



**HAL**  
open science

# Génération d'organocatalyseurs radicalaires par voie photorédox : application à la fonctionnalisation C-H par abstraction d'atome d'hydrogène et à la catalyse radicalaire covalente

Gaétan Archer

► **To cite this version:**

Gaétan Archer. Génération d'organocatalyseurs radicalaires par voie photorédox : application à la fonctionnalisation C-H par abstraction d'atome d'hydrogène et à la catalyse radicalaire covalente. Chimie organique. Université Claude Bernard - Lyon I, 2023. Français. NNT : 2023LYO10288 . tel-04761377

**HAL Id: tel-04761377**

**<https://theses.hal.science/tel-04761377v1>**

Submitted on 31 Oct 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.

**THESE de DOCTORAT DE  
L'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1**

**Ecole Doctorale N° 206  
Ecole Doctorale de Chimie de Lyon**

**Discipline** : Chimie organique

Soutenue publiquement le 11/12/2023, par :  
**Gaétan ARCHER**

---

**Génération d'organocatalyseurs  
radicalaires par voie photorédox :  
application à la fonctionnalisation C-H  
par abstraction d'atome d'hydrogène et  
à la catalyse radicalaire covalente**

---

Devant le jury composé de :

Feray, Laurence	Professeure des Universités, AMU	Rapporteur
Lakhdar, Sami	Directeur de Recherche CNRS, Univ Toulouse 3	Rapporteur
Gueyraud, David	Professeur des Universités, Univ Lyon 1	Président
Masson, Géraldine	Directrice de Recherche CNRS, Univ Paris-Saclay	Examinatrice
Médebielle, Maurice	Directeur de Recherche CNRS, Univ Lyon 1	Directeur de thèse
Merad, Jérémy	Maître de Conférences, Univ Lyon 1	Co-encadrant



**Résumé :** La génération de catalyseurs radicalaires est un défi important de la synthèse organique moderne. En effet, ce type de catalyseurs bénéficie de la réactivité unique des espèces radicalaires (substitutions homolytiques, additions radicalaires, transferts mono-électroniques) et est ainsi capable d'effectuer des transformations catalytiques inenvisageables en chimie classique à deux électrons (catalyse de transfert d'atomes, catalyse radicalaire covalente). Dans le même temps, le formidable développement de la catalyse photorédox permet, aujourd'hui, la génération de radicaux libres de manière catalytique et en conditions douces par le biais de transferts mono-électroniques (SET) initiés sans autre source d'énergie que la lumière visible. Ce manuscrit présente des approches photorédox pour la génération d'organocatalyseurs radicalaires cationiques et leur utilisation en synthèse. Dans le cadre de ces travaux, deux domaines de la catalyse radicalaire ont été étudiés : a) les transferts d'atomes d'hydrogène (HAT) catalytiques appliqués à la fonctionnalisation C-H des polyols. Cette étude s'est appuyée sur la génération catalytique d'anions carbonates et borinates pour activer les liaisons C-H ciblées vis-à-vis de promoteurs de HAT cationiques ; b) la catalyse radicalaire covalente (CoRC) orchestrée par une toute nouvelle classe de radicaux thiyles générés par catalyse photorédox: les radicaux isothiouronyles. L'ensemble de ces travaux a permis le développement de nouvelles stratégies de modulation de la réactivité des organocatalyseurs radicalaires tout en étendant leur champ d'applications en synthèse.

**Mots-clés :** *catalyse photorédox ; organocatalyse radicalaire ; transfert d'atome d'hydrogène ; catalyse radicalaire covalente*

## **Photoredox generation of radical organocatalysts: Application to C-H functionalization by hydrogen atom abstraction and radical covalent catalysis**

**Abstract:** The generation of radical catalysts is an important challenge in modern organic synthesis. Indeed, this type of catalysts benefits from the unique reactivity of radical species (homolytic substitutions, radical additions, single-electron transfers) and is capable to perform catalytic transformations that remain unfeasible in classical two-electron chemistry (atom transfer catalysis, covalent radical catalysis). Nowadays, the tremendous development of photoredox catalysis makes the catalytic generation of free radicals under soft conditions possible since single electron transfers (SET) are simply initiated under visible light irradiation. This manuscript presents photoredox approaches for the generation of cationic radical catalysts and their use in synthesis. In this work, two aspects of radical catalysis have been explored: a) hydrogen atom transfers (HAT) applied to the C-H functionalization of polyols. This study relied on the catalytic generation of carbonate and borinate anions to activate the targeted C-H bonds to cationic HAT promoters; b) covalent radical catalysis orchestrated by a new class of sulfur-centered radicals: the isothiouronyl radicals. All these studies have allowed the setting of new strategies to modulate the reactivity of radical organocatalysts while extending their application scope in synthesis.

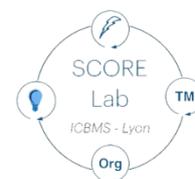
**Keywords:** *photoredox catalysis; radical organocatalysis; hydrogen atom transfer; covalent radical catalysis*

*Thèse réalisée au sein de :*

Equipe Synthèse et Catalyses Organique, Organométallique et Redox

Institut de Chimie et Biochimie Moléculaires et Supramoléculaires (UMR 5246)

Bâtiment Edgar Lederer, 1 rue Victor Grignard 69100 Villeurbanne





## Avant-propos

---

*« Comment l'indomptable recherche scientifique va-t-elle rester au service du mieux-être physique et mental de tous ? Deux maîtres mots : éducation et éthique, qu'il faut traduire en pratique. »*

*Etienne-Emile Beaulieu (1926-) – Biologiste et Médecin français, inventeur de l'anti-progestérone RU 486 (première pilule abortive)*

---

Ce manuscrit est le témoin de ma construction en tant que scientifique pendant trois années de doctorat. Il détaille les réussites, mais aussi quelques échecs, de mes travaux de chimiste en catalyse pour la synthèse organique. Il n'est question, dans la suite, que de science. Ce que ce manuscrit ne montre pas, en revanche, c'est que trois années de recherches au laboratoire se font en parallèle de trois années d'évolution en tant qu'être humain dans le monde.

Il ne montre pas l'enrichissement que m'ont apporté les individus autour de moi dans le groupe : chercheurs, post-doctorant·e·s, doctorant·e·s, stagiaires et doctorantes en visite au horizons, *backgrounds* et nationalités diverses. Je tiens aussi à insister sur la collaboration internationale avec le groupe de Boris Maryasin (Université de Vienne, Autriche) que nous avons mise en œuvre pendant ma thèse qui est, selon moi, représentative de ce qu'est (ou de ce que devrait être) la recherche scientifique : un monde de partage de connaissance et d'entre-aide entre chercheurs.

Il ne montre pas les ami·e·s que j'ai rencontré ici, à l'institut, et le soutien entre étudiant·e·s qui traversent parfois des périodes délicates au long de leurs années d'études.

Il ne montre pas ma progression en tant qu'individu essayant de concilier son éthique et son bien-être dans un monde au bord de la rupture sociale, écologique et économique.

Enfin, il ne montre pas les difficultés personnelles, psychologiques et familiales que j'ai traversées, et surmontées grâce à mon entourage.



## Liste des abréviations :

### #

4-CzIPN 1,2,3,5-tetrakis(carbazole-9-yl)-4,6-dicyanobenzène

### A

Ac Atétyle

ACN Acétonitrile

AcrMes<sup>+</sup> 9-Mésityl-10-méthylacridinium

Ad Adamantyle

AIBN Azobisisobutyronitrile

Ar Aryle

### B

BDE Energie de Dissociation de Liaison

BDFE Energie Libre de Dissociation de Liaison

BINOL 1,1'-Bi-2-naphtol

Bn Benzyle

Boc *tert*-Butoxycarbonyle

Bu Butyle

Bz Benzoyle

### C

CCM Chromatographie sur Couche Mince

CoRC Catalyse Radicalaire Covalente

COSY Spectroscopie de corrélation homonucléaire

Cum Cumyle

Cy Cyclohexyle

### D

dan Naphtalène-1,8-diaminato

DBN 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-ène

DBU 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène

DCE 1,2-Dichloroéthane

DCM Dichlorométhane

d.e. Excès diastéréomérique

DFT Théorie de la Fonctionnelle de la Dérivée

DIAD Azodicarboxylate de diisopropyle

DIPEA Diisopropyléthylamine

DME 1,2-Diméthoxyéthane

DMF *N,N*-Diméthylformamide

DMSO Diméthylsulfoxyde

dppf 1,1'-Bis(diphénylphosphino)ferrocène

d.r. Rapport Diastéréomérique

DT Décatungstate

### E

E<sub>ox</sub> Potentiel d'oxydation

E<sub>red</sub> Potentiel de réduction

ECS Electrode au Calomel Saturé

EDA Donneur-Accepteur d'Electrons

EDG Groupement Donneur d'Electrons

Et Ethyle

## Liste des abréviations

e.r.	Rapport énantiomérique
EWG	Groupement Attracteur d'Electrons
<b>F</b>	
<i>fac</i> -Ir(ppy) <sub>3</sub>	Tris(2-phénylpyridine)iridium(III)
<b>G</b>	
GCMS	Chromatographie en phase Gazeuse - Spectrométrie de Masse
<b>H</b>	
HAT	Transfert d'Atome d'Hydrogène
HBA	Accepteur de Liaison Hydrogène
Hex	Hexyle
HFIP	Hexafluoro <i>isopropanol</i>
HOMO	Orbitale Moléculaire la plus Haute Occupée
HPLC	Chromatographie Liquide à Haute Performance
HRMS	Spectroscopie de Masse à Haute Résolution
<b>I</b>	
<sup>i</sup> Pr	Isopropyle
Ir[(dF-CF <sub>3</sub> -ppy) <sub>2</sub> dtbpy]PF <sub>6</sub>	hexafluorophosphate de [4,4'- <i>Bis</i> (1,1-diméthyléthyl)-2,2'-bipyridine- <i>N1,N1'</i> ]bis[3,5-difluoro-2-[5-(trifluorométhyl)-2-pyridinyl- <i>N</i> ]phényl- <i>C</i> ]iridium(III)
Ir(ppy) <sub>2</sub> bpyPF <sub>6</sub>	hexafluorophosphate de [bipyridine- <i>N1,N1'</i> ]bis[2-pyridinyl- <i>N</i> ]phényl- <i>C</i> ]iridium(III)
IUPAC	Union Internationale de la Chimie Pure et Appliqué
<b>K</b>	
K <sub>add</sub>	Constante d'addition
K <sub>frag</sub>	Constante de fragmentation
<b>L</b>	
LA	Acide de Lewis
LED	Diode Electro-Luminescente
LUMO	Orbitale Moléculaire la plus Basse Vacante
<b>M</b>	
MBH	Réaction de Morita-Baylis-Hillman
Me	Méthyle
Mes	Mésityle
MOM	Méthoxyméthyle
MS	Spectroscopie de Masse
MTBD	7-Méthyl-1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]déc-ène
<b>N</b>	
NHC	Carbène <i>N</i> -hétérocyclique
NMI	<i>N</i> -Méthylimidazole
NOESY	Spectroscopie de l'effet Overhauser nucléaire
<b>O</b>	
OC	Organocatalyseur
<b>P</b>	
PC	PhotoCatalyseur
PCET	Transfert Couplé d'Electron et de Proton
PEP	<i>para</i> -Ethoxyphényle
PEt	Ether de pétrole
Ph	Phényle

## Liste des abréviations

PIDA	Diacétate de phényliode
pin	Pinacolato
Piv	Pivaloyle
ppm	Partie par million
PTFE	Polytétrafluoroéthylène
<b>Q</b>	
Q	Quinuclidine
<b>R</b>	
RMN	Résonnance Magnétique Nucléaire
ROS	Espèces Réactives de l'Oxygène
r.r.	Rapport Régiomérique
Ru(bpy) <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub>	Dichlorure de tris(bipyridine)ruthénium(II)
<b>S</b>	
SCS	Migration du Centre de Spin
SET	Transfert Mono-Electronique
S <sub>H</sub>	Substitution Homolytique
SOMO	Orbitale Moléculaire Individuellement Occupée
<b>T</b>	
T.A.	Température Ambiante
TBA	Tétrabutylammonium
TBD	1,5,7-Triazabicyclo[4.4.0]déc-ène
TBS	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
<sup>t</sup> Bu	<i>Tert</i> -butyle
TEMPO	Radical (2,2,6,6-tétraméthylpipéridin-1-yl)oxyle
Tf	Triflyle
THF	Tétrahydrofurane
TMG	Tétraméthylguanidine
TMS	Triméthylsilyle
Trp	Thryptophane
TS	Etat de Transition
Ts	Tosyle
<b>U</b>	
UV	Ultra-Violet
<b>V</b>	
V <sub>ECS</sub>	Volt par rapport à l'électrode au calomel saturé



## Table des matières

Avant-propos.....	5
Liste des abréviations :.....	7
Introduction générale.....	15
RÉFÉRENCES : .....	21
<b>Chapitre 1 : Stratégies d'activation des alcools et des polyols pour la modification C-H par HAT ...</b>	<b>25</b>
1.1. Introduction.....	25
1.2. Activation par liaison hydrogène.....	29
1.2.1. Activation par les phosphates .....	29
1.2.2. Activation par les carboxylates.....	33
1.2.3. Autres modes d'activation non-covalente .....	35
1.3. Activation par les acides de Lewis.....	35
1.3.1. Activation par les acides de bore .....	35
1.3.2. Activation par les silicates .....	39
1.3.3. Activation par les organostannanes .....	39
1.3.4. Activation par les complexes de zinc.....	40
1.4. Conclusion .....	41
RÉFÉRENCES.....	42
<b>Chapitre 2 : Association de la catalyse photorédox et de la catalyse radicalaire covalente .....</b>	<b>49</b>
2.1. Introduction.....	49
2.2. Génération photorédox de radicaux aminyles en CoRC .....	51
2.3. Génération photorédox de radicaux ammoniumyles en CoRC.....	53
2.4. Génération photorédox de radicaux silyles en CoRC .....	55
2.5. Conclusion .....	56
RÉFÉRENCES.....	58
<b>Chapitre 3 : Monoalkylation C-H de polyols acycliques en catalyse photorédox sous atmosphère de CO<sub>2</sub> .....</b>	<b>63</b>
3.1. Introduction.....	63
3.2. Formation de borinates cycliques à 6 chaînons .....	64
3.2.1. Criblage des catalyseurs acides de bore.....	64
3.2.2. Etudes stœchiométriques avec les complexes borinates .....	66
3.3. Formation d'un carbonate de diol.....	68
3.2.1. Criblages des amines .....	68
3.2.2. Contrôle de l'atmosphère .....	69
3.2.3. Solvant et temps de réaction .....	70
3.2.4. Expériences contrôles .....	71

3.2.5. Comparaison avec les conditions déjà reportées.....	71
3.4. Champ d'application.....	72
3.4.1. Test de robustesse.....	72
3.4.2. Criblage des polyols.....	73
3.4.3. Criblage des accepteurs.....	74
3.5. Etudes mécanistiques.....	75
3.5.1. Expériences mécanistiques .....	75
3.5.2. Calculs théoriques .....	78
3.5.3. Mécanisme proposé .....	80
3.6. Perspectives.....	81
3.7. Conclusion .....	82
3.8. Partie expérimentale.....	83
3.8.1. Informations générales .....	83
3.8.2. Synthèse du photocatalyseur Ir[(dF-CF <sub>3</sub> -ppy) <sub>2</sub> dtbpy]PF <sub>6</sub> .....	83
3.8.3. Expériences préliminaires .....	84
3.8.4. Expériences mécanistiques .....	86
3.8.5. Synthèse et caractérisation des produits .....	94
REFERENCES.....	103
<b>Chapitre 4 : Vers la désymétrisation énantiosélective de diols <i>méso</i> cycliques par alkylation C-H en catalyse photorédox.....</b>	<b>109</b>
4.1. Introduction.....	109
4.2. Etudes préliminaires.....	111
4.3 Criblage des acides de bore chiraux.....	113
4.3.1. Première génération : les benzazaboroles chiraux .....	113
4.3.2. Deuxième génération : les hémiesters boroniques .....	115
4.3.3. Troisième génération : Les acides boroniques C <sub>2</sub> symétriques .....	117
4.4. Conclusion .....	117
4.5. Partie expérimentale.....	119
4.5.1. Informations générales .....	119
4.5.2. Expériences préliminaires .....	119
4.5.3. Synthèses des acides de bore.....	120
4.5.4. Synthèse du complexe « <i>ate</i> » issu du benzazaborole.....	126
4.5.5. Criblage des acides de bore chiraux.....	127
REFERENCES :	132

<b>Chapitre 5 : Génération photorédox de radicaux cations isothiouronyles : Une nouvelle plateforme en catalyse radicalaire covalente .....</b>	<b>137</b>
5.1. Introduction.....	137
5.2. Preuve de concept et optimisation de la réaction .....	139
5.2.1. Criblage des précatalyseurs thiourées .....	139
5.2.2. Criblage des solvants .....	141
5.2.3. Criblage d'autres paramètres .....	142
5.3. Champ d'application.....	143
5.4. Etudes mécanistiques.....	147
5.5. Conclusion .....	149
5.6. Partie expérimentale .....	151
5.6.1. Informations générales .....	151
5.6.2. Synthèse et caractérisation des thiourées .....	151
5.6.3. Synthèse et caractérisation des substrats.....	152
5.6.4. Expériences mécanistiques .....	155
5.6.5. Synthèse et caractérisation des produits .....	162
REFERENCES.....	173
Conclusion générale .....	177



## Introduction générale

Les radicaux libres sont des espèces moléculaires dont la réactivité présente généralement une complémentarité avec celle des espèces dites à couche électronique fermée.<sup>1</sup> Cette réactivité particulière est ainsi largement exploitée pour concevoir de nouvelles voies de synthèse vers des molécules d'intérêts tels que les produits naturels ou les polymères. Toutefois, la grande instabilité des radicaux rend parfois les réactions qui les impliquent difficiles à initier et contrôler. Au cours de mes trois années de doctorat, je me suis intéressé à la génération de radicaux libres par catalyse photorédox et leur utilisation en tant qu'organocatalyseurs radicalaires. Avant d'entamer la description détaillée de ces travaux, et afin de faciliter la compréhension de ce manuscrit, il convient de rappeler quelques généralités fondamentales sur les propriétés et la réactivité des radicaux libres et de présenter brièvement le principe de la catalyse photorédox.

### Propriété des radicaux libres

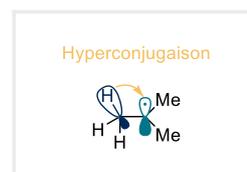
Un radical libre est, selon la définition de l'IUPAC, « une entité moléculaire telle que  $\text{H}_3\text{C}^\bullet$ ,  $\text{H}_3\text{Sn}^\bullet$  ou  $\text{Cl}^\bullet$  possédant un électron non apparié ». Ces espèces, dites à couche électronique ouverte, peuvent être électriquement neutres (ne possédant pas de charge électrique) ou porter une charge. On parlera alors de radicaux cations (charge positive) ou de radicaux anions (charge négative) (Figure 1). Il est à noter que certaines espèces possèdent deux électrons non appariés, on parle alors de diradicaux.



Figure 1 Types de radicaux libres

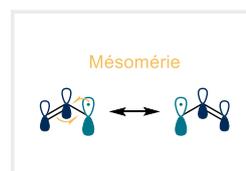
A l'image des carbocations, les radicaux ne respectent pas la règle de l'octet ou du duet et sont donc intrinsèquement instables, hauts en énergie et généralement très réactifs. Toutefois, cette vision simplifiée ne rend pas compte de la diversité réactionnelle des radicaux libres qui peuvent être notamment stabilisés par différents paramètres stéréoélectroniques. Le paramètre utilisé pour comparer la stabilité des radicaux ( $\text{R}^\bullet$ ) est l'énergie de dissociation de liaison (BDE) de l'espèce R-H. Ce paramètre thermodynamique correspond à l'énergie nécessaire pour effectuer la rupture homolytique de la liaison R-H (en kcal/mol). Ainsi, plus la BDE est élevée, moins le radical résultant est stable. Il est à noter que l'énergie libre de dissociation de liaison (BDFE) est de plus en plus utilisée à la place de la BDE pour caractériser la stabilité des radicaux, puisque plus appropriée pour décrire la rupture homolytique des liaisons en solution. Toutefois les valeurs obtenues sont souvent proches et donnent dans les deux cas une bonne indication de la stabilité des radicaux. D'un point de vue sémantique, on parlera de radical stabilisé si la BDE est inférieure à celle du radical méthyle ( $\text{BDE}(\text{H}_3\text{C}^\bullet) = 104 \text{ kcal/mol}$ ) et de radical déstabilisé si la BDE est supérieure à celle du radical méthyle. Comme mentionné plus haut, plusieurs facteurs peuvent stabiliser thermodynamiquement les radicaux :

- **Hyperconjugaison** : plus un radical est substitué (par des chaînes alkyles), plus il est stable.  
*Exemple* :  $\text{BDE}(\text{Me}_3\text{C}^\bullet) = 92 \text{ kcal/mol} < \text{BDE}(\text{Me}_2\text{HC}^\bullet) = 97 \text{ kcal/mol} < \text{BDE}(\text{H}_3\text{C}^\bullet) = 104 \text{ kcal/mol}$ .



- **Mésomérie** : La conjugaison du radical avec un système  $\pi$  (ou  $\pi^*$ ) ou un doublet non-liant est fortement stabilisante.

Exemple :  $BDE(\text{PhH}_2\text{C}^\bullet) = 89 \text{ kcal/mol} < BDE(\text{HOH}_2\text{C}^\bullet) = 95 \text{ kcal/mol} < BDE(\text{H}_3\text{C}^\bullet) = 104 \text{ kcal/mol}$ .



- **Polarisabilité** : Plus l'atome assumant l'électron célibataire est polarisable, plus le radical est stabilisé.

Exemple :  $BDE(\text{I}^\bullet) = 33 \text{ kcal/mol} < BDE(\text{HS}^\bullet) = 91 \text{ kcal/mol} < BDE(\text{H}_3\text{C}^\bullet) = 104 \text{ kcal/mol}$ .



A contrario, les radicaux libres sont déstabilisés par :

- **Les hybridations à fort caractère s** : plus le caractère s de l'orbitale dans laquelle se situe l'électron croit, plus le radical est déstabilisé.

Exemple :  $BDE(\text{H}_3\text{C}^\bullet) = 104 \text{ kcal/mol} < BDE(\text{H}_2\text{C}=\text{CH}^\bullet) = 109 \text{ kcal/mol}$ .



- **Les atomes électronégatifs** : plus l'électronégativité de l'atome qui assume l'électron célibataire est forte, plus le radical est déstabilisé.

Exemple :  $BDE(\text{H}_3\text{C}^\bullet) = 104 \text{ kcal/mol} < BDE(\text{HO}^\bullet) = 119 \text{ kcal/mol} < BDE(\text{F}^\bullet) = 138 \text{ kcal/mol}$ .

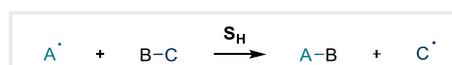


Sur le plan cinétique, les radicaux peuvent être classés en deux catégories reflétant leur durée de demi-vie en solution. En effet, les espèces à couche électronique ouverte, hautement énergétiques, subissent des phénomènes de dimérisation souvent extrêmement rapides. Un radical est qualifié de persistant si sa demi-vie est supérieure à la milliseconde en milieu désoxygéné. Dans le cas contraire, il est qualifié de transitoire. Ce sont principalement les facteurs stériques qui déterminent la persistance d'un radical. Ainsi, les radicaux fortement encombrés, dont le radical trityle  $\text{Ph}_3\text{C}^\bullet$  est un parfait exemple, sont persistants et auront la possibilité de s'accumuler dans le milieu.

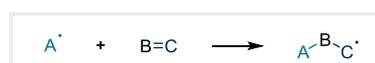
### Réactivité des radicaux libres

Les radicaux libres réagissent, au cours d'étapes de propagation (un des produits est un autre radical) ou de terminaison (les produits sont à couche électronique fermée), selon six types d'étapes élémentaires :

- **Substitutions homolytiques ( $\text{S}_\text{H}$ )** : Ces étapes, analogues des substitutions nucléophiles en chimie à deux électrons, peuvent s'appréhender comme des transferts d'atomes ou de groupes d'atomes. Lorsque l'atome B est un atome d'hydrogène, on parle de transfert d'atome d'hydrogène (HAT), une réaction qui sera au cœur des discussions des chapitres 1, 3 et 4.



- **Additions radicalaires** : Elles consistent en l'addition d'un radical sur un substrat insaturé  $\text{B}=\text{C}$  pour former un nouvel adduit radicalaire. Cette réactivité des radicaux sera discutée plus en détails aux chapitres 2 et 5.



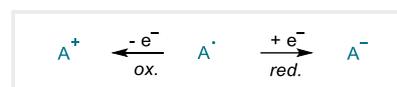
- **Fragmentation** : un radical se fragmente spontanément pour former une espèce à couche électronique fermée et un nouveau radical.



- **Couplage radical-radical** : Il s'agit du couplage de deux radicaux pour former une liaison covalente entre les deux fragments. L'espèce formée est à couche électronique fermée.



- **Transferts mono-électroniques (SET)** : En présence d'oxydant ou de réducteur externe le radical peut être oxydé ou réduit respectivement en cation ou anion correspondant.



- **Dismutation** : Deux molécules d'une même espèce radicalaire réagissent ensemble pour former une espèce réduite et une espèce oxydée.



Il est à noter que les deux premiers types d'étape ( $S_H$  et additions radicalaires) s'effectuent généralement sous contrôle cinétique et que leur vitesse dépend fortement de la complémentarité de polarité du radical  $A^{\cdot}$  et de son partenaire réactionnel (B-C ou B=C). On parle ainsi de philicité des radicaux<sup>2</sup> pour désigner leur caractère nucléophile ou électrophile. Concrètement, les radicaux riches en électrons sont dits nucléophiles : ils réagiront préférentiellement avec des espèces électrophiles et seront facilement oxydés. A l'inverse, les radicaux déficitaires en électrons sont dits électrophiles : ils réagiront préférentiellement avec des espèces nucléophiles et seront facilement réduits.

### Génération de radicaux en synthèse organique :

Classiquement, la génération de radicaux libres dans le milieu réactionnel repose sur l'utilisation d'amorceurs radicalaires qui sont des composés présentant une liaison faible (typiquement BDE < 50 kcal/mol, tels que les dihalogènes, les azoalcanes, ou les peroxydes) prompte à la rupture homolytique par chauffage et/ou irradiation en lumière ultra-violette (UV).<sup>3</sup> Les radicaux ainsi formés vont alors réagir avec le substrat ou un autre intermédiaire pour former de nouvelles espèces radicalaires. On parle alors de propagation radicalaire. Dans de certains cas, il est possible de déclencher la rupture homolytique directe de substrats présentant déjà des liaisons faibles par chauffage, irradiation directe ou par le biais d'oxydations ou réductions mono-électroniques (par voie chimique ou électrochimique). Toutefois, l'utilisation massive d'amorceurs radicalaires parfois explosifs, de l'hydruure de tributylétain (très toxique) pour contrôler les étapes de propagation ou la difficulté à limiter la dimérisation des radicaux dans le milieu a parfois suscité la réticence de la communauté à l'encontre de la chimie radicalaire et de son potentiel. Celle-ci a toutefois connu de très nombreux développements au cours du XX<sup>e</sup> siècle mais est restée l'affaire de groupes spécialisés dans le domaine. Récemment, la chimie radicalaire est devenue prépondérante en termes de développement méthodologique notamment grâce à l'avènement de la photocatalyse et plus particulièrement de la catalyse photorédox. Cette branche de la photochimie, en plus de ses puissantes applications dans la réduction du dioxyde de carbone,<sup>4</sup> le craquage de l'eau<sup>5,6</sup> ou les matériaux photovoltaïques,<sup>7</sup> s'est imposée, à partir de la fin des années 2010, comme un outil de choix pour la génération catalytique de radicaux libres en synthèse organique.<sup>8-12</sup>

### Principes de la catalyse photorédox :

Conceptuellement, l'utilisation de la lumière visible comme source d'énergie inépuisable pour initier des réactions chimiques apparaît comme une stratégie hautement vertueuse. En revanche, la faible gamme de composés synthétiquement utiles capables d'absorber la lumière visible constitue, *a priori*, un frein considérable au développement de cette approche synthétique. L'utilisation de catalyseurs photorédox offre toutefois une solution simple et extrêmement efficace à cette problématique. Afin de mieux saisir le mécanisme de la catalyse photorédox, il est nécessaire de décrire brièvement le mode d'action de tels photocatalyseurs. Un catalyseur photorédox (PC) est une molécule

capable d'absorber un photon dans le domaine visible et de restituer l'énergie accumulée au substrat par le biais de SET. Le comportement photophysique simplifié d'un PC est résumé par le diagramme de Jablonsky exposé en Figure 2. D'abord, l'absorption d'un photon par le photocatalyseur entraîne la promotion d'un électron dans une orbitale de haute énergie. Le photocatalyseur atteint ainsi un état excité singulet  $^1\text{PC}^*$ . Celui-ci peut alors rejoindre l'état fondamental PC par un processus de fluorescence (relaxation de l'état excité singulet à l'état fondamental avec émission d'un photon). Alternativement,  $^1\text{PC}^*$  peut subir un processus rapide non-radiatif appelé conversion inter-système pour peupler un état excité triplet  $^3\text{PC}^*$  de plus basse énergie. A nouveau, cet état  $^3\text{PC}^*$  peut relaxer à l'état fondamental avec émission de photon par un processus nommé phosphorescence.

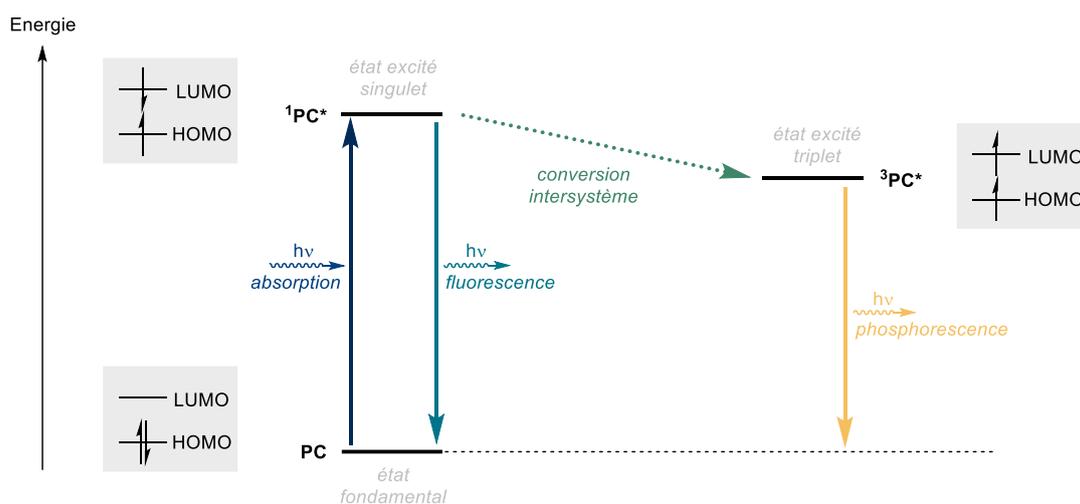


Figure 2 Diagramme de Jablonski simplifié

Parallèlement à ces propriétés de luminescence, les états excités  $\text{PC}^*$  possèdent des propriétés rédox uniques car ils sont à la fois des oxydants et des réducteurs plus forts que l'état fondamental PC. Le catalyseur photoexcité  $\text{PC}^*$  peut alors initier des SET avec un substrat présent dans le milieu. La phosphorescence étant généralement un processus bien plus lent que la conversion inter-système, seule l'espèce triplet  $^3\text{PC}^*$  aura la durée de vie nécessaire pour interagir avec un éventuel substrat. C'est donc  $^3\text{PC}^*$  qui est considéré comme l'espèce photoactive du catalyseur dans la plupart des réactions en catalyse photorédox.

Les SET entraînent la relaxation du photocatalyseur à l'état fondamental mais à un degré d'oxydation différent (un électron en plus ou en moins), présentant donc des propriétés rédox altérées. La complexité de la catalyse photorédox réside ainsi dans la nécessité de concevoir des réactions assurant la régénération de PC à son degré d'oxydation initial. La stratégie générale permettant de boucler de tels cycles catalytiques est exposée en Figure 3A. Tout d'abord,  $\text{PC}^*$  réduit un composé A électro-déficient présent dans le milieu réactionnel (*quench* oxydant) pour former l'espèce oxydée du photocatalyseur  $\text{PC}^{\bullet+}$  et l'intermédiaire  $\text{A}^{\bullet-}$ . Ce dernier pourra alors participer à une nouvelle réaction. A l'inverse, en présence d'un composé D riche en électrons, le SET opérera de manière inverse par une réduction du photocatalyseur (*quench* réducteur) pour former  $\text{PC}^{\bullet-}$  et  $\text{D}^{\bullet+}$ . Dans les deux cas toutefois, un transfert d'électron opposé en présence d'un second partenaire (D ou A) est nécessaire pour boucler le cycle du photocatalyseur. La force motrice de ces différents SET réside dans la différence de potentiel rédox entre le photocatalyseur (et ses différents états électroniques) et les espèces en solution, qui doivent être choisies en conséquence. Dans les deux types de *quench*, le résultat net est l'oxydation de D et la réduction de A, le photocatalyseur servant de relai d'électron.

Parmi les espèces classiquement utilisées en catalyse photorédox, on retrouve des complexes organométalliques (Figure 3B, en haut)<sup>13</sup> tels que **Ru(bpy)<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>**, **fac-Ir(ppy)<sub>3</sub>** ou **Ir[(dF-CF<sub>3</sub>-ppy)<sub>2</sub>dtbpy]PF<sub>6</sub>** mais aussi des molécules organiques (Figure 3B, en bas)<sup>14</sup> telles que **4-CzIPN**, le **Rose Bengal** ou l'**Eosine Y**. La modification des ligands sur les complexes métalliques permet de moduler leurs pouvoirs oxydant ou réducteur : les ligands phénylpyridines appauvrissent le complexe **Ir[(dF-CF<sub>3</sub>-ppy)<sub>2</sub>dtbpy]PF<sub>6</sub>** et en font un donc un meilleur oxydant que **fac-Ir(ppy)<sub>3</sub>** qui est, lui, un puissant réducteur. De leur côté, les photocatalyseurs organiques évitent l'emploi de métaux rares et précieux et suscitent un intérêt croissant en synthèse organique.<sup>15</sup> D'autres solutions impliquant des complexes de métaux de transition abondants sur Terre (Cu, Zn, Ni, Fe, Co...) ont aussi été développées.<sup>16</sup> Cette grande diversité de catalyseurs photorédox disponibles permet un large choix dans la fenêtre photorédox accessible par le photocatalyseur au moment de concevoir une réaction chimique.

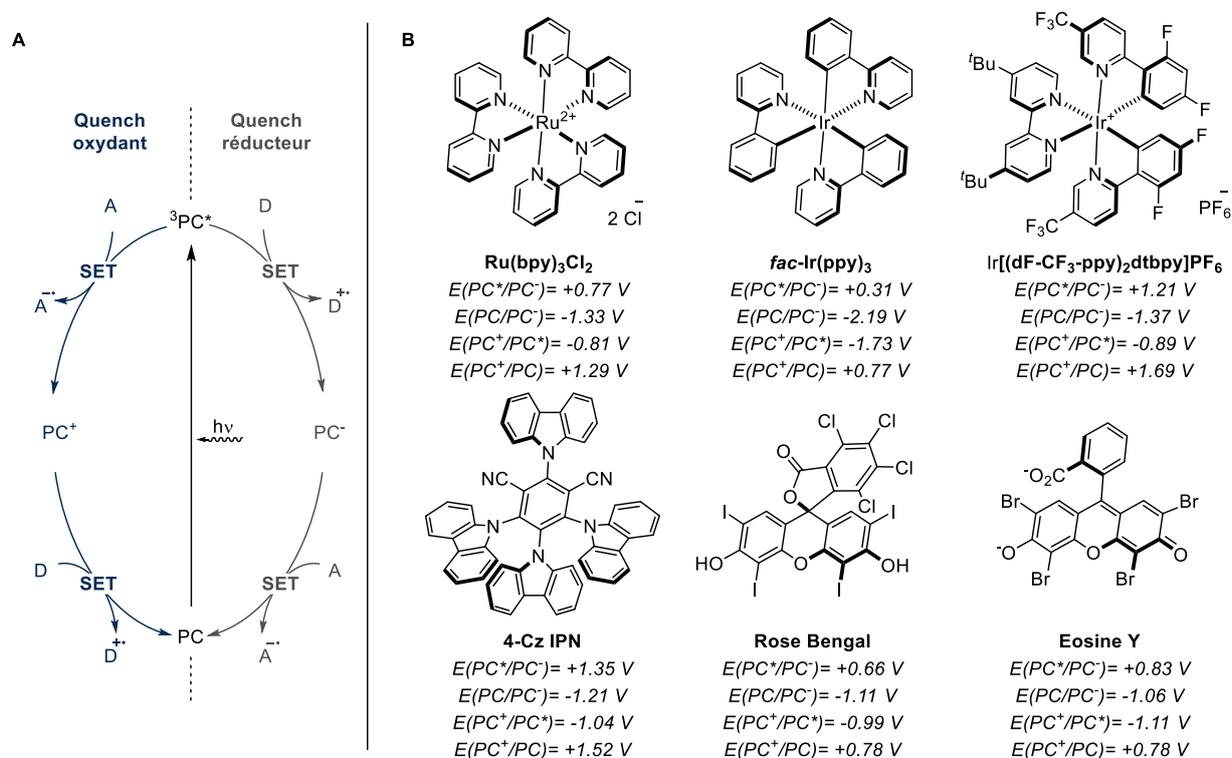


Figure 3 A. Cycle général d'un catalyseur photorédox en quench oxydant (à gauche, en bleu) et réducteur (à droite, en gris) ; B. Potentiels rédox de catalyseurs communément utilisés (les potentiels sont donnés par rapport à l'ECS et mesurés dans l'ACN).<sup>17</sup>

### Utilisations de la catalyse photorédox en synthèse organique :

Avant d'être le domaine dynamique qu'elle est aujourd'hui, la catalyse photorédox a connu un développement lent depuis le tout premier exemple en 1978 et la première évocation du terme *photorédox* par Grätzel en 1982<sup>18</sup> jusqu'à la généralisation de ses utilisations à la fin des années 2000.

La toute première description d'une réaction photochimique catalysée par un pigment était une réduction rapportée par le groupe de Kellogg en 1978.<sup>19,20</sup> La première oxydation catalysée par voie photorédox a été publiée par Cano-Yelo & Deronzier en 1984.<sup>21</sup> La même année, les mêmes auteurs décrivaient la première réaction photorédox neutre sur le plan rédox, c'est-à-dire combinant à la fois oxydation et réduction pour former le produit.<sup>22,23</sup>

Malgré ces travaux pionniers, la catalyse photorédox ne connaîtra une vraie renaissance qu'à la fin des années 2000 où elle sera d'emblée associée à l'organocatalyse énantiosélective par le groupe de MacMillan en 2008. Dans ces travaux séminaux, la catalyse photorédox est combinée à l'aminocatalyse, afin de réaliser la  $\beta$ -alkylation énantiosélective d'aldéhydes (Figure 4).<sup>24</sup> Les deux systèmes catalytiques fonctionnent de manière synergétique : l'imidazolidinone **4** active l'aldéhyde **1** en énamine **5** et induit l'énantiosélectivité. De son côté, le photocatalyseur génère, à partir du bromoalcane **2**, un radical alkyle **6** qui s'additionne sur l'énamine **5**, et oxyde le radical adduit **7** en ion iminium **8**. L'hydrolyse de cet iminium libère le produit **3** et régénère l'organocatalyseur **4**.

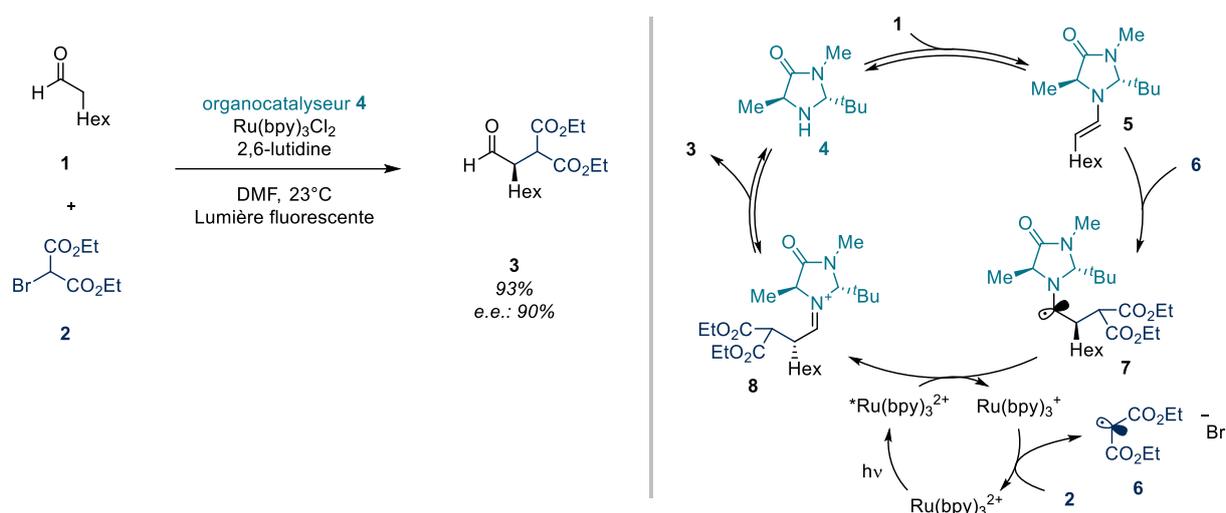


Figure 4 Combinaison de la catalyse photorédox et de l'aminocatalyse pour la  $\beta$ -alkylation énantiosélective des aldéhydes

La possibilité d'effectuer des SET à partir d'intermédiaires réactionnels en organocatalyse a permis le développement d'une grande variété de nouvelles réactions et a considérablement modifié les voies de rétrosynthèse jusqu'alors disponibles. Parallèlement à ces systèmes synergétiques dans lesquels un radical est généré de manière catalytique à partir d'un substrat ou d'un intermédiaire réactionnel, la catalyse photorédox permet aussi la génération d'organocatalyseurs radicalaires (Figure 5). Ce concept présente un formidable potentiel synthétique en permettant le développement de nouveaux modes d'activation en organocatalyse et la mise en place de réactions originales. C'est cette utilisation combinée de la catalyse photorédox et de l'organocatalyse pour la génération de d'organocatalyseurs radicalaires et leur utilisation en synthèse qui constitue le fil directeur des travaux de thèse présentés dans ce manuscrit.

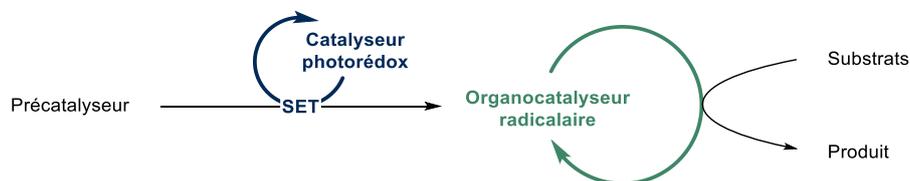


Figure 5 Stratégie générale pour la génération photorédox d'organocatalyseurs radicalaires

Il sera divisé en cinq chapitres. Deux chapitres bibliographiques présenteront d'abord des concepts utiles pour les trois chapitres expérimentaux qui suivront.

## RÉFÉRENCES :

- (1) *Radicals in Organic Synthesis*, 1st ed.; Renaud, P., Sibi, M. P., Eds.; Wiley, 2001. <https://doi.org/10.1002/9783527618293>.
- (2) Parsaee, F.; Senarathna, M. C.; Kannangara, P. B.; Alexander, S. N.; Arche, P. D. E.; Welin, E. R. Radical Philicity and Its Role in Selective Organic Transformations. *Nat Rev Chem* **2021**, *5* (7), 486–499. <https://doi.org/10.1038/s41570-021-00284-3>.
- (3) Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S. Radical Reactions. In *Organic chemistry second edition*; 2012; pp 970–1002.
- (4) Takeda, H.; Ishitani, O. Development of Efficient Photocatalytic Systems for CO<sub>2</sub> Reduction Using Mononuclear and Multinuclear Metal Complexes Based on Mechanistic Studies. *Coordination Chemistry Reviews* **2010**, *254* (3), 346–354. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2009.09.030>.
- (5) Graetzel, M. Artificial Photosynthesis: Water Cleavage into Hydrogen and Oxygen by Visible Light. *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14* (12), 376–384. <https://doi.org/10.1021/ar00072a003>.
- (6) Sala, X.; Romero, I.; Rodríguez, M.; Escriche, L.; Llobet, A. Molecular Catalysts That Oxidize Water to Dioxygen. *Angewandte Chemie International Edition* **2009**, *48* (16), 2842–2852. <https://doi.org/10.1002/anie.200802659>.
- (7) Kalyanasundaram, K.; Grätzel, M. Applications of Functionalized Transition Metal Complexes in Photonic and Optoelectronic Devices. *Coordination Chemistry Reviews* **1998**, *177* (1), 347–414. [https://doi.org/10.1016/S0010-8545\(98\)00189-1](https://doi.org/10.1016/S0010-8545(98)00189-1).
- (8) R. Narayanam, J. M.; J. Stephenson, C. R. Visible Light Photoredox Catalysis: Applications in Organic Synthesis. *Chemical Society Reviews* **2011**, *40* (1), 102–113. <https://doi.org/10.1039/B913880N>.
- (9) Xuan, J.; Xiao, W.-J. Visible-Light Photoredox Catalysis. *Angewandte Chemie International Edition* **2012**, *51* (28), 6828–6838. <https://doi.org/10.1002/anie.201200223>.
- (10) Reckenthäler, M.; Griesbeck, A. G. Photoredox Catalysis for Organic Syntheses. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2013**, *355* (14–15), 2727–2744. <https://doi.org/10.1002/adsc.201300751>.
- (11) Shaw, M. H.; Twilton, J.; MacMillan, D. W. C. Photoredox Catalysis in Organic Chemistry. *J. Org. Chem.* **2016**, *81* (16), 6898–6926. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.6b01449>.
- (12) McAtee, R. C.; McClain, E. J.; Stephenson, C. R. J. Illuminating Photoredox Catalysis. *Trends in Chemistry* **2019**, *1* (1), 111–125. <https://doi.org/10.1016/j.trechm.2019.01.008>.
- (13) Prier, C. K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W. C. Visible Light Photoredox Catalysis with Transition Metal Complexes: Applications in Organic Synthesis. *Chem. Rev.* **2013**, *113* (7), 5322–5363. <https://doi.org/10.1021/cr300503r>.
- (14) Bortolato, T.; Cuadros, S.; Simionato, G.; Dell'Amico, L. The Advent and Development of Organophotoredox Catalysis. *Chem. Commun.* **2022**, *58* (9), 1263–1283. <https://doi.org/10.1039/D1CC05850A>.
- (15) Romero, N. A.; Nicewicz, D. A. Organic Photoredox Catalysis. *Chem. Rev.* **2016**, *116* (17), 10075–10166. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.6b00057>.
- (16) Hockin, B. M.; Li, C.; Robertson, N.; Zysman-Colman, E. Photoredox Catalysts Based on Earth-Abundant Metal Complexes. *Catal. Sci. Technol.* **2019**, *9* (4), 889–915. <https://doi.org/10.1039/C8CY02336K>.
- (17) Shang, T.-Y.; Lu, L.-H.; Cao, Z.; Liu, Y.; He, W.-M.; Yu, B. Recent Advances of 1,2,3,5-Tetrakis(Carbazol-9-yl)-4,6-Dicyanobenzene (4CzIPN) in Photocatalytic Transformations. *Chem. Commun.* **2019**, *55* (38), 5408–5419. <https://doi.org/10.1039/C9CC01047E>.
- (18) Kiwi, J.; Kalyanasundaram, K.; Grätzel, M. Visible Light Induced Cleavage of Water into Hydrogen and Oxygen in Colloidal and Microheterogeneous Systems. In *Solar Energy Materials*; Grätzel, M., Jørgensen, C. K., Kalyanasundaram, K., Kiwi, J., Reisfeld, R., Tributsch, H., Eds.; Structure and Bonding; Springer: Berlin, Heidelberg, 1982; pp 37–125. <https://doi.org/10.1007/BFb0111292>.
- (19) Hedstrand, D. M.; Kruizinga, W. H.; Kellogg, R. M. Light Induced and Dye Accelerated Reductions of Phenacyl Onium Salts by 1,4-Dihydropyridines. *Tetrahedron Letters* **1978**, *19* (14), 1255–1258. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)94515-0](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)94515-0).

- (20) Van Bergen, T. J.; Hedstrand, D. M.; Kruizinga, W. H.; Kellogg, R. M. Chemistry of Dihydropyridines. 9. Hydride Transfer from 1,4-Dihydropyridines to Sp<sup>3</sup>-Hybridized Carbon in Sulfonium Salts and Activated Halides. Studies with NAD(P)H Models. *J. Org. Chem.* **1979**, *44* (26), 4953–4962. <https://doi.org/10.1021/jo00394a044>.
- (21) Cano-Yelo, H.; Deronzier, A. Photo-Oxidation of Some Carbinols by the Ru(II) Polypyridyl Complex-Aryl Diazonium Salt System. *Tetrahedron Letters* **1984**, *25* (48), 5517–5520. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)81614-2](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)81614-2).
- (22) Cano-Yelo, H.; Deronzier, A. Photocatalysis of the Pschorr Reaction by Tris-(2,2'-Bipyridyl)Ruthenium(II) in the Phenanthrene Series. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1984**, No. 6, 1093–1098. <https://doi.org/10.1039/P29840001093>.
- (23) Cano-Yelo, H.; Deronzier, A. Photocatalysis of the Pschorr Reaction by Ru(Bpy)<sub>3</sub><sup>2+</sup>. *Journal of Photochemistry* **1987**, *37* (2), 315–321. [https://doi.org/10.1016/0047-2670\(87\)85011-6](https://doi.org/10.1016/0047-2670(87)85011-6).
- (24) Nicewicz, D. A.; MacMillan, D. W. C. Merging Photoredox Catalysis with Organocatalysis: The Direct Asymmetric Alkylation of Aldehydes. *Science* **2008**, *322* (5898), 77–80. <https://doi.org/10.1126/science.1161976>.

# CHAPITRE 1

---



# Chapitre 1 : Stratégies d'activation des alcools et des polyols pour la modification C-H par HAT

Ce premier chapitre bibliographique a pour objectif de lister les stratégies d'activation des alcools et des polyols vis-à-vis de l'abstraction d'un atome d'hydrogène au pied d'un groupe hydroxyle. Après une introduction sur le HAT, et sur les méthodes photorédox de HAT catalytique, les stratégies d'activation par liaison hydrogène et d'activation covalente seront présentées successivement.

## 1.1. Introduction

### Généralités sur le HAT :

Le transfert d'atome d'hydrogène (HAT) est une réaction élémentaire impliquant le transfert simultané d'un électron et d'un proton d'une même orbitale moléculaire de départ à une même orbitale moléculaire d'arrivée (Figure 1).<sup>1-3</sup> Le résultat net est le déplacement d'un atome d'hydrogène d'un substrat vers un abstracteur d'atome d'hydrogène radicalaire  $Y\cdot$  pour générer une espèce radicalaire dérivée du substrat.



Figure 1 Abstraction d'atome d'hydrogène (HAT).

Les HAT se rencontrent dans de très nombreux domaines allant de la combustion aux processus enzymatiques, en passant par les dommages causés *in vivo* par les espèces réactives de l'oxygène (ROS). Dans ce chapitre, nous nous intéresserons à l'utilisation des HAT comme outils de synthèse dans le domaine de l'activation des liaisons C-H.

La force motrice des HAT réside dans la différence de BDE entre la liaison C-H à cliver ( $BDE_1$ ) et la liaison Y-H nouvellement formée ( $BDE_2$ ). Naturellement, les HAT constituent des réactions spontanées lorsque  $BDE_1 < BDE_2$ . Typiquement, les liaisons C-H favorables à une activation C-H par HAT présentent des valeurs de BDE entre 85 et 100 kcal/mol. C'est le cas, par exemple, des atomes d'hydrogène en positions benzylique ou allylique, en  $\alpha$  des cétones, des éthers et des alcools, ou au pied des aldéhydes (Figure 2).



Figure 2 BDE de quelques liaisons C-H

Réciproquement, les radicaux  $Y\cdot$  sont des promoteurs de HAT efficaces lorsque leur BDE est élevée. A titre d'exemple, les radicaux alkoxyles  $RO\cdot$  ( $BDE > 110$  kcal/mol) ont longtemps constitué

l'archétype du promoteur de HAT.<sup>4</sup> En effet, les radicaux *tert*-butoxyle  ${}^t\text{BuO}^\bullet$  ( $R = \text{Me}$ ) et cumyloxy  $\text{CumO}^\bullet$  ( $R = \text{Ph}$ ) sont facilement générés par photolyse des peroxydes correspondants en lumière UV (Figure 3) et possèdent des temps de vie relativement longs (de l'ordre de la microseconde). Dans le milieu réactionnel, ces radicaux peuvent abstraire n'importe quel atome d'hydrogène aliphatique d'un substrat. La contrepartie de cette importante différence de BDE se traduit toutefois par un manque de sélectivité limitant le champ d'application à des substrats peu élaborés.



Figure 3 Génération et HAT par les radicaux alkoxydes

Les HAT sont aussi soumis à un fort un contrôle cinétique lorsque la différence de polarité entre le radical initial (promoteur de HAT) et le radical formé au cours du HAT est significative. Dans cette situation, la cinétique du HAT est dépendante de la philicité des espèces en présence : un radical nucléophile abstraira préférentiellement un atome d'hydrogène présentant un caractère de proton tandis qu'un radical électrophile s'attaquera plus rapidement à un atome d'hydrogène à caractère d'hydrure (Figure 4).<sup>5</sup> Ce principe de correspondance de polarité, conceptualisé et développé par Roberts dans les années 1990 est à la base des travaux visant l'activation C-H de substrats par HAT chimiosélectifs.



Figure 4 Abstraction d'un hydrogène à caractère de proton par un radical nucléophile (à gauche) et d'un hydrogène à caractère d'hydrure par un radical électrophile (à droite)

L'essor fulgurant de la photocatalyse au cours des dernières années a permis la mise place de méthodes douces, contrôlées et catalytiques d'abstraction d'atomes d'hydrogène.<sup>6,7</sup> Les approches catalytiques développées dans cette optique peuvent être catégorisées en deux grandes familles. Les HAT dits directs sont effectués par le photocatalyseurs à l'état excité.<sup>8</sup> Ces composés sont généralement des carbonyles aromatiques (comme la benzophénone, Figure 5)<sup>9,10</sup> ou des polyoxométalates comme l'anion decatungstate **DT** dont la photoexcitation permet la génération de radicaux alkoxydes très réactifs.<sup>11</sup> L'éosine Y a également été identifiée comme un photocatalyseur efficace pour effectuer des HAT directs.<sup>12,13</sup> Cependant, le nombre limité de photocatalyseurs capables de réaliser des HAT directs a poussé au développement d'approches multicatalytiques.

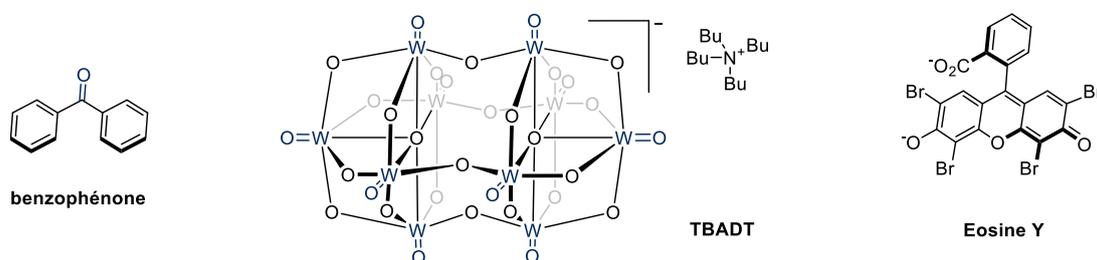


Figure 5 Structure de catalyseurs de HAT direct communs

Les HAT dits indirects reposent sur la génération, par catalyse photorédox, d'un catalyseur radicalaire de HAT et impliquent donc un couple de catalyseurs. Une des premières utilisations de la catalyse duale photorédox/HAT a été décrite par le groupe de MacMillan en 2014.<sup>14</sup> Les auteurs ont utilisé un catalyseur photorédox pour générer des radicaux thiyles par un transfert d'électron

(oxydation) couplé à la perte d'un proton (PCET) à partir des thiols correspondants. Le thiol **12**, appauvris en électrons s'est montré le plus efficace pour catalyser l'activation C-H de divers éthers benzyliques et ainsi initier leur arylation C-H en présence de dérivés de cyanobenzène. En effet, le radical thiyle **13** électrophile (BDE  $\approx$  87 kcal/mol) est capable d'abstraire un atome d'hydrogène en  $\alpha$  de l'éther benzylique **9** (BDE = 85.8 kcal/mol) pour former le radical **14**, régénérant ainsi le catalyseur thiol **12** (Figure 6). Le radical **14** est ensuite couplé avec le radical anion persistant cyanoaryle **15** généré par réduction mono-électronique du dicyanoarène **10** correspondant pour former le produit **11** après une étape de décyanation/réaromatisation.

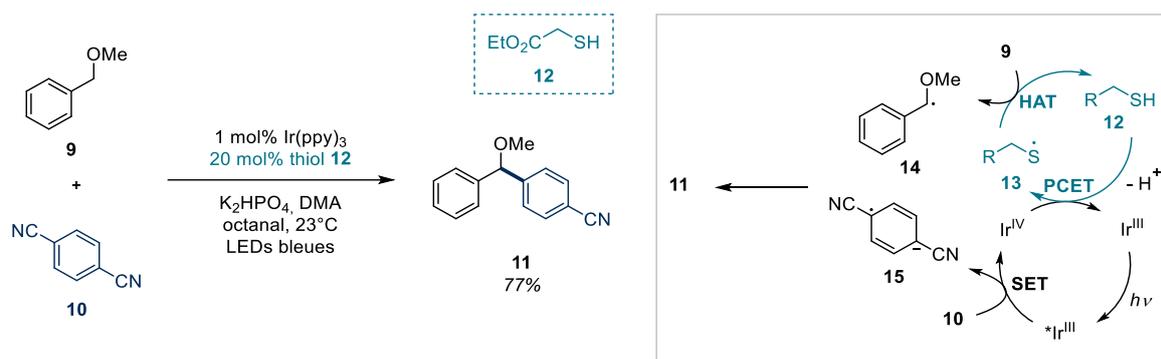


Figure 6 Arylation C-H des éthers benzyliques par voie photorédox

Ce système catalytique a ensuite été appliqué avec succès à l'amination des éthers benzyliques en présence d'imines.<sup>15</sup> Par la suite, les auteurs ont développé une approche similaire pour l'arylation C-H des positions allyliques<sup>16</sup> et l'utilisation d'alcools comme agent d'alkylation des hétéroarènes.<sup>17</sup> Depuis, l'utilisation de radicaux thiyles générés par voie photorédox pour l'abstraction d'atomes d'hydrogène a été le sujet de nombreuses études.<sup>18</sup> Parallèlement, les radicaux centrés sur l'atome d'azote constituent une autre classe importante de catalyseurs de HAT largement employée dans les approches indirectes. Ils présentent l'avantage d'une grande variété structurale et de la possibilité de moduler efficacement leurs paramètres stéréoélectroniques. On peut ainsi citer la *paratoluidine*,<sup>19</sup> le *N*-éthyl-4-méthoxybenzamide,<sup>20</sup> les sulfonamides,<sup>21,22</sup> les azotures<sup>23</sup> et la quinuclidine et ses dérivés qui restent les promoteurs de HAT azotés les plus utilisés, notamment pour la fonctionnalisation des alcools.<sup>24-26</sup>

### Sélectivité des HAT en $\alpha$ des alcools :

Les alcools sont des molécules ubiquitaires représentant une formidable matière première pour le chimiste organicien. Le développement de méthodes catalytiques permettant leur fonctionnalisation directe sans étape additionnelle de protection ou d'oxydo-réduction présente donc un intérêt synthétique de premier plan. Les liaisons C-H au pied des alcools possèdent des valeurs de BDE entre 92 et 96 kcal/mol. Ce sont donc des liaisons C-H plus faibles que celles des alcanes (100 kcal/mol pour le cyclohexane). En revanche, les positions allyliques, benzyliques, les liaisons C-H aldéhydiques et les liaisons C-H en  $\alpha$  des amines et des éthers présentent des valeurs de BDE équivalentes ou plus faibles que les liaisons en  $\alpha$  des alcools (Cf. Figure 2). Par conséquent, l'utilisation de promoteurs de HAT forts (BDE  $\gg$  96 kcal/mol) dans des stratégies directes ou indirectes permettra une activation  $\alpha$ -C-H efficace d'alcools peu fonctionnalisés. (Figure 7, à gauche).<sup>27-30</sup> En revanche, la possibilité d'effectuer un HAT sélectivement au pied d'un alcool en présence de liaisons C-H plus faibles ou d'activer un alcool spécifique au sein de substrats polyhydroxylés nécessitent un niveau de contrôle supplémentaire et la mise en place de stratégies de ciblage. Les approches récemment proposées sont toutes basées sur le principe de correspondance de polarité et procèdent par augmentation transitoire du caractère hydruire de l'atome d'hydrogène en  $\alpha$  (Figure 7, à droite).

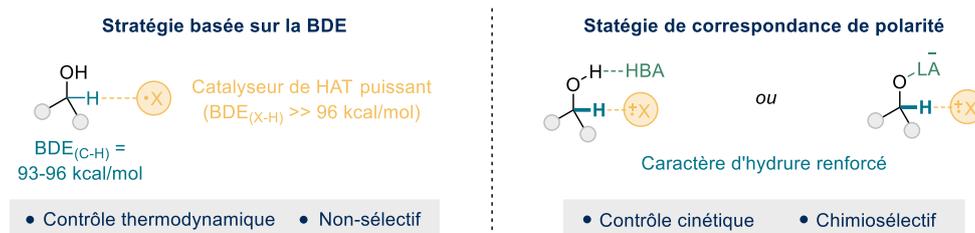


Figure 7 Stratégie basée sur la BDE vs. Stratégie de correspondance de polarité

En effet, tout processus ayant pour résultat l'accroissement de la densité de charge sur l'atome d'oxygène, entraîne une augmentation de la charge partielle  $\delta^-$  sur l'atome d'hydrogène en  $\alpha$  par hyperconjugaison négative (Figure 8).<sup>31-33</sup> L'abstraction de cet atome d'hydrogène par un promoteur de HAT électrophile sera donc favorisée cinétiquement. Il est à noter que ce type d'approches a aussi été exploité afin d'améliorer l'efficacité de certaines réactions de fonctionnalisation C-H des alcools simples par catalyse photorédox.

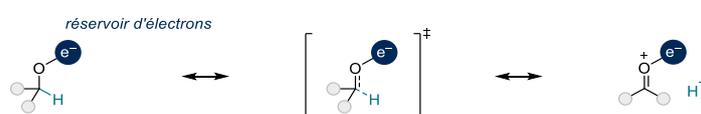
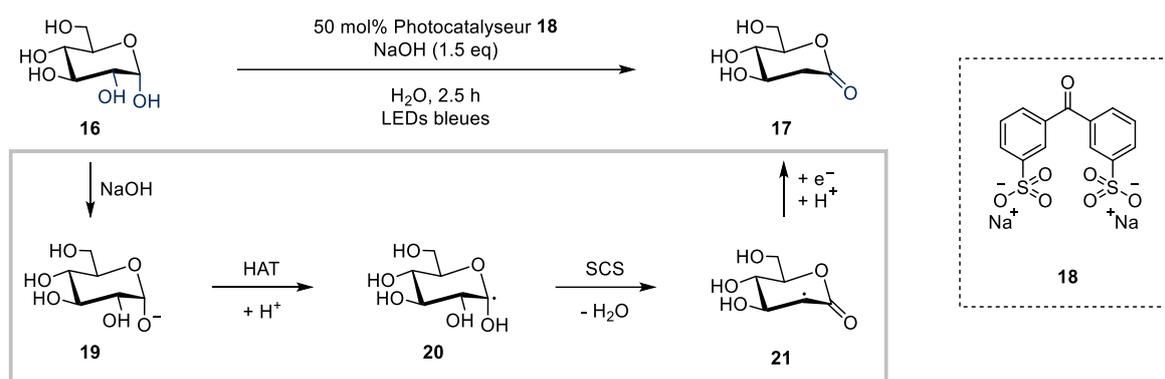


Figure 8 Hyperconjugaison négative dans le cas d'un alcool

Un exemple représentatif de cette stratégie a été publié par Murakami en 2020 et concerne l'oxydation/désoxygénation régiosélective et photocatalysée de glucose non-protégé **16** en lactone **17** (Figure 9).<sup>34</sup> L'acidité supérieure de la position anomérique permet sa déprotonation sélective en présence de quantités super-stœchiométriques de soude. La génération du catalyseur de HAT ( $R-O^\bullet$ ) par irradiation du photocatalyseur **18** est alors suivie de l'abstraction cinétique de l'atome d'hydrogène en  $\alpha$  de l'alcoolate **19** pour former l'intermédiaire **20**. Dans ce cas précis, l'étape de HAT est suivie d'une migration du centre de spin (SCS) avec perte d'une molécule d'eau menant au radical **21**. Finalement, le produit **17** est obtenu après une étape de réduction/protonation.


 Figure 9 Oxydation/Désoxygénation du glucose en  $C_1/C_2$ 

Bien que l'activation de la position anomérique par effet oxy-anionique<sup>35</sup> soit très efficace, les alcools possèdent un pKa plus élevé nécessitant une déprotonation par des bases fortes. Cette approche présente donc des limitations très importantes en termes de champ d'application. Ce verrou synthétique a été levé par la conception de systèmes multicatalytiques combinant un catalyseur photorédox, un catalyseur de HAT et un accepteur de liaison hydrogène capable d'activer les alcools de manière catalytique. Il a en effet été démontré que l'établissement de liaisons hydrogène entre l'alcool (donneur) et une base de Lewis (accepteur) entraîne une augmentation du caractère hydrure de

l'atome d'hydrogène en position  $\alpha$  par hyperconjugaison négative.<sup>36</sup> D'autres travaux ont mis en évidence que l'utilisation d'acides de Lewis permettant la formation transitoire d'alcoolates métalliques possède le même effet activant vis-à-vis des HAT.

Les multiples développements dans ce domaine se sont ainsi concentrés sur la mise en place de nouveaux catalyseurs de ciblage des alcools et sur la fonctionnalisation chimio-, régio- et stéréosélective de ces derniers. Dans ce chapitre seront exposés les différents types de systèmes catalytiques mis au point pour la fonctionnalisation C-H des alcools par voie photorédox. Ces paragraphes seront ensuite subdivisés en fonction de la nature des transformations effectuées.

## 1.2. Activation par liaison hydrogène

### 1.2.1. Activation par les phosphates

#### Alkylation C-H des alcools et des sucres :

Dans le domaine de la fonctionnalisation C-H chimiosélective des alcools par catalyse photorédox, le groupe de MacMillan a fait office de précurseur. En effet, ce groupe est le premier à introduire un catalyseur accepteur de liaison hydrogène pour assurer le ciblage exclusif des HAT au pied des alcools. Le système catalytique ainsi développé comporte le dihydrogénophosphate de tétrabutylammonium, un photocatalyseur  $\text{Ir}[(\text{dF-CF}_3\text{-ppy})_2\text{dtbpy}]\text{PF}_6$  et la quinuclidine **Q** comme catalyseur de HAT. En présence d'acrylate de méthyle, les alcools **22** sont alors convertis en lactones **23** par le biais d'une séquence d'alkylation C-H /lactonisation (Figure 10A). Dans ces conditions et de manière intéressante, aucune alkylation n'est observée en position  $\alpha$  des éthers (**23a**), des cétones ou sur des positions allyliques (**23b**) en dépit de BDE similaires ou inférieures à celle des alcools (Figure 10B).

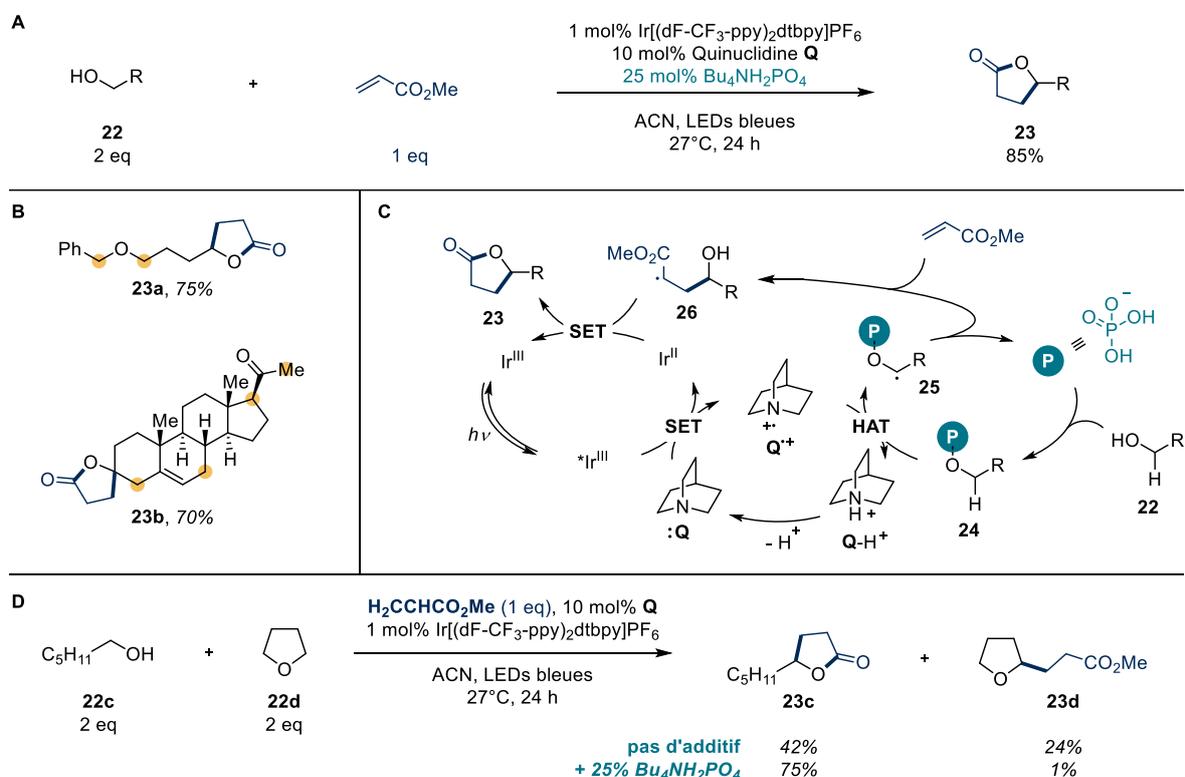


Figure 10 Activation des alcools par l'anion phosphate pour la fonctionnalisation C-H par HAT. A. Schéma de la réaction. B. Exemples choisis de sélectivité. C. Mécanisme D. Compétition alcool-éther

Le mécanisme proposé intègre trois cycles catalytiques imbriqués (Figure 10C). Tout d'abord, le complexe d'iridium photoexcité ( $E_{\text{Ir(III)}^*/\text{Ir(II)}} = +1.21 \text{ V}_{\text{ECS}}$  dans l'ACN) effectue l'oxydation mono-électronique de la quinuclidine **Q** ( $E_{\text{ox}} = +1.1 \text{ V}_{\text{ECS}}$  dans l'ACN) en radical cation  $\text{Q}^{+\bullet}$  hautement électrophile. Le radical quinuclidiniumyle  $\text{Q}^{+\bullet}$  ( $\text{BDE}_{\text{Q-H}^+} = 100 \text{ kcal/mol}$ ) abstrait l'atome d'hydrogène en  $\alpha$  du complexe alcool-phosphate **24** aboutissant à la formation du cation quinuclidinium  $\text{Q-H}^+$  et du radical cétyle **25**. Ce radical nucléophile s'additionne sur l'acrylate de méthyle pour former le radical **26** qui donnera le produit **23** après réduction par l'Ir(II) ( $E_{\text{Ir(II)}/\text{Ir(III)}} = -1.37 \text{ V}_{\text{ECS}}$  dans l'ACN), protonation (à partir de  $\text{Q-H}^+$  par exemple) et lactonisation.

Le rôle prépondérant du phosphate dans la chimiosélectivité de cette réaction a été confirmé par une expérience de compétition entre le *n*-hexanol **22c** et le THF **22d**. En l'absence de phosphate, les produits **23c** et **23d** sont respectivement obtenus avec 42% et 24% de rendement. Lorsque le phosphate est ajouté, on obtient 75% de rendement pour le produit de fonctionnalisation sur l'alcool **23c** contre seulement 1% pour le produit de fonctionnalisation sur l'éther **23d** (Figure 10D).

Afin de mieux appréhender le rôle joué par l'anion phosphate, les auteurs ont conduit plusieurs expériences mécanistiques. Premièrement, des calculs basés sur la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) ont indiqué que la complexation du *n*-hexanol **22c** par l'anion phosphate induit une diminution de la BDE de la liaison C-H au pied de l'alcool d'environ 3 kcal/mol (91.0 contre 94.1 kcal/mol). De plus, l'étude des spectres RMN  $^{13}\text{C}$  de **22c** en absence et en présence d'une quantité stœchiométrique du phosphate a confirmé l'établissement d'une liaison H entre les deux composés : le pic correspondant au carbone C1 portant l'alcool subit un blindage de 0.5 ppm (62.6 contre 63.1 ppm) caractéristique de l'augmentation de densité de charge hyperconjugaison négative. De plus, la constante de couplage  $^1J_{\text{C-H}}$  entre ce carbone et l'hydrogène qu'il porte diminue de 141.1 Hz à 140.3 Hz, ce qui correspond à une augmentation de l'enthalpie de la liaison H d'environ 4 kJ/mol d'après les tables.<sup>37</sup> Enfin, une série d'expériences cinétiques suggère qu'en plus d'abaisser l'énergie d'activation de l'étape d'abstraction de l'atome d'hydrogène, il est probable que la complexation par le phosphate favorise aussi l'étape de formation de la liaison C-C en rendant le radical cétyle **25** plus nucléophile et donc plus apte à s'additionner sur l'oléfine appauvrie en électron.

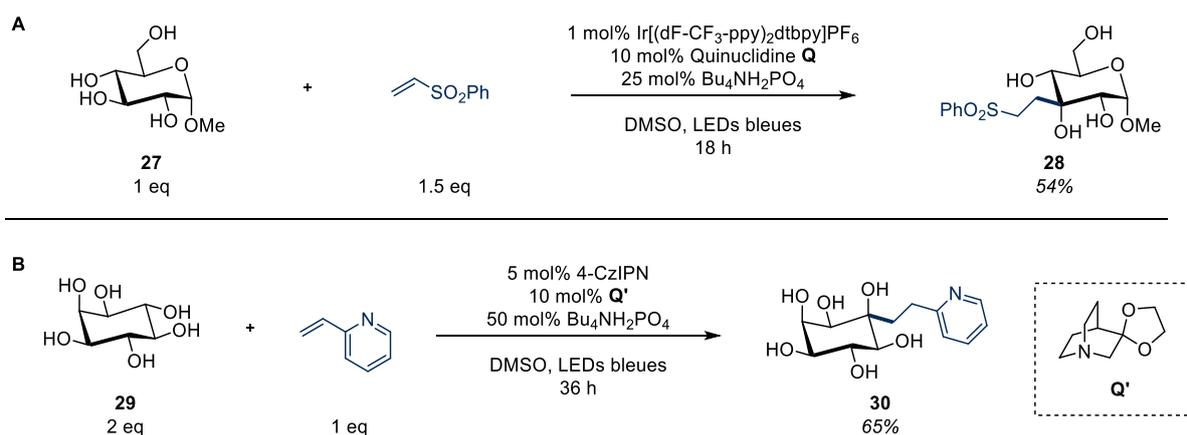


Figure 11 Fonctionnalisation régiosélective de polyols par HAT

À la suite de cette étude initiale, le groupe de Witte et Minnaard a démontré l'efficacité de tels systèmes catalytiques pour la fonctionnalisation régiosélective en C<sub>3</sub> de sucres non protégés tels que le dérivé d' $\alpha$ -(D)-glucose **27** par divers accepteurs comme la phénylvinylnsulfone (Figure 11A).<sup>38</sup> Les rendements modestes s'expliquent par une purification difficile mais peuvent être améliorés par une protection *in situ* de l'alcool primaire du produit **28**. Plus récemment, le groupe a démontré la possibilité de transposer cette méthode en flux continu avec succès.<sup>39</sup> L'origine de la chimiosélectivité

en faveur de la position C<sub>3</sub> est restée inexplicée pendant plusieurs années mais de récents travaux du groupe de Taylor ont apporté un début de réponse prometteur.<sup>40,41</sup> En effet, la combinaison d'études théoriques et expérimentales a mis en évidence une acidité accrue de l'alcool en C<sub>3</sub> induite par le réseau intramoléculaire de liaisons H. L'anion phosphate se lierait alors préférentiellement à l'hydroxyle le plus acide activant ainsi la position C<sub>3</sub> vis-à-vis du HAT. La diastéréosélectivité de la réaction est, elle, gouvernée par les interactions (1,3)-diaxiales avec le groupe méthoxyle anomérique favorisant l'alkylation en position équatoriale. En 2022, une approche similaire a été employée par Wang et Liu pour cibler les positions équatoriales du *myo*-inositol **29** en utilisant la 2-vinylpyridine ou des styrènes comme agents d'alkylation (Figure 11B).<sup>42</sup>

Pendant la rédaction de ce manuscrit, le groupe de Silvi a décrit une autre application du système iridium/phosphate/quinuclidine pour la synthèse deux-étapes-en-une des oxétanes (Figure 12).<sup>43</sup> L'utilisation du sel de vinylsulfonium **31** comme alcène permet, après traitement du brut réactionnel par KO<sup>t</sup>Bu, la cyclisation de l'intermédiaire alkylé **33** avec départ du thioéther pour former l'oxétane **32**.

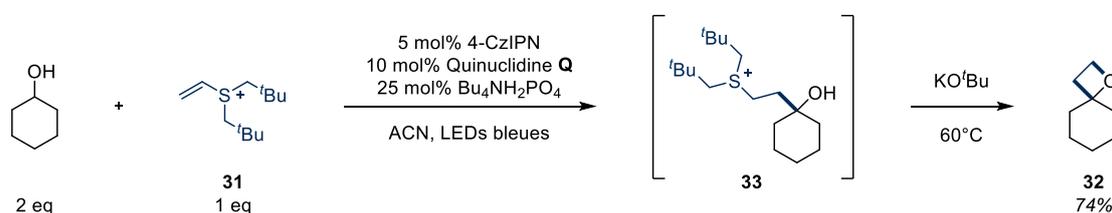


Figure 12 Synthèse des oxétanes à partir des alcools par HAT/cyclisation

### Isomérisation d'alcools allyliques en cétones :

En 2020, les groupes de Huang et Yang ont utilisé l'activation par liaison hydrogène pour effectuer l'isomérisation des alcools allyliques en cétones par voie photorédox (Figure 13).<sup>44</sup> Dans cet exemple, le phosphate est ajouté pour accélérer la réaction et n'intervient pas dans la sélectivité de la réaction. L'abstraction de l'atome d'hydrogène en  $\alpha$  de l'alcool allylique du composé **34**, activé par l'anion phosphate, produit l'intermédiaire **36** possédant un électron non-apparié délocalisé sur le système allylique. La réduction mono-électronique puis la protonation de cette espèce fournit la cétone **35** après tautomérisation de l'énol **37**. A noter qu'une variante électrochimique a récemment été mise au point par les mêmes auteurs démontrant la robustesse du couple catalytique anion phosphate/radical quinuclidiniumyle.<sup>45</sup>

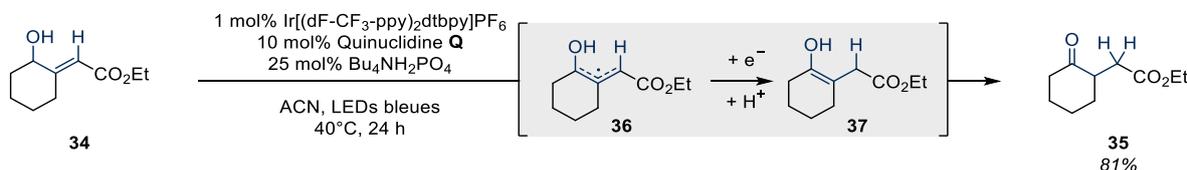


Figure 13 Isomérisation des alcools allyliques en cétones par HAT

### Oxydations aérobies des alcools :

Le groupe de König a développé en 2019 une réaction de fragmentation du modèle de lignine dérivé de diol-(1,2) **38** pour former l'acétophénone et le phénol utilisant **4-CzIPN** comme photocatalyseur, le thiol **12** comme catalyseur de HAT et le dibutylphosphate de sodium comme catalyseur de ciblage (Figure 14).<sup>46</sup> Ici aussi, le phosphate est utilisé afin d'accélérer la réaction, mais il aide aussi à la sélectivité alcool vs. éther. Celle-ci procède par abstraction de l'atome d'hydrogène au pied de l'alcool **35** complexé par le phosphate, puis oxydation aérobie du radical **39** en cétone **40**

(détectée dans le brut réactionnel). Celle-ci est réduite *in situ* en radical anion cétyle **41**, qui fragmente spontanément en radical **42** et phénolate. Après une nouvelle étape de HAT à partir de **12**, le radical **42** est converti en acétophénone. De son côté, la protonation du phénolate aboutit à la formation de phénol.

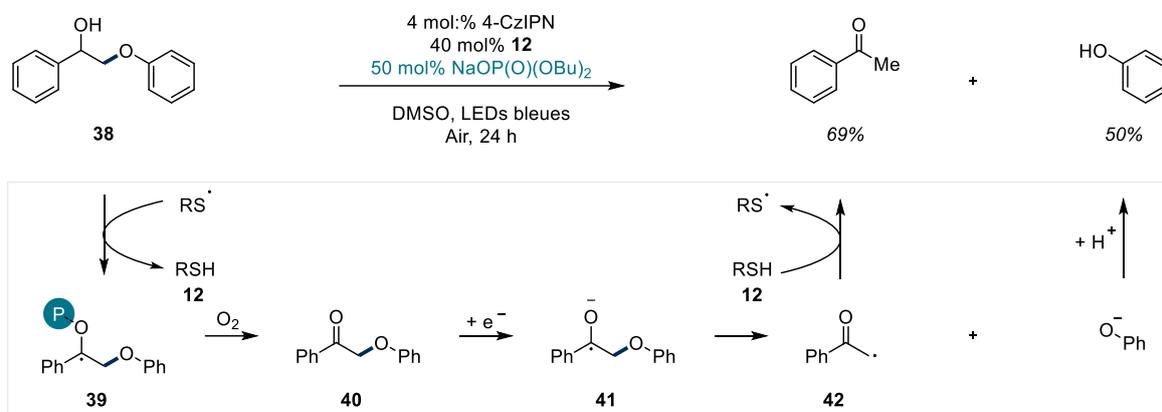


Figure 14 Fragmentation de dérivés de diols-(1,2) par HAT

En 2020, Singh a développé une méthode deux-étapes-en-une de synthèse de l'amide **44** par couplage oxydant de l'alcool benzylique **43** et de la pipéridine grâce à la formation *in situ* du benzaldéhyde correspondant (Figure 15A).<sup>47</sup> En 2021, Wang et Liu ont rapporté une méthode d'oxydation de l'alcool benzylique en benzaldéhyde (Figure 15B).<sup>48</sup> Ces deux réactions reposent une fois de plus sur l'activation de l'alcool par Bu<sub>4</sub>NH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (pour accélérer la réaction) et le HAT par la quinuclidine **Q**. Le dioxygène de l'air permet ensuite l'oxydation du radical cétyle en composé carbonylé correspondant.

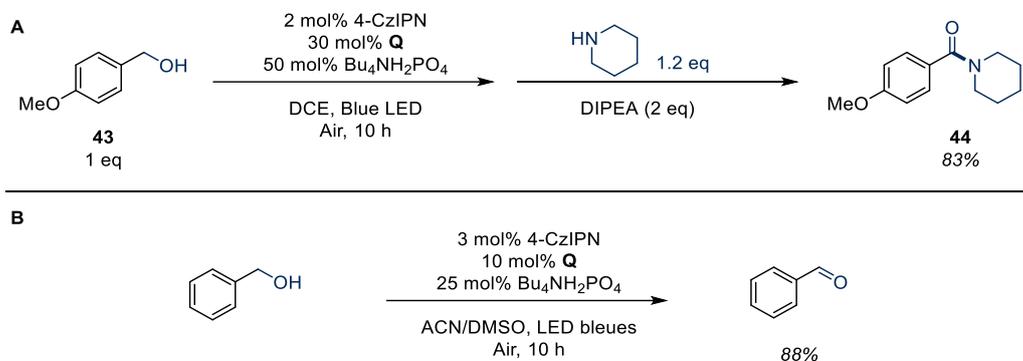


Figure 15 A. Oxydation des alcools benzyliques en benzaldéhyde et B. Synthèse deux-étapes-en-une d'amides

Une méthode d'oxydation régiosélective des dérivés de glucose protégés **45** en cétones **46** a également été décrite par le groupe de Taylor en 2021 (Figure 16).<sup>49</sup> Cette étude a mis en évidence que l'ajout de l'anion phosphate améliore la régiosélectivité de l'oxydation sur la position C<sub>3</sub>. L'optimisation des conditions réactionnelles a permis d'identifier le sel d'acridinium **47** comme étant le photocatalyseur le plus efficace, probablement parce qu'il limite les réactions secondaires observées en présence de 4-CzIPN ou Ir[(dF-CF<sub>3</sub>-ppy)<sub>2</sub>dtbpy]PF<sub>6</sub>. En 2022, Wang et Liu ont publié une étude identique dont la méthode ne diffère que par l'utilisation d'un photocatalyseur de type riboflavine en lieu et place de **47**.<sup>50</sup>

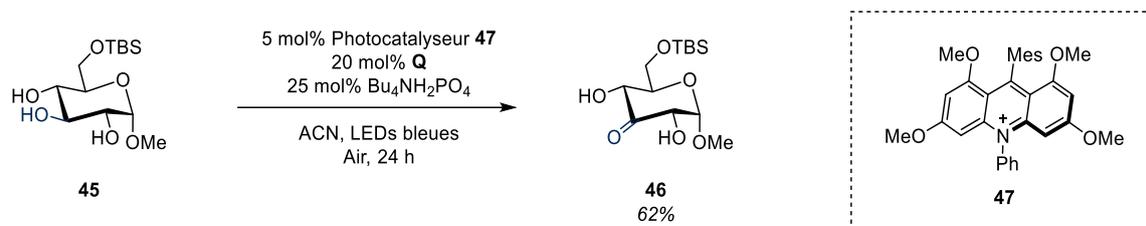


Figure 16 Oxydation régiosélective de dérivés du glucose

D'autres accepteurs de liaison hydrogène permettant de favoriser les HAT au pied d'alcools ont récemment émergé comme alternatives modulables aux anions phosphates.

### 1.2.2. Activation par les carboxylates

#### Epimérisation de sucres :

L'épimérisation de sucres en conditions HAT/photorédox a été brillamment conduite par le groupe de Wendtland en 2020.<sup>51</sup> Pour cela, un système tétracatalytique composé du **4-CzIPN** comme photocatalyseur, de la quinuclidine **Q** comme abstracteur d'atome d'hydrogène, de l'adamantanethiol **AdSH** comme donneur d'atome d'hydrogène et d'un accepteur de liaison hydrogène a été mis au point (Figure 17). L'identification du sel de benzoate **49** comme catalyseur de ciblage a constitué une étape clé du processus d'optimisation de cette réaction. En effet, l'utilisation d'un anion carboxylate présentant deux sites accepteurs de liaison hydrogène s'avère indispensable pour effectuer cette transformation qui se montre inefficace en présence d'anions phosphates. Dans le scénario réactionnel proposé, le radical quinuclidiniumyle **Q<sup>•+</sup>** abstrait sélectivement l'atome d'hydrogène en position C<sub>3</sub> du complexe sucre-benzoate **50** pour former le radical cétyle **51**. Le 1-adamantanethiol **AdSH**, fortement encombré effectue alors un HAT opposé et diastéréosélectif pour produire le composé **48**, épimère du sucre **27**. La réduction du radical adamantanethiyle **AdS<sup>•</sup>** par **PC<sup>-</sup>** permet la régénération des deux catalyseurs. A noter que l'électrophilie des radicaux ammoniumyle et thiyle empêche les réactions de HAT directes entre **Q<sup>•+</sup>** et **AdSH**.

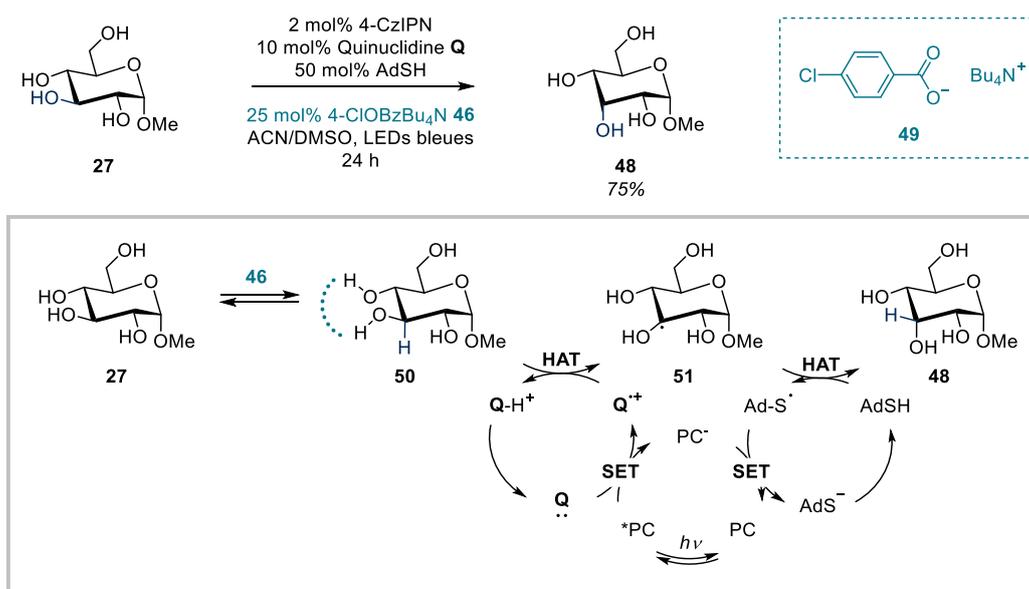


Figure 17 Isomérisation de sucre suivant un processus abstraction/donation d'atome d'hydrogène.

Des expériences mécanistiques ont confirmé que la diastéréosélectivité est contrôlée au cours du HAT induit par **AdSH**. En effet, aucune épimérisation n'est observée lorsque le produit **52** est soumis

aux conditions réactionnelles standards, tandis qu'une incorporation de 39% de deutérium est observée lorsque le produit deutéré **48-d<sub>4</sub>** est mis en réaction en présence de **AdSD** (Figure 18). Ces deux résultats combinés vont dans le sens d'une abstraction d'atome d'hydrogène possible à la fois sur le substrat et le produit suivie d'un HAT diastéréosélectif sur le radical cétyle, menant de manière préférentielle au produit.

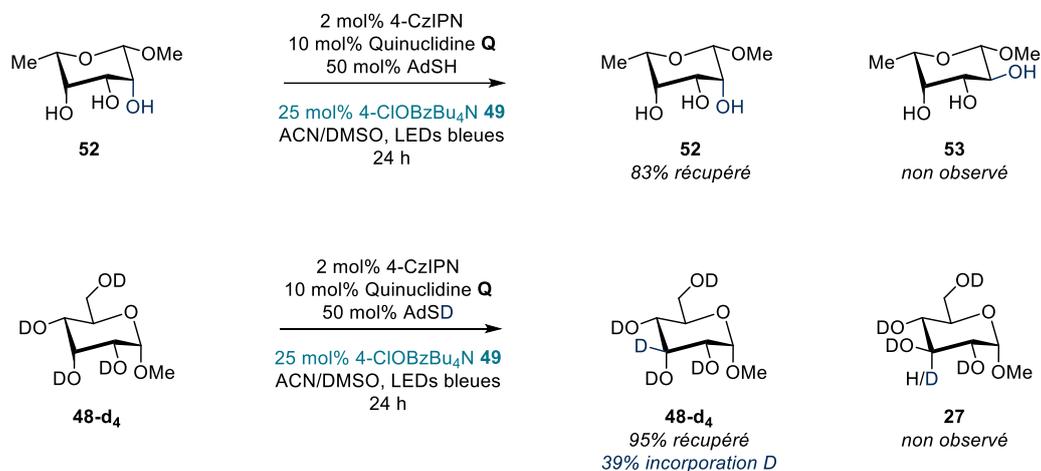


Figure 18 Expériences mécanistiques

La modification des constantes de couplage  $^1J_{(C-H)}$  du proton en C<sub>3</sub> du substrat **27** en présence du benzoate **49** indique la formation d'une liaison hydrogène. Cette liaison faible augmente la densité électronique sur l'atome d'hydrogène porté par le carbone C<sub>3</sub> et favorise son abstraction. Cependant, l'origine de cette chimiosélectivité reste encore une fois mal comprise.

### Oxydation/désoxygénation de sucres

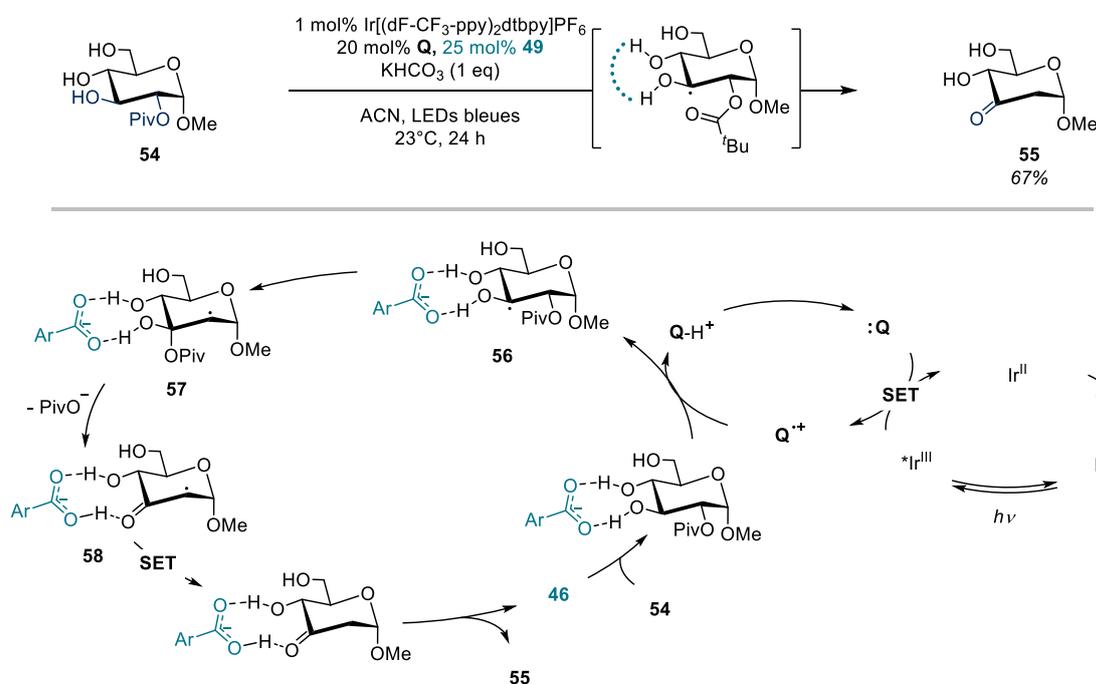


Figure 19 Synthèse de céto-désoxy-sucres à partir de sucres monoestérifiés

Le groupe de Taylor a aussi utilisé le benzoate **49** en 2021 pour l'oxydation/désoxygénation du composé **54** conduisant à la synthèse du céto-désoxy-sucre **55** (Figure 19).<sup>52</sup> Un HAT initial est suivi de

la migration-(1,2) radicalaire du groupement pivalate de l'intermédiaire **56** aboutissant au composé **57**. L'hémiacétal ainsi formé est converti en cétone **58** par élimination du groupement pivalate. Pour finir, le radical **58** est réduit et protoné pour générer le produit **55**. Des études *in silico* ont confirmé que les liaisons hydrogène établies entre le benzoate et les deux groupes hydroxyles vicinaux du substrat abaissent l'énergie d'activation de l'étape de HAT sur le C<sub>3</sub> de 4.5 kcal/mol pour le substrat-modèle **54**.

### 1.2.3. Autres modes d'activation non-covalente

Dans le cadre d'une réaction de fonctionnalisation C-H, le groupe de Kanai a aussi établi que la formation de liaisons hydrogène intramoléculaires par le butane-(1,3)-diol **59** pouvait faciliter le HAT en  $\alpha$  de l'alcool secondaire dans des solvants aprotiques apolaires comme le DCM (Figure 20).<sup>53</sup> Pour preuve, la fonctionnalisation C-H de **59** en présence de l'accepteur **60** et catalysée par **AcrMes**<sup>+</sup> et le thiophosphate **62**, n'affiche qu'un très faible niveau de chimiosélectivité ( $r_{61a/61b} = 1,6 : 1$ ) dans l'ACN. En revanche, la même réaction effectuée dans le DCM procède avec une régiosélectivité largement améliorée ( $r_{61a/61b} = 4,4 : 1$ ) en faveur de la position C<sub>3</sub>. Ce résultat s'explique notamment par la capacité accrue de l'alcool secondaire à agir comme donneur de liaison hydrogène.<sup>54</sup> Ainsi, c'est la structure **59a** et non **59b** qui est supposée prépondérante dans le DCM, conduisant *in fine* à l'activation préférentielle de l'alcool secondaire. En revanche, l'ACN désorganise ce fragile réseau de liaisons hydrogène intramoléculaires et c'est le complexe **59c** présentant une activation similaire des deux alcools qui subit le HAT.

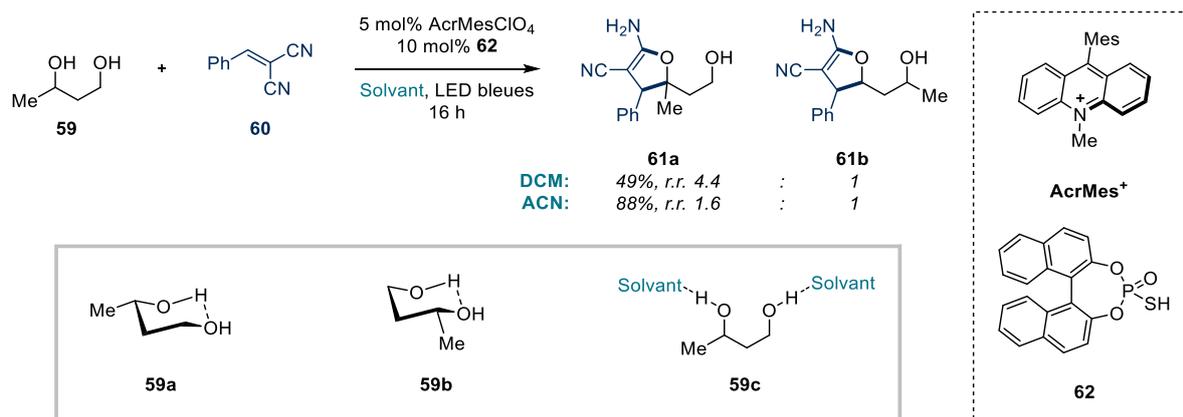


Figure 20 Fonctionnalisation C-H du butane-1,4-diol

## 1.3. Activation par les acides de Lewis

En parallèle du développement de catalyseurs de ciblage agissant par l'établissement de liaisons hydrogène, les acides de Lewis se sont imposés comme des acteurs majeurs dans le domaine de la fonctionnalisation C-H sélective des alcools par voie photorédox.

### 1.3.1. Activation par les acides de bore

#### Alkylation C-H des sucres et des alcools :

En 2019, le groupe de Taylor mettait à profit son expertise dans l'utilisation de catalyseurs à base de bore en chimie des sucres pour développer une réaction d'alkylation C-H de sucres régio- et diastéréo- sélective (Figure 21A).<sup>55</sup> La formation transitoire d'un borinate cyclique entre l'acide diphenylborinique et deux groupes hydroxyles vicinaux du substrat **63** permet non seulement de faciliter le HAT, mais aussi d'assurer la stéréosélectivité et la régiosélectivité de l'alkylation/lactonisation

par l'acrylate de méthyle pour donner le produit **64**. En effet, la formation équilibrée du borinate cyclique **65** survient préférentiellement entre deux groupes hydroxyles vicinaux et de configuration relative *cis* afin de limiter les angles de torsion entre les cycles fusionnés à 5 (borinate) et 6 (sucre) chaînons (Figure 21B). Des calculs DFT ont montré que la formation du borinate **61** s'accompagne d'une diminution des valeurs de BDE des liaisons C<sub>2</sub>-H et C<sub>3</sub>-H de 4.5 et 4.2 kcal/mol, respectivement. Ceci traduit un gain thermodynamique induit par l'action du catalyseur Ph<sub>2</sub>BOH. D'autre part, la régiosélectivité en C<sub>2</sub> opère sous contrôle cinétique et s'explique par la différence d'énergie d'activation  $\Delta\Delta G^\ddagger$  pour l'étape de HAT des positions C<sub>2</sub> et C<sub>3</sub>, présentant respectivement des atomes d'hydrogène en position équatoriale et axiale. En effet, des modélisations ont démontré que l'état de transition **65<sub>C2</sub><sup>‡</sup>** impliquant l'abstraction de l'atome d'hydrogène en position équatoriale (C<sub>2</sub>, en jaune) est favorable de 5.7 kcal/mol en comparaison de **65<sub>C3</sub><sup>‡</sup>** (HAT sur C<sub>3</sub>, en gris). Finalement, la diastéréosélectivité de l'étape d'alkylation s'explique simplement par le caractère cyclique de l'intermédiaire **66** qui maintient les deux fonctions hydroxyles en configuration relative *cis*. L'approche de l'acrylate de méthyle et la formation de la liaison C-C ne peuvent alors avoir lieu qu'avec une orientation équatoriale. A noter que le produit fonctionnalisé **64** est obtenu avec seulement des traces de sur-alkylation.

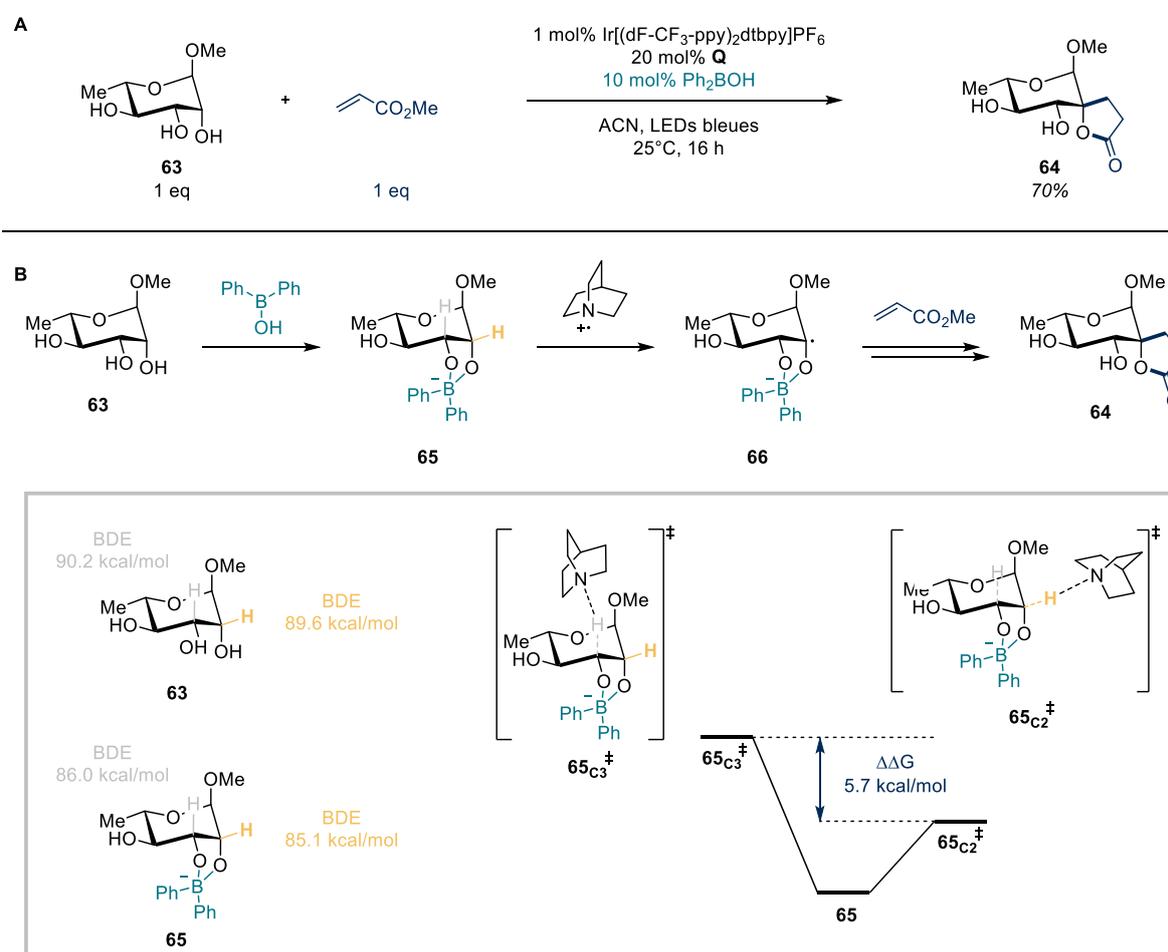


Figure 21 A. Fonctionnalisation C-H régiosélective et stéréorétentive de sucres. B. Etude théorique

En 2020, le groupe de Kanai a utilisé le complexe d'éthanolamine **68** pour activer les alcools simples tels que l'éthanol (Figure 22).<sup>56</sup> La fonctionnalisation par divers accepteurs de Michael comme le vinylphosphonate de diéthyle a notamment permis d'introduire des groupements alkylphosphonates au pied des alcools (**67**), même en présence de fonctions éthers dans le substrat. L'utilisation du complexe d'éthanolamine apparaît plus efficace que celle de l'acide borinique libre.

D'après les auteurs, ceci peut s'expliquer par le fait que l'éthanolamine aide à la fois à limiter la dégradation de l'acide borinique et à déprotoner l'alcool pour former un complexe borinate chargé négativement.

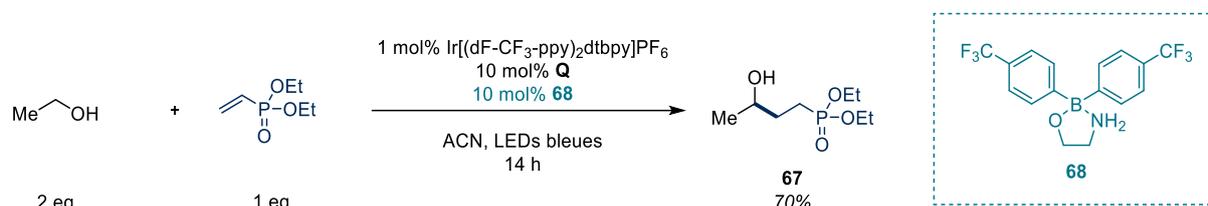


Figure 22 Fonctionnalisation C-H d'alcools en présence du catalyseur **64**

De même, l'acide phénylboronique a été utilisé par Gómez-Suárez pour fonctionnaliser l'aminoalcool **69** avec l'acrylate de *tert*-butyle pour donner, après une oxydation *in situ*, l'amino-céto-ester énantio pur **70** (Figure 23A).<sup>57</sup> De manière intéressante, seul l'alcool se coordonne au bore de manière covalente, ce qui résulte en l'activation exclusive de la liaison C-H au pied de l'alcool sans activation de la liaison C-H au pied de l'amine. Jiang, Lv et Liu ont, quant à eux, démontré que le tavorole pouvait être utilisé pour activer les alcools, et que la déshydroalanine *N*-protégée **71** pouvait être utilisée comme agent d'alkylation (Figure 23B).<sup>58</sup> De façon surprenante, et à l'inverse de Taylor et Kanai, aucun de ces deux rapports ne fait état de la nécessité de former d'un complexe « *ate* » de bore chargé négativement (ici, un boronate) pour activer l'alcool. Néanmoins, ce pourrait être la quinuclidine qui se charge de former le boronate (comme décrit dans le paragraphe suivant).

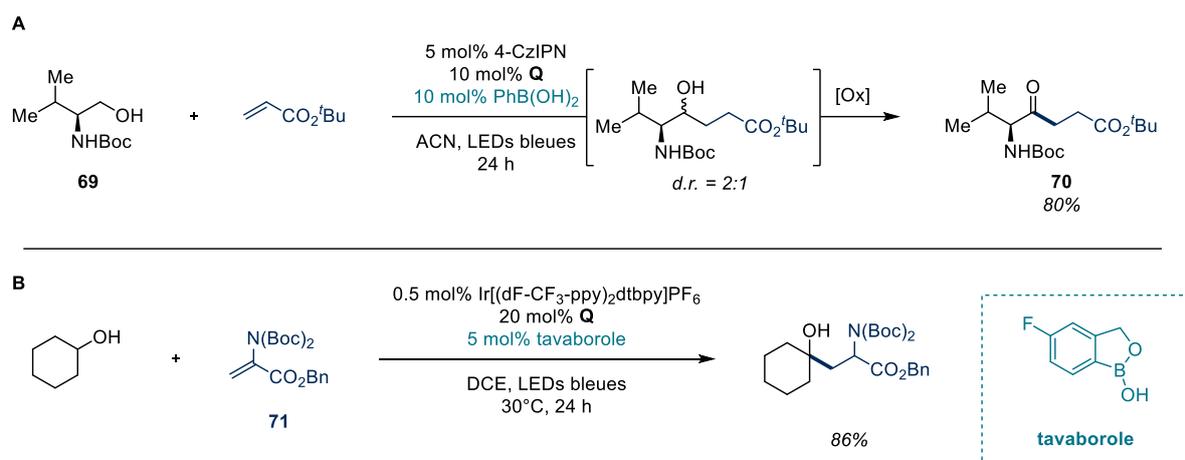


Figure 23 A. Fonctionnalisation C-H/Oxydation des amino-alcools. B. Fonctionnalisation C-H des alcools par la déshydroalanine protégée

### Oxydation de sucres :

Une méthode permettant une oxydation/désoxygénation de furanosides **72** non pré-fonctionnalisés (voir 1.2.2) avec un groupe diol *cis* en C<sub>2</sub>/C<sub>3</sub>, basée sur l'activation par l'acide pentafluorophénylboronique **74**, a également été mise au point par le groupe de Taylor en 2020 (Figure 24).<sup>59</sup> Les auteurs suggèrent que la quinuclidine, en excès relatif par rapport à **74**, sert de base pour former l'adduit de Lewis **75** et permet ainsi l'activation de l'atome d'hydrogène ciblé. L'utilisation d'un acide boronique appauvri permet de limiter l'oxydation du boronate dans les conditions photorédox. En revanche, la régiosélectivité de la réaction n'est bonne que dans le cas particulier où : a) La stéréochimie relative du substituant anomérique et du groupe hydroxyle en C<sub>2</sub> est *trans*. b) L'alcool primaire est benzoylé ou pivaloylé.

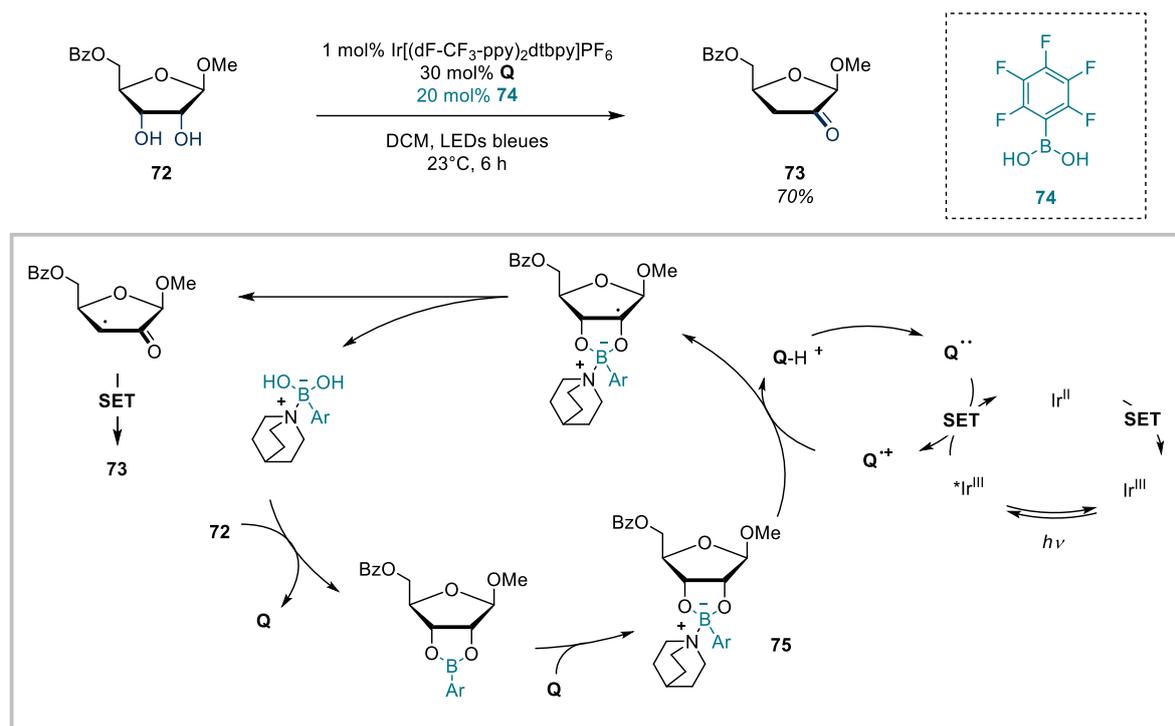
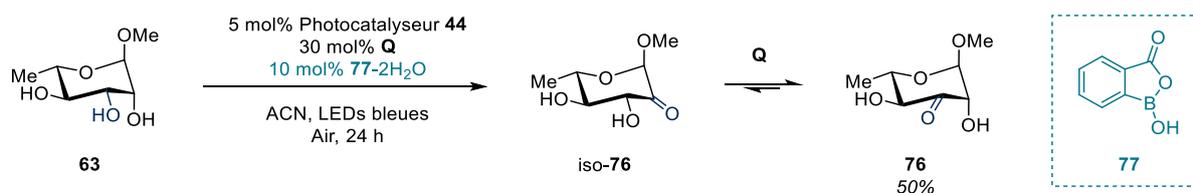


Figure 24 Oxydation/déshydroxylation de furanosides

Une stratégie similaire a été appliquée aux dérivés de pyranoside ayant deux groupes hydroxyles vicinaux de configuration relative *cis* tels que **63** (pour les dérivés du glucose dans le même rapport de 2021, voir 1.2.1). Pour cette réaction d'oxydation/désoxygénation, l'acide 2-carboxyphénylboronique **77** a démontré les meilleurs résultats (Figure 25).<sup>49</sup> Il est à noter que la régiosélectivité de la réaction est en faveur de la position C<sub>2</sub> et conduit, dans un premier temps au produit iso-**76**. Toutefois, en présence de quinuclidine, celui-ci connaît une isomérisation vers la cétone en **76** *via* un réarrangement de type Lobry de Bruyn-van Ekenstein.


 Figure 25 Oxydation de pyranosides présentant deux groupes hydroxyles vicinaux de configuration *cis*

### Epimérisation de diols :

En 2022, le groupe de MacMillan a développé une méthodologie d'epimérisation contra-thermodynamique des diols-(1,2) cycliques *trans*-**78** en diols *cis*-**78** (Figure 26).<sup>60</sup> Ce système est différent de celui décrit par Wendtland (voir 1.2.2) puisque le HAT est direct et assuré par l'anion decatungstate DT<sup>-</sup> et nécessite la formation préalable d'un ester boronique en présence d'une quantité stœchiométrique de MeB(OH)<sub>2</sub>. En effet, l'anion DT<sup>-</sup> abstrait l'atome d'hydrogène au pied d'un des alcools de l'ester boronique *trans*-**79**. Le radical *trans*-**80** obtenu s'epimérise rapidement pour former le radical *cis*-**80** avec les deux groupes hydroxyles en positions *cis*. Ce radical subit ensuite un HAT à partir du thiophénol (généralisé par photolyse du disulfure) pour générer l'ester boronique *cis*-**79**. Cette espèce pourrait à son tour subir un HAT, produisant l'espèce *cis*-**80**, mais le HAT inverse surviendrait alors pour régénérer *cis*-**78**. Globalement, l'excellente diastéréosélectivité provient du déplacement de

l'équilibre entre les deux configurations du radical cétyle **80**, grâce à la tension de cycle de l'ester boronique.

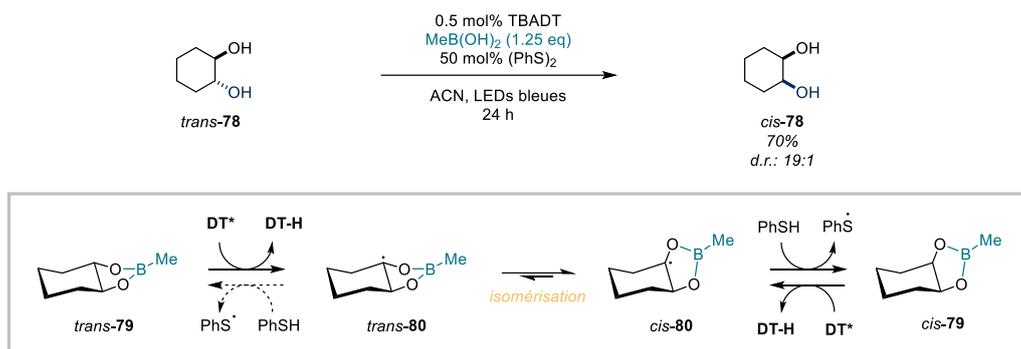


Figure 26 Epimérisation de diols-(1,2) cycliques trans en cis

### 1.3.2. Activation par les silicates

En 2019, le groupe de Kanai a démontré que l'utilisation du spiroisilane **82** comme catalyseur permettait d'améliorer l'efficacité des alkylations C-H des alcools par catalyse photorédox (Figure 27).<sup>61</sup> Des calculs DFT ont montré que la formation du silicate intermédiaire **83** à partir de l'éthanol et de **82** abaissait de 2.4 kcal/mol l'énergie de la liaison en  $\alpha$  de l'alcool (90.6 contre 93 kcal/mol). De plus, cette interaction acide/base de Lewis améliore la correspondance de polarité entre l'atome d'hydrogène à abstraire et le radical cation issu du quinuclidinol sulfonyle **Q''**. Ces conditions réactionnelles s'avèrent donc tout aussi efficaces sur des alcools simples (**81a**) que sur des substrats possédant des fonctions éthers (**81b**) ou des positions benzyliques (**81c**).

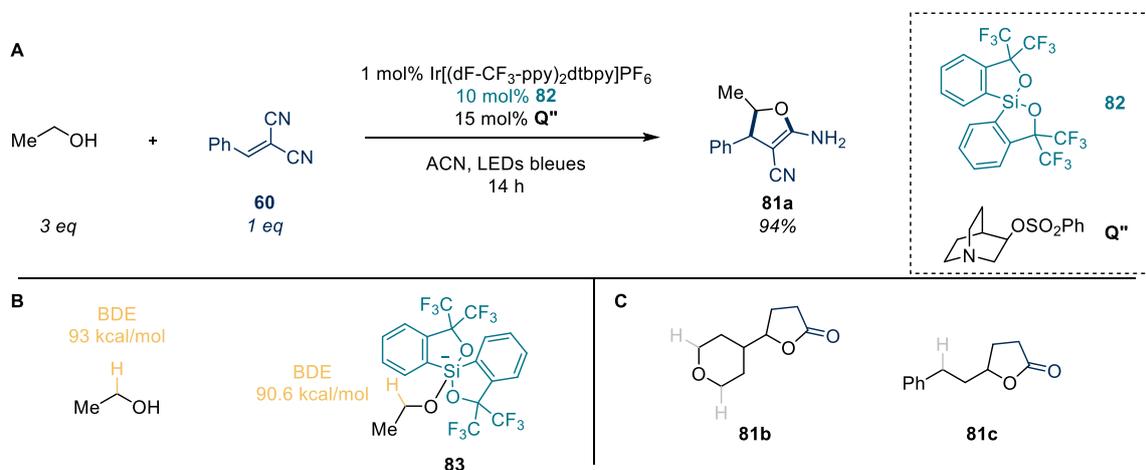


Figure 27 A. Fonctionnalisation d'alcools grâce à l'activation par un silane. B. Energies de dissociation de liaison C-H de l'alcool libre et du silicate. C. Exemples choisis de chimiosélectivité.

### 1.3.3. Activation par les organostannanes

En 2021, le groupe de Taylor a découvert que les organostannanes, déjà largement utilisés pour la *O*-acylation régiosélective de diols ou de sucres,<sup>62-65</sup> pouvaient être utilisés pour activer les sucres dans la réaction de fonctionnalisation C-H par HAT photorédox.<sup>66</sup> Des expériences *in silico* ont confirmé que la formation de l'acétal de stannylène cyclique **63-SnPh<sub>2</sub>** augmente la réactivité des liaisons C-H en  $\alpha$  des alcools vis-à-vis du HAT (Figure 28). La diminution de la BDE de la liaison C-H en C<sub>2</sub> dans le composé stannylé n'est cependant que de 0.5 kcal/mol (contre 4.5 kcal/mol dans le cas du borinate **63-**

**BPh<sub>2</sub>**). L'activation serait donc plutôt d'ordre cinétique, par abaissement de l'énergie d'activation, bien que l'effet soit une nouvelle fois moindre (et difficilement quantifiable) comparativement au borinate. L'avantage de ce nouveau catalyseur réside dans l'augmentation de l'étendue des alcènes réactifs, et surtout dans sa capacité à activer également certains diols *trans*.

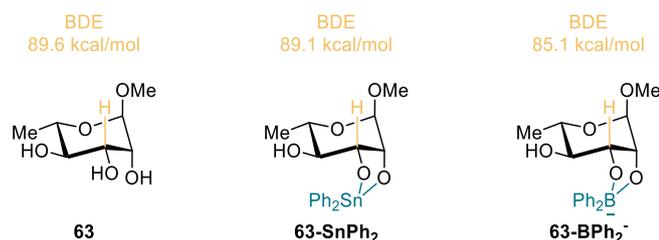


Figure 28 Diminution de la BDE de la liaison C-H en C<sub>3</sub> en présence d'un acétal de stannylène ou d'un borinate

### 1.3.4. Activation par les complexes de zinc

Les réactions de couplages C(sp<sup>3</sup>)-C(sp<sup>2</sup>) catalysées au nickel en présence d'alcools et de bromures d'aryle présentent souvent des problèmes de régiosélectivité induits par la compétition C-arylation versus O-arylation. En 2018, le groupe de MacMillan a étudié une réaction de couplage entre l'hexan-1-ol et le bromure d'aryle **84**, catalysée par un système catalytique Ni/photorédox/HAT (Figure 29A).<sup>67</sup> Les auteurs ont observé que l'ajout d'une quantité super-stœchiométrique de ZnCl<sub>2</sub> permettait de déplacer la sélectivité de la réaction en faveur de la formation de l'alcool benzylique **85** plutôt que de l'éther aromatique **86**. En effet, la formation rapide d'un alcoolate de zinc favorise le HAT en position α. Le radical cétyle ainsi produit est alors piégé par le complexe de Ni(II) pour former le complexe de Ni(III) menant au couplage C-C après élimination réductrice. Dans une expérience mécanistique aux conditions légèrement différentes, le produit désiré **85** est ainsi obtenu sélectivement avec un rendement de 44% en présence de ZnCl<sub>2</sub> (Figure 29B). En revanche, l'alcool **85** est obtenu à l'état de traces (3%) et le produit majoritaire de la réaction est l'éther **86** (54%) lorsque la réaction est effectuée en l'absence de ZnCl<sub>2</sub>.

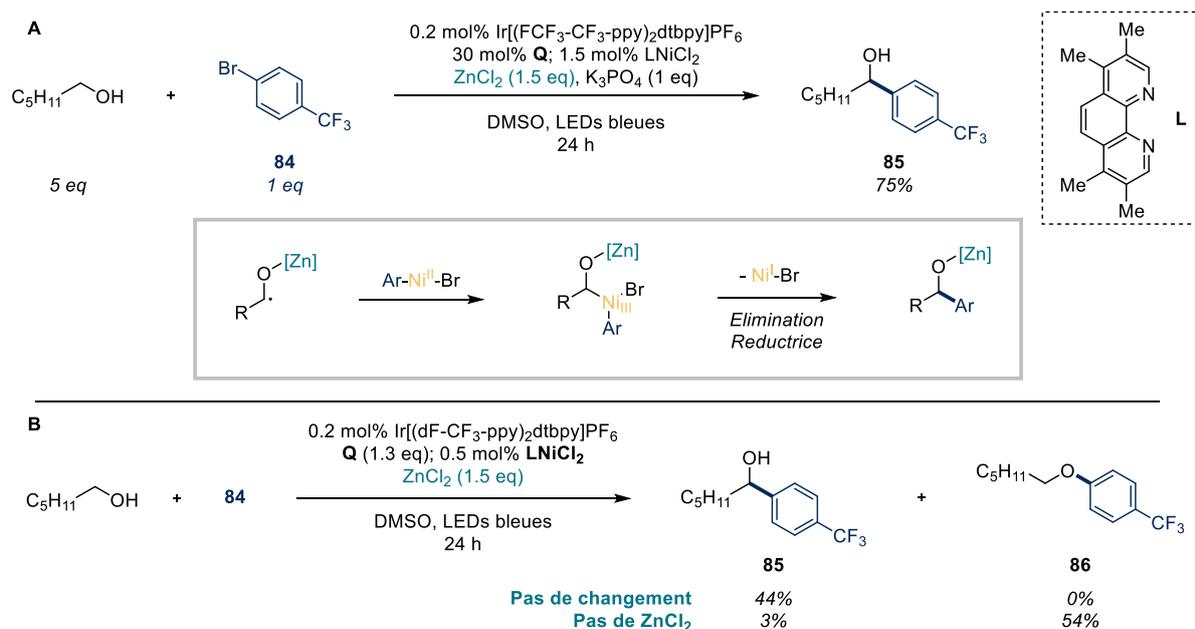


Figure 29 A. Arylation des alcools par catalyse nickel/photorédox/HAT. B. Sélectivité de la réaction en présence et en absence de ZnCl<sub>2</sub>

Le groupe de Singh en 2020 a exploité l'activation par les sels de zinc dans une réaction de conversion des alcools benzyles en cyanoarènes (Figure 30A).<sup>68</sup> Dans ce cas, la quantité de  $\text{Zn}(\text{OTf})_2$  ajouté est catalytique (5 mol%) et c'est le radical  $\text{N}_3^\cdot$  qui réalise le HAT. Le benzaldéhyde est formé initialement avant condensation avec  $\text{HN}_3$  issu du HAT. Le cyanobenzène est obtenu après élimination de diazote.

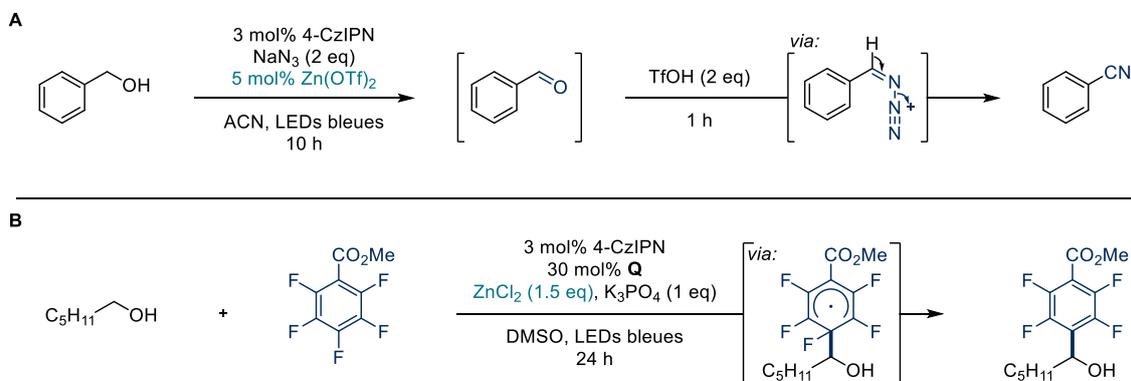


Figure 30 A. Conversion des alcools benzyles en cyanoarènes. B. Alkylation/défluoration des fluoroarènes avec des alcools

Le groupe de Liu et Wu en 2023 a, lui, décrit une réaction d'alkylation/défluoration de polyfluoroarènes grâce à l'activation d'un alcool par les sels de zinc (Figure 30B).<sup>69</sup> Le radical cétyle formé par HAT s'additionne sur l'aryle polyfluoré. Le radical adduit est ensuite réduit et l'anion fluorure est éliminé pour former le produit alkylé.

## 1.4. Conclusion

En conclusion, depuis la première description d'une stratégie catalytique et chimiosélective d'alkylation C-H des alcools par HAT par MacMillan en 2015, de nombreux systèmes catalytiques ont été mis au point pour toutes sortes de transformations employant les alcools comme substrats : alkylations C-H, arylations C-H, épimérisations, oxydations. Les stratégies développées dans ce sens sont basées sur l'augmentation de la densité électronique autour de l'atome d'hydrogène à abstraire, soit par établissement d'une liaison hydrogène avec l'alcool en présence d'un accepteur de liaison hydrogène, soit par formation d'un complexe « ate » en présence d'un acide de Lewis comme les acides de bores, les silanes, les organostannanes ou les sels de zinc. En dépit de ces nombreuses études, de nombreux verrous synthétiques restent à lever comme la monofonctionnalisation de diols symétriques acycliques ou la mise en place de réactions d'alkylation C-H énantiosélective de diols induites par HAT. Ces domaines d'étude constituent une part importante des travaux de thèse décrits dans ce manuscrit et les résultats obtenus seront détaillés aux chapitre 3 et 4 respectivement.

## RÉFÉRENCES

- (1) Mayer, J. M. Understanding Hydrogen Atom Transfer: From Bond Strengths to Marcus Theory. *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44* (1), 36–46. <https://doi.org/10.1021/ar100093z>.
- (2) Hammes-Schiffer, S.; Stuchebrukhov, A. A. Theory of Coupled Electron and Proton Transfer Reactions. *Chem. Rev.* **2010**, *110* (12), 6939–6960. <https://doi.org/10.1021/cr1001436>.
- (3) Lai, W.; Li, C.; Chen, H.; Shaik, S. Hydrogen-Abstraction Reactivity Patterns from A to Y: The Valence Bond Way. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51* (23), 5556–5578. <https://doi.org/10.1002/anie.201108398>.
- (4) Salamone, M.; Bietti, M. Tuning Reactivity and Selectivity in Hydrogen Atom Transfer from Aliphatic C–H Bonds to Alkoxy Radicals: Role of Structural and Medium Effects. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48* (11), 2895–2903. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.5b00348>.
- (5) Roberts, B. P. Polarity-Reversal Catalysis of Hydrogen-Atom Abstraction Reactions: Concepts and Applications in Organic Chemistry. *Chem. Soc. Rev.* **1999**, *28* (1), 25–35. <https://doi.org/10.1039/A804291H>.
- (6) Capaldo, L.; Ravelli, D. Hydrogen Atom Transfer (HAT): A Versatile Strategy for Substrate Activation in Photocatalyzed Organic Synthesis: Hydrogen Atom Transfer (HAT): A Versatile Strategy for Substrate Activation in Photocatalyzed Organic Synthesis. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *2017* (15), 2056–2071. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201601485>.
- (7) Capaldo, L.; Quadri, L. L.; Ravelli, D. Photocatalytic Hydrogen Atom Transfer: The Philosopher's Stone for Late-Stage Functionalization? *Green Chem.* **2020**, *22* (11), 3376–3396. <https://doi.org/10.1039/D0GC01035A>.
- (8) Fagnoni, M.; Capaldo, L.; Ravelli, D. Direct Photocatalyzed Hydrogen Atom Transfer (HAT) for Aliphatic C–H Bonds Elaboration. *Chem. Rev.* **2022**, *122* (2), 1875–1924. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.1c00263>.
- (9) Shen, Y.; Gu, Y.; Martin, R. Sp<sup>3</sup> C–H Arylation and Alkylation Enabled by the Synergy of Triplet Excited Ketones and Nickel Catalysts. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140* (38), 12200–12209. <https://doi.org/10.1021/jacs.8b07405>.
- (10) Luridiana, A.; Mazzarella, D.; Capaldo, L.; Rincón, J. A.; García-Losada, P.; Mateos, C.; Frederick, M. O.; Nuño, M.; Jan Buma, W.; Noël, T. The Merger of Benzophenone HAT Photocatalysis and Silyl Radical-Induced XAT Enables Both Nickel-Catalyzed Cross-Electrophile Coupling and 1,2-Dicarbonylation of Olefins. *ACS Catal.* **2022**, *12* (18), 11216–11225. <https://doi.org/10.1021/acscatal.2c03805>.
- (11) Ravelli, D.; Protti, S.; Fagnoni, M. Decatungstate Anion for Photocatalyzed “Window Ledge” Reactions. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49* (10), 2232–2242. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.6b00339>.
- (12) Fan, X.-Z.; Rong, J.-W.; Wu, H.-L.; Zhou, Q.; Deng, H.-P.; Tan, J. D.; Xue, C.-W.; Wu, L.-Z.; Tao, H.-R.; Wu, J. Eosin Y as a Direct Hydrogen-Atom Transfer Photocatalyst for the Functionalization of C–H Bonds. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57* (28), 8514–8518. <https://doi.org/10.1002/anie.201803220>.
- (13) Yan, J.; Cheo, H. W.; Teo, W. K.; Shi, X.; Wu, H.; Idres, S. B.; Deng, L.-W.; Wu, J. A Radical Smiles Rearrangement Promoted by Neutral Eosin Y as a Direct Hydrogen Atom Transfer Photocatalyst. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142* (26), 11357–11362. <https://doi.org/10.1021/jacs.0c02052>.
- (14) Qvortrup, K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W. C. A General Strategy for Organocatalytic Activation of C–H Bonds via Photoredox Catalysis: Direct Arylation of Benzylic Ethers. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136* (2), 626–629. <https://doi.org/10.1021/ja411596q>.
- (15) Hager, D.; MacMillan, D. W. C. Activation of C–H Bonds via the Merger of Photoredox and Organocatalysis: A Coupling of Benzylic Ethers with Schiff Bases. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136* (49), 16986–16989. <https://doi.org/10.1021/ja5102695>.
- (16) Cuthbertson, J. D.; MacMillan, D. W. C. The Direct Arylation of Allylic Sp<sup>3</sup> C–H Bonds via Organic and Photoredox Catalysis. *Nature* **2015**, *519* (7541), 74–77. <https://doi.org/10.1038/nature14255>.

- (17) Jin, J.; MacMillan, D. W. C. Alcohols as Alkylating Agents in Heteroarene C–H Functionalization. *Nature* **2015**, *525* (7567), 87–90. <https://doi.org/10.1038/nature14885>.
- (18) Bao, X.; Yu, W.; Wang, G. Thiols as Powerful Atom Transfer Catalyst: Opportunities in Photoredox-Mediated Reactions. *Adv. Synth. Catal.* *n/a* (n/a). <https://doi.org/10.1002/adsc.202300535>.
- (19) Tyson, E. L.; Niemeyer, Z. L.; Yoon, T. P. Redox Mediators in Visible Light Photocatalysis: Photocatalytic Radical Thiol–Ene Additions. *J. Org. Chem.* **2014**, *79* (3), 1427–1436. <https://doi.org/10.1021/jo500031g>.
- (20) Choi, G. J.; Zhu, Q.; Miller, D. C.; Gu, C. J.; Knowles, R. R. Catalytic Alkylation of Remote C–H Bonds Enabled by Proton-Coupled Electron Transfer. *Nature* **2016**, *539* (7628), 268–271. <https://doi.org/10.1038/nature19811>.
- (21) Tanaka, H.; Sakai, K.; Kawamura, A.; Oisaki, K.; Kanai, M. Sulfonamides as New Hydrogen Atom Transfer (HAT) Catalysts for Photoredox Allylic and Benzylic C–H Arylations. *Chem. Commun.* **2018**, *54* (26), 3215–3218. <https://doi.org/10.1039/C7CC09457D>.
- (22) Ma, Z.-Y.; Li, M.; Guo, L.-N.; Liu, L.; Wang, D.; Duan, X.-H. Sulfonamide as Photoinduced Hydrogen-Atom Transfer Catalyst for Regioselective Alkylation of C(Sp<sup>3</sup>)–H Bonds Adjacent to Heteroatoms. *Org. Lett.* **2021**, *23* (2), 474–479. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.0c03992>.
- (23) Ryder, A. S. H.; Cunningham, W. B.; Ballantyne, G.; Mules, T.; Kinsella, A. G.; Turner-Dore, J.; Alder, C. M.; Edwards, L. J.; McKay, B. S. J.; Grayson, M. N.; Cresswell, A. J. Photocatalytic  $\alpha$ -Tertiary Amine Synthesis via C–H Alkylation of Unmasked Primary Amines. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59* (35), 14986–14991. <https://doi.org/10.1002/anie.202005294>.
- (24) Jeffrey, J. L.; Terrett, J. A.; MacMillan, D. W. C. O–H Hydrogen Bonding Promotes H-Atom Transfer from  $\alpha$  C–H Bonds for C-Alkylation of Alcohols. *Science* **2015**, *349* (6255), 1532–1536. <https://doi.org/10.1126/science.aac8555>.
- (25) Shaw, M. H.; Shurtleff, V. W.; Terrett, J. A.; Cuthbertson, J. D.; MacMillan, D. W. C. Native Functionality in Triple Catalytic Cross-Coupling: Sp<sup>3</sup> C–H Bonds as Latent Nucleophiles. *Science* **2016**, *352* (6291), 1304–1308. <https://doi.org/10.1126/science.aaf6635>.
- (26) Ye, J.; Kalvet, I.; Schoenebeck, F.; Rovis, T. Direct  $\alpha$ -Alkylation of Primary Aliphatic Amines Enabled by CO<sub>2</sub> and Electrostatics. *Nat. Chem.* **2018**, *10* (10), 1037–1041. <https://doi.org/10.1038/s41557-018-0085-9>.
- (27) Abadie, B.; Jardel, D.; Pozzi, G.; Toullec, P.; Vincent, J.-M. Dual Benzophenone/Copper-Photocatalyzed Giese-Type Alkylation of C(Sp<sup>3</sup>)–H Bonds. – *Eur. J.* **2019**, *25* (70), 16120–16127. <https://doi.org/10.1002/chem.201904111>.
- (28) Fuse, H.; Mitsunuma, H.; Kanai, M. Catalytic Acceptorless Dehydrogenation of Aliphatic Alcohols. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142* (9), 4493–4499. <https://doi.org/10.1021/jacs.0c00123>.
- (29) Hayakawa, M.; Shirota, H.; Hirayama, S.; Yamada, R.; Aoyama, T.; Ouchi, A. Sunlight-Induced C C Bond Formation Reaction: Radical Addition of Alcohols/Ethers/Acetals to Olefins. *J. Photochem. Photobiol. Chem.* **2021**, *413*, 113263. <https://doi.org/10.1016/j.jphotochem.2021.113263>.
- (30) Matsumoto, A.; Yamamoto, M.; Maruoka, K. Cationic DABCO-Based Catalyst for Site-Selective C–H Alkylation via Photoinduced Hydrogen-Atom Transfer. *ACS Catal.* **2022**, *12* (3), 2045–2051. <https://doi.org/10.1021/acscatal.1c05484>.
- (31) von Ragué Schleyer, P.; Kos, A. J. The Importance of Negative (Anionic) Hyperconjugation. *Tetrahedron* **1983**, *39* (7), 1141–1150. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)91877-0](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)91877-0).
- (32) Mullins, Joseph J. Hyperconjugation: A More Coherent Approach. *J. Chem. Educ.* **2012**, *89* (7), 834–836. <https://doi.org/10.1021/ed1011986>.
- (33) Alabugin, I. V.; Kuhn, L.; Krivoschapov, N. V.; Mehaffy, P.; Medvedev, M. G. Anomeric Effect, Hyperconjugation and Electrostatics: Lessons from Complexity in a Classic Stereoelectronic Phenomenon. *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50* (18), 10212–10252. <https://doi.org/10.1039/D1CS00564B>.
- (34) Masuda, Y.; Tsuda, H.; Murakami, M. C1 Oxidation/C2 Reduction Isomerization of Unprotected Aldoses Induced by Light/Ketone. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59* (7), 2755–2759. <https://doi.org/10.1002/anie.201914242>.
- (35) Steigerwald, M. L.; Goddard, W. A. I.; Evans, D. A. Theoretical Studies of the Oxy Anionic Substituent Effect. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101* (8), 1994–1997. <https://doi.org/10.1021/ja00502a011>.

- (36) Gawlita, E.; Lantz, M.; Paneth, P.; Bell, A. F.; Tonge, P. J.; Anderson, V. E. H-Bonding in Alcohols Is Reflected in the C $\alpha$ -H Bond Strength: Variation of C-D Vibrational Frequency and Fractionation Factor. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122* (47), 11660–11669. <https://doi.org/10.1021/ja001891d>.
- (37) Maiti, N. C.; Zhu, Y.; Carmichael, I.; Serianni, A. S.; Anderson, V. E. 1JCH Correlates with Alcohol Hydrogen Bond Strength. *J. Org. Chem.* **2006**, *71* (7), 2878–2880. <https://doi.org/10.1021/jo052389k>.
- (38) Wan, I. C. (Steven); Witte, M. D.; Minnaard, A. J. Site-Selective Carbon–Carbon Bond Formation in Unprotected Monosaccharides Using Photoredox Catalysis. *Chem. Commun.* **2017**, *53* (36), 4926–4929. <https://doi.org/10.1039/C7CC01416C>.
- (39) Mouthaan, M. L. M. C.; Pouwer, K.; Borst, M. L. G.; Witte, M. D.; Minnaard, A. J.  $\alpha$ -C–H Photoalkylation of a Glucose Derivative in Continuous Flow. *Synthesis* **2022**, *54* (21), 4683–4689. <https://doi.org/10.1055/a-1840-5483>.
- (40) Turner, J. A.; Adrianov, T.; Zakaria, M. A.; Taylor, M. S. Effects of Configuration and Substitution on C–H Bond Dissociation Enthalpies in Carbohydrate Derivatives: A Systematic Computational Study. *J. Org. Chem.* **2022**, *87* (2), 1421–1433. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.1c02725>.
- (41) Turner, J. A.; Adrianov, T.; Taylor, M. S. Understanding the Origins of Site Selectivity in Hydrogen Atom Transfer Reactions from Carbohydrates to the Quinuclidinium Radical Cation: A Computational Study. *J. Org. Chem.* **2023**, *88* (9), 5713–5730. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.3c00181>.
- (42) Cao, H.; Guo, T.; Deng, X.; Huo, X.; Tang, S.; Liu, J.; Wang, X. Site-Selective C–H Alkylation of Myo-Inositol via Organic Photoredox Catalysis. *Chem. Commun.* **2022**, *58* (71), 9934–9937. <https://doi.org/10.1039/D2CC03569C>.
- (43) Paul, S.; Filippini, D.; Ficarra, F.; Melnychenko, H.; Janot, C.; Silvi, M. Oxetane Synthesis via Alcohol C–H Functionalization. *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145* (29), 15688–15694. <https://doi.org/10.1021/jacs.3c04891>.
- (44) Guo, K.; Zhang, Z.; Li, A.; Li, Y.; Huang, J.; Yang, Z. Photoredox-Catalyzed Isomerization of Highly Substituted Allylic Alcohols by C–H Bond Activation. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59* (28), 11660–11668. <https://doi.org/10.1002/anie.202000743>.
- (45) Li, A.; Zheng, N.; Guo, K.; Zhang, Z.; Yang, Z. Electrocatalytic Isomerization of Allylic Alcohols: Straightforward Preparation of  $\beta$ -Aryl-Ketones. *Catalysts* **2022**, *12* (3), 333. <https://doi.org/10.3390/catal12030333>.
- (46) Chen, K.; Schwarz, J.; Karl, T. A.; Chatterjee, A.; König, B. Visible Light Induced Redox Neutral Fragmentation of 1,2-Diol Derivatives. *Chem. Commun.* **2019**, *55* (87), 13144–13147. <https://doi.org/10.1039/C9CC06904F>.
- (47) Shah, Sk. S.; Shee, M.; Venkatesh, Y.; Singh, A. K.; Samanta, S.; Singh, N. D. P. Organophotoredox-Mediated Amide Synthesis by Coupling Alcohol and Amine through Aerobic Oxidation of Alcohol. *Chem. – Eur. J.* **2020**, *26* (17), 3703–3708. <https://doi.org/10.1002/chem.201904924>.
- (48) Zhang, H.; Guo, T.; Wu, M.; Huo, X.; Tang, S.; Wang, X.; Liu, J. 4CzIPN Catalyzed Photochemical Oxidation of Benzylic Alcohols. *Tetrahedron Lett.* **2021**, *67*, 152878. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2021.152878>.
- (49) Gorelik, D. J.; Dimakos, V.; Adrianov, T.; Taylor, M. S. Photocatalytic, Site-Selective Oxidations of Carbohydrates. *Chem. Commun.* **2021**, *57* (91), 12135–12138. <https://doi.org/10.1039/D1CC05124E>.
- (50) Wu, M.; Jiang, Q.; Tian, Q.; Guo, T.; Cai, F.; Tang, S.; Liu, J.; Wang, X. Enzyme-like C–H Oxidation of Glucosides Promoted by Visible Light. *CCS Chem.* **2022**, *4* (11), 3599–3608. <https://doi.org/10.31635/ccschem.022.202101621>.
- (51) Wang, Y.; Carder, H. M.; Wendlandt, A. E. Synthesis of Rare Sugar Isomers through Site-Selective Epimerization. *Nature* **2020**, *578* (7795), 403–408. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-1937-1>.
- (52) Turner, J. A.; Rosano, N.; Gorelik, D. J.; Taylor, M. S. Synthesis of Ketodeoxysugars from Acylated Pyranosides Using Photoredox Catalysis and Hydrogen Atom Transfer. *ACS Catal.* **2021**, *11* (17), 11171–11179. <https://doi.org/10.1021/acscatal.1c03050>.

- (53) Nakao, H.; Mitsunuma, H.; Kanai, M. Site-Selective  $\alpha$ -Alkylation of 1,3-Butanediol Using a Thiophosphoric Acid Hydrogen Atom Transfer Catalyst. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **2022**, *70* (8), 540–543. <https://doi.org/10.1248/cpb.c22-00299>.
- (54) Takamuku, T.; Higuma, Y.; Matsugami, M.; To, T.; Umecky, T. Solvation Structure of 1,3-Butanediol in Aqueous Binary Solvents with Acetonitrile, 1,4-Dioxane, and Dimethyl Sulfoxide Studied by IR, NMR, and Molecular Dynamics Simulation. *J. Phys. Chem. B* **2017**, *121* (18), 4864–4872. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.7b02202>.
- (55) Dimakos, V.; Su, H. Y.; Garrett, G. E.; Taylor, M. S. Site-Selective and Stereoselective C–H Alkylations of Carbohydrates via Combined Diarylborinic Acid and Photoredox Catalysis. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141* (13), 5149–5153. <https://doi.org/10.1021/jacs.9b01531>.
- (56) Sakai, K.; Oisaki, K.; Kanai, M. A Bond-Weakening Borinate Catalyst That Improves the Scope of the Photoredox  $\alpha$ -C–H Alkylation of Alcohols. *Synthesis* **2020**, *52* (15), 2171–2189. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1707114>.
- (57) Merkens, K.; Sanosa, N.; Funes-Ardoiz, I.; Gómez-Suárez, A. Accessing  $\alpha$ -Amino Ketyl Radicals from  $\beta$ -Amino Alcohols via Chemoselective Hydrogen Atom Transfer Catalysis. *ACS Catal.* **2022**, *12* (21), 13186–13192. <https://doi.org/10.1021/acscatal.2c03724>.
- (58) Sun, T.; Jin, R.; Yang, Y.; Jia, Y.; Hu, S.; Jin, Y.; Wang, Q.; Li, Z.; Zhang, Y.; Wu, J.; Jiang, Y.; Lv, X.; Liu, S. Direct  $\alpha$ -C–H Alkylation of Structurally Diverse Alcohols via Combined Tavorole and Photoredox Catalysis. *Org. Lett.* **2022**, *24* (41), 7637–7642. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.2c03117>.
- (59) Dimakos, V.; Gorelik, D.; Su, H. Y.; Garrett, G. E.; Hughes, G.; Shibayama, H.; Taylor, M. S. Site-Selective Redox Isomerizations of Furanosides Using a Combined Arylboronic Acid/Photoredox Catalyst System. *Chem. Sci.* **2020**, *11* (6), 1531–1537. <https://doi.org/10.1039/C9SC05173B>.
- (60) Oswood, C. J.; MacMillan, D. W. C. Selective Isomerization via Transient Thermodynamic Control: Dynamic Epimerization of *Trans* to *Cis* Diols. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144* (1), 93–98. <https://doi.org/10.1021/jacs.1c11552>.
- (61) Sakai, K.; Oisaki, K.; Kanai, M. Identification of Bond-Weakening Spirosilane Catalyst for Photoredox  $\alpha$ -C–H Alkylation of Alcohols. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362* (2), 337–343. <https://doi.org/10.1002/adsc.201901253>.
- (62) David, S.; Hanessian, S. Regioselective Manipulation of Hydroxyl Groups via Organotin Derivatives. *Tetrahedron* **1985**, *41* (4), 643–663. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)96443-9](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)96443-9).
- (63) Maki, T.; Iwasaki, F.; Matsumura, Y. A New Convenient Method for Selective Monobenzoylation of Diols. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39* (31), 5601–5604. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(98\)01131-9](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(98)01131-9).
- (64) Bruce Grindley, T. Applications of Tin-Containing Intermediates to Carbohydrate Chemistry. In *Advances in Carbohydrate Chemistry and Biochemistry*; Horton, D., Ed.; Academic Press, 1998; Vol. 53, pp 17–142. [https://doi.org/10.1016/S0065-2318\(08\)60043-8](https://doi.org/10.1016/S0065-2318(08)60043-8).
- (65) Iwasaki, F.; Maki, T.; Onomura, O.; Nakashima, W.; Matsumura, Y. Chemo- and Stereoselective Monobenzoylation of 1,2-Diols Catalyzed by Organotin Compounds. *J. Org. Chem.* **2000**, *65* (4), 996–1002. <https://doi.org/10.1021/jo991394j>.
- (66) Gorelik, D. J.; Turner, J. A.; Virk, T. S.; Foucher, D. A.; Taylor, M. S. Site- and Stereoselective C–H Alkylations of Carbohydrates Enabled by Cooperative Photoredox, Hydrogen Atom Transfer, and Organotin Catalysis. *Org. Lett.* **2021**, *23* (13), 5180–5185. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.1c01718>.
- (67) Twilton, J.; Christensen, M.; DiRocco, D. A.; Ruck, R. T.; Davies, I. W.; MacMillan, D. W. C. Selective Hydrogen Atom Abstraction through Induced Bond Polarization: Direct  $\alpha$ -Arylation of Alcohols through Photoredox, HAT, and Nickel Catalysis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57* (19), 5369–5373. <https://doi.org/10.1002/anie.201800749>.
- (68) Shee, M.; Shah, S. S.; Singh, N. D. P. Photocatalytic Conversion of Benzyl Alcohols/Methyl Arenes to Aryl Nitriles via H-Abstraction by Azide Radical. *Chem. – Eur. J.* **2020**, *26* (62), 14070–14074. <https://doi.org/10.1002/chem.202001332>.

- (69) Xu, W.; Shao, Q.; Xia, C.; Zhang, Q.; Xu, Y.; Liu, Y.; Wu, M. Visible-Light-Induced Selective Defluoroalkylations of Polyfluoroarenes with Alcohols. *Chem. Sci.* **2023**, *14* (4), 916–922. <https://doi.org/10.1039/D2SC06290A>.

# CHAPITRE 2

---



# Chapitre 2 : Association de la catalyse photorédox et de la catalyse radicalaire covalente

Ce deuxième chapitre bibliographique est, dans une grande mesure, basé sur un article de concept publié pendant mon doctorat et dont je suis co-auteur.<sup>1</sup> Il a pour objectif d'introduire le concept de la catalyse radicalaire covalente et de mettre en lumière son association à la catalyse photorédox.

## 2.1. Introduction

### Généralités sur la catalyse radicalaire covalente :

Parallèlement aux HAT catalytiques (voir Chapitre 1), la catalyse radicalaire covalente (CoRC) constitue un important champ d'application de la catalyse radicalaire.<sup>2</sup> Ce type de catalyse tire profit de la réactivité unique des radicaux pour activer de manière covalente des fonctions difficilement activable en organocatalyse classique et présente donc un réel potentiel synthétique. Conceptuellement, la CoRC repose sur la génération d'un catalyseur radicalaire (**Cat<sup>•</sup>**) à partir d'un précatalyseur à couche fermée (**Cat**) (Figure 1). Le catalyseur radicalaire s'additionne alors sur une liaison C-C insaturée du substrat pour générer un adduit avec un radical centré sur le carbone (**Cat-Substrat<sup>•</sup>**). La formation de cet intermédiaire réactionnel hautement énergétique s'apparente à une activation SOMO (orbitale moléculaire individuellement occupée). En CoRC, la formation de cet adduit déclenche une cascade radicalaire (impliquant ou non un autre substrat) entraînant la génération d'un nouvel intermédiaire radicalaire (**Cat-Produit<sup>•</sup>**). Finalement, le cycle catalytique se termine avec la libération de **Cat<sup>•</sup>** et du produit formé. Récemment, l'avènement de la catalyse photorédox a offert de nouvelles opportunités pour la génération de catalyseurs radicalaires et la conception de transformations originales en CoRC et a provoqué un net regain d'intérêt pour ce domaine confidentiel de la catalyse.

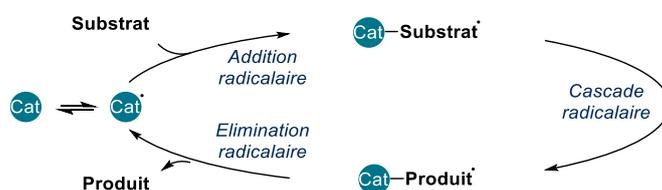


Figure 1 Principe de la catalyse radicalaire covalente

### Premiers développements en CoRC :

La première description de la CoRC a été faite en 1988 par le groupe d'Oshima dans le cadre d'une cycloaddition (3+2) intramoléculaire du diène **87** catalysée par le radical triphénylstannyle  $\text{Ph}_3\text{Sn}^\bullet$  en présence d'AIBN comme amorceur radicalaire (Figure 2A).<sup>3</sup> Le radical triphénylstannyle s'additionne sur l'alcène terminal du composé **87**, ce qui déclenche l'ouverture du cyclopropane pour générer le radical tertiaire stabilisé **89**. Une cyclisation intramoléculaire 5-*exo*-trig génère le radical **90** qui libère le radical triphénylstannyle et le produit **88** à la suite d'une ultime étape de  $\beta$ -scission.

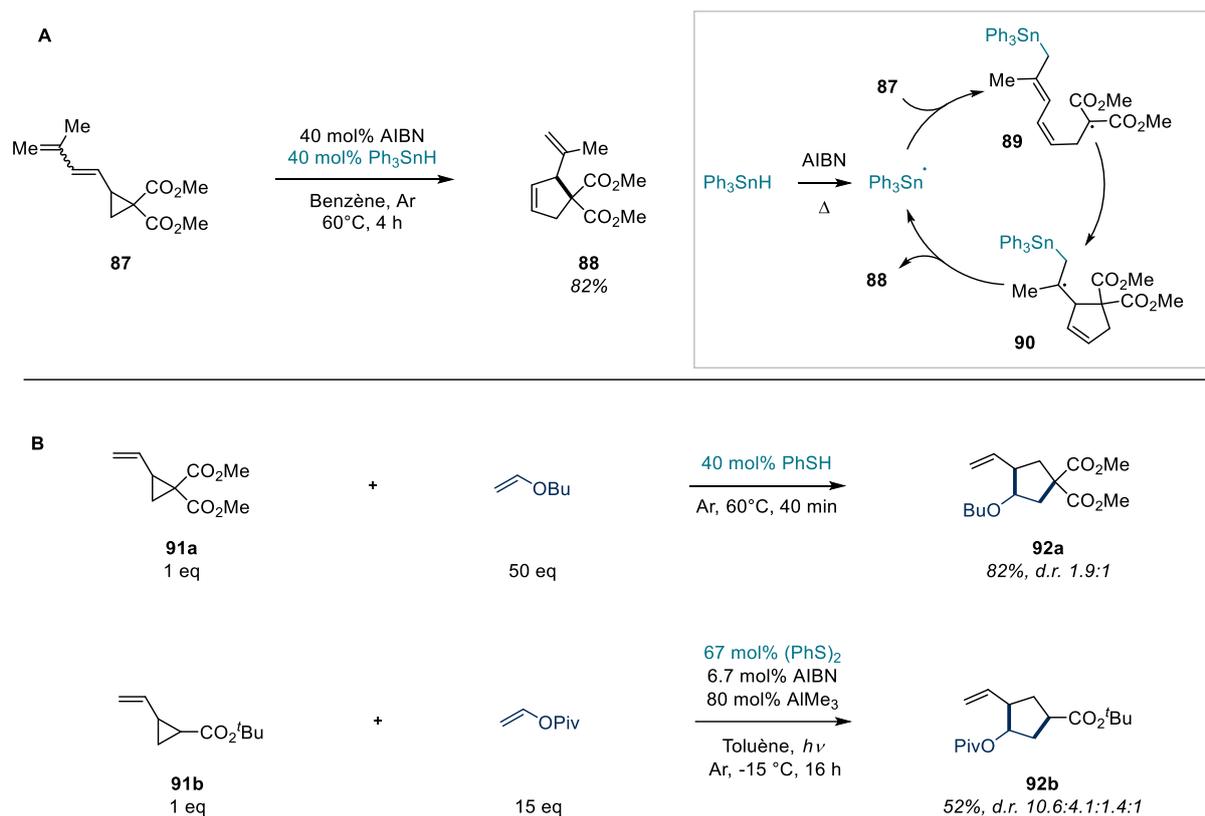


Figure 2 A. Cyclisation (3+2) intramolécule par CoRC. B. Version intermolécule par Oshima (haut) et Feldman (bas).

La même année, une version intermolécule de cette réaction, catalysée par des radicaux thiyles a été décrite indépendamment par les groupes de Feldman<sup>4</sup> et Oshima.<sup>5</sup> Cette synthèse de vinylcyclopentanes **92** à partir de vinylcyclopropanes **91** et d'oléfines constitue encore aujourd'hui l'archétype des transformations initiées par CoRC et reste une réaction modèle pour comparer les performances de nouveaux systèmes catalytiques (Figure 2B). En dépit de ces développements précoces, ce domaine de l'organocatalyse est resté peu étudié pendant trois décennies, même si la diversité des substrats utilisables s'est nettement étendue. Cet état de fait s'explique en partie par la difficulté de concevoir des cascades réactionnelles impliquant une addition réversible du catalyseur radicalaire. De plus, ce dernier doit être généré *in situ* grâce à l'utilisation d'amorceurs radicalaires ou du rayonnement UV, limitant ainsi parfois le champ d'applications des réactions étudiées. Pour finir, ces espèces catalytiques hautement réactives présentent une forte propension à la désactivation par dimérisation. Les principales solutions mises en œuvre pour limiter ce phénomène ont été l'addition lente de promoteurs de radicaux sur des thiophénols, des disulfures de diaryle<sup>6-10</sup> ou des disélényures de diaryle,<sup>11,12</sup> l'élaboration de thiols encombrés comme précatalyseurs,<sup>13,14</sup> ou le clivage homolytique de disulfures de diaryle par irradiation UV.<sup>15-20</sup> Plus récemment, l'irradiation en lumière visible de complexes donneur-accepteur d'électrons (EDA) entre des précatalyseurs disulfures de diaryle et des styrènes ou des phénylacétylènes a aussi permis de générer des radicaux thiyles pour l'oxydation aérobie de liaisons C-C multiples.<sup>21-24</sup>

Dans ce contexte, la CoRC est principalement restée cantonnée à l'utilisation des radicaux thiyles ou sélényles neutres, peu modulables sur les plans structural et réactionnel. Toutefois quelques récents exemples de radicaux centrés sur le bore, générés soit par l'association d'un amorceur radicalaire et d'un complexe NHC-borane,<sup>25</sup> soit par irradiation d'un bis-dioxaborolane,<sup>26,27</sup> ont aussi été exploités en CoRC.

L'essor récent de la catalyse photorédox a donné un nouveau souffle à la CoRC par son exceptionnelle capacité à générer des radicaux de manière catalytique en conditions douces. Ainsi de nouveaux précatalyseurs, transformés en organocatalyseurs radicalaires par SET photocatalysés, ont pu être utilisés avec succès. D'autre part l'utilisation de la catalyse photorédox pour orchestrer la CoRC a permis la mise en place de nouvelles transformations impliquant des méthodes originales de régénération du catalyseur radicalaire. La CoRC s'avère être un outil puissant pour déclencher des cascades radicalaires catalytiques lorsque les substrats présentent des potentiels rédox difficilement accessibles.

## 2.2. Génération photorédox de radicaux aminyles en CoRC

Les radicaux centrés sur l'azote s'additionnent efficacement sur les alcènes. Ceci a permis de nombreuses applications en synthèse organique, notamment pour la formation de liaisons C-N.<sup>28</sup> En 2014, les groupes de Xiao et Chen ont rapporté une méthode photorédox pour la conversion des tosylhydrazones N-H en radicaux hydrazonyles.<sup>29</sup> La formation du radical est réalisée par un transfert couplé d'électron et de proton (PCET) en deux étapes : déprotonation de l'hydrazone par NaOH, puis oxydation mono-électronique de l'anion correspondant ( $E_{ox} = +0.56 \text{ V}_{ECS}$ ) par un catalyseur photorédox. En 2019, une séquence similaire a été appliquée pour générer un catalyseur radicalaire aminyle à partir de précurseurs *N*-arylsulfonamides et constitue le tout premier exemple de CoRC photorédox.<sup>30</sup> Dans cette optique, les propriétés stéréoélectroniques des substituants sur le cycle aromatique des précatalyseurs, notamment la présence du groupement attracteur acétyle en *ortho*, se sont avérés être des paramètres essentiels pour moduler la réactivité et la stabilité de l'espèce catalytique. Après optimisation, la combinaison entre le *N*-arylsulfonamide **95** et le photocatalyseur à base d'iridium **Ir(ppy)<sub>2</sub>bpyPF<sub>6</sub>** a permis la difonctionnalisation du styrène avec l'allylsulfone **93** sous irradiation en lumière bleue (Figure 3A).

Le mécanisme proposé commence avec la déprotonation du précatalyseur **95** et l'oxydation de l'anion correspondant **96** par le complexe d'Ir(III) photoexcité. La cascade radicalaire est alors initiée par l'addition du radical sulfonamidyle **97** sur l'allylsulfone **93** pour donner les intermédiaires **98** et **99**. L'addition du radical sulfonyle **99** sur le styrène génère le radical benzylique **100** intercepté par **98** pour former le produit **94** et régénérer le catalyseur radicalaire **97**. Le rendement quantique de la réaction, compris entre 3.0 et 3.9, suggère l'existence d'un mécanisme radicalaire en chaîne. Cependant, plonger la réaction dans le noir après une période d'irradiation aboutit à des rendements significativement diminués, ce qui exclue le scénario d'une pure réaction en chaîne. Une hypothèse repose alors sur la réduction du catalyseur **97** en anion **96** par l'Ir(II) pour régénérer le complexe d'Ir(III), mais le radical sulfonyle **99** pourrait aussi jouer ce rôle.

Le caractère radicalaire de la réaction a été confirmé par une expérience de piégeage de l'intermédiaire **100** par le (2,2,6,6-tétraméthylpipéridin-1-yl)oxyle **TEMPO** (Figure 3B). Enfin, l'espèce dimérique **101** issue de la dimérisation du radical sulfonamidyle a été détectée par GCMS lorsque le *N*-(3,5-di-*tert*-butylphényl)méthanesulfonamide a été utilisé comme catalyseur. De plus, le dimère **101** peut également servir de précatalyseur dans la réaction bien que le mécanisme de rupture de la liaison N-N ne soit pas discuté par les auteurs.

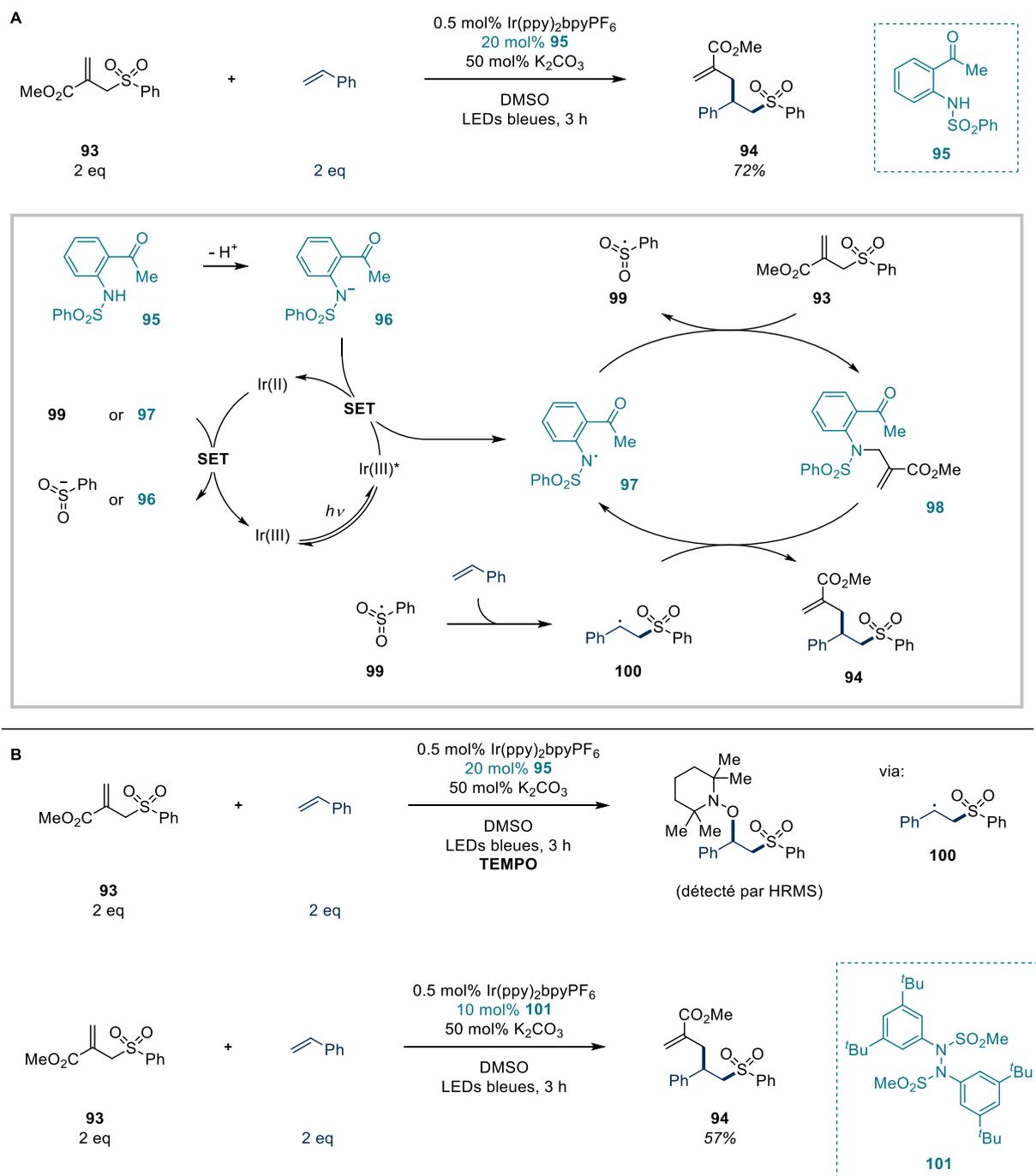
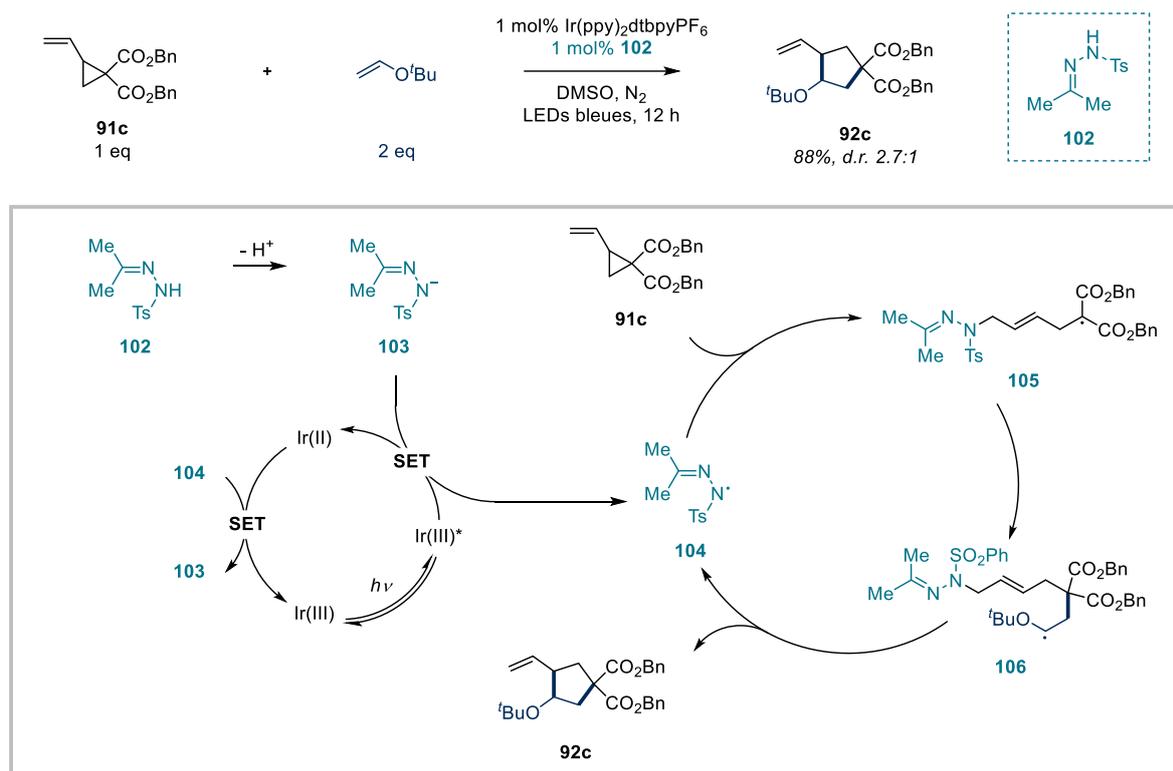


Figure 3 A. Alkylation/sulfonylation des alcènes, catalysée par le radical sulfonamidyle ; B. Expériences mécanistiques

En 2020, le groupe de Chen a développé un système catalytique similaire pour réaliser la cycloaddition (3+2) du vinylocyclopropane **91c** avec un éther vinylique (Figure 4).<sup>31</sup> Avec ce type de substrats, la tosylhydrazone N-H **102** a démontré de meilleures performances que les *N*-arylsulfonamides utilisées dans l'exemple précédent. Cette réaction délivre le vinylocyclopentane **92c**, mais aussi des produits portant des groupes fonctionnels variés tels que les vinylpyrrolidines *N*-protégées. Le mécanisme postulé par les auteurs commence par l'addition du radical **104** sur le vinylocyclopropane **91c**, entraînant ainsi l'ouverture du cycle contraint pour former le radical stabilisé **105**. Une cascade radicalaire impliquant l'oléfine et passant par la cyclisation de l'intermédiaire **106** libère le produit **92c** et régénère le catalyseur radicalaire **104**. La fermeture du cycle photorédox est finalement assurée par la rétro-donation d'un électron par Ir(II) au radical **104**.


 Figure 4 Cycloaddition (3+2) catalysée par le radical tosylhydrazonyle **102**

### 2.3. Génération photorédox de radicaux ammoniumyles en CoRC

L'oxydation mono-électronique d'amines tertiaires génère des radicaux ammoniumyles très électrophiles, et relativement persistants (dimérisation en dication limitée). Lorsqu'ils présentent un atome d'hydrogène en α, ceux-ci évoluent toutefois rapidement en radicaux aminoalkyle ou en sels d'iminium par déprotonation ou HAT, respectivement (Figure 5). Cependant, les molécules pontées pour lesquelles l'atome d'azote se situe en tête de pont sont à l'origine de radicaux ammoniumyles plus persistants en accord avec les règles de Bredt.<sup>32,33</sup>

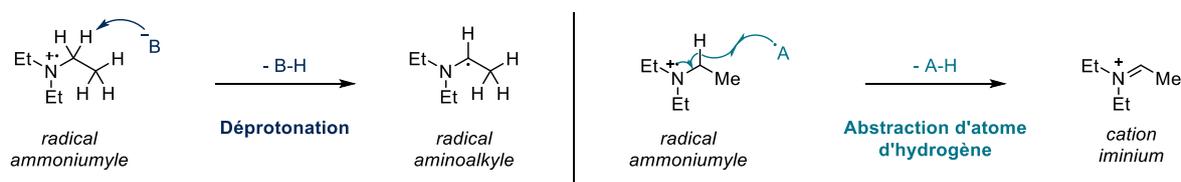


Figure 5 Evolution du radical triéthylammoniumyle en radical aminoalkyle par déprotonation (à gauche) ou en cation iminium par abstraction d'atome d'hydrogène (à droite)

Comme vu au Chapitre 1, les dérivés de la quinuclidine ont été largement utilisés comme catalyseurs de HAT pour l'activation de liaisons C(sp<sup>3</sup>)-H en catalyse photorédox.<sup>34</sup> En revanche, leur capacité à s'additionner de manière réversible sur des alcènes restait une hypothèse avant les travaux des groupes de Shi et Wei en 2022.<sup>35</sup> Des expériences *in silico* ont révélé que le HAT entre le radical quinuclidiniumyle **Q**<sup>•+</sup> et la position allylique de l'hex-1-ène est largement favorisé sur le plan thermodynamique (-17.4 kcal/mol pour **109** contre -6.2 kcal/mol pour **108**) (Figure 6A). En revanche l'intermédiaire **108** issu de la réaction d'addition de **Q**<sup>•+</sup> sur l'hex-1-ène constitue le produit cinétique de la réaction avec l'énergie de **TS**<sub>108</sub> inférieure de 8.2 kcal/mol à celle de **TS**<sub>109</sub>.

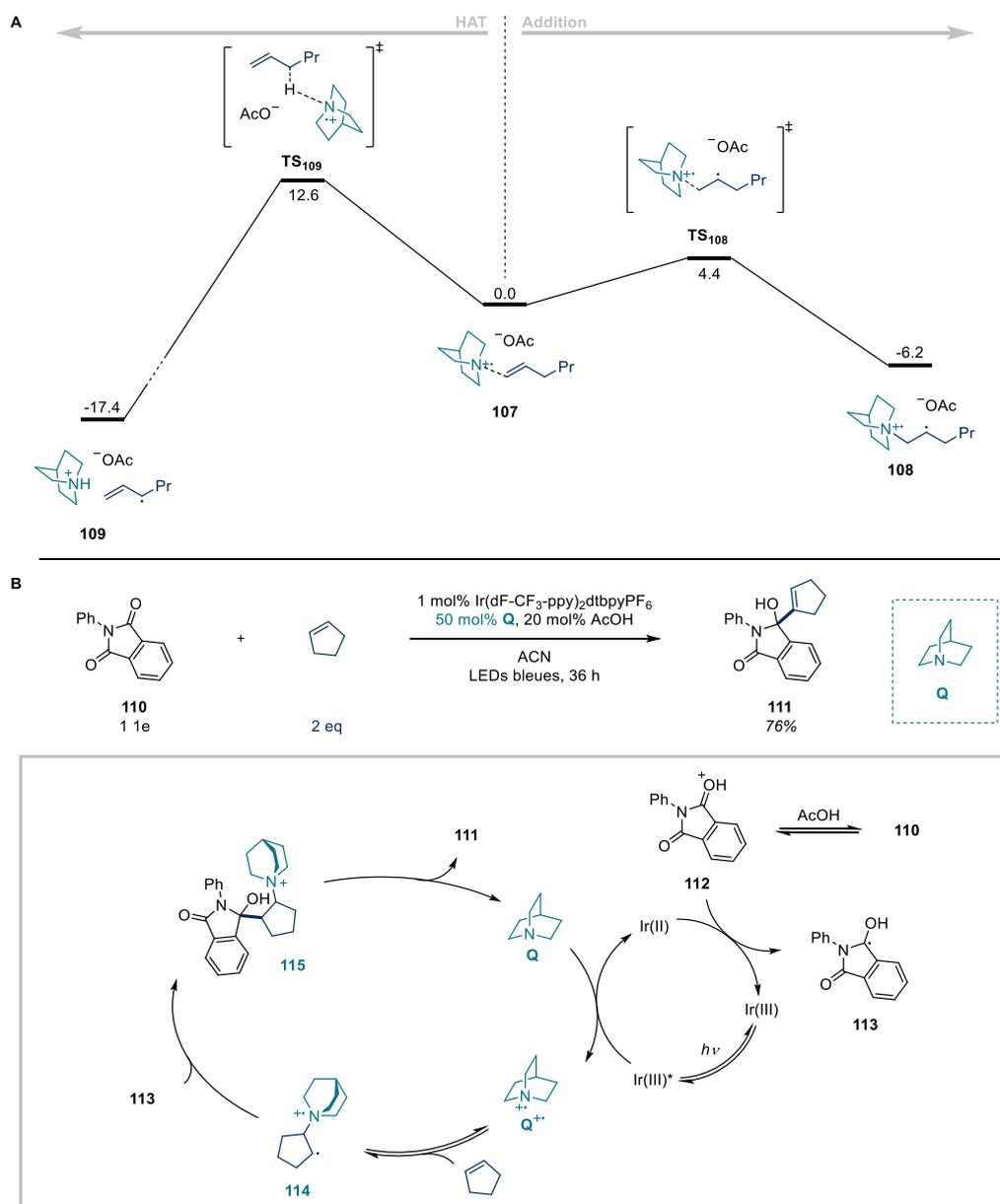


Figure 6 A. HAT vs. Addition radicalaire du radical quinclidiniumyle sur l'hex-1-ène ; B. Réaction de Morita-Baylis-Hillman catalysée par le radical quinclidiniumyle

Sur la base de ces résultats, le radical quinclidiniumyle  $Q^{\bullet+}$  a été utilisé pour catalyser une version radicalaire de la réaction de Morita-Baylis-Hillman (MBH). La transformation, portée par un système tricatalytique, permet la formation du produit **111** à partir du phtalimide **110** et du cyclopentène (Figure 6B). Il est intéressant de noter que le radical électrophile  $Q^{\bullet+}$  s'additionne sélectivement sur les oléfines riches en électrons ce qui confère à cette réaction MBH radicalaire une parfaite complémentarité avec le processus polaire traditionnel. Ici, le rôle du catalyseur d'iridium est double : oxyder le pré-catalyseur **Q** en radical cation  $Q^{\bullet+}$  par *quench* réducteur du complexe photoexcité  $Ir(III)^*$ , et réduire l'intermédiaire protoné **112** du phtalimide en radical cétyle **113**. L'intermédiaire cationique **115** est alors formé par recombinaison radicalaire entre le radical **113** et le radical **114**, issu de l'addition du radical quinclidiniumyle  $Q^{\bullet+}$  sur le cyclopentène. *In fine*, le pré-catalyseur quinclidine **Q** et le produit **111** sont libérés par  $\beta$ -élimination en présence de l'anion  $AcO^-$ .

La même année, une stratégie similaire a été transposée à la fonctionnalisation de la liaison  $C(sp^2)$ -H de l'alcène non-activé **116** par *ipso*-migration distale du groupe hétéroaryle (Figure 7).<sup>36</sup> De

même que précédemment, la réaction est initiée par l'oxydation de la quinuclidine **Q** et l'addition du radical cation correspondant **Q<sup>•+</sup>** sur l'alcène **116**. Le radical adduit **118** subit ensuite une étape de cyclisation sur le cycle benzothiazole pour former un nouvel intermédiaire radicalaire **119**. L'ouverture du cyclopentane aboutit à la migration du noyau benzothiazole et le radical cétyle benzylique **120** est ensuite oxydé en dication **121** en présence de diacétate de phényliode (**PIDA**). La déprotonation de cet intermédiaire et la  $\beta$ -élimination de l'organocatalyseur **Q** permettent la formation du produit **117**. Cette transformation originale présente toutefois le désavantage de nécessiter deux équivalents d'oxydant terminal: le premier pour oxyder **120** en **121**, le second pour régénérer le photocatalyseur, dont la seule utilité est d'oxyder la quinuclidine **Q**.

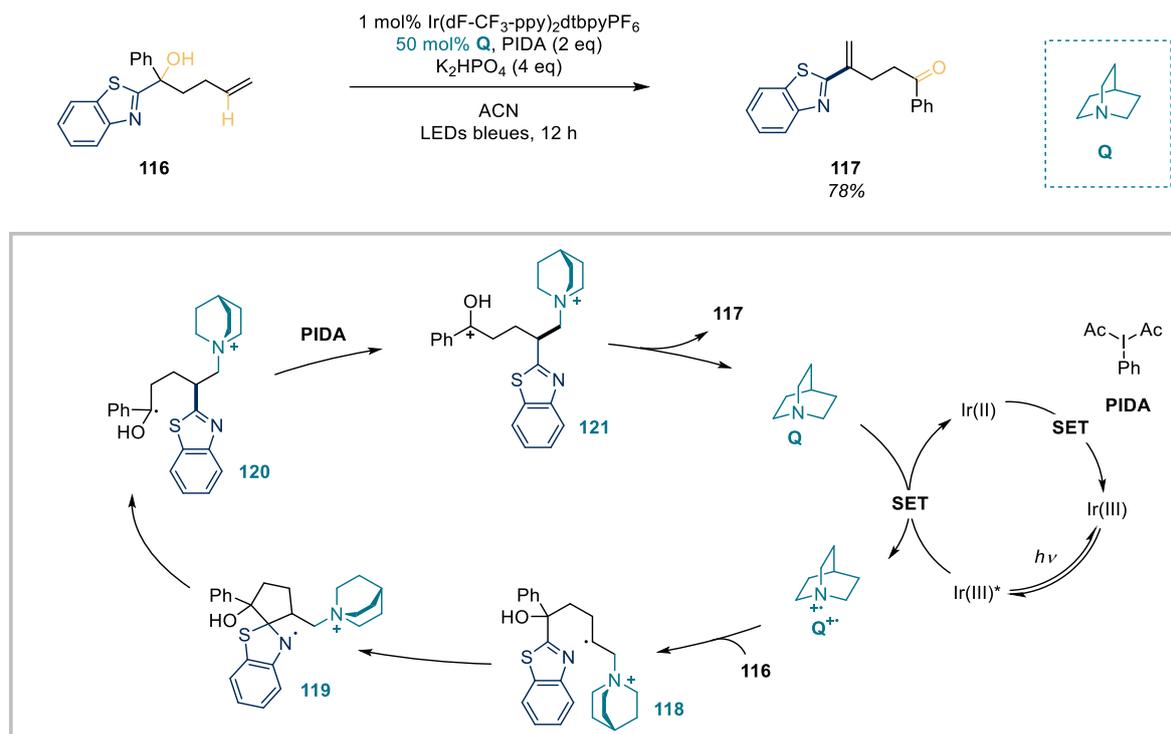


Figure 7 *is*-Migration distale d'hétéroaryles catalysée par le radical quinuclidiniumyle

Bien que la structure du radical quinuclidiniumyle soit difficilement modulable, son utilisation en CoRC photorédox, en plus de solutionner le problème de dimérisation du catalyseur radicalaire et de présenter l'avantage d'être généré à partir d'un précatalyseur commercial, a permis de mettre au point des cascades radicalaires originales bénéficiant du caractère cationique de l'espèce catalytique.

## 2.4. Génération photorédox de radicaux silyles en CoRC

Les radicaux silyles sont des espèces à caractère nucléophiles. Ils s'additionnent donc préférentiellement sur des oléfines appauvries en électrons. En 2021, Shi, Wei et leurs groupes ont décrit une carbocyclisation intramoléculaire entre le fragment acrylamide et le fragment alkylidène-cyclopropane du composé **122** initiée par un catalyseur radical silyle (Figure 8).<sup>37</sup> La réaction est en fait permise par une catalyse quaternaire impliquant **4-CzIPN** comme catalyseur photorédox, la quinuclidine **Q** comme catalyseur de HAT, le tris-(triméthylsilyl)silane (**TMS**)<sub>3</sub>**SiH** comme précatalyseur de CoRC et un complexe de Co(III). Le mécanisme proposé, et soutenu par des calculs, débute par le *quench* oxydant de l'état excité du photocatalyseur **PC\*** par le complexe de Co(III) pour former le complexe de Co(II) correspondant et l'espèce oxydée du photocatalyseur **PC<sup>•+</sup>**. Cette dernière oxyde alors la quinuclidine **Q** pour régénérer le photocatalyseur **PC** et former le radical quinuclidiniumyle **Q<sup>•+</sup>**.

A son tour, celui-ci abstrait l'atome d'hydrogène de  $(\text{TMS})_3\text{SiH}$ . La quinuclidine **Q** pourra être régénérée après déprotonation tandis que le radical nucléophile  $(\text{TMS})_3\text{Si}^\bullet$  s'additionne sur l'acrylamide **122**. La cyclisation de l'adduit radicalaire **124** et la formation de l'intermédiaire **125** est suivie par l'ouverture du motif cyclopropane par  $\beta$ -scission. Le radical homoallylique **126** ainsi généré est stabilisé par piégeage réversible par le complexe de Co(II) pour former **127** (liaison Co-C rompue par photolyse directe dans la réaction inverse). Parallèlement, la cyclisation 5-*endo*-tet de l'intermédiaire **126** libère le produit et reforme le radical  $(\text{TMS})_3\text{Si}^\bullet$ . Celui-ci peut régénérer le silane par un transfert d'électron (PCET) du complexe de Co(II) couplé à un transfert de proton (PCET).

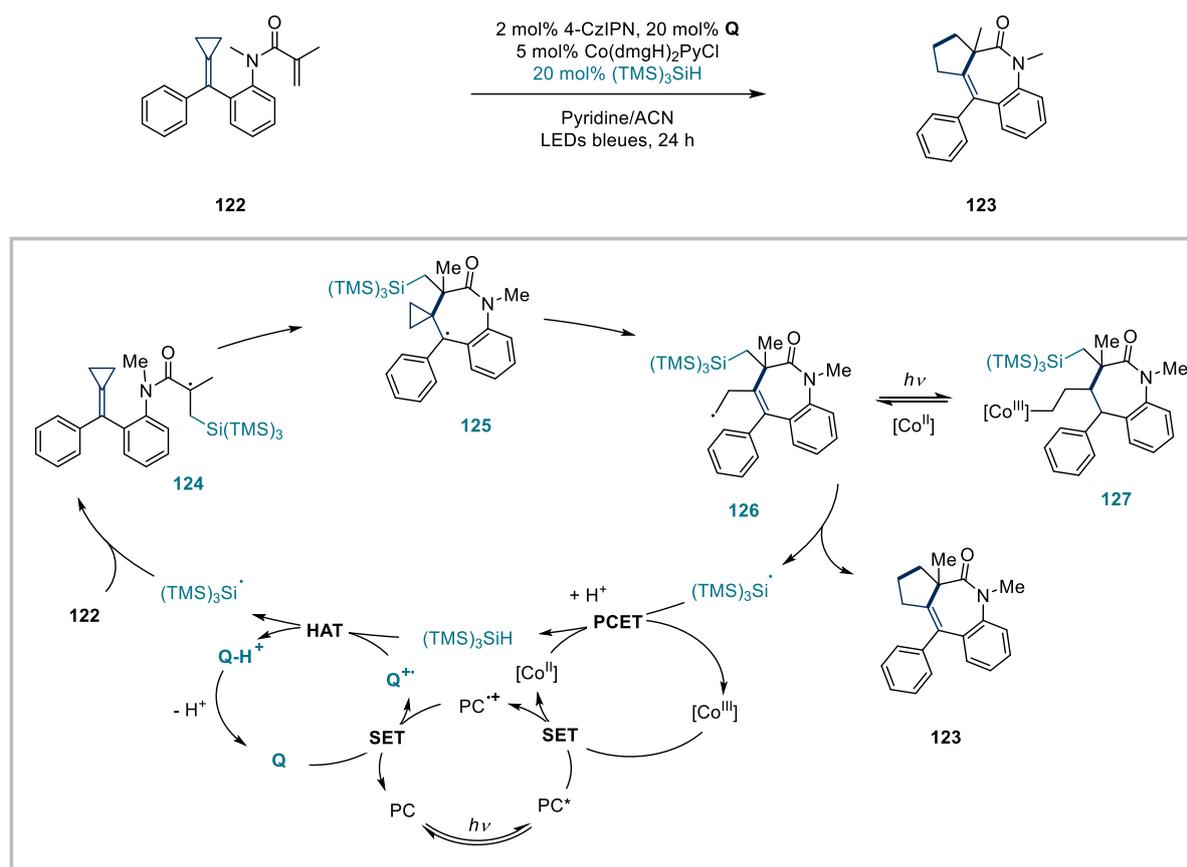


Figure 8 Cycloaddition (3+2) intramoléculaire catalysée par le radical tris-(triméthylsilyl)silyle

## 2.5. Conclusion

En conclusion, la combinaison de la catalyse photorédox et de l'organocatalyse a permis de résoudre un certain nombre de problèmes récurrents en CoRC. En effet, les méthodes modernes de génération de radicaux par SET ou HAT catalytiques offrent des outils puissants pour contrôler la génération de catalyseurs de CoRC à spin centrés sur l'azote ou le silicium. Ces nouveaux catalyseurs possèdent une réactivité distincte des traditionnels radicaux thiyles neutres. De plus, l'émergence de catalyseurs radicalaires cationiques a fourni de nouvelles opportunités quant à la conception de cascades radicalaires permettant la libération de l'espèce catalytique en fin de réaction, une réelle limitation en CoRC. La diversification de la structure des pré-catalyseurs a aussi permis la mise en place de stratégies originales destinées à empêcher la désactivation des catalyseurs radicalaires. Pour finir, l'utilisation de la lumière visible comme source d'énergie douce a permis de s'affranchir de l'irradiation UV et des amorceurs radicalaires, et par conséquent d'accroître la tolérance fonctionnelle de la CoRC. En revanche, ce domaine de la catalyse est loin d'avoir atteint son plein potentiel du fait du faible

nombre de réactions décrites aujourd'hui, de la faible modularité des catalyseurs connus et du nombre extrêmement limité d'exemples en version énantiosélective.

Nous avons aussi participé au dynamisme du domaine du CoRC photorédox en décrivant la génération de radicaux isothiouronyles par oxydation de thiourées, et leur utilisation dans le cadre d'une réaction-modèle de cyclisation (3+2) de vinylcyclopropanes avec les oléfines (Chapitre 5).

## RÉFÉRENCES

- (1) Archer, G.; Song, K.; Médebielle, M.; Merad, J. Merging Organocatalysis and Photocatalysis: A New Momentum in Covalent Radical Catalysis. *ChemPhotoChem* **2023**, e202300096. <https://doi.org/10.1002/cptc.202300096>.
- (2) Studer, A.; Curran, D. P. Catalysis of Radical Reactions: A Radical Chemistry Perspective. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55* (1), 58–102. <https://doi.org/10.1002/anie.201505090>.
- (3) Miura, K.; Fugami, K.; Oshima, K.; Utimoto, K. Triphenylstannyl Radical or Benzenethiyl Radical Promoted Transformation of 1,1-Dialkyl Oxycarronyl-2-(1,3-Butadienyl)Cyclopropanes into 2-Ethenyl-3-Cyclopentenones. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29* (13), 1543–1546. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)80347-0](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)80347-0).
- (4) Feldman, K. S.; Romanelli, A. L.; Ruckle, R. E.; Miller, R. F. Cyclopentane Synthesis via Free Radical Mediated Addition of Functionalized Alkenes to Substituted Vinyl Cyclopropanes. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110* (10), 3300–3302. <https://doi.org/10.1021/ja00218a050>.
- (5) Miura, K.; Fugami, K.; Oshima, K.; Utimoto, K. Synthesis of Vinylcyclopentanes from Vinylcyclopropanes and Alkenes Promoted by Benzenethiyl Radical. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29* (40), 5135–5138. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)80701-7](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)80701-7).
- (6) Feldman, K. S.; Berven, H. M.; Weinreb, P. H. 2,2-Dihalovinylcyclopropanes as Highly Diastereoselective Three-Atom Addends in Phenylthio Radical Mediated Vinylcyclopentane Synthesis. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115* (24), 11364–11369. <https://doi.org/10.1021/ja00077a040>.
- (7) Feldman, K. S.; Berven, H. M.; Romanelli, A. L.; Parvez, M. Macrocyclization through Radical-Mediated Vinylcyclopropane/Alkene Condensation. Facile Entry into the Brefeldin Ring System. *J. Org. Chem.* **1993**, *58* (24), 6851–6856. <https://doi.org/10.1021/jo00076a056>.
- (8) Feldman, K. S.; Romanelli, A. L.; Ruckle, R. E. Jr.; Jean, G. Vinylcyclopentane Synthesis via Phenylthio Radical Catalyzed Alkenylation of Vinylcyclopropanes: Preparative and Mechanistic Studies. *J. Org. Chem.* **1992**, *57* (1), 100–110. <https://doi.org/10.1021/jo00027a020>.
- (9) Kim, S.; Lee, S. Free Radical Mediated Ring Expansion of Vinyl Epoxides. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32* (45), 6575–6578. [https://doi.org/10.1016/0040-4039\(91\)80225-U](https://doi.org/10.1016/0040-4039(91)80225-U).
- (10) Feldman, K. S.; Simpson, R. E. Stereochemical Studies on the Preparation and Subsequent Reductive Cleavage of 1,2-Dioxolanes. Application to the Synthesis of (±)-Yashabushitriol. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30* (50), 6985–6988. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)93404-5](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)93404-5).
- (11) Feldman, K. S.; Kraebel, C. M. Vinylcyclopropane Oxygenation. Anti Diastereoselectivity through an Unexpected Transition-State Geometry. *J. Org. Chem.* **1992**, *57* (17), 4574–4576. <https://doi.org/10.1021/jo00043a007>.
- (12) Feldman, K. S.; Simpson, R. E. The Oxygenation of Substituted Vinylcyclopropanes: Preparative and Mechanistic Studies. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111* (13), 4878–4886. <https://doi.org/10.1021/ja00195a047>.
- (13) Hashimoto, T.; Takino, K.; Hato, K.; Maruoka, K. A Bulky Thiyl-Radical Catalyst for the [3+2] Cyclization of N-Tosyl Vinylaziridines and Alkenes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55* (28), 8081–8085. <https://doi.org/10.1002/anie.201602723>.
- (14) Hashimoto, T.; Kawamata, Y.; Maruoka, K. An Organic Thiyl Radical Catalyst for Enantioselective Cyclization. *Nat. Chem.* **2014**, *6* (8), 702–705. <https://doi.org/10.1038/nchem.1998>.
- (15) Ryss, J. M.; Turek, A. K.; Miller, S. J. Disulfide-Bridged Peptides That Mediate Enantioselective Cycloadditions through Thiyl Radical Catalysis. *Org. Lett.* **2018**, *20* (6), 1621–1625. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.8b00364>.
- (16) Jung, M. E.; Rayle, H. L. Generation of [5.5.n] Tricyclic Ring Systems by Radical-Promoted Inter- and Intramolecular [3 + 2] Cycloadditions. *J. Org. Chem.* **1997**, *62* (14), 4601–4609. <https://doi.org/10.1021/jo9706133>.
- (17) Huval, C. C.; Singleton, D. A. Versatile [3 + 2] Methylenecyclopentane Annulations of Unactivated and Electron-Rich Olefins with [(Trimethylsilyl)methylene]Cyclopropanedicarboxylates. *J. Org. Chem.* **1994**, *59* (8), 2020–2024. <https://doi.org/10.1021/jo00087a015>.

- (18) Singleton, D. A.; Huval, C. C.; Church, K. M.; Priestley, E. S. Methylene cyclopropanecarboxylates and -dicarboxylates, Efficient Reagents for the [3 + 2] Methylene cyclopentane Annulation of Unactivated and Electron-Rich Alkenes. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32* (41), 5765–5768. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)93550-0](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)93550-0).
- (19) Singleton, D. A.; Church, K. M. [3 + 2] Methylene cyclopentane Annulations of Unactivated and Electron-Rich Olefins with 2-(Phenylsulfonyl)-1-Methylene cyclopropanes. *J. Org. Chem.* **1990**, *55* (16), 4780–4782. <https://doi.org/10.1021/jo00303a002>.
- (20) Singleton, D. A.; Church, K. M.; Lucero, M. J. Catalytic Stereocontrol of a Radical Cyclization. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31* (39), 5551–5554. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)97894-8](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)97894-8).
- (21) Fernandes, R. A.; Kumar, P.; Bhowmik, A.; Gorve, D. A. Regioselective Disulfide-Catalyzed Photocatalytic Oxidative Cleavage of 1-Arylbutadienes to Cinnamaldehydes. *Org. Lett.* **2022**, *24* (19), 3435–3439. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.2c00884>.
- (22) Zhao, J.; Yang, F.; Yu, Z.; Tang, X.; Wu, Y.; Ma, C.; Meng, Q. Visible Light-Mediated Selective  $\alpha$ -Functionalization of 1,3-Dicarbonyl Compounds via Disulfide Induced Aerobic Oxidation. *Chem. Commun.* **2019**, *55* (86), 13008–13011. <https://doi.org/10.1039/C9CC06544J>.
- (23) Deng, Y.; Wei, X.-J.; Wang, H.; Sun, Y.; Noël, T.; Wang, X. Disulfide-Catalyzed Visible-Light-Mediated Oxidative Cleavage of C=C Bonds and Evidence of an Olefin–Disulfide Charge-Transfer Complex. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56* (3), 832–836. <https://doi.org/10.1002/anie.201607948>.
- (24) Zhu, X.; Li, P.; Shi, Q.; Wang, L. Thiyl Radical Catalyzed Oxidation of Diarylalkynes to  $\alpha$ -Diketones by Molecular Oxygen under Visible-Light Irradiation. *Green Chem.* **2016**, *18* (23), 6373–6379. <https://doi.org/10.1039/C6GC01487A>.
- (25) Xu, A.-Q.; Zhang, F.-L.; Ye, T.; Yu, Z.-X.; Wang, Y.-F. NHC-Boryl Radical Catalysis for Cycloisomerization With C–C Triple Bond Reorganization. *CCS Chem.* **2019**, *1* (5), 504–512. <https://doi.org/10.31635/ccschem.019.20190025>.
- (26) Ding, Z.; Liu, Z.; Wang, Z.; Yu, T.; Xu, M.; Wen, J.; Yang, K.; Zhang, H.; Xu, L.; Li, P. Catalysis with Diboron(4)/Pyridine: Application to the Broad-Scope [3 + 2] Cycloaddition of Cyclopropanes and Alkenes. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144* (19), 8870–8882. <https://doi.org/10.1021/jacs.2c03673>.
- (27) Yu, T.; Yang, J.; Wang, Z.; Ding, Z.; Xu, M.; Wen, J.; Xu, L.; Li, P. Selective [2 $\sigma$  + 2 $\sigma$ ] Cycloaddition Enabled by Boronyl Radical Catalysis: Synthesis of Highly Substituted Bicyclo[3.1.1]Heptanes. *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145* (7), 4304–4310. <https://doi.org/10.1021/jacs.2c13740>.
- (28) Pratley, C.; Fenner, S.; Murphy, J. A. Nitrogen-Centered Radicals in Functionalization of Sp<sup>2</sup> Systems: Generation, Reactivity, and Applications in Synthesis. *Chem. Rev.* **2022**, *122* (9), 8181–8260. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.1c00831>.
- (29) Hu, X.-Q.; Chen, J.-R.; Wei, Q.; Liu, F.-L.; Deng, Q.-H.; Beauchemin, A. M.; Xiao, W.-J. Photocatalytic Generation of N-Centered Hydrazone Radicals: A Strategy for Hydroamination of  $\beta,\gamma$ -Unsaturated Hydrazones. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53* (45), 12163–12167. <https://doi.org/10.1002/anie.201406491>.
- (30) Zhao, Q.-Q.; Chen, J.; Zhou, X.-S.; Yu, X.-Y.; Chen, J.-R.; Xiao, W.-J. Photogenerated Neutral Nitrogen Radical Catalyzed Bifunctionalization of Alkenes. *Chem. – Eur. J.* **2019**, *25* (34), 8024–8029. <https://doi.org/10.1002/chem.201901665>.
- (31) Zhao, Q.-Q.; Zhou, X.-S.; Xu, S.-H.; Wu, Y.-L.; Xiao, W.-J.; Chen, J.-R. Visible-Light-Driven Nitrogen Radical-Catalyzed [3 + 2] Cyclization of Vinylcyclopropanes and N-Tosyl Vinylaziridines with Alkenes. *Org. Lett.* **2020**, *22* (6), 2470–2475. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.0c00712>.
- (32) Bredt, J.; Houben, Jos.; Levy, P. Ueber Isomere Dehydrocamphersäuren, Lauronolsäuren Und Bihydro-lauro-Lactone. *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* **1902**, *35* (2), 1286–1292. <https://doi.org/10.1002/cber.19020350215>.
- (33) Bredt, J. Über Sterische Hinderung in Brückenringen (Bredtsche Regel) Und Über Die Meso-Trans-Stellung in Kondensierten Ringsystemen Des Hexamethylens. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1924**, *437* (1), 1–13. <https://doi.org/10.1002/jlac.19244370102>.
- (34) Xiao, W.; Wang, X.; Liu, R.; Wu, J. Quinuclidine and Its Derivatives as Hydrogen-Atom-Transfer Catalysts in Photoinduced Reactions. *Chin. Chem. Lett.* **2021**, *32* (6), 1847–1856. <https://doi.org/10.1016/j.ccllet.2021.02.009>.

- (35) Li, L.-H.; Wei, H.-Z.; Wei, Y.; Shi, M. The Morita–Baylis–Hillman Reaction for Non-Electron-Deficient Olefins Enabled by Photoredox Catalysis. *Chem. Sci.* **2022**, *13* (5), 1478–1483. <https://doi.org/10.1039/D1SC06784B>.
- (36) Gu, X.-T.; Li, L.-H.; Wei, Y.; Shi, M. Selective C(Sp<sup>2</sup>)–H Bond Functionalization of Olefins via Visible-Light-Induced Photoredox-Quinuclidine Dual Catalysis. *Chem. Commun.* **2022**, *58* (71), 9954–9957. <https://doi.org/10.1039/D2CC03694K>.
- (37) Zhang, X.-Y.; Wu, X.-Y.; Zhang, B.; Wei, Y.; Shi, M. Silyl Radical-Mediated Carbocyclization of Acrylamide-/Vinyl Sulfonamide-Attached Alkylidenecyclopropanes via Photoredox Catalysis with a Catalytic Amount of Silane Reagent. *ACS Catal.* **2021**, *11* (8), 4372–4380. <https://doi.org/10.1021/acscatal.1c00240>.

# CHAPITRE 3

---



# Chapitre 3 : Monoalkylation C-H de polyols acycliques en catalyse photorédox sous atmosphère de CO<sub>2</sub>

Ce troisième chapitre, dans la continuité du Chapitre 1 bibliographique, présente la mise au point d'un système tricatalytique original composé d'un catalyseur photorédox, d'un catalyseur de HAT et d'un catalyseur de carbonatation permettant la monoalkylation C-H de polyols acycliques grâce à la carbonatation transitoire d'une des fonctions alcool. Ces travaux ont constitué le cœur de mon travail de recherche et une partie des résultats obtenus ont fait l'objet d'un article récemment soumis pour évaluation.

## 3.1. Introduction

### Les diols et triols comme substrats :

Avec la diminution progressive des ressources mondiales en pétrole, la chimie organique connaît une importante transition menant à l'utilisation de matières premières plus durables. Dans ce contexte, les polyols légers, en partie issus de la biomasse, présentent un fort intérêt synthétique en fournissant une large gamme de molécules polyhydroxylées et facilement accessibles.<sup>1-4</sup> Leur particularité structurale, caractérisée par la répétition de groupes hydroxyles, offre l'avantage d'accroître rapidement la complexité moléculaire dès lors qu'une seule fonction alcool est modifiée. Cette idée simple représente, toutefois, un défi synthétique de taille puisqu'elle nécessite d'effectuer la monofonctionnalisation de composés présentant plusieurs fonctions similaires. C'est dans ce contexte que nous avons entrepris de développer une méthode de monoalkylation C-H des diols et triols acycliques offrant un accès rapide à des structures élaborées à partir de substrats simples et abondants (Figure 1).



- Substrats issus de la biomasse
- Produits complexes
- Aucune méthode générale connue

Figure 1 Notre objectif

### Fonctionnalisation C-H d'alcools :

Comme illustré dans le Chapitre 1, la fonctionnalisation, par catalyse photorédox, de la liaison C-H en  $\alpha$  des alcools *via* HAT est un domaine de recherche très dynamique. Des catalyseurs de HAT puissants (BDE > 96 kcal/mol) mais peu sélectifs ont d'abord permis de fonctionnaliser des alcools aliphatiques simples sous contrôle thermodynamique.<sup>5-9</sup> Puis l'application du principe de correspondance de polarité<sup>10,11</sup> a donné naissance à une diversité de systèmes tricatalytiques incluant un acide de Lewis ou un accepteur de liaison H pour la fonctionnalisation C-H en  $\alpha$  des alcools en présence d'autres liaisons C-H faibles,<sup>12-16</sup> ou la fonctionnalisation C-H régiosélective des sucres et polyols cycliques

(Figure 2).<sup>17-20</sup> Cependant, aucune de ces méthodes, à l'exception d'un unique exemple sur le 1,3-butandiol,<sup>21</sup> ne s'est avérée efficace pour effectuer la monoalkylation C-H des polyols acycliques, notamment en raison de leur grande flexibilité.

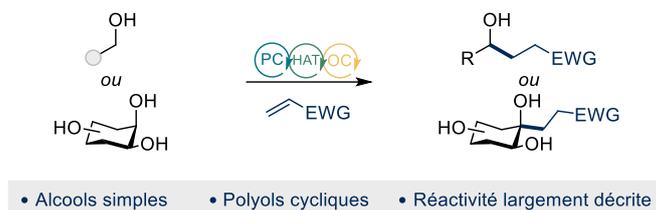


Figure 2 Méthodes préalablement décrites pour l'alkylation d'alcools ou polyols via HAT

Ces travaux avaient donc pour objectif principal de mettre au point un système catalytique permettant d'activer les polyols acycliques vis-à-vis des HAT catalytiques induits par catalyse photorédox. D'autre part, nous souhaitions concevoir une méthode permettant la monoalkylation des polyols symétriques.

## 3.2. Formation de borinates cycliques à 6 chaînons

### 3.2.1. Criblage des catalyseurs acides de bore

Inspirés par les travaux du groupe de Taylor sur les sucres,<sup>19</sup> nous avons tout d'abord envisagé l'utilisation d'un acide de Lewis à base de bore permettant la formation réversible d'un borinate cyclique entre les deux fonctions alcools du propane-(1,3)-diol **128**. La formation de tels complexes « *ates* » permet de favoriser les HAT sur les positions  $\alpha$ -C-H en présence du radical cation quinuclidiniumyle **Q**<sup>•+</sup> (Figure 3, en jaune). En effet, l'augmentation de la densité électronique apportée par le complexe « *ate* » accroît le caractère d'hydrure de l'atome d'hydrogène en  $\alpha$  et favorise son abstraction par le radical cation nucléophile **Q**<sup>•+</sup>. Une fois le radical généré, son piégeage par l'acrylate de méthyle suivi d'une étape de lactonisation spontanée devrait aboutir à l'hydroxylactone **129**. De manière intéressante, cette molécule ne possède plus qu'un seul groupement hydroxyle libre diminuant, en théorie, son affinité pour les acides de Lewis à base de bore. Par conséquent, la formation d'un complexe « *ate* » à partir du produit **129** devrait être peu favorable, empêchant ainsi une sur-alkylation du composé.

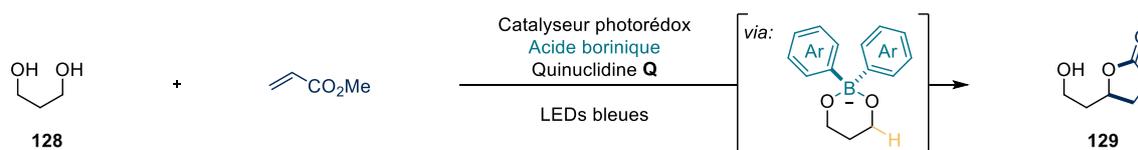


Figure 3 Réaction modèle catalysée par un acide diaryle borinique

L'étude a donc démarré par le criblage d'une variété d'acides diarylboriniques et arylboriniques comme catalyseurs (10 mol%) dans les conditions standards de la réaction, à savoir 1 équivalent du propane-(1,3)-diol **128** et de l'acrylate de méthyle en présence de 1 mol% de Ir[dF-CF<sub>3</sub>-ppy]<sub>2</sub>dtbpy]PF<sub>6</sub> comme catalyseur photorédox, 20 mol% de quinuclidine **Q** comme catalyseur de HAT, dans l'ACN et sous irradiation en lumière bleue pendant 24 h (Figure 4).

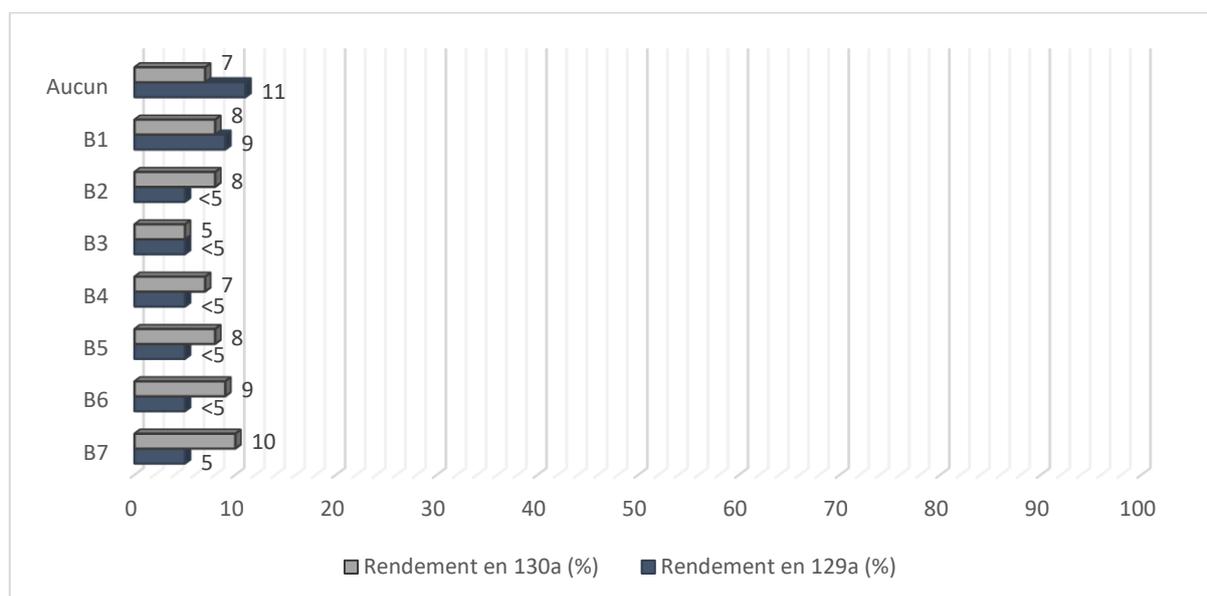
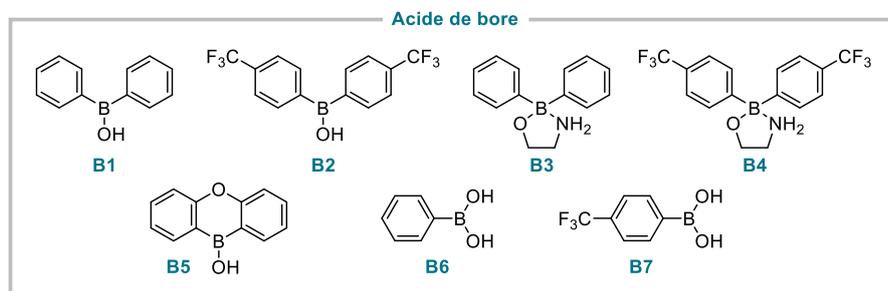
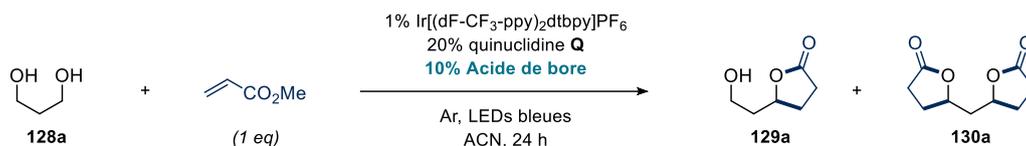


Figure 4 Criblage des acides de bore. Rendements obtenus par GCMS calibrée en utilisant le dodécane comme étalon interne.

Ce premier criblage a confirmé qu'aucun des catalyseurs connus ne démontrait d'activité catalytique significative dans les conditions choisies. En effet, aucun des dérivés de bore n'a permis d'obtenir un rendement supérieur à celui obtenu en l'absence de catalyseur (11% de **129a** et 7% de **130a**). D'autre part, l'ajout d'un acide borinique ou boronique (**B1-7**) semble favoriser la formation de la bislactone **130a**, majoritairement obtenue dans la plupart des cas.

Cette étude préliminaire a toutefois permis de constater que l'ajout de 10% volumique d'eau permet d'améliorer la réactivité globale (21% de **129a** et 7% de **130a** sans catalyseur), mais aussi la sélectivité mono- vs. di- fonctionnalisation, sans pour autant que la présence d'un acide de bore n'améliore significativement ce résultat (27% de **129a** avec le catalyseur **B1**, Figure 5).

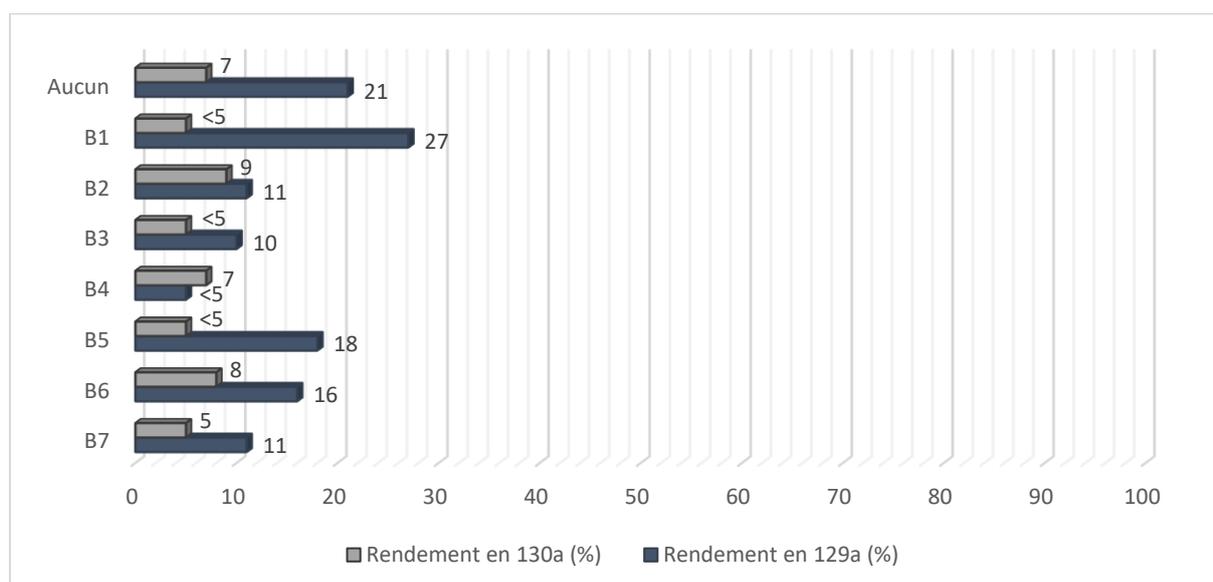
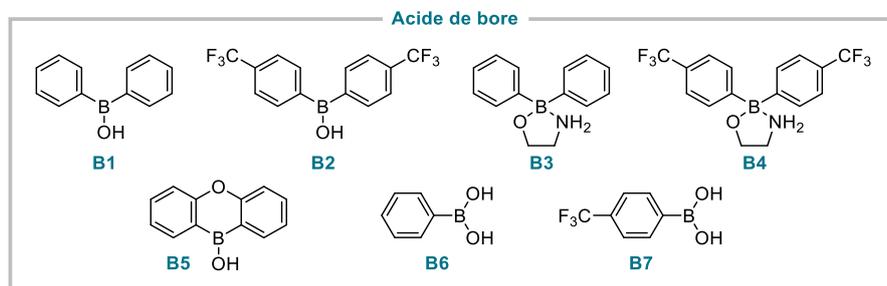
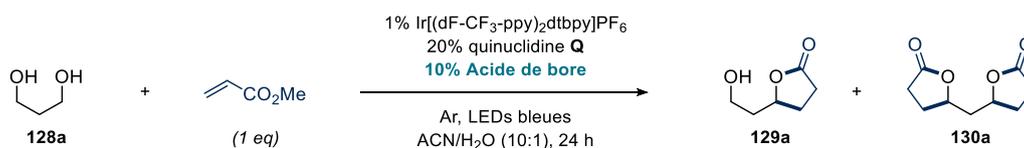


Figure 5 Criblage des acides de bore en dans un mélange ACN/H<sub>2</sub>O (10 :1). Rendements obtenus par GCMS calibrée en utilisant le dodécane comme étalon interne.

### 3.2.2. Etudes stœchiométriques avec les complexes borinates

Pour tenter de comprendre la différence de comportement des acides de bore entre les dérivés de sucres (Taylor) et les diols acycliques, le borinate de quinuclidinium **131**, issu de la condensation du propane-(1,3)-diol **128a** et de l'acide diphenylborinique a été synthétisé et soumis aux conditions expérimentales standards (Figure 6). En l'absence d'eau, le produit attendu **129a** n'a pas été observé. En revanche, l'ester **132** a été isolé avec un rendement de 47%. Ce résultat semble suggérer deux choses :

a) l'orientation des liaisons C-H dans de tels cycles à 6-chainons n'offre pas un recouvrement orbitalaire suffisant avec les doublets non-liants des atomes d'oxygène (Figure 7) ce qui déstabilise le radical formé et ne permet pas une activation par hyperconjugaison négative. Il a, en effet, été démontré par Malatesta et Ingold<sup>22-24</sup> que l'angle dièdre  $\theta$  entre l'axe de la liaison C-H à abstraire et l'axe du doublet non-liant de l'oxygène devait être inférieur à 30° pour que le HAT puisse avoir lieu. Cet angle est proche de 45° dans le cas de **131**. A noter que dans le cas des sucres,<sup>19</sup> la formation d'un cycle à 5 chainons fusionné au squelette du carbohydrate entraine une géométrie du complexe totalement différente et favorable aux HAT. D'autre part, la gêne stérique induite par les groupements phényles,

notamment celui en position axiale de la chaise, pourrait empêcher l'approche du radical quinuclidinium.

b) le sel de borinate inactif vis-vis des HAT subit alors une oxydation mono-électronique pour former le radical phényle et l'ester boronique correspondant.

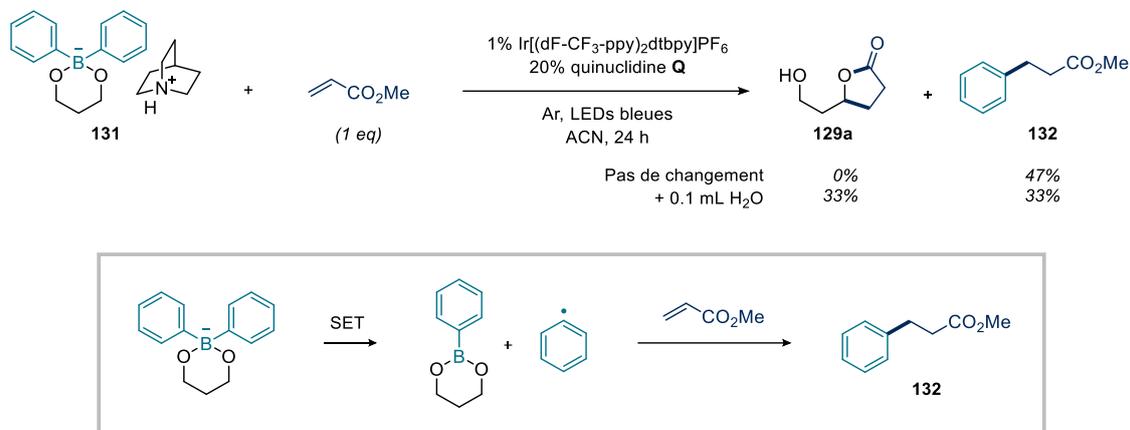


Figure 6 Etude stœchiométrique avec les complexes borinates

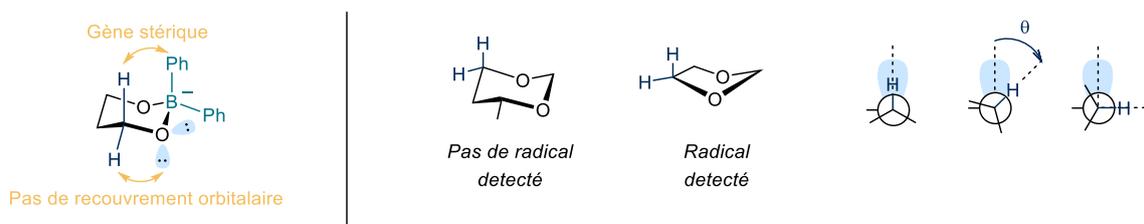


Figure 7 Désactivation stérique et électronique vis-à-vis de HAT (à gauche) et Angle dièdre nécessaire pour un bon recouvrement orbitalaire (à droite)

Pour supporter cette hypothèse, le comportement rédox du complexe **131** a été étudié par voltamétrie cyclique (Figure 8). L'oxydation du sel de borinate **131** survient à +1.21 V<sub>ECS</sub> dans l'ACN et se situe donc dans les mêmes gammes de potentiel que les couples **Q**<sup>•+</sup>/**Q** (+1.16 V<sub>ECS</sub>) et Ir(III)<sup>•</sup>/Ir(II) (+1.21 V<sub>ECS</sub>). Ainsi, l'oxydation du borinate par le photocatalyseur entre en compétition avec celle de la quinuclidine et l'acide borinique est dégradé au fil de la réaction comme supposé ci-dessus.

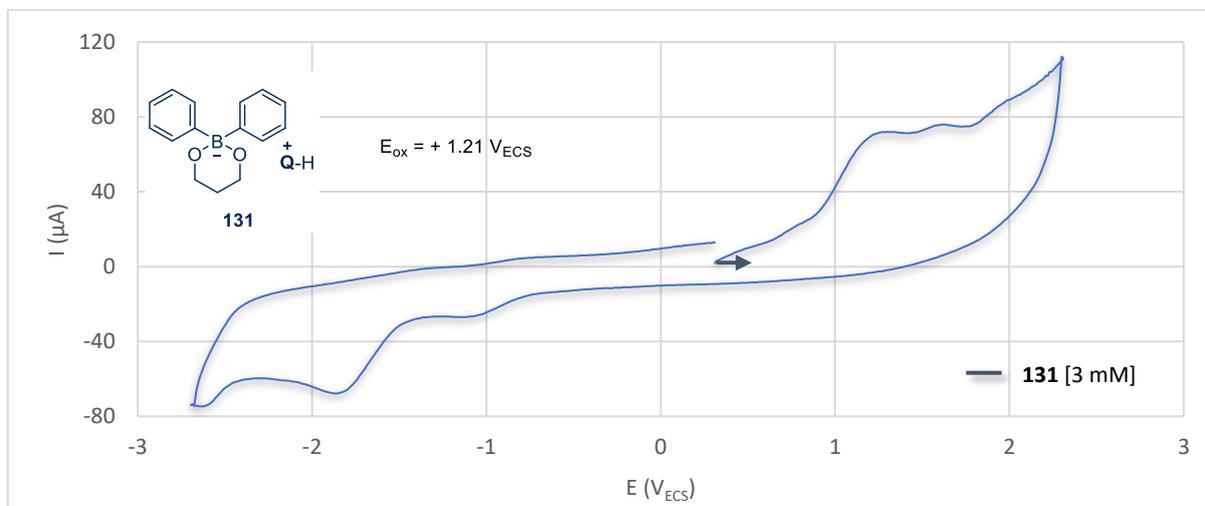


Figure 8 Voltamétrie cyclique de **131**. Dans ACN, électrolyte : NBu<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> [0.1 M], carbone vitreux (3 mm),  $v = 0.2$  V/s.

Une solution consistant à rendre le potentiel d'oxydation du borinate plus positif en introduisant des groupements électroattracteurs sur l'acide borinique (groupements trifluorométhyles) a été envisagée et testée. Néanmoins, les composés **B2** et **B4** n'ont pas montré de meilleurs résultats, comme vu dans le paragraphe précédent. Ces résultats préliminaires ont toutefois permis d'établir que les méthodes d'activation des diols acycliques impliquant la formation d'intermédiaires cycliques rigides ne permettaient pas le clivage efficace des liaisons C-H ciblées par HAT.

### 3.3. Formation d'un carbonate de diol

Devant l'impossibilité d'utiliser des systèmes catalytiques basés sur les acides de Lewis préalablement décrits, une nouvelle approche visant l'utilisation du CO<sub>2</sub> comme agent d'activation transitoire a été envisagée. Notre hypothèse de travail supposait que la formation du mono-carbonate de diol **133** pourrait induire la formation d'une liaison H intramoléculaire et par conséquent, l'activation d'une fonction alcool par l'autre (Figure 9). D'autre part, cette stratégie permettrait d'activer préférentiellement les polyols comparativement aux alcools simples.

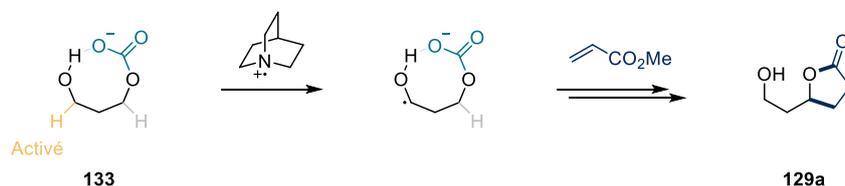


Figure 9 Activation du carbonate par liaison H intramoléculaire

L'utilisation du CO<sub>2</sub> pour protéger, de manière stœchiométriques, les amines primaire sous forme de carbamate et effectuer leur alkylation C-H par voie photorédox a été décrite par Rovis et Schoenebeck en 2018.<sup>25</sup> En revanche, la carbonatation des alcools sous atmosphère de CO<sub>2</sub> n'est pas thermodynamiquement favorisée en raison de la faible basicité de Lewis des alcools. C'est pourquoi, la conception d'un système catalytique ternaire incorporant un catalyseur de transfert de CO<sub>2</sub> en lieu et place des différents catalyseurs d'activation (accepteur de liaisons H ou acides de Lewis) a été un point clé de cette étude.

#### 3.2.1. Criblages des amines

Les amidines et guanidines constituent des agents de carbonatation efficaces capables de capter le CO<sub>2</sub> et de le transférer sur les fonctions hydroxyles de manière plus ou moins réversible.<sup>26-28</sup> Afin d'obtenir une preuve de concept, la réaction modèle a été effectuée sous atmosphère de CO<sub>2</sub> en présence de différentes amines (40 mol%, Figure 10). En l'absence de catalyseur de carbonatation, la monolactone **129a** est obtenue avec un rendement de 37% dans les conditions standards. En ajoutant 40 mol% d'une guanidine (TMG ou TBD), le rendement atteint 56 et 65% respectivement, établissant ainsi une première preuve de concept. L'optimisation de la nature du catalyseur a toutefois mis en évidence que la guanidine méthylée MTBD ne montre aucune activité catalytique dans ce système (35%). En revanche, les guanidines démontrent une efficacité accrue avec 75% de rendement pour le DBU et 79% pour le DBN. Le DBN a donc été conservé pour la suite de l'optimisation.

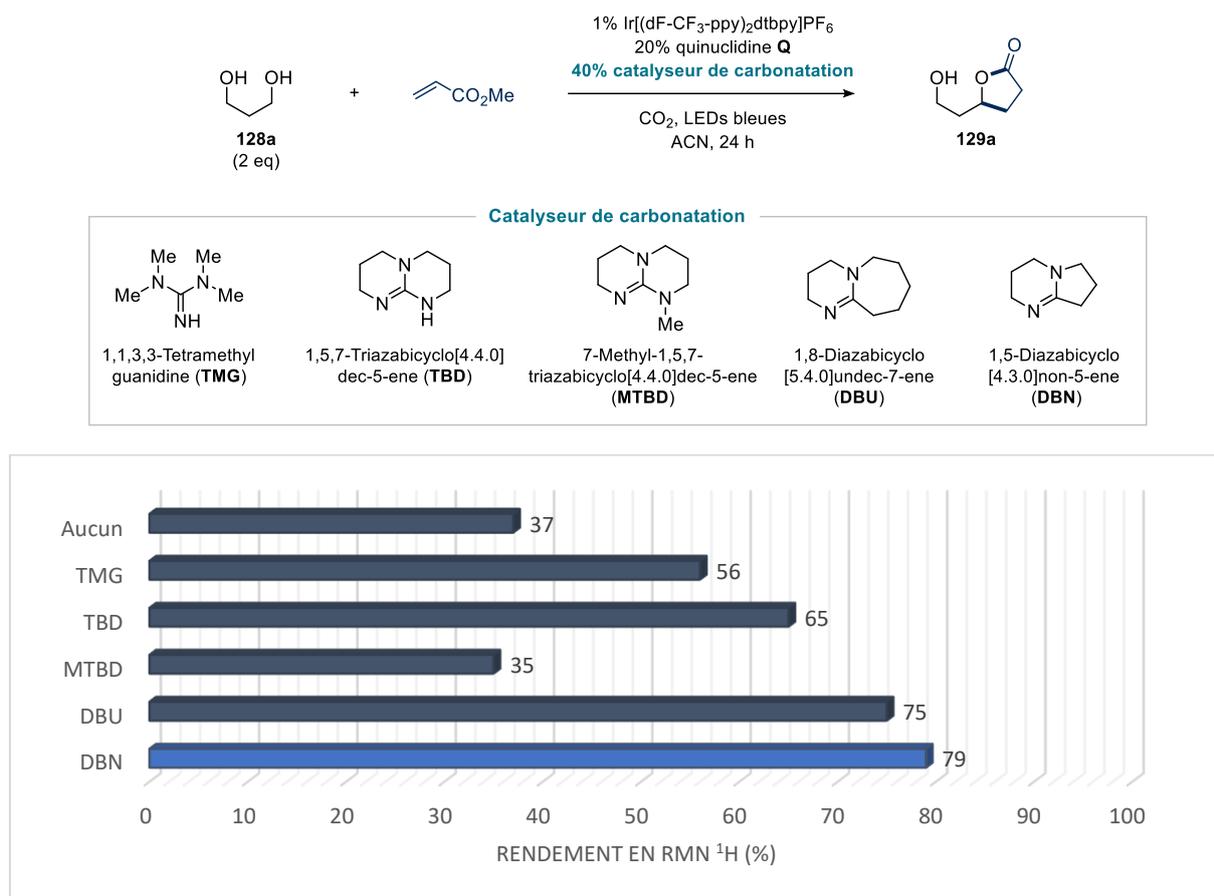


Figure 10 Criblage de catalyseurs de carbonatation. Rendements déterminés par RMN <sup>1</sup>H en présence de mésitylène comme étalon interne.

### 3.2.2. Contrôle de l'atmosphère

En pratique, la manière dont le système est placé sous atmosphère de CO<sub>2</sub> possède une influence sur l'efficacité de la réaction (Figure 11). Dans les conditions A, un flacon avec un simple bouchon vissé est utilisé et l'air est simplement remplacé par du dioxyde de carbone. Dans les conditions B, le flacon à bouchon vissé est remplacé par un tube scellé. Dans les conditions C, un ballon gonflé de CO<sub>2</sub> est maintenu au-dessus du montage pendant la durée de l'expérience. Dans les conditions D, le flacon est mis sous atmosphère de CO<sub>2</sub> afin de former l'adduit DBN-CO<sub>2</sub>, puis remis sous atmosphère d'argon pour la durée de l'irradiation. Enfin, un dernier essai a été réalisé dans les conditions A en allumant la ventilation de la PhotoRedOx Box<sup>®</sup> afin de faire chuter la température de 38°C à 25°C. Ainsi, les conditions A se sont révélées les meilleures et les plus simples (79%). En revanche, il est notable que la réaction peut être effectuée en utilisant une quantité sub-stœchiométrique de CO<sub>2</sub> dans le milieu réactionnel (conditions C, 40 mol%) tout en gardant un rendement correct de 64%. A noter également que le rendement est bien meilleur à 38°C qu'à 25°C (79% contre 46%).

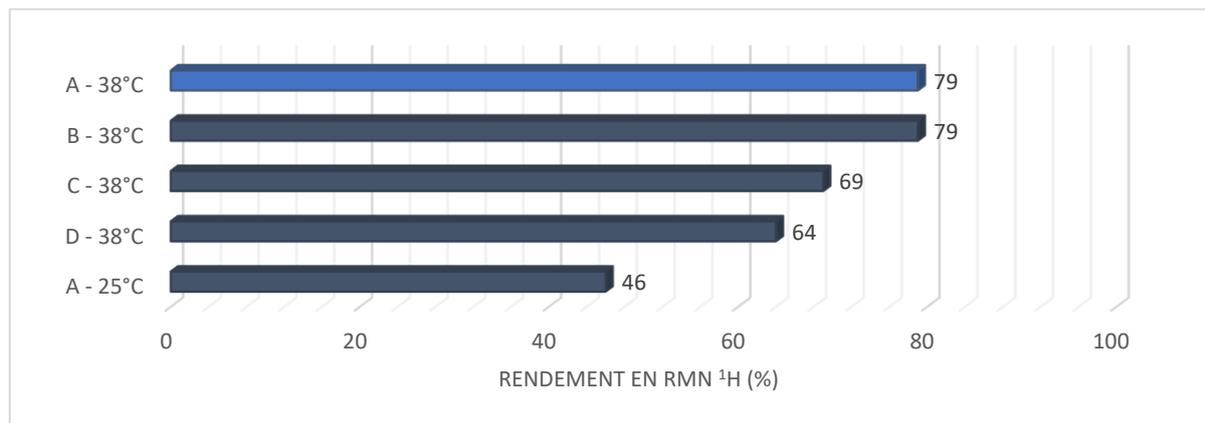
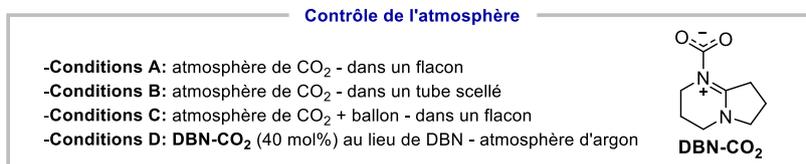
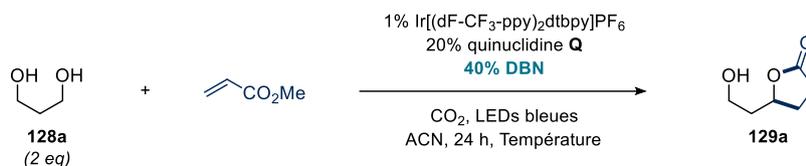


Figure 11 Contrôle de l'atmosphère de CO<sub>2</sub>. Rendements déterminés par RMN <sup>1</sup>H en présence de mésitylène comme étalon interne.

### 3.2.3. Solvant et temps de réaction

À la suite des observations faites en partie 3.2.1, l'impact de la présence et de la quantité d'eau ajoutée au milieu réactionnel a été évalué (Tableau 1). Si le rendement au bout de 24 h est similaire en présence (entrée 2, 78%) comme en absence d'eau (entrée 1, 79%), l'ajout de l'eau permet de diminuer le temps de réaction jusqu'à 30 min, avec un rendement légèrement amélioré de 86% (entrée 4). En revanche, une diminution du temps de réaction à 15 min s'accompagne d'une nette diminution du rendement. D'autre part, le ratio ACN/H<sub>2</sub>O de 10:1 (entrée 4) s'est avéré optimal (entrées 6 à 8).

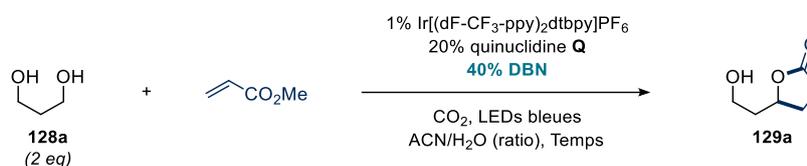


Tableau 1 Optimisation du solvant et du temps de réaction. Rendements déterminés par RMN <sup>1</sup>H en présence de mésitylène comme étalon interne.

Entrée	Solvant	Temps de réaction	Rendement en 129a
1	ACN	24 h	79%
2	ACN/H <sub>2</sub> O (1:0.1)	24 h	78%
3	ACN/H <sub>2</sub> O (1:0.1)	2 h	85%
4	ACN/H <sub>2</sub> O (1:0.1)	30 min	86%

<b>5</b>	ACN/H <sub>2</sub> O (1:0.1)	15 min	48%
<b>6</b>	ACN/H <sub>2</sub> O (1:0.025)	30 min	36%
<b>7</b>	ACN/H <sub>2</sub> O (1:0.05)	30 min	86%
<b>8</b>	ACN/H <sub>2</sub> O (1:0.2)	30 min	62%

### 3.2.4. Expériences contrôles

Par la suite, la nécessité des différents composants dans la réaction a été évaluée par le biais d'une série d'expériences contrôles (Tableau 2). En l'absence de catalyseur photorédox (entrée 2) ou dans l'obscurité (entrée 3), aucune réaction n'a lieu. En revanche, en l'absence de quinuclidine (entrée 4), des traces de produits sont observées ce qui pourrait s'expliquer par la génération du radical cation du DBN jouant alors le rôle de promoteur de HAT.

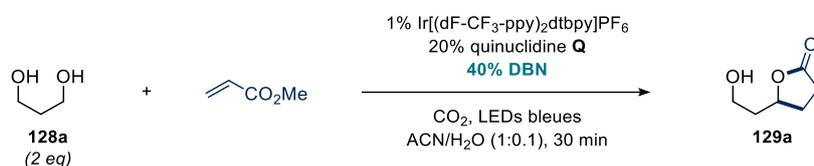


Tableau 2 Expériences contrôles. Rendements déterminés par RMN <sup>1</sup>H en présence de mésitylène comme étalon interne.

Entrée	Modification	Rendement en <b>129a</b>
<b>1</b>	Aucune	86%
<b>2</b>	Pas de photocatalyseur	0%
<b>3</b>	Pas de lumière	0%
<b>4</b>	Pas de quinuclidine	< 5%
<b>5</b>	Pas de DBN	13%
<b>6</b>	Atmosphère d'Ar	15%
<b>7</b>	Pas d'eau	21%

En l'absence de DBN (entrée 5, 13%), sous atmosphère d'argon (entrée 6, 15%) ou en conditions anhydres (entrée 7, 21%), le rendement en **129a** est considérablement réduit, ce qui confirme l'importance de la carbonatation et de la présence d'eau dans le milieu pour atteindre une bonne conversion en seulement 30 min.

### 3.2.5. Comparaison avec les conditions déjà reportées

Afin de montrer l'intérêt des nouvelles conditions mise en place, les performances de notre système catalytique ont été comparées à celles des systèmes préalablement décrits comme favorisant le HAT en α des alcools, sur une durée de réaction de 30 min (Tableau 3).

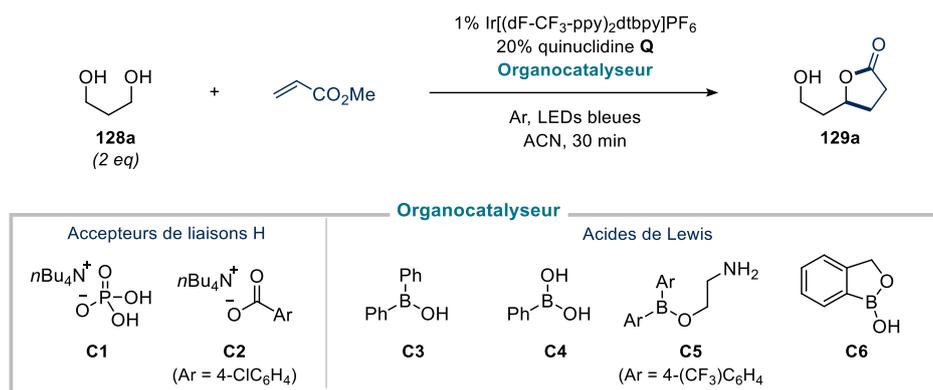


Tableau 3 Comparaison avec d'autres systèmes. Rendements déterminés par RMN <sup>1</sup>H en présence de mésitylène comme étalon interne.

Entrée	Organocatalyseur	Rendement en 129a
<b>1</b>	<b>C1</b> (25 mol%)	13%
<b>2</b>	<b>C2</b> (25 mol%)	9%
<b>3</b>	<b>C3</b> (10 mol%)	< 5%
<b>4</b>	<b>C4</b> (10 mol%)	< 5%
<b>5</b>	<b>C5</b> (10 mol%)	< 5%
<b>6</b>	<b>C6</b> (5 mol%)	< 5%

Les systèmes de type accepteurs de liaison H décrits par MacMillan<sup>16</sup> (entrée 1, 13%) et Taylor<sup>29</sup> (entrée 2, 9%) produisent la monolactone **129a** avec un faible rendement sur cette échelle de temps. D'autres part, les acides de Lewis dérivés d'acides de bore et développés par Taylor<sup>19</sup> (entrée 3), Gomez-Suarez<sup>13</sup> (entrée 4), Kanai<sup>14</sup> (entrée 5) ou Liu<sup>12</sup> (entrée 6) ne génèrent que des traces de produit.

En conclusion de cette étape d'optimisation, il est possible d'affirmer que notre système possède plusieurs points d'intérêt majeurs : il est le seul réellement efficace pour activer les diols acycliques, il procède avec une forte sélectivité mono- vs. di-alkylation et ce, avec des temps de réaction significativement réduits comparativement aux réactions apparentées dans la littérature (16-24 h).

## 3.4. Champ d'application

### 3.4.1. Test de robustesse

Pour évaluer le potentiel synthétique de cette catalyse ternaire, un test de robustesse a été réalisé. Pour ce faire, la réaction de monoalkylation C-H du diol **128a** a été effectuée dans les conditions optimisées en présence de différents additifs (1 eq). Le diagramme de la Figure 12 indique le rapport entre le rendement obtenu dans chaque expérience et le rendement de la réaction contrôle effectuée sans additif.

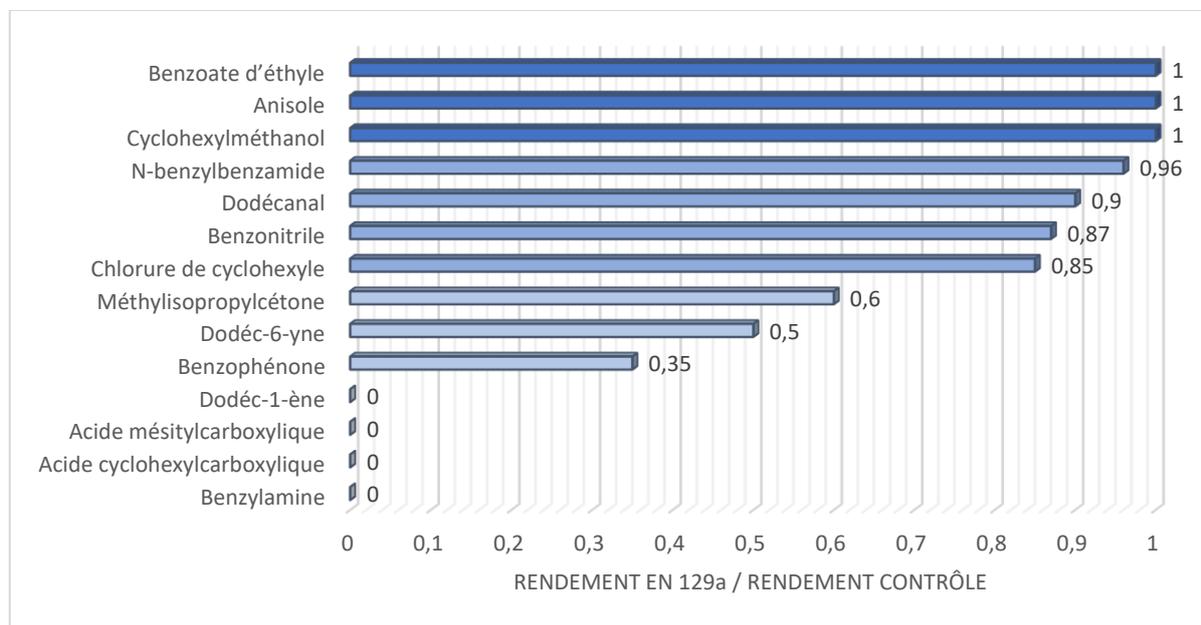
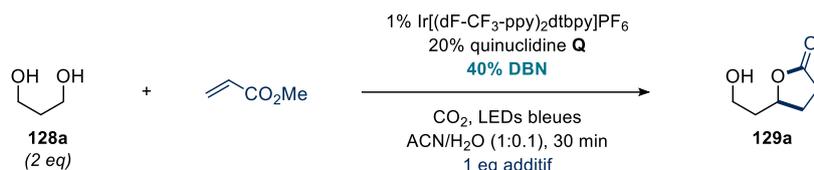


Figure 12 Test de robustesse. Rendements déterminés par RMN <sup>1</sup>H en présence de mésitylène comme étalon interne.

En présence de benzoate d'éthyle ou d'anisole, le rendement en **129a** est maintenu, ce qui indique la compatibilité de la réaction avec la présence de groupements ester ou éther. De manière intéressante, l'alkylation C-H du diol **128a** reste parfaitement efficace en présence d'un équivalent de cyclohexylméthanol, mettant ainsi en évidence l'affinité du système catalytique pour les diols plutôt que pour les alcools simples. De très bons niveaux de conversion ont aussi été obtenus en présence d'amides, aldéhydes, nitriles et chlorures d'alkyles. En revanche, le rendement est négativement impacté en présence de méthylisopropylcétone, de dodéc-6-yne et de benzophénone, probablement en raison de perturbations du cycle photorédox et/ou d'additions radicalaires parasites. Enfin, la réaction est totalement éteinte en présence de dodéc-1-ène (possiblement en raison de l'addition du radical quinuclidiniumyle sur cet alcène riche en électrons), d'acides carboxyliques ou d'amines libres.

### 3.4.2. Criblage des polyols

Avec ces premiers résultats en main, l'étendue de la réaction a d'abord été évaluée par un criblage des polyols (Figure 13). Le produit modèle **129a** a été isolé avec un rendement de 69%, inférieur au rendement mesuré en RMN <sup>1</sup>H en raison d'une purification difficile des butyrolactones (ouverture de la lactone, polymérisation...). De plus, sa synthèse a pu être transposée à une échelle de 2.0 mmol en conservant un rendement isolé satisfaisant de 58%. La réaction reste efficace sur des diols-(1,2) (**129b**, 52%) et (1,4) (**129c**, 62%). Les alcools secondaires constituent des substrats d'avantage favorables puisque la lactone **129d** a pu être obtenue avec un rendement de 77%. A noter que le même composé a été isolé avec un bon rendement de 66% en présence d'un seul équivalent de diol. De même, la lactone **129e** a été obtenue avec 69% de rendement. Il est notable que les diols-(1,2) cycliques ont la même réactivité en partant du diol *cis* pur ou d'un mélange *cis/trans* (**129f**) tant en ce qui concerne le rendement (80% et 78%) que la diastéréosélectivité (d.r. = 69:31 et 68:32). L'accroissement de l'encombrement stérique sur le méthylène central des diols-(1,3) ne semble pas

exercer une influence drastique sur la réactivité puisque les lactones **129g** et **129h** ont été synthétisées avec de bons rendements de 61% et 64%, respectivement. En présence d'une amine protégée (**129i**, 57%) ou d'une position benzylique (**129j**, 66%), la régiosélectivité de l'alkylation C-H s'avère totale, confirmant ainsi l'activation cinétique apportée par la carbonatation.

Lorsque nos conditions sont appliquées à la fonctionnalisation des triols, la monoalkylation est très majoritairement observée et le composé **129k** a été isolé avec un rendement de 69%. En revanche, le glycérol, qui comporte des positions primaires et secondaires, a donné lieu à un mélange de monolactones primaire et secondaire (**129l**, 39%, r.r.<sub>l/l</sub> = 41:59).

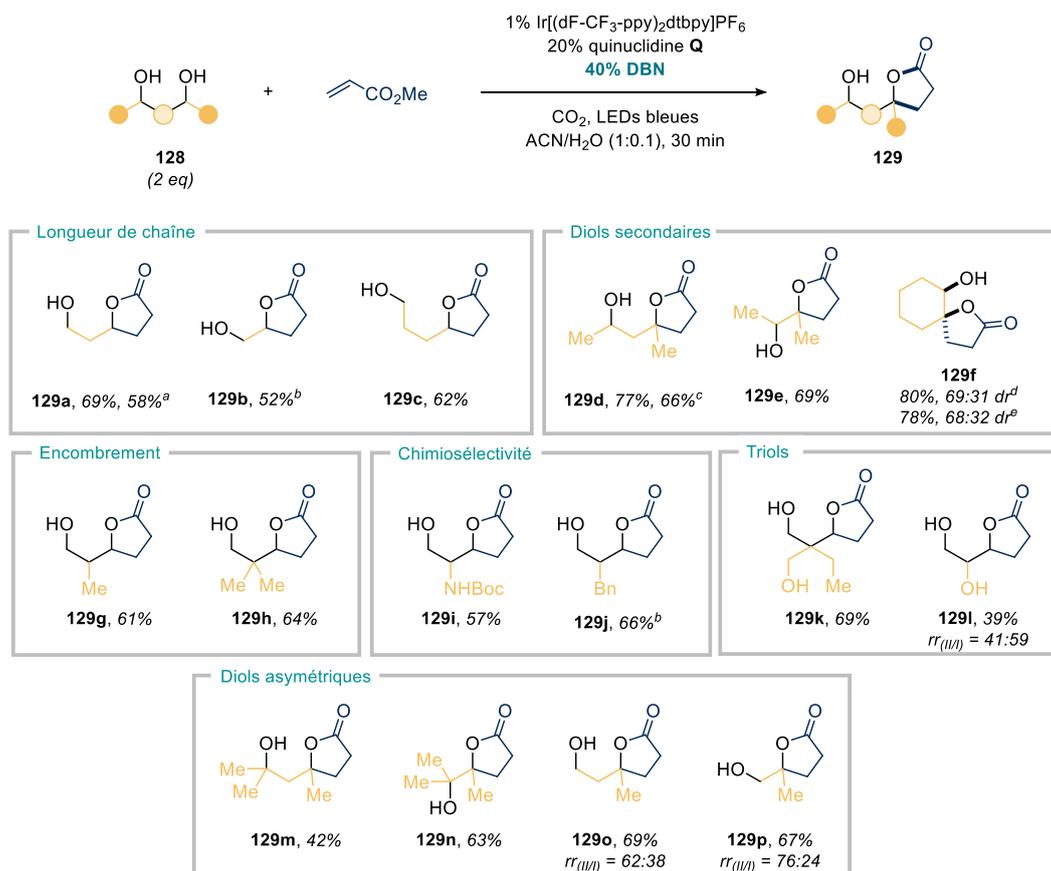


Figure 13 Etendue de la réaction concernant les polyols. [a] Réaction sur 2.0 mmol. [b] Réaction irradiée pendant 2 h. [c] 1.0 eq du diol. [d] A partir du cyclohexane-1,2-diol cis. [e] A partir d'un mélange de cyclohexane-1,2-diol cis/trans.

Des diols non-symétriques ont aussi été testés. Les diols secondaires/tertiaires ont donné les produits **129m** et **129n** avec des rendements respectifs de 42% et 63%. Les diols primaires/secondaires ont donné les mélanges de régioisomères **129o** et **129p** avec de bons rendements et une faible régiosélectivité en faveur de la fonctionnalisation sur la position secondaire.

### 3.4.3. Criblage des accepteurs

Concernant les accepteurs, d'autres acrylates ont permis d'obtenir les lactones **129q-s** avec des rendements moyens (Figure 14). D'autres accepteurs de Michael tels que l'acrylonitrile (**129t**, 50%), le vinylphosphonate de diéthyle (**129u**, 47%), le *N,N*-diméthylacrylamide (**129v**, 49%) ou une vinylcétone (**129w**, 40%) ont aussi pu être utilisés comme agent d'alkylation. Bien que les rendements s'avèrent modérés, ces divers exemples démontrent la possibilité d'accéder à une large diversité structurale par alkylation C-H directe des polyols acycliques. En revanche, d'autres oléfines comme le vinylborane (**129x**) ou la vinylphénylsulfone (**129y**) n'ont donné que des traces de produits.

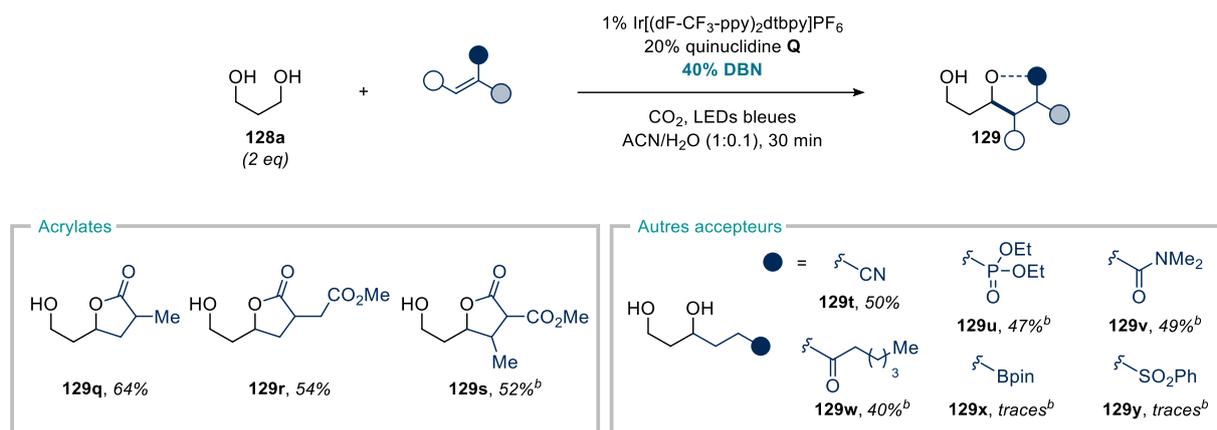


Figure 14 Etendue de la réaction concernant les accepteurs. [b] Réaction irradiée pendant 2 h.

### 3.5. Etudes mécanistiques

Après avoir évalué l'étendue de la réaction, nous avons procédé à l'étude approfondie de son mécanisme.

#### 3.5.1. Expériences mécanistiques

##### Incorporation de deutérium

D'abord, le rôle de l'eau a été éclairci en réalisant la réaction dans un mélange d'ACN et d'eau deutérée (Figure 15). L'incorporation de 90% de deutérium sur la position en  $\alpha$  de la double liaison C=O du composé **d-129d** supporte l'hypothèse selon laquelle l'eau servirait de source de proton dans la réaction. Cette observation est en accord avec de précédents rapports impliquant des conditions photorédox comparables.<sup>30,31</sup>

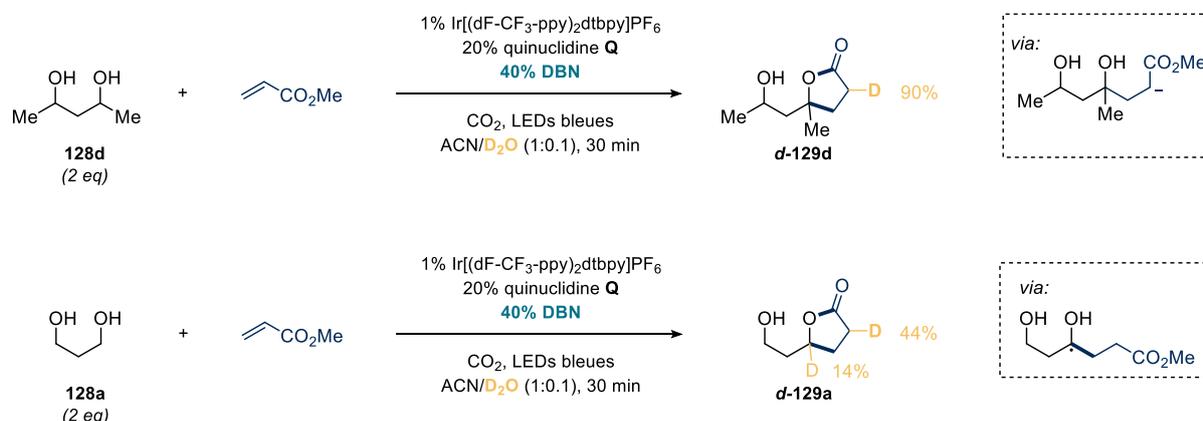
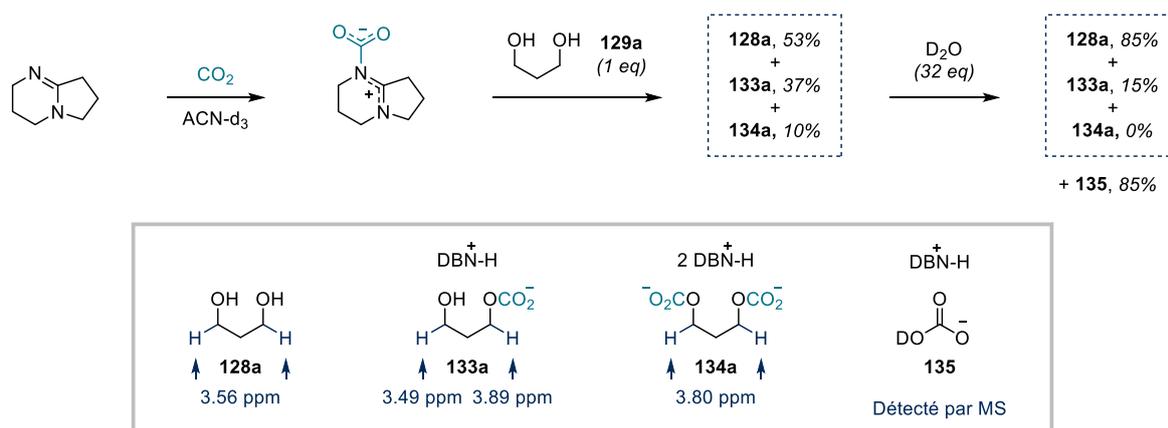


Figure 15 Incorporation de deutérium. Déterminé par RMN <sup>1</sup>H

De façon intéressante, lorsque l'expérience est faite sur le diol **128a** possédant des alcools primaires, une incorporation de 14% de deutérium est observée sur la position fonctionnalisée, au pied de la lactone **d-129a**. Cette incorporation pourrait procéder par abstraction d'atome d'hydrogène sur le composé fonctionnalisé, avant lactonisation, puis transfert d'un atome de deutérium. Il est à noter qu'aucune incorporation de deutérium n'a lieu au niveau de l'alcool primaire de **d-129a**. Ce résultat est en lien avec l'observation faite lors du criblage des polyols, que les diols secondaires font de meilleurs substrats pour les HAT que les diols primaires.

Suivi de la carbonatation par RMN <sup>1</sup>H

Etant donnée la complexité du mélange réactionnel, et notamment des équilibres induits par la présence d'eau, nous avons cherché à confirmer la présence du mono-carbonate **133a** en solution.<sup>26-28</sup> Pour cela, une solution de DBN dans l'acétonitrile deutéré (D<sub>3</sub>CCN) a été saturée de CO<sub>2</sub> par barbotage à l'aide d'une baudruche. L'analyse par RMN <sup>1</sup>H de la solution obtenue a révélé une conversion complète du DBN vers l'adduit DBN-CO<sub>2</sub> (Figure 16). Après ajout d'un équivalent de diol **128a**, l'adduit DBN-CO<sub>2</sub> est complètement consommé au profit d'un mélange du diol **128a** (53%), de son mono-carbonate **133a** (37%) et de son di-carbonate **134a** (10%). A noter que le signal de l'hydrogène au pied de l'alcool libre dans **133a** est déplacé vers les hauts champs (de 3.56 à 3.49 ppm), ce qui semble en accord avec l'établissement d'une liaison H intramoléculaire. A l'inverse, les signaux des hydrogènes au pied des alcools carbonatés sont déblindés (de 3.56 à 3.89 pour **133a** et à 3.80 pour **134a**) indiquant un caractère accru de proton. L'ajout de 32 équivalents d'eau deutérée (D<sub>2</sub>O) mène à l'hydrolyse totale du di-carbonate **134a** bien que le mono-carbonate **133a** reste présent à hauteur d'environ 15%. L'hydrogénécarbonate d'amidinium **135** a également pu être détecté en HRMS. La présence du mono-carbonate dans les conditions de la catalyse a également pu être avérée par RMN <sup>1</sup>H (spectre en Partie Expérimentale). La persistance du mono-carbonate **133a** même en présence de 32 équivalents d'eau pourrait constituer une preuve indirecte de la stabilisation de cette espèce par l'établissement d'une liaison H intramoléculaire.

Figure 16 Suivi de la carbonatation par RMN <sup>1</sup>H

## Etude des hydrogénécarbonates comme catalyseurs de liaisons H intermoléculaires

L'hydrogénécarbonate d'amidinium **135** étant largement présent en solution, sa capacité à agir comme un accepteur de liaisons H intermoléculaires a été évaluée. Pour ce faire, le sel **135** a été synthétisé par barbotage de CO<sub>2</sub> dans une solution de DBN ouverte à l'air (détails en Partie Expérimentale). Une fois l'hydrogénécarbonate obtenu, différentes quantités du sel **135** (catalytiques (40 mol%) à super-stœchiométriques (200 mol%)) ont été ajoutées au mélange réactionnel, sans DBN et sous atmosphère d'argon (Figure 17). Dans l'ensemble des cas, les faibles rendements observés ont permis d'écartier le rôle du sel **135** comme catalyseur.

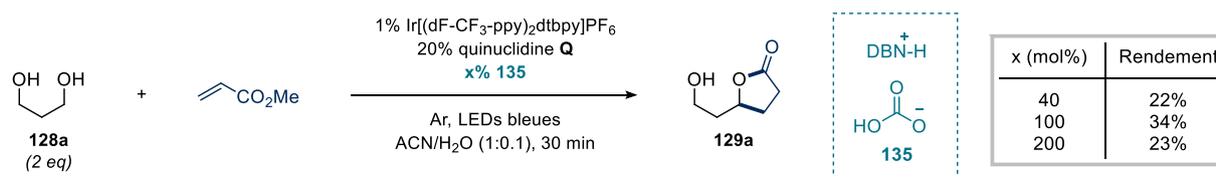
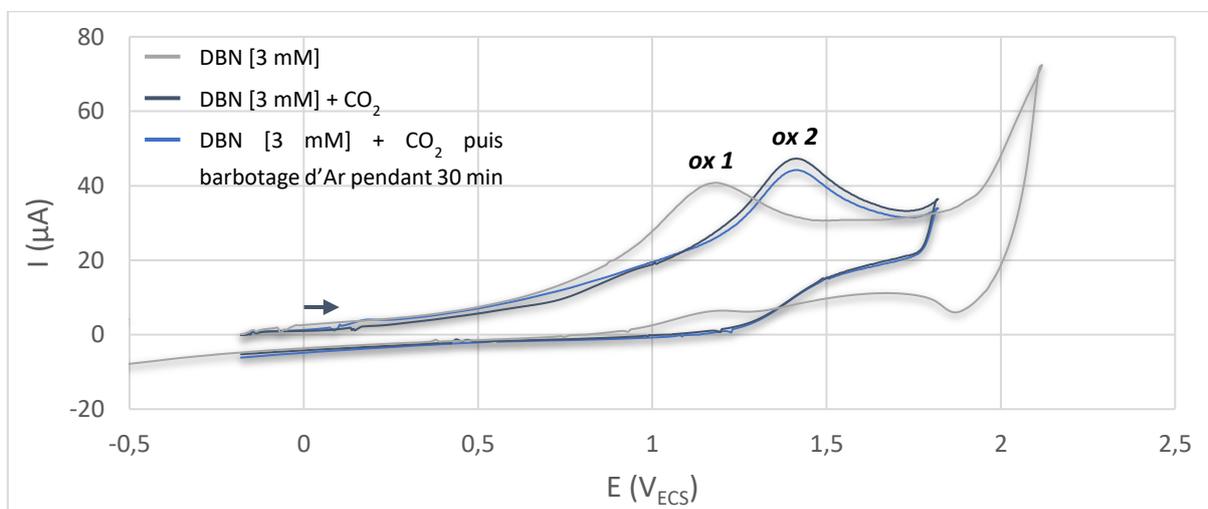


Figure 17 Utilisation du sel d'hydrogénocarbonate **135** comme catalyseur de liaison H. Rendement déterminé par RMN <sup>1</sup>H en utilisant le mésitylène comme étalon interne

### Etudes de voltamétrie cyclique

Les rôles respectifs du DBN et de la quinuclidine comme catalyseurs de carbonatation ou de HAT ont été investigués par voltamétrie cyclique (Figure 18). En effet, les deux molécules présentent des potentiels d'oxydation proches ( $E_{ox1} = +1.18$  V<sub>ECS</sub> pour le DBN et  $E_{ox3} = +1.12$  V<sub>ECS</sub> pour la quinuclidine), autorisant l'oxydation des deux composés par le catalyseur photorédox ( $E_{Ir(III)^*/Ir(II)} = +1.21$  V<sub>ECS</sub>). Cependant, le barbotage de CO<sub>2</sub> dans une solution de DBN dans un mélange ACN/eau (10 :1) entraîne l'apparition d'une nouvelle vague d'oxydation  $E_{ox2} = +1.42$  V<sub>ECS</sub> attribuée à l'oxydation de l'hydrogénocarbonate **135**. Lorsque de l'argon est barboté pendant 30 min dans ce même milieu, la vague d'oxydation du DBN n'est pas retrouvée, ce qui indique l'irréversibilité de la carbonatation médiée par le DBN. A l'inverse, la nouvelle vague d'oxydation observée après barbotage du CO<sub>2</sub> dans une solution de quinuclidine **Q** ( $E_{ox4} = +1.42$  V<sub>ECS</sub>) dans un mélange ACN/eau (10 :1), disparaît totalement quand de l'argon est barboté pendant 5 min dans le mélange. Cela indique que la carbonatation induite par la quinuclidine **Q** est parfaitement réversible. Ainsi, le DBN joue le rôle du catalyseur de carbonatation et n'est présent dans le milieu que sous forme de sels d'amidinium non oxydables. A l'opposé, la quinuclidine **Q**, catalyseur de carbonatation peu efficace, reste essentiellement libre en solution et peut être oxydée pour jouer son rôle de catalyseur de HAT.



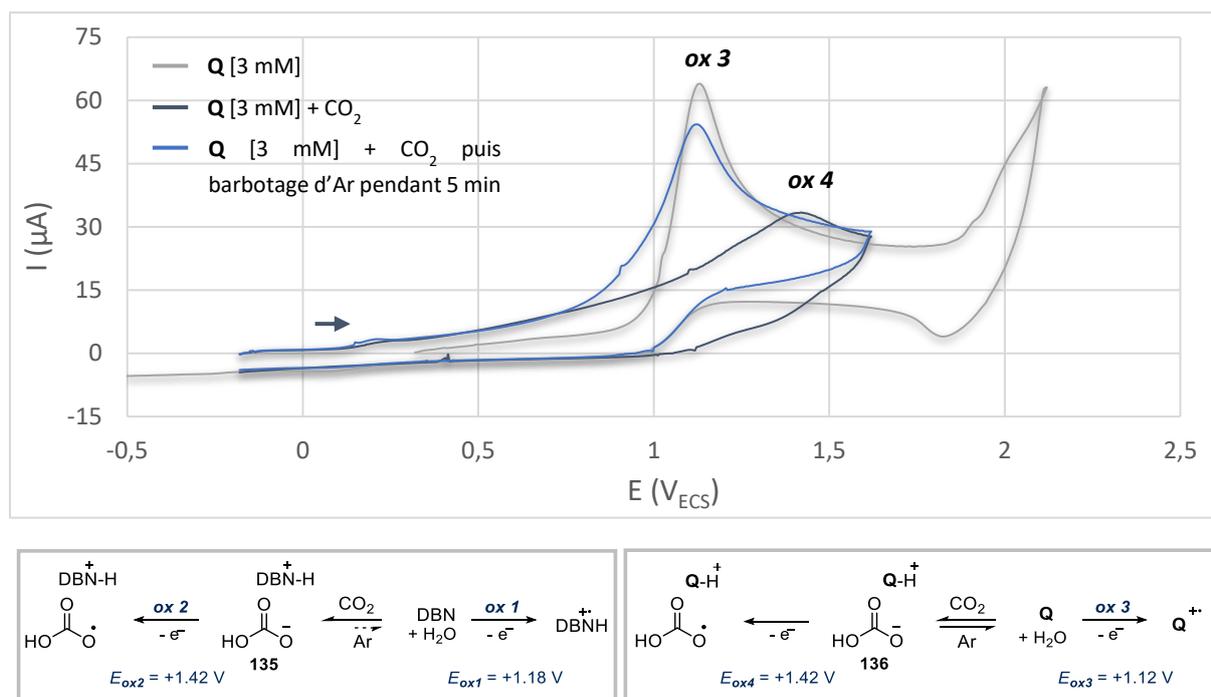


Figure 18 Voltamétrie cyclique du DBN (à gauche) et de la quinuclidine (à droite) en présence ou en absence de CO<sub>2</sub>. Dans ACN:H<sub>2</sub>O (10:1), électrolyte : NBu<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> [0.1 M], carbone vitreux (3 mm), v= 0.2 V/s.

### Réactivité du produit dans les conditions réactionnelles

Afin d'étudier l'affinité du système catalytique pour les substrats poly-hydroxylés, la monolactone **129a** a été soumise aux conditions standards. Dans ce cas, seulement 15% de bislactone **130a** ont été obtenus (Figure 19). Ce résultat semble appuyer le fait que cette catalyse ternaire s'avère nettement plus efficace sur les polyols acycliques légers en comparaison des alcools simples. Cette affirmation est toutefois à nuancer par des résultats prometteurs obtenus sur certains alcools simples et diols éloignés pour lesquels l'existence d'une liaison H intramoléculaire semble impossible (voir 3.6).

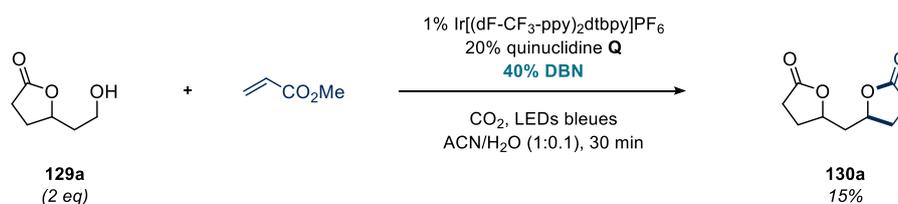


Figure 19 Réactivité du produit **129a** dans les conditions réactionnelles. Rendement isolé.

### 3.5.2. Calculs théoriques

Ces différentes expériences ont permis de mieux appréhender certains aspects du mécanisme réactionnel. Cependant, la mise en évidence expérimentale du rôle réel joué par l'étape de carbonatation sur la séquence HAT/alkylation s'est avéré très complexe en raison, notamment, de l'impossibilité d'isoler l'intermédiaire carbonaté **133a**. Pour cette raison, nous avons établi une collaboration avec le groupe de chimie théorique de Boris Maryasin à l'université de Vienne en Autriche. C'est Ricardo Meyrelles, doctorant dans ce groupe, qui a réalisé la majorité des calculs. La principale question ouverte restait de savoir si le HAT avait bien lieu sur l'alcool non carbonaté, activé par une liaison H intramoléculaire, ou s'il pouvait avoir lieu sur l'alcool carbonaté, grâce à l'interaction électrostatique entre le carbonate et le radical cation quinuclidiniumyle.<sup>25</sup> Les calculs ont été réalisés par DFT au niveau de théorie ωB97X-D,SMD(ACN) / def2-TZVP // ωB97X-D,SMD(ACN) / def2-SVP.<sup>32-37</sup>

### Enthalpies de dissociation de la liaison C-H :

Le premier objectif était de déterminer l'influence de la carbonatation sur la force des liaisons C-H aux pieds des alcools du propane-(1,3)-diol. L'enthalpie de dissociation de la liaison C-H au pied des alcools a été calculée en prenant pour référence l'enthalpie de dissociation de la liaison C-H au pied du diol non carbonaté (Figure 20). Le résultat est un léger affaiblissement de la liaison C-H au pied de l'alcool non carbonaté d'environ 0.8 kcal/mol comparativement au diol **DBN-128a**. En revanche, il existe une différence significative d'enthalpie de dissociation relative des liaisons C-H entre l'alcool non carbonaté et l'alcool carbonaté de 4.6 kcal/mol en faveur du premier. La stabilisation accrue du radical en  $\alpha$  de l'alcool non carbonaté peut s'expliquer par la meilleure délocalisation des électrons n de l'atome d'oxygène (présentant une plus forte densité électronique). A l'inverse, le carbonate agit comme un groupement à effet mésomère attracteur moins enclin à stabiliser le radical.

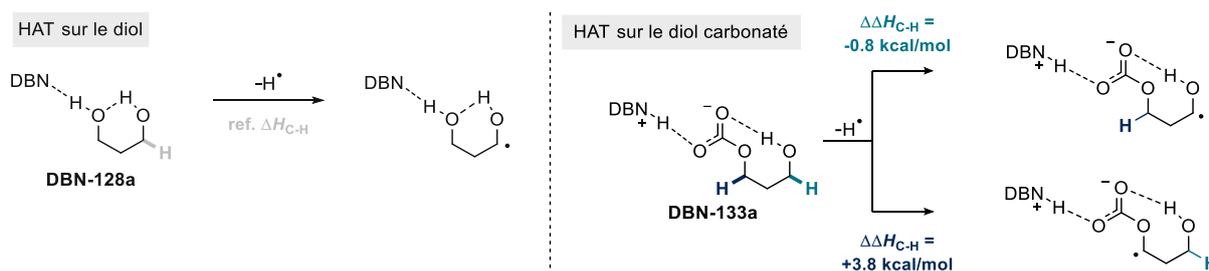


Figure 20 Enthalpies de dissociation relatives de la liaison C-H ( $\Delta\Delta H_{C-H}$ )

### Profils d'énergie libre de Gibbs :

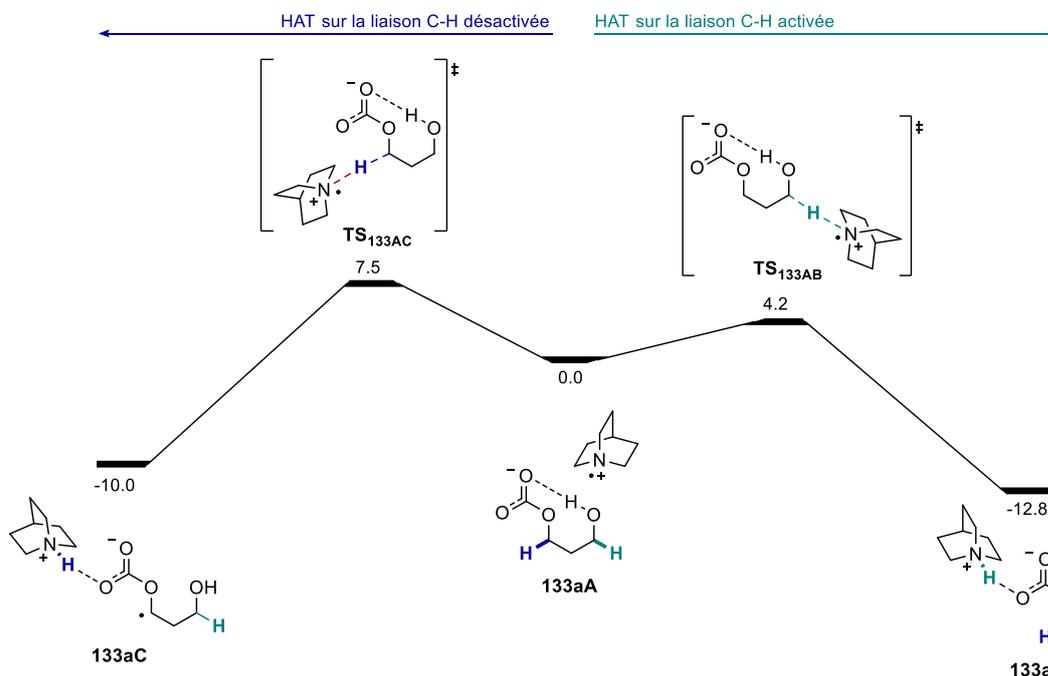


Figure 21 Profil d'énergie libre de Gibbs pour le HAT sur le diol carbonaté

Ensuite, les profils d'énergie libre de Gibbs pour l'étape de HAT au pied de l'alcool carbonaté (Figure 21, à gauche) et sur l'alcool non carbonaté (à droite) ont été modélisés. Le résultat est que la barrière d'activation pour le HAT sur l'alcool libre est significativement plus faible ( $\Delta G_{AB}^{\ddagger} = 4.2$  kcal/mol) que celle correspondant au HAT sur l'alcool carbonaté ( $\Delta G_{AC}^{\ddagger} = 7.5$  kcal/mol). Cet écart, supérieur à 3 kcal/mol, indique une forte chimiosélectivité induite par la cinétique. Comme observé précédemment,

le produit du HAT **133aB** est plus stable de 2.8 kcal/mol que **133aC**, ce qui implique que le radical **133aB** est à la fois le produit cinétique et thermodynamique de cette réaction de HAT.

Enfin, le profil d'énergie de Gibbs (Figure 22) a aussi été calculé pour l'étape de couplage C-C, révélant que l'énergie d'activation de cette étape est inférieure à celle de l'étape de HAT (1.2 kcal/mol pour **TS**<sub>137BC</sub> contre 3.6 kcal/mol pour **TS**<sub>137AB</sub>). Ainsi, c'est bien l'étape du HAT qui a le plus d'impact sur la cinétique de la réaction (parmi ces deux étapes).

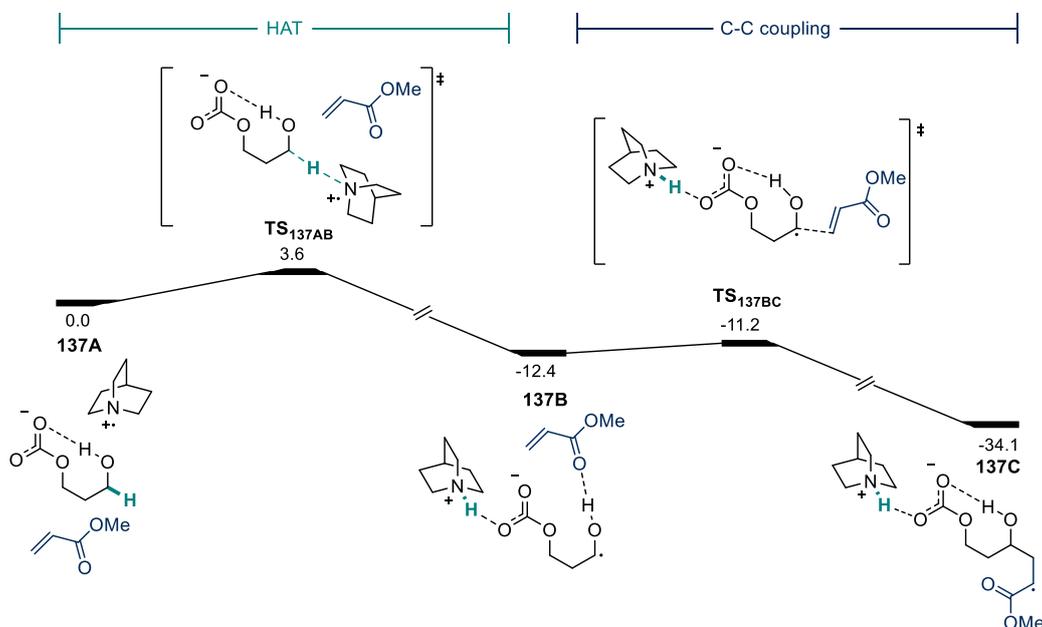


Figure 22 Profil d'énergie libre de Gibbs pour le HAT et le couplage C-C sur le diol carbonaté

### 3.5.3. Mécanisme proposé

À la suite de cette étude mécanistique approfondie, nous avons pu proposer le mécanisme suivant pour la séquence réactionnelle (Figure 23). L'adduit formé par le DBN et le CO<sub>2</sub> permet la monocarbonatation du diol pour former le carbonate d'amidinium **133a** correspondant. Dans le même temps, l'Ir(III) photoexcité oxyde le quinuclidine **Q** en son radical cation **Q**<sup>•+</sup>. Le radical quinuclidiniumyle **Q**<sup>•+</sup> va ensuite abstraire l'atome d'hydrogène au pied de l'alcool non carbonaté, activé par la liaison H intramoléculaire, pour former le cation quinuclidinium (qui pourra régénérer la quinuclidine après déprotonation) et le radical cétyle **138a** correspondant. Ce radical peut s'additionner sur l'acrylate de méthyle pour générer un radical alkyle

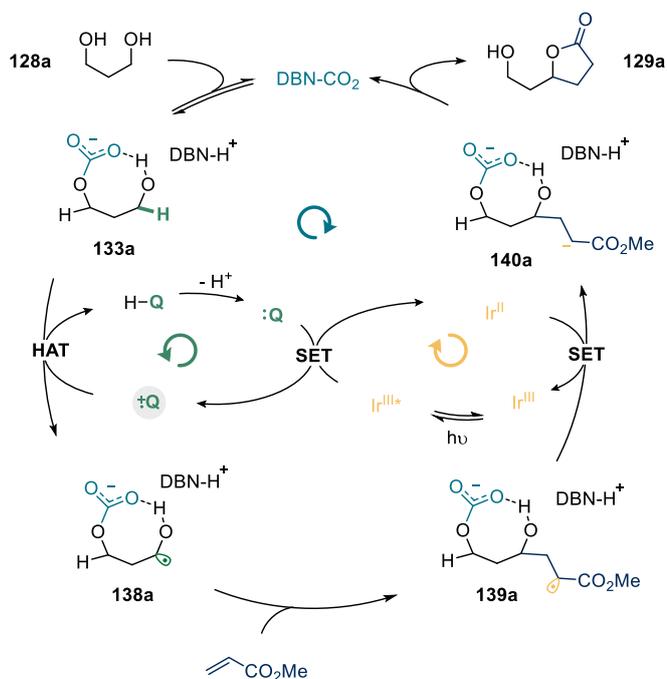


Figure 23 Proposition de mécanisme

**139a** qui sera réduit par l'Ir(II). L'Ir(III) est ainsi régénéré, et le carbanion **140a**, après protonation et lactonisation, formera le produit désiré **129a**.

### 3.6. Perspectives

De manière inattendue, le système garde une certaine efficacité sur certains diols éloignés pour lesquels une activation intramoléculaire ne peut être raisonnablement envisagée (Figure 24, **129z-ae**). De plus, la monofonctionnalisation est très majoritairement observée (seulement 5% de produit difonctionnalisé ont été isolés dans le cas de **129ad**) pour ces substrats apparemment hors du champ d'application du système catalytique. De même, l'activation de quelques alcools simples a été observée (**129af-ag**) avec de meilleurs rendements sous atmosphère de CO<sub>2</sub> que sous atmosphère d'argon, sans que nous ne puissions vraiment l'expliquer pour le moment.

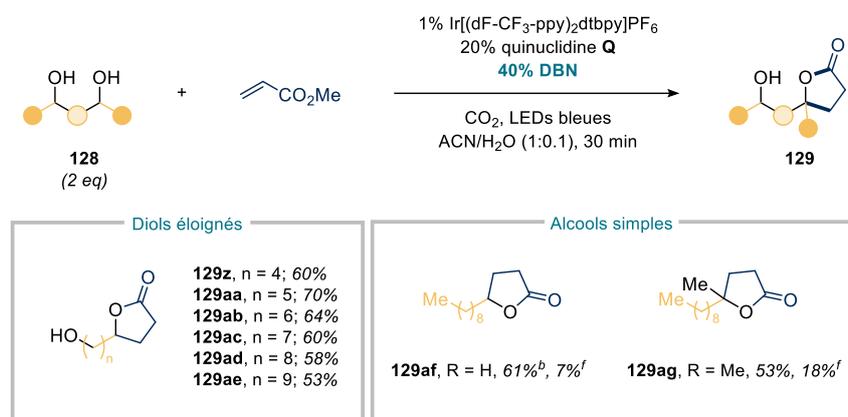


Figure 24 Quelques substrats étonnamment fructueux. [b] Réaction irradiée pendant 2 h. [f] Argon à la place de CO<sub>2</sub>.

Nous avons également réalisé une expérience de compétition entre un diol, le propane-(1,3)-diol **128a**, et un alcool simple, le butanol (Figure 25). En partant de 2 équivalents de chacun, et dans les conditions expérimentales standards, nous avons obtenu 75% de rendement pour l'hydroxylactone **129a** contre 25% pour la lactone **141**. Ce résultat, qui dépasse la répartition statistique, confirme la sélectivité du système pour les diols, sans pour autant justifier complètement la très faible quantité (traces) de produit difonctionnalisé dans les cas classiques du criblage des polyols (paragraphe 3.4.2).

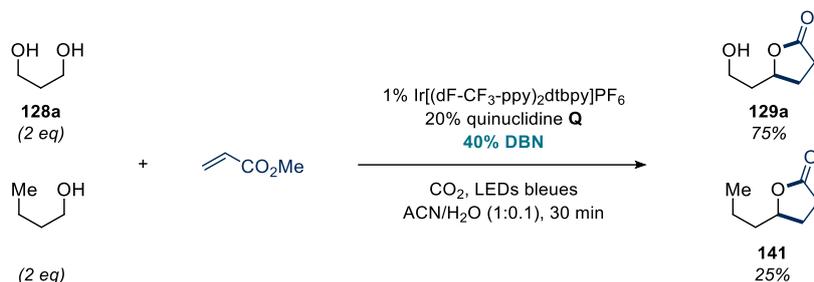


Figure 25 Compétition diol vs. alcool simple. Rendement déterminé par RMN <sup>1</sup>H

Pour donner suite à ces résultats, le projet est toujours en cours, et la collaboration avec le groupe de Boris Maryasin toujours active, pour comprendre le fonctionnement du système catalytique sur les alcools simples et les diols éloignés.

### 3.7. Conclusion

Ainsi, nous avons décrit une nouvelle méthode catalytique permettant la monoalkylation C-H en  $\alpha$  de polyols acycliques. Ce système catalytique ternaire repose sur la mono-carbonatation transitoire du polyol sous atmosphère de CO<sub>2</sub> permettant la différenciation de deux positions similaires et l'alkylation d'une seule de ces positions. Ces conditions se distinguent par leur temps de réaction exceptionnellement court (30 min). Des études mécanistiques ainsi que des calculs DFT appuient le mode de fonctionnement de ce système catalytique complexe, mettant en évidence la stratégie d'activation/désactivation par la carbonatation que nous avons conçue.

Nous croyons que ce système catalytique possède un potentiel synthétique important, notamment au vu de ses performances sur les diols éloignés et les alcools simples. Les recherches sur cette thématique se poursuivent dans le groupe, notamment avec la compréhension du fonctionnement de l'activation des alcools simple, ainsi que des applications à l'ouverture des cyclopropylcarbinols (Figure 26).



Figure 26 Ouverture de cyclopropylcarbinol

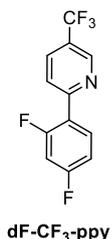
## 3.8. Partie expérimentale

### 3.8.1. Informations générales

Toutes les réactions ont été réalisées sous une atmosphère inerte d'argon ou de CO<sub>2</sub>. Sauf explicitement précisé, les réactifs ont été achetés chez les fournisseurs commerciaux usuels et utilisés sans purification. Les expériences ont été conduites dans des solvants secs commercialisés par Sigma-Aldrich®. Les RMN du <sup>1</sup>H, <sup>19</sup>F, et <sup>13</sup>C ont été mesurées sur des spectromètres Bruker Avance 300 ou 400 à 298 K (dans le chloroforme deutéré, sauf indication contraire). Les déplacements chimiques ( $\delta$ ) sont exprimés en parties par million par rapport au pic résiduel du solvant (<sup>1</sup>H : 7.26 ppm pour CHCl<sub>3</sub> et <sup>13</sup>C : 77.16 ppm pour CDCl<sub>3</sub>). Les constantes de couplage (*J*) sont données en Hertz. Les abréviations suivantes et leurs combinaisons, sont utilisées : br : large, s : singulet, d : doublet, t : triplet, q : quadruplet, m : multiplet. Les CCM ont été réalisées sur des plaques de silice Gel F254 Merck avec détection par UV ou solution de KMnO<sub>4</sub>. Les purifications sur colonnes chromatographiques sur gel de silice ont été réalisées avec un gel de silice 60M Macherey-Nagel® (0.04-0.063 mm) et des solvants de grades techniques. Les spectres de masse ont été enregistrés sur un appareil microTOF-Q [EI ou ESI+]. Les points de fusion ont été déterminés avec un appareil Büchi® Melting-point B-450, et n'ont pas été corrigés. Les flacons ont été irradiés dans une PhotoRedOx Box® HCK 1006-01-004 Hepatochem par une lampe 18W LED bleue Hepatochem® (HCK1012-01-002, 450 nm).

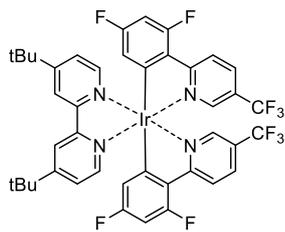
### 3.8.2. Synthèse du photocatalyseur Ir[(dF-CF<sub>3</sub>-ppy)<sub>2</sub>dtbpy]PF<sub>6</sub>

#### 2-(2,4-difluorophényl)-5-(trifluorométhyl)pyridine (dF-CF<sub>3</sub>-ppy)



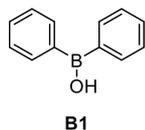
Dans un ballon tricol de 100 mL, équipé d'un barreau aimanté, ont été ajoutés la 2-chloro-5-(trifluorométhyl)pyridine (3.08 g, 17.0 mmol, 1.0 eq.), l'acide (2,4-difluorophényl)boronique (3.22 g, 20.0 mmol, 1.2 eq.), le carbonate de potassium (7.05 g, 51.0 mmol, 3 eq.), l'acétate de palladium (114 mg, 0.51 mmol, 3 mol%) et la triphénylphosphine (268 mg, 1.02 mmol, 6 mol%). Le ballon a été mis sous atmosphère d'argon, surmonté d'un condensateur à eau, d'un septum et d'un bouchon en verre, avant que du toluène (20 mL), de l'eau (20 mL) et de l'éthanol (5 mL) soient ajoutés à travers le septum. Le mélange a été porté à reflux (107 °C) pendant 17 h. Le mélange réactionnel a été refroidi à T.A. et neutralisé par 50 mL d'eau. La phase aqueuse a été séparée et extraite avec de l'éther diéthylique (3x50 mL). Les phases organiques combinées ont été lavées à la saumure (3x50 mL), séchées sur du sulfate de sodium, filtrées et concentrées. La solution noire résultante (dans le toluène) a été purifiée sur colonne de gel de silice (gradient PEt/EtOAc 1:0 à 19:1). Poudre blanche (3.4 g, 13.0 mmol, 77% de rendement).

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.99 – 8.93 (m, 1H), 8.09 (td, *J* = 8.9, 6.6 Hz, 1H), 7.99 (dd, *J* = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 7.91 (dd, *J* = 8.4, 0.9 Hz, 1H), 7.08 – 7.01 (m, 1H), 6.95 (ddd, *J* = 11.3, 8.7, 2.5 Hz, 1H). En accord avec les données de la littérature.<sup>38</sup>

**[4,4'-Bis(1,1-diméthyléthyl)-2,2'-bipyridine-N1,N1']bis[3,5-difluoro-2-[5-(trifluorométhyl)-2-pyridinyl-N]phényl-C]Iridium(III) hexafluorophosphate (Ir[(dF-CF<sub>3</sub>-ppy)<sub>2</sub>dtbpy]PF<sub>6</sub>)**Ir[(dF-CF<sub>3</sub>-ppy)<sub>2</sub>dtbpy]PF<sub>6</sub>

Dans un tube microonde de 15 mL, équipé d'un barreau aimanté, ont été ajoutés IrCl<sub>3</sub>·xH<sub>2</sub>O (environ 300 mg, 1.0 mmol, 1.0 eq.), le ligand **dF-CF<sub>3</sub>-ppy** (2.07 g, 8.0 mmol, 8 eq.) et l'éthylène glycol (10 mL). Le tube a été scellé et plongé dans le bain à ultrasons pendant 1 min, avant d'être chauffé sous irradiation microondes (200 °C, 1 atm) pendant 50 min. Le mélange a été refroidi à T.A. avant que la 4,4'-di-*tert*-butyl-2,2'-bipyridine **dtbpy** (403 mg, 1.5 mmol, 1.5 eq.) ne soit ajoutée. Le tube a été scellé à nouveau puis chauffé sous irradiation microondes (200 °C, 1 atm) pendant 30 min. Après retour à T.A., le mélange a été dilué avec 70 mL d'eau dé-ionisée, grossièrement extrait avec de l'éther de pétrole (3x50 mL, pour récupérer l'excès de ligand pour une prochaine synthèse), puis avec de l'acétate d'éthyle (3x50 mL). Les phases acétate d'éthyle ont été rassemblées, séchées sur sulfate de sodium, filtrées et concentrées. Une solution aqueuse d'hexafluorophosphate d'ammonium (7.0 g dans 70 mL d'eau dé-ionisée) a été ajoutée au résidu et la suspension a été agitée pendant 1 h à 0 °C. Le solide jaune a ensuite été filtré, lavé à l'eau froide (4x15 mL) et à l'éther de pétrole (4x15 mL) avant d'être dissout dans l'acétone. La solution a ensuite été concentrée sous pression réduite et recristallisée dans l'éther de pétrole. Poudre jaune (635 mg, 0.57 mmol, 57% de rendement).

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.47 (dd, *J* = 9.8, 2.4 Hz, 4H), 8.03 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.61 (dd, *J* = 5.9, 1.9 Hz, 2H), 7.41 (dd, *J* = 2.1, 1.1 Hz, 2H), 6.64 (ddd, *J* = 12.3, 9.0, 2.3 Hz, 2H), 5.64 (dd, *J* = 8.1, 2.3 Hz, 2H). En accord avec les données de la littérature<sup>39</sup>

**3.8.3. Expériences préliminaires****3.8.3.1. Synthèse des catalyseurs à base de bore****Acide diphénylboronique (B1)**

B1

Dans un ballon de 10 mL, équipé d'un barreau aimanté, le sel d'éthanolamine de l'acide diphénylboronique **B3** (361 g, 1.6 mmol, 1.0 eq.) a été dissout dans un mélange 1:1 de méthanol et d'acétone (2 mL). Puis une solution à 1 N d'acide chlorhydrique (2 mL, 2.0 mmol, 1.25 eq.) a été ajoutée et le mélange a été agité à T.A. pendant 1 h. Le mélange a ensuite été dilué dans l'éther diéthylique, extrait avec ce même solvant (3 fois), séché sur sulfate de sodium, et concentré *in vacuo*. Poudre blanche (260 mg, 1.44 mmol, 90% de rendement).

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.82 (dt, *J* = 6.6, 1.6 Hz, 4H), 7.57 – 7.41 (m, 6H), 5.82 (*br s*, 1H<sub>OH</sub>). **RMN <sup>11</sup>B** (96 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 46.06. En accord avec les données de la littérature.<sup>40</sup>

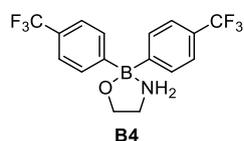
**Acide di(4-(trifluorométhyl)phényl)boronique (B2)**

B2

Dans un ballon de 10 mL, équipé d'un barreau aimanté, le sel d'éthanolamine de l'acide di(4-(trifluorométhyl)phényl)boronique **B4** (90 g, 0.25 mmol, 1.0 eq.) a été dissout dans un mélange 1:1 de méthanol et d'acétone (1 mL). Puis une solution à 1 N d'acide chlorhydrique (0.3 mL, 0.3 mmol, 1.2 eq.) a été ajoutée et le mélange a été agité à T.A. pendant 1 h. Le mélange a ensuite été dilué dans l'éther diéthylique, extrait avec ce même solvant (3 fois), séché sur sulfate de sodium, et concentré *in vacuo*. Poudre blanche (60 mg, 0.19 mmol, 75% de rendement).

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.44 (d, *J* = 7.7 Hz, 4H), 7.27 (d, *J* = 7.8 Hz, 4H), 6.07 (*br s*, 1H<sub>OH</sub>). **RMN <sup>11</sup>B** (96 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 45.67. **RMN <sup>19</sup>F** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -63.05. En accord avec les données de la littérature.<sup>14</sup>

### 2,2-bis(4-(trifluorométhyl)phényl)-1,3,2-oxazaborolidin-3-ium-2-uide (B4)



A une solution de trifluorure de 4-bromobenzyle (1.0 mL, 7.3 mmol, 2.9 eq.) dans l'éther diéthylique (30 mL), a été ajouté du *n*-butyllithium à 2.25 M dans l'hexane (3.2 mL, 7.3 mmol, 2.9 eq.) à -78 °C. Le mélange réactionnel a ainsi été agité pendant 30 min et le triméthylborate (0.28 mL, 2.5 mmol, 1.0 eq.) a été ajouté à la solution à -78 °C. Le mélange a ensuite été agité une nuit à T.A. puis neutralisé par une solution aqueuse à 1 M d'acide chlorhydrique. Le mélange a été extrait avec de l'éther diéthylique (3 fois), et les phases organiques combinées ont été séchées sur sulfate de sodium, filtrées et concentrées *in vacuo*. Le résidu a alors été resolubilisé dans un mélange 3:1 d'éthanol et d'eau (1 mL) et le 2-aminoéthanol (210 µL, 3.5 mmol, 1.4 eq.) a été ajouté. Le mélange a été agité à 50 °C pendant 1 h. Après retour à T.A., le mélange réactionnel a été versé dans de l'éther diéthylique. La phase organique a été séparée, lavée à l'eau et à la saumure, et séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée *in vacuo*. Le résidu a été trituré dans l'éther diéthylique. Le solide résultant a été collecté, lavé à l'éther de pétrole et à l'éther diéthylique puis séché sous vide. Poudre blanche (644 mg, 1.8 mmol, 71% de rendement).

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ 7.66 – 7.56 (m, 4H), 7.56 – 7.47 (m, 4H), 4.99 (*br s*, 2H), 3.86 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.06 – 2.92 (m, 2H). **RMN <sup>11</sup>B** (96 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ 4.61. **RMN <sup>19</sup>F** (282 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ -62.67. En accord avec les données de la littérature.<sup>14</sup>

### 10H-dibenzo[*b,e*][1,4]oxaborinin-10-ol (B5)



Dans un tube de Schlenk sec de 10 mL, équipé d'un barreau aimanté, et contenant une solution de diphenyléther (500 µL, 3.15 mmol, 1.0 eq.) dans le THF anhydre (2.5 mL), a été ajouté goutte-à-goutte le *n*-butyllithium à 2.25 M dans l'hexane (1.55 mL, 3.5 mmol, 1.11 eq.) sous argon et à -35 °C. Le mélange a été laissé revenir à T.A. lentement et sous agitation pendant une nuit. Le triméthylborate (530 µL, 4.7 mmol, 1.5 eq.) a été ajouté et le mélange a été porté à reflux pendant 2 h. Après retour à T.A., une solution à 4 N d'acide chlorhydrique a été ajoutée et la solution a été agitée pendant 30 min à T.A.. La phase organique a été séparée et lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous vide. Le résidu a été recristallisé dans le toluène puis lavé à l'éther de pétrole. Poudre blanche (178 mg, 0.91 mmol, 29% de rendement).

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9.85 (*br s*, 1H), 8.19 – 8.09 (m, 2H), 7.73 – 7.61 (m, 2H), 7.42 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.28 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H). **RMN <sup>11</sup>B** (96 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 39.12. En accord avec les données de la littérature.<sup>41</sup>

#### 3.8.3.2. Procédure pour le criblage de acides de bore

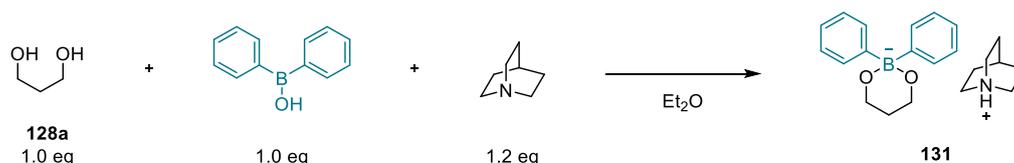


Dans un flacon de 2 mL, équipé d'un barreau magnétique, ont été introduits le propane-1,3-diol **128a** (15.2 mg, 0.2 mmol, 1.0 eq.), l'Ir[(dF-CF<sub>3</sub>-ppy)<sub>2</sub>dtbpy]PF<sub>6</sub> (2.2 mg, 2 µmol, 1 mol%), un catalyseur d'acide bore **B** (20 µmol, 10 mol%) et la quinuclidine (4.5 mg, 40 µmol, 20 mol%). Le flacon a été recouvert d'un bouchon à vis muni d'un septum et l'atmosphère a été échangée pour l'argon (2 fois). Ensuite, 1

mL d'ACN (et éventuellement 0.1 mL d'eau) précédemment dégazé a été ajouté à l'aide d'une seringue à travers le septum. L'acrylate de méthyle (18  $\mu$ L, 0.2 mmol, 1.0 eq.) a été ajouté à travers le septum avant que le flacon ne soit scellé avec du parafilm et placé dans la photobox sans ventilateur pendant 24 h sous irradiation à la lumière bleue. Après 24 heures, une spatule d'Amberlyst 15 a été ajoutée et le mélange a été agité pendant 1 h à 70 °C. L'Amberlyst a ensuite été filtrée et les solvants ont été évaporés. Le résidu a ensuite été filtré sur silice en utilisant de l'acétate d'éthyle comme éluant. La solution obtenue a été concentrée sous vide et le rendement a été mesuré par GC.

### 3.8.3.3. Expériences stœchiométriques avec le complexe borinate

#### Quinuclidin-1-ium 2,2-diphényl-1,3,2-dioxaborinan-2-uide (**131**):

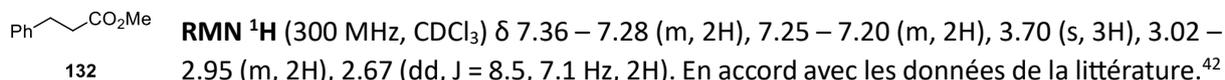


Dans un ballon de 10 mL, à une solution de 1,3-propanediol **128a** (61 mg, 0.80 mmol, 1.0 eq.) et d'acide diphénylborinique **B1** (146 mg, 0.80 mmol, 1.0 eq.) dans 2 mL d'éther diéthylique, a été ajoutée une solution de quinuclidine (107 mg, 0.96 mmol, 1.2 eq.) dans 1 mL d'éther diéthylique. Après 30 minutes d'agitation, le précipité blanc résultant a été filtré, lavé avec de l'éther diéthylique et séché. Poudre blanche (147 mg, 0.42 mmol, 52%).

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,54 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 4H), 7.21 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 4H), 7.10 (br s, 2H), 3.89 (t,  $J$  = 5.3 Hz, 4H), 2.64 – 2.55 (m, 6H), 1.89 (hept,  $J$  = 3.2 Hz, 1H), 1.67 – 1,53 (m, 8H). **RMN <sup>13</sup>C** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  133.2 (6C), 127.1 (6C), 61.9, 46.0, 32.3, 23.7, 19.5. **RMN <sup>11</sup>B** (96 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5.24. **HRMS** (ESI<sup>-</sup>,  $m/z$ ): [M]<sup>-</sup> calculée pour [C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>BO<sub>2</sub>]<sup>-</sup>: 239.1249, trouvée 239.1262.

**Procédure** : À un flacon de 4 mL, équipé d'un barreau magnétique, a été ajoutée le borinate **131** (70.3 mg, 0.2 mmol, 1,0 eq.), l'Ir[(dF-CF<sub>3</sub>-ppy)<sub>2</sub>dtbpy]PF<sub>6</sub> (2.2 mg, 2  $\mu$ mol, 1 mol%) et la quinuclidine (4.5 mg, 40  $\mu$ mol, 20 mol%). Le flacon a été recouvert d'un bouchon à vis muni d'un septum et l'atmosphère a été remplacée par de l'argon (2 fois). Ensuite, 1 mL d'ACN préalablement dégazé a été ajouté à l'aide d'une seringue à travers le septum. L'acrylate de méthyle (18  $\mu$ L, 0.2 mmol, 1.0 eq.) a été ajouté à travers le septum avant que le flacon ne soit scellé avec du parafilm et agité dans la photobox sans ventilateur pendant 24 heures sous irradiation à la lumière bleue. Après 24 heures, la réaction a été concentrée sous vide et le rendement a été mesuré par spectroscopie RMN <sup>1</sup>H, en utilisant le mésitylène comme étalon interne.

#### 3-phénylpropionate de méthyle (**132**):

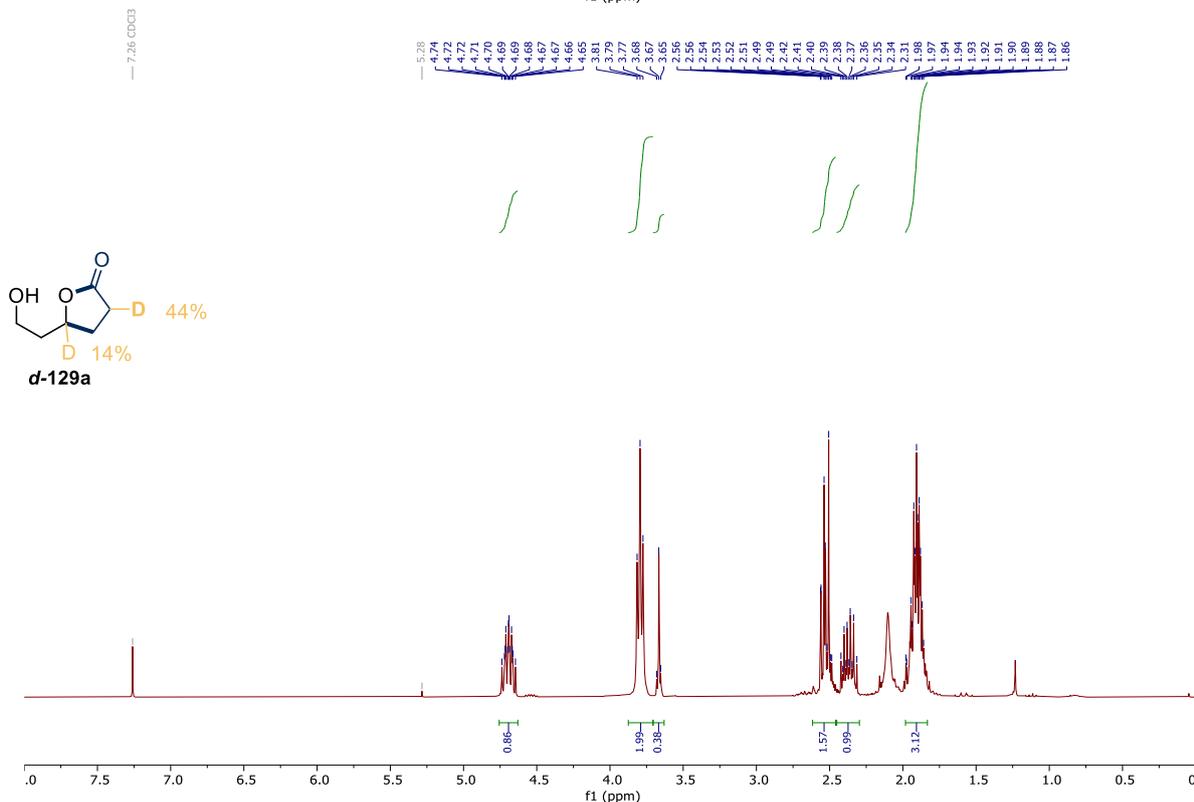
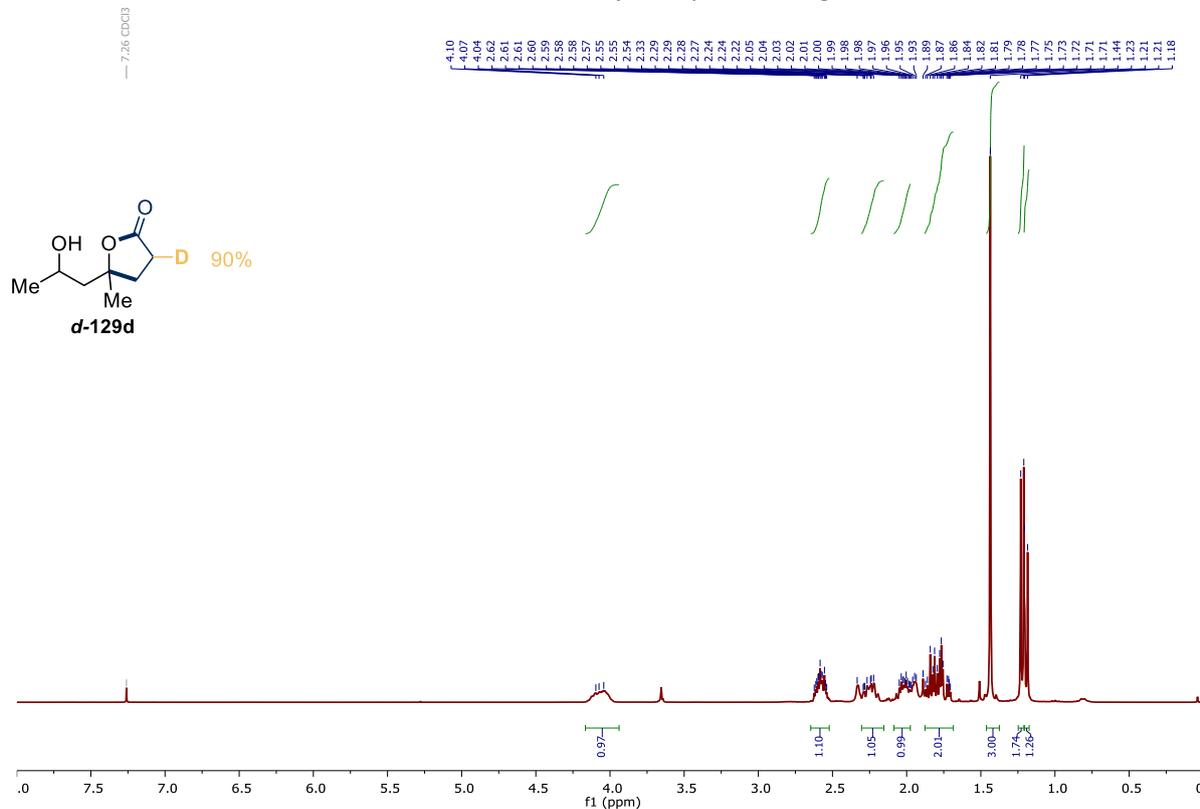


### 3.8.4. Expériences mécanistiques

#### 3.8.4.1. Incorporation de deutérium

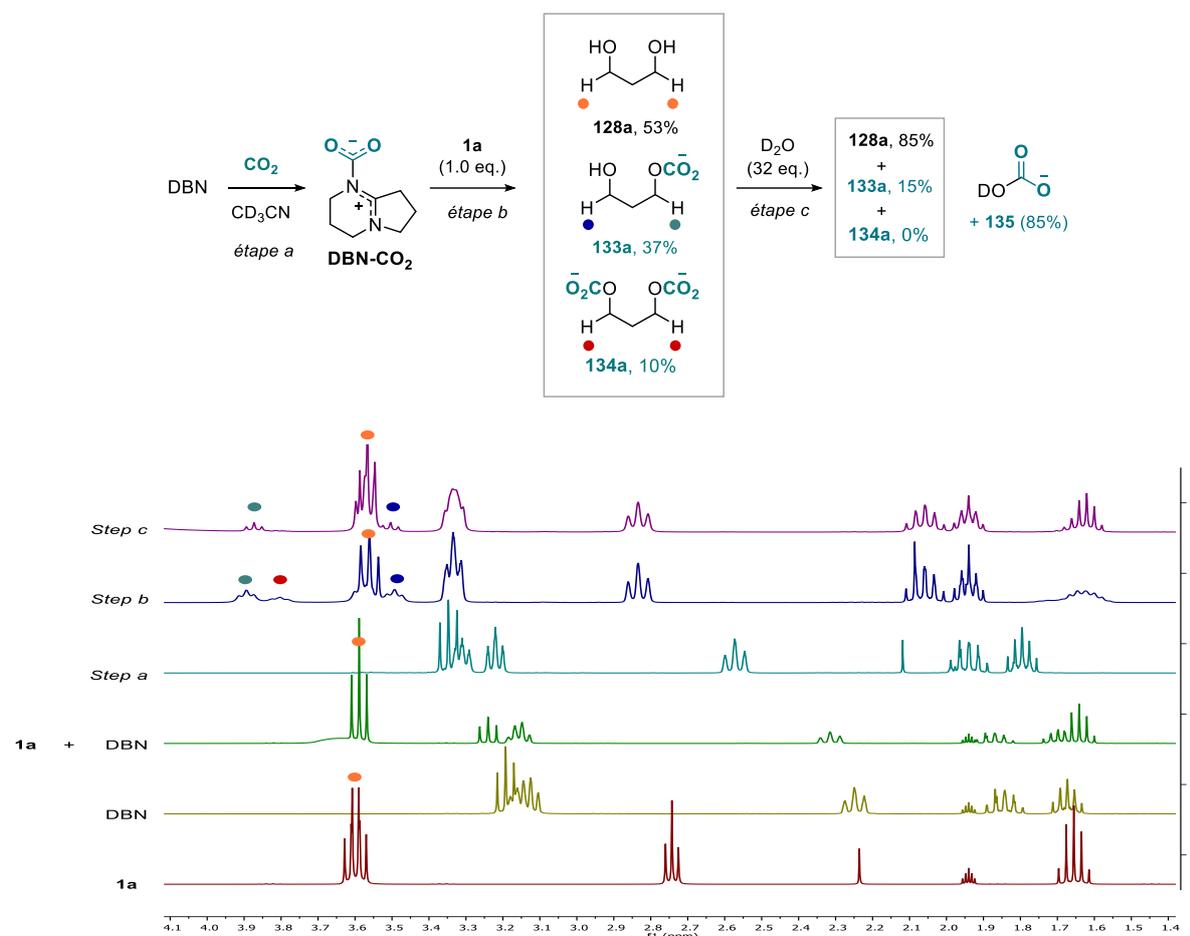
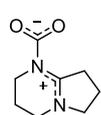
**Procédure** : Dans un flacon de 4 mL, équipé d'un barreau magnétique, ont été introduits le diol **128** (41.6 mg, 0.40 mmol, 2 eq.), l'Ir[(dF-CF<sub>3</sub>-ppy)<sub>2</sub>dtbpy]PF<sub>6</sub> (2.2 mg, 2.0  $\mu$ mol, 1 mol%), la quinuclidine (4.5 mg, 40.0  $\mu$ mol, 20 mol%) et le DBN (10  $\mu$ L, 80.0  $\mu$ mol, 40 mol%). Le flacon a été recouvert d'un bouchon à vis muni d'un septum et l'atmosphère a été échangée par du CO<sub>2</sub> (2 fois). Ensuite, 1 mL d'ACN préalablement barboté au CO<sub>2</sub> et 0,1 mL de D<sub>2</sub>O ont été ajoutés à l'aide d'une seringue à travers le

septum. L'acrylate de méthyle (18 µL, 0.2 mmol, 1.0 eq.) a été ajouté à travers le septum avant que le flacon ne soit scellé avec du parafilm et placé dans la photobox sans ventilateur pendant 30 minutes sous irradiation à la lumière bleue. Après 30 minutes, la réaction a été concentrée sous vide et le résidu solubilisé dans du DCM. La solution ainsi obtenue a été séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, concentrée et le résidu purifié sur chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant un gradient DCM/acétone (100:0 à 85:15) comme éluant. Huile jaune pâle (26 mg, 0.16 mmol, 82%).



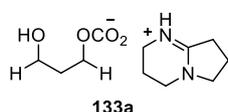
3.8.4.2. Suivi de la carbonatation par RMN <sup>1</sup>H

**Procédure** : Une solution de DBN (29 mg, 0.20 mmol, 1.0 eq.) dans 0.7 mL de CD<sub>3</sub>CN a été introduite dans un tube RMN et analysée par RMN <sup>1</sup>H (*spectre jaune*). La solution a ensuite été barbotée avec du CO<sub>2</sub> pendant 5 min, entraînant la conversion complète du DBN en adduit **DBN-CO<sub>2</sub>** (*étape a*). Le diol **128a** (15.2 mg, 0.2 mmol, 1.0 eq.) a ensuite été ajouté pour obtenir un mélange de **128a**, de mono-carbonate **133a** et de di-carbonate **134a** (*étape b*). D<sub>2</sub>O (32 eq.) a enfin été ajouté pour donner un mélange de **128a**, de mono-carbonate **133a** et de carbonate de deutérium **135** (*étape c*). Note: les spectres de **128a** (rouge) et **128a** + DBN (vert) sont donnés comme références.

**2,3,4,6,7,8-hexahydropyrrolo[1,2-a]pyrimidine-1-ium-1-carboxylate (DBN-CO<sub>2</sub>)**

Dans un tube RMN séché à l'étuve ont été introduits le DBN (100 μL, 0.80 mmol) et 0.7 mL de CD<sub>3</sub>CN. Le mélange a été barboté par du CO<sub>2</sub> à l'aide d'une aiguille séchée à l'étuve, puis analysé directement par RMN.

**DBN-CO<sub>2</sub>** **RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ 3.30 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.23 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.16 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 1.88 (p, *J* = 7.1 Hz, 1H), 1.74 (p, *J* = 5.8 Hz, 1H). **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 162.1, 52.5, 43.7, 43.2, 31.7, 21.1, 20.1. En accord avec les données de la littérature.<sup>28</sup>

**Carbonate de 2,3,4,6,7,8-hexahydropyrrolo[1,2-a]pyrimidin-1-ium 3-hydroxypropyl (133a)**

Le mono-carbonate **133a** ne peut pas être isolé et a été directement caractérisé à partir du mélange (avec le diol **128a** et le di-carbonate **134a**) obtenu après l'*étape b* dans la procédure de suivi de la carbonatation (voir ci-dessus).

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ 3.94 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 6.67 – 3.57 (m, 2H<sub>DBNH+</sub>), 3.54 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.41 – 3.34 (m, 4H<sub>DBNH+</sub>), 2.88 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H<sub>DBNH+</sub>), 2.10 (p, *J* = 7.8 Hz, 2H<sub>DBNH+</sub>), 1.98 (p, *J* = 5.9 Hz, 2H<sub>DBNH+</sub>) 1.80 – 1.60 (m, 2H). **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 164.9, 158.6, 62.3, 53.7, 42.9, 38.8, 36.6, 30.6, 19.3. DéTECTÉ par LC-MS: [M<sup>-</sup>]: 119.0.

### 3.8.4.3. Voltamétrie cyclique

Les mesures électrochimiques ont été effectuées à l'aide d'un potentiostat-galvanostat tout-en-un EG & G-Princeton Applied Research 263A, en utilisant une configuration standard à trois électrodes avec une électrode de carbone vitreux (électrode de travail, diamètre = 3 mm), une électrode auxiliaire en fil de platine et un système Ag/Ag<sup>+</sup> non aqueux (0.01 M AgNO<sub>3</sub> + 0.1 M <sup>n</sup>Bu<sub>4</sub>NClO<sub>4</sub>) dans l'ACN comme électrode de référence. Le logiciel Powersuite a été utilisé pour des expériences de voltampérométrie cyclique. Les données ont été sauvegardées à l'aide de Microsoft Excel et traitées à l'aide du logiciel Origin Pro 8.5. Toutes les solutions de l'étude étaient à 0.1 M dans l'électrolyte support <sup>n</sup>Bu<sub>4</sub>NPF<sub>6</sub> (qualité électrochimique Fluka puriss) avec une vitesse de balayage de tension de 0.2 V s<sup>-1</sup>. Les solutions (10 mL) ont été soigneusement barbotées avec de l'argon sec pendant 15 min pour éliminer l'oxygène avant toute expérience et maintenues sous pression positive d'argon. Dans ces conditions expérimentales, le couple ferrocène/ferrocénium, utilisé comme référence externe pour les mesures de potentiel, était situé à E<sub>1/2</sub> = +0.41 V<sub>ECS</sub> dans CH<sub>3</sub>CN:H<sub>2</sub>O (10:1). La conversion des potentiels exprimés en V par rapport à l'ECS et par rapport à l'électrode Ag/Ag<sup>+</sup> (0.01M) est comme suit : E<sub>ECS</sub> = E<sub>Ag/Ag+</sub> + 0.32.<sup>43</sup>

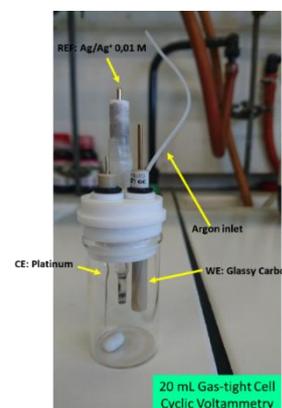


Tableau 4 Données électrochimiques pour DBN et la quinuclidine avec et sans atmosphère de CO<sub>2</sub>. Electrode de carbone vitreux (3 mm) dans ACN/H<sub>2</sub>O (10:1) avec 0.1 M de Bu<sub>4</sub>NPF<sub>6</sub> à 0.2 V/s.

Entrée	Composé	E <sub>p</sub> (V <sub>ECS</sub> )
1	DBN	+1.18 (E <sub>ox1</sub> )
2	DBNH <sup>+</sup> CO <sub>2</sub> <sup>-</sup> ( <b>135</b> )	+1.42 (E <sub>ox2</sub> )
3	Quinuclidine	1.12 (E <sub>ox3</sub> )
4	Quin-H <sup>+</sup> CO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	+1.42 (E <sub>ox4</sub> )
5	NaHCO <sub>3</sub>	+1.22

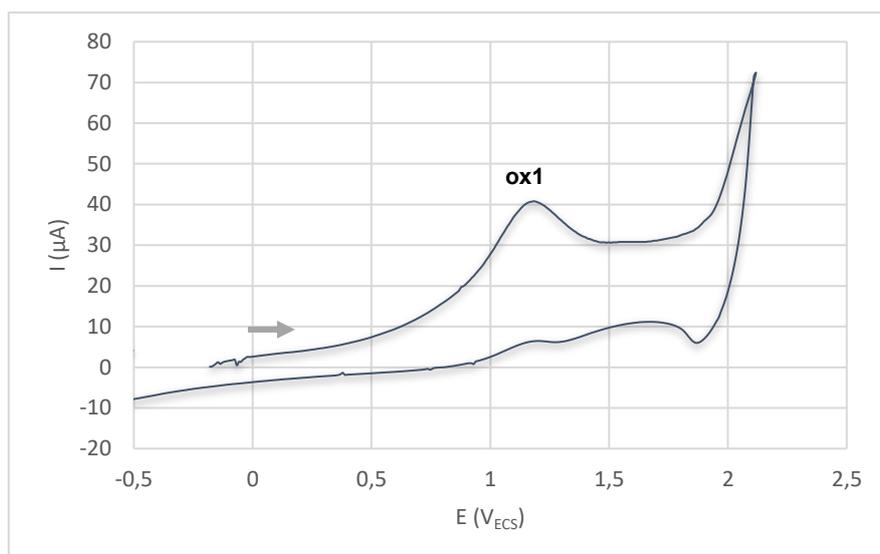


Figure 28 Voltamétrie cyclique du DBN = 3 mM dans CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (10:1) + 0.1 M Bu<sub>4</sub>NPF<sub>6</sub>.

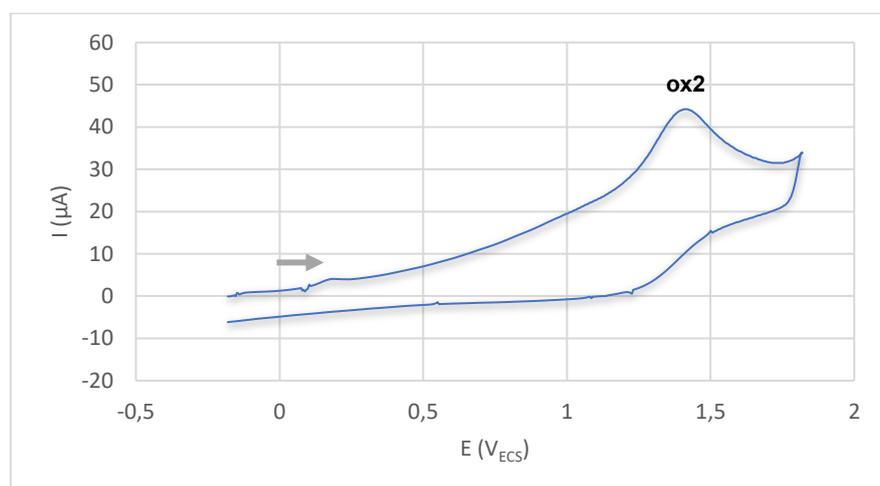


Figure 29 Voltamétrie cyclique du DBN = 3 mM dans CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (10:1) + 0.1 M Bu<sub>4</sub>NPF<sub>6</sub> + CO<sub>2</sub> (barbotage 5 min)

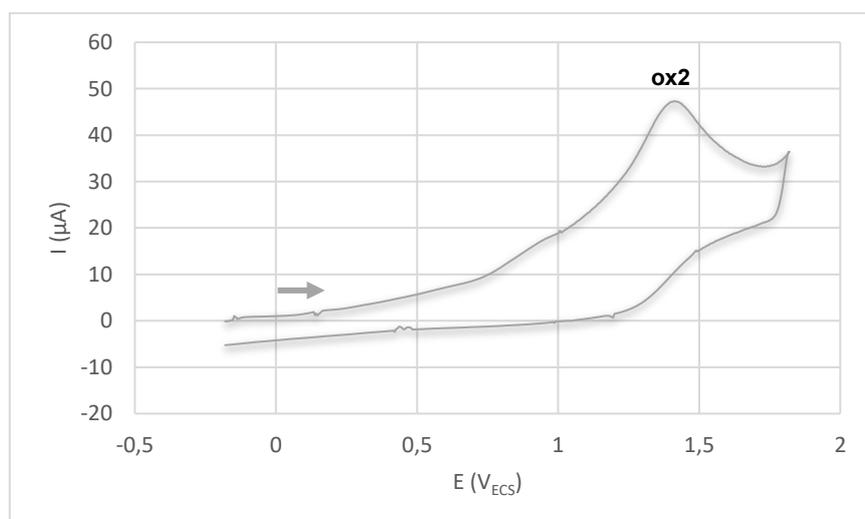


Figure 30 Voltamétrie cyclique du DBN = 3 mM dans CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (10:1) + 0.1 M Bu<sub>4</sub>NPF<sub>6</sub> + CO<sub>2</sub> (barbotage 5 min) puis Ar (barbotage 30 min)

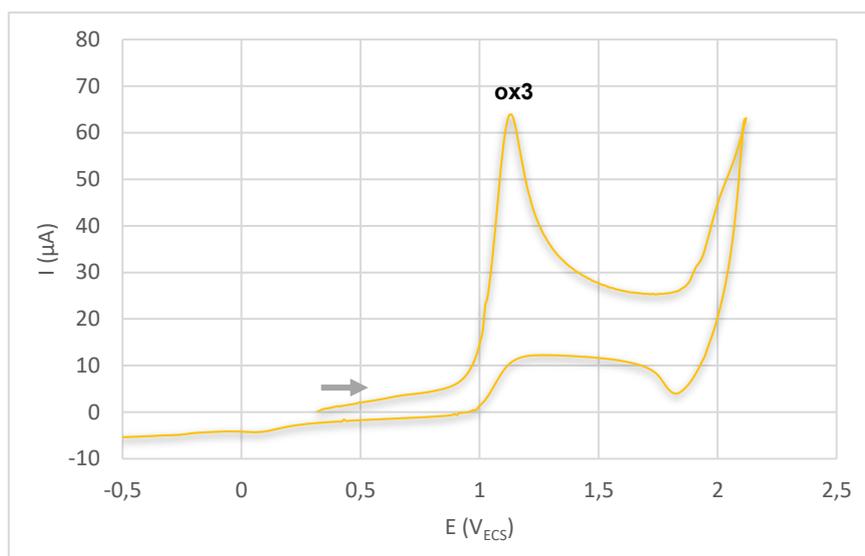


Figure 31 Voltamétrie cyclique de la quinuclidine = 3 mM dans CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (10:1) + 0.1 M Bu<sub>4</sub>NPF<sub>6</sub>.

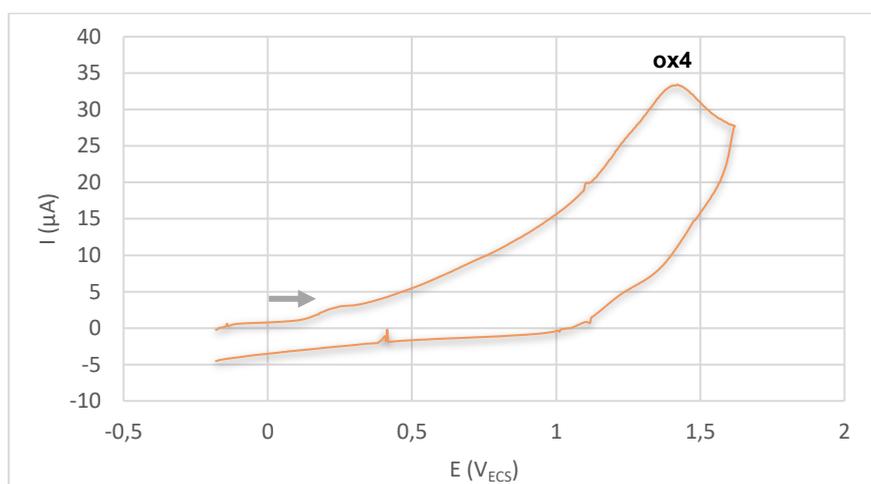


Figure 32 Voltamétrie cyclique de la quinuclidine = 3 mM dans CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (10:1) + 0.1 M Bu<sub>4</sub>NPF<sub>6</sub> + CO<sub>2</sub> (barbotage 5 min)

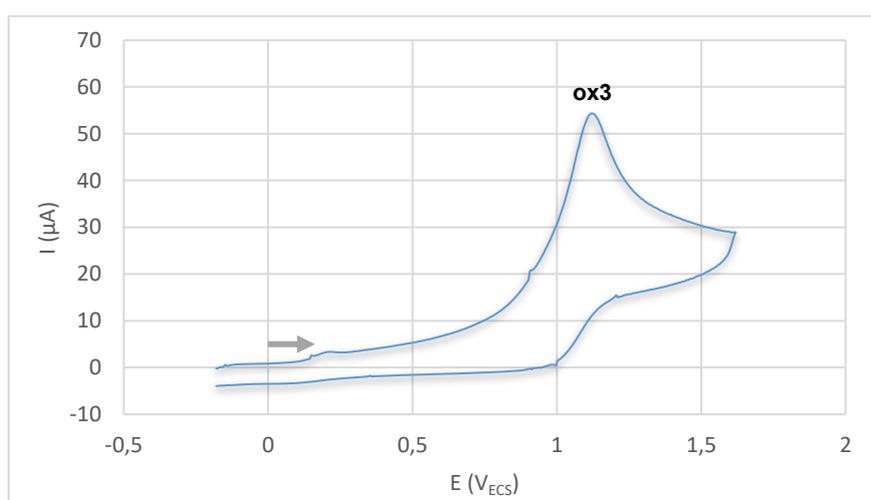
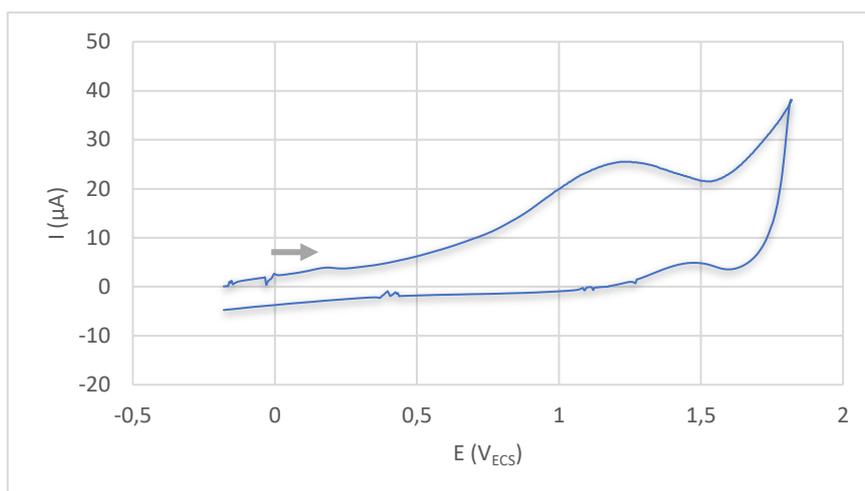
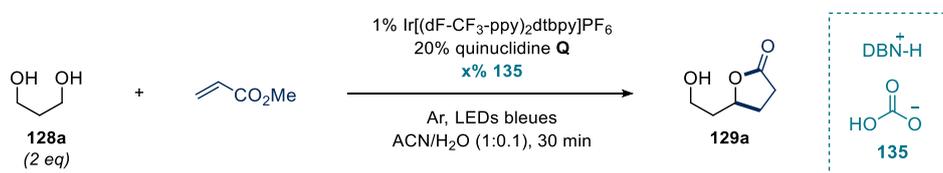


Figure 33 Voltamétrie cyclique de la quinuclidine = 3 mM dans CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (10:1) + 0.1 M Bu<sub>4</sub>NPF<sub>6</sub> + CO<sub>2</sub> (barbotage 5 min) puis Ar (barbotage 30 min).

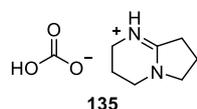

 Figure 34 Voltamétrie cyclique de NaHCO<sub>3</sub> = 3 mM dans CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (10:1) + 0.1 M Bu<sub>4</sub>NPF<sub>6</sub>.

### 3.8.4.4. Utilisation d'hydrogencarbonates comme catalyseur de liaison H



**Procédure** : Dans un flacon de 4 mL, équipé d'un barreau magnétique, ont été introduits le 1,3-propanediol **128a** (30.4 mg, 0.4 mmol, 1.0 eq.), l'Ir[(dF-CF<sub>3</sub>-ppy)<sub>2</sub>dtbpy]PF<sub>6</sub> (2.2 mg, 2 µmol, 1 mol%), la quinuclidine (4.5 mg, 40 µmol, 20 mol%) et la quantité appropriée de sel **135**. Le flacon a été recouvert d'un bouchon à vis muni d'un septum et l'atmosphère a été échangée pour de l'argon (2 fois). Ensuite, 1 mL d'ACN et 0.1 mL d'eau préalablement dégazés ont été ajoutés à l'aide d'une seringue à travers le septum. L'acrylate de méthyle (18 µL, 0.2 mmol, 1.0 eq.) a été ajouté à travers le septum avant que le flacon ne soit scellé avec du parafilm et placé dans la photobox sans ventilateur pendant 30 minutes sous irradiation à la lumière bleue. Après 30 minutes, la réaction a été concentrée sous vide, solubilisée dans du DCM, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, concentrée et le rendement a été mesuré par spectroscopie RMN <sup>1</sup>H, en utilisant le mésitylène comme étalon interne.

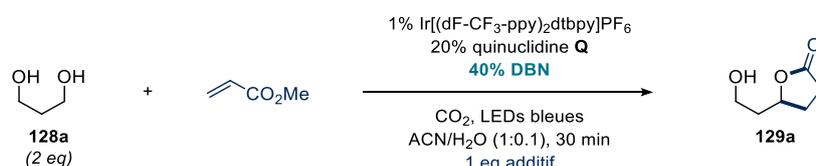
### 2,3,4,6,7,8-hexahydropyrrolo[1,2-a]pyrimidin-1-ium 3-hydroxypropyl carbonate (**135**)



Une solution ouverte à l'air de DBN (100 µL, 0.8 mmol) dans l'heptane (3 mL) a été barbotée avec du CO<sub>2</sub>. Après l'apparition d'un précipité blanc, il a été filtré sur entonnoir Büchner et séché sous vide. Poudre blanche (71.4 mg, 0.50 mmol, 63%).

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ 6.27 (*br s*, 2H), 3.53 (*t*, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.41 -3.28 (*m*, 4H), 2.79 (*t*, *J* = 7.9 Hz, 2H), 2.14 – 2.01 (*m*, 1H), 1.94 (*p*, *J* = 5.8 Hz, 1H). **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 164.0, 161.7, 53.3, 43.3, 40.3, 30.9, 20.1, 19.7. En accord avec les données de la littérature.<sup>28</sup>

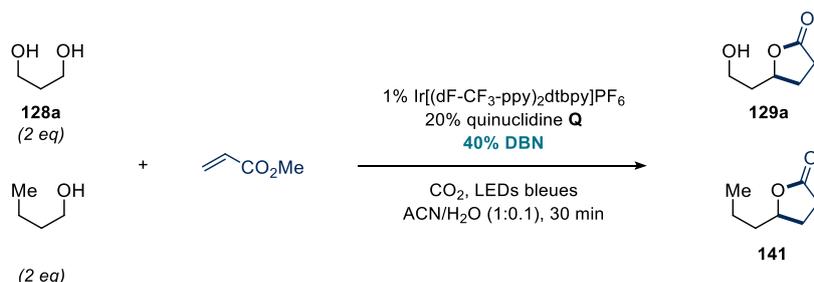
### 3.8.4.5. Test de robustesse



**Méthode :** Une solution mère de 1,3-propanediol **128a** (290  $\mu$ L, 8 mmol), Ir[(dF-CF<sub>3</sub>-ppy)<sub>2</sub>dtbpy]PF<sub>6</sub> (45 mg, 40  $\mu$ mol), quinuclidine (89 mg, 0.8 mmol) et DBN (200  $\mu$ L, 1.6 mmol) dans 20 mL d'ACN et 2 mL de H<sub>2</sub>O préalablement barbotés avec du CO<sub>2</sub> a été préparée. Parallèlement, l'additif (0.2 mmol, 1.0 eq.) a été introduit dans un flacon de 4 mL équipé d'un barreau magnétique. Ce flacon a ensuite été bouché et l'atmosphère a été échangée pour du CO<sub>2</sub> (2 fois) avant que 1.1 mL de la solution mère et l'acrylate de méthyle (18  $\mu$ L, 0.2 mmol, 1.0 eq.) ne soient ajoutés à travers le septum. Le flacon a été scellé avec du parafilm et irradié pendant 30 minutes dans la photobox avec de la lumière bleue. Les composés volatiles ont alors été évaporés et le résidu solubilisé dans CDCl<sub>3</sub> (50  $\mu$ mol, 0.25 équivalent de mésitylène ont été ajoutés comme étalon interne), séché avec du sulfate de magnésium, filtré et analysé par spectroscopie RMN <sup>1</sup>H.

Entrée	Additif	Rendement RMN en 129a (%)	Rendement 129a / rendement contrôle
0	Aucun	52	-
1	Benzoate d'éthyle	68	1
2	Anisole	56	1
3	Cyclohexylcarbinol	55	1
4	N-benzylbenzamide	50	0.96
5	Dodécanal	47	0.90
6	Benzonitrile	45	0.87
7	Chlorure de cyclohexyle	44	0.85
8	Méthyl isopropyl cétone	31	0.60
9	Dodéc-6-yne	26	0.50
10	Benzophénone	18	0.35
11	Dodéc-1-ène	0	0
12	Acide mésitylcarboxylique	0	0
13	Acide cyclohexylcarboxylique	0	0
14	Benzylamine	0	0

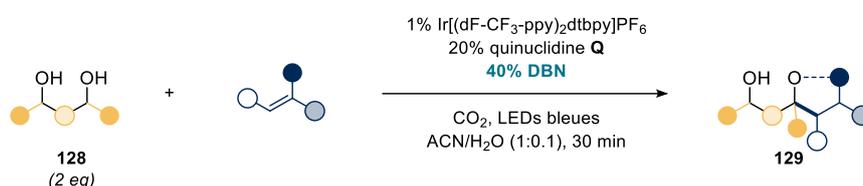
### 3.8.4.6. Compétition alcool vs. diol



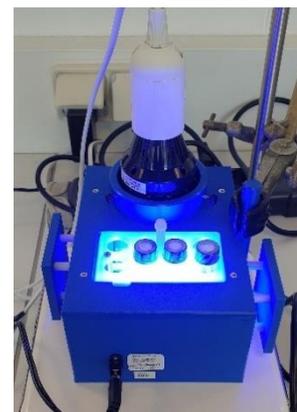
**Procédure** : Dans un flacon de 4 mL, équipé d'un barreau magnétique, ont été introduits le 1,3-propanediol **128a** (30.4 mg, 0.4 mmol, 2.0 eq.), le butanol (29.6 mg, 0.4 mmol, 2.0 eq.), l'Ir[(dF-CF<sub>3</sub>-ppy)<sub>2</sub>dtbpy]PF<sub>6</sub> (2.2 mg, 2 μmol, 1 mol%), la quinuclidine (4.5 mg, 40 μmol, 20 mol%) et le DBN (10 μL, 80 μmol, 40 mol%). Le flacon a été recouvert d'un bouchon à vis muni d'un septum et l'atmosphère a été échangée pour du CO<sub>2</sub> (2 fois). Ensuite, 1 mL d'ACN et 0.1 mL de H<sub>2</sub>O précédemment barbotés au CO<sub>2</sub> ont été ajoutés à l'aide d'une seringue à travers le septum. L'acrylate de méthyle (18 μL, 0.2 mmol, 1.0 eq.) a été ajouté à travers le septum avant que le flacon ne soit scellé avec du parafilm et placé dans la photobox sans ventilateur pendant 30 minutes sous irradiation à la lumière bleue. Après 30 minutes, la réaction a été concentrée sous vide, solubilisée dans du DCM, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, concentrée et le rendement a été mesurée par spectroscopie RMN <sup>1</sup>H, en utilisant le mésitylène comme étalon interne.

### 3.8.5. Synthèse et caractérisation des produits

#### 3.8.5.1. Procédure pour la monoalkylation C-H



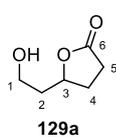
**Procédure générale A (PGA)** : Dans un flacon de 4 mL, équipé d'un barreau magnétique, ont été introduits le polyol **128** (0.4 mmol, 2.0 eq.), Ir[(dF-CF<sub>3</sub>-ppy)<sub>2</sub>dtbpy]PF<sub>6</sub> (2.2 mg, 2.0 μmol, 1 mol%), la quinuclidine (4.5 mg, 40.0 μmol, 20 mol%) et le DBN (10 μL, 80.0 μmol, 40 mol%). Le flacon a été recouvert d'un bouchon à vis muni d'un septum et l'atmosphère a été remplacée par le CO<sub>2</sub> (2 fois). Ensuite, 1 mL d'ACN et 0.1 mL de H<sub>2</sub>O précédemment barbotés au CO<sub>2</sub> ont été ajoutés à l'aide d'une seringue à travers le septum. L'accepteur (0.2 mmol, 1.0 eq.) a été ajouté à travers le septum avant que le flacon ne soit scellé avec du parafilm et placé dans la photobox sans ventilateur sous irradiation à la lumière bleue. Après 30 minutes, la réaction a été concentrée sous vide, et le résidu solubilisé dans du DCM. Cette solution a finalement été séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, concentrée et le résidu purifié par chromatographie sur colonne sur gel de silice à l'aide de l'éluant indiqué.



**Synthèse à grosse échelle de 129a** : Dans un flacon de 20 mL, équipé d'un barreau magnétique, ont été ajoutés le propane-(1,3)-diol **128a** (304 mg, 4.0 mmol, 2.0 eq.), Ir[(dF-CF<sub>3</sub>-ppy)<sub>2</sub>dtbpy]PF<sub>6</sub> (11 mg, 10.0 μmol, 0.5 mol%), la quinuclidine (44 mg, 0.40 mmol, 20 mol%) et le DBN (0.1 mL, 0.80 mmol, 40 mol%). Le flacon a été recouvert d'un bouchon à vis muni d'un septum et l'atmosphère a été remplacée par le CO<sub>2</sub> (2 fois). Ensuite, 10 mL d'ACN et 1 mL de H<sub>2</sub>O précédemment barbotés au CO<sub>2</sub> ont été ajoutés à l'aide d'une seringue à travers le septum. L'acrylate de méthyle (180 μL, 2 mmol, 1.0 eq.) a été ajouté à travers le septum avant que le flacon ne soit scellé avec du parafilm et placé dans la photobox sans ventilateur sous irradiation à la lumière bleue. Après 1 heure, la réaction a été concentrée sous vide, et le résidu solubilisé dans du DCM. Cette solution a finalement été séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, concentrée et le résidu purifié par chromatographie sur colonne sur gel de silice à l'aide d'un gradient DCM/acétone 1:0 à 4:1. Huile jaune pâle (150 mg, 58%).

## 3.8.5.2. Caractérisation des produits

## 5-(2-hydroxyéthyl)dihydrofuran-2(3H)-one (129a)

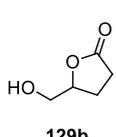


129a

Préparé selon la **PGA** à partir du propane-(1,3)-diol (30.4 mg, 0.40 mmol, 2.0 eq.) et l'acrylate de méthyle (18  $\mu$ L, 0.20 mmol, 1.0 eq.). Chromatographie sur colonne : gradient DCM/acétone 1:0 à 4:1. Huile jaune pâle (19 mg, 0.14 mmol, 69% de rendement).

**RMN** <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.67 – 4.55 (m, 1H<sub>3</sub>), 3.66 (dd,  $J$  = 6.5, 5.8, 2H<sub>1</sub>), 3.11 (*br s*, 1H<sub>OH</sub>), 2.46 (dd,  $J$  = 9.5, 1.8, 2H<sub>5</sub>), 2.44 (d,  $J$  = 9.4 Hz, 1H<sub>4</sub>), 1.90 – 1.72 (m, 3H<sub>2&4</sub>). **RMN** <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  177.6 (C<sub>6</sub>), 78.6 (C<sub>3</sub>), 58.6 (C<sub>1</sub>), 38.1 (C<sub>2</sub>), 28.6 (C<sub>5</sub>), 27.9 (C<sub>4</sub>). En accord avec les données de la littérature.<sup>44</sup>

## 5-(hydroxyméthyl)dihydrofuran-2(3H)-one (129b)

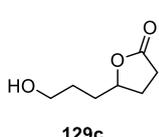


129b

Préparé selon la **PGA** avec 2 h d'irradiation à partir de l'éthylène glycol (24.8 mg, 0.40 mmol, 2.0 eq.) et l'acrylate de méthyle (18  $\mu$ L, 0.20 mmol, 1.0 eq.). Chromatographie sur colonne : gradient DCM/acétone 1:0 à 4:1. Huile jaune pâle (12.1 mg, 0.10 mmol, 52% de rendement).

**RMN** <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.63 (dddd,  $J$  = 7.5, 6.9, 4.6, 2.9 Hz, 1H), 3.90 (dd,  $J$  = 12.6, 2.9 Hz, 1H), 3.65 (dd,  $J$  = 12.6, 4.9 Hz, 1H), 2.71 – 2.42 (m, 2H), 2.35 – 2.02 (m, 2H), 1.82 (*br s*, 1H<sub>OH</sub>). **RMN** <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  177.6, 80.8, 64.3, 28.8, 23.3. En accord avec les données de la littérature.<sup>45</sup>

## 5-(3-hydroxypropyl)dihydrofuran-2(3H)-one (129c)

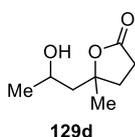


129c

Préparé selon la **PGA** à partir du butane-(1,4)-diol (36.0 mg, 0.40 mmol, 2.0 eq.) et l'acrylate de méthyle (18  $\mu$ L, 0.20 mmol, 1.0 eq.). Chromatographie sur colonne : gradient DCM/acétone 1:0 à 4:1. Huile jaune pâle (18 mg, 0.12 mmol, 62% de rendement).

**RMN** <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.59 – 4.44 (m, 1H), 3.71 – 3.62 (m, 2H), 2.52 (dd,  $J$  = 9.3, 6.7 Hz, 2H), 2.39 – 2.26 (m, 1H), 1.98 (*br s* 1H<sub>OH</sub>), 1.96 – 1.53 (m, 5H). **RMN** <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  177.4, 81.0, 62.2, 32.1, 28.9, 28.5, 28.1. En accord avec les données de la littérature.<sup>46</sup>

## 5-(2-hydroxypropyl)-5-méthylidihydrofuran-2(3H)-one (129d)

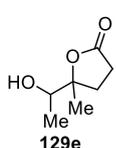


129d

Préparé selon la **PGA** à partir du pentane-(2,4)-diol (mélange de diastéréomères, 41.6 mg, 0.40 mmol, 2.0 eq.) et l'acrylate de méthyle (18  $\mu$ L, 0.20 mmol, 1.0 eq.). Chromatographie sur colonne : gradient DCM/acétone 1:0 à 4:1. Huile jaune (24.5 mg, 0.15 mmol, 77% de rendement, d.r. = 57:43).

**RMN** <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.16 – 3.97 (m, 1H), 2.64 – 2.53 (m, 2H), 2.4 – 2.19 (m, 1.28H), 2.08 – 1.91 (m, 1.72H), 1.92 – 1.69 (m, 2H), 1.44 (s, 3H), 1.22 (d,  $J$  = 6.2 Hz, 1.72H), 1.19 (d,  $J$  = 6.2 Hz, 1.28H). **RMN** <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  176.9, 176.6, 86.6, 86.5, 64.8, 64.2, 49.2, 48.9, 34.0, 33.8, 29.1, 28.7, 26.1, 25.2, 24.6. **HRMS** (ESI+,  $m/z$ ): [M+Na]<sup>+</sup> calculée pour [C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>NaO<sub>3</sub>]<sup>+</sup>: 181.0835, trouvée 181.0834.

## 5-(1-hydroxyéthyl)-5-méthylidihydrofuran-2(3H)-one (129e)

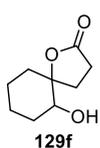


129e

Préparé selon la **PGA** à partir du butane-(2,3)-diol (mélange de diastéréomères, 36.4 mg, 0.40 mmol, 2.0 eq.) et l'acrylate de méthyle (18  $\mu$ L, 0.20 mmol, 1.0 eq.). Chromatographie sur colonne : gradient DCM/acétone 1:0 à 17:3. Huile jaune (20.0 mg, 0.14 mmol, 69% de rendement, d.r. = 60:40).

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.90 (q, *J* = 6.6 Hz, 0.40H), 3.73 (q, *J* = 6.6 Hz, 0.60H), 2.68 – 2.56 (m, 2H), 2.43 (ddd, *J* = 12.8, 10.4, 7.8 Hz, 0.40H), 2.55 (*br s*, 0.40H<sub>OH</sub>), 2.30 (*br s*, 0.60H<sub>OH</sub>), 2.24 (ddd, *J* = 12.8, 10.0, 7.9 Hz, 0.60H), 1.90 (ddd, *J* = 12.8, 9.4, 6.6 Hz, 0.60H), 1.79 (ddd, *J* = 12.8, 9.5, 6.1 Hz, 0.40H), 1.34 (s, 1.80H), 1.33 (s, 1.20H), 1.20 (d, *J* = 6.5 Hz, 1.80H), 1.16 (d, *J* = 6.5 Hz, 1.20H). **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 177.4, 177.2, 89.4, 89.0, 73.0, 71.6, 30.6, 29.5, 29.4, 26.9, 23.3, 21.3, 17.2, 17.1. En accord avec les données de la littérature.<sup>47</sup>

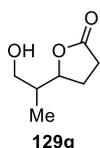
### 6-hydroxy-1-oxaspiro[4.5]decan-2-one (129f)



Préparé selon la **PGA** à partir du cyclohexane-(1,2)diol (64.5 mg, 0.40 mmol, 2.0 eq.) et l'acrylate de méthyle (18 μL, 0.20 mmol, 1.0 eq.). Chromatographie sur colonne : gradient DCM/acétone 1:0 à 9:1. Huile jaune (25.6 mg, 0.16 mmol, 78% de rendement, d.r. = 68:32, à partir du *cis*-cyclohexane-(1,2)-diol) et (27.4 mg, 0.16 mmol, 80% de rendement, d.r. = 69:31, à partir d'un mélange *cis/trans* de cyclohexane-(1,2)-diol).

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.75 (dd, *J* = 10.6, 4.7 Hz, 0,32H), 3.45 (dd, *J* = 10.3, 4.3 Hz, 0,68H), 2.80 – 2.60 (m, 1H), 2.60 – 2.33 (m, 2H), 2.24 (*br s*, 1H<sub>OH</sub>), 2.05 – 1.43 (m, 7H), 1.41 – 1.18 (m, 2H). **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 178.0, 177.8, 89.9, 88.0, 74.7, 73.6, 36.2, 35.9, 31.1, 30.9, 30.6, 29.5, 29.3, 25.2, 23.6, 23.5, 22.6, 21.7. En accord avec les données de la littérature.<sup>19</sup>

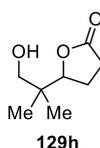
### 5-(1-hydroxypropan-2-yl)dihydrofuran-2(3H)-one (129g)



Préparé selon la **PGA** à partir du 2-méthylpropane-(1,3)-diol (35.2 mg, 0.40 mmol, 2.0 eq.) et l'acrylate de méthyle (18 μL, 0.20 mmol, 1.0 eq.). Chromatographie sur colonne : gradient DCM/acétone 1:0 à 4:1. Huile jaune (17.6 mg, 0.12 mmol, 61% de rendement, d.r. = 55:45).

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.61 (ddd, *J* = 8.5, 6.8, 5.1 Hz, 0,45H), 4.39 (ddd, *J* = 8.7, 6.4, 6.4 Hz, 0,55H), 3.66 (dd, *J* = 5.1, 1.5 Hz, 1,1H), 3.64 – 3.56 (m, 0,9H), 2.61 – 2.40 (m, 2H), 2.40 – 2.20 (m, 1H), 2.24 (*br s*, 1H<sub>OH</sub>), 2.20 – 1.75 (m, 2H), 0.98 (d, *J* = 6.9 Hz, 1,35H), 0.94 (d, *J* = 7.0 Hz, 1,65H). **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 177.6, 177.2, 82.8, 81.9, 65.0, 64.6, 40.7, 40.1, 29.1, 28.9, 26.4, 25.7, 12.0, 11.4. **HRMS** (ESI+, *m/z*): [M+Na]<sup>+</sup> calculée pour [C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>NaO<sub>3</sub>]<sup>+</sup>: 167.0679, trouvée 167.0679.

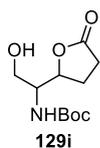
### 5-(1-hydroxy-2-méthylpropan-2-yl)dihydrofuran-2(3H)-one (129h)



Préparé selon la **PGA** à partir du 2,2-diméthylpropane-(1,3)-diol (41.6 mg, 0.40 mmol, 2.0 eq.) et l'acrylate de méthyle (18 μL, 0.20 mmol, 1.0 eq.). Chromatographie sur colonne : gradient DCM/acétone 1:0 à 4:1. Huile jaune (20.2 mg, 0.14 mmol, 64% de rendement).

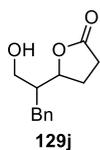
**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.48 (dd, *J* = 9.1, 6.9 Hz, 1H), 3.51 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 3.41 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 2.60 – 2.43 (m, 2H), 2.18 (*br s*, 1H<sub>OH</sub>), 2.25 – 1.93 (m, 2H), 0.90 (s, 3H), 0.89 (s, 3H). **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 177.5, 84.7, 69.3, 38.5, 29.2, 22.9, 19.9, 18.5. **HRMS** (ESI+, *m/z*): [M+Na]<sup>+</sup> calculée pour [C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>NaO<sub>3</sub>]<sup>+</sup>: 181.0835, trouvée 181.0835.

### *tert*-butyl (2-hydroxy-1-(5-oxotétrahydrofuran-2-yl)éthyl)carbamate (129i)



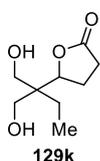
Préparé selon la **PGA** à partir du *N*-Boc sérinol (76.5 mg, 0.40 mmol, 2.0 eq.) et l'acrylate de méthyle (18 μL, 0.20 mmol, 1.0 eq.). Chromatographie sur colonne : gradient DCM/acétone 1:0 à 7:3. Huile jaune (28.0 mg, 0.11 mmol, 57% de rendement, d.r. = 53:47).

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.21 (d, *J* = 9.1 Hz, 0,53H<sub>NH</sub>), 4.98 (d, *J* = 9.1 Hz, 0,47H<sub>NH</sub>), 4.82 – 4.69 (m, 0,47H), 4.62 – 4.49 (m, 0,53H), 3.81 – 3.63 (m, 2H), 2.75 (*br s*, 1H<sub>OH</sub>), 2.67 – 2.42 (m, 2H), 2.42 – 2.03 (m, 2H), 1.43 (s, 9H). **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 177.2, 156.5, 156.0, 80.5, 80.2, 79.7, 78.9, 63.0, 61.6, 54.4, 54.0, 28.6, 28.42, 28.39, 28.3, 24.8, 24.4. En accord avec les données de la littérature.<sup>48</sup>

**5-(1-hydroxy-3-phénylpropan-2-yl)dihydrofuran-2(3H)-one (129j)**

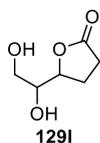
Préparé selon la **PGA** à partir du 2-benzylpropane-(1,3)-diol (66.5 mg, 0.40 mmol, 2.0 eq.) et l'acrylate de méthyle (18  $\mu$ L, 0.20 mmol, 1.0 eq.). Chromatographie sur colonne : gradient DCM/acétone 1:0 à 17:3. Film solide incolore (29.0 mg, 0.13 mmol, 66% de rendement, d.r. = 50:50).

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.33 – 7.27 (m, 2H), 7.26 – 7.17 (m, 3H), 4.64 (ddd,  $J$  = 9.0, 6.6, 6.6 Hz, 0.5H), 4.58 (ddd,  $J$  = 9.0, 6.9, 6.9 Hz, 0.5H), 3.76 (dd,  $J$  = 11.1, 3.8 Hz, 0.50H), 3.66 – 3.54 (m, 1.50H), 2.94 (dd,  $J$  = 13.9, 4.7 Hz, 0.50H), 2.76 – 2.66 (m, 1.50H), 2.61 – 2.49 (m, 2H), 2.38 – 2.25 (m, 1H), 2.15 – 2.00 (m, 2H), 1.84 (*br s*, 0.50H<sub>OH</sub>), 1.73 (*br s*, 0.50H<sub>OH</sub>). **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  177.3, 177.1, 139.3, 139.0, 129.27, 129.25, 128.71, 128.69, 126.6, 126.5, 81.5, 81.4, 61.2, 61.0, 47.3, 46.8, 33.2, 33.0, 29.2, 29.0, 26.7, 26.0. **HRMS** (ESI+,  $m/z$ ): [M+Na]<sup>+</sup> calculée pour [C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>NaO<sub>3</sub>]<sup>+</sup>: 243.0992, trouvée 243.0985.

**5-(1-hydroxy-2-(hydroxyméthyl)butan-2-yl)dihydrofuran-2(3H)-one (129k)**

Préparé selon la **PGA** à partir du 2-(hydroxyméthyl)-2-éthylpropane-(1,3)-diol (53.7 mg, 0.40 mmol, 2.0 eq.) et l'acrylate de méthyle (18  $\mu$ L, 0.20 mmol, 1.0 eq.). Chromatographie sur colonne : gradient DCM/acétone 1:0 à 1:1. Huile jaune pâle (26.0 mg, 0.14 mmol, 69% de rendement).

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.78 (dd,  $J$  = 8.7, 7.5 Hz, 1H), 3.91 – 3.58 (m, 4H), 2.80 (*br s* 1H<sub>OH</sub>), 2.73 (*br s* 1H<sub>OH</sub>), 2.65 – 2.47 (m, 2H), 2.37 – 2.13 (m, 2H), 1.55 – 1.21 (m, 2H), 0.88 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 3H). **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  177.6, 82.8, 65.9, 65.2, 43.9, 29.2, 22.9, 21.8, 7.9. **HRMS** (ESI+,  $m/z$ ): [M+Na]<sup>+</sup> calculée pour [C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>NaO<sub>4</sub>]<sup>+</sup>: 211.0941, trouvée 211.0939.

**5-(1,2-dihydroxyéthyl)dihydrofuran-2(3H)-one (129l)**

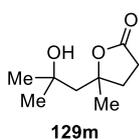
Préparé selon la **PGA** à partir du glycérol (36.8 mg, 0.4 mmol, 2.0 eq.) et l'acrylate de méthyle (18  $\mu$ L, 0.2 mmol, 1.0 eq.). Chromatographie sur colonne : gradient DCM/acétone 4:1 à 2:3. Huile jaune (11.4 mg, 0.08 mmol, 39% de rendement, r.r.<sub>I/II</sub> = 59:41).

**5-(1,2-dihydroxyéthyl)dihydrofuran-2(3H)-one (129l): Régioisomère majoritaire (d.r. = 54:46)**

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.63 – 4.56 (m, 0.46H), 4.57 – 4.46 (m, 0.54H), 3.93 – 3.83 (m, 0.54H), 3.82 – 3.56 (m, 2.46 H), 3.48 (*br s*, 1H<sub>OH</sub>), 2.95 (*br s*, 1H<sub>OH</sub>), 2.64 – 2.44 (m, 2H), 2.35 – 2.20 (m, 2H). **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  178.1, 80.9, 80.3, 73.6, 72.5, 63.5, 63.1, 28.6, 28.5, 24.1, 23.0. En accord avec les données de la littérature.<sup>49</sup>

**5,5-bis(hydroxyméthyl)dihydrofuran-2(3H)-one (129l'): Régioisomère minoritaire**

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  3.85 – 3.57 (m, 4H), 3.24 (*br s*, 1H<sub>OH</sub>), 2.72 – 2.60 (m, 2H), 2.36 – 2.21 (m, 2H), 2.20 – 2.07 (m, 2H). **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  177.9, 89.0, 65.2, 29.4, 25.3. En accord avec les données de la littérature.<sup>50</sup>

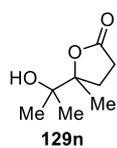
**5-(2-hydroxy-2-méthylpropyl)-5-méthylidihydrofuran-2(3H)-one (129m)**

Préparé selon la **PGA** à partir du 2-méthylpentane-(2,4)-diol (47.3 mg, 0.40 mmol, 2.0 eq.) et l'acrylate de méthyle (18  $\mu$ L, 0.20 mmol, 1.0 eq.). Chromatographie sur colonne : gradient DCM/acétone 1:0 à 4:1. Huile jaune (14.5 mg, 0.08 mmol, 42% de rendement).

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2.71 – 2.44 (m, 2H), 2.30 (ddd,  $J$  = 12.8, 9.1, 9.1 Hz, 1H), 2.02 (ddd,  $J$  = 12.8, 8.8, 6.1 Hz, 1H), 1.93 (s, 2H), 1.74 (*br s*, 1H<sub>OH</sub>), 1.52 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.31 (s, 3H). **RMN**

<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 176.8, 86.9, 70.9, 52.1, 35.3, 31.7, 31.6, 28.8, 27.4. **HRMS** (ESI+, m/z): [M+Na]<sup>+</sup> calculée pour [C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>NaO<sub>3</sub>]<sup>+</sup>: 195.0992, trouvée 195.0994.

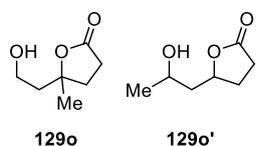
### 5-(2-hydroxypropan-2-yl)-5-méthylidihydrofuran-2(3H)-one (129n)



Préparé selon la **PGA** à partir du (*S*)-2-méthylbutane-(2,4)-diol (36.4 mg, 0.40 mmol, 2.0 eq.) et l'acrylate de méthyle (18 μL, 0.20 mmol, 1.0 eq.). Chromatographie sur colonne : gradient DCM/acétone 1:0 à 9:1. Huile jaune (20.0 mg, 0.13 mmol, 63% de rendement).

**RMN** <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.70 – 2.46 (m, 3H), 2.03 (s, 1H<sub>OH</sub>), 1.80 (ddd, *J* = 11.8, 7.7, 5.5 Hz, 1H), 1.37 (s, 3H), 1.32 (s, 3H), 1.19 (s, 3H). **RMN** <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 177.3, 91.3, 74.1, 29.6, 28.5, 24.9, 24.2, 22.8. **HRMS** (ESI+, m/z): [M+Na]<sup>+</sup> calculée pour [C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>NaO<sub>3</sub>]<sup>+</sup>: 181.0835, trouvée 181.0835.

### 5-(2-hydroxyéthyl)-5-méthylidihydrofuran-2(3H)-one (129o)



Préparé selon la **PGA** à partir du butane-(1,3)-diol (36.0 mg, 0.40 mmol, 2.0 eq.) et l'acrylate de méthyle (18 μL, 0.20 mmol, 1.0 eq.). Chromatographie sur colonne : gradient DCM/acétone 1:0 à 4:1. Huile jaune (20.0 mg, 0.14 mmol, 69% de rendement, r.r.<sub>I/II</sub> = 62:38).

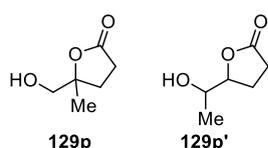
### 5-(2-hydroxyéthyl)-5-méthylidihydrofuran-2(3H)-one (129o): Régioisomère majoritaire

**RMN** <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.88 – 3.70 (m, 2H), 2.66 – 2.56 (m, 2H), 2.25 – 2.15 (m, 1H), 2.05 – 1.98 (m, 1H), 1.95 (td, *J* = 6.4, 2.5 Hz, 2H), 1.42 (s, 3H). **RMN** <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 176.7, 86.1, 58.4, 42.8, 33.7, 28.8, 25.9. En accord avec les données de la littérature.<sup>51</sup>

### 5-(2-hydroxypropyl)dihydrofuran-2(3H)-one (129o'): Régioisomère minoritaire (d.r. = 52:48)

**RMN** <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.80 – 4.70 (m, 0.5H), 4.65 (tdd, *J* = 8.2, 6.4, 5.2 Hz, 0.5H), 4.02 (br m, 1H), 2.56 – 2.47 (m, 2H), 2.44 – 2.28 (m, 1H), 2.0 – 1.62 (m, 3H), 1.24 (d, *J* = 4.6 Hz, 1.5H), 1.22 (d, *J* = 4.6 Hz, 1.5H). **RMN** <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 177.3, 177.0, 79.4, 78.2, 65.5, 64.6, 44.8, 44.4, 28.8, 28.6, 28.4, 28.3, 24.2, 23.6. En accord avec les données de la littérature.<sup>52</sup>

### 5-(hydroxyméthyl)-5-méthylidihydrofuran-2(3H)-one (129p)



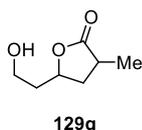
Préparé selon la **PGA** à partir du propane-(1,2)-diol (30.4 mg, 0.40 mmol, 2.0 eq.) et l'acrylate de méthyle (18 μL, 0.20 mmol, 1.0 eq.). Chromatographie sur colonne : gradient DCM/acétone 1:0 à 4:1. Huile jaune (17.5 mg, 0.13 mmol, 67% de rendement, r.r.<sub>I/II</sub> = 76:24).

### 5-(hydroxyméthyl)-5-méthylidihydrofuran-2(3H)-one (129p) : Régioisomère majoritaire

**RMN** <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.74 – 3.64 (m, 1H), 3.50 (dd, *J* = 12.0, 4.9 Hz, 1H), 2.86 (br s, 1H), 2.78 – 2.49 (m, 2H), 2.36 (ddd, *J* = 12.8, 10.3, 6.4 Hz, 1H), 1.91 (ddd, *J* = 12.8, 10.1, 7.1 Hz, 1H), 1.35 (s, 3H). **RMN** <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 177.8, 87.0, 68.4, 29.8, 29.7, 23.2. En accord avec les données de la littérature.<sup>53</sup>

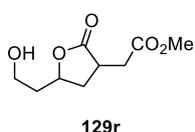
### 5-(1-hydroxyéthyl)dihydrofuran-2(3H)-one (129p'): Régioisomère minoritaire (d.r. = 50:50)

**RMN** <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.80 – 4.70 (m, 0.5H), 4.65 (tdd, *J* = 8.2, 6.4, 5.2 Hz, 0.5H), 4.02 (br m, 1H), 2.56 – 2.47 (m, 2H), 2.44 – 2.28 (m, 1H), 2.0 – 1.62 (m, 3H), 1.24 (d, *J* = 4.6 Hz, 1.5H), 1.22 (d, *J* = 4.6 Hz, 1.5H). **RMN** <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 177.3, 177.0, 79.4, 78.2, 65.5, 64.6, 44.8, 44.4, 28.8, 28.6, 28.4, 28.3, 24.2, 23.6. En accord avec les données de la littérature.<sup>54</sup>

**5-(2-hydroxyéthyl)-3-méthylidihydrofuran-2(3H)-one (129q)**

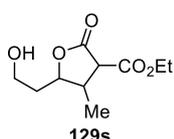
Préparé selon la **PGA** à partir du propane-(1,3)-diol (30.4 mg, 0.40 mmol, 2.0 eq.) et le méthacrylate de méthyle (21  $\mu$ L, 0.20 mmol, 1.0 eq.). Chromatographie sur colonne : gradient DCM/acétone 1:0 à 4:1. Huile jaune pâle (18.5 mg, 0.13 mmol, 64% de rendement, d.r. = 55:45).

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.79 – 4.66 (m, 0.55H), 4.60 – 4.47 (m, 0.45H), 3.84 – 3.73 (m, 2H), 2.78 – 2.59 (m, 1H), 2.53 (ddd,  $J$  = 12.4, 8.5, 5.4 Hz, 0.45H), 2.25 – 1.98 (m, 2H), 1.97 – 1.75 (m, 2H), 1.63 – 1.49 (m, 0.55H), 1.27 (d,  $J$  = 7.3, 1.65H), 1.25 (d,  $J$  = 7.0, 1.35H). **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  180.2, 179.7, 76.4, 76.1, 59.3, 59.2, 38.3, 38.1, 37.6, 35.9, 35.7, 34.1, 15.9, 15.1. En accord avec les données de la littérature.<sup>57</sup>

**2-(5-(2-hydroxyéthyl)-2-oxotétrahydrofuran-3-yl)acétate de méthyle (129r)**

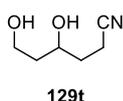
Préparé selon la **PGA** à partir du propane-(1,3)-diol (30.4 mg, 0.40 mmol, 2.0 eq.) et l'itaconate de diméthyle (31.6  $\mu$ L, 0.20 mmol, 1.0 eq.). Chromatographie sur colonne : gradient DCM/acétone 1:0 à 4:1. Huile jaune (22 mg, 0.11 mmol, 54% de rendement, d.r. = 64:36).

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.87 – 4.72 (m, 0.36H), 4.67 – 4.55 (m, 0.64H), 3.87 – 3.74 (m, 2H), 3.70 (s, 1.08H), 3.69 (s, 1.92H), 3.15 – 2.94 (m, 1H), 2.86 (ddd,  $J$  = 17.0, 12.8, 4.2 Hz, 1H), 2.72 – 2.43 (m, 1.64H), 2.37 – 2.07 (m, 0.72H), 2.02 (*br s*, 1H<sub>OH</sub>), 1.99 – 1.80 (m, 2H), 1.72 (td,  $J$  = 12.3, 10.5 Hz, 0.64H). **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  178.0, 177.5, 171.8, 171.7, 76.8, 76.3, 59.2, 59.1, 52.2, 52.1, 38.10, 38.08, 37.6, 35.5, 35.2, 34.8, 34.3, 33.2. **HRMS** (ESI+,  $m/z$ ): [M+Na]<sup>+</sup> calculée pour [C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>NaO<sub>5</sub>]<sup>+</sup>: 225.0733, trouvée 225.0732.

**5-(2-hydroxyéthyl)-4-méthyl-2-oxotétrahydrofuran-3-carboxylate d'éthyle (129s)**

Préparé selon la **PGA** avec 2 h d'irradiation à partir du propane-(1,3)-diol (30.4 mg, 0.40 mmol, 2.0 eq.) et l'éthylidène malonate de diéthyle (36.5  $\mu$ L, 0.20 mmol, 1.0 eq.). Chromatographie sur colonne : gradient DCM/acétone 1:0 à 4:1. Huile jaune pâle (22.5 mg, 0.10 mmol, 52% de rendement, mélange complexe de diastéréomères).

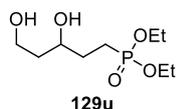
**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.91 – 4.64 (m, 0.43H), 4.54 – 4.44 (m, 0.08 H), 4.33 – 4.08 (m, 2.57H), 3.89 – 3.73 (m, 2H), 3.70 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 0.11H), 3.54 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 0.09H), 3.31 – 3.12 (m, 0.81H), 3.10 – 2.86 (m, 0.43H), 2.74 – 2.48 (m, 0.57H), 2.10 – 1.93 (m, 1.43H), 1.92 – 1.70 (m, 1.57H), 1.35 – 1.21 (m, 3H), 1.18 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 1.71H), 1.10 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 1.29H). **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  171.6, 171.2, 167.6, 82.7, 80.0, 62.3, 62.2, 59.3, 59.2, 54.9, 54.2, 41.0, 37.6, 36.1, 32.8, 15.6, 14.21, 14.18, 14.1, 13.8. **HRMS** (ESI+,  $m/z$ ): [M+Na]<sup>+</sup> calculée pour [C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>NaO<sub>5</sub>]<sup>+</sup>: 239.0890, trouvée 239.0889.

**4,6-dihydroxyhexanenitrile (129t)**

Préparé selon la **PGA** à partir du propane-(1,3)-diol (30.4 mg, 0.40 mmol, 2.0 eq.) et l'acrylonitrile (13.3  $\mu$ L, 0.20 mmol, 1.0 eq.). Chromatographie sur colonne : gradient DCM/acétone 1:0 à 4:1. Huile orange (13 mg, 0.10 mmol, 50% de rendement).

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.04 – 3.77 (m, 3H), 3.49 (*br s*, 1H<sub>OH</sub>), 2.64 (*br s*, 1H<sub>OH</sub>), 2.60 – 2.43 (m, 2H), 1.88 – 1.76 (m, 2H), 1.76 – 1.66 (m, 2H). **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  120.1, 69.6, 61.3, 38.1 32.9, 13.7. **HRMS** (ESI+,  $m/z$ ): [M+Na]<sup>+</sup> calculée pour [C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>NNaO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>: 152.0682, trouvée 152.0681.

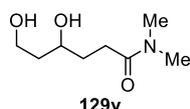
### (3,5-dihydroxypentyl)phosphonate de diéthyle (129u)



Préparé selon la **PGA** avec 2 h d'irradiation à partir du propane-(1,3)-diol (30.4 mg, 0.40 mmol, 2.0 eq.) et le vinylphosphonate de diéthyle (31.2  $\mu$ L, 0.20 mmol, 1.0 eq.). Chromatographie sur colonne : gradient DCM/acétone 1:1 à 0:1. Huile jaune (22.5 mg, 0.09 mmol, 47% de rendement).

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.19 – 3.95 (m, 4H), 3.93 – 3.70 (m, 3H), 3.48 (*br s*, 1H<sub>OH</sub>), 2.03 – 1.60 (m, 6H), 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H). **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  71.1 (d, *J*<sub>C-P</sub> = 13.9 Hz), 62.0 (d, *J*<sub>C-P</sub> = 3.8 Hz), 61.9 (d, *J*<sub>C-P</sub> = 3.8 Hz), 61.2, 38.4, 30.3 (d, *J*<sub>C-P</sub> = 4.9 Hz), 22.0 (d, *J* = 141.6 Hz), 16.5 (d, *J*<sub>C-P</sub> = 6.0 Hz). **RMN <sup>31</sup>P** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  33.5. **HRMS** (ESI+, *m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculée pour [C<sub>9</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub>P]<sup>+</sup>: 241.1199, trouvée 241.1198.

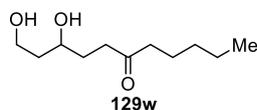
### 4,6-dihydroxy-*N,N*-diméthylhexanamide (129v)



Préparé selon la **PGA** avec 2 h d'irradiation à partir du propane-(1,3)-diol (30.4 mg, 0.40 mmol, 2.0 eq.) et le *N,N*-diméthylacrylamide (20.6  $\mu$ L, 0.20 mmol, 1.0 eq.). Chromatographie sur colonne : gradient DCM/acétone 1:1 à 0:1. Huile incolore (17.3 mg, 0.10 mmol, 49% de rendement).

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.61 (*br s*, 1H<sub>OH</sub>), 3.92 – 3.69 (m, 3H), 3.51 (*br s*, 1H<sub>OH</sub>), 3.01 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.62 – 2.37 (m, 2H), 1.89 – 1.74 (m, 2H), 1.73 – 1.59 (m, 2H). **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  174.0, 71.6, 61.5, 38.9, 37.6, 35.8, 32.2, 30.2. **HRMS** (ESI+, *m/z*): [M+Na]<sup>+</sup> calculée pour [C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>NNaO<sub>3</sub>]<sup>+</sup>: 198.1101, trouvée 198.1098.

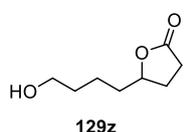
### 1,3-dihydroxyundecan-6-one (129w)



Préparé selon la **PGA** avec 2 h d'irradiation à partir du propane-(1,3)-diol (30.4 mg, 0.40 mmol, 2.0 eq.) et l'oct-1-èn-3-one (31.5  $\mu$ L, 0.20 mmol, 1.0 eq.). Chromatographie sur colonne : gradient DCM/acétone 1:0 à 4:1. Huile incolore (16.0 mg, 0.08 mmol, 40% de rendement).

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  3.93 – 3.70 (m, 3H), 3.30 (*br s*, 1H<sub>OH</sub>), 2.79 (*br s*, 1H<sub>OH</sub>), 2.58 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.42 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.80 – 1.63 (m, 4H), 1.62 – 1.49 (m, 2H), 1.40 – 1.16 (m, 4H), 0.87 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H). **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  212.6, 71.5, 61.7, 43.1, 39.1, 38.7, 31.5, 31.3, 23.7, 22.6, 14.0. **HRMS** (ESI+, *m/z*): [M+Na]<sup>+</sup> calculée pour [C<sub>11</sub>H<sub>22</sub>NaO<sub>3</sub>]<sup>+</sup>: 225.1461, trouvée 225.1459.

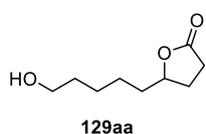
### 5-(4-hydroxybutyl)dihydrofuran-2(3H)-one (129z)



Préparé selon la **PGA** à partir du pentane-(1,5)-diol (41.6 mg, 0.40 mmol, 2.0 eq.) et l'acrylate de méthyle (18  $\mu$ L, 0.20 mmol, 1.0 eq.). Chromatographie sur colonne : gradient DCM/acétone 1:0 à 4:1. Huile jaune pâle (19 mg, 0.12 mmol, 60% de rendement).

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.55 – 4.40 (m, 1H), 3.62 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.58 – 2.45 (m, 2H), 2.38 – 2.20 (m, 1H), 1.93 (*br s*, 1H<sub>OH</sub>), 1.98 – 1.35 (m, 7H). **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  177.4, 81.1, 62.5, 35.4, 32.4, 28.9, 28.0, 21.7. En accord avec les données de la littérature.<sup>54</sup>

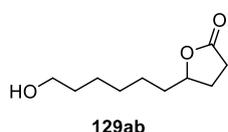
### 5-(5-hydroxypentyl)dihydrofuran-2(3H)-one (129aa)



Préparé selon la **PGA** à partir de l'hexane-(1,6)-diol (47.2 mg, 0.40 mmol, 2.0 eq.) et l'acrylate de méthyle (18  $\mu$ L, 0.20 mmol, 1.0 eq.). Chromatographie sur colonne : gradient DCM/acétone 1:0 à 4:1. Huile jaune pâle (24 mg, 0.14 mmol, 70% de rendement).

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.55 – 4.37 (m, 1H), 3.61 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.57 – 2.45 (m, 2H), 2.38 – 2.24 (m, 1H), 1.92 – 1.75 (m, 1H), 1.76 – 1.32 (m, 9H). **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 177.5, 81.1, 62.7, 35.6, 32.6, 28.9, 28.2, 25.6, 25.2. En accord avec les données de la littérature.<sup>55</sup>

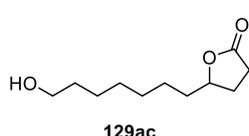
#### 5-(6-hydroxyhexyl)dihydrofuran-2(3H)-one (129ab)



Préparé selon la **PGA** à partir de l'heptane-(1,7)-diol (52.9 mg, 0.40 mmol, 2.0 eq.) et l'acrylate de méthyle (18 μL, 0.20 mmol, 1.0 eq.). Chromatographie sur colonne : gradient DCM/acétone 1:0 à 4:1. Huile jaune pâle (24 mg, 0.13 mmol, 64% de rendement).

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.52 – 4.39 (m, 1H), 3.61 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.57 – 2.45 (m, 2H), 2.36 – 2.23 (m, 1H), 1.91 – 1.73 (m, 1H), 1.74 – 1.27 (m, 12H). **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 177.5, 81.1, 62.9, 35.6, 32.6, 29.2, 28.9, 28.1, 25.7, 25.3. **HRMS** (ESI+, *m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculée pour [C<sub>10</sub>H<sub>19</sub>O<sub>3</sub>]<sup>+</sup>: 187.1329, trouvée 187.1329.

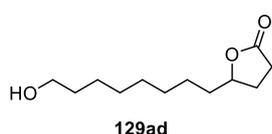
#### 5-(7-hydroxyheptyl)dihydrofuran-2(3H)-one (129ac)



Préparé selon la **PGA** à partir de l'octane-(1,8)-diol (58.5 mg, 0.40 mmol, 2.0 eq.) et l'acrylate de méthyle (18 μL, 0.20 mmol, 1.0 eq.). Chromatographie sur colonne : gradient DCM/acétone 1:0 à 4:1. Huile jaune pâle (24 mg, 0.12 mmol, 60% de rendement).

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 4.52 – 4.40 (m, 1H), 3.61 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.50 (dd, *J* = 9.5, 6.9 Hz, 2H), 2.40 – 2.19 (m, 1H), 1.91 – 1.61 (m, 3H), 1.61 – 1.48 (m, 4H), 1.48 – 1.22 (m, 7H). **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 177.5, 81.2, 63.0, 35.6, 32.8, 29.34, 29.29, 28.9, 28.1, 25.7, 25.2. **HRMS** (ESI+, *m/z*): [M+Na]<sup>+</sup> calculée pour [C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>NaO<sub>3</sub>]<sup>+</sup>: 223.1305, trouvée 223.1298.

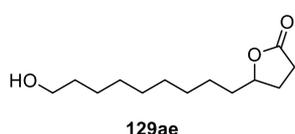
#### 5-(8-hydroxyoctyl)dihydrofuran-2(3H)-one (129ad)



Préparé selon la **PGA** à partir du nonane-(1,9)-diol (64.1 mg, 0.40 mmol, 2.0 eq.) et l'acrylate de méthyle (18 μL, 0.20 mmol, 1.0 eq.). Chromatographie sur colonne : gradient DCM/acétone 1:0 à 9:1. Huile jaune pâle (25 mg, 0.12 mmol, 58% de rendement).

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 4.54 – 4.37 (m, 1H), 3.60 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.50 (dd, *J* = 9.5, 6.8 Hz, 2H), 2.37 – 2.20 (m, 1H), 1.92 – 1.64 (m, 2H), 1.64 – 1.16 (m, 14H). **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 177.5, 81.2, 63.0, 35.6, 32.8, 29.4, 29.33, 29.30, 28.9, 28.1, 25.8, 25.3. En accord avec les données de la littérature.<sup>54</sup>

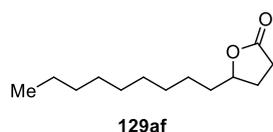
#### 5-(9-hydroxynonyl)dihydrofuran-2(3H)-one (129ae)



Préparé selon la **PGA** à partir du décane-(1,10)-diol (69.7 mg, 0.40 mmol, 2.0 eq.) et l'acrylate de méthyle (18 μL, 0.20 mmol, 1.0 eq.). Chromatographie sur colonne : gradient DCM/acétone 1:0 à 9:1. Cire jaune (24 mg, 0.11 mmol, 53% de rendement).

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 4.53 – 4.40 (m, 1H), 3.61 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.57 – 2.45 (m, 2H), 2.36 – 2.23 (m, 1H), 1.92 – 1.78 (m, 1H), 1.77 – 1.20 (m, 16H). **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 177.5, 81.2, 63.0, 35.6, 32.8, 29.5, 29.4 (2C), 29.4, 29.0, 28.1, 25.8, 25.3. **HRMS** (ESI+, *m/z*): [M+Na]<sup>+</sup> calculée pour [C<sub>13</sub>H<sub>24</sub>NaO<sub>3</sub>]<sup>+</sup>: 251.1618, trouvée 251.1615.

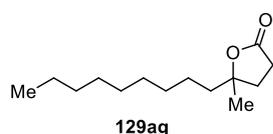
### 5-nonyldihydrofuran-2(3H)-one (129af)



Préparé selon la **PGA** avec 2 h d'irradiation à partir du decan-1-ol (63.3 mg, 0.40 mmol, 2.0 eq.) et l'acrylate de méthyle (18  $\mu$ L, 0.20 mmol, 1.0 eq.). Chromatographie sur colonne : DCM. Huile incolore (26 mg, 0.12 mmol, 61% de rendement).

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 4.54 – 4.39 (m, 1H), 2.60 – 2.38 (m, 2H), 2.37 – 2.24 (m, 1H), 1.86 – 1.75 (m, 1H), 1.75 – 1.65 (m, 1H), 1.63 – 1.50 (m, 1H), 1.49 – 1.15 (m, 14H), 0.87 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H). **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  177.4, 81.2, 35.7, 32.0, 29.6 (2C), 29.44, 29.38, 29.0, 28.1, 25.3, 22.8, 14.2. En accord avec les données de la littérature.<sup>56</sup>

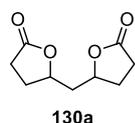
### 5-nonyl-5-méthylidihydrofuran-2(3H)-one (129ag)



Préparé selon la **PGA** avec 2 h d'irradiation à partir du undecan-2-ol (69.7 mg, 0.40 mmol, 2.0 eq.) et l'acrylate de méthyle (18  $\mu$ L, 0.20 mmol, 1.0 eq.). Chromatographie sur colonne : DCM. Huile incolore (24 mg, 0.11 mmol, 53% de rendement).

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 2.71 – 2.46 (m, 2H), 2.16 – 1.88 (m, 2H), 1.67 – 1.58 (m, 2H), 1.37 (s, 3H), 1.38 – 1.18 (m, 14H), 0.87 (m, 3H). **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  177.0, 87.1, 41.1, 33.1, 32.0, 30.0, 29.6 (2C), 29.4, 29.3, 25.8, 24.0, 22.8, 14.2. **HRMS** (ESI+, *m/z*): [M+Na]<sup>+</sup> calculée pour [C<sub>14</sub>H<sub>26</sub>NaO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>: 249.1825, trouvée 249.1822.

### 5,5'-méthylènebis(dihydrofuran-2(3H)-one) (130a)



Préparé selon la **PGA** à partir de **129a** (52.1 mg, 0.40 mmol, 2.0 eq.) et l'acrylate de méthyle (18  $\mu$ L, 0.20 mmol, 1.0 eq.). Chromatographie sur colonne : gradient DCM/acétone 1:0 à 17:3. Solide cireux (5.5 mg, 0.03 mmol, 15% de rendement).

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 4.66 (dt, *J* = 13.7, 6.5 Hz, 2H), 2.58 – 2.43 (m, 4H), 2.45 – 2.28 (m, 2H), 2.00 – 1.74 (m, 4H). **RMN <sup>13</sup>C** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  176.66 (2C), 77.62 (2C), 42.37, 28.79 (2C), 28.62 (2C). **HRMS** (ESI+, *m/z*): [M+Na]<sup>+</sup> calculée pour [C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>NaO<sub>4</sub>]<sup>+</sup>: 185.0808, trouvée 185.0807.

## REFERENCES

- (1) Marchesan, A. N.; Oncken, M. P.; Filho, R. M.; Maciel, M. R. W. A Roadmap for Renewable C2–C3 Glycols Production: A Process Engineering Approach. *Green Chem.* **2019**, *21* (19), 5168–5194. <https://doi.org/10.1039/C9GC02949D>.
- (2) Gómez-Jiménez-Aberasturi, O.; Ochoa-Gómez, J. R. New Approaches to Producing Polyols from Biomass. *J. Chem. Technol. Biotechnol.* **2017**, *92* (4), 705–711. <https://doi.org/10.1002/jctb.5149>.
- (3) Liu, X.; Wang, X.; Yao, S.; Jiang, Y.; Guan, J.; Mu, X. Recent Advances in the Production of Polyols from Lignocellulosic Biomass and Biomass-Derived Compounds. *RSC Adv.* **2014**, *4* (90), 49501–49520. <https://doi.org/10.1039/C4RA06466F>.
- (4) Ruppert, A. M.; Weinberg, K.; Palkovits, R. Hydrogenolysis Goes Bio: From Carbohydrates and Sugar Alcohols to Platform Chemicals. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51* (11), 2564–2601. <https://doi.org/10.1002/anie.201105125>.
- (5) Matsumoto, A.; Yamamoto, M.; Maruoka, K. Cationic DABCO-Based Catalyst for Site-Selective C–H Alkylation via Photoinduced Hydrogen-Atom Transfer. *ACS Catal.* **2022**, *12* (3), 2045–2051. <https://doi.org/10.1021/acscatal.1c05484>.
- (6) Campbell, M. W.; Yuan, M.; Polites, V. C.; Gutierrez, O.; Molander, G. A. Photochemical C–H Activation Enables Nickel-Catalyzed Olefin Dicarbofunctionalization. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143* (10), 3901–3910. <https://doi.org/10.1021/jacs.0c13077>.
- (7) Ravelli, D.; Fagnoni, M.; Fukuyama, T.; Nishikawa, T.; Ryu, I. Site-Selective C–H Functionalization by Decatungstate Anion Photocatalysis: Synergistic Control by Polar and Steric Effects Expands the Reaction Scope. *ACS Catal.* **2018**, *8* (1), 701–713. <https://doi.org/10.1021/acscatal.7b03354>.
- (8) Fukuyama, T.; Yamada, K.; Nishikawa, T.; Ravelli, D.; Fagnoni, M.; Ryu, I. Site-Selectivity in TBADT-Photocatalyzed C(Sp<sup>3</sup>)–H Functionalization of Saturated Alcohols and Alkanes. *Chem. Lett.* **2018**, *47* (2), 207–209. <https://doi.org/10.1246/cl.171068>.
- (9) Fan, X.-Z.; Rong, J.-W.; Wu, H.-L.; Zhou, Q.; Deng, H.-P.; Tan, J. D.; Xue, C.-W.; Wu, L.-Z.; Tao, H.-R.; Wu, J. Eosin Y as a Direct Hydrogen-Atom Transfer Photocatalyst for the Functionalization of C–H Bonds. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57* (28), 8514–8518. <https://doi.org/10.1002/anie.201803220>.
- (10) Roberts, B. P. Polarity-Reversal Catalysis of Hydrogen-Atom Abstraction Reactions: Concepts and Applications in Organic Chemistry. *Chem. Soc. Rev.* **1999**, *28* (1), 25–35. <https://doi.org/10.1039/A804291H>.
- (11) Paul, V.; Roberts, B. P. Polarity Reversal Catalysis of Hydrogen Atom Abstraction Reactions. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, No. 17, 1322–1324. <https://doi.org/10.1039/C39870001322>.
- (12) Sun, T.; Jin, R.; Yang, Y.; Jia, Y.; Hu, S.; Jin, Y.; Wang, Q.; Li, Z.; Zhang, Y.; Wu, J.; Jiang, Y.; Lv, X.; Liu, S. Direct  $\alpha$ -C–H Alkylation of Structurally Diverse Alcohols via Combined Tavorole and Photoredox Catalysis. *Org. Lett.* **2022**, *24* (41), 7637–7642. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.2c03117>.
- (13) Merckens, K.; Sanosa, N.; Funes-Ardoiz, I.; Gómez-Suárez, A. Accessing  $\alpha$ -Amino Ketyl Radicals from  $\beta$ -Amino Alcohols via Chemoselective Hydrogen Atom Transfer Catalysis. *ACS Catal.* **2022**, 13186–13192. <https://doi.org/10.1021/acscatal.2c03724>.
- (14) Sakai, K.; Oisaki, K.; Kanai, M. A Bond-Weakening Borinate Catalyst That Improves the Scope of the Photoredox  $\alpha$ -C–H Alkylation of Alcohols. *Synthesis* **2020**, *52* (15), 2171–2189. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1707114>.
- (15) Sakai, K.; Oisaki, K.; Kanai, M. Identification of Bond-Weakening Spirosilane Catalyst for Photoredox  $\alpha$ -C–H Alkylation of Alcohols. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362* (2), 337–343. <https://doi.org/10.1002/adsc.201901253>.
- (16) Jeffrey, J. L.; Terrett, J. A.; MacMillan, D. W. C. O–H Hydrogen Bonding Promotes H-Atom Transfer from  $\alpha$  C–H Bonds for C-Alkylation of Alcohols. *Science* **2015**, *349* (6255), 1532–1536. <https://doi.org/10.1126/science.aac8555>.
- (17) Cao, H.; Guo, T.; Deng, X.; Huo, X.; Tang, S.; Liu, J.; Wang, X. Site-Selective C–H Alkylation of Myo - Inositol via Organic Photoredox Catalysis. *Chem. Commun.* **2022**, *58* (71), 9934–9937. <https://doi.org/10.1039/D2CC03569C>.

- (18) Gorelik, D. J.; Turner, J. A.; Virk, T. S.; Foucher, D. A.; Taylor, M. S. Site- and Stereoselective C–H Alkylations of Carbohydrates Enabled by Cooperative Photoredox, Hydrogen Atom Transfer, and Organotin Catalysis. *Org. Lett.* **2021**, *23* (13), 5180–5185. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.1c01718>.
- (19) Dimakos, V.; Su, H. Y.; Garrett, G. E.; Taylor, M. S. Site-Selective and Stereoselective C–H Alkylations of Carbohydrates via Combined Diarylborinic Acid and Photoredox Catalysis. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141* (13), 5149–5153. <https://doi.org/10.1021/jacs.9b01531>.
- (20) Wan, I. C. (Steven); Witte, M. D.; Minnaard, A. J. Site-Selective Carbon–Carbon Bond Formation in Unprotected Monosaccharides Using Photoredox Catalysis. *Chem. Commun.* **2017**, *53* (36), 4926–4929. <https://doi.org/10.1039/C7CC01416C>.
- (21) Nakao, H.; Mitsunuma, H.; Kanai, M. Site-Selective  $\alpha$ -Alkylation of 1,3-Butanediol Using a Thiophosphoric Acid Hydrogen Atom Transfer Catalyst. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **2022**, *70* (8), 540–543. <https://doi.org/10.1248/cpb.c22-00299>.
- (22) Malatesta, V.; Scaiano, J. C. Absolute Rate Constants for the Reactions of Tert-Butoxyl with Ethers: Importance of the Stereoelectronic Effect. *J. Org. Chem.* **1982**, *47* (8), 1455–1459. <https://doi.org/10.1021/jo00347a015>.
- (23) Malatesta, V.; Ingold, K. U. Kinetic Applications of Electron Paramagnetic Resonance Spectroscopy. 36. Stereoelectronic Effects in Hydrogen Atom Abstraction from Ethers. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103* (3), 609–614. <https://doi.org/10.1021/ja00393a018>.
- (24) Malatesta, V.; McKelvey, R. D.; Babcock, B. W.; Ingold, K. U. The Conformation of 2-Alkoxytetrahydropyran-2-Yl Radicals. *J. Org. Chem.* **1979**, *44* (11), 1872–1873. <https://doi.org/10.1021/jo01325a028>.
- (25) Ye, J.; Kalvet, I.; Schoenebeck, F.; Rovis, T. Direct  $\alpha$ -Alkylation of Primary Aliphatic Amines Enabled by CO<sub>2</sub> and Electrostatics. *Nat. Chem.* **2018**, *10* (10), 1037–1041. <https://doi.org/10.1038/s41557-018-0085-9>.
- (26) Pérez, E. R.; Santos, R. H. A.; Gambardella, M. T. P.; de Macedo, L. G. M.; Rodrigues-Filho, U. P.; Launay, J.-C.; Franco, D. W. Activation of Carbon Dioxide by Bicyclic Amidines. *J. Org. Chem.* **2004**, *69* (23), 8005–8011. <https://doi.org/10.1021/jo049243q>.
- (27) Pereira, F. S.; Agostini, D. L. da S.; Santo, R. D. do E.; deAzevedo, E. R.; Bonagamba, T. J.; Job, A. E.; González, E. R. A Comparative Solid State <sup>13</sup>C NMR and Thermal Study of CO<sub>2</sub> Capture by Amidines PMDBD and DBN. *Green Chem.* **2011**, *13* (8), 2146–2153. <https://doi.org/10.1039/C1GC15457E>.
- (28) Wilm, L. F. B.; Eder, T.; Mück-Lichtenfeld, C.; Mehlmann, P.; Wünsche, M.; Buß, F.; Dielmann, F. Reversible CO<sub>2</sub> Fixation by N-Heterocyclic Imines Forming Water-Stable Zwitterionic Nitrogen-Base–CO<sub>2</sub> Adducts. *Green Chem.* **2019**, *21* (3), 640–648. <https://doi.org/10.1039/C8GC02952K>.
- (29) Taylor, M. S.; Turner, J. A.; Rosano, N.; Gorelik, D. J. Synthesis of Ketodeoxysugars from Acylated Pyranosides Using Photoredox Catalysis and Hydrogen Atom Transfer. *ACS Catal.* **2021**, *11* (17), 11171–11179. <https://doi.org/10.1021/acscatal.1c03050>.
- (30) Shigenaga, S.; Shibata, H.; Tagami, K.; Kanbara, T.; Yajima, T. Eosin Y-Catalyzed Visible-Light-Induced Hydroperfluoroalkylation of Electron-Deficient Alkenes. *J. Org. Chem.* **2022**, *87* (21), 14923–14929. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.2c01827>.
- (31) Nam, S. B.; Khatun, N.; Kang, Y. W.; Park, B. Y.; Woo, S. K. Controllable One-Pot Synthesis for Scaffold Diversity via Visible-Light Photoredox-Catalyzed Giese Reaction and Further Transformation. *Chem. Commun.* **2020**, *56* (19), 2873–2876. <https://doi.org/10.1039/C9CC08781H>.
- (32) Marenich, A. V.; Cramer, C. J.; Truhlar, D. G. Universal Solvation Model Based on Solute Electron Density and on a Continuum Model of the Solvent Defined by the Bulk Dielectric Constant and Atomic Surface Tensions. *J. Phys. Chem. B* **2009**, *113* (18), 6378–6396. <https://doi.org/10.1021/jp810292n>.
- (33) Chai, J.-D.; Head-Gordon, M. Long-Range Corrected Hybrid Density Functionals with Damped Atom–Atom Dispersion Corrections. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2008**, *10* (44), 6615–6620. <https://doi.org/10.1039/B810189B>.

- (34) Weigend, F. Accurate Coulomb-Fitting Basis Sets for H to Rn. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2006**, *8* (9), 1057–1065. <https://doi.org/10.1039/B515623H>.
- (35) Weigend, F.; Ahlrichs, R. Balanced Basis Sets of Split Valence, Triple Zeta Valence and Quadruple Zeta Valence Quality for H to Rn: Design and Assessment of Accuracy. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2005**, *7* (18), 3297–3305. <https://doi.org/10.1039/B508541A>.
- (36) Adamo, C.; Barone, V. Toward Reliable Density Functional Methods without Adjustable Parameters: The PBE0 Model. *J. Chem. Phys.* **1999**, *110* (13), 6158–6170. <https://doi.org/10.1063/1.478522>.
- (37) Cancès, E.; Mennucci, B.; Tomasi, J. A New Integral Equation Formalism for the Polarizable Continuum Model: Theoretical Background and Applications to Isotropic and Anisotropic Dielectrics. *J. Chem. Phys.* **1997**, *107* (8), 3032–3041. <https://doi.org/10.1063/1.474659>.
- (38) Lee, J.; Song, W. J. Photocatalytic C–O Coupling Enzymes That Operate via Intramolecular Electron Transfer. *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145* (9), 5211–5221. <https://doi.org/10.1021/jacs.2c12226>.
- (39) Monos, T. M.; Sun, A. C.; McAtee, R. C.; Devery, J. J. I.; Stephenson, C. R. J. Microwave-Assisted Synthesis of Heteroleptic Ir(III)+ Polypyridyl Complexes. *J. Org. Chem.* **2016**, *81* (16), 6988–6994. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.6b00983>.
- (40) Dine, T. M. E.; Rouden, J.; Blanchet, J. Borinic Acid Catalysed Peptide Synthesis. *Chem. Commun.* **2015**, *51* (89), 16084–16087. <https://doi.org/10.1039/C5CC06177F>.
- (41) Dimitrijević, E.; Taylor, M. S. 9-Hetero-10-Boraanthracene-Derived Borinic Acidcatalysts for Regioselective Activation of Polyols. *Chem. Sci.* **2013**, *4* (8), 3298–3303. <https://doi.org/10.1039/C3SC51172C>.
- (42) Steuernagel, D.; Wagenknecht, H.-A. Photocatalytic Synthesis of Acetals and Ketals from Aldehydes and Silylenoethers without the Use of Acids. *Chem. – Eur. J.* **2023**, *29* (13), e202203767. <https://doi.org/10.1002/chem.202203767>.
- (43) Pavlishchuk, V. V.; Addison, A. W. Conversion Constants for Redox Potentials Measured versus Different Reference Electrodes in Acetonitrile Solutions at 25°C. *Inorganica Chim. Acta* **2000**, *298* (1), 97–102. [https://doi.org/10.1016/S0020-1693\(99\)00407-7](https://doi.org/10.1016/S0020-1693(99)00407-7).
- (44) Gao, R.; Canney, D. J. A Modified Prins Reaction for the Facile Synthesis of Structurally Diverse Substituted 5-(2-Hydroxyethyl)-3,3-Dihydrofuran-2(3H)-Ones. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50* (43), 5914–5916. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2009.08.016>.
- (45) Prat, I.; Font, D.; Company, A.; Junge, K.; Ribas, X.; Beller, M.; Costas, M. Fe(PyTACN)-Catalyzed Cis-Dihydroxylation of Olefins with Hydrogen Peroxide. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355* (5), 947–956. <https://doi.org/10.1002/adsc.201200938>.
- (46) Missio, Lauri. J.; Comasseto, J. V. Enantioselective Synthesis of (–)- $\gamma$ -Jasmolactone. *Tetrahedron Asymmetry* **2000**, *11* (22), 4609–4615. [https://doi.org/10.1016/S0957-4166\(00\)00444-4](https://doi.org/10.1016/S0957-4166(00)00444-4).
- (47) Kobayashi, Y.; Yoshida, S.; Nakayama, Y. Total Synthesis of Korormicin. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, *2001* (10), 1873–1881. [https://doi.org/10.1002/1099-0690\(200105\)2001:10<1873::AID-EJOC1873>3.0.CO;2-O](https://doi.org/10.1002/1099-0690(200105)2001:10<1873::AID-EJOC1873>3.0.CO;2-O).
- (48) Chavan, S. P.; Kalbhor, D. B.; Gonnade, R. G. Divergent Approach to the Synthesis of (–)-Balanol Heterocycle and Cis-3-Hydroxypipercolic Acid Based on Chiral 2-Aminoalkanol Equivalent. *Tetrahedron* **2021**, *80*, 131773. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2020.131773>.
- (49) Popsavin, V.; Krstić, I.; Popsavin, M.; Srećo, B.; Benedeković, G.; Kojić, V.; Bogdanović, G. Enantiodivergent Synthesis of Muricatacin Related Lactones from D-Xylose Based on the Latent Symmetry Concept: Preparation of Two Novel Cytotoxic (+)- and (–)-Muricatacin 7-Oxa Analogs. *Tetrahedron* **2006**, *62* (48), 11044–11053. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2006.09.054>.
- (50) Sharma, R.; Lee, J.; Wang, S.; Milne, G. W. A.; Lewin, N. E.; Blumberg, P. M.; Marquez, V. E. Conformationally Constrained Analogues of Diacylglycerol. 10. Ultrapotent Protein Kinase C Ligands Based on a Racemic 5-Disubstituted Tetrahydro-2-Furanone Template. *J. Med. Chem.* **1996**, *39* (1), 19–28. <https://doi.org/10.1021/jm950276v>.
- (51) Kayser, M. M.; Clouthier, C. M. New Bioorganic Reagents: Evolved Cyclohexanone Monooxygenase Why Is It More Selective? *J. Org. Chem.* **2006**, *71* (22), 8424–8430. <https://doi.org/10.1021/jo061349t>.

- (52) Barrett, A. G. M.; Sheth, H. G. Studies on the Nactins: Total Synthesis of (+-)-Tert-Butyl 8-O-(Tert-Butyldimethylsilyl)Nonactate. *J. Org. Chem.* **1983**, *48* (25), 5017–5022. <https://doi.org/10.1021/jo00173a044>.
- (53) Prat, I.; Gómez, L.; Canta, M.; Ribas, X.; Costas, M. An Iron Catalyst for Oxidation of Alkyl C–H Bonds Showing Enhanced Selectivity for Methylenic Sites. *Chem. – Eur. J.* **2013**, *19* (6), 1908–1913. <https://doi.org/10.1002/chem.201203281>.
- (54) Yorimitsu, H.; Wakabayashi, K.; Shinokubo, H.; Oshima, K. Radical Addition of 2-Iodoalkanamide or 2-Iodoalkanoic Acid to Alkenols Using a Water-Soluble Radical Initiator in Water. A Facile Synthesis of  $\gamma$ -Lactones. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40* (3), 519–522. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(98\)02391-0](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(98)02391-0).
- (55) Shibata, C.; Mori, K. Synthesis of (4R,9Z)-9-Octadecen-4-olide, the Female Sex Pheromone of Janus Integer, and Its Enantiomer. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, *2004* (5), 1083–1088. <https://doi.org/10.1002/ejoc.200300634>.
- (56) Berkenbusch, T.; Brückner, R. Synthesis of (+)-Ginnol, a Type Rlong-CH(OH)-R'long Alcohol, by an Asymmetric  $\beta,\gamma$ -Unsaturated Ester  $\rightarrow$   $\gamma$ -Butyrolactone Conversion. *Tetrahedron* **1998**, *54* (38), 11471–11480. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(98\)00688-7](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(98)00688-7).
- (57) CANNEY, D. J.; Blass, B. E.; Gao, R.; BLATTNER, K. Novel Sigma-2 Receptor Binders and Their Method of Use. WO2016183150A1, November 17, 2016. <https://patents.google.com/patent/WO2016183150A1/en> (accessed 2023-08-30).

# CHAPITRE 4

---



# Chapitre 4 : Vers la désymétrisation énantiosélective de diols *méso* cycliques par alkylation C-H en catalyse photorédox

Ce quatrième chapitre, le deuxième expérimental présente des tentatives de fonctionnalisation C-H énantiosélective de diols-(1,2) *méso* cycliques, en combinant catalyse photorédox et acides de bores chiraux.

## 4.1. Introduction

### Les molécules chirales et leur synthèse :

La synthèse énantiosélective de molécules chirales est un enjeu majeur de la chimie organique moderne. En effet, la chiralité est une propriété ubiquitaire des systèmes biologiques, et la nécessité d'obtenir un énantiomère plutôt que l'autre est prégnante dans de multiples domaines des sciences moléculaires (Figure 1). En chimie des parfums, deux énantiomères d'une même molécule peuvent produire des odeurs différentes comme illustré par l'exemple de la (-)-carvone à l'odeur de menthe verte et la (+)-carvone au parfum de fenouil.<sup>1</sup> De même, parmi les deux énantiomères de l'aspartame, seul l'énantiomère (*L*) possède un goût sucré, quand l'énantiomère (*D*) est totalement insipide.<sup>2</sup> Dans le domaine pharmaceutique, certains composés comme le Citalopram peuvent être vendus sous forme racémique alors qu'un seul des énantiomères est actif.<sup>3</sup> Dans d'autre cas, toutefois, un des énantiomères constitue le principe actif alors que l'autre est toxique, c'est la cas par exemple de la (*L*)-pénicillamine.<sup>4</sup>

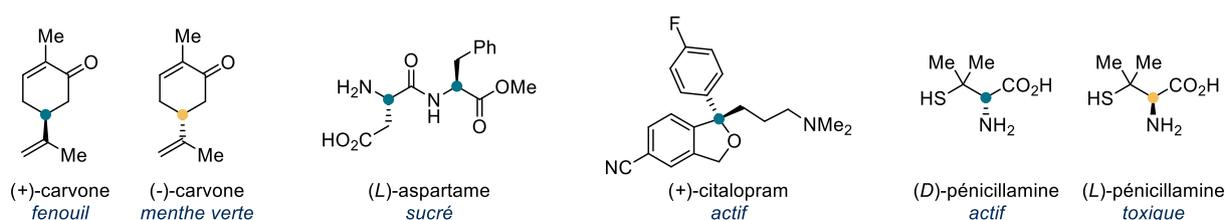


Figure 1 Quelques molécules chirales ayant des propriétés biologiques différentes de leur énantiomère

### Combinaison de l'organocatalyse énantiosélective et de la catalyse photorédox :

La catalyse énantiosélective permet d'accéder à ces motifs chiraux énantioenrichis à partir de substrats achiraux (ou racémiques) en n'utilisant qu'une quantité sub-stœchiométrique d'un catalyseur chiral énantio pur. Pendant longtemps, seulement deux types de catalyseurs chiraux existaient : les complexes chiraux des métaux de transition (le plus souvent des complexes portant des ligands eux-mêmes chiraux) et les enzymes. Au début des années 2000, David MacMillan<sup>5</sup> et Benjamin List<sup>6</sup> ont simultanément démocratisé l'utilisation de petites molécules chirales comme catalyseurs énantiosélectifs efficaces, en donnant naissance à l'aminocatalyse. Cette découverte leur a valu le prix Nobel de Chimie en 2021. Suite au succès éclatant de l'organocatalyse asymétrique, cet outil a naturellement été associé à d'autres outils modernes de la synthèse organique.<sup>7,8</sup> C'est le cas de la photocatalyse et en particulier de la catalyse photorédox.<sup>9</sup>

La littérature sur ce sujet est particulièrement abondante, et j'ai notamment participé à l'écriture d'un chapitre d'ouvrage spécialisé sur ce thème (accepté, en attente de publication).<sup>10</sup> Cependant, la génération de radicaux par HAT et leur implication dans des réactions énantiosélectives organocatalysées de formation de liaisons C-C reste relativement rare. Pour le moment, elle reste limitée à l'addition énantiosélective de radicaux sur les aldéhydes  $\alpha,\beta$ -insaturés catalysée par les NHC chiraux<sup>11,12</sup> ou les amines chirales.<sup>13</sup> Ce premier type de stratégies consiste donc à additionner un radical sur un partenaire chiralisé par l'interaction avec un catalyseur chiral. L'étape énantiodiscriminante est ainsi l'addition radicalaire (Figure 2A). Une deuxième stratégie consisterait à réaliser un HAT énantiosélectif et à coupler ce radical chiral et énantioenrichi avec un partenaire achiral. L'étape énantiodiscriminante serait ainsi l'abstraction de l'atome d'hydrogène (Figure 2B).

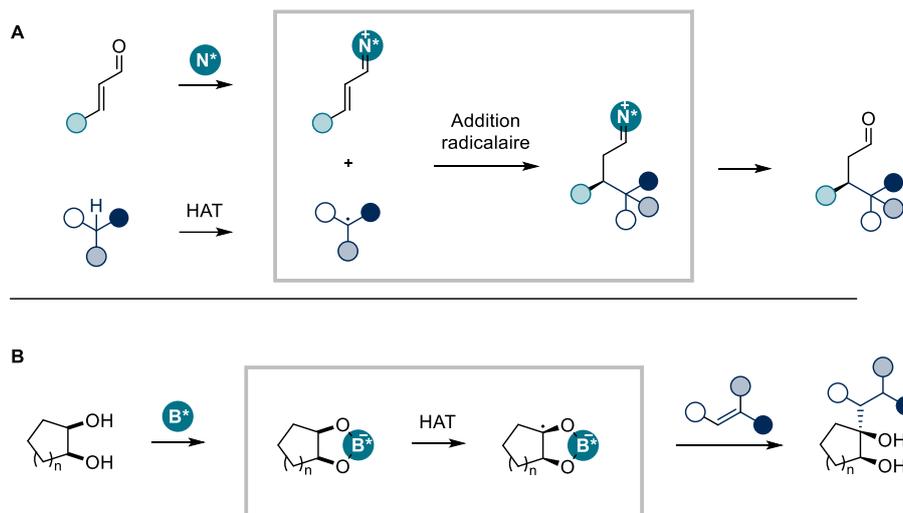


Figure 2 Exemples de réactions énantiosélectives où : A. L'addition radicalaire est énantiodiscriminante. B. Le HAT est énantiodiscriminant.

A la lumière de la catalyse par les acides de bore présentée dans le Chapitre 1, nous avons envisagé l'utilisation d'organocatalyseurs chiraux à base de bore afin de permettre la formation des complexes « ate » activant les liaisons C-H au pied de diols cycliques *méso* tout en assurant une étape de HAT énantiosélective (deuxième stratégie ci-dessus). En effet, l'étape énantiodiscriminante devra impliquer un HAT préférentiel sur un des alcools (chacun de configurations opposées), la formation de la liaison C-C se faisant de manière diastéréosélective sous contrôle du substrat. Cette approche serait donc particulièrement efficace pour effectuer la désymétrisation énantiosélective de diols *méso* cycliques par alkylation C-H (Figure 3), une transformation encore inédite aujourd'hui.



Figure 3 Alkylation C-H énantiosélective de diols *méso* cycliques en catalyse photorédox et par les acides de bore chiraux

### O-alkylation énantiosélective catalysée par les acides de bore :

Quand il s'agit de diols, les acides de bores sont des candidats catalyseurs particulièrement adaptés, étant donné la grande affinité entre ces composés, la spontanéité de la formation des complexes « ate » (boronate ou borinate) correspondants, et l'activation du groupe hydroxyle qu'ils procurent. Ce type de catalyse a été relativement documenté depuis quelques années concernant la O-alkylation régiosélective de sucres, notamment par le groupe de Taylor.<sup>14-16</sup> Il a ensuite été combiné

à la catalyse par les complexes chiraux de cuivre pour réaliser la désymétrisation de diols *méso*,<sup>17</sup> ou à la catalyse de contre-cations chiraux pour la résolution cinétique de diols vicinaux.<sup>18</sup>

En effet, la désymétrisation de diols *méso* ou prochiraux, est une réaction particulièrement intéressante qui permet d'augmenter très rapidement la complexité moléculaire en réalisant en une seule étape l'alkylation du composé, et la génération contrôlée d'un nouveau centre stéréogène (Figure 4).

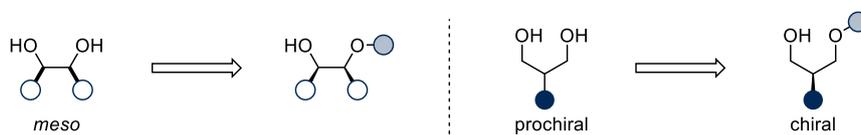


Figure 4 Désymétrisation de diols *méso* (à gauche) ou prochiraux (à droite)

En 2019, le groupe d'Arai décrit la première utilisation d'un acide de bore chiral pour catalyser la sulfonylation énantiosélective de diols-(1,2) *cis* cycliques (Figure 5A).<sup>19</sup> En 2021, le groupe de Hall décrivait un hémier boronique dérivé du BINOL permettant la désymétrisation des 2-arylpropane-(1,3)-diols (Figure 5B)<sup>20,21</sup> Enfin, en 2023, le groupe de Zheng a synthétisé un acide borinique C<sub>2</sub>-symétrique utilisé comme catalyseur dans la désymétrisation des propane-(1,3)-diols (2,2)-disubstitués (Figure 5C).<sup>22</sup>

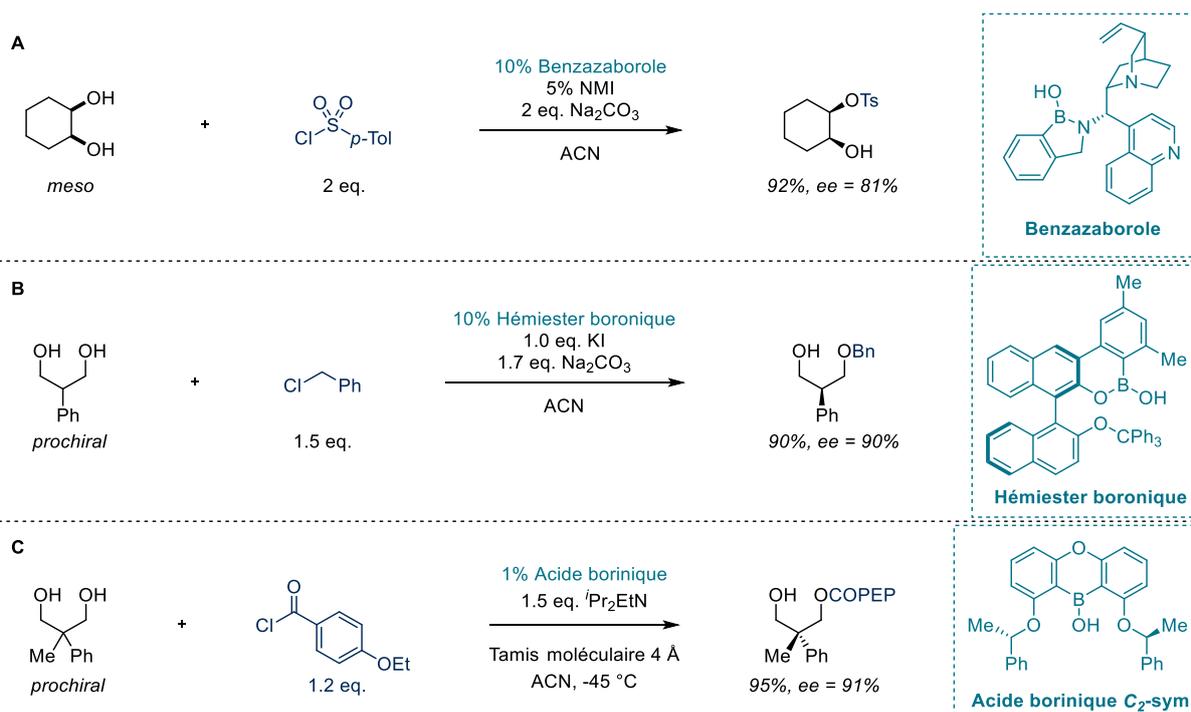


Figure 5 Désymétrisation de diols *méso* et prochiraux en catalyse par les acides de bore chiraux

## 4.2. Etudes préliminaires

Dans le chapitre précédent, nous avons décrit que la catalyse par les acides de bore combinée à la catalyse photorédox est inefficace pour effectuer la monoalkylation C-H des diols acycliques. Les travaux de Taylor<sup>23</sup> ont toutefois démontré que ce type de catalyseur est particulièrement efficace pour activer certaines liaisons C-H de sucres vis-à-vis des HAT. Pour confirmer le fait que les polyols cycliques constituent de bons substrats pour ce type de système catalytique, le cyclopentane-(1,2)-diol *cis* **142** a

été mis en réaction en présence d'acrylate de méthyle, d'Ir[(dF-CF<sub>3</sub>-ppy)<sub>2</sub>dtbpy]PF<sub>6</sub>, de quinuclidine **Q** et de 10 mol% de différents acides de bore **B** (achiraux) sous irradiation en lumière bleue pendant 24 h (Figure 6).

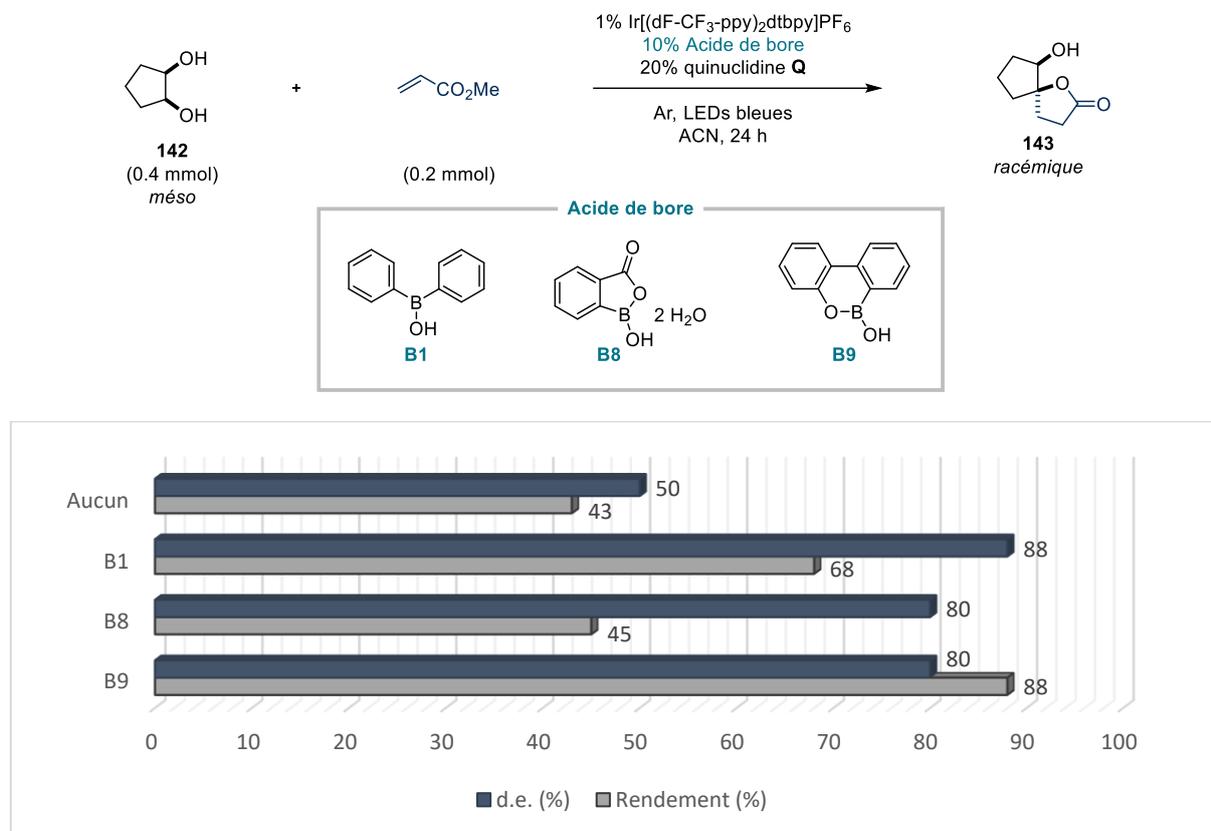


Figure 6 Criblage préliminaire des acides de bore achiraux. Les rendements et les d.e. sont obtenus par RMN <sup>1</sup>H en utilisant le mésitylène comme étalon interne.

Les résultats ont montré que l'ajout de 10 mol% d'acide diphenylborinique **B1** fournissait des rendements améliorés en monolactone **143**. Nous avons aussi pu déterminer que la présence de **B1** s'accompagne d'une nette amélioration de l'excès diastéréomérique, passant ainsi de 50% à 88%. Cette observation semble indiquer que le complexe de borinate issu de la condensation de **B1** et **142** persiste même après l'étape de HAT. La formation de la liaison C-C par addition du radical sur l'acrylate de méthyle est alors contrôlée par la configuration du second alcool et favorise une configuration relative *cis* entre les deux groupes hydroxyles (Figure 7). Des résultats similaires ont été obtenus avec les catalyseurs **B8** et **B9**, ce dernier offrant les meilleurs rendements en produit **143**. Cette structure de catalyseur est d'ailleurs particulièrement intéressante puisqu'elle permettra d'envisager des squelettes chiraux plus accessibles que les dérivés d'acides boroniques.

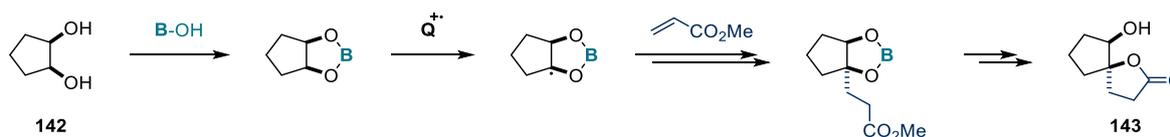


Figure 7 Maintien d'une configuration relative *cis* entre les deux alcools tout au long de la séquence réactionnelle

Le suivi de la réaction par RMN <sup>1</sup>H a permis de montrer que, lorsque **B1** est employé comme catalyseur, le système évolue rapidement au cours des deux premières heures avant de connaître un plateau légèrement ascendant (Figure 8). La réaction, qui semble rapide dans les deux premières heures, connaît ainsi une décélération brutale. De manière intéressante, la diastéréosélectivité est

conservée au cours de la réaction, ce qui exclut une épimérisation par HAT sur l'alcool libre du produit, et confirme le potentiel de ce système pour concevoir une version asymétrique. Le maintien du d.e. exclue également l'hypothèse d'une dégradation de l'acide borinique au cours de la réaction, qui aurait pu expliquer le ralentissement de la vitesse de réaction.

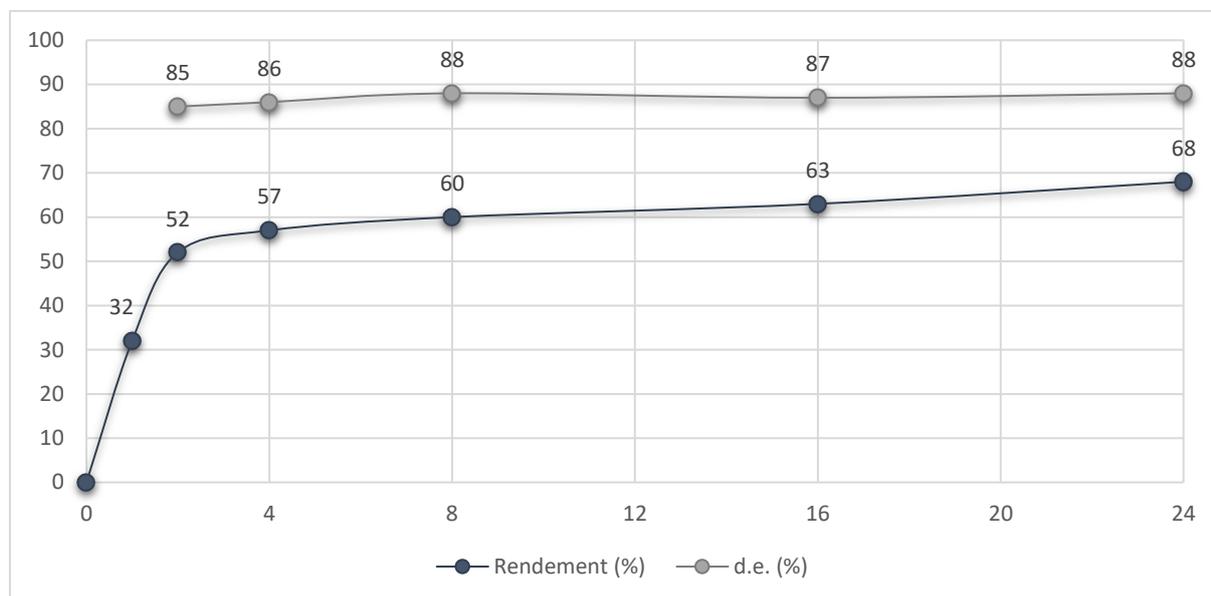


Figure 8 Suivi de la réaction catalysée par l'acide diphénylborinique **B1**. Les rendements et excès de **143** sont déterminés en RMN <sup>1</sup>H en présence de mésitylène comme étalon interne.

### 4.3 Criblage des acides de bore chiraux

Avec ces résultats préliminaires en main, nous avons entamé la synthèse de différentes catégories d'acides de bore chiraux afin de tester leurs performances dans la réaction. Pour ce faire, nous nous sommes naturellement tournés vers la synthèse de catalyseurs déjà décrits dans la littérature.

#### 4.3.1. Première génération : les benzazaboroles chiraux

Dans un premier temps, la synthèse des benzazaboroles chiraux développés par le groupe d'Arai<sup>19,20</sup> a été entreprise. En effet, ces structures présentent l'avantage d'une synthèse en deux étapes (amination réductrice) à partir de l'acide (2-formylphényl)boronique et d'une amine chirale énantio-pure et ne nécessitant qu'une seule purification. Trois benzazaboroles **B10-12** issus respectivement de la (*S*)-1-phénéthylamine, de l'ester éthylique du tryptophane, et d'une amine dérivée de la cinchonidine, ont ainsi été préparés (Figure 9).

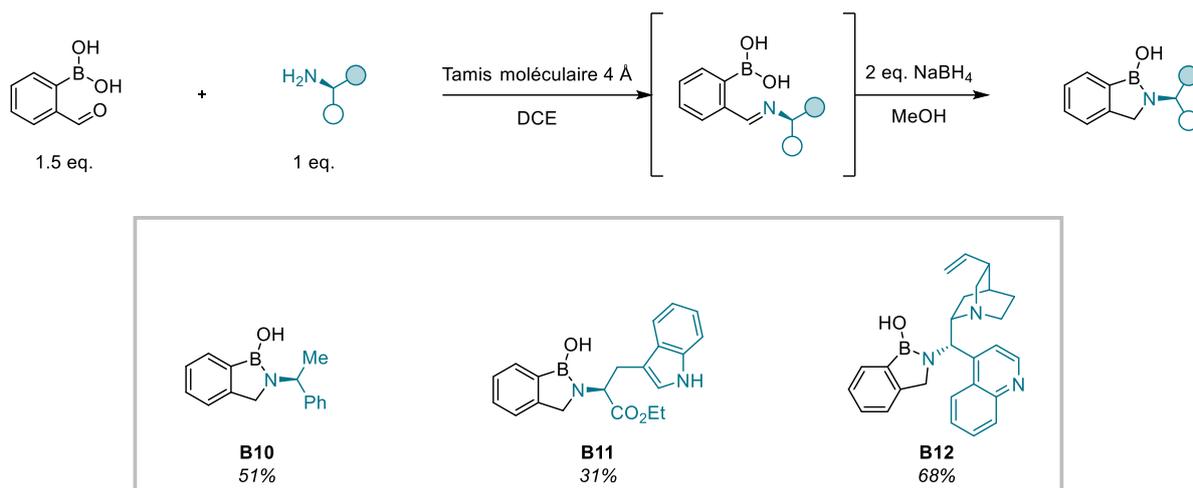


Figure 9 Synthèse des benzazaboroles chiraux

Ces composés ont ensuite été testés comme catalyseurs dans les conditions expérimentales standards. A noter que le produit **143** n'absorbant pas en UV une étape de tosylation de l'alcool libre a été nécessaire afin de déterminer le rapport énantiomérique sur le produit **144** par HPLC chirale (voir partie expérimentale). Toutefois, les trois catalyseurs ont fourni la monolactone **143** avec des rendements modérés, mais de bons niveaux de diastéréosélectivité (Tableau 1). Ces résultats sont en accord avec une chélation de l'atome de bore par les deux alcools durant la formation de la liaison C-C. En revanche, aucune énantiosélectivité n'a pu être observée dans ces conditions.

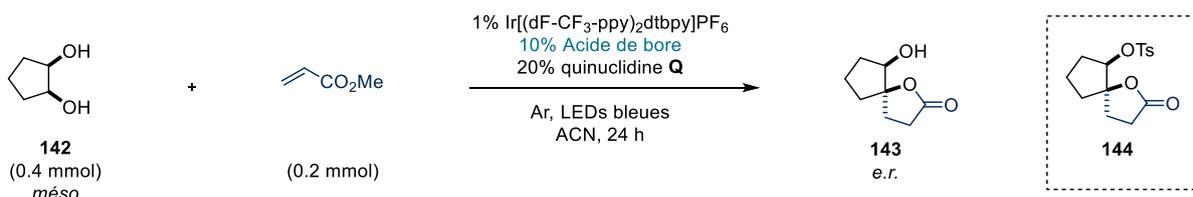


Tableau 1 Criblages des benzazaboroles chiraux. d.e. déterminés par RMN  $^1\text{H}$  sur le produit **143** brut. e.r. déterminés par HPLC chirale sur le produit **144** pur.

Entrée	Acide de bore	Rendement isolé de <b>143</b> (%)	d.e.- <i>cis/trans</i> de <b>143</b> (%)	e.r. de <b>144</b>
<b>1</b>	<b>B10</b>	38%	82%	51:49
<b>2</b>	<b>B11</b>	58%	86%	54:46
<b>3</b>	<b>B12</b>	38%	82%	50:50

Dans le but de comprendre ces résultats divergents, la synthèse du complexe « *ate* » **145** a été entreprise en condensant **142** et **B10** en présence de quinuclidine (Figure 10). Malheureusement, le seul l'ester boronique **147** (57% de rendement) issu de l'ouverture du cycle benzazaborole de **145** a été isolé. De façon intéressante, lorsque pour le même échantillon, l'analyse RMN  $^1\text{H}$  est faite dans le méthanol- $d_4$  ( $\text{D}_3\text{COD}$ ) plutôt que dans le chloroforme deutéré ( $\text{CDCl}_3$ ), le produit observé est le composé **146** avec un alcool libre mais une liaison B-N. Ce résultat illustre la tendance des benzazaboroles et complexes « *ates* » associés à s'ouvrir de manière réversible. La fragilité de la liaison B-N pourrait ainsi expliquer l'absence d'énantiosélectivité observée pour ces réactions. En effet, la

forme ouverte **147** présente une forte flexibilité et un probable éloignement de l'amine chirale du centre réactionnel. En revanche, l'ester boronique cyclique assure un contrôle satisfaisant de la diastéréosélectivité lors de la formation de la liaison C-C.

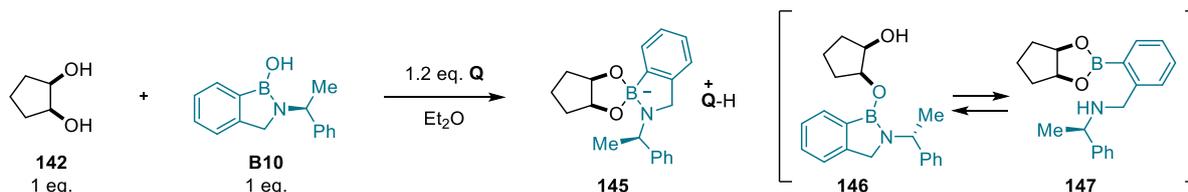
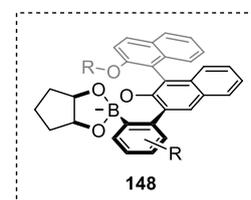


Figure 10 Synthèse du complexe « ate » issu de la complexation de cyclopentadiol sur le benzazaborole

Faisant face à ce premier écueil, nous nous sommes orientés vers de nouvelles structures de catalyseurs permettant, *a priori*, la formation de complexes « ate » plus stables dans nos conditions.

#### 4.3.2. Deuxième génération : les hémiesters boroniques

Dans cette optique, nous avons concentré nos efforts sur la préparation d'hémiesters boroniques décrits par le groupe de Hall.<sup>21</sup> Ces composés nécessitent un travail de synthèse important mais possèdent une rigidité accrue comparativement aux benzazaboroles. De plus, la chiralité axiale affichée par cette famille de composés semblait particulièrement adaptée pour porter l'encombrement au niveau d'un seul des deux alcools du cyclopentanediol après formation du complexe « ate » **148** représenté ci-contre.



La première étape consistait donc à synthétiser le composé **B13** de symétrie  $C_2$  en suivant la séquence décrite par Hall. Cette synthèse convergente utilise le (*S*)-BINOL et l'acide (2-bromophényl)boronique comme produits de départ (Figure 11, voir Partie Expérimentale pour le détail). L'intermédiaire **BIN3** a été synthétisé par une séquence protection des phénols (**BIN1**), bromation des position 3 et 3' (**BIN2**) et déprotection des phénols à partir du (*S*)-BINOL. L'intermédiaire **BOR2** avec deux esters boroniques différents a, lui, été obtenu par complexation du 1,8-diaminonaphtalène (dan) sur l'acide 2-bromophénylboronique (**BOR1**), puis borylation de Miyaura avec  $B_2(\text{pin})_2$ . Le produit **B13**, issu du couplage de Suzuki-Miyaura de ces deux fragments, a pu être isolé avec un rendement total de 10% (sur la branche de plus faible rendement).

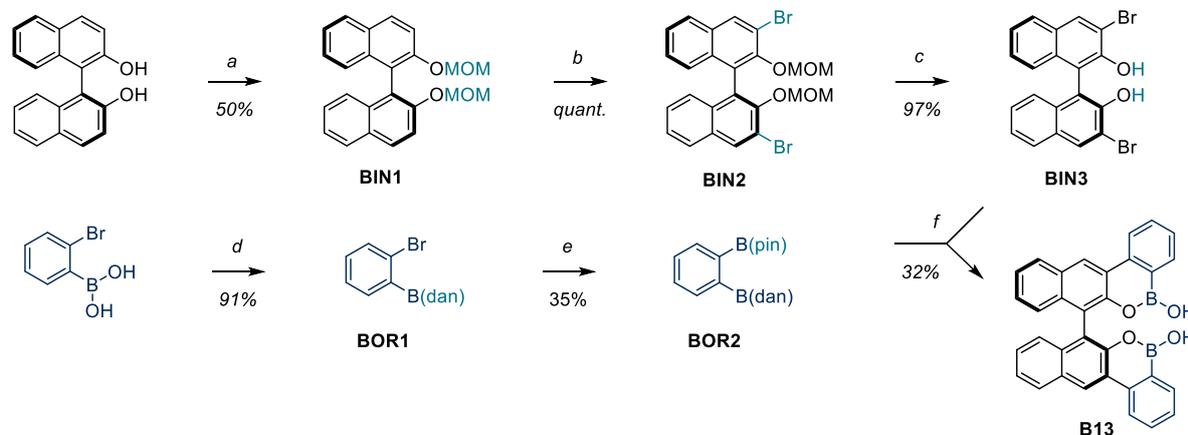


Figure 11 Synthèse du dihémiester boronique **B13**. [a] MOMCl, NaH ; [b]  $BrCl_2CCl_2Br$ , *n*-BuLi ; [c] Amberlyst 15 ; [d] 1,8-diaminonaphtalène, Dean Stark ; [e]  $B_2(\text{pin})_2$ ,  $PdCl_2dppf$ , KOAc ; [f]  $Pd(OAc)_2$ ,  $P(1-Ad)_2Bu$ ,  $K_2CO_3$

En parallèle, les hémiesters boroniques **B14** et **B15** ont aussi été préparés par le biais d'une synthèse linéaire toujours à partir du (*S*)-BINOL (Figure 12, voir Partie Expérimentale pour le détail). La séquence réactionnelle comporte une protection des phénols (**BIN4**), une *ortho*-lithiation/borylation de la position 3 (**BIN5**), un couplage de Suzuki avec le bromoxylène (**BIN6**), une déprotection des phénols et borylation par BBr<sub>3</sub> (**B14**), et une protection du phénol libre (**B15**). Le produit **B14** a pu être isolé avec un rendement total de 8% tandis que le produit **B15** n'a pu être isolé parfaitement (7% de rendement sur la dernière étape) car toujours en mélange avec une quantité de triphénylcarbinol malgré de multiples re-purifications. Ce dernier catalyseur a tout de même été testé en l'état afin de déterminer sa capacité à contrôler l'énantiosélectivité de la réaction de désymétrisation.

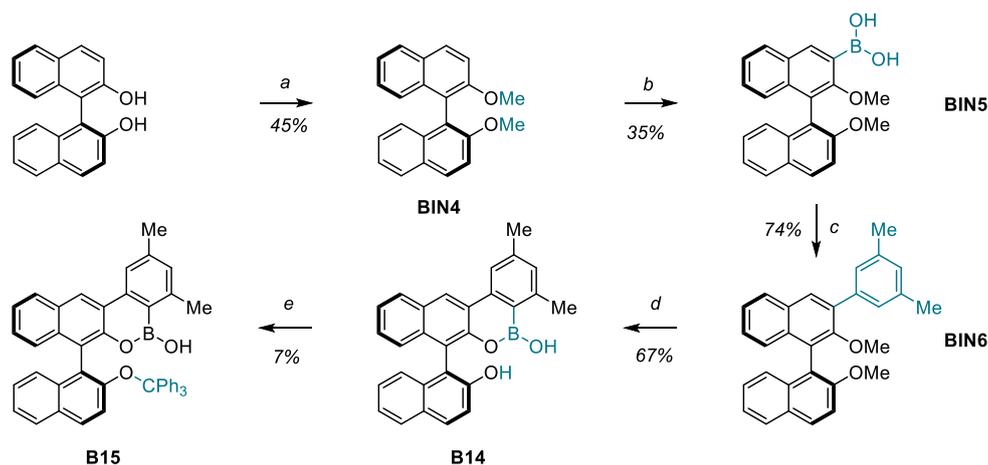


Figure 12 Synthèse des hémiesters boroniques **B14** et **B15**. [a] MeI, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>; [b] *n*-BuLi puis B(OMe)<sub>3</sub>; [c] bromoxylène, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>; [d] BBr<sub>3</sub>; [e] Ph<sub>3</sub>CCl, Et<sub>3</sub>N.

Les résultats de l'alkylation C-H effectuées dans les conditions standards (suivie de la tosylation) en présence des catalyseurs potentiels **B13** à **B15** sont détaillés dans le Tableau 2. Le catalyseur dimérique **B13** a fourni le produit désiré **143** avec un rendement faible de 33%. Malheureusement, l'analyse du spectre RMN n'a pas permis déterminer le ratio diastéréomérique en raison de la superposition d'un pic sur le pic attendu du diastéréomère minoritaire. L'hémiesters boroniques **B14** possédant un groupement phénol libre a également conduit à la formation du produit **143** avec un faible rendement, mais un excellent d.r. de 20:1. Pour finir, le composé **B15**, malgré une contamination par le triphénylcarbinol, a délivré le produit **143** avec un excellent rendement de 90% et un d.r. de 20:1. Malheureusement, aucun de ces trois catalyseurs ne semble capable de contrôler l'énantiosélectivité de la réaction puisque le produit **144** n'a été obtenu que sous la forme de mélange racémique. Ceci pourrait s'expliquer par un mauvais positionnement de l'organocatalyseur, qui encombrerait la face concave de **142**, alors que les atomes d'hydrogène à abstraire se situent sur la face convexe (*vide infra*). Cette hypothèse pourrait être vérifiée ultérieurement par synthèse de complexe « *ate* » issu de **142** et **B13-15**.



Tableau 2 Criblage des hémiesters boroniques chiraux. d.e. déterminés par RMN <sup>1</sup>H sur le produit **143** brut. e.r. déterminés par HPLC chirale sur le produit **144** pur.

Entrée	Acide de bore	Rendement isolé (%) de <b>143</b>	d.e. <i>cis/trans</i> de <b>143</b> (%)	e.r. de <b>144</b>
<b>1</b>	<b>B13</b>	33%	ND	51:49
<b>2</b>	<b>B14</b>	41%	90%	48:52
<b>3</b>	<b>B15</b> (3 mol%)	90%	90%	48:52

### 4.3.3. Troisième génération : Les acides boroniques C<sub>2</sub> symétriques

Nous nous sommes plus récemment tourné vers un troisième type de structure chirale **B16** incorporant un site actif acide boronique et décrit par le groupe de Zheng (Figure 13).<sup>22</sup> Ce motif de symétrie C<sub>2</sub>, où l'atome de bore est situé sur l'axe de symétrie, présente l'avantage de ne permettre la formation que d'un seul type de borinate après condensation avec le diol **142**. Ce point constitue une différence notable avec les deux structures précédentes (**B10-12** et **B13-15**) pour lesquelles l'élément de chiralité pouvait se situer soit sur la face concave (peu de chance d'énantio-induction) soit sur la face convexe (bonnes chances d'énantio-induction) du cyclopentanediol *cis*. D'autre part, l'accès à la molécule **B16** est relativement direct (4 étapes seulement) et cette synthèse a été entamée au laboratoire (voir Partie Expérimentale pour le détail). La séquence comporte une S<sub>N</sub>Ar assisté par le Cu du 3-méthoxyphénol sur le 3-méthoxybromobenzène (**ETH1**), une déprotection des phénols (**ETH2**), une double réaction de Mitsunobu sur le 1-phényléthanol énantiopure (**ETH3**), et une ortholithiation/borylation.

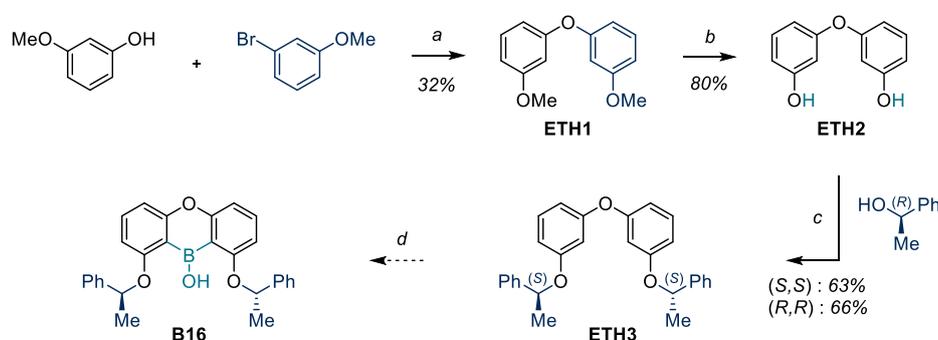


Figure 13 Synthèse de l'acide boronique C<sub>2</sub>-symétrique **B16**. [a] CuBr, tBuOK; [b] BBr<sub>3</sub>; [c] DIAD, PPh<sub>3</sub>; [d] n-BuLi puis B(OR)<sub>3</sub>.

A l'heure de l'écriture de ce manuscrit, la synthèse de l'acide boronique **B16** n'a pas encore été finalisée mais nous espérons pouvoir tester cette nouvelle molécule très bientôt, les deux énantiomères de l'intermédiaire **ETH3** ayant déjà été obtenus (16% et 17% de rendement global).

## 4.4. Conclusion

Ainsi, nous sommes à l'heure actuelle toujours en train de développer un système catalytique ambitieux devant, à terme, permettre la désymétrisation du cyclopentane-(1,2)-diol *cis*, et plus généralement des diols-(1,2) cycliques *cis*. Nos espoirs, appuyés par l'utilisation, déjà largement décrite, d'acides de bore pour activer les liaisons C-H des polyols vis-à-vis du HAT (voir Chapitre 1) et des résultats préliminaires encourageants, reposent désormais sur une troisième génération de

Chapitre 4 : Vers la désymétrisation énantiosélective de diols *méso* cycliques par alkylation C-H en catalyse photorédox

catalyseurs, des acides boriniques chiraux  $C_2$ -symétriques. Cependant, la synthèse et la manipulation de ces composés élaborés contenant du bore est relativement délicate et demande du temps et d'acquérir de l'expertise.

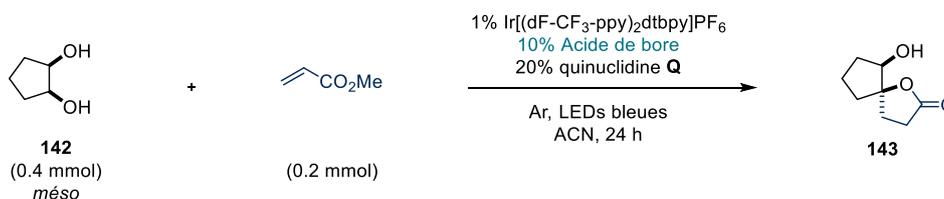
Ce projet sera poursuivi après la soumission de ce manuscrit.

## 4.5. Partie expérimentale

### 4.5.1. Informations générales

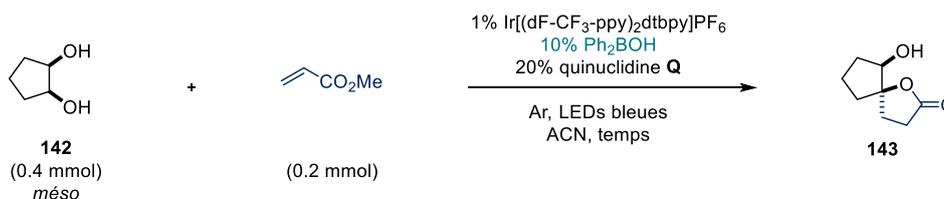
Toutes les réactions sont réalisées sous une atmosphère inerte d'argon. Sauf si explicitement précisé, les réactifs ont été achetés chez les fournisseurs commerciaux usuels et utilisés sans purification. Les expériences ont été conduites dans des solvants secs commercialisés par Sigma-Aldrich®. Les RMN du  $^1\text{H}$ ,  $^{11}\text{B}$ , et  $^{13}\text{C}$  ont été mesurées sur des spectromètres Bruker Advance 300 ou 400 à 298 K (dans le chloroforme deutéré, sauf indication contraire). Les déplacements chimiques ( $\delta$ ) sont exprimés en parties par million par rapport au pic résiduel du solvant ( $^1\text{H}$  : 7.26 ppm pour  $\text{CHCl}_3$  et  $^{13}\text{C}$  : 77.16 ppm pour  $\text{CDCl}_3$ ). Les constantes de couplage ( $J$ ) sont données en Hertz. Les abréviations suivantes, et leurs combinaisons, sont utilisées : br : large, s : singulet, d : doublet, t : triplet, q : quadruplet, m : multiplet. Les CCM ont été réalisées sur des plaques de silice Gel F254 Merck avec détection par UV ou solution de  $\text{KMnO}_4$ . Les chromatographies sur gel de silice ont été réalisées sur un gel de silice 60M Macherey-Nagel® (0.04-0.063 mm) avec des solvants de grades techniques. Les flacons ont été irradiés dans une PhotoRedOx Box® HCK 1006-01-004 HepatoChem par une lampe 18W LED bleue Hepatochem® (HCK1012-01-002, 450 nm). Les analyses d'HPLC chirale ont été réalisées sur un appareil LC-20AD Shimadzu équipé d'une colonne Lux-Cellulose-2, 150\*4.60 mm (Phenomenex®) et d'un détecteur SPD-M20A UFLC XR Shimadzu. Le photocatalyseur  $\text{Ir}[(\text{dF-CF}_3\text{-ppy})_2\text{dtbpy}]\text{PF}_6$  a été synthétisé selon la procédure rapportée dans le Chapitre 3.

### 4.5.2. Expériences préliminaires



#### Protocole pour le criblage des acides de bore achiraux :

À un flacon de 2 mL, équipé d'un barreau magnétique, ont été introduits le *cis*-cyclopentane-1,2-diol (40.8 mg, 0.20 mmol, 1.0 eq.), l' $\text{Ir}[(\text{dF-CF}_3\text{-ppy})_2\text{dtbpy}]\text{PF}_6$  (2.2 mg, 2.0  $\mu\text{mol}$ , 1 mol%), un catalyseur d'acide bore **B** (20.0  $\mu\text{mol}$ , 10 mol%) et la quinuclidine (4.5 mg, 40.0  $\mu\text{mol}$ , 20 mol%). Le flacon a été recouvert d'un bouchon à vis muni d'un septum et l'atmosphère a été échangée pour l'argon (2 fois). Ensuite, 1 mL d'ACN précédemment dégazé a été ajouté à l'aide d'une seringue à travers le septum. L'acrylate de méthyle (18  $\mu\text{L}$ , 0.20 mmol, 1.0 eq.) a été ajouté à travers le septum avant que le flacon ne soit scellé avec du parafilm et placé dans la photobox sans ventilateur pendant 24 heures sous irradiation à la lumière bleue. Après 24 heures, le solvant a été évaporé et l'échantillon analysé en RMN  $^1\text{H}$ .



#### Protocole pour le suivi cinétique :

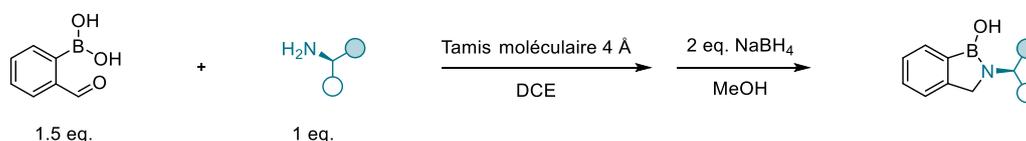
À un flacon de 2 mL, équipé d'un barreau magnétique, ont été introduits le *cis*-cyclopentane-1,2-diol (40.8 mg, 0.20 mmol, 1.0 eq.), l' $\text{Ir}[(\text{dF-CF}_3\text{-ppy})_2\text{dtbpy}]\text{PF}_6$  (2.2 mg, 2.0  $\mu\text{mol}$ , 1 mol%), l'acide

diphénylboronique (3.6 mg, 20  $\mu$ mol, 10 mol%) et la quinuclidine (4.5 mg, 40  $\mu$ mol, 20 mol%). Le flacon a été recouvert d'un bouchon à vis muni d'un septum et l'atmosphère a été échangée pour l'argon (2 fois). Ensuite, 1 mL d'ACN précédemment dégazé a été ajouté à l'aide d'une seringue à travers le septum. L'acrylate de méthyle (18  $\mu$ L, 0.20 mmol, 1.0 eq.) a été ajouté à travers le septum avant que le flacon ne soit scellé avec du parafilm et placé dans la photobox sans ventilateur pendant le temps indiqué sous irradiation à la lumière bleue. Après ce temps, le solvant a été évaporé et l'échantillon analysé en RMN  $^1\text{H}$ .

### 4.5.3. Synthèses des acides de bore

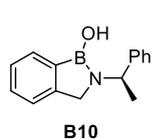
L'acide diphénylborinique **B1** a été synthétisé comme rapporté dans le chapitre 3. L'hémiester boronique **B8** est commercial.

#### 4.5.3.1. Synthèse des benzazaboroles



**Protocole Générale A (PGA)** pour la synthèse des benzazaboroles : Dans un ballon de 25 mL muni d'un barreau aimanté, ont été introduits l'acide (2-formylphényl)boronique (1.5 eq.) et une spatule de tamis moléculaire de 4 Å. L'atmosphère a été remplacée par de l'argon avant que 3 mL de 1,2-dichloroéthane anhydre et l'amine chirale (1 eq.) ne soient ajoutés à travers un septum. Le mélange a été agité à T.A. pendant 20 h puis filtré et évaporé. Le résidu a été dissout dans 3 mL de méthanol anhydre et  $\text{NaBH}_4$  a été ajouté en petites portions et à 0 °C. Le mélange a été agité pendant 2 h à T.A. puis refroidi à 0 °C et traité avec de l'eau. Le mélange a été extrait avec du DCM (5 fois), et les phases organiques rassemblées ont été séchées sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  et concentrées sous vide. Le résidu a été purifié sur colonne d'alumine neutre en utilisant l'éluant indiqué.

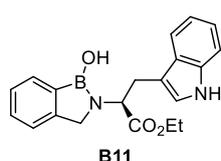
#### (R)-2-(1-phényléthyl)-2,3-dihydro-1H-benzo[c][1,2]azaborol-1-olol (**B10**)



Synthétisé selon le **PGA** à partir de l'acide (2-formylphényl)boronique (300 mg, 2.0 mmol, 1.5 eq.) et de la (*S*)-1-phényléthylamine (172  $\mu$ L, 1.33 mmol, 1.0 eq.). Eluant : gradient DCM/MeOH 1:0 à 19:1. Poudre blanche (244 mg, 1.0 mmol, 51% de rendement).

**RMN  $^1\text{H}$**  (300 MHz, MeOD)  $\delta$  7.54 – 7.34 (m, 6H), 7.20 (td,  $J = 7.3, 1.4$  Hz, 1H), 7.13 (td,  $J = 7.4, 1.6$  Hz, 1H), 6.98 (ddd,  $J = 7.3, 1.4, 0.7$  Hz, 1H), 4.22 (q,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 3.78 (d,  $J = 13.5$  Hz, 1H), 3.64 (d,  $J = 13.4$  Hz, 1H), 1.66 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H). **RMN  $^{11}\text{B}$**  (96 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  28.67. En accord avec les données de la littérature.<sup>19</sup>

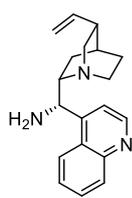
#### (S)-2-(1-hydroxy-1H-benzo[c][1,2]azaborol-2(3H)-yl)-3-(1H-indol-3-yl)propanoate d'éthyle (**B11**)



Synthétisé selon le **PGA** à partir de l'acide (2-formylphényl)boronique (482 mg, 3.2 mmol, 1.5 eq.) et du Trp-OEt (500 mg, 2.1 mmol, 1.0 eq.). Eluant : gradient DCM/EtOH 1:0 à 19:1. Poudre blanche (230 mg, 0.66 mmol, 31% de rendement).

**RMN  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.08 (s, 1H), 7.87 (q,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 7.54 – 7.47 (m, 1H), 7.38 – 7.28 (m, 3H), 7.20 – 7.15 (m, 1H), 7.12 – 7.05 (m, 2H), 7.01 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 4.18 – 4.07 (m, 2H), 3.90 – 3.73 (m, 2H), 3.66 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 3.21 (d,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 1.23 – 1.14 (m, 3H).

### (S)-quinolin-4-yl((1S,2S,4S,5R)-5-vinylquinuclidin-2-yl)méthanamine (AMN1)

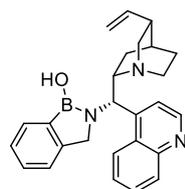


AMN1

Dans un ballon de 50 mL muni d'un barreau aimanté contenant une solution laiteuse de cinchonidine (980 mg, 3.33 mmol, 1 eq.) et d'azoture de diphénylphosphoryle (860  $\mu$ L, 4.0 mmol, 1.2 eq.) dans le THF anhydre (16 mL) à 0 °C, a été ajoutée une solution de DIAD (784  $\mu$ L, 4.0 mmol, 1.2 eq.) et de triphénylphosphine (1.05 g, 4.0 mmol, 1.2 eq) dans le THF anhydre (6 mL). Le mélange jaune orangé résultant a été agité pendant 24 h à T.A. (mélange incolore avec précipité blanc) avant que de la triphénylphosphine (1.14 g, 4.33 mmol, 1.3 eq.) ne soit à nouveau ajoutée. Après 3.5 h d'agitation à 50 °C, 2 mL d'eau ont été ajoutés et le mélange a été agité une nuit à T.A.. Les solvants ont été évaporés et le résidu a été purifié sur colonne de silice. Eluant : gradient DCM/MeOH/Et<sub>3</sub>N 1:0:0 à 90:8:2. Solide jaune pâle (800 mg, 2.7 mmol, 82% de rendement).

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.91 (d,  $J$  = 4.5 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.14 (dd,  $J$  = 8.2, 0.9 Hz, 1H), 7.73 (ddd,  $J$  = 8.4, 6.8, 1.4 Hz, 1H), 7.60 (ddd,  $J$  = 8.4, 6.8, 1.4 Hz, 1H), 7.53 (d,  $J$  = 4.6 Hz, 1H), 5.80 (ddd,  $J$  = 17.4, 10.3, 7.4 Hz, 1H), 5.08 – 4.93 (m, 2H), 4.72 (d,  $J$  = 10.0 Hz, 1H), 3.30 (dd,  $J$  = 13.8, 10.1 Hz, 1H), 3.25 – 3.04 (m, 1H), 2.96 – 2.75 (m, 3H), 2.31 (s, 1H), 2.03 (s, 8H), 1.71 – 1.53 (m, 3H), 1.44 (t,  $J$  = 11.9 Hz, 1H), 1.27 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 0.83 – 0.69 (m, 1H). En accord avec les données de la littérature.<sup>19</sup>

### 2-((S)-quinoline-4-yl((1S,2S,4S,5R)-5-vinylquinuclidin-2-yl)méthyl)-2,3-dihydro-1H-benzo[c][1,2]azaborol-1-ol (B12)



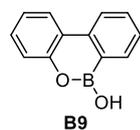
B12

Synthétisé selon le **PGA** à partir de l'acide (2-formylphényl)boronique (510 mg, 3.4 mmol, 1.5 eq.) et de l'amine **AMN1** ci-dessus (665 mg, 2.3 mmol, 1.0 eq.). Eluant : gradient DCM/EtOH 1:0 à 49:1. Puis recristallisation dans le DCM et l'éther de pétrole. Poudre blanche (635 mg, 1.55 mmol, 68% de rendement).

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, MeOD)  $\delta$  8.95 (d,  $J$  = 4.7 Hz, 1H), 8.45 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 8.16 – 8.06 (m, 1H), 7.89 – 7.69 (m, 3H), 7.48 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 7.16 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 5.91 (dt,  $J$  = 17.5, 9.2 Hz, 1H), 5.18 (d,  $J$  = 10.8 Hz, 1H), 5.10 – 4.96 (m, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.25 (s, 1H), 2.97 (d,  $J$  = 13.7 Hz, 1H), 2.83 (dd,  $J$  = 15.3, 8.2 Hz, 1H), 2.38 (s, 1H), 1.62 (d,  $J$  = 13.9 Hz, 3H), 1.37 – 1.30 (m, 1H), 1.19 – 1.13 (m, 1H), 0.74 (s, 1H). **RMN <sup>11</sup>B** (96 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  30.78. En accord avec les données de la littérature.<sup>19</sup>

#### 4.5.3.2. Synthèse des hémiesters boroniques

### 6H-dibenzo[c,e][1,2]oxaborinin-6-ol (B9)



B9

Dans un ballon tricol de 100 mL muni d'un barreau aimanté, d'un réfrigérant à eau, d'un septum et d'un bouchon en verre, sous atmosphère d'argon ont été introduits 15 mL d'heptane et une solution de trichlorure de bore à 1 M dans l'hexane (3 mL, 3.0 mmol, 1.5 eq.) à travers le septum. Le 2-phénylphénol (340 mg, 2.0 mmol, 1 eq.) a été solubilisé dans 15 mL d'heptane et ajouté lentement au tricol *via* le septum. Le mélange a été agité 10 min à T.A. puis AlCl<sub>3</sub> (5.3 mg, 40.0  $\mu$ mol, 2 mol%) a été ajouté rapidement en une portion. Le septum a été remplacé par un bouchon en verre et le mélange réactionnel a été agité à 75 °C pendant 5 h. Après retour à T.A., la réaction a été stoppée par ajout de glace. De l'éther diéthylique a ensuite été ajouté et le mélange a été agité 20 min. La phase organique a été séparée et la phase aqueuse extraite une nouvelle fois avec de l'éther diéthylique. Les phases organiques combinées ont été lavées avec de l'eau puis de la saumure, séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et le solvant a été évaporé. Poudre blanche (264 mg, 1.3 mmol, 67% de rendement).

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.06 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.99 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.62 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.34 – 7.24 (m, 1H), 7.17 (m, 2H), 4.71 (s, 1H). **RMN <sup>11</sup>B** (96 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 28.07. En accord avec les données de la littérature.<sup>21</sup>

### (*S*)-2,2'-bis(méthoxyméthoxy)-1,1'-binaphtalène (BIN1)



Dans un ballon de 250 mL muni d'un barreau aimanté, sous atmosphère d'argon et à 0 °C ont été introduits NaH à 60% (1.76 g, 24.0 mmol, 2.2 eq.) et 75 mL de THF anhydre. Sous agitation, une solution de (*S*)-BINOL (5.7 g, 20.0 mmol, 1 eq.) dans 25 mL de THF anhydre a été ajoutée avant que le mélange ne soit agité pendant 1 h à 0 °C, réchauffé à T.A. et agité pendant 15 min supplémentaires. Le mélange a ensuite été à nouveau refroidi à 0 °C et MOMCl (3.3 mL, 44.0 mmol, 2.2 eq.) a été ajouté lentement. Le mélange a ensuite été agité pendant 4.5 h à T.A.. Une solution aqueuse de NH<sub>4</sub>Cl (25 mL) a été ajoutée au ballon et le THF a été évaporé sous vide. Le résidu a été extrait par le DCM (3 x 25 mL) et les phases organiques rassemblées ont été lavées à la saumure (25 mL), séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et concentrées. Le produit pur cristallise spontanément à T.A. en une nuit. Cristaux incolores (3.75 g, 10.0 mmol, 50% de rendement).

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.95 (dt, *J* = 8.9, 0.6 Hz, 2H), 7.90 – 7.85 (m, 2H), 7.58 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.35 (ddd, *J* = 8.1, 6.6, 1.4 Hz, 2H), 7.23 (ddd, *J* = 7.9, 6.6, 1.3 Hz, 2H), 7.16 (ddt, *J* = 8.5, 1.5, 0.8 Hz, 2H), 5.08 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.98 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.15 (s, 6H). En accord avec les données de la littérature.<sup>21</sup>

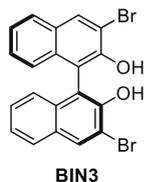
### (*S*)-3,3'-dibromo-2,2'-bis(méthoxyméthoxy)-1,1'-binaphtalène (BIN2)



Dans un ballon de 500 mL sous atmosphère d'argon et muni d'un barreau aimanté, le dérivé **BIN1** (3.75 g, 10.0 mmol, 1 eq.) a été dissout dans 150 mL de Et<sub>2</sub>O anhydre. Sous agitation, a été ajoutée une solution à 1.6 M de *n*-BuLi dans l'hexane (18.8 mL, 30.0 mmol, 3 eq.) et le mélange a été agité pendant 3 h, avant que 100 mL de THF anhydre ne soient ajoutés, et que le mélange ne soit agité pendant 1 h supplémentaire. Le milieu a été refroidi à 0 °C et (BrCl<sub>2</sub>C)<sub>2</sub> (9.77 g, 30.0 mmol, 3 eq.) a été ajouté en une portion. Le mélange a été agité pendant 15 min supplémentaires avant d'être neutralisé avec une solution aqueuse saturée de NH<sub>4</sub>Cl et de l'eau. La phase organique a été séparée et la phase aqueuse extraite avec Et<sub>2</sub>O. Les phases organiques rassemblées ont été lavées à la saumure, séchées et concentrées sous pression réduite. Le résidu a été purifié sur colonne de silice. Eluant : gradient PEt/EtOAc 1:0 à 9:1. Le produit cristallise spontanément après cinq jours au réfrigérateur. Solide jaune (5.0 g, 9.4 mmol, 94% de rendement).

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.27 (s, 2H), 7.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.44 (ddd, *J* = 8.0, 6.8, 1.2 Hz, 2H), 7.30 (ddd, *J* = 8.0, 6.8, 1.2 Hz, 2H), 7.18 (d, *J* = 8.0, 2H), 4.83 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 4.81 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 2.58 (s, 6H). En accord avec les données de la littérature.<sup>21</sup>

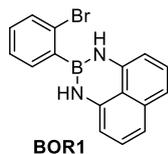
### (*S*)-3,3'-dibromo-[1,1'-binaphtalène]-2,2'-diol (BIN3)



Une solution de **BIN2** (5.0 g, 9.4 mmol) dans un mélange THF/MeOH (1:1, 200 mL) a été traité avec de l'Amberlyst 15. Le mélange a été porté à reflux sous argon, pendant une nuit, puis filtré. Le filtrat a été évaporé et le solide jaune résultant a été lavé à l'éther de pétrole. Solide jaune (4.3 g, 9.1 mmol, 97% de rendement).

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.25 (d, *J* = 0.8 Hz, 2H), 7.86 – 7.78 (m, 2H), 7.39 (ddd, *J* = 8.1, 6.8, 1.3 Hz, 2H), 7.31 (ddd, *J* = 8.3, 6.9, 1.5 Hz, 2H), 7.10 (ddd, *J* = 8.3, 6.9, 1.5 Hz, 2H), 3.81 – 3.70 (m, 2H), 1.92 – 1.80 (m, 6H). En accord avec les données de la littérature.<sup>21</sup>

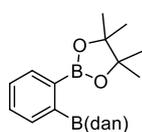
### 2-(2-bromophényl)-2,3-dihydro-1H-naphto[1,8-de][1,3,2]diazaborinine (BOR1)



Sous atmosphère d'argon, une solution d'acide (2-bromophényl)boronique (2.0 g, 10.0 mmol, 1 eq.) et de (1,8)-diaminonaphtalène (1.6 g, 10.1 mmol, 1.01 eq.) dans le toluène anhydre (100 mL) a été chauffée pendant 2 h sous élimination azéotropique d'eau (appareil de Dean-Stark). Le brut réactionnel a été concentré et purifié sur colonne de silice. Eluant : PEt/EtOAc 10:1. Solide blanc bleuté (2.9 g, 9.1 mmol, 91% de rendement).

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.62 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J* = 7.3, 2.0 Hz, 1H), 7.35 (dt, *J* = 7.3, 3.8 Hz, 1H), 7.29 (td, *J* = 7.6, 1.9 Hz, 1H), 7.15 (dt, *J* = 17.0, 8.1 Hz, 4H), 6.37 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 5.98 (s, 2H). En accord avec les données de la littérature.<sup>21</sup>

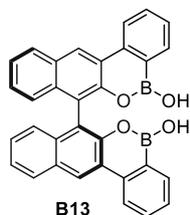
### 2-(2-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phényl)-2,3-dihydro-1H-naphto[1,8-de][1,3,2]diazaborinine (BOR2)



Dans un tube de Schlenk, une solution de **BOR1** (1.3 g, 4 mmol, 1 eq.), B<sub>2</sub>(pin)<sub>2</sub> (1.1 g, 4.4 mmol, 1.1 eq.), KOAc (1.2 g, 12 mmol, 3 eq.) et PdCl<sub>2</sub>dppf·DCM (980 mg, 1.2 mmol, 30 mol%) dans le DMSO anhydre (25 mL) sous argon a été chauffée à 100 °C pendant une nuit. Le brut réactionnel a ensuite été dilué avec de l'eau et extrait avec du chloroforme. La phase organique a été lavée avec de la saumure (filtrer si la décantation est mauvaise), séchée et concentrée sous pression réduite. Le condensat a été purifié sur colonne de silice. Eluant : gradient PEt/EtOAc 1:0 à 9:1. Solide blanc bleuté (500 mg, 1.4 mmol, 35% de rendement).

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.88 (dd, *J* = 6.6, 2.2 Hz, 1H), 7.70 – 7.63 (m, 1H), 7.49 (pd, *J* = 7.4, 1.7 Hz, 2H), 7.17 (dd, *J* = 8.3, 7.2 Hz, 2H), 7.07 (dd, *J* = 8.4, 1.1 Hz, 2H), 6.42 (s, 2H), 6.37 (dd, *J* = 7.2, 1.1 Hz, 2H), 1.38 (s, 12H). En accord avec les données de la littérature.<sup>21</sup>

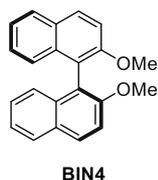
### (S)-5H,5'H-[7,7'-bibenzo[*c*]naphto[2,3-*e*][1,2]oxaborinine]-5,5'-diol (B13)



Dans un tube scellé, une suspension de **BIN3** (200 mg, 0.45 mmol, 1 eq.), **BOR2** (333 mg, 0.9 mmol, 2 eq.), Pd(OAc)<sub>2</sub> (40.4 mg, 0.18 mmol, 40 mol%), P(1-Ad)<sub>2</sub>Bu (129 mg, 0.36 mmol, 80 mol%) et K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (115 mg, 0.9 mmol, 2 eq.) dans un mélange DME/H<sub>2</sub>O (5:1, 1.2 mL) a été agitée à 90 °C pendant une nuit. Après refroidissement, une solution aqueuse saturée de NH<sub>4</sub>Cl (1 mL) a été ajoutée. Le mélange a été extrait par EtOAc (3 x 2.5 mL). Les phases organiques ont été lavées avec de l'eau, de la saumure (2 fois), séchées et concentrées sous pression réduite. Le résidu a été purifié sur colonne de silice. Eluant : PEt/EtOAc 3:1. Poudre jaune (70 mg, 0.14 mmol, 32% de rendement).

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, Acétone-*d*<sub>6</sub> + goutte D<sub>2</sub>O) δ 9.11 (s, 2H), 8.68 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 8.19 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 8.15 (s, 2H), 8.09 (dd, *J* = 7.4, 1.5 Hz, 2H), 7.84 (ddd, *J* = 8.4, 7.3, 1.6 Hz, 2H), 7.54 (td, *J* = 7.4, 1.0 Hz, 2H), 7.44 (ddd, *J* = 8.1, 6.7, 1.2 Hz, 2H), 7.26 (ddd, *J* = 8.2, 6.7, 1.3 Hz, 2H), 7.11 (dd, *J* = 8.6, 1.1 Hz, 2H). En accord avec les données de la littérature.<sup>21</sup>

### (S)-2,2'-bis(méthoxy)-1,1'-binaphtalène (BIN4)

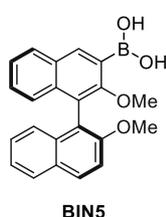


A une solution sous agitation de (S)-BINOL (1 g, 3.5 mmol, 1 eq.) dans 20 mL d'acétone anhydre, ont été successivement ajoutés K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.5 g, 10.5 mmol, 3 eq.) et de l'iodure de méthyle (650 µL, 10.5 mmol, 3 eq.). Le mélange a été porté à reflux pendant 20 h sous argon. Après refroidissement, les espèces volatiles ont été évaporées et le résidu a été solubilisé dans le DCM (25 mL) et l'eau (20 mL). La phase aqueuse a été extraite avec le DCM et les phases organiques rassemblées ont été séchées et concentrées sous

pression réduite. Le solide jaune résultant a été lavé avec du méthanol froid. Solide blanc (0.95 g, 3.0 mmol, 86% de rendement).

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.97 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.86 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.46 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.31 (ddd, *J* = 8.1, 6.7, 1.3 Hz, 2H), 7.21 (ddd, *J* = 8.0, 6.7, 1.3 Hz, 2H), 7.10 (ddt, *J* = 8.5, 1.5, 0.8 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H). En accord avec les données de la littérature.<sup>21</sup>

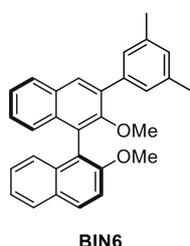
#### Acide (S)-(2,2'-dihydroxyméthyl-[1,1'-binaphtalène]-3-yl)boronique (BIN5)



A une suspension à 0 °C de **BIN4** (2.8 g, 9.0 mmol, 1 eq.) dans 75 mL de THF anhydre, a été ajouté goutte-à-goutte une solution de *n*-BuLi à 1.5 M dans l'hexane (7.2 mL, 10.8 mmol, 1.2 eq.). Le mélange a été réchauffé à T.A. sous agitation pendant 3 h. La solution verte résultante a été refroidie à -78 °C avant que le triméthylborate (2.0 mL, 18.0 mmol, 3 eq.) ne soit ajouté lentement. Le mélange a été réchauffé à T.A. sous agitation pendant la nuit, puis neutralisé par une solution à 1 N d'acide chlorhydrique (40 mL). Un précipité blanc apparaît. Le THF a été évaporé sous vide et le résidu a été extrait au DCM. La phase organique a été lavée avec de l'eau et de la saumure, puis séchée et concentrée sous pression réduite. Le résidu a été purifié sur colonne de silice. Eluant : gradient DCM/Acétone 1:0 à 9:1. Solide blanc (1.03 g, 3.2 mmol, 35% de rendement). Le produit de départ (1.15 g, 3.2 mmol, 36%) a aussi pu être recyclé.

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.98 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.32 (ddd, *J* = 8.1, 6.6, 1.3 Hz, 1H), 7.22 (ddd, *J* = 8.1, 6.6, 1.4 Hz, 1H), 7.12 (ddt, *J* = 8.5, 1.5, 0.8 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H). En accord avec les données de la littérature.<sup>21</sup>

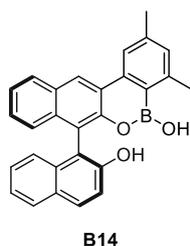
#### (S)-3-(3,5-diméthylphényl)-2,2'-diméthoxy-1,1'-binaphtalène (BIN6)



Dans un tube scellé, ont été introduits **BIN5** (360 mg, 1.0 mmol, 1 eq.), le bromoxylène (150 µL, 1.1 mmol, 1.1 eq.), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (58 mg, 50 µmol, 5 mol%) et Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (318 mg, 3.0 mmol, 3 eq.). L'atmosphère a été remplacée par l'argon et 7 mL de 1,4-dioxane et 5 mL d'eau préalablement dégazés ont été ajoutés. Le tube a été agité à 90 °C pendant une nuit. Après retour à T.A., le mélange a été filtré et le filtrat extrait à l'acétate d'éthyle (3 x 5 mL). Les phases organiques ont été lavées à l'eau (2 x 10 mL) et la saumure (10 mL), séchées et concentrées sous pression réduite. Le résidu a été purifié sur gel de silice. Eluant : gradient PEt/EtOAc 40:1 à 20:1. Poudre blanche (307 mg, 0.74 mmol, 74% de rendement).

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.00 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.92 – 7.84 (m, 2H), 7.48 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.43 – 7.27 (m, 4H), 7.25 – 7.18 (m, 3H), 7.16 – 7.08 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.13 (s, 3H), 2.39 (d, *J* = 0.8 Hz, 6H). En accord avec les données de la littérature.<sup>21</sup>

#### (S)-7-(2-hydroxynaphtalène-1-yl)-2,4-diméthyl-5H-benzo[c]naphto[2,3-e][1,2]oxaborinin-5-ol (B14)

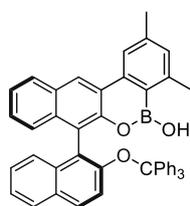


Dans un tube scellé sec, **BIN6** (305 mg, 0.73 mmol, 1 eq.) a été dissout dans 5 mL de DCM anhydre. Le tube a été refroidi à 0 °C, et BBr<sub>3</sub> (265 µL, 2.8 mmol, 3 eq.) a été ajouté goutte-à-goutte. Après retour lent à T.A., le mélange a été chauffé à 45 °C pendant 19 h. La réaction a été neutralisée à 0 °C et en présence d'une aiguille surmontée d'une garde de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, par l'addition lente de 5 mL d'eau et 5 mL d'une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub>. Le mélange a été agité pendant 30 min à T.A., puis extrait avec du DCM (2 x 10 mL). La phase organique a été lavée avec une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub> (10 mL) et de la saumure (10 mL), séchée, et concentrée sous pression

réduite. Le résidu a été purifié sur colonne de silice. Eluant : gradient PEt/EtOAc 20:1 à 10:1. Poudre jaune (205 mg, 0.49 mmol, 67% de rendement).

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, Acétone-*d*<sub>6</sub> + goutte D<sub>2</sub>O) δ 8.99 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.15 – 8.07 (m, 1H), 7.96 (dd, *J* = 9.0, 0.8 Hz, 1H), 7.93 – 7.90 (m, 1H), 7.43 – 7.36 (m, 2H), 7.27 (dddd, *J* = 8.0, 6.7, 5.8, 1.3 Hz, 2H), 7.18 – 7.10 (m, 3H), 7.01 – 6.96 (m, 1H), 2.65 (s, 3H). En accord avec les données de la littérature.<sup>21</sup>

### (S)-2,4-diméthyl-7-(2-(trityloxy)naphtalèn-1-yl)-5H-benzo[*c*]naphto[2,3-*e*][1,2]oxaborinin-5-ol (B15)



B15

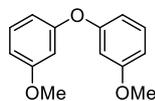
rendement).

Dans un ballon de 25 mL, **B14** (205 mg, 0.67 mmol, 1 eq.) et le chlorure de trityle (282 mg, 1.01 mmol, 1.5 eq.) ont été dissouts dans 5 mL de DCM anhydre avant que la triéthylamine (141 µL, 1.01, 1.5 eq.) ne soit ajoutée. Le mélange a été agité une nuit à T.A.. Puis 5 mL d'eau ont été ajoutés et le mélange a été extrait avec du DCM (2 x 5 mL). Les phases organiques ont été lavées avec de la saumure, séchées et concentrées sous pression réduite. Le résidu a été purifié sur colonne de silice. Eluant : gradient PEt/Et<sub>2</sub>O 20:1 à 5:1. Poudre blanche (31.5 mg, 48.0 µmol, 7% de

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, Acétone-*d*<sub>6</sub> + goutte D<sub>2</sub>O) δ 9.03 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 8.36 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 8.16 – 8.05 (m, 1H), 7.82 (dt, *J* = 8.3, 1.0 Hz, 1H), 7.60 – 7.51 (m, 1H), 7.37 – 7.22 (m, 5H), 7.16 (dddd, *J* = 6.3, 3.0, 1.9, 1.2 Hz, 8H), 7.08 – 7.01 (m, 8H), 6.96 (dq, *J* = 7.7, 0.8 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.52 (s, 3H). En accord avec les données de la littérature.<sup>21</sup>

#### 4.5.3.3. Synthèse des acides boriniques C<sub>2</sub> symétriques

### 3,3'-oxybis(méthoxybenzène) (ETH1)

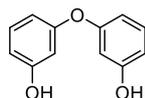


ETH1

Dans un ballon de 50 mL, à une solution de <sup>t</sup>BuOK (1.12 g, 10.0 mmol, 1 eq.) dans 4 mL de DMF sous argon, a été ajoutée goutte-à-goutte une solution de 3-méthoxyphénol (1.1 mL, 10.0 mmol, 1 eq.) dans 3 mL de DMF. La solution noire résultante a été chauffée à reflux pendant 1 h. Puis le 3-méthoxybromobenzène (1.3 mL, 10.0 mmol, 1 eq.) et CuBr (1.44 g, 10.0 mmol, 1 eq.) ont été ajoutés successivement. Le mélange a été chauffé à reflux pendant la nuit. Après retour à T.A., le milieu a été dilué à l'éther diéthylique et filtré. Le solide a été lavé à l'éther diéthylique, puis le filtrat a été lavé avec une solution d'acide chlorhydrique à 0.5 M, de la saumure et séché sur MgSO<sub>4</sub>. Après condensation sous pression réduite, le résidu a été purifié sur colonne de silice. Eluant : gradient PEt/Et<sub>2</sub>O 1:0 à 25:1. Huile incolore (741 mg, 3.22 mmol, 32% de rendement).

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.26 – 7.19 (m, 2H), 6.70 – 6.57 (m, 6H), 3.78 (s, 6H). En accord avec les données de la littérature.<sup>22</sup>

### 3,3'-oxydiphénol (ETH2)

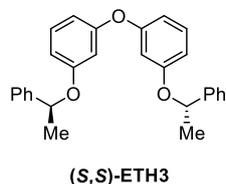


ETH2

Dans un tube à pression de 20 mL, à une solution de **ETH1** (720 mg, 3.1 mmol, 1 eq.) dans 6 mL de DCM anhydre sous argon et à 0 °C, a été ajoutée goutte-à-goutte BBr<sub>3</sub> (880 µL, 9.3 mmol, 3 eq.). La solution a été réchauffée à T.A. et agité pendant la nuit. La réaction a été neutralisée à 0 °C et en présence d'une aiguille surmontée d'une garde de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, par l'addition lente de 5 mL d'eau et 5 mL d'une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub>. Le mélange a été agité pendant 30 min à T.A., puis extrait avec du DCM (2x). La phase organique a été lavée avec de la saumure, séchée, et concentrée sous pression réduite. Le résidu a été purifié sur colonne de silice. Eluant : PEt/EtOAc 7:3. Puis trituré dans l'éther de pétrole. Poudre blanche (506 mg, 2.5 mmol, 81% de rendement).

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.18 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.59 (dddd, *J* = 8.0, 5.7, 2.3, 0.9 Hz, 4H), 6.50 (t, *J* = 2.3 Hz, 2H), 5.02 (s, 2H). En accord avec les données de la littérature.<sup>22</sup>

**(S,S)-3,3'-oxybis((S)-1-phényléthoxy)benzène ((S,S)-ETH3)**



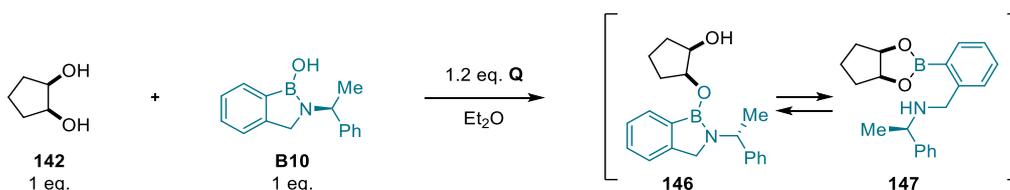
Dans un ballon de 25 mL, à une solution de **ETH2** (500 mg, 2.5 mmol, 1 eq.), (*R*)-1-phényléthanol (628 mg, 5.2 mmol, 2.1 eq.) et triphénylphosphine (1.36 g, 5.2 mmol, 2.1 eq.) dans 7 mL de THF anhydre, a été ajoutée lentement une solution de DIAD (1.02 mL, 5.2 mmol, 2.1 eq.) dans 5 mL de THF anhydre à T.A.. Le mélange a été agité pendant une nuit puis la réaction a été arrêtée par ajout d'eau. Le mélange a été extrait au DCM, séché et concentré sous pression réduite. Le résidu

a été purifié sur colonne de silice. Eluant : PEt/EtOAc 20:1. Huile jaune pâle (650 mg, 1.58 mmol, 63% de rendement).

L'énantiomère **(R,R)-ETH3** a été obtenu de la même façon à partir du (*S*)-1-phényléthanol. Huile jaune (676 mg, 1.65 mmol, 66% de rendement)

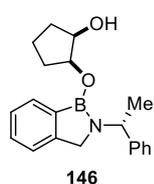
**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.34 – 7.20 (m, 10H), 7.08 (t, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.59 (ddd, *J* = 8.3, 2.4, 0.9 Hz, 2H), 6.49 (t, *J* = 2.3 Hz, 2H), 6.44 (ddd, *J* = 8.1, 2.3, 0.9 Hz, 2H), 5.25 (q, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.61 (d, *J* = 7.4 Hz, 6H). En accord avec les données de la littérature.<sup>22</sup>

4.5.4. Synthèse du complexe « *ate* » issu du benzazaborole



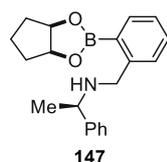
**Procédure :** Dans un ballon, le cyclopentane-(1,2)-diol *cis* (61.3 mg, 0.60 mmol, 1 eq.) et le benzazaborole **B10** (142.3 mg, 0.6 mmol, 1 eq.) ont été solubilisés dans l'éther diéthylique, avant que la quinuclidine (80 mg, 0.72 mmol, 1.2 eq.) ne soit ajoutée. Le mélange a été agité quelques minutes et le précipité blanc formé a été récolté, lavé à l'éther de pétrole et séché sous vide.

***cis*-2-((2-((*R*)-1-phényléthyl)-2,3-dihydro-1H-benzo[*c*][1,2]azaborol-1-yl)oxy)cyclopentanol (147)**



**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, MeOD) δ 7.60 (dd, *J* = 7.3, 1.5 Hz, 1H), 7.52 – 7.34 (m, 7H), 7.20 – 7.07 (m, 2H), 7.00 (dd, *J* = 12.5, 7.3 Hz, 1H), 4.53 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.39 – 4.29 (m, 1H), 4.20 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.00 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 3.88 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 1.69 (d, *J* = 11.2 Hz, 3H), 1.63 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.44 (dd, *J* = 11.8, 6.0 Hz, 3H). **RMN <sup>11</sup>B** (96 MHz, MeOD) δ 9.76.

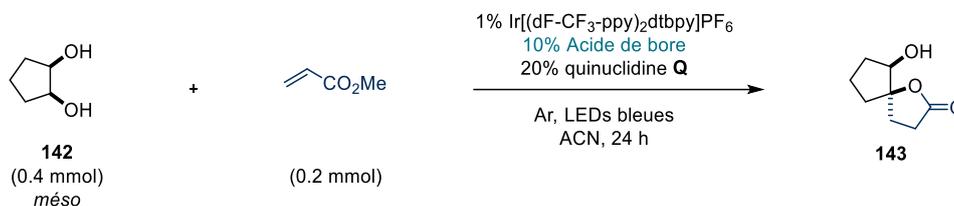
**(*R*)-1-phényl-N-(2-(*cis*-tétrahydro-3aH-cyclopenta[*d*][1,3,2]dioxaborol-2-yl)benzyl)éthanamine (146):**



**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.69 – 7.54 (m, 1H), 7.42 – 7.26 (m, 5H), 7.25 – 7.13 (m, 2H), 7.09 – 6.91 (m, 1H), 4.69 – 4.42 (m, 2H), 4.03 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.70 (s, 2H), 1.88 (q, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.67 – 1.47 (m, 3H), 1.42 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H). **RMN <sup>11</sup>B** (96 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 19.26.

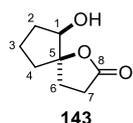
#### 4.5.5. Criblage des acides de bore chiraux

##### 4.5.5.1. Procédure pour la synthèse des lactones **143**



**Procédure :** Dans un flacon de 2 mL équipé d'un barreau magnétique, ont été introduits le *cis*-cyclopentane-1,2-diol **142** (40.8 mg, 0.2 mmol, 1.0 eq.), l'Ir[(dF-CF<sub>3</sub>-ppy)<sub>2</sub>dtbpy]PF<sub>6</sub> (2.2 mg, 2 μmol, 1 mol%), un catalyseur d'acide bore **B** (20 μmol, 10 mol%) et la quinuclidine (4.5 mg, 40 μmol, 20 mol%). Le flacon a été recouvert d'un bouchon à vis muni d'un septum et l'atmosphère a été échangée pour l'argon (2 fois). Ensuite, 1 mL d'ACN précédemment dégazé a été ajouté à l'aide d'une seringue à travers le septum. L'acrylate de méthyle (18 μL, 0.2 mmol, 1.0 eq.) a été ajouté à travers le septum avant que le flacon ne soit scellé avec du parafilm et placé dans la photobox sans ventilateur pendant 24 heures sous irradiation à la lumière bleue. Après 24 heures, le solvant a été évaporé et l'échantillon analysé en RMN <sup>1</sup>H pour mesurer le rapport diastéréomérique. Puis l'échantillon a été concentré et purifié sur colonne de silice. Eluant : gradient DCM/Acétone 1:0 à 8:1. Huile jaune.

##### *cis*-6-hydroxy-1-oxaspiro[4.4]nonan-2-one (**143**)



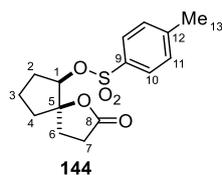
**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.84 (dd, *J* = 8.5, 7.1 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 2.71 (ddd, *J* = 17.6, 9.9, 7.6 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 2.54 (ddd, *J* = 17.8, 9.9, 6.1 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 2.28 (ddd, *J* = 12.9, 9.8, 6.1 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 2.15 – 1.98 (m, 3H), 1.93 – 1.51 (m, 5H). En accord avec les données de la littérature.<sup>23</sup>

##### 4.5.5.2. Procédure pour la tosylation du produit



**Procédure :** Dans un ballon, **143** (1 eq.), le chlorure de *para*-toluènesulfonyle (1.1 eq.) et la triéthylamine (1 eq.) ont été solubilisés dans 1 mL de DCM. Le mélange a été refroidi à 0 °C et la DMAP (1.7 eq.) a été ajoutée en une fois. Après 10 min, le bain de glace a été retiré et le mélange a été agité une nuit à T.A.. Le brut a été lavé avec une solution à 30% de NaHCO<sub>3</sub>, de l'eau et de la saumure. Puis la phase organique a été séchée et concentrée avant d'être purifiée sur colonne de silice. Eluant : gradient PEt/DCM/Acétone 30:20:1 à 20:30:1. Solide cireux beige.

##### 4-méthylbenzènesulfonate de *cis*-2-oxo-1-oxaspiro[4.4]nonan-6-yle (**144**)

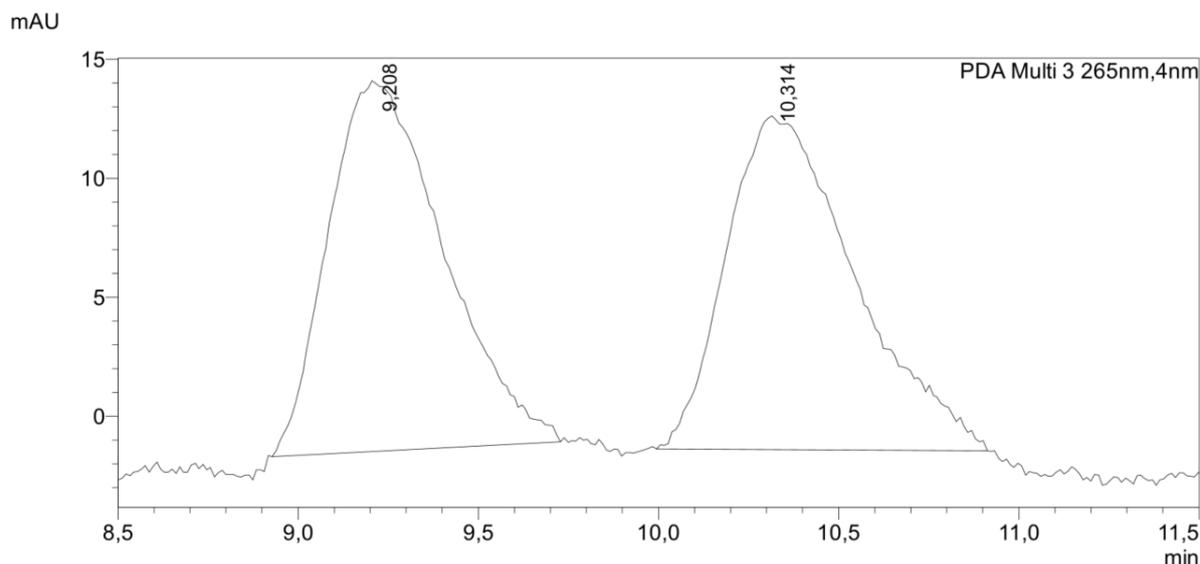


**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.76 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H<sub>10</sub>), 7.32 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H<sub>11</sub>), 4.61 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 2.67 (dt, *J* = 17.9, 9.8 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 2.54 – 2.44 (m, 1H, H<sub>7</sub>), 2.33 – 2.10 (m, 4H, H<sub>6</sub> et 13), 2.08 – 1.94 (m, 2H, H<sub>6'</sub> et 4), 1.91 – 1.53 (m, 5H, H<sub>2,3</sub> et 4'). **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 176.2 (C<sub>8</sub>), 145.3 (C<sub>9</sub>), 133.7 (C<sub>12</sub>), 130.1 (2C<sub>11</sub>), 127.9 (2C<sub>12</sub>), 91.0 (C<sub>5</sub>), 84.7 (C<sub>1</sub>), 33.9 (C<sub>4</sub>), 29.0 (C<sub>7</sub>), 28.7 (C<sub>2</sub>), 27.8 (C<sub>6</sub>), 21.8 (C<sub>13</sub>), 18.5 (C<sub>3</sub>). **HRMS** (ESI+, *m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculée pour [C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub>S]<sup>+</sup>: 311.0948, trouvée

311.0648.

4.5.5.3. Procédure pour l'analyse en HPLC chirale

Le produit **144** synthétisé avec le catalyseur approprié, dissout dans un mélange d'heptane et d'isopropanol et analysé sur une colonne Lux-Cellulose-2 à 40 °C. Eluant : Heptane/<sup>i</sup>PrOH 4:1

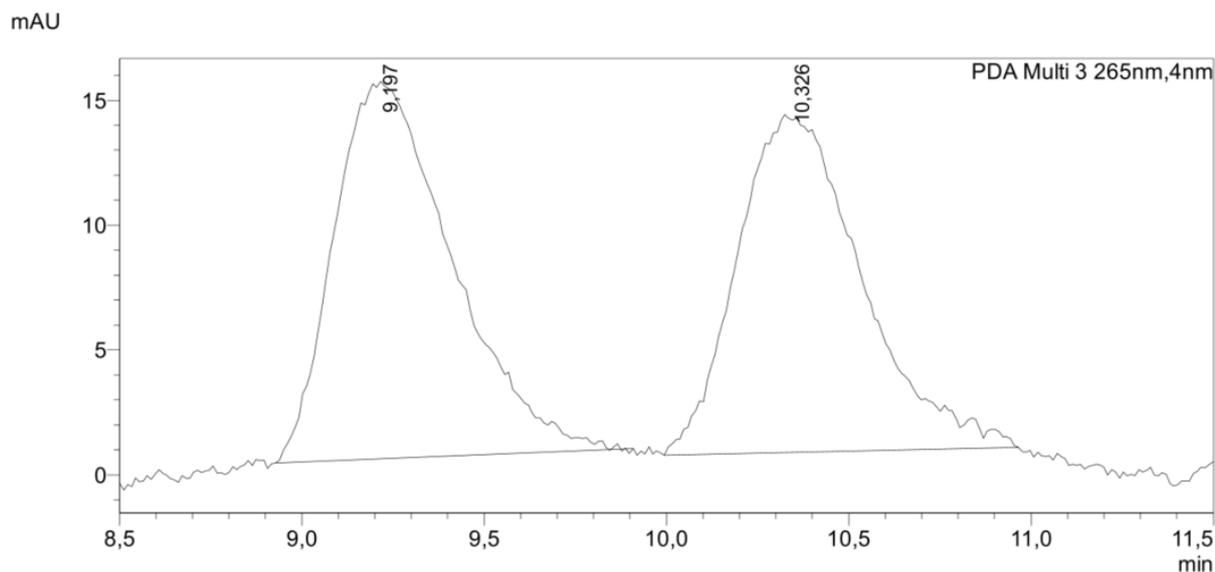


<Peak Table>

PDA Ch3 265nm

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Conc.	Unit	Mark	Name
1	9,208	346056	15572	49,900			
2	10,314	347438	14030	50,100		M	
Total		693495	29602				

Figure 14 Trace HPLC chirale du produit **144** synthétisé avec le catalyseur achiral **B1**

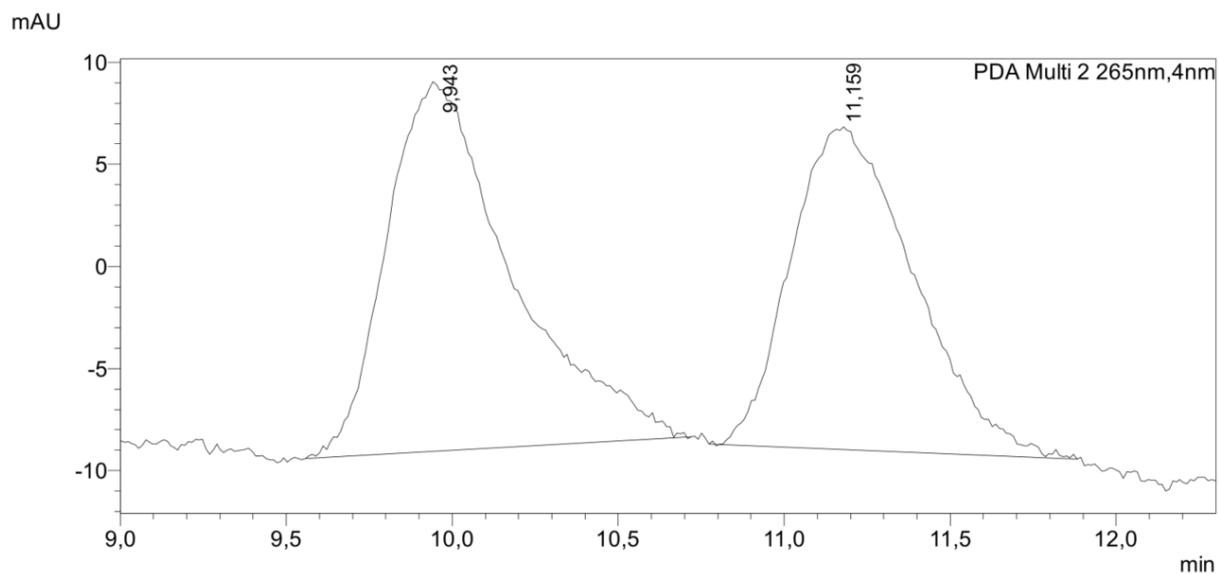


<Peak Table>

PDA Ch3 265nm

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Conc.	Unit	Mark	Name
1	9,197	339773	15021	51,456		M	
2	10,326	320540	13521	48,544		M	
Total		660313	28542				

Figure 15 Trace HPLC chirale du produit **144** synthétisé avec le catalyseur chiral **B10**

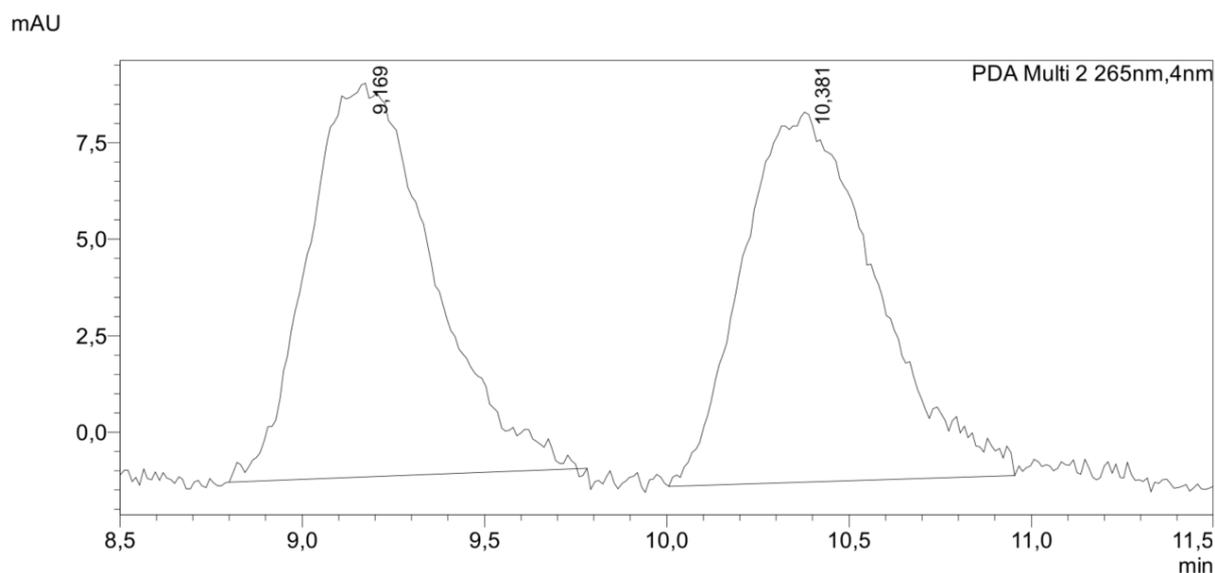


**<Peak Table>**

PDA Ch2 265nm

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Conc.	Unit	Mark	Name
1	9,943	472167	18094	53,652		M	
2	11,159	407895	15690	46,348			
Total		880062	33783				

Figure 16 Trace HPLC chirale du produit **144** synthétisé avec le catalyseur chiral **B11**



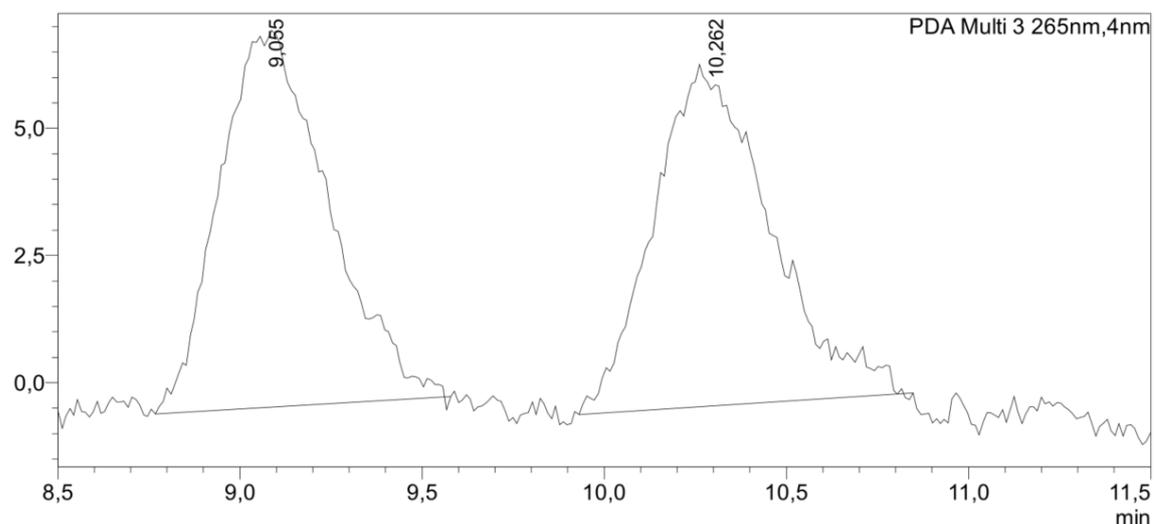
**<Peak Table>**

PDA Ch2 265nm

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Conc.	Unit	Mark	Name
1	9,169	243215	10192	49,804		M	
2	10,381	245132	9576	50,196		M	
Total		488347	19769				

Figure 17 Trace HPLC chirale du produit **144** synthétisé avec le catalyseur chiral **B12**

mAU



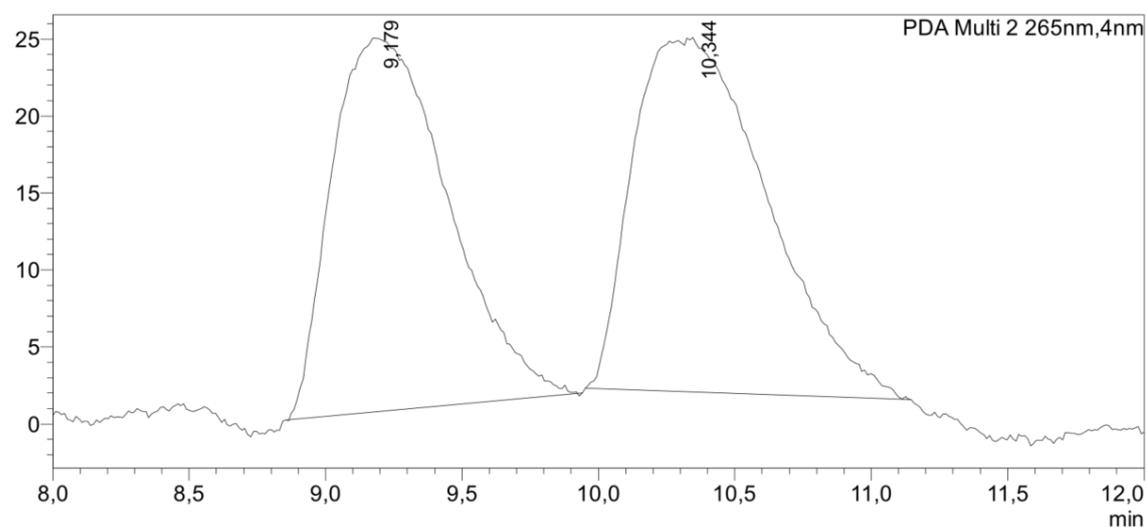
**<Peak Table>**

PDA Ch3 265nm

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Conc.	Unit	Mark	Name
1	9,055	153967	7300	50,753		M	
2	10,262	149397	6721	49,247		M	
Total		303363	14021				

Figure 18 Trace HPLC chirale du produit **144** synthétisé avec le catalyseur chiral **B13**

mAU



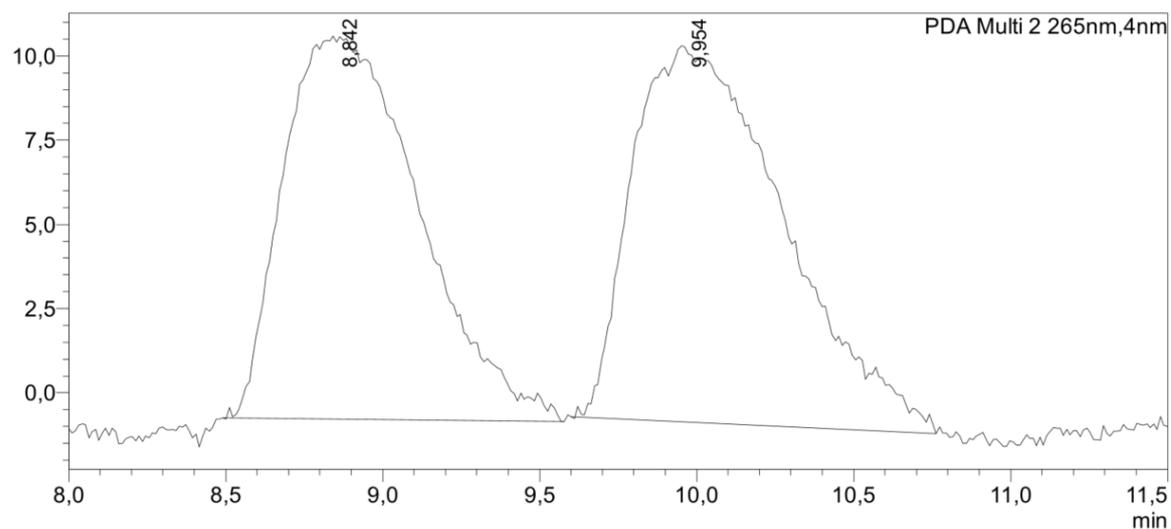
**<Peak Table>**

PDA Ch2 265nm

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Conc.	Unit	Mark	Name
1	9,179	721249	24282	47,872		M	
2	10,344	785372	23010	52,128		M	
Total		1506621	47292				

Figure 19 Trace HPLC chirale du produit **144** synthétisé avec le catalyseur chiral **B14**

mAU



<Peak Table>

PDA Ch2 265nm

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Conc.	Unit	Mark	Name
1	8,842	342520	11361	47,757		M	
2	9,954	374694	11155	52,243		M	
Total		717213	22516				

Figure 20 Trace HPLC chirale du produit **144** synthétisé avec le catalyseur chiral **B15**

REFERENCES :

- (1) Leitereg, T. J.; Guadagni, D. G.; Harris, Jean.; Mon, T. R.; Teranishi, Roy. Chemical and Sensory Data Supporting the Difference between the Odors of the Enantiomeric Carvones. *J. Agric. Food Chem.* **1971**, *19* (4), 785–787. <https://doi.org/10.1021/jf60176a035>.
- (2) Gal, J. The Discovery of Stereoselectivity at Biological Receptors: Arnaldo Piutti and the Taste of the Asparagine Enantiomers—History and Analysis on the 125th Anniversary. *Chirality* **2012**, *24* (12), 959–976. <https://doi.org/10.1002/chir.22071>.
- (3) Hyttel, J.; Bøgesø, K. P.; Perregaard, J.; Sánchez, C. The Pharmacological Effect of Citalopram Resides in the (S)-(+)-Enantiomer. *J. Neural Transm. Gen. Sect. JNT* **1992**, *88* (2), 157–160. <https://doi.org/10.1007/BF01244820>.
- (4) Jaffe, I. A.; Altman, K.; Merryman, P. The Antipyridoxine Effect of Penicillamine in Man. *J. Clin. Invest.* **1964**, *43* (10), 1869–1873. <https://doi.org/10.1172/JCI105060>.
- (5) Ahrendt, K. A.; Borths, C. J.; MacMillan, D. W. C. New Strategies for Organic Catalysis: The First Highly Enantioselective Organocatalytic Diels–Alder Reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122* (17), 4243–4244. <https://doi.org/10.1021/ja000092s>.
- (6) List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F. Proline-Catalyzed Direct Asymmetric Aldol Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122* (10), 2395–2396. <https://doi.org/10.1021/ja994280y>.
- (7) Xiang, S.-H.; Tan, B. Advances in Asymmetric Organocatalysis over the Last 10 Years. *Nat. Commun.* **2020**, *11* (1), 3786. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17580-z>.
- (8) García Mancheño, O.; Waser, M. Recent Developments and Trends in Asymmetric Organocatalysis. *Eur. J. Org. Chem.* **2023**, *26* (1), e202200950. <https://doi.org/10.1002/ejoc.202200950>.
- (9) Silvi, M.; Melchiorre, P. Enhancing the Potential of Enantioselective Organocatalysis with Light. *Nature* **2018**, *554* (7690), 41–49. <https://doi.org/10.1038/nature25175>.
- (10) Archer, G.; Amgoune, A.; Merad, J. Asymmetric Dual Catalytic Processes : Organocatalysis and Photoredox Catalysis. In *Comprehensive Chirality, second edition*; Springer.
- (11) Chen, X.-Y.; Chen, K.-Q.; Sun, D.-Q.; Ye, S. N-Heterocyclic Carbene-Catalyzed Oxidative [3 + 2] Annulation of Dioxindoles and Enals: Cross Coupling of Homoenate and Enolate. *Chem. Sci.* **2017**, *8* (3), 1936–1941. <https://doi.org/10.1039/C6SC04135C>.
- (12) Chen, Q.; Zhu, T.; Majhi, P. K.; Mou, C.; Chai, H.; Zhang, J.; Zhuo, S.; Chi, Y. R. Carbene-Catalyzed Enantioselective Oxidative Coupling of Enals and Di(Hetero)Arylmethanes. *Chem. Sci.* **2018**, *9* (46), 8711–8715. <https://doi.org/10.1039/C8SC03480J>.
- (13) Murphy, J. J.; Bastida, D.; Paria, S.; Fagnoni, M.; Melchiorre, P. Asymmetric Catalytic Formation of Quaternary Carbons by Iminium Ion Trapping of Radicals. *Nature* **2016**, *532* (7598), 218–222. <https://doi.org/10.1038/nature17438>.
- (14) Gouliaras, C.; Lee, D.; Chan, L.; Taylor, M. S. Regioselective Activation of Glycosyl Acceptors by a Diarylborinic Acid-Derived Catalyst. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133* (35), 13926–13929. <https://doi.org/10.1021/ja2062715>.
- (15) Taylor, M. S. Catalysis Based on Reversible Covalent Interactions of Organoboron Compounds. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48* (2), 295–305. <https://doi.org/10.1021/ar500371z>.
- (16) Lee, D.; Taylor, M. S. Catalyst-Controlled Regioselective Reactions of Carbohydrate Derivatives. *Synthesis* **2012**, *44* (22), 3421–3431. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1317483>.
- (17) Li, R.-Z.; Tang, H.; Yang, K. R.; Wan, L.-Q.; Zhang, X.; Liu, J.; Fu, Z.; Niu, D. Enantioselective Propargylation of Polyols and Desymmetrization of Meso 1,2-Diols by Copper/Borinic Acid Dual Catalysis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56* (25), 7213–7217. <https://doi.org/10.1002/anie.201703029>.
- (18) Pawliczek, M.; Hashimoto, T.; Maruoka, K. Alkylative Kinetic Resolution of Vicinal Diols under Phase-Transfer Conditions: A Chiral Ammonium Borinate Catalysis. *Chem. Sci.* **2018**, *9* (5), 1231–1235. <https://doi.org/10.1039/C7SC04854H>.
- (19) Kuwano, S.; Hosaka, Y.; Arai, T. Chiral Benzazaboroles as Catalysts for Enantioselective Sulfonylation of Cis-1,2-Diols. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 4475–4482.

- (20) Kuwano, S.; Hosaka, Y.; Arai, T. Chiral Benzazaborole-Catalyzed Regioselective Sulfonylation of Unprotected Carbohydrate Derivatives. *Chem Eur J* **2019**, *25*, 12920–12923.
- (21) Estrada, C. D.; Ang, H. T.; Vetter, K.-M.; Ponich, A. A.; Hall, D. G. Enantioselective Desymmetrization of 2-Aryl-1,3-Propanediols by Direct O-Alkylation with a Rationally Designed Chiral Hemiboronic Acid Catalyst That Mitigates Substrate Conformational Poisoning. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143* (11), 4162–4167.
- (22) Song, J.; Zheng, W.-H. Synthesis of a  $C_2$ -Symmetric Chiral Borinic Acid and Its Application in Catalytic Desymmetrization of 2,2-Disubstituted-1,3-Propanediols. *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, 8338–8345. <https://doi.org/10.1021/jacs.3c02331>.
- (23) Taylor, M. S.; Dimakos, V.; Su, H. Y.; Garrett, G. E. Site-Selective and Stereoselective C–H Alkylations of Carbohydrates via Combined Diarylborinic Acid and Photoredox Catalysis. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141* (13), 5149–5153. <https://doi.org/10.1021/jacs.9b01531>.



# CHAPITRE 5

---



# Chapitre 5 : Génération photorédox de radicaux cations isothiouronyles : Une nouvelle plateforme en catalyse radicalaire covalente

Ce cinquième chapitre décrits des travaux réalisés au début de ma deuxième année de doctorat et effectués en collaboration avec Pierre Cavalère, alors stagiaire de master 2 dans notre équipe. Cette étude traite principalement de l'oxydation mono-électronique photorédox de thiourées en radicaux cations isothiouronyles de et leur utilisation en catalyse radicalaire covalente dans le cadre d'une cycloaddition (3+2) des vinylcyclopropanes avec les oléfines. Ces travaux ont fait l'objet d'une publication scientifique en 2022.<sup>1</sup>

## 5.1. Introduction

### Les radicaux thiyles neutres en CoRC :

Les radicaux thiyles comptent parmi les espèces radicalaires les plus étudiées et utilisées en synthèse organique, en particulier pour former des composés soufrés.<sup>2,3</sup> Ces radicaux électrophiles possèdent des propriétés uniques telles qu'une relative stabilité ( $BDE_{S-H} = 81-88 \text{ kcal/mol}$ )<sup>4</sup> pour une espèce à couche ouverte, une importante capacité à s'additionner réversiblement sur les liaisons C-C multiples ( $k_{\text{add}} = 10^5 - 10^9 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ ,  $k_{\text{frag}} = 10^5 - 10^8 \text{ s}^{-1}$ )<sup>3</sup>, et une large gamme de précurseurs disponibles incluant les thiols et les disulfures. Ces propriétés ont joué un rôle capital dans l'émergence de la catalyse radicalaire covalente (CoRC) (Figure 1).<sup>5,6</sup> En effet, les radicaux phénylthiyles ont été les premiers utilisés pour assurer l'activation SOMO catalytique des alcènes ou alcynes non-conjugués par addition réversible. Les travaux de pionniers de Oshima<sup>7,8</sup> et Feldman<sup>9</sup> concernant les cyclisations radicalaires entre vinylcyclopropanes et oléfines ont imposé les radicaux thiyles neutres comme des catalyseurs de choix pour déclencher et contrôler efficacement certaines cascades radicalaires.

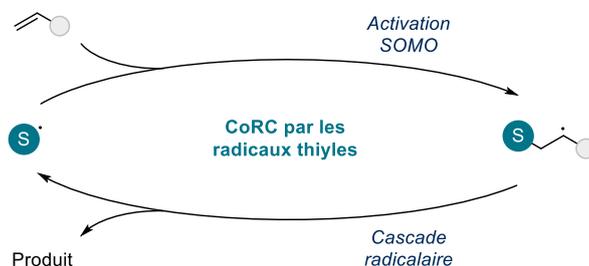


Figure 1 Schéma générale de la catalyse covalente par les radicaux thiyles

Cependant, de sérieux problèmes pratiques relatifs à l'utilisation des radicaux thiyles neutres comme catalyseurs ont considérablement ralenti le développement de la CoRC, une discipline qui a pourtant pris naissance il y a près de 35 ans (Figure 2) :

- La génération des radicaux thiyles à partir de thiols ou disulfures nécessite respectivement l'utilisation d'amorceurs radicalaires (AIBN, peroxydes), et/ou des températures élevées et/ou une irradiation UV. Ces méthodes de génération des radicaux libres réduisent considérablement la tolérance des groupes fonctionnels de la réaction.
- Les précurseurs sont souvent des thiols ou des disulfures malodorants et offrant une diversité structurale restreinte. Par conséquent, les radicaux thiyles neutres possèdent une réactivité homogène n'offrant que peu d'options lors des étapes d'optimisation de la nature des catalyseurs.
- La dimérisation des radicaux thiyles se fait à une vitesse proche de la limite de diffusion ( $\approx 10^9 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ )<sup>10,11</sup> et constitue une voie de désactivation très efficace du système catalytique.



Figure 2 Inconvénients de l'utilisation de thiols en CoRC

Au cours des décennies précédentes, un certain nombre de solutions partielles ont toutefois été trouvées pour répondre à une ou plusieurs de ces problématiques :

- L'addition lente d'une charge catalytique élevée d'un amorceur radicalaire et d'un précatalyseur thiophénol;<sup>7-9,12-18</sup>
- L'utilisation de thiophénols ou disulfures encombrés pour limiter la dimérisation. Leur synthèse est toutefois relativement ardue (Figure 3A);<sup>19-21</sup>
- L'oxydation aérobie de thiols à température élevée (Figure 3B);<sup>22</sup>
- La photolyse de disulfures en lumière UV (Figure 3C);<sup>19,21,23-27</sup>
- L'irradiation en lumière visible de complexes donneur/accepteur d'électrons (EDA, Figure 3D).<sup>28-30</sup>

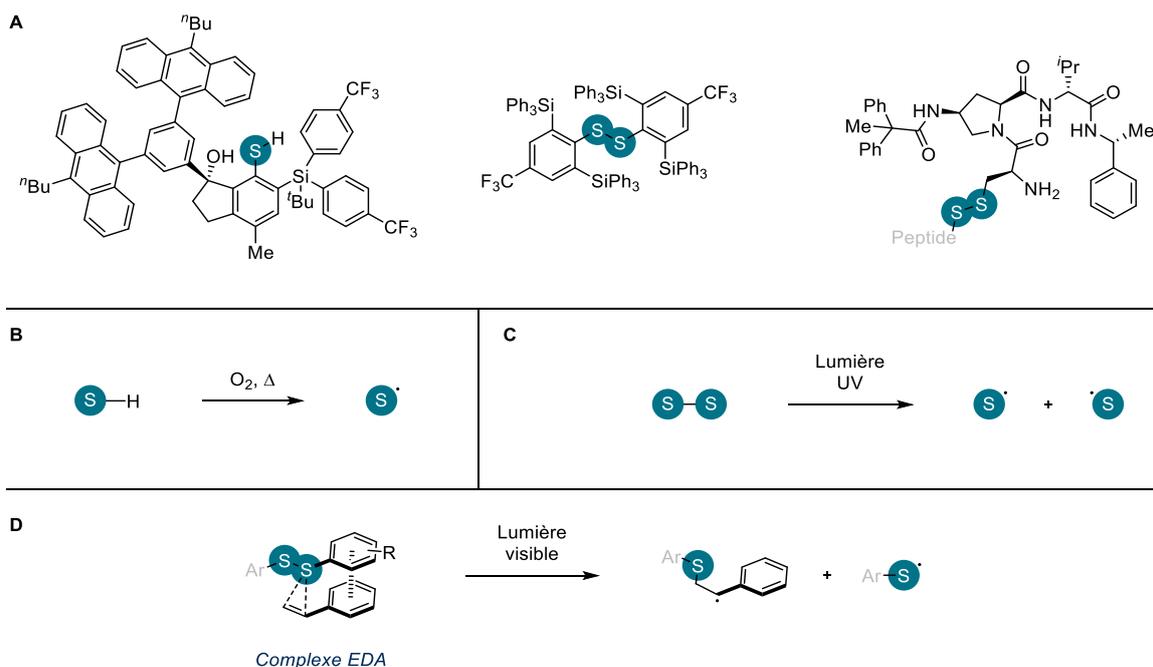


Figure 3 A. Structures encombrées. B. Oxydation aérobie. C. Photolyse en lumière UV. D. Irradiation de complexes EDA

A l'issue de ce constat, nous avons souhaité développer une nouvelle classe de radicaux thiyles utilisables en CoRC, solutionnant le problème de la dimérisation et opérant sous des conditions douces, générales et pratiques pour l'utilisateur. Plus encore, le pré-catalyseur devait être une espèce facilement accessible présentant, au besoin, une large modularité structurale. Dans cette optique les thiourées  $N,N,N',N'$ -tétrasubstituées ont été identifiées comme pré-catalyseurs de choix puisqu'en plus d'être inodores, ces molécules possèdent de nombreuses possibilités de fonctionnalisation sur les atomes d'azote et leur oxydation par voie chimie ou électrochimique a été décrite à plusieurs reprises.<sup>31,32</sup> A titre d'exemple, l'oxydation mono-électronique de la  $N,N,N',N'$ -tétraméthylthiourée survient à un potentiel relativement accessible de +0.95 V (vs. Ag/Ag<sup>+</sup> dans l'ACN). De plus, le radical cation correspondant est connu pour évoluer instantanément en une espèce dimérique dicationique aisément réductible (-0.51 V vs. Ag/Ag<sup>+</sup> dans l'ACN).<sup>33</sup>

Ces précédents nous ont conduits à imaginer que ces différentes étapes rédox pourraient être assurées par un même photocatalyseur. En effet, une quantité catalytique de thiourée pourrait être oxydée par voie photorédox pour générer un radical cation isothiouronyle, potentiel catalyseur de CoRC. En cas de dimérisation de l'espèce catalytique, celle-ci serait réduite par le photocatalyseur pour reformer le radical cation et/ou la thiourée de départ (Figure 4). L'utilisation de la catalyse photorédox permettrait donc d'employer les thiourées comme pré-catalyseurs hautement modulables et facilement accessibles dans des réactions de CoRC en conditions douces.

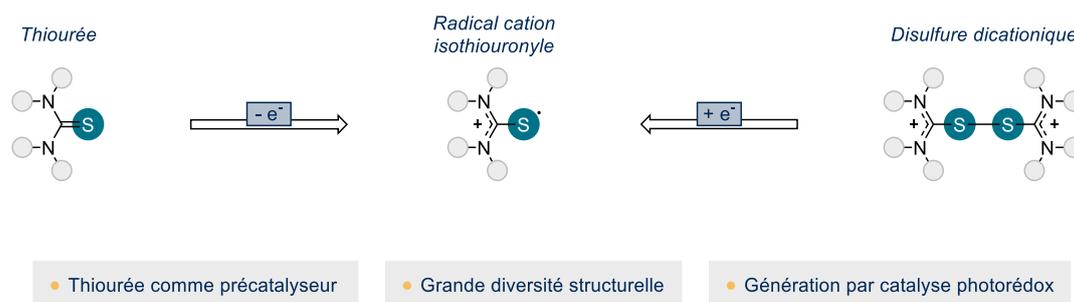


Figure 4 Accès au radical cation isothiouronyle par SET

## 5.2. Preuve de concept et optimisation de la réaction

### 5.2.1. Criblage des pré-catalyseurs thiourées

Afin d'établir rapidement une preuve de concept, la cycloaddition (3+2) entre vinylocyclopropanes et oléfines a été choisie comme réaction modèle. Plus précisément, le vinylocyclopropane **149a** et le 4-fluorostyrène **150a** ont été irradiés en lumière bleue pendant 17 h dans l'ACN, en présence d' $\text{Ir}[\text{dF-CF}_3\text{-ppy}]_2\text{dtbpy}[\text{PF}_6]$  (1 mol%) comme catalyseur photorédox, et d'une gamme de 11 thiourées **152a-k** (synthèse en partie expérimentale) (Figure 5). Les rendements en vinylocyclopentane **151a** ont été déterminés par RMN du fluor en présence d'un étalon interne.

Alors que la thiourée **152a** n'a pas permis d'obtenir le produit désiré, les thiourées  $N,N'$ -disubstituées **152b** et **152c** ont conduit à la synthèse de **151a** avec des rendements de 10% et 34%, respectivement. L'instabilité des intermédiaires cationiques (radical cation isothiouronyle ou disulfure) issus des thiourées protiques sont connus pour subir une rapide dégradation en solution,<sup>32,34</sup> expliquant en partie l'efficacité modérée de la transformation. En revanche, la tétraméthylthiourée **152d** ne présentant aucun proton labile sur les atomes d'azote a permis d'améliorer considérablement le rendement de la réaction à 65%. Ces premiers résultats constituaient à la fois une solide preuve de

concept tout en démontrant la possibilité de moduler la réactivité des thiourées par des changements structuraux.

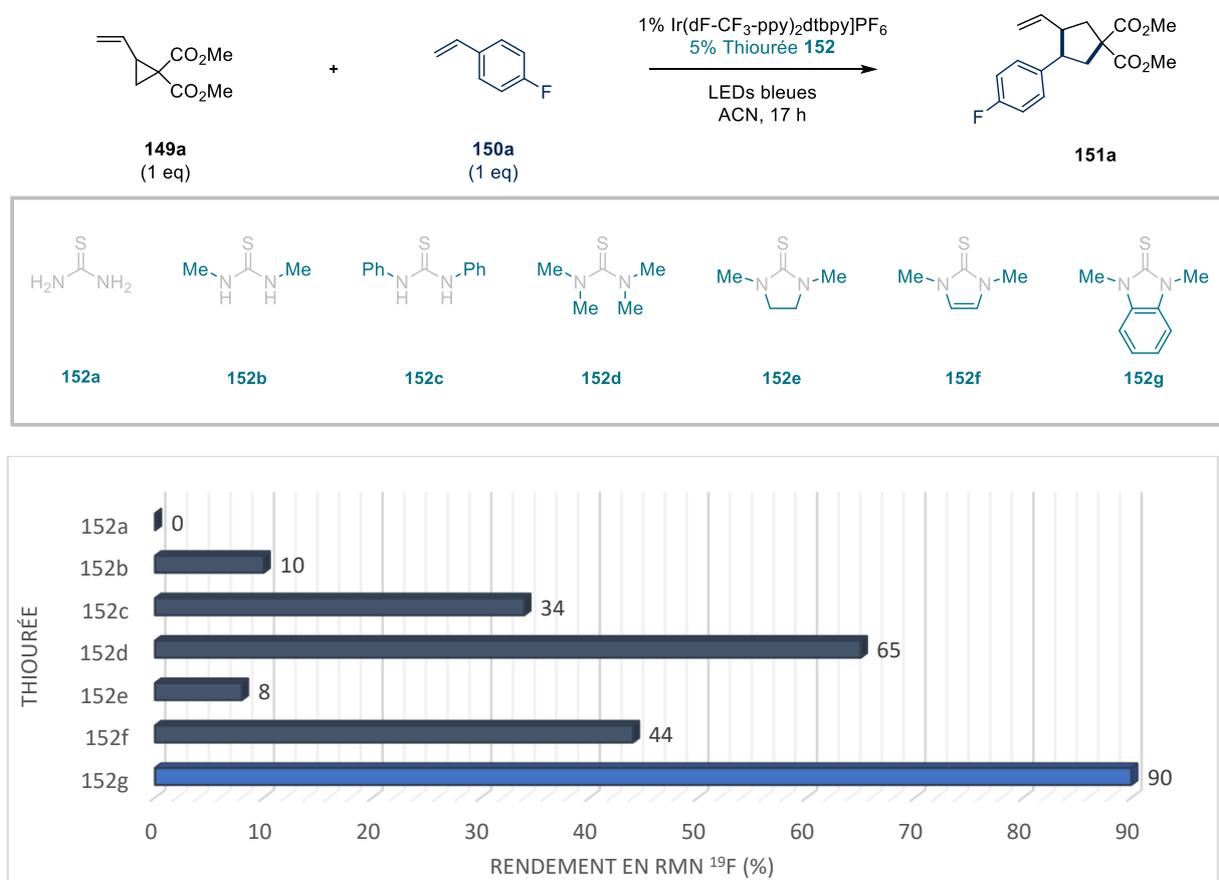


Figure 5 Criblage des thiourées **152a-g**

Différents nouveaux motifs cycliques ont alors été testés. Le composé **152e** n'a permis d'obtenir que 8% du produit désiré tandis que l'emploi du dérivé d'imidazole **152f** a abouti à un rendement modéré de 44%. Finalement, la présence d'un noyau benzimidazole (**152g**) a permis de doubler l'efficacité de la réaction pour atteindre un rendement de 90%. Ce résultat pourrait s'expliquer par l'extension de l'aromaticité stabilisant le radical cation (par rapport à **152e**) et par la suppression de potentielles réactions secondaires d'addition radicalaire sur le motif imidazole de **152f**. Les profils rédox des différentes thiourées ont été déterminés par voltamétrie cyclique (voir Partie Expérimentale). Toutefois, aucune corrélation n'a été trouvée entre les potentiels rédox des thiourées et leur efficacité dans la réaction étudiée.

D'autre part, nous avons tenté d'améliorer la diastéréosélectivité (60% d'excès diastéréomérique (d.e.)) en modifiant les chaînes carbonées portées par les atomes d'azote (Figure 6). Les thiourées **152h-i** portant des chaînes 3-phénylpropyle et cyclohexyles, respectivement, ont fourni des résultats similaires à **152g**, tant en terme de rendement que de d.e.. Les thiourées **152j-k** portant des groupements naphtyle et anthryle, respectivement, n'ont délivré le produit qu'avec un faible rendement, probablement par manque de solubilité et/ou en raison de l'activité photorédox des groupements aromatiques polycycliques.

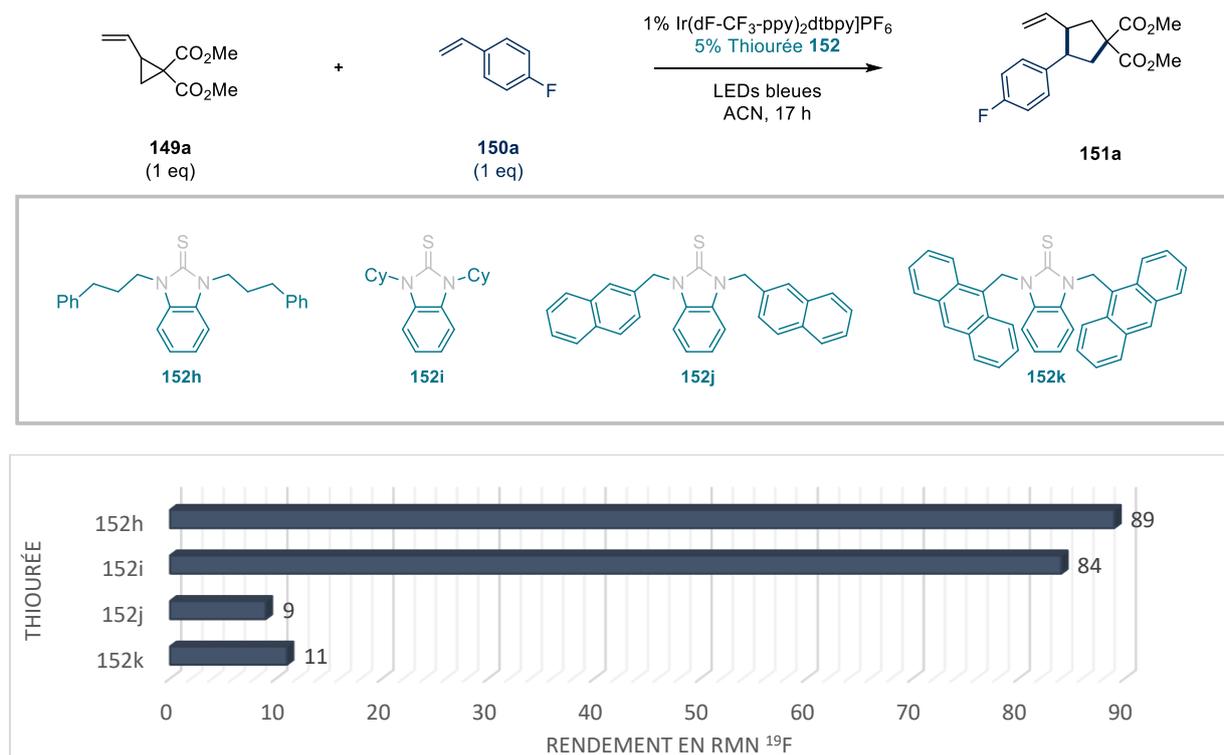


Figure 6 Criblage de thiourées **152h-k**

C'est donc le dérivé **152g** qui a été sélectionné comme le meilleur précatalyseur en raison de l'excellent rendement, et d'une synthèse rapide et efficace en seulement deux étapes par diméthylation puis sulfuration du benzimidazole (Figure 7, 70% de rendement total sur les deux étapes).

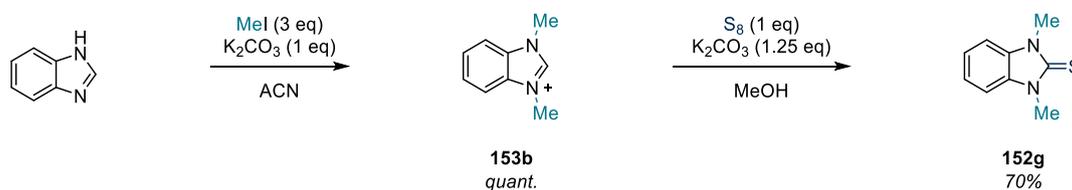


Figure 7 Synthèse de la thiourée **152g**

## 5.2.2. Criblage des solvants

Une fois le meilleur système catalytique identifié, différents solvants de réaction ont été testés (Figure 8). Aucun des solvants aprotiques testés (toluène, DCM, DMF) n'a permis d'améliorer les rendements comparativement à l'ACN et aucune formation de vinylocyclopentane **151a** n'a été observée dans le THF. En revanche, l'utilisation du méthanol a entraîné la formation du produit **151a** avec un rendement RMN quantitatif. D'autres alcools ont alors été testés comme solvants dans la réaction. L'emploi du HFIP s'est accompagné d'une baisse significative de la réactivité (10% de rendement) bien que la diastéréosélectivité soit légèrement améliorée. Le *tert*-butanol s'est aussi révélé être un solvant moins efficace que le méthanol, et c'est donc ce dernier qui a été conservé pour la suite de l'étude.

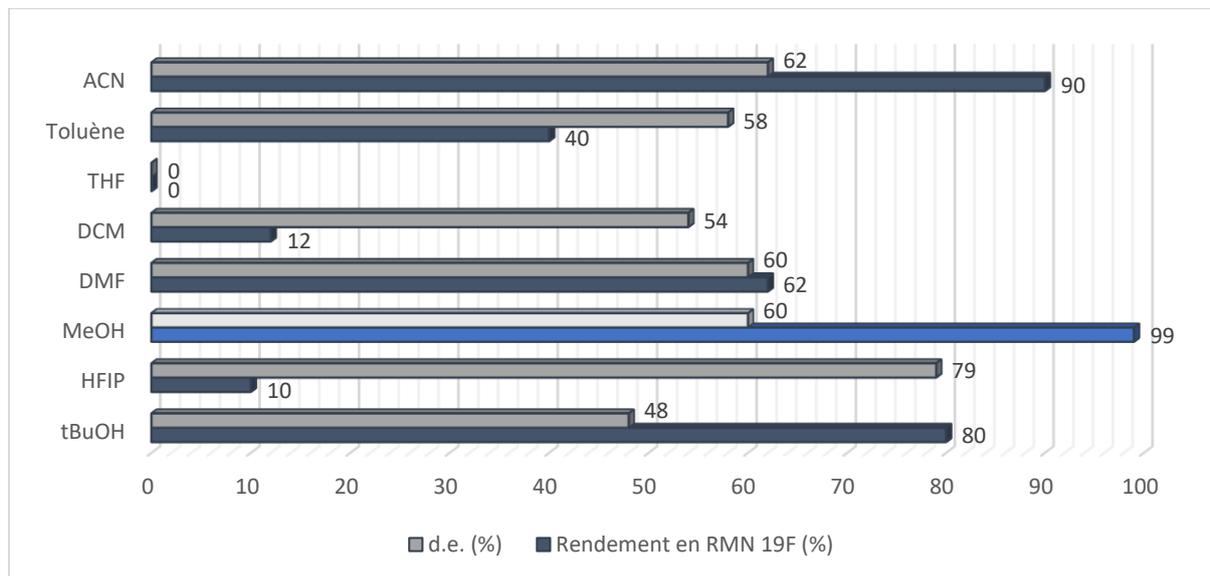
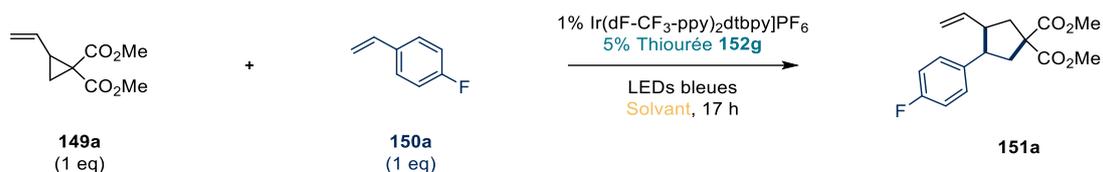


Figure 8 Criblage des solvants. Rendements et excès déterminés par RMN <sup>19</sup>F en présence de PhOCF<sub>3</sub> comme étalon interne.

### 5.2.3. Criblage d'autres paramètres

La possibilité d'utiliser une double catalyse organique a été investiguée (Figure 9). Ainsi, le **4-CziPN** s'est avéré être un bon substitut organique au complexe d'iridium du fait de potentiels rédox similaires. Toutefois, ce changement s'accompagnant d'une légère diminution du rendement dosé (81%), le complexe d'iridium a été conservé comme catalyseur photorédox pour le reste de l'étude.

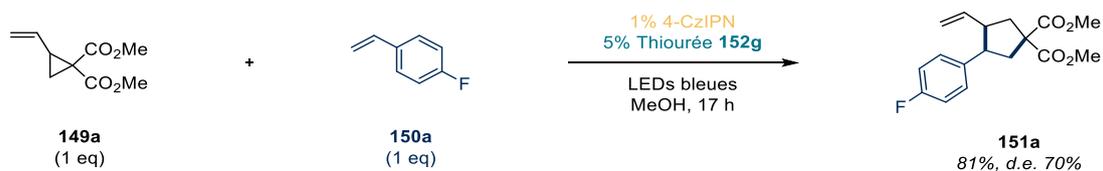
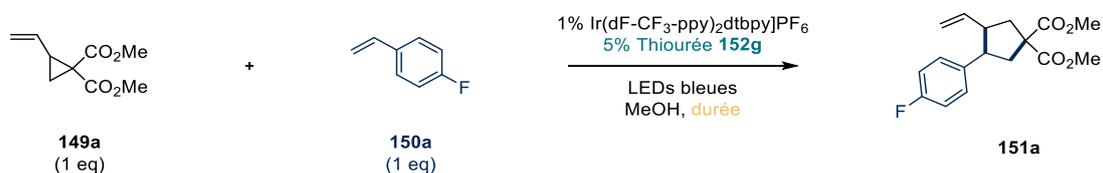


Figure 9 Version purement organocatalysée de la réaction. Rendement et excès déterminés par RMN <sup>19</sup>F en présence de PhOCF<sub>3</sub> comme étalon interne.

Un suivi de la réaction a été opéré en lançant 6 réactions et en les irradiant respectivement pendant 0, 1, 2, 3, 4 et 8 h (Figure 10). L'analyse par RMN <sup>19</sup>F de ces 6 expériences a permis de déterminer que la réaction était complète après seulement 4 h d'irradiation dans le méthanol. Cette observation nous a permis d'ajuster efficacement la durée des réactions. Par ailleurs, il est à noter que le d.e. reste constant pendant toute la durée de la réaction, la diastéréochimie du produit est donc bien déterminée au moment de la cyclisation, et non par un équilibre ultérieur éventuel (HAT sur les positions allylique ou benzylique, par exemple).



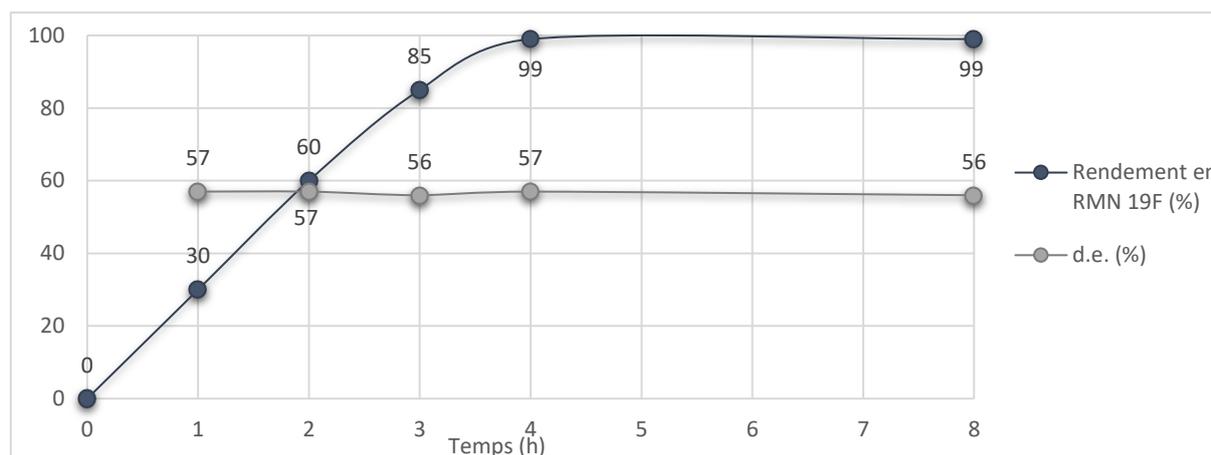


Figure 10 Suivi cinétique de la réaction. Rendements et excès déterminés par RMN <sup>19</sup>F en présence de PhOCF<sub>3</sub> comme étalon interne.

Finalement, l'augmentation de la quantité de **150a** à 2 équivalents a permis une meilleure reproductibilité de la réaction et une isolation du produit à hauteur de 87%. Ce sont ces conditions optimales qui ont été employées pour exemplifier la réaction (Figure 11).



Figure 11 Conditions réactionnelles optimales

### 5.3. Champ d'application

Après avoir optimisé les conditions réactionnelles nous avons procédé à l'exploration du champ d'application de la réaction concernant les oléfines. Le substrat modèle **151a** a pu être synthétisé sur 0.2 mmol avec un rendement de 87% et un rapport diastéréomérique de 80:20 (Figure 12). Le rendement reste très acceptable sur une échelle de 2.0 mmol, que ce soit avec la même charge catalytique (79%, d.r. = 78:22) ou en divisant la quantité d'iridium et de thiourée par 5 (67%, d.r. = 78:22).

La réaction est également efficace sur les styrènes riches en électrons (**151b**, 72%), bien que 17 h d'irradiation et un équivalent de styrène soient requis pour le 4-méthoxystyrène. De même, le 4-trifluorométhylstyrène (**151c**, 91%) et l' $\alpha$ -méthylstyrène (**151d**, 98%) se sont révélés être d'excellents partenaires réactionnels. Ainsi, les paramètres électroniques ne sont pas des facteurs limitants pour les styrènes.

Les diènes-1,3 ont aussi fourni les produits **151e** (à partir du 2,3-diméthylbuta-1,3-diène, 71%) et **151f** (à partir du butadiène, 60%) avec de bons rendements, bien que la diastéréosélectivité soit modérée (36:64 et 57:43, respectivement).

Des alcènes non conjugués ont également été testés comme partenaires réactionnels. Le 3-triméthylsilylprop-1-ène a généré le produit **151g** avec le rendement modéré de 45%, mais a montré la compatibilité de la réaction avec la présence de silanes. Le méthylèncyclopropane a quant à lui fourni le produit spirocyclique **151h** avec un excellent rendement de 90%.

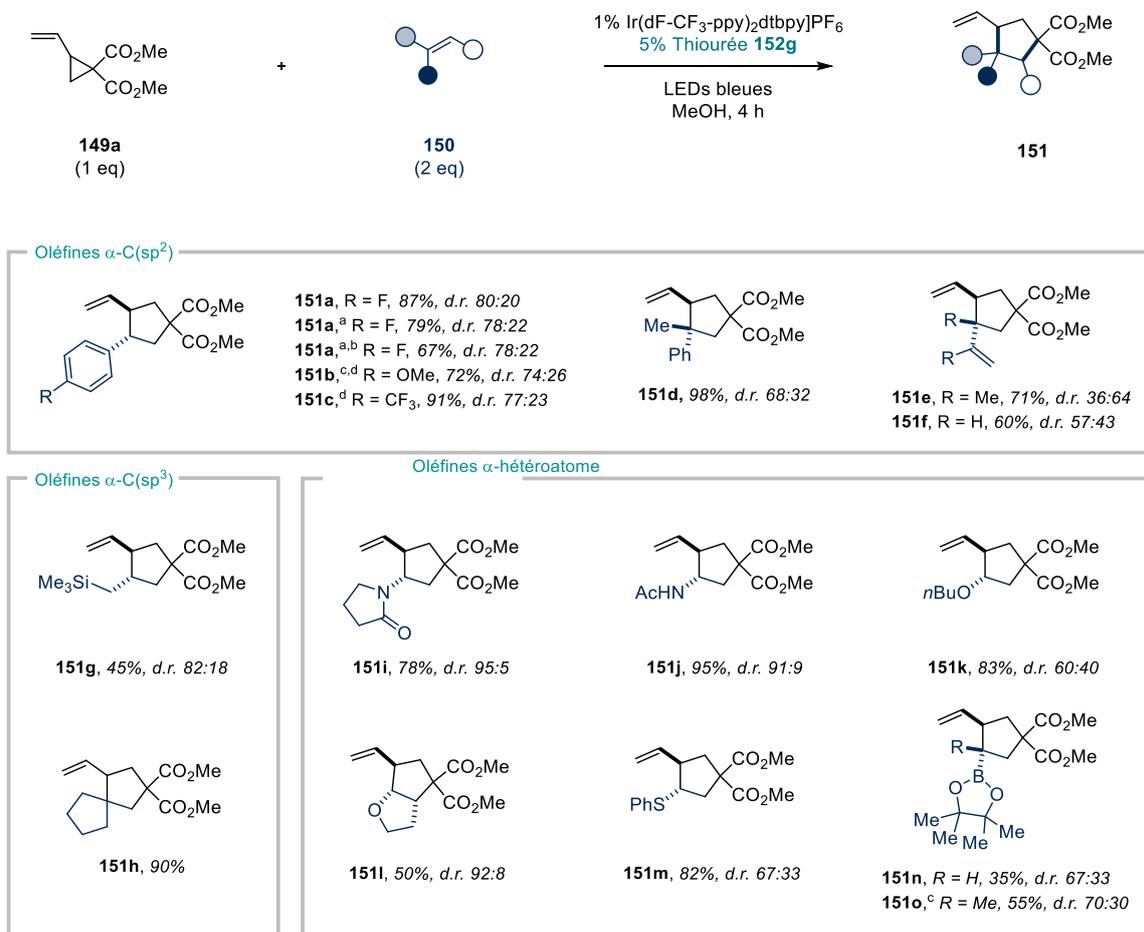


Figure 12 Etendue de la réaction concernant les oléfines. [a] Réaction réalisée sur une échelle 2.0 mmol. [b] 0.2% [Ir] et 1% thiourée. [c] 1 équivalent d'oléfine **150**. [d] Réaction irradiée pendant 17 h.

Des oléfines présentant des hétéroatomes en α ont permis la synthèse de cyclopentanes fonctionnalisés par des hétéroatomes. En particulier, des *N*-vinylamides primaires ou secondaires ont permis de générer les produits **151i** (à partir de la *N*-vinylpyrrolidin-2-one, 78%) et **151j** (à partir du *N*-vinylacétamide, 95%) respectivement, avec de bonnes diastéréosélectivités dépassant les 90:10. Des éthers vinyliques acycliques ou cycliques ont aussi formé le produits **151k** (à partir du butylvinylether, 83%) et **151l** (à partir du dihydrofurane, 50%). A noter que la nature bicyclique de **151l** permet un bon contrôle de la diastéréométrie. Le phénylvinylthioéther a engendré le produit **151m** avec un rendement de 82%. Les esters pinacoliques des acides vinylboronique et prop-1-èn-2-ylboronique ont fourni les produits **151n** (35%) et **151o** (55%). En dépit de rendements plus modérés, ces produits offrent d'intéressantes possibilités de post-fonctionnalisation du cyclopentane nouvellement formé par couplage de Suzuki-Miyaura notamment.

Pour illustrer d'avantage la tolérance fonctionnelle du système catalytique, la réaction a été appliquée à la dérivatisation de produits naturels (**151p-s**) ou dérivés de produits naturels (**151t-u**, Figure 13).

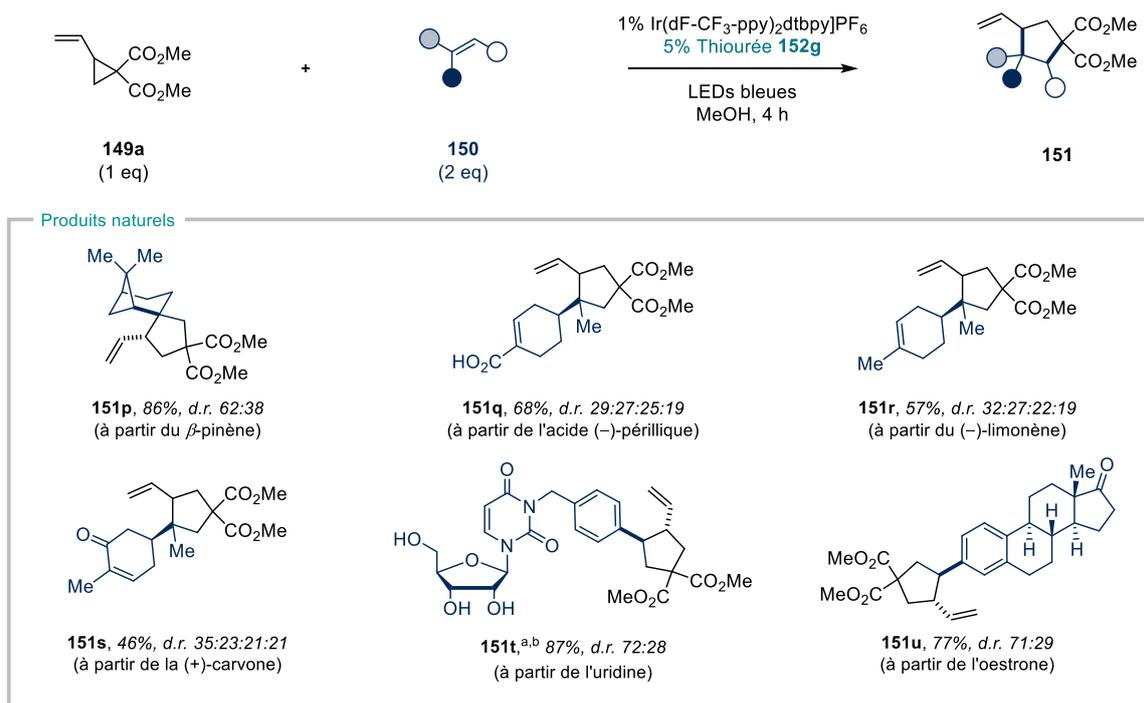


Figure 13 Produit issu d'oléfines naturelles ou dérivées de produits naturels. [a] 1 équivalent d'oléfine **150**. [b] Réaction irradiée pendant 17 h.

Le produit spirocyclique **151p** issu du  $\beta$ -pinène a été isolé avec un rendement de 86%, sous la forme de seulement deux diastéréomères. De même, les produits **151q** (à partir de l'acide (-)-périllique, 68%), **151r** (à partir du (-)-limonène, 57%) et **151s** (à partir de la (+)-carvone, 46%) ont été obtenus avec des rendements satisfaisants. Ces résultats illustrent : a) la préférence de la réaction pour les oléfines 1,1-disubstituées comparativement aux oléfines endocycliques trisubstituées ; b) la tolérance de la réaction aux acides carboxyliques (**151q**) et cétones  $\alpha,\beta$ -insaturées (**151s**). En revanche, ces réactions effectuées sur des composés énantiopurs ont abouti à des mélanges de quatre diastéréomères. Ce résultat indique qu'une épimérisation du centre stéréogène du cyclohexène survient dans les conditions de la réaction, probablement par le biais de processus de HAT médiés par le radical isothiouronyle. Enfin, des styrènes dérivés de l'uridine (**151t**, 87%) et de l'oestrone (**151u**, 77%) ont délivré le produit désiré avec de très bons rendements et seulement deux diastéréomères chacun, malgré l'environnement polyfonctionnel complexe (polyol, pyrimidinedione, cétone, centres stéréogènes).

L'étendue de la réaction a ensuite été explorée concernant les vinylocyclopropanes **149** en utilisant le 4-fluorobenzène **150a** comme partenaire oléfinique (Figure 14). Le remplacement des esters méthyliques par des esters éthyliques (**151v**, 93%) ou des nitriles (**151w**, 93% en 17 h d'irradiation) conduit à d'excellents rendements en vinylocyclopentanes. L'obtention du produit **151x** démontre une fois encore que les acides carboxyliques sont parfaitement tolérés dans cette réaction (71%, 4 diastéréomères). Des produits *gem*-dihalogénés ont été obtenus à partir d'un vinylocyclopropane dichloré (**151y**, 53%) ou difluoré (**151z**, 51%) avec un rendement moyen et en n'utilisant qu'un seul équivalent du styrène en raison de la difficulté que représente la séparation du produit très apolaire avec l'excès de styrène. Des vinylocyclopropanes portant une cétone aromatique ont permis la formation des produits **151aa** (4-fluorophénylcétone, 77%) et **151ab** (3-pyridylcétone, 68%) sous la forme d'un mélange de quatre diastéréomères.

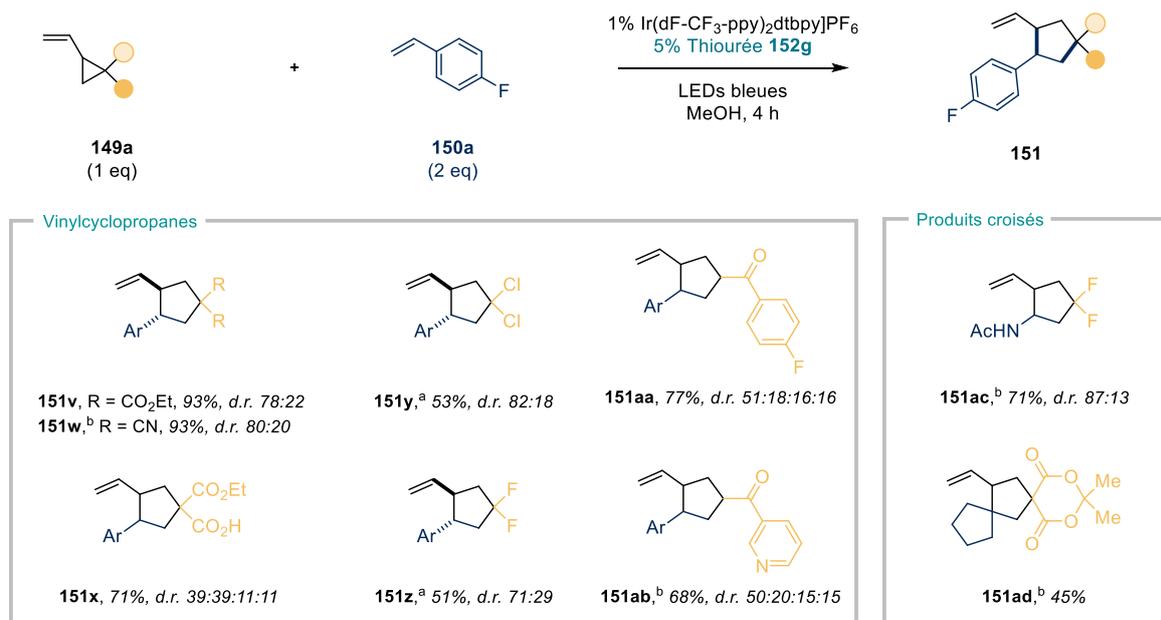


Figure 14 Etendue de la réaction concernant les vinylcyclopropanes. [a] 1 équivalent d'oléfine **150**. [b] Réaction irradiée pendant 17 h.

Enfin, d'autres structures originales ont pu être obtenues en variant à la fois les deux partenaires réactionnels. C'est le cas du vinylcyclopentane **151ac** (71%) portant les groupes *gem*-difluoro et acétamide, courants dans les produits d'intérêt pharmacologique. D'autre part, le motif trispirocyclique **151ad** a aussi pu être synthétisé avec un rendement moyen de 45%.

En dépit de cette large tolérance fonctionnelle, il est important de noter que cette réaction possède évidemment un certain nombre de limitations (Figure 15). C'est le cas des oléfines non-activées telles que le 1-dodécène (**151ae**, 18%) ou conjuguées à un groupement électro-attracteur telles que l'acrylate de méthyle (**151af**, < 5%), peu réactives vis-à-vis du radical électrophile issu de l'ouverture du cyclopropane. Le système s'est aussi montré inopérant sur les alcynes vrais (**151ag**, faible conversion) ou dans le cas de cyclisations intramoléculeaires (**151ah**, pas de conversion). Enfin, les vinylcyclopropanes portant le groupe spirooxindole ne sont pas réactifs dans cette transformation (**151ai**, pas de conversion).

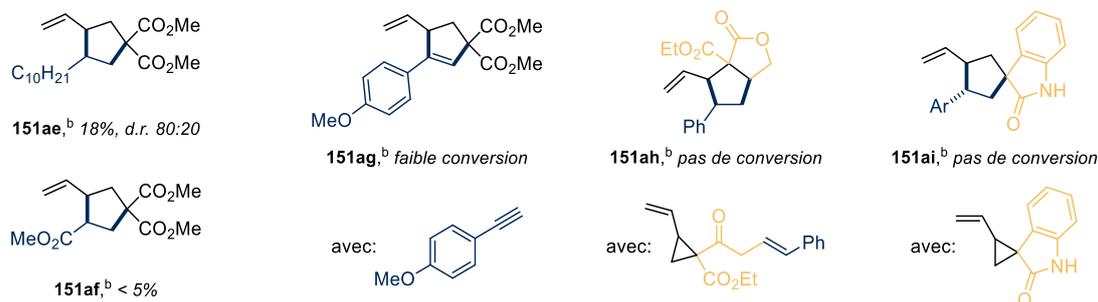


Figure 15 Limites de l'étendue de la réaction

Malgré ces quelques limitations le système catalytique développé ici reste largement compétitif avec l'ensemble des systèmes combinant photocatalyse et CoRC et basés sur la génération de radicaux hydrazonyles<sup>35</sup> ou bromyles.<sup>36</sup>

## 5.4. Etudes mécanistiques

Afin de mieux comprendre la réactivité des radicaux cations isothiouronyles, un certain nombre d'expériences mécanistiques ont été effectuées. Ainsi, le comportement rédox de la thiourée **152g** a été étudié par voltamétrie cyclique, et le voltamogramme obtenu est reporté en Figure 16, courbe bleue. Une unique vague d'oxydation a été mesurée à  $E_{ox} = +0.98 V_{ECS}$ . L'irréversibilité de cette oxydation indique que l'espèce oxydée évolue spontanément vers une autre espèce dans le temps de l'analyse. Toutefois, une nouvelle vague de réduction a été observée à  $E_{red} = -0.51 V_{ECS}$  et attribuée au dimère dicationique **155** issu de la dimérisation du radical isothiouronyle **154**.

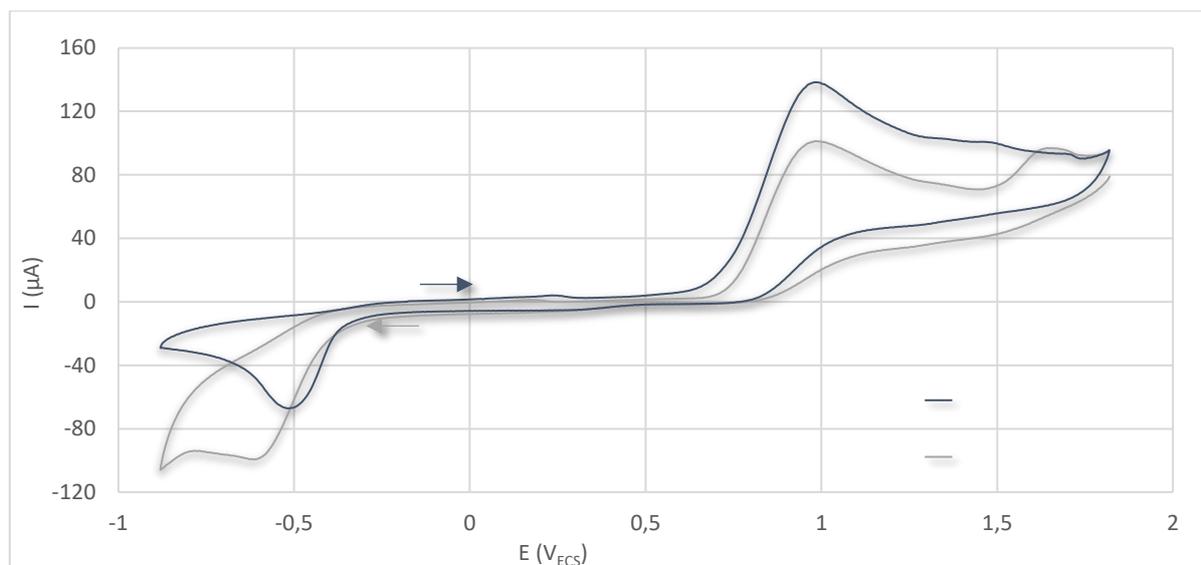


Figure 16 CV de la thiourée **152g** (en bleu, en commençant en oxydation) et du dimère **155** -  $2BF_4^-$  (en gris, en commençant en réduction). MeOH/ $NBu_4PF_6$  [0.1M], carbone vitreux (3 mm),  $v = 0.2 V/s$

Pour confirmer cette hypothèse, le dimère dicationique a été synthétisé indépendamment par voie chimique en oxydant la thiourée **152g** en présence de  $NOBF_4$  (Figure 17). Le composé obtenu a ensuite été analysé par voltamétrie cyclique en commençant le balayage en réduction (Figure 16, courbe grise). L'obtention d'une courbe parfaitement superposable avec celle de la thiourée a permis de confirmer les points suivants :

- Une formation rapide du dimère dicationique **155** par oxydation mono-électronique de la thiourée et dimérisation spontanée rapide du radical cation **154**.
- La réduction du dimère **155** entraîne la reformation de la thiourée **152g**.
- L'oxydation de la thiourée **152g** peut être effectuée par la forme excitée du complexe d'iridium ( $E_{ox} = +0.89 V_{ECS}$  et  $E_{Ir(III)^*/Ir(II)} = +1.21 V_{ECS}$ ) et la réduction du dimère **155** est parfaitement accessible à la forme réduite du photocatalyseur ( $E_{red} = -0.51 V_{ECS}$  et  $E_{Ir(II)/Ir(III)} = -1.37 V_{ECS}$ ).

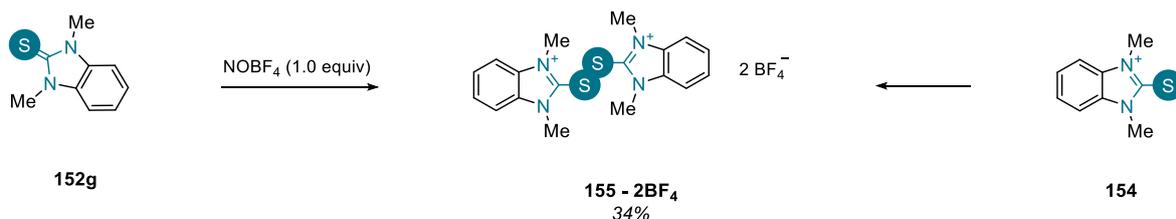


Figure 17 Synthèse du dimère **155** et dimérisation du radical **154**.

Des expériences contrôles ont confirmé la nécessité du pré-catalyseur **152g** pour que la réaction ait lieu (Tableau 1, Entrée 2). Toutefois, le dimère dicationique s'est avéré être un pré-catalyseur radicalaire tout aussi efficace puisque le produit **151a** a été obtenu avec un rendement de 75% en remplaçant **152g** par **155** (Entrée 3). *A contrario*, l'absence de photocatalyseur (Entrée 4) ou de lumière (Entrée 5) supprime complètement la réactivité.

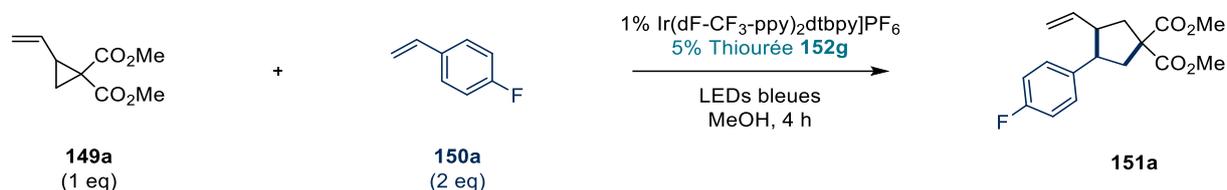


Tableau 1 Expériences contrôles

Entrée	Modification	Rendement en RMN $^{19}\text{F}$
1	Aucune	99%
2	Pas de thiourée <b>152g</b>	0%
3	2.5% dimère <b>155</b> à la place de la thiourée <b>152g</b>	75%
4	Par d'iridium	0%
5	Pas de lumière	0%

Afin d'explorer l'éventualité d'une réaction en chaîne, un suivi réactionnel par RMN a été effectué en alternant périodes d'irradiation et d'obscurité. Il a ainsi été observé que les périodes d'obscurité s'accompagnent d'un arrêt total de la conversion alors que la réaction redémarre à chaque nouvelle irradiation (Figure 18). Ces résultats démontrent que la réaction ne procède pas par une séquence de photoinitiation/propagation mais est photocatalysée de bout en bout. En d'autres termes, l'inactivation rapide du catalyseur radicalaire par dimérisation est perpétuellement corrigée par le catalyseur photorédox.

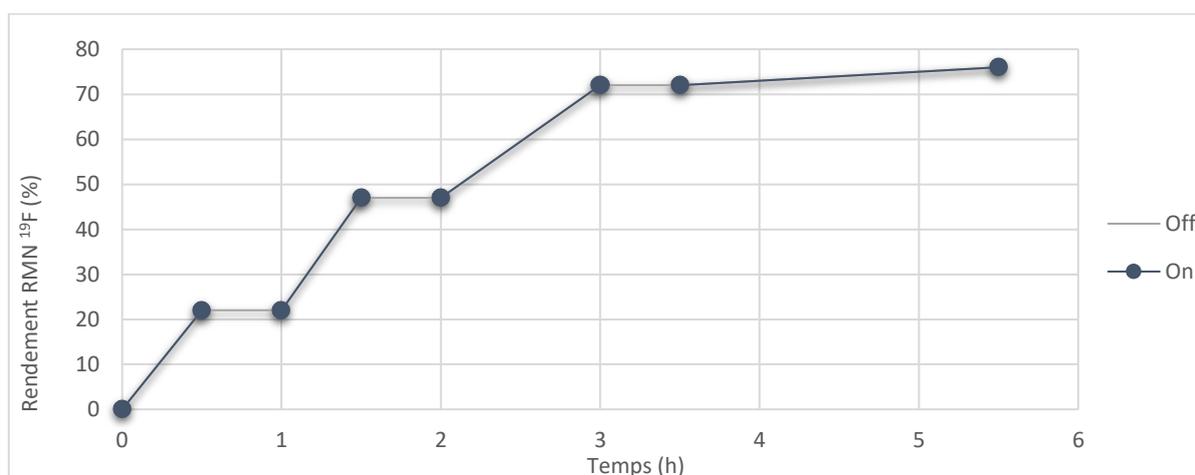
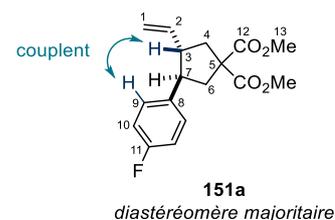


Figure 18 Expérience d'interruption de la lumière. Rendements déterminés par RMN  $^{19}\text{F}$  en présence de  $\text{PhOCF}_3$  comme étalon interne.

Enfin, la stéréochimie relative du diastéréomère majoritaire a été déterminée par NOESY 1D (spectre en Partie Expérimentale). Pour cela, les protons aromatiques H<sub>9</sub> ont été pris comme référence et nous avons déterminé les protons avec lesquels ils couplait (après attribution de tous les protons grâce à la COSY). La présence d'un couplage entre H<sub>9</sub> et H<sub>3</sub> indique que ces deux groupements se situent en position relative *cis*, et donc que la molécule est de stéréochimie relative *trans*.



Une proposition mécanistique basée sur ces différentes observations est détaillée en Figure 19. La réaction débute par l'oxydation de la thiourée **152g** par le complexe d'Ir(III) dans son état photoexcité, aboutissant à la formation du complexe réduit d'Ir(II) et du catalyseur radicalaire actif **154**. Ce dernier s'additionne sur le vinylocyclopropane **149a** et déclenche son ouverture pour former le radical intermédiaire stabilisé **156**. Ce radical s'additionne à son tour sur le styrène **150a** pour former l'intermédiaire radicalaire **157** qui subit une cyclisation radicalaire de type 5-*exo*-trig favorisant la stéréochimie relative *trans* entre les groupes aryle et vinyle, et aboutit à l'élimination du radical thiyle **154**. Le catalyseur **154** régénéré peut alors soit commencer un nouveau cycle catalytique, soit dimériser pour former le dication **155**. La réduction du disulfure par le complexe d'Ir(II) permet la régénération d'un équivalent de thiourée **152g** et d'un équivalent de radical isothiouronyle **154**, chacune de ces espèces pouvant à nouveau perpétuer les cycles catalytiques.

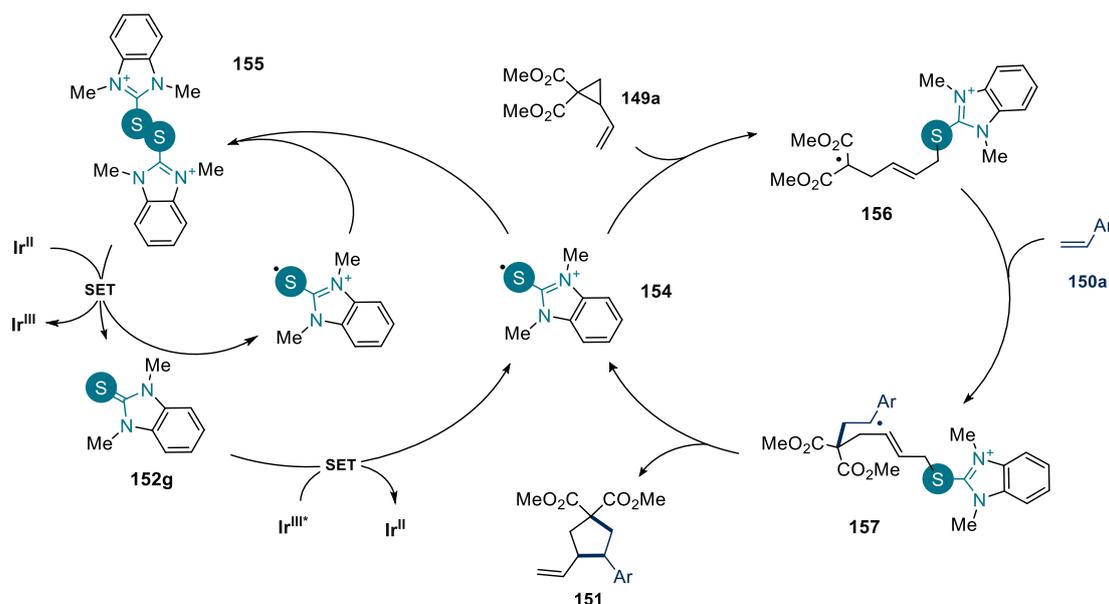


Figure 19 Mécanisme proposé

## 5.5. Conclusion

Ainsi, nous avons développé la toute première utilisation de radicaux isothiouronyles en catalyse radical covalente. Ces catalyseurs radicalaires sont générés à partir de thiourées, par voie photorédox, selon un protocole sûr, simple et efficace affichant une excellente tolérance fonctionnelle. Ces travaux ont contribué à la nouvelle dynamique connue dans le domaine de la CoRC et impulsé par l'utilisation de la photocatalyse.<sup>37</sup>

La structure très modulable des thiourées offre des perspectives prometteuses à plusieurs niveaux. Notamment, ces structures pourraient grandement faciliter le développement de réactions énantiosélectives en CoRC grâce à un accès direct à des thiourées chirales. En effet, ces composés sont

facilement synthétisés en une étape de sulfuration à partir de sels d'azolium correspondants. Ces mêmes composés sont des précurseurs de carbènes *N*-hétérocycliques (NHC), et de nombreuses synthèses d'azoliums chiraux sont déjà décrites dans la littérature. Le succès d'une telle entreprise constituerait une immense avancée dans le domaine de la CoRC pour lequel il n'existe que deux exemples de transformation énantiosélective et impliquant des catalyseurs extrêmement spécifiques et fastidieux à préparer.<sup>20,21</sup> Cette étude est actuellement en développement dans le groupe (Figure 20).

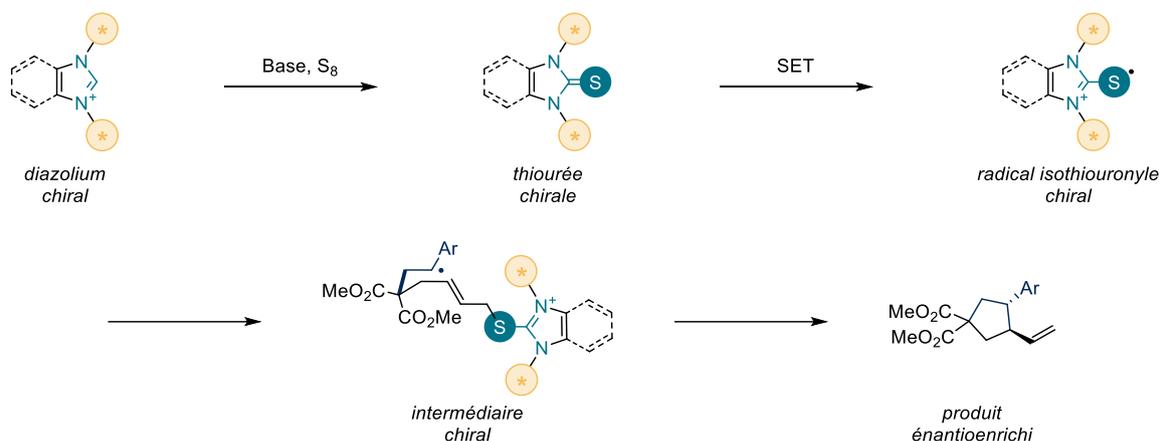


Figure 20 Conception d'une version énantiosélective

Au cours de cette étude, nous avons aussi découvert le potentiel catalytique du composé dimérique **155**. En effet, ce composé peut également générer le catalyseur **154** en condition non-photoredox, soit par irradiation direct en lumière UV, soit par formation et irradiation en lumière bleue d'un complexe EDA avec les styrènes (Figure 21). Ce projet a été développé par un nouveau doctorant, Kunlong Song et un article décrivant les résultats obtenus est actuellement en cours de rédaction.

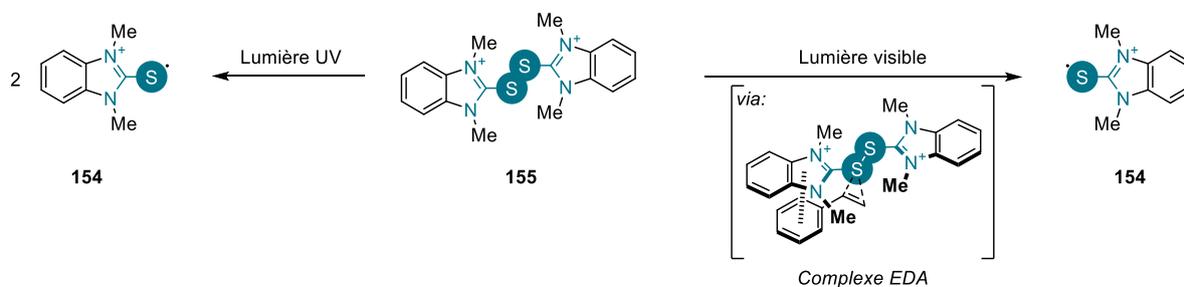


Figure 21 Génération du radical isothiouronyle par voie non-photoredox

## 5.6. Partie expérimentale

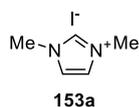
### 5.6.1. Informations générales

Toutes les réactions ont été réalisées sous une atmosphère inerte d'argon. Sauf si explicitement précisé, les réactifs ont été achetés chez les fournisseurs commerciaux usuels et utilisés sans purification. Les expériences ont été conduites dans des solvants secs commercialisés par Sigma-Aldrich®. Les RMN du  $^1\text{H}$ ,  $^{19}\text{F}$ , et  $^{13}\text{C}$  ont été mesurées sur des spectromètres Bruker Avance 300 or 400 à 298 K (dans le chloroforme deutéré, sauf indication contraire). Les déplacements chimiques ( $\delta$ ) sont exprimés en parties par million par rapport au pic résiduel du solvant ( $^1\text{H}$  : 7.26 ppm pour  $\text{CHCl}_3$  et  $^{13}\text{C}$  : 77.16 ppm pour  $\text{CDCl}_3$ ) ou  $\text{CFCl}_3$  comme référence externe pour les spectres  $^{19}\text{F}$ . Les constantes de couplage ( $J$ ) sont données en Hertz. Les abréviations suivantes, et leurs combinaisons, sont utilisées : br : large, s : singulet, d : doublet, t : triplet, q : quadruplet, m : multiplet. Les CCM sont réalisées sur des plaques de silice Gel F254 Merck avec détection par UV ou solution de  $\text{KMnO}_4$ . Les chromatographies sur gel de silice ont été réalisées sur un gel de silice 60M Macherey-Nagel® (0.04-0.063 mm) avec des solvants de grades techniques. Les spectres de masse ont été enregistrés sur un appareil micrOTOF-Q [EI ou ESI+]. Les points de fusion ont été déterminés avec un appareil Büchi® Melting-point B-450, et n'ont pas été corrigés. Les spectres d'absorbance ont été enregistrés sur un spectrophotomètre JASCO® V-730 UV-Vis Double Beam. Les flacons ont été irradiés dans une PhotoRedOx Box® HCK 1006-01-004 HepatoChem par une lampe 40W LED bleue Kessil® (A160WE Tuna Blue, 455 nm) à 100% de la couleur et de l'intensité de la lumière. Le photocatalyseur  $\text{Ir}[(\text{dF-CF}_3\text{-ppy})_2\text{dtbpy}]\text{PF}_6$  a été synthétisé selon la procédure reportée dans le chapitre 3.

### 5.6.2. Synthèse et caractérisation des thiourées

#### 5.6.2.1. Synthèse des sels de diazolum

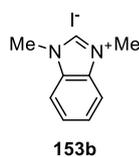
##### Iodure de 1,3-diméthyl-1H-imidazol-3-ium (153a)



Du iodométhane (1.5 mL, 24.0 mmol, 1.2 eq.) a été ajouté par portions à une solution de *N*-méthylimidazole (1.6 g, 20.0 mmol, 1.0 eq.) dans le DCM sur 15-30 min (Attention : la réaction est exothermique). Le mélange réactionnel a été agité pendant 2 h, après quoi le mélange a été concentré et les sels lavés trois fois avec  $\text{Et}_2\text{O}$ . Solide jaune pâle hygroscopique (4.27g, 19.0 mmol, 95% de rendement).

**RMN  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  9.04 (s, 1H), 7.69 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.84 (s, 3H). En accord avec les données de la littérature.<sup>38</sup>

##### Iodure de 1,3-diméthyl-1H-benzo[d]imidazol-3-ium (153b)

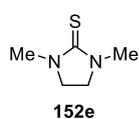


Un tube scellé contenant du benzimidazole (1.89 g, 16.0 mmol, 1.0 eq.),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2.2 g, 16.0 mmol, 1.0 eq.) et du iodométhane (2.8 mL, 48.0 mmol, 3.0 eq.) dans l'ACN (40 mL) a été porté à reflux pendant 24 h. Après retour à T.A., les espèces volatiles ont été évaporées sous pression réduite. Le résidu a été mis en suspension dans le DCM et filtré pour retirer l'iodure de potassium formé. Le DCM a été évaporé du filtrat pour donner le produit sous forme d'un solide rosé (4.4 g, 16.0 mmol, rendement quantitatif).

**RMN  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  9.64 (s, 1H), 8.02 (dd,  $J$  = 6.3, 3.1 Hz, 2H), 7.71 (dd,  $J$  = 6.3, 3.1 Hz, 2H), 4.08 (s, 6H). En accord avec les données de la littérature.<sup>39</sup>

### 5.6.2.2. Synthèse des thiourées

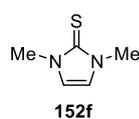
#### 1,3-diméthyl-1,3-dihydro-2H-imidazolidine-2-thione (152e)



Une solution de 1,3-diméthylimidazolidin-2-one (0.22 mL, 2.0 mmol, 1.0 eq.) et du réactif de Lawesson (1.21 g, 3.0 mmol, 1.5 eq.) dans le toluène (20 mL) a été portée à reflux sous atmosphère d'argon pendant 20 h. Après retour à T.A., le solvant a été évaporé sous pression réduite et le brut a été purifié par chromatographie sur colonne : PEt/EtOAc 1:1. Solide pâle (165 mg, 1.27 mmol, 63% de rendement).

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.53 (s, 4H), 3.12 (s, 6H). En accord avec les données de la littérature.<sup>40</sup>

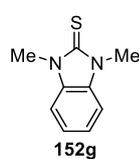
#### 1,3-diméthylimidazole-2-thione (152f)



Du *tert*-butanolate de potassium (2.40 g, 10.5 mmol, 1.05 eq.) a été ajouté en une fois à une solution de **153a** (2.24 g, 10.0 mmol, 1.0 eq.) dans le THF (50 mL) à T.A. et sous atmosphère d'argon. La suspension a été agitée pendant 1.5 h puis du soufre élémentaire (354 mg, 10.5 mmol, 1.05 eq.) a été ajouté en une fois. Le mélange a été agité à T.A. pendant 15 h et filtré sur Celite®. Le *pad* de Celite® a été lavé avec du THF puis du DCM (2 fois). Le filtrat a été concentré sous pression réduite et le brut réactionnel purifié par chromatographie sur colonne : DCM. Solide blanc (254 mg, 4.6 mmol, 46% de rendement).

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.66 (s, 2H), 3.60 (s, 6H). En accord avec les données de la littérature.<sup>41</sup>

#### 1,3-diméthyl-1H-benzo[d]imidazole-2(3H)-thione (152g)



K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.70 g, 20.0 mmol, 1.25 eq.) et du soufre élémentaire (513 mg, 16.0 mmol, 1.0 eq.) ont été ajoutés successivement à une solution de **153b** (4.4 g, 16.0 mmol, 1.0 eq.) dans le MeOH (40 mL). Le mélange a été porté à reflux sous atmosphère d'argon pendant 20 h. Après retour à T.A., le mélange a été filtré sur Celite® et lavé avec du DCM (3 fois). Le filtrat a été concentré sous pression réduite et le brut a été purifié par chromatographie sur colonne : DCM. Solide blanc (2.0 g, 11.2 mmol, 70% de rendement).

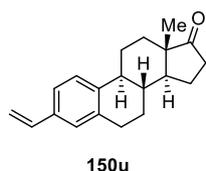
**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.25 (dd, *J* = 5.9, 3.2 Hz, 2H), 7.18 (dd, *J* = 5.9, 3.2 Hz, 2H), 3.80 (s, 6H). En accord avec les données de la littérature.<sup>42</sup>

### 5.6.3. Synthèse et caractérisation des substrats

#### 5.6.3.1. Synthèse des oléfines

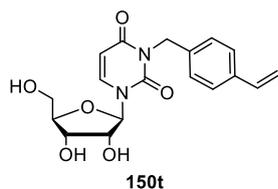
Mises à part **150t** et **150u**, toutes les oléfines ont été achetées chez les fournisseurs commerciaux.

#### (8R,9S,13S,14S)-13-méthyl-3-vinyl-7,8,9,11,12,13,15,16-octahydro-6H-cyclopenta[a]phénanthrène-17(14H)-one (150u)



**150u** a été synthétisée selon une procédure décrite.<sup>43</sup>

#### 1-((2R, 3R, 4S, 5R)-3,4-dihydroxy-5-(hydroxyméthyl)tétrahydrofuran-2-yl)-3-(4-vinylbenzyl)pyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (150t)



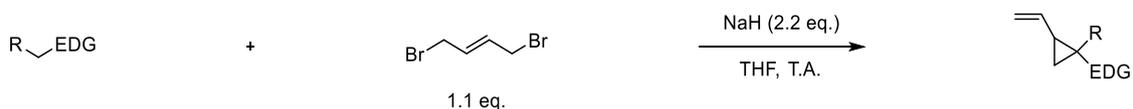
Du 1-(chlorométhyl)-4-vinylbenzène (0.42 mL, 3.0 mmol, 1.5 eq.) a été ajouté goutte-à-goutte à une suspension d'uridine (488 mg, 2.0 mmol, 1.0 eq.) et  $K_2CO_3$  (783 mg, 3.4 mmol, 1.7 eq.) dans un mélange DMF/acétone 1:1 (2 mL) sous atmosphère d'argon. Le mélange a été porté à reflux pendant 4 h puis les espèces volatiles ont été évaporées sous pression réduite. Le brut a été purifié par chromatographie sur colonne : gradient DCM/MeOH 1:0 à 9:1.

Mousse solide blanche (342 mg, 0.95 mmol, 32% de rendement).

**RMN  $^1H$**  (300 MHz, MeOD)  $\delta$  8.03 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 7.38 – 7.26 (m, 4H), 6.67 (dd,  $J$  = 17.7, 10.9 Hz, 1H), 5.93 (d,  $J$  = 3.7 Hz, 1H), 5.79 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 5.72 (dd,  $J$  = 17.7, 1.1 Hz, 1H), 5.18 (dd,  $J$  = 10.9, 1.1 Hz, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.22 – 4.09 (m, 2H), 4.05 – 3.98 (m, 1H), 3.86 (dd,  $J$  = 12.2, 2.7 Hz, 1H), 3.73 (dd,  $J$  = 12.2, 3.2 Hz, 1H). **RMN  $^{13}C$**  (75 MHz, MeOD)  $\delta$  164.8, 152.5, 140.9, 138.2, 137.7 (2C), 129.6, 127.1, 114.1, 102.0, 91.6, 86.1, 75.8, 71.0, 62.0, 44.9. **HRMS** (ESI+, m/z):  $[M+H]^+$  calculée pour  $[C_{18}H_{21}N_2O_6]^+$ : 361.1394, trouvée 361.1393.

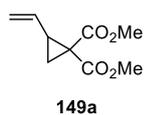
### 5.6.3.2. Synthèse des vinylcyclopropanes

#### Procédure Générale A (PGA):



NaH (60% dans l'huile minérale, 2.2 eq.) a été ajouté en une fois à une solution sous argon de *trans*-1,4-dibromo-2-butène (1.1 eq.) dans le THF ( $c$  = 0.12 M). Le méthylène activé (1.0 eq.) a ensuite été ajouté goutte-à-goutte, et le mélange a été agité à T.A. pendant le temps indiqué (2 à 20 h, suivi par CCM). La réaction a été traitée avec  $NH_4Cl$  saturé (25 mL) et extrait avec EtOAc (3 fois). Les phases organiques rassemblées ont été séchées sur  $NaSO_4$ , filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie sur colonne.

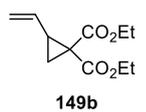
#### 2-vinylcyclopropane-1,1-dicarboxylate de diméthyle (149a)



Préparé selon la **PGA** à partir du malonate de diméthyle (0.76 mL, 5.0 mmol). Chromatographie sur colonne : DCM/PEt 1:1. Liquide incolore (1.29 g, 7.5 mmol, 75% de rendement).

**RMN  $^1H$**  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  5.54 – 5.35 (m, 1H), 5.34 – 5.06 (m, 2H), 3.74 (s, 6H), 2.58 (dd,  $J$  = 16.6, 7.8 Hz, 1H), 1.72 (dd,  $J$  = 7.6, 4.9 Hz, 1H), 1.58 (dd,  $J$  = 9.0, 4.9 Hz, 1H). En accord avec les données de la littérature.<sup>44</sup>

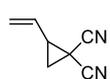
#### 2-vinylcyclopropane-1,1-dicarboxylate de diéthyle (149b)



Préparé selon la **PGA** à partir du malonate de diéthyle (1.15 mL, 10.0 mmol). Chromatographie sur colonne : gradient PEt/EtOAc 1:0 à 19:1. Huile incolore (888 mg, 4.2 mmol, 84% de rendement).

**RMN  $^1H$**  (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  5.44 (ddd,  $J$  = 16.9, 9.9, 8.1 Hz, 1H), 5.29 (dd,  $J$  = 17.1, 1.9 Hz, 1H), 5.19 – 5.08 (m, 1H), 4.32 – 4.08 (m, 4H), 2.64 – 2.50 (m, 1H), 1.69 (dd,  $J$  = 7.5, 4.9 Hz, 1H), 1.55 (dd,  $J$  = 9.0, 4.9 Hz, 1H), 1.26 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H), 1.26 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H). En accord avec les données de la littérature.<sup>45</sup>

#### 2-vinylcyclopropane-1,1-dicarbonitrile (149c)

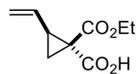


149c

Préparé selon la **PGA** à partir du malonitrile (0.19 mL, 3.0 mmol). Chromatographie sur colonne : PEt/EtOAc 9:1. Solide cristallin incolore (229 mg, 1.9 mmol, 63% de rendement).

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.80 – 5.41 (m, 3H), 3.32 – 2.54 (m, 1H), 2.07 (dd, *J* = 9.1, 6.2 Hz, 1H), 1.83 (dd, *J* = 8.3, 6.2 Hz, 1H). En accord avec les données de la littérature.<sup>46</sup>

#### Acide 1-éthoxycarbonyl-2-vinylcyclopropane-1-carboxylique (149d)

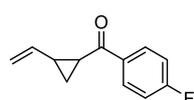


149d

Une solution de KOH (168 mg, 3.0 mmol, 1.0 eq.) dans l'EtOH (1 mL) a été ajoutée à **149b** à 0 °C. Le mélange a été agité à T.A. pendant 20 h. Le pH a été ajusté à 2-3 avec une solution aqueuse à 1 M de HCl et le produit a été extrait avec EtOAc (3 fois). Les phases organiques rassemblées ont été séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrées et concentrées sous pression réduite. Le produit brut a été purifié par chromatographie sur colonne : DCM/EtOH gradient 1:0 à 23:2. Huile incolore (270 mg, 1.47 mmol, 49% de rendement, d.r. 92:8)

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 12.69 (br s, 1H), 5.95 – 5.81 (m, 0.08H), 5.71 (ddd, *J* = 17.2, 10.0, 8.7 Hz, 0.92H), 5.41 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 5.26 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.41 – 4.17 (m, 2H), 2.77 (ddd, *J* = 8.7, 8.7, 8.7 Hz, 0.92H), 2.65 (ddd, *J* = 8.7, 8.7, 8.7 Hz, 0.08H), 2.19 (ddd, *J* = 8.7, 4.5, 1.1 Hz, 0.92H), 2.15 – 2.06 (m, 0.16H), 2.02 (dd, *J* = 8.7, 4.5 Hz, 0.92H), 1.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 2.76H), 1.24 (t, *J* = 7.0 Hz, 0.24H). En accord avec les données de la littérature.<sup>47</sup>

#### (4-fluorophényl)(2-vinylcyclopropyl)méthanone (149e)

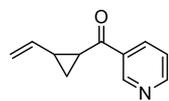


149e

Préparé selon la **PGA** à partir de la 1-(4-fluorophényl)éthan-1-one (0.36 mL, 3.0 mmol). Chromatographie sur colonne : PEt/EtOAc 97:3. Liquide jaune (282 mg, 1.48 mmol, 49% de rendement, d.r. 50:50).

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.08 – 7.93 (m, 2H), 7.18 – 7.01 (m, 2H), 5.69 – 5.46 (m, 1H), 5.24 – 5.15 (m, 1H), 5.04 (ddd, *J* = 10.2, 1.4, 0.5 Hz, 0.5 H), 4.98 (ddd, *J* = 10.3, 1.8, 0.5 Hz, 0.5 H), 2.90 (ddd, *J* = 8.3, 7.4, 6.0 Hz, 0.5 H), 2.63 (ddd, *J* = 8.1, 5.1, 3.8 Hz, 0.5 H), 2.45 – 2.03 (m, 1H), 1.89 – 1.60 (m, 1H), 1.33 (ddd, *J* = 8.3, 7.4, 4.6 Hz, 0.5 H), 1.19 (ddd, *J* = 8.1, 6.3, 3.9 Hz, 0.5 H). **RMN <sup>13</sup>C** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 197.2, 196.0, 165.8 (d, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 254.5 Hz), 165.7 (d, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 254.0 Hz), 138.5, 135.0 (d, <sup>4</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 3.0 Hz), 134.9, 134.4 (d, <sup>4</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 2.9 Hz), 130.79 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 9.3 Hz), 130.76 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 9.3 Hz), 116.5, 115.8 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 21.9 Hz), 115.7 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 21.8 Hz), 115.3, 29.6, 28.3, 26.7, 25.9, 18.3, 14.4. **RMN <sup>19</sup>F** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -105.80 (tt, *J* = 8.4, 5.4 Hz), -106.01 (tt, *J* = 8.5, 5.6 Hz). **HRMS** (ESI+, *m/z*): [M+Na]<sup>+</sup> calculée pour [C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>FN<sub>1</sub>O]<sup>+</sup>: 213.0686, trouvée 213.0688.

#### Pyridin-3-yl(2-vinylcyclopropyl)méthanone (149f)

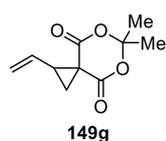


149f

Préparé selon la **PGA** à partir de la 1-(pyridin-2-yl)éthan-1-one (0.33 mL, 3.0 mmol). Chromatographie sur colonne : PEt/EtOAc 7:3. Liquide orange (272 mg, 1.57 mmol, 52% de rendement, d.r. 55:45).

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.20 (ddd, *J* = 3.5, 2.3, 0.9 Hz, 1H), 8.76 (ddd, *J* = 5.7, 4.8, 1.7 Hz, 1H), 8.26 – 8.18 (m, 1H), 7.45 – 7.37 (m, 1H), 5.70 – 5.46 (m, 1H), 5.26 (ddd, *J* = 3.4, 1.6, 0.6 Hz, 0.5H), 5.20 (ddd, *J* = 3.5, 1.6, 0.6 Hz, 0.5H), 5.06 (dd, *J* = 10.2, 1.4 Hz, 0.5H), 5.00 (dd, *J* = 10.2, 1.7 Hz, 0.5H), 2.94 (ddd, *J* = 8.8, 7.4, 5.9 Hz, 0.5H), 2.66 (ddd, *J* = 7.9, 5.1, 3.8 Hz, 0.5H), 2.37 – 2.16 (m, 1H), 1.94 – 1.69 (m, 1H), 1.38 (ddd, *J* = 8.4, 7.4, 4.6 Hz, 0.5H), 1.25 (ddd, *J* = 7.9, 6.4, 4.0 Hz, 0.5H). **RMN <sup>13</sup>C** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 197.4, 196.2, 153.2, 153.1, 149.6, 149.5, 138.0, 135.3 (2C), 134.4, 133.6, 133.0, 123.6 (2C), 116.9, 115.6, 30.0, 28.7, 26.9, 26.1, 18.5, 14.6. **HRMS** (ESI+, *m/z*): [M+H]<sup>+</sup> calculée pour [C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>NO]<sup>+</sup>: 174.0913, trouvée 174.0915.

#### 6,6-diméthyl-1-vinyl-5,7-dioxaspiro[2.5]octane-4,8-dione (149g)

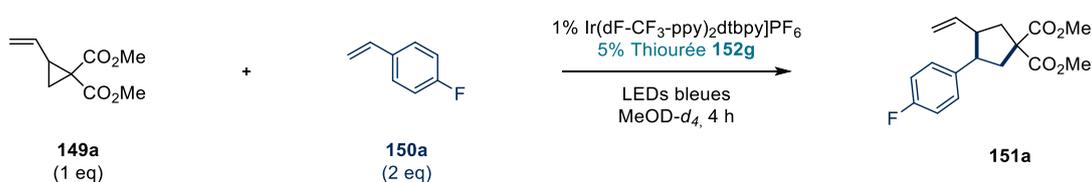


A une suspension sous agitation de 2,2-diméthyl-1,3-dioxane-4,6-dione (565 mg, 3.92 mmol, 1.0 eq.) dans le DMF (4 mL) à 0 °C a été ajouté K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (677 mg, 4.9 mmol, 1.25 eq.). La réaction a été agitée pendant 10 min, puis le 1,4-dibromobut-2-ène (1.0 g, 4.7 mmol, 1.2 eq.) a été ajouté en une fois et la réaction a été agitée pendant 1 h à 0 °C et 2 h supplémentaires à T.A. Une autre portion de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (677 mg, 4.9 mmol, 1.25 eq.) a été ajoutée, et la réaction a été agitée pendant 16 h supplémentaires à T.A. La réaction a été versée dans une solution aqueuse à 1 M de HCl (25 mL) et extraite avec EtOAc (3 fois). Les phases organiques rassemblées ont été lavées successivement avec de la saumure (25 mL) et de l'eau (25 mL), séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et concentrées sous pression réduite. Chromatographie sur colonne : PEt/EtOAc 9:1. Solide blanc (333 mg, 1.7 mmol, 43% de rendement).

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.76 (ddd, *J* = 17.1, 10.2, 9.3 Hz, 1H), 5.46 (dd, *J* = 17.2, 1.1 Hz, 1H), 5.34 (dd, *J* = 10.2, 1.3 Hz, 1H), 2.77 (ddd, *J* = 9.3, 9.3, 9.3 Hz, 1H), 2.37 (dd, *J* = 9.3, 4.5 Hz, 1H), 2.22 (dd, *J* = 9.3, 4.5 Hz, 1H), 1.77 (d, *J* = 0.7 Hz, 3H), 1.73 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H). En accord avec les données de la littérature.<sup>48</sup>

## 5.6.4. Expériences mécanistiques

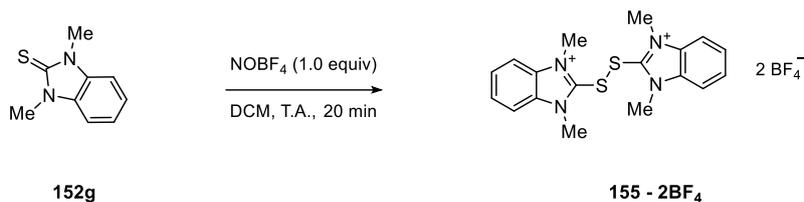
### 5.6.4.1. Expérience d'interruption de la lumière



Dans un flacon, ont été introduits **149a** (37 mg, 0.2 mmol, 1.0 eq.), PhOCF<sub>3</sub> (26 μL, 0.2 mmol, 1.0 eq.), **152g** (1.8 mg, 0.01 mmol, 5 mol%) et Ir[(dF-CF<sub>3</sub>-ppy)<sub>2</sub>dtbpy]PF<sub>6</sub> (2.2 mg, 2 μmol, 1 mol%). Le flacon a été fermé avec un bouchon à vis avec un septum PTFE, et l'atmosphère a été remplacée par de l'argon. Du méthanol deutéré (1.0 mL, préalablement dégazé par barbotage d'argon pendant 10 min) et **150a** (24 μL, 0.2 mmol, 1.0 eq.) ont été ajoutés successivement. Une partie de cette solution (0.75 mL) a été transférée dans un tube RMN qui a été soumis à une alternance de séquences d'irradiation et de pénombre comme décrit ci-dessous. Le rendement de **151a** a été déterminé par RMN <sup>19</sup>F.

Entrée	Temps (h)	Séquence avant l'analyse	Rendement en RMN <sup>19</sup> F
1	0	-	0%
2	0.5	30 min à la lumière	22%
3	1	30 min dans le noir	22%
4	1.5	30 min à la lumière	47%
5	2	30 min dans le noir	47%
6	3	1 h à la lumière	72%
7	3.5	30 min dans le noir	72%
8	5.5	2 h à la lumière	76%

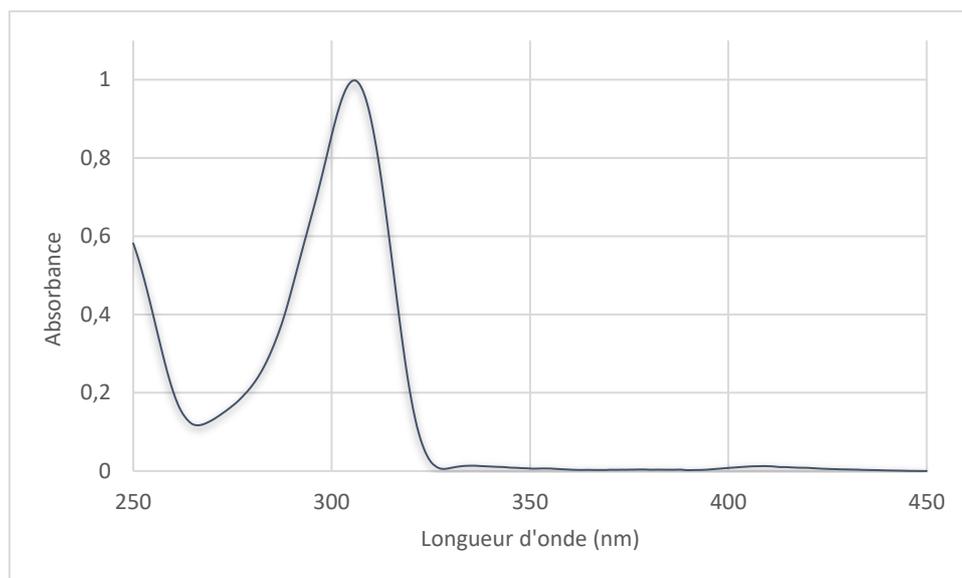
### 5.6.4.2. Synthèse et caractérisation du dimère **155**



Une solution de **152g** (713 mg, 4.0 mmol, 1.0 eq.) dans le DCM (1.6 mL) a été ajoutée lentement à une suspension de NOBF<sub>4</sub> (467 mg, 4.0 mmol, 1.3 eq.) dans le DCM (1.6 mL) sous argon. La solution devient instantanément orange et un solide jaune apparaît. La réaction a été agitée pendant 20 min supplémentaire à T.A. après la fin de l'addition. Le solide a été filtré, lavé avec du DCM (2 fois 2 mL) et séché sous vide pour donner le dimère pur sous la forme d'un solide jaune. **Point de fusion** : 147 °C.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ 7.93 (dt, *J* = 6.2, 3.3 Hz, 4H), 7.84 (dt, *J* = 6.2, 3.3 Hz, 4H), 3.99 (s, 12H). **<sup>13</sup>C NMR** (101 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ 133.9, 129.7, 118.4, 115.0, 34.8. **<sup>19</sup>F NMR** (376 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ -151.68, -151.74. **<sup>11</sup>B NMR** (128 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ -1.25. **HRMS** (ESI+, *m/z*): [M<sub>2</sub><sup>+</sup>, BF<sub>4</sub><sup>-</sup>]<sup>+</sup> calculée pour [C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>BF<sub>4</sub>N<sub>4</sub>S<sub>2</sub>]<sup>+</sup>: 443.1153, mesurée: 443.1153.

L'absorbance optique de **155 - 2BF<sub>4</sub>** a été mesurée sur une solution à 10 nM dans le MeOH. L'absorbance maximale (λ<sub>max</sub>) a été déterminée à 308 nm.



### 5.6.4.3. Voltamétrie cyclique

Les mesures électrochimiques ont été réalisées sur un potentiostat-galvanostat 2-en-1 EG & G-Princeton Applied Research 263A, en utilisant un montage standard à trois électrodes avec une électrode de carbone vitreux (électrode de travail, diamètre 3 mm), un fil de platine (électrode auxiliaire) et un système non-aqueux Ag/Ag<sup>+</sup> (0.01 M AgNO<sub>3</sub> + 0.1 M Bu<sub>4</sub>NClO<sub>4</sub>) dans l'ACN comme électrode de référence. Le logiciel Powersuite a été utilisé pour les expériences et les données ont été sauvegardées sur Microsoft Excel et traitées avec le logiciel Origin Pro 8.5. Toutes les solutions étudiées étaient à 0.1 M dans l'électrolyte Bu<sub>4</sub>NPF<sub>6</sub> (Fluka grade électrochimique puriss) avec la vitesse de balayage de 0.2 V/s. Les solutions ont été barbotées avec de l'argon sec pendant 15 min environ pour retirer l'oxygène avant chaque expérience, et gardées sous une pression positive d'argon. Sous ces conditions expérimentales, le couple ferrocène/ferrocénium, utilisé comme une référence externe, a

été mesuré à  $E_{1/2} = +0.41 \text{ V}_{\text{ECS}}$  dans l'ACN et  $+0.39 \text{ V}_{\text{ECS}}$  dans le MeOH. La conversion des potentiels exprimés en V par rapport à l'ECS et par rapport à l'électrode Ag/Ag<sup>+</sup> (0.01M) est comme suit :  $E_{\text{ECS}} = E_{\text{Ag/Ag}^+} + 0.32$ .<sup>49</sup>

Tableau 2 Données électrochimiques pour les thiourées **152** et le dimère **155**. Electrode de carbone vitreux (3 mm) dans l'ACN avec 0.1 M de Bu<sub>4</sub>NPF<sub>6</sub> à 0.2 V/s. [a] Observé uniquement si le potentiel est d'abord scanné dans le sens anodique puis balayé dans le sens cathodique. [b] dans le MeOH avec 0.1 M de Bu<sub>4</sub>NPF<sub>6</sub>.

Entrée	Thiourée	E <sub>p</sub> (V <sub>ECS</sub> )
1	<b>152a</b>	+0.86 ; -0.16 <sup>[a]</sup>
2	<b>152b</b>	+0.79 ; +0.05 <sup>[a]</sup>
3	<b>152c</b>	+1.36 ; -0.51 <sup>[a]</sup> ; -0.72 <sup>[a]</sup>
4	<b>152d</b>	+0.92 ; -0.38 <sup>[a]</sup>
5	<b>152e</b>	+1.10 ; -0.36 <sup>[a]</sup> ; -1.00 <sup>[a]</sup>
6	<b>152f</b>	+0.90 ; -0.32 <sup>[a]</sup> ; -0.62 <sup>[a]</sup>
7	<b>152g</b>	+1.00 ; +0.24 <sup>[a]</sup> +0.98 <sup>[b]</sup> ; -0.51 <sup>[a,b]</sup>
8	<b>155 – 2BF<sub>4</sub></b>	-0.61 <sup>[b]</sup> ; +0.98 <sup>[a,b]</sup> ; +1.66 <sup>[a,b]</sup>

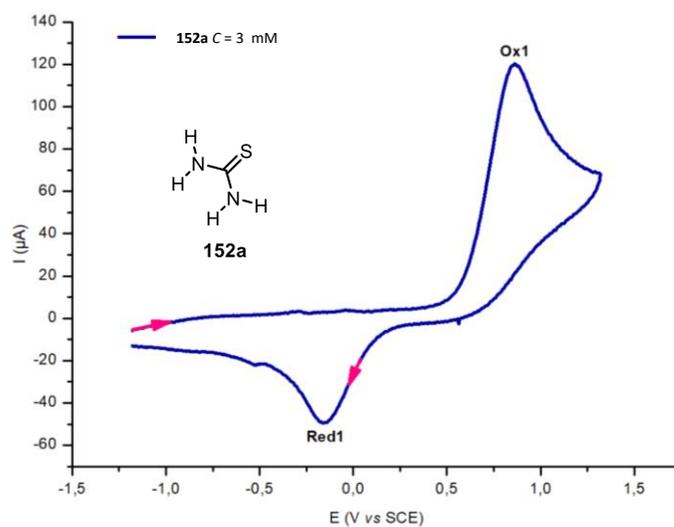


Figure 22 Voltamétrie cyclique de **152a** dans l'ACN + 0.1 M TBAPF<sub>6</sub>

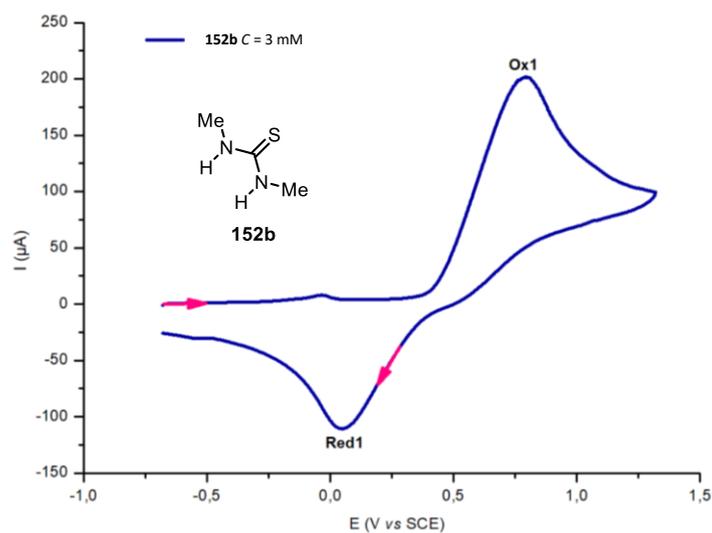


Figure 23 Voltamétrie cyclique de **152b** dans l'ACN + 0.1 M TBAPF<sub>6</sub>

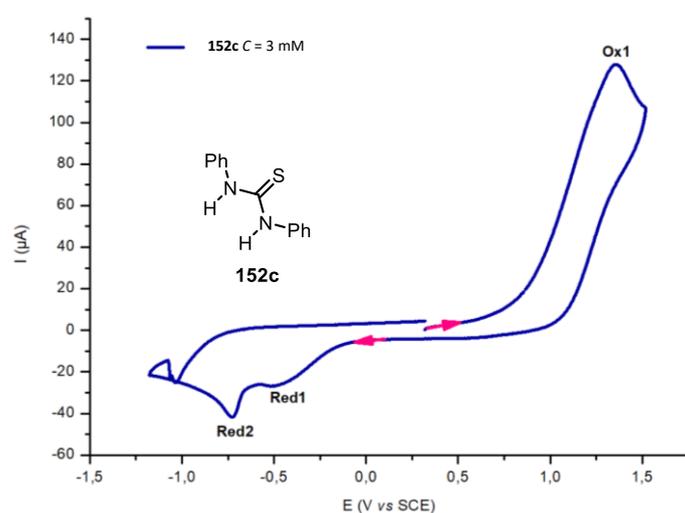


Figure 24 Voltamétrie cyclique de **152c** dans l'ACN + 0.1 M TBAPF<sub>6</sub>

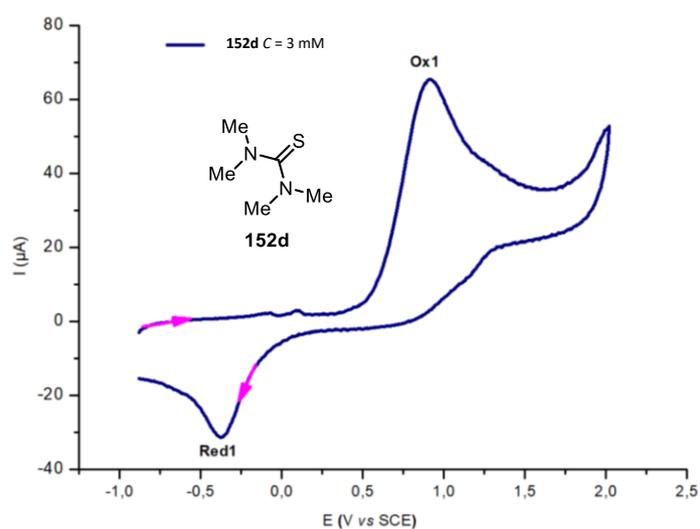


Figure 25 Voltamétrie cyclique de **152d** dans l'ACN + 0.1 M TBAPF<sub>6</sub>

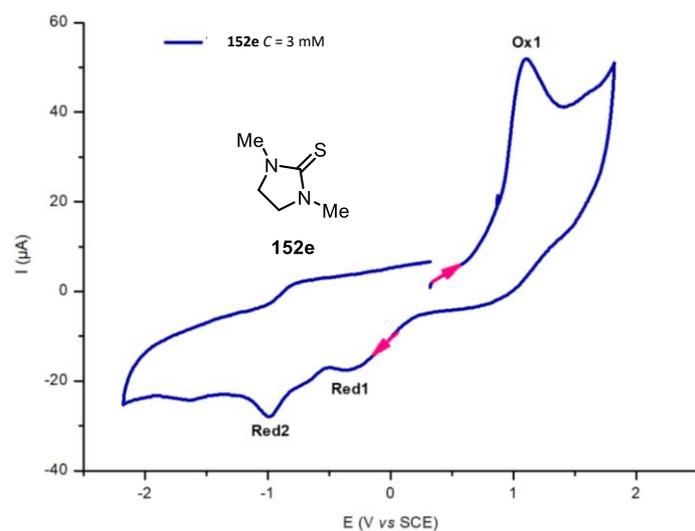


Figure 26 Voltamétrie cyclique de **152e** dans l'ACN + 0.1 M TBAPF<sub>6</sub>

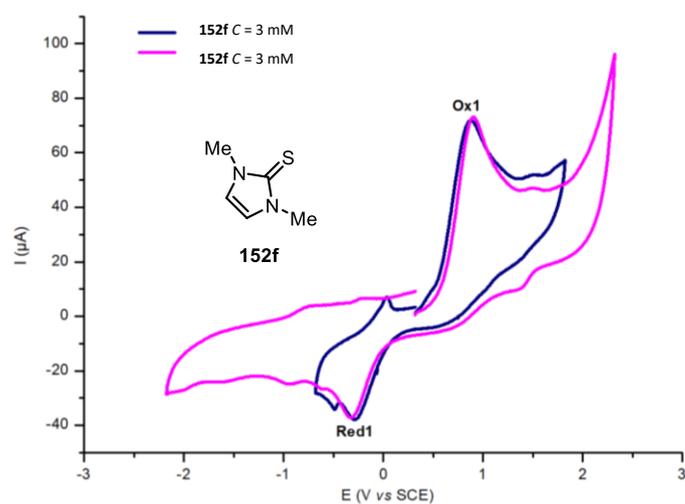


Figure 27 Voltamétrie cyclique de **152f** dans l'ACN + 0.1 M TBAPF<sub>6</sub>

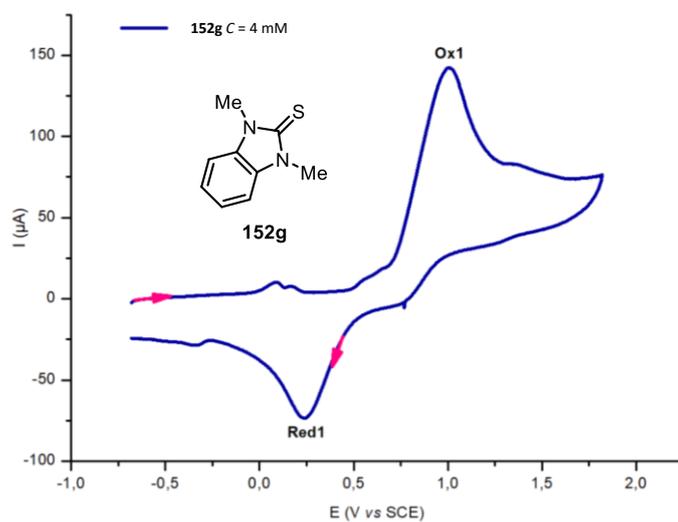


Figure 28 Voltamétrie cyclique de **152g** dans l'ACN + 0.1 M TBAPF<sub>6</sub>

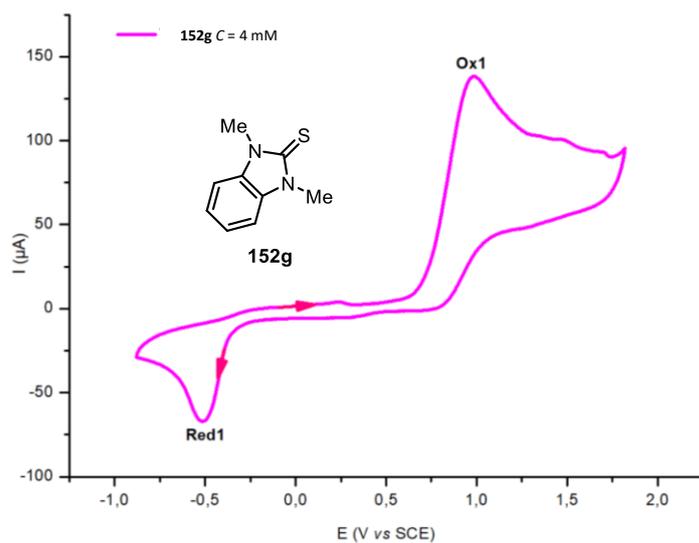


Figure 29 Voltamétrie cyclique de **152g** dans MeOH + 0.1 M TBAPF<sub>6</sub>

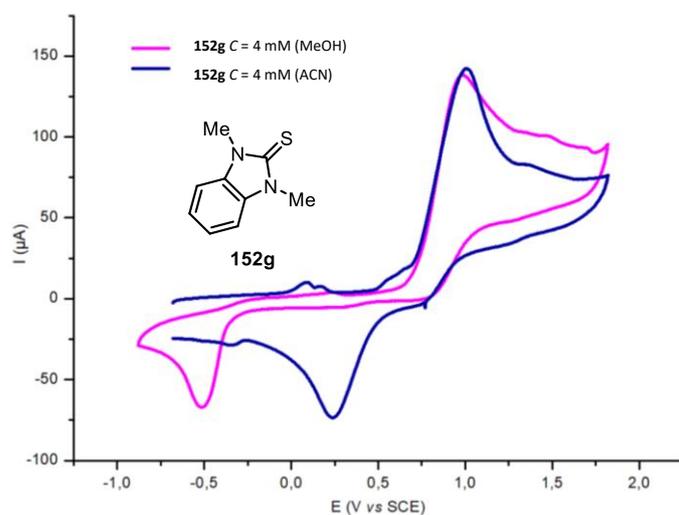


Figure 30 Voltamétrie cyclique de **152g** dans MeOH et ACN + 0.1 M TBAPF<sub>6</sub>

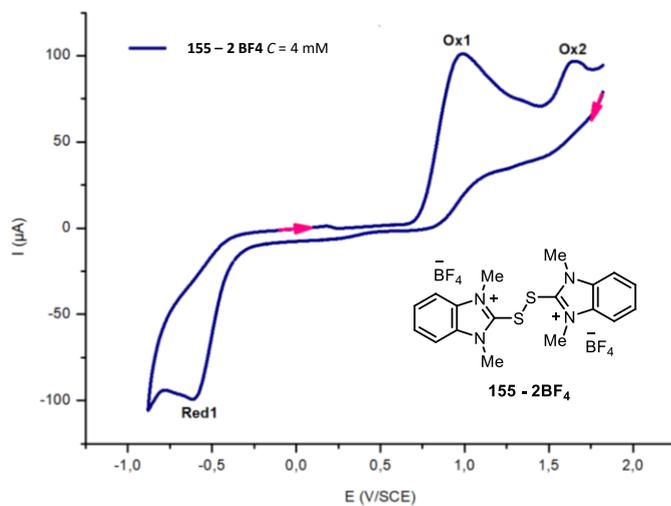


Figure 31 Voltamétrie cyclique de **155 - 2 BF<sub>4</sub>** dans MeOH + 0.1 M TBAPF<sub>6</sub>

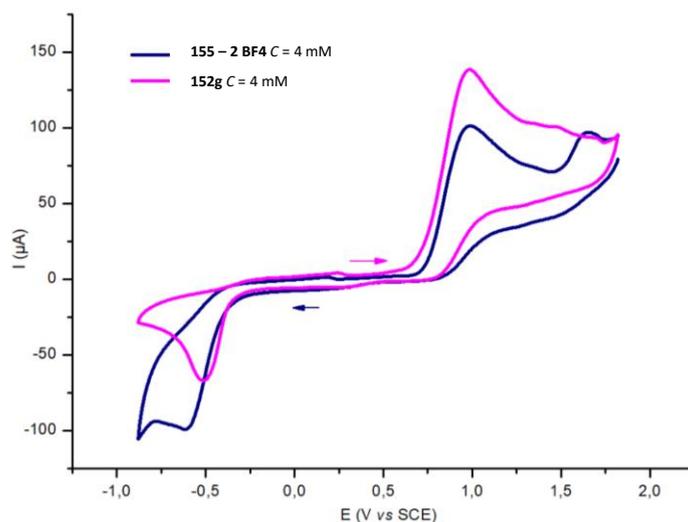
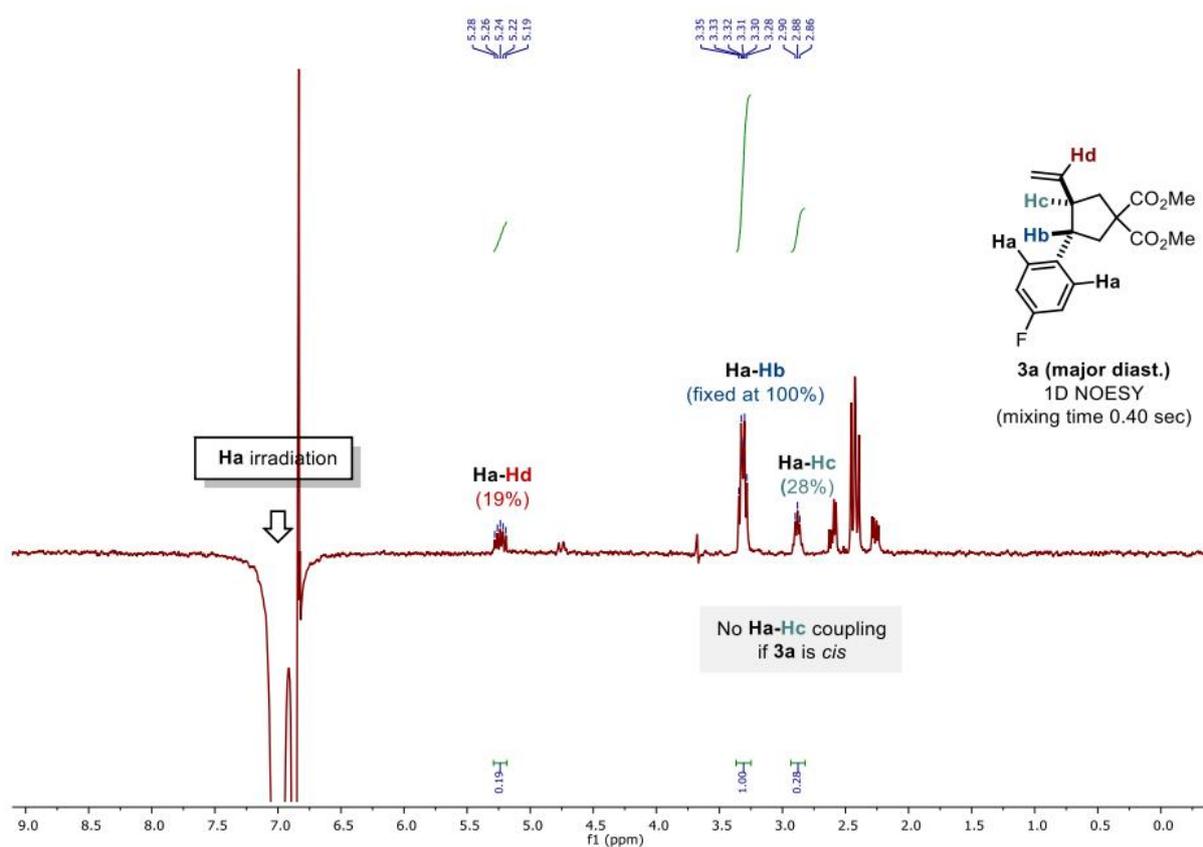


Figure 32 Voltamétrie cyclique de **152g** et **155 – 2 BF<sub>4</sub>** dans MeOH + 0.1 M TBAPF<sub>6</sub>

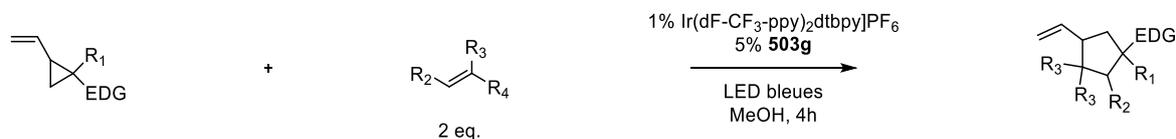
#### 5.6.4.4. Détermination de la stéréochimie du diastéréomère majoritaire



## 5.6.5. Synthèse et caractérisation des produits

### 5.6.5.1. Procédures pour la cyclisation (3+2) radicalaire

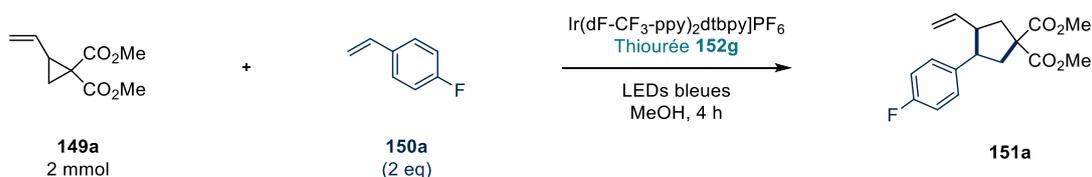
#### Procédure Générale B (PGB):



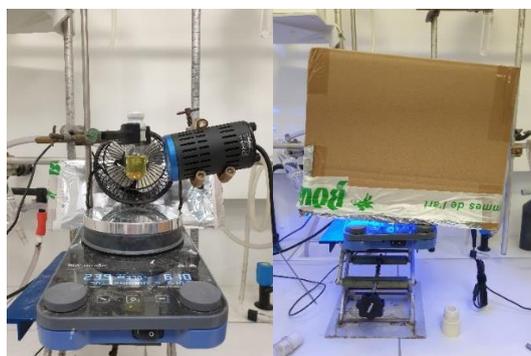
Un flacon de 4 mL contenant le vinylcyclopropane (0.2 mmol, 1.0 eq.), la thiourée **152g** (1.8 mg, 0.01 mmol, 5 mol%) et Ir[(dF-CF<sub>3</sub>-ppy)<sub>2</sub>dtbpy]PF<sub>6</sub> (2.2 mg, 2 μmol, 1 mol%) a été fermé avec un bouchon à vis muni d'un septum en PTFE et son atmosphère a été remplacée par de l'argon. Du MeOH (1.0 mL, préalablement dégazé par barbotage d'argon pendant 10 min) et l'oléfine (0.4 mmol, 2.0 eq.) ont été ajoutés successivement (lorsque l'oléfine est un solide, elle est ajoutée avant de fermer le flacon). Le flacon a été scellé avec du parafilm et irradié par les LED bleues (Kessil® 40 W) pendant 4 h (sauf mention contraire). Les espèces volatiles ont ensuite été évaporées et le brut a été purifié par chromatographie sur colonne.



#### Montée en échelle pour la synthèse de **152a** :

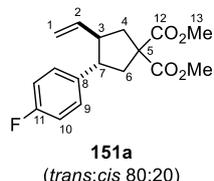


Un tube pour micro-onde de 10 mL contenant **149a** (368 mg, 2.0 mmol, 1.0 eq.), **152g** (18 mg, 0.10 mmol, 5 mol% ou 3.6 mg, 0.02 mmol, 1 mol%, respectivement) et Ir[(dF-CF<sub>3</sub>-ppy)<sub>2</sub>dtbpy]PF<sub>6</sub> (22 mg, 0.02 mmol, 1 mol% ou 4.5 mg, 4 μmol, 0.2 mol%, respectivement) a été scellé avec un bouchon en aluminium muni d'un septum et son atmosphère a été remplacée par de l'argon. Du MeOH (10 mL, préalablement dégazé par barbotage d'argon pendant 10 min) et **150a** (0.48 mL, 4.0 mmol, 2.0 eq.) ont été ajoutés successivement. Le flacon a été scellé avec du parafilm et irradié par les LED bleues (Kessil® 40 W) pendant 4 h. Les espèces volatiles ont ensuite été évaporées et le brut a été purifié par chromatographie sur colonne : PEt/DCM 1:1. Huile incolore (482 mg, 1.57 mmol, 79% de rendement et 408 mg, 1.33 mmol, 67% de rendement, respectivement, d.r. 78:22).



### 5.6.5.2. Caractérisation des produits

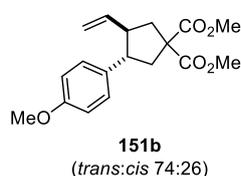
#### 3-(4-fluorophényl)-4-vinylcyclopentane-1,1-dicarboxylate de diméthyle (151a)



Préparé selon la **PGB** à partir de **149a** (37 mg, 0.2 mmol, 1.0 eq.) et le 4-fluorostyrène (48  $\mu$ L, 0.4 mmol, 2.0 eq.). Chromatographie sur colonne : PEt/DCM 1:1. Huile incolore (53 mg, 0.17 mmol, 87% de rendement, d.r. 80:20). La stéréochimie du diastéréomère majoritaire a été déterminé par des expériences 1D NOESY.

**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.21 – 7.15 (m, 0.40H,  $\text{H}_{9,\text{cis}}$ ), 7.13 – 7.05 (m, 1.60H,  $\text{H}_{9,\text{trans}}$ ), 7.00 – 6.92 (m, 2H,  $\text{H}_{10}$ ), 5.61 (ddd,  $J = 17.3, 10.4, 7.0$  Hz, 0.20H,  $\text{H}_{2,\text{cis}}$ ), 5.34 (ddd,  $J = 17.1, 10.3, 8.1$  Hz, 0.80H,  $\text{H}_{2,\text{trans}}$ ), 5.04 – 4.68 (m, 2H,  $\text{H}_1$ ), 3.78 (s, 2.40H,  $\text{H}_{13,\text{trans}}$ ), 3.77 (s, 2.40H,  $\text{H}_{13',\text{cis}}$ ), 3.76 (0.60H,  $\text{H}_{13,\text{trans}}$ ), 3.74 (0.60H,  $\text{H}_{13,\text{cis}}$ ), 3.46 – 3.37 (ddd,  $J = 10.7, 10.7, 7.5$  Hz, 0.80H,  $\text{H}_{7,\text{trans}}$ ), 3.13 – 2.90 (m, 0.80H,  $\text{H}_{3,\text{trans}}$ ), 2.90 – 2.57 (m, 2.40H), 2.53 (dd,  $J = 13.7, 10.8$  Hz, 0.80H), 2.44 – 2.25 (m, 1H), 2.22 – 2.11 (m, 0.20H). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.2 ( $\text{C}_{12,\text{trans}}$ ), 173.1 ( $\text{C}_{12,\text{cis}}$ ), 173.0 ( $\text{C}_{12',\text{cis}}$ ), 172.9 ( $\text{C}_{12',\text{trans}}$ ), 161.7 (d,  $^1J_{\text{C-F}} = 244.3$  Hz,  $\text{C}_{11,\text{cis}}$ ), 161.5 (d,  $^1J_{\text{C-F}} = 244.4$  Hz,  $\text{C}_{12,\text{trans}}$ ), 138.7 ( $\text{C}_{2,\text{cis}}$ ), 138.1 ( $\text{C}_{2,\text{trans}}$ ), 137.3 (d,  $^4J_{\text{C-F}} = 3.1$  Hz,  $\text{C}_{8,\text{cis}}$ ), 136.5 (d,  $^4J_{\text{C-F}} = 3.2$  Hz,  $\text{C}_{8,\text{trans}}$ ), 129.8 (d,  $^3J_{\text{C-F}} = 7.8$  Hz,  $\text{C}_{9,\text{trans}}$ ), 129.1 (d,  $^3J_{\text{C-F}} = 7.8$  Hz,  $\text{C}_{9,\text{cis}}$ ), 116.0 ( $\text{C}_{1,\text{cis}}$ ), 115.8 ( $\text{C}_{1,\text{trans}}$ ), 115.3 (d,  $^2J_{\text{C-F}} = 21.2$  Hz,  $\text{C}_{10,\text{cis}}$ ), 115.0 (d,  $^2J_{\text{C-F}} = 21.1$  Hz,  $\text{C}_{10,\text{trans}}$ ), 59.1 ( $\text{C}_{5,\text{trans}}$ ), 58.2 ( $\text{C}_{5,\text{cis}}$ ), 53.1 ( $\text{C}_{13,\text{trans}}$ ), 53.03 ( $\text{C}_{13',\text{trans}}$ ), 53.01 ( $\text{C}_{13,13',\text{cis}}$ ), 51.3 ( $\text{C}_{3,\text{cis}}$ ), 50.9 ( $\text{C}_{4,\text{cis}}$ ), 47.53 ( $\text{C}_{3,\text{trans}}$ ), 47.45 ( $\text{C}_{4,\text{trans}}$ ), 42.6 ( $\text{C}_{7,\text{cis}}$ ), 40.4 ( $\text{C}_{6,\text{cis}}$ ), 39.1 ( $\text{C}_{7,\text{trans}}$ ), 38.4 ( $\text{C}_{6,\text{trans}}$ ). **RMN  $^{19}\text{F}$**  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -116.59 (tt,  $^3J_{\text{H-F}} = 8.8$  Hz,  $^4J_{\text{H-F}} = 5.4$  Hz, 0.20F<sub>cis</sub>), -116.94 (tt,  $^3J_{\text{H-F}} = 8.6$  Hz,  $^4J_{\text{H-F}} = 5.4$  Hz, 0.80F<sub>trans</sub>). En accord avec les données de la littérature.<sup>36</sup>

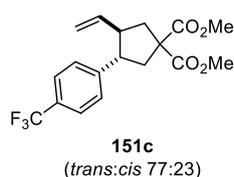
#### 3-(4-méthoxyphényl)-4-vinylcyclopentane-1,1-dicarboxylate de diméthyle (151b)



Préparé selon la **PGB** à partir de **149a** (37 mg, 0.2 mmol, 1.0 eq.) et le 1-méthoxy-4-vinylbenzène (24  $\mu$ L, 0.2 mmol, 1.0 eq.) et une irradiation de 17 h. Chromatographie sur colonne : PEt/EtOAc 19:1. Huile incolore (47 mg, 0.15 mmol, 72% de rendement, d.r. 74:26).

**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.14 (d,  $J = 8.7$  Hz, 0.52H), 7.08 – 7.02 (m, 1.52H), 6.87 – 6.71 (m, 2H), 5.63 (ddd,  $J = 16.6, 10.9, 6.8$  Hz, 0.26H), 5.37 (ddd,  $J = 17.1, 10.3, 8.0$  Hz, 0.74H), 4.99 – 4.73 (m, 2H), 3.80 – 3.74 (m, 9H), 3.42 – 3.33 (m, 0.74H), 3.02 – 2.90 (m, Hz, 0.74H), 2.83 – 2.45 (m, 3.26H), 2.43 – 2.24 (m, 1H), 2.21 – 2.08 (m, 0.26H). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.3, 173.2, 173.1, 172.9, 158.4, 158.1, 139.0, 138.5, 133.6, 132.9, 129.4, 128.6, 123.1, 115.7, 115.4, 113.9, 113.6, 109.0, 59.1, 58.1, 55.33, 55.30, 53.0, 52.97, 51.1, 50.8, 47.5, 47.4, 42.7, 40.3, 39.1, 38.5. **HRMS** (ESI+, m/z):  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calculée pour  $[\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NaO}_5]^+$ : 341.1359, trouvée 341.1358.

#### 3-(4-(trifluorométhyl)phényl)-4-vinylcyclopentane-1,1-dicarboxylate de diméthyle (151c)

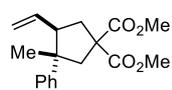


Préparé selon la **PGB** à partir de **149a** (37 mg, 0.2 mmol, 1.0 eq.) et le 1-(trifluorométhyl)-4-vinylbenzène (58  $\mu$ L, 0.4 mmol, 2.0 eq.) et une irradiation de 17 h. Chromatographie sur colonne : PEt/DCM 3:2. Huile incolore (65 mg, 0.18 mmol, 91% de rendement, d.r. 77:23).

**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.57 – 7.50 (m, 2H), 7.33 (d,  $J = 8.0$  Hz, 0.46H), 7.25 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1.54H), 5.62 (ddd,  $J = 17.4, 10.3, 7.2$  Hz, 0.23H), 5.31 (ddd,  $J = 17.1, 10.3, 8.1$  Hz, 0.77H), 4.95 – 4.80 (m, 2H), 3.80 – 3.75 (m, 6H), 3.54 – 3.44 (m, 0.77H), 2.99 – 2.88 (m, 0.77H), 2.83 – 2.52 (m, 3H), 2.43 – 2.30 (m, 1H) 2.25 – 2.13 (m, 0.23H). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.1, 173.0, 172.9, 172.7, 145.9, 145.09, 145.08, 138.3, 137.7, 128.8, 128.7 (q,  $^2J_{\text{C-F}} = 33.7$  Hz), 128.1, 125.8, 125.5 (q,  $^3J_{\text{C-F}} = 3.8$  Hz), 125.1 (q,  $^3J_{\text{C-F}} = 3.8$  Hz), 124.4 (q,  $^1J_{\text{C-F}} = 271.8$  Hz), 116.3, 116.2, 59.1, 58.3, 53.26, 53.11, 53.09,

53.07, 51.3, 51.2, 48.0, 47.5, 42.2, 40.5, 39.1, 38.1. **RMN** <sup>19</sup>F (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -62.38, -62.41. **HRMS** (ESI+, m/z): [M+Na]<sup>+</sup> calculée pour [C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>NaO<sub>4</sub>]<sup>+</sup>: 379.1128, trouvée 379.1126.

### 3-méthyl-3-phényl-4-vinylcyclopentane-1,1-dicarboxylate de diméthyle (151d)

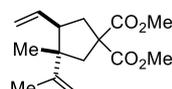


**151d**  
(*trans:cis* 68:32)

Préparé selon la **PGB** à partir de **149a** (37 mg, 0.2 mmol, 1.0 eq.) et l' $\alpha$ -méthylstyrène (52  $\mu$ L, 0.4 mmol, 2.0 eq.). Chromatographie sur colonne : PEt/EtOAc 97:3. Huile incolore (59 mg, 0.20 mmol, 98% de rendement, d.r. 68:32).

**RMN** <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.86 – 7.07 (m, 5H), 5.72 (ddd, *J* = 17.3, 10.5, 6.9 Hz, 0.68H), 5.19 (ddd, *J* = 17.1, 10.1, 8.5 Hz, 0.32H), 5.09 – 4.90 (m, 1.68H), 4.84 (dd, *J* = 10.2, 1.8 Hz, 0.32H), 3.79 (s, 0.96H), 3.77 (s, 2.04H), 3.77 (s, 0.96H), 3.74 (s, 2.04H), 3.15 – 2.96 (m, 1H), 2.80 – 2.67 (m, 1H), 2.67 – 2.41 (m, 2.68H), 2.30 (dd, *J* = 13.7, 8.6 Hz, 0.32H), 1.41 (s, 0.96H), 1.22 (s, 2.04H). **RMN** <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 173.6, 173.5, 173.2, 172.9, 147.8, 146.1, 138.7, 136.8, 128.3, 127.9, 127.5, 126.2, 126.1, 126.0, 116.7, 115.7, 58.8, 57.6, 55.1, 53.14, 53.07 (2C), 53.06, 53.0, 50.0, 49.6, 48.9, 45.4, 39.4, 38.5, 29.5, 21.9. En accord avec les données de la littérature.<sup>36</sup>

### 3-méthyl-3-(prop-1-èn-2-yl)-4-vinylcyclopentane-1,1-dicarboxylate de diméthyle (151e)

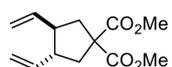


**151e**  
(*trans:cis* 64:36)

Préparé selon la **PGB** à partir de **149a** (37 mg, 0.2 mmol, 1.0 eq.) et le 2,3-diméthylbutadiène (44  $\mu$ L, 0.4 mmol, 2.0 eq.). Chromatographie sur colonne : PEt/EtOAc 97:3. Huile incolore (38 mg, 0.14 mmol, 71% de rendement, d.r. 64:36).

**RMN** <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.76 – 5.60 (m, 1H), 5.13 – 4.89 (m, 2H), 4.83 – 4.66 (m, 2H), 3.74 – 3.71 (m, 6H), 2.88 – 2.75 (m, 1H), 2.71 (dd, *J* = 14.1, 6.9 Hz, 0.36H), 2.51 – 2.41 (m, 1.72H), 2.40 – 2.30 (m, 1.72H), 2.28 – 2.19 (m, 1.36H), 1.77 (s, 2H), 1.68 (s, 1H), 1.11 (s, 1H), 0.96 (s, 2H). **RMN** <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 173.6, 173.5, 173.23, 173.19, 149.9, 149.7, 139.1, 137.1, 116.2, 114.8, 111.1, 110.9, 58.6, 57.5, 53.4, 53.1, 53.02 (2C), 52.96, 51.5, 50.0, 49.2, 46.4, 44.1, 39.1, 38.2, 26.3, 21.1, 20.3, 20.1. En accord avec les données de la littérature.<sup>36</sup>

### 3,4-divinylcyclopentane-1,1-dicarboxylate de diméthyle (151f)

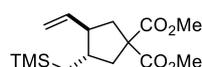


**151f**  
(*trans:cis* 57:43)

Préparé selon la **PGB** à partir de **149a** (37 mg, 0.2 mmol, 1.0 eq.) et le 1-(trifluorométhyl)-4-vinylbenzène (58  $\mu$ L, 0.4 mmol, 2.0 eq.) et une irradiation de 17 h. Chromatographie sur colonne : PEt/EtOAc 19:1. Huile incolore (27 mg, 0.12 mmol, 60% de rendement, d.r. 57:43).

**RMN** <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.79 – 5.55 (m, 2H), 5.07 – 4.94 (m, 4H), 3.76 – 3.67 (m, 6H), 2.83 – 2.69 (m, 1H), 2.60 – 2.47 (m, 0.86H), 2.55 – 2.42 (m, 1.14H), 2.40 – 2.23 (m, 1H), 2.25 – 2.20 (m, 0.57H), 2.20 – 2.14 (m, 0.43H), 2.12 – 1.94 (m, 1H). **RMN** <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 173.2, 173.0, 172.9, 139.2, 138.4, 115.6, 115.4, 59.1, 58.3, 53.0, 52.9, 49.8, 47.2, 40.2, 38.9. **HRMS** (ESI+, m/z): [M+H]<sup>+</sup> calculée pour [C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup>: 239.1278, trouvée 279.1276.

### 3-((triméthylsilyl)méthyl)-4-vinylcyclopentane-1,1-dicarboxylate de diméthyle (151g)



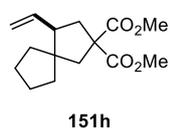
**151g**  
(*trans:cis* 82:18)

Préparé selon la **PGB** à partir de **149a** (37 mg, 0.2 mmol, 1.0 eq.) et l'allyltriméthylsilane (64  $\mu$ L, 0.4 mmol, 2.0 eq.). Chromatographie sur colonne : PEt/EtOAc 97:3. Huile incolore (27 mg, 0.09 mmol, 45% de rendement, d.r. 82:18).

**RMN** <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.71 (ddd, *J* = 17.0, 10.4, 8.5 Hz, 0.82H), 5.57 (ddd, *J* = 16.9, 10.5, 8.3 Hz, 0.18H), 5.15 – 4.76 (m, 2H), 3.74 – 3.70 (m, 6H), 2.68 – 2.56 (m, 1H), 2.52 (dd, *J* = 13.4, 7.1 Hz, 0.18H), 2.44 (dd, *J* = 13.7, 7.1 Hz, 0.82H), 2.41 (dd, *J* = 12.5, 6.9 Hz, 0.82H), 2.24 (dd, *J* = 14.0, 5.6 Hz, 0.82H), 2.21 – 2.11 (m, 0.82H), 2.10 – 1.98 (m, 0.18H), 2.03 – 1.83 (m, 1H), 1.76 – 1.60 (m,

0.36H), 0.87 (dd,  $J = 14.5, 2.4$  Hz, 0.18H), 0.60 (dd,  $J = 14.6, 4.5$  Hz, 0.82H), 0.40 (dd,  $J = 14.6, 10.4$  Hz, 0.82H), 0.28 (dd,  $J = 14.6, 11.0$  Hz, 0.18H), -0.00 (s, 9H). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.6, 173.4, 173.3, 140.2, 138.8, 115.9, 115.6, 59.25, 58.6, 54.1, 52.9, 52.88, 52.86, 48.6, 42.4, 42.1, 41.3, 40.2, 39.4, 38.8, 20.1, 17.6, -0.70, -0.8. **HRMS** (ESI+,  $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calculée pour  $[\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{NaO}_4\text{Si}]^+$ : 307.1516, trouvée 307.1522.

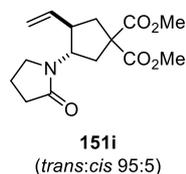
#### 4-vinylspiro[4.4]nonane-2,2-dicarboxylate de diméthyle (151h)



Préparé selon la **PGB** à partir de **149a** (37 mg, 0.2 mmol, 1.0 eq.) et le méthylèncyclopentane (42  $\mu\text{L}$ , 0.4 mmol, 2.0 eq.). Chromatographie sur colonne : PEt/EtOAc 4:1. Huile incolore (48 mg, 0.18 mmol, 90% de rendement).

**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.03 – 5.55 (m, 1H), 5.46 – 4.81 (m, 2H), 4.19 – 3.13 (m, 6H), 2.82 – 2.28 (m, 3H), 2.22 – 1.94 (m, 2H), 1.83 – 1.42 (m, 6H), 1.41 – 1.15 (m, 2H). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.6, 173.4, 137.7, 116.4, 58.0, 53.8, 52.91, 52.87, 51.9, 47.6, 39.4, 37.3, 32.3, 24.9, 24.5. En accord avec les données de la littérature.<sup>36</sup>

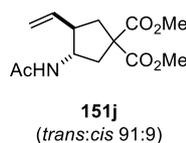
#### 3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-4-vinylcyclopentane-2,2-dicarboxylate de diméthyle (151i)



Préparé selon la **PGB** à partir de **149a** (37 mg, 0.2 mmol, 1.0 eq.) et la 1-vinylpyrrolodine-2-one (43  $\mu\text{L}$ , 0.4 mmol, 2.0 eq.). Chromatographie sur colonne : PEt/EtOAc 97:3. Huile incolore (46 mg, 0.16 mmol, 78% de rendement, d.r. 95:5).

**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.75 (ddd,  $J = 17.4, 10.8, 6.7$  Hz, 0.95H), 5.68 – 5.56 (m, 0.05H), 5.15 – 5.00 (m, 2H), 4.66 (dd,  $J = 8.1, 8.0$  Hz, 0.95H), 4.43 – 4.26 (m, 0.05H), 3.80 – 3.68 (m, 6H), 3.43 – 3.25 (m, 2H), 3.02 – 2.90 (m, 1H), 2.66 (ddd,  $J = 14.0, 8.1, 1.0$  Hz, 1H), 2.55 (ddd,  $J = 14.0, 7.1, 0.9$  Hz, 1H), 2.46 – 2.29 (m, 3H), 2.21 (dd,  $J = 14.0, 9.6$  Hz, 1H), 2.03 – 1.80 (m, 2H). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  175.5, 172.4, 172.3, 136.2, 116.7, 58.4, 53.9, 53.2, 53.1, 45.9, 45.5, 37.9, 35.7, 31.3, 18.5. En accord avec les données de la littérature.<sup>36</sup>

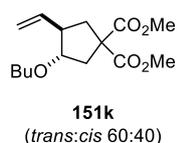
#### 3-acétamido-4-vinylcyclopentane-1,1-dicarboxylate de diméthyle (151j)



Préparé selon la **PGB** à partir de **149a** (37 mg, 0.2 mmol, 1.0 eq.) et le *N*-vinylacétamide (34 mg, 0.4 mmol, 2.0 eq.). Chromatographie sur colonne : gradient PEt/EtOAc 3:2 à 2:3. Huile incolore (51 mg, 0.19 mmol, 95% de rendement, d.r. 91:9).

**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.94 (*br d*,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 5.85 – 5.69 (m, 0.91H), 5.73 – 5.58 (m, 0.09H), 5.24 – 4.98 (m, 2H), 4.53 – 4.39 (m, 0.91H), 4.20 – 4.11 (m, 0.09H), 3.80 – 3.66 (m, 6H), 2.94 – 2.73 (m, 0.91H), 2.71 – 2.64 (m, 0.09H), 2.65 – 2.50 (m, 1.82H), 2.47 – 2.35 (m, 0.18H), 2.27 – 2.20 (m, 1H), 2.13 (dd,  $J = 13.3, 10.3$  Hz, 1H), 1.97 – 1.89 (m, 3H). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  174.5, 172.3, 169.8, 135.8, 117.2, 57.9, 53.4, 53.2, 53.1, 47.2, 40.4, 37.1, 23.5. **HRMS** (ESI+,  $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calculée pour  $[\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NNaO}_5]^+$ : 292.1155, trouvée 292.1155.

#### 3-butoxy-4-vinylcyclopentane-1,1-dicarboxylate de diméthyle (151k)

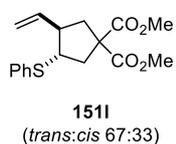


Préparé selon la **PGB** à partir de **149a** (37 mg, 0.2 mmol, 1.0 eq.) et le butylvinyléther (52  $\mu\text{L}$ , 0.4 mmol, 2.0 eq.). Chromatographie sur colonne : PEt/EtOAc 97:3. Huile incolore (47 mg, 0.17 mmol, 83% de rendement, d.r. 60:40).

**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.93 (ddd,  $J = 17.8, 10.3, 7.9$  Hz, 0.40H), 5.78 (ddd,  $J = 17.2, 10.3, 7.0$  Hz, 0.60H), 5.14 – 4.86 (m, 2H), 3.79 – 3.74 (m, 0.40H), 3.74 – 3.71 (m, 6H), 3.65 – 3.57 (m, 0.60H), 3.47 – 3.33 (m, 1.60H), 3.24 (ddd,  $J = 9.2, 6.4, 6.4$  Hz, 0.40H), 2.70 – 2.55 (m, 2.60H), 2.43 (dd,  $J = 13.4, 10.9$  Hz, 0.40H), 2.35 – 2.25 (m, 0.60H), 2.25 – 2.14 (m, 0.80H), 1.97 – 1.76 (m, 0.60H),

1.56 – 1.42 (m, 2H), 1.39 – 1.24 (m, 2H), 0.89 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1.80H), 0.88 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1.20H). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.6, 172.9, 172.5, 172.4, 139.2, 137.2, 115.8, 115.5, 84.1, 82.5, 69.7, 68.7, 58.4, 57.2, 53.0, 53.0, 52.9, 52.8, 49.1, 48.9, 39.5, 39.3, 37.8, 37.1, 32.1, 32.0, 19.5, 19.4, 14.1, 14.0. **HRMS** (ESI+,  $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calculée pour  $[\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{NaO}_5]^+$ : 307.1516, trouvée 307.1522.

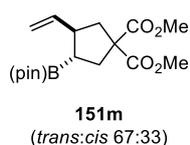
### 3-(phénylthio)-4-vinylcyclopentane-1,1-dicarboxylate de diméthyle (151l)



Préparé selon la **PGB** à partir de **149a** (37 mg, 0.2 mmol, 1.0 eq.) et le phénylvinylsulfane (46  $\mu\text{L}$ , 0.4 mmol, 2.0 eq.). Chromatographie sur colonne : PEt/DCM 1:1. Huile incolore (52 mg, 0.16 mmol, 82% de rendement, d.r. 67:33).

**RMN  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.57 – 7.14 (m, 5H), 6.00 – 5.85 (m, 0.67H), 5.76 (ddd,  $J = 17.4, 10.0, 7.5$  Hz, 0.33H), 5.21 – 5.00 (m, 2H), 3.85 – 3.76 (m, 0.67H), 3.74 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.72 (s, 1H), 3.71 (s, 1H), 3.27 (ddd,  $J = 10.0, 10.0, 7.5$  Hz, 0.33H), 3.09 – 2.96 (m, 0.68H), 2.89 (dd,  $J = 14.0, 7.5$  Hz, 0.33H), 2.75 – 2.64 (m, 1H), 2.57 – 2.40 (m, 2.33H), 2.23 (dd,  $J = 14.0, 10.0$  Hz, 0.33H), 2.01 (dd,  $J = 13.4, 10.0$  Hz, 0.33H). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  172.9, 172.5, 172.09, 172.06, 138.2, 136.9, 135.7, 134.8, 131.8, 130.9, 128.9 (2C), 127.0, 126.6, 116.72, 116.69, 58.5, 58.0, 53.1, 52.99, 52.96 (2C), 51.2, 51.1, 49.3, 47.3, 42.1, 40.8, 39.5, 38.5. **HRMS** (ESI+,  $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculée pour  $[\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{O}_5\text{S}]^+$ : 321.1155, trouvée 321.1156.

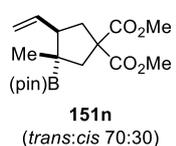
### 3-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-4-vinylcyclopentane-1,1-dicarboxylate de diméthyle (151m)



Préparé selon la **PGB** à partir de **149a** (37 mg, 0.2 mmol, 1.0 eq.) et le 4,4,5,5-tétraméthyl-2-vinyl-1,3,2-dioxaborolane (74  $\mu\text{L}$ , 0.4 mmol, 2.0 eq.). Chromatographie sur colonne : PEt/EtOAc 19:1. Huile incolore (24 mg, 0.04 mmol, 35% de rendement, d.r. 67:33).

**RMN  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.95 – 5.62 (m, 1H), 5.13 – 4.72 (m, 2H), 3.77 – 3.61 (m, 6H), 2.98 – 2.82 (m, 0.67H), 2.73 – 2.08 (m, 4H), 1.94 (dd,  $J = 13.2, 10.1$  Hz, 0.33H), 1.72 – 1.50 (m, 2H), 1.29 – 1.10 (d,  $J = 3.3$  Hz, 12H). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.4, 173.2, 173.0, 172.8, 140.9, 140.5, 114.5, 114.2, 83.44, 83.42, 60.9, 60.7, 52.84, 52.80, 52.76, 52.7, 47.4, 45.6, 41.6, 40.7, 37.3, 36.1, 25.1, 25.0, 24.9, 24.8. **RMN  $^{11}\text{B}$**  (96 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  33.33. **HRMS** (ESI+,  $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calculée pour  $[\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{BNaO}_6]^+$ : 361.1793, trouvée 361.1791.

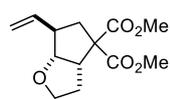
### 3-méthyl-3-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-4-vinylcyclopentane-1,1-dicarboxylate de diméthyle (151n)



Préparé selon la **PGB** à partir de **149a** (37 mg, 0.2 mmol, 1.0 eq.) et le 4,4,5,5-tétraméthyl-2-(prop-1-èn-2-yl)-1,3,2-dioxaborolane (38  $\mu\text{L}$ , 0.2 mmol, 1.0 eq.). Chromatographie sur colonne : PEt/EtOAc 19:1. Huile incolore (39 mg, 0.11 mmol, 55% de rendement, d.r. 70:30).

**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.91 – 5.63 (m, 1H), 5.15 – 4.83 (m, 2H), 3.82 – 3.55 (m, 6H), 2.86 – 2.64 (m, 1H), 2.55 – 2.35 (m, 2H), 2.30 – 2.11 (m, 1.70H), 1.86 (d,  $J = 13.7$  Hz, 0.30H), 1.20 (s, 8.34H), 1.19 (s, 1.83H), 1.18 (s, 1.83H); 1.01 (s, 0.90H), 0.83 (s, 2.10H). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  174.2, 173.50, 173.46, 172.8, 139.1, 138.4, 115.7, 115.4, 83.5, 83.3, 59.5, 58.8, 55.7, 52.90, 52.85 (2C), 52.6, 49.8, 45.3, 44.6, 40.2, 37.8, 25.0, 24.84, 24.81, 24.7, 22.4, 17.1. **RMN  $^{11}\text{B}$**  (128 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  33.91. **HRMS** (ESI+,  $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calculée pour  $[\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{BNaO}_6]^+$ : 375.1949, trouvée 375.1956.

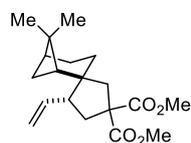
### 6-vinylhexahydro-4H-cyclopenta[b]furan-4,4-dicarboxylate de diméthyle (151o)



**151o**  
(*trans:cis* 92:8)

Préparé selon la **PGB** à partir de **149a** (37 mg, 0.2 mmol, 1.0 eq.) et le 2,3-dihydrofuran (30  $\mu$ L, 0.4 mmol, 2.0 eq.). Chromatographie sur colonne : gradient PEt/EtOAc 7:3 à 1:1. Huile incolore (26 mg, 0.10 mmol, 50% de rendement, d.r. 92:8). **RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.91 (ddd,  $J = 17.2, 10.7, 6.7$  Hz, 0.92H), 5.77 – 5.63 (m, 0.08H), 5.20 – 4.94 (m, 2H), 4.47 – 4.29 (m, 1H), 3.94 – 3.84 (m, 1H), 3.79 – 3.66 (m, 6H), 3.56 – 3.42 (m, 2H), 2.84 – 2.73 (m, 0.08H), 2.70 (dd,  $J = 13.4, 7.9$  Hz, 0.8H), 2.54 – 2.39 (m, 0.92H), 2.35 (dd,  $J = 13.7, 12.6$  Hz, 0.92H), 2.16 – 2.07 (m, 0.92H), 2.06 – 1.94 (m, 1.08H), 1.59 – 1.48 (m, 0.08H), 1.43 – 1.31 (m, 0.92H). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , diatéréomère majoritaire)  $\delta$  172.5, 170.5, 136.1, 116.1, 85.5, 68.5, 63.4, 53.2, 52.6, 48.1, 45.6, 35.7, 30.5. **HRMS** (ESI+,  $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calculée pour  $[\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NaO}_5]^+$ : 277.1046, trouvée 277.1047.

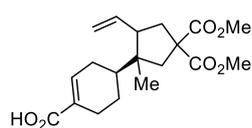
### (1R,2S,2'R,5S)-6,6-diméthyl-2'-vinylspiro[bicyclo[3.1.1]heptane-2,1'-cyclopentane]-4',4'-dicarboxylate de diméthyle (151p)



**151p**  
(*trans:cis* 62:38)

Préparé selon la **PGB** à partir de **149a** (37 mg, 0.2 mmol, 1.0 eq.) et le (–)- $\beta$ -pinène (64  $\mu$ L, 0.4 mmol, 2.0 eq.). Chromatographie sur colonne : PEt/EtOAc 97:3. Huile incolore (55 mg, 0.17 mmol, 86% de rendement, d.r. 62:38). **RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.98 – 5.82 (m, 0.62H), 5.70 – 5.53 (m, 0.38H), 5.08 – 4.85 (m, 2H), 3.75 – 3.67 (m, 6H), 2.61 (d,  $J = 14.1$  Hz, 0.62H), 2.52 – 2.25 (m, 2.72H), 2.18 (d,  $J = 14.1$  Hz, 0.62H), 2.13 – 1.98 (m, 2H), 1.95 – 1.55 (m, 6H), 1.48 – 1.22 (m, 2H), 1.18 (s, 3H), 1.00 (s, 2H), 0.98 (s, 1H). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.6, 173.54, 173.53, 173.50, 139.2, 139.0, 116.0, 114.9, 59.6, 57.9, 56.0, 53.6, 52.94, 52.90, 52.88, 50.7, 50.3, 49.4, 48.5, 47.3, 40.3, 39.9, 39.4, 39.1, 38.4, 38.0, 29.8, 28.3, 27.96, 27.95, 27.8, 25.7, 25.6, 24.1, 24.0, 22.8. En accord avec les données de la littérature.<sup>36</sup>

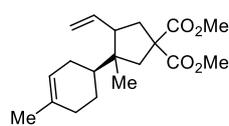
### Acide (4S)-4-(4,4-bis(méthoxycarbonyl)-1-méthyl-2-vinylcyclopentyl)cyclohex-1-ène-1-carboxylique (151q)



**151q**  
(*d.r.* 29:27:25:19)

Préparé selon la **PGB** à partir de **149a** (37 mg, 0.2 mmol, 1.0 eq.) et l'acide (–)-périllique (66.5  $\mu$ L, 0.4 mmol, 2.0 eq.). Chromatographie sur colonne : gradient PEt/EtOAc 9:1 à 3:2. Solide blanc (48 mg, 0.14 mmol, 68% de rendement, d.r. 29:27:225:19). **Point de fusion** : 156.7  $^{\circ}\text{C}$ . **RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.12 – 6.99 (m, 1H), 5.95 – 5.61 (m, 1H), 5.20 – 4.88 (m, 2H), 3.77 – 3.65 (m, 6H), 2.95 – 1.05 (m, 14H), 1.02 – 0.76 (m, 3H). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.62, 173.59, 173.55 (2C), 173.5, 173.2, 173.1, 172.58, 172.56, 172.5 (2C), 142.7, 142.6, 142.5, 142.3, 138.9, 138.8, 137.9, 137.5, 129.9, 129.8, 129.6, 129.4, 116.71, 116.69, 115.4, 114.9, 58.8, 58.6, 57.5, 57.2, 54.4, 54.2, 53.13 (2C), 53.08 (2C), 53.06, 53.04, 52.97 (2C), 50.6, 49.8, 48.3, 48.1, 47.2, 47.1, 45.0, 44.9, 44.4, 43.6, 42.4, 41.2, 39.8, 39.6, 39.23, 39.20, 39.1, 38.8, 28.8, 28.5, 27.7, 27.0, 25.1, 25.0, 24.81, 24.75, 24.6, 24.01, 23.96, 23.7, 20.2, 19.8, 19.3, 18.5. **HRMS** (ESI+,  $m/z$ ):  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calculée pour  $[\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{NaO}_6]^+$ : 373.1622, trouvée 373.1622.

### 3-méthyl-3-((S)-4-méthylcyclohex-3-èn-1-yl)-4-vinylcyclopentane-1,1-dicarboxylate de diméthyle (151r)

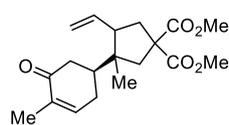


151r  
(d.r. 32:27:22:19)

Préparé selon la **PGB** à partir de **149a** (37 mg, 0.2 mmol, 1.0 eq.) et le (-)-limonène (66  $\mu$ L, 0.4 mmol, 2.0 eq.). Chromatographie sur colonne : gradient PEt/EtOAc 1:0 à 19:1. Huile incolore (37 mg, 0.11 mmol, 57% de rendement, d.r. 32:27:22:19).

**RMN  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.92 – 5.54 (m, 1H), 5.45 – 5.19 (m, 1H), 5.15 – 4.97 (m, 1.40H), 4.96 – 4.89 (m, 0.60H), 3.82 – 3.63 (m, 6H), 2.93 – 2.53 (m, 1H), 2.51 – 1.07 (m, 12H), 0.90 – 0.78 (m, 3H). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.70 (2C), 173.68 (2C), 173.66, 173.6, 173.4, 173.3, 139.4, 139.1, 138.3, 137.8, 134.2, 134.1, 134.0, 133.7, 121.2, 121.1, 121.0, 120.8, 116.22, 116.16, 115.0, 114.4, 58.9, 58.63, 57.58, 57.3, 54.5, 54.3, 53.02, 52.99, 52.98, 52.93 (2C), 52.88 (3C), 50.2, 49.5, 48.6, 48.3, 47.34, 47.33, 44.9, 44.8, 44.5, 43.7, 42.9, 41.8, 40.5, 40.0, 39.8, 39.3, 39.0, 38.7, 31.4, 31.3, 31.1, 31.0, 28.0, 27.6, 26.8, 26.2, 25.4, 24.8, 24.6, 24.5, 23.54 (2C), 23.46, 23.4, 20.7, 20.1, 19.4, 18.9. **HRMS** (ESI+, m/z):  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calculée pour  $[\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{NaO}_4]^+$ : 343.1880, trouvée 343.1877.

### 3-méthyl-3-((S)-4-méthyl-5-oxocyclohex-3-èn-1-yl)-4-vinylcyclopentane-1,1-dicarboxylate de diméthyle (151s)

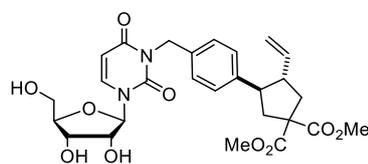


151s  
(d.r. 35:23:21:21)

Préparé selon la **PGB** à partir de **149a** (37 mg, 0.2 mmol, 1.0 eq.) et la (+)-carvone (62  $\mu$ L, 0.4 mmol, 2.0 eq.) et irradié pendant 17 h. Chromatographie sur colonne : PEt/EtOAc 9:1. Huile incolore (31 mg, 0.09 mmol, 46% de rendement, d.r. 35:23:21:21).

**RMN  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.76 – 6.63 (m, 1H), 5.99 – 5.57 (m, 1H), 5.18 – 4.84 (m, 2H), 3.80 – 3.56 (m, 6H), 2.98 – 1.89 (m, 10H), 1.83 – 1.70 (m, 3H), 0.94 – 0.84 (m, 3H). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  200.7, 200.3, 200.2, 200.1, 173.41, 173.39, 173.36 (2C), 173.3, 173.2, 172.94, 172.91, 145.41, 145.36, 145.2, 145.1, 138.9, 137.8, 137.4, 137.0, 135.4, 135.4, 135.4, 135.2, 117.3, 117.2, 116.0, 115.6, 58.6, 58.5, 57.4, 57.2, 54.2, 54.1, 53.16, 53.15, 53.10 (3C), 53.08, 53.01, 52.99, 50.3, 49.8, 47.80, 47.78, 46.89, 46.87, 44.6, 44.4, 44.3, 44.2, 44.0, 43.8, 42.1, 41.6, 41.2, 40.5, 40.4, 39.9, 39.7, 39.3, 39.1, 38.9, 28.58, 28.56, 27.8, 27.3, 20.8, 20.6, 19.0, 18.78, 15.75 (2C), 15.71, 15.67. **HRMS** (ESI+, m/z):  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calculée pour  $[\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{NaO}_5]^+$ : 357.1672, trouvée 357.1672.

### 3-(4-((3-((2R,3R,4S,5R)-3,4-dihydroxy-5-(hydroxyméthyl)tétrahydrofuran-2-yl)-2,6-dioxo-3,6-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)méthyl)phényl)-4-vinylcyclopentane-1,1-dicarboxylate de diméthyle (151t)

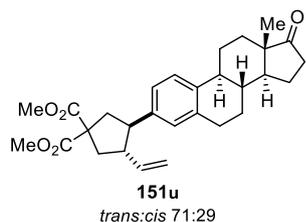


151t  
trans:cis 72:28

Préparé selon la **PGB** à partir de **149a** (37 mg, 0.2 mmol, 1.0 eq.) et **150t** (72 mg, 0.2 mmol, 1.0 eq.) et irradié pendant 17 h. Chromatographie sur colonne : gradient DCM/MeOH 1:0 à 9:1 puis cristallisation dans  $\text{Et}_2\text{O}$ . Mousse solide pâle (95 mg, 0.17 mmol, 87% de rendement, d.r. 72:28). **Point de fusion** : 102.0  $^\circ\text{C}$ .

**RMN  $^1\text{H}$**  (300 MHz, Méthanol- $d_4$ )  $\delta$  8.03 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.37 – 7.22 (m, 2H), 7.18 – 7.00 (m, 2H), 5.93 (d,  $J$  = 3.5 Hz, 1H), 5.79 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 1H), 5.61 (ddd,  $J$  = 18.6, 9.6, 7.1 Hz, 0.28H), 5.35 (ddd,  $J$  = 17.1, 10.3, 8.1 Hz, 0.72H), 5.03 (s, 2H), 4.88 – 4.71 (m, 2H), 4.22 – 4.08 (m, 2H), 4.07 – 3.95 (m, 1H), 3.91 – 3.21 (m, 9.28H), 3.09 – 2.04 (m, 5.72H). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz, Méthanol- $d_4$ )  $\delta$  174.4, 174.24, 174.15, 174.0, 164.8, 152.6, 142.3, 141.4, 140.9, 140.2, 139.6, 136.4, 136.0, 129.53, 129.52, 129.4, 129.1, 128.7, 116.0, 115.8, 102.0, 91.6, 86.2, 75.8, 71.0, 62.1, 60.2, 59.5, 53.4, 53.34, 53.31, 52.43, 52.3, 48.8, 44.8, 43.5, 41.4, 40.1, 39.1. **HRMS** (ESI+, m/z):  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calculée pour  $[\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{NaO}_{10}]^+$ : 567.1949, trouvée 567.1944.

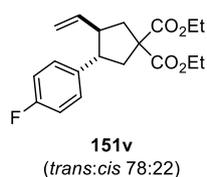
### 3-((8R,9S,13S,14S)-13-méthyl-17-oxo-7,8,9,11,12,13,14,15,16,17-décahydro-6H-cyclopenta[a]phénanthrèn-3-yl)-4-vinylcyclopentane-1,1-dicarboxylate de diméthyle (151u)



Préparé selon la **PGB** à partir de **149a** (37 mg, 0.2 mmol, 1.0 eq.) et **150u** (112 mg, 0.4 mmol, 2.0 eq.). Chromatographie sur colonne : PEt/EtOAc 9:1. Huile incolore (72 mg, 0.15 mmol, 77% de rendement, d.r. 71:29).

**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.24 – 7.16 (m, 1H), 7.04 – 6.97 (m, 0.29H), 6.96 – 6.90 (m, 1H), 6.87 (br s, 0.71H), 5.66 (ddd, *J* = 17.1, 10.5, 6.7 Hz, 0.29H), 5.51 – 5.34 (m, 0.71H), 4.99 – 4.82 (m, 2H), 3.79 – 3.73 (m, 6H), 3.42 – 3.31 (m, 0.71H), 3.05 – 2.95 (m, 0.71H), 2.93 – 2.22 (m, 9.29H), 2.21 – 1.92 (m, 4.29H), 1.88 – 1.81 (m, 0.29H), 1.70 – 1.34 (m, 5.71H), 0.91 (s, 3H). **RMN <sup>13</sup>C** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 173.3, 173.20, 173.19, 173.1, 172.9, 139.1, 139.0, 138.5, 138.3, 138.2, 138.12, 138.10, 137.7, 136.6, 136.5, 136.2, 129.3, 128.9, 128.5, 128.1, 126.2, 125.8, 125.6, 125.5, 125.3, 125.1, 124.9, 115.7, 115.4, 68.1, 59.1, 58.2, 53.1, 53.0, 51.04, 51.02, 50.7, 50.5, 50.4, 48.2, 47.7, 47.6, 47.23, 47.20, 44.5, 44.4, 42.8, 42.8, 41.0, 40.4, 39.2, 38.44, 38.37, 38.29, 38.27, 36.0, 31.7, 29.59, 29.55, 26.7, 25.8, 21.7, 14.0. En accord avec les données de la littérature.<sup>36</sup>

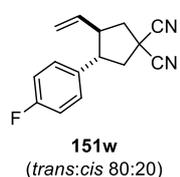
### 3-(4-fluorophényl)-4-vinylcyclopentane-1,1-dicarboxylate de diéthyle (151v)



Préparé selon la **PGB** à partir de **149b** (42.5 mg, 0.2 mmol, 1.0 eq.) et le 4-fluorostyrène (48 µL, 0.4 mmol, 2.0 eq.). Chromatographie sur colonne : PEt/DCM 1:1. Huile incolore (62 mg, 0.19 mmol, 93% de rendement, d.r. 78:22).

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.22 – 7.15 (m, 0.44H), 7.14 – 7.06 (m, 1.54H), 7.03 – 6.91 (m, 2H), 5.62 (ddd, *J* = 17.3, 10.5, 7.0 Hz, 0.22H), 5.35 (ddd, *J* = 17.1, 10.3, 8.1 Hz, 0.78H), 4.95 – 4.78 (m, 2H), 4.29 – 4.17 (m, 4H), 3.41 (ddd, *J* = 10.6, 10.6, 7.4 Hz, 0.78H), 3.04 – 2.92 (m, 0.78H), 2.92 – 2.45 (m, 3.22H), 2.34 (dd, *J* = 14.0, 5.9 Hz, 1H), 2.23 – 2.08 (m, 0.22H). **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 172.7, 172.6, 172.5, 172.3, 161.7 (d, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 244.3 Hz), 161.5 (d, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 244.2 Hz), 138.8, 138.2, 137.40 (d, <sup>4</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 3.1 Hz), 136.6 (d, <sup>4</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 3.2 Hz), 129.8 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 7.8 Hz), 129.1 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 7.8 Hz), 115.8, 115.6, 115.3 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 21.0 Hz), 114.8 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 21.0 Hz), 61.8, 61.70, 61.65, 59.1, 58.2, 51.3, 50.8, 47.6, 47.4, 42.4, 40.3, 38.9, 38.3, 14.2. **RMN <sup>19</sup>F** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -117.02 (tt, <sup>3</sup>*J*<sub>H-F</sub> = 9.3 Hz, <sup>4</sup>*J*<sub>H-F</sub> = 5.4 Hz, 0.22F), -117.02 (tt, <sup>3</sup>*J*<sub>H-F</sub> = 8.5 Hz, <sup>4</sup>*J*<sub>H-F</sub> = 5.3 Hz, 0.78F). **HRMS** (ESI+, *m/z*): [M+Na]<sup>+</sup> calculée pour [C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup>: 357.1473, trouvée 357.1471.

### 3-(4-fluorophényl)-4-vinylcyclopentane-1,1-dicarbonitrile (151w)

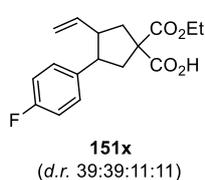


Préparé selon la **PGB** à partir de **149c** (18.6 mg, 0.2 mmol, 1.0 eq.) et le 4-fluorostyrène (48 µL, 0.4 mmol, 2.0 eq.) et irradié pendant 17 h. Chromatographie sur colonne : PEt/EtOAc 9:1. Huile incolore (38 mg, 0.16 mmol, 80% de rendement, d.r. 80:20).

**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.24 – 7.14 (m, 0.4H), 7.12 – 6.98 (m, 3.6H), 5.75 – 5.54 (m, 0.20H), 5.32 (ddd, *J* = 17.5, 9.9, 7.5 Hz, 0.80H), 5.10 – 4.90 (m, 2H), 3.67 (ddd, *J* = 10.6, 7.8, 7.8 Hz, 0.80H), 3.32 – 3.18 (m, 0.80H), 3.12 (ddd, *J* = 10.5, 8.2, 8.2 Hz, 0.20H), 3.00 – 2.87 (m, 1.20H), 2.81 (ddd, *J* = 14.0, 7.0, 1.1 Hz, 1H), 2.68 (dd, *J* = 13.7, 10.7 Hz, 0.80H), 2.61 – 2.48 (m, 1H), 2.48 – 2.34 (m, 0.20H). **RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 162.2 (d, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 246.3 Hz), 162.0 (d, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 246.4 Hz), 135.9, 135.3, 134.6 (d, <sup>4</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 3.1 Hz), 133.5 (d, <sup>4</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 3.4 Hz), 129.8 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 8.0 Hz), 129.0 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 8.0 Hz), 118.1, 117.8, 117.1, 116.9, 116.8, 116.5, 116.0 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 21.5 Hz), 115.6 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 21.3 Hz), 50.9, 50.2, 47.0, 46.5, 46.4, 44.5, 43.3, 43.2, 32.2, 31.8. **RMN <sup>19</sup>F** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -114.72 (tt, <sup>3</sup>*J*<sub>H-F</sub> = 8.6, <sup>4</sup>*J*<sub>H-F</sub> = 5.2 Hz,

0.20F),  $-114.96$  (tt,  $^3J_{\text{H-F}} = 8.3$ ,  $^4J_{\text{H-F}} = 5.5$  Hz, 0.80F). **HRMS** (ESI+, m/z):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculée pour  $[\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{FN}_2]^+$ : 241.1136, trouvée 241.1136.

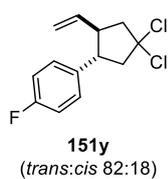
### Acide 1-(éthoxycarbonyl)-3-(4-fluorophényl)-4-vinylcyclopentane-1-carboxylique (151x)



Préparé selon la **PGB** à partir de **149c** (37 mg, 0.2 mmol, 1.0 eq.) et le 4-fluorostyrène (48  $\mu\text{L}$ , 0.4 mmol, 2.0 eq.). Chromatographie sur colonne : PEt/DCM/EtOH 30:69:1. Huile incolore (44 mg, 0.14 mmol, 71% de rendement, d.r. 39:39:11:11).

**RMN  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.22 – 7.06 (m, 2H), 7.02 – 6.92 (m, 2H), 5.63 (dddd,  $J = 17.2, 10.2, 7.0, 2.7$  Hz, 0.22H), 5.37 (dddd,  $J = 17.2, 10.3, 8.1, 3.9$  Hz, 0.78H), 4.97 – 4.79 (m, 2H), 4.35 – 4.21 (m, 2H), 3.45 (ddd,  $J = 10.9, 7.6, 7.6$  Hz, 0.78H), 3.09 – 2.95 (m, 0.78H), 2.95 – 2.50 (m, 3.22H), 2.49 – 2.11 (m, 1.22H), 1.31 (t,  $J = 7.1, 0.66$ H), 1.31 (t,  $J = 7.1, 2.34$ H). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  178.91, 178.89, 178.6, 178.4, 172.3, 172.2, 171.9, 161.8 (d,  $^1J_{\text{C-F}} = 244.4$  Hz), 161.6 (d,  $^1J_{\text{C-F}} = 244.4$  Hz), 138.5, 138.0, 137.9, 137.1 (d,  $^4J_{\text{C-F}} = 3.1$  Hz), 136.4 (d,  $^4J_{\text{C-F}} = 3.2$  Hz), 129.8 (d,  $^3J_{\text{C-F}} = 7.8$  Hz), 129.1 (d,  $^3J_{\text{C-F}} = 7.9$  Hz), 116.13, 116.12, 115.91, 115.88, 115.4 (d,  $^2J_{\text{C-F}} = 21.1$  Hz), 115.0 (d,  $^2J_{\text{C-F}} = 21.1$  Hz), 62.24, 62.20, 62.17, 59.3, 58.26, 58.24, 51.33, 51.27, 50.9, 47.6, 47.53, 47.46, 42.6, 42.5, 40.5, 40.4, 39.11, 39.05, 38.4, 14.1. **RMN  $^{19}\text{F}$**  (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$   $-116.41$  (tt,  $^3J_{\text{H-F}} = 8.8$ ,  $^4J_{\text{H-F}} = 5.5$  Hz, 0.11F),  $-116.43$  (tt,  $^3J_{\text{H-F}} = 8.5$ ,  $^4J_{\text{H-F}} = 5.4$  Hz, 0.11F),  $-116.79$  (ddt,  $^3J_{\text{H-F}} = 8.6$ ,  $^4J_{\text{H-F}} = 5.1$  Hz, 0.39F),  $-116.80$  (tt,  $^3J_{\text{H-F}} = 8.6$ ,  $^4J_{\text{H-F}} = 5.2$  Hz, 0.39F). **HRMS** (ESI+, m/z):  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculée pour  $[\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{FO}_4]^+$ : 307.1340, trouvée 307.1338.

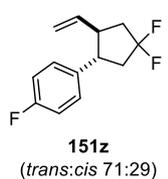
### 1-(4,4-dichloro-2-vinylcyclopentyl)-4-fluorobenzène (151y)



Préparé selon la **PGB** à partir du 1,1-dichloro-2-vinylcyclopropane (24  $\mu\text{L}$ , 0.2 mmol, 1.0 eq.) et le 4-fluorostyrène (24  $\mu\text{L}$ , 0.2 mmol, 1.0 eq.). Chromatographie sur colonne : PEt/EtOAc 99:1. Huile incolore (31 mg, 0.11 mmol, 53% de rendement, d.r. 82:18).

**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.24 – 7.19 (m, 0.36H), 7.13 – 6.92 (m, 3.64H), 5.75 (ddd,  $J = 17.3, 10.2, 7.4$  Hz, 0.18H), 5.28 (ddd,  $J = 17.1, 10.2, 8.0$  Hz, 0.82H), 5.08 – 4.72 (m, 2H), 3.80 – 3.69 (m, 0.82H), 3.44 – 3.21 (m, 0.82H), 3.22 – 3.14 (m, 0.18H), 3.12 – 3.01 (m, 1H), 2.99 – 2.88 (m, 1.18H), 2.86 – 2.75 (m, 1H), 2.70 – 2.52 (m, 1H). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  161.9 (d,  $^1J_{\text{C-F}} = 245.0$  Hz), 161.7 (d,  $^1J_{\text{C-F}} = 245.1$  Hz), 138.3, 137.7, 137.1 (d,  $^4J_{\text{C-F}} = 3.1$  Hz), 135.7 (d,  $^4J_{\text{C-F}} = 3.3$  Hz), 130.1 (d,  $^3J_{\text{C-F}} = 7.9$  Hz), 129.2 (d,  $^3J_{\text{C-F}} = 7.9$  Hz), 116.3, 115.8, 115.6 (d,  $^2J_{\text{C-F}} = 21.3$  Hz), 115.3 (d,  $^2J_{\text{C-F}} = 21.3$  Hz), 90.1, 90.0, 57.0, 55.3, 54.5, 54.0, 51.0, 50.8, 45.9, 45.6. **RMN  $^{19}\text{F}$**  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$   $-116.11$  (tt,  $^3J_{\text{H-F}} = 8.7$ ,  $^4J_{\text{H-F}} = 4.1$  Hz, 0.18H),  $-116.25$  (tt,  $^3J_{\text{H-F}} = 8.8$ ,  $^4J_{\text{H-F}} = 4.2$  Hz, 0.82H). **HRMS** (ESI+, m/z):  $[\text{M}]^+$  calculée pour  $[\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{F}]^+$ : 258.0373, trouvée 258.0373.

### 1-(4,4-fluoro-2-vinylcyclopentyl)-4-fluorobenzène (151z)

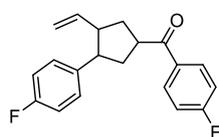


Préparé selon la **PGB** à partir du 1,1-difluoro-2-vinylcyclopropane (21  $\mu\text{L}$ , 0.2 mmol, 1.0 eq.) et le 4-fluorostyrène (24  $\mu\text{L}$ , 0.2 mmol, 1.0 eq.). Chromatographie sur colonne : PEt/EtOAc 99:1. Huile incolore (23 mg, 0.10 mmol, 51% de rendement, d.r. 71:29).

**RMN  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.20 – 7.07 (m, 2H), 7.06 – 6.92 (m, 2H), 5.75 (ddd,  $J = 17.7, 10.0, 8.6$  Hz, 0.29H), 5.47 (m, 0.71H), 5.22 – 4.89 (m, 2H), 3.65 – 3.51 (m, 0.71H), 3.20 – 3.00 (m, 1H), 2.90 – 2.68 (m, 0.29H), 2.53 – 2.02 (m, 3.71H), 1.99 – 1.73 (m, 0.29H). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  161.8 (d,  $^1J_{\text{C-F}} = 249.9$  Hz), 161.6 (d,  $^1J_{\text{C-F}} = 244.7$  Hz), 137.5 (d,  $^4J_{\text{C-F}} = 3.1$  Hz), 136.0 (d,  $^4J_{\text{C-F}} = 3.2$  Hz), 131.6 (d,  $^5J_{\text{C-F}} = 6.2$  Hz), 131.3 (dd,  $^1J_{\text{C-F}} = 254.1, 251.2$  Hz), 130.8 (dd,  $^5J_{\text{C-F}} = 4.9, 4.2$  Hz), 130.0 (dd,  $^3J_{\text{C-F}} = 8.0$  Hz,  $^6J_{\text{C-F}} = 1.2$  Hz), 128.9 (d,  $^3J_{\text{C-F}} = 7.9$  Hz), 120.57, 120.12, 115.5 (d,  $^2J_{\text{C-F}} = 21.3$  Hz), 115.1 (d,  $^2J_{\text{C-F}} = 21.3$  Hz), 58.2 (dd,  $^2J_{\text{C-F}} = 23.2, 22.4$  Hz), 55.7 (dd,  $^2J_{\text{C-F}} = 24.0, 20.4$  Hz), 47.7 (d,  $^3J_{\text{C-F}} = 6.8$  Hz), 45.3 (dd,  $^3J_{\text{C-F}} = 4.4, 2.6$  Hz), 34.7 (dd,  $^2J_{\text{C-F}} = 25.4, 24.7$  Hz), 34.2 (dd,  $^2J_{\text{C-F}} = 24.7, 24.7$  Hz) 30.1 (dd,  $^3J_{\text{C-F}}$

= 5.4, 2.8 Hz), 26.7 (t,  $^3J_{C-F}$  = 3.8 Hz). **RMN  $^{19}F$**  (376 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  -90.34, -91.48 (m, 0.71F), -95.00 - -96.02 (m, 0.29F), -97.18 - -99.44 (m, 0.29F), -101.08, -102.09 (m, 0.71F), -116.17 (tt,  $^3J_{H-F}$  = 8.9,  $^4J_{H-F}$  = 5.5 Hz, 0.29F), -116.56 (tt,  $^3J_{H-F}$  = 8.5,  $^4J_{H-F}$  = 5.4 Hz, 0.71F). **HRMS** (ESI+, m/z):  $[M]^+$  calculée pour  $[C_{13}H_{13}F_3]^+$ : 226.0964, trouvée 226.0965.

#### (4-fluorophényl)(3-(4-fluorophényl)-4-vinylcyclopentyl)méthanone (151aa)

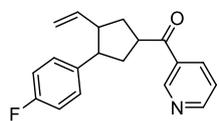


**151aa**  
(d.r. 58:18:16:16)

Préparé selon la **PGB** à partir de **149e** (38 mg, 0.2 mmol, 1.0 eq.) et le 4-fluorostyrène (48  $\mu$ L, 0.4 mmol, 2.0 eq.). Chromatographie sur colonne : PEt/EtOAc 7:3. Huile incolore (26 mg, 0.10 mmol, 49% de rendement, d.r. 58:18:16:16).

**RMN  $^1H$**  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.20 - 7.97 (m, 2H), 7.26 - 7.08 (m, 4H), 7.04 - 6.87 (m, 2H), 5.76 - 5.59 (m, 0.33H), 5.54 - 5.32 (m, 0.67H), 5.01 - 4.75 (m, 2H), 4.13 - 3.73 (m, 1H), 3.56 - 3.35 (m, 0.66H), 3.07 - 2.79 (m, 1H), 2.78 - 2.58 (m, 0.33H), 2.55 - 1.85 (m, 4H). **RMN  $^{13}C$**  (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  200.41, 200.36, 200.23, 200.15, 165.8 (d,  $^1J_{C-F}$  = 255.0 Hz), 161.60 (d,  $^1J_{C-F}$  = 244.4 Hz), 161.54 (d,  $^1J_{C-F}$  = 244.1 Hz), 161.47 (d,  $^1J_{C-F}$  = 244.1 Hz), 161.43 (d,  $^1J_{C-F}$  = 243.9 Hz), 139.62 (d,  $^4J_{C-F}$  = 2.6 Hz), 139.0, 138.5, 138.4 (d,  $^4J_{C-F}$  = 3.3 Hz), 138.2 (d,  $^4J_{C-F}$  = 3.1 Hz), 137.5 (d,  $^4J_{C-F}$  = 3.2 Hz), 138.4 (d,  $^4J_{C-F}$  = 2.9 Hz), 133.3 (d,  $^4J_{C-F}$  = 2.8 Hz), 132.9 (d,  $^4J_{C-F}$  = 2.9 Hz), 132.8 (d,  $^4J_{C-F}$  = 3.3 Hz), 131.33 (d,  $^3J_{C-F}$  = 8.4 Hz), 131.25 (d,  $^3J_{C-F}$  = 9.4 Hz), 131.2 (d,  $^3J_{C-F}$  = 6.3 Hz), 130.0 (d,  $^3J_{C-F}$  = 7.4 Hz), 129.7 (d,  $^3J_{C-F}$  = 7.7 Hz), 115.85 (d,  $^2J_{C-F}$  = 21.8 Hz), 115.43, 115.25 (d,  $^2J_{C-F}$  = 23.2 Hz), 115.23 (d,  $^2J_{C-F}$  = 20.7 Hz), 115.22 (d,  $^2J_{C-F}$  = 22.9 Hz), 115.16, 114.9 (d,  $^2J_{C-F}$  = 20.9 Hz), 114.8 (d,  $^2J_{C-F}$  = 20.9 Hz), 52.6, 52.2, 51.1, 50.6, 48.7, 48.5, 48.2, 45.6, 44.1, 44.0, 43.8, 38.32, 38.27, 36.3, 36.0, 35.3, 34.5, 34.1, 33.1. **RMN  $^{19}F$**  (282 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  -105.03, -105.51 (m, 1F), -116.70, -116.98 (m, 0.33F), -117.01, -117.32 (m, 0.67F). **HRMS** (ESI+, m/z):  $[M+H]^+$  calculée pour  $[C_{20}H_{19}F_2O]^+$ : 313.1398, trouvée 313.1398.

#### (3-(4-fluorophényl)-4-vinylcyclopentyl)(pyridine-3-yl)méthanone (151ab)

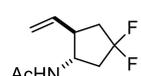


**151ab**  
(d.r. 50:20:15:15)

Préparé selon la **PGB** à partir de **149f** (35 mg, 0.2 mmol, 1.0 eq.) et le 4-fluorostyrène (48  $\mu$ L, 0.4 mmol, 2.0 eq.) et irradié pendant 17 h. Chromatographie sur colonne : gradient DCM/acétone 1:0 à 19:1. Huile jaune (40 mg, 0.14 mmol, 68% de rendement, d.r. 50:20:15:15).

**RMN  $^1H$**  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9.42 - 9.14 (m, 1H), 8.79 (ddd,  $J$  = 5.0, 3.3, 1.7 Hz, 1H), 8.37 - 8.18 (m, 1H), 7.51 - 7.39 (m, 1H), 7.25 - 7.07 (m, 2H), 7.03 - 6.84 (m, 2H), 5.81 - 5.24 (m, 1H), 5.10 - 4.72 (m, 2H), 4.15 - 3.79 (m, 1H), 3.53 - 3.35 (m, 0.71H), 3.09 - 2.94 (m, 0.71H), 2.94 - 2.81 (m, 0.29H), 2.79 - 2.61 (m, 0.29H), 2.53 - 1.90 (m, 4H). **RMN  $^{13}C$**  (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  200.8, 200.7, 200.60, 200.56, 161.61 (d,  $^1J_{C-F}$  = 244.2 Hz), 161.56 (d,  $^1J_{C-F}$  = 244.1 Hz), 161.4 (d,  $^1J_{C-F}$  = 244.1 Hz), 153.6, 153.5, 150.2, 150.12, 150.08, 139.4, 138.8, 138.24, 138.16 (d,  $^4J_{C-F}$  = 3.2 Hz), 138.0 (d,  $^4J_{C-F}$  = 3.1 Hz), 137.3 (d,  $^4J_{C-F}$  = 3.2 Hz), 136.9 (d,  $^4J_{C-F}$  = 3.2 Hz), 136.04, 135.97, 135.9, 132.1, 131.7, 131.6, 129.90 (d,  $^3J_{C-F}$  = 7.8 Hz), 129.70 (d,  $^3J_{C-F}$  = 7.8 Hz), 129.1 (d,  $^3J_{C-F}$  = 7.8 Hz), 129.0 (d,  $^3J_{C-F}$  = 7.9 Hz), 123.82, 123.79, 115.58, 115.56, 115.5, 115.33, 115.27 (d,  $^2J_{C-F}$  = 21.1 Hz), 115.2 (d,  $^2J_{C-F}$  = 21.1 Hz), 114.9 (d,  $^2J_{C-F}$  = 21.0 Hz), 115.8 (d,  $^2J_{C-F}$  = 21.1 Hz), 52.5, 52.1, 51.0, 50.6, 48.64, 48.60, 48.4, 48.1, 46.0, 44.54, 44.45, 44.3, 38.0, 37.9, 35.9, 35.6, 34.9, 34.1, 33.7, 32.8. **RMN  $^{19}F$**  (282 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  -116.69, -116.85 (m, 0.30F), -117.0, -117.17 (m, 0.70F). **HRMS** (ESI+, m/z):  $[M+H]^+$  calculée pour  $[C_{19}H_{19}FNO]^+$ : 296.1445, trouvée 296.1447.

### ***N*-(4,4-difluoro-2-vinylcyclopentyl)acétamide (151ac)**

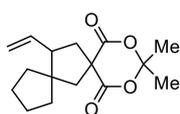


**151ac**  
(*trans:cis* 87:13)

Préparé selon la **PGB** à partir du 1,1-difluorovinylcyclopropane (21  $\mu$ L, 0.2 mmol, 1.0 eq.) et du *N*-vinylacétamide (34 mg, 0.4 mmol, 2.0 eq.). Chromatographie sur colonne : gradient PEt/EtOAc 2:3. Huile incolore (27 mg, 0.17 mmol, 71% de rendement, d.r. 87:13).

**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.84 – 5.64 (m, 1H), 5.62 (*br s*, 1H), 5.38 – 5.17 (m, 2H), 4.64 – 4.55 (m, 0.87H), 4.33 – 4.18 (m, 0.13H), 3.03 – 2.87 (m, 0.87H), 2.70 – 2.50 (m, 0.13H), 2.34 – 2.06 (m, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.77 – 1.64 (m, 0.87H), 1.65 – 1.52 (m, 0.13H). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169.7, 130.8 (d,  $^4J_{\text{C-F}} = 6.3$  Hz), 130.6 (dd,  $^1J_{\text{C-F}} = 254.9$ , 249.0 Hz), 130.8 (dd,  $^4J_{\text{C-F}} = 5.6$ , 1.9 Hz), 128.1, 122.0, 120.6, 56.9 (dd,  $^2J_{\text{C-F}} = 23.8$ , 22.4 Hz), 53.2 (dd,  $^2J_{\text{C-F}} = 23.5$ , 21.7 Hz), 52.15 (d,  $^3J_{\text{C-F}} = 7.8$  Hz), 50.2 (dd,  $^3J_{\text{C-F}} = 6.0$ , 1.0 Hz), 33.3 (dd,  $^2J_{\text{C-F}} = 23.9$ , 23.9 Hz), 32.9 (dd,  $^3J_{\text{C-F}} = 25.2$ , 24.3 Hz), 28.6 (dd,  $^3J_{\text{C-F}} = 4.4$ , 2.7 Hz), 28.5 (dd,  $^3J_{\text{C-F}} = 3.7$ , 3.7 Hz), 23.4. **HRMS** (ESI+, *m/z*): [M+H] $^+$  calculée pour [C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>F<sub>2</sub>NO] $^+$ : 190.1038, trouvée 190.1037.

### **10,10-diméthyl-9,11-dioxadispiro[4.1.57 .25 ]tétradécane-8,12-dione (151ad)**



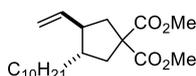
**151ad**

Préparé selon la **PGB** à partir de **149g** (39 mg, 0.2 mmol, 1.0 eq.) et le méthylènegcyclopentane (42  $\mu$ L, 0.4 mmol, 2.0 eq.). Chromatographie sur colonne : PEt/DCM 3:2. Huile incolore (25 mg, 0.09 mmol, 45% de rendement).

**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.77 (ddd,  $J = 16.3$ , 11.2, 8.0 Hz, 1H), 5.25 – 4.96 (m, 2H), 3.08 – 2.89 (m, 1H), 2.58 – 2.24 (m, 4H), 1.75 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.73 – 1.42 (m, 8H).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  172.0, 171.5, 136.5, 117.5, 104.8, 55.0, 52.5, 52.8, 51.8, 44.3, 37.5, 32.1, 29.2, 28.9, 25.0, 24.5. **HRMS** (ESI+, *m/z*): [M+Na] $^+$  calculée pour [C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>NaO<sub>4</sub>] $^+$ : 301.1410, trouvée 301.1411.

### **3-décyl-4-vinylcyclopentane-1,1-dicarboxylate de diméthyle (151ae)**



**151ae**  
(*trans:cis* 80:20)

Préparé selon la **PGB** à partir de **149a** (37 mg, 0.2 mmol, 1.0 eq.) et le dodéc-1-ène (89  $\mu$ L, 0.4 mmol, 2.0 eq.) et irradié pendant 17 h. Chromatographie sur colonne : PEt/DCM 1:1. Huile incolore (12.5 mg, 0.035 mmol, 18% de rendement, d.r. 80:20).

**RMN  $^1\text{H}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.81 – 5.53 (m, 1H), 5.14 – 4.85 (m, 2H), 3.75 – 3.66 (m, 6H), 2.75 – 2.63 (m, 0.80H), 2.61 – 2.42 (m, 1.20H), 2.42 – 2.27 (m, 1H), 2.27 – 2.11 (m, 1H), 2.09 – 1.90 (m, 1.80H), 1.78 (dd,  $J = 13.3$ , 10.7 Hz, 0.20H), 1.24 (*br s*, 18H), 0.87 (t,  $J = 6.7$  Hz, 3H). **RMN  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  173.5, 173.4, 173.31, 173.29, 140.5, 138.5, 115.4, 115.3, 59.07, 59.06, 52.9, 52.8, 50.6, 46.5, 45.4, 43.1, 40.7, 40.4, 39.4, 33.3, 32.1, 30.6, 29.9, 29.8 (4C), 29.5, 28.3, 22.8, 14.3. **HRMS** (ESI+, *m/z*): [M+Na] $^+$  calculée pour [C<sub>21</sub>H<sub>36</sub>NaO<sub>3</sub>] $^+$ : 375.2506, trouvée 375.2509.

## REFERENCES

- (1) Archer, G.; Cavallère, P.; Médebielle, M.; Merad, J. Photoredox Generation of Isothiouronyl Radical Cations: A New Platform in Covalent Radical Catalysis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61* (32), e202205596. <https://doi.org/10.1002/anie.202205596>.
- (2) Lynch, D. M.; Scanlan, E. M. Thiyl Radicals: Versatile Reactive Intermediates for Cyclization of Unsaturated Substrates. *Molecules* **2020**, *25* (13), 3094. <https://doi.org/10.3390/molecules25133094>.
- (3) Dénès, F.; Pichowicz, M.; Povie, G.; Renaud, P. Thiyl Radicals in Organic Synthesis. *Chem. Rev.* **2014**, *114* (5), 2587–2693. <https://doi.org/10.1021/cr400441m>.
- (4) Cabral do Couto, P.; Costa Cabral, B. J.; Martinho Simões, J. A. S–H Bond Dissociation Enthalpies: The Importance of a Complete Basis Set Approach. *Chem. Phys. Lett.* **2006**, *421* (4), 504–507. <https://doi.org/10.1016/j.cplett.2006.02.009>.
- (5) Patehebieke, Y. An Overview on Disulfide-Catalyzed and -Cocatalyzed Photoreactions. *Beilstein J. Org. Chem.* **2020**, *16* (1), 1418–1435. <https://doi.org/10.3762/bjoc.16.118>.
- (6) Subramanian, H.; Moorthy, R.; Sibi, M. P. Thiyl Radicals: From Simple Radical Additions to Asymmetric Catalysis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53* (50), 13660–13662. <https://doi.org/10.1002/anie.201408781>.
- (7) Miura, K.; Fugami, K.; Oshima, K.; Utimoto, K. Synthesis of Vinylcyclopentanes from Vinylcyclopropanes and Alkenes Promoted by Benzenethiyl Radical. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29* (40), 5135–5138. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)80701-7](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)80701-7).
- (8) Miura, K.; Fugami, K.; Oshima, K.; Utimoto, K. Triphenylstannyl Radical or Benzenethiyl Radical Promoted transformation of 1,1-Dialk Oxycarronyl-2-(1,3-Butadienyl)Cyclopropanes into 2-Ethenyl-3-Cyclopentenes. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29* (13), 1543–1546. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)80347-0](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)80347-0).
- (9) Feldman, K. S.; Romanelli, A. L.; Ruckle, R. E.; Miller, R. F. Cyclopentane Synthesis via Free Radical Mediated Addition of Functionalized Alkenes to Substituted Vinyl Cyclopropanes. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110* (10), 3300–3302. <https://doi.org/10.1021/ja00218a050>.
- (10) Ito, O.; Matsuda, M. Evaluation of Addition Rates of the Thiyl Radicals to Vinyl Monomers by Flash Photolysis. 2. Substituent Effect on Addition of Substituted Benzenethiyl Radicals to Methyl Methacrylate or Styrene. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101* (19), 5732–5735. <https://doi.org/10.1021/ja00513a045>.
- (11) Hoffman, M. Z.; Hayon, E. Pulse Radiolysis Study of Sulfhydryl Compounds in Aqueous Solution. *J. Phys. Chem.* **1973**, *77* (8), 990–996. <https://doi.org/10.1021/j100627a005>.
- (12) Feldman, K. S.; Berven, H. M.; Weinreb, P. H. 2,2-Dihalovinylcyclopropanes as Highly Diastereoselective Three-Atom Addends in Phenylthio Radical Mediated Vinylcyclopentane Synthesis. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115* (24), 11364–11369. <https://doi.org/10.1021/ja00077a040>.
- (13) Feldman, K. S.; Berven, H. M.; Romanelli, A. L.; Parvez, M. Macrocyclization through Radical-Mediated Vinylcyclopropane/Alkene Condensation. Facile Entry into the Brefeldin Ring System. *J. Org. Chem.* **1993**, *58* (24), 6851–6856. <https://doi.org/10.1021/jo00076a056>.
- (14) Feldman, K. S.; Romanelli, A. L.; Ruckle, R. E. Jr.; Jean, G. Vinylcyclopentane Synthesis via Phenylthio Radical Catalyzed Alkenylation of Vinylcyclopropanes: Preparative and Mechanistic Studies. *J. Org. Chem.* **1992**, *57* (1), 100–110. <https://doi.org/10.1021/jo00027a020>.
- (15) Kim, S.; Lee, S. Free Radical Mediated Ring Expansion of Vinyl Epoxides. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32* (45), 6575–6578. [https://doi.org/10.1016/0040-4039\(91\)80225-U](https://doi.org/10.1016/0040-4039(91)80225-U).
- (16) Feldman, K. S.; Fisher, T. E. Tetrahydrofuran Synthesis via Free Radical Mediated Addition of Functionalized Alkenes to Aryl Vinyl Oxiranes. *Tetrahedron* **1989**, *45* (10), 2969–2977. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)80124-1](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)80124-1).
- (17) Feldman, K. S.; Simpson, R. E. Stereochemical Studies on the Preparation and Subsequent Reductive Cleavage of 1,2-Dioxolanes. Application to the Synthesis of (±)-Yashabushitriol. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30* (50), 6985–6988. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)93404-5](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)93404-5).

- (18) Feldman, K. S.; Simpson, R. E. The Oxygenation of Substituted Vinylcyclopropanes: Preparative and Mechanistic Studies. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111* (13), 4878–4886. <https://doi.org/10.1021/ja00195a047>.
- (19) Hashimoto, T.; Takino, K.; Hato, K.; Maruoka, K. A Bulky Thiyl-Radical Catalyst for the [3+2] Cyclization of N-Tosyl Vinylaziridines and Alkenes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55* (28), 8081–8085. <https://doi.org/10.1002/anie.201602723>.
- (20) Hashimoto, T.; Kawamata, Y.; Maruoka, K. An Organic Thiyl Radical Catalyst for Enantioselective Cyclization. *Nat. Chem.* **2014**, *6* (8), 702–705. <https://doi.org/10.1038/nchem.1998>.
- (21) Ryss, J. M.; Turek, A. K.; Miller, S. J. Disulfide-Bridged Peptides That Mediate Enantioselective Cycloadditions through Thiyl Radical Catalysis. *Org. Lett.* **2018**, *20* (6), 1621–1625. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.8b00364>.
- (22) Xiong, B.; Zeng, X.; Geng, S.; Chen, S.; He, Y.; Feng, Z. Thiyl Radical Promoted Chemo- and Regioselective Oxidation of CC Bonds Using Molecular Oxygen via Iron Catalysis. *Green Chem.* **2018**, *20* (19), 4521–4527. <https://doi.org/10.1039/C8GC02369G>.
- (23) Jung, M. E.; Rayle, H. L. Generation of [5.5.n] Tricyclic Ring Systems by Radical-Promoted Inter- and Intramolecular [3 + 2] Cycloadditions. *J. Org. Chem.* **1997**, *62* (14), 4601–4609. <https://doi.org/10.1021/jo9706133>.
- (24) Huval, C. C.; Singleton, D. A. Versatile [3 + 2] Methylenecyclopentane Annulations of Unactivated and Electron-Rich Olefins with [(Trimethylsilyl)methylene]Cyclopropanedicarboxylates. *J. Org. Chem.* **1994**, *59* (8), 2020–2024. <https://doi.org/10.1021/jo00087a015>.
- (25) Singleton, D. A.; Huval, C. C.; Church, K. M.; Priestley, E. S. Methylenecyclopropanedicarboxylates and -Dicarboxylates, Efficient Reagents for the [3 + 2] Methylenecyclopentane Annulation of Unactivated and Electron-Rich Alkenes. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32* (41), 5765–5768. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)93550-0](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)93550-0).
- (26) Singleton, D. A.; Church, K. M. [3 + 2] Methylenecyclopentane Annulations of Unactivated and Electron-Rich Olefins with 2-(Phenylsulfonyl)-1-Methylenecyclopropanes. *J. Org. Chem.* **1990**, *55* (16), 4780–4782. <https://doi.org/10.1021/jo00303a002>.
- (27) Singleton, D. A.; Church, K. M.; Lucero, M. J. Catalytic Stereocontrol of a Radical Cyclization. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31* (39), 5551–5554. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)97894-8](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)97894-8).
- (28) Zhao, J.; Yang, F.; Yu, Z.; Tang, X.; Wu, Y.; Ma, C.; Meng, Q. Visible Light-Mediated Selective  $\alpha$ -Functionalization of 1,3-Dicarbonyl Compounds via Disulfide Induced Aerobic Oxidation. *Chem. Commun.* **2019**, *55* (86), 13008–13011. <https://doi.org/10.1039/C9CC06544J>.
- (29) Deng, Y.; Wei, X.-J.; Wang, H.; Sun, Y.; Noël, T.; Wang, X. Disulfide-Catalyzed Visible-Light-Mediated Oxidative Cleavage of C=C Bonds and Evidence of an Olefin–Disulfide Charge-Transfer Complex. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56* (3), 832–836. <https://doi.org/10.1002/anie.201607948>.
- (30) Zhu, X.; Li, P.; Shi, Q.; Wang, L. Thiyl Radical Catalyzed Oxidation of Diarylalkynes to  $\alpha$ -Diketones by Molecular Oxygen under Visible-Light Irradiation. *Green Chem.* **2016**, *18* (23), 6373–6379. <https://doi.org/10.1039/C6GC01487A>.
- (31) Saab, M.; Nelson, D. J.; Leech, M. C.; Lam, K.; Nolan, S. P.; Nahra, F.; Hecke, K. V. Reactions of N-Heterocyclic Carbene-Based Chalcogenoureas with Halogens: A Diverse Range of Outcomes. *Dalton Trans.* **2022**, *51* (9), 3721–3733. <https://doi.org/10.1039/D2DT00010E>.
- (32) Kirchnerová, J.; Purdy, W. C. The Mechanism of the Electrochemical Oxidation of Thiourea. *Anal. Chim. Acta* **1981**, *123*, 83–95. [https://doi.org/10.1016/S0003-2670\(01\)83161-5](https://doi.org/10.1016/S0003-2670(01)83161-5).
- (33) Blankespoor, R. L.; Doyle, M. P.; Hedstrand, W. H.; Tamblyn, W. H.; Van Dyke, D. A. Formation and Reactions of Dithiodicarbocation Salts. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103* (24), 7096–7101. <https://doi.org/10.1021/ja00414a012>.
- (34) Zhang, W.; Carpenter, K. L.; Lin, S. Electrochemistry Broadens the Scope of Flavin Photocatalysis: Photoelectrocatalytic Oxidation of Unactivated Alcohols. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59* (1), 409–417. <https://doi.org/10.1002/anie.201910300>.
- (35) Zhao, Q.-Q.; Zhou, X.-S.; Xu, S.-H.; Wu, Y.-L.; Xiao, W.-J.; Chen, J.-R. Visible-Light-Driven Nitrogen Radical-Catalyzed [3 + 2] Cyclization of Vinylcyclopropanes and N-Tosyl Vinylaziridines with Alkenes. *Org. Lett.* **2020**, *22* (6), 2470–2475. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.0c00712>.

- (36) Chen, D.-F.; Chrisman, C. H.; Miyake, G. M. Bromine Radical Catalysis by Energy Transfer Photosensitization. *ACS Catal.* **2020**, *10* (4), 2609–2614. <https://doi.org/10.1021/acscatal.0c00281>.
- (37) Archer, G.; Song, K.; Médebielle, M.; Merad, J. Merging Organocatalysis and Photocatalysis: A New Momentum in Covalent Radical Catalysis. *ChemPhotoChem* **2023**, e202300096. <https://doi.org/10.1002/cptc.202300096>.
- (38) Maichrowski, J.; Bhasin, A.; Sasse, F.; Kaufmann, D. E. Carbene-Catalyzed Aroylation of a 2-Chloroquinoxaline N-Oxide with Aromatic Aldehydes at Room Temperature. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014* (21), 4457–4460. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201402252>.
- (39) Rohrbach, S.; Shah, R. S.; Tuttle, T.; Murphy, J. A. Neutral Organic Super Electron Donors Made Catalytic. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58* (33), 11454–11458. <https://doi.org/10.1002/anie.201905814>.
- (40) Iashin, V.; Berta, D.; Chernichenko, K.; Nieger, M.; Moslova, K.; Pápai, I.; Repo, T. Metal-Free C–H Borylation of N-Heteroarenes by Boron Trifluoride. *Chem. – Eur. J.* **2020**, *26* (61), 13873–13879. <https://doi.org/10.1002/chem.202001436>.
- (41) Wolfe, D. M.; Schreiner, P. R. Oxidative Desulfurization of Azole-2-Thiones with Benzoyl Peroxide: Syntheses of Ionic Liquids and Other Azolium Salts. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *2007* (17), 2825–2838. <https://doi.org/10.1002/ejoc.200700114>.
- (42) Banerjee, M.; Karri, R.; Chalana, A.; Das, R.; Rai, R. K.; Rawat, K. S.; Pathak, B.; Roy, G. Protection of Endogenous Thiols against Methylmercury with Benzimidazole-Based Thione by Unusual Ligand-Exchange Reactions. *Chem. – Eur. J.* **2017**, *23* (24), 5696–5707. <https://doi.org/10.1002/chem.201605238>.
- (43) Straathof, N. J. W.; Cramer, S. E.; Hessel, V.; Noël, T. Practical Photocatalytic Trifluoromethylation and Hydrotrifluoromethylation of Styrenes in Batch and Flow. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55* (50), 15549–15553. <https://doi.org/10.1002/anie.201608297>.
- (44) Perreault, C.; Goudreau, S. R.; Zimmer, L. E.; Charette, A. B. Cycloadditions of Aromatic Azomethine Imines with 1,1-Cyclopropane Diesters. *Org. Lett.* **2008**, *10* (5), 689–692. <https://doi.org/10.1021/ol702414e>.
- (45) Sherry, B. D.; Fürstner, A. The Promise and Challenge of Iron-Catalyzed Cross Coupling. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41* (11), 1500–1511. <https://doi.org/10.1021/ar800039x>.
- (46) Dieskau, A. P.; Holzwarth, M. S.; Plietker, B. Fe-Catalyzed Allylic C–C-Bond Activation: Vinylcyclopropanes As Versatile A1,A3,D5-Synthons in Traceless Allylic Substitutions and [3 + 2]-Cycloadditions. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134* (11), 5048–5051. <https://doi.org/10.1021/ja300294a>.
- (47) Emmett, M. R.; Kerr, M. A. Nucleophilic Ring Opening of Cyclopropane Hemimalonates Using Internal Brønsted Acid Activation. *Org. Lett.* **2011**, *13* (16), 4180–4183. <https://doi.org/10.1021/ol201486x>.
- (48) Trost, B. M.; Morris, P. J.; Sprague, S. J. Palladium-Catalyzed Diastereo- and Enantioselective Formal [3 + 2]-Cycloadditions of Substituted Vinylcyclopropanes. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134* (42), 17823–17831. <https://doi.org/10.1021/ja309003x>.
- (49) Pavlishchuk, V. V.; Addison, A. W. Conversion Constants for Redox Potentials Measured versus Different Reference Electrodes in Acetonitrile Solutions at 25°C. *Inorganica Chim. Acta* **2000**, *298* (1), 97–102. [https://doi.org/10.1016/S0020-1693\(99\)00407-7](https://doi.org/10.1016/S0020-1693(99)00407-7).



## Conclusion générale

Les travaux de thèse décrits dans ce manuscrit ont pour objet général la génération d'organocatalyseurs radicalaires cationiques par catalyse photorédox et le contrôle de leur réactivité à des fins synthétiques. En outre, ces travaux ont exploré deux réactivités distinctes de ces catalyseurs : les HAT catalytiques et la catalyse radicalaire covalente (Figure 1).

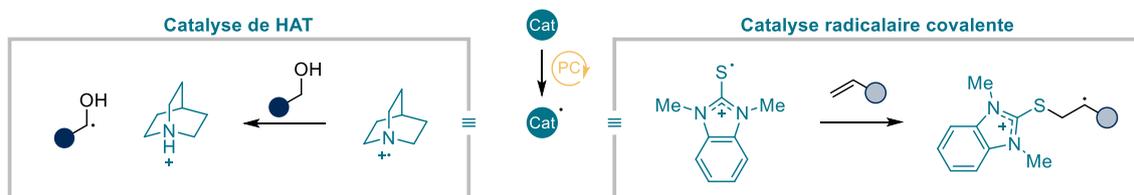


Figure 1 Utilisation d'organocatalyseurs radicalaires en catalyse de HAT et en CoRC

Pour ce qui concerne l'utilisation du radical quinuclidiniumyle catalyseur de HAT, nous avons développé une approche catalytique permettant de favoriser le clivage des liaisons C-H au pied des groupements hydroxyles. La conception d'un système catalytique ternaire incluant un catalyseur photorédox, la quinuclidine, un catalyseur de carbonatation et procédant sous irradiation en lumière visible et atmosphère de CO<sub>2</sub> a permis de concevoir la première méthode efficace d'alkylation C-H des polyols acycliques par voie photorédox. Des études mécanistiques expérimentales par RMN et voltamétrie ont permis de démontrer le rôle clé joué par la carbonatation catalytique et réversible d'une des fonctions alcools pour expliquer l'efficacité de la transformation (Figure 2). Dans le but de d'approfondir notre compréhension du mécanisme réactionnel à l'œuvre, une collaboration a été établie avec le groupe de chimie théorique du Dr Boris Maryasin à l'Université de Vienne (Autriche). Les études *in silico* réalisées ont permis de démontrer que l'établissement d'une liaison hydrogène intramoléculaire entre le carbonate et une fonction alcool libre permettait d'activer cinétiquement et thermodynamiquement la liaison C-H en  $\alpha$  de cet alcool *vis-à-vis* des HAT.

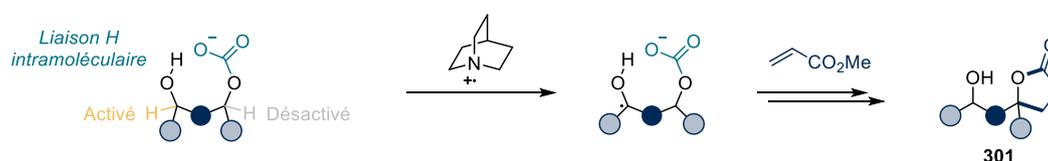


Figure 2 Activation des polyols vis-à-vis du HAT par le radical quinuclidiniumyle par carbonatation transitoire

Ces travaux de thèse ont ouvert la voie à d'autres études en cours actuellement au sein de notre équipe. L'impact bénéfique de la carbonatation transitoire sur la fonctionnalisation des alcools simples, même en l'absence de liaison hydrogène intramoléculaire fait l'objet d'une étude parallèle toujours en collaboration avec le groupe de Boris Maryasin. Dans le prolongement de ces travaux, de récents résultats obtenus par l'équipe ont mis en lumière l'intérêt de notre système catalytique pour la conversion de cyclopropylcarbinols en molécules complexes par le biais d'une séquence de HAT/ouverture de cycle/addition/cyclisation/addition.

Au cours d'une seconde étude dans le domaine des HAT catalytiques, nous avons tenté d'identifier un acide de bore chiral permettant, une fois combiné à un catalyseur photorédox et un promoteur de HAT, d'effectuer la première désymétrisation énantiosélective de diols cycliques *méso* par alkylation C-H (Figure 3). Dans ces travaux, l'utilisation d'un acide de bore chiral s'est imposée par un double rôle possible :

## Conclusion générale

- l'activation du substrat vis-à-vis du HAT par le radical cation quinuclidiniumyle grâce à la formation d'un sel de borinate enrichi en électron.
- la génération d'un environnement chiral favorisant l'attaque du radical cation quinuclidiniumyle sur un des deux alcools énantiotopes du diol *méso* tout en assurant le maintien d'une stéréochimie relative *cis* entre les deux groupes hydroxyles.

Dans ce contexte, la synthèse de plusieurs acides de bore chiraux décrits dans la littérature a été entreprise. Toutefois, jusqu'à présent, les différents essais de ces catalyseurs dans une réaction modèle de désymétrisation ont abouti à un excellent contrôle de la diastéréosélectivité mais une absence totale d'énantiocontrôle. Ces résultats indiquent que le catalyseur, bien qu'associé efficacement au substrat, ne permet pas de discriminer les deux fonctions alcools. De nouvelles structures de catalyseurs sont en cours de synthèse au laboratoire afin de poursuivre l'étude.

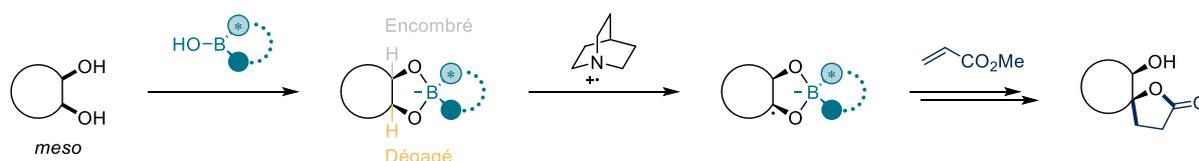


Figure 3 Alkylation C-H désymétrisante des diols cycliques cis en catalyse par les acides de bore chiraux

Au cours d'une troisième étude, nous avons conçu une toute nouvelle classe de radicaux cationiques isothiouronyles, générés par simple oxydation mono-électronique des thiourées en conditions photorédox (Figure 4). Ces radicaux ont démontré un niveau de performance remarquable une fois employés comme catalyseurs en catalyse radicalaire covalente (CoRC). En particulier, ils se sont montrés particulièrement efficaces pour orchestrer des réactions de cyclisation radicalaire (3+2) entre oléfines et vinylcyclopropanes. Des études mécanistiques expérimentales ont révélé le rôle probable d'un disulfure dicationique dimérique dans le processus catalytique.

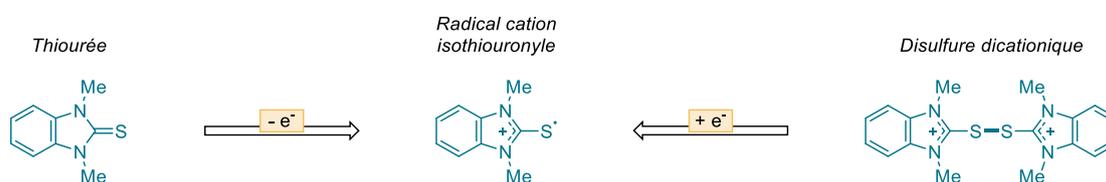


Figure 4 Thiourée, radical isothiouronyl et disulfure

Ces résultats ont abouti à la naissance d'un nouveau projet visant à utiliser cette espèce dimérique comme précurseur organique de radicaux thiyles très actifs en catalyse. D'autre part, la conception de dérivés de thiourées chiraux permettant d'assoier la CoRC dans le domaine de la catalyse énantiosélective est aussi devenu un champ d'investigation prioritaire dans l'équipe à l'issue de ces travaux.



**Résumé :** La génération de catalyseurs radicalaires est un défi important de la synthèse organique moderne. En effet, ce type de catalyseurs bénéficie de la réactivité unique des espèces radicalaires (substitutions homolytiques, additions radicalaires, transferts mono-électroniques) et est ainsi capable d'effectuer des transformations catalytiques inenvisageables en chimie classique à deux électrons (catalyse de transfert d'atomes, catalyse radicalaire covalente). Dans le même temps, le formidable développement de la catalyse photorédox permet, aujourd'hui, la génération de radicaux libres de manière catalytique et en conditions douces par le biais de transferts mono-électroniques (SET) initiés sans autre source d'énergie que la lumière visible. Ce manuscrit présente des approches photorédox pour la génération d'organocatalyseurs radicalaires cationiques et leur utilisation en synthèse. Dans le cadre de ces travaux, deux domaines de la catalyse radicalaire ont été étudiés : a) les transferts d'atomes d'hydrogène (HAT) catalytiques appliqués à la fonctionnalisation C-H des polyols. Cette étude s'est appuyée sur la génération catalytique d'anions carbonates et borinates pour activer les liaisons C-H ciblées vis-à-vis de promoteurs de HAT cationiques ; b) la catalyse radicalaire covalente (CoRC) orchestrée par une toute nouvelle classe de radicaux thiyles générés par catalyse photorédox: les radicaux isothiouronyles. L'ensemble de ces travaux a permis le développement de nouvelles stratégies de modulation de la réactivité des organocatalyseurs radicalaires tout en étendant leur champ d'applications en synthèse.

**Mots-clés :** *catalyse photorédox ; organocatalyse radicalaire ; transfert d'atome d'hydrogène ; catalyse radicalaire covalente*

## **Photoredox generation of radical organocatalysts: Application to C-H functionalization by hydrogen atom abstraction and radical covalent catalysis**

**Abstract:** The generation of radical catalysts is an important challenge in modern organic synthesis. Indeed, this type of catalysts benefits from the unique reactivity of radical species (homolytic substitutions, radical additions, single-electron transfers) and is capable to perform catalytic transformations that remain unfeasible in classical two-electron chemistry (atom transfer catalysis, covalent radical catalysis). Nowadays, the tremendous development of photoredox catalysis makes the catalytic generation of free radicals under soft conditions possible since single electron transfers (SET) are simply initiated under visible light irradiation. This manuscript presents photoredox approaches for the generation of cationic radical catalysts and their use in synthesis. In this work, two aspects of radical catalysis have been explored: a) hydrogen atom transfers (HAT) applied to the C-H functionalization of polyols. This study relied on the catalytic generation of carbonate and borinate anions to activate the targeted C-H bonds to cationic HAT promoters; b) covalent radical catalysis orchestrated by a new class of sulfur-centered radicals: the isothiouronyl radicals. All these studies have allowed the setting of new strategies to modulate the reactivity of radical organocatalysts while extending their application scope in synthesis.

**Keywords:** *photoredox catalysis; radical organocatalysis; hydrogen atom transfer; covalent radical catalysis*

*Thèse réalisée au sein de :*

Equipe Synthèse et Catalyses Organique, Organométallique et Redox

Institut de Chimie et Biochimie Moléculaires et Supramoléculaires (UMR 5246)

Bâtiment Edgar Lederer, 1 rue Victor Grignard 69100 Villeurbanne

