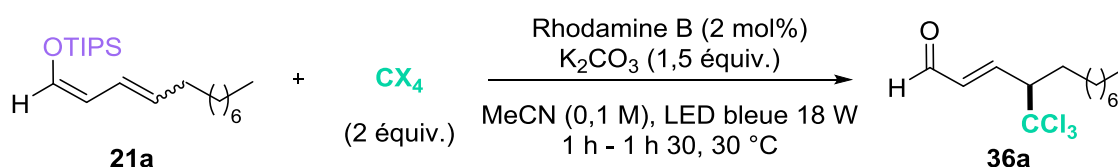


Schéma 98 : Réaction de γ -tribromométhylation sur 1 mmol

b) Réaction de γ -trichlorométhylation

Fort des résultats précédents, nous avons voulu étendre la méthodologie à l'insertion du groupe CCl_3 . Les meilleures conditions ont été appliquées pour une réaction de γ -trichlorométhylation. Deux essais ont été effectués en utilisant du tétrachlorométhane et du bromotrichlorométhane, comme réactifs de trichlorométhylation, sur le diénoxy silane **21a** (Tableau 11). Avec CCl_4 comme réactif, le produit désiré n'a pas été obtenu (Entrée 1). Cependant en utilisant CCl_3Br , le produit désiré a pu être obtenu avec un rendement RMN de 81 % (Entrée 2). Le bromotrichlorométhane peut alors former le radical $\cdot\text{CCl}_3$ plus facilement que le tétrachlorométhane dans notre cas.

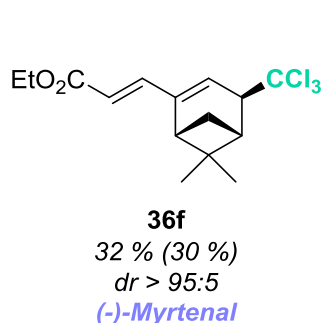
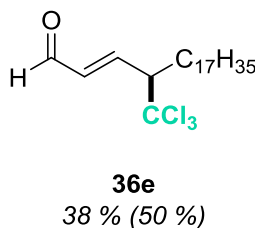
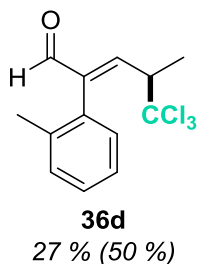
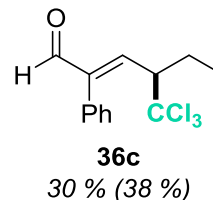
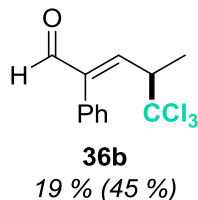
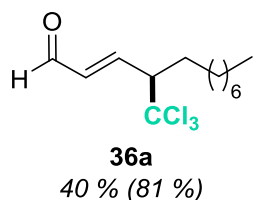
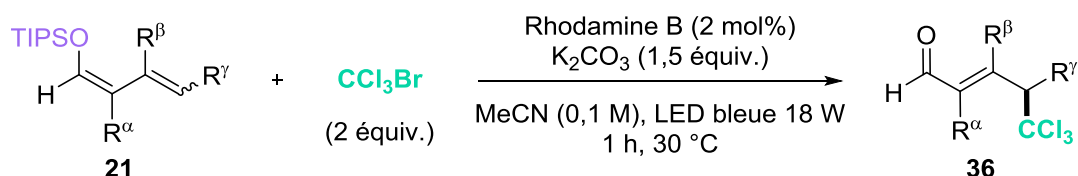


Entrée	Réactif	Rendement RMN ^a
1	CCl_4	0 %
2	CCl_3Br	81 %

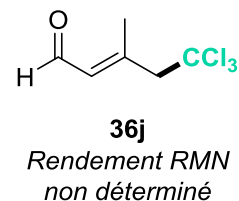
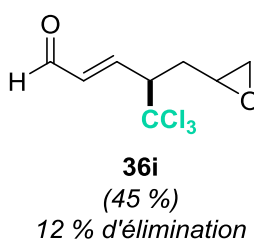
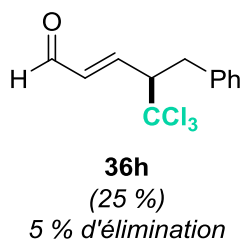
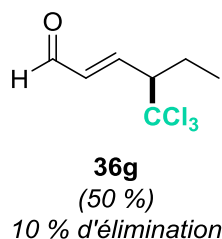
a) Référence interne : 1,3-dinitrobenzène

Tableau 11 : Réaction de γ -trichlorométhylation

Les conditions pour la réaction de γ -trichlorométhylation avec CCl_3Br ont ensuite été appliquées à différents diénoxy silanes dérivés d'énals (Schéma 99). Les énals ci-dessous ont pu être fonctionnalisés régiosélectivement en position γ , et à l'instar de l'exemplification pour la réaction de γ -tribromométhylation, un exemple a été isolé sous forme d'ester, afin de faciliter la purification du produit. Grâce à cette méthodologie, les énals γ -trichlorométhylés **36a** à **36f** ont pu être obtenus, avec des rendements compris entre 19 % et 41 %.



Produits non purifiés
 (sous-produit de dibromométhylidénation présent dans le brut)



Rendements RMN entre parenthèses
 Référence interne : 1,3-dinitrobenzène

Schéma 99 : Exemplification de la réaction de γ -trichlorométhylation

Comme pour la réaction de γ -tribromométhylation, les aldéhydes **36a** à **36e** ont pu être obtenus grâce à une purification sur le Puriflash[®], car si ces aldéhydes sont purifiés par plaques de silice préparatives, un mélange de produit trichlorométhylé et de produit dichlorométhylidène est obtenu. Les produits **36g** à **36j** n'ont pas été purifiés, car à l'instar de la réaction de γ -tribromométhylation précédente, les sous-produits de dichlorométhylidénation se sont formés *in situ*, et n'ont pas pu être séparés des produits désirés. La molécule **36f** a quant à elle été isolée sous forme d'ester $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturé, pour pouvoir la séparer du TIPSOH, un autre sous-produit de la réaction.

III. B. 2. Dihalométhylidénation par catalyse photorédox

Cette partie a été effectuée en collaboration avec Matthias Georges, dans le cadre de son stage de Master 1, et qui a participé à l'exemplification des réactions.

a) Réaction de γ -dibromométhylidénation

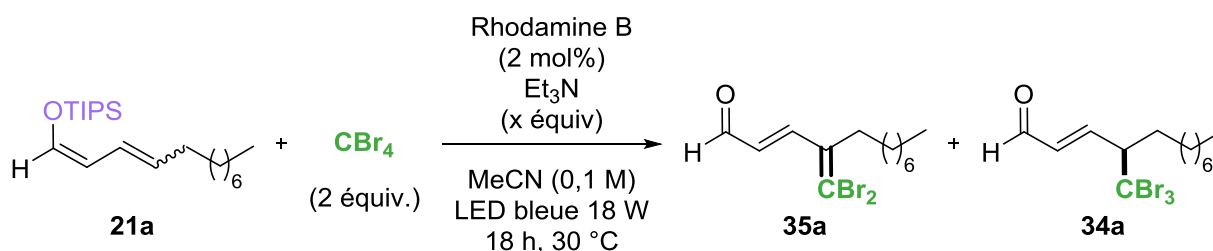
Nous avons remarqué que la formation des produits de dibromométhylidénation ou de dichlorométhylidénation survient au cours de la purification sur plaque CCM préparative, et parfois lors de la purification par chromatographie flash lorsque celle-ci est trop lente. Le produit de dihalométhylidénation est également parfois apparu au cours de certaines réactions, avant l'étape de purification. Ce constat nous a alors amené à explorer si le produit de trihalométhylation pouvait être entièrement converti en produit de dihalométhylidénation.

Des plaques de silice préparatives préalablement désactivées par de la triéthylamine étant à notre disposition, nous avons essayé de purifier le produit tribromométhylé **34a** sur ces plaques. Ces dernières permettent de neutraliser la légère acidité de la silice, et nous avons pensé que ces plaques pourraient prévenir la formation du produit de dihalométhylidénation. A notre surprise, l'inverse a été observé, car après purification, seul le produit dibromométhylidène **35a** a été isolé, avec un rendement de 62 %. Une analyse par RMN ^1H a confirmé que ce produit **35a** n'était pas présent avant la purification.

Cependant, lors de la purification d'autres produits sur ces plaques préparatives désactivées, la conversion du produit tribromométhylé en produit dibromométhylidène n'était pas totale, et des mélanges de ces deux produits étaient obtenus. Ainsi pour des raisons pratiques, la formation du produit dibromométhylidène a été étudiée, pour examiner si ce produit pouvait se former dans le milieu réactionnel avant l'étape de purification.

Le produit dibromométhylidène s'étant formé en présence de triéthylamine pendant la purification, nous avons d'abord pensé à remplacer la base présente dans la réaction, K_2CO_3 , par la triéthylamine (Tableau 12). Un essai a donc été effectué sur le diénoxy silane **21a** en présence de CBr_4 , de Rhodamine B et de 1,5 équivalent de

triéthylamine. Le milieu réactionnel a été agité sous irradiation bleue pendant 18 h, et un mélange de produits dibromométhylidène **35a** et tribromométhylé **34a** a été obtenu, dans des proportions 5,25:1 respectivement (Entrée 1). Un autre test a ensuite été effectué, en mettant cette fois-ci cinq équivalents de triéthylamine. Un mélange des deux produits a toutefois été obtenu, dans des proportions 4:1, avec le produit dibromométhylidène majoritaire (Entrée 2).



Entrée	x équiv.	Proportion produits 35a/34a
1	1,5	5,25:1
2	5	4:1

Tableau 12 : Réaction de γ -dibromométhylidénation avec la triéthylamine

Ne pouvant pas obtenir le produit dibromométhylidène sans trace de **34a** directement à partir du diénoxy silane **21a**, nous avons ensuite pensé à effectuer une réaction monotopée. Un essai a alors été effectué pour obtenir le produit **35a** dans les conditions déterminées précédemment pour obtenir le produit de γ -tribromométhylation. Après conversion complète du substrat **21a** en produit **34a**, un excès de triéthylamine a été ajouté dans le milieu, et la réaction a été agitée à température ambiante sans irradiation. Au bout de 18 h, le produit dibromométhylidène **35a** issu de l'élimination de HBr a été exclusivement obtenu, avec un rendement RMN de 44 %. Ce produit a pu être isolé sur plaques de silice préparatives avec un rendement isolé de 45 % (Schéma 100).

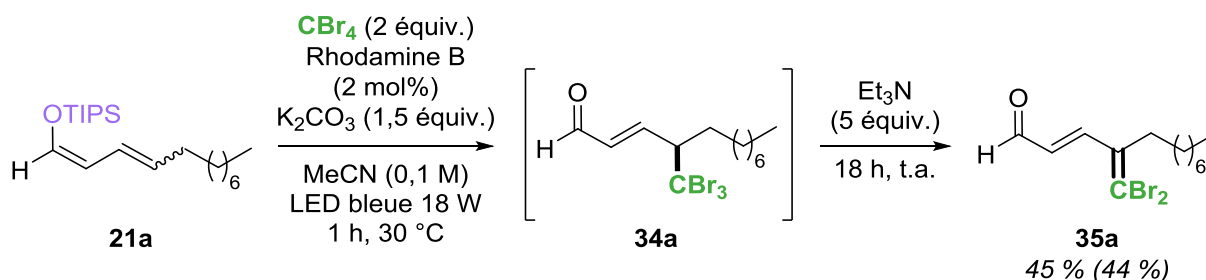
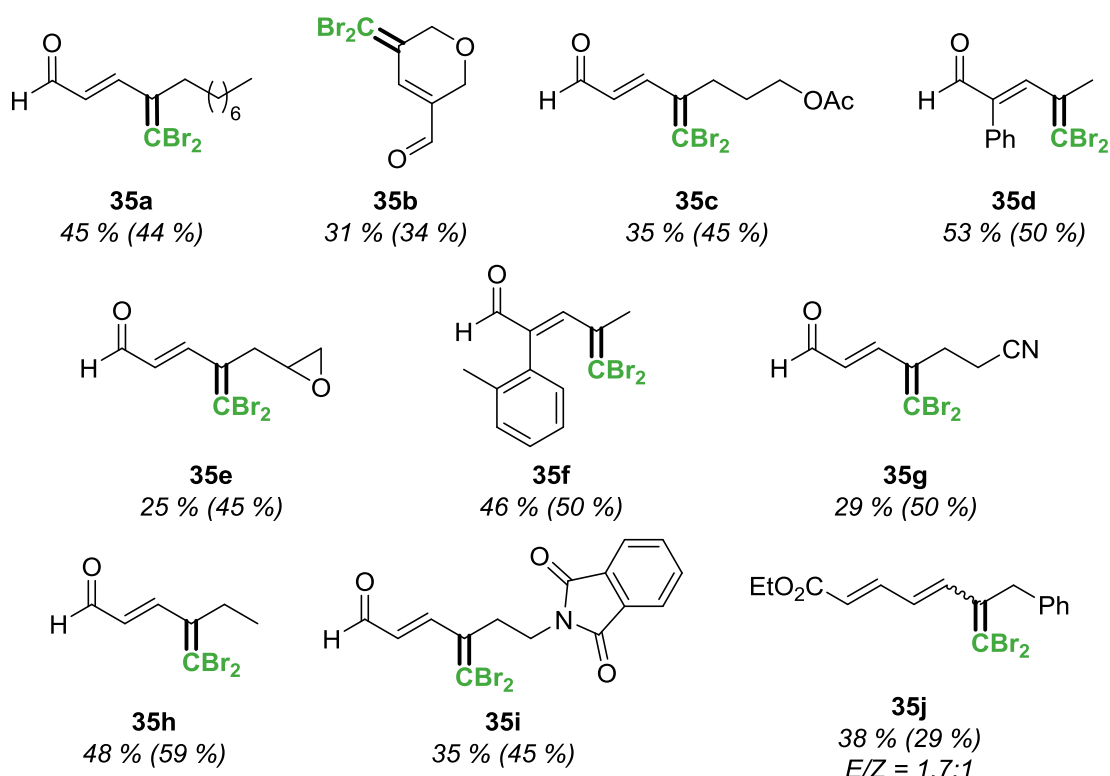
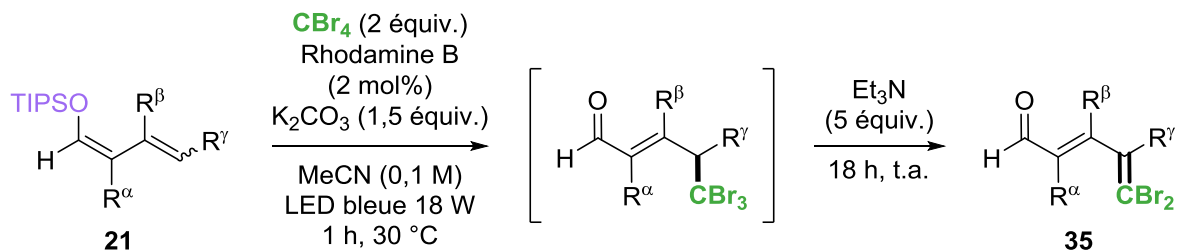
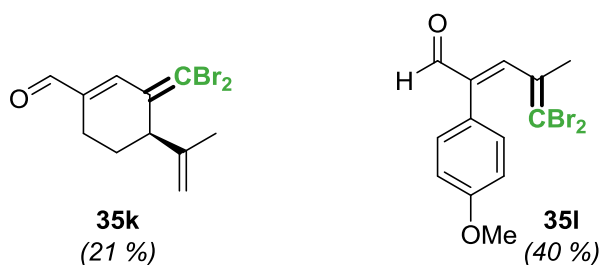


Schéma 100 : Réaction de γ -dibromométhylidénation

Ces conditions pour l'obtention du produit de dibromométhylidénation, avec l'ajout de cinq équivalents de triéthylamine en fin de réaction, ont été appliquées à d'autres substrats. Ainsi, les différents produits de γ -fonctionnalisation **35a** à **35j** ont pu être obtenus, avec des rendements compris entre 10 % et 53 % (Schéma 101).



Produits non-isolés



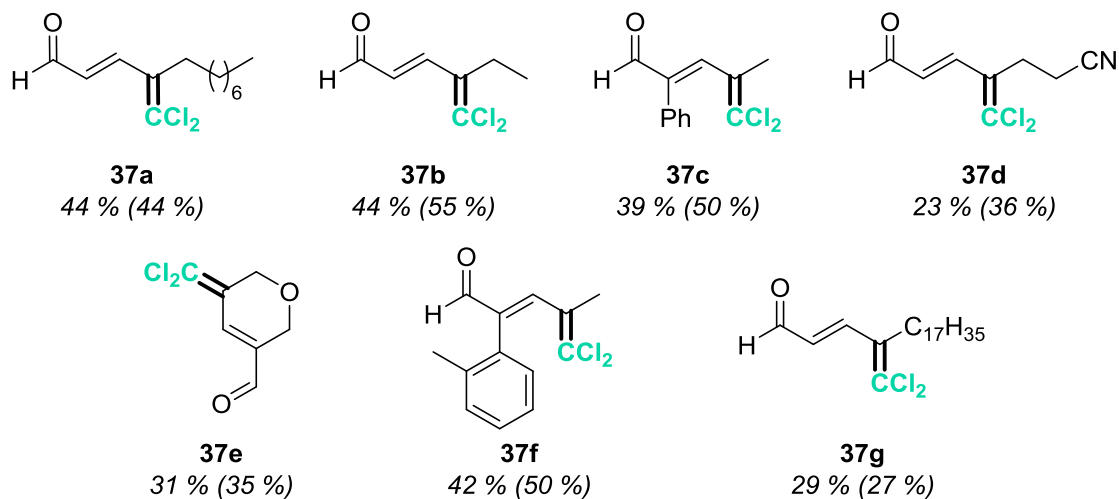
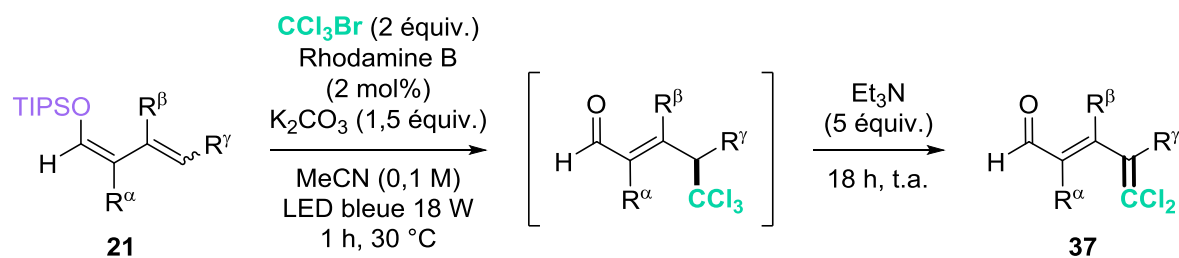
Rendements RMN entre parenthèses
 Référence interne : 1,3-dinitrobenzène

Schéma 101 : Exemplification de la réaction de γ -dibromométhylidénation

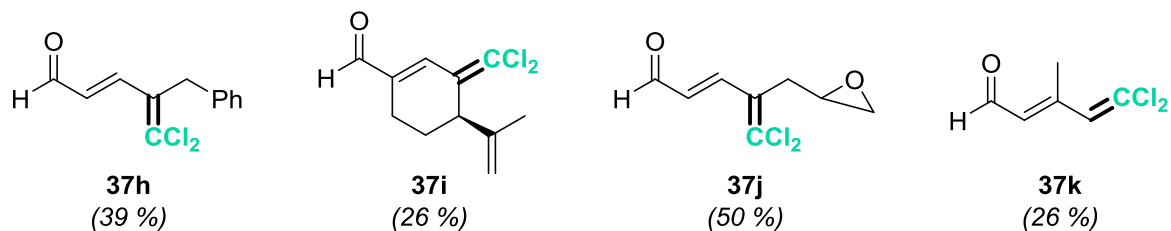
Quelques produits (**35k** et **35l**) n'ont toutefois pas pu être isolés avec des puretés satisfaisantes, notamment à cause de la présence de TIPSOH. A notre grande surprise, deux diastéréoisomères ont été obtenus pour le composé **35j**. Des études complémentaires sont en cours pour essayer d'expliquer ce résultat.

b) Réaction de γ -dichlorométhylidénation

Cette méthodologie a ensuite été appliquée aux produits de trichlorométhylation pour obtenir les produits de dichlorométhylidénation correspondants. La réaction pour obtenir le produit **37a** a été effectuée à partir du diénoxysilane **21a**. Après conversion complète du substrat **21a**, cinq équivalents de triéthylamine ont été ajoutés, et le milieu réactionnel a été agité pendant 18 h à température ambiante sans irradiation. Dans ces conditions, le produit de dichlorométhylidénation a été exclusivement obtenu, avec un rendement RMN de 44 %, et un rendement isolé de 44 % également. Cette méthodologie a été appliquée à d'autres substrats, et différents énals portant le groupe dichlorométhylidène ont été obtenus, avec des rendements isolés allant de 23 % à 52 % (Schéma 102). Les produits **37h** à **37k** n'ont pas pu être isolés avec des puretés satisfaisantes, soit à cause de la présence de TIPSOH dans le cas de la molécule **37h**, ou par un manque de stabilité des molécules **37i** à **37k**, qui se sont dégradées.



Produits non-isolés



Rendements RMN entre parenthèses
 Référence interne : 1,3-dinitrobenzène

Schéma 102 : Exemplification de la réaction de γ -dichlorométhylidénation

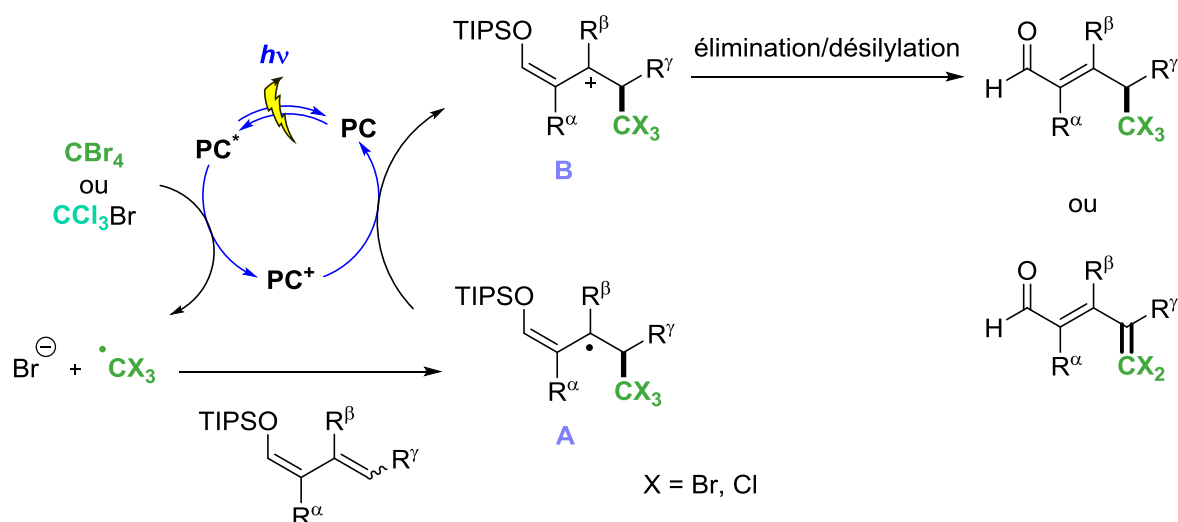
Avec une seule méthodologie, nous avons été en mesure de contrôler les paramètres de la réaction afin d'obtenir les produits de γ -trihalométhylation ou de γ -dihalométhyldénation sélectivement. Différents énals ont ainsi pu être fonctionnalisés régiosélectivement en position γ par des groupes $-\text{CBr}_3$, $=\text{CBr}_2$, $-\text{CCl}_3$ ou $=\text{CCl}_2$.

III. B. 3. Etudes mécanistiques

Après avoir exploré la faisabilité de ces réactions de trihalométhylation et de dihalométhylidénation, notre intérêt s'est porté sur la compréhension du mécanisme de ces transformations.

a) Mécanisme supposé

Par analogie avec le mécanisme proposé au chapitre précédent pour les réactions de γ -alcoxylation, γ -alkylation et de γ -amination, un mécanisme similaire a été envisagé, avec un cycle photocatalytique *via* une extinction oxydante (Schéma 103). Au cours de ce mécanisme, la rhodamine B excitée réagirait avec CBr_4 ou CCl_3Br pour générer le radical $\cdot\text{CX}_3$ correspondant. Cette étape de transfert mono-électronique est possible, car le potentiel d'oxydation de la Rhodamine B excitée est de $-1,31 \text{ V vs. SCE}$, et que les potentiels de réductions de CBr_4 et de CCl_3Br sont de $-0,31 \text{ V vs. SCE}$ et $-0,18 \text{ V vs. SCE}$ respectivement. Le radical $\cdot\text{CX}_3$ formé réagirait ensuite avec le diénoxyasilane pour générer le radical **A** intermédiaire, qui produirait le cation **B** par oxydation avec le photocatalyseur oxydé. Le produit désiré serait finalement obtenu après étape de désilylation.



$$E_{\text{ox}}(\text{PC}/\text{PC}^+) = -1,31 \text{ V vs. SCE}$$

$$E_{\text{red}}(\text{CBr}_4/\text{CBr}_3\cdot) = -0,31 \text{ V vs. SCE}$$

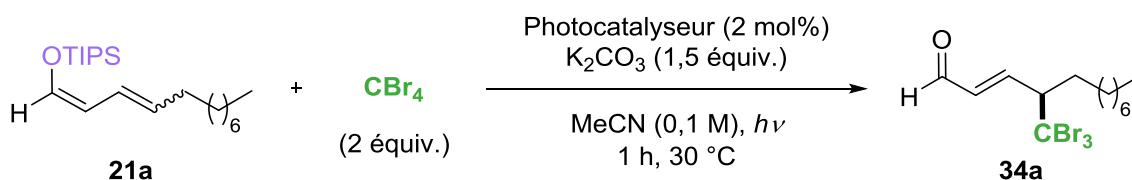
$$E_{\text{red}}(\text{CCl}_3\text{Br}/\text{CCl}_3\cdot) = -0,18 \text{ V vs. SCE}$$

Schéma 103 : Mécanisme supposé pour la réaction de γ -fonctionnalisation

Afin de vérifier cette hypothèse pour ce mécanisme, plusieurs expériences ont été réalisées sur l'exemple de la réaction de γ -tribromométhylation.

b) Réactions de contrôle

Deux réactions de contrôle ont été effectuées : l'une sans photocatalyseur et avec irradiation bleue, et une autre avec photocatalyseur mais dans le noir (Tableau 13). Le test dans le noir n'a pas mené à la formation de produit (Entrée 1), tandis que pour celui avec lumière mais sans photocatalyseur, des traces de **34a** ont été observées (Entrée 2). Ces traces peuvent éventuellement provenir d'un complexe qui se formerait entre certains réactifs, mais ce mécanisme n'est pas le mécanisme principal, car très peu de produit s'est formé. La lumière et le photocatalyseur sont donc nécessaires au bon déroulement de la réaction de γ -tribromométhylation.



Entr\u00e9e	Photocatalyseur	Irradiation	Rendement RMN ^a
1	Rhodamine B	-	0 %
2	-	LED bleue 18 W	traces

a) R\u00e9f\u00e9rence interne : 1,3-dinitrobenz\u00e8ne

Tableau 13 : R\u00e9actions de contr\u00f4le pour la r\u00e9action de γ -tribromom\u00e9thylation

c) Mesures d'absorbance UV-Visible

Afin de v\u00e9rifier si un complexe entre le t\u00e9rabromom\u00e9thane et le di\u00e9noxysilane se forme, des mesures d'absorbance UV-Visible ont \u00e9t\u00e9 conduites (Figure 17). Trois mesures d'absorption ont \u00e9t\u00e9 effectu\u00e9es : une mesure d'absorption d'une solution de t\u00e9rabromom\u00e9thane dans l'ac\u00e9tonitrile (courbe orange), une autre mesure d'une solution d'\u00e9ther de di\u00e9nol silyl\u00e9 **21a** dans l'ac\u00e9tonitrile (courbe violette), et une derni\u00e8re mesure d'une solution de ces deux r\u00e9actifs ensemble dans l'ac\u00e9tonitrile (courbe rouge). La courbe bleue repr\u00e9sente la somme des courbes d'absorbance du di\u00e9noxysilane et du t\u00e9rabromom\u00e9thane.

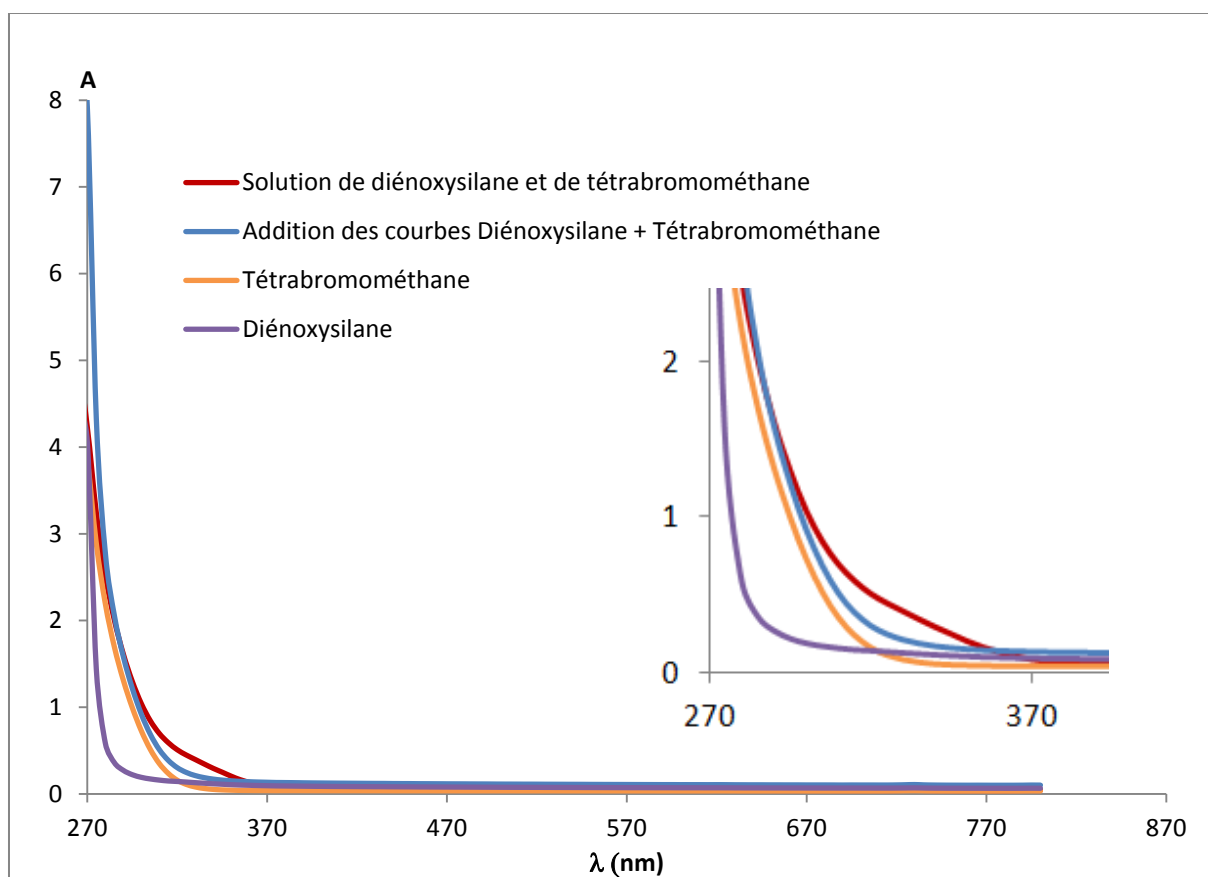
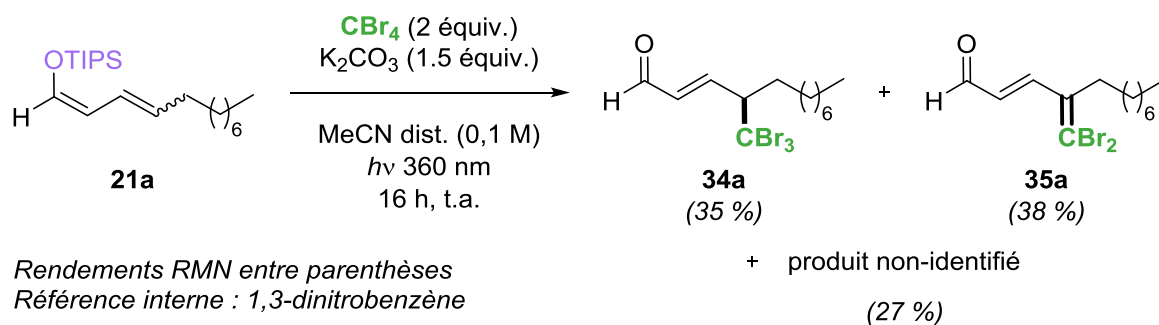


Figure 17 : Mesures d'absorbance du réactif **21a** et du CBr_4 dans l'acétonitrile

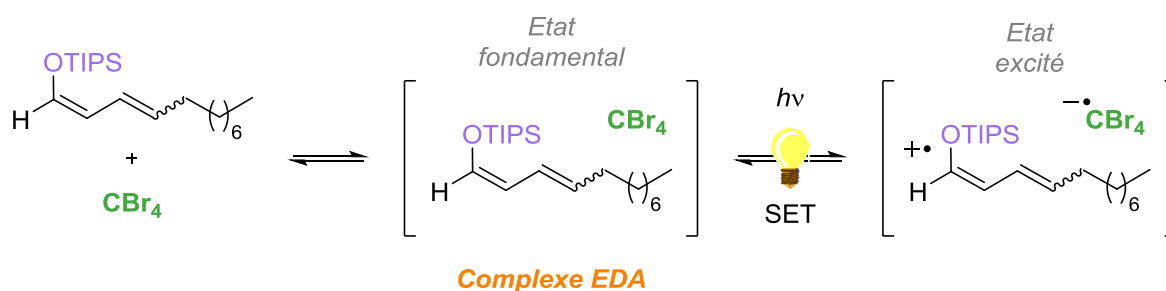
Ces mesures ont mis en évidence un léger décalage bathochrome de la solution contenant les deux réactifs (courbe rouge) en concentrations égales par rapport aux deux substrats seuls (courbes violette et orange), ainsi que par rapport à la courbe bleue, représentant la somme des courbes des deux réactifs seuls. Ce décalage pourrait être le signe de la formation d'un complexe entre ces deux réactifs *in situ*. Afin de tester cette hypothèse, une réaction a été réalisée sans photocatalyseur, et avec une irradiation à 360 nm. Cette longueur d'onde d'irradiation se situe en effet dans la plage restreinte d'absorption de la solution des deux substrats ensemble, mais en dehors de la zone d'absorption de chacun des réactifs seuls. La réaction a été réalisée sur l'éther de diénol silylé **21a**, avec le tétrabromométhane et en présence de K_2CO_3 dans l'acétonitrile, et le milieu a été irradié à 360 nm pendant 16 h (Schéma 104).



Sch\u00e9ma 104 : R\u00e9action de γ -fonctionnalisation avec une irradiation \u00e0 360 nm

Pour obtenir une conversion totale du di\u00e9noxy silane de d\u00e9part, la r\u00e9action a d\u00f4 \u00eatre irradi\u00e9e plus longtemps. Au bout de 16 h d'irradiation, un m\u00e9lange de trois produits a \u00e9t\u00e9 obtenu : le produit de tribromom\u00e9thylation, le produit de dibromom\u00e9thylid\u00e9nation et un produit non-identifi\u00e9, avec des rendements RMN estim\u00e9s \u00e0 35 %, 38 % et 27 % respectivement.

La r\u00e9action de γ -fonctionnalisation avec du CBr_4 est alors possible sans l'utilisation de photocatalyseur, en irradiant \u00e0 une longueur d'onde de 360 nm. Cependant, cette r\u00e9action est plus longue et moins propre, et favorise ainsi la formation du produit de dibromom\u00e9thylid\u00e9nation par rapport au produit de tribromom\u00e9thylation. Ceci est \u00e0 mettre en parall\u00e8le avec l'exp\u00e9rience de Mitani, mentionn\u00e9e dans l'introduction de ce chapitre, qui a r\u00e9alis\u00e9 une r\u00e9action de dibromom\u00e9thylid\u00e9nation sur des \u00e9noxy silanes en irradiant avec une lampe au mercure de 500 W, produisant donc des rayons ultra-violet. ¹⁰⁵ Cette r\u00e9action pourrait mettre en \u00e9vidence la formation d'un complexe entre les deux r\u00e9actifs, le di\u00e9noxy silane et le CBr_4 , qui permettrait la formation du radical $\cdot\text{CBr}_3$ apr\u00e8s irradiation (Sch\u00e9ma 105).



Sch\u00e9ma 105 : Complexe EDA entre le di\u00e9noxy silane **21a** et CBr_4

d) Analyses de Stern-Volmer

Des analyses de Stern-Volmer ont ensuite été menées pour étudier la désactivation du photocatalyseur excité par les réactifs, et s'assurer que CBr_4 est bien le réactif qui va désactiver la Rhodamine B le plus efficacement. Les analyses Stern-Volmer ont alors été effectuées pour le tétrabromométhane et le diénoxyasilane **21a** (la procédure détaillée de ces analyses est décrite dans la partie expérimentale). Les études ont été conduites dans l'acétonitrile, qui est le solvant de réaction, et les variations de luminescence de la rhodamine B ont été mesurées pour chacun des deux réactifs. Les graphiques représentant l'intensité du maximum de luminescence du photocatalyseur en présence de désactivateur à différentes concentrations de ce dernier sont représentés ci-dessous (Figure 18).

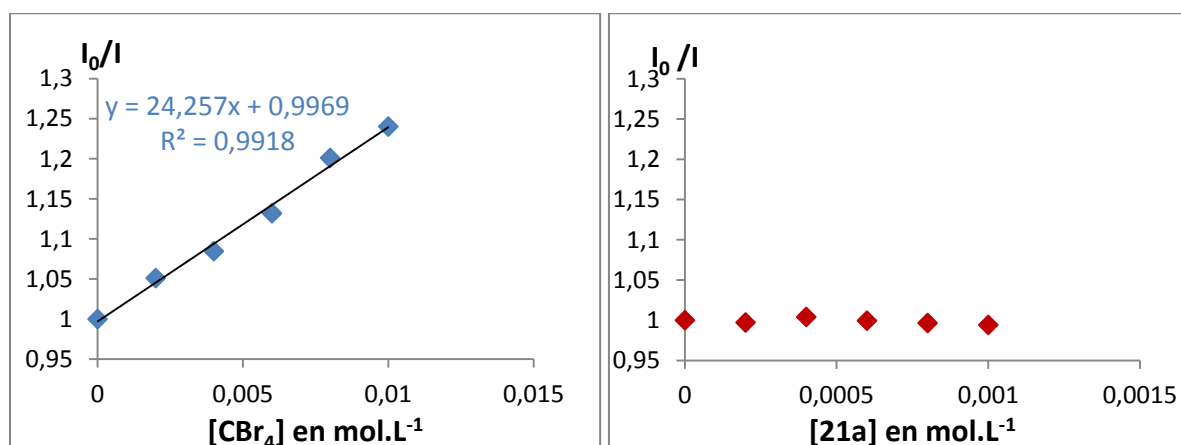


Figure 18 : Courbes de Stern-Volmer des deux réactifs

Ces analyses montrent que le tétrabromométhane désactive le photocatalyseur excité, tandis que le diénoxyasilane **21a** n'a pas d'influence sur celui-ci. L'éther de diénoxy silylé ne réagit donc pas avec le photocatalyseur excité.

Grâce à la droite de régression linéaire tracée pour le graphique du tétrabromométhane, la constante de désactivation k_q a pu être déterminée. Pour rappel, l'équation de la droite tracée est la suivante :

$$\frac{I_0}{I} = 1 + k_q \tau_0 \cdot [Q]$$

La constante de désactivation de CBr_4 peut donc être déterminée grâce au coefficient directeur de la droite de régression linéaire. La durée de vie τ_0 de l'état

excité de la rhodamine B dans son état triplet vaut $1,6 \mu\text{s}$.¹⁰⁹ La constante k_q est alors la suivante :

- $k_q = 1,5 \cdot 10^7 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ dans l'acétonitrile

e) Mesure du potentiel du diénoxyasilane **21a**

D'après nos analyses de Stern-Volmer, le diénoxyasilane **21a** ne désactiverait pas la Rhodamine B excitée. Afin de s'assurer que ces deux réactifs ne peuvent en effet pas réagir ensemble, *via* un possible mécanisme photocatalytique avec extinction réductrice, nous avons voulu comparer les potentiels de chaque molécule.

Le potentiel de réduction de la Rhodamine B excitée est connu dans la bibliographie, et vaut $+1,26 \text{ V vs SCE}$ dans l'acétonitrile.¹¹⁰ Le potentiel d'oxydation du diénoxyasilane **21a** a quant à lui été mesuré (Figure 19). Celui-ci a été mesuré avec le ferrocène comme référence, et sa valeur par rapport à l'électrode saturée au calomel (SCE) est $E_{\text{ox}} = +1,51 \text{ V vs SCE}$.

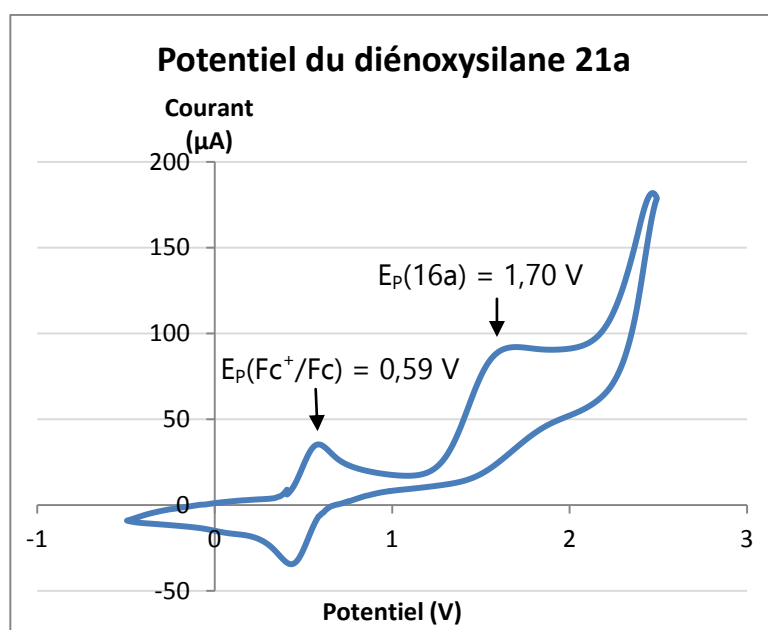


Figure 19 : Mesure du potentiel du substrat **21a**

¹⁰⁹ V. E. Korobov, V. V. Shubin, A. K. Chibisov, *Chem. Phys. Lett.* **1977**, *45*, 498–501.

¹¹⁰ K. Gadde, D. De Vos, B. U. W. Maes, *Synthesis* **2023**, *55*, 164–192.

Ainsi, en comparant les deux potentiels, une réaction rédox correspondant à une extinction réductrice entre la Rhodamine B excitée et le diénoxyasilane ne semble pas possible.

Un mécanisme avec une extinction oxydante au cours duquel CBr_4 ou CCl_3Br est réduit par la Rhodamine B excitée apparaît plus probable (Schéma 103, page 130).

f) Rendement quantique

Enfin, le calcul du rendement quantique a été effectué. Ces analyses permettent de faire la différence entre un mécanisme photocatalytique et un mécanisme de propagation en chaîne. Pour rappel, le rendement quantique est défini par la formule suivante :

$$\Phi = \frac{\text{taux de conversion du substrat}}{\text{flux de photons absorbés}}$$

Le taux de conversion du substrat a été déterminé par un suivi de la réaction par RMN, avec une irradiation à 445 nm *in situ* dans la RMN. Le graphique représentant la disparition du substrat en fonction du temps est représenté ci-dessous (Figure 20).

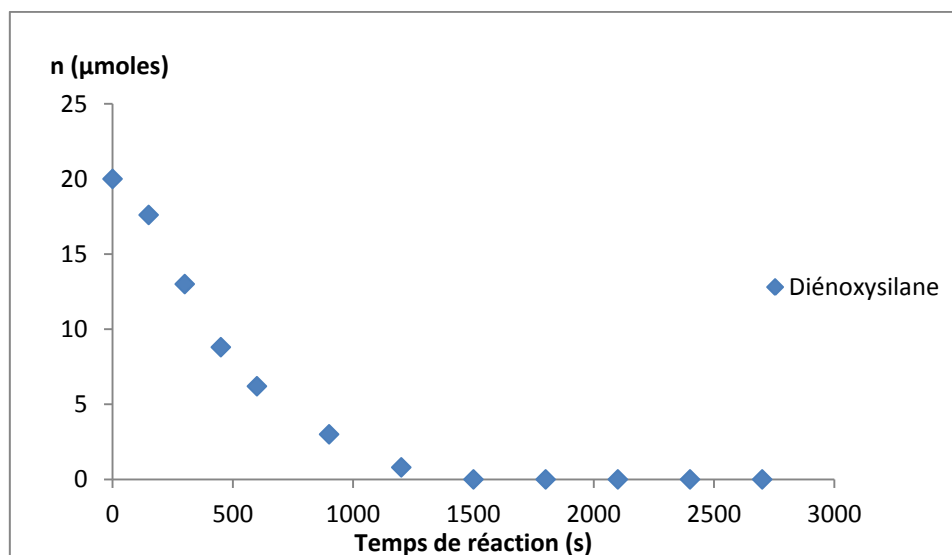


Figure 20 : Courbe de disparition du substrat **21a** en fonction du temps

Entre 0 s et 600 s, la décroissance de la quantité de matière du diénoxyasilane étant presque linéaire, cette portion de courbe a été choisie pour étudier le rendement quantique de la réaction. Au-delà de 600 s, le rendement quantique

devrait diminuer, car la conversion du diénoxyasilane est plus lente. Une droite de régression linéaire a été tracée pour les différents points compris entre 0 s et 600 s (Figure 21), et la dérivée de cette dernière a été utilisée pour calculer le taux de conversion du substrat. La valeur du taux de conversion du substrat vaut alors $2,43 \cdot 10^{-2} \mu\text{mol} \cdot \text{s}^{-1}$.

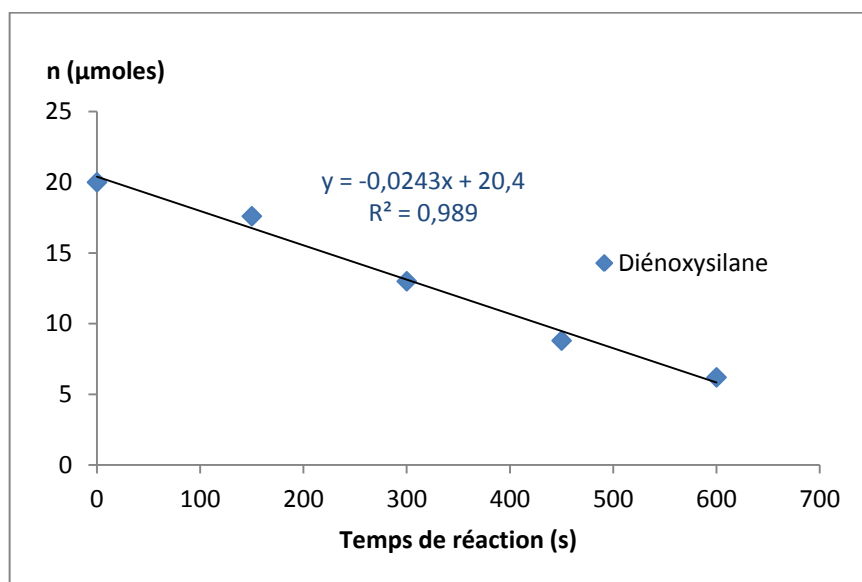


Figure 21 : Courbe de disparition du diénoxyasilane **21a** entre 0 s et 600 s

D'autre part, le flux de photons absorbés a été déterminé par actinométrie dans l'acétonitrile, et a une valeur de $1,38 \cdot 10^{-8} \text{ mol} \cdot \text{s}^{-1}$ (le détail de la procédure est décrit dans la partie expérimentale). Le rendement quantique mesuré pour la réaction de γ -tribromométhylation est de $\Phi = 1,76$. Cette valeur de rendement quantique supérieure à 1 indique la présence d'un mécanisme de propagation en chaîne pour la formation d'un nouveau radical $\cdot\text{CX}_3$.

g) Mécanisme proposé

Avec les différentes expériences mécanistiques réalisées, le mécanisme ci-dessous a été proposé (Schéma 106). En se basant sur les analyses de Stern-Volmer, CBr_4 ou CCl_3Br va réagir avec le photocatalyseur excité au cours d'une étape de photo-initiation, pour générer le radical $\cdot\text{CX}_3$. Ce dernier s'additionne sur le diénoxyasilane afin de former le radical intermédiaire **A**. Selon le calcul du rendement quantique de la réaction, deux mécanismes sont ensuite probablement en coexistence : un mécanisme photocatalytique, ainsi qu'un mécanisme de propagation

en chaîne du radical. Selon le premier, l'intermédiaire **A** est oxydé en carbocation **B** en réagissant avec le photocatalyseur oxydé, tandis que selon le mécanisme de propagation en chaîne, **A** est oxydé en réagissant avec une autre molécule de CBr_4 ou de CCl_3Br , régénérant ainsi le radical $\cdot\text{CX}_3$. Le produit désiré est finalement obtenu après une étape de désilylation. Un mécanisme alternatif possible serait *via* une réaction d'ATRA, au cours duquel le radical **A** réagirait avec CBr_4 ou CCl_3Br pour former l'intermédiaire bromé **B'**. Le produit désiré serait obtenu après l'élimination de TIPSBBr . Nos analyses ne permettent actuellement pas de discriminer un mécanisme entre la propagation en chaîne et l'ATRA, *via* les intermédiaires **B** et **B'** respectivement.

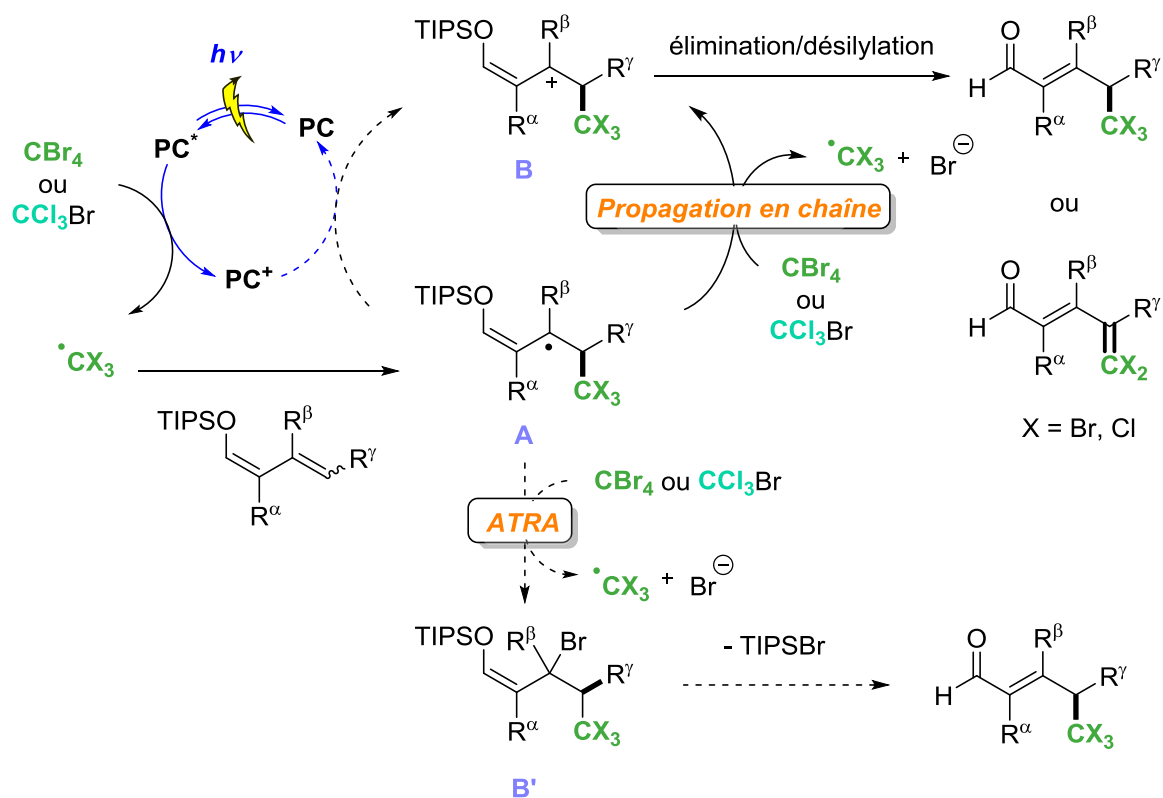


Schéma 106 : Mécanisme proposé pour la réaction de γ -fonctionnalisation

III. C. Développement de la réaction de tribromométhylation énantiosélective

Après avoir développé et étudié ces réactions de γ -trihalométhylation et de γ -dihalométhylation, nous avons voulu développer une version énantiosélective de

ces dernières. Notre choix s'est porté sur l'insertion du groupe CBr₃ de manière asymétrique sur les énals.

III. C. 1. γ -Tribromométhylation énantiosélective

Dans la bibliographie, peu de travaux décrivent des réactions de trichlorométhylation ou de tribromométhylation stéréosélective, et parmi les méthodologies existantes, les exemples décrits sont pour la plupart des stratégies diastéréosélectives. En effet, celles-ci utilisent des substrats de départ chiraux, qui induisent alors une stéréosélectivité sur le groupement –CCl₃ ou –CBr₃ introduit.¹¹¹

Le seul exemple de trichlorométhylation énantiosélective à notre connaissance est la réaction décrite par l'équipe de Meggers présentée dans l'introduction de ce chapitre, sur l'insertion du groupe –CCl₃ en position α de carbonyles (Schéma 89, page 112).¹⁰⁷ Aucun exemple ne traite d'une réaction de tribromométhylation énantiosélective, et le développement de cette dernière sur les énals serait donc très intéressant. Toutefois, notre stratégie de γ -tribromométhylation des énals a besoin d'être modifiée, si nous voulons effectuer une réaction asymétrique. Par rapport à ce qui a été mentionné dans l'introduction générale, une approche par catalyse diénamine semble envisageable pour induire une énantiosélectivité en position γ des énals.

Le développement de cette réaction a débuté en se basant notamment sur les travaux de Melchiorre (Schéma 33, page 38).⁴⁵ L'aldéhyde α,β -insaturé choisi pour étudier cette transformation a été le 2-phényl-2-pentalenal **38**. En effet, la présence d'un groupe aromatique en position α de l'aldéhyde semble importante pour avoir un bon contrôle de l'énantiosélectivité, et permet également de s'affranchir d'éventuels problèmes de régiosélectivités α/γ . Une première réaction a alors été effectuée sur l'énal **38** avec un léger excès de CBr₄, en présence du catalyseur de Jørgensen-Hayashi, de 2,6-lutidine comme base dans le MTBE (méthyl *tert*-butyl

¹¹¹ a) G. Helmchen, G. Wegner, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 6047–6050 ; b) S. E. Brantley, T. F. Molinski, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 2165–2167 ; c) S. Beaumont, E. A. Ilardi, L. R. Monroe, A. Zakarian, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1482–1483 ; d) Z. Gu, A. T. Herrmann, A. Zakarian, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7136–7139 ; e) Y. Li, Y. Cao, J. Gu, W. Wang, H. Wang, T. Zheng, Z. Sun, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011*, 676–679 ; f) Y. Li, T. Zheng, W. Wang, W. Xu, Y. Ma, S. Zhang, H. Wang, Z. Sun, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 308–312 ; g) Y. Li, Y. Ma, Z. Lu, L. Wang, X. Ren, Z. Sun, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 4711–4714.

éther) comme solvant (Schéma 107). Le milieu réactionnel a ensuite été irradié avec une lumière blanche pendant 48 h. Cependant avec ces conditions, la formation du produit n'a pas été observée, tandis que les réactifs étaient toujours présents.

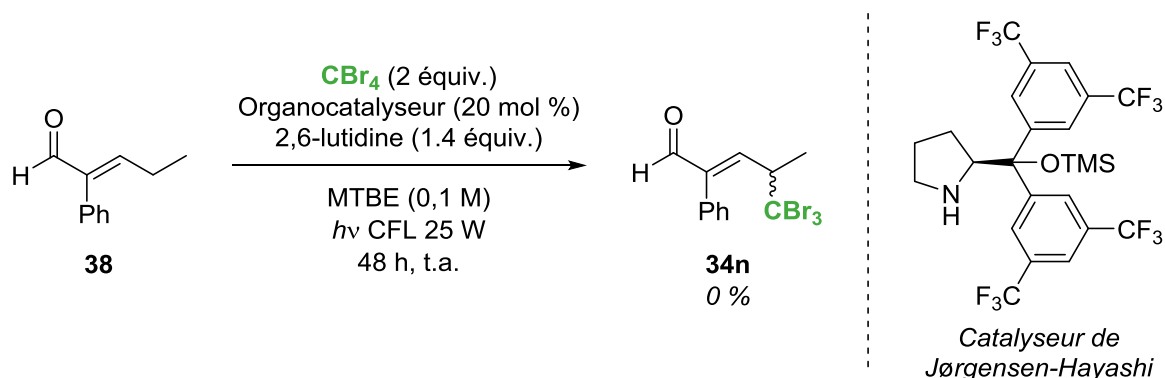
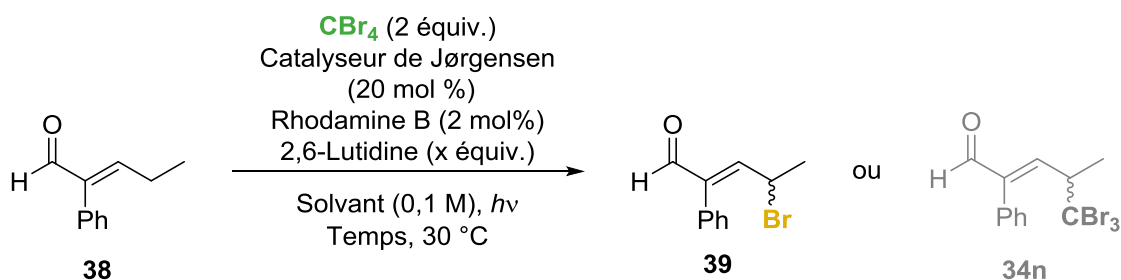


Schéma 107 : Réaction de γ -tribromométhylation énantiosélective

Une optimisation des conditions a alors commencé, dans l'espoir d'obtenir le produit désiré de γ -fonctionnalisation **34n** de manière énantiosélective (Tableau 14). Lorsque la même réaction a été effectuée avec une irradiation grâce à la lampe bleue HepatoChem[®] en présence de Rhodamine B, et en agitant pendant 48 h, la formation d'un produit a été observée avec un rendement RMN estimé à 25 % (Entrée 2). Cependant, l'énal **38** de départ a été totalement consommé. En changeant le solvant par du chloroforme, le même produit a pu être isolé avec un rendement de 47 % (Entrée 3), mais un rendement RMN estimé à 35 % a été obtenu lorsque l'acétonitrile est utilisé (Entrée 4). En réduisant le temps de réaction à 24 h, une conversion de seulement 50 % du substrat de départ a été observée (Entrée 5). Néanmoins, en conduisant des analyses sur ce produit que nous avons pu isoler, nous avons remarqué que celui-ci n'était pas le composé attendu de γ -tribromométhylation. En effet, nous avons pu identifier celui-ci comme étant le produit issu d'une réaction de γ -bromation sur le 2-phényl-2-penténal (produit **39**). Pour tous ces essais, la formation du composé désiré de γ -tribromométhylation n'a pas été observée.



Entrée	x (équiv.)	Solvant	Temps	$h\nu$	Rendement RMN 39 ^a	Rendement RMN 34n ^a
1	1,4	MTBE	48 h	CFL 25 W	0 %	0 %
2	1	MTBE	48 h	LED bleue 18 W	25 %	0 %
3	1	CDCl ₃	48 h	LED bleue 18 W	(47 %) ^b	0 %
4	1	CD ₃ CN	48 h	LED bleue 18 W	35 %	0 %
5	1,4	CDCl ₃	24 h	LED bleue 18 W	50 % de conversion	0 %

a) Référence interne : 1,3-dinitrobenzène, b) Rendement isolé entre parenthèses

Tableau 14 : Optimisation de la réaction de γ -tribromométhylation énantiosélective

Le produit **39** finalement obtenu n'étant pas le produit attendu, nous avons néanmoins voulu vérifier si ce produit a tout de même été obtenu avec un excès énantiomérique. Malheureusement, le produit isolé lors de la réaction effectuée dans le chloroforme, au cours de laquelle le produit a été isolé avec un rendement de 47 %, a été formé en mélange racémique.

Le produit **39** en mélange racémique pour identifier les deux énantiomères en HPLC chirale a été obtenu en effectuant la réaction en présence de pyrrolidine comme organocatalyseur, une amine secondaire non-chirale (Schéma 108). L'énal **38** a ainsi été mis en présence de CBr_4 , de Rhodamine B et de 2,6-lutidine, ainsi que de pyrrolidine dans le chloroforme. Le milieu a ensuite été agité pendant 72 h sous irradiation bleue grâce à la lampe HepatoChem[®], et le produit a pu être isolé en mélange racémique avec un rendement de 17 %.

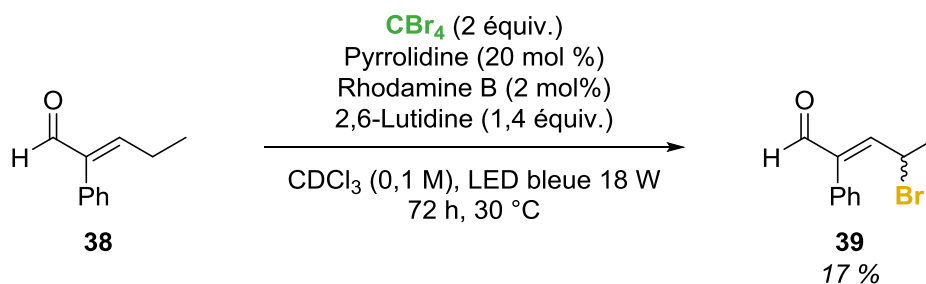


Schéma 108 : Synthèse du produit **39** en mélange racémique

Lors de tous les essais effectués ci-dessus, le produit de γ -tribromométhylation n'a pas été observé, même en petites quantités. Le mécanisme de formation du produit de γ -bromation reste inconnu à cet instant, et nous avons remarqué que celui-ci s'était également parfois formé en très petites quantités lors de l'optimisation de la réaction de γ -tribromométhylation. Nous avons alors décidé d'essayer de développer cette réaction de γ -bromation de manière énantiosélective.

III. C. 2. γ -Bromation énantiosélective

a) *Etat de l'art*

Dans la bibliographie, des exemples de γ -bromation directe d'énals énantiosélective sont pour le moment inexistantes. C'est pourquoi le développement de cette réaction serait très intéressant, même si celle-ci n'était pas attendu.

Certains travaux traitent toutefois de réactions de bromation énantiosélectives en position α d'aldéhydes. En 2005, Jørgensen a en effet décrit une réaction de bromation énantiosélective sur des aldéhydes en utilisant une catalyse énamine (Schéma 109).¹¹² L'amine secondaire chirale utilisée comme organocatalyseur est la (2*R*,5*R*)-diphénylpyrrolidine. Ici, les auteurs ont choisis deux sources de brome : le composé **40**, 4,4-dibromo-2,6-di-*tert*-butyl-cyclohexa-2,5-diénone, et le composé **41**, 2,4,4,6-tétrabromo-2,5-cyclohexandiène-1-one ou TBCO. Un additif acide a également été ajouté, l'acide benzoïque PhCO₂H, en présence d'un léger excès d'eau, afin d'augmenter à la fois le rendement et l'énantiosélectivité du produit formé. Cependant, sûrement pour des raisons pratiques, les aldéhydes α -bromés ont été isolés sous forme d'alcool, après réduction avec du NaBH₄. Les rendements et les excès énantiomériques ont ainsi été déterminés sur les alcools correspondants.

¹¹² S. Bertelsen, N. Halland, S. Bachmann, M. Marigo, A. Braunton, K. A. Jørgensen, *Chem. Commun.* **2005**, 4821.

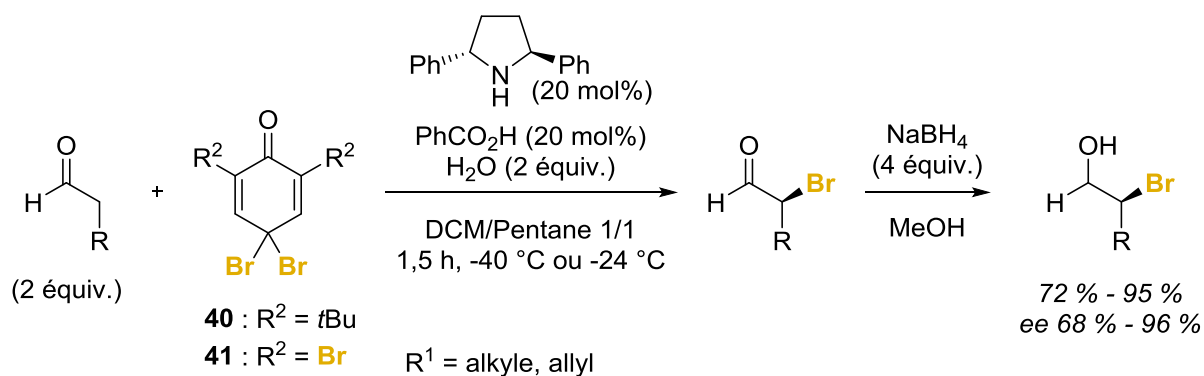


Schéma 109 : Réaction de bromation d'aldéhydes énantiosélective par Jørgensen et son groupe¹¹²

En 2010, Maruoka et son équipe ont décrit une autre réaction d' α -bromation d'aldéhydes stéréosélective (Schéma 110).¹¹³ Les auteurs ont également utilisé une amine secondaire chirale comme organocatalyseur, mais l'amine utilisée dans ce cas contient un substituant binaphtyle (composé **42**) possédant une chiralité axiale. Grâce à cet organocatalyseur, la stœchiométrie du catalyseur a pu être baissée à 10 mol%. La source de brome utilisée est la molécule **40**, aussi utilisée précédemment par Jørgensen. Dans ce cas, les auteurs n'ont pas ajouté d'additif en complément, et les produits d' α -bromation ont été obtenus dans de bons rendements et avec de bons excès énantiomériques. A l'instar de la réaction de bromation décrite par Jørgensen, les produits ont été isolés sous forme d'alcool, après réduction de l'aldéhyde par NaBH₄.

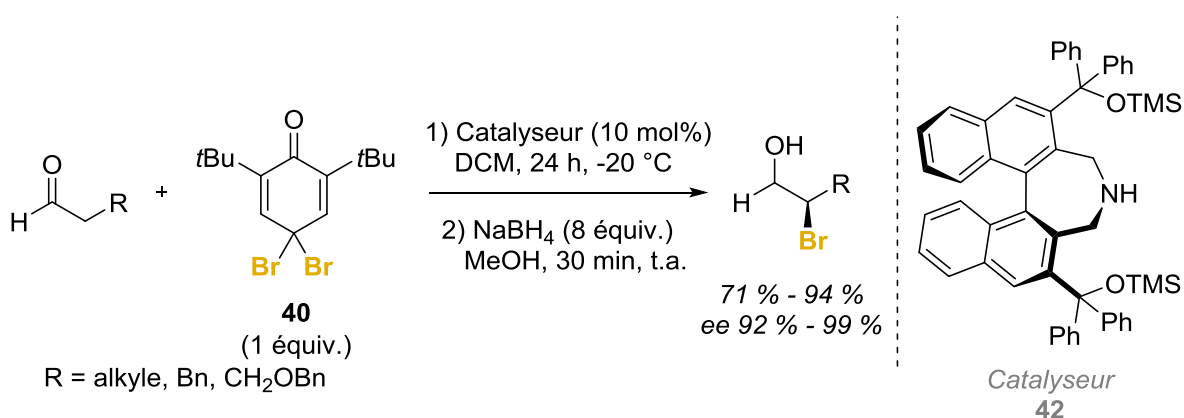


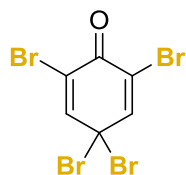
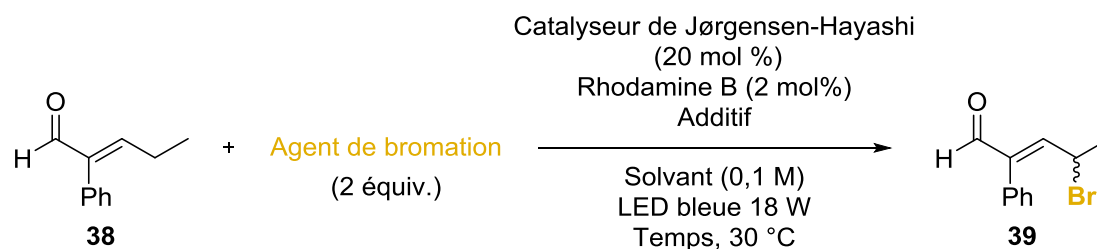
Schéma 110 : Réaction de bromation d'aldéhydes énantiosélective par Maruoka et son équipe¹¹³

¹¹³ T. Kano, F. Shirozu, K. Maruoka, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 7590.

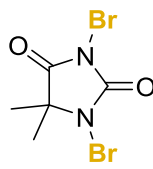
Ainsi, des stratégies pour la bromation énantiosélective en position α d'aldéhydes sont déjà existantes, mais ces travaux ne traitent pas de réactions de bromation énantiosélectives en position γ . Nous avons donc cherché à développer une possible réaction de γ -bromation des énals de manière énantiosélective.

b) Développement de la réaction de γ -bromation énantiosélective

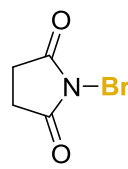
L'optimisation des conditions réactionnelles a débuté à partir des meilleures conditions déterminées lors de la dernière optimisation (Tableau 15). Dans un premier temps, d'autres sources de brome, autres que CBr_4 , ont été testées. En utilisant du TBCO, en présence de 2,6-lutidine et du catalyseur de Jørgensen-Hayashi dans le chloroforme, le produit de γ -bromation a pu être obtenu avec un rendement isolé de 61 % en seulement une heure grâce à une irradiation bleue avec la lampe HepatoChem[®] (Entrée 2). Cependant, le produit a encore été isolé en mélange racémique. Avec la DBH (dibromo-1,3-diméthyl-5,5-hydantoïne), seulement des traces de produit ont été observées (Entrée 3), et avec la NBS (*N*-bromosuccinimide) en présence de PhCO_2H à la place de la lutidine, le produit de γ -bromation ne s'est pas formé, même après 48 h d'irradiation (Entrée 4). Ces dernières conditions ont été inspirées de travaux décrits en 2005 par Jørgensen et son équipe concernant la bromation énantiosélective en position α d'aldéhydes.¹¹² Finalement, lorsque la réaction a été effectuée avec le TBCO en présence de PhCO_2H dans l'acétonitrile, le produit de γ -bromation a été isolé avec un rendement de 69 % (Entrée 5).



41
TBCO



43
DBH



44
NBS

Entrée	Agent de bromation	Additif (équiv.)	Solvant	Temps	Rendement isolé
1	CBr ₄	2,6-lutidine (1)	CDCl ₃	48 h	47 %
2	TBCO	2,6-lutidine (1,4)	CDCl ₃	1 h	61 %
3	DBH	2,6-lutidine (1,4)	CDCl ₃	1 h	Traces
4	NBS	PhCO ₂ H (0,2)	CDCl ₃	48 h	0 %
5	TBCO	PhCO ₂ H (0,2)	MeCN	2h30	69 %

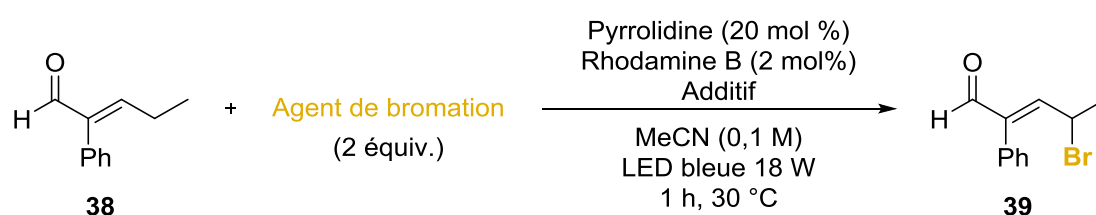
Tableau 15 : Optimisation de la réaction de γ -bromation énantiosélective

Pour chacun des exemples ci-dessus pour lesquels le produit de γ -bromation a été isolé, les deux énantiomères ont été séparés par HPLC chirale. Cependant, les produits ont toujours été obtenus en mélange racémique. Nous nous sommes demandés si ce fait était dû à une épimérisation qui aurait lieu ou si la réaction n'était simplement pas énantiosélective.

c) Etude de la réaction de γ -bromation

N'ayant pas réussi à obtenir le produit avec un excès énantiomérique, une version non-énantiosélective de la réaction a été étudiée. Le catalyseur de Jørgensen-Hayashi a été remplacé par une amine secondaire non chirale simple : la pyrrolidine (Tableau 16). Lorsque la réaction a été effectuée sur l'énal **38**, avec le TBCO comme agent de bromation, la pyrrolidine et la 2,6-lutidine dans l'acétonitrile, et avec une irradiation grâce à la lampe bleue HepatoChem[®] de 18 W, seulement des traces de produit de γ -bromation ont été observées au bout de 48 h (Entrée 1). En remplaçant la 2,6-lutidine par l'acide benzoïque, le produit a pu être obtenu avec un rendement

RMN estimé à 81 %, et un rendement isolé de 78 % (Entrée 2). Différentes sources de brome ont ensuite été évaluées. Lorsque du dibrome Br₂ est utilisé à la place du TBCO, le produit s'est formé avec un rendement plus faible, le milieu réactionnel étant moins propre (Entrée 3). Le dibrome est sûrement trop puissant, et dégraderait l'aldéhyde. Finalement, deux autres sources de brome ont été utilisées : la NBS et la DBH, et des rendements de 65 % et de 53 % de produits ont été obtenus respectivement (Entrées 4-5). Le meilleur rendement a été obtenu avec le TBCO, et ce dernier a donc été gardé pour la suite.



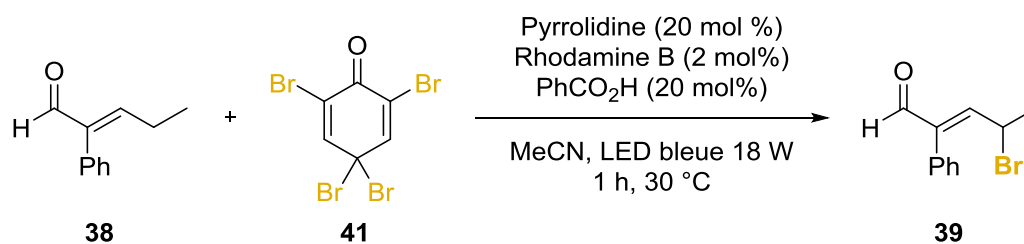
Entrée	Agent de bromation	Additif (équiv.)	Temps	Rendement RMN ^a
1	TBCO	2,6-lutidine (1,4)	48 h	Traces
2	TBCO	PhCO ₂ H (0,2)	1 h	81 % (78 % isolé)
3	Br ₂	PhCO ₂ H (0,2)	1 h	65 %
4	NBS	PhCO ₂ H (0,2)	1 h	65 %
5	DBH	PhCO ₂ H (0,2)	1 h	53 %

a) Référence interne : 1,3-dinitrobenzène

Tableau 16 : Réaction de γ -bromation non-énantiosélective

Après avoir trouvé les conditions permettant de former le produit de γ -bromation avec un très bon rendement, nous avons réalisé des réactions de contrôles afin d'identifier les différents réactifs et paramètres nécessaires (Tableau 17). Lorsque des essais sont effectués sans lumière, et avec ou sans rhodamine B, le produit n'est pas formé (entrées 2 et 3). Cependant, lorsque la réaction se déroule avec lumière mais sans rhodamine B, le produit se forme à hauteur de 68 % par rendement RMN (entrée 4). Ainsi, le photocatalyseur n'est pas nécessaire, mais la lumière est indispensable. Ensuite, l'importance de la pyrrolidine et de l'acide benzoïque a été évaluée. Une réaction en présence de seulement l'acide benzoïque et la lumière permet d'obtenir le produit avec un rendement RMN de 56 % (entrée 5), tandis qu'un test en présence uniquement de pyrrolidine et de lumière fournit le produit avec un rendement RMN de 63 % (entrée 6). Ces résultats surprenants pourraient alors indiquer qu'aucun de ces deux réactifs ne serait nécessaire. En effet, un essai a été réalisé avec seulement la rhodamine B et la lumière, et a délivré le produit avec un rendement RMN de 75 % (entrée 7). De plus, lorsque la réaction est effectuée avec

seulement le 2-phényl-2-penténal, le TBCO et la lumière, le produit **39** s'est formé à hauteur de 52 % (entrée 8).



Entrée	Pyrrolidine	PhCO ₂ H	Rhodamine B	<i>hν</i>	Rendements RMN ^a
1	✓	✓	✓	✓	81 %
2	✓	✓	×	×	0 %
3	✓	✓	✓	×	0 %
4	✓	✓	×	✓	68 %
5	×	✓	×	✓	56 %
6	✓	×	×	✓	63 %
7	×	×	✓	✓	75 %
8	×	×	×	✓	52 %

a) Référence interne : 1,3-dinitrobenzène

Tableau 17 : Réactions de contrôle pour la réaction de γ -bromation

Ces réactions de contrôle ont mis en évidence que pour former le produit de γ -bromation, une diénamine n'est pas formée entre l'aldéhyde et la pyrrolidine, car la pyrrolidine n'est pas indispensable. Ce constat explique alors que lors des essais pour réaliser une réaction de γ -bromation énantiosélective le produit ait été obtenu en mélange racémique. La diénamine chirale entre le 2-phényl-2-penténal et le catalyseur de Jørgensen-Hayashi ne s'est probablement pas formée.

Après avoir mené des recherches bibliographiques, une réaction décrite il y a plusieurs décennies pourrait expliquer la réactivité que nous avons observé : la réaction de bromation allylique de Wohl-Ziegler.¹¹⁴ Celle-ci s'effectue entre un alcène et de la NBS, et sous chauffage ou irradiation lumineuse, le produit de bromation en position allylique de l'alcène est formé (Schéma 111).

¹¹⁴ a) A. Wohl, *Ber. dtsh. Chem. Ges. A/B* **1919**, *52*, 51–63; b) A. Wohl, K. Jaschinowski, *Ber. dtsh. Chem. Ges. A/B* **1921**, *54*, 476–484; c) K. Ziegler, A. Späth, E. Schaaf, W. Schumann, E. Winkelmann, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1942**, *551*, 80–119.

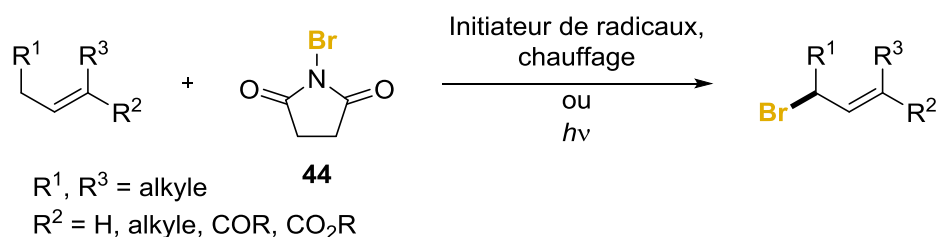


Schéma 111 : Réaction de Wohl-Ziegler¹¹⁴

Le mécanisme de cette réaction commence par la formation du radical Br^\bullet à partir de Br_2 , qui est toujours présent en petites quantités dans la NBS (Schéma 112). Le radical Br^\bullet arrache ensuite un atome d'hydrogène en position allylique de l'alcène *via* un transfert d'atome d'hydrogène (HAT), pour générer le radical intermédiaire **A**. Le point clé est de maintenir une concentration faible de Br_2 , pour que celui-ci ne s'ajoute pas sur la double-liaison. Le radical allylique intermédiaire formé réagit avec une autre molécule de Br_2 , générant un autre radical Br^\bullet (propagation), ou avec un radical Br^\bullet pour former le produit de bromation allylique (terminaison). Au cours de la réaction, le Br_2 est régénéré par interaction entre la NBS et le HBr formé.

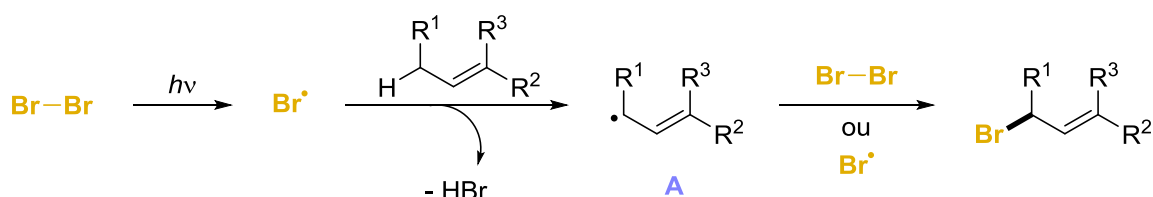


Schéma 112 : Mécanisme de la réaction de Wohl-Ziegler¹¹⁴

Cette réaction expliquerait alors le produit de γ -bromation sur un énal que nous avons obtenu. En effet, un énal possède un alcène en position α de l'aldéhyde, et ce serait juste cet alcène qui serait responsable de la réactivité observée. Des études menées par Xia et son équipe en 2014¹¹⁵ et en 2015¹¹⁶ ont proposé l'utilisation de tétrabromométhane pour la formation de Br_2 *in situ*, grâce à l'utilisation d'une catalyse photorédox (Schéma 113). Les auteurs ont présenté dans ce cas que le CBr_4 est réduit par le photocatalyseur excité (ici du $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$) pour générer le radical CBr_3^\bullet et l'anion Br^- . Le Br_2 est ensuite formé par oxydation de Br^- avec le photocatalyseur oxydé, régénérant ainsi le photocatalyseur. Ainsi, le CBr_4 pourrait également être une source de Br_2 , et ceci expliquerait la formation du

¹¹⁵ Y. Zhao, Z. Li, C. Yang, R. Lin, W. Xia, *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 622–627.

¹¹⁶ R. Lin, H. Sun, C. Yang, Y. Yang, X. Zhao, W. Xia, *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, *11*, 31–36.

produit de γ -bromation observé lors du début de l'étude de la réaction de γ -bromation énantiosélective avec CBr_4 (Tableau 15, page 145).

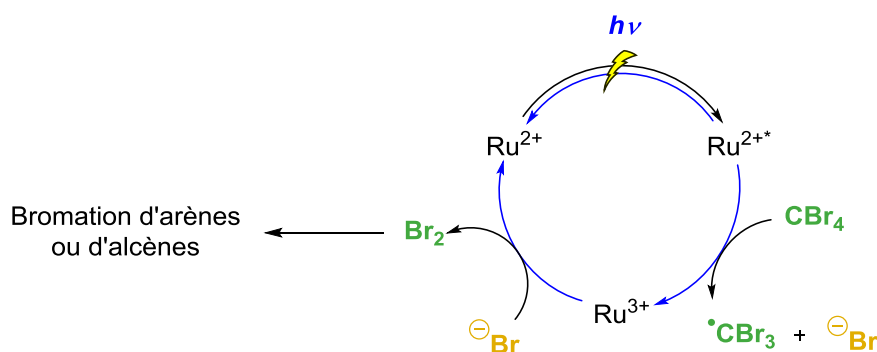


Schéma 113 : Formation de Br_2 à partir de CBr_4 ^{115,116}

L'étude de la réaction de γ -bromation, énantiosélective ou non, avec cette méthodologie n'a donc pas été poursuivie, car cette réactivité n'est pas nouvelle et est déjà bien renseignée.

III. C. 3. Perspectives

Si le mécanisme de la réaction de γ -bromation sur les énales s'avère en effet être la réaction de Wohl-Ziegler, cela signifie qu'un radical allylique se forme intermédiairement après transfert de l'atome d'hydrogène par le radical $\text{Br}\cdot$. Ce constat est très intéressant, car cette réactivité pourrait éventuellement être exploitée pour la γ -fonctionnalisation directe des énales par voie radicalaire. Un réactif SOMOphile approprié pourrait possiblement réagir avec ce radical allylique formé intermédiairement, avant que ce dernier ne se recombine avec du brome (Schéma 114). Nous avons alors cherché à exploiter cette réactivité pour activer directement la position γ des énales, sans recourir intermédiairement aux éthers de diénol silylés.

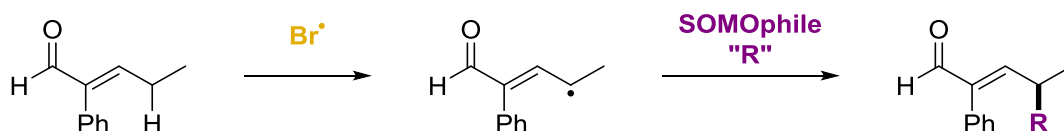


Schéma 114 : γ -Fonctionnalisation direct des énales envisagée

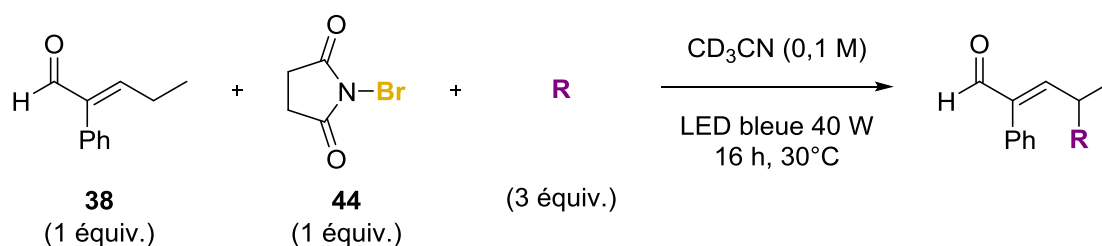
Pour démarrer l'investigation de cette méthodologie, le 2-phényl-2-penténal a été conservé, car la réaction de γ -bromation sur cet énal s'est avérée efficace, et le produit de γ -bromation a été identifié. Cependant, contrairement à la réaction de γ -

bromation, le TBCO n'a pas été choisi pour générer lentement du Br_2 , car son utilisation conduirait très certainement au produit de γ -bromation, et non au produit de l'addition de l'autre réactif présent. A l'instar de la réaction de Wohl-Ziegler, la NBS a été utilisé au lieu du TBCO.

Quelques réactifs SOMOphile connus pour réagir avec des radicaux ont été sélectionnés pour essayer cette méthodologie (Tableau 18). Le TsSeCF_3 et la *N*-trifluorométhylthiosaccharine sont des substrats connus au laboratoire pour réagir avec des radicaux. Cependant, lorsque le TsSeCF_3 (Entrée 1) a été utilisé dans nos conditions, mais en irradiant avec une lampe LED bleue Kessil d'une puissance de 40 W, le produit de γ -trifluorométhylséléniolation ne s'est pas formé. Seul le produit de γ -bromation a pu être identifié. Dans le cas de la réaction avec la *N*-trifluorométhylthiosaccharine (Entrée 2), seul la formation du produit de γ -bromation a pu être observée. Un autre essai réalisé avec le Selectfluor™ (Entrée 3) n'a pas non plus permis d'obtenir le produit de γ -fluoruration correspondant, et une dégradation de l'aldéhyde a même été observée au bout de plusieurs heures d'irradiation.

Ensuite, un SOMOphile riche en électrons, le 1,3,5-triméthoxybenzène (Entrée 4), et un SOMOphile pauvre en électron, l'isoquinoléine (Entrée 5), ont été testés mais n'ont pas réagi non plus dans nos conditions, et le produit de γ -bromation ne s'est même pas formé au cours de ces deux réactions.

Un autre SOMOphile, le steryltrifluoroborate de potassium (Entrée 6) a également été utilisé, mais le produit correspondant de γ -fonctionnalisation ne s'est pas formé, et le 2-phényl-2-penténal est resté indemne. Enfin, lorsqu'une réaction a été effectuée avec le DEAD (azodicarboxylate de diéthyle) (Entrée 7), la formation de deux aldéhydes a été observée : le produit de γ -bromation, et possiblement le produit attendu de γ -fonctionnalisation, mais ce dernier n'a pas pu être isolé pour confirmer ce résultat.



Entrée	Réactif	Produit
1	TsSeCF ₃	
2		
3		
4		
5		
6		
7		

Tableau 18 : Réactifs utilisés pour la réaction de γ -fonctionnalisation directe

Ainsi, aucun des produits ci-dessus n'a malheureusement pu être obtenu. Dans certains cas, la formation du produit de γ -bromation atteste quand même de la formation du radical allylique intermédiaire, mais celui-ci n'a pas pu être efficacement piégé par les différents réactifs ci-dessus. Bien que cette méthodologie n'ait pas pu

être appliquée avec succès pour le moment, celle-ci reste néanmoins intéressante à étudier.

III. D. Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons pu étendre la méthodologie de γ -fonctionnalisation des énales par voie photochimique pour l'introduction de groupes $-\text{CBr}_3$ et $-\text{CCl}_3$, mais également $=\text{CBr}_2$ et $=\text{CCl}_2$ en favorisant l'élimination de HBr et de HCl à partir des produits $-\text{CBr}_3$ et $-\text{CCl}_3$ correspondants. Différents énales ont été fonctionnalisés en position γ régiosélectivement avec cette stratégie (Schéma 115).

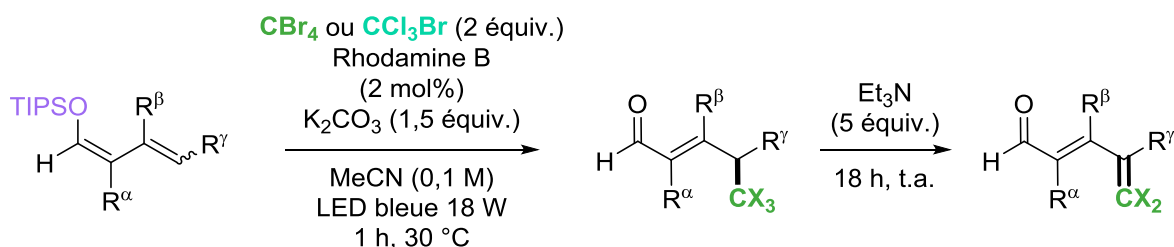


Schéma 115 : Réactions de trihalométhylation ou de dihalométhylidénation mises au point

En voulant réaliser une version énantiosélective de la réaction de γ -tribromométhylation, grâce à une catalyse diénamine, une réactivité différente a été observée. En effet, un atome de brome a été introduit en position γ de l'énal au lieu du groupe CBr_3 attendu. Cependant, l'introduction de ce brome ne s'est pas réalisée de manière énantiosélective. Après avoir mené quelques recherches, nous avons identifié que cette réaction de γ -bromation sur l'énal était en réalité la réaction de Wohl-Ziegler. Au cours de celle-ci, un radical allylique intermédiaire se forme par transfert d'atome d'hydrogène.

Nous avons essayé d'exploiter la formation de ce radical, et nous avons tenté de le piéger par différents réactifs SOMOphiles qui pourraient être capable de réagir avec ce type de radical. Malheureusement, tous nos essais se sont montrés infructueux pour le moment. Une alternative à envisager serait de réaliser une réaction intramoléculaire, qui pourrait faciliter la réaction du radical avec le SOMOphile.

Après avoir étudié l'insertion de groupes halogénés, nous allons ensuite nous diriger vers le dernier chapitre de ce manuscrit, qui concerne l'incorporation de groupes soufrés en position γ des énales.

IV. Insertion de groupes soufrés en position γ d'énals

Dans le dernier chapitre de ce manuscrit, nous allons poursuivre la γ -fonctionnalisation des énals. Après l'introduction de radicaux centrés sur le carbone, l'oxygène et l'azote, nous allons maintenant nous concentrer sur l'introduction de groupes soufrés sur les aldéhydes α,β -insaturés.

IV. A. Etat de l'art

IV. A. 1. Intérêt biologique

De nombreuses fonctions chimiques contiennent un soufre, comme par exemple les thiols, les sulfures, les thioéthers, les thioesters, ou encore les sulfoxydes, les sulfones, les sulfamides ou les sulfoximines, ces dernières étant la spécialité de notre laboratoire. Les composés organosulfurés sont omniprésents dans les molécules naturelles et dans les composés biologiquement actifs. Deux acides aminés protéinogènes sont en effet des organosulfures : la cystéine, comportant un groupe thiol, et la méthionine, comportant un groupe thiométhyle (Figure 22). L'ajoène¹¹⁷ est une molécule naturelle présente dans l'ail et possédant des propriétés antibactériennes, et qui est composée de deux groupes soufrés : un sulfoxyde et un disulfure. D'autres molécules à effets thérapeutiques contiennent des groupes soufrés, comme le Sulfaméthoxazole,¹¹⁸ composé d'un groupe sulfonamide et utilisé comme agent anti-infectieux, ou le Cefazaflur¹¹⁹ et le Toltrazuril¹²⁰ qui possèdent des propriétés antibiotique et anti-parasitaire respectivement. Ces deux derniers composés comportent chacun un groupe trifluorométhylthio SCF₃. Le Sulfoxaflor[®],

¹¹⁷ E. Ledezma, R. Aritz-Castro, *Rev. Iberoam. Micol.* **2006**, *23*, 75–80.

¹¹⁸ G. H. Hitchings, *Annu. Rev. N.Y. Acad. Sci.* **1971**, *186*, 444–451.

¹¹⁹ G. W. Counts, D. Gregory, D. Zeleznik, M. Turck, *Antimicrob. Agents Chemother.* **1977**, *11*, 708–711.

¹²⁰ M. Diaferia, F. Veronesi, G. Morganti, L. Nisoli, D. P. Fioretti, *Parasitol. Res.* **2013**, *112*, 163–168.

contenant le motif sulfoximine, est une molécule à visée phytosanitaire, utilisée comme insecticide.¹²¹

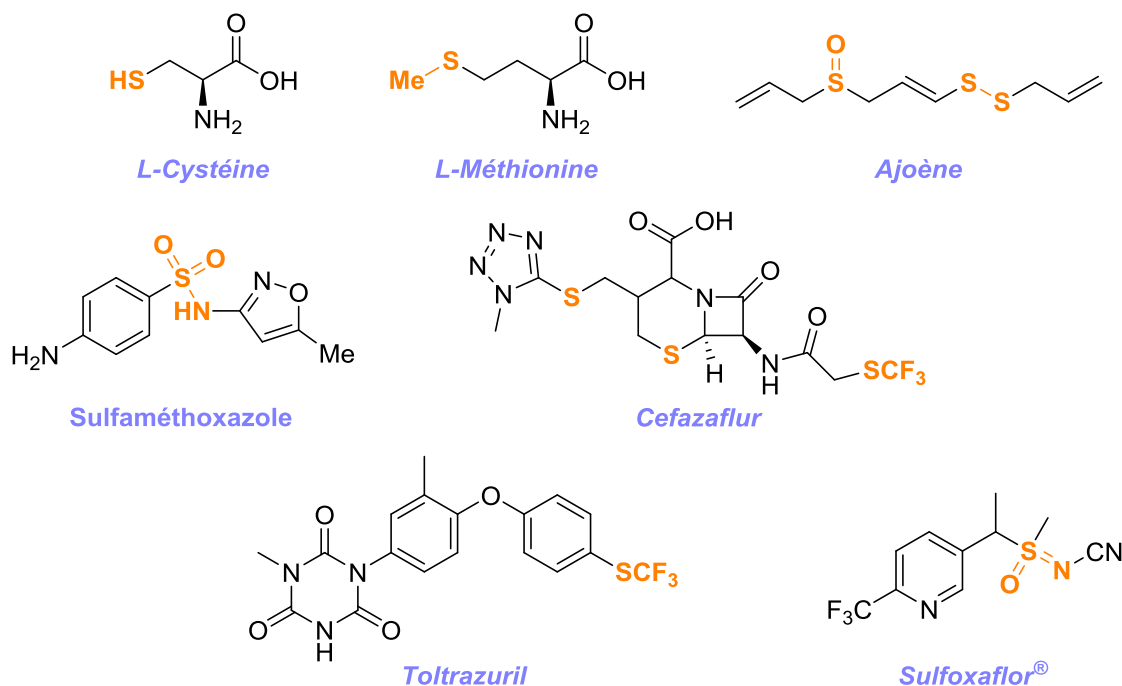


Figure 22 : Exemples de composés organosulfurés

En tenant compte de l'intérêt biologique des molécules sulfurées et de notre expérience acquise pour le développement de méthodes photocatalytiques pour l'introduction de radicaux oxygénés, azotés ou carbonés en position γ des énals, nous allons donc nous concentrer sur les travaux en photocatalyse pour l'introduction de radicaux sulfurés dans cet état de l'art. Quelques exemples seront choisis pour illustrer les différentes sources utilisées jusqu'à présent pour faire des radicaux sulfurés en photocatalyse. Nous allons nous focaliser sur les réactions qui ont été étudiées au cours de ma thèse, à savoir l'introduction de groupes thioalkyles SR et thioaryles SAR, trifluorométhylthio SCF₃ et enfin sulfonyles SO₂R.

¹²¹ a) G. B. Watson, M. R. Loso, J. M. Babcock, J. M. Hasler, T. J. Letherer, C. D. Young, Y. Zhu, J. E. Casida, T. C. Sparks, *Insect Biochemistry and Molecular Biology* **2011**, *41*, 432–439 ; b) G. B. Watson, M. W. Siebert, N. X. Wang, M. R. Loso, T. C. Sparks, *Pesticide Biochemistry and Physiology* **2021**, *178*, 104924.

IV. A. 2. Réactions de thioarylation et de thioalkylation

Plusieurs méthodologies photocatalysées ont été décrites concernant les réactions de sulfénylation,¹²² comme un exemple décrit par Yoon et son groupe en 2013, qui ont utilisé des thiols comme sources de radicaux soufrés.¹²³ Ici, les auteurs ont en effet décrit une réaction photoinduite d'hydrothiolation d'alcènes pour la synthèse de thioéthers. Différents alcènes aliphatiques ou aromatiques ont pu être fonctionnalisés en mettant ces derniers en présence d'un excès de thiol, et d'un photocatalyseur à base de ruthénium sous irradiation bleue (Schéma 116). Grâce à ces conditions réactionnelles, les produits de thiolation correspondants ont été obtenus, avec une sélectivité anti-Markovnikov, et avec de très bons rendements compris entre 73 % et 99 %.

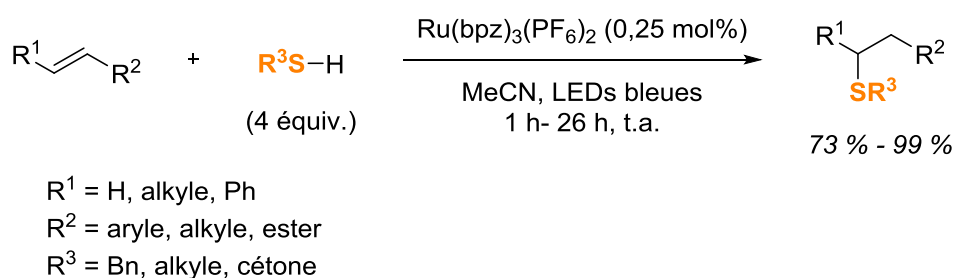


Schéma 116 : Réaction d'hydrothiolation par Yoon et son équipe¹²³

Au cours du mécanisme de cette réaction, le ruthénium est excité sous l'action de la lumière bleue, puis ce dernier est réduit par le thiol, en générant le radical cation **A** (Schéma 117). La déprotonation de ce radical cation forme le radical thiyle **B**, qui s'additionne ensuite sur l'alcène, pour générer le radical intermédiaire **C**. Un transfert d'atome d'hydrogène entre le radical **C** et une molécule de thiol permet d'obtenir le produit d'hydrothiolation, ainsi que de régénérer un radical thiyle **B**. Le ruthénium oxydé est probablement réoxydé par une molécule d'oxygène pour régénérer le photocatalyseur.

¹²² a) D. Yang, Q. Yan, E. Zhu, J. Lv, W.-M. He, *Chin. Chem. Lett.* **2022**, *33*, 1798–1816 ; b) A. Wimmer, B. König, *Beilstein J. Org. Chem.* **2018**, *14*, 54–83.

¹²³ E. L. Tyson, M. S. Ament, T. P. Yoon, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 2046–2050.

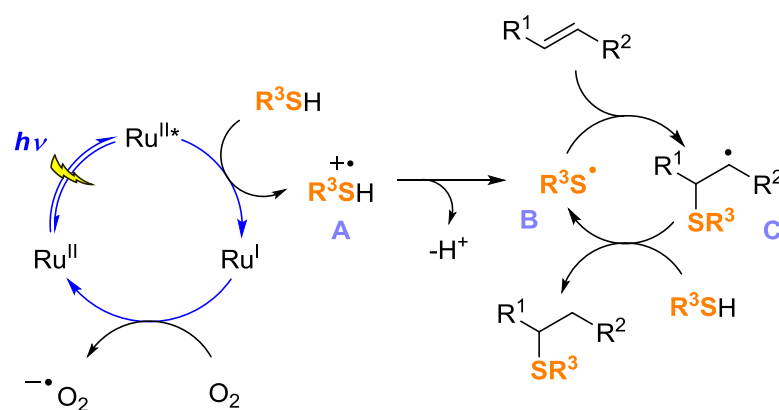


Schéma 117 : Mécanisme de la réaction d'hydrothiolation d'alcènes¹²³

Une alternative aux thiols comme sources de radicaux soufrés est l'utilisation de disulfures. Un exemple de l'utilisation de disulfure pour une réaction de thiolation photocatalysée a été décrit en 2020 par Hong et son équipe.¹²⁴ Pour cette réaction, différents alcènes ont pu être fonctionnalisés en position allylique, en présence de disulfures comme sources de groupes thioaryles (Schéma 118). Les réactions ont été effectuées avec un catalyseur à base d'iridium, et également avec une base pour prévenir la formation d'un sous-produit. En irradiant les milieux réactionnels avec des LEDs bleues d'une puissance de 40 W, les produits de thioarylation allylique ont pu être obtenus avec globalement de bons rendements allant de 29 % à 99 %. Néanmoins, l'alcène nécessite d'être introduit en large excès par rapport au disulfure, car 20 équivalents sont nécessaires.

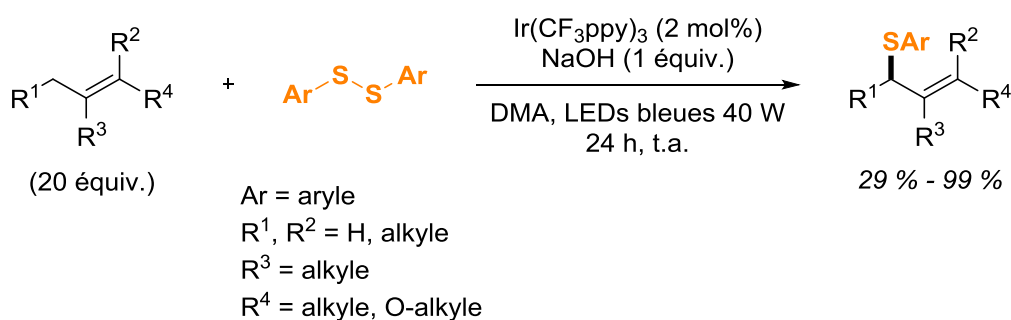


Schéma 118 : Réaction de thioarylation allylique photocatalysée¹²⁴

Au cours du mécanisme proposé par les auteurs pour cette réaction, la formation du radical **A** est initiée à partir du disulfure grâce au photocatalyseur (Schéma 119). Ce radical fait ensuite une réaction de HAT avec l'hydrogène en position allylique de l'alcène, pour former le radical allylique **B** et du thiophénol, qui

¹²⁴ J. Kim, B. Kang, S. H. Hong, *ACS Catal.* **2020**, *10*, 6013–6022.

est lui-même déprotoné par la base. En parallèle, le radical intermédiaire **B** est oxydé en carbocation **C** correspondant par le photocatalyseur. Le carbocation **C** réagit ensuite avec le thiolate pour former le produit désiré.

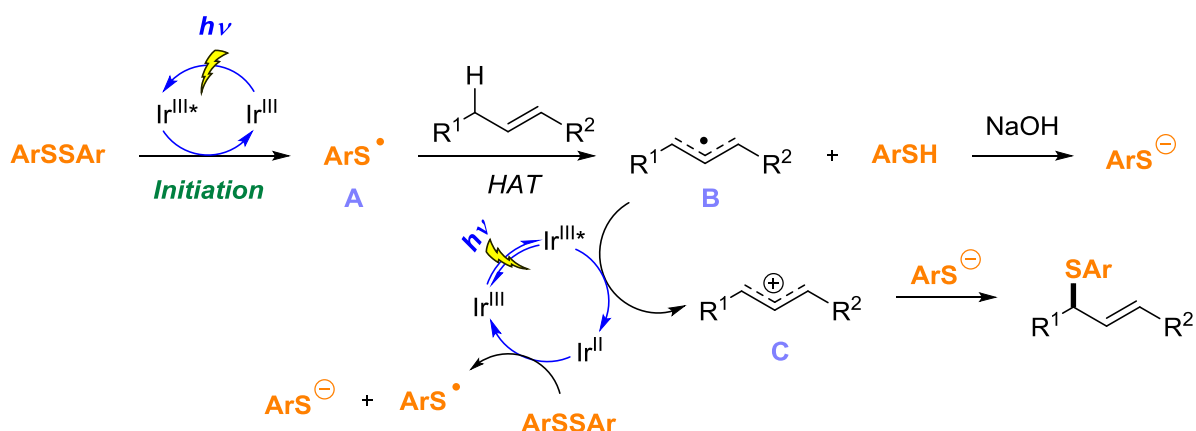


Schéma 119 : Mécanisme de la réaction de thioarylation photocatalysée¹²⁴

De plus, cette réaction a également été effectuée avec des disulfures permettant l'introduction de groupes thioalkyles (Schéma 120). Des disulfures asymétriques comportant un groupe alkyle et un groupe aromatique appauvri en électrons, tel que le benzothiazole **I**, ont été utilisés, car les disulfures possédant deux groupes alkyles n'ont pas permis la formation du produit. Selon les auteurs, les disulfures dialkylés ne seraient pas capables de ré-oxyder l'iridium Ir^{II} du cycle photocatalytique à cause d'un potentiel de réduction trop bas ($E^{\theta}(\text{Ir}^{\text{III}}/\text{Ir}^{\text{II}}) = -2,13 \text{ V vs. SCE}$ et $E_{\text{Red}}(\text{MeSSMe}) = -2,43 \text{ V vs. SCE}$). Les conditions réactionnelles ont été légèrement modifiées par rapport à la réaction de thioarylation, et une quantité catalytique de diphényldisulfure a été ajoutée, afin d'améliorer significativement les rendements des produits obtenus. Les auteurs ont théorisé que le diphényldisulfure formerait plus facilement le radical $\cdot\text{SPh}$ sous irradiation, et faciliterait ainsi l'étape de HAT.

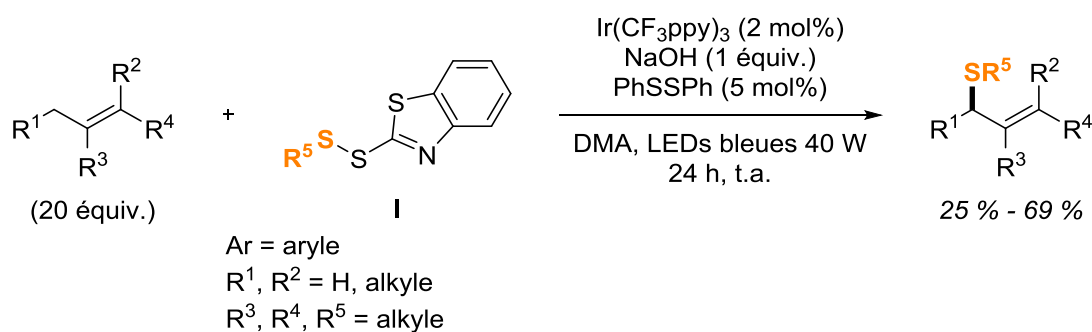


Schéma 120 : Réaction de thioalkylation photocatalysée par Hong et son équipe¹²⁴

Une autre source de groupe thioaryle pouvant être employée en catalyse photorédox est la succinimide *N*-thioarylé. Un exemple de son utilisation a été décrit en 2019 par Xu et son équipe, pour une réaction de thiolation décarboxylative sur des acides carboxyliques, *via* une catalyse photorédox combinée avec une catalyse au nickel (Schéma 121).¹²⁵ Les produits de sulfénylation sont obtenus après irradiation grâce à des LEDs bleues, avec des rendements compris entre 26 % et 99 %.

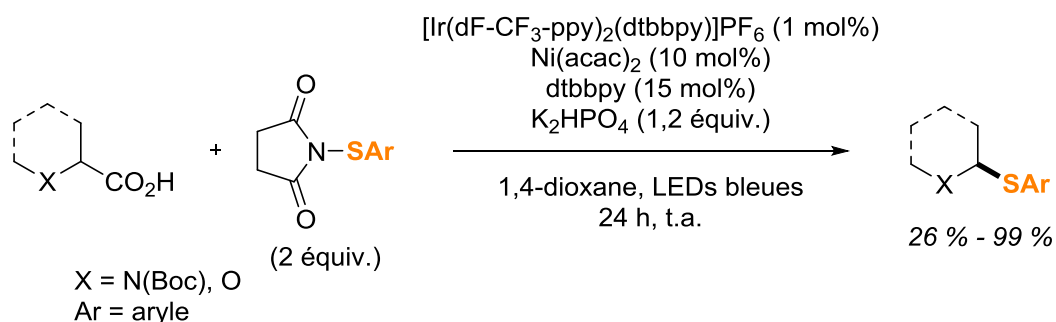


Schéma 121 : Réaction de thioarylation décarboxylative photocatalysée par Xu et son équipe¹²⁵

Pour cette réaction, la catalyse au nickel n'est pas indispensable pour la formation des produits, mais permet d'augmenter les rendements de ces derniers. Ainsi, au cours du mécanisme proposé par les auteurs, le radical alkyle **A** est formé après un transfert mono-électronique entre le photocatalyseur excité et l'acide carboxylique (Schéma 122). L'intermédiaire **A** réagit ensuite avec la succinimide pour former le produit thioarylé ainsi que le radical azoté **B**, qui va oxyder l'Ir^{II} en Ir^{III} pour fermer le cycle photocatalytique. Dans le cas de l'addition de la catalyse au nickel, l'Ir^{II} retrouve son état d'origine en réduisant le Ni^I vers du Ni⁰. Une addition oxydante de ce dernier sur la liaison N-S de la succinimide *N*-thioarylé permet de générer l'intermédiaire **C**, qui va réagir avec le radical **A**, *via* un transfert mono-électronique, pour former l'espèce Ni^{III} **D**. Une élimination réductrice permet d'obtenir le produit, ainsi que de fermer le cycle catalytique.

¹²⁵ L. Wei, C. Wu, C.-H. Tung, W. Wang, Z. Xu, *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 3224–3227.

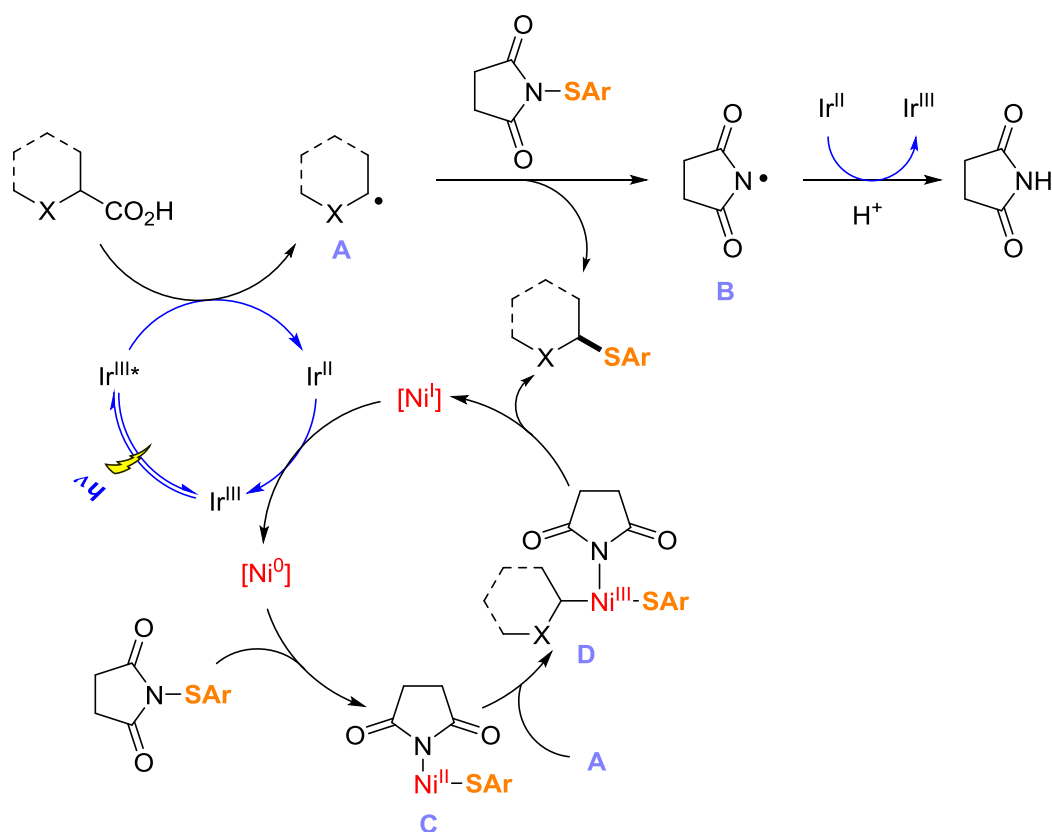


Schéma 122 : Mécanisme de la réaction de sulfénylation décarboxylative¹²⁵

Après avoir étudié quelques exemples de réactions de sulfénylation photocatalysées, nous allons nous intéresser aux méthodologies de trifluorométhylthiolation.

IV. A. 3. Réactions de trifluorométhylthiolation

Le groupe trifluorométhylthio (SCF₃) en particulier est un groupe très intéressant, et a suscité un intérêt grandissant en chimie organique. Ce groupe possède également des propriétés uniques, notamment un fort caractère lipophile, avec un paramètre de Hansch-Leo de $\pi = 1,44$,¹²⁶ ainsi qu'un caractère électro-attracteur prononcé. L'introduction de ce groupe dans certaines molécules pourrait même influencer le pK_a ou la lipophilie globale de la molécule.¹²⁷ Les méthodologies

¹²⁶ C. Hansch, A. Leo, S. H. Unger, K. H. Kim, D. Nikaitani, E. J. Lien, *J. Med. Chem.* **1973**, *16*, 1207–1216.

¹²⁷ a) F. Leroux, P. Jeschke, M. Schlosser, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 827–856 ; b) G. Landelle, A. Panossian, F. R. Leroux, *Curr. Top. Med. Chem.* **2014**, *14*, 941–951.

photocatalysées pour l'introduction du groupe SCF₃ peuvent utiliser différentes sources de radical [•]SCF₃. Quelques exemples de l'utilisation de ces sources seront détaillés ci-après.

Un exemple de réactif de trifluorométhylthiolation utilisé en catalyse photorédox est le *N*-trifluorométhylthiophthalimide **45**. Glorius et son équipe ont été les premiers à exploiter la réactivité du composé **45** pour la trifluorométhylthiolation de styrènes.¹²⁸ Pour cette réaction les auteurs ont utilisé une catalyse photorédox, avec l'utilisation d'Ir(ppy)₃ comme photocatalyseur, combinée avec une catalyse utilisant un halogénure, afin d'aider à la formation du radical [•]SCF₃ (Schéma 123). Les produits de trifluorométhylthiolation sur les styrènes sont obtenus avec globalement de bons rendements allant de 39 % à 96 %. Néanmoins, cette réaction n'a pas été efficace sur des alcènes substitués par des groupes alkyles au lieu de groupes aromatiques.

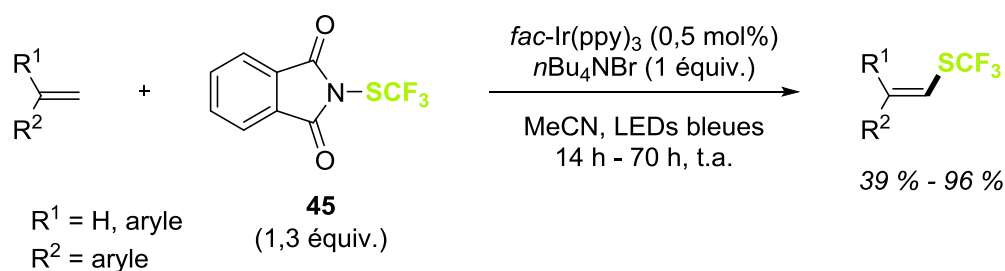


Schéma 123 : Réaction de trifluorométhylthiolation des styrènes par Glorius et son équipe¹²⁸

Pour cette réaction, les auteurs ont proposé un mécanisme selon lequel l'intermédiaire **A** serait formé en petite quantité après réaction entre le phthalimide **45** et l'halogénure. Cet intermédiaire réagirait ensuite avec le photocatalyseur excité pour former le radical anion **B** *via* un transfert mono-électronique et serait ainsi la source de radical [•]SCF₃. Le radical [•]SCF₃ s'additionne ensuite sur l'alcène, générant le radical intermédiaire **D**. Ce dernier est oxydé par le photocatalyseur oxydé pour générer le carbocation **E** correspondant, fermant ainsi le cycle photocatalytique. Le produit de trifluorométhylthiolation désiré est finalement obtenu après déprotonation du carbocation **E**.

¹²⁸ R. Honeker, R. A. Garza-Sanchez, M. N. Hopkinson, F. Glorius, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 4395–4399.

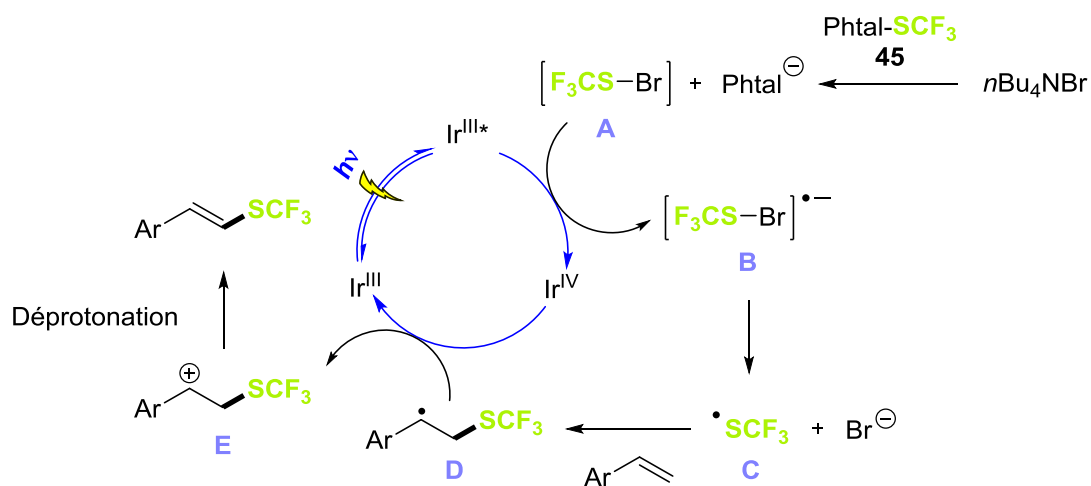


Schéma 124 : Mécanisme de la réaction de trifluorométhylthiolation des styrènes par Glorius et son équipe¹²⁸

Au cours de travaux effectués dans mon équipe, précédemment à mon arrivée, la *N*-trifluorométhylthiosaccharine **46** a été utilisée comme source de radical $\cdot\text{SCF}_3$, en faisant appel à des conditions photocatalytiques avec l'utilisation d' $\text{Ir}(\text{ppy})_3$ et de lumière bleue.¹²⁹ Grâce à cette méthodologie, différents alcènes ont pu être fonctionnalisés par un groupe SCF_3 , *via* des réactions de carbotrifluorométhylthiolation intramoléculaires ou intermoléculaires, permettant également la création d'une liaison C-C (Schéma 125). Des expériences de RPE par « spin trapping » ont permis de montrer que le radical $\cdot\text{SCF}_3$ est bien capable de se former dans les conditions photocatalytiques de cette réaction, et qu'un mécanisme radicalaire était alors très favorisé.

¹²⁹ G. Dagousset, C. Simon, E. Anselmi, B. Tuccio, T. Billard, E. Magnier, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 4282–4286.

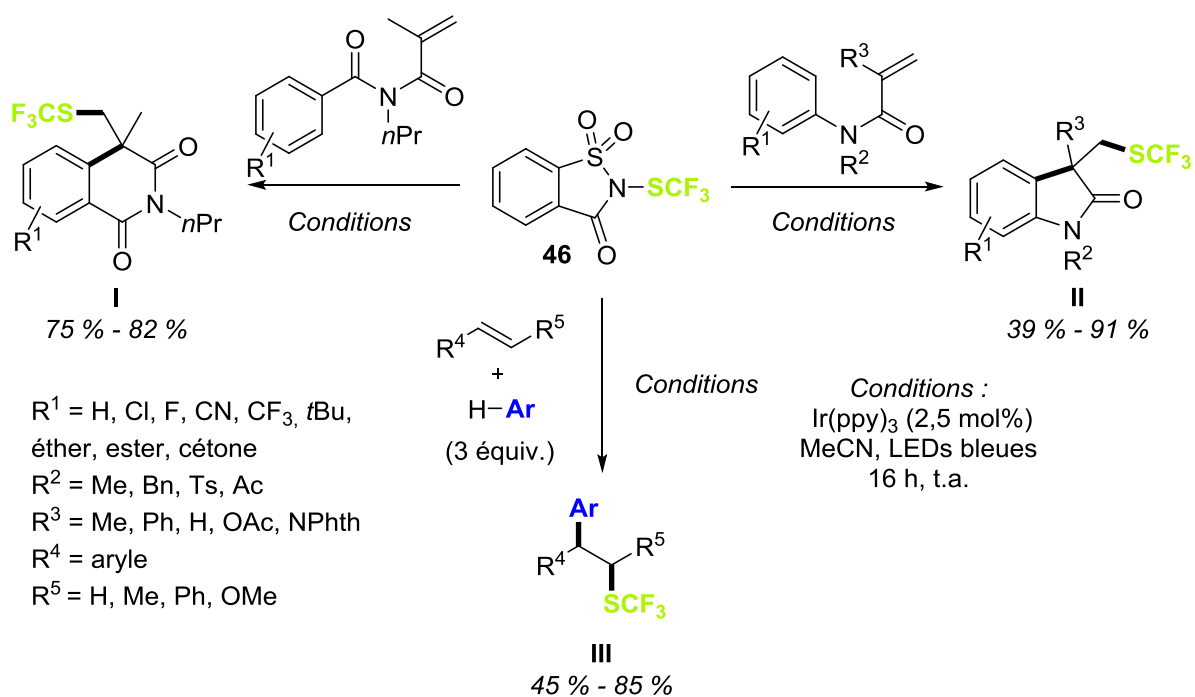


Schéma 125 : Réactions de carbotrifluorométhylthiolation par catalyse photorédox avec la *N*-trifluorométhylthiosaccharine¹²⁹

Le mécanisme proposé ici est très similaire à celui décrit précédemment par Glorius et son équipe, avec la formation du radical $\cdot\text{SCF}_3$ à partir de la saccharine **46**, suivi de son addition sur un alcène (Schéma 126). En fonction du réactif utilisé, l'intermédiaire **A** peut être oxydé par le photocatalyseur, fermant ainsi le cycle photocatalytique, et générant le carbocation **B**. Ce dernier réagit avec l'arène présent dans le milieu réactionnel pour obtenir le produit **III**. Les produits **I** et **II** sont obtenus à partir du radical **A** qui va s'additionner de manière intramoléculaire sur l'arène, suivi d'étapes de transfert mono-électronique et de déprotonation.

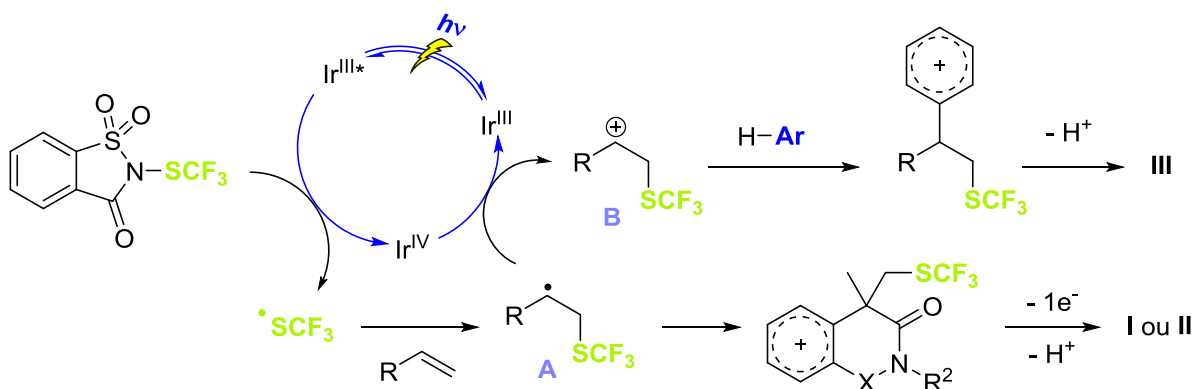


Schéma 126 : Mécanisme des réactions de carbotrifluorométhylthiolation¹²⁹

La même année, Akita et son équipe ont également publié des travaux sur la trifluorométhylthiolation de styrènes, en utilisant cette fois-ci la *N*-

trifluorométhylthiosuccinimide **47** comme source de radical $\cdot\text{SCF}_3$.¹³⁰ Cette réaction est également une réaction de di-fonctionnalisation de styrènes, pour laquelle un alcool ou un éther est également introduit sur l'alcène grâce à un mélange de solvant acétone/eau ou acétone/alcool respectivement. Différents styrènes ont ainsi pu être di-fonctionnalisés, en utilisant un photocatalyseur à base d'iridium, le *fac*-[Ir(4-OMe-ppy)₃], et une irradiation avec des LEDs bleues (Schéma 127).

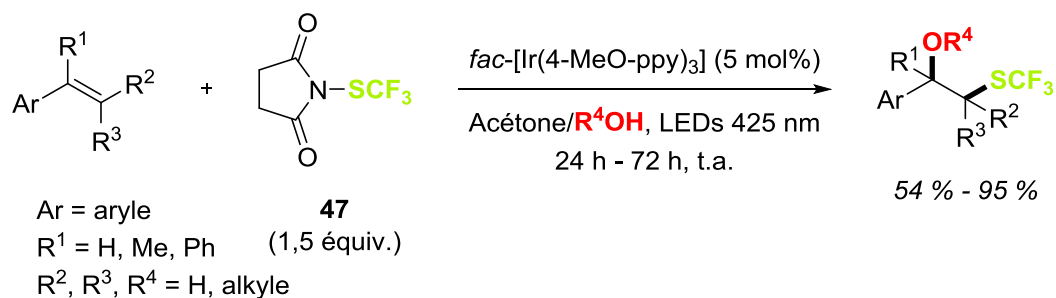


Schéma 127 : Réaction d'hydroxy-trifluorométhylthiolation de styrènes décrite par Akita et son équipe¹³⁰

Le mécanisme décrit par les auteurs pour cette réaction est similaire à celui décrit précédemment par Glorius ou par nous, avec un cycle photocatalytique à extinction oxydante (Schéma 128). Au cours de ce mécanisme, le radical $\cdot\text{SCF}_3$ est formé après un transfert mono-électronique entre le photocatalyseur excité et la succinimide **47**. Le radical $\cdot\text{SCF}_3$ réagit ensuite avec le styrène pour former le radical intermédiaire stabilisé **B**. Ce dernier est oxydé par le photocatalyseur oxydé en carbocation correspondant **C**, puis le produit est finalement obtenu après une réaction d'attaque nucléophile de l'eau ou de l'alcool sur le carbocation **C**.

¹³⁰ Y. Li, T. Koike, M. Akita, *Asian J. Org. Chem.* **2017**, *6*, 445–448.

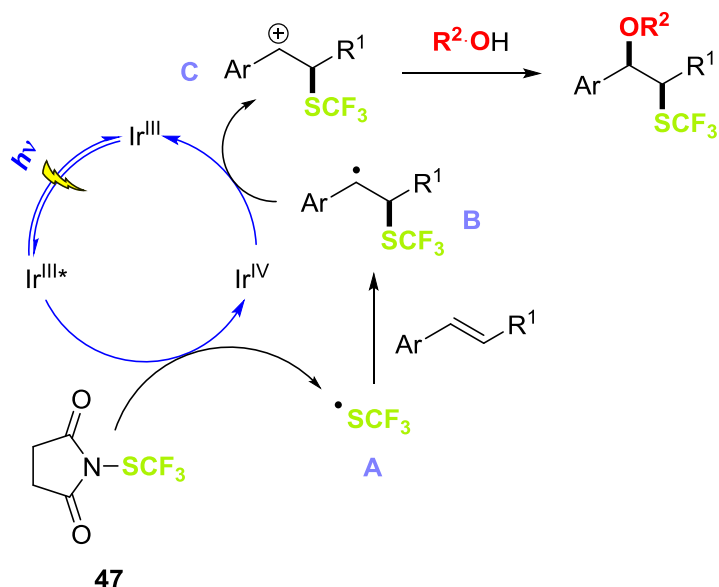


Schéma 128 : Mécanisme de la réaction d'hydroxy-trifluorométhylthiolation¹³⁰

Un autre exemple très intéressant a été décrit en 2021 par Zhang, Ma, Wang et leur équipe, qui ont réalisé une réaction de di-thiolation d'alcènes photocatalysée avec l'incorporation d'un groupe trifluorométhylthio et d'un groupe thioaryle en une étape.¹³¹ Pour cette réaction, le phtalimide **45** a été utilisé comme source de SCF_3 , tandis que des disulfures diarylés ont été utilisés comme sources de groupes thioaryles. Grâce à ces réactifs combinés avec une catalyse photorédox, avec l'utilisation de 4CzIPN comme photocatalyseur sous irradiation bleue, divers alcènes terminaux ont pu être fonctionnalisés par ces deux groupes, avec des rendements compris entre 40 % et 78 % (Schéma 129).

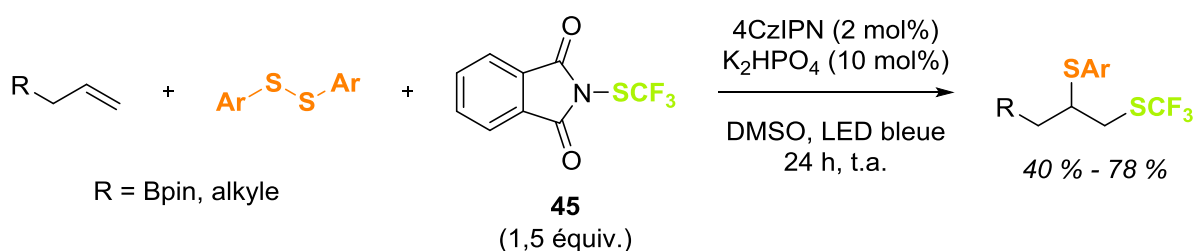


Schéma 129 : Réaction de di-thiolation par Zhang, Ma, Wang et leur équipe¹³¹

Le mécanisme proposé par les auteurs pour cette réaction commence par la formation du complexe **A** entre le phtalimide **45** et la base (Schéma 130). Ce complexe va réagir avec le photocatalyseur excité *via* un transfert mono-électronique pour former le radical $\cdot\text{SCF}_3$, qui va s'ajouter sur l'alcène pour former le radical

¹³¹ X. Li, Q. Zhang, W. Zhang, J. Ma, Y. Wang, Y. Pan, *Beilstein J. Org. Chem.* **2021**, *17*, 551–557.

intermédiaire **B**. Ce dernier réagit ensuite avec le disulfure afin de former le produit de di-fonctionnalisation désiré, et génère également le radical soufré **C**. Ce dernier est ensuite oxydé par le photocatalyseur oxydé afin de refermer le cycle photocatalytique.

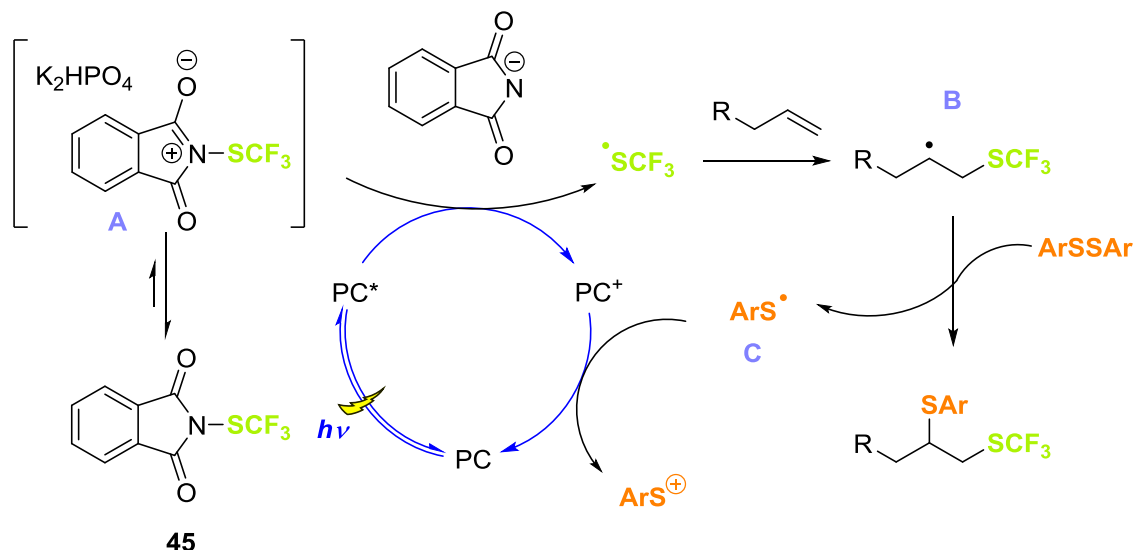


Schéma 130 : Mécanisme de la réaction de di-thiolation¹³¹

IV. A. 4. Réactions de sulfonation

Parmi les réactions de sulfonation photocatalysées décrites dans la bibliographie,¹³² certaines méthodologies décrivent des stratégies similaires à la nôtre pour la γ -fonctionnalisation des énales. En effet, quelques travaux ont traité de l'introduction de divers groupes soufrés en position α de carbonyles à partir d'éthers d'énol. L'une de ces méthodes a été décrite en 2013 par Yu et son équipe, qui ont présenté une réaction de sulfonation sur des éthers d'énol (Schéma 131).¹³³ Dans ces travaux, des chlorosulfonyles sont utilisés comme source de groupes sulfones, et ceux-ci vont réagir avec différents acétates d'énols, *via* une catalyse photorédox, pour générer les cétones α -fonctionnalisées correspondantes. Cette réaction n'a cependant été effectuée que sur des acétates d'énols dérivés de cétones

¹³² Pour des revues : a) D. Dong, Q. Han, S. Yang, J. Song, N. Li, Z. Wang, X. Xu, *ChemistrySelect* **2020**, *5*, 13103–13134 ; b) A. Wimmer, B. König, *Beilstein J. Org. Chem.* **2018**, *14*, 54–83.

¹³³ H. Jiang, Y. Cheng, Y. Zhang, S. Yu, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 5485–5492.

aromatiques, sûrement pour stabiliser le radical intermédiaire, sous forme benzylique, ce qui limite l'exemplification de la réaction.

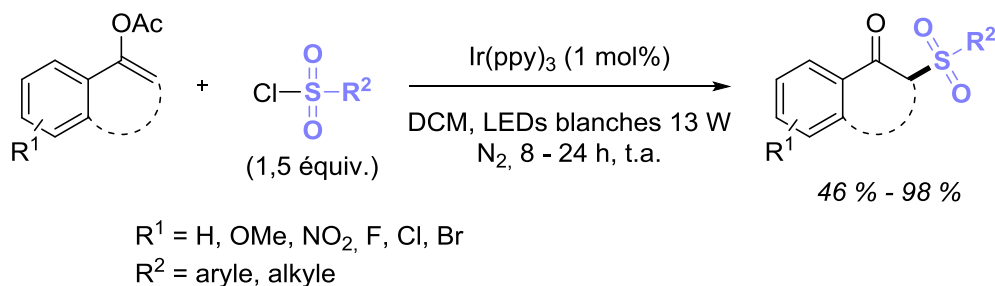


Schéma 131 : Réaction de sulfonation sur des acétates d'énol¹³³

En 2019, l'équipe de Wang a décrit une autre réaction photocatalysée d' α -fonctionnalisation de cétones à partir d'éthers d'énol silylés.¹³⁴ Avec une méthodologie similaire à celle décrite par Chen et son équipe, différentes cétones aromatiques ont pu être fonctionnalisées par différents groupes sulfonamides, à partir des chlorosulfonamides correspondants (Schéma 132). Une base a été rajoutée dans la réaction, sûrement pour aider à la formation du produit lors de la dernière étape de désilylation. Cette réaction a permis d'obtenir les cétones aromatiques α -fonctionnalisées dans de bons rendements.

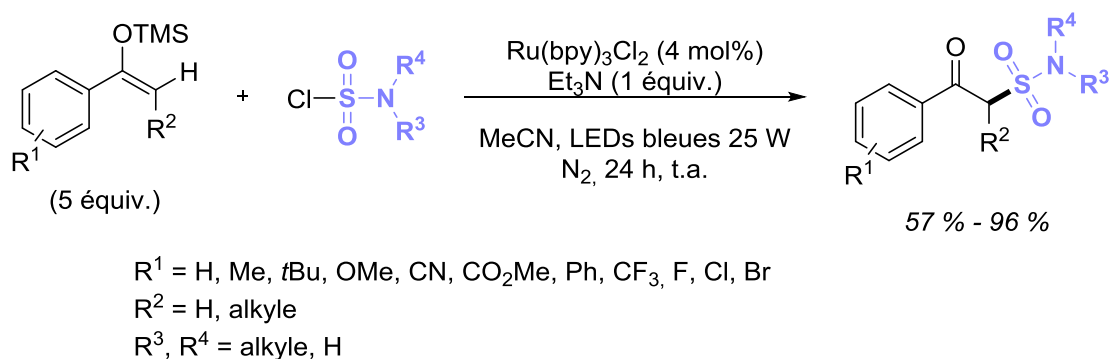


Schéma 132 : Réaction de sulfonamidation sur des éthers d'énol silylés¹³⁴

Une réaction photocatalysée intéressante a été décrite en 2017 par les équipes de Wu et Fan, pour laquelle des groupes sulfonyles ont été introduits sur des éthers d'énol silylés, en utilisant du DABSO ([DABCO \cdot SO₂]₂) comme source de SO₂.¹³⁵ Dans cet exemple, les auteurs ont présenté une réaction photochimique à trois composants entre des énoxysilanes, du DABSO ainsi que des iodures d'alkyles ou d'aryles (Schéma

¹³⁴ Q. Luo, R. Mao, Y. Zhu, Y. Wang, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 13897–13907.

¹³⁵ X. Gong, Y. Ding, X. Fan, J. Wu, *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 2999–3004.

133). Grâce à seulement ces trois substrats et avec une irradiation dans les UV, les produits de sulfonylation sur les énoxysilanes ont été obtenus sous forme des cétones α -sulfonylés correspondantes, avec des rendements compris entre 45 % et 87 %.

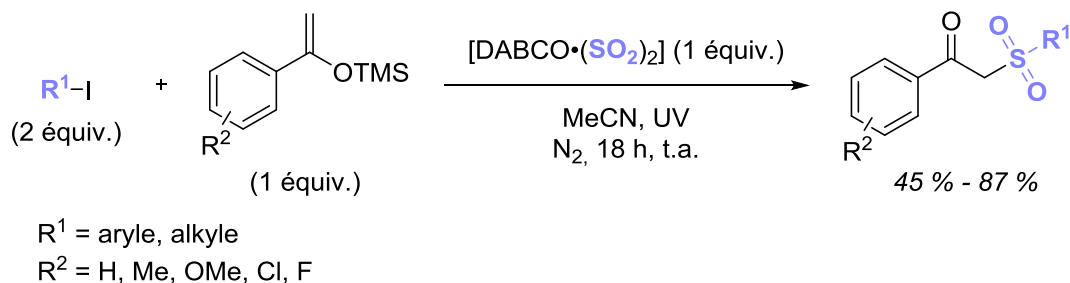


Schéma 133 : Réaction de sulfonylation sur les énoxysilanes avec du DABSO¹³⁵

Au cours de la réaction, un radical sulfonyle **B** est formé *in situ* entre le DABSO et un radical arylé ou alkylé **A**, lui-même formé après irradiation UV des iodures correspondants (Schéma 134). Le radical sulfonyle s'additionne ensuite sur l'éther d'énol silylé afin de former le radical stabilisé intermédiaire **C**. Une recombinaison radicalaire entre l'intermédiaire **C** et le radical I[•] permet d'obtenir l'intermédiaire **D**, puis le produit de sulfonylation désiré est finalement formé après désilylation avec libération d'un iodure.

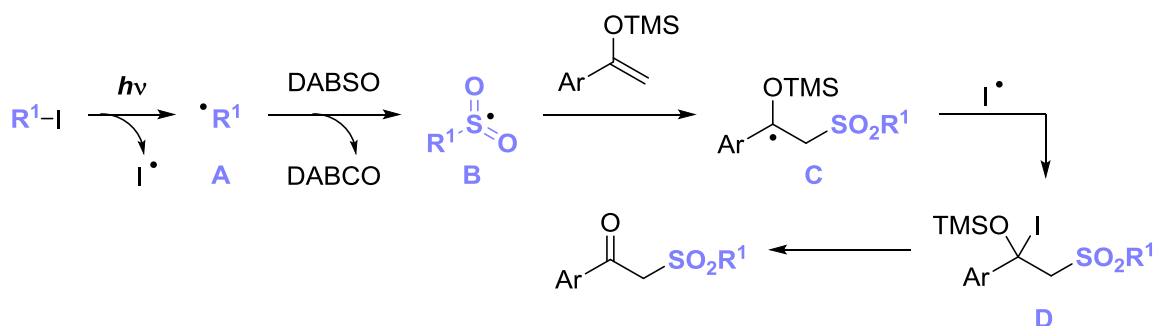


Schéma 134 : Mécanisme de la réaction de sulfonylation des énoxysilanes avec du DABSO¹³⁵

Les énoxysilanes utilisés pour cette réaction sont tous dérivés de cétones aromatiques. Un exemple sur un énoxysilane dérivé d'une cétone aliphatique a été effectué par l'équipe de Wu, lors de la description d'une autre méthodologie de sulfonylation sur des énoxysilanes avec du DABSO (Schéma 135).¹³⁶ Cette réaction décrit un couplage entre une oxime et énoxysilane *via* l'insertion de SO₂, générant la

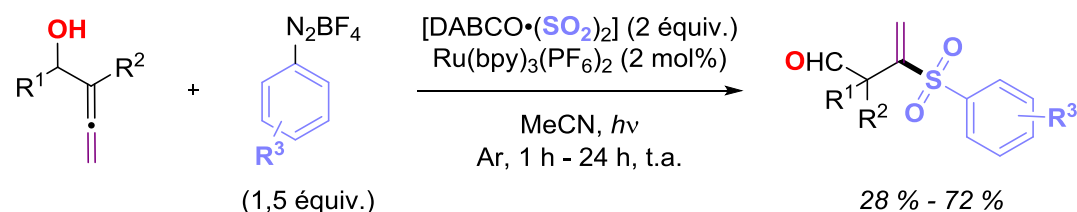
¹³⁶ R. Mao, Z. Yuan, Y. Li, J. Wu, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 8176–8179.

sulfone correspondante. Néanmoins, seulement des traces de produit désiré ont pu être observées. Ces méthodologies utilisant du DABSO restent néanmoins intéressantes, et pourraient être l'une des possibilités à envisager pour introduire des groupes sulfonyles en position γ des énales.



Schéma 135 : Réaction de sulfonation avec du DABSO sur un énoxysilane dérivé d'une cétone aliphatique¹³⁶

Une autre réaction utilisant une stratégie similaire a été décrite par l'équipe de Luna et Almendros, qui a également utilisé du DABSO comme source de SO₂.¹³⁷ En présence de sels de diazonium possédant un groupe aryle, le DABSO va réagir avec ce dernier pour former *in situ* un groupe arylsulfonyle qui va lui-même s'additionner sur des allènes (Schéma 136). Après irradiation de la réaction, les produits de sulfonation sont obtenus, avec des rendements allant de 28 % à 72 %. Au cours de la réaction, le groupe aryle sur la position R¹ migre sur le carbone de l'allène adjacent. Le produit obtenu en fin de réaction est ainsi l'aldéhyde correspondant, et non l'alcool.



R¹ = aryle, (Het)aryle
 R² = Me, aryle
 R³ = Br, Cl, F, OMe, CO₂Et, NO₂, H

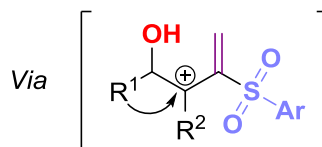


Schéma 136 : Réaction de sulfonation avec du DABSO et des sels d'arènediazonium¹³⁷

Ainsi, diverses méthodologies existent pour la génération de radicaux soufrés par catalyse photorédox, afin de réaliser des réactions de sulfénylation ou de

¹³⁷ F. Herrera, A. Luna, P. Almendros, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 9490–9494.

sulfonylation. Quelques exemples de ces méthodologies ont été présentées ici, avec l'introduction de groupes thioalkyles ou thioaryles, à partir de disulfures, de thiols, ou encore d'une succinimide *N*-thioarylé, ainsi que du groupe trifluorométhylthio, à partir de plusieurs sources de type *N*-SCF₃ comme la succinimide, le phtalimide ou la saccharine. Des groupes sulfonyles peuvent également être introduits grâce à plusieurs sources, comme les chlorosulfonyles ou les chlorosulfonamides correspondants. Nous venons également de voir que le DABSO pouvait être utilisé comme source de SO₂ en catalyse photorédox.

A notre connaissance, un seul exemple dans la bibliographie a décrit une réaction de sulfénylation sur des énales. En effet, en 2016, Chen et son équipe ont décrit une réaction intéressante de sulfénylation des énales en position α , grâce à l'utilisation d'une catalyse NHC.¹³⁸ Pour leur réaction, les auteurs ont utilisé des substrats de type *N*-arylthio-phtalimides comme agents de sulfénylation, et différents groupes thioarylés ont pu être introduits sur la position α des énales. Différents énales ont été mis en présence d'un léger excès du réactif de sulfénylation, avec un pré-catalyseur NHC accompagné d'une base (Schéma 137). Les milieux réactionnels sont ensuite agités dans le DMF à température ambiante pendant 36 h, et les produits désirés sont obtenus avec de bons rendements. Cependant, les énales utilisés pour cette réaction possèdent un groupe aromatique en position γ , limitant ainsi l'exemplification de la réaction, et ne permettant pas une γ -fonctionnalisation. Un exemple a été effectué sur un énal possédant un groupe aliphatique en position γ , et dans ce cas, le produit de *bis*-fonctionnalisation **48** de l'énal a été obtenu exclusivement (Schéma 137), avec les positions α et γ toutes deux fonctionnalisées. Les auteurs ont émis l'hypothèse que ce produit s'était formé à cause d'une déprotonation en position allylique de l'énal dans les conditions basiques de la réaction. Cet exemple est le seul réalisé sur un énal, mais un produit doublement fonctionnalisé aux positions α et γ a été obtenu, sans régiosélectivité envers l'une des deux positions. Notre méthode de γ -fonctionnalisation des énales pourrait alors apporter des solutions au problème de régiosélectivité rencontré ici.

¹³⁸ Y.-T. Dong, Q. Jin, L. Zhou, J. Chen, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5708–5711.

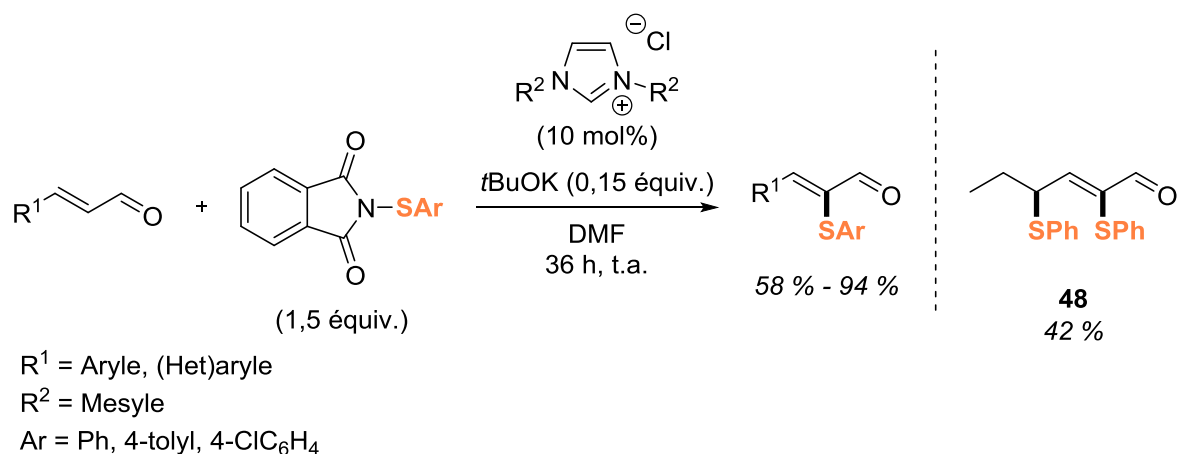


Schéma 137 : Réaction de sulfénylation sur des énales par Chen et son équipe¹³⁸

Diverses stratégies sont alors à notre disposition pour introduire des groupes soufrés sur les énales. Nous nous sommes particulièrement intéressés au développement d'une réaction de γ -thiométhylation et d'une réaction de γ -trifluorométhylthiolation, qui seront décrites ci-après, puis nous allons terminer ce chapitre par l'étude d'une réaction de γ -sulfonylation.

IV. B. Développement de la réaction de γ -thiométhylation

Les réactions de thiométhylation n'étant pas décrites par catalyse photorédox, nous nous sommes alors intéressés à l'insertion du groupe thiométhyle sur les énales en position γ , en nous inspirant de nos précédents travaux de γ -fonctionnalisation.

IV. B. 1. Optimisation

Le début de notre investigation a commencé avec l'application des conditions réactionnelles pour la réaction de γ -alcoxylation développée précédemment à la réaction de thiométhylation. La source de thiométhyle choisie pour effectuer cette réaction est le DMTSF (tétrafluoroborate de diméthyl(méthylthio)sulfonium). En effet, comme les pyridiniums chargés positivement, les sulfoniums devraient pouvoir être

réduits facilement par transfert mono-électronique avec un photocatalyseur.¹³⁹ La réaction de γ -fonctionnalisation a été effectuée sur l'éther de diénol silylé **21a**, en présence du réactif de thiométhylation, le DMTSF, de l'Ir(ppy)₃ comme photocatalyseur et de K₂HPO₄ comme base dans l'acétonitrile. Le milieu réactionnel a été agité à température ambiante pendant 18 h sous irradiation bleue avec les rubans LEDs d'une puissance de 5 W/m. Grâce à ces conditions réactionnelles, le produit γ -fonctionnalisé **49a** a été exclusivement obtenu, avec un rendement isolé de 92 % (Schéma 138).

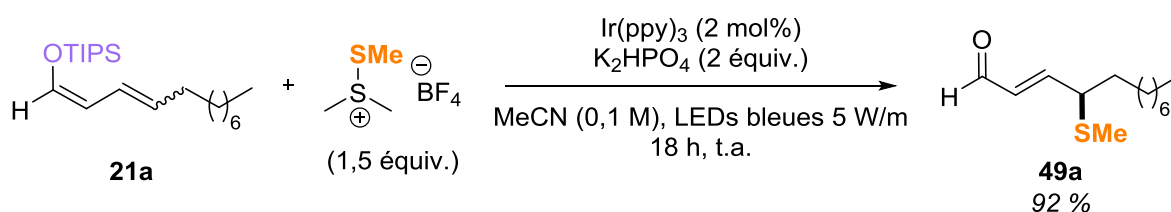


Schéma 138 : Réaction de thiométhylation sur le diénoxy silane **21a**

Après avoir obtenu ce résultat très encourageant, des réactions de contrôle ont été menées, afin de vérifier que cette réaction est bien photocatalysée. Une première réaction a ainsi été effectuée dans les mêmes conditions réactionnelles que précédemment, mais dans le noir et sans photocatalyseur. Dans ces conditions, nous avons remarqué que le produit γ -fonctionnalisé s'était exclusivement formé, avec une conversion complète de l'éther de diénol silylé de départ en produit γ -thiométhylé. Ce résultat est surprenant car cela signifie que la catalyse photorédox n'est pas nécessaire pour effectuer cette réaction, et qu'une réaction non radicalaire a eu lieu.

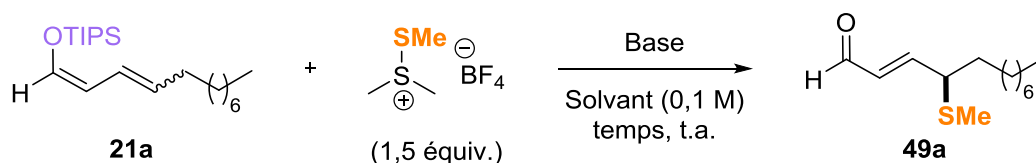
Nous avons tout de même poursuivi le travail sur cette réaction de γ -thiométhylation, même si cette dernière ne nécessite pas l'utilisation de la catalyse photorédox, car à notre connaissance, cette réaction reste inédite. Nous avons commencé par réaliser une optimisation des conditions réactionnelles, en utilisant le diénoxy silane **21a**, ainsi que le DMTSF en présence de K₂HPO₄ comme base dans l'acétonitrile (Tableau 19). Le rendement du produit formé a été évalué par RMN, en utilisant du nitrobenzène comme référence. Une première réaction a été effectuée dans les conditions réactionnelles décrites ci-dessus, dans le but de surveiller la cinétique de la réaction. Nous avons pu remarquer que la réaction ne nécessitait pas

¹³⁹ a) L. Fensterbank, J.-P. Goddard, M. Malacria, C. Ollivier, *Chimia* **2012**, *66*, 425 ; b) Á. Péter, G. J. P. Perry, D. J. Procter, *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 2135–2142 ; c) S. Donck, A. Baroudi, L. Fensterbank, J. Goddard, C. Ollivier, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 1477–1482 ; d) T. Umemoto, B. Zhang, T. Zhu, X. Zhou, P. Zhang, S. Hu, Y. Li, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 7708–7719.

18 h d'agitation, et qu'une conversion totale du diénoxyasilane a été observée au bout de seulement 1 h de réaction (Entrée 2). Ensuite, plusieurs solvants ont été évalués pour cette réaction. L'utilisation de dichlorométhane ou de chloroforme n'a permis d'obtenir du produit qu'à hauteur de 39 % et 37 % respectivement (Entrées 3-4), tandis qu'une réaction dans le méthanol n'a permis d'obtenir que des traces de produit (Entrée 5). Une réaction effectuée dans le THF a permis d'obtenir le produit avec un rendement de 75 % (Entrée 6), presque similaire au rendement obtenu pour la réaction dans l'acétonitrile. Le rendement de la réaction dans l'acétonitrile étant tout de même plus élevé, nous avons décidé d'utiliser ce dernier.

La nature de la base a ensuite été examinée. Lorsqu'une réaction est effectuée en l'absence de base, un rendement RMN de 50 % est obtenu (Entrée 7). De plus, une dégradation du produit a été observée en laissant la réaction sans base sous agitation pendant quelques heures supplémentaires. Ainsi, la base est probablement nécessaire pour neutraliser la formation de HBF_4 dans la réaction. Différentes bases ont ensuite été évaluées. En utilisant K_2CO_3 comme base (Entrée 8), le produit a été obtenu avec un rendement de 70 %. Des bases organiques ont également été utilisées, comme la triéthylamine, la 2,6-lutidine, la 2,4,6-collidine et la pyridine (Entrées 9-12), mais aucune n'a permis de former plus de 50 % de produit. Ainsi, K_2HPO_4 a été retenu comme base.

Finalement, la cinétique de la réaction a été réévaluée. Nous avons alors remarqué qu'au bout de seulement dix minutes d'agitation, 85 % de produit s'était déjà formé (Entrée 13), avec une conversion complète du diénoxyasilane observée. Une réaction en utilisant de l'acétonitrile non anhydre a été effectuée, et un rendement similaire de 80 % a été obtenu (Entrée 14). En baissant légèrement la stœchiométrie de la base à 1,5 équivalent, le produit s'est formé à hauteur de 60 % (Entrée 15).



Entrée	Base (équiv.)	Solvant	Temps	Rendement RMN ^a
1	K ₂ HPO ₄ (2)	MeCN anhydre	18 h	90 %
2	K ₂ HPO ₄ (2)	MeCN anhydre	1 h	80 %
3	K ₂ HPO ₄ (2)	DCM	1 h	39 %
4	K ₂ HPO ₄ (2)	CHCl ₃	1 h	37 %
5	K ₂ HPO ₄ (2)	MeOH	2 h	Traces
6	K ₂ HPO ₄ (2)	THF anhydre	1 h	75 %
7	-	MeCN anhydre	1 h	50 %
8	K ₂ CO ₃ (2)	MeCN anhydre	1 h	70 %
9	Et ₃ N (2)	MeCN anhydre	18 h	13 %
10	2,6-Lutidine (2)	MeCN anhydre	18 h	50 %
11	2,4,6-Collidine (2)	MeCN anhydre	1 h	36 %
12	Pyridine (2)	MeCN anhydre	1 h	41 %
13	K₂HPO₄ (2)	MeCN anhydre	10 min	85 %
14	K ₂ HPO ₄ (2)	MeCN	10 min	80 %
15	K ₂ HPO ₄ (1,5)	MeCN	10 min	60 %

a) Référence interne : nitrobenzène

Tableau 19 : Optimisation de la réaction de γ -thiométhylation

Une synthèse sur une échelle de 5 mmol a été effectuée, dans les meilleures conditions réactionnelles déterminées ci-dessus : avec deux équivalents de K₂HPO₄, dans l'acétonitrile non anhydre (Schéma 139). La réaction a été agitée à température ambiante pendant dix minutes, et le produit a pu être isolé avec un rendement de 83 %.

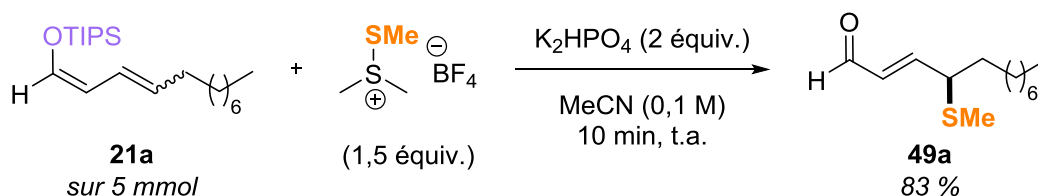


Schéma 139 : Réaction de γ -thiométhylation sur 5 mmol

Après avoir réalisé cette optimisation, nous avons voulu essayer de faire cette réaction en synthèse monotope à partir de l'énal. Ainsi, la réaction de transformation de l'énal en l'éther de diénol silylé correspondant serait directement suivie de la réaction de γ -thiométhylation, sans isoler l'éther de diénol silylé intermédiaire.

Cependant, la première étape de silylation n'étant pas toujours totale, la stœchiométrie des réactifs a été modifiée. L'énal a donc été mis en léger excès, tandis que le DMTSF est le réactif limitant. Avec cette stratégie, le produit de γ -thiométhylation a été obtenu, directement à partir de l'énal **19**, avec un rendement isolé de 82 % (Schéma 140).

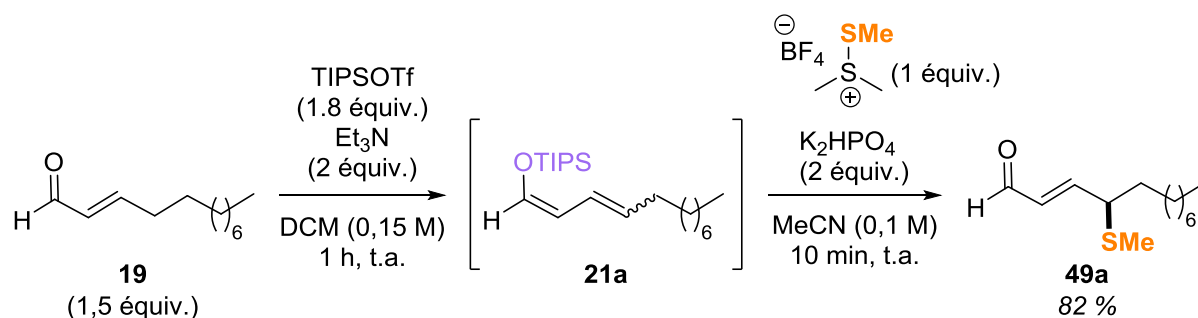


Schéma 140 : Réaction de γ -thiométhylation monoatome

IV. B. 2. Exemple

Cette stratégie de γ -thiométhylation monoatome a ensuite été appliquée à d'autres énals (Schéma 141). Différents énals avec la position α libre ont pu être fonctionnalisés régiosélectivement en position γ (composés **49a**, **49c-e** et **49g-h**), et d'autres énals α -fonctionnalisés ont également été tolérés, comme les produits **49b** et **49f**. Deux énals cycliques naturels comme le (-)-Myrtenal ou le (S)-(-)-Périllaldéhyde ont également pu être thiométhylés en position γ , et les composés **49i** et **49j** ont pu être isolés avec des rendements de 41 %. La réaction de thiométhylation est également chimiosélective envers l'éther de diénol silylé, car d'autres alcènes présents dans certains substrats, comme les molécules **49h** et **49j**, sont restés intacts.

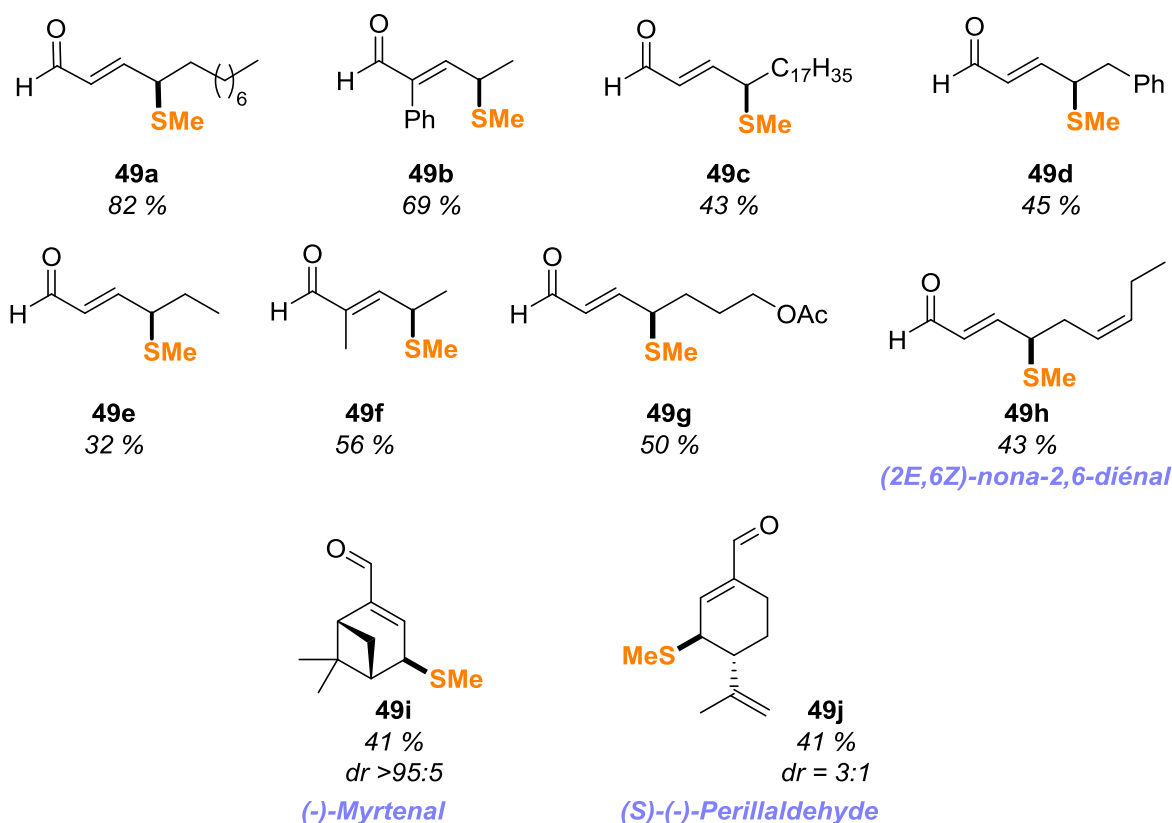
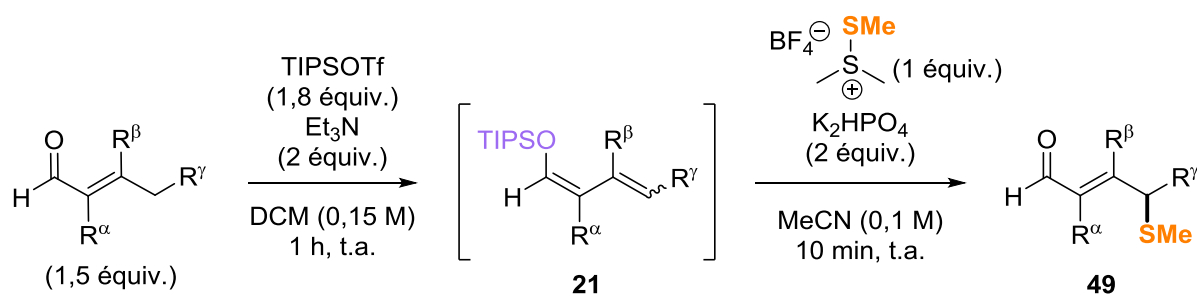


Schéma 141 : Exemplification de la réaction de γ -thiométhylation monotope des énals

Ainsi, la réaction de γ -thiométhylation des énals a pu être appliquée à différents énals, grâce à une synthèse monotope directement à partir des énals correspondants. Même si l'utilisation de la catalyse photorédox n'est pas nécessaire pour cette réaction, il est important de noter qu'une régiosélectivité totale envers la position γ des énals a été obtenue. En effet, le produit α -fonctionnalisé n'a jamais été observé pour cette réaction.

Afin d'expliquer cette régiosélectivité, une étude de calculs DFT a été menée par la docteure Karinne Miqueu (CNRS/Université de Pau et des Pays de l'Adour, E2S UPPA, Institut des Sciences Analytiques et de Physico-Chimie pour l'Environnement et les Matériaux, IPREM UMR 5254). Le diénoxyasilane **50** ci-dessous a été modélisé, et

les coefficients de l'orbitale HOMO des carbones C_α et C_γ ont été représentés. Le coefficient du carbone C_γ , de 22,8 %, est plus élevée que le coefficient du carbone C_α , de 18,3 %. Cette différence marquée implique que la fonctionnalisation de la position γ de l'énal est favorisée par rapport à une fonctionnalisation en position α .

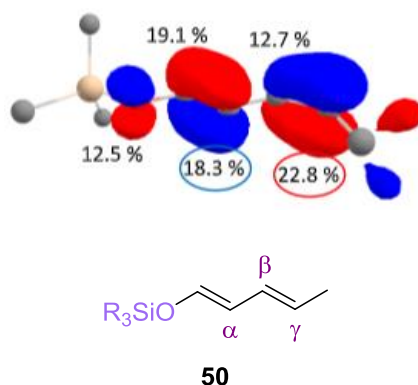


Figure 23 : Représentation des calculs DFT du diénoxy silane **50**

IV. C. Développement de la réaction de γ -trifluorométhylthiolation

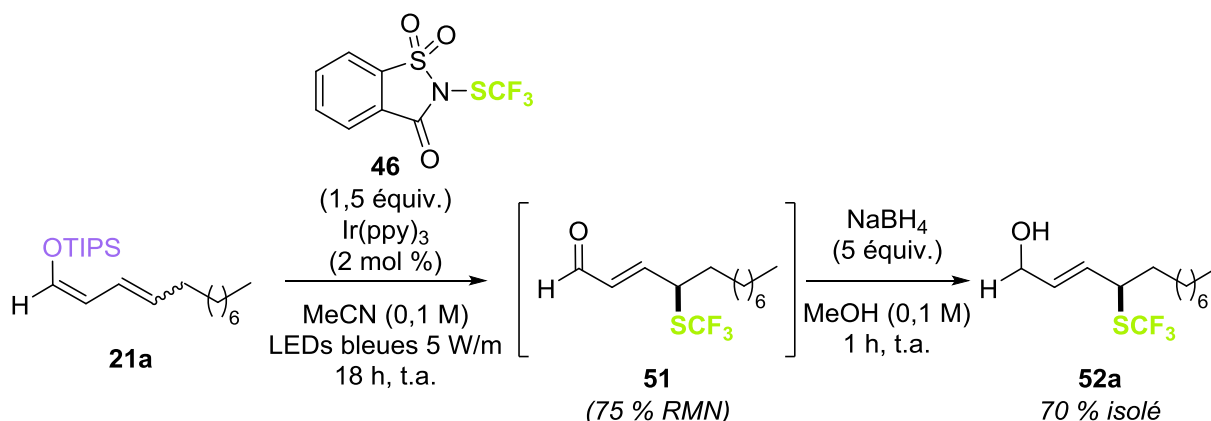
Cette partie a été effectuée en collaboration avec Killian Hénault, au cours de son stage de Master 2.

A la suite du développement de la réaction de γ -thiométhylation des énal, nous avons travaillé sur une réaction de γ -trifluorométhylthiolation, avec l'insertion du groupe SCF_3 .

IV. C. 1. Résultats préliminaires

La réaction de γ -trifluorométhylthiolation des énal a commencé à être étudiée un peu avant mon arrivée au laboratoire. Quelques essais ont en effet été effectués pour évaluer la faisabilité de la réaction. La source de SCF_3 choisie pour cette réaction a été la saccharine **46**, qui a déjà été utilisée pour d'autres réactions de trifluorométhylthiolation en catalyse photorédox comme mentionné dans l'introduction de ce chapitre. Contrairement à la réaction de γ -thiométhylation, une base n'était pas nécessaire pour la bonne formation du produit de γ -trifluorométhylthiolation. Ainsi, lorsque le diénoxy silane **21a** a réagi avec la

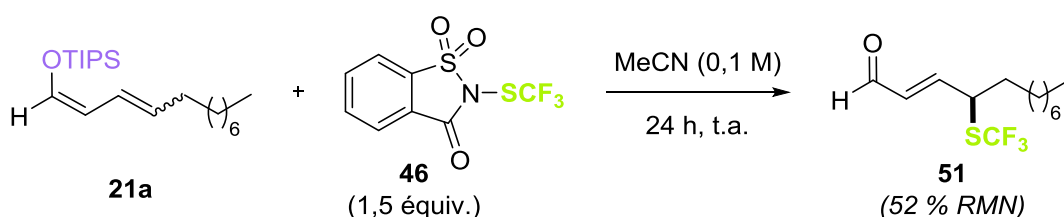
saccharine **46** en présence de l'Ir(ppy)₃ comme photocatalyseur dans l'acétonitrile, et sous irradiation bleue pendant 18 h, le produit de γ -trifluorométhylthiolation **51** s'est formé à hauteur de 75 % par rendement RMN (Schéma 142). Cependant, une dégradation du produit a été observée lors de la purification sur plaque préparative. Le produit de γ -trifluorométhylation a finalement été isolé sous forme d'alcool **52a**, après réduction de l'aldéhyde *in situ* en fin de réaction par du NaBH₄.



R\u00e9f\u00e9rence interne : (Trifluorom\u00e9thoxy)benz\u00e8ne

Sch\u00e9ma 142 : R\u00e9action de γ -trifluorom\u00e9thylthiolation par catalyse photor\u00e9dox

A l'instar de la r\u00e9action de γ -thiom\u00e9thylation, des r\u00e9actions de contr\u00f4les ont \u00e9t\u00e9 effectu\u00e9es afin de s'assurer d'un processus photocatalytique. Une r\u00e9action effectu\u00e9e dans le noir et en l'absence de photocatalyseur a tout de m\u00eame d\u00e9livr\u00e9 le produit de γ -fonctionnalisation avec un rendement RMN de 52 % au bout de 24 h de r\u00e9action. Un rendement inf\u00e9rieur \u00e0 ici \u00e9t\u00e9 obtenu par rapport aux conditions photocatalytiques.



R\u00e9f\u00e9rence interne : (Trifluorom\u00e9thoxy)benz\u00e8ne

Sch\u00e9ma 143 : R\u00e9action de γ -trifluorom\u00e9thylthiolation sans catalyse photor\u00e9dox

Ainsi, de la m\u00eame mani\u00e8re que pour la r\u00e9action de γ -thiom\u00e9thylation, la catalyse photor\u00e9dox n'est pas n\u00e9cessaire pour la r\u00e9action de γ -trifluorom\u00e9thylthiolation. De plus, seul le produit γ -fonctionnalis\u00e9 **51** a \u00e9t\u00e9 observ\u00e9, sans trace de la formation de produit α -fonctionnalis\u00e9. De m\u00eame que pour la r\u00e9action

de γ -thiométhylation, la régiosélectivité de cette réaction n'est pas dépendante de l'utilisation de la catalyse photorédox et d'un mécanisme radicalaire. Un mécanisme radicalaire n'est toutefois pas à exclure, du fait du rendement plus élevé obtenu pour la réaction photocatalysée. Nous avons cependant fait le choix d'améliorer le rendement de la réaction non photocatalysée pour des raisons d'économie d'atome et d'énergie. Nous avons en effet la possibilité de nous affranchir du catalyseur à l'iridium onéreux, et de ne pas utiliser la lumière. De plus, nous pouvons également faire un parallèle avec la réaction de γ -thiométhylation développée précédemment.

IV. C. 2. Choix de la source de SCF_3

Fort de ce résultat, nous avons poursuivi l'étude de cette réaction de γ -trifluorométhylthiolation non-photocatalysée. L'investigation de cette réaction a débutée par une optimisation des conditions réactionnelles. Dans un premier temps, différentes sources de SCF_3 ont été synthétisées afin d'être évaluées pour la réaction de γ -trifluorométhylthiolation : la succinimide **47**, le phtalimide **45** ainsi que la saccharine **46** et le dibenzènesulfonamide **53** (Figure 24).

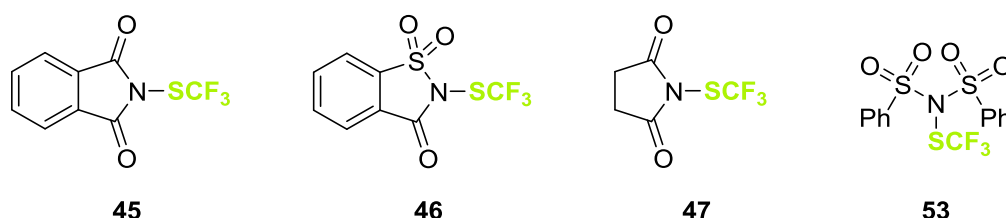


Figure 24 : Réactifs de trifluorométhylthiolation

La stratégie de synthèse de ces substrats repose sur la trifluorométhylthiolation des composés *N*-Cl correspondants. La *N*-chlorosuccinimide et le *N*-chlorophthalimide étant commerciaux, nous n'avons pas eu besoin de synthétiser ces derniers. Les substrats **54** et **55** ont quant à eux été synthétisés à partir de la saccharine et du dibenzènesulfonamide respectivement. Ces derniers ont été mis en présence de TCICA (acide trichloroisocyanurique) et de NaHCO₃ dans l'eau pendant 24 h à température ambiante, selon une procédure déjà décrite,¹⁴⁰ et les dérivés chlorés ont été obtenus avec des rendements de 57 % et 34 % respectivement (Schéma 144).

¹⁴⁰ A. Shiri, A. Khoramabadi-zad, *Synthesis* **2009**, 2797–2801.

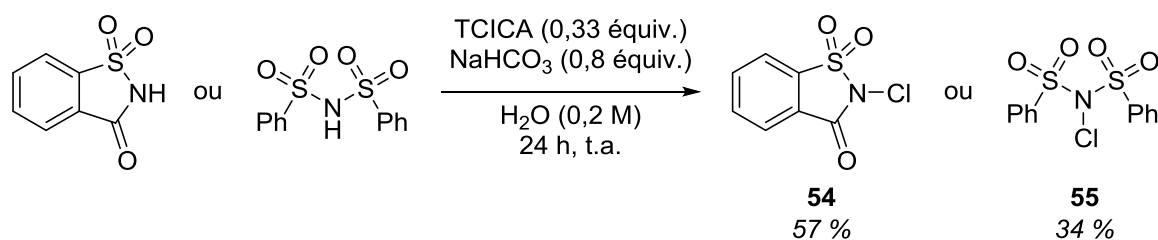


Schéma 144 : Synthèse des dérivés chlorés¹⁴⁰

Les substrats chlorés ont ensuite été mis en présence d'AgSCF₃, selon une procédure décrite par Shen,¹⁴¹ et les milieux réactionnels ont été agités pendant trente minutes à température ambiante. Les produits trifluorométhylthiolés **45** à **47** ont alors été obtenus avec des rendements de 62 %, 71 % et 65 % respectivement. Le composé **53** n'a malheureusement pas pu être obtenu, à cause de problèmes survenus lors de la purification.

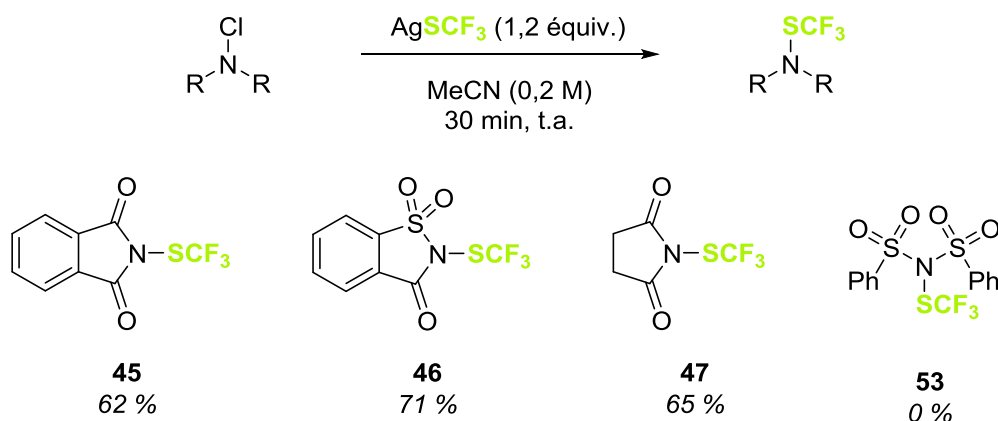
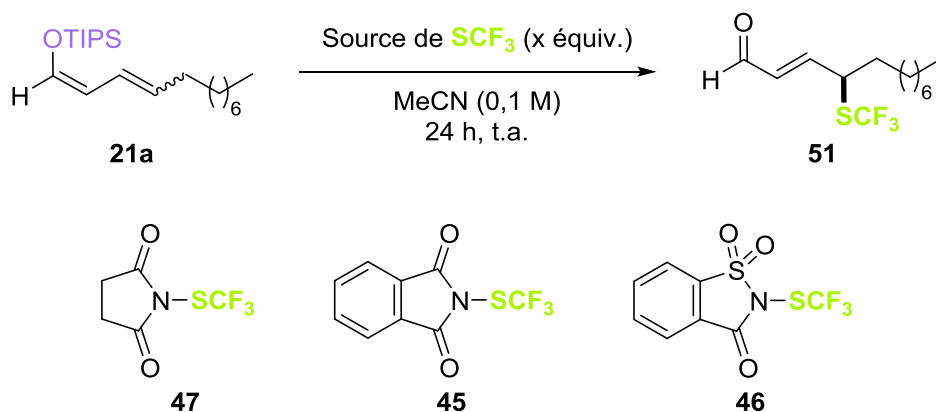


Schéma 145 : Synthèse des sources de trifluorométhylthiolation¹⁴¹

Avec les différentes sources de groupe SCF₃ à notre disposition, nous avons évalué leur efficacité pour la réaction de γ -trifluorométhylthiolation (Tableau 20). Pour les réactions effectuées en utilisant la succinimide **47** (Entrée 1) et le phthalimide **45** (Entrée 2), le produit désiré ne s'est pas formé, tandis que nous avons vu que la réaction avec la saccharine **46** (Entrée 3) a permis d'obtenir le produit avec un rendement RMN ¹⁹F de 52 %. Nous avons ensuite fait varier la stœchiométrie de la saccharine **46**. Une réaction utilisant 1,2 équivalent de **46** a permis d'obtenir 30 % de produit (Entrée 4), tandis qu'un rendement RMN de 48 % a été obtenu en utilisant deux équivalents de **46** (Entrée 5). Ce dernier rendement étant similaire à celui obtenu pour la réaction utilisant 1,5 équivalent de saccharine **46**, la stœchiométrie de 1,5 équivalent de **46** a été conservée.

¹⁴¹ C. Xu, Q. Shen, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2046–2049.



Entr\u00e9e	Source de SCF ₃	St\u00e9chiom\u00e9trie x (equiv.)	Rendement RMN ¹⁹ F ^a
1	47	1,5	0 %
2	45	1,5	0 %
3	46	1,5	52 %
4	46	1,2	30 %
5	46	2	48 %

a) R\u00e9f\u00e9rence interne : (Trifluorom\u00e9thoxy)benz\u00e8ne

Tableau 20 : Optimisation de la source de SCF₃

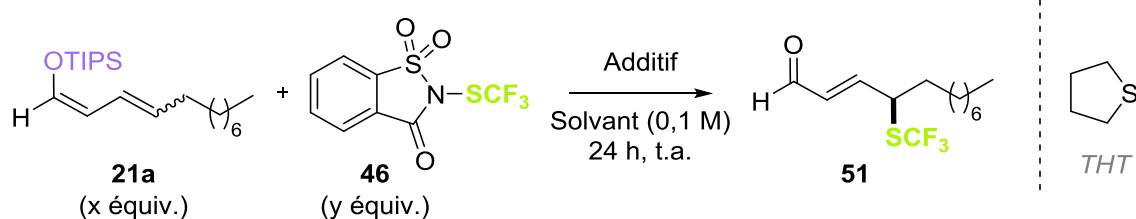
IV. C. 3. Optimisation

L'\u00e9tude de la r\u00e9action de trifluorom\u00e9thylthiolation s'est donc poursuivie avec la *N*-trifluorom\u00e9thylthiosaccharine **46** comme source de SCF₃. Diff\u00e9rents solvants ont ensuite \u00e9valu\u00e9s (Tableau 21). Des solvants tels que le DCM, le THF, l'ac\u00e9tate d'\u00e9thyle ou l'\u00e9ther di\u00e9thylque (Entr\u00e9es 2-5) ont au mieux permis d'obtenir des traces de produit, en raison de probl\u00e8mes de solubilit\u00e9 de la saccharine **46**. L'ac\u00e9tone a permis de former le produit \u00e0 hauteur de 45 % (Entr\u00e9e 6), et le DMF n'a form\u00e9 que 36 % de produit (Entr\u00e9e 7). L'ac\u00e9tonitrile a donc \u00e9t\u00e9 conserv\u00e9 pour le reste de l'optimisation.

Nous avons ensuite essay\u00e9 d'am\u00e9liorer le rendement de produit form\u00e9 en ajoutant un additif dans la r\u00e9action. Quelques bases ont \u00e9t\u00e9 ajout\u00e9es dans la r\u00e9action, telles que des bases inorganiques comme K₂CO₃ et Cs₂CO₃, mais de faibles rendements ont \u00e9t\u00e9 obtenus dans ces deux cas (Entr\u00e9e 8-9). Des bases organiques ont \u00e9galement \u00e9t\u00e9 test\u00e9es, telles que la tri\u00e9thylamine, le DABCO ou la DIPEA, mais ces bases n'ont pas non plus permis d'am\u00e9liorer le rendement (Entr\u00e9e 10-12). Finalement, du t\u00e9trahydrothioph\u00e8ne (THT) a \u00e9t\u00e9 ajout\u00e9 en quantit\u00e9 catalytique, et cet additif a

permis d'obtenir le produit avec un rendement de 62 % (Entrée 13). Le THT est un additif ayant précédemment été utilisé sur une réaction de trifluorométhylthiolation sur des énoxysilanes.¹⁴² Différentes quantités de THT ont ensuite été testées : avec 0,5 équivalent (Entrée 14) et 1 équivalent (Entrée 15), mais les rendements RMN du produit, de 64 % et 65 % respectivement, n'ont que très peu variés par rapport à celui obtenu en utilisant 10 mol% de THT.

Enfin, une dernière réaction a été effectuée en inversant les stœchiométries du diénoxysilane et de la saccharine **46** (Entrée 16). Avec ces conditions réactionnelles, un rendement RMN du produit de 76 % a pu être mesuré.



Entrée	Stœchiométrie	Stœchiométrie	Additif (équiv.)	Solvant	Rendement RMN ¹⁹ F ^a
	x	y			
1	1	1,5	-	MeCN	52 %
2	1	1,5	-	DCM	Traces
3	1	1,5	-	THF	0 %
4	1	1,5	-	AcOEt	Traces
5	1	1,5	-	Et ₂ O	Traces
6	1	1,5	-	Acétone	45 %
7	1	1,5	-	DMF	36 %
8	1	1,5	K ₂ CO ₃ (1)	MeCN	10 %
9	1	1,5	CS ₂ CO ₃ (1)	MeCN	7 %
10	1	1,5	Et ₃ N (1)	MeCN	31 %
11	1	1,5	DABCO (1)	MeCN	9 %
12	1	1,5	DIPEA (1)	MeCN	Traces
13	1	1,5	THT (0,1)	MeCN	62 %
14	1	1,5	THT (0.5)	MeCN	64 %
15	1	1,5	THT (1)	MeCN	65 %
16	1,5	1	THT (0,1)	MeCN	76 %

a) Référence interne : (Trifluorométhoxy)benzène

Tableau 21 : Suite de l'optimisation de la réaction de γ -trifluorométhylthiolation

¹⁴² S. S. Abubakar, M. Benaglia, S. Rossi, R. Annunziata, *Catalysis Today* **2018**, *308*, 94–101.

Le rôle du tétrahydrothiophène dans la réaction est sûrement de former un sulfonium intermédiaire avec le groupe SCF₃ (Schéma 146). Ce sulfonium pourrait en effet être un agent de trifluorométhylthiolation plus actif que la saccharine **46**, et promouvrait efficacement la réaction en réagissant ensuite avec l'éther de diénol silylé pour former l'énal γ -fonctionnalisé.

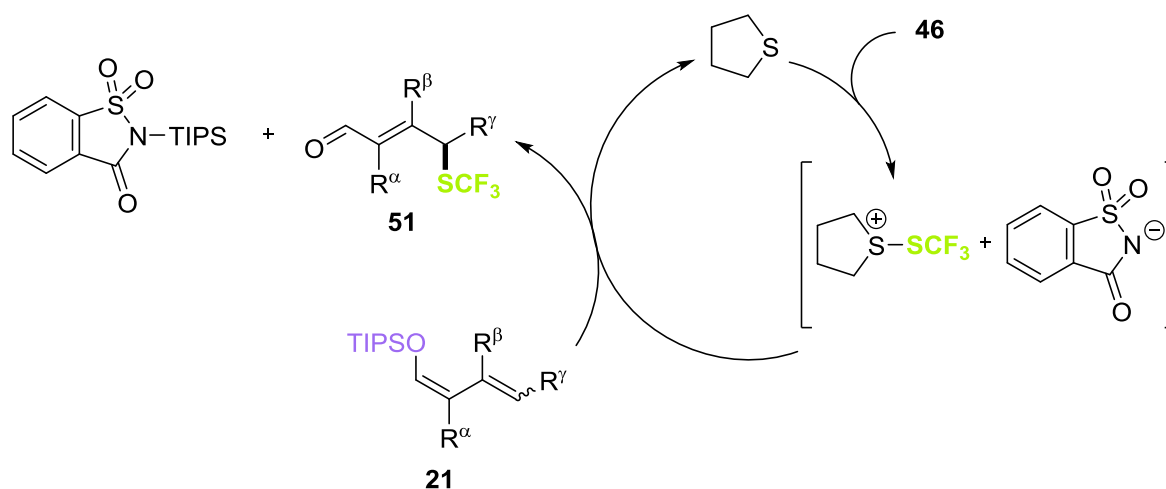


Schéma 146 : Rôle du THT dans la réaction de trifluorométhylthiolation

Après avoir déterminé les meilleures conditions réactionnelles, nous avons également essayé de réaliser une réaction monotope à partir de l'énal, comme pour la réaction de γ -thiométhylation développée précédemment. Ainsi, l'éther de diénol silylé **21a** a été formé *in situ* à partir de l'énal **19**, puis les réactifs pour la réaction de γ -trifluorométhylthiolation ont été ajoutés, pour former l'énal γ -fonctionnalisé **51** (Schéma 147). Cette séquence réactionnelle a permis d'obtenir le produit avec un rendement RMN de 64 %. De plus, l'énal γ -trifluorométhylthiolé **51** a pu être isolé avec un rendement de 54 % grâce à une purification par chromatographie flash, qui a pu éviter sa dégradation. Par soucis de simplification, la quantité de THT a été augmentée à un équivalent lors de la deuxième étape de la réaction monotope, car certains énals ont été fonctionnalisés avec des rendements moindres en utilisant 10 mol% de THT.

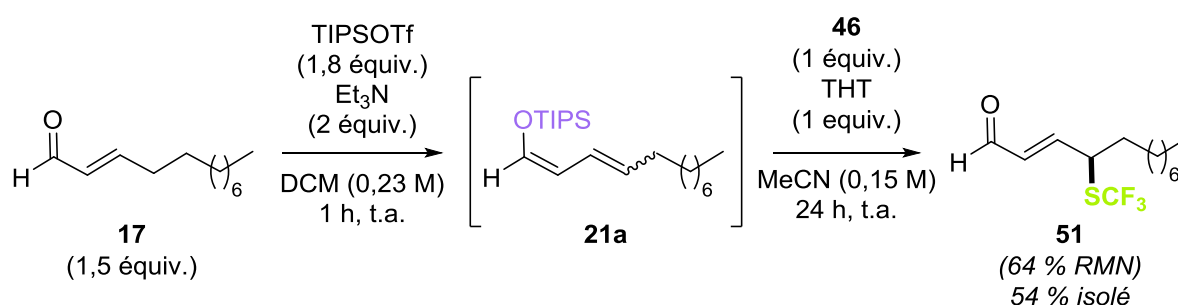
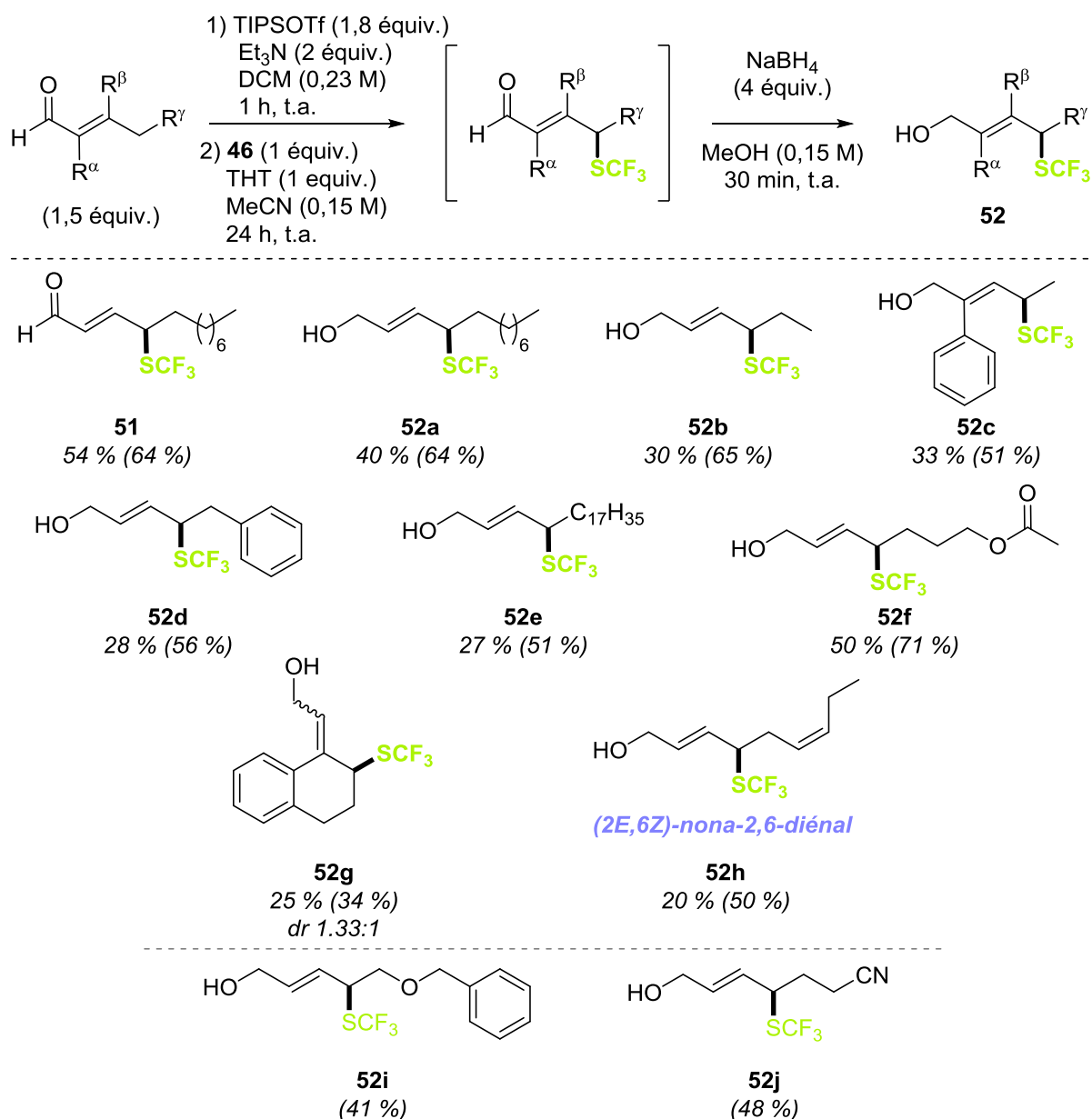


Schéma 147 : Réaction de γ -trifluorométhylthiolation monotope

IV. C. 4. Exemple

La réaction monoporte a alors permis d'obtenir le produit de γ -trifluorométhylthiolation avec un bon rendement, et cette séquence réactionnelle a ensuite été appliquée à d'autres énales. Cependant, tous les autres produits synthétisés n'ont pas pu être isolés sous forme d'aldéhydes, mais ont été réduits en alcools *in situ* avant d'être purifiés (Schéma 148).



Rendements RMN entre parenthèses
Référence interne : (Trifluorométhoxy)benzène

Schéma 148 : Exemple de la réaction de γ -trifluorométhylation monoporte des énales

A l'instar de la réaction de γ -thiométhylation, différents énales ont pu être fonctionnalisés, comportant différents substituants, comme des aromatiques (**52c-d** et **52g**), un alcène (**52h**) ou encore un ester (**52f**). Les énales non-fonctionnalisés en position α ont tous permis d'obtenir les produits γ -fonctionnalisés exclusivement. De plus, un autre alcène présent sur la molécule **52h** n'a pas été impacté par la réaction de trifluorométhylthiolation. Cependant, deux produits n'ont pas pu être isolés, les substrats **52i** et **52j**. En effet, malgré tous nos efforts, les produits n'ont pas été obtenus avec des puretés satisfaisantes.

De même que pour la réaction de γ -thiométhylation, une réaction de γ -trifluorométhylthiolation monotope à partir des énales a pu être développée. Cette synthèse s'effectue directement à partir des énales, et permet d'obtenir les produits γ -fonctionnalisés exclusivement. En effet, pour chacun des exemples ci-dessus, le produit d' α -fonctionnalisation n'a pas été observé.

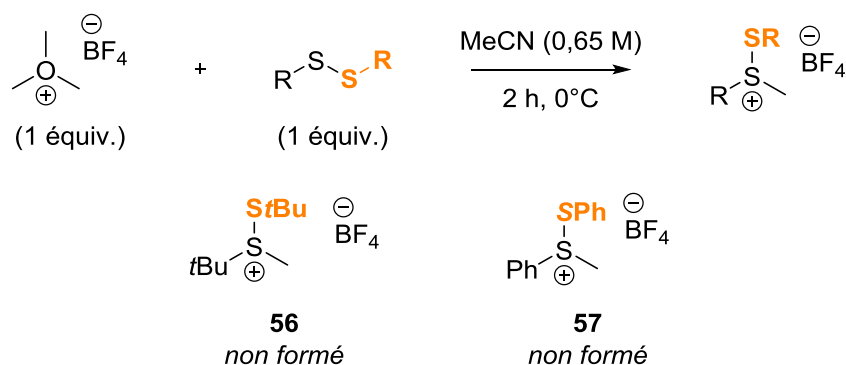
IV. D. Insertion d'autres groupes soufrés

IV. D. 1. Autres réactions de γ -sulfénylation

En s'inspirant du réactif utilisé pour la réaction de γ -thiométhylation, nous avons voulu généraliser la voie de synthèse à d'autres réactifs à base de sulfonium, pour l'insertion de différents groupes thioalkyles ou thioaryles.

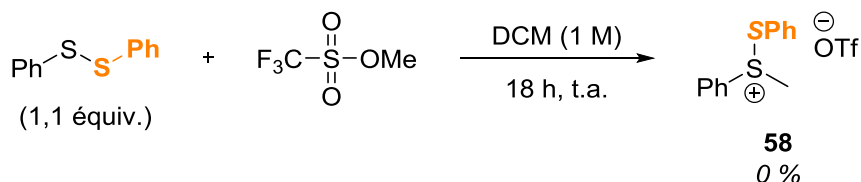
Pour cela, nous nous sommes inspirés de travaux décrits par Pettitt et son équipe en 1964.¹⁴³ Dans ces travaux, les auteurs décrivent une réaction d'alkylation sur des disulfures pour former les thiosulfoniums correspondants. En s'inspirant des conditions réactionnelles décrites par Pettitt et son équipe, le tétrafluoroborate de triméthylloxonium est mis en présence d'un disulfure, et la réaction est agitée dans l'acétonitrile à basse température (Schéma 149). Malheureusement, les thiosulfoniums désirés **56** et **57** ne se sont pas formés avec cette méthodologie. Dans chaque cas, un peu de disulfure de départ a pu être récupéré, tandis que le triméthylloxonium n'a pas été observé. Les produits non-désirés formés au cours de ces réactions n'ont pas été identifiés.

¹⁴³ G. K. Helmkamp, H. N. Cassey, B. A. Olsen, D. J. Pettitt, *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 933–935.



Sch\u00e9ma 149 : R\u00e9action de formation des thiosulfoniums¹⁴³

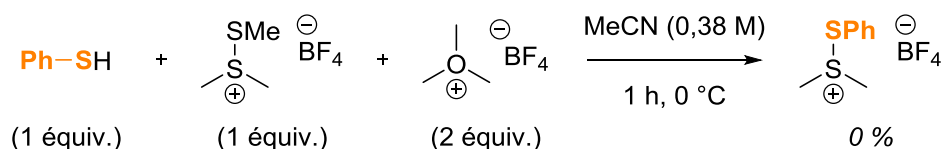
Une autre m\u00e9thode pour la synth\u00e8se du substrat **57** mais avec un autre contre-ion a \u00e9t\u00e9 test\u00e9e, en s'inspirant de travaux d\u00e9crits par Okuma et son \u00e9quipe en 1989.¹⁴⁴ Dans ces recherches, les auteurs ont en effet d\u00e9crit une r\u00e9action pour la formation du compos\u00e9 **58** \u00e0 partir du diph\u00e9nyldisulfure en pr\u00e9sence de triflate de m\u00e9thyle (Sch\u00e9ma 150). Une r\u00e9action a donc \u00e9t\u00e9 effectu\u00e9e dans ces conditions, mais le produit n'a malheureusement pas pu \u00eatre isol\u00e9. Au bout de 18 h de r\u00e9action, le triflate de m\u00e9thyle n'est plus observ\u00e9, tandis que le disulfure est toujours l\u00e9g\u00e8rement pr\u00e9sent. La formation du produit au cours de la r\u00e9action ne peut pas \u00eatre affirm\u00e9e avec certitude, mais ce dernier n'a pas \u00e9t\u00e9 retrouv\u00e9 lors de tentatives de purification.



Sch\u00e9ma 150 : Formation du sulfonium **58** inspir\u00e9 par les travaux d'Okuma¹⁴⁴

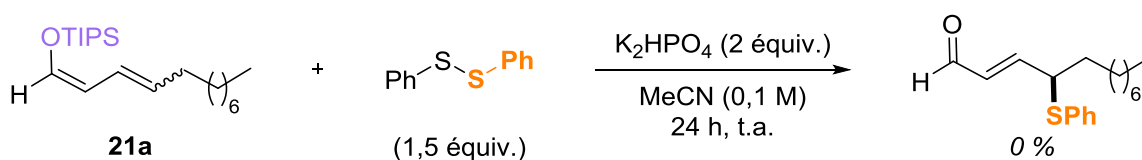
Finalement, nous avons essay\u00e9 une derni\u00e8re strat\u00e9gie pour obtenir une source de groupe SPh \u00e0 partir de sulfonium, pour laquelle le thioph\u00e9nol a \u00e9t\u00e9 mis en pr\u00e9sence de DMTSF et de t\u00e9trafluoroborate de trim\u00e9thyloxonium (Sch\u00e9ma 151). Au bout d'une heure de r\u00e9action, le thioph\u00e9nol n'est plus observ\u00e9, et le produit s'est suppos\u00e9ment form\u00e9, mais ce dernier n'a pas \u00e9t\u00e9 retrouv\u00e9 au cours d'essais de pr\u00e9cipitation du produit.

¹⁴⁴ K. Okuma, T. Koike, S. Yamamoto, K. Yonekura, H. Ohta, *Chem. Lett.* **1989**, *18*, 1953–1956.



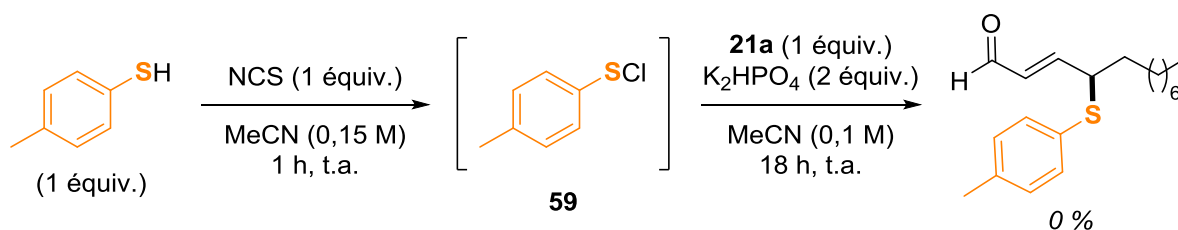
Sch\u00e9ma 151 : Formation du r\u00e9actif de thioph\u00e9nylation

N'ayant pas r\u00e9ussi \u00e0 former des r\u00e9actifs de thio-alkylation ou de thio-arylation \u00e0 base de sulfoniums, nous nous sommes tourn\u00e9s vers d'autres strat\u00e9gies pour effectuer des r\u00e9actions de γ -sulf\u00e9nylation sur les \u00e9nals. Tout d'abord, une r\u00e9action a \u00e9t\u00e9 effectu\u00e9e entre le di\u00e9noxysilane **21a** et le diph\u00e9nyldisulfure en pr\u00e9sence d'une base dans l'ac\u00e9tonitrile (Sch\u00e9ma 152). N\u00e9anmoins, au bout de 24 h de r\u00e9action, la formation du produit n'a pas \u00e9t\u00e9 observ\u00e9e, les r\u00e9actifs n'ayant pas r\u00e9agi et \u00e9tant toujours pr\u00e9sents.



Sch\u00e9ma 152 : R\u00e9action de γ -thioph\u00e9nylation avec le diph\u00e9nyldisulfure

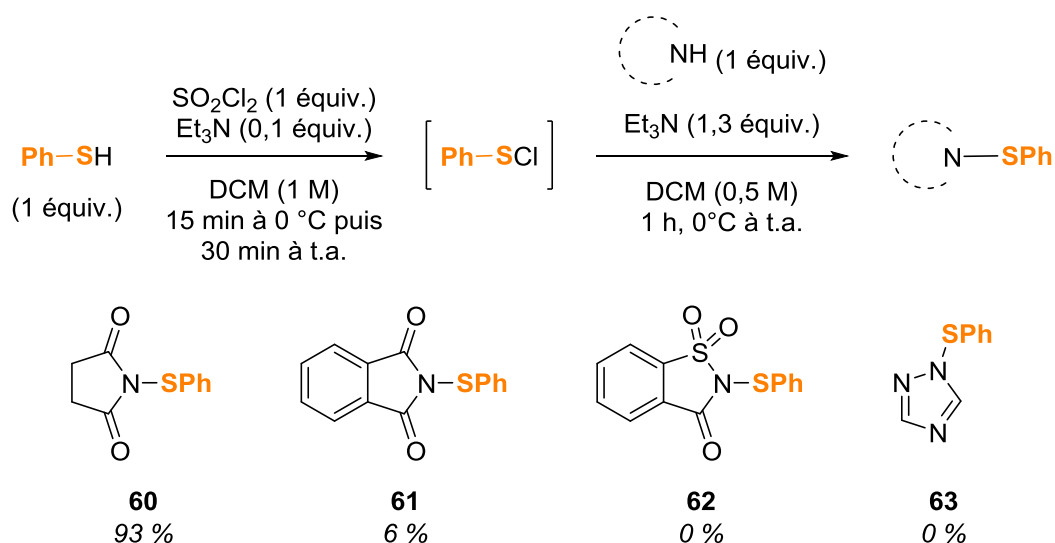
Nous avons ensuite envisag\u00e9 de faire une r\u00e9action de thioarylation \u00e0 partir d'un chlorure de sulf\u00e9nyle, de type RS-Cl. Nous avons d'abord essay\u00e9 de synth\u00e9tiser le substrat **59**, puis de le faire r\u00e9agir avec le di\u00e9noxysilane **21a** pour la γ -thiofonctionnalisation de ce dernier. Cependant, la purification du chlorure de sulf\u00e9nyle **59** s'est av\u00e9r\u00e9e difficile, et ce compos\u00e9 a finalement \u00e9t\u00e9 utilis\u00e9 sans purification pour la r\u00e9action de γ -thiofonctionnalisation (Sch\u00e9ma 153). Le produit d\u00e9sir\u00e9 n'a toutefois pas \u00e9t\u00e9 obtenu avec cette m\u00e9thodologie. Au bout de 18 h, seules des traces d'ald\u00e9hyde ont pu \u00eatre observ\u00e9es, mais pas assez pour \u00eatre analys\u00e9es, et le di\u00e9noxysilane **21a** \u00e9tait majoritairement pr\u00e9sent.



Sch\u00e9ma 153 : R\u00e9action de γ -thioarylation avec un chlorure de sulf\u00e9nyle

Finalement, nous nous sommes tourn\u00e9s vers une derni\u00e8re strat\u00e9gie pour effectuer d'autres r\u00e9actions de γ -thiofonctionnalisation. En effet, nous nous sommes inspir\u00e9s des r\u00e9actifs utilis\u00e9s lors de la r\u00e9action de γ -trifluorom\u00e9thylthiolation, et

d'autres sources de groupes thioaryles de type N-SR ont été mises au point. Les différents substrats **60** à **63** ci-dessous ont été synthétisés selon une procédure décrite par Thompson et son équipe en 2008.¹⁴⁵ Le chlorure de sulfényle est dans un premier temps formé à partir du thiophénol et de chlorure de sulfuryle SO₂Cl₂, puis le chlorure de sulfényle est transféré dans une solution contenant la succinimide (Schéma 154), le phtalimide, la saccharine ou le 1,2,4-triazole. Les agents de thiophénylation correspondants sont alors obtenus, sauf celui dérivé de la saccharine et du 1,2,4-triazole **62** et **63** qui n'ont pas pu être purifiés.



Sch\u00e9ma 154 : Synth\u00e8se des sources de groupe thioph\u00e9nyle¹⁴⁵

Les produits d\u00e9riv\u00e9s de la succinimide et du phtalimide ainsi obtenus ont tous deux \u00e9t\u00e9 engag\u00e9s dans la r\u00e9action de γ -thiofonctionnalisation avec le di\u00e9noxyasilane **21a**, en pr\u00e9sence de K₂HPO₄ comme base dans l'ac\u00e9tonitrile (Sch\u00e9ma 155). Cependant, les produits de thioph\u00e9nylation n'ont toujours pas \u00e9t\u00e9 obtenus, les r\u00e9actifs \u00e9tant toujours pr\u00e9sents au bout d'au moins 24 h d'agitation, et l'\u00e9tude de ces r\u00e9actions a donc \u00e9t\u00e9 arr\u00eat\u00e9e.

¹⁴⁵ H. Gillis, L. Greene, A. Thompson, *Synlett* **2008**, 112–116.

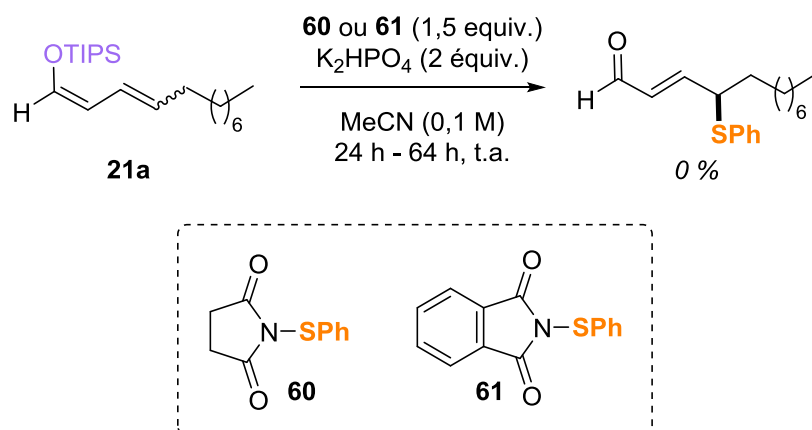


Schéma 155 : Réactions de γ -thiophénylation avec les réactifs **60** et **61**

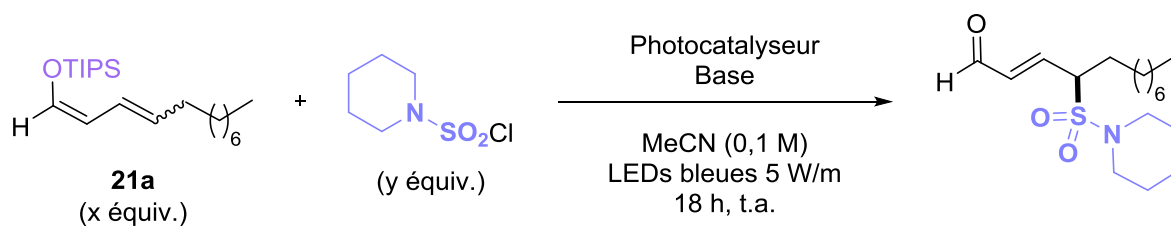
Malheureusement, nos essais pour introduire d'autres groupes thioalkyles ou thioaryles en position γ des énales n'ont pas été concluants. L'introduction de ces groupes sur les énales reste néanmoins une possibilité, lorsque les sources de groupes thioalkyles ou thioaryles efficaces pour cette réaction seront identifiés.

IV. D. 2. Réactions de γ -sulfonylation

En parallèle des essais d'autres réactions de sulfénylation étudiées précédemment, nous avons également exploré l'introduction de groupes de types sulfonyles. En effet, nous avons vu dans l'introduction de ce chapitre que différents groupes de types SO_2R peuvent être introduits sur divers substrats *via* une catalyse photorédox.

Dans un premier temps, en nous basant sur les travaux de Wang et son équipe,¹³⁴ nous avons essayé d'introduire un groupe sulfonylpipéridine en position γ d'énales, en utilisant des conditions de catalyse photorédox. Un premier essai a été effectué sur le diénoxy-silane **21a** en utilisant le chlorure de sulfonylpipéridine, en présence d'un photocatalyseur à base de ruthénium, le $\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$, et d'une base dans l'acétonitrile (Tableau 22, Entrée 1). Le milieu réactionnel a été agité pendant 18 h sous irradiation bleue grâce au ruban LEDs. Malheureusement, cette réaction n'a pas permis de former le produit de γ -sulfonylation correspondant, les réactifs étant toujours présents après 18 h d'agitation. La réaction a ensuite été effectuée avec un autre photocatalyseur à base d'iridium, l' $\text{Ir}(\text{ppy})_3$, et en changeant la base par K_2HPO_4 , pour se rapprocher de conditions photocatalytiques employées précédemment pour la réaction d' α -alcoxylation de dérivés carbonylés (Entrée 2).⁶⁷ Cet essai n'a toujours

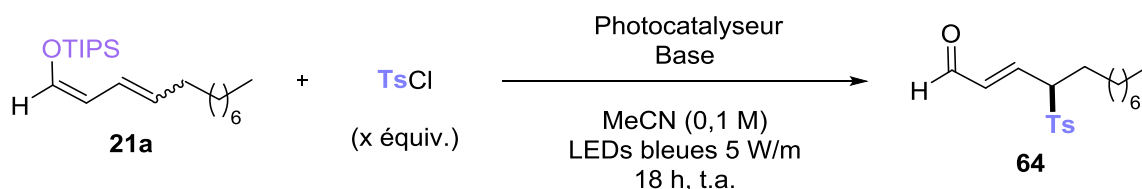
pas été concluant, le produit majoritairement formé étant le *trans*-2-dodécéanal **19** résultant de l'hydrolyse du diénoxyasilane **21a**. Enfin, un dernier essai sur cette réaction a été mené avec un autre catalyseur à base d'iridium, l'Ir(dF(CF₃)ppy)₂(dtbbpy)PF₆, et en présence de Na₂CO₃ comme base (Entrée 3). Avec ces conditions, des traces de produit ont pu être observées, mais le diénoxyasilane **21a** était tout de même majoritairement présent. Nous avons alors cherché à étudier l'introduction d'autres groupes sulfones.



Entrée	x	y	Photocatalyseur (mol%)	Base (équiv.)	Rendement
1	5	1	Ru(bpy) ₃ (PF ₆) ₂ (4)	Et ₃ N (1)	0 %
2	1	1,5	Ir(ppy) ₃ (2)	K ₂ HPO ₄ (2)	0 %
3	1	1,2	Ir(dF(CF ₃)ppy) ₂ (dtbbpy)PF ₆ (2)	Na ₂ CO ₃ (1,2)	Traces

Tableau 22 : Insertion du groupe sulfonylpipéridine par catalyse photorédox

L'introduction du groupe tosyle en position γ d'énals a ensuite été étudiée, toujours avec l'utilisation de la catalyse photorédox. Les premiers essais ont été effectués sur le diénoxyasilane **21a** en utilisant le chlorure de tosyle, en présence d'Ir(ppy)₃ comme photocatalyseur et de K₂HPO₄ comme base dans l'acétonitrile (Tableau 23, Entrée 1). Le milieu réactionnel a été agité pendant 18 h sous irradiation bleue grâce au ruban de LEDs, mais cette réaction n'a pas permis la formation du produit de γ -sulfonylation **64** correspondant, le seul aldéhyde présent étant l'énal **19**. Le photocatalyseur et la base ont ensuite été changés par l'Ir(dF(CF₃)ppy)₂(dtbbpy)PF₆ et par Na₂CO₃ respectivement (Entrée 2). Néanmoins, le produit désiré n'a toujours pas été formé, et seul le *trans*-2-dodécéanal **19** a été observé.



Entrée	x	Photocatalyseur (mol%)	Base (équiv.)	Rendement
1	1,5	Ir(ppy) ₃ (3)	K ₂ HPO ₄ (2)	0 %
2	1,2	Ir(dF(CF ₃)ppy) ₂ (dtbbpy)PF ₆ (2)	Na ₂ CO ₃ (1,2)	0 %

Tableau 23 : Insertion du groupe tosyne par catalyse photorédox

Une autre stratégie pour la réaction de γ -sulfonylation des énales s'est inspirée de travaux décrits par Wang et Liu en 2022 concernant une réaction de sulfonylation en position allylique avec des chlorures de sulfonyles.¹⁴⁶ Dans ces travaux, les auteurs ont utilisé une catalyse au cuivre pour fonctionnaliser la position allylique de divers alcènes. Le même catalyseur au cuivre, Cu(OTf)₂, a été ajouté à nos conditions photorédox sur le diénoxy silane **21a** et le chlorure de tosyne, en utilisant donc de l'Ir(ppy)₃ avec une irradiation bleue grâce à la lampe LED bleue HepatoChem[®]. En utilisant également la DIPEA comme base, un produit qui pourrait correspondre au produit γ -fonctionnalisé a pu être observé en analyse RMN, mais ce produit n'a malheureusement pas pu être isolé (Schéma 156). L'énaal formé en fin de réaction n'étant peut-être pas très stable, des essais de transformation de ce dernier en alcool ou en ester ont été réalisés, mais les produits correspondants n'ont toujours pas pu être isolés.

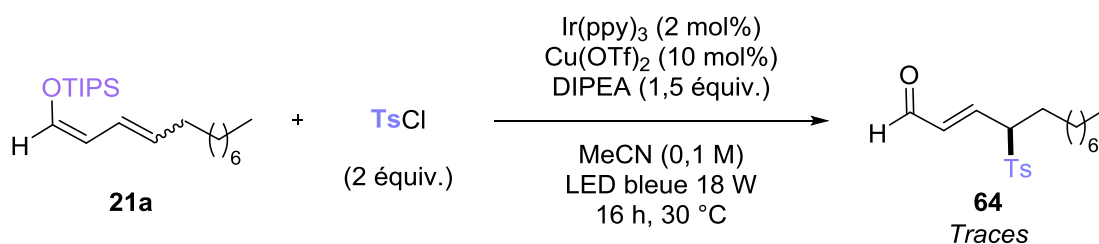


Schéma 156 : Réaction de γ -sulfonylation avec une catalyse au cuivre¹⁴⁶

Deux réactions supplémentaires ont été effectuées : l'une sans catalyseur à l'iridium et en présence de cuivre (Schéma 157 gauche) et une autre avec iridium mais sans cuivre (Schéma 157 droite), afin de vérifier que ces deux catalyseurs sont nécessaires. Au cours de ces deux réactions, le produit précédemment observé ne s'est pas formé. Dans le cas de la réaction sans iridium, seuls les réactifs étaient

¹⁴⁶ L. Liu, C. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2022**, *88*, 153553.

présents, tandis que pour la réaction sans cuivre, ni le diénoxyasilane **21a** ni le *trans*-2-dodécenal **19** n'ont été observés, et les produits formés au cours de cette réaction n'ont pas pu être identifiés.

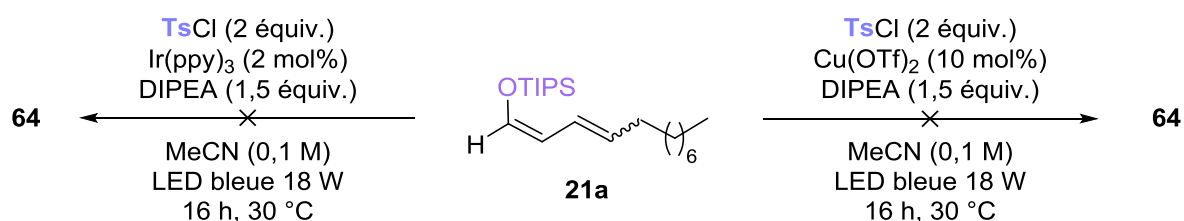


Schéma 157 : Réactions de contrôle sans cuivre ou sans iridium

Nous avons ensuite essayé d'introduire le groupe SO₂Ph en position γ d'énals, en s'inspirant d'une réaction décrite en 2021 par Terent'ev et son équipe.¹⁴⁷ Les auteurs décrivent une réaction photocatalysée de sulfonation sur un alcène, grâce à l'utilisation de sulfinates de sodium comme sources de groupes sulfones. Du nitrobenzène est également présent dans la réaction, et son rôle est d'oxyder le photocatalyseur afin de le régénérer. Les conditions réactionnelles décrites dans ces travaux ont été appliquées à l'éther de diénol silylé **21a**, mais le produit de γ -sulfonation ne s'est malheureusement pas formé, les réactifs étant toujours présents au bout de 64 h de réaction (Schéma 158).

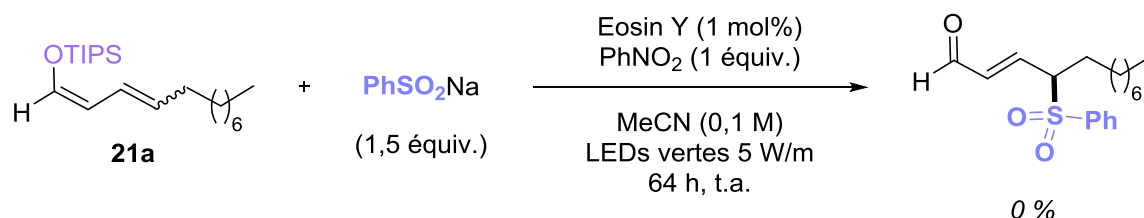


Schéma 158 : Réaction de sulfonation inspirée par les travaux de Terent'ev et son équipe¹⁴⁷

Une autre réaction d'introduction de groupe de type SO₂-aryle a été réalisée, en s'inspirant de travaux décrits par Luna, Almendros et leur équipe en 2020.¹³⁷ Nous nous sommes inspirés de leurs conditions réactionnelles, pour réaliser une réaction de γ -sulfonation sur le diénoxyasilane **21a** en présence d'un sel de diazonium, de DABSO et d'un photocatalyseur à base de ruthénium (Schéma 159). Dans ces conditions, seulement des traces de produit désiré ont pu être observées, et une étude plus approfondie de cette réaction n'a pas eu lieu.

¹⁴⁷ O. M. Mulina, A. I. Ilovaisky, T. Opatz, A. O. Terent'ev, *Tetrahedron Lett.* **2021**, *64*, 152737.

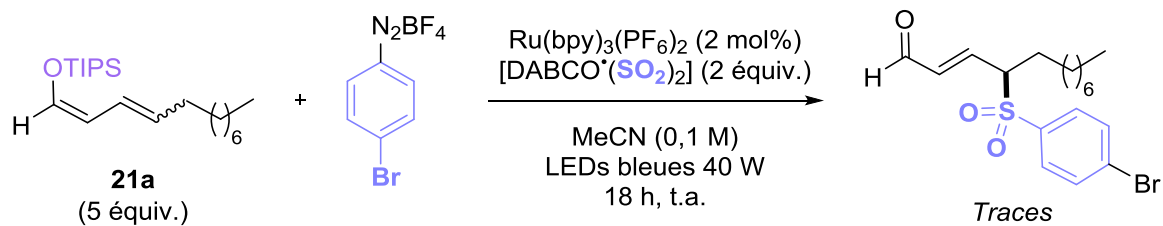


Schéma 159 : Réaction de sulfonation avec du DABSO¹³⁷

Ainsi, nos essais pour introduire des groupes sulfonyles n'ont malheureusement pas été efficaces. Néanmoins, comme nous l'avons vu dans cette partie, des méthodologies existent concernant la génération de radicaux de type $\cdot\text{SO}_2\text{R}$. La réaction de sulfonation reste un défi et nécessiterait de plus amples travaux.

IV. E. Conclusion et perspectives

Dans ce chapitre dédié à l'insertion de groupes soufrés en position γ des énales, nous avons pu fonctionnaliser ces derniers avec succès par des groupes SMe et SCF_3 . Pour ces deux groupes, des réactions monotopes à partir des énales ont été développées, permettant d'obtenir les produits correspondants de γ -fonctionnalisation sans isoler l'éther de diénol silylé intermédiaire. En effectuant des réactions de contrôle, nous avons identifié que la catalyse photorédox n'était pas nécessaire pour ces deux réactions. L'addition des groupes SMe et SCF_3 s'est effectuée avec une régiosélectivité exclusive en position γ des énales. Une étude de calculs DFT effectuée pour un diénoxyasilane a en effet montré que l'addition en position γ était favorisée par rapport à une addition en position α .

En plus de l'insertion des groupes SMe et SCF_3 , nous avons essayé de fonctionnaliser les énales par d'autres groupes sulfényles ou sulfonyles. Nos essais n'ont malheureusement pas été concluants, et des travaux plus approfondis sur ce sujet sont nécessaires.

Quelques perspectives sur ce projet ont été envisagées. Une dérivatisation du composé **49a** fonctionnalisé par un groupe thiométhyle a été imaginée, afin de synthétiser une sulfoximine à partir de ce composé. Les sulfoximines sont en effet une spécialité dans mon laboratoire, dans lequel une synthèse des sulfoximines a été mise

au point à partir de sulfures.¹⁴⁸ Les conditions réactionnelles permettant la synthèse de sulfoximines ont été appliquées sur le composé **49a**. Ainsi, le substrat **49a** a été mis en réaction avec du PIDA (diacétate d'iodobenzène) et du carbamate d'ammonium dans du méthanol (Schéma 160). Cependant, après agitation de la réaction pendant deux heures, le seul aldéhyde ayant pu être observé est le substrat **49a**, ayant été partiellement consommé. Le PIDA étant un oxydant, l'aldéhyde a sûrement été impacté par ce réactif.

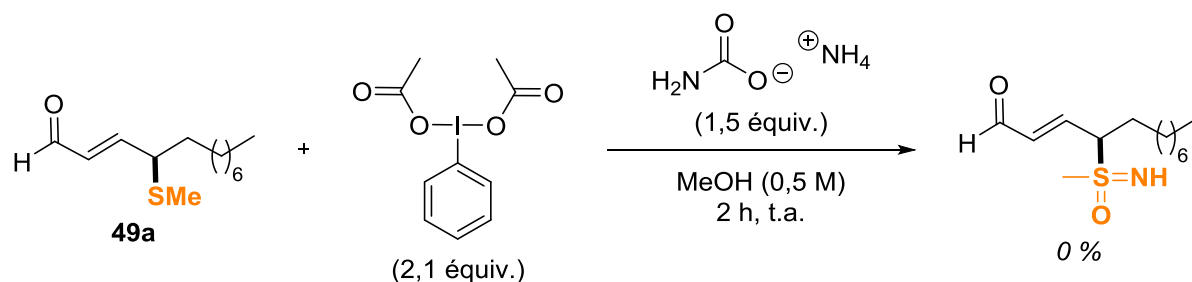


Schéma 160 : Synthèse d'une sulfoximine

Une autre réaction a alors été effectuée sur l'ester $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturé **65**, issu d'une réaction de Wittig sur le composé **49a**. Après avoir appliqué les mêmes conditions réactionnelles que précédemment, le produit désiré n'a cependant pas pu être identifié. Les deux alcènes présents sur le substrat **49a** peuvent également s'être dégradés au cours de la réaction. Des post-fonctionnalisations similaires à envisager seraient d'oxyder le soufre en sulfone ou sulfoxyde, en ayant au préalable protégé l'aldéhyde.

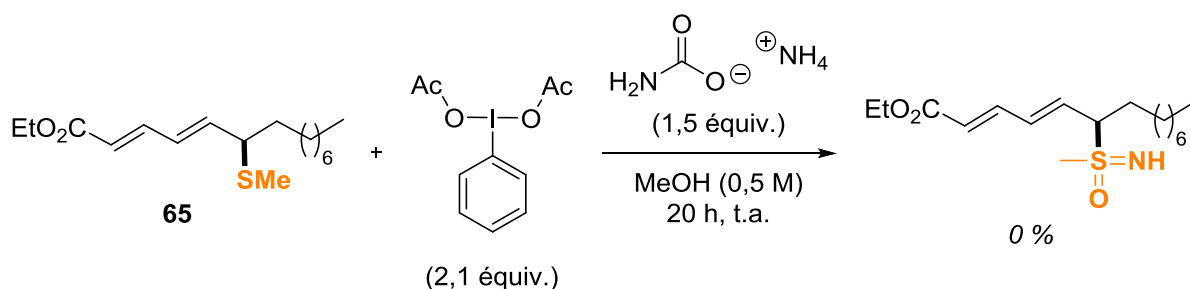


Schéma 161 : Synthèse d'une sulfoximine à partir de 65

Une autre perspective qui peut être envisagée est de réaliser des réactions de thiométhylation ou de trifluorométhylation énantiosélectives. En effet, des méthodes décrivent des réactions de trifluorométhylation énantiosélective sur

¹⁴⁸ S. Chaabouni, J. Lohier, A. Barthelemy, T. Glachet, E. Anselmi, G. Dagousset, P. Diter, B. Pégot, E. Magnier, V. Reboul, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 17006–17010.

des alcènes. Par exemple le groupe de Zhao a décrit une réaction de fonctionnalisation d'alcènes pour introduire un groupe SCF₃ de manière asymétrique grâce à des organocatalyseurs chiraux à base de soufre¹⁴⁹ ou de sélénium (Schéma 162).¹⁵⁰

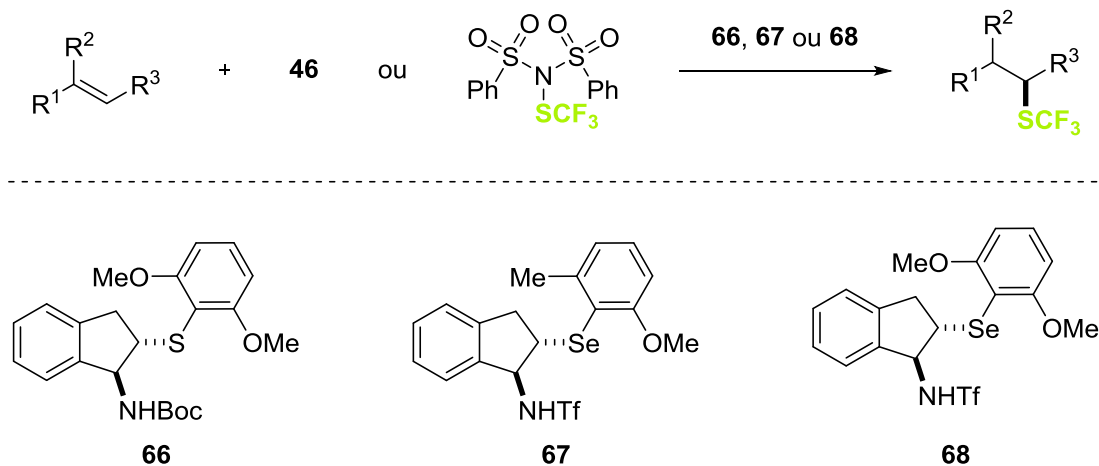


Schéma 162 : Réactions de trifluorométhylthiolation d'alcènes énantiosélectives¹⁴⁹⁻¹⁵⁰

En 2016, Sun et son équipe ont également décrit une réaction d' α -trifluorométhylthiolation d'aldéhydes, catalysée par de la pyrrolidine (Schéma 163).¹⁵¹ Nous pouvons alors imaginer qu'une version asymétrique de cette réaction est possible en utilisant une amine secondaire chirale comme organocatalyseur. Dans leurs travaux, les auteurs ont en effet réalisé un exemple en utilisant le catalyseur de Jørgensen-Hayashi à la place de la pyrrolidine, mais le produit n'a pu être isolé qu'avec un excès énantiomérique de 11 %.

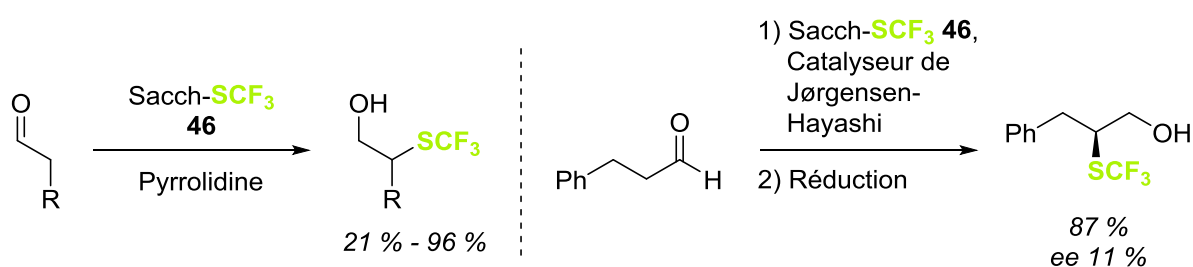


Schéma 163 : Réaction d' α -trifluorométhylthiolation d'aldéhydes décrite par Sun et son équipe¹⁵¹

¹⁴⁹ X. Liu, R. An, X. Zhang, J. Luo, X. Zhao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 5846–5850.

¹⁵⁰ a) J. Xu, Y. Zhang, T. Qin, X. Zhao, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 6384–6388 ; b) X. Liu, Y. Liang, J. Ji, J. Luo, X. Zhao, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 4782–4786 ; c) J. Luo, Y. Liu, X. Zhao, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3434–3437 ; d) T. Qin, Q. Jiang, J. Ji, J. Luo, X. Zhao, *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 1763–1766.

¹⁵¹ L. Hu, M. Wu, H. Wan, J. Wang, G. Wang, H. Guo, S. Sun, *New J. Chem.* **2016**, *40*, 6550–6553.

Depuis, d'autres réactions de trifluorométhyliation énantiosélectives sur des aldéhydes n'ont pas été reportées, et il pourrait être intéressant d'étudier cette réaction pour fonctionnaliser des énales en position γ par un groupe SCF_3 .

Des réactions de sulfénylations énantiosélectives existent également, comme une méthodologie décrite par Jørgensen et son équipe en 2005.¹⁵² Dans ces travaux, la position α d'aldéhydes a pu être fonctionnalisée grâce à une catalyse énamine, avec l'utilisation d'un dérivé de la proline, et de benzylsulphényl-1,2,4-triazole comme source de sulfure (Schéma 164). Cette réaction a pu être effectuée sur quelques aldéhydes, et les produits d' α -fonctionnalisation ont été isolés sous forme d'alcools, après réduction des aldéhydes correspondants *in situ* en fin de réaction. Les alcools ainsi obtenus ont été majoritairement obtenus dans de bons rendements et d'excellents excès énantiomériques. Un seul exemple a en effet été obtenu avec un excès énantiomérique inférieur à 95 %, et concerne un aldéhyde α -fonctionnalisé par un groupe méthyle. Les autres exemples ont en effet été effectués sur des aldéhydes non-fonctionnalisés en position α .

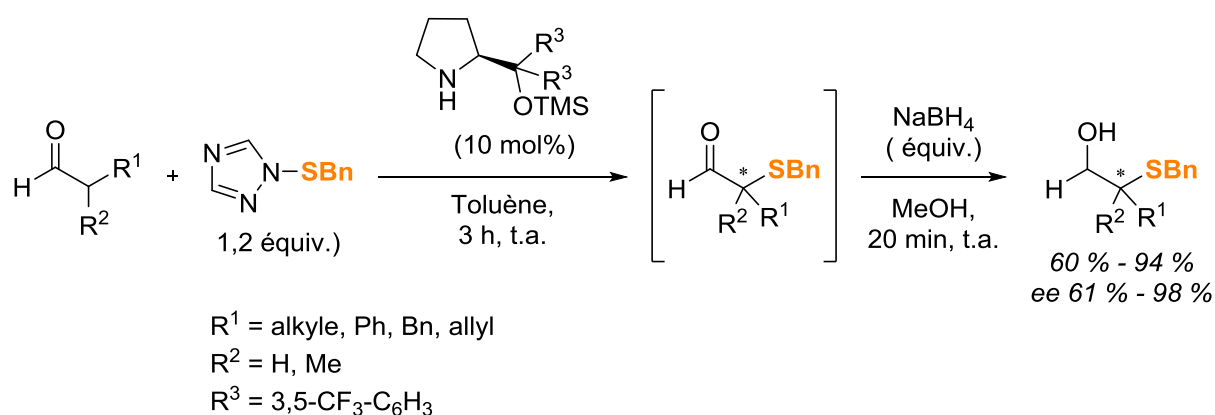


Schéma 164 : Réaction de sulfénylation énantiosélective par Jørgensen et son équipe¹⁵²

Une stratégie similaire pourrait être envisagée pour essayer de fonctionnaliser les énales en position γ par des groupes sulfényles, avec l'aide cette fois-ci d'une catalyse diénamine.

¹⁵² M. Marigo, T. C. Wabnitz, D. Fielenbach, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 794–797.

V. Conclusion générale

Au cours de mes travaux de thèse, une méthodologie a été développée concernant la fonctionnalisation des énales en position γ , tout en conservant les motifs aldéhyde et alcène. La méthodologie développée ici a consisté à utiliser des éthers de diénols silylés, directement dérivés des énales, et de faire réagir ces derniers avec différents radicaux, grâce à la catalyse photorédox. En effet, cette dernière permet de générer des radicaux dans des conditions relativement douces, en utilisant la lumière visible comme source d'énergie.

Dans le premier chapitre, cette stratégie a été appliquée à des radicaux centrés sur l'oxygène, l'azote ou encore le carbone. Ces derniers ont pu être introduits sur des diénoxy-silanes dérivés d'énales en utilisant des sels de pyridiniums *N*-alcoxy ou *N*-amino comme sources de radicaux oxygénés ou azotés (Schéma 165). Les radicaux carbonés ont quant à eux été formés à partir des composés halogénés correspondants, comme le bromomalonate de diéthyle. Grâce à cette méthodologie, les énales γ -substitués ont été exclusivement obtenus, sans traces de produits α -fonctionnalisés.

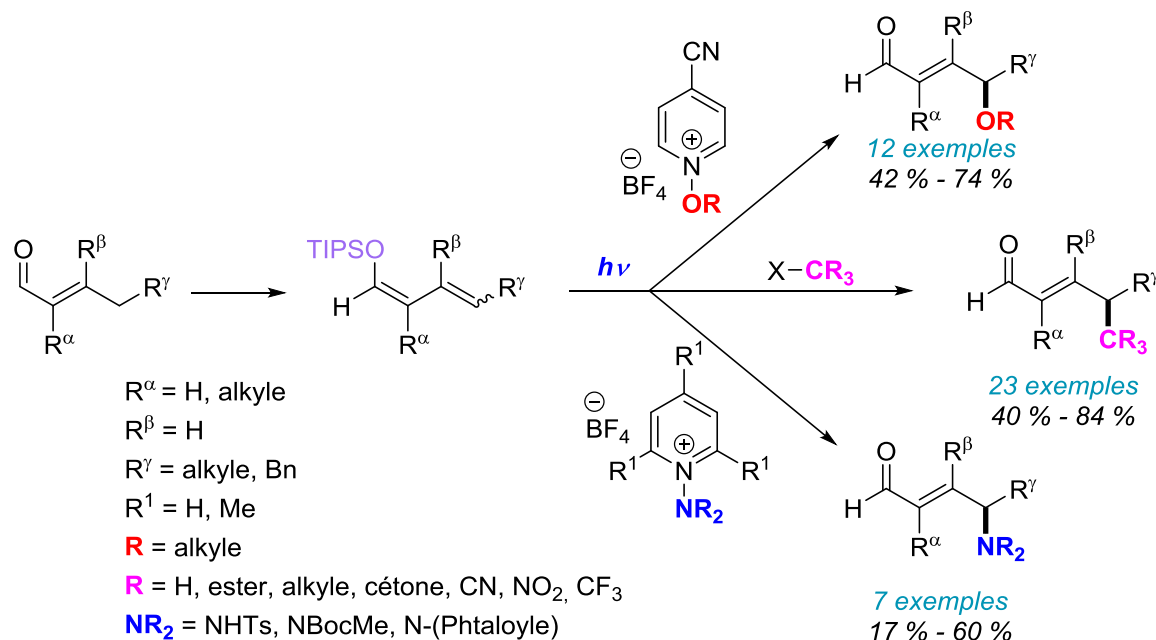


Schéma 165 : γ -Alcoxylation, γ -alkylation ou γ -amination par catalyse photorédox

Dans le deuxième chapitre, la catalyse photorédox a été utilisée pour la génération de radicaux $\cdot\text{CBr}_3$ et $\cdot\text{CCl}_3$ à partir de CBr_4 et de CCl_3Br respectivement. Ainsi, les groupes $-\text{CBr}_3$ et $-\text{CCl}_3$ ont pu être introduits sur la position γ des énales en

utilisant la même stratégie que précédemment (Schéma 166). De plus, les produits de γ -dihalométhyldénation, substitués par un groupe $=\text{CBr}_2$ ou $=\text{CCl}_2$, ont également pu être obtenus. Ces derniers ont été synthétisés à partir des produits γ -trihalométhylés correspondants, en ajoutant un excès de base en fin de réaction afin de favoriser l'élimination de HBr ou de HCl. Cette méthodologie a permis d'obtenir au total 29 énales γ -trihalométhylés ou γ -dihalométhylidènes, toujours sans produits α -fonctionnalisés. Nous avons également essayé de développer une version énantiosélective de la réaction de γ -tribromométhylation, mais celle-ci n'a pas eu lieu. La réaction de Wohl-Ziegler s'est en effet opérée à la place, et le produit de γ -bromation de l'énal a été exclusivement formé.

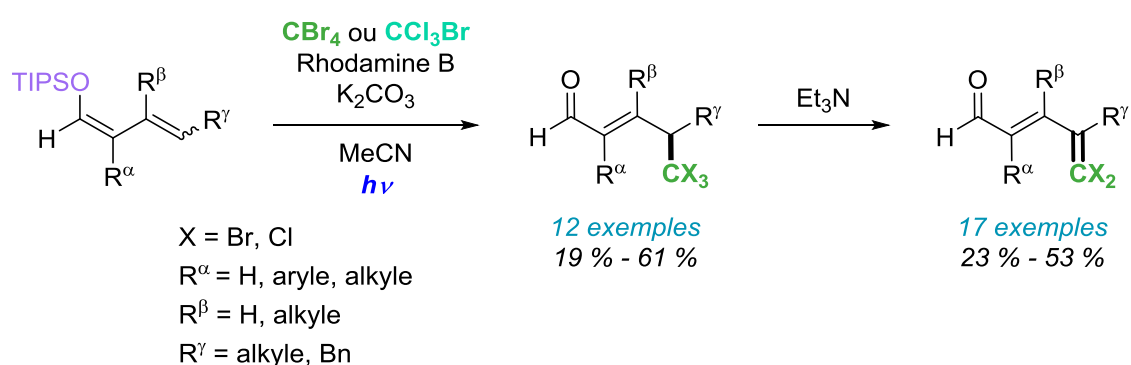


Schéma 166 : γ -Trihalométhylation ou γ -dihalométhyldénation par catalyse photorédox

Enfin dans le dernier chapitre, une approche non-radicalaire a été utilisée pour l'introduction de groupes soufrés, tels que SMe et SCF_3 , sur la position γ des énales (Schéma 167). La catalyse photorédox n'a pas été nécessaire pour le bon déroulement de ces deux réactions. En effet, lorsque le DMTSF et la saccharine *N*- SCF_3 ont été utilisés comme sources de groupes thiométhyle et trifluorométhylthio respectivement, les produits de γ -fonctionnalisation ont été exclusivement obtenus, sans traces de produits α -fonctionnalisés. Pour ces deux réactions, nous avons pu mettre en place une réaction monotope directement à partir des énales, sans isoler les diénoxylianes intermédiaires.

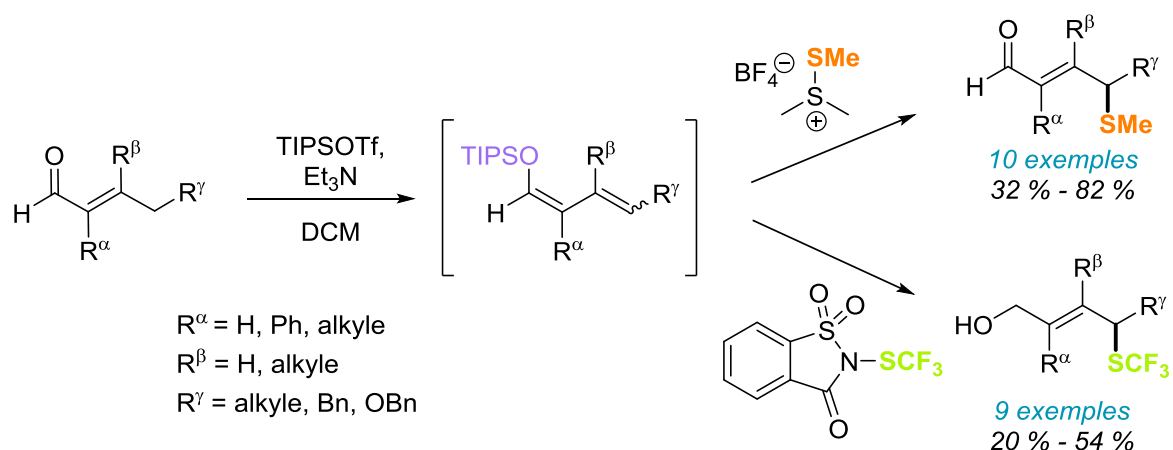


Schéma 167 : γ -Thiométhylation ou γ -trifluorométhylthiolation des énales

Il est intéressant de noter que cette stratégie de γ -fonctionnalisation est également applicable à d'autres composés carbonyles α,β -insaturés. En effet, une autre doctorante de l'équipe a travaillé avec succès sur l'insertion de groupes fluorés, tels que CF_3 , CF_2H et C_4F_9 , en position γ d'énales, mais aussi d'énones et d'amides α,β -insaturés, et d'excellentes régiosélectivités ont également été obtenues (Schéma 168).¹⁵³

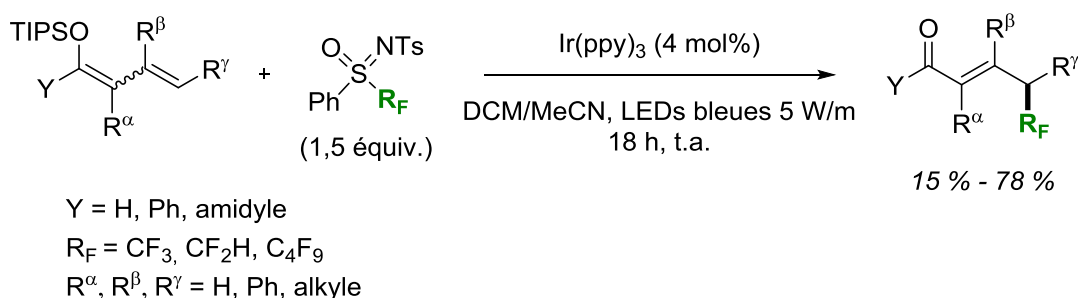


Schéma 168 : Introduction de groupes fluorés en position γ de carbonyles α,β -insaturés¹⁵³

Finalement, un dernier axe de ces travaux sur la γ -fonctionnalisation des énales reste à développer : réussir à mettre au point une version énantiosélective de ces réactions. Pour ce faire, l'utilisation d'une catalyse diénamine est envisagée.

En conclusion, nos travaux de recherche montrent ainsi que la méthodologie développée au laboratoire est une méthode générale envers divers carbonyles α,β -insaturés ainsi qu'envers différents radicaux ou groupes électrophiles introduits.

¹⁵³ M. Briand, L. D. Thai, F. Bourdreux, N. Vanthuyne, X. Moreau, E. Magnier, E. Anselmi, G. Dagousset, *Org. Lett.* **2022**, *24*, 9375–9380.

VI. Experimental part

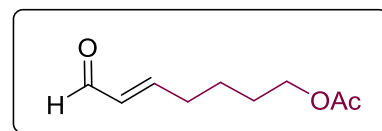
All chemicals were purchased from Sigma-Aldrich, Fluorochem, TCI or Alfa Aesar and were used without further purification. Organic solvents were purchased from Sigma-Aldrich. Reactions were monitored by thin-layer chromatography on silica gel 60 F254, or by ^{19}F NMR spectroscopy. Unless otherwise noted, yields refer to materials purified by column chromatography. Flash chromatography was conducted on silica gel 60 (40-63 μm) at medium pressure (300 mbar). ^1H and ^{19}F NMR spectra were recorded with a Bruker AC-200 spectrometer. ^{13}C NMR spectra were recorded with a Bruker AC-300 spectrometer at 75 MHz using a broadband decoupled mode with the multiplicities obtained using a DEPT sequence. NMR experiments were carried out in CDCl_3 , unless otherwise noted, for which chemical shifts (δ) are reported in parts per million (ppm) with reference to CHCl_3 (^1H : 7.26; ^{13}C : 77.16) and CFCl_3 (^{19}F : 0). Coupling constants (J) are reported in Hertz (Hz). High-resolution electrospray mass spectra in the positive ion mode were obtained with a Xevo Q-ToF WATERS spectrometer.

VI. A. Synthesis of enals

General procedure for cross-metathesis GP1: To a solution of Grubbs II catalyst (0.02 equiv.) in CH_2Cl_2 (0.12 M) are added crotonaldehyde (5 equiv.) and the corresponding alkene (1 equiv.). The resulting solution is stirred at reflux for 1 h to 2 h until completion of the reaction. The solvent is removed under reduced pressure, and the crude residue is purified by column chromatography.

(E)-7-oxohept-5-en-1-yl acetate 16a

Synthesized according to the general procedure GP1, and purified with a mixture of pentane/EtOAc 70/30, to afford the product in a 93 % yield as a light yellow oil.

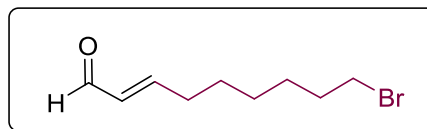


^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.50 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.83 (dt, J = 16, 7 Hz, 1H), 6.12 (ddt, J = 16, 8, 2 Hz, 1H), 4.08 (t, J = 6 Hz, 2H), 2.37 (qd, J = 7, 2 Hz, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.78 – 1.47 (m, 4H).

Spectroscopic data are in accordance with the literature.¹⁵⁴

(E)-9-bromonon-2-enal 16b

Synthesized according to the general procedure GP1, and purified with a mixture of pentane/EtOAc 90/10, to afford the product in a 90 % yield as a colorless oil.

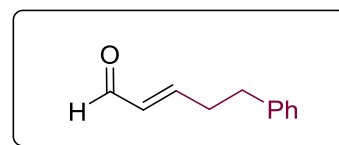


¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.47 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6.93 (dt, *J* = 16, 7 Hz, 1H), 6.07 (ddt, *J* = 16, 8, 2 Hz, 1H), 3.46 (t, *J* = 7 Hz, 2H), 2.38 – 2.28 (m, 2H), 1.89 – 1.77 (m, 2H), 1.57 – 1.26 (m, 6H).

Spectroscopic data are in accordance with the literature.¹⁵⁵

(E)-5-phenylpent-2-enal 16c

Synthesized according to the general procedure GP1, and purified with a mixture of pentane/EtOAc 96/4, to afford the product in a 92 % yield as a colorless oil.

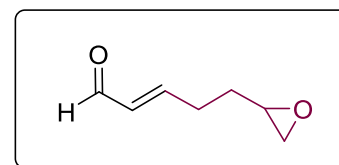


¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.46 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.34 – 7.16 (m, 5H), 6.95 (dt, *J* = 16, 7 Hz, 1H), 6.06 (ddt, *J* = 16, 8, 1 Hz, 1H), 2.83 (t, *J* = 8 Hz, 2H), 2.69 – 2.59 (m, 2H).

Spectroscopic data are in accordance with the literature.¹⁵⁶

(E)-5-(oxiran-2-yl)pent-2-enal 16d

Synthesized according to the general procedure GP1, and purified with a mixture of pentane/EtOAc 90/10, to afford the product in a 89 % yield as a light yellow oil.



¹⁵⁴ A. K. Chatterjee, J. P. Morgan, M. Scholl, R. H. Grubbs, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 3783-3784.

¹⁵⁵ A. Yamamoto, T. Fukumoto, *Agric. Biol. Chem.* **1989**, *53*, 2521-2522.

¹⁵⁶ J.-I. Matsuo, A. Kawana, H. Yamanaka, H. Kamiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2003**, *76*, 1433-1440.

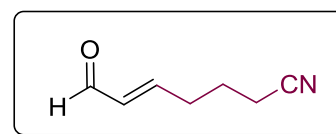
^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.52 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6.88 (dt, $J = 16, 7$ Hz, 1H), 6.15 (ddt, $J = 16, 8, 1$ Hz, 1H), 2.95 (ddd, $J = 7, 5, 3$ Hz, 1H), 2.83 – 2.75 (m, 1H), 2.63 – 2.42 (m, 3H), 1.99 – 1.77 (m, 1H), 1.65 (m, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 193.9, 157.0, 133.3, 51.4, 46.9, 30.7, 29.2.

HRMS (ASAP-TOF) $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: requires 127.0759; found 127.0758.

(E)-7-oxohept-5-enenitrile 16e

Synthesized according to the general procedure GP1, and purified with a mixture of pentane/EtOAc 70/30, to afford the product in a 91 % yield as a yellow oil.

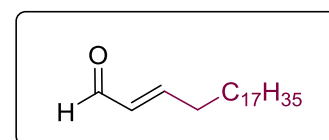


^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.49 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6.91 (dt, $J = 16, 7$ Hz, 1H), 6.11 (ddt, $J = 16, 8, 2$ Hz, 1H), 2.44 (qd, $J = 7, 2$ Hz, 2H), 2.43 (td, $J = 7, 2$ Hz, 2H), 1.83 (quint, $J = 7$ Hz, 2H).

Spectroscopic data are in accordance with the literature.¹⁵⁷

(E)-hencos-2-enal 16f

Synthesized according to the general procedure GP1, and purified with a mixture of pentane/EtOAc 98/2, to afford the product in a 56 % yield as a white solid.



^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.50 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6.85 (dt, $J = 16, 7$ Hz, 1H), 6.11 (ddt, $J = 16, 8, 2$ Hz, 1H), 2.33 (qd, $J = 7, 2$ Hz, 2H), 1.50 (quint, $J = 7$ Hz, 2H), 1.38 – 1.21 (m, 30H), 0.88 (t, $J = 7$ Hz, 3H).

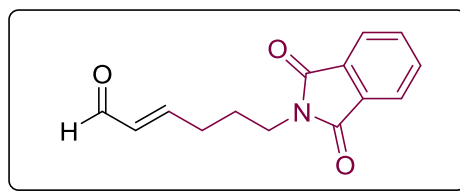
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 194.3, 159.2, 133.1, 32.9, 32.1, 29.9, 29.8 (2C), 29.7, 29.5, 29.3, 28.0, 22.8, 14.3.

HRMS (ASAP-TOF) $\text{C}_{21}\text{H}_{41}\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: requires 309.3152; found 309.3155.

¹⁵⁷ S. Shiomi, E. Sugahara, H. Ishikawa, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 14758-14763.

(E)-6-(1,3-dioxisoindolin-2-yl)hex-2-enal 16g

Synthesized according to the general procedure GP1, and purified with a mixture of pentane/EtOAc 70/30, to afford the product in a quantitative yield as a yellow oil.

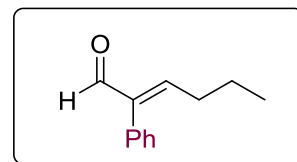


¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.43 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.84 – 7.75 (m, 4H), 6.93 (dt, *J* = 16, 7, 1H), 6.09 (ddt, *J* = 16, 8, 2 Hz, 1H), 3.66 (t, *J* = 7 Hz, 2H), 2.38 (dtd, *J* = 8, 7, 2 Hz, 2H), 1.94 – 1.78 (m, 2H).

Spectroscopic data are in accordance with the literature.¹⁵⁷

(E)-2-phenylhex-2-enal 18a

Following a literature procedure,¹⁵⁸ butyraldehyde (2.24 mL, 24.9 mmol, 3 equiv.) and NaOAc (680 mg, 8.3 mmol, 1 equiv.) are sequentially added to a solution of phenylacetaldehyde (0.97 mL, 8.3 mmol, 1 equiv.) in MeOH (16 mL). The reaction mixture is stirred at reflux for 16 h, and the reaction was monitored by TLC. After completion of the reaction, the solvent is removed under reduced pressure, and the resulting material is extracted with Et₂O (3 x 20 mL). The combined organic layers are dried over MgSO₄, filtered and the solvent is evaporated under reduced pressure. The crude material is purified by silica gel column chromatography using a mixture of pentane/Et₂O 95/5 as eluent, to afford the product (780 mg, 54 % yield) as a pale yellow oil.

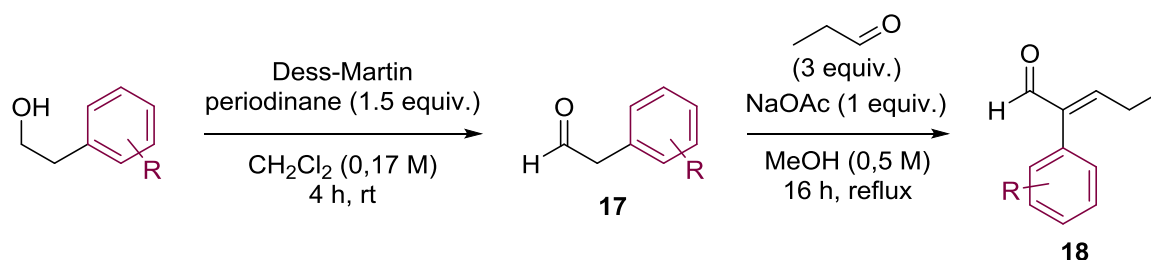


¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.62 (s, 1H), 7.44 – 7.34 (m, 3H), 7.19 – 7.13 (m, 2H), 6.73 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 2.35 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.54 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H), 0.94 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

Spectroscopic data are in accordance with the literature.¹⁵⁸

¹⁵⁸ M. Balletti, E. Marcantonio, P. Melchiorre, *Chem. Commun.* **2022**, 58, 6072–6075.

General procedure for the synthesis of enals **18b** to **18d** GP2:

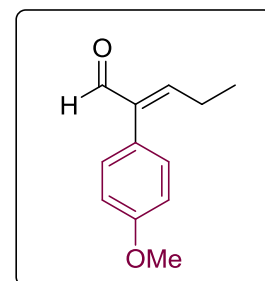


Enals **18b** to **18d** were prepared following a 2-step procedure described in the literature.¹⁵⁸ To a stirred solution of the corresponding alcohol (1 equiv.) in dry CH_2Cl_2 (0.17 M), Dess-Martin periodinane (1.5 equiv.) is added under argon. The reaction mixture is stirred at room temperature for 3 h, and the reaction is quenched with saturated aqueous solutions of NaHCO_3 (20 mL) and $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (20 mL). The resulting mixture is stirred at room temperature for 30 min, and then extracted twice with CH_2Cl_2 . The combined organic layers are dried over MgSO_4 , filtered and the solvent is removed under reduced pressure. The crude material is purified by silica gel column chromatography, to afford the corresponding aldehyde.

To a stirred solution of the aldehyde (1 equiv.) in MeOH (0.5 M), propionaldehyde (3 equiv.) and NaOAc (1 equiv.) are sequentially added. The reaction mixture is stirred at reflux for 16 h. After completion of the reaction, the solvent is removed under reduced pressure, and the resulting material is extracted with Et_2O three times. The combined organic layers are dried over MgSO_4 , filtered and the solvent is evaporated under reduced pressure. The crude material is purified by silica gel column chromatography, to afford the corresponding enal.

(E)-2-(4-methoxyphenyl)pent-2-enal **18b**

Synthesized following the general procedure GP2, starting from 2-(4-methoxyphenyl)ethan-1-ol (10 mmol). The aldehyde is purified using a mixture of pentane/AcOEt 8/2 as eluent, and obtained in a 48 % yield (728 mg) as a colorless oil. Then the enal is synthesized from the aldehyde (4.8 mmol), and purified using a mixture of pentane/ Et_2O 85/15. The product is obtained in a 38 % yield (343 mg, 18 % overall yield) as a pale yellow oil.

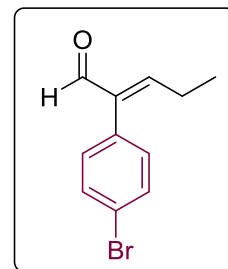


^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.60 (s, 1H), 7.12 (m, 2H), 6.92 (m, 2H), 6.66 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.49 – 2.30 (quint., J = 7.5 Hz, 2H), 1.11 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

Spectroscopic data are in accordance with the literature.¹⁵⁸

(E)-2-(4-bromophenyl)pent-2-enal 18c

Synthesized following the general procedure GP2, starting from 2-(4-bromophenyl)ethan-1-ol (10 mmol). The aldehyde is purified using a mixture of pentane/AcOEt 9/1 as eluent, and obtained in a 26 % yield (521 mg) as a pale yellow oil. Then the enal is synthesized from the aldehyde (2.6 mmol), and purified using a mixture of pentane/EtOAc 9/1. The product is obtained in a 28 % yield (175 mg, 7 % overall yield) as a pale yellow oil.

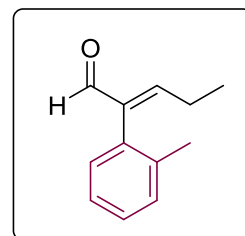


¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.59 (s, 1H), 7.59 – 7.47 (m, 2H), 7.08 – 6.98 (m, 2H), 6.72 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 2.36 (quint., *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.11 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

Spectroscopic data are in accordance with the literature.¹⁵⁸

(E)-2-(o-tolyl)pent-2-enal 18d

Synthesized following the general procedure GP2, starting from 2-(*o*-tolyl)ethan-1-ol (14.7 mmol). The aldehyde is purified using a mixture of pentane/EtOAc 98/2 as eluent, and obtained in a 55 % yield (1.09 g) as a colorless oil. Then the enal is synthesized from the aldehyde (8.1 mmol), and purified using a mixture of pentane/EtOAc 98/2. The product is obtained in a 21 % yield (301 mg, 12 % overall yield) as a colorless oil.



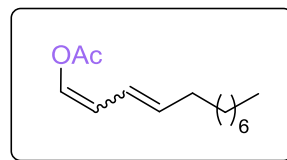
¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.63 (s, 1H), 7.30 – 7.12 (m, 3H), 6.95 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 6.81 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 2.25 – 2.13 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.07 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

Spectroscopic data are in accordance with the literature.¹⁵⁸

VI. B. Synthesis of dienol ethers

(1E,3E)-dodeca-1,3-dien-1-yl acetate 20

(*E*)-2-Dodecenal (1.0 g, 5.5 mmol, 1 equiv.) and K₂CO₃ (152 mg, 1.1 mmol, 0.2 equiv.) are introduced in a round-bottom flask. Ac₂O (2.6 mL, 27.5 mmol, 5 equiv.) is then added and the reaction mixture is stirred and heated at reflux (140 °C) for 2 h.



The reaction is monitored by TLC. After completion of the reaction the mixture is cooled down to room temperature, and diluted with diethyl ether (10 mL). The organic layer was washed with a 5 % NaHCO₃ solution (10 mL). The resulting aqueous layer was washed with diethyl ether (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by silica gel column chromatography using a mixture of pentane/Et₂O 95/5 as eluent. The product is obtained as a colorless oil (859 mg, 69 %) and a mixture of 4 diastereomers.

The NMR peaks for each diastereomer could not be assigned.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.40 – 7.29 (m, 1H) & 7.06 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H) & 6.95 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 6.43 – 6.21 (m, 3H) & 6.06 – 5.85 (m, 3H) & 5.80 – 5.60 (m, 3H) & 5.58 – 5.41 (m, 3H), 2.22 – 2.01 (m, 5H), 1.45 – 1.19 (m, 12H), 0.87 (t, *J* = 6.3 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 168.1, 168.0, 138.3, 136.7, 136.1, 135.4, 134.0, 133.7, 133.1, 132.3, 124.4, 122.8, 122.1, 120.1, 116.0, 113.4, 111.4, 108.5, 33.1, 33.0, 32.0, 29.7, 29.6, 29.6, 29.4, 29.4, 29.3, 27.9, 22.8, 20.9, 14.3.

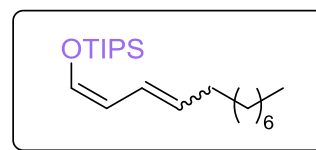
HRMS (ASAP-TOF) C₁₄H₂₅O₂ [M+H]⁺: requires 225.1855; found 225.1848.

General procedure for the synthesis of silyloxydienes GP3:

To a solution of the corresponding enal (1 equiv) in CH₂Cl₂ (0.25 M) at room temperature, was added triethylamine (1.8 equiv) and TIPSOTf (1.2 equiv). The mixture was stirred at rt for 1 h, and was quenched with 5 % NaHCO₃ solution. After extraction with EtOAc, the organic phases were dried over anhydrous MgSO₄ and the solvents were removed in vacuo. Purification on silica gel flash chromatography (eluent: petroleum ether/EtOAc + 0.5% of Et₃N) afforded the corresponding silylated dienol ether.

(Dodeca-1,3-dien-1-yloxy)triisopropylsilane 21a

Prepared according to the general procedure GP3, and obtained in a 88 % yield. *E/Z* ratio: 43:57.



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6.62 major, 6.56 minor

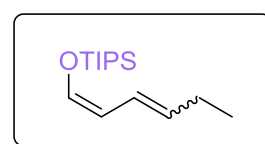
(d, *J* = 11 Hz, 1H), 6.01 - 5.91 (m, 1H), 5.86 major, 5.70 minor (t, *J* = 11 Hz, 1H), 5.44 minor (dt, *J* = 15 Hz, *J* = 7 Hz, 1H), 5.19 major (dt, *J* = 10 Hz, *J* = 7.5 Hz, 1H), 2.10 major, 2.03 minor (q, *J* = 7 Hz, 2H), 1.28 (m, 12H), 1.24 - 1.06 (m, 21H), 0.89 (t, *J* = 7 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 145.2 major & 143.4 minor, 129.4 minor & 127.4 major, 126.0 minor & 124.4 major, 113.5 minor & 109.3 major, 33.1, 32.1, 29.9, 29.8, 29.7 (2C), 29.5 (2C), 29.4, 27.9, 22.9, 17.83 (6C TIPS), 14.26, 12.11 (3C TIPS).

HRMS (ASAP-TOF) C₂₁H₄₃OSi [M+H]⁺: requires 339.3083; found 339.3075.

Triisopropyl(((1Z)-2-methylpenta-1,3-dien-1-yl)oxy)silane 21b

Prepared according to the general procedure GP3, and obtained in a 88 % yield. *E/Z* ratio: 40:60.



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6.63 major, 6.57 minor (d,

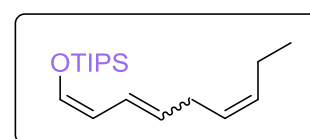
J = 11 Hz, 1H), 5.90 - 5.80 (m, 1H), 5.97 major, 5.71 minor (t, *J* = 11 Hz, 1H), 5.49 minor (dt, *J* = 15 Hz, *J* = 7 Hz, 1H), 5.19 major (dt, *J* = 10 Hz, *J* = 7.5 Hz, 1H), 2.20 - 1.99 (m, 2H), 1.21 - 1.05 (m, 21H), 0.99 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 147.2 major & 145.5 minor, 130.7 minor & 128.7 major, 125.0 minor & 123.8 major, 113.3 minor & 109.0 major, 25.8 minor & 21.0 major, 17.7 (6C TIPS), 14.3 major & 13.8 minor, 12.0 (3C TIPS).

HRMS (ASAP-TOF) C₁₅H₃₁OSi [M+H]⁺: requires 255.2144; found 255.2138.

Triisopropyl(((6Z)-nona-1,3,6-trien-1-yl)oxy)silane 21c

Prepared according to the general procedure GP3, and obtained in a 79 % yield. *E/Z* ratio: 35:65.



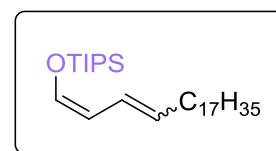
^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6.64 major, 6.57 minor (d, J = 11 Hz, 1H), 6.05 – 5.65 (m, 2H), 5.49 – 5.09 (m, 3H), 2.84 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 1.28 – 1.06 (m, 21H), 0.98 (m, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 145.7 (major) & 143.8, 132.3 & 131.9 (major), 127.4, 126.9, 126.4, 125.0, 124.7, 113.3 & 109.0 (major), 30.5 & 26.0 (major), 20.7 (major) & 20.6, 17.8 (6C TIPS), 14.4, 12.1 (3C TIPS).

HRMS (ASAP-TOF) $\text{C}_{18}\text{H}_{35}\text{OSi}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: requires 295.2457; found 295.2468.

(((1Z)-Henicosa-1,3-dien-1-yl)oxy)triisopropylsilane 21d

Prepared according to the general procedure GP3, and obtained in a 99 % yield. *E/Z* ratio: 54:46.



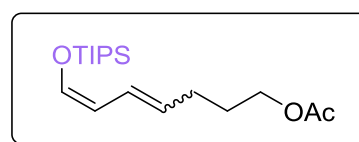
^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6.61 major & 6.55 minor (d, J = 12 Hz, 1H), 5.94 minor (q, J = 12 Hz, 1H), 5.87 major (q, J = 10 Hz, 1H), 5.69 major (t, J = 10 Hz, 1H), 5.68 minor (t, J = 12 Hz, 1H), 5.44 minor & 5.18 major (dt, J = 10, 7Hz, 1H), 2.16 – 1.94 (m, 2H), 1.26 (m, 30H), 1.17 – 1.02 (m, 21 H), 0.95 – 0.82 (t, J = 7 Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 145.3 major & 143.5 minor, 129.5 minor & 127.4 major, 126.0 minor & 124.4 major, 113.5 minor & 109.3 major, 33.1, 32.1, 30.0, 29.9, 29.8, 29.5, 29.4, 27.9, 22.9, 17.9 (6C TIPS), 14.3, 12.1 (3C TIPS).

HRMS (ASAP-TOF) $\text{C}_{30}\text{H}_{61}\text{OSi}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: requires 465.4486; found 465.4502.

7-((triisopropylsilyl)oxy)hepta-4,6-dien-1-yl acetate 21e

Prepared according to the general procedure GP3, and obtained in a 26 % yield. *E/Z* ratio: 48:52.



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6.60 & 6.54 (d, J = 11 Hz, 1H), 5.89 (m, 2H), 5.66 (t, J = 10 Hz, 1H), 5.38 minor (dt, J = 15 Hz, J = 7 Hz, 1H) & 5.12 major (dm, J = 10 Hz, 1H), 4.04 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.12 (m, 2H), 2.02 & 2.01 (s, 3H), 1.68 (q, J = 7 Hz, 2H), 1.18 – 1.04 (m, 21H).

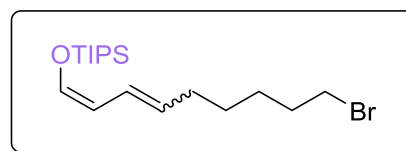
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 171.0, 145.6 (major) & 143.8 (minor), 127.1 (minor) & 127.0 (major), 125.6 (major) & 124.9 (minor), 113.0 (minor) & 108.8 (major),

64.0 (minor) & 63.9 (major), 29.1 (minor) & 28.5 (major), 23.9, 20.8, 17.6 (6C TIPS), 11.9 (3C TIPS).

HRMS (ASAP-TOF) C₁₈H₃₅O₃Si [M+H]⁺: requires 327.2355; found 327.2346.

((9-bromonona-1,3-dien-1-yl)oxy)triisopropylsilane 21f

Prepared according to the general procedure GP3, and obtained in a 33 % yield. *E/Z* ratio: 50:50.



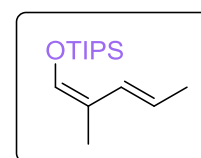
¹H NMR (300 MHz, CD₃CN) δ (ppm): 6.70 & 6.63 (d, *J* = 11 Hz, 1H), 5.95 & 5.64 (t, *J* = 11 Hz, 1H), 5.91 (m, 1H), 5.43 (dt, *J* = 15 Hz, *J* = 7 Hz, 1H) & 5.17 (dm, *J* = 10 Hz, 1H), 3.46 (t, *J* = 7 Hz, 2H), 2.08 (m, 2H), 1.83 (q, *J* = 7 Hz, 2H), 1.40 (m, 4H), 1.23 - 1.02 (m, 21H).

¹³C NMR (75 MHz, CD₃CN) δ (ppm): 146.6 & 144.7, 129.6 & 127.4, 127.3 & 125.6, 114.2 & 110.0, 35.3, 33.5 & 33.5, 33.3 & 29.6, 39.5 & 28.4, 28.4 & 28.1, 18.0 (6C TIPS), 12.7 (3C TIPS).

HRMS (ASAP-TOF) C₁₈H₃₆BrOSi [M+H]⁺: requires 375.1719; found 375.1722.

Triisopropyl((2-methylpenta-1,3-dien-1-yl)oxy)silane 21g

Prepared according to the general procedure GP3, and obtained in a 88 % yield. One diastereomer.



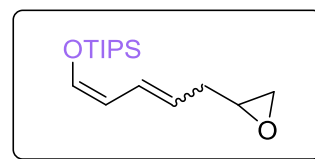
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6.44 (s, 1H), 5.99 (d, *J* = 15 Hz, 1H), 5.45 (dq, *J* = 15 Hz, *J* = 7 Hz, 1H), 1.77 (d, *J* = 7 Hz, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.21 - 1.03 (m, 21 H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 140.0, 131.1, 119.3, 117.3, 18.3, 17.7 (6C TIPS), 11.9 (3C TIPS), 9.3.

HRMS (ASAP-TOF) C₁₅H₃₁OSi [M+H]⁺: requires 255.2144; found 255.2140.

Triisopropyl-5-(oxiran-2-yl)penta-1,3-dien-1-yl)oxy)silane 21h

Prepared according to the general procedure GP3, and obtained in a 49 % yield. *E/Z* ratio: 54:46.



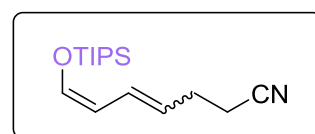
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6.66 minor & 6.59 major (d, *J* = 11 Hz, 1H), 6.06 - 5.96 (m, 1H), 6.01 minor & 5.70 major (t, *J* = 11 Hz, 1H), 5.41 major (dt, *J* = 15 Hz, *J* = 7 Hz, 1H) & 5.18 minor (dm, *J* = 10 Hz, 1H), 2.96 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.52 - 2.23 (m, 3H), 1.22 - 1.06 (m, 21H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 146.6 minor & 144.8 major, 129.3 major & 127.5 minor, 122.1 major & 119.6 minor, 112.9 major & 108.7 minor, 51.8 major & 51.7 minor, 46.8, 35.8, 30.7, 17.8 (6C TIPS), 12.1 (3C TIPS).

HRMS (ASAP-TOF) C₁₆H₃₁O₂Si [M+H]⁺: requires 283.2093; found 283.2102.

7-((triisopropylsilyloxy)hepta-4,6-dienenitrile 21i

Prepared according to the general procedure GP3, and obtained in a 71 % yield. *E/Z* ratio: 62:38.



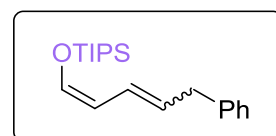
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6.67 minor & 6.61 major (d, *J* = 11 Hz, 1H), 6.00 (m, 1H), 5.86 minor & 5.67 major (t, *J* = 11 Hz, 1H), 5.38 major (dm, *J* = 15 Hz, 1H) & 5.13 minor (dm, *J* = 10 Hz, 1H), 2.39 (m, 2H), 1.13 - 1.03 (m, 21 H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 147.2 minor & 145.5 major, 129.6 major & 127.9 minor, 123.2 major & 121.1 minor, 119.5, 112.4 major & 108.1 minor, 28.8, 23.8, 17.7 (6C TIPS), 12.0 (3C TIPS).

HRMS (ASAP-TOF) C₁₆H₃₀NOSi [M+H]⁺: requires 280.2097; found 280.2098.

Triisopropyl-5-phenylpenta-1,3-dien-1-yl)oxy)silane 21j

Prepared according to the general procedure GP3, and obtained in a 72 % yield. *E/Z* ratio: 40:60.



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.36 (m, 2H), 7.28 (m,

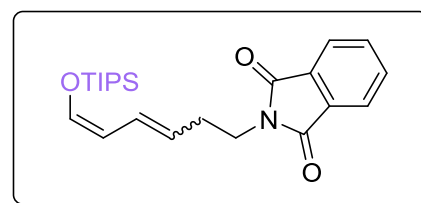
3H), 6.79 major & 6.68 minor (d, $J = 11$ Hz, 1H), 6.18 major & 5.82 minor (t, $J = 11$ Hz, 1H), 6.12 – 6.01 (m, 1H), 5.68 minor (dt, $J = 15$ Hz, $J = 7$ Hz, 1H) & 5.44 major (dm, $J = 10$ Hz, 1H), 3.55 major & 3.47 minor (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.33 – 1.16 (m, 21H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 146.3 major & 144.3 minor, 141.4 major & 141.1 minor, 128.7, 128.5 (2C), 128.4, 127.6, 127.2, 126.0, 125.9, 125.5, 125.0, 113.2 minor & 108.9 major, 39.3 minor & 34.1 major, 17.8 (6C TIPS), 12.1 (3C TIPS).

HRMS (ASAP-TOF) $\text{C}_{22}\text{H}_{37}\text{OSi}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: requires 317.2301; found 317.2295.

2-(6-(((triisopropylsilyl)oxy)hexa-3,5-dien-1-yl)isoindoline-1,3-dione 21k

Prepared according to the general procedure GP3, and obtained in a 81 % yield. *E/Z* ratio: 43:57.



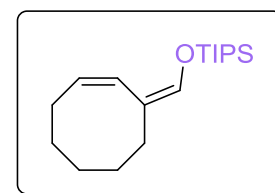
^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.82 (m, 2H), 7.69 (m, 2H), 6.56 & 6.50 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 6.01 – 5.86 (m, 1H), 5.65 (t, $J = 11$ Hz, 1H), 5.38 (dt, $J = 15$ Hz, $J = 7$ Hz, 1H) & 5.15 (dm, $J = 10$ Hz, 1H), 3.73 (m, 2H), 2.46 (m, 2H), 1.13 – 1.01 (m, 21H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 168.3 major & 168.2 minor, 146.3, 144.4, 133.7 (2C), 132.1, 129.1, 127.5, 123.5, 123.0 (2C), 121.4, 112.9, 108.4, 37.8 minor & 37.5 major, 31.9 & 26.9, 17.6 (6C TIPS), 11.9 minor & 11.8 major (3C TIPS).

HRMS (ASAP-TOF) $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{NO}_3\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: requires 400.2308; found 400.2319.

(((Z)-cyclooct-2-en-1-ylidene)methoxy)triisopropylsilane 21l

Prepared according to the general procedure GP3, and obtained in a 66 % yield. One diastereomer.



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6.50 (s, 1H), 5.99 (d, $J = 11$ Hz, 1H), 5.27 (dm, $J = 11$ Hz, 1H), 2.68 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 2.43 (m, 2H), 1.66 – 1.52 (m, 6H), 1.22 – 1.06 (m, 21H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 142.3, 132.8, 122.7, 122.3, 28.4, 27.5, 26.1, 23.9, 22.9, 17.8 (6C TIPS), 12.1 (3C TIPS).

HRMS (ASAP-TOF) $\text{C}_{18}\text{H}_{35}\text{OSi}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: requires 295.2457; found 295.2450.

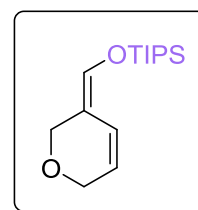
((2H-pyran-3(6H)-ylidene)methoxy)triisopropylsilane 21m

Prepared according to the general procedure GP3, and obtained in a 99 % yield. One diastereomer.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 6.27 (s, 1H), 6.10 (dm, *J* = 11, 2 Hz, 1H), 5.58 (dm, *J* = 10, 3 Hz, 1H), 4.46 (m, 2H), 4.18 (m, 2H), 1.19 – 1.05 (m, 21H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 137.1, 123.4, 122.4, 115.2, 65.8, 63.0, 17.8 (6C TIPS), 12.0 (3C TIPS).

HRMS (ASAP-TOF) C₁₅H₂₉O₂Si [M+H]⁺: requires 269.1937; found 269.1936.



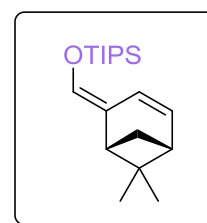
(((1R,5R)-6,6-dimethylbicyclo[3.1.1]hept-3-en-2-ylidene)methoxy)triisopropylsilane 21n

Prepared according to the general procedure GP3, and obtained in a 99 % yield. One diastereoisomer.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6.33 (s, 1H), 6.02 (dd, *J* = 8 Hz, *J* = 6 Hz, 1H), 5.88 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 3.17 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 1.36 (s, 3H), 1.33 (m, 1H), 1.20 – 1.06 (m, 21H), 0.84 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 135.0, 132.6, 126.5, 124.0, 43.7, 42.6, 41.3, 34.1, 26.4, 22.8, 17.9 (6C TIPS), 12.1 (3C TIPS).

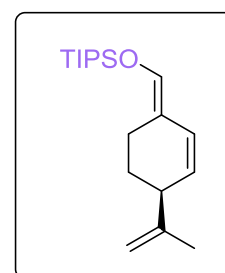
HRMS (ASAP-TOF) C₁₉H₃₅O₂Si [M+H]⁺: requires 307.2457; found 307.2441.



(S,E)-triisopropyl((4-(prop-1-en-2-yl)cyclohex-2-en-1-ylidene)methoxy)silane 21o

Prepared according to the general procedure GP3, and obtained in a 89 % yield. One diastereomer.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6.34 (s, 1H), 6.02 (dd, *J* = 9.9, 2.1 Hz, 1H), 5.43 (dd, *J* = 9.9, 3.2 Hz, 1H), 4.79 – 4.71 (m, 2H), 2.85 (m, 1H), 2.64 – 2.50 (m, 1H), 2.30 – 2.15 (m, 1H), 1.80 (m, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.62 – 1.47 (m, 1H), 1.11 – 1.00 (m, 21H).



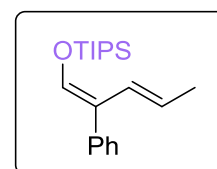
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 149.1, 137.8, 127.1, 126.8, 118.5, 110.5, 43.8, 27.3, 21.1, 20.9, 17.9 (6C TIPS), 12.1 (3C TIPS).

HRMS (ASAP-TOF) $\text{C}_{19}\text{H}_{35}\text{OSi}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: requires 307.2457; found 307.2446.

Triisopropyl(((1E,3E)-2-phenylpenta-1,3-dien-1-yl)oxy)silane 21p

Prepared according to the general procedure GP3, and obtained in a 82 % yield. One diastereomer.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.44 – 7.11 (m, 5H), 6.60 (s, 1H), 6.10 (d, $J = 15$ Hz, 1H), 5.33 (dq, $J = 15, 7$ Hz, 1H), 1.72 (d, $J = 7$ Hz, 3H), 1.15 – 0.97 (m, 21 H).



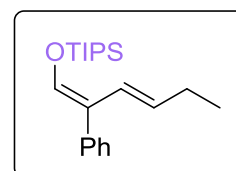
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 139.9, 136.5, 130.4, 130.1, 127.7, 126.3, 123.4, 122.6, 18.5, 17.8 (6C TIPS) 12.0 (3C TIPS).

HRMS (ASAP-TOF) $\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{OSi}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: requires 317.2301; found 317.2301.

Triisopropyl(((1E,3E)-2-phenylhexa-1,3-dien-1-yl)oxy)silane 21q

Prepared according to the general procedure GP3, and obtained in a 49 % yield. One diastereomer.

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.34 (m, 4H), 7.29 – 7.18 (m, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.11 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H), 5.41 (dt, $J = 15.5, 6.5$ Hz, 1H), 2.10 (quint, $J = 6.5$ Hz, 2H), 1.19 – 1.06 (m, 3H), 1.06 – 0.94 (m, 21H).



^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 140.1, 136.5, 130.2 (2C), 129.8, 128.2, 127.7 (2C), 126.3, 123.3, 26.2, 17.8 (6C TIPS), 14.0, 12.0 (3C TIPS).

HRMS (ASAP-TOF) $\text{C}_{21}\text{H}_{35}\text{OSi}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: requires 331.2457; found 331.2449.

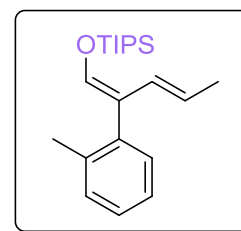
Triisopropyl(((1E,3E)-2-(o-tolyl)penta-1,3-dien-1-yl)oxy)silane 21r

Prepared according to the general procedure GP3, and obtained in a 27 % yield. One diastereomer.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.22 – 7.08 (m, 3H), 7.07 – 6.98 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.12 (dd, *J* = 15.3, 1.6 Hz, 1H), 5.05 – 4.87 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.68 (dd, *J* = 6.7, 1.1 Hz, 3H), 1.01 – 0.85 (m, 21H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 139.7, 137.2, 136.2, 130.4, 130.1, 129.5, 126.6, 125.2, 123.8, 122.1, 19.6, 18.4, 17.7 (6C TIPS), 12.0 (3C TIPS).

HRMS (ASAP-TOF) C₂₁H₃₅NOSi [M+H]⁺: requires 331.2457; found 331.2457.



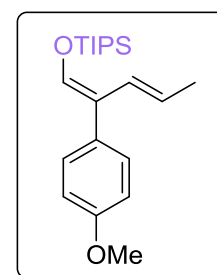
Triisopropyl(((1E,3E)-2-(4-methoxyphenyl)penta-1,3-dien-1-yl)oxy)silane 21s

Prepared according to the general procedure GP3, and obtained in a 38 % yield. One diastereomer.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.33 – 7.23 (m, 2H), 6.94 – 6.84 (m, 2H), 6.60 (s, 1H), 6.10 (dd, *J* = 15.3, 1.1 Hz, 1H), 5.39 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 1.74 (dd, *J* = 6.6, 1.1 Hz, 3H), 1.19 – 0.98 (m, 21H).

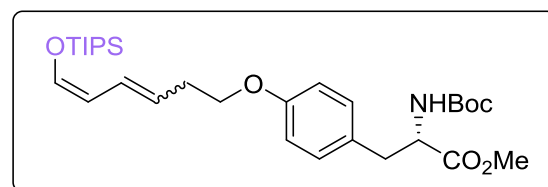
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 158.1, 139.7, 131.1, 130.7, 128.7, 122.7, 122.5, 113.2, 55.3, 18.5, 17.8 (6C TIPS), 12.0 (3C TIPS).

HRMS (ASAP-TOF) C₂₁H₃₅O₂Si [M+H]⁺: requires 347.2406; found 347.2393.



Methyl 2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-(4-(((6-(((triisopropylsilyl)oxy)hexa-3,5-dien-1-yl)oxy)phenyl)propanoate 21t

Prepared according to the general procedure GP3, and obtained in a 61 % yield. *E/Z* ratio: 60:40.



¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6.99 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 6.79 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 6.58 (m, 1H), 6.09 – 5.93 (m, 1H), 5.99 minor (m, 1H), 5.69 major (t, *J* = 11 Hz, 1H), 5.46 major (dt, *J* = 15 Hz, *J* = 7 Hz, 1H), 5.20 minor (m, 1H), 5.02 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 4.50 (m,

1H), 3.91 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.99 (m, 2H), 2.52 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.22 - 1.02 (m, 21H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 172.4, 158.0, 155.1, 146.1 minor & 144.4 major, 130.2 (2C), 128.7, 127.9 major & 127.0 minor, 123.6 major & 121.2 minor, 114.6 (2C), 113.0 major & 108.8 minor, 79.7, 67.7 major & 67.4 minor, 54.6, 52.1, 37.4, 32.8 major & 27.9 minor, 28.3 (3C), 17.7 (6C TIPS), 11.9 (3C TIPS).

HRMS (ASAP-TOF) $\text{C}_{30}\text{H}_{50}\text{NO}_6\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: requires 548.3407; found 548.3413.

VI. C. Alkoxylation reaction

VI. C. 1. Synthesis of α -alkoxylated ketones and amides

Each reaction was carried out under argon in a freshly distilled solvent, unless otherwise noted. N-alkoxypyridinium salts were prepared following known procedure.¹⁵⁹ Visible light irradiations were performed with a Flexled INSPIRE LED lamp (3.45 W/m; $\lambda = 465$ nm).

General procedure for the synthesis of ketone-derived silylated enol ethers:

To a solution of ketone (3 mmol) in dry CH_2Cl_2 (10 mL) was added Et_3N (1.8 equiv) at RT under argon. Then, TIPSOTf (1.2 equiv) was slowly added, and the resulting solution was stirred at RT for 1 h. A solution of NaHCO_3 (5 %, 20 mL) was added, and extraction was carried out with CH_2Cl_2 (2*10 mL). The organic phases were combined, dried over anhydrous MgSO_4 , and the solvents were evaporated under reduced pressure. The crude residue was then purified by flash chromatography (SiO_2 neutralized with Et_3N) to afford the desired product. Spectroscopic data are in accordance with literature.¹⁶⁰

General procedure for the synthesis of silylketene *N,O*-acetals:

To a solution of amide (3 mmol) in dry THF (20 mL) was added LiHMDS (1M in THF, 1 equiv) dropwise at -78 °C under argon. After stirring 2 h at -78 °C, TIPSOTf (1 equiv)

¹⁵⁹ A. Barthelemy, B. Tuccio, E. Magnier, G. Dagousset, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 13790–13794.

¹⁶⁰ a) F. de Nanteuil, J. Waser, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 12075-12079; b) X.-Q. Chu, D. Ge, M.-L. Wang, W. Rao, T.-P. Loh, Z.-L. Shen, *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 4082-4090. c) J. Sun, S. A. Kozmin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4991-4993.

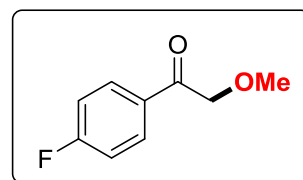
was added, and stirring was continued for 2 h at -78 °C. Then, the solvents were evaporated under reduced pressure. Et₂O (20 mL) was added, and the solution was filtered on a pad of Celite. After evaporation of the solvents, the crude residue was then purified by flash chromatography (SiO₂ neutralized with Et₃N) to afford the desired product. Spectroscopic data are in accordance with literature.¹⁶⁰

General Procedure GP4: Photoredox-catalyzed α -alkoxylation of silylated enol ethers and silylketene *N,O*-acetals:

In a dry tube, under inert atmosphere, silylated enol ether or silylketene *N,O*-acetal (0.20 mmol, 1 equiv.), K₂HPO₄ (69.7 mg, 0.40 mmol, 2 equiv.), Ru(bpy)₃(PF₆)₂ (1.7 mg, 0.002 mmol, 1 mol%), and *N*-alkoxyipyridinium salt (0.36 mmol, 1.8 equiv.) are introduced. Then, 2 mL of dry MeCN are added and the solution is degazed under argon and stirred under blue LED irradiation (7.5 W, 450 nm) at room temperature during 18h. The crude mixture is purified on TLC preparative plate with a suitable eluent (pentane/ethyl acetate) to obtain the α -alkoxylated desired product.

1-(4-Fluorophenyl)-2-methoxyethanone 1a

Synthesized according to the general procedure GP4. m = 30 mg, 89 % yield, colorless oil, using pentane/EtOAc 85/15 as eluent.



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.98 (dd, *J* = 9.0 and 5.6 Hz, 2H), 7.14 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.66 (s, 2H), 3.50 (s, 3H).

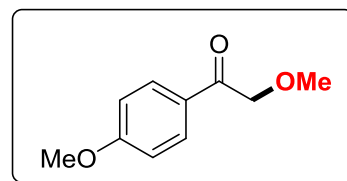
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 194.8, 166.0 (d, *J* = 255.8 Hz), 131.3 (d, *J* = 2.7 Hz), 130.7 (d, *J* = 9.3 Hz), 115.9 (d, *J* = 22.0 Hz), 75.4, 59.5.

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ (ppm): -104.05.

HRMS (ESI-TOF) C₈H₆OF [M-MeOH+H]⁺: requires 137.0403; found 137.0399.

2-Methoxy-1-(4-methoxyphenyl)ethenone 1b

Synthesized according to the general procedure GP4. m = 26 mg, 72 % yield, white solid, using pentane/EtOAc 80/20 as eluent.



Melting point: 42-44 °C.

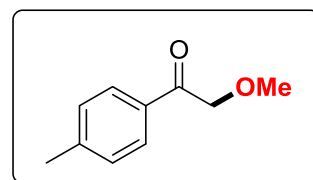
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.91 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.92 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.64 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.49 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 194.7, 163.8, 130.2, 127.9, 113.9, 75.2, 59.4, 55.5.

HRMS (ESI-TOF) C₁₀H₁₃O₃ [M+H]⁺: requires 181.0865; found 181.0862.

2-Methoxy-1-(p-tolyl)ethenone 1c

Synthesized according to the general procedure GP4. m = 28 mg, 85 % yield, colorless oil, using pentane/EtOAc 80/20 as eluent.



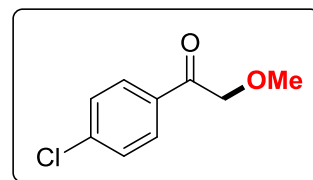
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.81 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.25 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 4.67 (s, 2H), 3.49 (s, 3H), 2.40 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 195.8, 144.5, 132.4, 129.4, 127.9, 75.2, 59.5, 21.8.

HRMS (ESI-TOF) C₁₀H₁₂O₂Na [M+Na]⁺: requires 187.0735; found 187.0736.

1-(4-Chlorophenyl)-2-methoxyethanone 1d

Synthesized according to the general procedure GP4. m = 30 mg, 81 % yield, white solid, using pentane/EtOAc 80/20 as eluent.



Melting point: 62-64 °C.

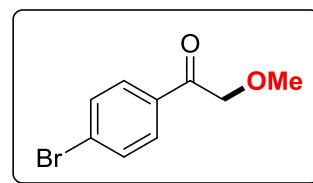
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.88 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.65 (s, 2H), 3.49 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 195.2, 140.1, 133.1, 129.4, 129.1, 75.4, 59.5.

HRMS (ESI-TOF) C₈H₆OCl [M-MeOH+H]⁺: requires 153.0107; found 153.0107.

1-(4-Bromophenyl)-2-methoxyethanone 1e

Synthesized according to the general procedure GP4. m = 38 mg, 83 % yield, white solid, using pentane/EtOAc 80/20 as eluent.



Melting point: 72-74 °C.

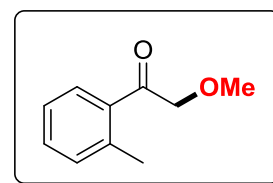
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.60 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.64 (s, 2H), 3.48 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 195.4, 133.5, 132.1, 129.5, 128.8, 75.3, 59.5.

HRMS (ESI-TOF) C₈H₆OBr [M-MeOH+H]⁺: requires 196.9602; found 196.9597.

2-Methoxy-1-(o-tolyl)ethanone 1f

Synthesized according to the general procedure GP4. m = 25 mg, 76 % yield, colorless oil, using pentane/EtOAc 80/20 as eluent.



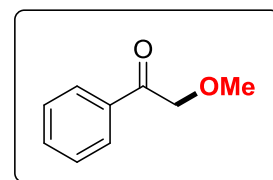
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.59 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.43 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.31-7.26 (m, 2H), 4.59 (s, 2H), 3.52 (s, 3H), 2.55 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 200.3, 138.6, 135.3, 132.1, 131.8, 128.2, 125.7, 76.7, 59.4, 21.1.

HRMS (ESI-TOF) C₉H₉O [M-MeOH+H]⁺: requires 133.0653; found 133.0653.

2-Methoxy-1-phenylethanone 1g

Synthesized according to the general procedure GP4. m = 23 mg, 77 % yield, colorless oil, using pentane/EtOAc 80/20 as eluent.



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.93 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.58 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.71 (s, 2H), 3.51 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 196.2, 134.9, 133.6, 128.8, 127.9, 75.3, 59.5.

HRMS (ESI-TOF) C₉H₁₀O₂Na [M+Na]⁺: requires 173.0578; found 173.0582.

Methyl 3-(2-methoxyacetyl)benzoate 1h

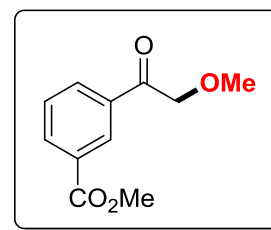
Synthesized according to the general procedure GP4. m = 37 mg, 89 % white solid, using pentane/EtOAc 75/25 as eluent.

Melting point: 55-57 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.57 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.59 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 4.77 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.55 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 195.4, 166.1, 135.0, 134.3, 132.1, 130.8, 129.1, 128.9, 75.4, 59.5, 52.5.

HRMS (ESI-TOF) C₁₁H₁₃O₄ [M+H]⁺: requires 209.0814; found 209.0810.



2-Methoxy-1-(3-(trifluoromethyl)phenyl)ethenone 1i

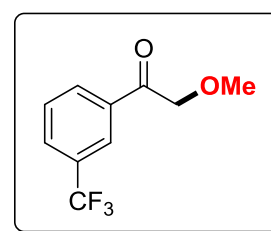
Synthesized according to the general procedure GP4. m = 31 mg, 71 % yield, colorless oil, using pentane/EtOAc 80/20 as eluent.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.13 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.56 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 4.64 (s, 2H), 3.45 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 195.1, 135.3, 131.2, 130.0 (q, 3.8 Hz), 129.5, 124.9 (q, *J* = 3.8 Hz), 123.6 (q, *J* = 272.3 Hz), 75.5, 59.6.

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ (ppm): -63.35.

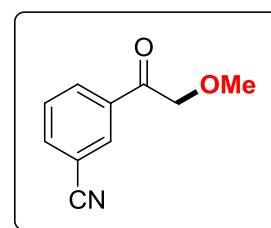
HRMS (ESI-TOF) C₁₀H₉O₂F₃Na [M+Na]⁺: requires 241.0452; found 241.0460.



3-(2-Methoxyacetyl)benzonitrile 1j

Synthesized according to the general procedure GP4. m = 20 mg, 57 % yield, white solid, using pentane/EtOAc 75/25 as eluent.

Melting point: 103-105 °C.



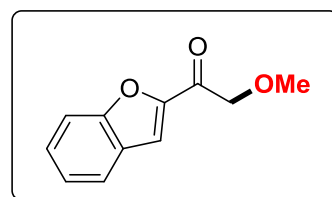
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.24 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.62 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 4.66 (s, 2H), 3.50 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 194.6, 136.4, 135.6, 132.1, 131.9, 129.8, 117.8, 113.3, 75.6, 59.6.

HRMS (ESI-TOF) C₁₀H₉NO₂Na [M+Na]⁺: requires 198.0525; found 198.0520.

1-(Benzofuran-2-yl)-2-methoxyethanone 1k

Synthesized according to the general procedure GP4. *m* = 32 mg, 84 % yield, white solid, using pentane/EtOAc 80/20 as eluent.



Melting point: 80-82 °C.

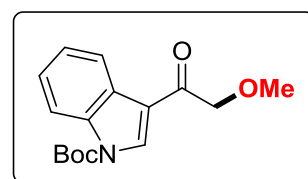
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.71 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.48 (td, *J* = 8.2 and 1.0 Hz, 1H), 7.32 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.54 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 187.7, 155.5, 150.7, 128.6, 126.8, 124.1, 123.5, 113.8, 112.5, 75.4, 59.7.

HRMS (ESI-TOF) C₁₁H₁₁O₃ [M+H]⁺: requires 191.0708; found 191.0705.

Tert-butyl 3-(2-methoxyacetyl)-1H-indole-1-carboxylate 1l

Synthesized according to the general procedure GP4. *m* = 20 mg, 35 % yield, white solid, using pentane/EtOAc 80/20 as eluent.



Melting point: 148-150 °C.

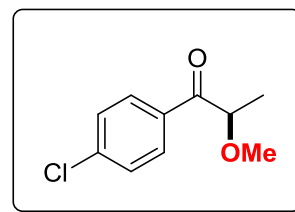
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.50 (s, 1H), 8.41 (dd, *J* = 5.9 and 2.3 Hz, 1H), 8.17 (dd, *J* = 5.9 and 2.3 Hz, 1H), 7.44-7.40 (m, 2H), 4.52 (s, 2H), 3.52 (s, 3H), 1.71 (s, 9H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 193.3, 149.1, 135.2, 127.6, 125.6, 124.5, 122.6, 117.5, 115.0, 85.6, 77.3, 59.5, 28.1.

HRMS (ESI-TOF) C₁₆H₁₉NO₄Na [M+Na]⁺: requires 312.1212; found 312.1208.

1-(4-Chlorophenyl)-2-methoxypropan-1-one 1m

Synthesized according to the general procedure GP4. m = 34 mg, 86 % yield, white solid, using pentane/EtOAc 85/15 as eluent.



Melting point: 64-66 °C.

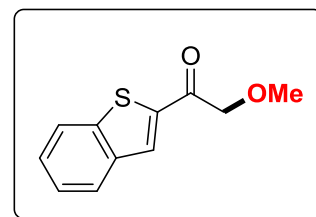
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.01 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.52 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 1.47 (d, 6.9 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 195.6, 139.9, 133.0, 130.3, 129.0, 80.7, 57.4, 18.4.

HRMS (ESI-TOF) C₁₀H₁₁O₂ClNa [M+Na]⁺: requires 221.0345; found 221.0340.

1-(Benzo[b]thiophen-2-yl)-2-methoxyethanone 1n

Synthesized according to the general procedure GP4. m = 24 mg, 58 % yield, white solid, using pentane/EtOAc 85/15 as eluent.



Melting point: 90-92 °C.

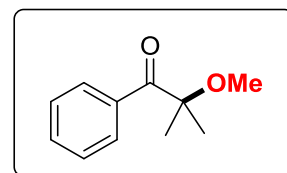
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.11 (s, 1H), 7.91-7.86 (m, 2H), 7.51-7.38 (m, 2H), 4.65 (s, 2H), 3.53 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 191.4, 142.4, 140.5, 139.0, 129.8, 127.7, 126.1, 125.2, 123.0, 75.9, 59.7.

HRMS (ESI-TOF) C₁₁H₁₁O₂S [M+H]⁺: requires 207.0480; found 207.0478.

2-Methoxy-2-methyl-1-phenylpropan-1-one 1o

Synthesized according to the general procedure GP4. m = 28 mg, 79 % yield, colorless oil, using pentane/EtOAc 90/10 as eluent.



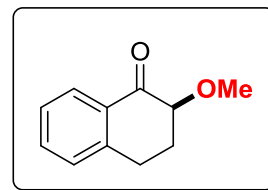
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.27 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.54 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.43 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 3.19 (s, 3H), 1.52 (s, 6H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 203.7, 134.9, 132.9, 129.8, 128.4, 83.4, 52.5, 24.8.

HRMS (ESI-TOF) C₁₀H₁₄O₂Na [M+Na]⁺: requires 201.0882; found 201.0886.

2-Methoxy-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-one 1p

Synthesized according to the general procedure GP4. m = 29 mg, 82 % yield, white solid, using pentane/EtOAc 80/20 as eluent.



Melting point: 34-36 °C.

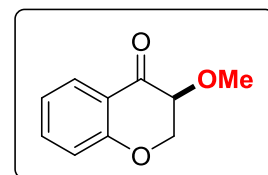
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.02 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.30 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.94 (dd, *J* = 10.8 and 3.1 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.18-2.96 (m, 2H), 2.43-2.34 (m, 1H), 2.25-2.12 (m, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 196.6, 143.4, 133.6, 131.9, 128.6, 127.7, 126.8, 81.7, 58.2, 29.5, 27.2.

HRMS (ESI-TOF) C₁₁H₁₂O₂Na [M+Na]⁺: requires 199.0735; found 199.0731.

3-Methoxychroman-4-one 1q

Synthesized according to the general procedure GP4. m = 19 mg, 53 % yield, white solid, using pentane/EtOAc 80/20 as eluent.



Melting point: 47-48 °C.

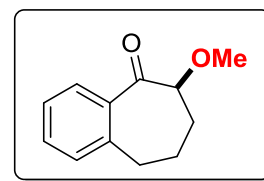
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.89 (dd, *J* = 7.7 and 1.5 Hz, 1H), 7.49 (ddd, *J* = 8.4 and 7.4 and 1.5 Hz, 1H), 7.04 (dd, *J* = 7.7 and 7.4 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.54-4.43 (m, 2H), 3.93 (dd, *J* = 6.7 and 4.6 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 190.5, 161.1, 136.2, 127.6, 121.8, 119.8, 117.8, 77.3, 69.6, 59.0.

HRMS (ESI-TOF) C₁₀H₁₁O₃ [M+H]⁺: requires 179.0708; found 179.0709.

6-Methoxy-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-one 1r

Synthesized according to the general procedure GP4. m = 28 mg, 74 % yield, white solid, using pentane/EtOAc 90/10 as eluent.



Melting point: 84-86 °C.

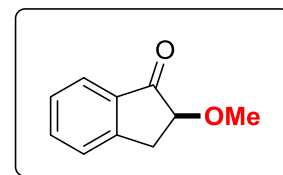
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.70 (dd, *J* = 7.7 and 1.3 Hz, 1H), 7.39 (td, *J* = 7.4 and 1.3 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.16 (dd, *J* = 7.7 and 5.9 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.11-2.89 (m, 2H), 2.25-2.15 (m, 1H), 2.05-1.80 (m, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 204.6, 142.3, 137.7, 131.7, 130.0, 128.7, 126.5, 86.1, 57.8, 34.7, 31.2, 23.7.

HRMS (ESI-TOF) C₁₂H₁₄O₂Na [M+Na]⁺: requires 213.0891; found 213.0883.

2-Methoxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-one 1s

Synthesized according to the general procedure GP4. m = 27 mg, 83 % yield white solid, using pentane/EtOAc 80/20 as eluent.



Melting point: 48-50 °C.

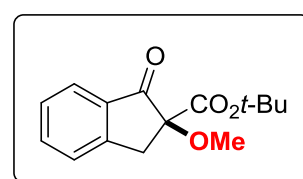
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.75 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.61 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.37 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.18 (dd, *J* = 7.4 and 4.6 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.50 (dd, *J* = 16.6 and 7.4 Hz, 1H), 3.00 (dd, *J* = 16.6 and 4.6 Hz, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 203.9, 150.6, 135.7, 134.9, 128.0, 126.7, 124.4, 81.4, 58.3, 33.3.

HRMS (ESI-TOF) C₁₀H₁₀O₂Na [M+Na]⁺: requires 185.0578; found 185.0578.

Tert-butyl 2-methoxy-1-oxo-2,3-dihydro-1H-indene-2-carboxylate 1t

Synthesized according to the general procedure GP4. m = 35 mg, 67 % yield, white solid, using pentane/EtOAc 80/20 as eluent.



Melting point: 54-56 °C.

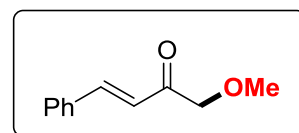
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.78 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.62 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.58 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.26 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 1.40 (s, 9H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 199.1, 168.6, 151.8, 135.8, 134.6, 128.0, 126.4, 125.0, 85.7, 83.0, 54.3, 38.3, 27.9.

HRMS (ESI-TOF) C₁₅H₁₈O₄Na [M+Na]⁺: requires 285.1103; found 285.1104.

1-Methoxy-4-phenylbut-3-en-2-one 1u

Synthesized according to the general procedure GP4. *m* = 22 mg, 63 % yield, white solid, using pentane/EtOAc 80/20 as eluent.



Melting point: 54-56 °C.

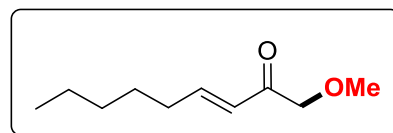
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.70 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 7.60-7.54 (m, 2H), 7.41-7.38 (m, 3H), 6.94 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.48 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 197.2, 143.7, 134.4, 130.8, 129.0, 128.6, 121.5, 77.3, 59.4.

HRMS (ESI-TOF) C₁₁H₁₂O₂Na [M+Na]⁺: requires 199.0735; found 199.0741.

1-Methoxynon-3-en-2-one 1v

Synthesized according to the general procedure GP4. *m* = 28 mg, 82 % yield, colorless oil, using pentane/EtOAc 80/20 as eluent.



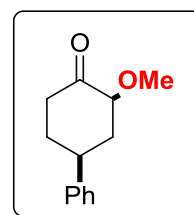
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6.97 (dt, *J* = 15.9 and 6.9 Hz, 1H), 6.24 (dt, *J* = 15.9 and 1.3 Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.42 (s, 3H), 2.21 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.51-1.40 (m, 2H), 1.34-1.24 (m, 4H), 0.88 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 197.0, 149.0, 125.9, 76.6, 59.3, 32.7, 31.4, 27.7, 22.4, 14.0.

HRMS (ESI-TOF) C₁₀H₁₈O₂Li [M+Li]⁺: requires 177.1467; found 177.1469.

***Cis*-2-Methoxy-4-phenylcyclohexanone 1w**

Synthesized according to the general procedure GP4. m = 16.5 mg, 40 % yield, white solid, using pentane/EtOAc 80/20 as eluent.



Melting point: 82-84 °C.

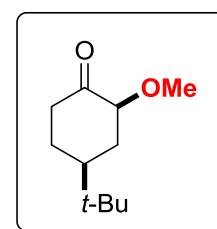
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.35-7.30 (m, 2H), 7.26-7.22 (m, 3H), 3.98 (dd, *J* = 12.3 and 6.1 Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.15 (tt, *J* = 12.3 and 3.3 Hz, 1H), 2.56-2.52 (m, 3H), 2.25-2.17 (m, 1H), 2.00-1.84 (m, 2H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 208.6, 143.5, 128.8, 126.9, 126.7, 83.5, 58.1, 42.2, 40.9, 40.3, 34.9.

HRMS (ESI-TOF) C₁₂H₁₃O [M-MeOH+H]⁺: requires 173.0966; found 173.0966.

***Cis*-4-(*Tert*-butyl)-2-methoxycyclohexanone 1x**

Synthesized according to the general procedure GP4. m = 18.5 mg, 50 % yield, white solid, using pentane/EtOAc 80/20 as eluent.



Melting point: 52-54 °C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.80 (dd, *J* = 12.3 and 6.4 Hz, 1H), 3.48 (s, 3H), 2.47-2.26 (m, 2H), 2.11-2.03 (m, 1H), 1.69-1.58 (m, 2H), 1.49-1.36 (m, 2H), 0.93 (s, 9H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 209.8, 83.8, 58.2, 46.1, 40.0, 35.6, 32.5, 28.5, 27.7.

HRMS (ESI-TOF) C₁₁H₂₁O₂ [M+H]⁺: requires 185.1542; found 185.1543.

5-Methoxyundecan-6-one 1y



Synthesized according to the general procedure GP4. m = 26 mg, 47 % yield (α -alkoxyketone) + 18 % yield (α,β -unsaturated ketone), colorless oil, using pentane/EtOAc 95/5 as eluent.

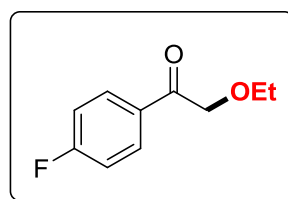
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.56 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 2.47 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.60-1.47 (m, 5H), 1.37-1.24 (m, 7H), 0.88 (t, J = 6.7 Hz, 3H), 0.88 (t, J = 6.7 Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 213.5, 87.4, 58.2, 37.5, 31.8, 31.5, 27.4, 22.9, 22.6, 22.5, 14.0, 13.9.

HRMS (ESI-TOF) $\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: requires 201.1855; found 201.1857.

2-Ethoxy-1-(4-fluorophenyl)ethenone **1z**

Synthesized according to the general procedure GP4. m = 24 mg, 66 % yield, colorless oil, using pentane/EtOAc 85/15 as eluent.



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.99 (dd, J = 8.7 and 5.4 Hz, 2H), 7.14 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 4.69 (s, 2H), 3.63 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 1.28 (t, J = 6.9 Hz, 3H).

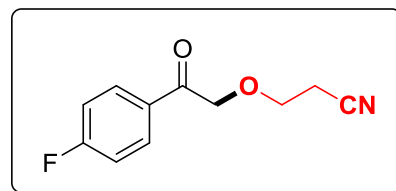
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 195.2, 165.9 (d, 255.2 Hz), 131.4 (d, J = 2.7 Hz), 130.8 (d, J = 9.3 Hz), 115.9 (d, J = 22.0 Hz), 73.7, 67.3, 15.1.

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ (ppm): -104.74.

HRMS (ESI-TOF) $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{F}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: requires 183.0821; found 183.0821.

3-(2-(4-Fluorophenyl)-2-oxoethoxy)propanenitrile **1aa**

Synthesized according to the general procedure GP4. m = 25 mg, 60 % yield, white solid, using pentane/EtOAc 75/25 as eluent.



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.96 (dd, J = 9.0 and 5.6 Hz, 2H), 7.16 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 4.80 (s, 2H), 3.83 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.71 (t, J = 6.4 Hz, 2H).

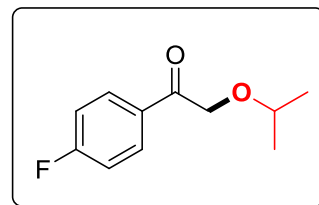
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 194.1, 166.1 (d, J = 256.3 Hz), 130.9 (d, J = 2.7 Hz), 130.7 (d, J = 9.3 Hz), 117.7, 116.6 (d, J = 22.0 Hz), 73.9, 66.3, 19.1.

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ (ppm): -103.86.

HRMS (ESI-TOF) C₁₁H₁₁O₂NF [M+H]⁺: requires 208.0774; found 208.0770.

1-(4-Fluorophenyl)-2-isopropoxyethanone 1ab

Synthesized according to the general procedure GP4. m = 24 mg, 61 % yield, colorless oil, using pentane/EtOAc 85/15 as eluent.



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.00 (dd, *J* = 8.7 and 5.6 Hz, 2H), 7.13 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.67 (s, 2H), 3.71 (quint, *J* = 6.1 Hz, 1H), 1.23 (d, *J* = 6.1 Hz, 6H).

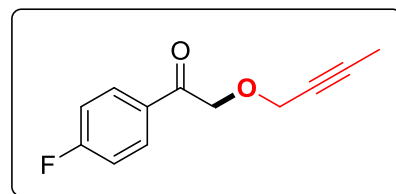
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 195.6, 165.9 (d, *J* = 254.7 Hz), 131.6 (d, *J* = 2.7 Hz), 130.9 (d, *J* = 9.3 Hz), 115.8 (d, *J* = 22.0 Hz), 72.8, 71.5, 21.9.

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ (ppm): -104.95.

HRMS (ESI-TOF) C₁₁H₁₃O₂FNa [M+Na]⁺: requires 219.0797; found 219.0794.

2-(But-2-yn-1-yloxy)-1-(4-fluorophenyl)ethenone 1ac

Synthesized according to the general procedure GP4. m = 16.5 mg, 40 % yield, colorless oil, using pentane/EtOAc 80/20 as eluent.



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.00 (dd, *J* = 9.0 and 5.6 Hz, 2H), 7.15 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.79 (s, 2H), 4.30 (q, *J* = 2.3 Hz, 2H), 1.85 (t, *J* = 2.3 Hz, 3H).

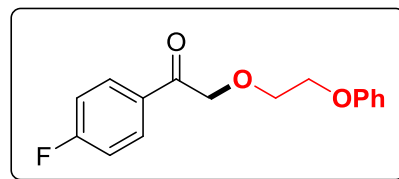
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 194.5, 166.0 (d, 255.2 Hz), 131.4 (d, *J* = 2.7 Hz), 130.8 (d, *J* = 9.3 Hz), 115.9 (d, *J* = 22.0 Hz), 84.0, 74.2, 71.7, 59.1, 3.7.

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ (ppm): -104.57.

HRMS (ESI-TOF) C₁₂H₁₁O₂FNa [M+Na]⁺: requires 229.0641; found 229.0638.

1-(4-Fluorophenyl)-2-(2-phenoxyethoxy)ethenone 1ad

Synthesized according to the general procedure GP4.
m = 35 mg, 64 % yield, white solid, using pentane/EtOAc 80/20 as eluent.



Melting point: 77-79 °C.

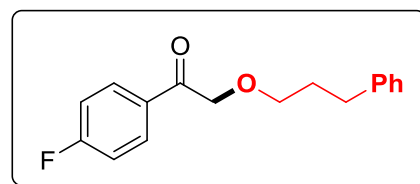
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.99 (dd, *J* = 8.7 and 5.4 Hz, 2H), 7.28 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.13 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.95 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.93-6.87 (m, 2H), 4.85 (s, 2H), 4.19 (t, *J* = 4.6 Hz, 2H), 3.97 (t, *J* = 4.6 Hz, 2H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 195.0, 166.0 (d, *J* = 255.2 Hz), 158.6, 131.3 (d, *J* = 2.7 Hz), 130.8 (d, *J* = 9.3 Hz), 129.5, 121.1, 115.9 (d, *J* = 22.0 Hz), 114.6, 74.4, 70.2, 67.4.

HRMS (ESI-TOF) C₁₆H₁₆O₃F [M+H]⁺: requires 275.1083; found 275.1083.

Methyl 3-(2-(3-phenylpropoxy)acetyl)benzoate 1ae

Synthesized according to the general procedure GP4.
m = 45 mg, 72 % yield, white solid, using pentane/EtOAc 80/20 as eluent.



Melting point: 88-90°C.

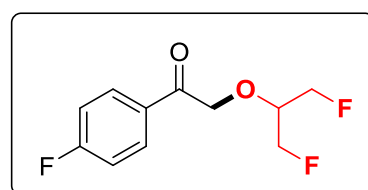
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.61 (s, 1H), 8.29 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.61 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.30-7.21 (m, 5H), 4.79 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.64 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.77 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.08-2.00 (m, 2H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 196.0, 166.2, 141.7, 135.2, 134.3, 132.3, 130.8, 129.2, 129.0, 128.5, 128.4, 125.9, 74.1, 71.2, 52.5, 32.2, 31.2.

HRMS (ESI-TOF) C₁₉H₂₁O₄ [M+H]⁺: requires 313.1440; found 313.1429.

2-((1,3-Difluoropropan-2-yl)oxy)-1-(4-fluorophenyl)ethenone 1af

Synthesized according to the general procedure GP4. m = 37.5 mg, 81 % yield, colorless oil, using pentane/EtOAc 80/20 as eluent.



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.95 (dd, *J* = 8.7

and 5.4 Hz, 2H), 7.15 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.72 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 4.56 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 4.04-3.88 (m, 1H).

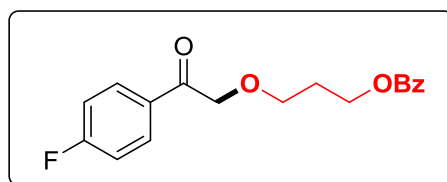
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 194.3, 166.1 (d, $J = 255.8$ Hz), 131.0 (d, $J = 2.7$ Hz), 130.6 (d, $J = 9.3$ Hz), 116.0 (d, $J = 22.0$ Hz), 82.3 (d, $J = 170.7$ Hz), 82.2 (d, $J = 170.7$ Hz), 77.4 (t, $J = 19.8$ Hz), 73.4.

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ (ppm): -104.16 (1F), -231.64 (2F).

HRMS (ESI-TOF) $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{F}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: requires 233.0789; found 233.0798.

Methyl 3-(2-(3-(benzyloxy)propoxy)acetyl)benzoate 1ag

Synthesized according to the general procedure GP4. $m = 29$ mg, 41 % yield, white solid, using pentane/EtOAc 75/25 as eluent.



Melting point: 95-97 °C.

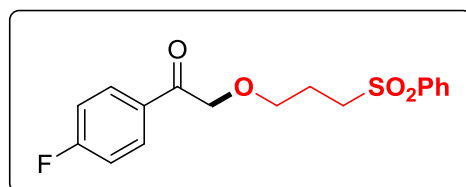
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.56 (s, 1H), 8.22 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.59-7.51 (m, 2H), 7.42 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 4.78 (s, 2H), 4.45 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.75 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.13 (quint, $J = 6.1$ Hz, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 195.9, 166.5, 166.1, 135.1, 134.4, 132.9, 132.2, 130.8, 130.3, 129.6, 129.1, 129.0, 128.4, 74.2, 68.3, 61.9, 52.5, 29.2.

HRMS (ESI-TOF) $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: requires 357.1338; found 357.1343.

Methyl 3-(2-(3-(phenylsulfonyl)propoxy)acetyl)benzoate 1ah

Synthesized according to the general procedure GP4. $m = 40$ mg, 53 % yield, white solid, using pentane/EtOAc 50/50 as eluent.



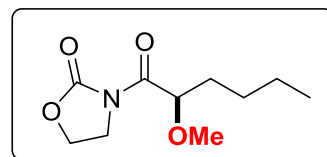
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.49 (s, 1H), 8.24 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.67-7.53 (m, 4H), 4.73 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.66 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.32-3.26 (m, 2H), 2.13-2.04 (m, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 195.4, 166.1, 139.1, 134.9, 134.5, 133.8, 132.0, 130.8, 129.3, 129.1, 128.9, 128.1, 73.7, 69.3, 53.3, 52.6, 23.3.

HRMS (ESI-TOF) $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{O}_6\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: requires 377.1059; found 377.1057.

3-(2-Methoxyhexanoyl)oxazolidin-2-one 3a

Synthesized according to the general procedure GP4. m = 32 mg, 74 % yield, white solid, using pentane/EtOAc 70/30 as eluent.



Melting point: 51-53 °C.

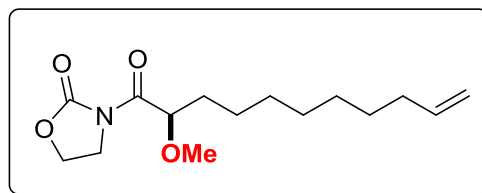
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 4.87 (dd, $J = 7.9$ and 3.6 Hz, 1H), 4.46 (t, $J = 8.2$ Hz, 2H), 4.14-3.99 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 1.77-1.58 (m, 2H), 1.49-1.39 (m, 2H), 1.38-1.23 (m, 2H), 0.88 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 173.3, 153.2, 79.7, 62.7, 58.1, 42.5, 32.7, 27.6, 22.4, 14.0.

HRMS (ESI-TOF) $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{N}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: requires 216.1236; found 216.1237.

3-(2-Methoxyundec-10-enoyl)oxazolidin-2-one 3b

Synthesized according to the general procedure GP4. m = 35 mg, 62 % yield, white solid, using pentane/EtOAc 70/30 as eluent.



Melting point: 48-50 °C.

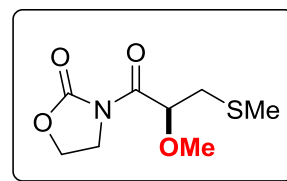
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 5.84-5.75 (m, 1H), 5.00-4.85 (m, 3H), 4.46 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H), 4.15-3.96 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.03-1.98 (m, 2H), 1.76-1.56 (m, 2H), 1.48-1.22 (m, 10H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 173.3, 153.2, 139.2, 114.1, 79.7, 62.7, 58.1, 42.5, 33.8, 33.0, 29.3, 29.2, 29.0, 28.9, 25.4.

HRMS (ESI-TOF) $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{N}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: requires 284.1862; found 284.1851.

3-(2-Methoxy-3-(methylthio)propanoyl)oxazolidin-2-one 3c

Synthesized according to the general procedure GP4. m = 26 mg, 59 % yield, colorless oil, using pentane/EtOAc 50/50 as eluent.



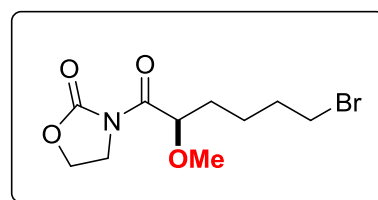
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 5.18-5.14 (m, 1H), 4.48 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 4.16-4.00 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.93 (dd, *J* = 14.0 and 5.0 Hz, 1H), 2.81 (dd, *J* = 14.0 and 6.8 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 171.3, 153.3, 79.0, 62.7, 58.4, 42.6, 35.9, 16.6.

HRMS (ESI-TOF) C₈H₁₄O₄NS [M+H]⁺: requires 220.0644; found 220.0639.

3-(6-Bromo-2-methoxyhexanoyl)oxazolidin-2-one 3d

Synthesized according to the general procedure GP4. m = 40 mg, 68 % yield, white solid, using pentane/EtOAc 70/30 as eluent.



Melting point: 68-70 °C.

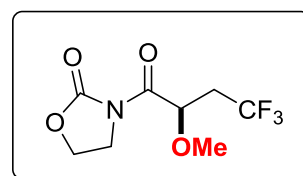
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 4.87-4.84 (m, 1H), 4.48 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 4.16-3.97 (m, 2H), 3.41 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 1.95-1.86 (m, 2H), 1.78-1.63 (m, 4H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 172.9, 153.3, 79.4, 62.7, 58.2, 42.5, 33.5, 32.2, 31.9, 24.1.

HRMS (ESI-TOF) C₁₀H₁₇O₄NBr [M+H]⁺: requires 294.0341; found 294.0345.

3-(4,4,4-trifluoro-2-methoxybutanoyl)oxazolidin-2-one 3e

Synthesized according to the general procedure GP4. m = 25 mg, 52 % yield, colorless oil, using pentane/EtOAc 70/30 as eluent.



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 5.23 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.51 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 4.18-4.03 (m, 2H), 3.44 (s, 3H), 2.77-2.50 (m, 2H).

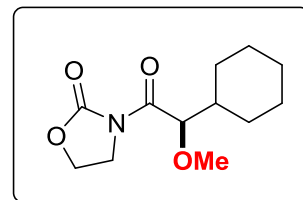
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 170.1, 153.1, 126.2 (q, *J* = 276.6 Hz), 73.6, 62.8, 58.4, 42.6, 36.2 (q, *J* = 29.1 Hz).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ (ppm): -63.2 (t, J = 10.3 Hz,)

HRMS (ESI-TOF) $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{O}_4\text{NF}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: requires 242.0640; found 242.0633.

3-(2-Cyclohexyl-2-methoxyacetyl)oxazolidin-2-one 3f

Synthesized according to the general procedure GP4. m = 21 mg, 44 % yield, white solid, using pentane/EtOAc 70/30 as eluent.



Melting point: 48-50 °C.

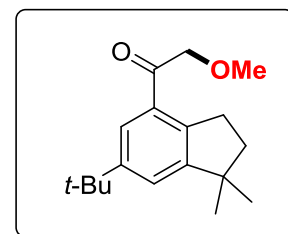
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 4.83 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 4.48 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 4.17-3.98 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 1.79-1.56 (m, 6H), 1.34-1.12 (m, 5H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 173.0, 153.3, 83.5, 62.5, 58.6, 42.6, 41.2, 29.4, 26.8, 26.3, 26.1, 26.1.

HRMS (ESI-TOF) $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{N}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: requires 242.1392; found 242.1388.

1-(6-(*Tert*-butyl)-1,1-dimethyl-2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)-2-methoxyethanone 4a

Synthesized according to the general procedure GP4. m = 40 mg, 73 % yield, white solid, using pentane/EtOAc 93/7 as eluent.



Melting point: 88-90 °C.

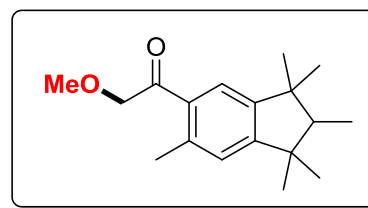
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.60 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.17 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.94 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.35 (s, 9H), 1.26 (s, 6H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 198.0, 154.7, 150.0, 141.4, 131.3, 123.8, 123.2, 76.2, 59.5, 43.5, 41.4, 34.8, 31.5, 30.6, 28.8.

HRMS (ESI-TOF) $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: requires 275.2011; found 275.2018.

1-(1,1,2,3,3,6-Hexamethyl-2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)-2-methoxyethanone 4b

Synthesized according to the general procedure GP4. m = 46 mg, 84 % yield, white solid, using pentane/EtOAc 90/10 as eluent.



Melting point: 68-70 °C.

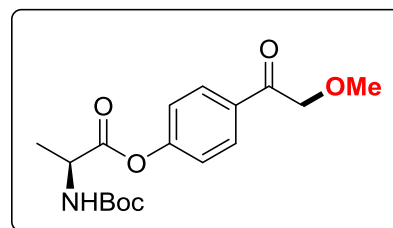
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.33 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.50 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 1.87 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 1.28 (s, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.07 (s, 6H), 1.00 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 199.9, 155.8, 149.0, 137.5, 134.1, 126.4, 122.5, 76.6, 59.4, 54.4, 44.9, 44.5, 29.1, 28.7, 25.9, 25.6, 21.4, 8.5.

HRMS (ESI-TOF) C₁₈H₂₇O₂ [M+H]⁺: requires 275.2011; found 275.2006.

(S)-4-(2-Methoxyacetyl)phenyl 2-((tert-butoxycarbonyl)amino)propanoate 4c

Synthesized according to the general procedure GP4. m = 41 mg, 61 % yield, white solid, using pentane/EtOAc 85/15 as eluent.



Melting point: 102-104 °C.

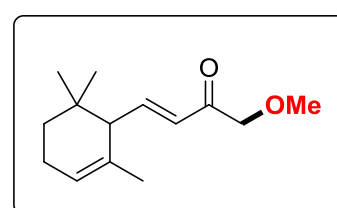
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.98 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.21 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 5.08-5.14 (m, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.48-4.58 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 1.56 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.45 (s, 9H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 195.1, 171.6, 155.3, 154.5, 132.6, 129.7, 121.8, 80.4, 75.3, 59.5, 49.6, 28.3, 18.2.

HRMS (ESI-TOF) C₁₇H₂₃O₆Na [M+Na]⁺: requires 360.1423; found 360.1434.

1-Methoxy-4-(2,6,6-trimethylcyclohex-2-en-1-yl)but-3-en-2-one 4d

Synthesized according to the general procedure GP4. m = 31 mg, 70 % yield, colorless oil, using pentane/EtOAc 80/20 as eluent.



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6.79 (dd, *J* = 15.9

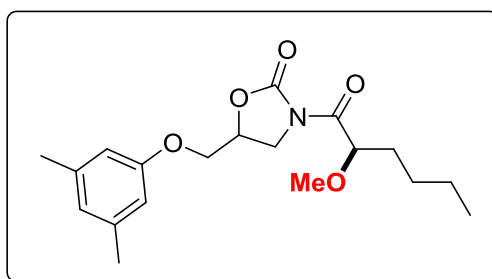
and 9.7 Hz, 1H), 6.22 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 5.48 (m, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.42 (s, 3H), 2.27 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 2.07-1.98 (m, 2H), 1.54 (s, 3H), 1.50-1.40 (m, 1H), 1.24-1.15 (m, 1H), 0.91 (s, 3H), 0.83 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 196.8, 149.4, 131.6, 127.0, 122.8, 76.7, 59.3, 54.5, 32.6, 31.1, 27.9, 26.8, 23.0, 22.8.

HRMS (ESI-TOF) $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{O}$ [$\text{M}-\text{MeOH}+\text{H}$] $^+$: requires 191.1436; found 191.1433.

5-((3,5-dimethylphenoxy)methyl)-3-(2-methoxyhexanoyl)oxazolidin-2-one **4e**

Synthesized according to the general procedure GP4. $m = 39$ mg, 56 % yield, white solid, using pentane/EtOAc 60/40 as eluent.



Melting point: 122-124 °C.

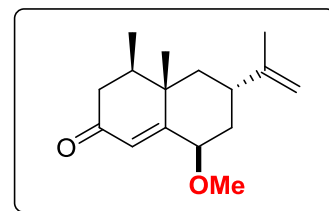
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6.66 (s, 1H), 6.52 (s, 2H), 4.96-4.88 (m, 2H), 4.24-4.10 (m, 4H), 3.40 (s, 3H), 2.29 (s, 6H), 1.84-1.61 (m, 2H), 1.53-1.43 (m, 2H), 1.38-1.26 (m, 2H), 0.91 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 173.3, 157.9, 152.6, 139.5, 123.7, 112.4, 79.8, 72.3, 67.7, 58.1, 44.6, 32.8, 27.6, 22.5, 21.4, 14.0.

HRMS (ESI-TOF) $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_5\text{N}$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: requires 350.1967; found 350.1974.

8-Methoxy-4,4a-dimethyl-6-(prop-1-en-2-yl)-4,4a,5,6,7,8-hexahydro-naphthalen-2(3H)-one **4f**

Synthesized according to the general procedure GP4. $m = m_1 + m_2 = 28+13 = 41$ mg, 83 % yield, $d.r. = 2.9:1$, white solid, using pentane/EtOAc 80/20 as eluent.



Major diastereomer:

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 5.82 (s, 1H), 4.75-4.72 (m, 2H), 3.76 (t, 2.6 Hz, 1H), 3.19 (s, 3H), 2.68 (tt, $J = 13.1$ and 2.6 Hz, 1H), 2.42-2.23 (m, 2H), 2.16-2.07 (m, 1H), 2.04-1.92 (m, 2H), 1.74 (s, 3H), 1.50 (td, $J = 13.1$ and 3.1 Hz, 1H), 1.21 (s, 3H), 1.12-1.06 (m, 1H), 0.94 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 200.0, 163.8, 149.0, 128.7, 109.3, 82.3, 56.1, 43.9, 42.4, 41.3, 39.1, 37.3, 34.6, 21.0, 16.7, 14.6.

HRMS (ESI-TOF) C₁₆H₂₅O₂ [M+H]⁺: requires 249.1855; found 249.1862.

Melting point: 43-45 °C.

Minor diastereomer:

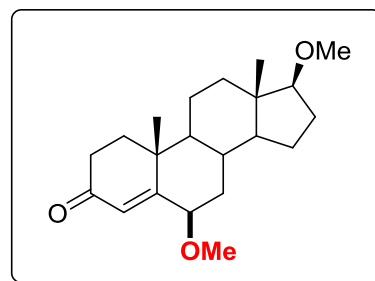
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6.19 (s, 1H), 4.76-4.74 (m, 2H), 3.90 (ddd, *J* = 12.3 and 5.1 and 1.8 Hz, 1H), 3.43 (s, 3H), 2.41-2.23 (m, 4H), 2.08-2.01 (m, 1H), 1.99-1.91 (m, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.34-1.30 (m, 1H), 1.14-1.09 (m, 1H), 1.12 (s, 3H), 0.97 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 199.6, 168.5, 148.0, 121.2, 109.9, 78.2, 57.9, 44.1, 41.9, 40.9, 39.7, 38.5, 37.4, 20.7, 17.6, 15.2.

HRMS (ESI-TOF) C₁₆H₂₅O₂ [M+H]⁺: requires 249.1855; found 249.1860.

6,17-Dimethoxy-10,13-dimethyl-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-dodecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthren-3(2H)-one 4g

Synthesized according to the general procedure GP4. *m* = *m*₁ + *m*₂ = 21.2+15.3 = 36.5 mg, 55 % yield, *d.r.* = 1.4:1, white solid, using pentane/EtOAc 85/15 as eluent.



Major diastereomer:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 5.78 (s, 1H), 3.65 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.23 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.59-2.34 (m, 2H), 2.07-1.88 (m, 5H), 1.77-1.58 (m, 3H), 1.56-1.43 (m, 3H), 1.28 (s, 3H), 1.24-1.12 (m, 2H), 1.01-0.84 (m, 2H), 0.81 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 200.0, 164.3, 127.9, 90.6, 81.9, 57.9, 56.1, 54.0, 50.9, 42.9, 38.4, 37.7, 37.6, 37.1, 34.3, 30.3, 27.6, 23.2, 20.7, 17.9, 11.7.

HRMS (ESI-TOF) C₂₁H₃₀O₃ [M+H]⁺: requires 333.2430; found 333.2437.

Melting point: 132-134 °C.

Minor diastereomer:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 6.10 (s, 1H), 3.77 (ddd, *J* = 12.0 and 5.4 and 1.3 Hz, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.23 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.47-2.30 (m, 2H), 2.20-2.16 (m, 1H), 2.06-1.92 (m, 3H), 1.76 (td, *J* = 13.3 and 5.6 Hz, 1H), 1.68-1.44 (m, 5H), 1.41-1.25 (m, 2H), 1.17 (s, 3H), 1.08-0.90 (m, 3H), 0.79 (s, 3H).

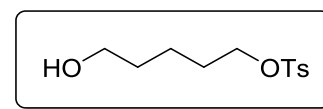
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 199.5, 169.0, 120.0, 90.4, 77.7, 57.9, 57.8, 53.9, 50.5, 42.9, 39.1, 37.9, 37.5, 36.1, 34.1, 33.8, 27.6, 23.3, 20.9, 18.5, 11.6.

HRMS (ESI-TOF) C₂₁H₃O₃ [M+H]⁺: requires 333.2430; found 333.2437.

VI. C. 2. Synthesis of the α-alkoxylated aldehyde and its precursors

5-hydroxypentyl 4-methylbenzenesulfonate 12

To a mixture of 1,5-Pentanediol (15.78 mL, 0.15 mol, 1.5 equiv.) and triethylamine (13.9 mL, 0.1 mol, 1 equiv.) in CH₂Cl₂ (250 mL) was added tosyl chloride (19.07 g, 0.1 mol,



1 equiv.) slowly at 0 °C. The mixture was stirred at room temperature for 20 h. The reaction was quenched with a saturated ammonium chloride solution at 0 °C and extracted twice with CH₂Cl₂. The organic phase was dried over anhydrous magnesium sulfate, then filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by a silica gel column chromatography using a mixture of pentane/EtOAc (50/50) as eluent to afford the product (10.62 g, 41 % yield) as a colorless oil.

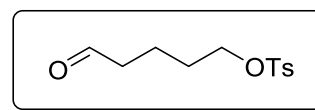
¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.79 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.04 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.61 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.77 – 1.61 (m, 2H), 1.58 – 1.33 (m, 5H).

Spectroscopic data are in accordance with the literature.¹⁶¹

¹⁶¹ E. Galante, T. Okamura, K. Sander, T. Kikuchi, M. Okada, M.-R. Zhang, M. Robson, A. Badar, M. Lythgoe, M. Koepp, E. Årstad, *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 1023–1032.

5-oxopentyl 4-methylbenzenesulfonate **13**

A solution of DMSO (4.09 mL, 57.54 mmol, 1.4 equiv.) in CH₂Cl₂ (40 mL) was added dropwise in a two-neck round-bottom flask containing a solution of (COCl)₂ (4.23 mL, 49.32



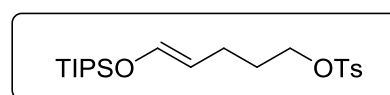
mmol, 1.2 equiv.) in CH₂Cl₂ (40 mL) under atmosphere of Argon at -78 °C and stirred for 20 min. Then a solution of **12** (10.62 g, 41.1 mmol, 1 equiv.) in CH₂Cl₂ (70 mL) was added dropwise, and the mixture was further stirred at -78 °C for 30 min. Triethylamine (22.9 mL, 164.4 mmol, 4 equiv.) was added, and the reaction mixture was allowed to gradually warm to room temperature. The reaction mixture was then stirred for one additional hour, and quenched with a solution of HCl 1M (200 mL). Water (100 mL) was then added and the reaction was extracted twice with CH₂Cl₂. The combined organic phases were washed with brine, dried over anhydrous magnesium sulfate, then filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue was purified by a silica gel column chromatography using a mixture of pentane/EtOAc (70/30) as eluent to afford the product (6.33 g, 60 % yield) as a light yellow oil.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.73 (t, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.84 – 7.73 (m, 2H), 7.41 – 7.30 (m, 2H), 4.03 (t, *J* = 4.2 Hz, 2H), 2.49 – 2.39 (m, 5H), 1.68 (dt, *J* = 4.7, 2.5 Hz, 4H).

Spectroscopic data are in accordance with the literature.¹⁶²

(E)-5-((triisopropylsilyl)oxy)pent-4-en-1-yl 4-methylbenzenesulfonate **15**

To a solution of **13** (2 g, 7.8 mmol, 1 equiv.) and triethylamine (1.96 mL, 14.04 mmol, 1.8 equiv.) in CH₂Cl₂ (30 mL) was added TIPSOtF (2.52 mL, 9.36



mmol, 1.2 equiv.) slowly at RT. The reaction mixture was stirred at RT for 2 h. The reaction was quenched with a solution of NaHCO₃ sat. and extracted twice with CH₂Cl₂. The combined organic phases were dried over anhydrous magnesium sulfate, then filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by a silica gel column chromatography using a mixture of pentane/ethyl acetate (95/5) and 1 % of triethylamine as eluent to afford the product (2.5g, 78 % yield) as a colorless oil.

¹⁶² P. Zhang, H. Shen, L. Zhu, W. Cao, C. Li, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 7062–7065.

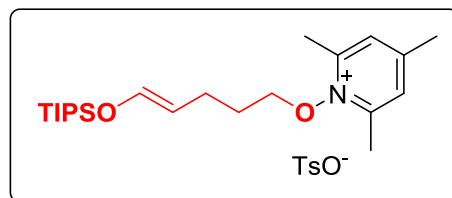
¹H NMR (300 MHz, CD₃CN) δ (ppm): 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.34 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.35 (dd, *J* = 13.6, 6.8 Hz, 1H), 4.02 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.08 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.68 (p, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.04 (t, *J* = 4.1 Hz, 21H).

¹³C NMR (75 MHz, CD₃CN) δ (ppm): 144.88 (s), 139.80 (s), 132.75 (s), 129.67 (s), 127.36 (s), 107.08 (s), 70.52 (s), 28.24 (s), 16.85 (s), 16.75 (s, *J* = 7.6 Hz), 11.93 (s), 11.39 (d, *J* = 4.5 Hz).

HRMS (ESI-TOF) C₂₁H₃₆O₄SSi [M+H]⁺: requires 413.2192; found 413.2182.

(E)-2,4,6-trimethyl-1-((5-((triisopropylsilyl)oxy)pent-4-en-1-yl)oxy)pyridin-1-ium 4-methylbenzenesulfonate **11**

To a solution of **15** (1.33 g, 3.22 mmol, 2 equiv.) in MeCN (10 mL) was added Collidine *N*-oxide (221 mg, 1.61 mmol, 1 equiv.). The reaction mixture was stirred at 80 °C during 18h. The solvent was evaporated and the crude mixture was purified on TLC preparative plates using a mixture of CH₂Cl₂/ MeOH (90/10) as eluent to afford the product (135 mg, 15 % yield) as a colorless oil.



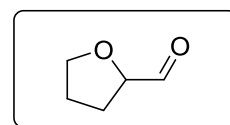
¹H NMR (300 MHz, CD₃CN) δ (ppm): 7.61 (d, *J* = 10.7 Hz, 4H), 7.17 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.43 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.52 (dd, *J* = 13.2, 6.5 Hz, 1H), 4.34 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.74 (s, 6H), 2.52 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 1.27 – 1.14 (m, 4H), 1.16 – 1.04 (m, 21H).

¹³C NMR (75 MHz, CD₃CN) δ (ppm): 157.51 – 157.16 (m), 152.19 – 151.69 (m), 140.40 – 139.92 (m), 128.16 (s), 127.99 – 127.88 (m), 125.35 (s), 107.23 – 106.95 (m), 79.40 – 79.06 (m), 29.56 (s), 27.12 – 26.59 (m), 20.53 – 20.11 (m), 19.36 – 18.83 (m), 16.74 (s), 16.40 (s), 11.36 (s).

HRMS (ESI-TOF) C₂₂H₄₀NO₂Si [M+H]⁺: requires 378.2823; found 378.2828.

Tetrahydrofuran-2-carbaldehyde **10**

In a dry tube, **11** (48 mg, 0.09 mmol, 1 equiv.), Ir(ppy)₃ (1.3 mg, 0.002 mmol, 2 mol%) and K₂HPO₄ (31 mg, 0.18 mmol, 2 equiv.) were introduced. Then CD₃CN (0.9 mL) was added and the reaction mixture was degazed under argon and agitated under blue LEDs irradiation (450 nm)



at room temperature during 18 h. As the attempts for the purification of the product were unsuccessful, the yield was evaluated using ^1H NMR (300 MHz) of the crude reaction mixture, using 1,3,5-Trimethoxybenzene as internal standard in CD_3CN . A yield of 52 % was found for **10**.

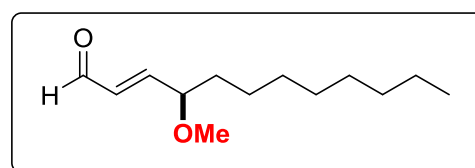
VI. C. 3. Synthesis of γ -alkoxylation products

General procedure for the γ -alkoxylation of enals GP5:

A test-tube was charged with silyl dienol ether (0.20 mmol), N-alkoxy pyridinium salt (0.36 mmol), *fac*-Ir(ppy) $_3$ (2 mol%) and K_2HPO_4 (0.4 mmol). MeCN (2 mL) was added and argon was bubbled into the solution during 5 min. Then the mixture was irradiated with 5 W/m blue LEDs strip for 18 h. After completion, the solvent was removed *in vacuo*, and the crude product was purified by preparative TLC to afford the desired pure γ -alkoxylated product.

(*E*)-4-Methoxydodec-2-enal **22a**

Synthesized according to the general procedure GP5. *m* = 30.0 mg, 71 % yield, colourless oil.



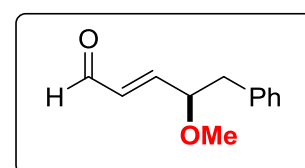
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.59 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.68 (dd, J = 15.9 and 6.1 Hz, 1H), 6.24 (dd, J = 15.9 and 7.9 Hz, 1H), 3.85 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 1.64-1.54 (m, 2H), 1.34-1.21 (m, 12H), 0.88 (t, J = 6.4 Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 193.4, 157.1, 132.4, 80.6, 57.3, 34.7, 31.9, 29.5, 29.5, 29.2, 25.1, 22.7, 14.1.

EI-HRMS (positive ion) $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: requires 213.1855; found 213.1845.

(*E*)-4-Methoxy-5-phenylpent-2-enal **22b**

Synthesized according to the general procedure GP5. *m* = 27 mg, 71 % yield, colourless oil.



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.59 (d, J = 7.7 Hz, 1H),

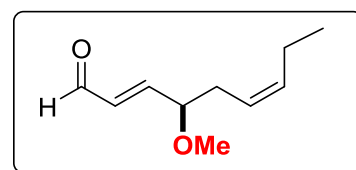
7.37-7.22 (m, 5H), 6.71 (dd, $J = 15.9$ and 5.9 Hz, 1H), 6.23 (dd, $J = 15.9$ and 7.9 Hz, 1H), 4.14 (q, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.05 (dd, $J = 13.8$ and 6.7 Hz, 1H), 2.87 (dd, $J = 13.8$ and 6.4 Hz, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 193.3, 156.0, 136.9, 132.7, 129.4, 128.5, 126.8, 81.5, 57.6, 41.3.

EI-HRMS (positive ion) $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: requires **191.1072**; found 191.1076.

(2*E*,6*Z*)-4-Methoxynona-2,6-dienal **22c**

Synthesized according to the general procedure GP5. $m = 25$ mg, 74 % yield, colourless oil.



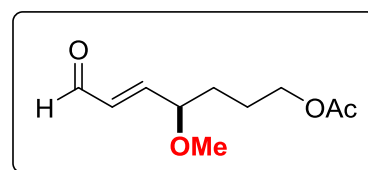
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.58 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.69 (dd, $J = 15.6$ and 5.9 Hz, 1H), 6.26 (dd, $J = 15.6$ and 7.9 Hz, 1H), 5.57-5.46 (m, 1H), 5.37-5.27 (m, 1H), 3.90 (q, $J = 6.1$ Hz, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.47-2.31 (m, 2H), 2.07-1.97 (m, 2H), 0.95 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 193.4, 156.5, 135.0, 132.6, 122.6, 80.3, 57.4, 32.3, 20.8, 14.1.

EI-HRMS (positive ion) $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: requires **169.2435**; found 169.2432.

(*E*)-4-Methoxy-7-oxohept-5-en-1-yl acetate **22d**

Synthesized according to the general procedure GP5. $m = 28$ mg, 70 % yield, colourless oil.



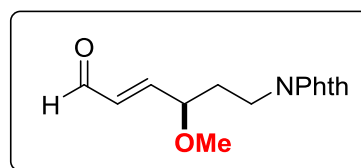
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.59 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.67 (dd, $J = 15.9$ and 5.9 Hz, 1H), 6.25 (dd, $J = 15.9$ and 7.9 Hz, 1H), 4.12 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.89 (q, $J = 5.7$ Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 1.76-1.62 (m, 4H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 193.3, 171.2, 156.3, 132.7, 79.9, 64.0, 57.1, 31.1, 24.4, 21.0.

EI-HRMS (positive ion) $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}-\text{MeOH}]^+$: requires **169.0865**; found 169.0861.

(E)-6-(1,3-Dioxisoindolin-2-yl)-4-methoxyhex-2-enal 22e

Synthesized according to the general procedure GP5. m = 41 mg, 75 % yield, white gum.



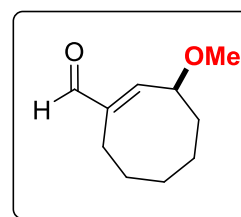
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.56 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.89-7.80 (m, 2H), 7.77-7.68 (m, 2H), 6.68 (dd, $J = 15.9$ and 5.9 Hz, 1H), 6.27 (dd, $J = 15.9$ and 7.7 Hz, 1H), 3.93 (q, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.88-3.78 (m, 2H), 3.32 (s, 3H), 1.97 (q, $J = 6.7$ Hz, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 193.2, 168.4, 155.5, 134.1, 132.7, 132.1, 123.3, 78.2, 57.5, 34.4, 33.3.

EI-HRMS (positive ion) $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: requires **274.1079**; found 274.1080.

3-Methoxycyclooct-1-ene-1-carbaldehyde 22f

Synthesized according to the general procedure GP5. m = 20 mg, 60 % yield, colourless oil.



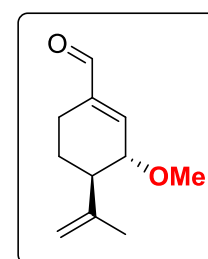
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.45 (s, 1H), 6.55 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.37-4.23 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 2.82-2.69 (m, 1H), 2.17-1.96 (m, 2H), 1.77-1.36 (m, 7H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 189.7, 152.3, 140.0, 75.4, 53.5, 31.8, 24.9, 22.4, 19.8, 19.0.

EI-HRMS (positive ion) $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: requires **169.1223**; found 169.1225.

3-Methoxy-4-(prop-1-en-2-yl)cyclohex-1-ene-1-carbaldehyde 22g

Synthesized according to the general procedure GP5. m = 15 mg, 42 % yield, colourless oil.



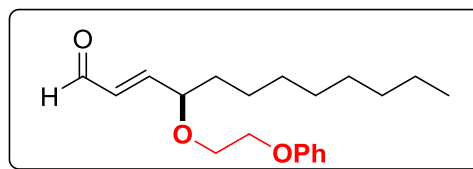
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.52 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.06-4.02 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 2.40-2.27 (m, 2H), 2.22-2.12 (m, 1H), 1.88-1.80 (m, 1H), 1.79 (s, 3H), 1.69-1.61 (m, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 193.8, 148.1, 146.1, 142.3, 111.8, 78.3, 56.8, 46.9, 26.2, 21.6, 20.3.

EI-HRMS (positive ion) C₁₁H₁₇O₂ [M+H]⁺: requires **181.1229**; found 181.1224.

(*E*)-4-(2-Phenoxyethoxy)dodec-2-enal 22h

Synthesized according to the general procedure.
m = 34 mg, 71 % yield, colourless oil.



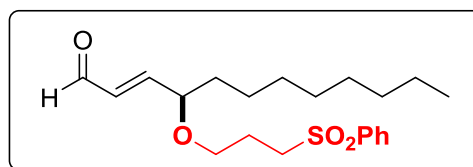
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.54 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.67 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.61-7.55 (m, 2H), 6.63 (dd, *J* = 15.9 and 6.1 Hz, 1H), 6.14 (dd, *J* = 15.9 and 7.9 Hz, 1H), 3.89 (q, *J* = 6.1 Hz, 1H), 3.56-3.47 (m, 1H), 3.44-3.36 (m, 1H), 3.25-3.17 (m, 2H), 2.04-1.94 (m, 2H), 1.60-1.47 (m, 2H), 1.33-1.19 (m, 12H), 0.88 (t, *J* = 6.5 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 193.5, 158.7, 157.3, 132.2, 129.5, 121.0, 114.6, 79.6, 68.2, 67.4, 34.8, 31.9, 29.5, 29.5, 29.3, 25.2, 22.7, 14.2.

EI-HRMS (positive ion) C₂₀H₃₁O₃ [M+H]⁺: requires **319.2273**; found 319.2288.

(*E*)-4-(3-((λ¹-oxidanyl)(oxo)(phenyl)-I5-sulfanyl)propoxy)dodec-2-enal 22i

Synthesized according to the general procedure GP5.
m = 36.5 mg, 48 % yield, white solid.



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.54 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.67 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.61-7.55 (m, 2H), 6.63 (dd, *J* = 15.9 and 6.1 Hz, 1H), 6.14 (dd, *J* = 15.9 and 7.9 Hz, 1H), 3.89 (q, *J* = 6.1 Hz, 1H), 3.56-3.47 (m, 1H), 3.44-3.36 (m, 1H), 3.25-3.17 (m, 2H), 2.04-1.94 (m, 2H), 1.60-1.47 (m, 2H), 1.33-1.19 (m, 12H), 0.88 (t, *J* = 6.5 Hz, 3H).

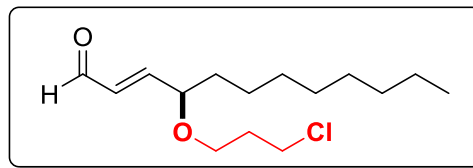
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 193.3, 156.9, 139.1, 133.8, 132.2, 129.4, 128.1, 79.2, 67.0, 53.4, 34.6, 31.9, 29.5, 29.5, 29.3, 25.1, 23.5, 22.7, 14.2.

EI-HRMS (positive ion) C₂₁H₃₃SO₄ [M+H]⁺: requires **381.2100**; found 381.2101.

Melting point: 102-104 °C.

(*E*)-4-(3-Chloropropoxy)dodec-2-enal 22j

Synthesized according to the general procedure GP5. m = 32 mg, 58 % yield, colourless oil.



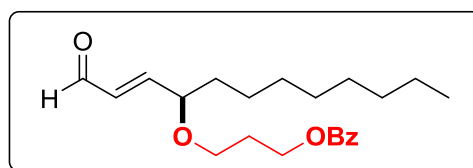
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.58 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.70 (dd, *J* = 15.9 and 5.9 Hz, 1H), 6.24 (dd, *J* = 15.9 and 7.9 Hz, 1H), 3.96 (q, *J* = 6.1 Hz, 1H), 3.66 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.63-3.57 (m, 1H), 3.53-3.46 (m, 1H), 2.06-1.99 (m, 2H), 1.65-1.55 (m, 2H), 1.37-1.19 (m, 12H), 0.88 (t, *J* = 6.5 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 193.4, 157.4, 132.1, 79.2, 65.8, 41.8, 34.7, 32.9, 31.9, 29.5, 29.5, 29.2, 25.1, 22.7, 14.1.

EI-HRMS (positive ion) C₁₅H₂₈ClO₂ [M+H]⁺: requires 275.1778; found 275.1781.

(*E*)-3-((1-Oxododec-2-en-4-yl)oxy)propyl benzoate 22k

Synthesized according to the general procedure GP5. m = 21 mg, 45 % yield, colourless oil.



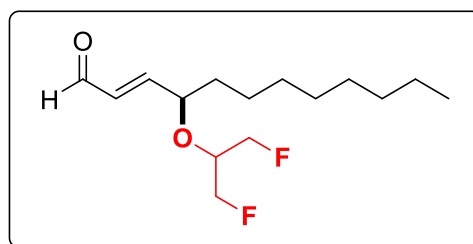
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.54 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.56 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 6.69 (dd, *J* = 15.9 and 5.9 Hz, 1H), 6.23 (dd, *J* = 15.9 and 7.9 Hz, 1H), 4.44 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.96 (q, *J* = 6.1 Hz, 1H), 3.66-3.59 (m, 1H), 3.54-3.47 (m, 1H), 2.5 (quint, *J* = 6.1 Hz, 2H), 1.65-1.53 (m, 2H), 1.37-1.20 (m, 12H), 0.87 (t, *J* = 6.5 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 193.4, 166.5, 157.4, 133.0, 132.2, 130.3, 129.6, 128.4, 79.2, 66.0, 62.0, 34.8, 31.9, 29.5, 29.5, 29.3, 29.3, 25.1, 22.7, 14.1.

EI-HRMS (positive ion) C₂₂H₃₂NaO₄ [M+Na]⁺: requires 383.2198; found 383.2190.

(*E*)-4-((1,3-Difluoropropan-2-yl)oxy)dodec-2-enal 22l

Synthesized according to the general procedure GP5. m = 36 mg, 65 % yield, colourless oil.



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.59 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.70 (dd, *J* = 15.9 and 6.1 Hz, 1H), 6.26 (dd, *J* = 15.9 and 7.7 Hz, 1H), 4.62-4.52 (m,

2H), 4.45-4.35 (m, 2H), 4.23 (q, $J = 6.2$ Hz, 1H), 3.82 (tquint, $J = 17.4$ and 4.9 Hz, 1H), 1.71-1.52 (m, 2H), 1.46-1.22 (m, 12H), 0.88 (t, $J = 6.5$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 193.2, 156.3, 132.4, 81.9 (d, $J = 172.9$ Hz), 81.8 (d, $J = 172.9$ Hz), 79.0, 75.4 (t, $J = 19.8$ Hz), 35.1, 31.8, 29.5, 29.5, 29.2, 25.1, 22.7, 14.1.

^{19}F NMR (188 MHz, CDCl_3) δ (ppm): -230.65 (td, $J = 47.4$ and 17.4 Hz, 1F), -231.00 (td, $J = 47.4$ and 17.4 Hz, 1F).

EI-HRMS (positive ion) $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{O}_2\text{F}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: requires **277.1979**; found 277.1967.

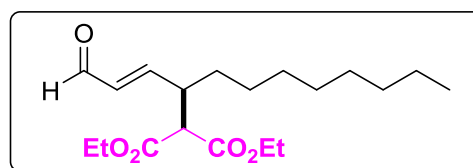
VI. D. γ -Alkylation reaction

General procedure for the γ -alkylation of enals GP6:

A test-tube was charged with silyl dienol ether (0.20 mmol), the source of C-centered radical (0.30 mmol), *fac*-Ir(ppy)₃ (2 mol%) and K_2CO_3 (0.40 mmol). CDCl_3 (2 mL) was added and argon was bubbled into the solution during 5 min. Then the mixture was irradiated with a 5 W blue LEDs strip for 18 h. After completion, the solvent was removed *in vacuo*, and the crude product was purified by preparative TLC to afford the desired pure γ -alkylated product.

Diethyl (*E*)-2-(1-oxododec-2-en-4-yl)malonate 24a

Synthesized according to the general procedure GP6. m = 51 mg, 75 % yield, colourless oil.



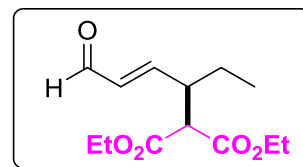
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.51 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.80 (dd, $J = 15.6$ and 9.2 Hz, 1H), 6.12 (dd, $J = 15.6$ and 7.9 Hz, 1H), 4.20 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.17 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.48 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.11-2.99 (m, 1H), 1.59-1.43 (m, 2H), 1.30-1.19 (m, 18H), 0.86 (t, $J = 6.5$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 193.7, 167.8, 167.6, 157.2, 134.4, 61.8, 61.6, 55.8, 42.5, 31.9, 31.8, 29.4, 29.3, 29.2, 27.1, 22.7, 14.1.

EI-HRMS (positive ion) $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: requires **341.2328**; found 341.2323.

Diethyl (*E*)-2-(6-oxohex-4-en-3-yl)malonate 24b

Synthesized according to the general procedure GP6. m = 35 mg, 68 % yield, colourless oil.



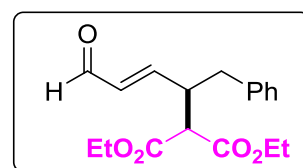
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.51 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.80 (dd, *J* = 15.6 and 9.2 Hz, 1H), 6.13 (dd, *J* = 15.6 and 7.9 Hz, 1H), 4.20 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.17 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.50 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.03-2.93 (m, 1H), 1.70-1.61 (m, 1H), 1.55-1.45 (m, 1H), 1.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.23 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.91 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 193.6, 167.8, 167.6, 156.8, 134.5, 61.8, 61.6, 55.5, 44.0, 25.0, 14.1, 11.6.

EI-HRMS (positive ion) C₁₃H₂₀O₅Na [M+Na]⁺: requires **279.1208**; found 279.1201.

Diethyl (*E*)-2-(5-oxo-1-phenylpent-3-en-2-yl)malonate 24c

Synthesized according to the general procedure GP6. m = 53 mg, 84 % yield, colourless oil.



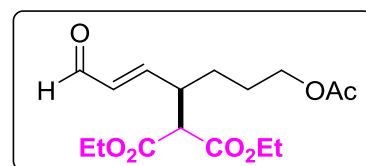
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.44 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.32-7.20 (m, 3H), 7.14 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 6.88 (dd, *J* = 15.9 and 8.7 Hz, 1H), 5.97 (dd, *J* = 15.9 and 7.7 Hz, 1H), 4.20 (q, *J* = 7.2 Hz, 4H), 3.52 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.36 (quint, *J* = 7.5 Hz, 1H), 2.97 (dd, *J* = 13.6 and 6.1 Hz, 1H), 2.79 (dd, *J* = 13.6 and 8.2 Hz, 1H), 1.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 193.5, 167.8, 167.6, 156.1, 137.7, 134.2, 129.2, 128.7, 126.9, 61.9, 61.7, 54.6, 44.0, 38.1, 14.1.

EI-HRMS (positive ion) C₁₈H₂₃O₅ [M+H]⁺: requires **319.1545**; found 319.1551.

Diethyl (*E*)-2-(7-acetoxy-1-oxohept-2-en-4-yl)malonate 24d

Synthesized according to the general procedure GP6. m = 54 mg, 82 % yield, colourless oil.



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.51 (d, 7.7 Hz, 1H), 6.79 (dd, 15.9 and 9.2 Hz, 1H), 6.13 (dd, 15.9 and 7.9 Hz, 1H), 4.20 (q, 7.2 Hz, 2H), 4.16 (q, 7.2 Hz, 2H), 4.03 (t, 5.1 Hz, 1H), 3.48 (d, 7.4 Hz, 1H),

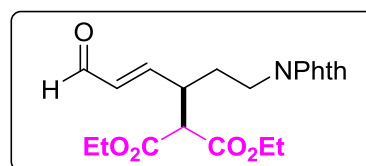
3.11-3.01 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.68-1.52 (m, 4H), 1.25 (t, 6.9 Hz, 3H), 1.23 (t, 6.9 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 193.4, 171.0, 167.5, 167.4, 156.0, 134.7, 63.7, 61.9, 61.7, 55.7, 42.1, 28.3, 26.3, 20.9, 14.1.

EI-HRMS (positive ion) C₁₆H₂₄O₇Na [M+Na]⁺: requires **351.1420**; found 351.1425.

Diethyl (*E*)-2-(1-(1,3-dioxisoindolin-2-yl)-6-oxohex-4-en-3-yl)malonate **24e**

Synthesized according to the general procedure GP6. m = 41 mg, 51 % yield, white solid.



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.51 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.91-7.83 (m, 2H), 7.79-7.72 (m, 2H), 6.88 (dd, *J* = 15.9 and 9.2 Hz, 1H), 6.27 (dd, *J* = 15.9 and 7.7 Hz, 1H), 4.22 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.19 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.73 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 3.59 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.21-3.11 (m, 1H), 2.10-1.93 (m, 2H), 1.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

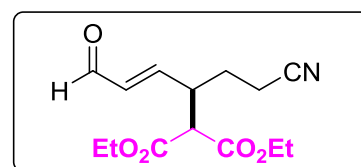
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 193.3, 168.2, 167.3, 167.3, 155.1, 134.9, 134.1, 132.0, 123.4, 62.0, 61.8, 55.5, 40.0, 35.7, 30.6, 14.1.

EI-HRMS (positive ion) C₂₁H₂₄NO₇ [M+H]⁺: requires **402.1553**; found 402.1547.

Melting point: 72-74 °C.

Diethyl (*E*)-2-(1-cyano-6-oxohex-4-en-3-yl)malonate **24f**

Synthesized according to the general procedure GP6. m = 24 mg, 43 % yield, colourless oil.



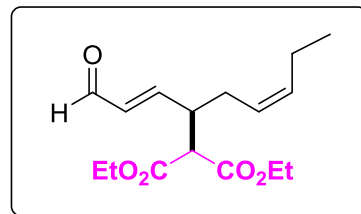
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.55 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.78 (dd, *J* = 15.9 and 9.5 Hz, 1H), 6.22 (dd, *J* = 15.9 and 7.7 Hz, 1H), 4.23 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.20 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.52 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.23-3.12 (m, 1H), 2.46-2.24 (m, 2H), 2.11-2.00 (m, 1H), 1.95-1.83 (m, 1H), 1.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 192.8, 167.1, 153.1, 135.7, 118.3, 62.2, 62.1, 55.3, 41.4, 27.4, 15.4, 14.1.

EI-HRMS (positive ion) C₁₄H₁₉O₅Na [M+Na]⁺: requires **304.1161**; found 304.1158.

Diethyl 2-(2*E*,6*Z*)-1-oxonona-2,6-dien-4-yl)malonate 24g

Synthesized according to the general procedure GP6. m = 48 mg, 81 % yield, colourless oil.



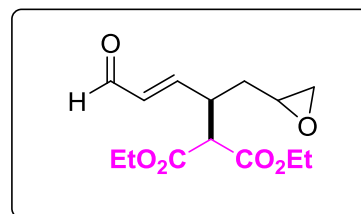
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.48 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.86 (dd, *J* = 15.6 and 8.7 Hz, 1H), 6.10 (dd, *J* = 15.6 and 7.9 Hz, 1H), 5.55-5.45 (m, 1H), 5.28-5.17 (m, 1H), 4.20 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.17 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.55 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.16-3.06 (m, 1H), 2.43-2.22 (m, 2H), 1.99 (quint, *J* = 7.4 Hz, 1H), 1.26 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.23 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.93 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 193.6, 167.9, 167.6, 156.6, 135.3, 134.1, 124.0, 61.8, 61.6, 54.8, 42.5, 29.5, 20.7, 14.1.

EI-HRMS (positive ion) C₁₆H₂₅O₄Na [M+Na]⁺: requires **319.1521**; found 319.1509.

Diethyl 2-((*E*)-1-(oxiran-2-yl)-5-oxopent-3-en-2-yl)malonate 24h

Synthesized according to the general procedure GP6. m = 45 mg, 80 % yield, *dr* = 1.1:1, colourless oil.



Major diastereomer:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.53 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.94 (dd, *J* = 15.9 and 7.7 Hz, 1H), 6.20 (dd, *J* = 15.9 and 7.9 Hz, 1H), 4.20 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.17 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.59 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.38-3.25 (m, 1H), 2.94-2.87 (m, 1H), 2.79-2.72 (m, 1H), 2.49-2.42 (m, 1H), 1.98-1.88 (m, 1H), 1.76-1.64 (m, 1H), 1.26 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.24 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 193.5, 167.4, 167.4, 155.8, 134.1, 62.0, 61.9, 55.1, 50.1, 46.7, 40.5, 35.0, 14.1.

Major diastereomer:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.53 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.92 (dd, *J* = 15.9 and 7.2 Hz, 1H), 6.17 (dd, *J* = 15.9 and 7.9 Hz, 1H), 4.20 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.17 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.62 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.38-3.25 (m, 1H), 2.94-2.87 (m, 1H), 2.79-2.72 (m,

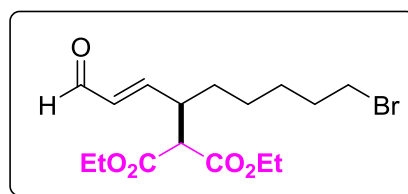
1H), 2.49-2.42 (m, 1H), 1.98-1.88 (m, 1H), 1.76-1.64 (m, 1H), 1.26 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.24 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 193.5, 167.5, 167.4, 155.6, 134.5, 62.0, 61.8, 55.3, 49.9, 47.3, 40.3, 35.0, 14.1.

EI-HRMS (positive ion) $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_6\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: requires **307.1158**; found 307.1172.

Diethyl (*E*)-2-(9-bromo-1-oxonon-2-en-4-yl)malonate 24i

Synthesized according to the general procedure GP6.
m = 43 mg, 55 % yield, colourless oil.



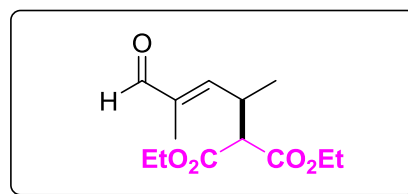
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.52 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.79 (dd, $J = 15.9$ and 9.5 Hz, 1H), 6.13 (dd, $J = 15.9$ and 7.9 Hz, 1H), 4.21 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.17 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.48 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.38 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.11-3.01 (m, 1H), 1.83 (quint, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.56-1.38 (m, 6H), 1.25 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.22 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 193.6, 167.9, 167.6, 156.6, 135.3, 134.1, 124.0, 61.8, 61.6, 54.8, 42.5, 29.5, 20.7, 14.1.

EI-HRMS (positive ion) $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_5\text{Br}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: requires **377.0964**; found 377.0952.

Diethyl (*E*)-2-(4-methyl-5-oxopent-3-en-2-yl)malonate 24j

Synthesized according to the general procedure GP6. m = 21.5 mg, 42 % yield, colourless oil.



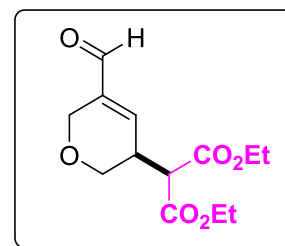
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.39 (s, 1H), 6.39 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.22 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.15 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.53-3.42 (m, 1H), 3.39 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 1.80 (s, 3H), 1.28 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.22 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.17 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 195.2, 167.8, 154.0, 139.5, 61.7, 61.6, 57.0, 33.5, 17.7, 14.1, 14.1, 9.3.

EI-HRMS (positive ion) $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: requires **279.1208**; found 279.1198.

Diethyl 2-(5-formyl-3,6-dihydro-2H-pyran-3-yl)malonate 24k

Synthesized according to the general procedure GP6. m = 21.5 mg, 40 % yield, colourless oil.



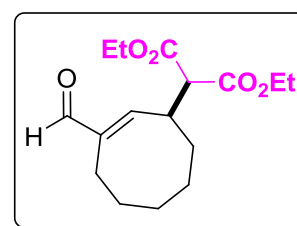
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.43 (s, 1H), 6.92-6.88 (m, 1H), 4.34-4.30 (m, 2H), 4.24 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.23 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.82 (dd, *J* = 11.8 and 4.4 Hz, 1H), 3.72 (dd, *J* = 11.8 and 4.4 Hz, 1H), 3.54 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.24-3.15 (m, 1H), 1.28 (t, *J* = 6.9 Hz, 6H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 191.7, 167.6, 146.4, 141.3, 66.4, 63.7, 62.0, 61.9, 53.3, 31.5, 14.1.

EI-HRMS (positive ion) C₁₃H₁₉O₆ [M+H]⁺: requires 271.1182; found 271.1193.

Diethyl (*E*)-2-(3-formylcyclooct-2-en-1-yl)malonate 24l

Synthesized according to the general procedure GP6. m = 32 mg, 54 % yield, colourless oil.



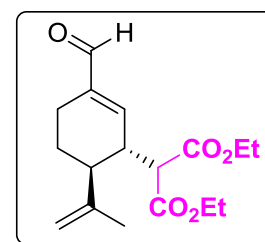
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.35 (s, 1H), 6.47 (m, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.16 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.13 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.48-3.38 (m, 2H), 2.71 (dt, *J* = 9.7 and 4.1 Hz, 1H), 2.05 (td, *J* = 13.2 and 2.8 Hz, 1H), 1.79-1.67 (m, 2H), 1.79-1.67 (m, 2H), 1.62-1.53 (m, 2H), 1.43-1.29 (m, 2H), 1.21 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.18 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 191.7, 167.6, 146.4, 141.3, 66.4, 63.7, 62.0, 61.9, 53.3, 31.5, 14.1.

EI-HRMS (positive ion) C₁₃H₁₉O₆ [M+H]⁺: requires 271.1182; found 271.1193.

Diethyl 2-(3-formyl-6-(prop-1-en-2-yl)cyclohex-2-en-1-yl)malonate 24m

Synthesized according to the general procedure GP6. m = 29.5 mg, 48 % yield, colourless oil. *dr* > 95:5.



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.46 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.24 (qd, *J* = 7.2 and 2.8 Hz, 2H), 4.17 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.72 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 3.15-3.04 (m, 1H), 2.51-2.40 (m, 1H), 2.24 (td, *J* = 11.4 and 2.6 Hz, 1H), 2.14-2.00 (m, 1H), 1.90-1.81 (m, 1H),

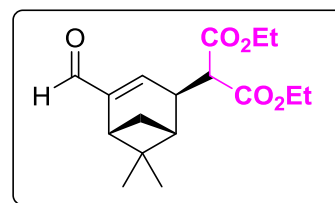
1.71 (s, 3H), 2.24 (td, $J = 12.4$ and 5.1 Hz, 1H), 1.29 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.23 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 194.1, 169.8, 167.8, 150.5, 145.7, 141.2, 113.4, 61.9, 61.4, 52.2, 45.2, 39.9, 27.4, 21.4, 19.0, 14.2, 14.1.

EI-HRMS (positive ion) $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: requires 309.1702; found 309.1705.

Diethyl 2-(4-formyl-6,6-dimethylbicyclo[3.1.1]hept-3-en-2-yl)malonate 24n

Synthesized according to the general procedure GP6. $m = 36$ mg, 58 % yield, colourless oil. $dr > 95:5$.



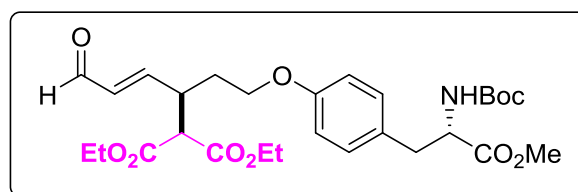
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.44 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.25 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.21 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.43-3.32 (m, 2H), 2.88 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 2.39 (dt, $J = 10.0$ and 5.6 Hz, 1H), 2.02 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 1.35 (s, 3H), 1.29 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.27 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.01 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 0.79 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 191.3, 168.0, 167.8, 152.4, 146.3, 61.8, 61.8, 54.3, 44.1, 41.1, 40.8, 38.5, 27.9, 25.9, 20.6, 14.1.

EI-HRMS (positive ion) $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: requires 309.1702; found 309.1696.

Diethyl 2-((*E*)-1-(4-((*S*)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-methoxy-3-oxopropyl)phenoxy)-6-oxohex-4-en-3-yl)malonate 24o

Synthesized according to the general procedure GP6. $m = 67$ mg, 61 % yield, white gum.



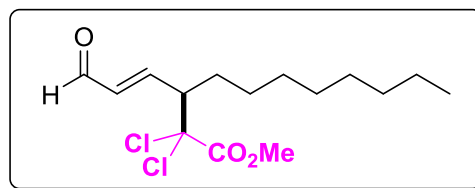
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.52 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.92 (dd, $J = 15.9$ and 9.2 Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.14 (dd, $J = 15.9$ and 7.9 Hz, 1H), 4.96 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4.59-4.45 (m, 1H), 4.34-4.13 (m, 5H), 4.02-3.86 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.62 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 3.42-3.32 (m, 1H), 3.07-2.94 (m, 2H), 2.20-2.07 (m, 1H), 2.06-1.94 (m, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.26 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.25 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 193.5, 172.4, 167.6, 167.6, 157.5, 156.0, 155.1, 134.5, 130.4, 128.4, 114.5, 80.0, 64.9, 61.9, 61.8, 55.4, 54.6, 52.2, 39.6, 37.5, 31.4, 28.3, 14.1, 13.9.

EI-HRMS (positive ion) C₂₈H₃₉NO₁₀Na [M+Na]⁺: requires **572.2472**; found 572.2484.

Methyl (*E*)-2,2-dichloro-3-(3-oxoprop-1-en-1-yl)undecanoate 24p

Synthesized according to the general procedure GP6, using methyl trichloroacetate. m = 34 mg, 53 % yield, colourless oil.



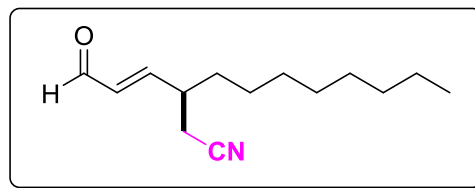
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.58 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.68 (dd, *J* = 15.6 and 9.5 Hz, 1H), 6.22 (dd, *J* = 15.6 and 7.7 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.29 (td, *J* = 10.0 and 2.6 Hz, 1H), 1.80-1.55 (m, 2H), 1.34-1.19 (m, 12H), 0.87 (t, *J* = 6.4 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 193.1, 165.7, 152.1, 137.0, 86.5, 54.7, 54.6, 31.8, 30.0, 29.3, 29.2, 29.2, 27.0, 22.7, 14.1.

EI-HRMS (positive ion) C₁₅H₂₃O₃Cl₂ [M-H₂+H]⁺: requires **321.1024**; found 321.1018.

(*E*)-3-(3-Oxoprop-1-en-1-yl)undecanenitrile 24q

Synthesized according to the general procedure GP6, using bromoacetonitrile. m = 36 mg, 81 % yield, colourless oil.



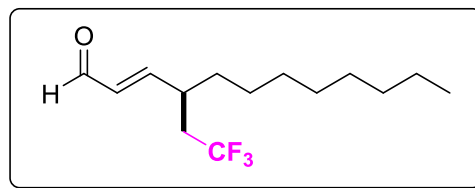
¹H NMR (300 MHz, d₆-Acetone) δ (ppm): 9.59 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.88 (dd, *J* = 15.6 and 7.9 Hz, 1H), 6.21 (dd, *J* = 15.6 and 7.7 Hz, 1H), 2.85-2.78 (m, 1H), 2.77-2.70 (m, 2H), 1.70-1.55 (m, 2H), 1.40-1.25 (m, 12H), 0.87 (t, *J* = 6.4 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, d₆-Acetone) δ (ppm): 194.1, 158.4, 134.5, 118.9, 39.8, 34.0, 32.6, 29.9, 29.9, 29.8, 27.5, 23.3, 22.1, 14.3.

EI-HRMS (positive ion) C₁₄H₂₄ON [M+H]⁺: requires **222.1858**; found 222.1855.

(E)-4-(2,2,2-Trifluoroethyl)dodec-2-enal 24r

Synthesized according to the general procedure GP6, using 1,1,1-trifluoro-2-iodoethane. m = 37.5 mg, 71 % yield, colourless oil.



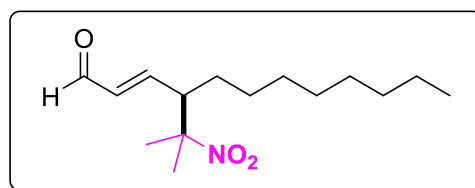
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.59 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 15.6 and 7.9 Hz, 1H), 6.21 (dd, J = 15.6 and 7.7 Hz, 1H), 2.85-2.78 (m, 1H), 2.77-2.70 (m, 2H), 1.70-1.55 (m, 2H), 1.40-1.25 (m, 12H), 0.87 (t, J = 6.4 Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 193.6, 158.5, 133.4, 126.3 (q, J = 277 Hz), 38.4 (q, J = 28 Hz), 37.1 (br. s), 34.2, 31.8, 29.4, 29.4, 29.2, 26.7, 22.7, 14.1.

EI-HRMS (negative ion) $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{OF}_3$ $[\text{M}-\text{H}]^-$: requires 263.1623; found 263.1629.

(E)-4-(2-nitropropan-2-yl)dodec-2-enal 24s

Synthesized according to the general procedure GP6, using 2-bromo-2-nitropropane. m = 20 mg, 53 % yield, colourless oil.



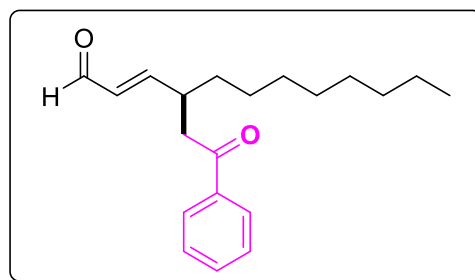
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.55 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.54 (dd, J = 15.6, 9.9 Hz, 1H), 6.17 (dd, J = 15.6, 7.6 Hz, 1H), 2.90 (td, J = 9.9, 3.1 Hz, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.28-1.17 (m, 14H), 0.86 (t, J = 6.4 Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 192.9, 153.7, 136.6, 90.5, 51.6, 31.8, 29.3, 29.2, 29.2, 28.8, 27.6, 24.6, 23.1, 22.6, 14.1.

EI-HRMS (positive ion) $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: requires 270.2076; found 270.2069.

(E)-4-(2-Oxo-2-phenylethyl)dodec-2-enal 24t

Synthesized according to the general procedure GP6, using 2-bromoacetophenone. m = 40 mg, 67 % yield, colourless oil.



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.49 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.58 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 6.80 (dd, J = 15.6 and 7.2 Hz, 1H), 6.11 (dd, J =

15.6 and 7.7 Hz, 1H), 3.19-3.05 (m, 3H), 1.62-1.48 (m, 2H), 1.33-1.17 (m, 12H), 0.87 (t, $J = 6.5$ Hz, 3H).

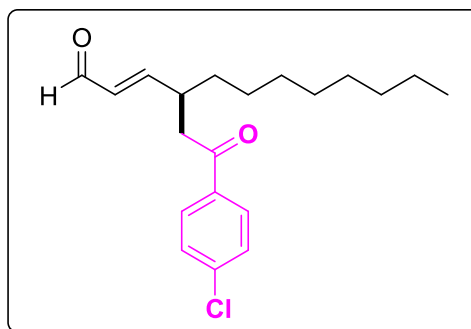
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 197.9, 194.1, 161.2, 136.8, 133.4, 132.6, 128.8, 128.1, 42.8, 38.0, 34.0, 31.9, 29.6, 29.5, 29.3, 27.2, 22.7, 14.1.

EI-HRMS (positive ion) $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: requires **301.2168**; found 301.2170.

(*E*)-4-(2-(4-Chlorophenyl)-2-oxoethyl)dodec-2-enal 24u

Synthesized according to the general procedure GP6, using 2-bromo-4'-chloroacetophenone. $m = 40.0$ mg, 60 % yield, colourless oil.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.48 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 6.78 (dd, $J = 15.6$ and 6.1 Hz, 1H), 6.10 (dd, $J = 15.6$ and 7.7 Hz, 1H), 3.15-3.01 (m, 3H), 1.60-1.45 (m, 2H), 1.33-1.19 (m, 12H), 0.87 (t, $J = 6.2$ Hz, 3H).



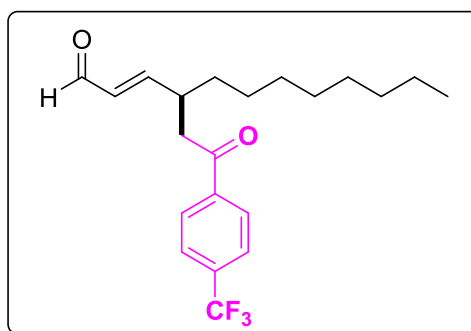
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 196.7, 194.0, 160.8, 139.9, 135.1, 132.6, 129.5, 129.1, 42.8, 37.9, 34.0, 31.9, 29.6, 29.5, 29.3, 27.2, 22.7, 14.1.

EI-HRMS (positive ion) $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{ClO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: requires **335.1778**; found 335.1765.

(*E*)-4-(2-Oxo-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)ethyl)dodec-2-enal 24v

Synthesized according to the general procedure GP6, using 2-bromo-4'-(trifluoromethyl)acetophenone. $m = 44.0$ mg, 60 % yield, colourless oil.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.49 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.74 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 6.78 (dd, $J = 15.6$ and 6.9 Hz, 1H), 6.11 (dd, $J = 15.6$ and 7.7 Hz, 1H), 3.20-3.06 (m, 3H), 1.62-1.49 (m, 2H), 1.36-1.20 (m, 12H), 0.87 (t, $J = 6.1$ Hz, 3H).



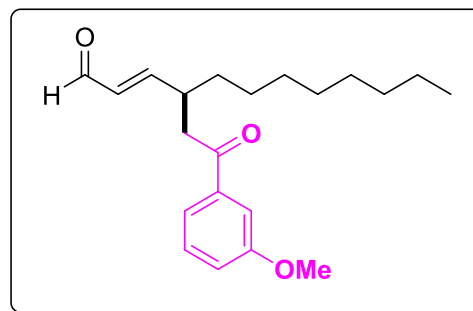
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 196.9, 193.8, 160.5, 139.4, 134.7 (q, *J* = 32.8 Hz), 132.8, 128.3, 125.8 (q, *J* = 3.8 Hz), 123.5 (q, *J* = 272.3 Hz), 43.1, 37.8, 34.0, 31.9, 29.5, 29.4, 29.3, 27.2, 22.7, 14.1.

¹⁹F NMR (188 MHz, CDCl₃) δ (ppm): -63.65.

EI-HRMS (positive ion) C₂₁H₂₈F₃O₂ [M+H]⁺: requires **369.4477**; found 369.4470.

(*E*)-4-(2-(3-methoxyphenyl)-2-oxoethyl)dodec-2-enal 24w

Synthesized according to the general procedure GP6, using 2-bromo-3'-methoxyacetophenone. *m* = 42.0 mg, 64 % yield, colourless oil.



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.48 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.37 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.78 (dd, *J* = 15.6 and 6.4 Hz, 1H), 6.11 (dd, *J* = 15.6 and 7.7 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.16-3.05 (m, 3H), 1.60-1.44 (m, 2H), 1.36-1.18 (m, 12H), 0.87 (t, *J* = 6.2 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 197.8, 194.1, 161.2, 159.9, 138.1, 132.6, 129.7, 120.6, 119.8, 112.3, 55.5, 42.9, 38.1, 34.0, 31.9, 29.6, 29.5, 29.3, 27.2, 22.7, 14.2.

EI-HRMS (positive ion) C₂₁H₃₁O₃ [M+H]⁺: requires **331.2273**; found 331.2260.

Large-scale experiment:

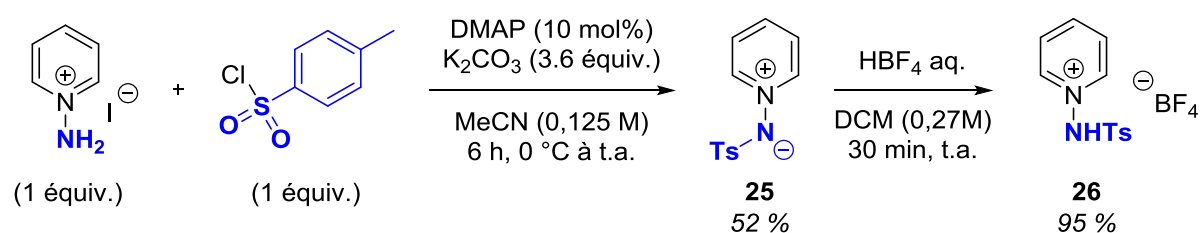
A 200 mL test-tube was charged with silyl dienol ether **21a** (8 mmol, 2.7 g), diethyl bromomalonate (4 mmol, 0.96 g), *fac*-Ir(ppy)₃ (0.08 mmol, 52 mg) and K₂CO₃ (8 mmol, 1.11 g). CHCl₃ (40 mL) was added and argon was bubbled into the solution during 5 min. Then the mixture was irradiated with 5W blue LEDs strip for 18 h. After completion, the solvent was removed *in vacuo*, and the crude product was purified by flash chromatography (pentane/Et₂O 85/15) to afford the desired pure γ -alkylated product **24a** (725 mg, 53 % yield).

VI. E. γ -Amination reaction

VI. E. 1. Pyridinium salts synthesis

1-((4-methylphenyl)sulfonamido)pyridin-1-ium tetrafluoroborate

26 was synthesized following a two-step procedure described in the literature.¹⁶³



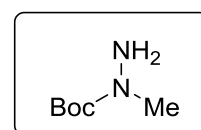
4-Dimethylaminopyridine (DMAP) (10 mol%), K₂CO₃ (3.6 equiv.) and *p*-toluenesulfonyl chloride (1 equiv.) are sequentially added in a mixture of 1-aminopyridinium iodide (1 equiv.) in MeCN (0.125 M) at 0 °C under argon. The resulting mixture is warmed to room temperature, and stirred at rt for 6 h. The suspension is filtered, and the filtrate is concentrated under reduced pressure. The residue is suspended in CH₂Cl₂ and filtered to remove inorganic impurities, then the solvent is evaporated *in vacuo*. The crude product is purified by silica gel column chromatography using a mixture of CH₂Cl₂/MeOH 95/5 as eluent, to afford **21** as an orange solid in a 52 % yield.

Ylide **25** (1 equiv.) is dissolved in CH₂Cl₂ (0.27 M), then a tetrafluoroboric acid solution (42 wt.% in H₂O) (1.3 equiv.) is added. The resulting mixture is stirred at room temperature for 30 min, until the product precipitated. The precipitate is filtered, washed with Et₂O and pentane, then dried *in vacuo*. The desired product **26** is obtained as a white solid in a 96 % yield.

Spectroscopic data are in accordance with the literature.¹⁶³

***tert*-Butyl 1-methylhydrazinecarboxylate**

Following a literature procedure, a solution of di-*tert*-butyl dicarbonate (4.37 g, 20.5 mmol, 1.03 equiv.) in dry ethanol (10 mL) was added dropwise to a solution of *N*-methylhydrazine (1.07 mL,



¹⁶³ K. Miyazawa, T. Koike, M. Akita, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 11677–11680.

20.0 mmol, 1.0 equiv.) in dry ethanol (10 mL) during 1 hour at 0 °C. After the addition, the reaction mixture was stirred at room temperature for 4 hours. The reaction was monitored with TLC, and after completion of the reaction, volatiles were evaporated. The product was obtained as a yellow oil, and was used without further purification (2.45 g, 16.8 mmol, 84 %).

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 4.06 (broad s, 2H), 3.05 (s, 3H), 1.47 (s, 9H).

Spectroscopic data are in accordance with the literature.¹⁶⁴

General procedure for the synthesis of pyridinium salts GP7:

The pyrilium salt (1.0 equiv.) was mixed with EtOH (0.3 M) in a round-bottom flask. Then the hydrazine (1.0 equiv.) was added dropwise, and the reaction mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture is then cooled to 0 °C, and the desired pyridinium salt was precipitated with the addition of cold Et₂O. The precipitate was collected, washed with Et₂O and dried.

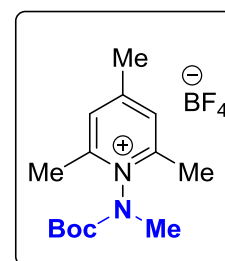
1-((tert-butoxycarbonyl)(methyl)amino)-2,4,6-trimethylpyridin-1-ium tetrafluoroborate 27

Synthesized according to the general procedure GP7. The product was obtained as a white solid (1.29 g, 92 % yield).

¹H NMR (200 MHz, CD₃CN) δ (ppm): (mixture of two rotamers) 7.69 (s, 2H), 3.42 (s, 3H, first rotamer), 3.37 (s, 3H, second rotamer), 2.67 – 2.52 (m, 9H), 1.54 (s, 9H, first rotamer), 1.34 (s, 9H, second rotamer).

¹⁹F NMR (200 MHz, CD₃CN) δ (ppm): -151.81, -151.86.

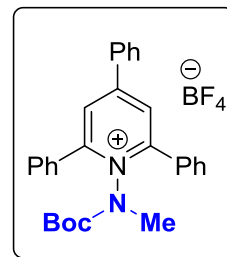
Spectroscopic data are in accordance with the literature.¹⁶⁴



¹⁶⁴ T. W. Greulich, C. G. Daniliuc, A. Studer, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 254–257.

1-((tert-butoxycarbonyl)(methyl)amino)-2,4,6-triphenylpyridin-1-ium tetrafluoroborate²⁸

Synthesized according to the general procedure GP7. The product was obtained as a white solid after a silica gel column chromatography using a mixture of CH₂Cl₂/Acetone (9/1) as eluent (868 mg, 40 % yield).



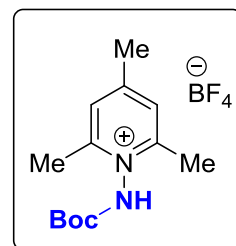
¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): (mixture of rotamers) 8.02 (s, 2H), 7.88 – 7.68 (m, 6H), 7.62 – 7.47 (m, 9H), 3.05 (s, 3H, first rotamer), 2.91 (s, 3H, second rotamer), 1.34 (s, 9H, first rotamer), 1.30 (s, 9H, second rotamer).

¹⁹F NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): -153.37, -153.42.

Spectroscopic data are in accordance with the literature.¹⁶⁵

1-((tert-butoxycarbonyl)amino)-2,4,6-trimethylpyridin-1-ium tetrafluoroborate²⁹

Synthesized according to the general procedure GP7. The product was obtained as a white solid (92 mg, 17 % yield).



¹H NMR (200 MHz, CD₃CN) δ (ppm): (mixture of rotamers) 9.33 (broad s, 1H), 7.70 (s, 2H, first rotamer), 7.66 (s, 2H, second rotamer), 2.80 (s, 3H), 2.70 – 2.52 (m, 6H) 1.51 (s, 9H).

¹⁹F NMR (200 MHz, CD₃CN) δ (ppm): -152.02.

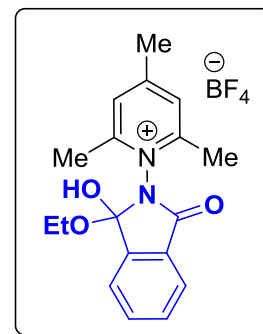
Spectroscopic data are in accordance with the literature.¹⁶⁶

¹⁶⁵ K. Goliszewska, K. Rybicka-Jasińska, J. Szurmak, D. Gryko, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 15834–15844.

¹⁶⁶ W. Guo, Q. Wang, J. Zhu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 4085–4089.

1-(1-ethoxy-1-hydroxy-3-oxoisindolin-2-yl)-2,4,6-trimethylpyridin-1-ium tetrafluoroborate 30

2,4,6-Trimethylpyrylium tetrafluoroborate (3 mmol, 1 equiv.) was suspended in EtOH (10 mL) then N-aminophthalimide (3 mmol, 1 equiv.) was slowly introduced. The reaction mixture was stirred at reflux overnight. Et₂O was added once the reaction mixture has cooled down and was left stirring at room temperature for 30 minutes. The precipitate was filtered and washed with Et₂O. The product was obtained as a white solid in a 89 % yield.



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 11.21 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.73-7.59 (m, 2H), 7.52 (s, 2H), 4.36 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.89 (s, 6H), 2.60 (s, 3H), 1.38 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 166.2, 165.7, 160.4, 158.3, 132.4, 132.2, 132.0, 131.4, 130.5, 127.9, 127.7, 61.9, 22.2, 19.6, 14.2.

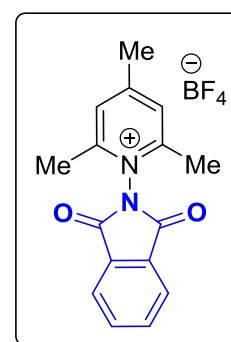
¹⁹F NMR (188 MHz, CDCl₃) δ (ppm): -152.18, -152.23.

HRMS (TOF MS ES⁺) C₁₈H₂₁O₃N₂ [M+H]⁺: requires 313.1552; found 313.1545.

Melting point: 173.5 °C.

1-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)-2,4,6-trimethylpyridin-1-ium tetrafluoroborate 31

2,4,6-Triphenylpyrylium tetrafluoroborate (3 mmol, 1 equiv.) was suspended in trifluoroethanol (10 mL) then N-aminophthalimide (3 mmol, 1 equiv.) was slowly introduced. The reaction mixture was stirred at reflux overnight. Et₂O was added once the reaction mixture has cooled down and was left stirring at room temperature for 30 minutes. The precipitate was filtered and washed with Et₂O. The product was obtained as a white solid with a 78 % yield (824 mg).



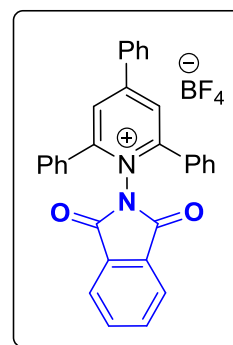
¹H NMR (200 MHz, (CD₃)₂CO) δ (ppm): 8.05 (s, 2H), 7.86 (s, 4H), 2.97 (s, 6H), 2.79 (s, 3H).

¹⁹F NMR (200 MHz, (CD₃)₂CO) δ (ppm): -150.63.

Spectroscopic data are in accordance with the literature.¹⁶⁴

1-(1,3-dioxisoindolin-2-yl)-2,4,6-triphenylpyridin-1-ium tetrafluoroborate 32

2,4,6-Trimethylpyrylium tetrafluoroborate (1.55 mmol, 1 equiv.) was suspended in EtOH (5 mL) then *N*-aminophthalimide (1.55 mmol, 1 equiv.) was slowly introduced. The reaction mixture was stirred at reflux overnight. Et₂O was added once the reaction mixture has cooled down and was left stirring at room temperature for 30 minutes. The precipitate was filtered and washed with Et₂O. The product was obtained as a white solid with a 86 % yield (718 mg).



¹H NMR (300 MHz, (CD₃)₂CO) δ (ppm): 8.97 (s, 2H), 8.51 – 8.38 (m, 2H), 8.04 – 7.85 (m, 4H), 7.84 – 7.72 (m, 3H), 7.72 – 7.61 (m, 4H), 7.61 – 7.46 (m, 6H).

¹⁹F NMR (188 MHz, (CD₃)₂CO) δ (ppm): -151.97.

Spectroscopic data are in accordance with the literature.¹⁶⁴

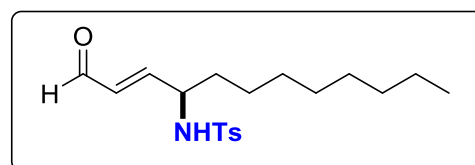
VI. E. 2. Synthesis of γ -amination products

General procedure for the γ -amination of enals 33c to 33f GP8:

A test-tube was charged with silyl dienol ether (0.15 mmol), *N*-aminopyridinium salt **26** (0.3 mmol, 2 equiv.), *fac*-Ir(ppy)₃ (2 mol%) and K₂HPO₄ (0.30 mmol, 2 equiv.). MeCN (1.5 mL) was added and argon was bubbled into the solution during 5 min. Then the mixture was irradiated with blue LEDs for 18 h. After completion of the reaction, the solvent was removed *in vacuo*, and the crude product was purified by TLC preparative plates to afford the desired pure γ -aminated product.

(*E*)-4-Methyl-*N*-(1-oxododec-2-en-4-yl)benzenesulfonamide 33c

Synthesized according to the general procedure GP8, with 0.3 mmol of pyridinium salt and K₂HPO₄. m = 38 mg, 54 % yield, colourless oil.



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.36 (d, *J* =

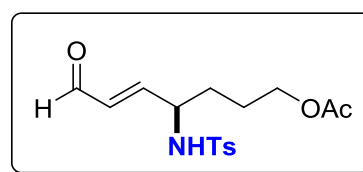
7.4 Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.49 (dd, $J = 15.6$ and 6.4 Hz, 1H), 6.01 (dd, $J = 15.6$ and 7.7 Hz, 1H), 5.00 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.98 (quint, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.52 (q, $J = 6.3$ Hz, 2H), 1.29-1.12 (m, 12H), 0.87 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 192.9, 155.6, 144.0, 137.4, 132.1, 129.8, 127.2, 54.8, 34.8, 31.8, 29.3, 29.2, 29.1, 25.2, 22.7, 21.6, 14.1.

EI-HRMS (negative ion) $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{NSO}_3$ $[\text{M}-\text{H}]^-$: requires **350.1790**; found 350.1788.

(*E*)-4-((4-Methylphenyl)sulfonamido)-7-oxohept-5-en-1-yl acetate 33f

Synthesized according to the general procedure GP8, with 0.3 mmol of pyridinium salt and K_2HPO_4 . m = 30 mg, 44 % yield, colourless oil.



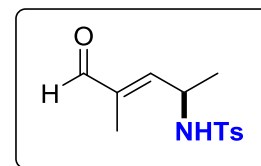
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.36 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 6.45 (dd, $J = 15.6$ and 6.1 Hz, 1H), 5.97 (dd, $J = 15.6$ and 7.7 Hz, 1H), 4.92 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.11-3.96 (m, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.71-1.60 (m, 4H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 192.6, 171.1, 154.4, 141.1, 137.3, 132.3, 129.9, 127.2, 63.4, 54.5, 31.4, 24.7, 21.6, 20.9.

EI-HRMS (positive ion) $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NSO}_4$ $[\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}]^+$: requires **322.1113**; found 322.1113.

(*E*)-4-Methyl-*N*-(4-methyl-5-oxopent-3-en-2-yl)benzenesulfonamide 33g

Synthesized according to the general procedure GP8, with 0.3 mmol of pyridinium salt and K_2HPO_4 . m = 23 mg, 43 % yield, colourless oil.



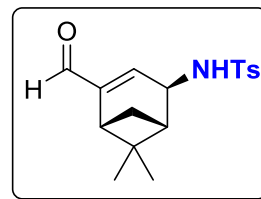
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.14 (s, 1H), 7.70 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.27 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 6.01 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.81 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 4.36 (sext, $J = 7.2$ Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.65 (s, 3H), 1.26 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 194.4, 152.3, 144.0, 138.5, 137.4, 129.7, 127.3, 47.8, 21.6, 20.9, 9.2.

EI-HRMS (positive ion) $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NSO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: requires **268.1007**; found 268.0997.

***N*-(4-formyl-6,6-dimethylbicyclo[3.1.1]hept-3-en-2-yl)-4-methylbenzenesulfonamide 33h**

Synthesized according to the general procedure GP8, with 0.3 mmol of pyridinium salt and K₂HPO₄. m = 38 mg, 60 % yield, *dr* = 4.5:1, colourless oil.



Major diastereomer:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.40 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.33 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 6.31 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 5.15 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.16 (dt, *J* = 9.0 and 2.5 Hz, 1H), 2.82 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.40-2.32 (m, 1H), 2.10-2.03 (m, 1H), 1.30 (s, 3H), 1.02 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 0.72 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 191.1, 151.4, 144.0, 143.5, 137.5, 129.7, 127.1, 56.2, 47.2, 44.4, 38.0, 35.1, 25.8, 22.7, 20.5.

Minor diastereomer:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.43 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 6.40 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 5.11 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 4.31 (dt, *J* = 8.7 and 2.5 Hz, 1H), 2.79 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 2.55-2.48 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.20-2.15 (m, 1H), 1.31 (s, 3H), 1.20 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 0.85 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 191.1, 152.1, 143.9, 142.8, 137.9, 130.0, 127.0, 53.8, 46.2, 44.4, 38.1, 28.5, 25.8, 21.6, 20.5.

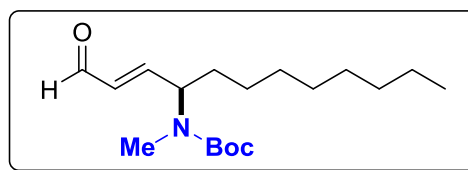
EI-HRMS (positive ion) C₁₇H₂₂NSO₃ [M+H]⁺: requires **320.1320**; found 320.1320.

General procedure for the γ -amination of enals 33c to 33f GP9:

A test-tube was charged with silyl dienol ether (0.15 mmol), *N*-aminopyridinium salt **27** or **30** (0.225 mmol, 1.5 equiv.), *fac*-Ir(ppy)₃ (2 mol%) and K₂CO₃ (0.30 mmol, 2 equiv.). CDCl₃ (1.5 mL) was added and argon was bubbled into the solution during 5 min. Then the mixture was irradiated with a blue LED lamp 450 nm, EvoluChem 450PF, for 1.5 h to 3 h. After completion of the reaction, the solvent was removed *in vacuo*, and the crude product was purified by TLC preparative plates to afford the desired pure γ -aminated product.

(E)-tert-butyl methyl(1-oxododec-2-en-4-yl)carbamate 33a

Synthesized according to the general procedure GP9. m = 10 mg, 41% NMR yield, 21 % isolated yield, light yellow oil.



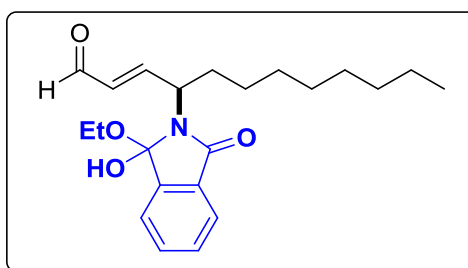
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.56 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.72 (dd, *J* = 15.8, 4.0 Hz, 1H), 6.09 (dd, *J* = 15.8, 7.7 Hz, 1H), 5.03-4.64 (m, 1H), 2.69 (s, 3H), 1.74-1.54 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.38-1.15 (m, 12H), 0.87 (t, *J* = 6.0 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): (some signals are missing due to signal broadening) 193.6, 156.5, 132.1, 80.2, 31.9, 29.5, 29.2, 29.2, 28.4, 26.0, 22.7, 14.1.

EI-HRMS (positive ion) C₁₈H₃₃NO₃Na [M+Na]⁺: requires 334.2350, found 334.2358.

(E)-4-(1-ethoxy-1-hydroxy-3-oxoisindolin-2-yl)dodec-2-enal 33d

Synthesized according to the general procedure GP9. m = 16 mg, 42 % NMR yield, 29 % isolated yield, light yellow oil.



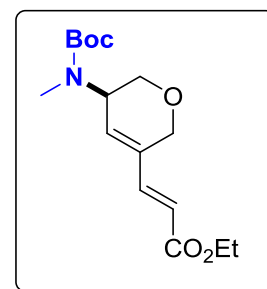
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.61 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.59-7.45 (m, 3H), 6.88 (dd, *J* = 15.8, 4.6 Hz, 1H), 6.32 (dd, *J* = 15.8, 7.7 Hz, 1H), 6.09 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.98-4.85 (m, 1H), 4.35 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.83-1.59 (m, 2H), 1.51-1.19 (m, 15H), 0.89 (t, *J* = 5.7 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 193.4, 168.9, 166.6, 156.8, 137.7, 131.9, 131.5, 130.2, 129.9, 129.6, 127.8, 61.7, 50.8, 34.1, 31.8, 29.4, 29.4, 29.2, 25.8, 22.7, 14.2, 14.1.

EI-HRMS (positive ion) C₂₂H₃₁NO₄Na [M+Na]⁺: requires 396.2151; found 396.2143.

ethyl (R,E)-3-(5-((tert-butoxycarbonyl)(methyl)amino)-5,6-dihydro-2H-pyran-3-yl)acrylate **33i**

Synthesized according to the general procedure GP9. At the end of the reaction, carbethoxymethylene)triphenylphosphorane (5 equiv.) was added and the mixture was stirred at room temperature overnight. $m = 8$ mg, 45 % NMR yield of the aldehyde, 17 % isolated yield as the ester, light yellow oil.



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.22 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 6.09 (broad s, 1H), 5.73 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 4.88-4.57 (m, 1H), 4.40-4.11 (m, 4H), 3.90-3.65 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): (some signals are missing due to signal broadening) 166.6, 142.1, 137.6, 132.9, 117.6, 80.1, 68.2, 67.3, 64.5, 60.6, 50.2, 48.6, 30.9, 28.4, 17.7, 14.3.

EI-HRMS (positive ion) $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{NO}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: requires 312.1811; found 312.1811.

VI. E. 3. Mechanistic studies

a) Stern-Volmer experiments

Rates of quenching (k_q) were determined using Stern-Volmer kinetics:

$$I_0/I = k_q\tau_0[\text{quencher}] + 1$$

Where I_0 is the luminescence intensity without the quencher, I is the intensity with the quencher, and τ_0 is the excited state lifetime of the photocatalyst ($\tau_0 = 1.9 \mu\text{s}$ for $\text{Ir}(\text{ppy})_3$).

The following stock solutions were prepared in distilled MeCN (or CHCl_3) and degassed by three freeze-pump-thaw cycles.

General procedure: A stock solution of $\text{Ir}(\text{ppy})_3$ was prepared by dissolving $\text{Ir}(\text{ppy})_3$ (25 μmol) in 10 mL of MeCN (or CHCl_3). Of this solution, 0.1 mL was further diluted with MeCN (or CHCl_3) to give a total volume of 10 mL. Concentration of $[\text{Ir}] = 2.5 \times 10^{-5}$ M. A stock solution of **2** (or **23** or **27**) was prepared by dissolving **2** (or **23** or **27**) (30 μmol) in 10 mL of MeCN (or CHCl_3). Concentration of $[\mathbf{2}]$ or $[\mathbf{23}]$ or $[\mathbf{27}] = 3 \times 10^{-3}$ M. A stock solution of **21a** was prepared by dissolving **21a** (30 μmol) in 10 mL of

MeCN (or CHCl_3). Concentration of **21a** = 3×10^{-3} M. For each experiment, 6 samples were prepared in the dark. Quartz cuvettes (3.5 mL) were filled with photocatalyst stock solution (0.3 mL), reagent stock solution (0 mL, 0.2 mL, 0.4 mL, 0.6 mL, 0.8 mL, 1.0 mL) and MeCN (or CHCl_3) (2.7 mL, 2.5 mL, 2.3 mL, 2.1 mL, 1.9 mL, 1.7 mL) to obtain a total volume of 3 mL. The final concentrations were $[\text{Ir}] = 2.5 \times 10^{-6}$ M and $[\text{quencher}] = 2 \times 10^{-4}$ M, 4×10^{-4} M, 6×10^{-4} M, 8×10^{-4} M, 1×10^{-3} M. For each sample, emission spectra were acquired between 470 nm and 650 nm (excitation at 450 nm).

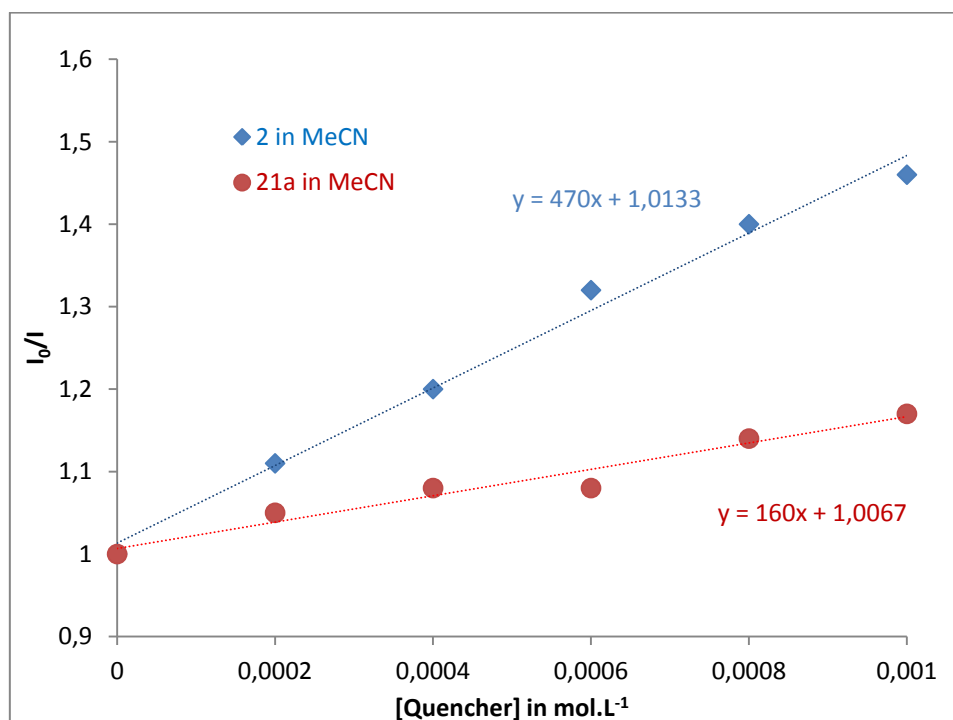


Figure 25: Stern-Volmer experiments in MeCN

For *N*-methoxypyridinium salt **2**, $k_q = 2.5 \times 10^8 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ in MeCN.

For silyl dienol ether **21a**, $k_q = 8.4 \times 10^7 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ in MeCN

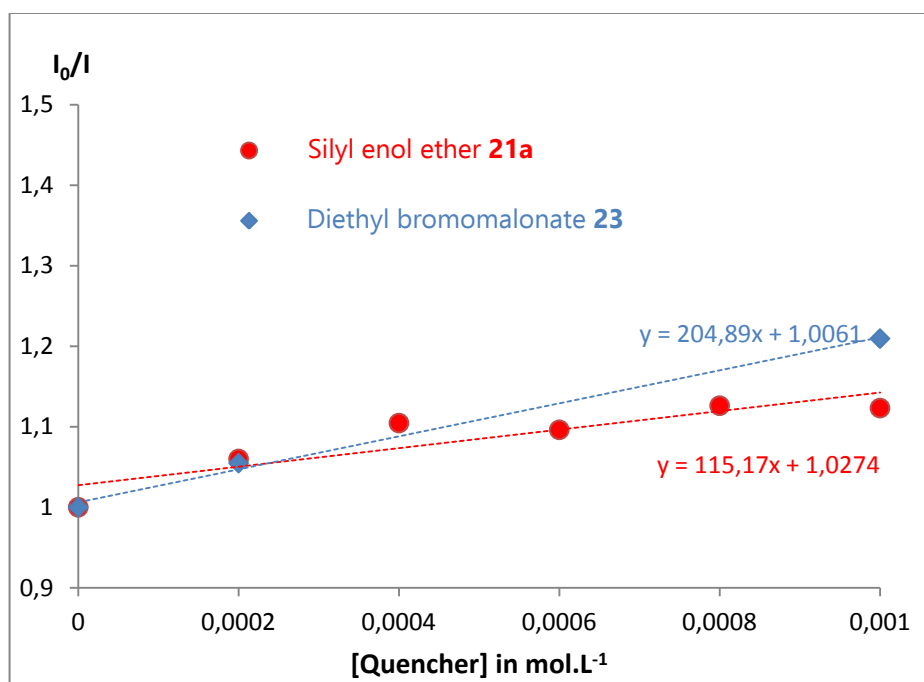


Figure 26: Stern-Volmer experiments for γ -alkylation reaction in CHCl_3

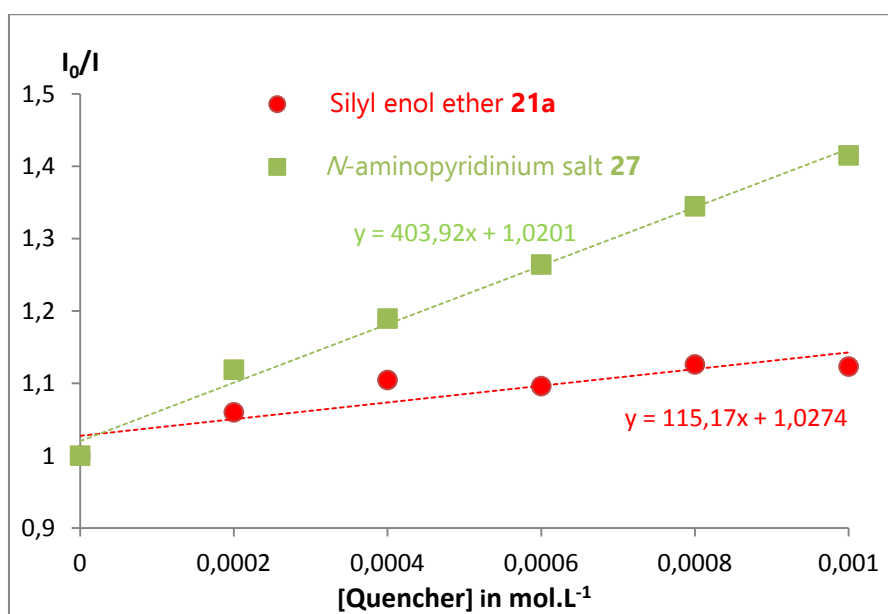


Figure 27: Stern-Volmer experiments for γ -amination reaction in CHCl_3

For *N*-aminopyridinium salt **27**, $k_q = 2.1 \cdot 10^8 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ in CHCl_3 .

For diethyl bromomalonate **23**, $k_q = 1.1 \cdot 10^8 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ in CHCl_3 .

For silyl dienol ether **21a**, $k_q = 6.1 \cdot 10^7 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ in CHCl_3 .

b) Quantum yield measurement

The photon flux was determined by standard ferrioxalate actinometry.¹⁶⁷

Solutions needed:

0.05 M sulfuric acid stock solution: In a 100 mL volumetric flask, 0.281 mL of concentrated sulfuric acid (17.8 M) was added to 90 mL deionized water. Then, water was added until the 100 mL graduation mark was reached.

Ferrioxalate solution: A 0.15 M solution of potassium ferrioxalate was prepared in a 25 mL volumetric flask by dissolving potassium ferrioxalate ($K_3FeC_2O_4 \cdot 3H_2O$) (1.842 g, 3.75 mmol) with the 0.05 M sulfuric acid solution. The solution was prepared and stored in the dark.

Developer solution: 22.5 g of sodium acetate trihydrate was dissolved in 100 mL of 0.5 M sulfuric acid. 1 g of 1,10-phenanthroline was added to this solution. Store the solution in the dark.

Typical Experiment carried out under dark:

200 μ L of 0.15 M aqueous potassium ferrioxalate was transferred to a 5 mm thin wall NMR tube followed by the placement of the coaxial insert. Then the sample was irradiated with 445 nm LED (Prizmatix FC5-LED) at room temperature. The procedure was repeated with different irradiations times for different samples.



Figure 28: Prizmatix FC5-LED

100 μ L aliquots of the solution were taken from each solution and added immediately to 3 mL of a developer solution of sodium acetate and 1,10-phenanthroline and the flask was quickly wrapped in aluminum foil. Concurrently, a "blank" sample was prepared by diluting 100 μ L of the stock solution (kept in the dark) into 3 mL of developer solution. The solutions were left in the dark for 30 min - 1 hr, becoming bright red. The solutions were transferred to a cuvette and the absorbance spectrum of the $Fe(phen)_3^{2+}$

¹⁶⁷ a) H. G. Yayla, F. Peng, I. K. Mangion, M. McLaughlin, L.-C. Campeau, I. W. Davies, D. A. DiRocco, R. R. Knowles, *Chem. Sci.* **2016**, 7, 2066; b) Y. Ji, D. A. DiRocco, C. M. Hong, M. K. Wismer, M. Reibarkh, *Org. Lett.* **2018**, 20, 2156.

complex was obtained. The absorbance at 510 nm ($\epsilon = 11,100 \text{ M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$) was measured for every sample.

Data analysis:

To calculate photon flux from your chemical actinometry data, first determine the number of Fe^{2+} ions produced by ferrioxalate photo-degradation:

$$\text{moles } \text{Fe}^{2+} = \frac{\Delta A_{510 \text{ nm}} V_1 V_3}{\epsilon_{510 \text{ nm}} l V_2}$$

ΔA = difference in absorbance at 510 nm between sample and 'blank'

l = path length of cuvette (0,2 cm)

ϵ = Extinction coefficient of $\text{Fe}(\text{phen})_3$ complex at 510 nm ($\epsilon = 11,100 \text{ M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$)

V_1 = total volume of irradiated solution (200 μL)

V_2 = volume of aliquot taken from V_1 (100 μL)

V_3 = the volume that V_2 is diluted into (3 mL)

The photon flux can be determined:

$$\text{Photon flux} = \frac{\text{moles of } \text{Fe}^{2+}}{\Phi_{445 \text{ nm}} \times t \times F}$$

with:

$F_{450\text{nm}} = 1.01$ (reported literature value)^[3]

t = time of irradiation (seconds)

F = mean fraction of light absorbed by the ferrioxalate solution ($F \approx 1$ at 450 nm at 0.15 M ferrioxalate).

The linear dependence of Fe^{2+} accumulation on LED irradiation time at 445 nm is plotted:

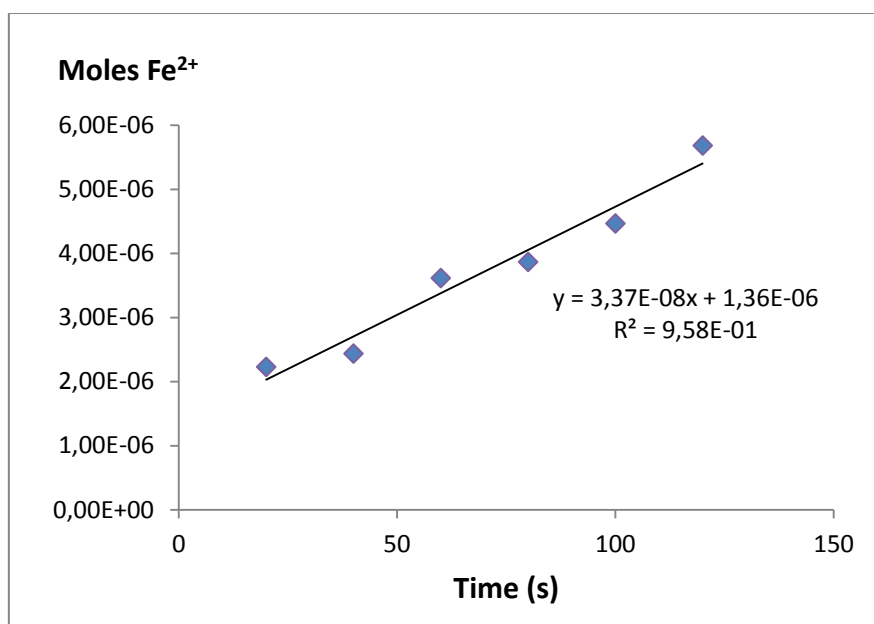


Figure 29: Linear dependence of Fe²⁺ accumulation on LED irradiation time at 445 nm

From the slope of the linear regression line, we finally find the photon flux:

$$\text{Photon flux} = 3.37 \cdot 10^{-8} \text{ mol.s}^{-1}$$

Quantum yield measurement

$$\Phi = \frac{\text{Rate of substrate conversion}}{\text{Absorbed photon flux}}$$

The rate of substrate conversion was measured by analyzing the reaction mixture as a function of time thanks to *in situ* NMR irradiation.

General procedure: A solution of diethyl bromomalonate **23** or *N*-alkoxy pyridinium **2** (0.15 mmol), silyloxydiene **21a** (0.1 mmol), 2,6-lutidine (0.2 mmol) and the photocatalyst *fac*-Ir(ppy)₃ (2 mol%) in CDCl₃ (1 mL) was prepared and 0.2 mL of this solution was introduced in an NMR tube and the mixture was degassed with argon.

Excitation was performed at 445 nm and substrate conversion was periodically determined (after 300 seconds) by comparison of the integration of ¹H NMR silylated dienol ether **21a** peak and nitrobenzene peak, used as internal standard (Brucker AC-300).

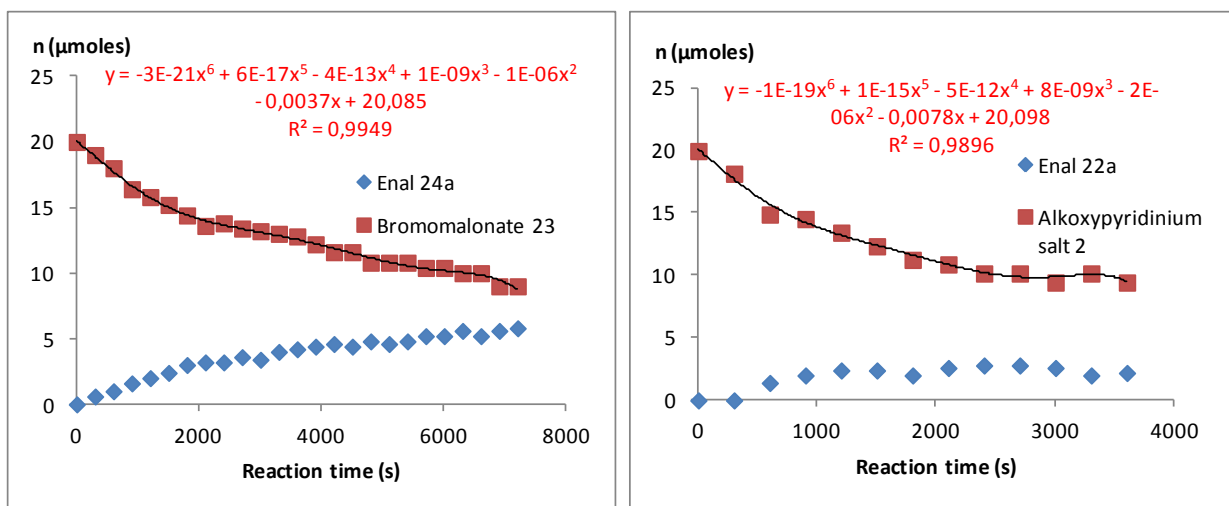


Figure 30: Quantity of starting material or product **24a/22a** versus time. The plots are fitted to a 6th order polynomial

The substrate conversions (as well as the products formation) were then plotted against time (see Figure 30).

The derivatives of the polynomials of Figure 30 are used to calculate the rate of substrate conversion.

Then the absorbed photon flux has to be calculated. Note that in the case of NMR experiments with an optical fiber, the path length of irradiated solution is very small (0.06 cm) and the fraction (f) of light absorbed by this solution has to be first calculated using the equation below, where A is the measured absorbance at 445 nm.

$$f = 1 - 10^{-A}$$

with $A = \epsilon_{445\text{nm}} \cdot l \cdot [\text{Ir}]$

The molar absorptivities $\epsilon_{445\text{nm}}$ of $\text{Ir}(\text{ppy})_3$ in MeCN and in CHCl_3 were measured to be $2753 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ and $5634 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ respectively thanks to the absorbance spectra of solutions of $\text{Ir}(\text{ppy})_3$ in MeCN and in CHCl_3 at a known concentration (see Figure 31).

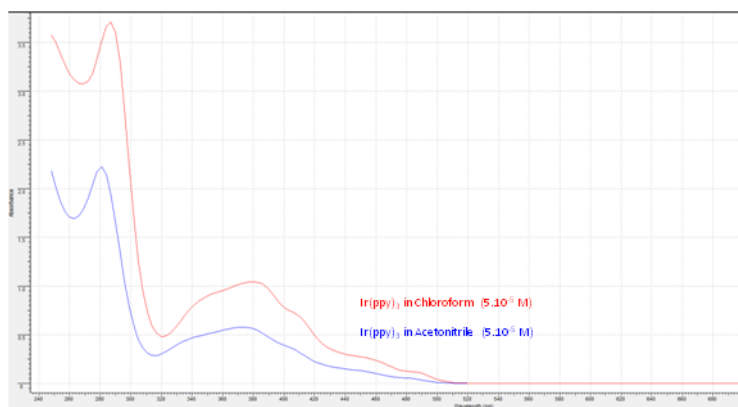


Figure 31: Absorbance of a solution of Ir(ppy)₃ in CHCl₃ and in CAN (5. 10⁻⁵ M)

With these value of $\epsilon_{445\text{nm}}$, and the value of the concentration of Ir(ppy)₃ photocatalyst for the irradiated sample (2.10⁻³ M), the fraction *f* of light absorbed were calculated:

$$f_{\text{MeCN}} = 0.51$$

$$f_{\text{CHCl}_3} = 0.79$$

Then, absorbed photon flux in MeCN = photon flux • $f_{\text{MeCN}} = 1.72 \cdot 10^{-8} \text{ mol.s}^{-1}$

And absorbed photon flux in CHCl₃ = photon flux • $f_{\text{CHCl}_3} = 2.66 \cdot 10^{-8} \text{ mol.s}^{-1}$

Finally, the quantum yields of the reactions can be calculated. The initial values are

$$\Phi_{N\text{-alkoxy pyridinium } 2} = 0.45$$

$$\Phi_{\text{Bromomalonate } 23} = 0.14$$

VI. F. γ -Trihalomethylation and γ -dihalomethylidenation reactions

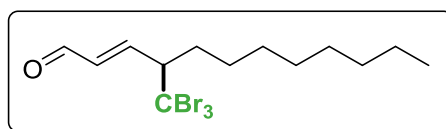
VI. F. 1. Synthesis of γ -tribromomethylated products

General procedure for the γ -tribromomethylation of enals GP9:

A test-tube is charged with silyl dienol ether (0.15 mmol, 1 equiv.), tetrabromomethane (0.30 mmol, 2 equiv.), Rhodamine B (2 mol%) and K_2CO_3 (0.225 mmol, 1.5 equiv.). MeCN (1.5 mL) is added and argon is bubbled into the solution during 5 min. The mixture is then irradiated with a blue LED lamp 450 nm, EvoluChem 450 PF, for 1 h. After completion of the reaction, the solvent is removed *in vacuo*, and the 1H NMR yield is evaluated with 1,3-dinitrobenzene as internal standard. The crude product is purified by flash chromatography to afford the desired pure γ -tribromomethylated product.

(R,E)-4-(tribromomethyl)dodec-2-enal 34a

Synthesized according to GP10. m = 35 mg, 54 % isolated yield, 88 % NMR yield, light yellow oil.



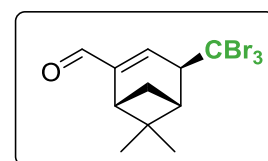
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9.63 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.68 (dd, J = 15.6, 9.3 Hz, 1H), 6.28 (dd, J = 15.6, 7.7 Hz, 1H), 3.24 (td, J = 9.7, 2.3 Hz, 1H), 2.25-2.10 (m, 1H), 1.77-1.58 (m, 1H), 1.44-1.18 (m, 12H), 0.87 (t, J = 6.1 Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 193.0, 153.4, 136.3, 65.8, 46.9, 33.7, 31.9, 29.4, 29.4, 29.3, 27.2, 22.8, 14.2.

EI-HRMS (positive ion, ASAP) $C_{13}H_{22}OBr_3$ $[M+H]^+$: requires 430.9232; found 430.9221.

(1R,5R)-6,6-dimethyl-4-(tribromomethyl)bicyclo[3.1.1]hept-2-ene-2-carbaldehyde 34b

Synthesized according to GP10. m = 16 mg, 27 % isolated yield, 47 % NMR yield, *dr* > 95/5, white solid.



1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9.62 (s, 1H), 7.00 (s, 1H),

3.75 (s, 1H), 2.98 - 2.85 (m, 2H), 2.47 - 2.37 (m, 1H), 1.96 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 1.45 (s, 3H), 0.84 (s, 3H).

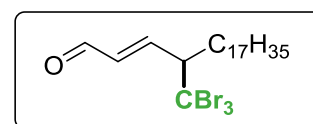
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 191.5, 153.1, 142.6, 63.7, 46.9, 45.0, 44.6, 38.8, 26.3, 26.0, 20.7.

EI-HRMS (positive ion, ASAP) $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{OBr}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: requires 398.8595; found 398.8596.

Melting point: 130,4 °C (decomposition).

(E)-4-(tribromomethyl)henicos-2-enal 34c

Synthesized according to GP10. $m = 44$ mg, 52 % isolated yield, 70 % NMR yield, white solid.



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.63 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.67 (dd, $J = 15.7, 9.5$ Hz, 1H), 6.28 (dd, $J = 15.7, 7.7$ Hz, 1H), 3.24 (td, $J = 9.5, 2.3$ Hz, 1H), 2.27 - 2.10 (m, 1H), 1.77 - 1.59 (m, 1H), 1.40 - 1.16 (m, 30 H), 0.87 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H).

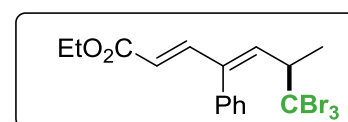
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 193.1, 153.5, 136.3, 65.8, 46.9, 33.6, 32.1, 29.8 (4C), 29.8, 29.8, 29.7, 29.7, 29.5, 29.5, 29.3, 27.2, 22.8, 14.3.

EI-HRMS (positive ion, ASAP) $\text{C}_{22}\text{H}_{40}\text{OBr}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: requires 557.0629; found 557.0637.

Melting point: 39,2 °C - 40,2 °C.

ethyl (2E,4Z)-7,7,7-tribromo-6-methyl-4-phenylhepta-2,4-dienoate 34d

Synthesized according to GP10, 24 % NMR yield. At the end of the reaction ethyl 2-(triphenyl- λ^5 -phosphanylidene)acetate (2 equiv.) was added and the



reaction mixture was stirred at room temperature for 16 h. The product was purified on TLC preparative plate using pentane/AcOEt 95/5 as eluent. The desired product was obtained as a colourless oil ($m = 16$ mg, 22 % isolated yield).

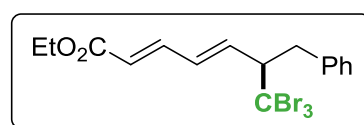
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.55 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 7.49 – 7.31 (m, 3H), 7.23 – 7.10 (m, 2H), 6.14 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 5.43 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 4.18 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.35 – 3.15 (m, 1H), 1.32 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 167.1, 147.7, 141.6, 140.0, 136.0, 129.0 (2C), 128.9 (2C), 128.2, 121.7, 60.6, 57.3, 50.1, 20.4, 14.4.

EI-HRMS (positive ion, ASAP) C₁₆H₁₈O₂Br₃ [M+H]⁺: requires 478.8857; found 478.8845.

Ethyl (2E,4E)-6-benzyl-7,7,7-tribromohepta-2,4-dienoate 34e

Synthesized according to GP10, 65 % NMR yield. At the end of the reaction ethyl 2-(triphenyl-λ⁵-phosphanylidene)acetate (2 equiv.) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 16 h. The product was purified on TLC preparative plate using pentane/AcOEt 95/5 as eluent. The desired product was obtained as a colourless oil (m = 44 mg, 61 % isolated yield).



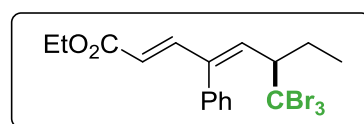
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.35 – 7.21 (m, 4H), 7.19 – 7.10 (m, 2H), 5.95 (m, *J* = 15.2, 9.5 Hz, 2H), 5.74 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 4.18 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.67 – 3.55 (m, 1H), 3.39 – 3.26 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 166.9, 143.0, 138.5, 137.6, 133.6, 129.5 (2C), 128.6 (2C), 126.9, 122.5, 68.5, 60.6, 48.8, 40.5, 14.4.

EI-HRMS (positive ion, ASAP) C₁₆H₁₈O₂Br₃ [M+H]⁺: requires 478.8857; found 478.8865.

Ethyl (2E,4Z)-4-phenyl-6-(tribromomethyl)octa-2,4-dienoate 34f

Synthesized according to GP10, 38 % NMR yield. At the end of the reaction ethyl 2-(triphenyl-λ⁵-phosphanylidene)acetate (2 equiv.) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature for 16 h. The product was purified on TLC preparative plate using pentane/AcOEt 98/2 as eluent. The desired product was obtained as a colourless oil (m = 18 mg, 24 % isolated yield).



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.59 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 7.48 – 7.33 (m, 3H), 7.30 – 7.20 (m, 2H), 6.01 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 5.45 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 4.18 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.01 (td, *J* = 10.2, 2.6 Hz, 1H), 2.21 – 2.05 (m, 1H), 1.73 – 1.59 (m, 1H), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.90 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 167.2, 148.1, 143.5, 138.2, 135.8, 129.6 (2C), 128.6 (2C), 128.1, 121.8, 63.1, 60.6, 49.9, 27.8, 14.4, 12.1.

EI-HRMS (positive ion, ASAP) C₁₇H₂₀O₂Br₃ [M+H]⁺: requires 492.9013; found 492.8998.

Large-scale experiment:

A 50 mL test-tube is charged with silyl dienol ether **21a** (339 mg, 1 mmol, 1 equiv.), CBr₄ (663 mg, 2 mmol, 2 equiv.), Rhodamine B (9.6 mg, 0.02 mmol, 2 mol%) and K₂CO₃ (207 mg, 1.5 mmol, 1.5 equiv.). MeCN (10 mL) is added and argon is bubbled into the solution during 5 min. The mixture is then irradiated with a blue LED lamp 450 nm, EvoluChem 450 PF, for 1 h. After completion of the reaction, the solvent is removed *in vacuo*. The NMR yield of the product is evaluated at 70 %, using 1,3-dinitrobenzene as internal standard. The crude product is purified by flash chromatography (petroleum ether/EtOAc 95/5) to afford the desired pure γ -tribromomethylated product **34a** (193 mg, 45 % yield).

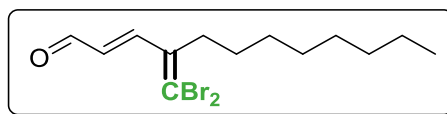
VI. F. 2. Synthesis of γ -dibromomethylenated products

General procedure for the γ -trichloromethylation of enals GP11:

A test-tube is charged with silyl dienol ether (0.15 mmol, 1 equiv.), tetrabromomethane (0.30 mmol, 2 equiv.), Rhodamine B (2 mol%) and K₂CO₃ (0.225 mmol, 1.5 equiv.). MeCN (1.5 mL) is added and argon is bubbled into the solution during 5 min. The mixture is then irradiated with a blue LED lamp 450 nm, EvoluChem 450 PF, for 1 h. Et₃N (0.75 mmol, 5 equiv.) is added and the mixture is stirred in the dark for 16 h. After completion of the reaction, the solvent is removed *in vacuo*, and the ¹H NMR yield is evaluated with 1,3-dinitrobenzene as internal standard. The crude product is purified by silica preparative plates to afford the desired pure γ -dibromomethylenated product.

(E)-4-(dibromomethylene)dodec-2-enal 35a

Synthesized according to GP11. m = 24 mg, 45 % isolated yield, 88 % NMR yield, light yellow oil.



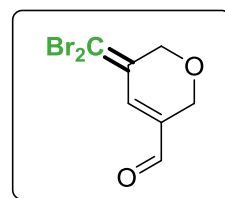
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.68 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 6.31 (dd, J = 15.8, 7.6 Hz, 1H), 2.55 – 2.45 (m, 2H), 1.52 – 1.39 (m, 2H), 1.39 – 1.18 (m, 10H), 0.88 (t, J = 6.7 Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 194.0, 148.6, 141.8, 131.3, 102.3, 33.4, 31.9, 29.7, 29.4, 29.3, 27.7, 22.8, 14.2.

EI-HRMS (positive ion) $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{OBr}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: requires 350.9959; found 350.9956.

5-(dibromomethylene)-5,6-dihydro-2H-pyran-3-carbaldehyde 35b

Synthesized according to GP11. m = 13 mg, 31 % isolated yield, 34 % NMR yield, white solid.



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.61 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.32 (s, 2H).

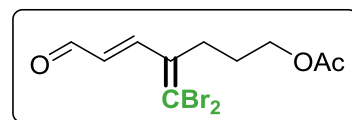
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 191.1, 139.9, 138.9, 135.4, 96.7, 69.1, 63.2.

EI-HRMS (positive ion, ASAP) $\text{C}_7\text{H}_7\text{O}_2\text{Br}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: requires 280.8813; found 280.8809.

Melting point: 77 °C – 78,9 °C.

(E)-4-(dibromomethylene)-7-oxohept-5-en-1-yl acetate 35c

Synthesized according to GP11. m = 18 mg, 35 % isolated yield, 45 % NMR yield, light yellow oil.



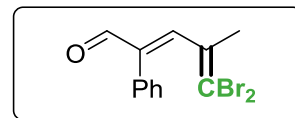
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.69 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 6.33 (dd, J = 15.8, 7.5 Hz, 1H), 4.09 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.62 (dd, J = 6.9, 9.2 Hz, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.87 – 1.75 (m, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 193.7, 171.1, 148.0, 140.5, 131.4, 103.2, 63.5, 29.9, 26.6, 21.1.

EI-HRMS (positive ion) C₁₀H₁₃O₃Br₂ [M+H]⁺: requires 336.9075; found 336.9088.

(Z)-5,5-dibromo-4-methyl-2-phenylpenta-2,4-dienal 35d

Synthesized according to GP11. m = 18 mg, 36 % isolated yield, 50 % NMR yield, light yellow oil.



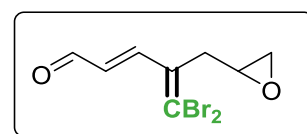
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.77 (s, 1H), 7.47 – 7.37 (m, 3H), 7.30 – 7.17 (m, 3H), 1.59 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 193.4, 148.5, 142.7, 138.0, 132.7, 129.5, 129.0, 128.5, 98.2, 22.5.

EI-HRMS (positive ion, ASAP) C₁₂H₁₁OBr₂ [M+H]⁺: requires 328.9177; found 328.9181.

(E)-5,5-dibromo-4-(oxiran-2-ylmethyl)penta-2,4-dienal 35e

Synthesized according to GP11. m = 11 mg, 25 % isolated yield, 45 % NMR yield, light yellow oil.



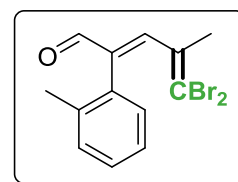
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.69 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 6.41 (dd, J = 15.8, 7.5 Hz, 1H), 3.12 – 3.05 (m, 1H), 2.99 (dd, J = 14.7, 4.3 Hz), 2.82 – 2.69 (m, 2H), 2.58 (dd, J = 4.8, 2.6 Hz, 1H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 193.6, 148.3, 137.4, 132.3, 104.5, 49.7, 46.8, 35.7.

EI-HRMS (positive ion, ASAP) C₈H₉O₂Br₂ [M+H]⁺: requires 294.8969; found 294.8980.

(E)-5,5-dibromo-4-methyl-2-(o-tolyl)penta-2,4-dienal 35f

Synthesized according to GP11. m = 24 mg, 46 % isolated yield, 50 % NMR yield, light yellow oil.



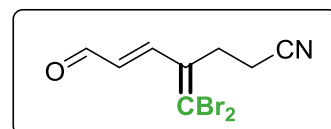
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.72 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.33 – 7.15 (m, 3H), 6.95 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.48 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 193.5, 148.3, 143.5, 137.9, 136.4, 132.9, 130.4, 129.6, 129.0, 126.0, 99.7, 21.6, 20.0.

EI-HRMS (positive ion, ASAP) $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{OBr}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: requires 342.9333; found 349.9321.

(E)-4-(dibromomethylene)-7-oxohept-5-enenitrile 35g

Synthesized according to GP11. m = 13 mg, 29 % isolated yield, 50 % NMR yield, light yellow oil.



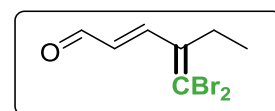
^1H NMR (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.71 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 6.32 (dd, $J = 16.0, 7.3$ Hz, 1H), 2.93 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 2.54 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 193.0, 146.6, 137.7, 131.4, 117.8, 105.7, 28.8, 15.3.

EI-HRMS (positive ion, TOF MS ES+) $\text{C}_8\text{H}_7\text{NNaOBr}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: requires 313.8792 ; found 313.8805.

(E)-4-(dibromomethylene)hex-2-enal 35h

Synthesized according to GP11. m = 19 mg, 48 % isolated yield, 59 % NMR yield, light yellow oil.



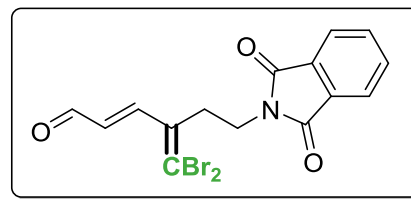
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.69 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 6.33 (dd, $J = 15.8, 7.5$ Hz, 1H), 2.55 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.08 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 193.9, 148.1, 142.8, 131.3, 102.1, 26.8, 12.0.

EI-HRMS (positive ion, ASAP) $\text{C}_7\text{H}_9\text{OBr}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: requires 266.9015; found 266.9020.

(E)-4-(dibromomethylene)-6-(1,3-dioxisoindolin-2-yl)hex-2-enal 35i

Synthesized according to GP11. m = 22 mg, 35 % isolated yield, 45 % NMR yield, light yellow oil.



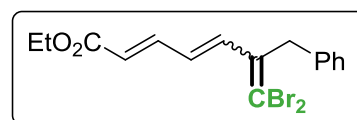
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.69 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.86 (dd, *J* = 5.5, 3.1 Hz, 2H), 7.73 (dd, *J* = 5.5, 3.1 Hz, 2H), 7.53 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 6.55 (dd, *J* = 15.9, 7.4 Hz, 1H), 3.83 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.93 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 193.5, 168.2 (2C), 147.7, 138.0, 134.3 (2C), 132.1, 131.5, 123.6 (2C), 104.3, 35.1, 32.1.

EI-HRMS (positive ion, ASAP) C₁₅H₁₂NO₃Br₂ [M+H]⁺: requires 411.9191; found 411.9184.

Ethyl (2E,4E)-6-benzyl-7,7-dibromohepta-2,4,6-trienoate 35j

Synthesized according to GP11. m = 22.5 mg (*m*_{major} = 13.5 mg + *m*_{minor} = 9 mg), 38 % isolated yield, 29 % NMR yield, *E/Z* ratio 1.7:1, light yellow oil.



Major diastereomer:

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.38 – 7.22 (m, 4H), 7.22 – 7.15 (m, 2H), 7.04 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 6.46 (ddd, *J* = 15.4, 11.1, 0.8 Hz, 1H), 5.92 (dt, *J* = 15.3, 0.8 Hz, 1H), 4.20 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.94 (s, 2H), 1.29 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 166.8, 143.9, 140.2, 137.2, 136.9, 131.1, 128.9 (2C), 127.9 (2C), 126.8, 123.7, 99.1, 60.6, 38.6, 14.4.

EI-HRMS (positive ion, TOF MS ES⁺) C₁₆H₁₇O₂Br₂ [M+H]⁺: requires 398.9595; found 398.9601.

Minor diastereomer:

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.80 (ddd, *J* = 15.5, 11.3, 1.1 Hz, 1H), 7.35 – 7.16 (m, 5H), 6.91 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 6.61 (td, *J* = 11.3, 0.8 Hz, 1H), 5.76 (dt, *J* = 11.3, 1.1 Hz, 1H), 4.15 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.96 (s, 2H), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 166.3, 143.8, 141.2, 137.6, 137.2, 129.7, 128.7 (2C), 128.3 (2C), 126.7, 119.9, 98.5, 60.3, 38.6, 14.4.

EI-HRMS (positive ion, TOF MS ES+) C₁₆H₁₇O₂Br₂ [M+H]⁺: requires 398.9595; found 398.9598.

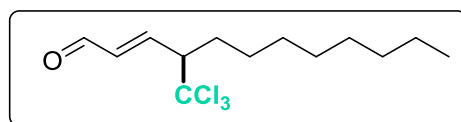
VI. F. 3. Synthesis of γ -trichloromethylated products

General procedure for the γ -trichloromethylation of enals GP12:

A test-tube is charged with silyl dienol ether (0.15 mmol, 1 equiv.), bromotrichloromethane (0.30 mmol, 2 equiv.), Rhodamine B (2 mol%) and K₂CO₃ (0.225 mmol, 1.5 equiv.). MeCN (1.5 mL) is added and argon is bubbled into the solution during 5 min. Then the mixture is irradiated with a blue LED lamp 450 nm, EvoluChem 450 PF, for 1.5 h. After completion of the reaction, the solvent is removed *in vacuo*, and the ¹H NMR yield is evaluated with 1,3-dinitrobenzene as internal standard. The crude product is purified by flash chromatography to afford the desired pure γ -trichloromethylated product.

(R,E)-4-(trichloromethyl)dodec-2-enal 36a

Synthesized according to GP12. m = 18 mg, 40 % isolated yield, 81 % NMR yield, light yellow oil.



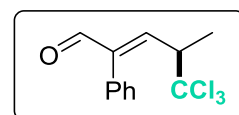
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.61 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.70 (dd, *J* = 15.7, 9.7 Hz, 1H), 6.25 (dd, *J* = 15.7, 7.7 Hz, 1H), 3.23 (td, *J* = 9.7, 2.5 Hz, 1H), 2.25 – 2.09 (m, 1H), 1.76 – 1.56 (m, 1H), 1.39 – 1.19 (m, 12H), 0.88 (t, *J* = 6.6 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 193.1, 151.9, 136.9, 101.6, 63.6, 31.9, 31.2, 29.4, 29.3 (2C), 27.1, 22.8, 14.2.

EI-HRMS (positive ion, ASAP) C₁₃H₂₂OCl₃ [M+H]⁺: requires 299.0736; found 299.0743.

(E)-5,5,5-trichloro-4-methyl-2-phenylpent-2-enal 36b

Synthesized according to GP12. m = 8 mg, 19 % isolated yield, 45 % NMR yield, light yellow oil.



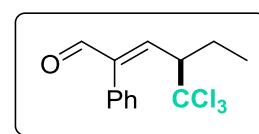
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.71 (s, 1H), 7.51 – 7.36 (m, 3H), 7.22 – 7.12 (m, 2H), 6.77 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 3.70 (dq, *J* = 10.0, 6.6 Hz, 1H), 1.43 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 193.1, 150.3, 145.8, 132.1, 129.0 (2C), 128.9 (2C), 128.7, 102.4, 54.7, 17.9.

EI-HRMS (positive ion, ASAP) C₁₂H₁₂OCl₃ [M+H]⁺: requires 276.9954; found 276.9950.

(E)-2-phenyl-4-(trichloromethyl)hex-2-enal 36c

Synthesized according to GP12. *m* = 13 mg, 30 % isolated yield, 38 % NMR yield, light yellow oil.



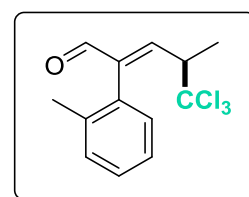
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.68 (s, 1H), 7.54 – 7.24 (m, 3H), 7.25 – 7.09 (m, 2H), 6.57 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.42 (td, *J* = 10.5, 2.8 Hz, 1H), 2.27 – 2.01 (m, 1H), 1.78 – 1.55 (m, 1H), 0.76 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 193.2, 149.1, 147.8, 132.2, 129.4 (2C), 128.7 (2C), 128.6, 102.1, 60.9, 25.4, 11.8.

EI-HRMS (positive ion, ASAP) C₁₃H₁₄OCl₃ [M+H]⁺: requires 291.0110; found 291.0118.

(S,E)-5,5,5-trichloro-4-methyl-2-(o-tolyl)pent-2-enal 36d

Synthesized according to GP12. *m* = 12 mg, 27 % isolated yield, 50 % NMR yield, light yellow oil. Obtained as a mixture 55:45 of two rotamers.



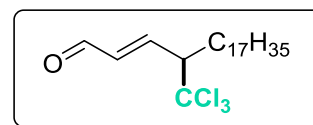
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.70 (s, 1H), 7.37 – 7.19 (m, 3H_{rot1} + 3H_{rot2}), 7.11 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H_{rot2}), 6.93 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H_{rot1}), 6.91 – 6.85 (m, 1H_{rot1} + 1H_{rot2}), 3.54 (m, 1H_{rot2}) & 3.41 (m, 1H_{rot1}), 2.15 (s, 3H_{rot1}) & 2.12 (s, 3H_{rot2}), 1.49 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H_{rot1}) & 1.33 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H_{rot2}).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 192.7 (rot2) & 192.7 (rot1), 150.8 (rot1) & 150.7 (rot2), 146.6 (rot1) & 146.2 (rot2), 136.8 (rot2) & 136.4 (rot1), 131.9 (rot1) & 131.9 (rot2), 130.8 (rot1) & 130.5 (rot2), 129.2 (rot2) & 129.1 (rot1), 129.1 (rot1) & 129.0 (rot2), 126.3 (rot2) & 126.0 (rot1), 102.4 (rot2) & 102.3 (rot1), 55.1 (rot1) & 54.9 (rot2), 19.9 (rot1) & 19.9 (rot2), 18.2 (rot1) & 17.1 (rot2).

EI-HRMS (positive ion, ASAP) $C_{13}H_{14}OCl_3$ $[M+H]^+$: requires 291.0110; found 291.0103.

(E)-4-(trichloromethyl)henicos-2-enal 36e

Synthesized according to GP12. m = 24 mg, 38 % isolated yield, 50 % NMR yield, white solid.



1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9.61 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 15.7, 9.7 Hz, 1H), 6.25 (dd, J = 15.7, 7.7 Hz, 1H), 3.23 (td, J = 9.7, 2.5 Hz, 1H), 2.24 – 2.10 (m, 1H), 1.74 – 1.58 (m, 1H), 1.40 – 1.16 (m, 30H), 0.86 (t, J = 6.66 Hz, 3H).

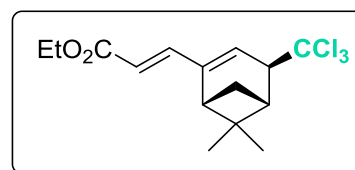
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 193.0, 151.9, 136.9, 101.6, 63.6, 32.1, 31.2, 29.8, 29.8, 29.8, 29.7, 29.7, 29.5, 29.5, 29.3, 27.2, 22.8, 14.3.

EI-HRMS (positive ion, ASAP) $C_{22}H_{40}OCl_3$ $[M+H]^+$: requires 425.2145; found 425.2140.

Melting point: 40,6 °C – 41,6 °C.

Ethyl (E)-3-((1R,5R)-6,6-dimethyl-4-(trichloromethyl)bicyclo[3.1.1]hept-2-en-2-yl) acrylate 36f

Synthesized according to GP12. m = 16 mg, 32 % isolated yield, 30 % NMR yield, $dr > 95/5$, light yellow oil.



1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.37 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 6.30 (broad s, 1H), 5.91 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 4.22 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.42 (broad s, 1H), 2.79 – 2.71 (m, 1H), 2.62 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 2.40 (dt, J = 9.8, 5.6 Hz, 1H), 1.86 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.30 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.85 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 167.2, 149.1, 144.2, 128.3, 118.1, 102.6, 61.2, 60.6, 44.4, 43.8, 41.5, 26.8, 26.3, 20.6, 14.5.

EI-HRMS (positive ion, ASAP) $C_{15}H_{20}O_2Cl_3$ $[M+H]^+$: requires 337.0529; found 337.0519.

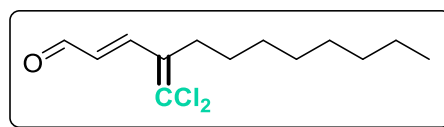
VI. F. 4. Synthesis of γ -dichloromethylenated products

General procedure for the γ -dichloromethylenation of enals GP13:

A test-tube is charged with silyl enol ether (0.15 mmol, 1 equiv.), bromotrichloromethane (0.30 mmol, 2 equiv.), Rhodamine B (2 mol%) and K_2CO_3 (0.225 mmol, 1.5 equiv.). MeCN (1.5 mL) is added and argon is bubbled into the solution during 5 min. The mixture is then irradiated with a blue LED lamp 450 nm, EvoluChem 450 PF, for 1.5 h. Et_3N (0.75 mmol, 5 equiv.) is added and the mixture is stirred in the dark for 16 h. After completion of the reaction, the solvent is removed *in vacuo*, and the 1H NMR yield is evaluated with 1,3-dinitrobenzene as internal standard. The product is purified by silica preparative plates to afford the desired pure γ -dichloromethylenated product.

(E)-4-(dichloromethylene)dodec-2-enal 37a

Synthesized according to GP13. m = 17 mg, 43 % isolated yield, 44 % NMR yield, light yellow oil.



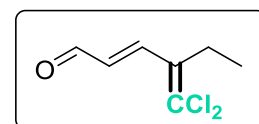
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9.66 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 6.28 (dd, J = 15.8, 7.6 Hz, 1H), 2.48 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 1.51 – 1.18 (m, 12H), 0.88 (t, J = 6.4 Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 193.7, 146.7, 135.7, 130.9, 128.3, 31.8, 30.4, 29.6, 29.3, 29.2, 27.7, 22.7, 14.1.

EI-HRMS (positive ion, ASAP) $C_{13}H_{21}OCl_2$ $[M+H]^+$: requires 263.0969; found 263.0968.

(E)-4-(dichloromethylene)hex-2-enal 37b

Synthesized according to GP13. m = 12 mg, 44 % isolated yield, 55 % NMR yield, light yellow oil.



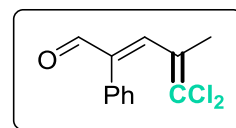
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9.66 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 6.30 (dd, J = 15.8, 7.6 Hz, 1H), 2.53 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.08 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 194.0, 146.6, 136.8, 130.9, 128.4, 23.9, 12.1.

EI-HRMS (positive ion, ASAP) $\text{C}_7\text{H}_9\text{OCl}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: requires 179.0026; found 179.0030.

(Z)-5,5-dichloro-4-methyl-2-phenylpenta-2,4-dienal 37c

Synthesized according to GP13. m = 14 mg, 39 % isolated yield, 50 % NMR yield, light yellow oil.



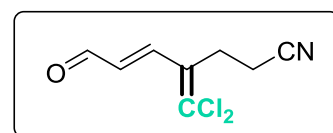
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.73 (s, 1H), 7.44-7.33 (m, 4H), 7.20-7.14 (m, 2H), 1.57 (s, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 193.5, 146.1, 143.1, 132.8, 131.5, 129.6 (2C), 128.9, 128.4 (2C), 126.2, 19.3.

EI-HRMS (positive ion, ASAP) $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{OCl}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: requires 241.0187; found 241.0186.

(E)-4-(dichloromethylene)-7-oxohept-5-enenitrile 37d

Synthesized according to GP13. m = 7 mg, 23 % isolated yield, 36 % NMR yield, light yellow oil.



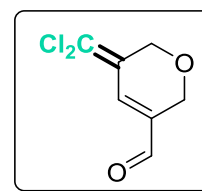
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.69 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 6.29 (dd, $J = 16.0, 7.3$ Hz, 1H), 2.92 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.54 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 192.9, 144.8, 131.8, 131.6, 131.1, 117.8, 26.1, 15.5.

EI-HRMS (positive ion, ASAP) $\text{C}_8\text{H}_8\text{NOCl}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: requires 203.9983; found 203.9985.

5-(dichloromethylene)-5,6-dihydro-2H-pyran-3-carbaldehyde 37e

Synthesized according to GP13. m = 9 mg, 31 % isolated yield, 35 % NMR yield, light yellow oil.



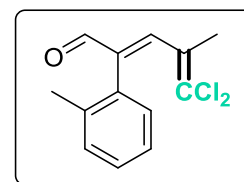
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.58 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.39 (s, 2H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 190.9, 139.7, 136.9, 129.4, 123.7, 66.5, 63.0.

EI-HRMS (positive ion, ASAP) C₇H₇O₂Cl₂ [M+H]⁺: requires 192.9823; found 192.9816

(E)-5,5-dichloro-4-methyl-2-(o-tolyl)penta-2,4-dienal 37f

Synthesized according to GP13. m = 16 mg, 42 % isolated yield, 50 % NMR yield, light yellow oil.



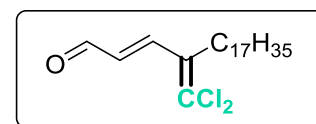
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.71 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.32 – 7.16 (m, 3H), 6.98 – 6.93 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.49 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 193.5, 145.9, 143.7, 136.4, 133.1, 131.7, 130.3, 129.7, 129.0, 127.1, 125.9, 20.0, 18.3.

EI-HRMS (positive ion, ASAP) C₁₃H₁₃OCl₂ [M+H]⁺: requires 255.0343; found 255.0331.

(E)-4-(dichloromethylene)henicos-2-enal 37g

Synthesized according to GP13. m = 17 mg, 29 % isolated yield, 27 % NMR yield, light yellow oil.



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.66 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 6.28 (dd, *J* = 15.8, 7.6 Hz, 1H), 2.53 – 2.44 (m, 2H), 1.51 – 1.38 (m, 2H), 1.38 – 1.18 (m, 28H), 0.88 (t, *J* = 6.7, 3H).

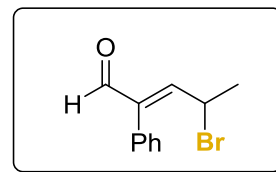
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 193.8, 146.8, 135.8, 131.0, 128.4, 32.1, 30.6, 29.9 (4C), 29.8, 29.8, 29.8, 29.7, 29.7, 29.7, 29.5, 29.5, 27.8, 22.8, 14.3.

EI-HRMS (positive ion, ASAP) C₂₂H₃₉OCl₂ [M+H]⁺: requires 389.2378; found 389.2371.

VI. F. 5. Synthesis of the γ -brominated product

(E)-4-bromo-2-phenylpent-2-enal **39**

A test-tube is charged with 2-phenyl-2-pentenal (24 mg, 0.15 mmol, 1 equiv.), 2,4,4,6-tetrabromo-2,5-cyclohexadiene (123 mg, 0.3 mmol, 2 equiv.), (*S*)- α,α -Bis[3,5-bis(trifluoromethyl)-phenyl]-2-pyrrolidinemethanol trimethylsilyl ether (18 mg, 0.03



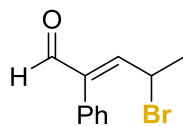
mmol, 20 mol%), benzoic acid (3.7 mg, 0.03 mmol, 20 mol%) and Rhodamine B (1.4 mg, 0.003 mg, 2 mol%). MeCN (1.5 mL) is added, and argon is bubbled into the mixture during 5 min. The reaction mixture is then stirred under blue light irradiation, using a 450 nm LED lamp, EvoluChem 450 PF, for 2.5 h at 30 °C. After completion of the reaction, the solvent is removed under reduced pressure, and the crude residue is purified on TLC preparative plates using a mixture of petroleum ether/EtOAc 9/1 as eluent, to afford the product (25 mg, 69 %) as a colorless oil. The enantiomeric excess was determined by HPLC (IC, Heptane/Isopropanol 95/5, flow rate = 1 mL/min, λ = 230 nm), t_R = 7.3 min, 8.5 min. The product was obtained in racemic mixture.

HPLC analyses were performed with a JASCO machine equipped with a UV/Vis detector at 25 °C. Daicel Chiralpak IC column and HPLC grade heptane and isopropanol were used as the eluting solvents. HPLC trace was compared to the racemic sample prepared following the same procedure, using pyrrolidine as organocatalyst.

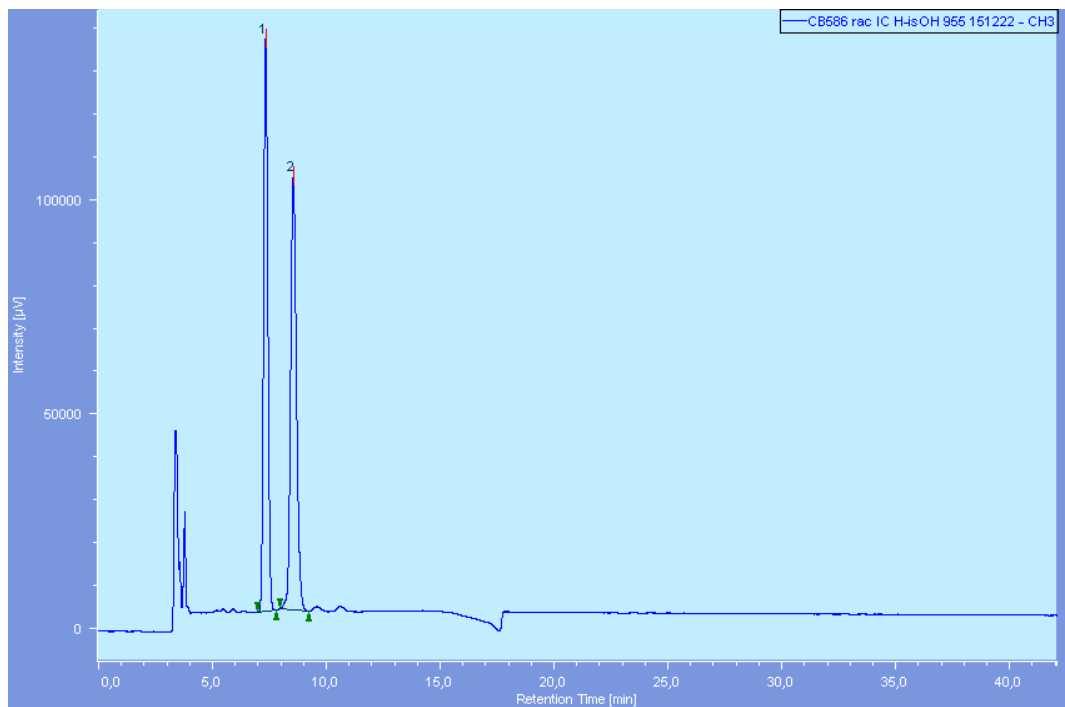
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.68 (s, 1H), 7.50 – 7.35 (m, 3H), 7.25 – 7.18 (m, 2H), 6.74 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.86 (dq, J = 11.0, 6.6 Hz, 1H), 1.84 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 193.2, 152.4, 141.0, 131.3, 129.1 (2C), 128.9, 128.7 (2C), 42.9, 25.7.

EI-HRMS (positive ion, ASAP) $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{OBr}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: requires 239.0072; found 239.0066.

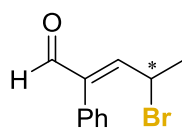


rac - **39** (IC Heptane/IsOH 95/5, 1 mL/min)



#	Peak Name	CH	tR	Area	Height	Area%	Height%	Quantity	NTP	Resolution	Symmetry Factor	Warning
1	Unknown	3	7,325	1732490	133283	49,082	56,919	N/A	7127	3,014	1,079	
2	Unknown	3	8,537	1797262	100880	50,918	43,081	N/A	5532	N/A	1,173	

Figure 32: HPLC separation of the racemic product



39 (IC Heptane/IsOH 95/5, 1 mL/min)

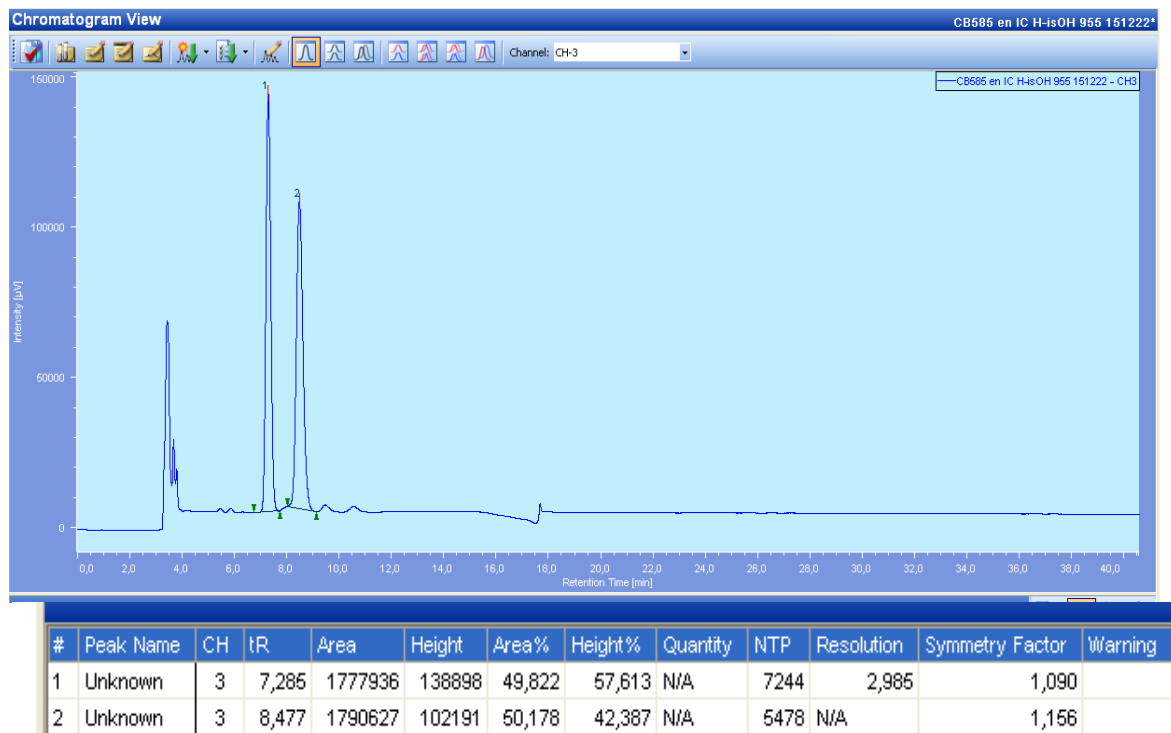


Figure 33: HPLC separation of the enantiomeric reaction

VI. F. 6. Mechanistic studies

a) UV-visible experiments

UV-vis spectra of a solution of silyloxydiene **21a** (purple curve, 10^{-2} M in MeCN, CBr_4 (orange curve, 10^{-2} M in MeCN), and a mixture of **21a**+ CBr_4 (red curve, 10^{-2} M in MeCN) (Figure 34). The addition of the two curves of **21a** and CBr_4 is also represented (blue curve).

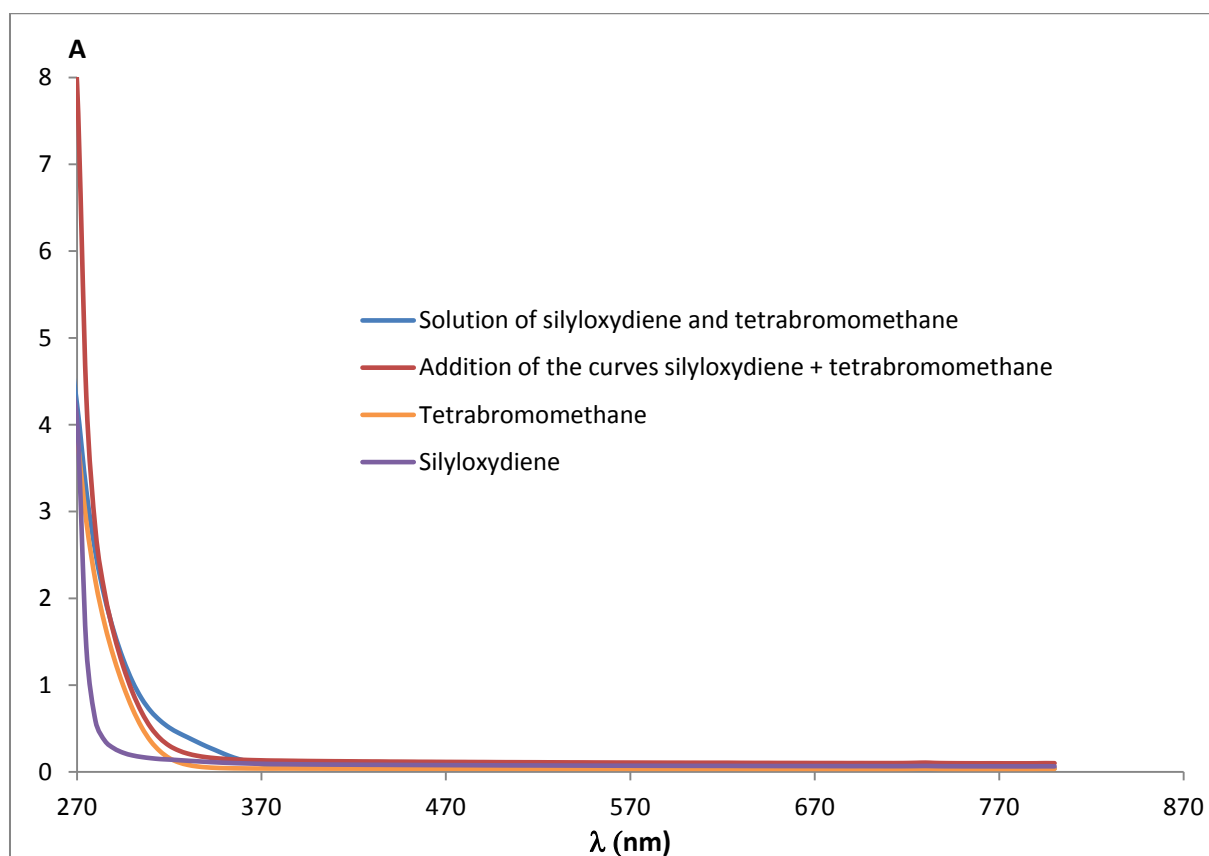


Figure 34: UV-visible spectra of silyloxydiene **21a** and CBr_4

b) Cyclic voltammetry

The cyclic voltammogram of silyloxydiene **21a** was collected with a OrigaFlex-OGF500 Potentiostat. The working electrode is a polished 3 mm polycrystalline Pt disk, the reference electrode is Ag/Ag^+ , and the counter electrode is a platinum wire.

Supporting electrolyte was 0.1 M $[\text{Bu}_4\text{N}][\text{PF}_6]$ in dry MeCN for all measurements. Solutions were deaerated with argon.

The potential of the reference electrode was determined by measuring its difference to the ferrocene/ferrocenium couple, used as internal standard (+0.64 V in MeCN *vs.* aqueous SHE), and was then converted *vs.* SCE (+0.4 V). The voltametric sweep rate was 100 mV.s⁻¹.

The measured oxidation potential of silyl enol ether **21a** is +1.11 V *vs.* Fc/Fc⁺, which corresponds to E_{21a} = +1.51 V *vs.* SCE (Figure 35).

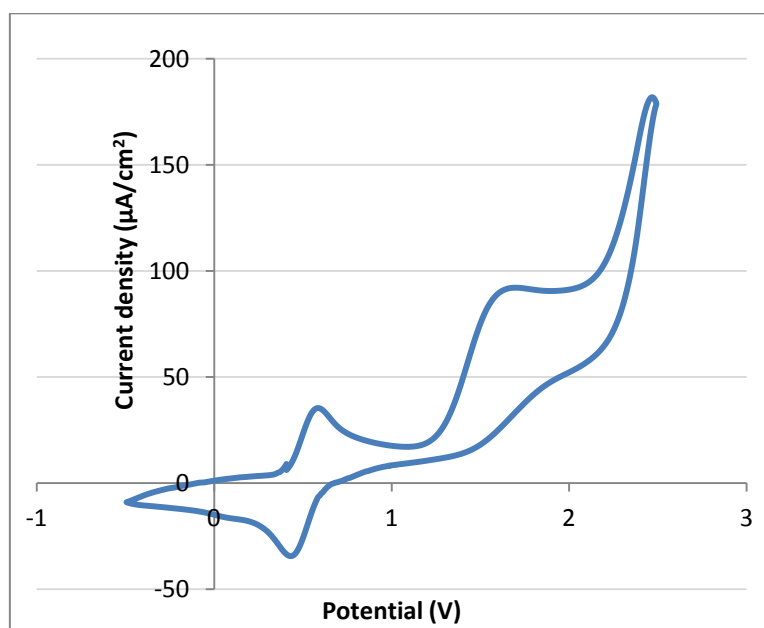


Figure 35: Cyclic voltammetry of silyloxy diene **21a**

c) Stern-Volmer experiments

Rates of quenching (k_q) were determined using Stern-Volmer kinetics:

$$I_0/I = k_q\tau_0[\text{quencher}] + 1$$

Where I_0 is the luminescence intensity without the quencher, I is the intensity with the quencher, and τ_0 is the excited state lifetime of the photocatalyst ($\tau_0 = 1.6 \mu\text{s}$ for Rhodamine B).

The following stock solutions were prepared in distilled and degassed MeCN by three freeze-pump-thaw cycles.

General procedure: A stock solution of Rhodamine B was prepared by dissolving Rhodamine B (25 μmol) in 10 mL of MeCN. Of this solution, 0.1 mL were further diluted with MeCN to give a total volume of 10 mL. Concentration of [Rh B] = 2.5×10^{-5} M. A stock solution of silyoxydiene **21a** was prepared by dissolving **21a** (30 μmol) in 10 mL of MeCN. Concentration of [**21a**] = 3×10^{-3} M. A stock solution of **CBr₄** was prepared by dissolving **CBr₄** (300 μmol) in 10 mL of MeCN. Concentration of [**CBr₄**] = 3×10^{-2} M. For each experiment, 6 samples were prepared in the dark. Quartz cuvettes (3.5 mL) were filled with photocatalyst stock solution (0.3 mL), reagent stock solution (0 mL, 0.2 mL, 0.4 mL, 0.6 mL, 0.8 mL, 1.0 mL) and MeCN (2.7 mL, 2.5 mL, 2.3 mL, 2.1 mL, 1.9 mL, 1.7 mL) to obtain a total volume of 3 mL. The final concentrations were [Rh B] = 2.5×10^{-6} M and [**21a**] = 2×10^{-4} M, 4×10^{-4} M, 6×10^{-4} M, 8×10^{-4} M, 1×10^{-3} M and [**CBr₄**] = 2×10^{-3} M, 4×10^{-3} M, 6×10^{-3} M, 8×10^{-3} M, 1×10^{-2} M. For each sample, emission spectra were acquired between 470 nm and 650 nm (excitation at 450 nm).

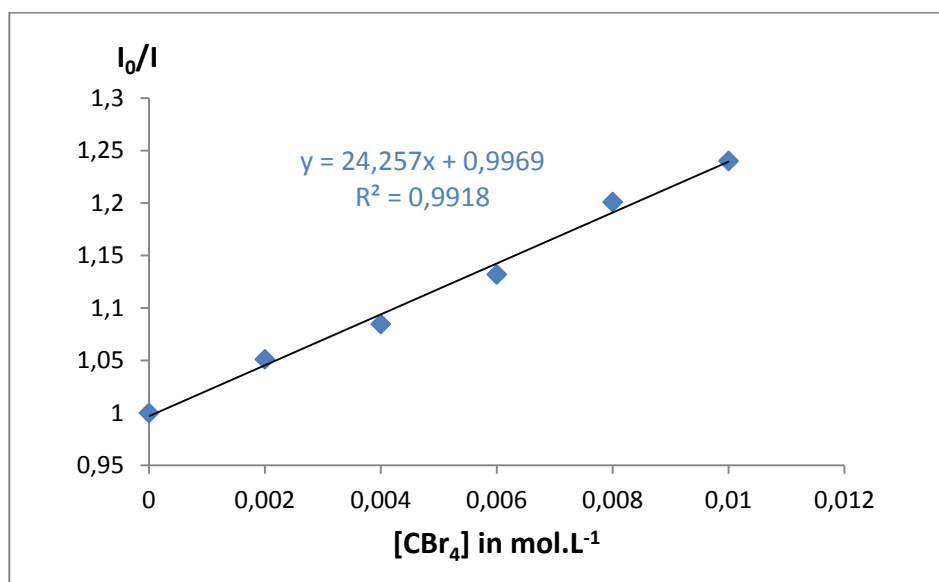


Figure 36: Stern-Volmer experiment for **CBr₄** in MeCN

For **CBr₄**, $k_q = 1.5 \times 10^7 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ in MeCN

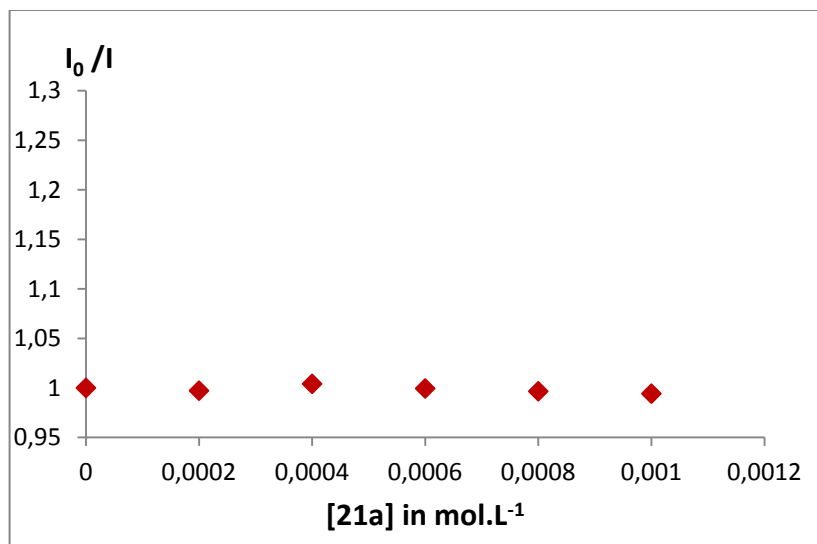


Figure 37: Stern-Volmer experiment for **21a** in MeCN

d) *Quantum yield measurement*

The photon flux was determined by standard ferrioxalate actinometry.¹⁶⁷

Solutions needed:

0.05 M sulfuric acid stock solution:

In a 100 mL volumetric flask, 0.281 mL of concentrated sulfuric acid (17.8 M) was added to 90 mL deionized water. Then, water was added until the 100 mL graduation mark was reached.

Ferrioxalate solution:

A 0.15 M solution of potassium ferrioxalate was prepared in a 25 mL volumetric flask by dissolving potassium ferrioxalate ($K_3FeC_2O_4 \cdot 3H_2O$) (1.842 g, 3.75 mmol) with the 0.05 M sulfuric acid solution. The solution was prepared and stored in the dark.

Developer solution:

22.5 g of sodium acetate trihydrate was dissolved in 100 mL of 0.5 M sulfuric acid. 1 g of 1,10-phenantroline was added to this solution. Store the solution in the dark.

Typical Experiment carried out under dark:

200 μL of 0.15 M aqueous potassium ferrioxalate was transferred to a 5 mm thin wall NMR tube followed by the placement of the coaxial insert. Then the sample was irradiated with 445 nm LED (Prizmatix FC5-LED) at room temperature. The procedure was repeated with different irradiations times for different samples. 100 μL aliquots of the solution were taken from each solution and added immediately to 3 mL of a developer solution of sodium acetate and 1,10-phenanthroline and the flask was quickly wrapped in aluminum foil. Concurrently, a "blank" sample was prepared by diluting 100 μL of the stock solution (kept in the dark) into 3 mL of developer solution. The solutions were left in the dark for 30 min - 1 hr, becoming bright red. The solutions were transferred to a cuvette and the absorbance spectrum of the $\text{Fe}(\text{phen})_3^{2+}$ complex was obtained. The absorbance at 510 nm ($\epsilon = 11,100 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$) was measured for every sample.



Figure 38: Prizmatix FC5-LED

Data analysis:

To calculate photon flux from your chemical actinometry data, first determine the number of Fe^{2+} ions produced by ferrioxalate photo-degradation:

$$\text{moles } \text{Fe}^{2+} = \frac{\Delta A_{510 \text{ nm}} V_1 V_3}{\epsilon_{510 \text{ nm}} l V_2}$$

ΔA = difference in absorbance at 510 nm between sample and 'blank'

l = path length of cuvette (0,2 cm)

ϵ = Extinction coefficient of $\text{Fe}(\text{phen})_3$ complex at 510 nm ($\epsilon = 11,100 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$)

V_1 = total volume of irradiated solution (200 μL)

V_2 = volume of aliquot taken from V_1 (100 μL)

V_3 = the volume that V_2 is diluted into (3 mL)

The photon flux can be determined:

$$\text{photon flux} = \frac{\text{moles of Fe}^{2+}}{\Phi_{448\text{nm}} \times t \times F}$$

with:

$F_{450\text{nm}} = 1.01$ (reported literature value)^[3]

t = time of irradiation (seconds)

F = mean fraction of light absorbed by the ferrioxalate solution ($F \approx 1$ at 450 nm at 0.15 M ferrioxalate).

The linear dependence of Fe^{2+} accumulation on LED irradiation time at 445 nm is plotted:

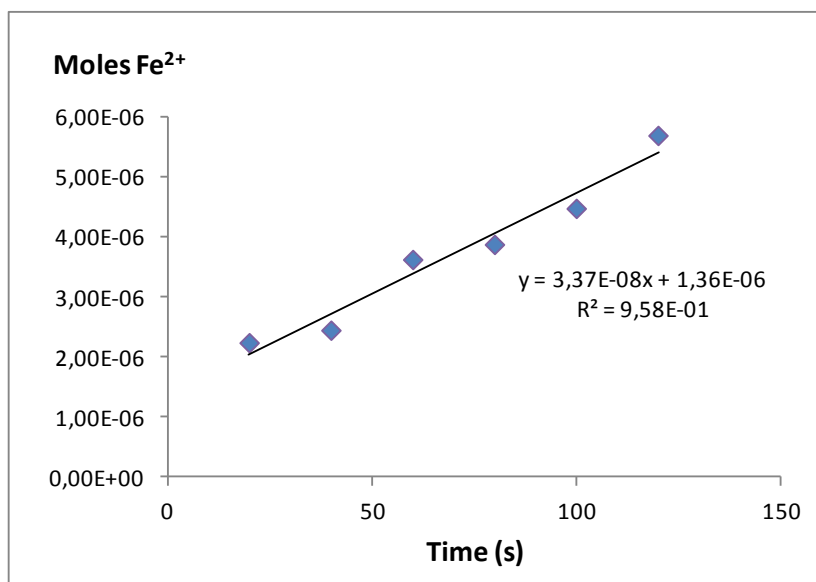


Figure 39: linear dependence of Fe^{2+} accumulation on LED irradiation time at 445 nm

From the slope of the linear regression line, we finally find the photon flux:

$$\text{Photon flux} = 3.37 \cdot 10^{-8} \text{ mol} \cdot \text{s}^{-1}$$

Quantum yield measurement

$$\Phi = (\text{rate of substrate conversion})/(\text{absorbed photon flux})$$

The rate of substrate conversion was measured by analyzing the reaction mixture as a function of time thanks to *in situ* NMR irradiation.

General procedure: A solution of **21a** (0.1 mmol), CBr₄ (0.2 mmol), pyridine (0.15 mmol) and the photocatalyst Rhodamine B (2 mol%) in CD₃CN (1 mL) was prepared and 0.2 mL of this solution was introduced in an NMR tube and the mixture was degassed with argon.

Excitation was performed at 445 nm and substrate conversion was periodically determined (after 150 seconds for the first five minutes then 300 seconds) by comparison of the integration of ¹H NMR silylated dienol ether **21a** peak and nitrobenzene peak, used as internal standard (Brucker AC-300).

The substrate's conversion was then plotted against time (see Figure 40):

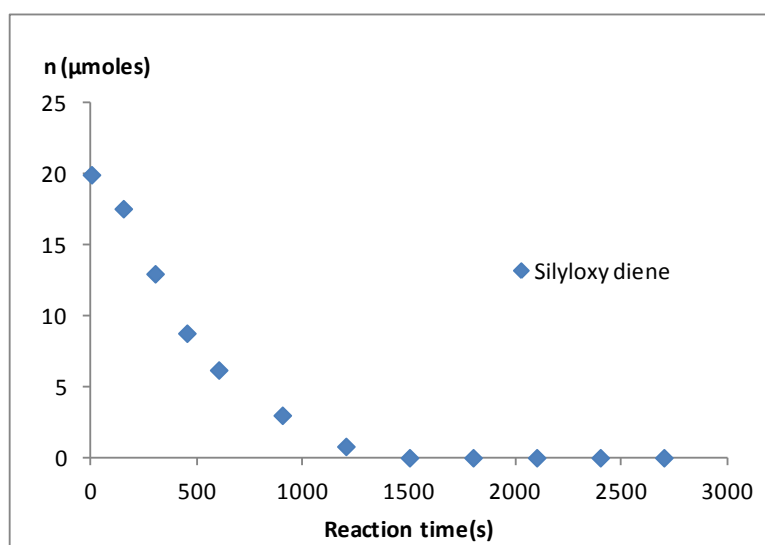


Figure 40: Quantity of starting material **21a** versus time

A linear regression was plotted for the conversion of the substrate against time between 0 s and 600 s (Figure 41).

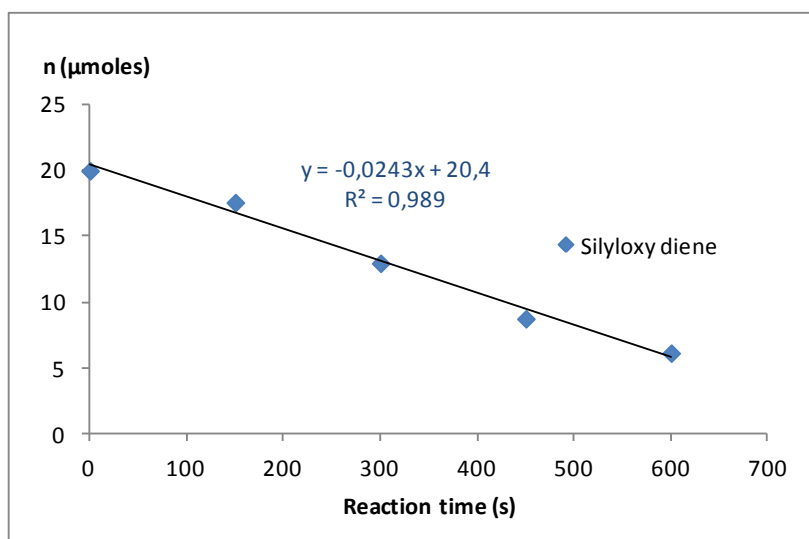


Figure 41 : Quantity of starting material **21a** versus time between 0 s and 600 s.

The derivative of the linear regression of Figure 41 is used to calculate the rate of substrate conversion. Its value is then $2.43 \cdot 10^{-8} \text{ mol}\cdot\text{s}^{-1}$.

Then the absorbed photon flux has to be calculated. Note that in the case of NMR experiments with an optical fiber, the path length of irradiated solution is very small (0.06 cm) and the fraction (f) of light absorbed by this solution has to be first calculated using the equation below, where A is the measured absorbance at 445 nm.

$$f = 1 - 10^{-A}$$

with $A = \epsilon_{445\text{nm}} \cdot l \cdot [\text{Rh B}]$

The molar absorptivities $\epsilon_{445\text{nm}}$ of Rhodamine B in MeCN was measured to be $1886 \text{ M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ thanks to the absorbance spectra of a solution of Rhodamine B in MeCN at a known concentration (see Figure 42).

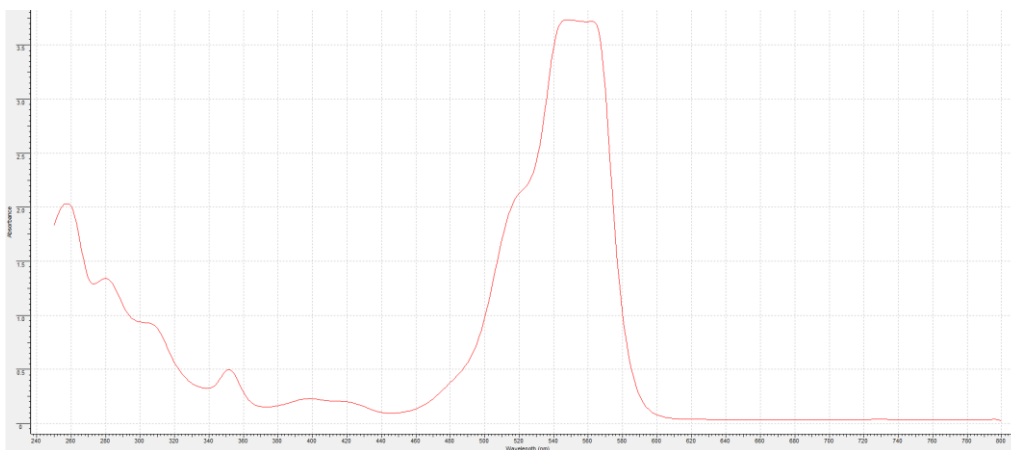


Figure 42: Absorbance of a solution of Rhodamine B in MeCN (5.10^{-5} M)

With this value of $\epsilon_{445\text{nm}}$, and the value of the concentration of Rhodamine B for the irradiated sample (2.10^{-3} M), the fraction f of light absorbed was calculated:

$$\mathbf{f = 0.41}$$

Then, the absorbed photon flux in MeCN = photon flux \cdot $f = \mathbf{1.38.10^{-8} \text{ mol.s}^{-1}}$

Finally, the quantum yield of the reaction can be calculated. The initial value is

$$\mathbf{\Phi = 1.76}$$

VI. G. Synthesis of γ -sulfuration reactions

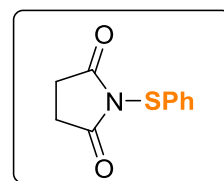
VI. G. 1. γ -Thiomethylated products

General procedure for the synthesis of *N*-thiophenylsuccinimide 60 and *N*-thiophenylphthalimide 61:

These substrates were synthesized following a procedure described in a literature.¹⁶⁸ To a solution of thiophenol (1 equiv.) and Et₃N (0.1 equiv.) in dry CH₂Cl₂ (1 M) is added SO₂Cl₂ (1.05 equiv.) dropwise at 0 °C under argon. The resulting mixture is stirred at 0 °C for 15 min, then for 1 h at room temperature. The orange solution is then transferred *via* canula to a round bottom flask containing a mixture of succinimide or phthalimide (1 equiv.) and Et₃N (1.3 equiv.) in dry CH₂Cl₂ (1 M) at 0 °C under argon. The resulting mixture is warmed to room temperature and stirred for 1 h. After completion of the reaction, the solution is diluted with water and extracted with CH₂Cl₂ (3x). The combined organic phases are dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude products are purified by silica gel column chromatography or recrystallization.

N-thiophenylsuccinimide 60

Synthesized according to the general procedure, and purified by silica gel column chromatography using a mixture of petroleum ether/EtOAc 7/3 as eluent. m = 1.92 g, 93 % yield.

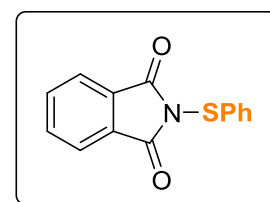


¹H NMR (200 MHz, DMSO) δ (ppm): 7.68 – 7.56 (m, 2H), 7.39 – 7.28 (m, 3H), 2.82 (s, 4H).

Spectroscopic data are in accordance with the literature.¹⁶⁹

N-thiophenylphthalimide 61

Synthesized according to the general procedure, and purified by recrystallization in EtOH. m = 72 mg, 6 % yield.



¹⁶⁸ H. Gillis, L. Greene, A. Thompson, *Synlett* **2008**, 112–116.

¹⁶⁹ T. Hostier, V. Ferey, G. Ricci, D. G. Pardo, J. Cossy, *Chem. Commun.* **2015**, 51, 13898–13901.

^1H NMR (200 MHz, DMSO) δ (ppm): 8.00 – 7.86 (m, 2H), 7.85 – 7.71 (m, 2H), 7.67 – 7.53 (m, 2H), 7.40 – 7.28 (m, 2H).

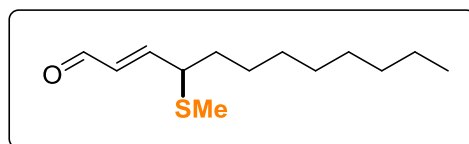
Spectroscopic data are in accordance with the literature.¹⁶⁸

General procedure for the preparation of γ -thiomethylated enals GP14:

To a solution of enal (0.23 mmol, 1.5 equiv) and triethylamine (30 mg, 0.30 mmol, 2 equiv) in CH_2Cl_2 (1 mL) is added TIPSOTf (83 mg, 0.27 mmol, 1.8 equiv). The solution is stirred at r.t. for two hours, and the solution is transferred into a mixture of dimethyl(methylthio)sulfonium tetrafluoroborate (29 mg, 0.15 mmol, 1 equiv) and K_2HPO_4 (52 mg, 0.3 mmol, 2 equiv) in MeCN (1 mL). The resulting mixture is then stirred at r.t. for 10 minutes, and after completion of the reaction, the reaction is quenched with a saturated solution of NH_4Cl (10 mL). The aqueous phase is extracted with CH_2Cl_2 (3x10 mL) and the combined organic layers are dried over MgSO_4 , and the solvent is evaporated *in vacuo*. The crude product is purified on silica preparative plates.

(E)-4-(methylthio)dodec-2-enal 49a

Synthesized according to the general procedure GP14. m = 28 mg, 82 % isolated yield, light yellow oil.



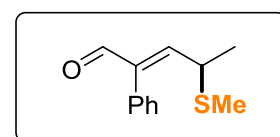
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.57 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.55 (dd, J = 15.5, 9.5 Hz, 1H), 5.98 (dd, J = 15.5, 7.8 Hz, 1H), 3.31 – 3.18 (m, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.77 – 1.54 (m, 2H), 1.50 – 1.18 (m, 12H), 0.86 (t, J = 6.6 Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 193.7, 156.5, 131.6, 48.6, 33.2, 31.9, 29.5, 29.4, 29.3, 27.4, 22.8, 14.2, 14.0.

HRMS (ASAP-TOF) $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: requires 229.1626; found 229.1625.

(E)-4-(methylthio)-2-phenylpent-2-enal 49b

Synthesized according to the general procedure GP14. m = 24 mg, 69 % isolated yield (with 11 % of TIPSOH), light yellow oil.



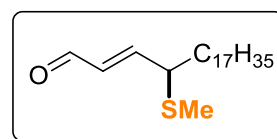
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.68 (s, 1H), 7.48 – 7.31 (m, 3H), 7.20 – 7.08 (m, 2H), 6.49 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 3.69 (dq, *J* = 10.9, 6.9 Hz, 1H), 1.87 (s, 3H), 1.43 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 193.5, 155.5, 142.6, 132.1, 129.6 (2C), 128.6 (2C), 128.4, 39.5, 19.7, 14.4.

HRMS (ASAP-TOF) C₁₂H₁₅OS [M+H]⁺: requires 207.0844; found 207.0845.

(E)-4-(methylthio)henicos-2-enal 49c

Synthesized according to the general procedure GP14. *m* = 17 mg, 43 % isolated yield, colorless oil.



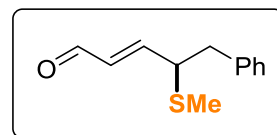
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.57 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.55 (dd, *J* = 15.5, 9.5 Hz, 1H), 5.99 (dd, *J* = 15.5, 7.8 Hz, 1H), 3.30 – 3.17 (m, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.74 – 1.57 (m, 2H), 1.51 – 1.20 (m, 30H), 0.87 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 193.7, 156.5, 131.6, 48.6, 33.2, 32.1, 29.8 (6C), 29.8, 29.8, 29.7, 29.5, 29.5, 29.4, 27.4, 22.8, 14.3, 14.0.

HRMS (ASAP-TOF) C₂₂H₄₃OS [M+H]⁺: requires 355.3035; found 355.3038.

(E)-4-(methylthio)-5-phenylpent-2-enal 49d

Synthesized according to the general procedure GP14. *m* = 14 mg, 45 % isolated yield, light yellow oil.



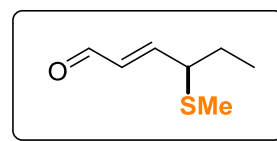
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.53 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.35 – 7.22 (m, 3H), 7.21 – 7.13 (m, 2H), 6.59 (dd, *J* = 15.5, 9.5 Hz, 1H), 5.92 (dd, *J* = 15.5, 7.8 Hz, 1H), 3.59 – 3.47 (m, 1H), 3.10 – 2.89 (m, 2H), 1.99 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 193.5, 155.3, 137.6, 132.1, 129.2 (2C), 128.7 (2C), 127.1, 50.0, 39.9, 14.4.

HRMS (ASAP-TOF) C₁₂H₁₅OS [M+H]⁺: requires 207.0844; found 207.0836.

(E)-4-(methylthio)hex-2-enal 49e

Synthesized according to the general procedure GP14. m = 7 mg, 32 % isolated yield (with 13 % of TIPSOH), light yellow oil.



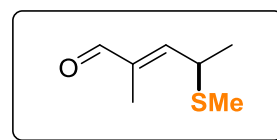
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.58 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.57 (dd, *J* = 15.5, 9.4 Hz, 1H), 6.01 (dd, *J* = 15.5, 7.8 Hz, 1H), 3.18 (dt, *J* = 9.4, 7.2 Hz, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.83 – 1.62 (m, 2H), 1.01 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 193.7, 156.2, 131.8, 50.2, 26.4, 13.9, 12.0.

HRMS (ASAP-TOF) C₇H₁₃OS [M+H]⁺: requires 145.0687; found 145.0683.

(E)-2-methyl-4-(methylthio)pent-2-enal 49f

Synthesized according to the general procedure GP14. m = 12 mg, 56 % isolated yield (with 7 % of TIPSOH), light yellow oil.

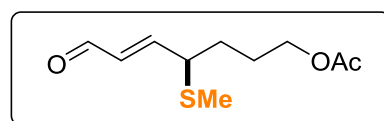


¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.46 (s, 1H), 6.25 (dd, *J* = 10.5, 1.3 Hz, 1H), 3.81 (dq, *J* = 10.5, 6.8 Hz, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.76 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H), 1.38 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 195.3, 154.5, 137.9, 38.8, 19.6, 14.3, 9.7.

(E)-4-(methylthio)-7-oxohept-5-en-1-yl acetate 49g

Synthesized according to the general procedure GP14. m = 16 mg, 50 % isolated yield, light yellow oil.



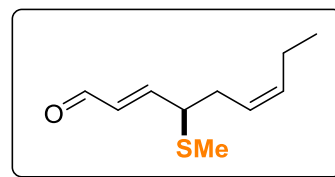
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.57 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.56 (dd, *J* = 15.5, 9.3 Hz, 1H), 6.00 (dd, *J* = 15.5, 7.8 Hz, 1H), 4.07 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.32 – 3.21 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.80 – 1.69 (m, 4H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 193.5, 171.2, 155.5, 131.8, 63.7, 48.0, 29.6, 26.5, 21.0, 13.8.

HRMS (ASAP-TOF) C₁₀H₁₇O₃S [M+H]⁺: requires 217.0898; found 217.0900.

(2E,6Z)-4-(methylthio)nona-2,6-dienal 49h

Synthesized according to the general procedure GP14. *m* = 12 mg, 43 % isolated yield, light yellow oil.



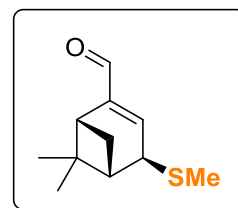
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.56 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.57 (dd, *J* = 15.5, 9.4 Hz, 1H), 6.01 (dd, *J* = 15.5, 7.8 Hz, 1H), 5.58 – 5.46 (m, 1H), 5.37 – 5.25 (m, 1H), 3.29 (dt, *J* = 9.4, 7.2 Hz, 1H), 2.55 – 2.32 (m, 2H), 2.11 – 2.01 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 0.97 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 193.6, 155.8, 134.9, 131.9, 123.9, 48.7, 31.0, 20.9, 14.2, 14.2.

HRMS (ASAP-TOF) C₁₀H₁₇OS [M+H]⁺: requires 185.1000; found 185.0992.

6,6-dimethyl-4-(methylthio)bicyclo[3.1.1]hept-2-ene-2-carbaldehyde 49i

Synthesized according to the general procedure GP14. *m* = 12 mg, 41 % isolated yield (with 4 % of TIPSOH), *dr* > 95:5, light yellow oil.



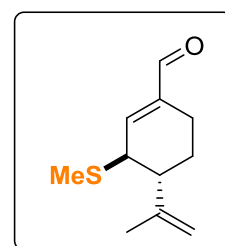
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.48 (s, 1H), 6.66 – 6.61 (m, 1H), 3.63 (t, *J* = 2.9 Hz, 1H), 2.89 (td, *J* = 5.7, 1.1 Hz, 1H), 2.43 (dt, *J* = 9.6, 5.7 Hz, 1H), 2.36 – 2.29 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.24 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 0.78 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 191.4, 150.5, 145.0, 49.0, 45.9, 42.1, 38.7, 28.9, 26.0, 20.8, 15.5.

HRMS (ASAP-TOF) C₂₂H₃₃O₂S₂ [2M+H]⁺: requires 393.1922; found 393.1929.

3-(methylthio)-4-(prop-1-en-2-yl)cyclohex-1-ene-1-carbaldehyde 49j

Synthesized according to the general procedure GP14. *m* = 12 mg (*m*_{major} = 9 mg + *m*_{minor} = 3 mg), *dr* = 3:1, 41 % isolated yield, light yellow oil.



Major diastereomer:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.49 (s, 1H), 6.80 – 6.74 (m,

1H), 4.92 – 4.85 (m, 1H), 4.78 (s, 1H), 3.43 (dq, $J = 8.2, 2.9$ Hz, 1H), 2.41 – 2.28 (m, 2H), 2.20 – 2.05 (m, 4H), 1.96 – 1.83 (m, 1H), 1.78 (s, 3H), 1.71 – 1.55 (m, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 193.6, 150.1, 146.3, 142.2, 112.1, 46.5, 45.5, 26.6, 20.8, 20.2, 13.2.

HRMS (ASAP-TOF) $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: requires 197.1000; found 197.0997.

Minor diastereomer:

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.51 (s, 1H), 6.90 (dd, $J = 5.3, 1.6$ Hz, 1H), 5.04 – 4.94 (m, 1H), 4.87 (s, 1H), 3.68 – 3.61 (m, 1H), 2.52 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.14 – 2.00 (m, 1H), 1.86 (s, 3H), 1.84 – 1.69 (m, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 194.0, 148.7, 145.4, 140.5, 112.2, 45.7, 44.9, 22.7, 22.2, 21.8, 16.5.

HRMS (ASAP-TOF) $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{OS}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: requires 197.1000; found 197.1007.

Large-scale experiment:

A 250 mL round-bottom flask is charged with silyl dienol ether **21a** (1.69 g, 5 mmol, 1 equiv.), dimethyl(methylthio)sulfonium tétrafluoroborate (1.47 g, 7.5 mmol, 1.5 equiv.) and K_2HPO_4 (1.74 g, 10 mmol, 2 equiv.). MeCN (50 mL) is added and the resulting mixture is stirred at room temperature for 10 min. After completion of the reaction, the reaction is quenched with a saturated solution of NH_4Cl (50 mL). The aqueous phase is extracted with CH_2Cl_2 (3x) and the combined organic layers are dried over MgSO_4 . The solvent was removed *in vacuo*, and the crude product was purified by silica gel column chromatography (pentane/EtOAc 98/2) to afford the desired pure γ -thiomethylated product **49a** (948 mg, 83 % yield).

VI. G. 2. γ -Trifluoromethylthiolated products and their precursors

General procedure for the synthesis of N-chlorosaccharine 54 and N-chloro-N-(phenylsulfonyl)benzenesulfonamide 55:

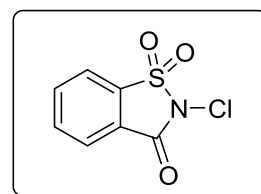
These substrates were synthesized following a procedure described in the literature.¹⁷⁰ To a mixture of saccharin or *N*-(phenylsulfonyl)benzenesulfonamide (1 equiv.) and NaHCO₃ (0.82 equiv.) in H₂O (0.2 M), is added TCICA (0.33 equiv.). The reaction mixture was stirred at room temperature for 24 h, then the solid was filtered, washed with H₂O and dried.

N-chlorosaccharine 54

Synthesized according to the general procedure. m = 7.1 g, 60 % yield, white solid.

¹H NMR (200 MHz, DMSO) δ (ppm): 7.72 – 7.50 (m, 4H_{arom})

Spectroscopic data are in accordance with the literature.¹⁷⁰

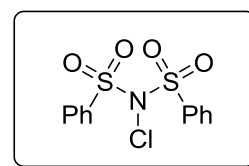


N-chloro-N-(phenylsulfonyl)benzenesulfonamide 55

Synthesized according to the general procedure. m = 180 mg, 34 % yield, white solid.

¹H NMR (200 MHz, CD₃CN) δ (ppm): 7.77 (d, *J* = 7.3 Hz, 4H), 7.50 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.38 (t, *J* = 7.4 Hz, 4H).

Spectroscopic data are in accordance with the literature.¹⁷¹



¹⁷⁰ A. Shiri, A. Khoramabadi-zad, *Synthesis* **2009**, 2797–2801.

¹⁷¹ X. Liu, R. An, X. Zhang, J. Luo, X. Zhao, *Angew Chem Int Ed* **2016**, 55, 5846–5850.

Preparation of Trifluoromethanthiol silver(I) salt:

This compound was prepared following a procedure described in the literature.¹⁷² AgF (20 g, 158 mmol, 1 equiv.) is added in an oven dried Schlenk flask equipped with a stir bar. The air in the flask is evacuated and refilled with argon three times. The flask is equipped with a reflux condenser and the air in the system is evacuated and refilled with argon three times. Dry MeCN (100 mL) and CS₂ (20 mL, 332 mmol, 2.1 equiv.) are injected into the flask, and the reaction mixture is stirred at 80 °C for 12 h. The reaction mixture is allowed to cool to room temperature, and excess CS₂ is removed by distillation. The remaining solvent is removed under reduced pressure, to afford a black residue. The residue is dissolved in EtOAc and filtered through a pad of celite. The flask is then wrapped in aluminium foil, and the solvent is removed under reduced pressure to afford a yellow solid. This solid was dissolved in a minimum amount of MeCN (10 mL), and Et₂O (200 mL) is carefully layered on top of the yellow solution. The flask is stopped and left at room temperature overnight, then placed in a freezer for 24 h to produce a white solid. The solution is filtered while cold and the white solid was collected (8.39 g, 76 % yield).



¹⁹F NMR (188 MHz, CD₃CN) δ (ppm): -20.96.

Spectroscopic data are in accordance with the literature.¹⁷²

General procedure for the synthesis of the trifluoromethylthiolating reagents GP15:

The substrates **45** to **47** were synthesized according to a procedure described in the literature.¹⁷³ *N*-chlorosuccinimide, *N*-chlorophthalimide or *N*-chlorosaccharin (1 equiv.) are introduced in a round bottom flask along with AgSCF₃ (1.2 equiv.). Dry MeCN (0.4 M) is then added, and the reaction mixture is stirred at room temperature for 3 h. The solvent is removed under reduced pressure, then CH₂Cl₂ is added and the resulting mixture is filtered through a pad of celite. The filtrate is evaporated to afford the desired product.

¹⁷² C. Xu, B. Ma, Q. Shen, *Angew Chem Int Ed* **2014**, *53*, 9316–9320.

¹⁷³ C. Xu, Q. Shen, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2046–2049.

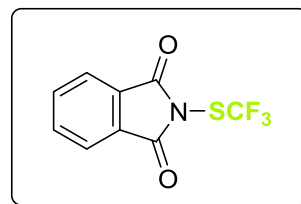
2-((trifluoromethyl)thio)isoindoline-1,3-dione 45

Synthesized according to the general procedure GP15. m = 828 mg, 62 % yield, white solid.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.01 (m, 2H), 7.94 – 7.82 (m, 2H).

¹⁹F NMR (188 MHz, CDCl₃) δ (ppm): -49.39 (s, 3F).

Spectroscopic data are in accordance with the literature.¹⁷³



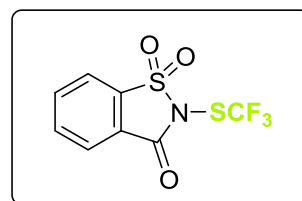
2-((trifluoromethyl)thio)benzo[d]isothiazol-3(2H)-one 1,1-dioxide 46

Synthesized according to the general procedure GP15. m = 335 mg, 59 % yield, white solid.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.20 (m, 1H), 8.07 – 7.98 (m, 2H), 7.98 – 7.87 (m, 1H).

¹⁹F NMR (188 MHz, CDCl₃) δ (ppm): -47.56 (s, 3F).

Spectroscopic data are in accordance with the literature.¹⁷³



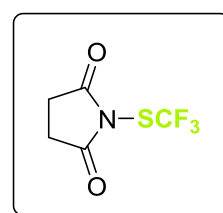
1-((trifluoromethyl)thio)pyrrolidine-2,5-dione 47

Synthesized according to the general procedure GP15. m = 259 mg, 65 % yield, white solid.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.96 (s, 2H).

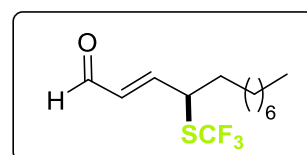
¹⁹F NMR (188 MHz, CDCl₃) δ (ppm): -48.21 (s, 3F).

Spectroscopic data are in accordance with the literature.¹⁷³



(E)-4-((trifluoromethyl)thio)dodec-2-enal 51

To a solution of *trans*-2-dodecenal (42 mg, 0.23 mmol, 1.5 equiv.) and triethylamine (30 mg, 0.30 mmol, 2 equiv.) in CH₂Cl₂ (1 mL) is added TIPSOTf (83 mg, 0.27 mmol, 1.8



equiv.). The solution is stirred at r.t. for two hours, and a solution of saccharine-*N*-SCF₃ (43 mg, 0.15 mmol, 1 equiv) and tetrahydrothiophene (13 mg, 0.15 mmol, 1 equiv) in MeCN (1 mL) is added to the reaction mixture. The resulting mixture is then stirred at r.t. for 24 hours, and quenched with a saturated solution of NH₄Cl (10 mL) after completion of the reaction. The aqueous phase is extracted with CH₂Cl₂ (3x10 mL) and the combined organic layers are dried over MgSO₄, and the solvent is evaporated *in vacuo*. The crude product is purified by flash column chromatography using a mixture of CH₂Cl₂/Petroleum ether 3:7 as eluent. The product is obtained as a light yellow oil in a 54 % isolated yield (m = 23 mg), and a 64 % NMR yield.

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ (ppm): -39.51 (s, 3F).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.59 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.71 (dd, *J* = 15.6, 9.3 Hz, 1H), 6.18 (dd, *J* = 15.6, 7.8 Hz, 1H), 3.96 (q, *J* = 9.3 Hz, 1H), 1.80 - 1.71 (m, 2H), 1.45 - 1.18 (m, 12H), 0.88 (t, *J* = 6.0 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 193.1, 154.7, 132.9, 130.2 (q, *J* = 302.7 Hz SCF₃), 46.4, 33.3, 31.9, 29.4, 29.3, 29.1, 27.0, 22.8, 14.2.

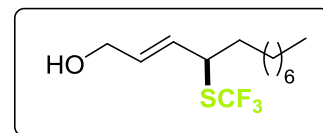
HRMS (ASAP-TOF) C₂₆H₄₃O₂F₆S₂ [2M+H]⁺: requires 565.2609; found 565.2620.

General procedure for the reaction of γ - trifluoromethylthiolation followed by reduction GP16:

To a solution of enal (0.23 mmol, 1.5 equiv.) and triethylamine (30 mg, 0.30 mmol, 2 equiv.) in CH₂Cl₂ (1 mL) is added TIPSOTf (83 mg, 0.27 mmol, 1.8 equiv.). The solution is stirred at r.t. for two hours, and a solution of saccharine-*N*-SCF₃ (43 mg, 0.15 mmol, 1 equiv.) and tetrahydrothiophene (13 mg, 0.15 mmol, 1 equiv.) in MeCN (1 mL) is added to the reaction mixture. The resulting mixture is then stirred at r.t. for 24 hours, and after completion of the reaction, NaBH₄ (23 mg, 0.60 mmol, 4 equiv.) and MeOH (1 mL) are added. The resulting mixture is stirred at r.t. for 30 min and quenched with a saturated solution of NH₄Cl (10 mL). The aqueous phase is extracted with CH₂Cl₂ (3x10 mL) and the combined organic layers are dried over MgSO₄, and the solvent is evaporated *in vacuo*. The crude product is purified on silica preparative plates.

(E)-4-((trifluoromethyl)thio)dodec-2-en-1-ol 52a

Synthesized according to the general procedure GP16 from *trans*-2-dodecenal. m = 17 mg, 40 % isolated yield, 64 % NMR yield, light yellow oil.



¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ (ppm): -39.31 (s, 3F).

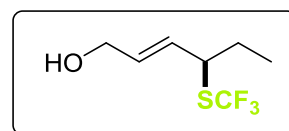
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 5.92 - 5.59 (m, 2H), 4.18 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.81 (q, *J* = 7.6 Hz, 1H), 1.77 - 1.60 (m, 2H), 1.48 - 1.17 (m, 13H), 0.89 (t, *J* = 6.2 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 131.8, 131.3, 130.7 (q, *J* = 309 Hz, SCF₃), 62.9, 47.7, 34.4, 32.0, 29.5, 29.3, 29.2, 27.0, 22.8, 14.2.

HRMS (ASAP-TOF) C₁₃H₂₂F₃S [M-H₂O+H]⁺: requires 267.1394; found 267.1398.

(E)-4-((trifluoromethyl)thio)hex-2-en-1-ol 52b

Synthesized according to the general procedure GP16 from *trans*-2-hexenal. m = 9 mg, 30 % isolated yield, 65 % NMR yield, colorless oil.



¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ (ppm): -39.34 (s, 3F).

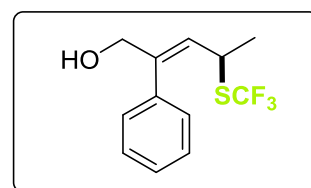
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 5.83 (dt, *J* = 15.3, 5.4 Hz, 1H), 5.68 (dd, *J* = 15.3, 8.1 Hz, 1H), 4.16 (dd, *J* = 5.4, 1.5 Hz, 2H), 3.74 (q, *J* = 8.1 Hz, 1H), 1.84 - 1.60 (m, 2H), 1.50 (s, 1H), 1.00 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 132.0, 130.9, 130.8 (*J* = 305.3 Hz, SCF₃), 62.9, 49.2, 27.8, 11.6.

HRMS (ASAP-TOF) C₇H₁₀F₃S [M-H₂O+H]⁺: requires 183.0455; found 183.0455.

(E)-2-phenyl-4-((trifluoromethyl)thio)pent-2-en-1-ol 52c

Synthesized according to the general procedure GP16 from (E)-2-phenylpent-2-enal. m = 13 mg, 33 % isolated yield, 51 % NMR yield, colorless oil.



¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ (ppm): -39.32 (s, 3F).

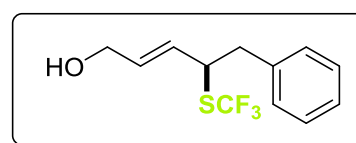
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.44 – 7.30 (m, 3H), 7.24 – 7.16 (m, 2H), 5.73 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 4.01 (dq, J = 10.7, 6.9 Hz, 1H), 1.69 (s, 1H), 1.42 (d, J = 6.9 Hz, 3H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 142.6, 137.0, 130.6 (q, J = 307.2 Hz, SCF_3), 128.7 (2C), 128.3 (2C), 128.1, 127.4, 67.1, 39.4, 22.0.

HRMS (ASAP-TOF) $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: requires 245.0612; found 245.0609.

(E)-5-phenyl-4-((trifluoromethyl)thio)pent-2-en-1-ol 52d

Synthesized according to the general procedure GP16 from (E)-5-phenylpent-2-enal. m = 11 mg, 28 % isolated yield, 56 % NMR yield, light yellow oil.



^{19}F NMR (188 MHz, CDCl_3) δ (ppm): -39.22 (s, 3F).

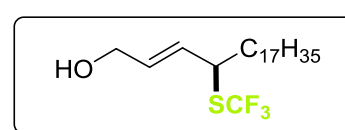
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.23 – 7.20 (m, 3H), 7.19 – 7.12 (m, 2H), 5.74 – 5.68 (m, 2H), 4.11 – 4.06 (m, 3H), 3.01 (m, 2H), 1.42 (s, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 137.1, 132.6, 130.6 (q, J = 306.1 Hz, SCF_3), 130.2, 129.5 (2C), 128.6 (2C), 127.2, 62.8, 48.7, 41.2.

HRMS (ASAP-TOF) $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{S}$ $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$: requires 245.0612; found 245.0602.

(E)-4-((trifluoromethyl)thio)henicos-2-en-1-ol 52e

Synthesized according to the general procedure GP16 from (E)-heptadec-2-enal. m = 17 mg, 27 % isolated yield, 51 % NMR yield, white solid.



^{19}F NMR (188 MHz, CDCl_3) δ (ppm): -39.30 (s, 3F).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 5.90 – 5.59 (m, 2H), 4.16 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.80 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 1.74 – 1.59 (m, 2H), 1.39 – 1.13 (m, 31H), 0.88 (t, J = 5.9 Hz, 3H).

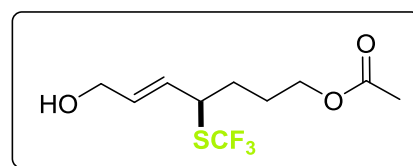
^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 131.8, 131.4, 130.8 (q, J = 306.6 Hz), 62.9, 47.7, 34.4, 32.1, 29.8 (6C), 29.8 (2C), 29.8, 29.7, 29.5, 29.2, 27.0, 22.8, 14.3.

HRMS (ASAP-TOF) $\text{C}_{22}\text{H}_{40}\text{F}_3\text{S}$ $[\text{M}-\text{H}_2\text{O}+\text{H}]^+$: requires 393.2803; found 393.2806.

Melting point: 37.5 °C – 38.4 °C.

(E)-7-hydroxy-4-((trifluoromethyl)thio)hept-5-en-1-yl acetate 52f

Synthesized according to the general procedure GP16 from (E)-7-oxohept-5-en-1-yl acetate. m = 20 mg, 50 % isolated yield, 71 % NMR yield, light yellow oil.



^{19}F NMR (188 MHz, CDCl_3) δ (ppm): -39.33 (s, 3F).

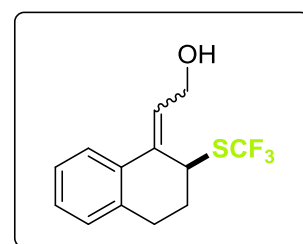
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): : 5.84 (dt, J = 15.3, 5.1 Hz, 1H), 5.73 – 5.61 (m, 1H), 4.16 (dd, J = 5.1, 1.2 Hz, 2H), 4.10 - 4.03 (m, 2H), 3.86 – 3.78 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.83 – 1.68 (m, 5H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 171.3, 132.5, 130.6 (q, J = 306.5 Hz), 130.3, 63.7, 62.7, 47.2, 31.0, 26.2, 21.0.

HRMS (ASAP-TOF) $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{F}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: requires 273.0772; found 273.0776.

2-(2-((trifluoromethyl)thio)-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-ylidene)ethan-1-ol 52g

Synthesized according to the general procedure GP16 from 2-(3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-ylidene)acetaldehyde. m = 10 mg, 25 % isolated yield, 34 % NMR yield, light yellow oil. *Z/E* ratio 1.33:1.



^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ (ppm): -39.90 (s, 3F) & 39.94 (s, 3F).

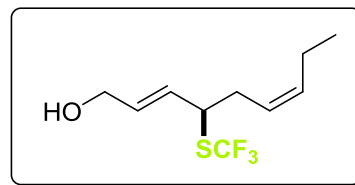
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): : 7.62 – 7.65 (m) & 7.31 – 7.08 (m, 4H), 6.32 (t, J = 6.9 Hz, 1H_{maj}) & 5.92 (t, J = 6.3 Hz, 1H_{min}), 4.82 (t, J = 3.3 Hz, 1H_{maj}), 4.52 (d, J = 6.9 Hz, 2H_{maj}), 4.48 (d, J = 6.3 Hz, 2H_{min}), 4.41 (t, J = 4.5 Hz, 1H_{min}), 3.28 – 3.14 (m, 1H_{maj}) & 3.11 – 2.96 (m, 1H_{min}), 2.95 – 2.77 (m, 1H), 2.50 – 2.12 (m, 2H), 1.60 (s, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 136.8, 136.7, 135.7, 134.4, 132.3, 131.7, 131.1 (q, J = 306.5 Hz, SCF_3), 131.0 (q, J = 306.5 Hz, SCF_3), 129.6, 129.3, 128.8, 128.7, 128.4 (2C), 126.7, 126.5, 126.0, 124.8, 60.4, 59.3, 48.9, 41.5, 29.8, 28.7, 26.0, 25.1.

HRMS (ASAP-TOF) C₁₃H₁₂F₃S [M-H₂O+H]⁺: requires 257.0612; found 257.0602.

(2E,6Z)-4-((trifluoromethyl)thio)nona-2,6-dien-1-ol 52h

Synthesized according to the general procedure GP16 from (2E,6Z)-nona-2,6-dienal. m = 7 mg, 20 % isolated yield, 50 % NMR yield, light yellow oil.



¹⁹F NMR (188 MHz, CDCl₃) δ (ppm): -39.38 (s, 3F).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 5.84 (dt, *J* = 15.6, 5.1 Hz, 1H), 5.72 (dd, *J* = 15.6, 8.4 Hz, 1H), 5.59 – 5.49 (m, 1H), 5.36 – 5.25 (m, 1H), 4.17 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.86 (q, *J* = 8.4 Hz, 1H), 2.55 – 2.36 (m, 2H), 2.04 (quint, *J* = 8.0 Hz, 2H), 1.47 (s, 1H), 0.97 (t, *J* = 8.0 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 135.4, 132.1, 130.8 (q, *J* = 304.0 Hz, SCF₃), 130.7, 123.4, 62.9, 47.5, 32.3, 21.0, 14.1.

HRMS (ASAP-TOF) C₁₀H₁₆OF₃S [M+H]⁺: requires 241.0874; found 241.0881.