Écoles Doctorales .urca Sciences Fondamentales Santé

UNIVERSITÉ DE REIMS CHAMPAGNE-ARDENNE

UNIVERSITÉ DE REIMS CHAMPAGNE-ARDENNE

ÉCOLE DOCTORALE SCIENCES FONDAMENTALES - SANTÉ N°619

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE REIMS CHAMPAGNE-ARDENNE

Discipline : ***Chimie***

Spécialité :Chimie organique

Présentée et soutenue publiquement par

MOHAMMED LATRACHE

Le 17 janvier 2023

Photochimie des imines : Réactions radicalaires photoinduites d'imines

---

Thèse dirigée par **NORBERT HOFFMANN**

JURY

M. Norbert HOFFMANN,	Directeur de Recherche,	ICMR, Université de Reims Champagne-Ardenne,	**Directeur de thèse**
Mme Géraldine MASSON,	Directeur de Recherche,	ICSN, Université Paris-Saclay,	**Rapporteur**
M. David AITKEN,	Professeur,	ICMMO, Université Paris-Saclay,	**Rapporteur**
M. Philippe GROS,	Directeur de Recherche,	L2CM, Université de Lorraine,	**Examinateur**
M. Gilles LEMERCIER,	Professeur,	ICMR, Université de Reims Champagne-Ardenne,	**Président**

Écoles Doctorales .urca Sciences Fondamentales Santé

UNIVERSITÉ DE REIMS CHAMPAGNE-ARDENNE

UNIVERSITÉ DE REIMS CHAMPAGNE-ARDENNE

ÉCOLE DOCTORALE SCIENCES FONDAMENTALES - SANTÉ N°619

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE REIMS CHAMPAGNE-ARDENNE

Discipline : ***Chimie***

Spécialité :Chimie organique

Présentée et soutenue publiquement par

MOHAMMED LATRACHE

Le 17 janvier 2023

Photochimie des imines : Réactions radicalaires photoinduites d'imines

---

Thèse dirigée par **NORBERT HOFFMANN**

JURY

M. Norbert HOFFMANN,	Directeur de Recherche,	ICMR, Université de Reims Champagne-Ardenne,	**Directeur de thèse**
Mme Géraldine MASSON,	Directeur de Recherche,	ICSN, Université Paris-Saclay,	**Rapporteur**
M. David AITKEN,	Professeur,	ICMMO, Université Paris-Saclay,	**Rapporteur**
M. Philippe GROS,	Directeur de Recherche,	L2CM, Université de Lorraine,	**Examinateur**
M. **Gilles** LEMERCIER,	Professeur,	ICMR, Université de Reims Champagne-Ardenne,	**Président**

Photochimie des imines : Réactions radicalaires photo-induites d'imines

Résumé

La photochimie organique est devenue ces dernières années une branche majeure de la chimie organique. Les réactions photochimiques fournissent un moyen plus efficace et durable d'obtenir des structures moléculaires dont l'accès est soit difficile, soit impossible par les réactions à l'état fondamental. Ce mémoire de thèse décrit l'étude de la réactivité photochimique d'imines cycliques de type 2-(trifluoromethyle)oxazol-5(2H)-one. Par une irradiation à 300 nm, ces imines cycliques subissent une abstraction intramoléculaire d'hydrogène suivie d'une cyclisation régiosélective pour donner deux produits régioisomères. Une étude détaillée des mécanismes impliqués dans ces deux étapes est réalisée. L'un des photoproduits subit ensuite une décarboxylation thermique qui est étudiée de façon expérimentale et théorique. Ensuite, ces imines cycliques ont été liées à différentes cétones cycliques et acycliques via une réaction de Michael pour former des composés à deux sites photoréactifs (imine et cétone). L'étude de la réactivité photochimique de ces composés est alors décrite. En fonction des substituants, les deux chromophores peuvent réagir pour former des photoproduits polycycliques trifluorométhylés originaux. Pour la première fois, une photocycloaddition entre une fonction imine et une fonction carbonyle pour former une 1,3-oxazetidine a été observée.

Mots-clefs : photochimie, synthèse organique, réactions radicalaires, imines, oxazolone, transfert d'atome d'hydrogène

Imine Photochemistry: Photoinduced radical reactions of imines

Abstract

Organic photochemistry has become a major branch of organic chemistry in recent years. Photochemical reactions provide a more efficient and durable way to obtain molecular structures that are difficult or impossible to access by ground state reactions. This thesis describes the study of the photochemical reactivity of 2-(trifluoromethyl)oxazol-5(2H)-one type cyclic imines. By a 300 nm irradiation, these cyclic imines undergo intramolecular hydrogen abstraction followed by a regioselective cyclization to yield two regioisomers products. A detailed study of the mechanisms involved in these two steps is carried out. One of the photoproducts then undergoes a thermal decarboxylation that is investigated by experimental and theoretical studies. Afterwards, these cyclic imines are linked to different cyclic and acyclic ketones via a Michael reaction to form compounds with two photoreactive sites (imine and ketone). The study of the photochemical reactivity of these compounds is then described. Depending on the substituents, the two chromophores can react to form original trifluoromethylated polycyclic photoproducts. For the first time, a photocycloaddition between an imine and a carbonyl function to form a 1,3-oxazetidine is observed.

Keywords: photochemistry, organic synthesis, radical reactions, imines, oxazolone, hydrogen atom transfer

Table des matières

Introduction……9

Chapitre I : Etude bibliographique……13

1 Rappels théoriques de la photochimie……14

1.1 Interaction lumière-matière et absorption d'énergie……14

1.2 Les états excités et les processus de désexcitation……15

1.3 Réactivité de l'état excité……17

1.3.1 Photoisomérisation……18

1.3.2 Transfert d'énergie……18

1.3.3 Transfert d'électron……20

1.3.4 Transfert d'atome d'hydrogène……23

1.3.5 Transfert intramoléculaire de protons à l'état excité……24

2 Photochimie des imines……26

2.1 Propriétés spectroscopiques……27

2.2 La photoisomérisation E/Z……30

2.3 Photoréduction et transfert d'atome d'hydrogène……33

2.4 Réarrangement……38

2.4.1 Le réarrangement photochimique di-π-méthane……38

2.4.2 Le réarrangement photochimique cyclopropylimine-pyrroline……39

2.5 Réactions de cyclisation et cycloaddition……40

2.5.1 Cycloaddition Aza-Paternò-Büchi……40

2.5.2 Photocycloaddition médiée par ESIPT impliquant des doubles liaisons C=N générées in situ……46

2.5.3 Autres réactions de cyclisation……48

Chapitre II : Résultats et discussion……51

1 Réaction de transfert d'atome d'hydrogène photoinduite d'imines cycliques de type oxazolone……52

1.1 Introduction générale à la chimie des oxazolones……52

1.2 Etude de la réaction de transfert d'atome d'hydrogène……55

1.2.1 Contexte……55

1.2.2 Synthèse des produits de départ de la réaction photochimique……59

1.2.3 Etude de la réaction photochimique 64
1.2.4 Mesures du rendement quantique 73
1.2.5 Etude électrochimique 75
1.3 Etude de la réaction de décarboxylation 78
1.3.1 Etude expérimentale 78
1.3.2 Mesures thermogravimétriques 80
1.3.3 Calculs théoriques 82
1.4 Conclusion 83
2 Photochimie de composés à chromophores imine et cétone 85
2.1 Introduction 85
2.2 Etude de la réactivité photochimique 87
2.2.1 Synthèse des produits de départ 87
2.2.2 Optimisation des conditions d'irradiation 91
2.2.3 Variation da la substitution des chromophores imine et cétone 96
2.2.3.1 Cétones acycliques 96
2.2.3.2 Conclusion 100
2.2.3.3 Cétones cycliques 101
2.2.3.4 Conclusion 108
2.3 Conclusion 109
Conclusion 110
Partie Expérimentale 116
1 General Methods 117
2 Partie expérimentale 1 118
2.1 General procedure for the preparation of oxazolones: General procedure A 118
2.2 General procedure for the preparation of Michael adducts: General procedure B 122
2.3 General procedure for the preparation of acetals: General procedure C 126
2.4 General procedure for the preparation of thioacetals: General procedure D 135
2.5 General procedure for the photochemical reaction: General procedures E and F 142
3 Partie expérimentale 2 164
Références Bibliographiques 190

Introduction

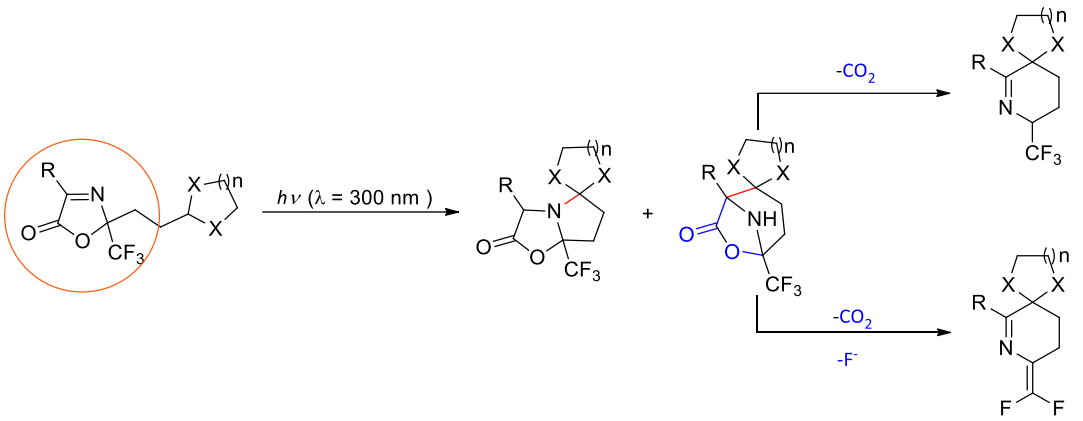
L'un des défis majeurs de la chimie organique de synthèse est le développement de nouvelles stratégies efficaces et durables permettant l'accès à des produits d'intérêt. Dans ce cadre, la photochimie organique est souvent considérée comme une méthode chimique verte puisque les photons sont considérés comme un « réactif propre et sans traces ». Les réactions photochimiques fournissent un moyen plus efficace pour accéder à des nouveaux composés qui ne sont pas accessibles par les voies de synthèse organique classique. Depuis plus d'un siècle, des progrès significatifs ont été réalisés dans la compréhension des processus physiques et chimiques impliqués lors des réactions photoinduites. Une photochimie exhaustive a été développée pour des composés absorbant la lumière ultraviolette tels que les composés carbonylés, les oléfines et les composés aromatiques. Toutefois, les réactions photochimiques impliquant des imines excitées électroniquement sont moins bien développées. Un nombre limité d'études mécanistiques approfondies qui ont été publiées.

Basé sur la réactivité photochimique du chromophore imine, notre laboratoire de recherche développe de nouvelles voies de synthèse pour accéder à des structures hétérocycliques azotées originales.

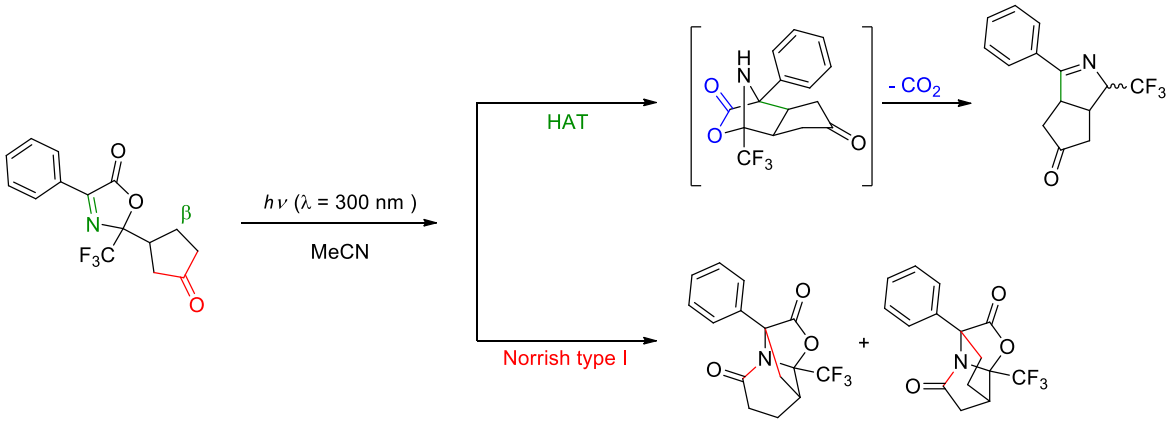
Ce mémoire de thèse décrit l'étude de la réactivité photochimique du chromophore imine dans des imines cycliques de type 2-(trifluoromethyle)oxazol-5(2H)-one, un synthon possédant des propriétés biologiques intrinsèques. Il est divisé en deux chapitres.

Nous présentons dans la première partie du chapitre I une introduction générale aux processus physiques et chimiques mise en jeu lors de l'interaction de la lumière avec la matière. Dans la deuxième partie, nous décrirons les propriétés spectroscopiques de la double liaison C=N ainsi que les principales réactions photochimiques associées à ce chromophore dans son état excité.

Le chapitre II regroupe les travaux réalisés pendant cette thèse. Dans une première partie, nous présentons l'étude de la réaction de transfert d'atome d'hydrogène photoinduite à partir du chromophore imine des oxazol-5(2H)-ones trifluorométhylées. Nous décrirons également les résultats de l'étude de la réaction de décarboxylation thermique que subissent les photoproduits.



Enfin, nous décrirons dans la deuxième partie la réactivité photochimique de composés contenant à la fois un chromophore imine (oxazolone) et un chromophore cétone. L'irradiation de ce type de composé à 300 nm permet l'excitation des deux chromophores. En fonction de la substitution, les deux chromophores ont réagi photochimiquement pour former des photoproduits polycycliques originaux.



Chapitre I
Etude Bibliographique

1 Rappels théoriques de la photochimie

La photochimie est une science qui étudie l'ensemble des processus physiques et chimiques résultant de l'interaction de la lumière avec la matière. L'absorption de l'énergie lumineuse par les molécules permet l'accès à des intermédiaires à haute énergie qui ne peuvent souvent pas être générés thermiquement. Cela permet aux molécules de surmonter les barrières d'activation pour les réactions et de subir des transformations différentes, voire complémentaires de celles de l'état fondamental.[1,2]

Grâce au développement exponentiel de la catalyse photorédox, les réactions photochimiques ont connu une nouvelle renaissance en chimie organique.[3] Une grande variété de catalyseurs photorédox avec différents potentiels redox pour presque chaque groupe fonctionnel ont été développés. Ces photocatalyseurs utilisent l'énergie lumineuse pour générer des espèces radicalaires hautement réactives permettant ainsi de réaliser des réactions dans des conditions douces.[4] En conséquence, l'application de conditions de réaction photochimique a permis d'éviter l'utilisation des groupes activateurs ou des réactifs toxiques (à base d'étain notamment).[5]

1.1 Interaction lumière-matière et absorption d'énergie[1,2]

La lumière présente à la fois une nature corpusculaire et ondulatoire. L'énergie lumineuse est décrite comme étant des quanta d'énergie associés aux ondes électromagnétiques aussi appelés photons. Ces photons sont échangés lors de l'interaction de la lumière avec la matière. Un photon est caractérisé par une longueur d'onde λ, qui permet de déterminer son énergie selon l'équation : $E_p = h \times \frac{c}{\lambda}$, où h est la constante de Planck, et c est la vitesse de la lumière dans le vide.

Le spectre du rayonnement électromagnétique (figure 1) représente la répartition des ondes électromagnétiques suivant la valeur de leur longueur d'onde, allant des rayons gamma jusqu'aux ondes radio en passant par le domaine du rayonnement ultraviolet et visible. Ce dernier est le plus couramment utilisé pour induire une réactivité à l'état excité des molécules organiques.

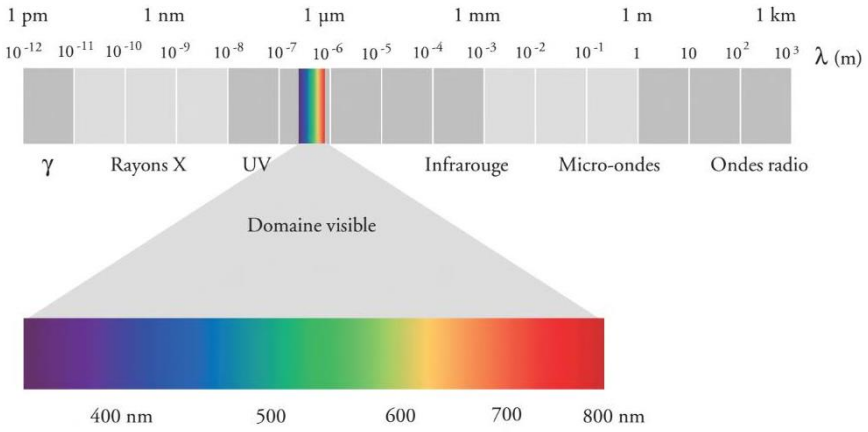


Figure 1 : Spectre du rayonnement électromagnétique[1]

L'absorption de l'énergie lumineuse est un processus sélectif. Un composé ne peut absorber que les photons à énergies requises. La loi de Beer-Lambert décrit l'énergie absorbée lorsqu'un rayonnement monochromatique traverse une solution d'un composé :

$$\text{Log } (I_0 / I_t) = A = \varepsilon \times l \times C$$

Dans cette équation, C est la concentration du composé (mol L^{-1}), l est le trajet traversé par la lumière (cm) et ε est le coefficient d'extinction molaire (L mol^{-1} cm^{-1}). Ce dernier représente la capacité d'un composé à absorber les photons à une longueur d'onde donnée.

I_0 est l'intensité lumineuse incidente et I_t est l'intensité lumineuse transmise. Le rapport I_0 / I_t définit le pourcentage de lumière transmise par l'échantillon.

1.2 Les états excités et les processus de désexcitation[1,2]

A l'état fondamental, les atomes et molécules ont la configuration électronique la plus basse en énergie. Les orbitales moléculaires sont remplies de paires d'électrons de spin opposés, occupant d'abord les orbitales de basse énergie. Dans la plupart des cas, l'état fondamental est donc un état électronique singulet noté S_0. Cette appellation est liée à la multiplicité du spin qui est déterminée par l'équation M = 2S + 1, où S représente le moment résultant de spin. Le spin décrit le moment cinétique de l'électron causé par sa rotation. L'orientation du spin d'un électron peut être positive (+1/2) ou négative (–1/2). Un état singulet est donc caractérisé par une multiplicité égale à 1 (S = 1/2 + (− 1/2) = 0). Cependant, un état triplet présente une multiplicité égale à 3 (S = 1/2 + 1/2 = 1).

Lorsqu'une molécule, dans son état fondamental singulet S_0, absorbe un photon d'énergie donnée, un électron est transféré d'une orbitale de l'état fondamental vers une autre orbitale d'énergie plus élevée. Dans ce cas, le spin de l'électron transféré est conservé en raison de la loi de conservation du moment cinétique. La molécule se retrouve donc dans un état électronique excité singulet S_n ou dans un niveau vibrationnel de cet état, étant donné qu'un état électronique est dégénéré en plusieurs états vibrationnels. Ces états excités peuvent ensuite subir différents types de processus de désexcitation radiatifs et non radiatifs pour retourner à l'état fondamental. Le diagramme de Jablonski-Perrin illustre ces processus de désexcitation (figure 2).

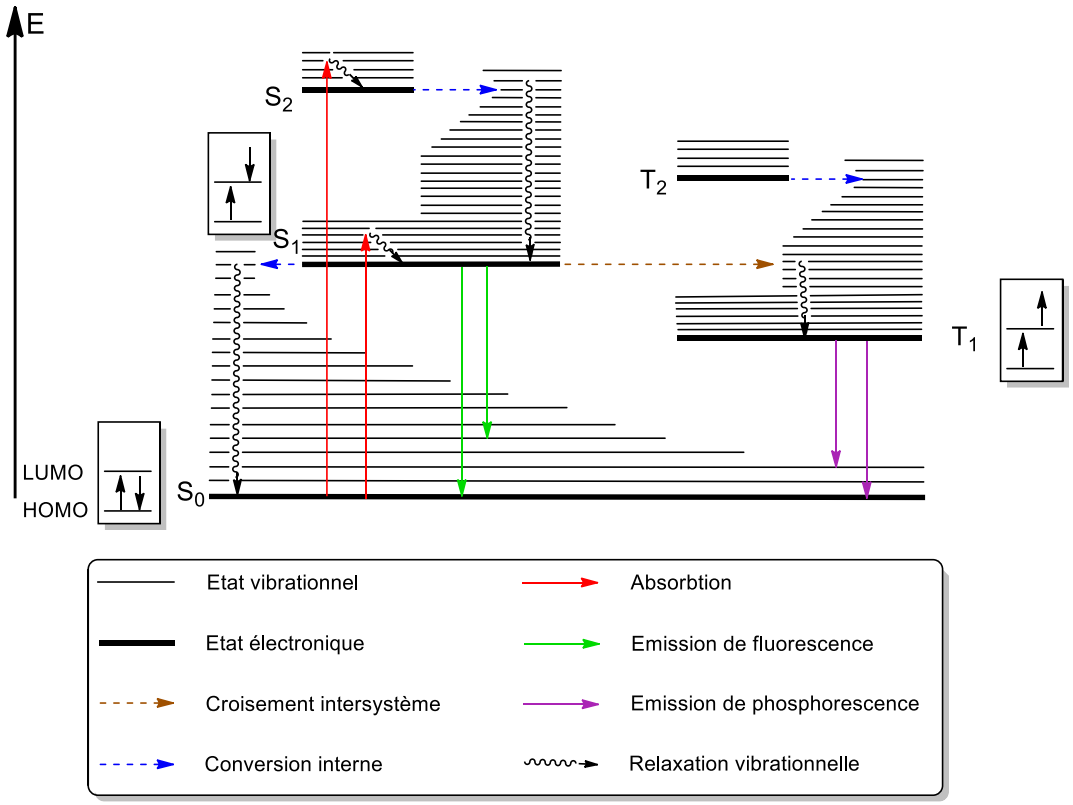


Figure 2 : Diagramme de Jablonski-Perrin

Les processus de désexcitation non radiatifs sont des transitions entre des états énergétiques différents, qui n'impliquent pas l'émission de photons. Ces transitions sont de trois types :

- Un état vibrationnel peut subir une relaxation vibrationnelle vers un état excité plus stable en perdant une partie de son énergie.

- Un état excité d'énergie plus élevée peut subir une transition de type conversion interne pour passer à un état électronique moins énergétique de même spin. Par exemple, par conversion interne, l'état excité singulet S_2 passe à l'état excité singulet S_1.

- Un état excité d'énergie plus élevée peut également subir une transition de type conversion intersystème pour passer à un état électronique moins énergétique de spin différent. Par exemple, l'état excité singulet S_1 passe à l'état excité triplet T_1. Ce processus implique l'inversion de spin de l'électron de plus haute énergie. La durée de vie de l'état triplet est plus longue que celle de l'état singulet, puisque le retour à l'état fondamental est une transition interdite à cause du changement de spin. Bien qu'une telle transition soit normalement interdite par les règles de sélection, la probabilité qu'elle se produise est non nulle.

Les processus de désexcitation radiatifs sont des transitions accompagnées de l'émission de photons. Ces formes de photoluminescence sont de deux types : la fluorescence et la phosphorescence.

La fluorescence est une transition qui se produit d'un état excité singulet vers l'état fondamental S_0, alors que La phosphorescence est une transition qui se produit d'un état excité triplet vers l'état fondamental S_0. Dans la plupart des cas, ces deux types d'émission radiative se font depuis l'état excité de plus basse énergie (S_1 et T_1) en obéissant à la loi de Kasha. La lumière émise a une longueur d'onde plus longue, et donc une énergie photonique plus faible, que la lumière excitatrice. Cet effet est appelé décalage de Stokes. La principale différence entre la fluorescence et la phosphorescence est la durée de leur luminescence. La fluorescence se produit sur une échelle de temps de l'ordre de la nanoseconde. En revanche, la phosphorescence peut durer de 10^{-4} à 10^{2} s.

1.3 Réactivité de l'état excité

Les réactions photochimiques des molécules à l'état excité sont également considérées comme des processus conduisant à la désexcitation des états excités. L'efficacité des différentes réactions photochimiques pouvant avoir lieu est limitée par la durée de vie de l'état excité. Ces réactions chimiques se produisent généralement à partir d'états excités de plus basse énergie (S_1 et T_1).

1.3.1 Photoisomérisation

Parmi les principales réactions de l'état excité, on peut trouver la réaction de photoisomérisation qui est une réaction dominante, lorsque celle-ci est possible. Elle correspond à un changement de configuration d'une double liaison provoqué par l'absorption de la lumière. Cette réactivité est observée chez les composés organiques contenant une double liaison dans leur structure, tels que les alcènes, les composés azo, et les imines et leurs dérivés. La photoisomérisation est généralement un processus réversible.

La photoisomérisation du E-stilbène est un exemple typique qui a été bien étudié (schéma 1).[6] Celui-ci, après irradiation, conduit à son isomère Z-stilbène qui possède une structure non plane où les deux phényles forment un angle de 43° par rapport à l'axe de la double liaison C=C. Cette réaction se produit à partir de l'état excité singulet ππ*.

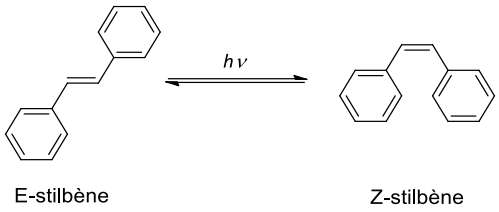
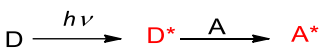


Schéma 1 : Photoisomérisation du stilbène

1.3.2 Transfert d'énergie

Dans certains cas, les états excités réactifs des molécules sont difficilement atteignables. Ce problème peut être contourné en utilisant les photosensibilisateurs, des espèces qui peuvent être sélectivement excitées pour ensuite transférer leur énergie d'excitation aux molécules réagissantes. Ce processus bimoléculaire est appelé transfert d'énergie et est peut-être symbolisé par l'équation 1.1 , où **D** représente le donneur d'énergie et **A** représente l'accepteur.[7,8]



Equation 1.1 : Transfert d'énergie

Dans les réactions de transfert d'énergie, la règle de conservation du spin est respectée. L'état excité du donneur **D*** doit avoir une énergie plus élevée que l'état excité cible **A***, et une durée de vie supérieure à la durée du transfert d'énergie. Le donneur doit également avoir de

bonnes capacités à absorber et à émettre des photons. Cela signifie que le donneur doit avoir un coefficient d'extinction élevé et un rendement quantique élevé pour le transfert d'énergie. Un recouvrement, du moins en partie, entre le spectre d'absorption de **A** et le spectre d'émission de **D** est également nécessaire pour que ce transfert ait lieu. Il existe trois types de transfert d'énergie de mécanismes différents :

- Le transfert d'énergie radiatif : il se produit selon un mécanisme d'émission/absorption de photons, où la lumière émise par le donneur excité **D*** est absorbée par l'accepteur **A**. Ce type d'interaction fonctionne même lorsque la distance entre le donneur et l'accepteur est grande (100 Å).

- Le transfert d'énergie non radiatif de type Förster : il résulte d'une interaction résonante dipôle–dipôle entre le donneur à l'état excité **D*** et l'accepteur **A**. Il est également connu sous le nom de transfert coulombien. En fonction de la nature des interactions, ce processus peut se produire sur de longues distances (moins que 100 Å). Le mécanisme de ce transfert est illustré dans la figure 3. Un électron du donneur excité **D*** placé sur son orbitale BV se détend vers l'orbitale HO, et l'énergie libérée est transférée à l'accepteur **A** via des interactions coulombiennes. En conséquence, un électron initialement dans l'orbitale HO de l'accepteur est promu à l'orbitale BV.

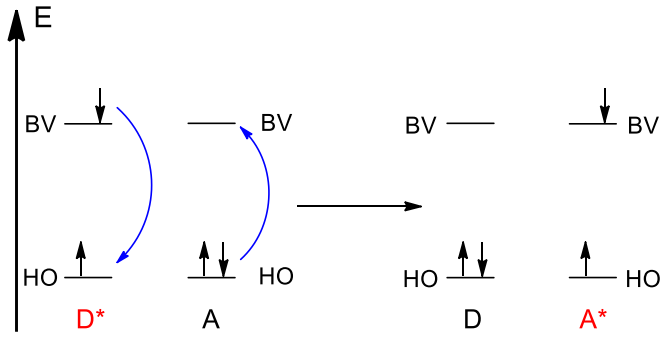


Figure 3 : Mécanisme de transfert d'énergie non radiatif de type Förster

- Le transfert d'énergie non radiatif de type Dexter : Il résulte d'un échange concerté d'électrons entre le donneur excité **D*** et l'accepteur **A** comme le montre la figure 4. Le mécanisme de base peut être considéré comme un effet tunnel d'électrons où un électron de l'orbitale BV du donneur se déplace vers l'orbitale BV de l'accepteur en même temps qu'un électron de l'orbitale HO de l'accepteur se déplace vers l'orbitale HO du donneur. Cet échange

implique un recouvrement des orbitales moléculaires des deux partenaires. En conséquence, **D*** et **A** doivent être suffisamment proches (moins que 10 Å) pour que l'échange puisse avoir lieu.

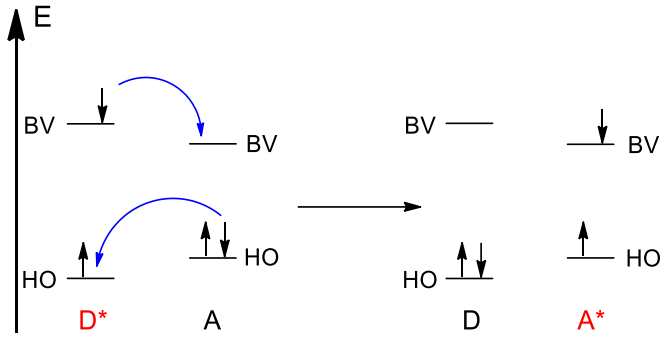


Figure 4 : Mécanisme de transfert d'énergie non radiatif de type Dexter

En comparant les deux mécanismes de transfert d'énergie non radiatif, Forster n'est utilisé que pour décrire les transferts d'énergie singulet-singulet, alors que Dexter peut être utilisé à la fois pour les transferts singulet-singulet et triplet-triplet. Cela implique que la sensibilisation photochimique triplet ne peut se faire que par un mécanisme de type Dexter.

1.3.3 Transfert d'électron

Le transfert d'électrons photoinduit est une réaction d'oxydo-réduction entre un donneur à l'état excité **D*** et un accepteur **A** à l'état fondamental. Cette réaction génère deux ions radicaux : un radical cation $\mathbf{D}^{\bullet+}$ et un radical anion $\mathbf{A}^{\bullet-}$. Elle peut être représentée par l'équation 1.2 :

$$D \xrightarrow{h\nu} D^* \xrightarrow{A} \overset{+\bullet}{D} + \overset{-\bullet}{A}$$

Equation 1.2 : Transfert d'électron

En général, l'état excité d'une molécule est un meilleur donneur d'électrons ainsi qu'un meilleur accepteur d'électrons, par rapport à son état fondamental. Cette amélioration des propriétés rédox des molécules à l'état excité peut se comprendre facilement en se basant sur les diagrammes d'énergie des orbitales de **D** et **A** (figure 5).

Dans le diagramme 1, si on considère que les deux molécules **D** et **A** sont à l'état fondamental, le transfert d'électron serait endergonique. Cependant, l'excitation de **D** rend le transfert d'électron exergonique. Dans ce cas, la molécule **D** transfère son électron excité à l'orbitale

BV de **A** en agissant en tant que réducteur. Dans le diagramme 2, de même, le transfert d'électron n'est exergonique que lorsque **A** est excité. Dans ce cas, **A** accueille dans son orbitale HO un électron provenant de l'orbitale HO de **D**.

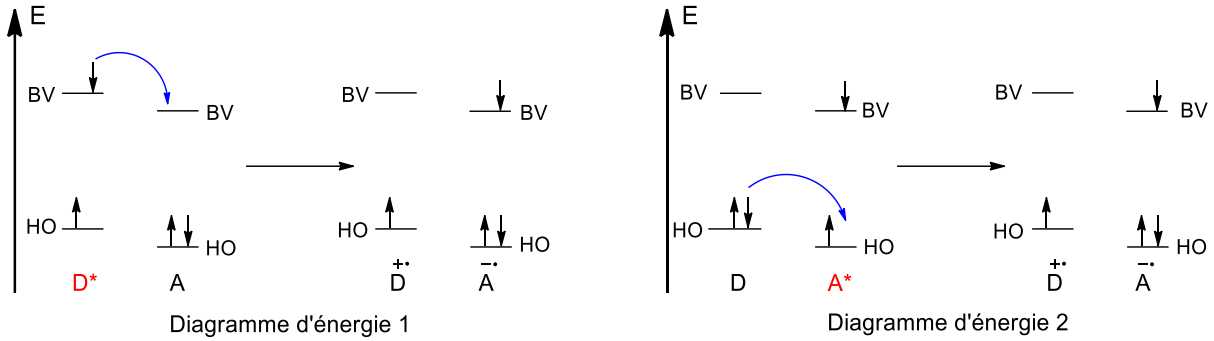


Figure 5 : Les deux types de mécanisme du transfert d'électron

La possibilité qu'un transfert d'électron photoinduit ait lieu peut être prédite par l'équation de Rehm-Weller qui exprime la variation de l'énergie libre $\Delta_r G°$ lors de ce processus.[9] Les deux mécanismes décrits dans la figure 5 sont possibles.

- Pour un transfert d'électron d'un donneur **D** à l'état excité vers un accepteur **A** à l'état fondamental, l'équation de Rehm-Weller (équation 1.3.1):

$$\Delta_r G° = 23.06 \left[E°\left({D^{\bullet+}}/{D}\right) - E°\left({A}/{A^{\bullet-}}\right)\right] - \left({e_0^2}/{\varepsilon a}\right) - \Delta E_{00}(\mathrm{D}) \qquad (1.3.1)$$

- Pour un transfert d'électron d'un donneur **D** à l'état fondamental vers un accepteur **A** à l'état excité, l'équation de Rehm-Weller (équation 1.3.2):

$$\Delta_r G° = 23.06 \left[E°\left({D^{\bullet+}}/{D}\right) - E°\left({A}/{A^{\bullet-}}\right)\right] - \left({e_0^2}/{\varepsilon a}\right) - \Delta E_{00}(\mathrm{A}) \qquad (1.3.2)$$

Avec : $E°\left({D^{\bullet+}}/{D}\right)$: Potentiel redox standard du donneur d'électron en V

$E°\left({A}/{A^{\bullet-}}\right)$: Potentiel redox standard de l'accepteur d'électron en V

ΔE_{00} : L'énergie d'excitation de **D** ou de **A** en kcal mol^{-1}

${e_0^2}/{\varepsilon a}$: Terme associé à la contribution des interactions électrostatiques entre les ions radicaux $D^{\bullet+}$ et $A^{\bullet-}$

Dans les solvants polaires (l'acétonitrile par exemple), le terme associé à la contribution des interactions électrostatiques entre les ions radicaux devient négligeable. Le potentiel redox standard $E°$ est approximativement égal au potentiel de demi-vague $E_{1/2}$. Celui-ci peut être déterminé par voie électrochimique. L'équation donne $\Delta_r G°$ en kcal mol^{-1}.

Les propriétés rédox des molécules à l'état excité ont été largement exploitées dans les réactions de catalyse photorédox par transfert d'électron.[7,10,11] La synthèse d'imidazolophane **I-2** en utilisant le 1,4-naphtalènedicarbonitrile (DCN) comme photocatalyseur est un exemple de réaction qui procède via un mécanisme de transfert d'électron photoinduit (Photoinduced Electron Transfer PET) (schéma 2).[12] L'irradiation du photocatalyseur (accepteur d'électron) à λ = 350 nm en présence d'azirine **I-1** conduit à l'anion radical $DCN^{\bullet-}$ et à un radical cation azirine réactif qui s'ouvre par la suite pour donner le cation radicalaire 2-azaallényle linéaire **I-3**. Dans un processus en deux étapes, l'addition radicalaire de **I-3** à une double liaison imine conduit à intermédiaire **I-4** qui subit ensuite une séquence de réduction/cyclisation (**I-5**) suivie d'une aromatisation pour donner l'imidazolophane **I-2** avec un rendement de 27%.

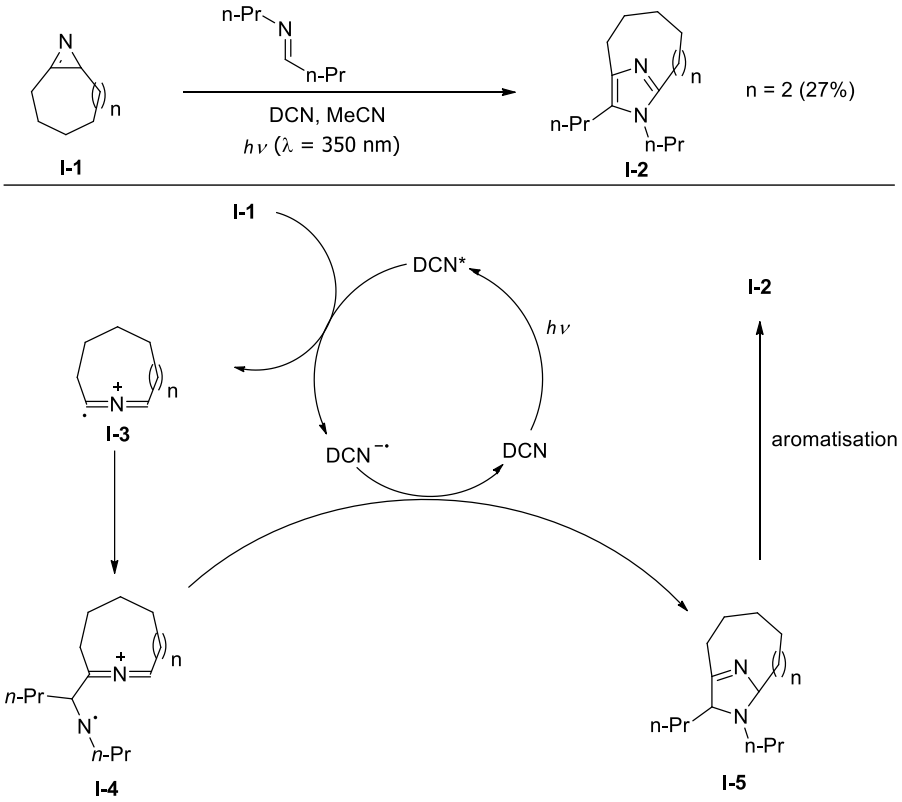


Schéma 2 : exemple de réaction qui procède via un mécanisme de transfert d'électron photoinduit

1.3.4 Transfert d'atome d'hydrogène

Le transfert d'atomes d'hydrogène (Hydrogen Atom Transfer : HAT) est l'une des réactions les plus importantes des états excités.[13,14] C'est une transformation chimique qui implique le transfert d'un électron et d'un proton, généralement du même site du donneur vers le même site de l'accepteur. Dans ce type de réaction, deux mécanismes sont principalement discutés (schéma 3).[15] L'atome d'hydrogène peut être transféré du donneur **R–H** vers le chromophore excité **M*** en une étape, c'est-à-dire le proton et l'électron sont transférés simultanément, ou bien en deux étapes où, le plus souvent l'électron est transféré d'abord et le proton suit.

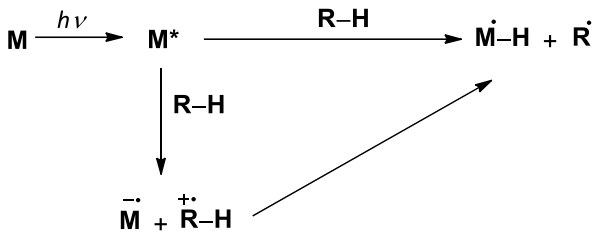


Schéma 3 : Les deux types de mécanisme du transfert d'atome d'hydrogène

Cette réaction est considérée comme une sous-classe de la grande famille des processus de transfert d'électrons couplés au proton (Proton Coupled Electron Transfer : PCET), dans lesquels le proton et l'électron peuvent être transférés de sites différents du donneur ou vers des sites différents de l'accepteur.[16–19] Le solvant et les additifs particuliers peuvent également intervenir dans de tels procédés. Ces réactions de HAT permettent l'activation directe des liaisons C–H (aliphatiques), souvent de manière hautement sélective.

La réaction de Norrish type II est un exemple typique qui décrit un transfert d'atome d'hydrogène en une étape.[20] Lors de cette réaction, un hydrogène en position γ est transféré, de façon intramoléculaire, vers le carbonyle excité pour générer un intermédiaire 1,4-biradical en tant que photoproduit de la réaction HAT. Celui-ci peut ensuite subir une fragmentation pour donner un énol et un alcène, ou une combinaison des deux centres radicalaires pour donner un alcool cyclique à quatre chaînons (connu sous le nom de réaction de Norrish-Yang). Le schéma 4 représente la réaction photochimique de la valérophénone, actinomètre pour les mesures de rendement quantique, à 313 nm.[21]

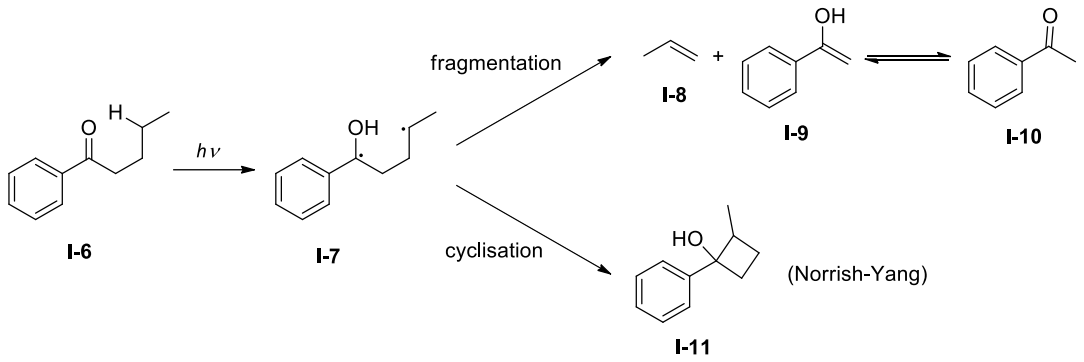


Schéma 4 : Exemple de réaction qui procède via un mécanisme de transfert d'atome d'hydrogène en une étape

Le mécanisme en deux étapes est illustré dans la réaction de cyclisation intramoléculaire de l'énone **I-12** portant une fonction amine tertiaire (schéma 5).[22] Après excitation photochimique de la fonction énone, un transfert intramoléculaire d'un seul électron se produit de l'atome d'azote de lamine tertiaire vers l'énone pour former l'intermédiaire **I-14**. Le proton est ensuite transféré de la fraction radical cation à l'oxygène pour générer le biradical **I-15**. La combinaison radicalaire donne le produit final **I-13**.

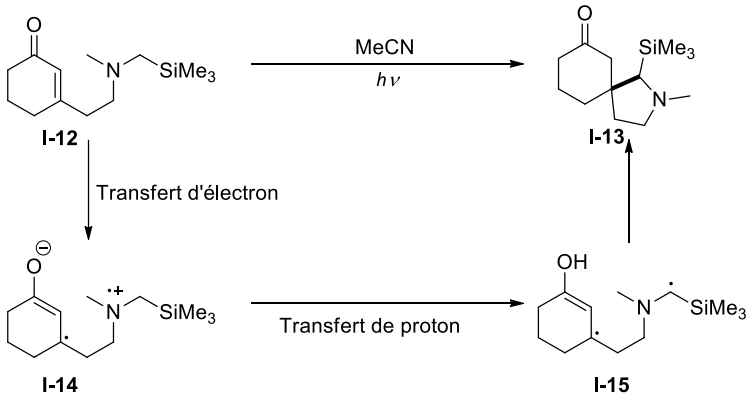


Schéma 5 : Exemple de réaction qui procède via un mécanisme de transfert d'atome d'hydrogène en deux étapes

1.3.5 Transfert intramoléculaire de protons à l'état excité

Le transfert intramoléculaire de proton à l'état excité (Excited-State Intramolecular Proton Transfer : ESIPT) est un processus photochimique dans lequel un proton d'un donneur de liaison hydrogène (OH ou NH_2) est transféré à un accepteur de liaison hydrogène (double liaison C=O et C=N) au sein de la même molécule.[23–25] Les molécules qui sont capables de subir un ESIPT existent sous la forme cis énol à l'état fondamental, dans lequel se forme la liaison hydrogène intramoléculaire.

Une représentation schématique plus générale de l'ESIPT est donnée dans la figure 6.[24] Lors de la photoexcitation de la molécule **I-16-E**, sa charge électronique peut être redistribuée, ce qui entraîne une plus grande acidité pour le groupe donneur de liaison hydrogène et une basicité accrue pour l'accepteur de liaison hydrogène. Il en résulte un transfert de proton extrêmement rapide ($k_{ESIPT} > 10^{12}$ s^{-1}) du groupe hydroxyle (donneur) vers le groupe imino (accepteur) pour produire la forme cétone (**I-16-C**) excitée. Celle-ci peut subir une désintégration radiative vers son état fondamental électronique. Le transfert de proton inverse produit la forme cis énol (**I-16-E**) d'origine.

Ces réactions ESIPT sont très sensibles au microenvironnement tel que la polarité du solvant, les substituants, la température, le pH du milieu, etc. Un solvant donneur de liaisons hydrogène peut entraîner une inhibition du processus ESIPT.

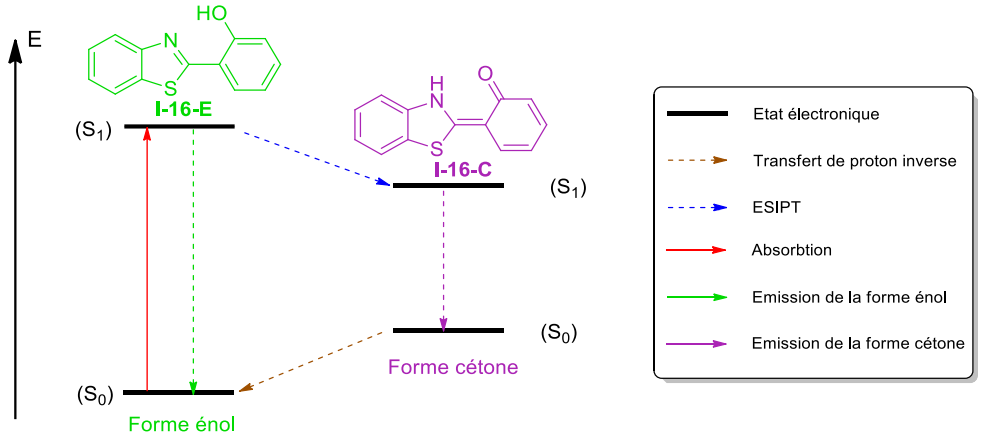


Figure 6 : Représentation du diagramme d'énergie du processus ESIPT

2 Photochimie des imines

Les hétérocycles azotés sont présents dans de nombreuses substances biologiquement actives naturelles et de synthèse.[26] Les imines et leurs dérivés sont reconnus depuis longtemps comme des intermédiaires clés pour la synthèse des hétérocycles azotés, en particulier dans le domaine de la synthèse des alcaloïdes.[27–30] La double liaison C=N peut être facilement fonctionnalisée ou incorporée dans des composés hétérocycliques.[31,32] Les réactions photochimiques fournissent un moyen plus efficace pour accéder à des nouveaux composés azotés qui sont peu ou pas obtenus par les méthodes plus classiques de synthèse organique.[33,34] Dans le domaine de la catalyse photorédox à lumière visible, de nombreuses stratégies impliquant une double liaison C=N ont été développées.[33,35–37] La principale approche repose sur la nature électrophile de la double liaison C=N. Celle-ci peut subir des additions de radicaux alkyle nucléophiles générés par catalyse photorédox (voie A dans le schéma 6). Cette méthode a été exploitée pour synthétiser des hétérocycles variés par des cyclisations intramoléculaires.[33]

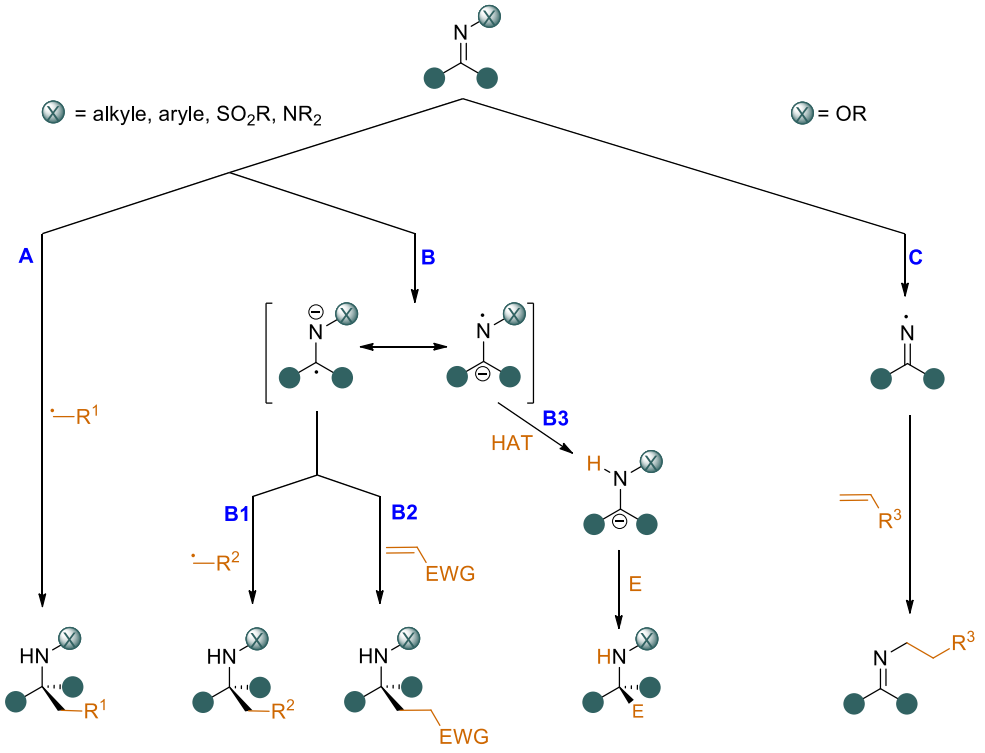


Schéma 6 : Les différentes voies de fonctionnalisation photocatalytique des doubles liaisons C=N

Une deuxième approche est basée sur la réduction photocatalytique à un seul électron de la double liaison C=N. Cette étape de transfert d'un seul électron conduit à la formation d'un

intermédiaire radical anion qui existe sous deux formes mésomères différentes (voie B dans le schéma 6). L'espèce radicalaire α-aminée peut s'engager dans des couplages radical-radical avec d'autres partenaires radicalaires réactifs (voie B1 dans le schéma 6), ou se comporter comme un nucléophile en s'additionnant à des systèmes π déficients en électrons (voie B2 dans le schéma 6). De sa part, l'espèce radicalaire N-centrée peut être rapidement désactivée par un donneur d'atome d'hydrogène pour donner un carbanion stable capable de réagir avec un électrophile traditionnel de manière polaire (voie B3 dans le schéma 6).

Ces stratégies ont été étudiées avec plusieurs systèmes contenant une double liaison C=N tels que les imines, les sulfonimines et les hydrazones (voies A et B dans le schéma 6). Les oximes de leur côté ont été utilisées principalement pour générer les radicaux iminyle,[36] des intermédiaires réactifs avec un caractère nucléophile (voie C dans le schéma 6). Des fonctionnalisations racémiques et asymétriques de la double liaison C=N ont été déployées à partir des conditions de la lumière visible.

Les réactions photochimiques impliquant des imines excitées électroniquement sont moins bien développées.[38–40] Les propriétés de l'état excité des imines ont rendu très difficile l'extension de la gamme des réactions photochimiques impliquant des doubles liaisons C=N.[38]

La photoréactivité des imines peut être étudiée en analogie avec celles des oléfines et des composés carbonylés. Des réactions photochimiques typiques des alcènes et des composés carbonylés telles que l'isomérisation E/Z, la cycloaddition, le réarrangement di-π-méthane et la photoréduction sont également observées avec les imines.[38–40]

Dans cette partie, nous décrirons les propriétés spectroscopiques de la double liaison C=N ainsi que les principales réactions photochimiques associées à ce chromophore dans son état excité. Nous nous focalisons principalement sur les systèmes où la double liaison C=N est une fonction imine. Les dérivés d'imines telles que les oximes, les hydrazones et les sulfonimines sont exclues.

2.1 Propriétés spectroscopiques

Les propriétés d'absorption électronique des imines sont similaires à celles des composés carbonylés.[38–40] Deux bandes d'absorption sont généralement observées :

Une faible bande d'absorption interdite par les règles de symétrie (nπ*), résulte de l'excitation d'un électron de la paire non liante sur l'atome d'azote vers l'orbitale π*.

Une forte bande d'absorption (ππ*) permise qui provient de l'excitation d'un électron de l'orbitale π vers l'orbitale π*.

Pour bien distinguer les deux transitions, il suffit d'observer l'effet de la polarité du solvant sur la position des deux bandes sur le spectre d'absorption. La bande qui correspond à la transition (nπ*) subit un décalage vers des longueurs d'ondes plus faibles (hypsochrome) avec l'augmentation de la polarité du milieu. A l'opposé, la transition (ππ*) subit un décalage vers des longueurs d'ondes plus fortes (bathochrome).[1]

Les alkyle imines présentent une bande d'absorption autour de 180 nm attribuée à la transition ππ* en raison du coefficient d'extinction supérieur compris entre 5 000 et 10 000 M^{-1} cm^{-1}. Une deuxième bande d'absorption à faible intensité autour de 240 nm avec une absorptivité molaire comprise entre 140 et 290 M^{-1} cm^{-1} attribuée à la transition nπ*.[41]

Bonnett a étudié l'effet du solvant sur les caractéristiques d'absorption de diverses chromophores azométhines de type pyrroline (figure 7).[42] Le spectre d'absorption de la 2,4,4-triméthyl-1-pyrroline dans l'hexane montre une bande d'absorption centrée à 230 nm avec une absorptivité molaire de 195 M^{-1} cm^{-1}. Cette bande a été attribuée à la transition (nπ*) de la double liaison C=N. Lorsque l'hexane a été remplacé par l'éthanol, la bande d'absorption nπ* a subi un décalage hypsochrome de 9 nm. L'extension de la conjugaison du chromophore azométhine avec un groupement phényle a modifié considérablement l'intensité de la bande d'absorption. Le spectre de la 3,3-diméthyl-2-phényl-1-pyrroline dans l'hexane montre une bande d'absorption de haute intensité (Ɛ = 11481 M^{-1} cm^{-1}) centrée à 239 nm (figure 7). Cette amélioration de l'absorptivité a été expliquée par un mélange des deux transitions nπ* et ππ*dans le système conjugué phényle imine.

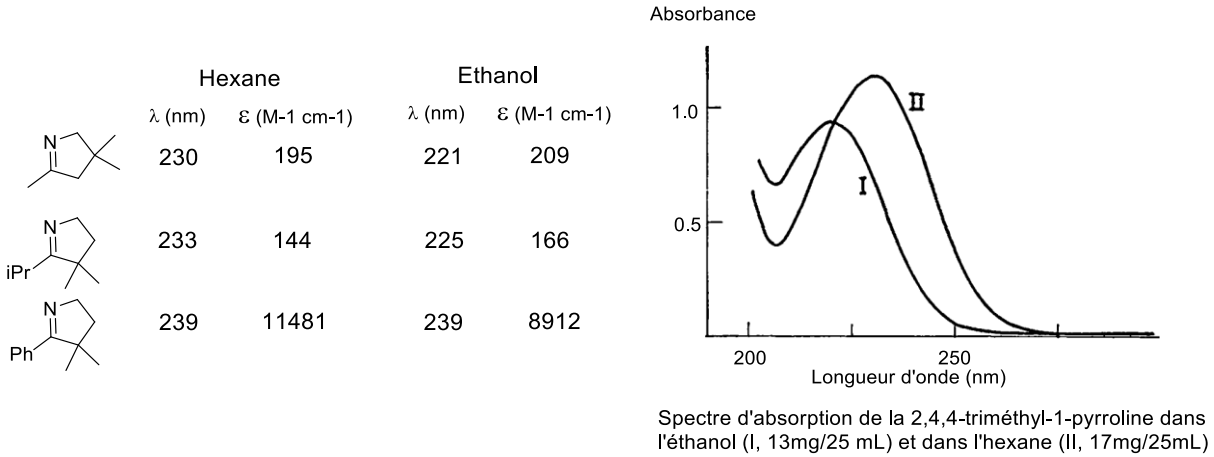


Figure 7 : Effet du solvant sur le spectre d'absorption de diverses pyrrolines[42]

Généralement, les imines aromatiques absorbent à des longueurs d'onde plus longues et présentent un comportement spectroscopique plus complexe par rapport aux imines aliphatiques.[38–40] Ceci est dû à l'extension de la conjugaison du substituant aryle qui fait de la double liaison imine une partie du système π étendu. Par exemple, le spectre UV de la benzylidèneaniline dans l'éthanol présente une bande à 311 nm résulte de la transition ππ* et un épaulement vers 360 nm qui a été attribué à la transition nπ*.[43]

La benzylidèneaniline possède une structure non plane où le cycle benzénique de la partie aniline fait un angle de distorsion entre 52° et 55.2° avec le reste de la molécule (figure 8).[44] Les interactions entre les électrons de la paire non liante de l'atome d'azote de la double liaison C=N et les cycles aromatiques dépendent de l'angle de distorsion, et elles sont plus favorisées dans une structure plus plane.[45,46]

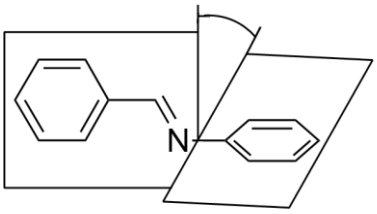


Figure 8 : Angle de distorsion de la benzylidène

Par exemple, l'introduction d'un substituant éthyle en α de l'atome d'azote a contribué à la non-planéité de l'imine en augmentant l'angle de torsion de 14° supplémentaires par rapport à la benzylidèneaniline. Cela se traduit également par une forte diminution de l'intensité des transitions ππ* (figure 9).[46]

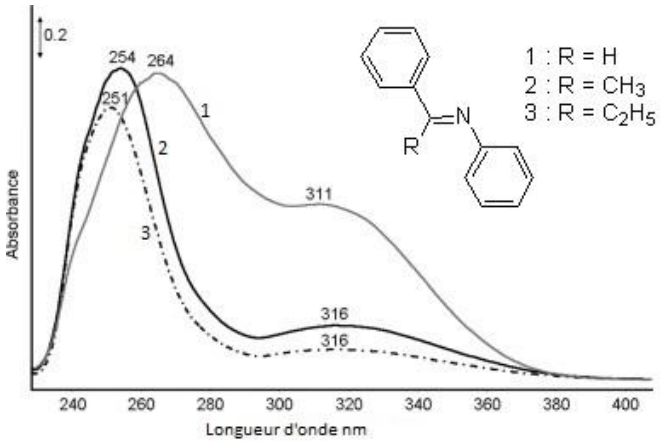


Figure 9 : Spectres UV–vis de la benzylidèneaniline (**1**), de la N-(1-phényl–éthylidèneaniline) (**2**) et de la N-(1-phényl-propylidèneaniline) (**3**) dans CH_2Cl_2 ($c = 5\times10^{-4}$ mol/L).[46]

L'introduction des substituants sur les cycles aromatiques décale le signal de l'absorption ππ* presque toujours vers le rouge.[47]

2.2 La photoisomérisation E/Z

La désactivation d'un état excité peut se produire selon différentes voies radiatives et non radiatives, comme cela a été décrit dans la première partie. Ces propriétés photophysiques de l'état excité sont déterminantes pour la réactivité photochimique des imines.

Pour les imines acycliques excitées, la photoisomérisation E/Z est l'une des voies majeures de désactivation de l'état excité vers son état fondamental.[38–40] Cette réaction photoinduite permet de produire l'isomère Z des imines 1,2-substituées à partir de l'isomère E, thermodynamiquement plus stable, correspondant.

Deux mécanismes différents sont possibles pour cette réaction (schéma 7). Le premier mécanisme est identique à celui de la photoisomérisation des alcènes. Il consiste en une rotation de 180° autour de l'axe C–N avec la réduction du caractère de double liaison. Le deuxième mécanisme peut se produire par une inversion dans le plan de l'atome d'azote sans aucun changement significatif de la nature de la double liaison C=N. Ce dernier mécanisme est généralement observé dans des conditions thermiques de la réaction alors que le premier mécanisme caractérise généralement la réaction dans des conditions photochimiques.[48] La nature des substituants de la double liaison peut également dicter le type du mécanisme. La photoisomérisation des imines peut se produire à partir d'un état excité singulet ou triplet.[49]

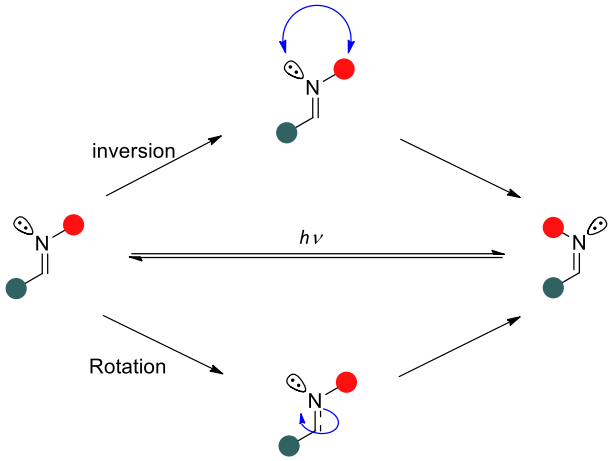


Schéma 7 : Mécanismes de la photoisomérisation des doubles liaisons C=N

Contrairement aux alcènes, les imines ont une barrière énergétique d'interconversion tellement faible que l'inversion thermique de l'isomère Z vers l'isomère E peut se produire dans des conditions ambiantes.[38] Par exemple, la barrière énergétique d'activation pour la réisomérisation thermique Z→E des composés de type benzylidèneaniline est d'environ 70 kJ/mol, ce qui est considérablement inférieur à celle des stilbènes (environ 175 kJ/mol) et donne donc un isomère Z à durée de vie très courte.[50] En conséquence, la photoisomérisation est généralement réalisée à basse température.

L'un des premiers travaux sur l'isomérisation photoinduite de la double liaison C=N a été rapporté par Fischer et Frei en 1957.[50] Ils ont montré que l'irradiation de la benzylidèneaniline en solution à une température inférieure à -100 °C conduit à un changement significatif du spectre d'absorption de la solution irradiée. En chauffant lentement la solution ainsi modifiée par irradiation, le spectre de l'isomère d'origine a été restauré. La demi-vie de l'isomère Z est de seulement environ 1 s à 25 °C.

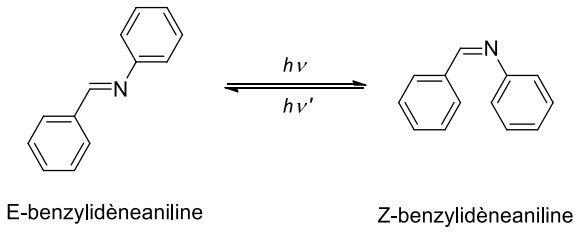
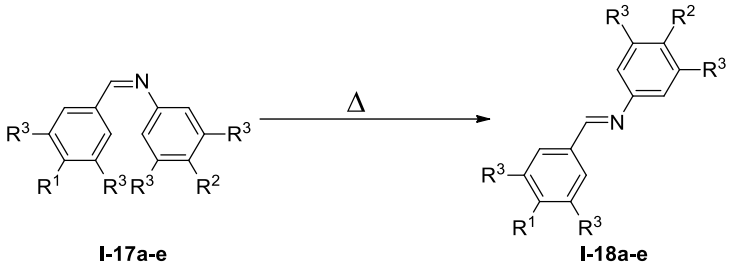


Schéma 8 : Photoisomérisation de la benzylidèneaniline

La vitesse de la réisomérisation thermique Z→E à des températures différentes, a été étudiée avec un ensemble de benzylidèneanilines substituées avec différents substituants donneurs

et accepteurs d'électrons.[47,51] Les résultats obtenus en utilisant la spectroscopie RMN ont suggéré que les substituants donneurs d'électrons en position para du cycle aniline améliorent la durée de vie de l'isomère Z obtenu après irradiation (tableau 1). Par exemple, à une température de 223 K, le composé **I-17a** (4-CN-4'-OMe) s'isomérise avec une constante de vitesse de 1.24×10^{-2} s^{-1}, alors que le composé **I-17b** (4-OMe-4'- CN) a une constante de vitesse 5.88×10^{-4} s^{-1} (entrées 1 et 2). De même, le composé **I-17c** (4-Me-4'-Me) s'isomérise beaucoup plus lentement ($k = 2.12\times10^{-4}$ s^{-1}) que le composé **I-17d** (4-CN-4'-CN) ($k = 1.92\times10^{-3}$ s^{-1}) à 213 K (entrées 3 et 4). Les effets des substituants sur la durée de vie de l'isomère Z ont été également observés avec des imines hétérocycliques dérivées du pyrrole-2-carbaldéhyde.[52]

Tableau 1 : Constantes de vitesse de l'isomérisation thermique Z → E des benzylidèneanilines substituées



I-17a-e **I-18a-e**

Entrée	Substrat	R^1	R^2	R^3	Solvant	T (K)	K (s^{-1})
1	**I-17a**	OMe	CN	H	Acétone	223	1.24×10^{-2}
2	**I-17b**	CN	OMe	H	Acétone	223	5.88×10^{-4}
3	**I-17c**	Me	Me	H	Acétone	213	2.12×10^{-4}
4	**I-17d**	CN	CN	H	Acétone	213	1.92×10^{-3}
5	**I-17e**	H	H	*t*-Bu	Acétone	263	5.43×10^{-3}
6	**I-17e**	H	H	*t*-Bu	THF	263	4.55×10^{-3}

Les effets du solvant se sont avérés relativement faibles, en particulier par rapport aux effets des substituants. Le composé **I-17e** à 263 K s'isomérise dans l'acétone et dans le tétrahydrofurane avec des constantes de vitesse de 5.43×10^{-3} s^{-1}, et 4.55×10^{-3} s^{-1} respectivement (entrées 5 et 6).[47]

2.3 Photoréduction et transfert d'atome d'hydrogène

La photoréduction est une réaction très courante des composés carbonylés lorsqu'ils sont traités avec de la lumière dans des solvants contenant des atomes hydrogènes facilement extractibles tels que l'isopropanol ou l'éthanol. Souvent, cette réaction implique l'état excité triplet nπ* du carbonyle.

La photoréduction des doubles liaisons C=N a été également rapportée.[38–40] Dans des conditions d'irradiation, la benzophénonecétimine **I-19** dans l'isopropanol a conduit à la formation de l'amine réduite **I-20**, le produit de couplage **I-21** et l'acétone résultante de l'oxydation de l'isopropanol (schéma 9).[53] L'état excité nπ* de l'imine a été suggéré comme étant l'état réactif dans l'abstraction d'hydrogène. Un mécanisme analogue à celui de la réduction photochimique de la benzophénone en présence de l'isopropanol a été proposé.

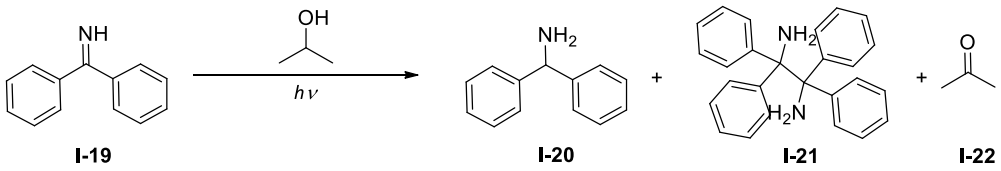


Schéma 9 : Photoréduction de la benzophénonecétimine **I-19** dans l'isopropanol

Ce mécanisme a été réexaminé par Padwa et ses collaborateurs lors des travaux publiés en 1969, portants sur la photoréduction de certaines aryle *N*-alkylimines **I-23** (schéma 10).[54,55] Ils ont montré que les réactions de photoréduction d'imines n'impliquent pas les états excités des imines, mais plutôt des radicaux cétyles (**I-26A**) qui agissent en tant qu'agent réducteur actif. Ces radicaux cétyles proviennent de composés carbonylés présents dans le mélange réactionnel sous forme d'impureté, de sensibilisateur ajouté ou d'espèce photogénérée.

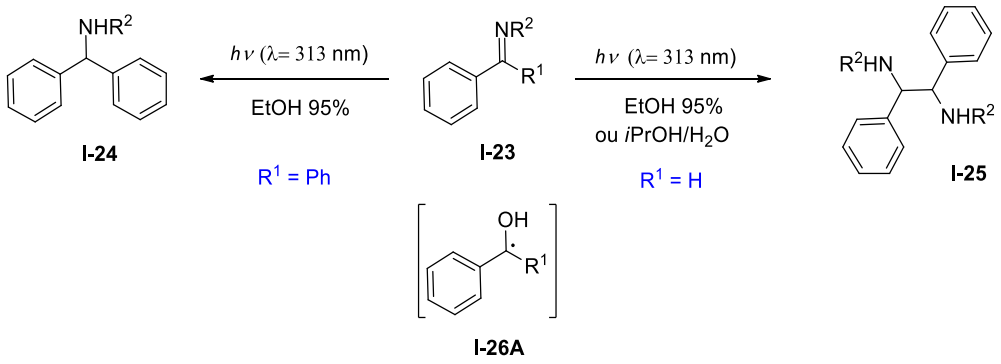


Schéma 10 : Réduction photochimique des aryle *N*-alkylimines **I-23**

Leur proposition est basée sur les observations suivantes :

- La photoréduction des benzaldéhyde *N*-alkylimines s'est déroulée très efficacement dans de l'éthanol à 95%, mais pas dans l'isopropanol, un solvant très efficace pour la photoréduction de la benzophénone. La dilution de l'isopropanol avec de l'eau a conduit à la formation de produit photodimère et d'acétone.

- Contrairement à la photoréduction des arylcétones, les substituants sur le système aryle n'affectent pas l'efficacité de la photoréduction des imines.

- L'excitation avec la lumière 254 nm, où principalement l'imine absorbe, n'a pas entraîné de photoréduction, alors qu'avec la lumière 313 nm, la photoréduction s'est déroulée très efficacement.

- Les sensibilisateurs à haute énergie, tels que le dibenzothiophène et la triphénylamine, qui ne se photoréduisent pas eux-mêmes dans l'isopropanol, ont montré une inefficacité en tant que sensibilisateurs de la photoréduction d'imines.

- La phosphorescence de la benzophénone n'est pas éteinte par l'imine même si la réaction a été sensibilisée par la benzophénone.

Le schéma 11 illustre le mécanisme proposé pour la réduction photochimique de la benzophénone *N*-alkylimine et la benzaldéhyde *N*-alkylimine.

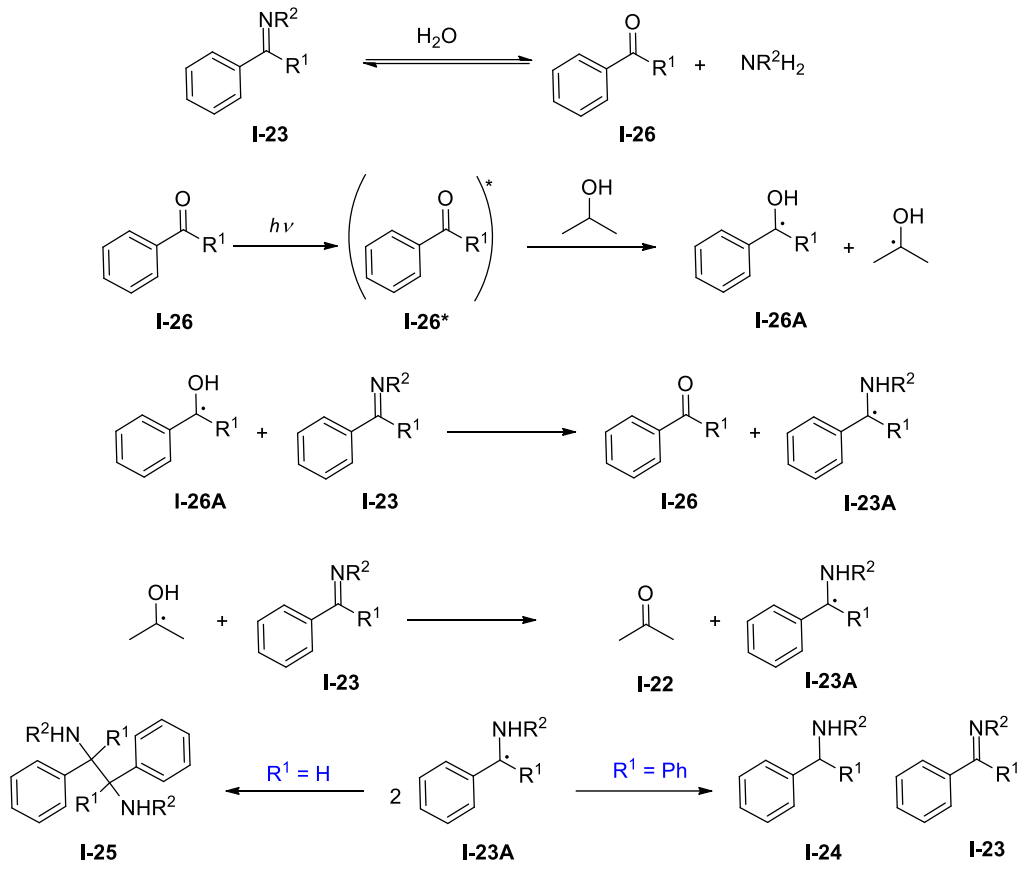


Schéma 11 : Mécanisme proposé pour la réduction photochimique des aryle *N*-alkylimines **I-23**

L'imine **I-23** subit une hydrolyse partielle dans les milieux aqueux pour former le carbonyle correspondant **I-26**. Cette espèce carbonyle, après avoir été excitée à son état triplet, arrache un atome d'hydrogène de l'isopropanol pour produire des radicaux cétyle **I-26A**. Ces radicaux transfèrent ensuite un atome d'hydrogène à l'imine pour générer le radical α-aminoalkyle **I-23A**. Lors de cette étape, l'imine sert de piégeur d'atomes d'hydrogène efficace en empêchant la formation des pinacols habituels et en régénérant le carbonyle **I-26**. Deux radicaux α-aminoalkyles **I-23A** réagissent ensuite, par couplage pour donner le produit de dimérisation **I-25** (R^1 =H), ou par transfert d'atome d'hydrogène pour former le produit de la réduction **I-24** (R^1 =Ph) et régénérer l'imine de départ **I-23**.

Pour expliquer la faible réactivité des imines excitées vis-à-vis des réactions d'abstraction d'hydrogène, les rapporteurs ont suggéré que le taux de désactivation non radiative des imines excitées vers l'état fondamental est plus rapide que l'abstraction d'hydrogène, et que cette désactivation est peut-être due à la photoisomérisation E/Z.

L'incorporation de la double liaison C=N dans un système cyclique devrait empêcher la photoisomérisation E/Z en tant que mécanisme de désactivation, permettant ainsi l'observation de photoprocessus normalement masqués par l'isomérisation E/Z. Dans ce contexte, Hornback et ses collaborateurs ont comparé les rendements quantiques relatifs de la photoréduction dans l'isopropanol de l'imine acyclique **I-27** et son analogue cyclique **I-29** (schéma 12).[56] Les deux imines ont montré une réactivité identique, lorsqu'elles ont été irradiées en parallèle dans des conditions assurant une absorption lumineuse égale.

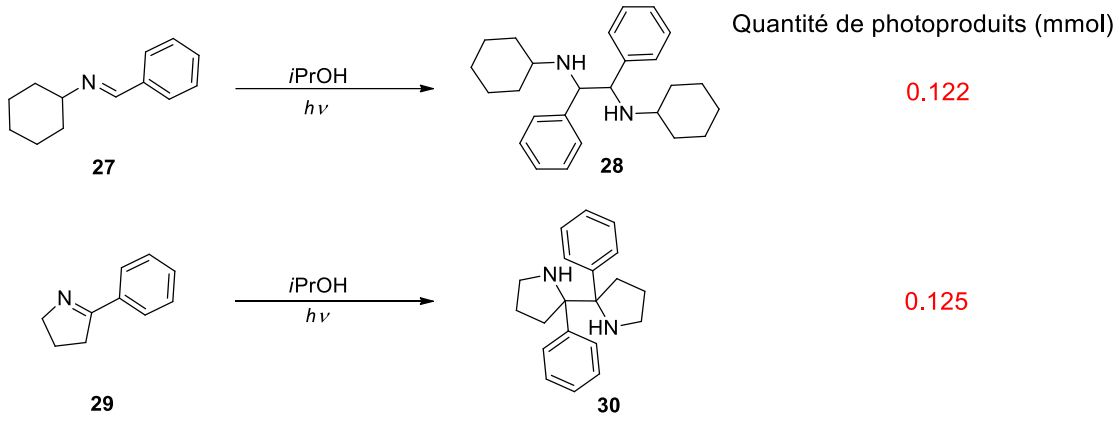


Schéma 12 : Photoréduction des imines **I-27** et **I-29** dans l'isopropanol

Sur la base de cette observation, il a été conclu que la faible réactivité des imines vis-à-vis des réactions d'abstraction photochimique de l'hydrogène n'est pas seulement due à la désactivation non radiative des imines excitées vers l'état fondamental par isomérisation E/Z.

Koch et ses collègues ont étudié la réactivité photochimique des oxazinones **I-31** et **I-33** vis-à-vis des réactions d'abstraction d'hydrogène (schéma 13).[57,58] Lorsque **I-31** a été irradié à -15° avec une lampe de mercure de 450 W à travers un filtre Pyrex dans l'isopropanol, les dimères **I-32a** et **I-32b** ont été isolés avec un rendement global de 57 %. Deux mécanismes sont possibles pour justifier la formation des produits **I-32a** et **I-32b**. L'atome d'hydrogène de l'isopropanol peut être extraite par l'atome d'azote de l'imine excitée (**I-31A**), ou par l'atome d'oxygène du carbonyle (**I-31B**) dans un mécanisme de sensibilisation chimique similaire à celui proposé par Padwa. Afin d'obtenir des preuves permettant de distinguer ces deux voies de dimérisation réductrice, la photoréactivité de l'oxazinone **I-33** a été étudiée. L'irradiation de **I-33** dans le *tert*-butanol a conduit à la formation de l'oxazinone **I-31** et le propène dans une réaction analogue à la réaction de photoélimination Norrish type II des cétones. Les

études du rendement quantique ont montré que la formation de **I-31** dépend de la concentration de **I-33** de départ, ce qui a conduit les rapporteurs à envisager le mécanisme de sensibilisation chimique proposé par Padwa pour expliquer la réactivité des oxazinones **I-31** et **I-33** vis-à-vis les réactions d'abstraction d'hydrogène.

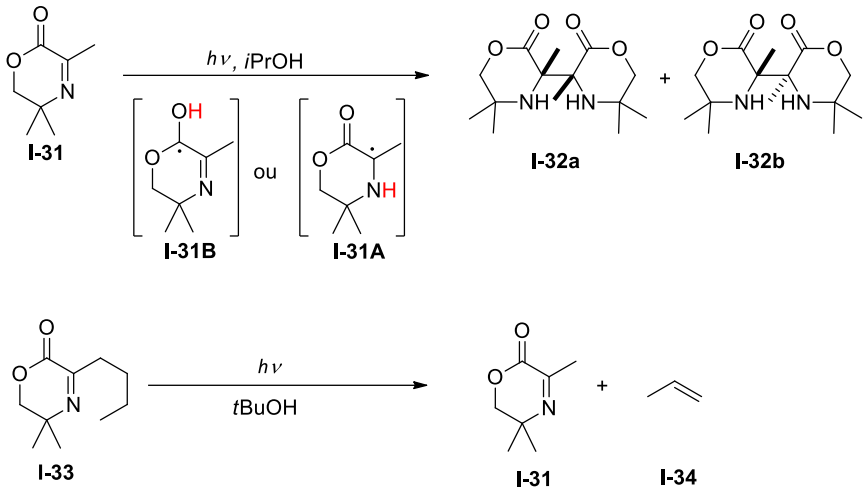


Schéma 13 : Réactivité photochimique des oxazinones **31** et **33**

Le groupe de Stermitz a rapporté que des quinoléines 2-substituées contenant un hydrogène en γ par rapport à la double liaison C=N subissait l'élimination analogue à la photoélimination Norrish type II des cétones, avec des rendements quantiques variant de 0,014 à 0,29 selon la structure de la quinoléine de départ (schéma 14).[59–61] L'état excité singulet nπ* de l'imine a été suggéré comme étant l'état réactif dans l'abstraction d'hydrogène.

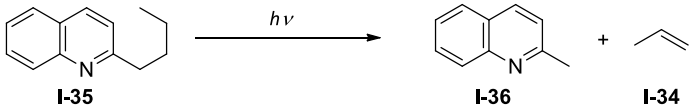


Schéma 14 : Photoélimination Norrish type II de la quinoléine **I-35**

En 2018, notre laboratoire de recherche a rapporté une réaction de transfert intramoléculaire d'atomes d'hydrogène impliquant l'état excité des imines pour former les produit **I-38** et **I-39** (schéma 15).[62] Une étude théorique du mécanisme de cette réaction a suggéré que le transfert intramoléculaire de l'hydrogène du fragment acétal donneur vers l'imine électroniquement excitée se fait exclusivement sur l'atome d'azote pour conduire à l'intermédiaire biradicalaire triplet **I-37A-T**. Les abstractions d'hydrogène au niveau de l'atome du carbone (CH) ou au

niveau de l'atome d'oxygène (OH), ont été calculées comme étant des voies énergétiquement moins favorisées. Cette réaction sera détaillée dans le prochain chapitre.

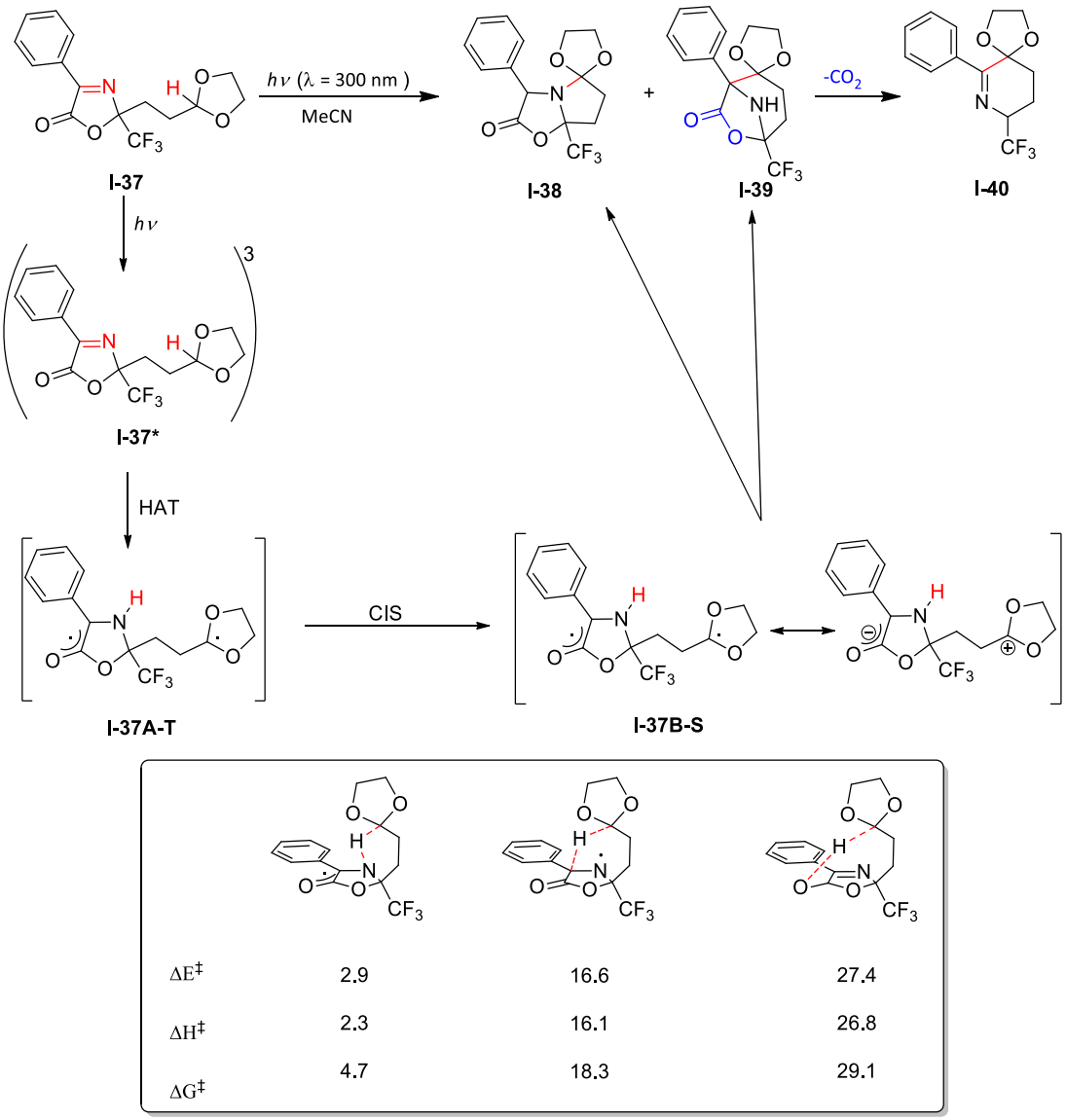


Schéma 15 : Réaction de transfert d'atome d'hydrogène photoinduite de l'imine **I-37**

2.4 Réarrangement

2.4.1 Le réarrangement photochimique di-π-méthane

Le réarrangement photochimique di-π-méthane est une réaction qui permet de synthétiser des dérivés vinylcyclopropanes à partir de composés contenant deux systèmes π séparés par

un carbone hybridé sp^3. Le système π peut être une double liaison carbone-carbone, carbone oxygène ou également carbone-azote (schéma 16).[63]

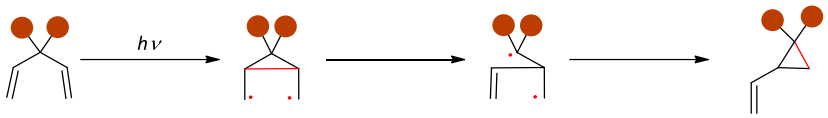


Schéma 16 : Réarrangement photochimique di-π-méthane

Armesto et son équipe ont décrit le réarrangement aza-di-π-méthane à partir des systèmes aza-1,4-diènes de type **I-41** pour produire des produits vinylaziridine (**I-43**) et cyclopropylimine (**I-42**) (schéma 17).[64] La photoréaction d'irradiation directe s'est désactivée en présence 1,3-cyclooctadiène, ainsi qu'elle est plus efficace en présence de l'acétophénone comme sensibilisateur triplet. Ceci suggère un état triplet de l'imine excité lors de ce réarrangement qui peut également se produire en présence d'un sensibilisateur par transfert d'électron.[64,65]

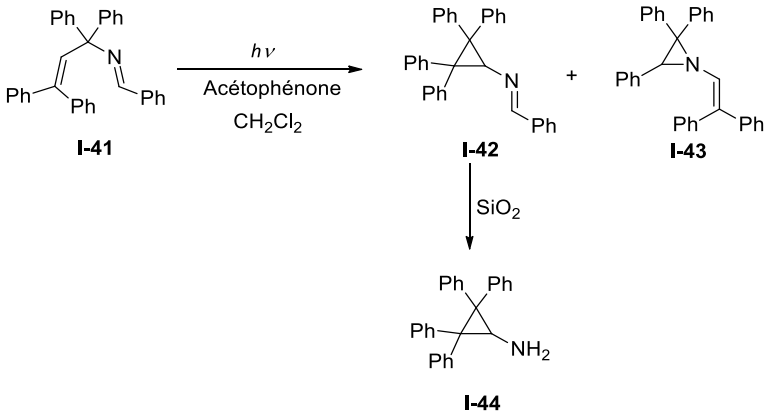


Schéma 17 : Réarrangement photochimique Aza-di-π-méthane

2.4.2 Le réarrangement photochimique cyclopropylimine-pyrroline

Le réarrangement photochimique cyclopropylimine-pyrroline est une réaction qui permet de synthétiser des pyrrolines à partir de cyclopropylimines.[66,67] Des schémas de substitution simples et complexes du cycle cyclopropane et en position iminique de la structure *N*-cyclopropylimine ont été utilisés pour synthétiser les 1-pyrrolines correspondantes (schéma 18).

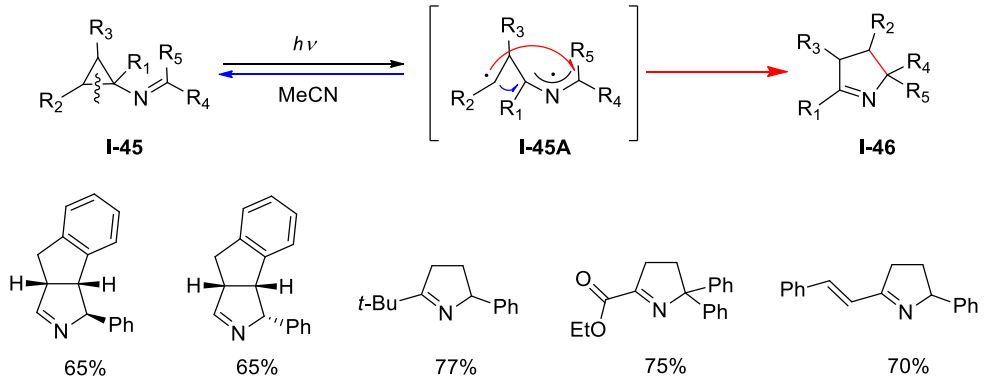


Schéma 18 : Photoréarrangement de la *N*-cyclopropylimine en 1-pyrroline

La réaction se déroule à partir d'un état excité singulet ππ* de l'imine via l'intermédiaire biradicalaire non équilibré **I-45A**. Cet intermédiaire conduit non seulement aux photoproduits pyrrolines **I-46**, mais également à l'isomère de la cyclopropylimine initiale. Dans cette réaction, deux régioisomères différents des produits pyrrolines pourraient, en principe, être formés en fonction de la liaison cyclopropane qui se rompt. Cependant, seule la liaison cyclopropane qui génère les radicaux les plus stables, a participé au réarrangement. La stéréochimie de la réaction dépend du temps d'irradiation et de la substitution de l'imine. En effet, pour des durées d'irradiation inférieures à 4h, les *trans*-cyclopropylimines de départ conduisent préférentiellement à des *trans*-pyrrolines et inversement.

2.5 Réactions de cyclisation et cycloaddition

2.5.1 Cycloaddition Aza-Paternò-Büchi

Une photocycloaddition entre une cétone à l'état excité (n,π*) et un alcène à l'état fondamental pour former un oxétane est connue sous le nom de la réaction de Paternò-Büchi. Il a été signalé pour la première fois en 1909 par Paternò et Chieffi (schéma 19).[68] Les études de mécanisme ont été réalisées par Büchi et ses collègues plus tard.[69] La cycloaddition photochimique [2 + 2] entre un alcène à l'état fondamental et une double liaison C=N excitée, est l'analogue aza de la réaction Paternò-Büchi. C'est une stratégie prometteuse pour synthétiser des azétidines fonctionnalisées (schéma 19).[38,70]

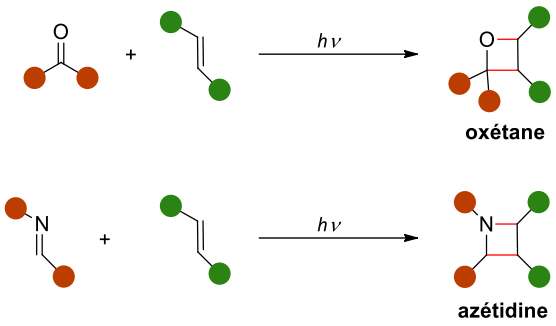


Schéma 19 : Réaction Paternò-Büchi des composés carbonylés et des imines

Depuis sa première découverte,[71] plusieurs groupes de recherche se sont intéressés à étudier cette réaction avec divers imines et composés apparentés tels que les oximes[72–75], les hydrazones[76–78] et les sulfonimines[79] pour accéder à des composés polycycliques contenant le motif azétidine. La plupart de ces travaux ont été basés sur l'utilisation de réactifs dans lesquels la double liaison C=N fait partie d'un système cyclique. Ce choix a pour objectif d'éviter la photoisomérisation E/Z, une voie majeure de la désactivation de l'état excité des doubles liaisons C=N.

La réaction aza-Paternò-Büchi peut être réalisée à partir d'un état excité singulet ou triplet. L'état excité singulet, de courte durée de vie, peut subir une réaction de cycloaddition en présence d'un alcène (voie A dans le schéma 20). Cette étape peut être réalisée de manière concertée, bien que l'existence d'exciplexes singulets ait été proposée dans certains cas. La réaction à partir d'un état triplet se déroule par étapes en passant par un exciplexe formé entre la double liaison C=N et l'alcène (voie B dans le schéma 20). Cet exciplexe donne lieu à un intermédiaire 1,4-biradical qui se cyclise pour former le motif azétidine. Il faut noter que le taux du passage intersystème doit être plus dominant que les voies de relaxation de l'état excité singulet vers l'état fondamental. L'utilisation de photosensibilisateurs triplet est une alternative pour accéder à l'état excité triplet.

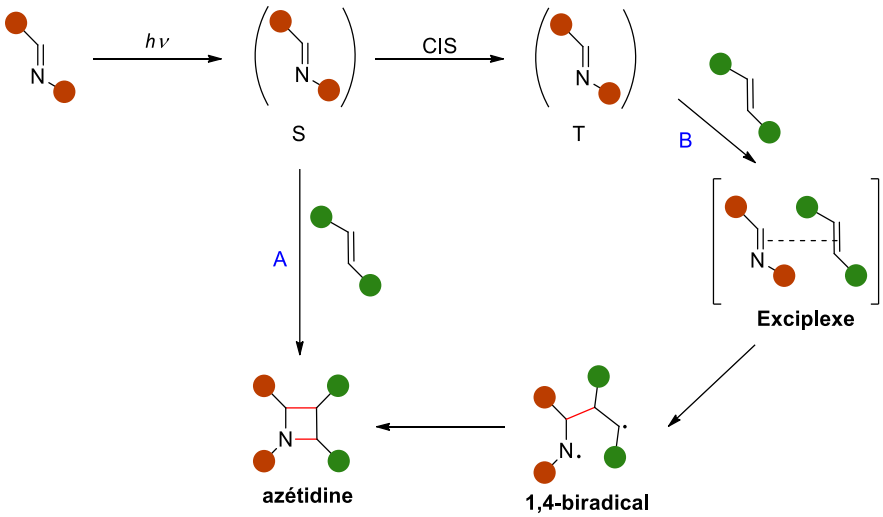


Schéma 20 : Mécanisme de la réaction aza-Paternò-Büchi

L'état excité impliqué (nπ* ou ππ*) dans les réactions aza-Paternò-Büchi n'a été précisé que pour un nombre limité de substrats. Par exemple, la 3-éthoxyisoindolone[80] et la phénathrédine[81] ont réagi, lors d'une photocycloaddition, selon un état excité (ππ*) pour former le motif azétidine.

La régiosélectivité de la réaction aza-Paternò-Büchi est principalement dépendante de l'alcène utilisé. Le régioisomère obtenu est différent lorsqu'il s'agit d'oléfines substituées par des groupements électroattracteurs ou électrodonneurs.[74]

La stéréosélectivité de la réaction est influencée par la nature de l'état excité et les différences mécanistiques qui ont résultent. La torsion et la rotation autour de la liaison carbone-carbone peuvent se produire dans l'intermédiaire 1,4-biradical, et une durée de vie suffisamment longue de ce dernier permettra un équilibrage rotationnel complet avant la fermeture du cycle. Ce facteur pourrait générer des jonctions cycliques différentes sur les dérivés d'azétidine. Notamment, la stéréosélectivité est régie par l'approche de l'imine excitée vers l'alcène. Dans ce cas, les interactions stériques et les conditions expérimentales (solvant et température) sont des facteurs déterminants.

La première synthèse d'un synthon azétidine (**I-48**) via la réaction aza-Paternò-Büchi a été décrite en 1968 par Tsuge et ses collaborateurs (schéma 21).[71] Ce synthon a été obtenu par réaction de la 2,5-diphényl-1,3,4-oxadiazole **I-47** à l'état excité avec l'indène en présence de 5% en moles d'iode et en utilisant le benzène comme solvant. Le produit **I-49**, où les deux

doubles liaisons C=N dans **I-47** ont subi une photocycloaddition, a également été obtenu. Celui-ci a été le produit unique de la réaction en l'absence d'iode.

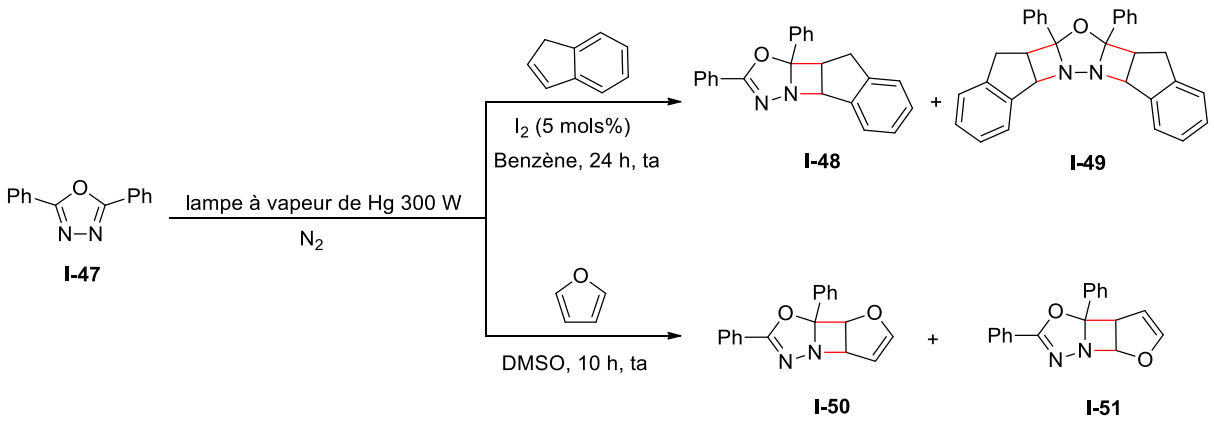


Schéma 21 : La première réaction aza-Paternò-Büchi

Cette réaction a également été étudiée avec le furane en tant que partenaire alcène.[82] Un mélange de deux photoproduits régioisomères (**I-50** et **I-51**) a été obtenu avec un rendement global de 18%. Lorsque la réaction est menée en présence de la benzophénone en tant que photosensibilisateur triplet, le rendement de la réaction a été amélioré à 26 %. En présence du pipérylène en tant que quencher triplet, aucun photoproduit n'a été formé indiquant que la photocycloaddition impliquait l'état excité triplet de **I-47**.

Koch et ses collaborateurs ont mené des études détaillées sur la réaction aza-Paternò-Büchi de cétoiminoéthers avec une variété d'alcènes stériquement et électroniquement différenciés (schéma 22).[80,83–85] Les dérivés 2-oxazoline-4-one **I-52** ont réagi sous rayonnement UV avec des alcènes riches en électrons tels que le 1,1-diméthoxyéthène ou le furane pour former les produits azétidines correspondants avec des rendements modérés à bons (schéma 22). Dans le cas du furane, la réaction était régiosélective. Les substituants aromatiques, différenciés électroniquement, de l'oxazoline ont été bien tolérés.

De même, la réaction de cycloaddition photochimique [2+2] de la 3-éthoxyisoindolone **I-53** avec différents alcènes s'est déroulée efficacement pour fournir les produits azétidines correspondants avec des rendements modérés à bons. Dans le cas de l'isobutylène, le produit **I-57** résultant de la réaction ène photochimique était plus dominant que le produit de la cycloaddition [2 + 2] souhaité.

Dans les deux réactions précédentes, il a été supposé que la cycloaddition photochimique [2+2] se produit à partir d'un état excité triplet ππ*, et que l'état singulet est désactivé par les oléfines. Le mécanisme a été discuté en termes d'exciplexe triplet conduisant à l'intermédiaire 1,4-biradical à longue durée de vie et aux produits de la réaction ène.

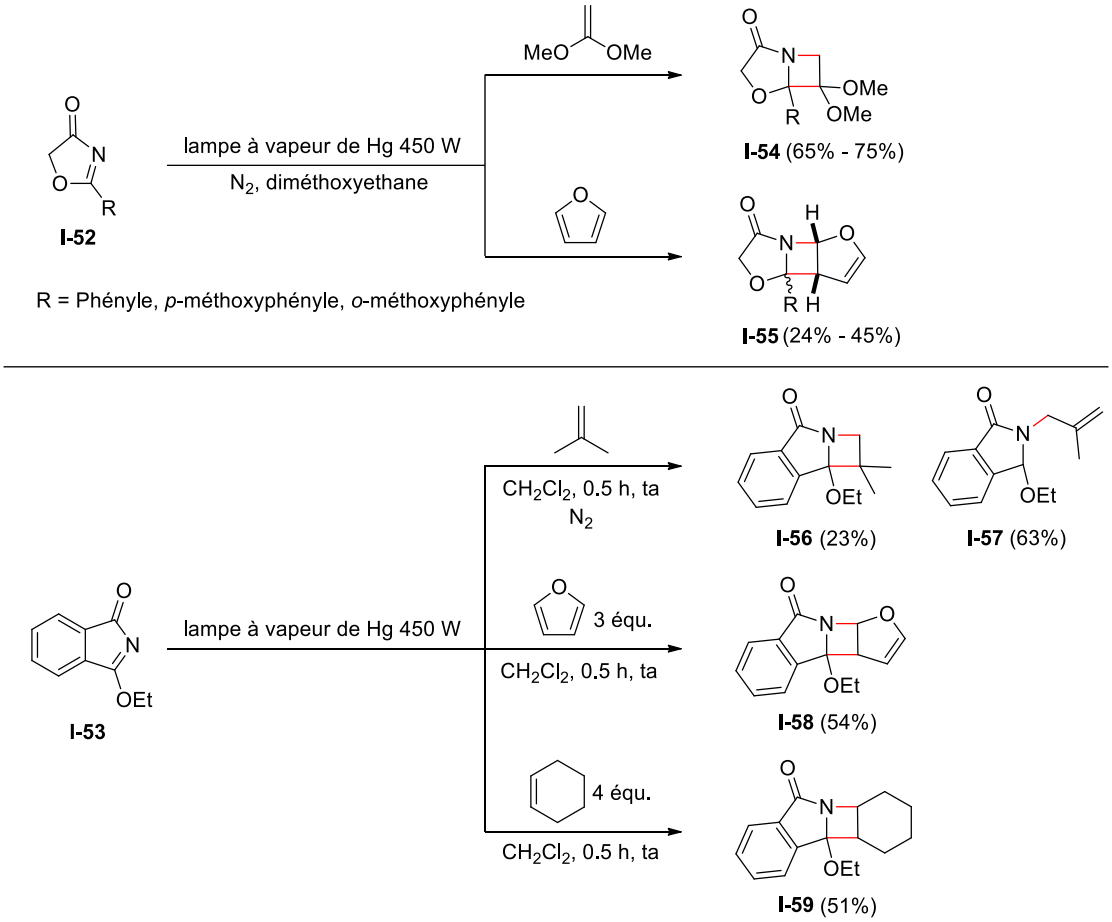


Schéma 22 : Réaction aza-Paternò-Büchi de cétoiminoéthers

Les quinoxaline-2(1H)-ones et les 1,4-benzoxazine-2-ones ont été également utilisées comme réactifs pour participer aux réactions aza-Paternò-Büchi avec des oléfines déficientes en électrons telles que l'acrylonitrile et le méthacrylonitrile (schéma 23).[86,87] La réaction a montré une régiosélectivité totale où l'atome d'azote de l'imine était lié au carbone substitué de l'alcène. Notamment, les propriétés stériques de l'imine et de l'alcène avaient un impact considérable sur la diastéréosélectivité de la réaction.

La quantité isolée des photocycloadduits était constante lorsque la réaction a été réalisée en présence d'un sensibilisateur triplet. De plus, le trans-stilbène en tant que quencher triplet a

complétement désactivé la photoréaction. Ces résultats indiquent que la réaction se produit à partir d'un état triplet de l'imine excité en passant par l'intermédiaire 1,4-diradical.

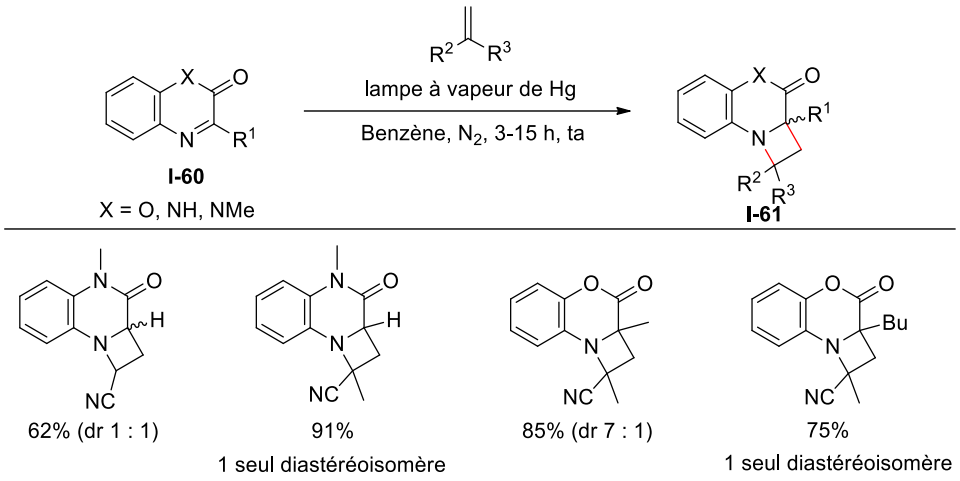


Schéma 23 : Réaction aza-Paternò-Büchi des quinoxalinones et des benzoxazinones

La plupart des azétidines générées photochimiquement par la réaction aza-Paternò-Büchi n'ont jusqu'à présent été obtenues que sous forme de mélange racémique d'énantiomères. Une réaction de cycloaddition aza-Paternò-Büchi énantiosélective de quinoxalin-2(1 H)-ones avec des oléfines aryle-substituées a été rapportée par l'équipe de Bach en 2020 (schéma 24).[88]

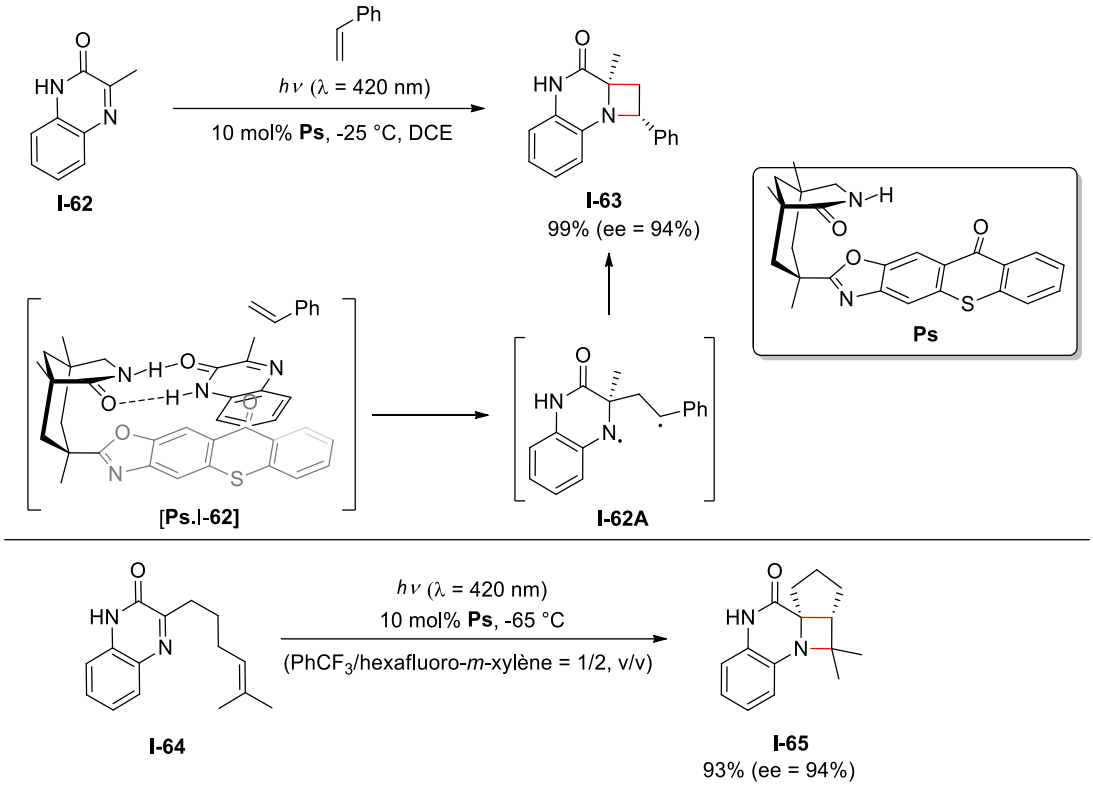


Schéma 24 : Réaction énantiosélective aza-Paternò-Büchi des quinoxalinones

Le composé chiral **Ps** dérivé de la thioxanthone joue le rôle de photosensibilisateur triplet et d'inducteur de chiralité. En effet, les interactions (liaison hydrogène) générées entre le substrat **I-62** et le photosensibilisateur chiral **Ps** facilitent le transfert d'énergie de **Ps** excité vers le substrat **I-62** et induisent en même temps l'énantiosélectivité de cette réaction. Le complexe [**Ps.I-62**] illustre bien la face d'attaque de l'alcène. L'intermédiaire 1,4-diradical **I-62A** se cyclise de manière diastéréosélective pour former le motif azétidine. Le produit **I-63** a été obtenu avec un rendement presque quantitatif et avec un excès énantiomérique de 94 %. La réaction intramoléculaire aza-Paternò-Büchi du composé **I-64** a conduit au produit tétracyclique **I-65** avec un rendement de 93% et un excès énantiomérique de 94 %.

2.5.2 Photocycloaddition médiée par ESIPT impliquant des doubles liaisons C=N générées in situ

Les intermédiaires azaxylylènes, comportant une double liaison C=N, ont été également utilisés pour réaliser des réactions de cycloaddition photoinduites. Ces intermédiaires peuvent être générés par un transfert intramoléculaire de protons à l'état excité (ESIPT) dans des imines, des cétones et des aldéhydes aromatiques *ortho*-aminées appropriés.[89–91]

Par exemple, l'irradiation d'imine cyclique **I-66** contenant un groupes *ortho*-amido produit l4intermédiaire amino-azaxylylène **I-66A** qui subit ensuite des cycloadditions intramoléculaires [4 + 2] (**I-68**) et [4 + 4] (**I-67**) à des pendentifs insaturés attachés pour donner des N,O-hétérocycles de structures complexes (schéma 25).[89]

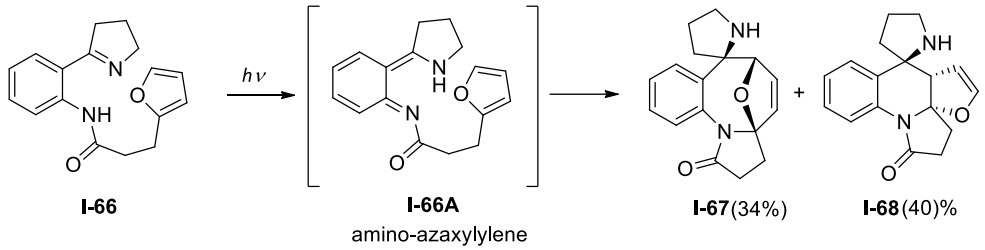


Schéma 25 : Photocycloaddition intramoléculaire des intermédiaires amino-azaxylylènes photogénérés.

Le mécanisme de telles réactions a déjà été étudié expérimentalement et théoriquement avec des hydroxyl-azaxylylènes photogénérés par ESIPT dans des cétones aromatiques *ortho*-aminées (schéma 26).[91] L'*ortho*-aminocétone aromatique **I-69** subit un ESIPT rapide et efficace pour former l'hydroxy-azaxylylène **I-69-S**. Le croisement intersystème donne l'espèce 1,4-biradicalaire triplet **I-69-T**. Dans une première étape, le radial centré sur l'azote s'ajoute à une double liaison pour former l'intermédiaire biradical **I-70**. La combinaison radicalaire conduit à la fois à **I-71** et **I-72**.

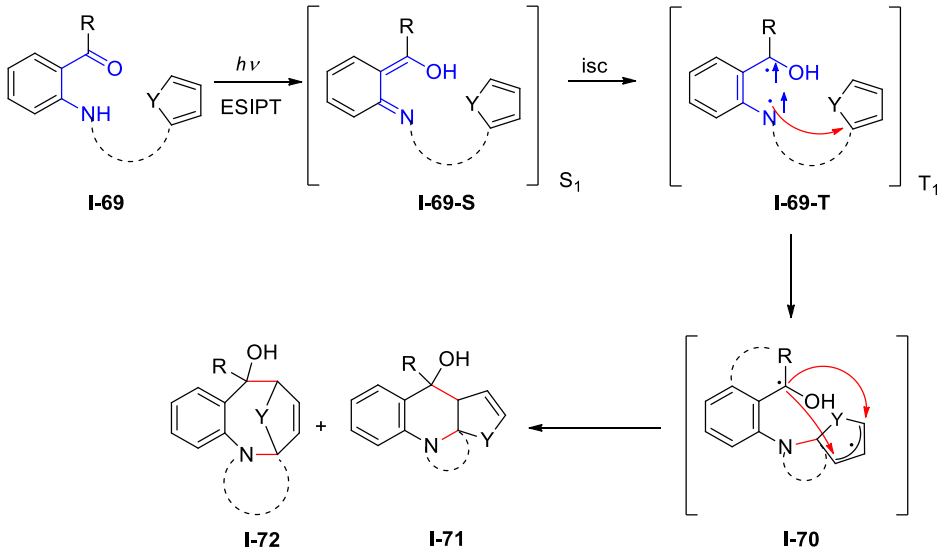


Schéma 26 : Le mécanisme proposé des cycloadditions formelles [4 + 2] et [4 + 4] intramoléculaires.

2.5.3 Autres réactions de cyclisation

D'autre réactions impliquant l'état excité des imines ont été rapportées. Des travaux de l'équipe de Stephenson décrivent l'utilisation du caractère radicalaire de la double liaison C=N à l'état excité pour initier des séquences de fragmentation/cyclisation radicalaire, en regénérant la double liaison C=N à la fin de cette séquence.[92–94] Cette stratégie a été utilisée pour synthétiser des 1-aminonorbornanes **I-75** à partir des bases de Schiff des aminocyclopropanes **I-73** (schéma 27).[92]

Le traitement de la cyclopropylimine telle que **I-73** avec de la lumière violette (390 nm) entraîne la formation du diyle à l'état excité S_1 ($n\pi^*$) **I-73A**. L'ouverture du cyclopropane tendu est induite par le radical *N*-centré. Dans l'intermédiaire biradicalaire résultant **I-73B**, une cyclisation 6-exo-trig au niveau de la fraction alcène suivie d'un processus de combinaison radicalaire de cyclisation 5-exo-trig (**I-73C**) se produit menant au produit final **I-74**. La fonction imine est régénérée dans cette étape. Dans cette synthèse, l'imine est à la fois introduite (**I-73**) et éliminée (**I-75**) via des transformations simples et douces.

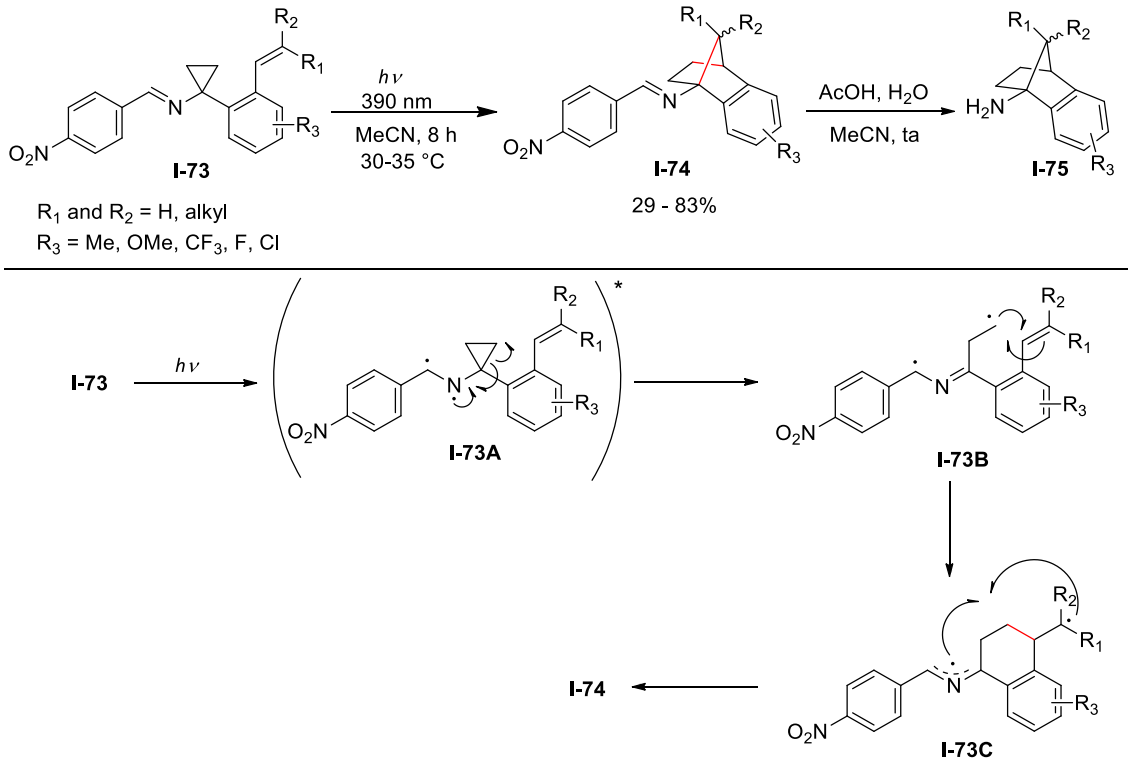


Schéma 27 : Synthétise des 1-aminonorbornanes **I-75** à partir des bases de Schiff des aminocyclopropanes

Dans cette réaction, le réarrangement photochimique des N-cyclopropylimine en 1-pyrroline a pu être réalisé. Cependant, cette réaction n'a pas été observée. Notamment, il a été constaté que le rôle du motif nitro était nécessaire. Par exemple, un système de 3,5-bis(trifluorométhyl)benzimine était incapable de donner le produit correspondant lors d'une irradiation à 390 nm ou à des longueurs d'onde plus courtes.

La même stratégie a été étudiée en version intermoléculaire via une cycloaddition [3+2] formelle (Schéma 28).[94] Dans ce cas, les cyclopropylimines **I-76** ont réagi avec des alcènes substitués pour générer des cyclopentylimines **I-77**, qui ont été directement hydrolysées et fonctionnalisées pour isoler les produits aminocyclopentanes protégés **I-78**.

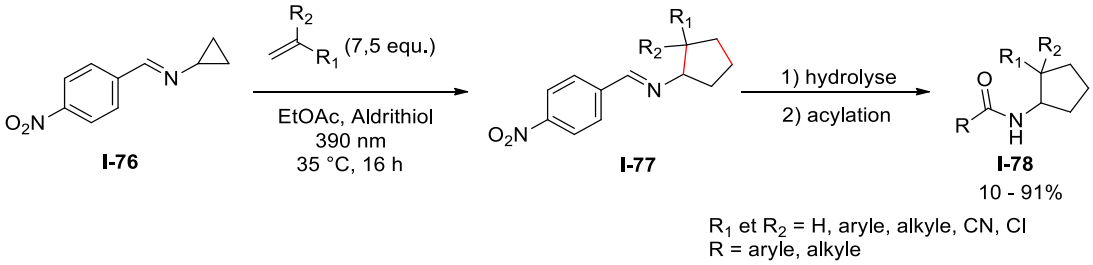


Schéma 28 : Synthétise des aminocyclopentanes **I-78** à partir des bases de Schiff des aminocyclopropanes

L'ouverture du cycle du cyclobutane a également été observée dans des conditions similaires (Schéma 29).[93] L'irradiation de l'imine **I-79** dérivée de la bicyclo [1.1.1] pentan-1-amine génère l'espèce radicalaire *N*-centrée **I-79A**, qui initie le clivage du cycle cyclobutane générant l'intermédiaire radicalaire primaire **I-79B**. Ce radical nucléophile réagit ensuite avec un alcène pour donner un inerte bicyclo [3.1.1] heptan-1-imine **I-80**. Les produits imines sont facilement hydrolysés pour donner les amines primaires correspondants **I-81**.

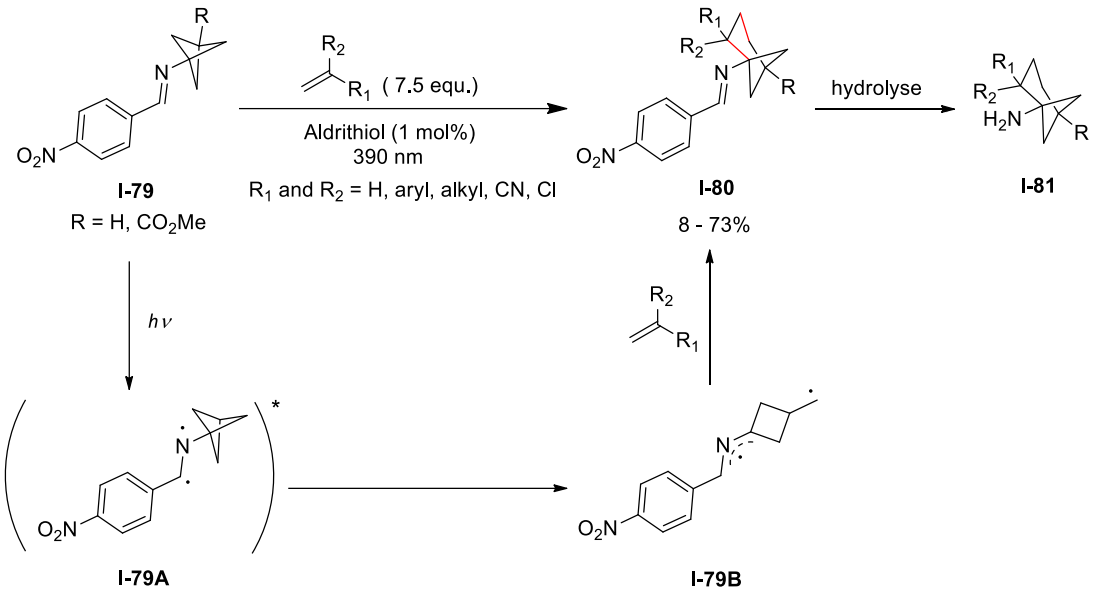


Schéma 29 : Synthèse photochimique de bicyclo[3.1.1]heptan-1-amines.

Chapitre II
Résultats et Discussion

1 Réaction de transfert d'atome d'hydrogène photoinduite d'imines cycliques de type oxazolone

Les travaux présentés dans cette partie ont pour objectif d'étudier la réaction de transfert d'atome d'hydrogène photoinduite à partir d'imines cycliques de type oxazolone, ainsi que la réaction de décarboxylation thermique des produits photochimiques obtenus. Avant de détailler et de discuter les résultats que nous avons obtenus, une vue d'ensemble sur la chimie des oxazolones sera présentée.

1.1 Introduction générale à la chimie des oxazolones

Les oxazolones sont des composés hétérocycliques à cinq chaînons de formule brute $C_3H_3NO_2$. La première oxazolone a été synthétisée par Plöchl en 1883 via une condensation de benzaldéhyde avec de l'acide hippurique en présence d'anhydride acétique (schéma 30).[95] En 1900, Erlenmeyer a établi la première structure correcte des oxazolones en les nommant « azlactones ».[96]

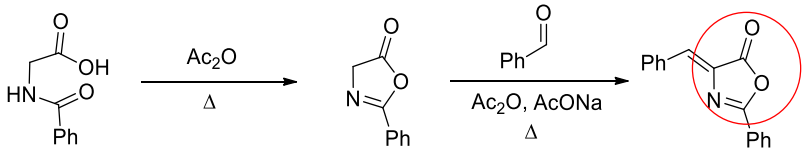


Schéma 30 : Première synthèse d'une oxazolone

Les oxazolones existent sous cinq formes isomères différentes, selon la localisation du groupement carbonyle et de la double liaison (figure 10). Le cycle est généralement numéroté selon les règles de Hantzsch-Widman donnant la priorité à l'atome d'oxygène et numérotant le cycle dans le sens de l'atome d'azote.[97]

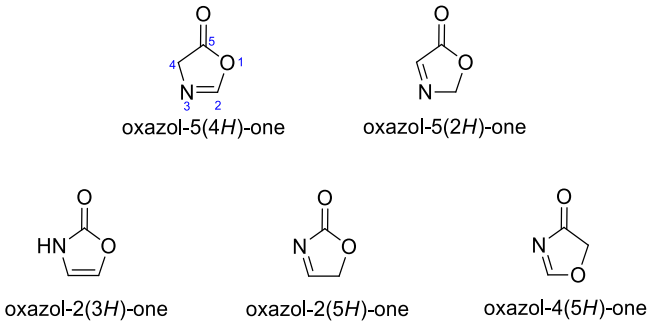


Figure 10 : Les cinq formes isomères oxazolone

La 5-(4H)-oxazolone représente la forme hétérocyclique la plus importante parmi toutes les formes isomères d'oxazolones.[97–100] Cet hétérocycle est facilement accessible par différentes voies de synthèse.[100] La voie la plus courante pour préparer les 5-(4H)-oxazolones est la condensation d'un acide aminé libre avec un anhydride.[101] Ce protocole implique une acylation suivie d'une cyclisation intramoléculaire (schéma 31).

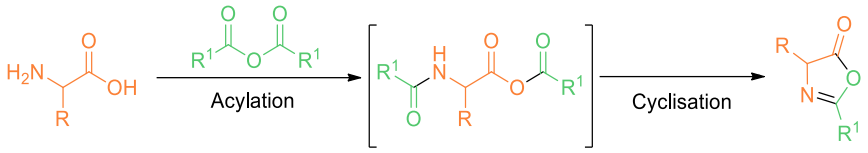


Schéma 31 : Synthèse de 5-(4H)-oxazolone

La 5-(4H)-oxazolone contient de multiples sites réactifs pro-nucléophiles et électrophiles, permettant un ensemble diversifié de transformations organiques.[97–100] L'hydrogène acide (pKa ≈ 9)[99] en α du carbonyle permet, en présence d'une base, la formation d'un carbanion qui peut réagir avec une variété d'électrophiles. De plus, la nature électrophile du carbonyle permet l'ouverture du cycle par une attaque nucléophile. Cette réactivité diversifiée permet l'accès à une gamme de produits naturels et d'autres molécules biologiquement intéressantes, notamment les acides aminés chiraux.[97–100] Le schéma 32 illustre quelques exemples de réactions possibles à partir des oxazolones.

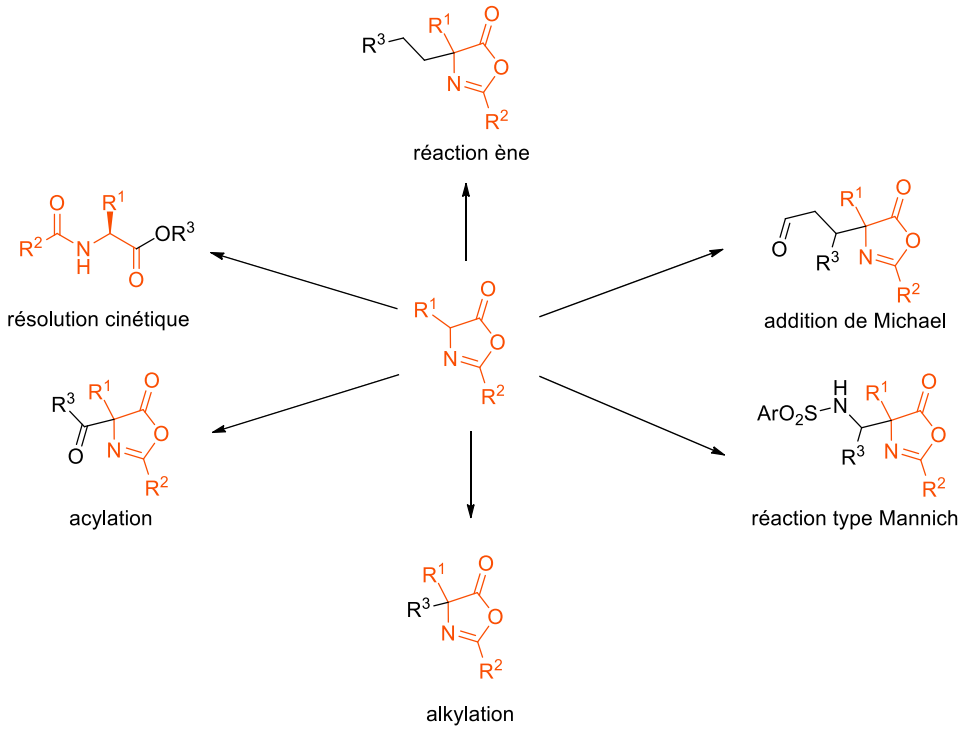


Schéma 32 : Exemples de réactions possibles à partir des oxazolones

Les réactions photochimiques ont été très peu étudiées avec les oxazolones. La grande majorité de ces études concerne les réactions de cycloaddition à partir d'oxazolones à substitution 4-arylidène appelées azlactones d'Erlenmeyer.[102–106] La photocycloaddition avec ce type de composés se déroule généralement sur la double liaison C=C pour donner des dérivés cyclobutane.

Le groupe d'Amarante a décrit des photocycloadditions [2+2] hautement régio- et diastéréosélectives d'azlactones d'Erlenmeyer en utilisant la catalyse photorédox à la lumière visible.[102] En fonction de la nature du photocatalyseur (métal de transition ou colorant organique), la réaction conduit au dérivé cyclobutane symétrique où les deux oxazolones sont ouvertes (schéma 33, voie a) ou alors au dérivé cyclobutane non symétrique pour lequel une seule des deux oxazolones engagées est ouverte (schéma 33, voie b).

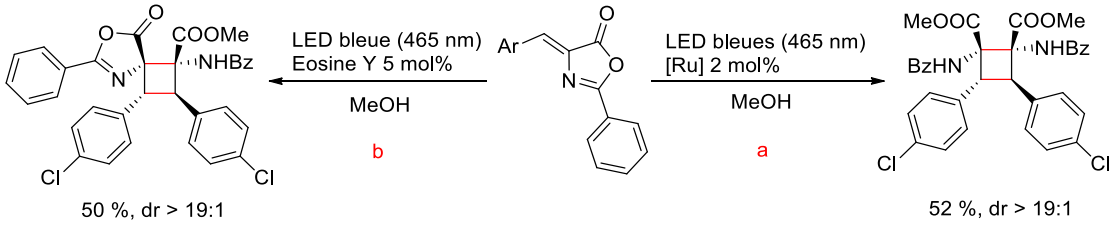


Schéma 33 : Réactions de cycloaddition des azlactones d'Erlenmeyer en utilisant la catalyse photorédox

Ce type de réaction a été également réalisé par une irradiation directe avec des LEDs bleus d'une solution de l'azlactone d'Erlenmeyer dans du dichlorométhane.[104] Quatre isomères ont été obtenus sous forme de mélange, dans lequel l'isomère principale était l'isomère epsilon (schéma 34).

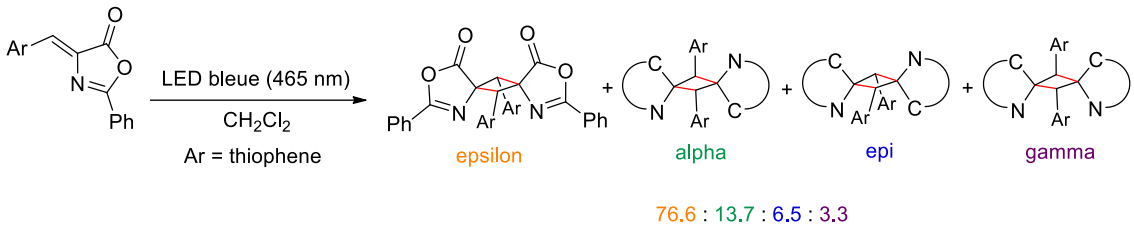


Schéma 34 : Réactions de cycloaddition des azlactones d'Erlenmeyer par irradiation directe

Les azlactones d'Erlenmeyer peuvent également subir des photocycloadditions au niveau de la double liaison C=N. En 1984, le groupe de Mohr a rapporté une photocycloaddition [2+2]

des 4-cycloalkylidène-oxazol-5(4H)-ones à l'état solide pour donner des 1,3-diazétidines centrosymétriques (schéma 35).[107] La réaction s'est déroulée par cycloaddition des liaisons C=N au lieu du mécanisme habituel par les liaisons C=C.

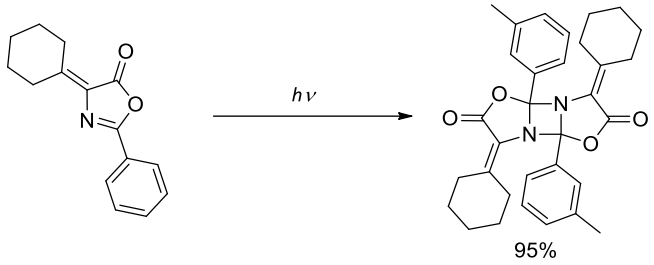


Schéma 35 : Photocycloaddition des azlactones d'Erlenmeyer au niveau de la double liaison C=N

Sauf erreur et à l'exception des travaux de notre laboratoire, ce rapport reste le seul travail qui a décrit la réactivité photochimique du chromophore imine dans un système cyclique de type oxazolone.

1.2 Etude de la réaction de transfert d'atome d'hydrogène

1.2.1 Contexte

L'un des axes de recherche de notre équipe consiste à exploiter la réactivité photochimique du chromophore imine dans un système cyclique de type 2-(trifluoromethyle)oxazol-5(2H)-one (**II-2**) (schéma 36) afin d'accéder à des composés polycycliques trifluorométhylés.

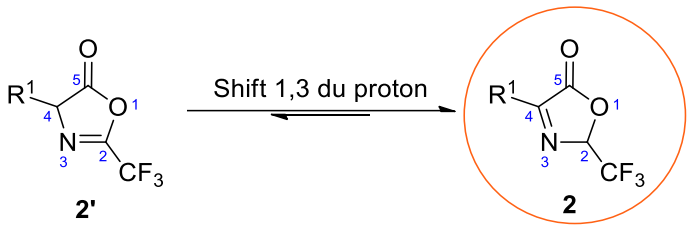


Schéma 36 : Structure 2-(trifluoromethyle)oxazol-5(2H)-one

Ce type d'oxazolones pour lequel la double liaison C=N n'est pas en position 2,3 mais en position 3,4, est facilement accessible par une simple condensation d'un acide aminé avec l'anhydride trifluoroacétique (schéma 31). La diversité des aminoacides permet donc l'accès à une variété de substituants en position 4. La localisation de la double liaison C=N en position 3,4 dans **2** est due à un shift 1,3 irréversible du proton en position 4 dans **2'**, induit par l'effet attracteur d'électrons du groupement trifluorométhyle en position 2. Ce mécanisme, imitant

la transamination en milieu biologique, a été largement exploité pour accéder à des amines α-trifluorométhylées à partir de composés fluorocarbonylés et de la benzylamine.[108–110]

En plus d'être facilement accessible, l'oxazolone trifluorométhylée **2** présente plusieurs avantages en tant que synthon de base pour notre étude photochimique.

- La présence du groupement trifluorométhyle en position 2 augmente l'acidité du proton en cette position, ce qui rend la déprotonation très facile. De plus, le groupement trifluorométhyle stabilise la charge négative et permet d'avoir une alkylation sélective en position 2.

- La structure de la molécule contient un atome d'azote et un groupement trifluorométhyle. Les transformations photochimiques ultérieures permettent l'accès à des structures complexes polyhétérocycliques azotées trifluorométhylées.

- Le chromophore imine photoréactif est piégé dans un système cyclique ce qui permet d'éviter la désactivation de l'état excité par photoisomérisation E/Z.

En fonction de la nature du substituant en position 4, ce type d'imines cycliques présente généralement une absorbance vers 300 nm. Par exemple, le spectre UV-visible de l'oxazolone trifluorométhylée **2A** portant un substituant phényle montre une absorbance centrée autour de 270 nm (figure 11). D'après les données de la littérature, cette bande est, probablement, due à un mélange de la transition (nπ∗) et de la transition (ππ∗).[111–113]

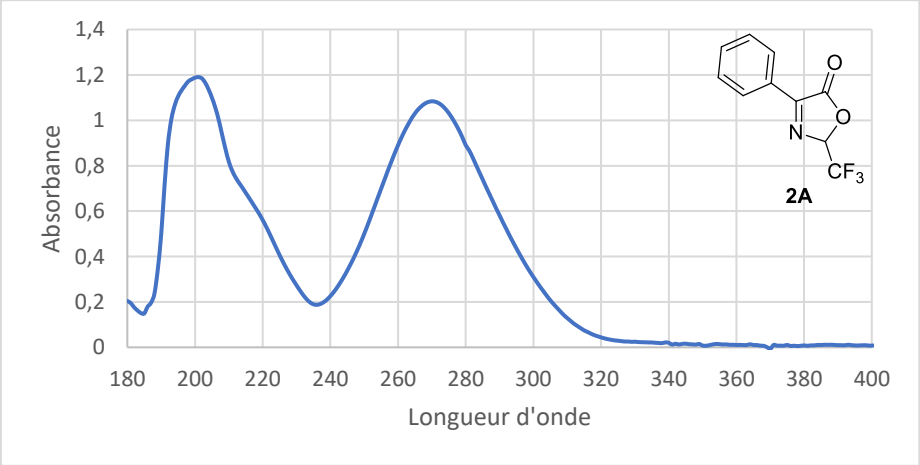


Figure 11 : Spectre d'absorption UV-Visible de l'imine **2A** dans l'acétonitrile

Comme nous l'avons mentionné dans le premier chapitre, la réactivité photochimique de ce type d'oxazolone trifluorométhylée a été précédemment étudiée dans notre laboratoire.[114] L'irradiation d'oxazolones de type **4A**, substituées avec un fragment acétal donneur d'hydrogène, à 300 nm a conduit à une réaction de transfert d'atome d'hydrogène intramoléculaire suivie d'une cyclisation (schéma 37). En fonction de la nature du donneur d'hydrogène (n=1 ou n=2), deux types de produits ont été observés, l'un résultant de la formation d'une liaison C-N (**5A**), l'autre de la formation d'une liaison C-C (**6A**). Ce dernier produit peut perdre facilement une molécule CO_2 via une réaction de décarboxylation thermique pour donner le produit **7A**.

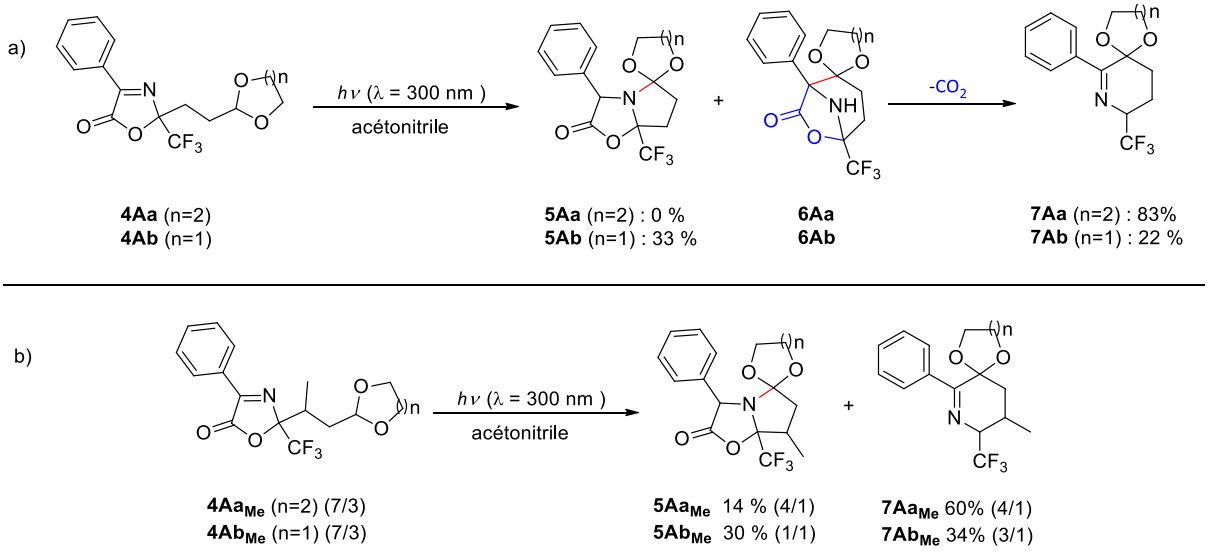


Schéma 37 : Réaction de transfert d'atome d'hydrogène photoinduite d'oxazolones

Un mécanisme soutenu par une étude théorique a été proposé pour cette réaction (schéma 38). L'excitation photochimique du chromophore imine qui subit ensuite un croisement intersystème conduit à l'intermédiaire biradicalaire triplet **4Ab*** possédant une densité électronique de spin principalement localisé au niveau de l'atome d'azote. Le transfert intramoléculaire de l'hydrogène du fragment acétal donneur vers l'imine électroniquement excitée se fait exclusivement sur l'atome d'azote et génère l'intermédiaire biradicalaire triplet **T-4Ab$_{NH}$**. Les abstractions d'hydrogène au niveau de l'atome de carbone de la fonction imine (**T-4Ab$_{CH}$**), ou au niveau de l'atome d'oxygène du carbonyle (**T-4Ab$_{OH}$**) sont énergétiquement moins favorisées. Dans cette étape, l'atome d'hydrogène est transféré du fragment acétal donneur vers l'imine excitée en une seule étape. C'est-à-dire le proton et l'électron sont transférés simultanément. Un transfert en deux étapes est exclu du fait que le transfert d'un

seul électron à partir des fonctions acétals est très difficile.[115,116] L'intermédiaire biradical triplet **T-4Ab$_{NH}$** subit un croisement intersystème pour donner le singulet **S-4Ab$_{NH}$** possédant un caractère zwitterionique. En effet, le croisement intersystème n'est efficace que s'il existe une certaine probabilité de trouver les deux électrons sur la même orbitale dans le singulet. Ce genre de mécanisme est notamment favorisé par le couplage spin-orbite et est fréquemment rencontré pour les biradicaux.[117,118] Un mécanisme très similaire a récemment été proposé pour une abstraction d'hydrogène intramoléculaire induite photochimiquement dans des dérivés de naphtoquinone.[119] L'addition nucléophile du carbanion ou de l'amine secondaire sur le carbocation au pied de l'acétal entraine respectivement la formation du composé **6Ab** et du composé **5Ab**.

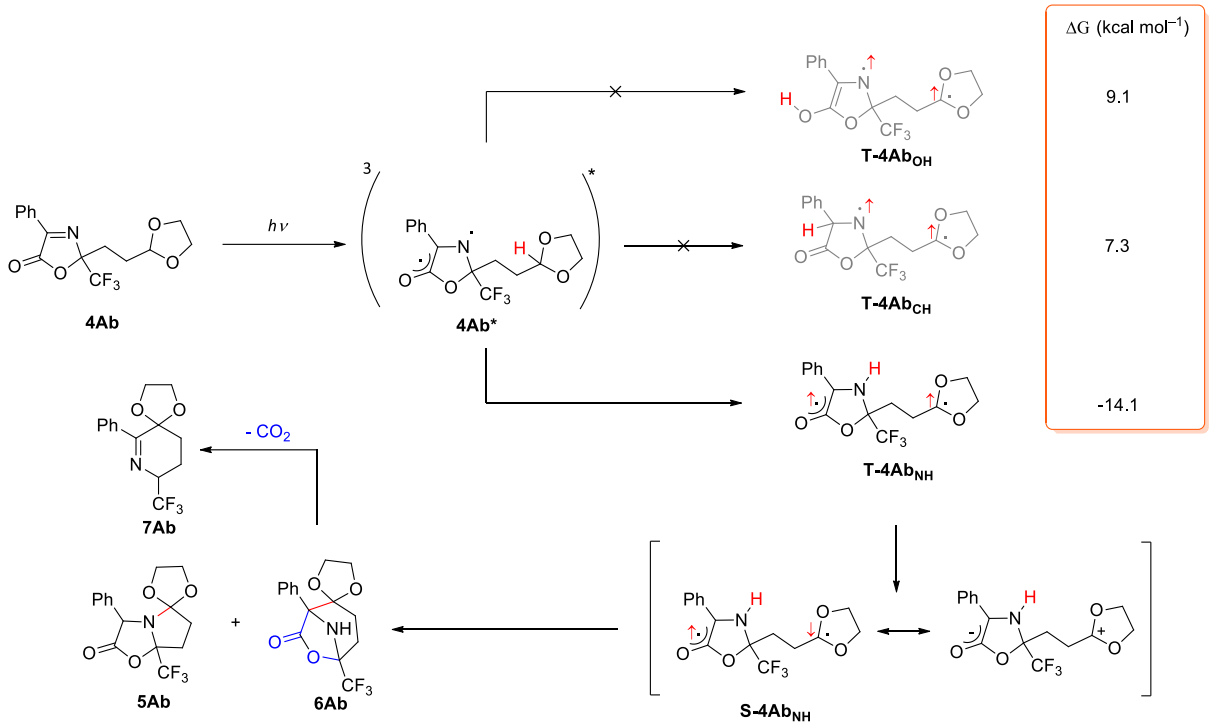


Schéma 38 : Mécanisme de formation des produits **5Ab** et **6Ab**

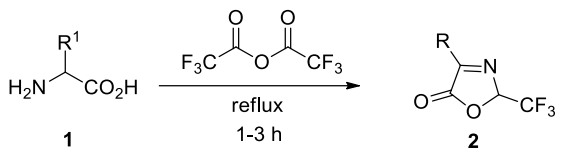
La régiosélectivité de cette réaction dans l'étape de cyclisation finale a été expliquée par des effets conformationnels et stériques provoqués par le substituant méthyle sur la chaine latérale (schéma 37b) et la nature du donneur d'hydrogène. En effet, en absence d'un substituant méthyle sur la chaine latérale, le donneur d'hydrogène dioxane (**4Aa**) ne conduit qu'à la formation du produit C–C (**7Aa**) (schéma 37a). Cependant l'ajout d'un substituant méthyle sur la chaine latérale (**4Aa$_{Me}$**) permet la formation des deux types de produit C–C (**7Aa$_{Me}$**) et C–N (**5Aa$_{Me}$**) (schéma 37b).

Comme suite de ce travail et afin d'approfondir l'étude de cette réaction, nous avons décidé d'évaluer l'influence de la substitution de l'imine ainsi que la nature du donneur d'hydrogène sur le mécanisme et la régiosélectivité de la réaction. A cet effet, des variations de la substitution de l'imine et du donneur d'hydrogène ont été considérées. Des imines aliphatiques et des imines aromatiques portant des substituants donneurs et attracteurs d'électrons ont été préparées à partir d'acides aminés correspondants. Nous avons également installé différents substituants donneurs d'hydrogène, des acétals cycliques et acycliques et des thioacétals. Comme indiqué précédemment, le mécanisme de transfert d'hydrogène se fait en une étape avec les acétals. Nous avons choisi l'installation d'un thioacétal afin de favoriser un mécanisme de transfert d'hydrogène en deux étapes. En effet, les thioacétals ont un potentiel d'oxydation relativement bas,[120] ce qui devrait faciliter un transfert d'électron de l'atome du soufre vers l'imine excité. Une étude électrochimique a été réalisée pour déterminer les potentiels redox. L'influence de la polarité du solvant sur la régiosélectivité de la réaction a été également évaluée. Nous avons ensuite étudié la réaction de décarboxylation. En fin, des analyses thermogravimétriques et des calculs théoriques ont été réalisés.

1.2.2 Synthèse des produits de départ de la réaction photochimique

Nous avons commencé par synthétiser les oxazolones trifluorométhylées à partir des acides aminés correspondants. La réaction s'effectue à reflux de l'anhydride trifluoroacétique qui joue à la fois le rôle du réactif et du solvant. Les oxazolones ont été isolées avec des bons rendements allant de 39 à 92% (tableau 2). Dans le cas des imines **2C**[121], **2D**[122] et **2F**[123], l'acide aminé de départ a été préparé selon un protocole décrit dans la littérature, et utilisé dans la réaction sous forme d'un sel chlorhydrate.

Tableau 2

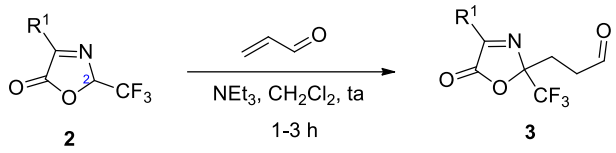


Entrée	R^1	Oxazolone	Rendement
1	Phényle	**2A**	92%
2	4-Florophényle	**2B**	78%
3	4-Méthoxyphényle	**2C**[a]	51%
4	4-trifluorométhylphényle	**2D**[a]	50%
5	Isopropyle	**2E**	62%
6	Adamantyle	**2F**[a]	39%

(a) L'aminoacide de départ est utilisé sous forme d'un sel chlorhydrate

En utilisant la réaction de Michael, nous avons ensuite réalisé l'alkylation de l'imine au pied du groupement trifluorométhyle (position 2) avec de l'acroléine. La réaction est menée en présence d'un équivalent de triéthylamine dans le dichlorométhane comme solvant à température ambiante. Les adduits de Michael ont été isolés avec des bons rendements allant de 60 à 90% (tableau 3). Il est important de noter que dans la plupart des cas, l'aldéhyde obtenu n'est pas stable. Celui-ci est engagé directement dans l'étape suivante de protection.

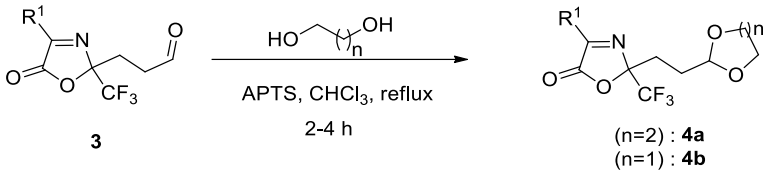
Tableau 3



Entrée	R^1	Adduit de Michael	Rendement
1	Phényle	**3A**	90%
2	4-Florophényle	**3B**	77%
3	4-Méthoxyphényle	**3C**	60%
4	4-trifluorométhylphényle	**3D**	70%
5	Isopropyle	**3E**	77%
6	Adamantyle	**3F**	60%

La fonction aldéhyde des adduits de Michael a été ensuite soumise aux conditions d'acétalisation standards[114] pour former les acétals cycliques avec des rendements allant de 54 à 96% (tableaux 4). La réaction se déroule à reflux du chloroforme en présence d'une quantité catalytique d'acide *para*-toluènesulfonique.

Tableau 4



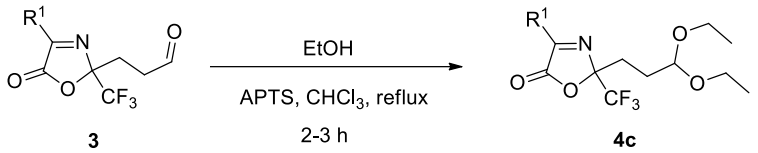
3

(n=2) : **4a**
(n=1) : **4b**

Entrée	R^1	Acétal	n	Rendement
1	Phényle	**4Aa**	2	64%
2	4-Florophényle	**4Ba**	2	77%
3	4-Méthoxyphényle	**4Ca**	2	96%
4	4-trifluorométhylphényle	**4Da**	2	66%
5	Isopropyle	**4Ea**	2	60%
6	Adamantyle	**4Fa**	2	78%
7	Phényle	**4Ab**	1	82%
8	4-Florophényle	**4Bb**	1	77%
9	4-Méthoxyphényle	**4Cb**	1	88%
10	4-trifluorométhylphényle	**4Db**	1	54%
11	Isopropyle	**4Eb**	1	63%

Dans les mêmes conditions, les acétals acycliques ont été préparés et isolés avec des bons rendements (tableaux 5).

Tableau 5

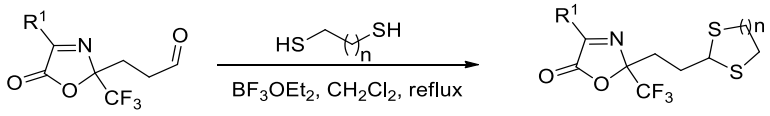


3 **4c**

Entrée	R^1	Acétal	Rendement
1	Phényle	**4Ac**	66%
2	4-Florophényle	**4Bc**	66%
3	4-Méthoxyphényle	**4Cc**	65%

Les thioacétals ont été préparés selon une procédure décrite dans la littérature.[124] La réaction se déroule à reflux du dichlorométhane en présence d'une quantité catalytique de diéthérate de trifluorure de bore. Les faibles rendements observés avec la 4-trifluorométhylphényle imine (**D**) est due à la forte instabilité de l'aldéhyde correspondant (tableau 6).

Tableau 6



3A

(n=2) : **4d**
(n=1) : **4e**

Entrée	R^1	Thioacétal	n	Rendement
1	Phényle	**4Ad**	2	78%
2	4-Florophényle	**4Bd**	2	84%
3	4-Méthoxyphényle	**4Cd**	2	88%
4	4-trifluorométhylphényle	**4Dd**	2	40%
5	Isopropyle	**4Ed**	2	79%
6	Phényle	**4Ae**	1	94%
7	4-Florophényle	**4Be**	1	66%
8	4-Méthoxyphényle	**4Ce**	1	87%
9	4-trifluorométhylphényle	**4De**	1	25%
10	Isopropyle	**4Ee**	1	58%

Dans la même optique que la synthèse des thioacétals, nous avons essayé de protéger la fonction aldéhyde sous forme d'aminal afin de favoriser une réaction de transfert d'atome d'hydrogène en deux étapes. Nous avons utilisé le 1,3-propanediamine pour réaliser cette protection (schéma 39).

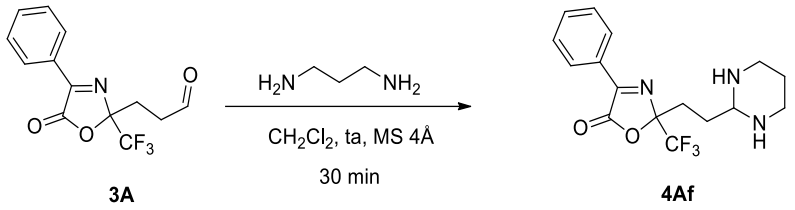


Schéma 39 : Synthèse de l'aminal **4Af**

L'aldéhyde **3A** a été traité avec un équivalent de la diamine dans le dichlorométhane à température ambiante en présence du tamis moléculaire 4Å pendant 30 min. Dans ces conditions, le produit **4Af** a été détecté dans le brut réactionnel comme produit majoritaire. Celui-ci, malheureusement, est très peu stable et se décompose rapidement en d'autres produits. Lorsque la réaction est menée dans des conditions anhydres et sous atmosphère d'argon, aucune amélioration de la stabilité du produit n'est observée.

Suite à ces résultats, nous avons testé d'autres diamines tels que le 1,2-éthanediamine, le trans-N,N'-diméthylcy-clohexane-1,2-diamine, le N,N'-diméthylethane-1,2-diamine et le N,N'-diméthylpropane-1,3-diamine qui ont été déjà utilisés pour former des aminals à partir d'aldéhydes.[125–127] Toutefois, contrairement aux résultats obtenus avec le 1,3-propanediamine, quelles que soient les conditions réactionnelles appliquées, aucune trace d'aminal n'a été détectée lorsque ces diamines ont été utilisés.

En utilisant les mêmes conditions que la réaction d'acétalisation, nous avons également testé la diéthylamine pour protéger l'aldéhyde **3A** sous forme d'aminal. Malheureusement, seul le produit énamine **4Ag** a été formé dans le brut réactionnel et aucune trace d'un produit aminal n'a été détectée (schéma 40).

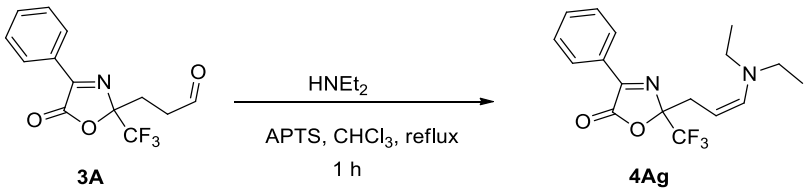
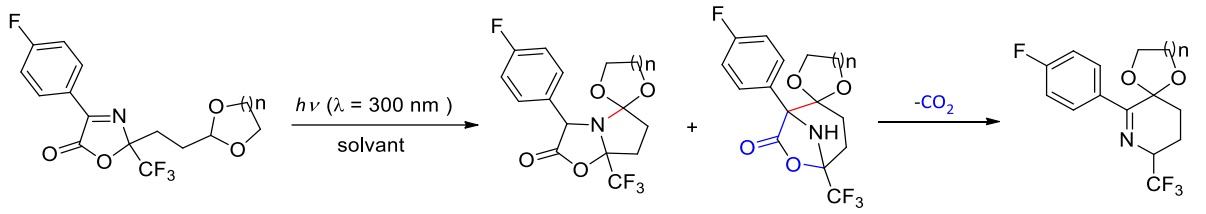


Schéma 40 : Synthèse de l'énamine **4Ag**

1.2.3 Etude de la réaction photochimique

Nous avons dans un premier temps évalué l'influence du donneur d'hydrogène et du solvant sur le rendement et la régiosélectivité de la photoréaction. L'étude initiale a été réalisée à partir de la 4-florophényle imine (**B**). L'irradiation des différents composés a été réalisée à une longueur d'onde de 300 nm avec une concentration de l'ordre de 20mM. Pour commencer, nous avons étudié la réaction photochimique des composés **5Ba** et **5Bb**. Les résultats obtenus ont été rassemblés dans le tableau 7.

Tableau 7



4Ba (n=2) **4Bb** (n=1) | **5Ba** **5Bb** | **6Ba** **6Bb** | **7Ba** **7Bb**

Entrée	Substrat	Solvant	Durée	Conv. %[b]	Rapport C–C/C–N	Pourcentage dans le brut réactionnel[a,b] (Rdt)	
						6B et **7B** (C–C)	**5B** (C–N)
1		MeCN	10 min	100%	100 : 0	91% (87%)[c]	–
2	**4Ba**	Acétone	1 h	100%	100 : 0	92%	–
3		$PhCF_3$	30 min	100%	100 : 0	67%	–
4		MeCN	10 min	100%	83 : 17	73% (50%)[c]	15%
5		Acétone	35 min	100%	44 : 56	40% (32%)[c]	50% (37%)
6		$PhCF_3$	30 min	81%	95 : 5	59%	3%
7	**4Bb**	Hexane	1 h	99%	86 : 14	56%	9%
8		DCM	1 h	99%	83 : 17	50%	10%
9		THF	1 h	80%	51 : 49	34%	32%
10		MeOH	1 h	94%	48 :52	38%	41%

(a) Spectre RMN ^{19}F du brut réactionnel enregistré dans le $CDCl_3$. (b) Conversion et pourcentage des produits formés déterminés par RMN ^{19}F sur le brut réactionnel. (c) Rendement isolé de 7B après la décarboxylation

La réaction du composé **4Ba** (n=2) en solution dans l'acétonitrile conduit à une conversion totale après seulement 10 min, et la formation des produits **6Ba** et **7Ba** dans le brut réactionnel. La décarboxylation de **6Ba** se produit partiellement pendant l'irradiation. Un chauffage à reflux de l'acétonitrile pendant deux heures a permis de compléter la transformation de **6Ba** en **7Ba** qui a été isolé avec un bon rendement de 87% (entrée 1). Comme attendu, aucune trace du produit issu de la formation d'une liaison C–N n'a été détectée dans le brut réactionnel. L'utilisation de l'acétone comme solvant conduit à des résultats comparables à ceux obtenus avec l'acétonitrile (entrée 2). Lorsque la réaction est menée dans le trifluorométhyle benzène comme solvant, la conversion en produit souhaité (**6Ba** et **7Ba**) a été moins bonne (67%) (entrée 3).

Nous avons ensuite étudié la réaction avec le composé **4Bb** (n=1). L'utilisation de l'acétonitrile comme solvant conduit à une conversion totale en 10 min et la formation majoritaire (73%) des produits issus de la formation d'une liaison C–C (**6Bb** et **7Bb**) (entrée 4). Le produit issu de la formation d'une liaison C–N (**5Bb**) a été également détecté dans le brut réactionnel (15%). En utilisant l'acétone comme solvant, les deux types de produits C–C (40%) et C–N (50%) ont été détectés dans le brut réactionnel. Après la réaction de décarboxylation, les deux produits **5Bb** et **7Bb** ont été isolés avec des rendements de 37% et 32% respectivement (entrée 5). Lorsque la réaction est menée dans le trifluorométhyle benzène, une conversion de 81% est atteinte après 30 min d'irradiation. Les produits C–C (59%) et C–N (3%) ont été obtenus d'après le spectre RMN ^{19}F du brut réactionnel (entrée 6).

Ces résultats montrent que le rapport des deux produits C–C et C–N dans le cas du composé **4Bb** dépend du solvant de la réaction. Suite à cette observation, nous avons testé d'autres solvants de polarités différentes (entrées 7-10). En utilisant l'hexane ou le dichlorométhane, la réaction photochimique favorise la formation du produit C–C par rapport au produit C–N (entrées 7 et 8). Un rapport de l'ordre de (5 : 1) a été déterminé. Lorsque la réaction est menée dans le THF ou le méthanol, les deux produits C–C et C–N sont formés dans un rapport de l'ordre de (1 : 1) (entrées 9 et 10). Ces résultats confirment l'impact du solvant sur la régiosélectivité de la réaction. *A priori*, cet impact du solvant est lié à la stabilité de l'intermédiaire singulet **S-4Bb$_{NH}$** (schéma 41) possédant un caractère zwitterionique plus

prononcé. Plus les solvants sont polaires plus cet intermédiaire est stable ce qui permet de former plus de produit C–N.

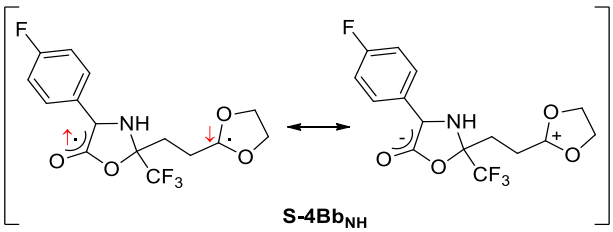


Schéma 41 : L'intermédiaire singulet **S-4AB$_{NH}$**

Afin de vérifier cette hypothèse, nous avons étudié la réaction photochimique de **4Bb** dans des solvants deutérés (schéma 42). La réaction photochimique de **4Bb** dans le CH_3OD a donné le produit C–N **5Bb$_D$** avec un deutérium en position benzylique alors qu'avec le CD_3OH la réaction a formé le produit C–N **5Bb** avec un hydrogène en position benzylique (figure 12).

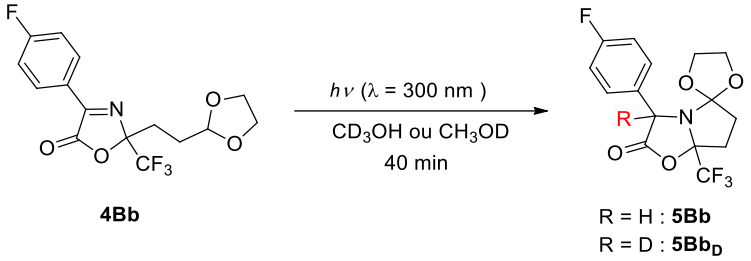


Schéma 42 : Réaction photochimique de **4Bb** dans des solvants deutérés

Ces résultats sont cohérents avec notre hypothèse. En effet, le carbanion de l'intermédiaire singulet arrache le proton ou le deutérium lié à l'oxygène dans une réaction acidobasique. Au contraire, un intermédiaire singulet à caractère radicalaire aurait plutôt arraché un hydrogène ou un deutérium lié au carbone. Le taux de deutération est supérieur à 95% (figure 12).

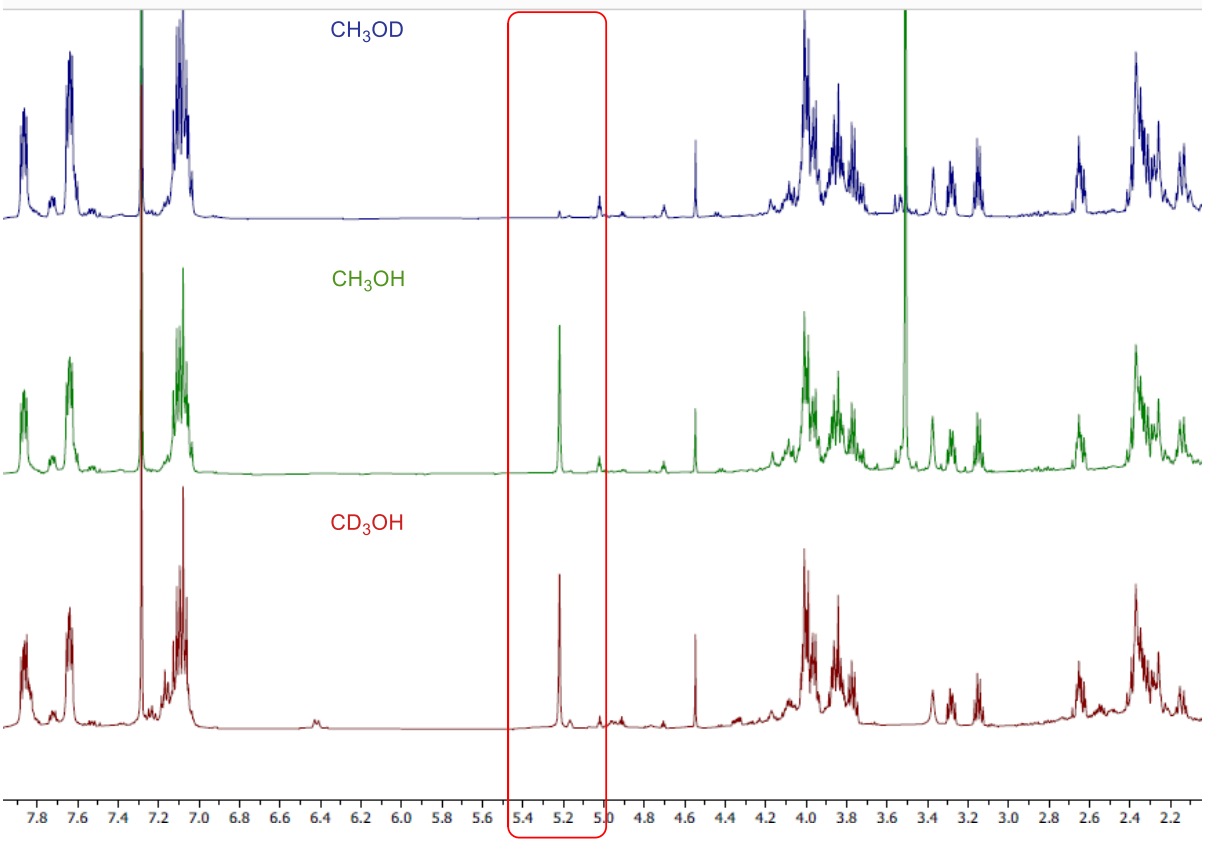
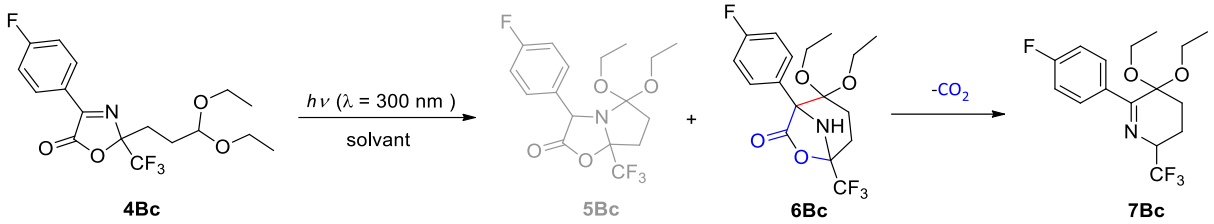


Figure 12 : Comparaison des spectres RMN ^{1}H du brut réactionnel de la réaction de **4Bb** dans les différents solvants deutérés

L'étude a été poursuivie sur le composé **4Bc** portant un acétal acyclique. Dans ce cas, l'acétal donneur d'hydrogène a plus de liberté conformationnelle par rapport aux acétals dioxolane et dioxane. La réaction a été étudiée avec trois solvants différents. Les résultats obtenus ont été rassemblés dans le tableau 8.

Tableau 8



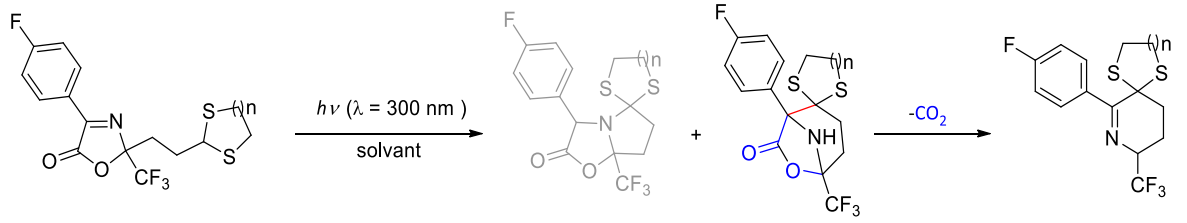
Entrée	Substrat	Solvant	Durée	Conv.%[b]	Pourcentage dans le brut réactionnel[a,b] (Rdt)	
					6B et **7B** (C–C)	**5B** (C–N)
1	**4Bc**	MeCN	30 min	100%	99% (85%)[c]	–
2		Acétone	30 min	100%	90%	–
3		$PhCF_3$	30 min	100%	87%	–

(a) Spectre RMN ^{19}F du brut réactionnel enregistré dans le $CDCl_3$. (b) Conversion et pourcentage des produits formés déterminés par RMN ^{19}F sur le brut réactionnel. (c) Rendement isolé de 7B après la décarboxylation

Quel que soit le solvant utilisé, seuls les produits issus de la formation d'une liaison C–C (**6Bc** et **7Bc**) ont été observés et aucune trace du produit issus de la formation d'une liaison C–N n'a été détectée dans le brut réactionnel (entrées 1, 2, 3). Le produit **7Bc** a été isolé, après 30 min d'irradiation et 2 h à reflux de l'acétonitrile, avec un rendement de 85%.

Finalement, nous avons étudié la réaction avec les composés **4Bd** et **4Be** portant un thioacétal comme donneur d'hydrogène (tableau 9).

Tableau 9



4Bd (n=2)
4Be (n=1)

5Bd (n=2)
5Be (n=1)

6Bd (n=2)
6Be (n=1)

7Bd (n=2)
7Be (n=1)

					Pourcentage dans le brut réactionnel[a,b] (Rdt)	
Entrée	Substrat	Solvant	Durée	Conv.%[b]	**6B** et **7B** (C–C)	**5B** (C–N)
1		MeCN	5h20	–	–	–
2	**4Bd**	Acétone	1h30	100%	85%	–
3		$PhCF_3$	3 h	100%	99% (69%)[b]	–
4		MeCN	2h	73%	57%	–
5	**4Be**	Acétone	1h30	100%	99%	–
6		$PhCF_3$	2h	100%	99% (71%)[b]	–

(a) Spectre RMN ^{19}F du brut réactionnel enregistré dans le $CDCl_3$. (b) Conversion et pourcentage des produits formés déterminés par RMN ^{19}F sur le brut réactionnel. (c) Rendement isolé de 7B après la décarboxylation

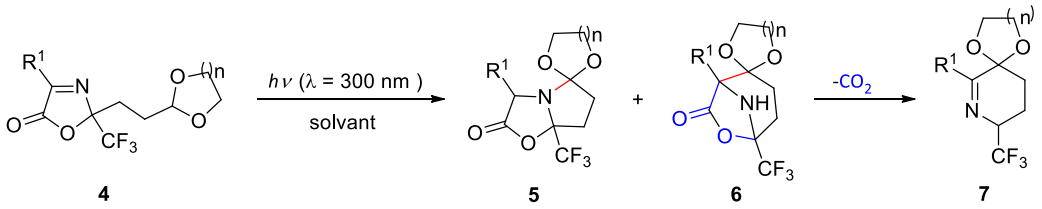
Quel que soit le solvant utilisé, seuls les produits issu de la formation d'une liaison C–C ont été observés. Quand l'acétonitrile est utilisé comme solvant, aucune réaction n'est observée avec le composé **4Bd** à une concentration de 20mM (entrée 1). Dans ces conditions, le composé **4Be** conduit à une conversion moyenne (73%) accompagnée d'une dégradation (entrée 4). L'utilisation de l'acétone ou le trifluorométhyle benzène comme solvant conduit à la meilleure conversion en produits souhaité C–C (entrées 2, 3, 5, 6).

En comparaison avec les acétals, nous constatons que les thioacétals réagissent difficilement dans l'acétonitrile. De plus, la réaction du thioacétal à cinq chainons (dithiolane) ne permet pas la formation du produit C–N contrairement à son analogue acétal dioxolane qui conduit à formations des deux type de produits C–C et C–N. Il semble qu'un mécanisme de transfert d'hydrogène en deux étapes intervient dans le cas des thioacétals, et que leur faible réactivité dans l'acétonitrile est due à un transfert retour d'électron qui est favorisé dans le cas d'un

solvant polaire comme l'acétonitrile. Des mesures électrochimiques des potentiels rédox de l'imine et du dithiane ont été réalisées pour juger, en utilisant l'équation de Rehm-Weller, la possibilité d'un mécanisme de transfert d'atome d'hydrogène en deux étapes. Ces résultats seront présentés par la suite.

Après avoir étudié cette réaction avec la 4-fluorophényle imine (**B**) en variant le solvant et le donneur d'hydrogène, nous avons appliqué ces conditions sur les différentes imines. Nous avons étudié chaque composé avec les trois différents solvants, acétonitrile, acétone et trifluorométhyle benzène. Seuls les meilleurs résultats pour chaque composé ont été rassemblés dans les tableaux 10, 11 et 12.

Tableau 10



4 **5** **6** **7**

Entrée	Acétal	R^1	n	Solvant	Durée[b]	Rendement	
						Produit **C-C**[c]	Produit **C-N**
1	**4Ca**	4-Méthoxyphényle	2	Acétone	50 min	62%	_
2	**4Cb**	4-Méthoxyphényle	1	Acétone	2 h 30	15%	38%
3	**4Da**	4-trifluorométhylphényle	2	MeCN	20 min	80%	_
4	**4Db**	4-trifluorométhylphényle	1	Acétone	40 min	45%	36%
5	**4Ea**	Isopropyle	2	MeCN	3 h	35%	39%
6	**4Eb**	Isopropyle	1	MeCN	1 h 30	28%	39%
7	**4Fa**	Adamantyle	2	MeCN	1 h 10	31%[a]	17%[a]

(a) Rendement RMN ^{19}F. (b) durée de la réaction photochimique. (c) Rendement du produit 7

Pour les acétals cycliques, nous avons constaté que les imines aromatiques (**C** et **D**) conduisent globalement aux mêmes résultats que la fluorophényle imine (**B**) quelle que soit la nature du groupement aryle (tableau 10, entrées 1-4). Le produit issu de la formation d'une liaison C–N n'est obtenu qu'avec les imines aromatiques portant un acétal dioxolane (tableau 10, entrées

2 et 4). Dans l'acétonitrile et à une même concentration, un temps de réaction plus long est nécessaire pour la méthoxyphényle imine (**C**) par rapport aux imines **B** et **D**. Des mesures de rendement quantique ont été réalisées pour quantifier cette différence de réactivité.

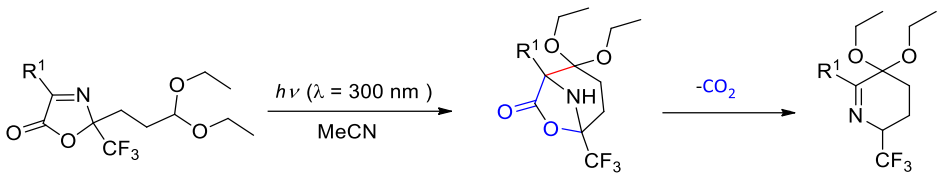
Dans les mêmes conditions, les imines aliphatiques conduisent à des résultats différents. En effet, l'isopropyle imine **4Ea** portant un dioxane comme donneur d'hydrogène en solution dans l'acétonitrile conduit à la formation des deux types de produit C–C et C–N (tableau 10, entrée 5), contrairement à ses analogues aromatiques qui ne forment que le produit C–C. L'isopropyle imine **4Eb** portant un dioxolane comme donneur d'hydrogène a également conduit à la formation des deux types de produit C–C et C–N (tableau 10, entrée 6). Dans ce cas, le produit C–N (**5Eb**) est encore plus présent que le produit C–C (**6Eb**).

Nous avons également étudié la réaction avec l'adamantyle imine **4Fa** portant un dioxane comme donneur d'hydrogène. Comme observé avec l'isopropyle imine **4Ea**, les deux types de produit C–C et C–N ont été obtenus quand la réaction est menée dans l'acétonitrile (tableau 10, entrée 7). Le rendement de cette réaction est déterminé à l'aide de la RMN ^{19}F en utilisant le trifluorométhyle benzène comme étalon. A cause des difficultés rencontrées lors de l'étape de purification, nous n'avons pas étudié cette imine avec les autres groupements donneurs d'hydrogène.

Les résultats obtenus avec les imines aliphatiques suggèrent qu'il existe d'autres effets qui influencent la régiosélectivité de la réaction photochimique. A cause de la différence électronique entre un aryle et un alkyle, nous supposons que la stabilité de l'intermédiaire généré après l'étape de transfert d'atome d'hydrogène joue un rôle fondamental pour la régiosélectivité de cette réaction. Nous avons essayé, avec notre collaborateur le Pr. Manabu Abe de l'université Hiroshima au Japan, de réaliser des calculs théoriques afin d'estimer ces effets électroniques. Malheureusement, aucun état de transition n'a été trouvé pour cette étape de cyclisation.

Nous avons ensuite étudié la réaction des composés portant l'acétal acyclique comme donneur d'hydrogène (tableau 11).

Tableau 11



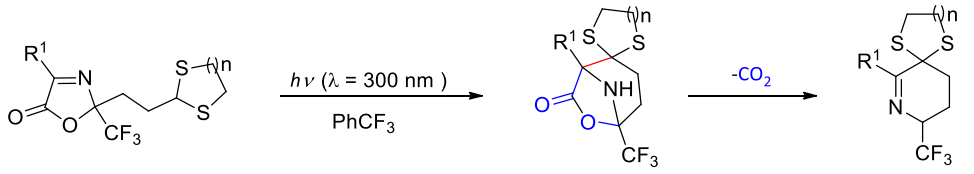
4 6 7

Entrée	Substrat	R^1	Durée[a]	Rendement
1	**4Ac**	Phényle	25 min	77%
2	**4Bc**	4-Fluorophényle	30 min	85%
3	**4Cc**	4-Méthoxyphényle	1 h 40 min	70%

(a) durée de la réaction photochimique. (b) Rendement du produit 7.

Quelle que soit l'imine aromatique utilisée, seul le produit C–C a été obtenu dans le cas des composés portant l'acétal acyclique (tableau 11, entrée 1-3). La variation du solvant n'impacte pas la sélectivité de la réaction.

Tableau 12



4 6 7

Entrée	Substrat	R^1	n	Durée[a]	Rendement
1	**4Ad**	Phényle	2	5 h	58%
2	**4Ae**	Phényle	1	3 h	54%
3	**4Cd**	4-Méthoxyphényle	2	2 h 30 min	46%
4	**4Ce**	4-Méthoxyphényle	1	2 h	46%
5	**4Dd**	4-trifluorométhylphényle	2	2 h 30 min	56%
6	**4De**	4-trifluorométhylphényle	1	5 h	41%

(a) durée de la réaction photochimique.

Toutes les imines aromatiques portant un thioacétal comme donneur d'hydrogène ont également conduit à la formation du produit C–C seulement (tableau 12, entrées 1-6). Dans ce cas, le trifluorométhyle benzène est le meilleur solvant qui conduit à une conversion totale et à moins de dégradation du produit de départ. En comparaison avec les acétals, les rendements obtenus avec les thioacétals sont moins bons.

Finalement, les thioacétals semblent moins réactifs avec l'isopropyle imine **E**. Lorsque le trifluorométhyle benzène ou l'acétonitrile ont été utilisés comme solvant, une dilution importante est nécessaire pour obtenir une conversion acceptable. Dans ces conditions, seul le produit C–C (non isolé) a été observé dans le brut réactionnel. L'utilisation de l'acétone comme solvant conduit à la dégradation du réactif.

1.2.4 Mesures du rendement quantique

Lors de notre étude, nous avons constaté que les imines aromatiques substituées par un groupement électroattracteur réagissent plus rapidement par rapport à l'imine aromatique substituée par le groupement électrodonneur. Pour quantifier cette différence de réactivité, nous avons mesuré le rendement quantique de la réaction de transfert d'hydrogène dans l'acétonitrile pour les différentes imines portant un groupement dioxane comme donneur d'hydrogène.

Dans un premier temps, nous avons déterminé le flux de photons de notre réacteur en utilisant le ferrioxalate comme actinomètre.[128] Le principe de cet actinomètre, qui est couramment utilisé pour ce type de mesures,[129–131] est basé sur la décomposition photochimique du ferrioxalate de potassium pour donner des ions de fer (II) (schéma 43).

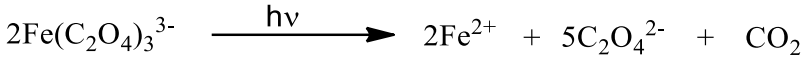


Schéma 43 : Décomposition photochimique du ferrioxalate de potassium en ions de fer (II)

Les ions de fer (II) formés lors de cette réaction sont ensuite complexés par la 1,10-phénanthroline pour former le complexe ferroïne (schéma 44).

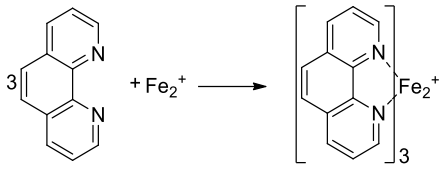


Schéma 44 : Formation du complexe ferroïne

L'analyse spectroscopie UV-Visible du complexe formé permet de déterminer le nombre de mole d'ions Fe (II) selon l'équation (2.1) suivante :

$$moles\ de\ Fe^{2+} = \frac{\Delta A_{510\ nm} \times V_1 \times V_3}{\varepsilon_{510\ nm} \times L \times V_2} \qquad (2.1)$$

ΔA = différence d'absorbance à 510 nm entre l'échantillon et le blanc

L = longueur du trajet de la cuvette (1 cm)

$\varepsilon_{510\ nm}$= coefficient d'extinction du complexe $Fe(phen)_3$ à 510 nm (Ɛ = 11 100 $M^{-1}\ cm^{-1}$)

V_1 = volume total de solution irradiée (15 mL)

V_2 = volume prélevé sur V_1 (0.1 mL)

V_3 = volume dans lequel V_2 est dilué (5 mL)

Le flux de photons peut être déterminé selon l'équation (2.2) suivante :

$$flux\ de\ photons = \frac{moles\ de\ Fe^{2+}}{\Phi_{313\ nm} \times t \times F} \qquad (2.2)$$

$\Phi_{313\ nm}$= 1,24 (valeur rapportée dans la littérature)

t = temps d'irradiation (secondes)

F = fraction moyenne de lumière absorbée par la solution de ferrioxalate ($F = 1 - 10^{-A} = 1 - 10^{-1.24} \sim 0.942$ à 313 nm)

Nous avons déterminé un flux de photons de 6,10 × 10^{-07} einstein s^{-1} pour notre réacteur. Nous avons ensuite mesuré le rendement quantique de la réaction photochimique du composé **4Aa**. 19.5 mg (0.0568 mmol) de ce composé a été irradié pendant 120 s. 1,136 × 10^{-05} mole de produit ont été formés. Le rendement de cette réaction est déterminé par l'équation (2.3) suivante :

$$\Phi = \frac{moles\ de\ produit}{flux\ de\ photons \times t \times F} \qquad (2.3)$$

$$\Phi = \frac{1{,}136 \times 10^{-05}}{6{,}10 \times 10^{-07} \times 120 \times 0.942} = 0.16 \qquad (2.3)$$

De la même façon, nous avons mesuré le rendement quantique pour les autres réactions (tableau 13)

Tableau 13

Entrée	Substrat	Rendement quantique
1	**4Aa**	16%
2	**4Ba**	18%
3	**4Ca**	0.65%
4	**4Da**	20%
5	**4Ea**	4%

Les résultats obtenus confirment la très faible réactivité de l'imine substituée par un groupement méthoxy (entrée 3). L'isopropyle imine (**4Ea**) a également montré une faible réactivité par rapport à la phényle imine **4Aa (**entrées 1 et 5).

1.2.5 Etude électrochimique

Comme expliqué dans le premier chapitre, la possibilité qu'un transfert d'électron photoinduit ait lieu peut être prédite par l'équation (2.4) de Rehm-Weller qui exprime la variation de l'enthalpie libre standard $\Delta_r G°$ lors de ce processus.

L'équation de Rehm-Weller pour un transfert d'électron d'un donneur **D** à l'état fondamental vers un accepteur **A** à l'état excité :

$$\Delta_r G° = 23.06 \left[E°\left({}^{D^{\bullet+}}/_{D}\right) - E°\left({}^{A}/_{A^{\bullet-}}\right)\right] - \left({}^{e_0^2}/_{\varepsilon a}\right) - \Delta E_{00}(\mathrm{A}) \qquad (2.4)$$

Avec : $E°\left({}^{D^{\bullet+}}/_{D}\right)$: Potentiel redox standard du donneur d'électron en V

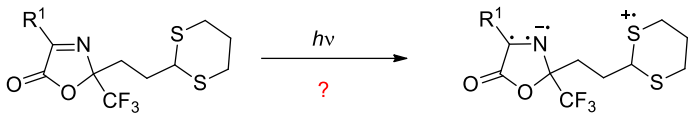
$E°\left({}^{A}/_{A^{\bullet-}}\right)$: Potentiel redox standard de l'accepteur d'électron en V

ΔE_{00} : L'énergie d'excitation de **A** en kcal mol^{-1}

$e_0^2/\varepsilon a$: Terme associé à la contribution des interactions électrostatiques entre les ions radicaux $D^{\bullet+}$ et $A^{\bullet-}$

Dans les solvants polaires (l'acétonitrile par exemple), le terme associé à la contribution des interactions électrostatiques entre les ions radicaux devient négligeable. Le potentiel redox standard $E°$ est approximativement égal au potentiel de demi-vague $E_{1/2}$. Celui-ci peut être déterminé par voie électrochimique. L'équation donne $\Delta_r G°$ en kcal mol^{-1}.

Dans le cadre de l'étude du mécanisme de transfert d'atome d'hydrogène avec les thioacétals donneurs, nous avons étudié la possibilité qu'un transfert d'électron du thioacétal donneur vers l'imine excitée ait lieu (schéma 45).



4d

Schéma 45 : Réaction de transfert d'électron du thioacétal donneur vers l'imine excitée

Cette information nous a permis de juger, par la suite, la possibilité d'un mécanisme de transfert d'hydrogène en deux étapes où l'électron est transféré d'abord et le proton suit. Pour cela, nous avons réalisé des mesures électrochimiques, la voltampérométrie cyclique, afin de déterminer les potentiels rédox des différentes imines et du thioacétal donneur. Nous avons utilisé une cellule à trois électrodes : une électrode de travail en carbone, une contre-électrode en platine et une électrode de référence Ag/AgCl 3 M. Les échantillons ont été examinés dans l'acétonitrile comme solvant polaire avec une vitesse de balayage de 50 mV/s. Les énergies d'excitations des imines cycliques ont été déterminées par calculs théoriques par le Pr. Manabu Abe. Pour la phényle imine, l'énergie d'excitation a été déterminée à une valeur de 57.9 kcal mol^{-1}. Les analyses électrochimiques du composé **4Ad** ont permis de déterminer le potentiel de réduction de l'imine à -1.27 V et le potentiel d'oxydation du thioacétal à 1.17 V (figure 13).

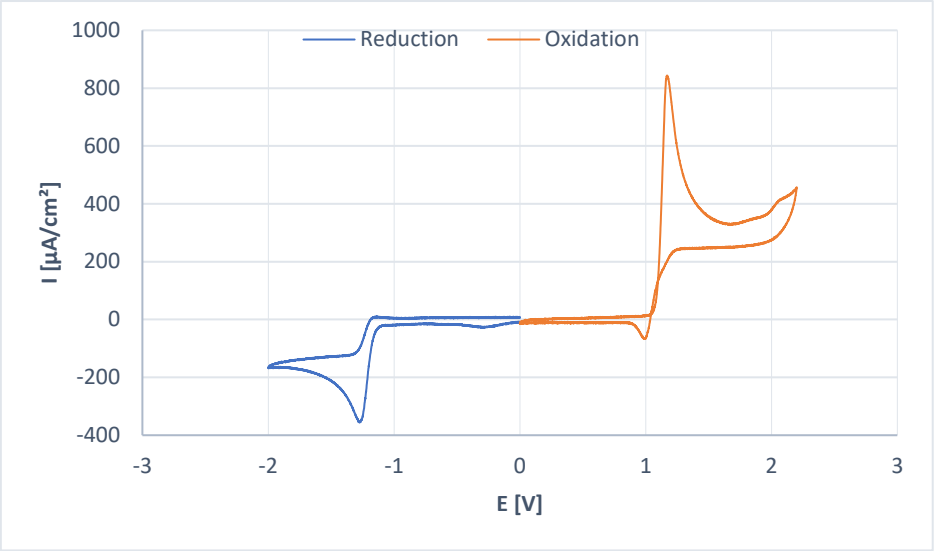


Figure 13 : Voltampérogramme du composé **4Aa** dans l'acétonitrile avec une vitesse de balayage à 50 mV/s

En utilisant l'équation (2.4), nous avons déterminé l'enthalpie libre standard $\Delta_r G°$ à une valeur de -1.63 kcal mol^{-1}. Cette valeur négative de $\Delta_r G°$ indique que le thioacétal peut réduire l'imine excitée dans le composé **4Ad**. Par conséquent, un mécanisme de transfert d'hydrogène en deux étapes est possible. De la même façon, nous avons déterminé la valeur de $\Delta_r G°$ pour les autres réactions (tableau 14).

Tableau 14

Entrée	Substrat	$E°\left(^{A}/_{A^{\bullet-}}\right)$ (V)	$E°\left(^{D^{\bullet+}}/_{D}\right)$ (V)	ΔE_{00} (kcal mol^{-1})	$\Delta_r G°$ (kcal mol^{-1})
1	**4Ad**	-1.27	1.17	57.9	-1.63
2	**4Bd**	-1.26	1.19	57.4	-0.90
3	**4Cd**	-1.35	1.14	54.7	2.72
4	**4Dd**	-1.10	1.24	58.4	-4.44
5	**4Ed**	-1.72	1.35	72.3	-1.50

Les résultats obtenus montrent que la plupart des imines étudiées peuvent être réduites par le thioacétal donneur. En conséquence, un mécanisme de transfert d'hydrogène en deux étapes est très envisageable avec ces composés. Seule la 4-méthoxyphényle imine a donné une valeur positive de $\Delta_r G°$. Cette imine riche en électrons est caractérisée par la plus faible

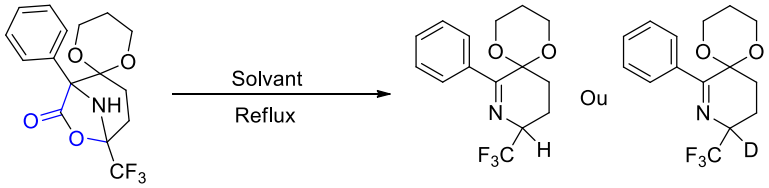
énergie d'excitation et le potentiel de réduction le plus bas par rapport à ces analogues aromatiques.

1.3 Etude de la réaction de décarboxylation

1.3.1 Etude expérimentale

Nous avons ensuite étudié la réaction de décarboxylation afin d'élucider son mécanisme. Dans un premier temps, nous avons étudié la réaction dans l'acétonitrile deutéré et dans le méthanol deutéré. L'étude a été réalisée à partir du composé **6Aa.** Les résultats obtenus ont été rassemblés dans le tableau 15.

Tableau 15



6Aa **7Aa** **7Aa$_D$**

Entrée	Solvant	Durée	Produit formé
1	CD_3CN	1 h	**7Aa**
2	MeOD	1 h	**7Aa$_D$**

Dans des conditions anhydres, nous avons chauffé à reflux le composé **6Aa** en solution dans l'acétonitrile deutéré pendant 1 h (entrée 1). La réaction conduit à la formation du produit **7Aa**. Le proton initialement sur l'amine secondaire **6Aa** se retrouve, donc, au pied du groupement trifluorométhyle dans le produit final (**7Aa**). Un mécanisme concerté peut être suggéré dans ce cas. Cependant, une étape de protonation/déprotonation intramoléculaire reste envisageable.

Lorsque la réaction est menée dans le méthanol deutéré, nous observons la formation du composé **7Aa$_D$** portant un deutérium au pied du groupement trifluorométhyle avec un taux de deutération supérieur à 95%. Ce résultat suggère que cette réaction de décarboxylation passe par un intermédiaire carbanion qui arrache un deutérium du solvant pour former le produit final **7Aa$_D$**. Cependant, l'échange proton/ deutérium, possible entre le méthanol deutéré et l'amine secondaire **6Aa** peut conduire au même produit **7Aa$_D$** via un mécanisme

concerté. Cette deuxième possibilité semble peu probable à cause du taux de deutération très élevé observé.

Par la suite, afin d'évaluer l'importance de l'hydrogène de l'amine secondaire dans la réaction de décarboxylation, nous avons cherché à protéger l'amine secondaire sous forme carbamate en utilisant l'anhydride de Boc. Nous avons utilisé des conditions standards décrites dans la littérature pour réaliser cette protection. Le composé **6Aa** a été traité avec 10 équivalents d'anhydride de Boc et 0.1 équivalent de DMAP dans le DCM à température ambiante (schéma 46).

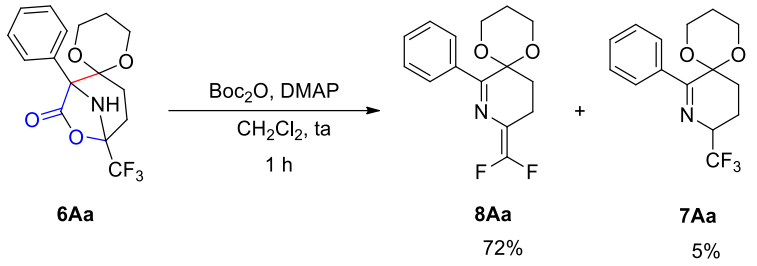


Schéma 46 : Formation des produits **8Aa** et **7Aa**

Dans ces conditions, aucune trace de l'amine protégée n'a été détectée dans le brut réactionnel et seuls les produits **8Aa** et **7Aa** ont été isolés avec des rendements de 72% et 5% respectivement. Le nouveau produit **8Aa** résulte de l'élimination d'un ion fluorure lors de la réaction de décarboxylation. Ce résultat indique que la réaction, dans ces conditions, passe par l'intermédiaire carbanion **6Aa _X3**, qui par la suite élimine un ion fluorure pour produire **8Aa** (schéma 47).

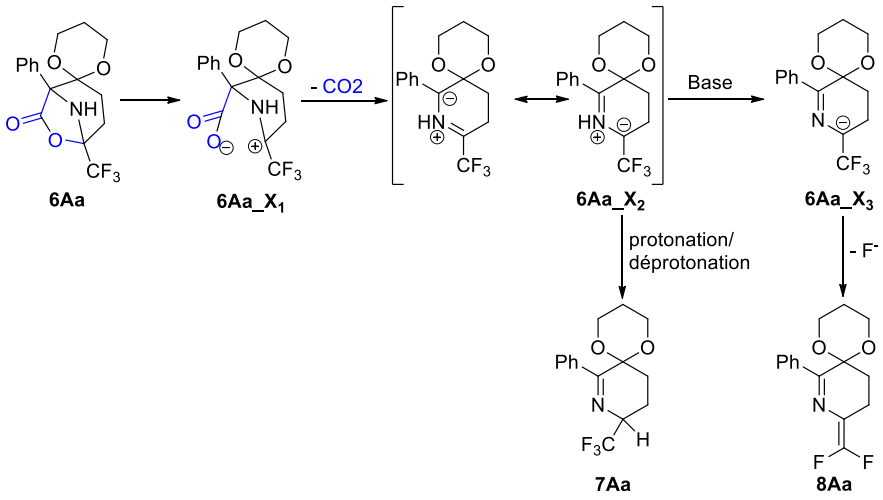


Schéma 47 : Mécanisme de la formation des produits **8Aa** et **7Aa**

Nous supposons que la présence de conditions basiques lors de la décarboxylation empêche une dernière étape de protonation de l'intermédiaire carbanion **6Aa_X$_3$** ce qui lui permet d'avoir une durée de vie assez longue, et par la suite, subir une élimination d'un ion fluorure. Lorsque la réaction est réalisée dans des conditions neutres, cet intermédiaire subit une protonation/déprotonation plus rapide que l'élimination d'un ion fluorure.

Afin de vérifier cette supposition, nous avons traité l'amine secondaire **6Aa** en solution dans le dichlorométhane avec 20 équivalents de triéthylamine pendant 1 h à température ambiante (schéma 48).

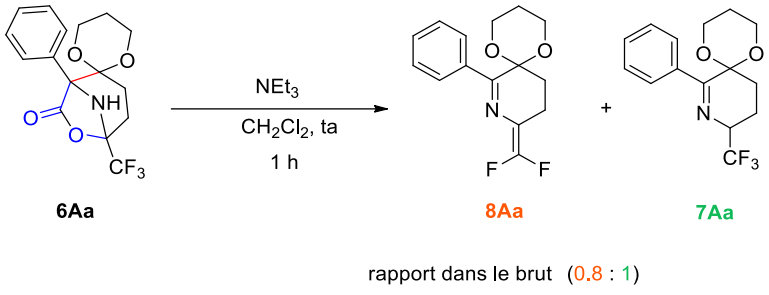


Schéma 48 : Réaction de décarboxylation en présence de la triéthylamine

L'analyse du brut réactionnel par RMN ^{19}F montre la formation des deux produits **8Aa** et **7Aa** dans un rapport de (0.8 : 1). Ce résultat confirme que la réaction de décarboxylation passe par l'intermédiaire carbanion **6Aa_X$_3$**.

1.3.2 Mesures thermogravimétriques

Nous nous sommes intéressés également à quantifier l'énergie nécessaire à la décarboxylation pour les différents substrats. Cette quantification a été réalisée à l'aide des analyses thermogravimétriques. Nous avons soumis 11,14 mg de l'échantillon **6Aa** d'une masse molaire de 343,3 g/mol à une analyse thermogravimétrique. Le résultat obtenu est présenté dans la figure 14.

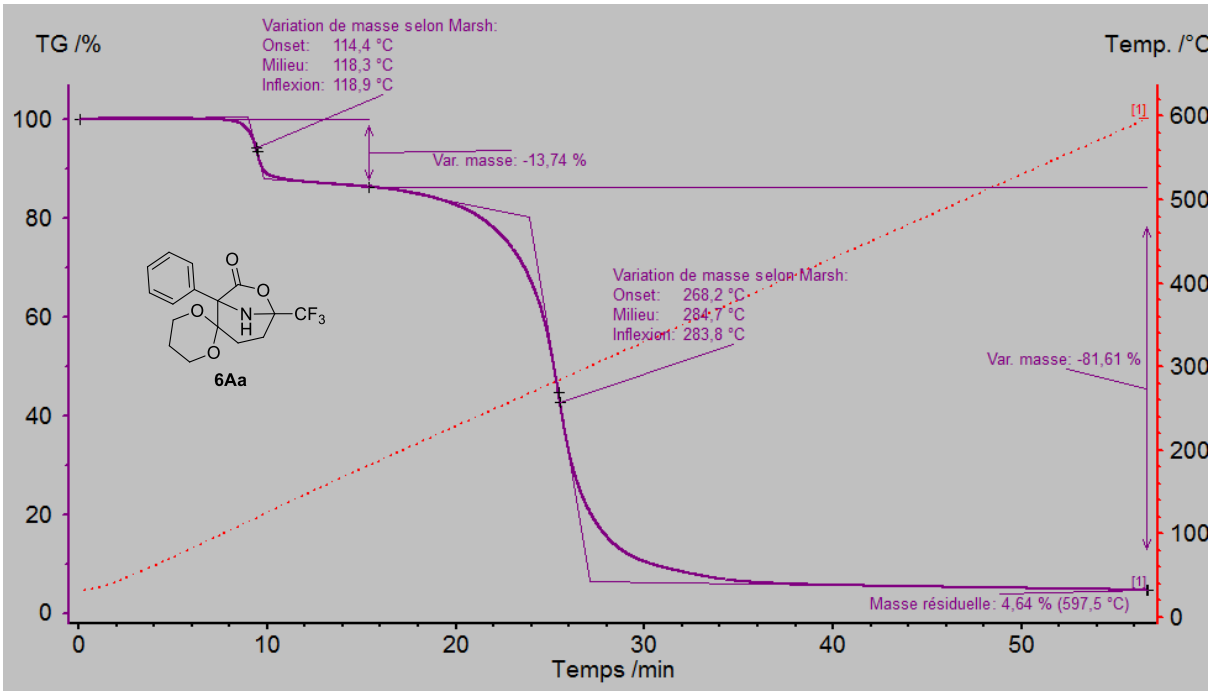
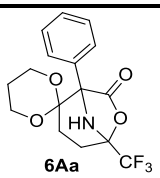
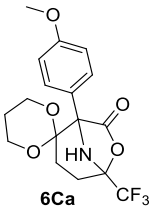
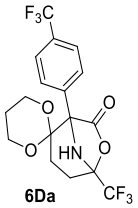
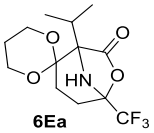
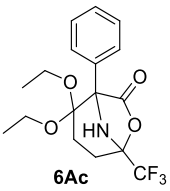


Figure 14 : Analyse thermogravimétrique du produit **6Aa**

Nous remarquons une perte de masse de 13.7% lorsque l'échantillon est chauffé à une température de 118 °C. Cette perte correspond bien à la perte d'une molécule de CO_2 qui représente 12.8% de la masse de la molécule. La petite différence entre les deux valeurs est due à la pureté de l'échantillon analysé. En effet, pour isoler le produit non décarboxylé, il faut réaliser la réaction photochimique à basse température et sans étape de purification. Ce protocole nous permet d'isoler le produit non décarboxylé brut avec une pureté d'environ 80%.

Afin de comparer l'impact des différents substituants, nous avons également analysé d'autres composés. Les résultats obtenus ont été rassemblés dans le tableau 16.

Tableau 16

Entrée	Substrat	Température de la décarboxylation
1	 **6Aa**	118.3 °C
2	 **6Ca**	122.4 °C
3	 **6Da**	100.9 °C
4	 **6Ea**	132.0 °C
5	 **6Ac**	100.9 °C

Nous constatons que la température de décarboxylation est dépendante de la substitution du phényle. Elle est plus basse lorsqu'un substituant attracteur est présent (entrées 1, 2 et 3). Lorsque le groupement aryle est remplacé par un groupement alkyle (isopropyle), une énergie plus importante est nécessaire (entrées 1 et 4). Ce résultat est confirmé par la stabilité du produit **6Ea** qui peut être purifié par chromatographie sur gel de silice contrairement à ses analogues aromatiques. Finalement, la décarboxylation nécessite moins d'énergie lorsque l'acétal est acyclique (entrées 1 et 5).

1.3.3 Calculs théoriques

Le mécanisme de la réaction de décarboxylation, passant par l'intermédiaire carbanion **6Aa_X$_3$**, proposé dans le schéma 47 a été étudié par calculs théoriques réalisés par le Pr.

Manabu Abe. L'énergie de l'état de transition **6a$_{ET}$** (schéma 49) a été calculé pour différents composés au niveau de la théorie wB97XD/6-31G(d) dans l'acétonitrile.

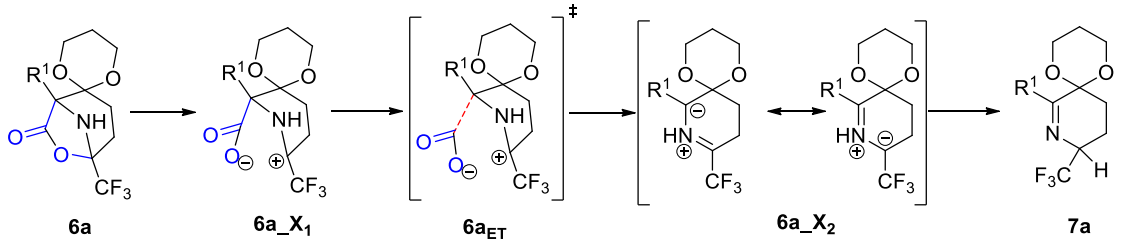


Schéma 49

Les résultats obtenus ont été rassemblés dans le tableau 17.

Tableau 17

Entrée	Substrat	Energie de l'ET (kcal mol^{-1})
1	**6Aa**	31. 3
2	**6Ca**	31.5
3	**6Da**	30.3
4	**6Ea**	33.1

Les résultats des calculs obtenus sont cohérents avec les mesures thermogravimétriques de la décarboxylation. Par exemple, le composé **6Ea** possède l'état de transition le plus énergétique (tableau 17, entrée 4) et la température de décarboxylation la plus élevée (tableau 16, entrée 4). De la même façon, le composé **6Da** possède l'état de transition le moins énergétique (tableau 17, entrée 3) et la température de décarboxylation la plus faible (tableau 16, entrée 3). Il faut noter que les calculs théoriques ont été réalisés en considérant l'acétonitrile comme solvant de réaction alors que les mesures TG ont été réalisées dans un milieu sans solvant.

1.4 Conclusion

Nous avons étudié l'influence du solvant, de la substitution de l'imine et de la nature du donneur d'hydrogène sur le mécanisme et la régiosélectivité de la réaction de transfert d'hydrogène des imines cycliques de type oxazolone.

Pour toutes les imines aromatiques, les acétals ont conduit généralement aux mêmes résultats. L'acétal cyclique dioxane et l'acétal acyclique n'ont formé que le produit C–C quel que soit le solvant utilisé. L'acétal cyclique dioxolane a conduit à la formation des deux types de produit C–C et C–N. Dans ce cas, la proportion de chaque type de produit varie en fonction de la polarité du solvant. Plus le solvant est polaire, plus la proportion du produit C–N augmente. Nous avons réussi à mettre en évidence le caractère zwitterionique prononcé de l'intermédiaire singulet **S-4Bb$_{NH}$** (schéma 41) à l'aide d'expériences dans des solvants deutérés. Les alkyles imines ont conduit à des résultats différents par rapport aux imines aromatiques. L'acétal cyclique dioxane, qui dans le cas des imines aromatiques n'a formé que le produit C–C, a conduit à la formation des deux types de produit C–C et C–N. L'acétal cyclique dioxolane a également formé les deux types de produit C–C et C–N.

Les imines aromatiques portant des thioacétals n'ont formé que le produit C–C en utilisant l'acétone ou le trifluorométhyle benzène comme solvant de la photoréaction. Dans ces conditions, l'imine aliphatique (isopropyle imine) a montré une faible réactivité. Les études électrochimiques ont montré que la plupart des imines peuvent être réduites, à leurs états excités, par le thioacétal dithiane.

Nous avons comparé la réactivité des différentes imines vis-à-vis la réaction de transfert d'atome d'hydrogène en réalisant des mesures de rendement quantique. Les imines substituées avec un aryle pauvre en électrons sont plus réactives que l'alkyle imine et l'aryle imine riche en électrons.

Nous avons également étudié la réaction de décarboxylation du produit photochimique **6**. Les résultats expérimentaux suggèrent un mécanisme en étapes passant par un intermédiaire carbanion, localisé en α du groupement trifluorométhyle. Dans des conditions basiques, cet intermédiaire peut subir une élimination d'un ion fluorure pour donner un produit décarboxylé sous forme d'alcène fluoré. Finalement, les mesures thermogravimétriques ont montré une dépendance de l'énergie de décarboxylation et la substitution de l'imine initiale. Le produit C–C (**6**) résultant de la réaction photochimique de l'alkyle imine (isopropyle) nécessite plus d'énergie pour se décarboxylé par rapport à ses analogues aromatiques. Ces résultats obtenus sont cohérents avec les calculs théoriques réalisés par le Pr Manabu Abe.

2 Photochimie de composés à chromophores imine et cétone

2.1 Introduction

Les travaux réalisés dans cette partie ont pour objectif d'étudier la réactivité photochimique de composés contenant à la fois un chromophore imine et un chromophore cétone. Comme nous l'avons indiqué dans le premier chapitre, les imines et les cétones présentent des caractéristiques spectroscopiques similaires. Des réactions photochimiques telles que la photoréduction, la photocycloaddition Paternò-Büchi, le réarrangement di-π-méthane et d'autres réactions sont toutes possibles à partir de ces deux chromophores.

Grâce aux travaux réalisés dans notre laboratoire, nous avons acquis de solides connaissances concernant la réactivité photochimique des oxazol-5-(2H)-ones. A 300 nm, ces imines cycliques réagissent efficacement par une réaction de transfert d'atome d'hydrogène intramoléculaire. De leur côté, les cétones aliphatiques présentent une faible bande d'absorption autour de 280 nm attribuée à la transition (nπ*). Cette transition est à l'origine de la plupart réactions photochimiques des cétones aliphatiques (schéma 50).

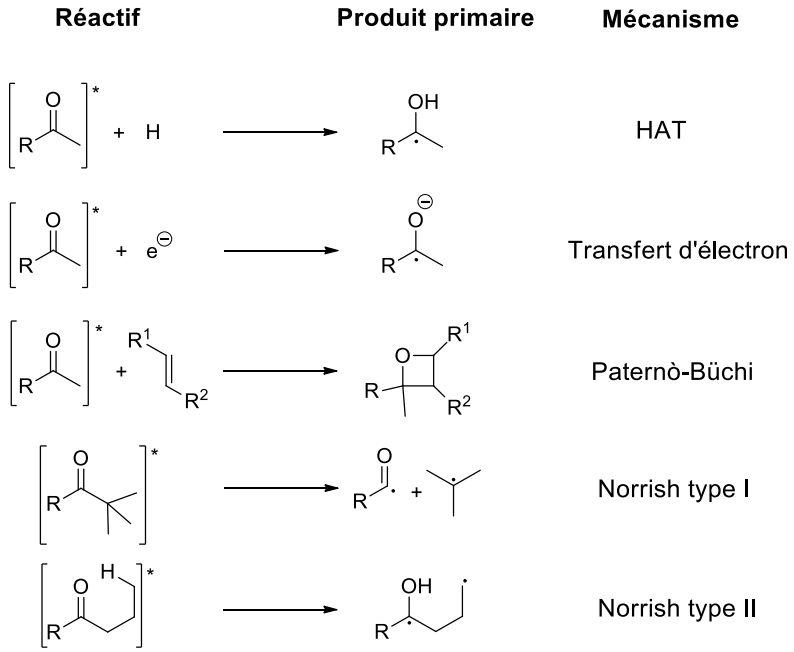


Schéma 50 : Principales réactions photochimiques des cétones

Les réactions HAT, transfert d'électron, Paternò-Büchi et Norrish type II ont été traitées de près ou de loin dans le premier chapitre. Dans cette courte introduction, nous décrirons la

réaction de Norrish type I car elle est principalement observée avec les composés étudiés dans cette partie.

Cette réaction également appelée Norrish type I α-clivage a été rapportée pour la première fois par Norrish en 1932.[132,133] Elle correspond à un clivage homolytique de la liaison carbone–carbonyle qui conduit à la formation de deux intermédiaires radicalaires, un radical acyle et un radical alkyle (schéma 51). En fonction de la nature des substituants du carbonyle, plusieurs transformations radicalaires telles qu'une décarboxylation ou un transfert d'hydrogène, peuvent se produire après le clivage, pour former différents produits.

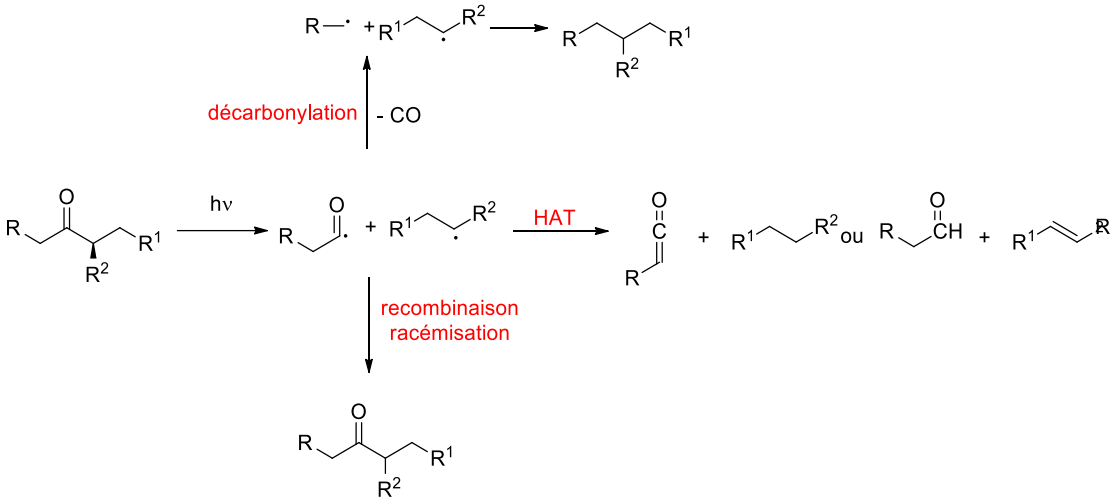


Schéma 51 : Réaction de Norrish type I

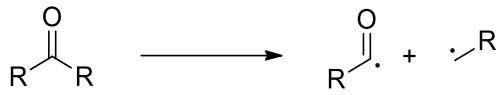
- Les deux radicaux générés après le clivage peuvent simplement se recombiner au composé carbonyle d'origine avec la racémisation du carbone en α initialement énantiopure.[134]

- Le radical alkyle peut arracher un hydrogène en α du carbonyle pour générer un cétène et un alcane. De son côté, le radical acyl peut abstraire un hydrogène du radical alkyle pour former un aldéhyde et un alcène.[135]

- Le radical acyle peut perdre une molécule de monoxyde de carbone en générant un radical alkyle.[136]

La vitesse de la rupture homolytique de la liaison C–CO est dépendante de la stabilité du radical alkyle généré. Plus celui-ci est stable, plus la coupure homolytique est rapide. La tableau 1 représente quelques valeurs de la vitesse de coupure de la liaison α de certaines cétones symétriques.[137]

Tableau 18



R	Valeur de $K_{coupure}$ (s^{-1})
Me	10^3–10^4
Et	10^6–10^7
i-Pr	10^8
t-Bu	2×10^9
Bn	10^{10}

Pour les cétones cycliques, la vitesse de coupure dépend de la tension du cycle. Généralement les cycles les plus tendus s'ouvrent plus rapidement (figure 15). Par exemple, les cyclopentanones se clivent dix fois plus vite que les cyclohexanones correspondantes.[137]

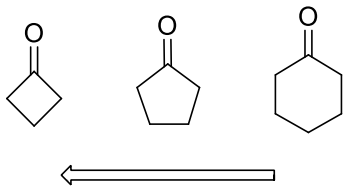


Figure 15 : Vitesse de coupure de la liaison C–CO des cétones cycliques

2.2 Etude de la réactivité photochimique

2.2.1 Synthèse des produits de départ

Les composés étudiés dans cette partie, ont été synthétisés à partir des oxazol-5-(2H)-ones, décrites dans la première partie de ce chapitre, en utilisant la réaction de Michael. Dans un premier temps, nous avons préparé certaines cétones α,β-insaturées, utilisées dans la réaction de Michael. Deux stratégies de synthèse préalablement décrites dans la littérature ont été suivies pour accéder à ces composés carbonylés. La première stratégie consiste en une α-méthylénation directe de cétones possédant un carbone primaire en α, et a été réalisée selon deux protocoles différents (schéma 52a).[138,139] Quatre cétones α,β-insaturées ont été préparées et isolées avec de bons rendements allant de 52% à 85%.

La deuxième stratégie est basée sur l'addition d'un groupement vinyle sur un amide de Weinreb.[140] Cette stratégie a été utilisée pour préparer la benzylvinylcétone **9b** qui a été isolée

avec un rendement de 49% (schéma 52b). Cette dernière ne peut pas être synthétisée selon la première stratégie à cause de la présence de deux sites réactifs à l'α-méthylénation dans la phénylacétone.

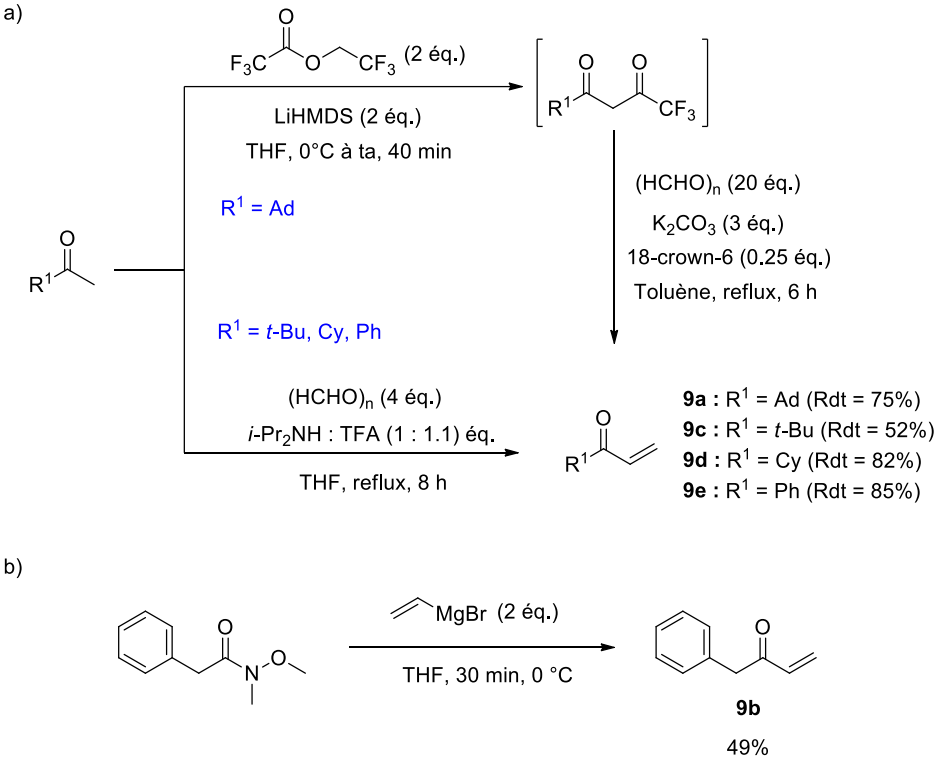
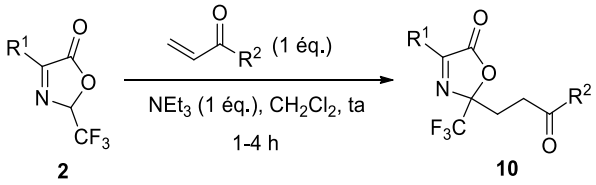


Schéma 52 : Synthèse des cétones α,β-insaturées

Ces cétones α,β-insaturées synthétisées ont été ensuite utilisées pour réaliser l'alkylation de différentes oxazol-5-(2H)-ones **2** selon la réaction de Michael. L'efficacité de cette réaction nous a permis de synthétiser différents adduits de Michael **10**, contenant à la fois un chromophore imine et un chromophore cétone, avec de bons rendements allant de 65% à 95% (tableau 19).

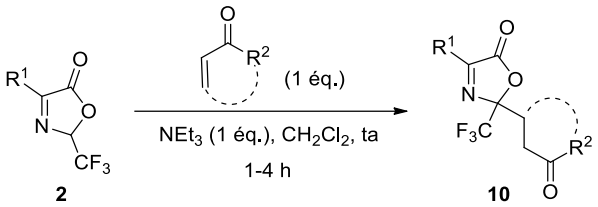
Tableau 19



Entrée	R^1	R^2	Adduit de Michael	Rendement
1	Phényle	Adamantyle	**10Aa**	80%
2	Phényle	Benzyle	**10Ab**	95%
3	Phényle	*t*-Butyle	**10Ac**	70%
4	Phényle	Cyclohexyle	**10Ad**	75%
5	Phényle	Phényle	**10Ae**	70%
6	Phényle	Méthyle	**10Af**	89%
7	4-Florophényle	Adamantyle	**10Ba**	83%
8	4-Méthoxyphényle	Adamantyle	**10Ca**	96%
9	Isopropyle	Adamantyle	**10Ea**	91%
10	Adamantyle	Adamantyle	**10Fa**	65%

La réaction de Michael a été étendue à d'autres cétones α,β-insaturées cycliques. Dans ce cas, la réaction devrait conduire à deux diastéréoisomères différents. Cependant, un seul diastéréoisomère a été observé quelle que soit l'énone utilisée. Les adduits de Michael correspondants ont été isolés avec de bons rendement allant de 33% à 97% (tableau 20).

Tableau 20



Entrée	R^1	Cycloénone	Adduit de Michael	Rendement
1	Phényle	Cyclopenténone	**10Ag**	85%
2	Phényle	Cyclohexénone	**10Ah**	95%
3	Phényle	6,6-diméthylcyclohexénone	**10Ai**	60%
4	Phényle	Cyclohepténone	**10Aj**	97%
5	Phényle	Levoglucosenone	**10Ak**	33%
6	Isopropyle	Cyclohexénone	**10Eh**	89%
7	Isopropyle	Cyclohepténone	**10Ej**	93%

La configuration relative du diastéréoisomère obtenu n'a été déterminée que pour les adduits de Michael **10Ah**, **10Aj**, **10Ak** et **10Eh** (schéma 53). Dans le cas des composés **10Ah**, **10Aj** et **10Eh** la stéréochimie du diastéréoisomère obtenu a été déterminée à partir des structures RX des photoproduits. La stéréosélectivité de la réaction de Michael est différente en fonction de la nature de l'imine et de l'énone. En effet, l'addition de la phényle oxazolone **2A** sur la cyclohexénone **9h** produit le diastéréoisomère racémique (R,S et S,R), alors que l'addition de l'isopropyle oxazolone **2E** sur la même énone produit le diastéréoisomère racémique (S,S et R,R). De la même façon, l'addition de la phényle oxazolone **2A** sur la cyclohepténone **9h** et la cyclohexénone **9j** s'est produite différemment. La face prochirale *Si* de l'oxazolone s'est additionnée sur la face prochirale *Re* de la cyclohepténone, alors que dans le cas de la cyclohexénone, elle s'est additionnée sur la face *Si*. Nous n'avons malheureusement pas réussi à justifier l'origine de cette diastéréosélectivité.

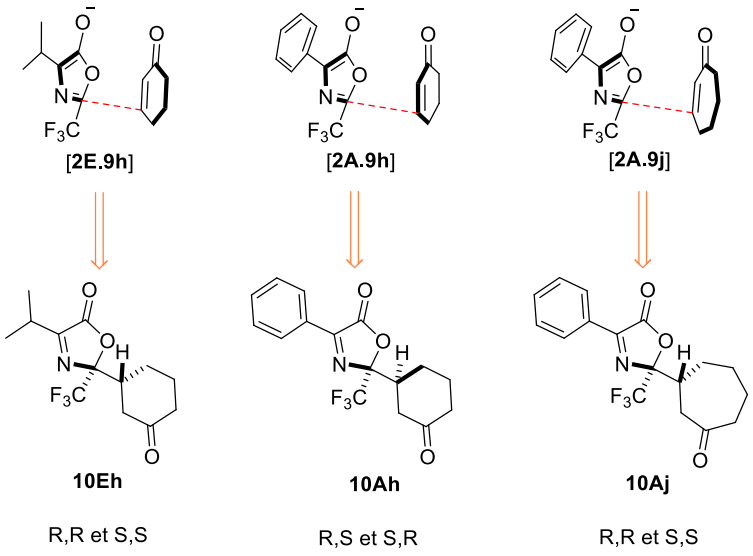


Schéma 53 : Stéréochimie des adduits de Michael **10Ah**, **10Aj** et **10Eh**

Lorsque la réaction de Michael a été réalisée à partir de la levoglucosenone, énone chirale issue de la pyrolyse de la cellulose, le diastéréoisomère formé **10Ak** est isolé sous forme énantiopure avec un rendement de 33%. La protection de la cétone dans **10Ak** nous a permis d'obtenir l'acétal **11Ak** qui est un solide cristallin et son analyse par diffraction des rayons X nous a permis de déterminer la stéréochimie des nouveaux centres asymétriques formés (figure 15).

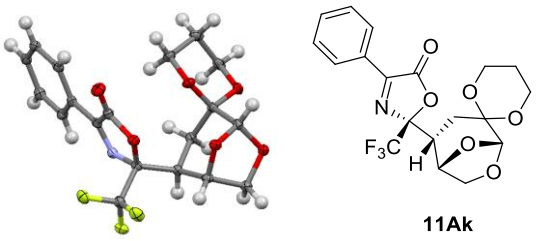


Figure 16 : Structure rayon X du produit **11Ak**

2.2.2 Optimisation des conditions d'irradiation

L'étude initiale a été réalisée à partir du composé **10Aa** portant une phényle imine et une adamantyle cétone. Dans un premier temps, nous avons enregistré son spectre d'absorption UV-visible ainsi que celui de l'acétyladamantane (figure 17). Une comparaison des données spectroscopiques de l'oxazolone **2A** et de l'acétyladamantane indique que les deux chromophores imine et cétone, présents dans **10Aa**, absorbent la lumière entre 260 et 330 nm. L'imine présente une absorbance plus importante par rapport à la cétone avec des

coefficients d'extinction molaire de 4380 M^{-1} cm^{-1} et 25 M^{-1} cm^{-1} respectivement. Les bandes d'absorption des deux chromophores sont superposées dans le cas de **10Aa**. Les analyses spectroscopiques des autres adduits de Michael ont montré des résultats similaires.

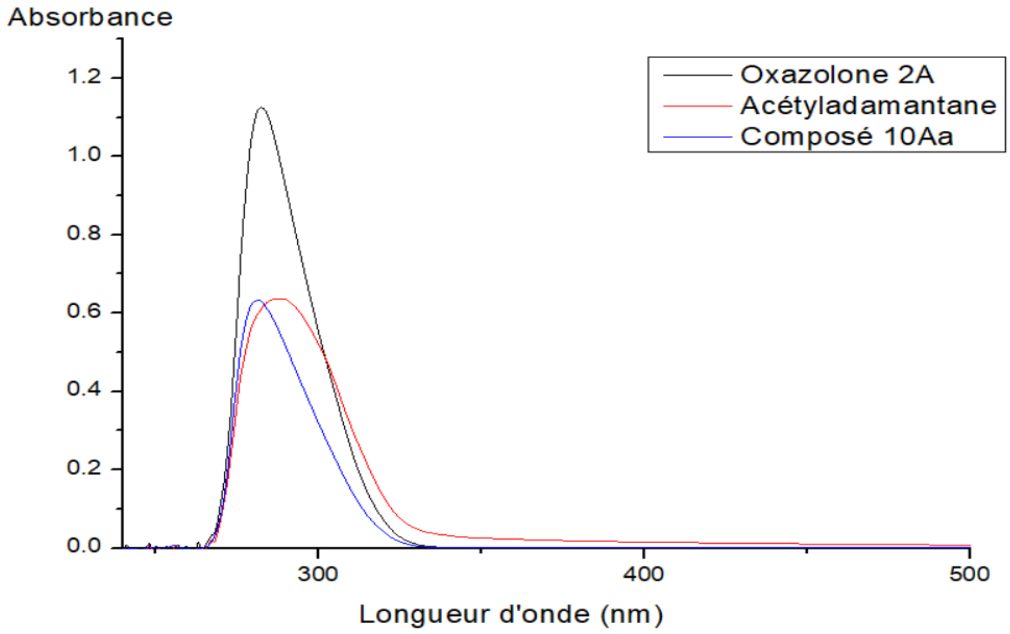
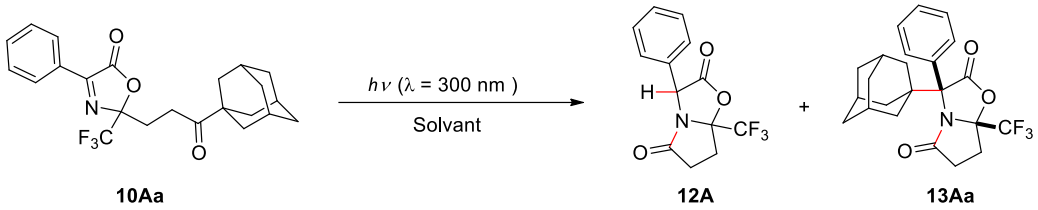


Figure 17 : Spectres d'absorption UV-visible de **2A** ([C] = 9.8×10^{-5} M L^{-1}), de l'acétyladamantane ([C] = 21.3×10^{-3} M L^{-1}) et du composé **10Aa** ([C] = 5.2×10^{-5} M L^{-1})

Pour commencer notre étude, nous avons analysé la structure moléculaire de **10Aa** afin de prédire les réactions photochimiques possibles. Nous avons émis l'hypothèse que l'imine à son état excité peut réaliser une réaction de transfert d'atome d'hydrogène en arrachant un hydrogène du fragment adamantyle. De son côté, la cétone à son état excité peut réagir selon la réaction de Norrish type I. Dans une telle réaction, le radical adamantyle généré aurait une durée de vie suffisante pour réagir ultérieurement.[141,142]

Nous avons, donc évalué la réactivité photochimique de **10Aa** en présence de différents solvants. Les réactions suivantes ont été effectuées sous atmosphère d'argon avec des concentrations qui varient de 8 à 10 mM. Les résultats obtenus ont été rassemblés dans le tableau 21.

Tableau 21



10Aa **12A** **13Aa**

Entrée	Solvant	Durée	Conv. %[b]	Pourcentage dans le brut réactionnel[ab] (Rendement isolé)	
				12A	**13Aa**
1	MeCN	3 h	96%	38% (26%)	35% (22%)
2	DCM	2 h	100%	20%	24%
3	$PhCF_3$	1 h 30 min	89%	24%	28%
4	MeCN/HFIP (9 : 1)	1 h	50%	9%	21%
5	MeCN/*i*-PrOH (1 : 1)	2 h	100%	Mélange complexe	
6	Acétone	1 h 30 min	–	Mélange complexe	
7[c]	MeCN	2 h	0%	Pas de réaction	
8[d]	MeCN	2 h	0%	Pas de réaction	
9	Acétonitrile deutéré	2 h 45 min	94%	31%	33%

(a) Spectre RMN ^{19}F du brut réactionnel enregistré dans le $CDCl_3$. (b) Conversion et pourcentage des produits formés déterminés par RMN ^{19}F sur le brut réactionnel. (c) Réaction effectuée à 350 nm en présence de 0.3 éq. de 4,4'-diméthoxybenzophénone. (d) Réaction effectuée à 390 nm en présence de 0.3 éq. de thioxanthone.

La réaction photochimique de l'adduit de Michael **10Aa** a conduit à la formation des deux lactames **12A** et **13Aa**, chacun sous forme d'un seul diastéréoisomère, facilement séparables par chromatographie sur gel de silice.

Dans un premier temps, nous avons effectué la réaction dans l'acétonitrile en irradiant la solution à 300 nm (entrée 1). Après 3 h de réaction, une conversion de 96% est atteinte et 73% des deux produits ont été détectés dans le brut réactionnel. Après une purification par chromatographie sur gel de silice, les deux lactames **12A** et **13Aa** ont été isolés avec un rendement de 26% et 22% respectivement. Lorsque la réaction est menée dans le

dichlorométhane comme solvant, la conversion en produits souhaités a été moins bonne et seulement 20% de **12A** et 24% de **13Aa** ont été formés dans le brut réactionnel (entrée 2). De plus, une quantité non négligeable de produits fluorés minoritaires non identifiés (56%) est observée dans le spectre RMN ^{19}F.

A la suite de ces résultats, nous avons cherché des conditions qui pourraient impacter la sélectivité des produits formés. Nous avons émis l'hypothèse que le produit **12A** se forme par une abstraction d'atome d'hydrogène du solvant dans la dernière étape. Bien que l'arrachement d'un hydrogène de l'acétonitrile est très défavorable, cela a déjà été décrit dans la littérature.[141,143] En conséquence, l'utilisation d'un solvant bon donneur d'atome d'hydrogène devrait favoriser la formation du produit **12A**, alors qu'un solvant mauvais donneur d'atome d'hydrogène devrait empêcher sa formation. En utilisant le trifluorométhyle benzène comme un solvant mauvais donneur d'atome d'hydrogène, aucune influence sur la sélectivité de la réaction n'a été observée (entrée 3). Les deux produits **12A** et **13Aa** ont été formés dans le brut avec 24% et 28% respectivement. De manière semblable, les solvants bons donneurs d'atome d'hydrogène tels que l'isopropanol ou l'hexafluoroisopropanol, lorsqu'ils ont été utilisés en mélange avec l'acétonitrile, n'ont pas produit de résultats intéressants (entrées 4 et 5).

Nous avons ensuite étudié la réaction dans des conditions de sensibilisation triplet. L'utilisation de l'acétone comme solvant de réaction à 300 nm conduit à un mélange complexe de produits fluorés, parmi ceux-ci les deux lactames **12A** et **13Aa**. Lorsqu'une solution de l'adduit de Michael **10Aa** dans l'acétonitrile est irradiée à 350 nm en présence de 0.3 équivalent de 4,4'-diméthoxybenzophénone, ou à 390 nm en présence de 0.3 équivalent de thioxanthone, aucune réaction ne s'est produite après 2 h de réaction (entrées 7 et 8).

Nous avons finalement effectué la réaction dans l'acétonitrile deutéré afin de conclure sur l'origine de l'hydrogène en position benzylique du produit **12A**. Dans des conditions anhydres, et après 2 h 45 min d'irradiation, une conversion de 94% est atteinte et les deux produits **12A** et **13Aa** ont été formés dans le brut réactionnel avec 31% et 33% respectivement (entrée 9). Le produit deutéré équivalent à **12A** n'a pas été observé, indiquant que l'hydrogène en position benzylique dans le produit **12A** provient d'une autre source que le solvant.

En conséquence de ces résultats, nous proposons le mécanisme suivant pour expliquer la formation des deux produits **12A** et **13Aa** (schéma 54). Après excitation photochimique de la fonction cétone de **10Aa**, un clivage photochimique de la liaison carbonyle–adamantyle selon un mécanisme Norrish type I, conduit à la formation d'un radical acyl **10Aa_X$_1$** et d'un radical adamantyle. Une liaison est ainsi formée entre l'atome d'azote de l'imine et le radical acyl conduisant à un radical benzylique **10Aa_X$_2$**. Ce dernier peut réagir par combinaison radicalaire avec le radical adamantyle pour donner le premier produit **13Aa**. Tandis que, le deuxième produit **12A** est formé par abstraction d'un atome d'hydrogène. Cet atome d'hydrogène peut venir du radical adamantyle ou du groupement adamantyle de l'adduit de Michael **10Aa**.

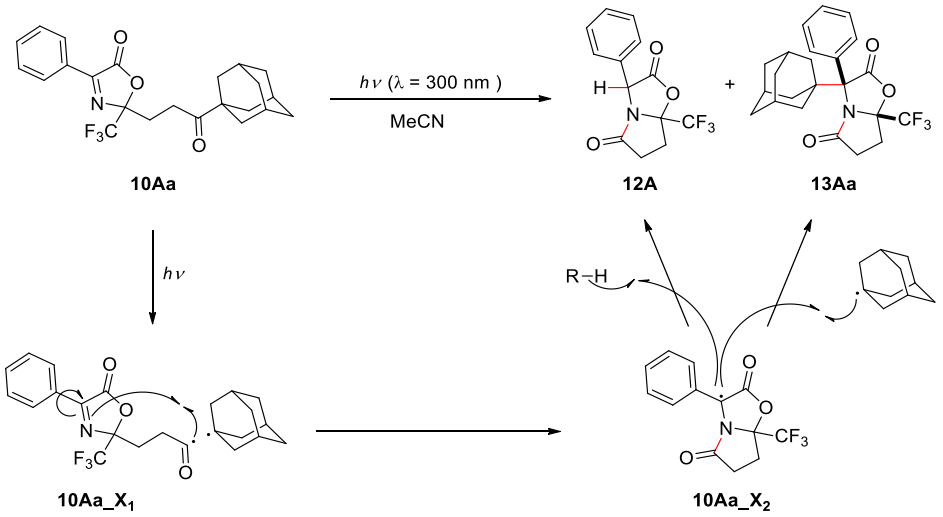


Schéma 54 : Mécanisme proposé pour la formation des produits **12A** et **13Aa**

Une analyse par diffraction des rayons X sur un monocristal du produit **13Aa** a permis de déterminer la configuration relative du carbone asymétrique formé lors de la photoréaction (figure 18). Le résultat indique une relation trans entre le groupement trifluorométhyle et le groupement adamantyle.

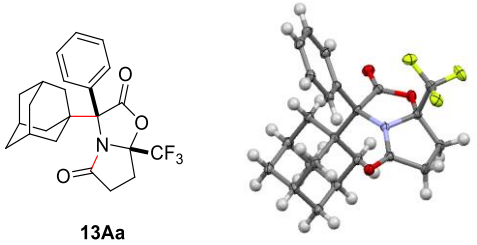


Figure 18 : Structure rayon X du produit **13Aa**

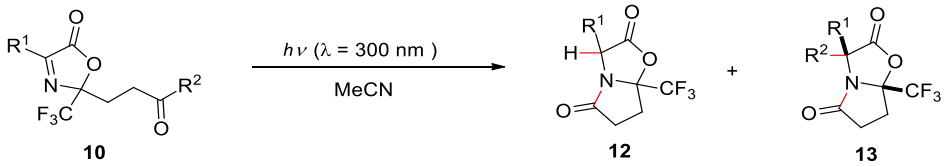
La diastéréosélectivité du produit **13Aa** peut être expliquée par des effets stériques, où l'addition du radical adamantyle se fait par la face la moins encombrée. Pour le produit **12A**, la stéréochimie relative du nouveau centre asymétrique tertiaire n'a, pour l'instant, pas pu être déterminée ni par diffraction des rayons X, ni par des analyses RMN.

2.2.3 Variation de la substitution des chromophores imine et cétone

2.2.3.1 Cétones acycliques

Après avoir étudié la réaction photochimique de l'adduit de Michael **10Aa** dans différentes conditions, une irradiation à 300 nm dans l'acétonitrile comme solvant constitue les conditions optimales pour la suite de l'étude. Ces conditions ont été ensuite étendues aux autres adduits de Michael précédemment préparés (tableau 22). Pour faciliter les appellations des produits, dans la suite de ce rapport, le produit **12A** et ses analogues seront appelé produits C–H et le produit **13Aa** et ses analogues seront appelé produits C–Alkyle.

Tableau 22



Entrée	R^1	R^2	Adduit de Michael	Rapport[b] **12/13**	Produit (rdt)	
					12	**13**
1	Phényle	Bn	**10Ab**	57 : 43	**12A** (37%)	**13Ab** (22%)
2	Phényle	*t*-Bu	**10Ac**	89 : 11	**12A** (45%)	**13Ac** (7%)
3	Phényle	Cy	**10Ad**		–[a]	
4	Phényle	Ph	**10Ae**		–[a]	
5	Phényle	Me	**10Af**		–[a]	
6	4-Florophényle	Ad	**10Ba**	60 : 40	**12B** (31%)	**13Ba** (16%)
7	4-Méthoxyphényle	Ad	**10Ca**		–[a]	

(a) Pas de réaction. (b) Pourcentage et rapport des produits formés déterminés par RMN ^{19}F sur le brut réactionnel.

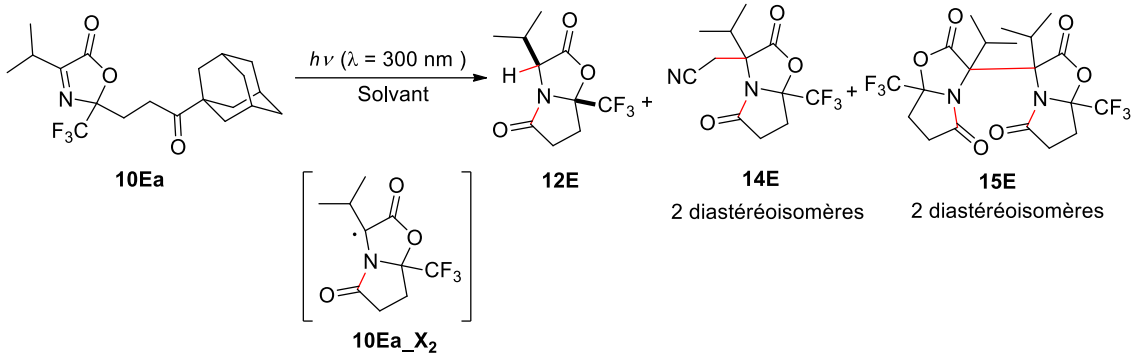
Nous avons commencé par étudier la variation de la substitution du chromophore cétone. La benzyle cétone **10Ab** a conduit à des résultats similaires que l'adamantyle cétone (entrée 1). Les deux produits C–H **12A** et C–Alkyle **13Ab** ont été obtenus chacun sous forme d'un seul diastéréoisomère avec des rendements de 37% et 22% respectivement. Le produit C–H **12A** est le même produit que dans la réaction de l'adamantyle cétone **10Aa**. La *t*-Butyle cétone **10Ac** a également conduit au produit C–H **12A** et au produit C–Alkyle **13Ac**, chacun sous forme d'un seul diastéréoisomère, avec des rendements de 45% et 7% respectivement (entrée 2). Dans ce cas, le produit C–H est beaucoup plus majoritaire que le produit C–Alkyle. Cette faible proportion du produit C–Alkyle, en comparaison avec les résultats obtenu avec l'adamantyle cétone et la benzyle cétone, semble être due à l'encombrement stérique du radical *t*-Butyle. En effet, le radical adamantyle possédant une structure pyramidale (sp3)[144] est moins encombré que le radical *t*-Butyle possédant une structure plane.

Dans les mêmes conditions, malheureusement, les cétones **10Ad**, **10Ae** et **10Af** n'ont montré aucune réactivité. La variation de la concentration de la solution irradiée, ou le remplacement de l'acétonitrile par d'autres solvants, tels que l'acétone ou le trifluorométhyle benzène, n'ont conduit à aucun résultat intéressant. Dans la plupart des cas, aucune conversion n'est observée. Les résultats obtenus avec les cétones **10Ae** et **10Af** semblent cohérents avec les rapports de la littérature décrivant la réaction de Norrish type I. La faible stabilité d'un potentiel radical méthyle ou radical phényle généré par le clivage de la liaison α selon le mécanisme Norrish type I, peut expliquer la non-réactivité de ces cétones.

Nous avons ensuite évalué la substitution de l'imine en utilisant l'adamantyle cétone comme partenaire carbonyle. Lorsqu'une 4-fluorophényle imine est utilisée, les deux photoproduits C–H **12B** et C–Alkyle **13Ba** correspondants ont été obtenus, toujours chacun sous forme d'un seul diastéréoisomère, avec des rendements de 31% et 16% respectivement. Nous remarquons une légère augmentation du pourcentage du produit CH par rapport au produit C–Alkyle, en comparaison avec les résultats obtenus avec la phényle imine. La 4-méthoxyphényle imine n'a montré aucune réactivité. Ce résultat est probablement dû aux propriétés électroniques différentes de cette imine par rapport aux autres imines aromatiques.

Dans le cas des imines aliphatiques, nous avons observé la formation de nouveaux produits ainsi que le produit C–H. Cependant, le produit C–Alkyle n'a pas été observé, même en changeant le solvant de la réaction (tableaux 23 et 24).

Tableau 23



Entrée	Solvant	Durée	Conv. %[b]	rd[b] (majo : mino)		Pourcentage dans le brut réactionnel[a] (Rdt isolé)		
				14E	**15E**	**14E**	**12E**	**15E**
1	MeCN	3 h	100%	(63:37)	(63:37)	53% (41%)	7% (5%)	33% (26%)
2	$PhCF_3$	1 h 30 min	93%	–	(71:29)	–	15%	58%

(a) Spectre RMN ^{19}F du brut réactionnel enregistré dans le $CDCl_3$. (b)) Conversion, pourcentage des produits formés et rapport des diastéréoisomères déterminés par RMN ^{19}F sur le brut réactionnel.

L'irradiation du composé **10Ea** contenant une isopropyle imine, dans les mêmes conditions que précédemment, a conduit à la formation de trois produits différents (tableau 23, entrée 1). Le premier est le produit C–H (**12E**). Il a été isolé sous forme d'un seul diastéréoisomère avec un rendement de 5%. Un deuxième produit (**14E**) résulte de l'addition de l'acétonitrile sur l'intermédiaire radicalaire **10Ea_X₂** qui est généré après la formation du cycle lactame. Ce produit a été isolé sous forme de deux diastéréoisomères (63:37) facilement séparables par chromatographie sur gel de silice, avec un rendement global de 41% (tableau 23, entrée 1). Le troisième produit (**15E**) se forme par dimérisation de l'intermédiaire radicalaire **10Ea_X₂**. Il a également été obtenu sous forme de deux diastéréoisomères (63:37) inséparables par chromatographie sur gel de silice, avec un rendement de 26% (tableau 23, entrée 1). Pour

empêcher la formation du produit **14E**, nous avons effectué la réaction dans le trifluorométhyle benzène comme solvant. Dans ces conditions, le produit de dimérisation **15E** et le produit C–H (**12E**) ont été formés dans le brut réactionnel avec 58% et 15% respectivement d'après la RMN ^{19}F (tableau 23, entrée 2).

Des analyses par diffraction des rayons X ont permis de confirmer la structure des différents produits obtenus lors de cette réaction, ainsi que de déterminer la stéréochimie du produit C–H (**12E**) et des deux diastéréoisomères de **15E** (figure 19).

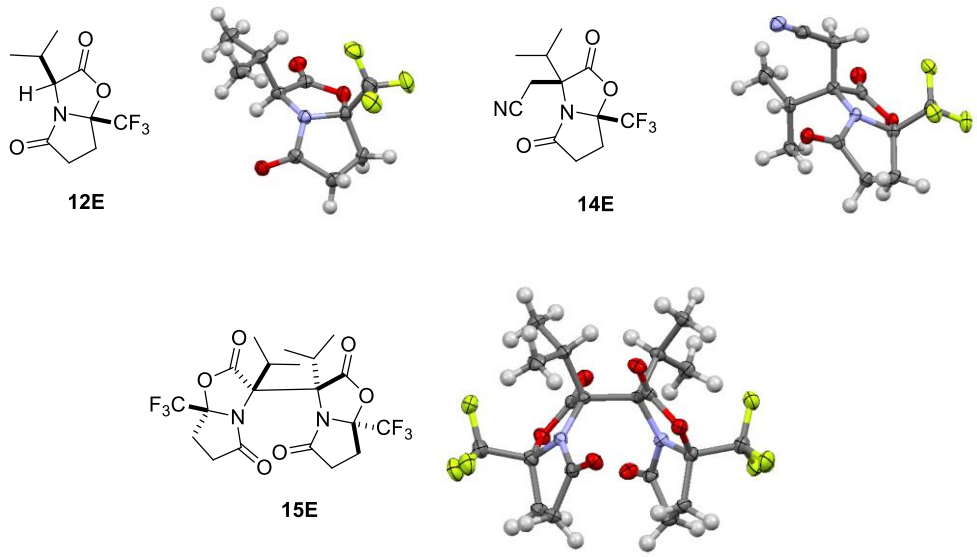
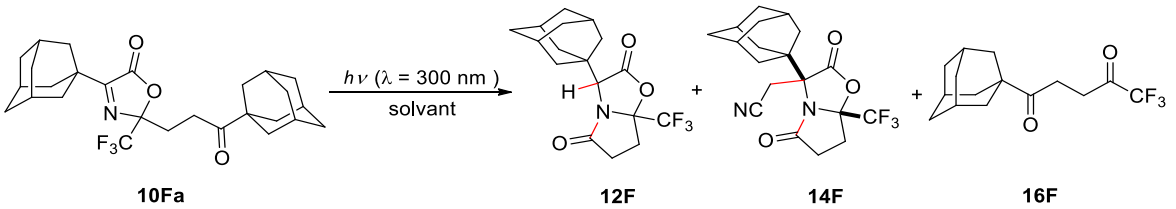


Figure 19 : Structures rayon X des produits **12E**, **14E** et **15E**

Nous avons également étudié la réactivité photochimique de l'adduit de Michael **10Fa** comportant une adamantyle imine (tableau 24).

Tableau 24



				Pourcentage dans le brut réactionnel[a] (Rdt RMN)		
Entrée	Solvant	Durée	Conv. %[b]	**14F**	**12F**	**16F**
1	MeCN	3 h	100%	46% (28%)	14% (8%)	20% (12%)
2	$PhCF_3$	1 h 30 min	100%	–	73%	–

(a) Spectre RMN ^{19}F du brut réactionnel enregistré dans le $CDCl_3$. (b) Conversion et pourcentage des produits formés déterminés par RMN ^{19}F sur le brut réactionnel.

La réaction de **10Fa** dans l'acétonitrile a conduit à la formation du produit C–H **12F** et du produit de l'addition de l'acétonitrile **14F**. Ces deux produits ont été isolés chacun sous forme d'un seul diastéréoisomère avec des rendements de 8% et 28% respectivement (entrée 1). Le produit **16F**, a été également isolé avec un rendement de 12% (entrée 1). Ce produit résulte d'une ouverture du cycle oxazolone avec élimination de la partie aminoacide. Pour l'instant, nous n'avons pas réussi à élucider le mécanisme de sa formation. Un mécanisme d'hydrolyse classique en présence de molécules d'eau est exclu.

La formation diastéréosélective de **14F** et l'absence du produit de dimérisation, dans le cas de l'adamantyle imine, peuvent être justifiées par l'encombrement stérique plus important du groupement adamantyle en comparaison avec le groupement isopropyle. La quantité formée du produit C–H a été améliorée en menant la réaction dans le trifluorométhyle benzène, et aucune trace du produit **16F** n'a été détectée dans le brut réactionnel (entrée 2).

2.2.3.2 Conclusion

Lors de cette première étude photochimique de composés contenant à la fois un chromophore imine et un chromophore cétone acyclique, nous avons constaté que le chromophore cétone a dominé la réactivité photochimique en réagissant selon une réaction de Norrish type I. L'imine a joué le rôle de capteur des radicaux acyle et alkyle, générés par le

clivage Norrish, ce qui a entrainé la formation de quatre types de produit différent. La réactivité des différentes cétones acycliques a été régie par la stabilité du radical alkyle. Seules les cétones conduisant à un radical alkyle plus stable ont réagi. La variation de la substitution de l'imine a montré plus d'impact sur le type de produit formé. Les imines aromatiques ont formé des produits C–H et C–Alkyle alors que les imines aliphatiques ont formé, en plus du produit C–H, le produit d'addition de l'acétonitrile et le produit de dimérisation.

2.2.3.3 Cétones cycliques

L'étude photochimique a été poursuivie sur les adduits de Michael portant une cétone cyclique. Nous avons observé des réactivités différentes en fonction de la cétone utilisée. Les résultats obtenus seront représentés cas par cas.

L'irradiation de l'adduit de Michael **10Eh**, contenant une cyclohexanone et une isopropyle imine, en solution dans l'acétonitrile à 300 nm a donné l'alcool **19Eh** (schéma 55). Ce produit a été isolé sous forme d'un seul diastéréoisomère avec un rendement de 34%.

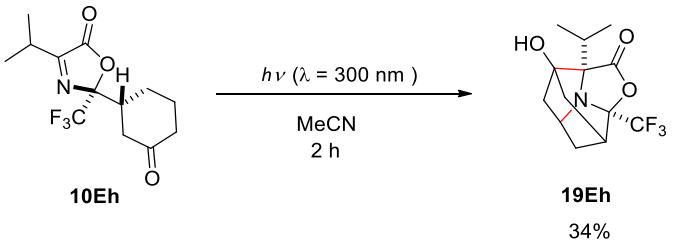


Schéma 55 : Réaction photochimique du composé **10Eh**

La structure de **19Eh** a été confirmée à l'aide de l'analyse par diffraction des rayons X. La stéréochimie de ce produit indique une relation *cis* entre le groupement isopropyle et le groupement trifluorométhyle (figure 20).

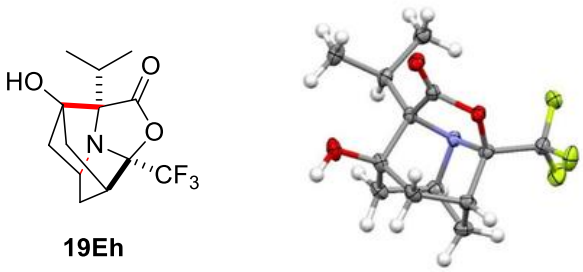


Figure 20 : Structure rayon X du produit **19Eh**

Le mécanisme de la formation de **19Eh** implique deux couplages différents. Un premier couplage C–N entre l'atome de l'azote de l'imine et le carbone en position β du carbonyle de la cétone, et un deuxième couplage entre les carbones des chromophores imine et cétone (schéma 56). Le premier couplage résulte d'une réaction de transfère d'atome d'hydrogène (HAT) intramoléculaire de l'imine excitée, selon un mécanisme similaire à celui décrit dans la première partie de ce chapitre. Après excitation photochimique de l'imine, un HAT s'est produit d'un hydrogène sur le carbone en position β vers l'atome d'azote de l'imine excitée. La réactivité des hydrogènes en position β d'un carbonyle vis-à-vis des réactions de transfert d'hydrogène photochimiques est décrite dans la littérature.[145,146] L'intermédiaire triplet formé **T-10Eh_X$_1$** subit un croisement intersystème pour donner l'intermédiaire singulet **S-10Eh_X$_1$** avec un caractère zwitterionique. Celui-ci subit une addition intramoléculaire du doublet non liant de l'atome d'azote sur le carbocation (couplage C–N) suivie d'une déprotonation de l'ammonium formé pour donner l'intermédiaire **10Eh_X$_2$**. Il faut noter que cette étape du couplage C–N est diastéréosélective et elle est dirigé par la stéréochimie du carbone qui porte le groupement trifluorométhyle. A partir de l'intermédiaire **10Eh_X$_2$**, deux voies sont possibles pour le deuxième couplage. La première voie consiste en une protonation du carbanion **10Eh_X$_2$** pour former le produit intermédiaire **18Eh**, qui subit ensuite une réaction HAT intramoléculaire de la cétone excitée pour former le produit **19Eh** (schéma 56, voie B). La deuxième voie implique une réaction à l'état fondamental. L'addition intramoléculaire du carbanion dans **10Eh_X$_2$** sur le carbonyle de la cétone suivie d'une protonation de l'alcoolate générée conduit à la formation du produit **19Eh** (schéma 56, voie A).

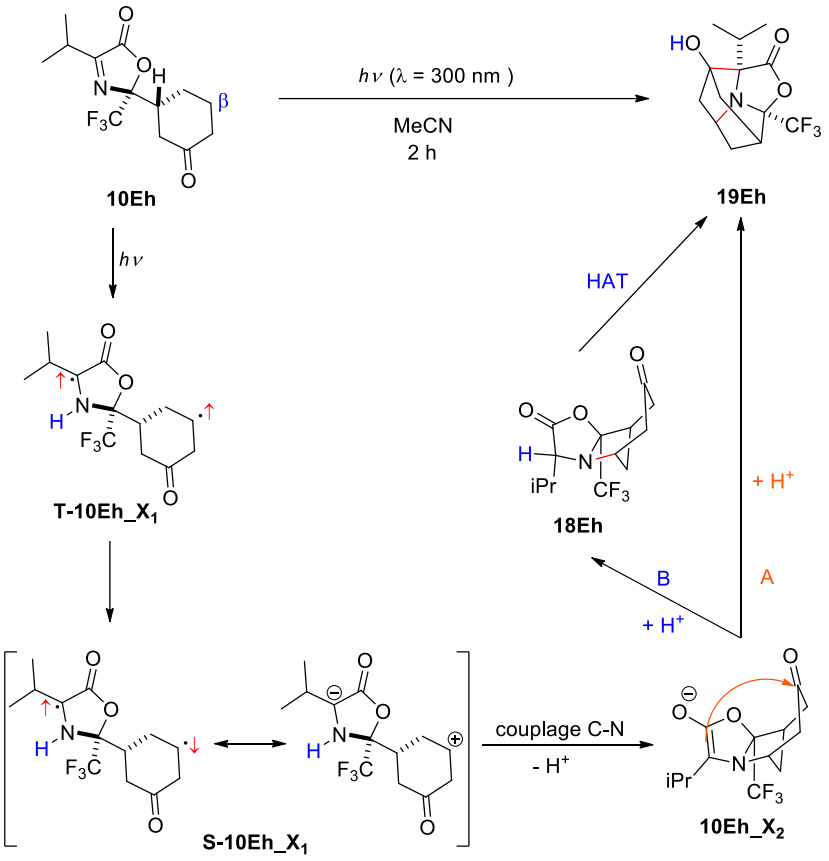


Schéma 56 : Mécanisme possible de la formation du produit **19Eh**

Lorsque la phényle imine a été remplacée par l'isopropyle imine, la réaction a donné le produit alcool **19Ah** plus deux autres produits **17Ah** et **18Ah** (schéma 57).

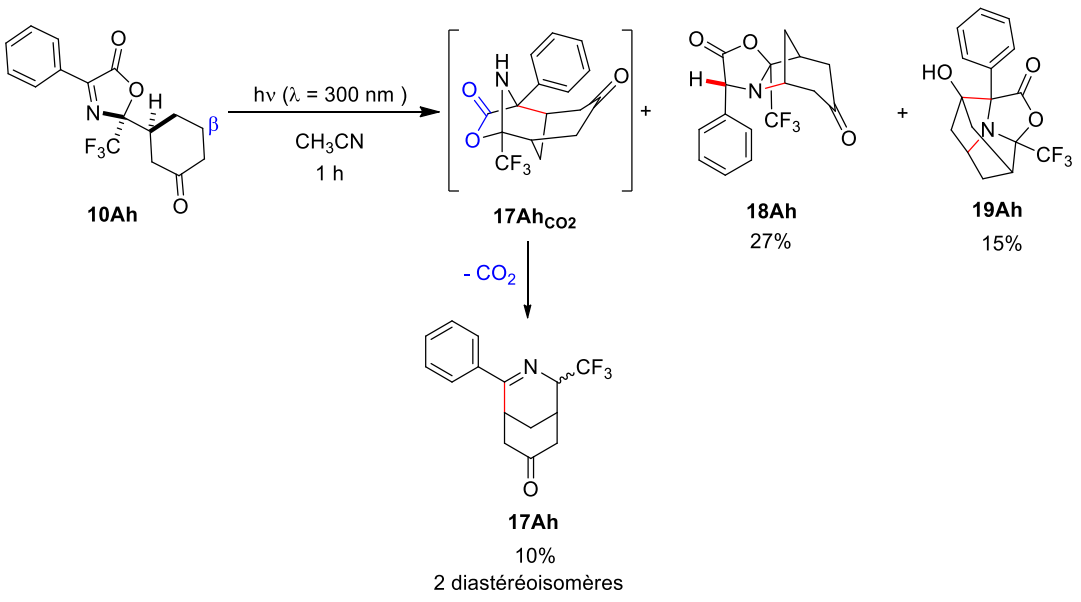


Schéma 57 : Réaction photochimique du composé **10Ah**

Les deux produits **17Ah** et **18Ah** résultent de la réaction de transfert d'hydrogène de l'imine excitée. La formation d'une liaison C–C conduit au produit intermédiaire **17Ah$_{CO2}$** qui, par la suite, perd une molécule de CO_2 pour donner le produit bicyclique **17Ah** sous forme de deux diastéréoisomères. L'étape de formation de la liaison C–C étant diastéréosélective, les deux diastéréoisomères sont donc formés lors de l'étape de décarboxylation dans un rapport 60: 40. Ils ont été séparés et isolés avec un rendement globale de 10%. La formation d'une liaison C–N conduit au produit intermédiaire **18Ah** isolé sous forme d'un seul diastéréoisomère avec un rendement de 27%. L'alcool **19Ah** a été également isolé sous forme d'un seul diastéréoisomère avec un rendement de 15%.

Une analyse par diffraction des rayons X sur un monocristal du produit **18Ah** a permis de confirmer sa structure et de déterminer sa stéréochimie (figure 21). Les groupements trifluorométhyle et phényle s'orientent du même côté.

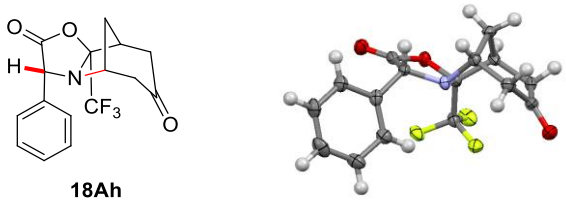


Figure 20 : Structure rayon X du produit **18Ah**

En analysant la structure du produit **18Ah**, et en se basant sur le mécanisme de la formation du produit alcool **19Eh** proposé dans le schéma 56, il apparait que la formation du produit alcool **19Ah** n'est pas possible structurellement. En effet, la stéréochimie du produit de départ **10Ah** dirige la formation du couplage C–N pour former l'intermédiaire **10Ah_X$_1$** où le carbonyle de la cétone et le groupement trifluorométhyle ont la même orientation dans l'espace, ce qui devrait empêcher le deuxième couplage C–C (schéma 58). Dans le cas du composé **10Eh** contenant une isopropyle imine, le premier couplage C–N permet de former l'intermédiaire **10Eh_X$_1$** avec la bonne orientation du carbonyle par rapport au groupement trifluorométhyle (schéma 58).

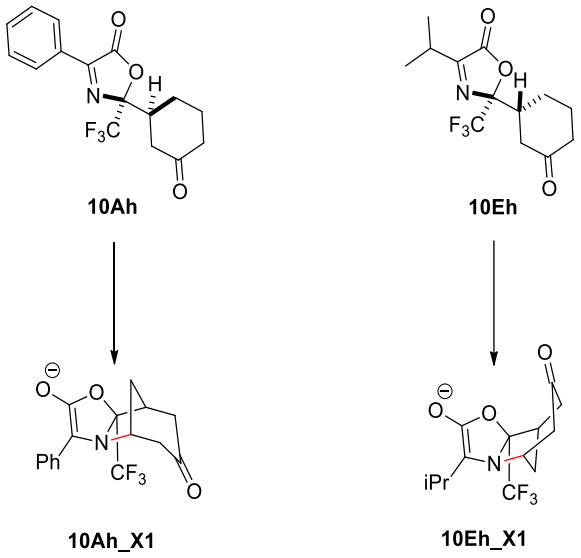


Schéma 58 : La différence conformationnelle entre l'intermédiaire **10Ah_X$_1$** et l'intermédiaire **10Eh_X$_1$**

Les analyses RMN semblent confirmer bien la structure du produit **19Ah**. Cependant, celle-ci n'a pas pu être confirmée, pour l'instant, par une analyse rayon X.

Afin de favoriser un clivage de Norrish type I de la cyclohexanone, nous avons étudié l'adduit de Michael **10Ai** portant une cyclohexanone α-diméthylée. Malheureusement, quel que soit le solvant utilisé, la réaction conduit toujours à un mélange complexe de produits (schéma 59).

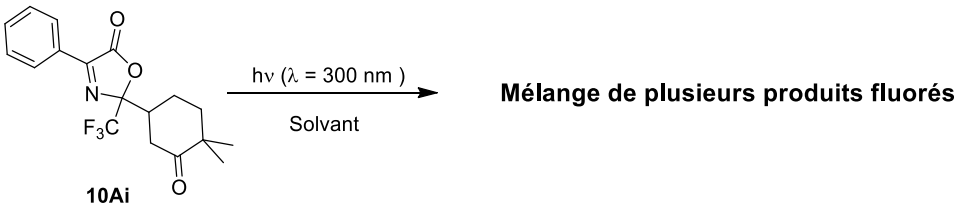


Schéma 59 : Réaction photochimique du composé **10Ai**

Nous avons ensuite étudié la réaction de l'adduit de Michael **10Ag**, contenant une phényle imine et une cyclopentanone. L'irradiation d'une solution de **10Ag** dans l'acétonitrile pendant 4 h conduit à la formation de 5 produits fluorés majoritaires dans le brut réactionnel. Après plusieurs tentatives de purification, nous avons réussi pour l'instant à isoler et caractériser uniquement les trois produits **17Ag**, **20Ag** et **21Ag** (schéma 60).

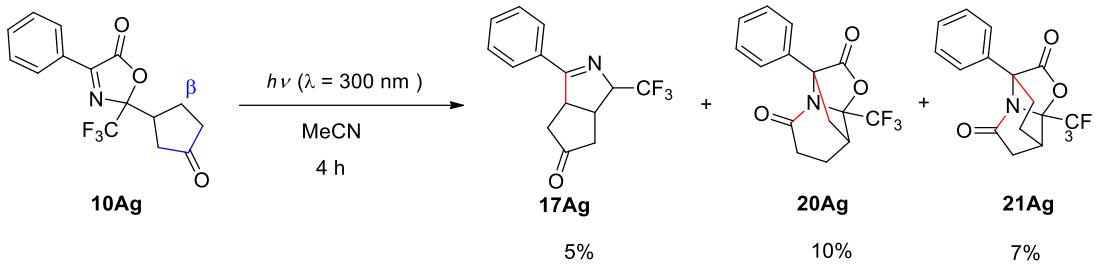


Schéma 60 : Réaction photochimique du composé **10Ag**

Le produit **17Ag** est analogue au produit **17Ah** (cf. schéma 57). Il résulte d'une réaction de transfert d'hydrogène de l'imine excitée suivi d'une cyclisation par formation d'une liaison C–C suivi de la décarboxylation. Ce produit a été observé dans le brut réactionnel sous forme de deux diastéréoisomères (57 : 43). Cependant, nous n'avons pu isoler qu'un seul diastéréoisomère avec un rendement de 5%. Les deux produits **20Ag** et **21Ag** ont été formés suite au clivage de type Norrish I de chacune des deux liaisons liées au carbonyle de la cyclopentanone (schéma 61).

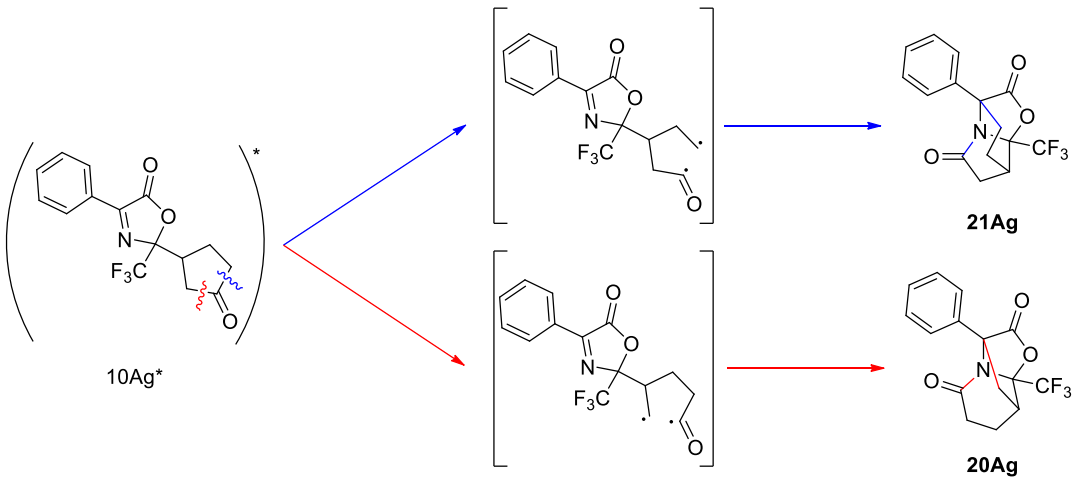


Schéma 61 : Mécanisme de formation des produits **20Ag** et **21Ag**

Nous poursuivant actuellement l'étude de cette réaction afin de caractériser les deux produits restants et confirmer les structures des produits obtenus par des analyses rayon X.

Finalement, l'irradiation de l'adduit de Michael **10Aj**, contenant une phényle imine et une cycloheptanone, dans les mêmes conditions a conduit également à un mélange de 5 produits fluorés majoritaires. Pour l'instant, seul le produit 1,3-oxazetidine **22Aj** a pu être isolé avec un rendement de 10% (schéma 62).

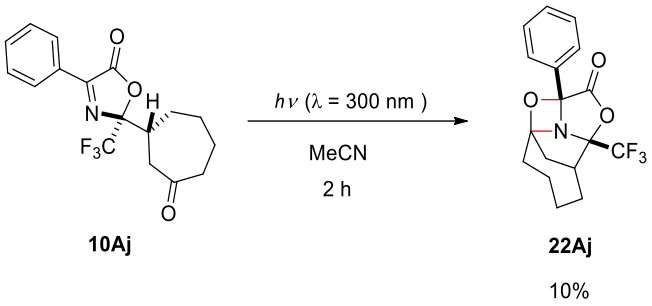


Schéma 62 : Réaction photochimique du composé **10Aj**

De façon surprenante, ce nouveau produit résulte d'une photocycloaddition de la double liaison C=N et la double liaison C=O dans une réaction analogue à la réaction Paternò-Büchi. Ce type de photoréactivité n'a été observé que dans le cas du composé **10Aj**. Il semble qu'une conformation très adaptée de l'imine et de la cétone est nécessaire pour qu'une telle cycloaddition ait lieu.

Une analyse par diffraction des rayons X sur un monocristal du produit **22Aj** a permis de confirmer sa structure (figure 22).

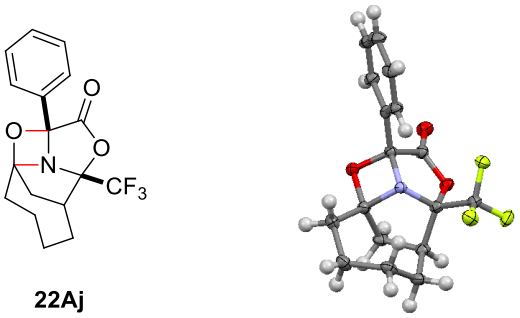


Figure 22 : Structure rayon X du produit **22Aj**

A notre connaissance, ce type de photocycloaddition n'a jamais été décrit dans la littérature. En 1984, l'équipe de Michl a décrit une cycloaddition du chromophore imine de l'intermédiaire azaadamantène avec le dioxyde de carbone pour former une 1,3-oxazetidinone (schéma 63). Dans ce rapport, ils décrivent la formation du produit intermédiaire azaadamantène par irradiation d'une solution de 3-azidonoradamantane. Lorsque cette irradiation est réalisée dans du benzène saturé en dioxyde de carbone à température ambiante, la réaction produit le 1,3-oxazetidinone. Cependant, il n'a pas été

indiqué s'il s'agit d'une cycloaddition à l'état fondamental ou à l'état excité des molécules en réaction.

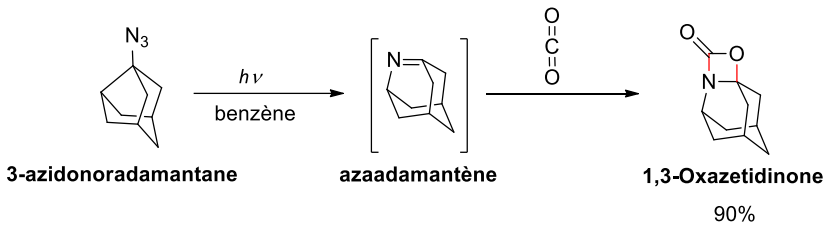


Schéma 63 : Formation du 1,3-Oxazetidinone

2.2.3.4 Conclusion

Ces travaux sont encore en cours de développement. Nous continuons actuellement la caractérisation des produits formés lors des réactions photochimiques des composés **10Aj** et **10Ag**. Les composés **10Ej** et **10Ak** seront ensuite étudiés.

A partir des résultats obtenus à l'heure actuelle, nous constatons qu'avec les adduits de Michael contenant une cétone cyclique les deux chromophores imine et cétone réagissent à l'état excité. Les imines ont réagi principalement via une réaction de transfert d'atome d'hydrogène en arrachant un hydrogène en position β par rapport au carbonyle de la cétone. De leur côté, les cétones cycliques ont montré des réactivités différente en fonction de la taille du cycle. La cyclopentanone a réagi selon la réaction de Norrish type I. Un mécanisme de transfert d'atome d'hydrogène observé avec la cyclohexanone reste à confirmer.

Finalement, une cycloaddition entre la fonction imine et la fonction carbonyle a été observée pour la première fois avec le composé **10Aj** contenant la phényle imine et la cycloheptanone. Un mécanisme analogue à celui de la Paternò-Büchi, où l'un des chromophores a réagi à son état excité et l'autre à son état fondamentale est envisageable.

2.3 Conclusion

Dans cette partie, nous avons étudié la réactivité photochimique de composés contenant à la fois un chromophore imine et un chromophore cétone, qui sont capables tous les deux de réagir photochimiquement lors d'une irradiation à 300 nm. Ces composés ont été préparés en associant le chromophore imine des oxazol-5-(2H)-ones avec différentes cétones cycliques et acycliques via la réaction de Michael. Cette combinaison a permis l'accès à des photoproduits de structures originales.

Lorsqu'elles sont associées à des cétones cycliques, les imines ont réagi photochimiquement selon une réaction de transfert d'atome d'hydrogène intramoléculaire suivie d'une cyclisation en formant deux types de produits régioisomères. L'arrachement d'hydrogène s'est produit au niveau du CH2 en position β par rapport au carbonyle de la cétone cyclique.

De leur côté, les cétones ont réagi principalement selon un mécanisme de Norrish type I. les radicaux alkyle et acyle générés ont été piégés par le chromophore imine en formant une liaison N–Acyle et une liaison C–Alkyle.

Enfin, une photocycloaddition entre les deux chromophores imine et cétone pour former une 1,3-oxazetidine a été observée. Le mécanisme de cette nouvelle réaction devra être étudié plus en détail.

Conclusion

Lors des travaux antérieurs du laboratoire, il a été montré que lors d'une irradiation à 300 nm, les imines cycliques de type 2-(trifluoromethyle)oxazol-5(2H)-ones (**4A**), contenant un fragment acétal, subissent une réaction de transfert intramoléculaire d'hydrogène suivie d'une cyclisation (schéma 64). Ce transfert se produit du fragment acétal donneur vers l'imine électroniquement excitée. En fonction de la nature de l'acétal donneur d'hydrogène (n=1 ou n=2), deux types de produits régioisomères ont été observés, l'un résultant de la formation d'une liaison C-N (**5A**), l'autre de la formation d'une liaison C-C (**6A**). Ce dernier produit peut perdre facilement une molécule CO_2 via une réaction de décarboxylation thermique pour donner le produit **7A**.

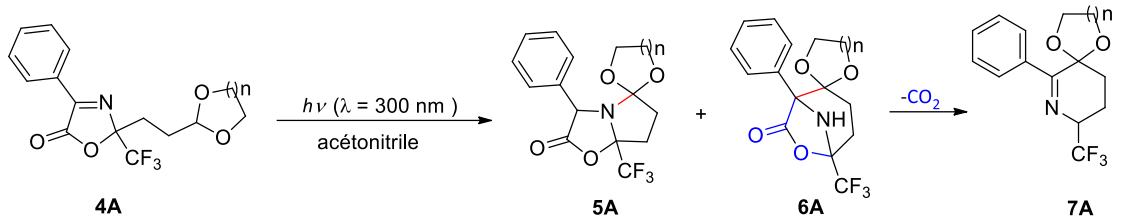


Schéma 64

Le premier objectif de cette thèse consistait à continuer l'exploration de cette réaction. L'influence du solvant, de la substitution de l'imine et de la nature du donneur d'hydrogène sur le mécanisme et la régiosélectivité de la réaction a été étudiées. Des imines aliphatiques et aromatiques, ainsi que des donneurs d'hydrogène acétals cycliques, acycliques et thioacétals cycliques ont été considérés lors de cette étude (schéma 65).

Les imines aromatiques ont conduit exclusivement au produit **6** lorsqu'elles sont attachées à un donneur d'hydrogène thioacétal (n=1, 2) ou acétal dioxane (n=2). Un mélange des deux produits (**5** et **6**) a été obtenu avec un donneur d'hydrogène dioxolane (n=1). Le rapport des produits a montré une dépendance à la polarité du solvant. Les imines aliphatiques ont conduit également au mélange des deux produits quel que soit l'acétal donneur utilisé (n=1, 2). Les thioacétals ont montré une faible réactivité avec les alkyles imines.

Le mécanisme de la formation des deux produits implique un transfert d'atome d'hydrogène exclusivement sur l'atome d'azote pour générer un intermédiaire triplet **T-4$_{NH}$** qui subit ensuite un croisement intersystème pour donner un intermédiaire singulet à caractère zwitterionique **S-4$_{NH}$**. À l'aide d'expériences dans des solvants deutérés, nous avons confirmé

ce caractère zwitterionique de l'intermédiaire **S-4$_{NH}$**. Nous avons également montré, grâce à des mesures électrochimiques, qu'un mécanisme de transfert d'atome d'hydrogène en deux étapes (c'est-à-dire l'électron est transféré d'abord puis le proton suit) est très envisageable dans le cas des thioacétals donneurs d'hydrogène.

Les mesures de rendement quantique ont montré que les imines substituées avec un aryle pauvre en électrons sont plus réactives que les alkyles imines et les aryles imines riches en électrons.

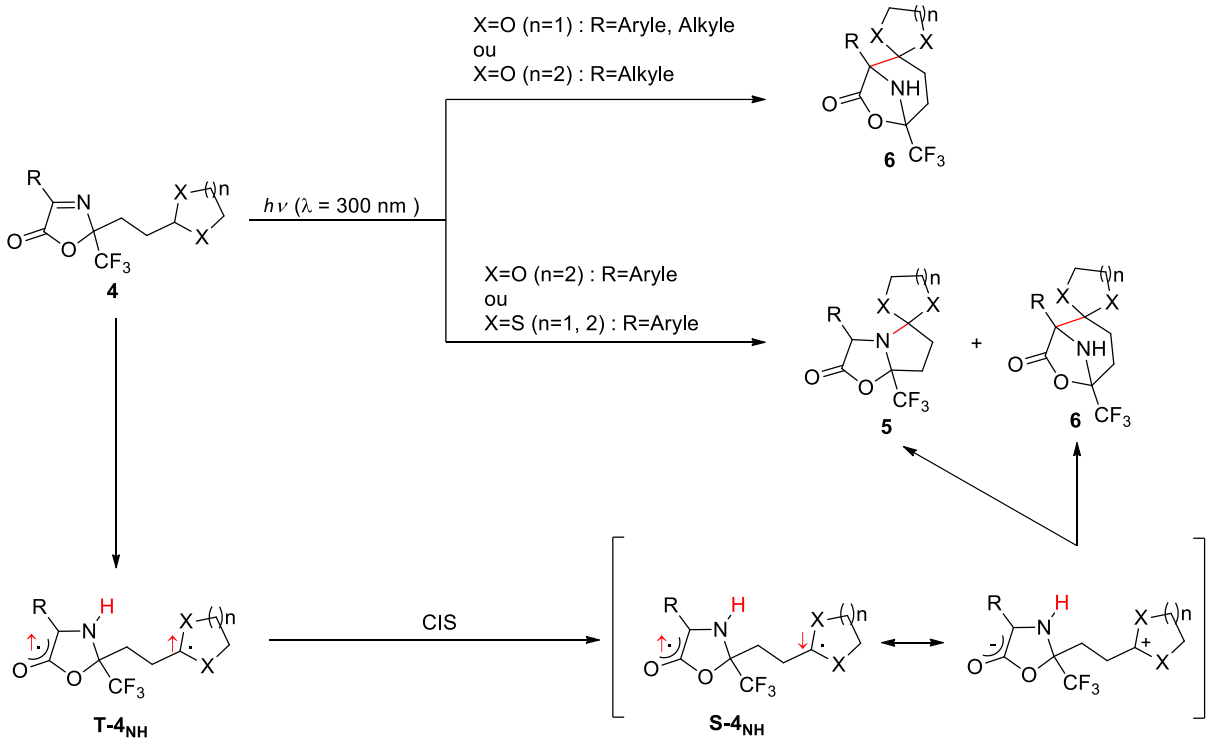


Schéma 65

La réaction de décarboxylation thermique du photoproduit **6** a été étudiée. Nous avons montré que le mécanisme de cette réaction implique un intermédiaire carbanion, localisé en α du groupement trifluorométhyle. En présence d'une base, cet intermédiaire peut subir une élimination d'un ion fluorure pour donner un produit décarboxylé sous forme d'alcène fluoré (schéma 66). À l'aide des mesures thermogravimétriques, nous avons également montré que la température de décarboxylation dépend de la substitution de l'imine initiale. Une alkyle imine forme un produit **6** plus résistant à la décarboxylation par rapport à ses analogues aromatiques. Des calculs théoriques réalisés par notre collaborateur le Pr Manabu Abe de l'université d'Hiroshima au Japon ont confirmé ces résultats.

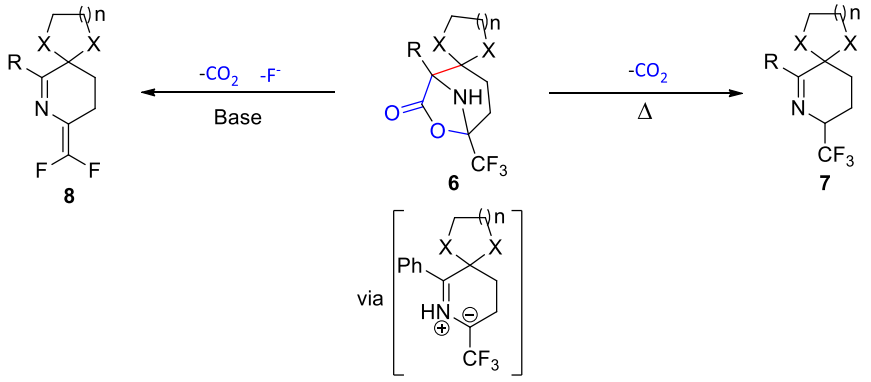


Schéma 66

La deuxième partie de ces travaux consistait à étudier la réactivité photochimique de composés contenant deux sites photoréactifs, une imine (oxazolone) et une cétone. Ces composés ont été préparés en associant les oxazol-5-(2H)-ones avec différentes cétones cycliques et acycliques via la réaction de Michael. Cette combinaison a permis une compétition de réactivités photochimiques des deux chromophores. Cette compétition a été dirigée par la structure moléculaire des produits de départ.

Les cétones ont réagi principalement selon un mécanisme de Norrish type I. Le radical acyle généré a été piégé par l'imine en formant l'intermédiaire radicalaire **10_X$_2$**. En fonction de la nature de l'imine, quatre types de produit différents peuvent être formés à partir de cet intermédiaire (schéma 67).

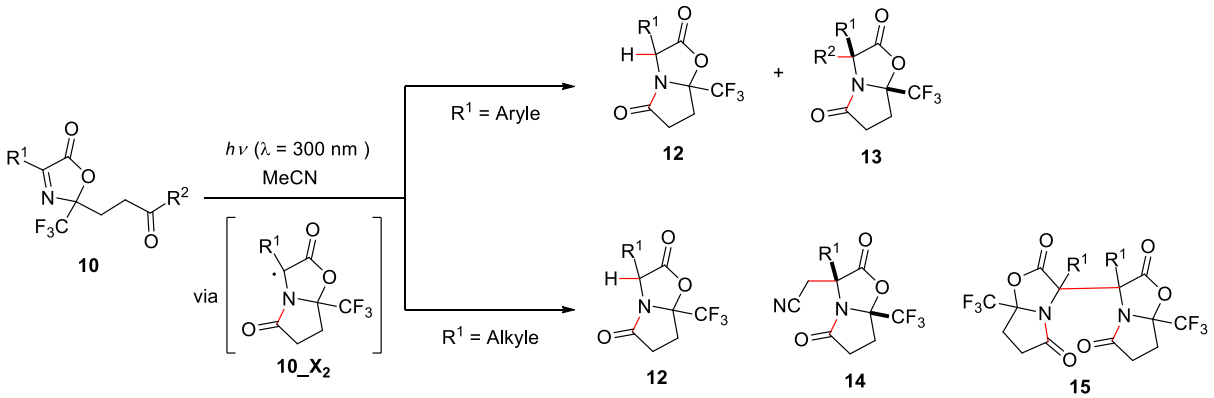


Schéma 67

Les imines ont réagi par transfert d'atome d'hydrogène intramoléculaire suivi d'une cyclisation dans une réaction analogue à celle décrite dans la première partie. Cette fois-ci, l'arrachement d'hydrogène s'est produit au niveau du CH_2 en position β par rapport au

carbonyle de la cétone. Deux produits régioisomères ont été également formés (schéma 68). La réactivité photochimique des imines n'a été observée que dans le cas de produits de départ contenant une cétone cyclique.

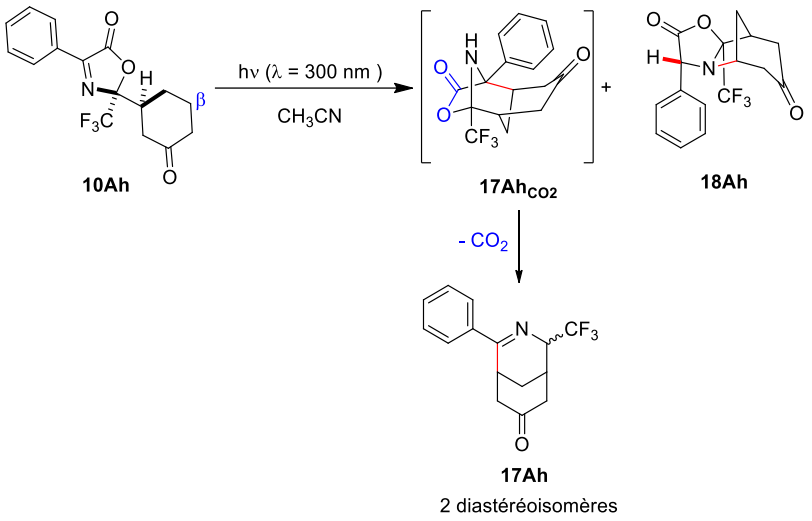


Schéma 68

Enfin, les deux chromophores imine et cétone ont réagi ensemble par une photocycloaddition pour former une 1,3-oxazetidine (schéma 69). Cette réaction photochimique a été observée pour la première fois.

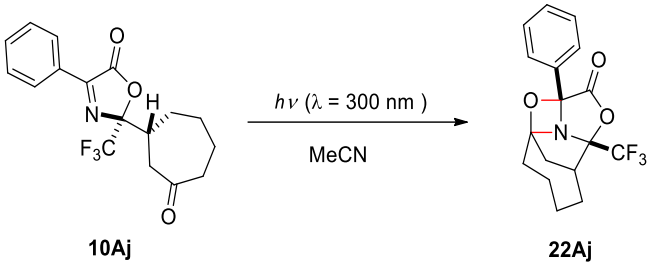


Schéma 69

La plupart de ces réactions ont montré une diastéréosélectivité totale. Des photoproduits polycycliques trifluorométhylés originaux ont été obtenus (schéma 70).

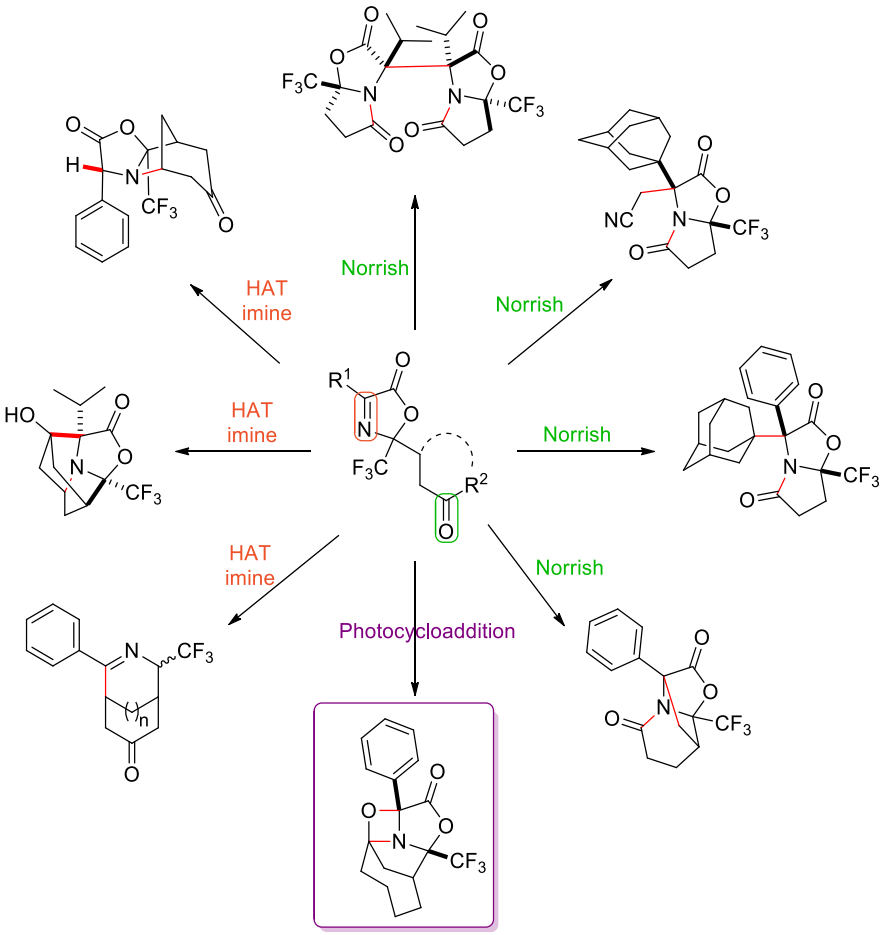

Norrish
HAT
imine
Norrish
HAT
imine
Norrish
HAT
imine
Norrish
Photocycloaddition

Schéma 70

Partie expérimentale

1 General Methods.

Solvents and commercially available reagents were purchased from standard chemical suppliers and used as received. Molecular sieves were activated by heating at 200 °C under vacuum for at least 8 h and were stored in a vacuum oven at 100 °C. Thin-layer chromatography using precoated aluminum backed plates (Merck Kieselgel 60F254) was visualized by UV light and/or by phosphomolybdic acid, potassium permanganate, or ninhydrin solutions.

Silica gel (40–63 µm; Macherey-Nagel GmbH & Co KG) was used for flash chromatography. NMR spectra were recorded in $CDCl_3$, CD_3COCD_3 or CD_3SOCD_3 with 500, or 600 MHz spectrometers. Chemicals shifts (δ) were reported in ppm relative to TMS for ^{1}H and $^{13}C\{1H\}$ NMR spectra and to $CFCl_3$ for ^{19}F NMR spectra. In the $^{13}C\{1H\}$ NMR data, reported signal multiplicities are related to C–F coupling. The following abbreviations were used to indicate the multiplicities: s (singlet), br s (broad singlet), d (doublet), t (triplet), q (quartet), quint (quintuplet), hept (heptuplet), and m (multiplet). Diastereomeric ratios (dr) were determined by ^{19}F NMR. HRMS spectra were recorded on an ESI-Q-TOF mass spectrometer using an electrospray source in positive mode. Optical rotations were measured at room temperature (ca. 20 °C).

Photochemical reactions were performed using either a Rayonet RPR-200 photochemical reactor fitted with 16 RPR-3000 Å fluorescent lamps. Melting points were measured in open capillary tubes on a Stuart SMP3 apparatus and are uncorrected.

Thermogravimetric analyses coupled with a mass spectrometer were performed between 30 °C and 600 °C under a constant flow of dry argon (50 ml/min) using a Simultaneous Thermal Analyzer STA 449C Jupiter from Netzsch, and a heating rate of 10 K/min. The isothermal drift and sensitivity values are 0.6 µg/h and 0.1 µg, respectively. Alumina crucibles were loaded with 10–20 mg of sample powder.

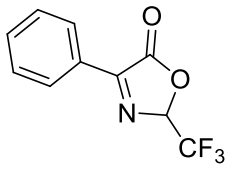
Electrochemistry was performed with a potentiostat from Origalys (OrigaFlex, pack OGF500) with a carbon working electrode, a platinum counter electrode and a 3 M Ag/AgCl reference electrode using $TBAPF_6$ as electrolyte and acetonitrile as solvent. Samples were examined at 3 different scan rates 0.05, 0.1 and 0.35 V s^{-1}

2 Partie expérimentale 1

2.1 General procedure for the preparation of oxazolones: General procedure A

A solution of amino acid and trifluoroacetic anhydride (2-4 equiv) was heated at reflux. After completion of the reaction (monitored by TLC), the solution was cooled to rt and diluted with CH_2Cl_2. The organic layer was hydrolyzed with a sat. aq. sol. of $NaHCO_3$ to neutral pH, washed with brine, dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated under reduced pressure. Purification of the residue by chromatography on silica gel afforded oxazolones.

4-phenyl-2-(trifluoromethyl)oxazol-5(2H)-one **(2A)**



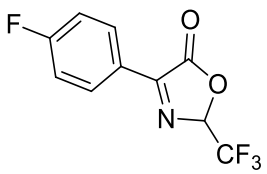
According to General Procedure A, amino acid phenylglycine (5 g, 31.0 mmol) reacted with trifluoroacetic anhydride (18 mL, 129 mmol, 4 equiv) for 2 h. Purification of the residue on silica gel (PE/EtOAc 95:5) afforded oxazolone **2A** (6.5 g, 92%) as a white amorphous solid.

^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ -78.6 (d, *J* = 4.0 Hz, 3F);

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.47–8.41 (m, 2H), 7.65 (m, 1H), 7.57–7.50 (m, 2H), 6.26 (q, *J* = 4.0 Hz, 1H);

UV/vis (acetonitrile): ε = 16072 L.mol^{-1}.cm^{-1} (λ_{max} = 270 nm), 4598 L.mol^{-1}.cm^{-1} (λ = 300 nm).

4-(4-fluorophenyl)-2-(trifluoromethyl)oxazol-5(2H)-one **(2B)**



According to General Procedure A, amino acid 4-fluorophenylglycine (3.4 g, 20.3 mmol) reacted with trifluoroacetic anhydride (12 mL, 86.3 mmol, 4.2 equiv) for 2 h. Purification of the residue on silica gel (PE/EtOAc 95:5) afforded oxazolone **2B** (3.9 g, 78%) as a white amorphous solid.

IR (film) ν_{max} 1015, 1102, 1510, 1607, 1799 cm^{-1};

^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ -78.8 (d, *J* = 4.0 Hz, 3F), -102.8 (tt, *J* = 8.5 Hz, *J* = 5.5 Hz, 1F);

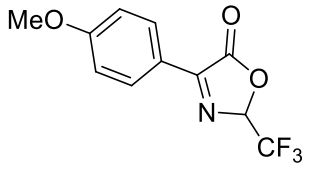
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.48–8.41 (m, 2H), 7.22–7.14 (m, 2H), 6.27 (q, *J* = 4.0 Hz, 1H);

^{13}C{1H} NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ 166.5 (d, *J* = 257.0 Hz), 162.8, 159.6, 131.9 (d, *J* = 9.5 Hz), 123.8 (d, *J* = 3.0 Hz), 120.5 (q, *J* = 282.0 Hz), 116.5 (d, *J* = 22.0 Hz), 92.5 (q, *J* = 35.5 Hz);

HRMS (ASAP) m/z calcd for $C_{10}H_6F_4NO_2$ $[M+H]^+$ 248.0335, found 248.0334.

UV/vis (acetonitrile): ε = 11091 $L.mol^{-1}.cm^{-1}$ (λ_{max} = 272 nm), 4209 $L.mol^{-1}.cm^{-1}$ (λ = 300 nm).

4-(4-methoxyphenyl)-2-(trifluoromethyl)oxazol-5(2H)-one **(2C)**



According to General Procedure A, amino acid 4-methoxyphenylglycine hydrochloride (26.4 g, 121.6 mmol) reacted with trifluoroacetic anhydride (70 mL, 503 mmol, 4.1 equiv) for 3 h. Purification of the residue on silica gel (PE/EtOAc 90:10) afforded oxazolone **2C** (16 g, 51%) as a white amorphous solid.

IR (film) ν_{max} 1019, 1153, 1259, 1513, 1601, 1797 cm^{-1};

^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ -78.9 (d, *J* = 4.0 Hz, 3F);

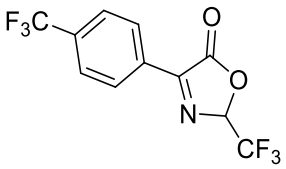
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.43–8.38 (m, 2H), 7.01–6.97 (m, 2H), 6.22 (q, *J* = 4.0 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H);

^{13}C{1H} NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ 164.4, 163.3, 159.5, 131.3, 120.6 (q, *J* = 282.0 Hz), 120.1, 114.6, 92.3 (q, *J* = 35.0 Hz), 55.7;

HRMS (ESI) m/z calcd for $C_{11}H_9F_3NO_3$ $[M+H]^+$ 260.0535, found 260.0535.

UV/vis (acetonitrile): ε = 27165 $L.mol^{-1}.cm^{-1}$ (λ_{max} = 313 nm), 22069 $L.mol^{-1}.cm^{-1}$ (λ = 300 nm).

2-(trifluoromethyl)-4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)oxazol-5(2H)-one **(2D)**



According to General Procedure A, amino acid 4-trifluoromethylphenylglycine hydrochloride (10.2 g, 40 mmol) reacted with trifluoroacetic anhydride (25 mL, 180 mmol, 4.5 equiv) for 3 h. Purification of the residue on silica gel (PE/EtOAc 95:5) afforded oxazolone **2D** (6 g, 50%) as a white amorphous solid.

IR (film) ν_{max} 1046, 1123, 1540, 1622, 1735, 1802 cm^{-1};

^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ -63.5 (s, 3F), -78.5 (d, *J* = 4.0 Hz, 3F);

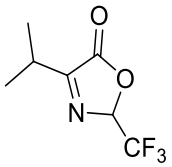
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.57 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.32 (q, *J* = 4.0 Hz, 1H);

^{13}C{1H} NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ 162.4, 160.1, 135.5 (q, *J* = 33.0 Hz), 130.3, 129.7, 126.2 (q, *J* = 3.5 Hz), 123.6 (q, *J* = 273.0 Hz), 120.4 (q, *J* = 282.0 Hz), 92.7 (q, *J* = 35.5 Hz);

HRMS (ESI) m/z calcd for $C_{11}H_6F_6NO_2$ $[M+H]^+$ 298.0303, found 298.0304.

UV/vis (acetonitrile): ε = 16070 $L.mol^{-1}.cm^{-1}$ (λ_{max} = 258 nm), 2245 $L.mol^{-1}.cm^{-1}$ (λ = 300 nm).

4-isopropyl-2-(trifluoromethyl)oxazol-5(2H)-one **(2E)**



According to General Procedure A, amino acid L-valine (8 g, 68.2 mmol) reacted with trifluoroacetic anhydride (38 mL, 273 mmol, 4 equiv) for 3 h. Purification of the residue on silica gel (PE/EtOAc 90:10) afforded oxazolone **2E** (8.3 g, 62%) as a colorless oil.

IR (film) ν_{max} 1039, 1121, 1470, 1644, 1800 cm^{-1};

^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ -79.2 (d, *J* = 4.0 Hz, 3F);

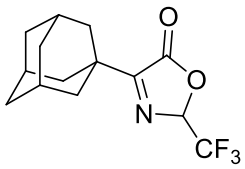
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.07 (qd, *J* = 4.0 Hz, *J* = 2.0 Hz, 1H), 3.06 (heptd, *J* = 7.0 Hz, *J* = 2.0 Hz, 1H), 1.33 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.31 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H);

^{13}C{1H} NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ 173.0, 163.2, 120.4 (q, *J* = 281.5 Hz), 93.0 (q, *J* = 35.0 Hz), 28.8, 18.9, 18.8;

HRMS (ESI) m/z calcd for $C_7H_7F_3NO_2$ $[M-H]^-$ 194.0429, found 194.0428.

UV/vis (acetonitrile): ε = 51 $L.mol^{-1}.cm^{-1}$ (λ_{max} = 283 nm), 20 $L.mol^{-1}.cm^{-1}$ (λ = 300 nm).

4-(adamantan-1-yl)-2-(trifluoromethyl)oxazol-5(2H)-one **(2F)**



According to General Procedure A, amino acid Adamantyl glycine hydrochloride (190 mg, 0.77 mmol) reacted with trifluoroacetic anhydride (2 mL, 14.3 mmol, 18.6 equiv) for 1 h. Purification of the residue on silica gel (PE/EtOAc 95:5) afforded oxazolone **2F** (86 mg, 39%) as a white amorphous solid.

IR (film) ν_{max} 1050, 1145, 1693, 1733, 1798, 2906 cm^{-1};

^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ -79.3 (d, *J* = 4.0 Hz, 3F);

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6,04 (q, *J* = 4.0 Hz, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.05–1.98 (m, 6H), 1.84–1.73 (m, 6H);

^{13}C{1H} NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ 173.4, 162.1, 120.4 (q, *J* = 281.5 Hz), 92.4 (q, *J* = 35.0 Hz), 38.1, 37.6, 36.4, 27.7;

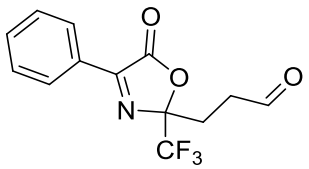
HRMS (ESI+) m/z calcd for $C_{14}H_{17}F_3NO_2$ $[M+H]^+$ 288.1211, found 288.1208.

UV/vis (acetonitrile): ε = 56 $L.mol^{-1}.cm^{-1}$ (λ_{max} = 287 nm), 39 $L.mol^{-1}.cm^{-1}$ (λ = 300 nm).

2.2 General procedure for the preparation of Michael adducts: General procedure B

A solution of Oxazolone and triethylamine (1 equiv) in CH_2Cl_2 was stirred for 10 min at rt. Acrolein (1 equiv) was then added and the reaction mixture was stirred at rt. After completion of the reaction (monitored by ^{19}F NMR), CH_2Cl_2 was removed under reduced pressure and the crude product was purified by chromatography on silica gel to afford aldehyde.

3-(5-oxo-4-phenyl-2-(trifluoromethyl)-2,5-dihydrooxazol-2-yl)propanal **(3A)**

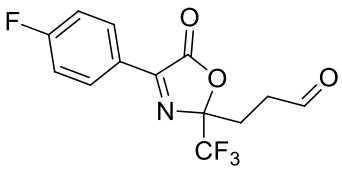


According to General Procedure B, a solution of oxazolone **2A** (8 g, 34.9 mmol), triethylamine (4.85 mL, 34.9 mmol, 1 equiv) and acrolein (2.35 mL, 35.0 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 was stirred at rt for 2 h. Purification on silica gel (PE/EtOAc 9: 1) afforded aldehyde **3A** (8.95 g, 90%) as a yellow oil.

^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ -80,2 (s, 3F);

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.73 (s, 1H), 8.44–8.35 (m, 2H), 7.65 (m, 1H), 7.56–751 (m, 2H), 2.74–2.59 (m, 2H), 2.53 (ddd, *J* = 18.5 Hz, *J* = 9.5 Hz, *J* = 5.5 Hz, 1H), 2.43 (ddd, J = 18.5 Hz, *J* = 9.5 Hz, *J* = 6.0 Hz, 1H);

3-(4-(4-fluorophenyl)-5-oxo-2-(trifluoromethyl)-2,5-dihydrooxazol-2-yl)propanal **(3B)**



According to General Procedure B, a solution of oxazolone **2B** (6.08 g, 24.6 mmol), triethylamine (3.5 mL, 25.1 mmol, 1 equiv) and acrolein (1.65 mL, 24.7 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 was stirred at rt for 2 h. Purification on silica gel (PE/EtOAc 9: 1) afforded aldehyde **3B** (5.78 g, 77%) as a yellow oil.

IR (film) ν_{max} 1148, 1511, 1616, 1726, 1797 cm^{-1};

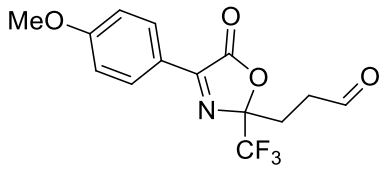
^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ -79.8 (s, 3F), -102.4 (tt, *J* = 8.5 Hz, *J* = 5.5 Hz, 1F);

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.73 (s,1H), 8.50–8.42 (m, 2H), 7.25–7.18 (m, 2H), 2.73–2.60 (m, 2H), 2.54 (ddd, *J* = 18.0 Hz, *J* = 9.0 Hz, *J* = 5.5 Hz, 1H), 2.44 (ddd, *J* = 18.0 Hz, *J* = 9.0 Hz, *J* = 6.5 Hz, 1H);

^{13}C{1H} NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ 198.4, 166.6 (d, *J* = 257.5 Hz), 162.5, 159.6, 132.1 (d, *J* = 9.5 Hz), 123.6 (d, *J* = 3.0 Hz), 121.7 (q, *J* = 285.0 Hz), 116.7 (d, *J* = 22.0 Hz), 100.6 (q, *J* = 31.0 Hz), 36.0, 24.4;

HRMS (ESI+) m/z calcd for $C_{13}H_{10}F_4NO_3$ $[M+H]^+$ 304.0597, found 304.0594.

3-(4-(4-methoxyphenyl)-5-oxo-2-(trifluoromethyl)-2,5-dihydrooxazol-2-yl)propanal **(3C)**



According to General Procedure B, a solution of oxazolone **2C** (4.38 g, 16.9 mmol), triethylamine (2.4 mL, 17.2 mmol, 1 equiv) and acrolein (1.15 mL, 17.2 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 was stirred at rt for 3 h. Purification on silica gel (PE/EtOAc 9: 1) afforded aldehyde **3C** (3.2 g, 60%) as a yellow oil.

IR (film) ν_{max} 1148, 1567, 1513, 1601, 1724, 1794 cm^{-1};

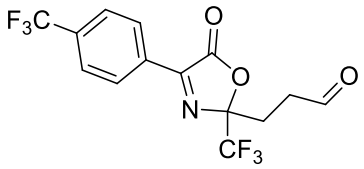
^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ -79.9 (s, 3F);

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.71 (s, 1H), 8.42–8.36 (m, 2H), 7.03–6.97 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.70–2.56 (m, 2H), 2.50 (ddd, *J* = 18.5 Hz, *J* = 9.5 Hz, *J* = 5.5 Hz, 1H), 2.41 (ddd, *J* = 18.5 Hz, *J* = 9.5 Hz, *J* = 6.0 Hz, 1H);

^{13}C{1H} NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ 198.7, 164.5, 163.0, 159.5, 131.5, 121.8 (q, *J* = 285.5 Hz), 119.9, 114.7, 100.3 (q, *J* = 31.0 Hz), 55.7, 35.9, 24.4;

HRMS (ESI+) m/z calcd for $C_{14}H_{13}F_3NO_4$ $[M+H]^+$ 316.0797, found 316.0797.

3-(5-oxo-2-(trifluoromethyl)-4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-2,5-dihydrooxazol-2-yl)propanal **(3D)**



According to General Procedure B, a solution of oxazolone **2D** (280 mg, 0.94 mmol), triethylamine (130 µL, 0.94 mmol, 1 equiv) and acrolein (65 µL, 0.97 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 was stirred at rt for 1 h. Purification on silica gel (PE/EtOAc 9: 1) afforded aldehyde **3D** (230 mg, 70%) as a yellow oil.

IR (film) ν_{max} 1066, 1127, 1322, 1618, 1726, 1799 cm^{-1};

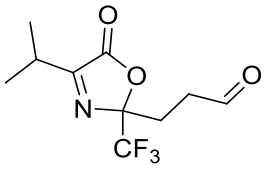
^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ -63.5 (s, 3F), -79.6 (s, 3F);

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.73 (s, 1H), 8.54 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.75–2.63 (m, 2H), 2.57 (ddd, *J* = 18.5 Hz, *J* = 9.0 Hz, *J* = 5.5 Hz, 1H), 2.46 (ddd, *J* = 18.5 Hz, *J* = 9.0 Hz, *J* = 6.5 Hz, 1H);

^{13}C{1H} NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ 198.3, 162.1, 160.0, 135.5 (q, *J* = 33.0 Hz), 130.2, 129.8, 126.2 (q, *J* = 4.0 Hz), 123.7 (q, *J* = 318.5 Hz), 121.6 (q, *J* = 285.5 Hz), 100.9 (q, *J* = 31.5 Hz), 36.0, 24.4;

HRMS (ESI+) m/z calcd for $C_{14}H_{10}F_6NO_3$ $[M+H]^+$ 354.0565, found 354.0564.

3-(4-isopropyl-5-oxo-2-(trifluoromethyl)-2,5-dihydrooxazol-2-yl)propanal **(3E)**



According to General Procedure B, a solution of oxazolone **2E** (3.41 g, 17.5 mmol), triethylamine (2.45 mL, 17.5 mmol, 1 equiv) and acrolein (1.2 mL, 17.9 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 was stirred at rt for 2 h. Purification on silica gel (PE/EtOAc 9: 1) afforded aldehyde **3E** (3.4 g, 77%) as a colorless oil.

IR (film) ν_{max} 1161, 1193, 1470, 1645, 1724, 1798 cm^{-1};

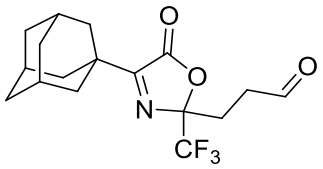
^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ -80.3 (s, 3F);

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.71 (s, 1H), 3.06 (hept, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.62–2.49 (m, 2H), 2.44 (ddd, *J* = 18.0 Hz, *J* = 8.5 Hz, *J* = 6.5 Hz, 1H), 2.34 (dt, *J* = 18.0 Hz, *J* = 7.5 Hz, 1H), 1.31 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.29 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H);

^{13}C{1H} NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ 198.6, 173.2, 162.9, 121.6 (q, *J* = 285.0 Hz), 101.1 (q, *J* = 31.0 Hz), 35.8, 28.7, 24.0, 19.0, 18.9;

HRMS (ESI+) m/z calcd for $C_{10}H_{13}F_3NO_3$ $[M+H]^+$ 252.0848, found 252.0847.

3-(4-(adamantan-1-yl)-5-oxo-2-(trifluoromethyl)-2,5-dihydrooxazol-2-yl)propanal **(3F)**



According to General Procedure B, a solution of oxazolone **2F** (215 mg, 0.75 mmol), triethylamine (105 µL, 0.75 mmol, 1 equiv) and acrolein (50 µL, 0.75 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 was stirred at rt for 1 h. Purification on silica gel (PE/EtOAc 95: 5) afforded aldehyde **3F** (155 mg, 60%) as a colorless oil.

IR (film) ν_{max} 1018, 1140, 1630, 1727, 1797, 2908 cm^{-1};

^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ -80.5 (s, 3F);

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.69 (s, 1H), 2.60–2.48 (m, 2H), 2.41 (ddd, *J* = 18.0 Hz, 9.0 Hz, 6.0 Hz, 1H), 2.30 (dt, *J* = 18.0 Hz, 7.0 Hz, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.03–1.95 (m, 6H), 1.83–1.72 (m, 6H);

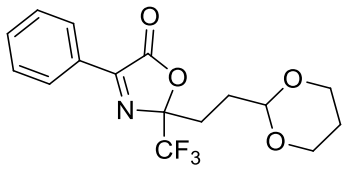
^{13}C{1H} NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ 198.7, 173.6, 161.8, 121.6 (q, *J* = 285.0 Hz), 100.2 (q, *J* = 31.0 Hz), 38.1, 37.7, 36.3, 35.7, 27.6, 23.9;

HRMS (ESI+) m/z calcd for $C_{17}H_{21}F_3NO_3$ $[M+H]^+$ 344.1474, found 344.1475.

2.3 General procedure for the preparation of acetals: General procedure C

In a flask equipped with an inverse Dean−Stark, a solution of aldehyde, alcohol (8 equiv) and p-Toluenesulfonic acid monohydrate (0.5 equiv) in $CHCl_3$ was heated at reflux. After completion of the reaction (monitored by TLC), the solution was cooled to rt, hydrolyzed with a sat. aq. sol. of $NaHCO_3$, dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated under reduced pressure. Purification of the residue by chromatography on silica gel afforded acetals.

2-(2-(1,3-dioxan-2-yl)ethyl)-4-(4-fluorophenyl)-2-(trifluoromethyl)oxazol-5(2H)-one **(4Aa)**

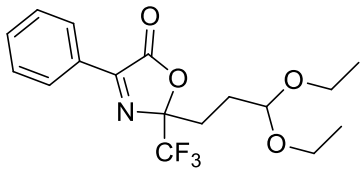


According to General Procedure C, a solution of aldehyde **3A** (4.31 g, 15.9 mmol), p-Toluenesulfonic acid monohydrate (1.5 g, 7.8 mmol, 0.5 equiv) and alcohol (9 mL, 124 mmol, 8.0 equiv) in $CHCl_3$ was stirred for 3 h. Purification on silica gel (PE/EtOAc 95: 5) afforded acetal **4Aa** (3.5 g, 64%) as a white amorphous solid.

^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ -80.0 (s, 3F);

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,45–8.40 (m, 2H), 7.64 (m, 1H), 7.56–7.51 (m, 2H), 4.57 (t, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.07 (dd, *J* = 12.0 Hz, *J* = 5.0 Hz, 2H), 3.77–3.69 (m, 2H), 2.57–2.42 (m, 2H), 2.05 (m, 1H), 1.61–1.45 (m, 2H), 1.33 (dtt, *J* = 13.5 Hz, *J* = 2.5 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H);

2-(3,3-diethoxypropyl)-4-phenyl-2-(trifluoromethyl)oxazol-5(2H)-one **(4Ac)**



According to General Procedure C, a solution of aldehyde **3A** (520 mg, 1.9 mmol), p-Toluenesulfonic acid monohydrate (180 mg, 0.95 mmol, 0.5 equiv) and alcohol (1.0 mL, 17.1

mmol, 9.0 equiv) in $CHCl_3$ was stirred for 3 h. Purification on silica gel (PE/EtOAc 9: 1) afforded acetal **4Ac** (457 mg, 66%) as a colorless oil.

IR (film) ν_{max} 1155, 1451, 1613, 1798, 2978 cm^{-1};

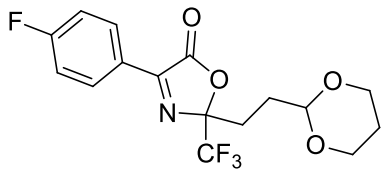
^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ -80.0 (s, 3F);

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.45–8.39 (m, 2H), 7.63 (m, 1H), 7.54–7.50 (m, 2H), 4.50 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 3.66–3.56 (m, 2H), 3.50–3.42 (m, 2H), 2.49–2.33 (m, 2H), 1.55 (ddt, *J* = 13.5 Hz, *J* = 11.0 Hz, *J* = 5.5 Hz, 1H), 1.45 (ddt, *J* = 13.5 Hz, *J* = 11.0 Hz, *J* = 5.5 Hz, 1H), 1.18 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.17 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H);

^{13}C{1H} NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ 162.9, 160.4, 133.9, 129.3, 129.1, 127.5, 121.9 (q, *J* = 285.0 Hz), 101.7, 101.3 (q, *J* = 31.0 Hz), 61.7, 26.5, 25.5, 15.3

HRMS (ESI+) m/z calcd for $C_{15}H_{15}F_3NO_3$ $[M\text{-}OEt]^+$ 314.1004, found 314.1003.

2-(2-(1,3-dioxan-2-yl)ethyl)-4-(4-fluorophenyl)-2-(trifluoromethyl)oxazol-5(2H)-one **(4Ba)**



According to General Procedure C, a solution of aldehyde **3B** (1 g, 3.3 mmol), p-Toluenesulfonic acid monohydrate (315 mg, 1.65 mmol, 0.5 equiv) and alcohol (2 mL, 27.6 mmol, 8.3 equiv) in $CHCl_3$ was stirred for 3 h. Purification on silica gel (PE/EtOAc 95: 5) afforded acetal **4Ba** (920 mg, 77%) as a white amorphous solid.

IR (film) ν_{max} 1147, 1509, 1614, 1788, 2849 cm^{-1};

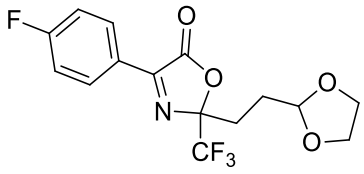
^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ -80.0 (s, 3F), -103.2 (tt, *J* = 8.5 Hz, *J* = 5.5 Hz, 1F);

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,49–8.42 (m, 2H), 7.23–7.16 (m, 2H), 4.54 (t, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.04 (dd, *J* = 11.5 Hz, *J* = 5.0 Hz, 2H), 3.71 (m, 2H), 2.45 (m, 2H), 2.02 (m, 1H), 1.58–1.42 (m, 2H), 1.31 (dtt, *J* = 13.5 Hz, *J* = 2.5 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H);

^{13}C{1H} NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ 166.3 (d, *J* = 256.5 Hz), 162.9, 159.4, 131.9 (d, *J* = 9.5 Hz), 123.9 (d, *J* = 3.0 Hz), 121.8 (q, *J* = 285.0 Hz), 116.5 (d, *J* = 22.0 Hz), 101.3 (q, *J* = 31.0 Hz), 100.6, 67.0, 66.9, 27.1, 25.8, 25.7;

HRMS (ESI+) m/z calcd for $C_{16}H_{16}F_4NO_4$ $[M+H]^+$ 362.1015, found 362.1014.

2-(2-(1,3-dioxolan-2-yl)ethyl)-4-(4-fluorophenyl)-2-(trifluoromethyl)oxazol-5(2H)-one **(4Bb)**



According to General Procedure C, a solution of aldehyde **3B** (1.24 g, 4.1 mmol), p-Toluenesulfonic acid monohydrate (380 mg, 2.0 mmol, 0.5 equiv) and alcohol (1.6 mL, 28.6 mmol, 7.0 equiv) in $CHCl_3$ was stirred for 2 h. Purification on silica gel (PE/EtOAc 95: 5) afforded acetal **4Bb** (1.1 g, 77%) as a white amorphous solid.

IR (film) ν_{max} 1133, 1151, 1509, 1593, 1613, 1798, 2887 cm^{-1};

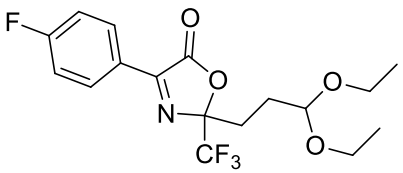
^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ -80.0 (s, 3F), -103.1 (tt, *J* = 8.5 Hz, *J* = 5.5 Hz, 1F);

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.50–8.42 (m, 2H), 7.23–7.17 (m, 2H), 4.88 (t, *J* = 4.0 Hz, 1H), 3.93 (m, 2H), 3.84 (m, 2H), 2.45 (m, 2H), 1.67 – 1.59 (m, 1H), 1.55 (m, 1H);

^{13}C{1H} NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ 166.4 (d, *J* = 256.5 Hz), 162.9, 159.5, 131.9 (d, *J* = 9.0 Hz), 123.8 (d, *J* = 3.5 Hz), 121.8 (q, *J* = 285.0 Hz), 116.5 (d, *J* = 22.0 Hz), 102.9, 101.2 (q, *J* = 31.0 Hz), 65.21, 65.20, 25.7, 25.5;

HRMS (ESI+) m/z calcd for $C_{15}H_{14}F_4NO_4$ $[M+H]^+$ 348.0859, found 348.0859.

2-(3,3-diethoxypropyl)-4-(4-fluorophenyl)-2-(trifluoromethyl)oxazol-5(2H)-one **(4Bc)**



According to General Procedure C, a solution of aldehyde **3B** (320 mg, 1.05 mmol), p-Toluenesulfonic acid monohydrate (100 mg, 0.52 mmol, 0.5 equiv) and alcohol (1 mL, 17.1 mmol, 16 equiv) in $CHCl_3$ was stirred for 2 h. Purification on silica gel (PE/EtOAc 95: 5) afforded acetal **4Bc** (260 mg, 66%) as a colorless oil.

IR (film) ν_{max} 1125, 1155, 1511, 1617, 1798, 2978 cm^{-1};

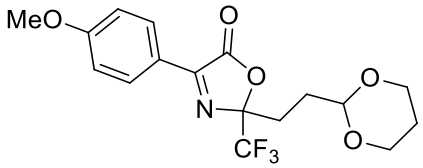
^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ -79.9 (s, 3F), -103.0 (tt, *J* = 8.5 Hz, *J* = 5.5 Hz, 1F);

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.50–8.43 (m, 2H), 7.24–7.17 (m, 2H), 4.49 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 3.63–3.58 (m, 2H), 3.50–3.42 (m, 2H), 2.47–2.32 (m, 2H), 1.54 (m, 1H), 1.44 (m, 1H), 1.184 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.181 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H);

^{13}C{1H} NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ 166.4 (d, *J* = 257.0 Hz), 162.9, 159.3, 132.0 (d, *J* = 9.0 Hz), 123.8 (d, *J* = 3.5 Hz), 121.8 (q, *J* = 285.0 Hz), 116.5 (d, *J* = 22.0 Hz), 101.7, 101.3 (d, *J* = 31.0 Hz), 61.7, 26.5, 25.5, 15.4;

HRMS (ESI+) m/z calcd for $C_{13}H_{14}F_4NO_3$ $[M\text{-}OEt]^+$ 332.0904, found 332.0900.

2-(2-(1,3-dioxan-2-yl)ethyl)-4-(4-methoxyphenyl)-2-(trifluoromethyl)oxazol-5(2H)-one **(4Ca)**



According to General Procedure C, a solution of aldehyde **3C** (2 g, 6.34 mmol), p-Toluenesulfonic acid monohydrate (600 mg, 3.15 mmol, 0.5 equiv) and alcohol (3.7 mL, 51.0 mmol, 8.0 equiv) in $CHCl_3$ was stirred for 3 h. Purification on silica gel (PE/EtOAc 9: 1) afforded acetal **4Ca** (2.3 g, 96%) as a white amorphous solid.

IR (film) ν_{max} 1136, 1261, 1512, 1596, 1797, 2862 cm^{-1};

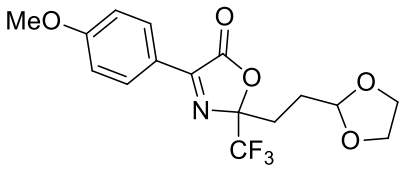
^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ -80.2 (s, 3F);

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.41–8.36 (m, 2H), 7.01–6.96 (m, 2H), 4.53 (t, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.07–4.02 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.75–3.67 (m, 2H), 2.49–2.37 (m, 2H), 2.02 (dtt, *J* = 13.5 Hz, *J* = 12.5 Hz, *J* = 5.0 Hz, 1H), 1.58–1.43 (m, 2H), 1.31 (dtt, *J* = 13.5 Hz, *J* = 2.5 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H);

^{13}C{1H} NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ 164.2, 163.4, 159.4, 131.4, 122.0 (q, *J* = 285.0 Hz), 120.3, 114.5, 101.0 (q, *J* = 31.5 Hz), 100.7, 66.98, 66.96, 55.7, 27.1, 25.9, 25.7

HRMS (ESI+) m/z calcd for $C_{17}H_{19}F_3NO_5$ $[M+H]^+$ 374.1215, found 374.1215.

2-(2-(1,3-dioxolan-2-yl)ethyl)-4-(4-methoxyphenyl)-2-(trifluoromethyl)oxazol-5(2H)-one **(4Cb)**



According to General Procedure C, a solution of aldehyde **3C** (1.07 g, 3.4 mmol), p-Toluenesulfonic acid monohydrate (320 mg, 1.68 mmol, 0.5 equiv) and alcohol (1.5 mL, 26.8 mmol, 8.0 equiv) in $CHCl_3$ was stirred for 3 h. Purification on silica gel (PE/EtOAc 9: 1) afforded acetal **4Cb** (1.8 g, 88%) as a colorless oil.

IR (film) ν_{max} 1151, 1259, 1513, 1602, 1794, 2887 cm^{-1};

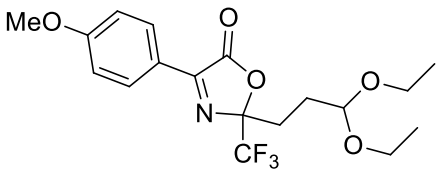
^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ -80.1 (s, 3F);

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.42–8.37 (m, 2H), 7.02–6.97 (m, 2H), 4.89 (t, *J* = 4.5 Hz, 1H), 3.97–3.91 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.87–3.79 (m, 2H), 2.49–2.37 (m, 2H), 1.66–1.51 (m, 2H);

^{13}C{1H} NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ 164.3, 163.4, 159.4, 131.4, 122.0 (q, *J* = 285.0 Hz), 120.2, 114.6, 103.0, 101.0 (q, *J* = 31.0 Hz), 65.21, 65.19, 55.7, 25.8, 25.6

HRMS (ESI+) m/z calcd for $C_{16}H_{17}F_3NO_5$ $[M+H]^+$ 360.1059, found 360.1059.

2-(3,3-diethoxypropyl)-4-(4-methoxyphenyl)-2-(trifluoromethyl)oxazol-5(2H)-one **(4Cc)**



According to General Procedure C, a solution of aldehyde **3C** (644 mg, 2.0 mmol), p-Toluenesulfonic acid monohydrate (210 mg, 1.1 mmol, 0.5 equiv) and alcohol (1.0 mL, 17.1 mmol, 8.5 equiv) in $CHCl_3$ was stirred for 3 h. Purification on silica gel (PE/EtOAc 95: 5) afforded acetal **4Cc** (515 mg, 65%) as a colorless oil.

IR (film) ν_{max} 1152, 1258, 1514, 1602, 1795, 2977 cm^{-1};

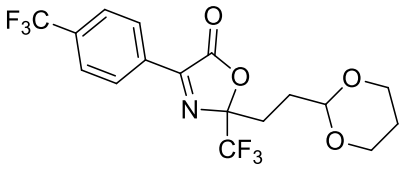
^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ -80.1 (s, 3F);

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.43–8.36 (m, 2H), 7.03–6.96 (m, 2H), 4.49 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.65–3.56 (m, 2H), 3.49–3.41 (m, 2H), 2.44–2.31 (m, 2H), 1.53 (ddt, *J* = 13.5 Hz, *J* = 11.0 Hz, *J* = 5.5 Hz, 1H), 1.45 (ddt, *J* = 13.5 Hz, *J* = 11.0 Hz, *J* = 5.5 Hz, 1H), 1.18 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.17 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H);

^{13}C{1H} NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ 164.3, 163.4, 159.3, 131.4, 122.0 (q, *J* = 285.0 Hz), 120.2, 114.6, 101.7, 101.1 (q, *J* = 30.5 Hz), 61.6, 55.7, 26.5, 25.5, 15.4

HRMS (ESI+) m/z calcd for $C_{16}H_{17}F_3NO_4$ $[M\text{-}OEt]^+$ 344.1105, found 344.1105.

2-(2-(1,3-dioxan-2-yl)ethyl)-2-(trifluoromethyl)-4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)oxazol-5(2H)-one **(4Da)**



According to General Procedure C, a solution of aldehyde **3D** (227 mg, 0.64 mmol), p-Toluenesulfonic acid monohydrate (60 mg, 0.32 mmol, 0.5 equiv) and alcohol (0.4 mL, 5.5 mmol, 8.6 equiv) in $CHCl_3$ was stirred for 4 h. Purification on silica gel (PE/EtOAc 9: 1) afforded acetal **4Da** (260 mg, 66%) as a white amorphous solid.

IR (film) ν_{max} 1067, 1131, 1322, 1618, 1798, 2855 cm^{-1};

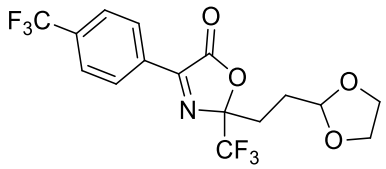
^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ -63.4 (s, 3F), -79.9 (s, 3F);

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.54 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.55 (t, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.04 (dd, *J* = 11.0 Hz, *J* = 5.0 Hz, 2H), 3.75–3.65 (m, 2H), 2.57–2.43 (m, 2H), 2.02 (m, 1H), 1.56 (m, 1H), 1.48 (m, 1H), 1.31 (dtt, *J* = 13.5, *J* = 2.5, *J* = 1.5 Hz, 1H);

^{13}C{1H} NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ 162.5, 159.9, 135.2 (q, *J* = 33.0 Hz), 130.6, 129.7, 126.0 (q, *J* = 4.0 Hz), 123.6 (q, *J* = 273.0 Hz), 121.7 (q, *J* = 285.5 Hz), 101.6 (q, *J* = 31.0 Hz), 100.5, 66.99, 66.96, 27.2, 25.8, 25.6

HRMS (ESI+) m/z calcd for $C_{17}H_{16}F_6NO_4$ $[M+H]^+$ 412.0984, found 412.0986.

2-(2-(1,3-dioxolan-2-yl)ethyl)-2-(trifluoromethyl)-4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)oxazol-5(2H)-one **(4Db)**



According to General Procedure C, a solution of aldehyde **3D** (1.15 g, 3.25 mmol), p-Toluenesulfonic acid monohydrate (300 mg, 1.57 mmol, 0.5 equiv) and alcohol (1.4 mL, 25.0 mmol, 7.7 equiv) in $CHCl_3$ was stirred for 3 h. Purification on silica gel (PE/EtOAc 9: 1) afforded acetal **4Db** (0.7 g, 54%) as a white amorphous solid.

IR (film) ν_{max} 1066, 1127, 1323, 1616, 1797, 2899 cm^{-1};

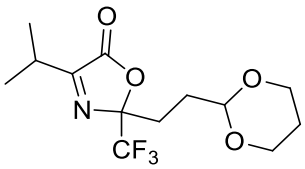
^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ -63.4 (s, 3F), -79.8 (s, 3F);

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.55 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.88 (t, *J* = 4.0 Hz, 1H), 3.98–3.89 (m, 2H), 3.88–3.78 (m, 2H), 2.57–2.42 (m, 2H), 1.66 (dddd, *J* = 14.0 Hz, *J* = 10.0 Hz, *J* = 6.0 Hz, *J* = 4.0 Hz, 1H), 1.56 (dddd, *J* = 14.0 Hz, *J* = 10.0 Hz, *J* = 6.0 Hz, *J* = 4.0 Hz, 1H);

^{13}C{1H} NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ 162.5, 159.9, 135.2 (q, *J* = 33.0 Hz), 130.5, 129.7, 126.1 (q, *J* = 3.5 Hz), 123.6 (q, *J* = 273.0 Hz), 121.7 (q, *J* = 285.0 Hz), 102.8, 101.5 (q, *J* = 31.0 Hz), 65.24, 65.21, 25.7, 25.5

HRMS (ESI+) m/z calcd for $C_{16}H_{14}F_6NO_4$ $[M+H]^+$ 398.0827, found 398.0825.

2-(2-(1,3-dioxan-2-yl)ethyl)-4-isopropyl-2-(trifluoromethyl)oxazol-5(2H)-one **(4Ea)**



According to General Procedure C, a solution of aldehyde **3E** (980 mg, 3.9 mmol), p-Toluenesulfonic acid monohydrate (370 mg, 1.95 mmol, 0.5 equiv) and alcohol (2.0 mL, 27.2 mmol, 7.0 equiv) in $CHCl_3$ was stirred for 2 h. Purification on silica gel (PE/EtOAc 9: 1) afforded acetal **4Ea** (716 mg, 60%) as a colorless oil.

IR (film) ν_{max} 1143, 1192, 1646, 1800, 2855 cm^{-1};

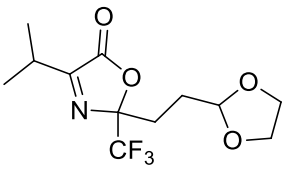
^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ -80.5 (s, 3F);

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 4.51 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.08–4.02 (m, 2H), 3.76–3.67 (m, 2H), 3.01 (hept, *J* = 7.0 Hz, 1H) 2.41–2.29 (m, 2H), 2.03 (dtt, *J* = 13.5 Hz, *J* = 12.5 Hz, *J* = 5.0 Hz, 1H), 1.48–1.31 (m, 3H), 1.29 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.28 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H);

^{13}C{1H} NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ 172.8, 163.4, 121.7 (q, *J* = 285.0 Hz), 101.8 (q, *J* = 30.5 Hz), 100.7, 67.0, 66.9, 28.6, 26.8, 25.7, 25.3, 19.1, 19.0;

HRMS (ESI+) m/z calcd for $C_{13}H_{19}F_3NO_4$ $[M+H]^+$ 310.1266, found 310.1268.

2-(2-(1,3-dioxolan-2-yl)ethyl)-4-isopropyl-2-(trifluoromethyl)oxazol-5(2H)-one **(4Eb)**



According to General Procedure C, a solution of aldehyde **3E** (964 mg, 3.83 mmol), p-Toluenesulfonic acid monohydrate (365 mg, 1.92 mmol, 0.5 equiv) and alcohol (1.5 mL, 26.8 mmol, 7.0 equiv) in $CHCl_3$ was stirred for 2 h. Purification on silica gel (PE/EtOAc 9: 1) afforded acetal **4Eb** (718 mg, 63%) as a colorless oil.

IR (film) ν_{max} 1143, 1189, 1646, 1799, 2882 cm^{-1};

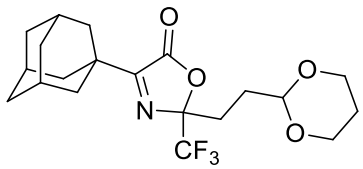
^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ -80.5 (s, 3F);

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 4.86 (t, *J* = 4.0 Hz, 1H), 3.98–3.90 (m, 2H), 3.88–3.79 (m, 2H), 3.03 (hept, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.36 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 1.56–1.41 (m, 2H), 1.31 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.29 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H);

^{13}C{1H} NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ 172.9, 163.3, 121.7 (q, *J* = 285.0 Hz), 102.9, 101.7 (q, *J* = 30.5 Hz), 65.20, 65.16, 28.7, 25.4, 25.1, 19.1, 19.0;

HRMS (ESI+) m/z calcd for $C_{12}H_{17}F_3NO_4$ $[M+H]^+$ 296.1110, found 296.1114.

2-(2-(1,3-dioxan-2-yl)ethyl)-4-(adamantan-1-yl)-2-(trifluoromethyl)oxazol-5(2H)-one **(4Fa)**



According to General Procedure C, a solution of aldehyde **3F** (600 mg, 1.75 mmol), p-Toluenesulfonic acid monohydrate (200 mg, 1.05 mmol, 0.6 equiv) and alcohol (1.0 mL, 13.8 mmol, 8.0 equiv) in $CHCl_3$ was stirred for 2 h. Purification on silica gel (PE/EtOAc 9: 1) afforded acetal **4Fa** (550 mg, 78%) as a white amorphous solid.

IR (film) ν_{max} 1145, 1193, 1631, 1796, 2853, 2908 cm^{-1};

^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ -80.7 (s, 3F);

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 4.51 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.09–4.02 (m, 2H), 3.75–3.67 (m, 2H), 2.41–2.27 (m, 2H), 2.14–1.95 (m, 9H), 1.83–1.71 (m, 6H), 1.28–1.46 (m, 3H);

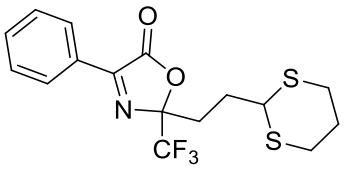
^{13}C{1H} NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ 173.3, 162.3, 121.8 (q, *J* = 285.0 Hz), 100.9 (q, *J* = 31.0 Hz), 100.8, 67.0, 66.9, 38.2, 37.5, 36.4, 27.7, 26.8, 25.7, 25.3

HRMS (ESI+) m/z calcd for $C_{20}H_{27}F_3NO_4$ $[M+H]^+$ 402.1892, found 402.1895.

2.4 General procedure for the preparation of thioacetals: General procedure D

A solution of aldehyde diluted in CH_2Cl_2 is slowly added, for 10 min and using an addition funnel, to a solution of dithiol (1 equiv) and $BF_3.OEt_2$ (1.0 equiv) in CH_2Cl_2. The mixture is then heated to reflux for 14 hours. After completion of the reaction (monitored by TLC), the solution was cooled to rt, hydrolyzed with a sat. aq. sol. of NaHCO3, dried ($MgSO_4$), filtered, and concentrated under reduced pressure. Purification of the residue by chromatography on silica gel afforded thioacetal.

2-(2-(1,3-dithian-2-yl)ethyl)-4-phenyl-2-(trifluoromethyl)oxazol-5(2H)-one **(4Ad)**



According to General Procedure D, a solution of aldehyde **3A** (3.7 g, 9.86 mmol), $BF_3.OEt_2$ (1.7 mL, 13.7 mmol, 1.4 equiv) and 1,3-propanedithiol (1.0 mL, 9.96 mmol, 1.0 equiv) in CH_2Cl_2 was stirred for 14 h. Purification on silica gel (PE/EtOAc 95: 5) afforded acetal **4Ad** (2.9 g, 78%) as a white amorphous solid.

IR (KBr) ν_{max} 1265, 1448, 1573, 1609, 1797, 2927, 3070 cm^{-1};

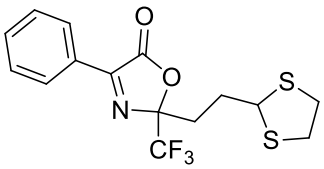
^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ -79.8 (s, 3F);

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.47–8.43 (m, 2H), 7.65 (tt, *J* = 7.5 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.58–7.53 (m, 2H), 4.02 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.91–2.81 (m, 4H), 2.65–2.51 (m, 2H), 2.12 (dquint, *J* = 14.5 Hz, *J* = 4.0 Hz, 1H), 1.88 (dtt, *J* = 14.5 Hz, *J* = 8.0 Hz, *J* = 6.0 Hz, 1H), 1.76 (dddd, *J* = 14.0 Hz, *J* = 11.5 Hz, *J* = 7.0 Hz, *J* = 5.0 Hz, 1H), 1.65 (dddd, *J* = 14.0 Hz, *J* = 11.5 Hz, *J* = 7.0 Hz, *J* = 5.0 Hz, 1H)

^{13}C{1H} NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ 162.8, 160.5, 134.1, 129.4, 129.2, 127.4, 121.8 (q, J = 285.5 Hz), 101.0 (q, J = 31.0 Hz), 46.3, 30.2, 28.8, 27.2, 25.8

HRMS (ESI+) m/z calcd for $C_{16}H_{16}F_4NNaO_2S_2$ $[M+Na]^+$ 398.0472, found 398.0476.

2-(2-(1,3-dithiolan-2-yl)ethyl)-4-phenyl-2-(trifluoromethyl)oxazol-5(2H)-one **(4Ae)**



According to General Procedure D, a solution of aldehyde **3A** (4.2 g, 14.7 mmol), $BF_3.OEt_2$ (2.55 mL, 20.5 mmol, 1.4 equiv) and 1,2-ethanedithiol (1.25 mL, 14.8 mmol, 1.0 equiv) in CH_2Cl_2 was stirred for 14 h. Purification on silica gel (PE/EtOAc 95: 5) afforded acetal **4Ae** (5 g, 94%) as a white amorphous solid.

IR (KBr) ν_{max} 1265, 1448, 1491, 1573, 1609, 1797, 2927, 3070 cm^{-1};

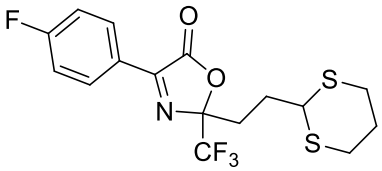
^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ -79.8 (s, 3F);

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.44–8.40 (m, 2H), 7.64 (tt, *J* = 7.5 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.56–7.50 (m, 2H), 4.48 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.26–3.16 (m, 4H), 2.56–2.42 (m, 2H), 1.74 (m, 1H), 1.64 (m, 1H)

^{13}C{1H} NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ 162.8, 160.4, 134.0, 129.4, 129.2, 127.4, 121.8 (q, J = 285.5 Hz), 101.0 (q, J = 31.0 Hz), 52.4, 38.7, 31.1, 30.2

HRMS (ESI+) m/z calcd for $C_{15}H_{14}F_4NNaO_2S_2$ $[M+Na]^+$ 384.0316, found 384.0307.

2-(2-(1,3-dithian-2-yl)ethyl)-4-(4-fluorophenyl)-2-(trifluoromethyl)oxazol-5(2H)-one **(4Bd)**



According to General Procedure D, a solution of aldehyde **3B** (1.02 g, 3.36 mmol), $BF_3.OEt_2$ (0.58 mL, 4.7 mmol, 1.4 equiv) and 1,3-propanedithiol (0.34 mL, 3.38 mmol, 1.0 equiv) in CH_2Cl_2 was stirred for 14 h. Purification on silica gel (PE/EtOAc 9: 1) afforded acetal **4Bd** (1.12 g, 84%) as a white amorphous solid.

IR (film) ν_{max} 1139, 1508, 1614, 1790, 2902 cm^{-1};

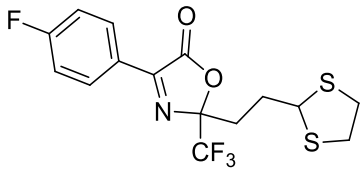
^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ -79.8 (s, 3F), -102.8 (tt, *J* = 8.5 Hz, *J* = 5.5 Hz, 1F);

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.50–8.42 (m, 2H), 7.24–7.18 (m, 2H), 3.98 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.89–2.76 (m, 4H), 2.63–2.43 (m, 2H), 2.09 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.60 (m, 1H);

^{13}C{1H} NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ 166.4 (d, *J* = 257.0 Hz), 162.6, 159.3, 132.0 (d, *J* = 9.0 Hz), 123.7 (d, *J* = 3.0 Hz), 121.6 (q, *J* = 285.5 Hz), 116.5 (d, *J* = 22.0 Hz), 101.0 (q, *J* = 31.0 Hz), 46.2, 30.12, 30.10, 28.7, 27.1, 25.7;

HRMS (ESI+) m/z calcd for $C_{16}H_{16}F_4NO_2S_2$ $[M+H]^+$ 394.0559, found 394.0559.

2-(2-(1,3-dithiolan-2-yl)ethyl)-4-(4-fluorophenyl)-2-(trifluoromethyl)oxazol-5(2H)-one **(4Be)**



According to General Procedure D, a solution of aldehyde **3B** (1.22 g, 4.02 mmol), $BF_3.OEt_2$ (0.7 mL, 5.63 mmol, 1.4 equiv) and 1,2-ethanedithiol (0.34 mL, 4.02 mmol, 1.0 equiv) in CH_2Cl_2 was stirred for 14 h. Purification on silica gel (PE/EtOAc 95: 5) afforded acetal **4Be** (1 g, 66%) as a white amorphous solid.

IR (film) ν_{max} 1176, 1509, 1613, 1793, 2919 cm^{-1};

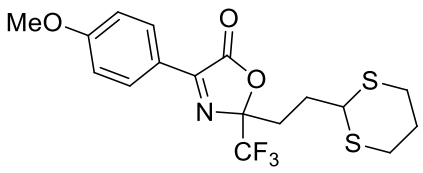
^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ -79.8 (s, 3F), -102.8 (tt, *J* = 8.5 Hz, *J* = 5.5 Hz, 1F);

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.50–8.45 (m, 2H), 7.24–7.19 (m, 2H), 4.47 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.27–3.16 (m, 4H), 2.54–2.41 (m, 2H), 1.74 (m, 1H), 1.63 (m, 1H);

^{13}C{1H} NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ 166.4 (d, *J* = 257.0 Hz), 162.8, 159.3, 132.0 (d, *J* = 9.5 Hz), 123.7 (d, *J* = 3.0 Hz), 121.7 (q, *J* = 285.5 Hz), 116.6 (d, *J* = 22.5 Hz), 101.1 (q, *J* = 31.0 Hz), 52.4, 38.77, 38.75, 31.1, 30.2;

HRMS (ESI+) m/z calcd for $C_{15}H_{14}F_4NO_2S_2$ $[M+H]^+$ 380.0402, found 380.0402.

2-(2-(1,3-dithian-2-yl)ethyl)-4-(4-methoxyphenyl)-2-(trifluoromethyl)oxazol-5(2H)-one **(4Cd)**



According to General Procedure D, a solution of aldehyde **3C** (1.57 g, 5.0 mmol), $BF_3.OEt_2$ (0.95 mL, 7.7 mmol, 1.5 equiv) and 1,3-propanedithiol (0.5 mL, 5.0 mmol, 1.0 equiv) in CH_2Cl_2 was stirred for 14 h. Purification on silica gel (PE/EtOAc 9: 1) afforded acetal **4Cd** (1.78 mg, 88%) as a white amorphous solid.

IR (film) ν_{max} 1135, 1258, 1513, 1595, 1788, 2935 cm^{-1};

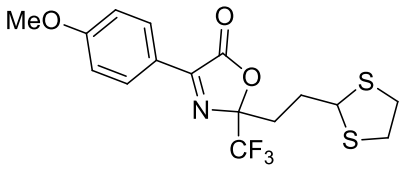
^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ -80.0 (s, 3F);

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.44–8.37 (m, 2H), 7.03–6.98 (m, 2H), 3.99 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.89–2.77 (m, 4H), 2.60–2.43 (m, 2H), 2.10 (dquint, *J* = 14.5 Hz, *J* = 4.0 Hz, 1H), 1.85 (dtt, *J* = 14.5 Hz, *J* = 8.0 Hz, *J* = 6.5 Hz, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.62 (m, 1H);

^{13}C{1H} NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ 164.4, 163.4, 159.4, 131.5, 121.9 (q, *J* = 285.5 Hz), 120.1, 114.6, 100.8 (q, *J* = 31.0 Hz), 55.7, 46.4, 30.2, 28.8, 27.2, 25.8

HRMS (ESI+) m/z calcd for $C_{17}H_{19}F_3NO_3S_2$ $[M+H]^+$ 406.0758, found 406.0758.

2-(2-(1,3-dithiolan-2-yl)ethyl)-4-(4-methoxyphenyl)-2-(trifluoromethyl)oxazol-5(2H)-one **(4Ce)**



According to General Procedure D, a solution of aldehyde **3C** (1.66 g, 5.28 mmol), $BF_3.OEt_2$ (1.0 mL, 8.1 mmol, 1.5 equiv) and 1,2-ethanedithiol (0.45 mL, 5.35 mmol, 1.0 equiv) in CH_2Cl_2 was stirred for 14 h. Purification on silica gel (PE/EtOAc 9: 1) afforded acetal **4Ce** (1.8 g, 87%) as a colorless oil.

IR (film) ν_{max} 1143, 1259, 1513, 1601, 1793, 2932 cm^{-1};

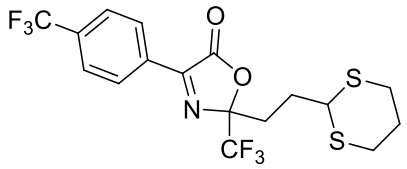
^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ -80.0 (s, 3F);

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.44–8.36 (m, 2H), 7.04–6.96 (m, 2H), 4.47 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.94–3.84 (m, 4H), 2.52–2.39 (m, 2H), 1.76–1.60 (m, 2H);

^{13}C{1H} NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ 164.4, 163.3, 159.3, 131.5, 121.9 (q, *J* = 285.0 Hz), 120.1, 114.6, 100.8 (q, *J* = 31.0 Hz), 55.7, 52.5, 38.7, 31.1, 30.3

HRMS (ESI+) m/z calcd for $C_{16}H_{17}F_3NO_3S_2$ $[M+H]^+$ 392.0602, found 392.0604.

2-(2-(1,3-dithian-2-yl)ethyl)-2-(trifluoromethyl)-4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)oxazol-5(2H)-one **(4Dd)**



According to General Procedure D, a solution of aldehyde **3D** (1.43 g, 4.05 mmol), $BF_3.OEt_2$ (0.5 mL, 4.05 mmol, 1.0 equiv) and 1,3-propanedithiol (0.41 mL, 4.08 mmol, 1.0 equiv) in CH_2Cl_2 was stirred for 14 h. Purification on silica gel (PE/EtOAc 95: 5) afforded acetal **4Dd** (710 mg, 40%) as a colorless oil.

IR (film) ν_{max} 1126, 1323, 1614, 1797, 2896 cm^{-1};

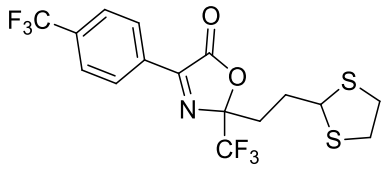
^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ -63.4 (s, 3F), -79.6 (s, 3F);

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.00 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.89–2.79 (m, 4H), 2.65–2.51 (m, 2H), 2.10 (dquint, *J* = 14.0, *J* = 4.0 Hz, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.61 (m, 1H);

^{13}C{1H} NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ 162.3, 159.8, 135.4 (q, *J* = 33.0 Hz), 130.3, 129.8, 126.1 (q, *J* = 3.5 Hz), 123.6 (q, *J* = 273.0 Hz), 121.6 (q, *J* = 285.5 Hz), 101.4 (q, *J* = 31.0 Hz), 46.3, 30.2, 28.7, 27.2, 25.7

HRMS (ESI+) m/z calcd for $C_{17}H_{16}F_6NO_2S_2$ $[M+H]^+$ 444.0527, found 444.0529.

2-(2-(1,3-dithiolan-2-yl)ethyl)-2-(trifluoromethyl)-4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)oxazol-5(2H)-one **(4De)**



According to General Procedure D, a solution of aldehyde **3D** (1.59 g, 4.51 mmol), $BF_3.OEt_2$ (0.85 mL, 6.88 mmol, 1.5 equiv) and 1,2-ethanedithiol (0.38 mL, 4.52 mmol, 1.0 equiv) in CH_2Cl_2 was stirred for 14 h. Purification on silica gel (PE/EtOAc 95: 5) afforded acetal **4De** (645 mg, 25%) as a white amorphous solid.

IR (film) ν_{max} 1128, 1324, 1612, 1795, 2921 cm^{-1};

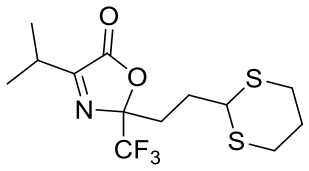
^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ -63.4 (s, 3F), -79.6 (s, 3F);

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.56 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.48 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.27–3.15 (m, 4H), 2.59–2.45 (m, 2H), 1.75 (m, 1H), 1.63 (m, 1H);

^{13}C{1H} NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ 162.3, 159.7, 135.4 (q, *J* = 33.0 Hz), 130.4, 129.8, 126.1 (q, *J* = 4.0 Hz), 123.6 (q, *J* = 273.0 Hz), 121.6 (q, *J* = 285.5 Hz), 101.5 (q, *J* = 31.0 Hz), 52.3, 38.8, 31.1, 30.2

HRMS (ESI+) m/z calcd for $C_{16}H_{14}F_6NO_2S_2$ $[M+H]^+$ 430.0370, found 430.0370.

2-(2-(1,3-dithian-2-yl)ethyl)-4-isopropyl-2-(trifluoromethyl)oxazol-5(2H)-one **(4Ed)**



According to General Procedure D, a solution of aldehyde **3E** (1.22 g, 4.87 mmol), $BF_3.OEt_2$ (1.2 mL, 9.75 mmol, 2.0 equiv) and 1,3-propanedithiol (0.49 mL, 4.87 mmol, 1.0 equiv) in CH_2Cl_2 was stirred for 14 h. Purification on silica gel (PE/EtOAc 95: 5) afforded acetal **4Ed** (1.3 mg, 79%) as a colorless oil.

IR (film) ν_{max} 1164, 1187, 1644, 1799, 2935 cm^{-1};

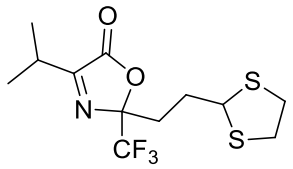
^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ -80.3 (s, 3F);

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 3.95 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.04 (hept, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.88–2.78 (m, 4H), 2.52–2.36 (m, 2H), 2.09 (dquint, *J* = 14.0 Hz, *J* = 4.0 Hz, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.50 (m, 1H), 1.30 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.29 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H);

^{13}C{1H} NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ 172.9, 163.1, 121.5 (q, *J* = 285.0 Hz), 101.6 (q, *J* = 30.0 Hz), 46.2, 30.1, 28.6, 28.1, 26.9, 25.7, 19.0, 18.9;

HRMS (ESI+) m/z calcd for $C_{13}H_{19}F_3NO_2S_2$ $[M+H]^+$ 342.0809, found 342.0811.

2-(2-(1,3-dithiolan-2-yl)ethyl)-4-isopropyl-2-(trifluoromethyl)oxazol-5(2H)-one **(4Ee)**



According to General Procedure D, a solution of aldehyde **3E** (1.3 g, 5.2 mmol), $BF_3.OEt_2$ (1.3 mL, 10.4 mmol, 2.0 equiv) and 1,2-ethanedithiol (0.44 mL, 5.2 mmol, 1.0 equiv) in CH_2Cl_2 was stirred for 14 h. Purification on silica gel (PE/EtOAc 9: 1) afforded acetal **4Ee** (0.99 g, 58%) as a colorless oil.

IR (film) ν_{max} 1164, 1188, 1644, 1798, 2932 cm^{-1};

^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ -80.3 (s, 3F);

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 4.44 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.27–3.15 (m, 4H), 3.04 (hept, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.44–2.29 (m, 2H), 1.62 (m, 1H), 1.53 (m, 1H), 1.30 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.29 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H);

^{13}C{1H} NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ 172.8, 163.1, 121.6 (q, *J* = 285.0 Hz), 101.6 (q, *J* = 31.0 Hz), 52.3, 38.72, 38.68, 30.8, 29.7, 28.6, 19.1, 19.0;

HRMS (ESI+) m/z calcd for $C_{12}H_{17}F_3NO_2S_2$ $[M+H]^+$ 328.0653, found 328.0650.

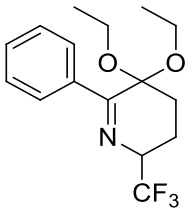
2.5 General procedure for the photochemical reaction: General procedure E

In a 20 mL quartz glass tube (Ø=1.1 cm), a solution of imine 1 in acetonitrile, acetone or α,α,α-trifluorotoluene was prepared. The tube was equipped with a septum and the mixture was bubbled with argon during 10 min and then irradiated at λ = 300 nm. After completion of the reaction (monitored by ^{19}F NMR), the solution was then heated at reflux of acetonitrile. After 2-3 h, the solvent was removed under reduced pressure. Purification of the residue by chromatography on silica gel afforded the photochemical products.

2.6 General procedure for the photochemical reaction: General procedure F

In a 20 mL quartz glass tube (Ø=1.1 cm), a solution of imine 1 in acetonitrile, acetone or α,α,α-trifluorotoluene was prepared. The tube was equipped with a septum and the mixture was bubbled with argon during 10 min and then irradiated at λ = 300 nm. After completion of the reaction (monitored by ^{19}F NMR), the solvent was removed under reduced pressure. Purification of the residue by chromatography on silica gel afforded the photochemical products.

5,5-diethoxy-6-phenyl-2-(trifluoromethyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridine **(7Ac)**



According to General Procedure E, a solution of acetal **4Ac** (120 mg, 0.33 mmol) in MeCN (19 mL) was irradiated for 25 min and then heated at reflux for 2h. Purification on silica gel (PE/EtOAc 95: 5) afforded product **7Ac** (80 mg, 77%) as a colorless oil.

IR (film) ν_{max} 1051, 1128, 1269, 1639, 2978 cm^{-1};

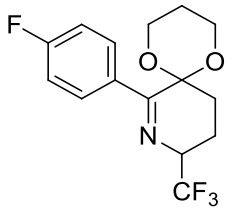
^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ -76.4 (d, *J* = 8.0 Hz, 3F)

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.93–7.88 (m, 2H), 7.40–7.31 (m, 3H), 4.17 (m, 1H), 3.60 (dq, *J* = 9.0 Hz, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.55–3.44 (m, 2H), 3.41 (dq, *J* = 8.5 Hz, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.19–2.07 (m, 2H), 2.00 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.16 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.13 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H);

^{13}C{1H} NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ 171.9, 138.0, 129.7, 129.6, 127.7, 126.0 (d, *J* = 279.0 Hz), 97.4, 59.4 (q, *J* = 29.0 Hz), 58.8, 57.4, 27.9, 18.7, 15.6, 15.5;

HRMS (ESI+) m/z calcd for $C_{16}H_{21}F_3NO_2$ $[M+H]^+$ 316.1518, found 316.1515.

7-(4-fluorophenyl)-9-(trifluoromethyl)-1,5-dioxa-8-azaspiro[5.5]undec-7-ene **(7Ba)**



According to General Procedure E, a solution of acetal **4Ba** (118 mg, 0.32 mmol) in MeCN (16 mL) was irradiated for 20 min and then heated at reflux for 2h. Purification on silica gel (PE/EtOAc 9: 1) afforded product **7Ba** (90 mg, 87%) as a white amorphous solid.

IR (film) ν_{max} 1096, 1125, 1262, 1506, 1645, 2889 cm^{-1};

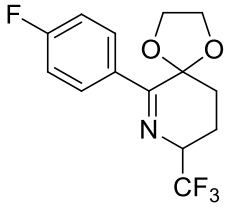
^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ -76.3 (d, *J* = 8.0 Hz, 3F), -111.9 (tt, *J* = 8.5 Hz, *J* = 5.5 Hz, 1F);

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.08–8.03 (m, 2H), 7.06–7.00 (m, 2H), 4.16–4.03 (m, 3H), 3.99 (ddt, *J* = 12.0 Hz, *J* = 5.5 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H), 3.92 (ddt, *J* = 12.0 Hz, *J* = 5.5 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H), 2.97 (dt, *J* = 13.5 Hz, *J* = 4.0 Hz, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.88 (tdd, *J* = 13.5 Hz, *J* = 10.5 Hz, *J* = 3.5 Hz, 1H), 1.73 (td, *J* = 13.5, *J* = 3.5 Hz, 1H), 1.49 (dtt, *J* = 13.5, *J* = 3.0, *J* = 1.5 Hz, 1H);

^{13}C{1H} NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ 167.4, 163.9 (d, *J* = 249.0 Hz), 133.1 (d, *J* = 3.0 Hz), 131.6 (d, *J* = 8.5 Hz), 125.5 (q, *J* = 279.5 Hz), 114.6 (d, *J* = 21.5 Hz), 93.9, 60.9 (q, *J* = 29.0 Hz), 59.8, 59.7, 25.0, 24.4, 18.7;

HRMS (ESI+) m/z calcd for $C_{15}H_{16}F_4NO_2$ $[M+H]^+$ 318.1117, found 318.1119.

6-(4-fluorophenyl)-8-(trifluoromethyl)-1,4-dioxa-7-azaspiro[4.5]dec-6-ene **(7Bb)**



According to General Procedure E, a solution of acetal **4Bb** (104 mg, 0.30 mmol) in Acetone (18 mL) was irradiated for 35 min and then heated at reflux for 3h. Purification on silica gel (PE/EtOAc 9: 1) afforded product CN **5Bb** (39 mg, 37%) as a colorless oil and product CC **7Bb** (29 mg, 32%) as a white amorphous solid.

IR (film) ν_{max} 1089, 1124, 1265, 1506, 1640, 2898 cm^{-1};

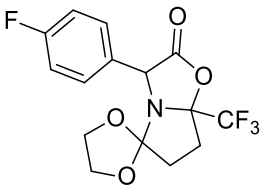
^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ -76.3 (d, *J* = 8.0 Hz, 3F), -112.1 (tt, *J* = 8.5 Hz, *J* = 5.5 Hz, 1F);

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.63–7.57 (m, 2H), 7.07–7.00 (m, 2H), 4.08 (m, 1H), 4.00 (ddd, *J* = 7.5 Hz, *J* = 6.5 Hz, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.92 (ddd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 7.0 Hz, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.86 (ddd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 6.5 Hz, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.70 (ddd, *J* = 7.5 Hz, *J* = 7.0 Hz, *J* = 6.5 Hz, 1H), 2.17–2.06 (m, 2H), 2.00 (m, 1H), 1.89 (m, 1H);

^{13}C{1H} NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ 169.9, 163.6 (d, *J* = 248.5 Hz), 134.1 (d, *J* = 3.0 Hz), 130.8 (d, *J* = 8.5 Hz), 125.4 (q, *J* = 279.0 Hz), 115.0 (d, *J* = 21.5 Hz), 102.5, 65.8, 64.9, 60.7 (q, *J* = 29.5 Hz), 31.1, 20.3;

HRMS (ESI+) m/z calcd for $C_{14}H_{14}F_4NO_2$ $[M+H]^+$ 304.0961, found 304.0960.

3'-(4-fluorophenyl)-7a'-(trifluoromethyl)tetrahydro-2'H-spiro[[1,3]dioxolane-2,5'-pyrrolo[2,1-b]oxazol]-2'-one **(5Bb)**



IR (film) ν_{max} 1151, 1509, 1605, 1802, 2900 cm^{-1};

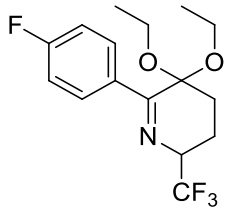
^{19}F NMR (470 MHz, $(CD_3)_2CO$) δ -84.2 (s, 3F), -116.8 (tt, *J* = 8.5 Hz, *J* = 5.5 Hz, 1F);

^{1}H NMR (500 MHz, $(CD_3)_2CO$) δ 7.68–7.61 (m, 2H), 7.20–7.14 (m, 2H), 5.42 (s, 1H), 4.11 (m, 1H), 4.06–3.96 (m, 2H), 3.87 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.42–2.26 (m, 2H);

^{13}C{1H} NMR (125.7 MHz, $(CD_3)_2CO$) δ 173.1, 163.4 (d, *J* = 244.0 Hz), 132.3 (d, *J* = 3.0 Hz), 129.0 (d, *J* = 8.5 Hz), 124.0 (q, *J* = 284.5 Hz), 123.0, 115.9 (d, *J* = 21.5 Hz), 98.8 (q, *J* = 33.5 Hz), 66.9, 65.3, 57.9, 34.0, 30.0;

HRMS (ESI+) m/z calcd for $C_{15}H_{14}F_4NO_4$ $[M+H]^+$ 348.0859, found 348.0858.

5,5-diethoxy-6-(4-fluorophenyl)-2-(trifluoromethyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridine **(7Bc)**



According to General Procedure E, a solution of acetal **4Bc** (110 mg, 0.29 mmol) in MeCN (18 mL) was irradiated for 30 min and then heated at reflux for 2h. Purification on silica gel (PE/EtOAc 95: 5) afforded product **7Bc** (83 mg, 85%) as a colorless oil.

IR (film) ν_{max} 1130, 1270, 1506, 1602, 2978 cm^{-1};

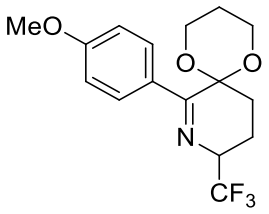
^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ -76.4 (d, *J* = 8.0 Hz, 3F), -111.6 (tt, *J* = 8.5 Hz, *J* = 5.5 Hz, 1F);

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.01–7.94 (m, 2H), 7.04–6.98 (m, 2H), 4.14 (m, 1H), 3.61 (dq, *J* = 9.0 Hz, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.51 (dq, *J* = 9.0 Hz, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.47–3.37 (m, 2H), 2.15–2.07 (m, 2H), 2.02 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.18 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.13 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H);

^{13}C{1H} NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ 170.4, 164.0 (d, J = 249.5 Hz), 133.8 (d, *J* = 3.5 Hz), 131.8 (d, *J* = 8.5 Hz), 125.8 (q, *J* = 278.5 Hz), 114.6 (d, *J* = 21.5 Hz), 97.4, 59.6 (q, *J* = 29.0 Hz), 58.8, 57.5, 27.6, 18.7, 15.5, 15.4;

HRMS (ESI+) m/z calcd for $C_{16}H_{20}F_4NO_2$ $[M+H]^+$ 334.1424, found 334.1420.

7-(4-methoxyphenyl)-9-(trifluoromethyl)-1,5-dioxa-8-azaspiro[5.5]undec-7-ene **(7Ca)**



According to General Procedure E, a solution of acetal **4Ca** (280 mg, 0.75 mmol) in Acetone (38 mL) was irradiated for 50 min and then heated at reflux for 3h. Purification on silica gel (PE/EtOAc 4: 1) afforded product **7Ca** (153 mg, 62%) as a white amorphous solid.

IR (film) ν_{max} 1139, 1255, 1510, 1603, 1645, 2879 cm^{-1};

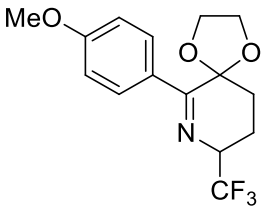
^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ -76.3 (d, *J* = 8.0 Hz, 3F);

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.07–8.00 (m, 2H), 6.90–6.83 (m, 2H), 4.16–4.03 (m, 3H), 4.00 (ddt, *J* = 11.5 Hz, *J* = 5.5 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H), 3.93 (ddt, *J* = 11.5 Hz, *J* = 5.5 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.97 (ddd, *J* = 13.5 Hz, *J* = 5.0 Hz, *J* = 3.5 Hz, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.05 (dtd, *J* = 13.5 Hz, *J* = 5.0 Hz, *J* = 3.5 Hz, 1H), 1.86 (tdd, *J* = 13.5 Hz, *J* = 10.5 Hz, *J* = 3.5 Hz, 1H), 1.73 (td, *J* = 13.5 Hz, *J* = 3.5 Hz, 1H), 1.49 (dtt, *J* = 13.5 Hz, *J* = 3.0 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H);

^{13}C{1H} NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ 167.5, 160.9, 131.2, 129.6, 125.6 (q, *J* = 279.5 Hz), 113.1, 94.0, 60.8 (q, *J* = 29.0 Hz), 59.8, 59.6, 55.4, 25.1, 24.5, 18.7;

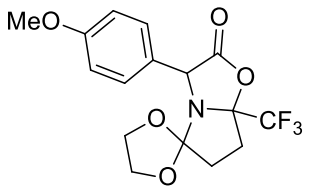
HRMS (ESI+) m/z calcd for $C_{16}H_{19}F_3NO_3$ $[M+H]^+$ 330.1317, found 330.1319.

6-(4-methoxyphenyl)-8-(trifluoromethyl)-1,4-dioxa-7-azaspiro[4.5]dec-6-ene **(7Cb)**



7Cb

3'-(4-methoxyphenyl)-7a'-(trifluoromethyl)tetrahydro-2'H-spiro[[1,3]dioxolane-2,5'-pyrrolo[2,1-b]oxazol]-2'-one **(5Cb)**



5Cb

According to General Procedure E, a solution of acetal **4Cb** (284 mg, 0.79 mmol) in MeCN (38 mL) was irradiated for 2h 30 min and then heated at reflux for 3h. Purification on silica gel (PE/EtOAc 9: 1) afforded a mixture of product CN **5Cb** and product CC **7Cb** (145 mg, 53%, rp = 72: 28) as a colorless oil.

IR (film) ν_{max} 1149, 1170, 1250, 1511, 1606, 1735, 1805, 2963 cm^{-1};

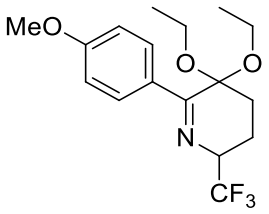
^{19}F NMR (470 MHz, DMSO-D_6) δ -75.2 (d, *J* = 8.5 Hz, 3F, **5Cb**); -82.7 (s, 3F, **7Cb**)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-D_6) δ 7.58–7.54 (m, 2H, **5Cb**), 7.45–7.39 (m, 2H, **7Cb**), 6.99–6.94 (m, 2H, **7Cb**), 6.94–6.90 (m, 2H, **5Cb**), 5.37 (s, 1H, **7Cb**), 4.45 (m, 1H, **5Cb**), 4.07–4.00 (m, 2H, **5Cb**), 3.99–3.92 (m, 3H, **5Cb** and **7Cb**), 3.87 (m, 1H, **7Cb**), 3.84–3.80 (m, 1H, **5Cb**), 3.78 (s, 3H, **5Cb**), 3.75 (s, 3H, **7Cb**), 3.71 (m, 1H, **7Cb**), 2.59 (m, 1H, **7Cb**), 2.39–2.27 (m, 2H, **7Cb**), 2.17 (m, 1H, **7Cb**), 2.11–1.99 (m, 2H, **5Cb**), 1.84–1.68 (m, 2H, **5Cb**);

^{13}C{1H} NMR (125.7 MHz, DMSO-D_6) δ 172.6, 168.1, 160.2, 158.9, 129.8, 127.1, 126.8, 125.8 (q, *J* = 279.0 Hz), 122.8 (q, *J* = 285.0 Hz), 121.5, 113.8, 113.1, 101.9, 97.5 (q, *J* = 33.5 Hz), 65.6, 65.0, 64.0, 63.9, 59.5 (q, *J* = 28.5 Hz), 57.1, 55.13, 55.08, 32.5, 29.9, 29.0, 19.9;

HRMS (ESI+) m/z calcd for $C_{15}H_{17}F_3NO_3$ (**5Cb**) $[M+H]^+$ 316.1161, found 316.1167; HRMS (ESI+) m/z calcd for $C_{16}H_{17}F_3NO_5$ (**7Cb**) $[M+H]^+$ 360.1059, found 360.1064.

5,5-diethoxy-6-(4-methoxyphenyl)-2-(trifluoromethyl)-2,3,4,5-tetrahydropyridine **(7Cc)**



According to General Procedure E, a solution of acetal **4Cc** (106 mg, 0.27 mmol) in Acetone (19 mL) was irradiated for 1 h 40 min and then heated at reflux for 3h. Purification on silica gel (PE/EtOAc 95: 5) afforded product **7Cc** (67 mg, 70%) as a colorless oil.

IR (film) ν_{max} 1128, 1251, 1509, 1603, 2977 cm^{-1};

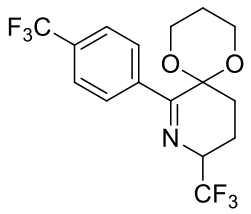
^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ -76.5 (d, *J* = 8.0 Hz, 3F);

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.98–7.92 (m, 2H), 6.88–6.82 (m, 2H), 4.13 (m, 1H), 3.82 (s, 1H), 3.62 (dq, *J* = 9.0 Hz, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.55–3.43 (m, 2H), 3.40 (dq, *J* = 9.0 Hz, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.15–2.06 (m, 2H), 1.99 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.18 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 1.13 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H);

^{13}C{1H} NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ 170.6, 161.0, 131.3, 130.4, 126.0 (q, *J* = 278.5 Hz), 113.0, 97.6, 59.3 (q, *J* = 29.0 Hz), 58.8, 57.4, 55.4, 27.8, 18.7, 15.6, 15.5;

HRMS (ESI+) m/z calcd for $C_{17}H_{23}F_3NO_3$ $[M+H]^+$ 346.1624, found 346.1621.

9-(trifluoromethyl)-7-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1,5-dioxa-8-azaspiro[5.5]undec-7-ene **(7Da)**



According to General Procedure E, a solution of acetal **4Da** (252 mg, 0.61 mmol) in MeCN (34 mL) was irradiated for 20 min and then heated at reflux for 3h. Purification on silica gel (PE/EtOAc 9: 1) afforded product **7Da** (180 mg, 80%) as a colorless oil.

IR (film) ν_{max} 1096, 1123, 1323, 1646, 2879 cm^{-1};

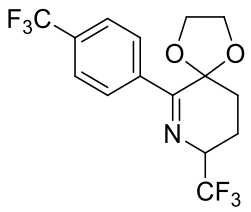
^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ -62.8 (s, 3F), -76.2 (d, *J* = 7.5 Hz, 3F);

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.12 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.62 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.17–4.03 (m, 3H), 4.00 (dd, *J* = 12.0 Hz, *J* = 5.5 Hz, 1H), 3.91 (dd, *J* = 12.0 Hz, *J* = 5.0 Hz, 1H), 2.99 (dt, *J* = 14.0 Hz, *J* = 4.0 Hz, 1H), 2.25 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.74 (td, *J* = 13.5 Hz, *J* = 3.5 Hz, 1H), 1.49 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H;

^{13}C{1H} NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ 167.9, 140.6, 131.3 (q, *J* = 32.5 Hz), 129.8, 125.3 (q, *J* = 279.5 Hz), 124.6 (q, *J* = 4.0 Hz), 124.3 (q, *J* = 271.0 Hz), 93.8, 61.1 (q, *J* = 29.5 Hz), 59.8, 59.7, 25.0, 24.3, 18.7;

HRMS (ESI+) m/z calcd for $C_{16}H_{16}F_6NO_2$ $[M+H]^+$ 368.1085, found 368.1086.

8-(trifluoromethyl)-6-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1,4-dioxa-7-azaspiro[4.5]dec-6-ene **(7Db)**



According to General Procedure E, a solution of acetal **4Db** (140 mg, 0.35 mmol) in Acetone (18 mL) was irradiated for 40 min and then heated at reflux for 2h. Purification on silica gel (PE/EtOAc 9: 1) afforded product CN **5Db** (50 mg, 36%) as a colorless oil and product CC **7Db** (56 mg, 45%) as a colorless oil.

IR (film) ν_{max} 1108, 1120, 1326, 1651, 2899 cm^{-1};

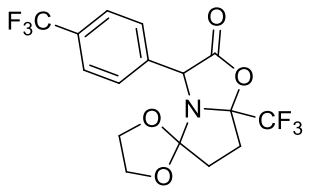
^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ -62.8 (s, 3F), -76.3 (d, *J* = 7.5 Hz, 3F);

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.70 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.61 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.10 (m, 1H), 4.00 (ddd, *J* = 7.5 Hz, *J* = 6.5 Hz, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.95–3.85 (m, 2H), 3.64 (m, 1H), 2.19–2.08 (m, 2H), 2.02 (m, 1H), 1.91 (td, *J* = 13.0 Hz, *J* = 3.5 Hz, 1H);

^{13}C{1H} NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ 170.1, 141.6, 131.3 (q, *J* = 32.5 Hz), 129.1, 125.3 (q, *J* = 279.0 Hz), 125.0 (q, *J* = 4.0 Hz), 124.2 (q, *J* = 273.0 Hz), 102.3, 66.0, 65.0, 60.9 (q, *J* = 29.5 Hz), 31.1, 20.3;

HRMS (ESI+) m/z calcd for $C_{15}H_{14}F_6NO_2$ $[M+H]^+$ 354.0929, found 354.0930.

7a'-(trifluoromethyl)-3'-(4-(trifluoromethyl)phenyl)tetrahydro-2'H-spiro[[1,3]dioxolane-2,5'-pyrrolo[2,1-b]oxazol]-2'-one **(5Db)**



IR (film) ν_{max} 1111, 1324, 1620, 1806, 2900 cm^{-1};

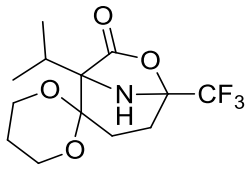
^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ -62.6 (s, 3F), -83.6 (s, 3F);

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.81 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.64 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.27 (s, 1H), 4.04–3.92 (m, 3H), 3.83 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.43–2.31 (m, 2H), 2.26 (m, 1H);

^{13}C{1H} NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ 171.8, 138.5, 130.4 (q, *J* = 32.5 Hz), 126.5, 125.6 (q, *J* = 4.0 Hz), 124.2 (q, *J* = 172.0 Hz), 122.7 (q, *J* = 285.0 Hz), 122.1, 98.2 (q, *J* = 34.0 Hz), 66.1, 64.5, 57.4, 33.6, 29.6;

HRMS (ESI+) m/z calcd for $C_{16}H_{14}F_6NO_4$ $[M+H]^+$ 398.0827, found 398.0827.

1-isopropyl-5-(trifluoromethyl)-6-oxa-8-azaspiro[bicyclo[3.2.1]octane-2,2'-[1,3]dioxan]-7-one **(6Ea)**



According to General Procedure F, a solution of acetal **4Ea** (670 mg, 1.71 mmol) in MeCN (130 mL) was irradiated for 3 h. Purification on silica gel (PE/EtOAc 9: 1) afforded product **5Ea** (260 mg, 39%) as a colorless oil and product **6Ea** (235 mg, 35%) as a colorless oil. The product CC (100 mg, 0.25 mmol) was heated at reflux of MeCN for 3h to afford product **7Ea** (88 mg, 99%) as a colorless oil.

IR (film) ν_{max} 1104, 1171, 1817, 2879, 3316 cm^{-1};

^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ -83.2 (s, 3F);

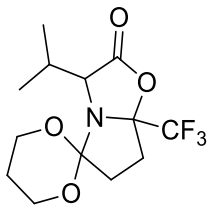
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 4.07–3.89 (m, 4H), 3.03 (dd, *J* = 15.0 Hz, *J* = 5.5 Hz, 1H), 2.79 (s, 1H), 2.67 (hept, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.20–2.06 (m, 2H), 1.98 (td, *J* = 13.0 Hz, *J* = 6.0 Hz, 1H), 1.62

(ddd, *J* = 15.0 Hz, *J* = 12.5 Hz, *J* = 6.0 Hz, 1H), 1.41 (dquint, *J* = 13.5 Hz, *J* = 2.0 Hz, 1H), 1.10 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.91 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H);

^{13}C{1H} NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ 172.4, 122.0 (q, *J* = 280.5 Hz), 94.6, 91.1 (q, *J* = 34.5 Hz), 72.3, 60.5, 59.9, 26.7, 26.5, 25.0, 23.0, 18.8, 18.6;

HRMS (ESI+) m/z calcd for $C_{13}H_{19}F_3NO_4$ $[M+H]^+$ 310.1266, found 310.1264.

3'-isopropyl-7a'-(trifluoromethyl)tetrahydro-2'H-spiro[[1,3]dioxane-2,5'-pyrrolo[2,1-b]oxazol]-2'-one **(5Ea)**



IR (film) ν_{max} 1130, 1170, 1797, 2875 cm^{-1};

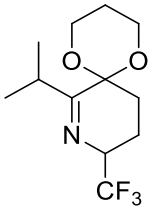
^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ -83.6 (s, 3F);

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 4.09–4.00 (m, 2H), 3.94 (td, *J* = 12.0 Hz, *J* = 3.0 Hz, 1H), 3.90–3.84 (m, 2H), 2.68 (dd, *J* = 12.5 Hz, *J* = 8.0 Hz, 1H), 2.50 (ddd, *J* = 14.0 Hz, *J* = 7.5 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H), 2.17 (m, 1H), 2.02–1.87 (m, 3H), (dquint, *J* = 13.5 Hz, *J* = 2.0 Hz, 1H), 1.15 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.02 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H);

^{13}C{1H} NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ 174.3, 122.8 (q, *J* = 284.5 Hz), 112.8, 97.4 (q, *J* = 33.5 Hz), 63.9, 63.7, 60.4, 30.4, 30.3, 28.7, 24.8, 20.9, 19.9;

HRMS (ESI+) m/z calcd for $C_{13}H_{19}F_3NO_4$ $[M+H]^+$ 310.1266, found 310.1265.

7-isopropyl-9-(trifluoromethyl)-1,5-dioxa-8-azaspiro[5.5]undec-7-ene **(7Ea)**



IR (film) ν_{max} 1095, 1122, 1270, 1670, 2965 cm^{-1};

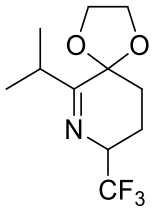
^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ -76.8 (d, *J* = 8 Hz, 3F);

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 4.02–3.94 (m, 2H), 3.91–3.80 (m, 3H), 3.18 (hept, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.76 (ddd, *J* = 13.5 Hz, *J* = 5.0 Hz, *J* = 3.0 Hz, 1H), 2.16 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 1.72–1.54 (m, 3H), 1.41 (m, 1H), 1.11 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.09 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H);

^{13}C{1H} NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ 177.6, 125.6 (q, *J* = 279.0 Hz), 93.3, 60.0 (q, *J* = 29.0 Hz), 59.6, 59.5, 30.1, 25.4, 23.9, 22.2, 22.1, 18.8 ;

HRMS (ESI+) m/z calcd for $C_{12}H_{19}F_3NO_2$ $[M+H]^+$ 266.1368, found 266.1367.

6-isopropyl-8-(trifluoromethyl)-1,4-dioxa-7-azaspiro[4.5]dec-6-ene **(7Eb)**



According to General Procedure E, a solution of acetal **4Eb** (250 mg, 0.84 mmol) in Acetone (45 mL) was irradiated for 1 h 30 min and then heated at reflux for 3h. Purification on silica gel (PE/EtOAc 95: 5) afforded product **5Eb** (97 mg, 39%) as a colorless oil and product **7Eb** (60 mg, 28%) as a colorless oil.

IR (film) ν_{max} 1128, 1149, 1269, 1667, 2968 cm^{-1};

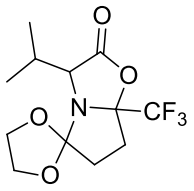
^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ -76.8 (d, *J* = 7.5 Hz, 3F);

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 4.13–4.03 (m, 3H), 3.96 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 2.69 (hept, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.02–1.91 (m, 2H), 1.79 (m, 1H), 1.70–1.61 (m, 1H), 1.12 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.09 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H);

^{13}C{1H} NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ 177.8, 125.6 (q, *J* = 279.0 Hz), 102.1, 66.2, 65.0, 59.9 (q, *J* = 29.0 Hz), 30.5, 30.4, 21.9, 21.8, 20.1

HRMS (ESI+) m/z calcd for $C_{11}H_{17}F_3NO_2$ $[M+H]^+$ 252.1212, found 252.1215.

3'-isopropyl-7a'-(trifluoromethyl)tetrahydro-2'H-spiro[[1,3]dioxolane-2,5'-pyrrolo[2,1-b]oxazol]-2'-one **(5Eb)**



IR (film) ν_{max} 1166, 1271, 1738, 1799, 2965 cm^{-1};

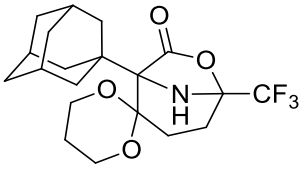
^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ -83.8 (s, 3F);

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 4.08 (m, 1H), 4.01–3.90 (m, 3H), 3.49 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.20–2.03 (m, 3H), 1.91 (m, 1H), 1.12 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.00 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H);

^{13}C{1H} NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ 173.6, 122.7 (q, *J* = 284.0 Hz), 122.4, 97.4 (q, *J* = 34.0 Hz), 65.6, 64.5, 61.1, 33.6, 30.6, 30.0, 20.6, 19.6;

HRMS (ESI+) m/z calcd for $C_{12}H_{17}F_3NO_4$ $[M+H]^+$ 296.1110, found 296.1109

1-(adamantan-1-yl)-5-(trifluoromethyl)-6-oxa-8-azaspiro[bicyclo[3.2.1]octane-2,2'-[1,3]dioxan]-7-one **(6Fa)**



In a 20 mL quartz glass tube (Ø=1.1 cm), a solution of acetal **4Fa** (100 mg, 0.25 mmol) in MeCN (19 mL) was was prepared, bubbled with argon during 10 min and then irradiated at λ = 300 nmfor 1 h. Purification of the residue by HPLC with silica gel column (hexane/= 90:10, 5mL/min) afforded product **6Fa** (31%) as a colorless oil and the product **5Fa** (17%) as a colorless oil. The yield of the reaction was determined by 19F NMR using α,α,α-trifluorotoluene as a standard.

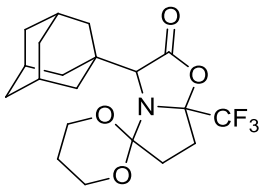
^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ -83.4 (s, 3F);

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 4.06–3.90 (m, 4H), 3.05 (dd, *J* = 15.0 Hz, *J* = 6.0 Hz, 1H), 2.82 (s, 1H), 2.27 (d, *J* = 12.5 Hz, 3H), 2.20–2.10 (m, 2H), 1.99–1.87 (m, 4H), 1.73–1.59 (m, 7H), 1.44 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H);

^{13}C{1H} NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ 171.2, 122.2 (q, *J* = 281.0 Hz), 97.8, 90.2 (q, *J* = 34.5 Hz), 72.3, 60.5, 59.4, 39.9, 37.6, 37.1, 28.8, 26.8, 25.4, 23.5;

HRMS (ESI+) m/z calcd for $C_{20}H_{27}F_3NO_4$ $[M+H]^+$ 402.1892, found 402.1901.

3'-(adamantan-1-yl)-7a'-(trifluoromethyl)tetrahydro-2'H-spiro[[1,3]dioxane-2,5'-pyrrolo[2,1-b]oxazol]-2'-one **(5Fa)**



IR (film) ν_{max} 1042, 1138, 1453, 1797, 2910 cm^{-1};

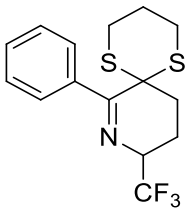
^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ -81.4 (s, 3F);

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 4.22 (s, 1H), 4.14 (ddt, *J* = 11.5 Hz, *J* = 5.5 Hz, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.07–3.96 (m, 2H), 3.87 (td, *J* = 12.0 Hz, *J* = 2.5 Hz, 1H), 2.63–2.49 (m, 2H), 2.13–1.95 (m, 6H), 1.88 (d, *J* = 12.5 Hz, 3H), 1.71–1.63 (m, 9H), 1.40 (dtt, *J* = 13.5 Hz, *J* = 3.0 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H);

^{13}C{1H} NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ 172.7, 122.9 (q, *J* = 286.0 Hz), 112.6, 97.5 (q, *J* = 33.5 Hz), 64.1, 63.7, 63.1, 39.3, 36.9, 36.7, 31.1, 28.8, 28.6, 24.8;

HRMS (ESI+) m/z calcd for $C_{20}H_{27}F_3NO_4$ $[M+H]^+$ 402.1892, found 402.1901.

7-phenyl-9-(trifluoromethyl)-1,5-dithia-8-azaspiro[5.5]undec-7-ene **(7Ad)**



According to General Procedure E, a solution of thioacetal **4Ad** (58 mg, 0.15 mmol) in α,α,α-Trifluorotoluene (20 mL) was irradiated for 5 h and then heated at reflux for 3h. Purification on silica gel (PE/EtOAc 9: 1) afforded product **7Ad** (30 mg, 58%) as a colorless oil.

IR (film) ν_{max} 1124, 1169, 1259, 1622, 2892 cm^{-1};

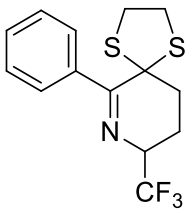
^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ -76.0 (d, *J* = 8.0 Hz, 3F);

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.96–7.92 (m, 2H), 7.42–7.34 (m, 3H), 4.22 (m, 1H), 3.00 (ddd, *J* = 14.5 Hz, 11.0 Hz, 3.5 Hz, 1H), 2.89 (ddd, *J* = 14.0 Hz, 10.0 Hz, 3.5 Hz, 1H), 2.79 (ddd, *J* = 14.0 Hz, *J* = 6.0 Hz, *J* = 3.5 Hz, 1H), 2.61 (ddd, *J* = 14.5 Hz, *J* = 5.5 Hz, *J* = 3.5 Hz, 1H), 2.55 (ddd, *J* = 14.5 Hz, *J* = 6.5 Hz, *J* = 3.5 Hz, 1H), 2.30 (ddd, *J* = 14.0 Hz, *J* = 11.5 Hz, *J* = 3.5 Hz, 1H), 2.17 (m, 1H), 2.13–1.99 (m, 2H), 1.92 (m, 1H);

^{13}C{1H} NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ 170.4, 138.6, 129.5, 129.4, 127.5, 125.3 (q, *J* = 279.5 Hz), 60.3 (q, *J* = 29.0 Hz), 49.3, 33.4, 26.5, 26.2, 23.9, 18.5;

HRMS (ESI+) m/z calcd for $C_{15}H_{17}F_3NS_2$ $[M+H]^+$ 332.0755, found 332.0756.

6-phenyl-8-(trifluoromethyl)-1,4-dithia-7-azaspiro[4.5]dec-6-ene **(7Ae)**



According to General Procedure E, a solution of thioacetal **4Ae** (126 mg, 0.35 mmol) in α,α,α-Trifluorotoluene (19 mL) was irradiated for 3 h and then heated at reflux for 3h. Purification on silica gel (PE/EtOAc 95: 5) afforded product **7Ae** (60 mg, 54%) as a colorless oil.

IR (film) ν_{max} 1118, 1163, 1257, 1625, 2926 cm^{-1};

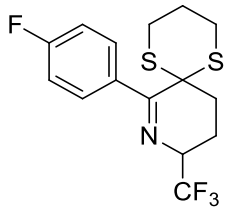
^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ -76.2 (d, *J* = 8.0 Hz, 3F);

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.70–7.66 (m, 2H), 7.36–7.28 (m, 3H), 4.13 (m, 1H), 3.26–3.14 (m, 3H), 2.72 (m, 1H), 2.51 (ddd, *J* = 14.0 Hz, *J* = 5.0 Hz, *J* = 3.5 Hz, 1H), 2.35 (td, *J* = 13.5 Hz, *J* = 3.0 Hz, 1H), 2.20 (dtd, *J* = 13.5 Hz, *J* = 5.0 Hz, *J* = 3.0 Hz, 1H), 2.02 (m, 1H);

^{13}C{1H} NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ 172.3, 139.6, 129.8, 128.6, 127.3, 125.3 (q, *J* = 279.5 Hz), 63.3, 60.1 (q, *J* = 29.0 Hz), 40.9, 40.1, 38.4, 22.2;

HRMS (ESI+) m/z calcd for $C_{14}H_{15}F_3NS_2$ $[M+H]^+$ 318.0598, found 318.0601.

7-(4-fluorophenyl)-9-(trifluoromethyl)-1,5-dithia-8-azaspiro[5.5]undec-7-ene **(7Bd)**



According to General Procedure E, a solution of thioacetal **4Bd** (200 mg, 0.50 mmol) in α,α,α-Trifluorotoluene (28 mL) was irradiated for 3 h and then heated at reflux for 3h. Purification on silica gel (PE/EtOAc 9: 1) afforded product **7Bd** (122 mg, 69%) as a white amorphous solid.

IR (film) ν_{max} 1120, 1156, 1254, 1505, 1619, 2840 cm^{-1};

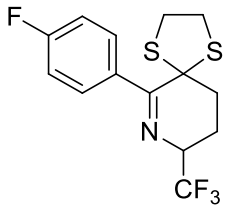
^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ -76.1 (d, *J* = 8.0 Hz, 3F), -111.4 (tt, *J* = 8.5 Hz, *J* = 5.5 Hz, 1F);

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.07–8.02 (m, 2H), 7.07–7.01 (m, 2H), 4.21 (m, 1H), 3.05 (ddd, *J* = 14.5 Hz, *J* = 11.5 Hz, *J* = 3.0 Hz, 1H), 2.95 (ddd, *J* = 14.5 Hz, *J* = 11.0 Hz, *J* = 3.0 Hz, 1H), 2.83 (ddd, *J* = 14.0 Hz, *J* = 5.5 Hz, *J* = 3.5 Hz, 1H), 2.69–2.55 (m, 2H), 2.30 (ddd, *J* = 14.0 Hz, *J* = 11.5 Hz, *J* = 3.5 Hz, 1H), 2.17 (m, 1H), 2.13–2.03 (m, 1H), 1.94 (dtt, *J* = 14.5 Hz, *J* = 11.0 Hz, *J* = 3.5 Hz, 1H);

^{13}C{1H} NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ 168.9, 163.8 (d, *J* = 249.5 Hz), 134.4 (d, *J* = 3.5 Hz), 131.9 (d, *J* = 8.5 Hz), 125.4 (q, *J* = 279.5 Hz), 114.5 (d, *J* = 21.5 Hz), 60.6 (q, *J* = 29.0 Hz), 49.8, 33.4, 26.6, 26.3, 24.1, 18.6;

HRMS (ESI+) m/z calcd for $C_{15}H_{16}F_4NS_2$ $[M+H]^+$ 350.0660, found 350.0665.

6-(4-fluorophenyl)-8-(trifluoromethyl)-1,4-dithia-7-azaspiro[4.5]dec-6-ene **(7Be)**



According to General Procedure E, a solution of thioacetal **4Be** (227 mg, 0.59 mmol) in α,α,α-Trifluorotoluene (31 mL) was irradiated for 2 h and then heated at reflux for 3h. Purification on silica gel (PE/EtOAc 9: 1) afforded product **7Be** (142 mg, 71%) as white amorphous solid.

IR (film) ν_{max} 1119, 1165, 1223, 1503, 1616 cm^{-1};

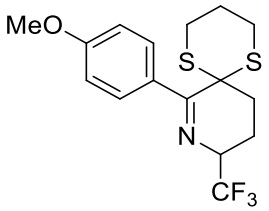
^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ -76.4 (d, *J* = 8.0 Hz, 3F), -112.9 (tt, *J* = 8.5 Hz, *J* = 5.5 Hz, 1F);

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.73–7.66 (m, 2H), 7.04–6.95 (m, 2H), 4.12 (dqd, *J* = 10.5 Hz, *J* = 8.0 Hz, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.29–3.18 (m, 3H), 2.78 (m, 1H), (ddd, *J* = 13.5 Hz, *J* = 4.5 Hz, *J* = 3.0 Hz, 1H), (td, *J* = 13.5 Hz, *J* = 3.0 Hz, 1H), 2.19 (dtd, *J* = 13.5 Hz, *J* = 5.0 Hz, *J* = 3.0 Hz, 1H), 2.01 (dddd, *J* = 13.5 Hz, *J* = 13.0 Hz, *J* = 10.5 Hz, *J* = 3.0 Hz, 1H);

^{13}C{1H} NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ 171.3, 163.0 (d, *J* = 248.0 Hz), 135.6 (d, *J* = 3.5 Hz), 131.8 (d, *J* = 8.0 Hz), 125.2 (q, *J* = 279.0 Hz), 114.3 (d, *J* = 22.0 Hz), 63.4, 60.2 (q, *J* = 29.5 Hz), 41.0, 40.2, 38.6, 22.1;

HRMS (ESI+) m/z calcd for $C_{14}H_{14}F_4NS_2$ $[M+H]^+$ 336.0504, found 336.0503.

7-(4-methoxyphenyl)-9-(trifluoromethyl)-1,5-dithia-8-azaspiro[5.5]undec-7-ene **(7Cd)**



According to General Procedure E, a solution of thioacetal **4Cd** (77 mg, 0.19 mmol) in α,α,α-Trifluorotoluene (19 mL) was irradiated for 2 h 30 min and then heated at reflux for 3h. Purification on silica gel (PE/EtOAc 9: 1) afforded product **7Cd** (32 mg, 46%) as a colorless oil.

IR (film) ν_{max} 1125, 1169, 1252, 1507, 1599 cm^{-1};

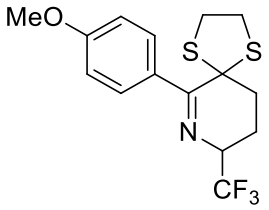
^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ -76.1 (d, *J* = 8.0 Hz, 3F);

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.07 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.88 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 4.21 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.07 (ddd, *J* = 14.5 Hz, *J* = 11.5 Hz, *J* = 3.0 Hz, 1H), 2.99 (ddd, *J* = 14.5 Hz, *J* = 11.0 Hz, *J* = 3.0 Hz, 1H), 2.85 (ddd, *J* = 14.0 Hz, *J* = 6.0 Hz, *J* = 3.5 Hz, 1H), 2.69–2.58 (m, 2H), 2.30 (ddd, *J* = 14.0 Hz, *J* = 11.5 Hz, *J* = 3.5 Hz, 1H), 2.20–2.03 (m, 3H), 1.97 (m, 1H);

^{13}C{1H} NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ 168.9, 161.0, 131.5, 130.7, 125.5 (q, *J* = 279.5 Hz), 112.8, 60.5 (q, *J* = 29.0 Hz), 55.4, 49.8, 33.3, 26.7, 26.3, 24.3, 18.6;

HRMS (ESI+) m/z calcd for $C_{16}H_{19}F_3NOS_2$ $[M+H]^+$ 362.0860, found 362.0861.

6-(4-methoxyphenyl)-8-(trifluoromethyl)-1,4-dithia-7-azaspiro[4.5]dec-6-ene **(7Ce)**



According to General Procedure E, a solution of thioacetal **4Ce** (140 mg, 0.36 mmol) in α,α,α-Trifluorotoluene (19 mL) was irradiated for 2 h and then heated at reflux for 3h. Purification on silica gel (PE/EtOAc 9: 1) afforded product **7Ce** (57 mg, 46%) as a colorless oil.

IR (film) ν_{max} 1120, 1162, 1247, 1508, 1603 cm^{-1};

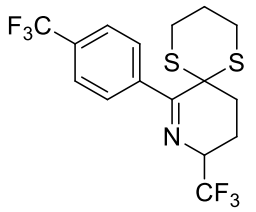
^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ -76.2 (d, *J* = 7.0 Hz, 3F);

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.69 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.83 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.13 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.32–3.19 (m, 3H), 2.90 (m, 1H), 2.49 (dt, *J* = 14.0 Hz, *J* = 4.0 Hz, 1H), 2.33 (t, *J* = 13.5 Hz, 1H), 2.17 (m, 1H), 2.03 (m, 1H);

^{13}C{1H} NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ 171.7, 160.1, 132.0, 131.2, 125.3 (q, *J* = 279.5 Hz), 112.7, 63.6, 60.1 (q, *J* = 29.0 Hz), 55.4, 41.0, 40.2, 38.8, 22.0;

HRMS (ESI+) m/z calcd for $C_{15}H_{17}F_3NOS_2$ $[M+H]^+$ 348.0704, found 348.0707.

9-(trifluoromethyl)-7-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1,5-dithia-8-azaspiro[5.5]undec-7-ene **(7Dd)**



According to General Procedure E, a solution of thioacetal **4Dd** (53 mg, 0.12 mmol) in α,α,α-Trifluorotoluene (18 mL) was irradiated for 2 h 30 min and then heated at reflux for 2h. Purification on silica gel (PE/EtOAc 9: 1) afforded product **7Dd** (27 mg, 56%) as a colorless oil.

IR (film) ν_{max} 1120, 1162, 1256, 1322, 1622 cm^{-1};

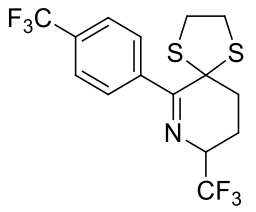
^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ -62.8 (s, 3F), -76.1 (d, *J* = 7.5 Hz, 3F);

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.10 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.62 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.24 (m, 1H), 3.05 (ddd, *J* = 14.5 Hz, *J* = 11.5 Hz, *J* = 3.5 Hz, 1H), 2.92 (ddd, *J* = 14.0 Hz, *J* = 10.5 Hz, *J* = 3.5 Hz, 1H), 2.83 (ddd, *J* = 13.5 Hz, *J* = 5.5 Hz, *J* = 3.5 Hz, 1H), 2.64 (dt, *J* = 14.5 Hz, *J* = 4.5 Hz, 1H), 2.57 (ddd, *J* = 14.5 Hz, *J* = 6.0 Hz, *J* = 3.5 Hz, 1H), 2.30 (td, *J* = 14.0 Hz, *J* = 13.0 Hz, *J* = 3.5 Hz, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.15–2.03 (m, 2H), 1.93 (m, 1H);

^{13}C{1H} NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ 169.4, 131.4 (q, *J* = 32.5 Hz), 130.1, 125.3 (q, *J* = 280.0 Hz), 124.6 (q, *J* = 3.5 Hz), 124.2 (q, *J* = 273.0 Hz), 60.8 (q, *J* = 29.5 Hz), 49.7, 33.4, 26.5, 26.2, 23.9, 18.6;

HRMS (ESI+) m/z calcd for $C_{16}H_{16}F_6NS_2$ $[M+H]^+$ 400.0628, found 400.0634.

8-(trifluoromethyl)-6-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1,4-dithia-7-azaspiro[4.5]dec-6-ene **(7De)**



According to General Procedure E, a solution of thioacetal **4De** (126 mg, 0.29 mmol) in α,α,α-Trifluorotoluene (17 mL) was irradiated for 5 h and then heated at reflux for 2h. Purification on silica gel (PE/EtOAc 95: 5) afforded product **7De** (47 mg, 41%) as a colorless oil.

IR (film) ν_{max} 1120, 1162, 1259, 1322, 1618 cm^{-1};

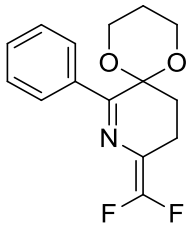
^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ -62.7 (s, 3F), -76.3 (d, *J* = 7.5 Hz, 3F);

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.81 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.58 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 4.14 (s, 1H), 3.30–3.16 (m, 3H), 2.72 (m, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.36 (t, *J* = 13.5 Hz, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.04 (m, 1H);

^{13}C{1H} NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ 171.5, 142.9, 130.62 (q, *J* = 32.5 Hz), 130.3, 125.1 (q, *J* = 279.5 Hz), 124.4 (q, *J* = 3.5 Hz), 124.2 (q, *J* = 272.0 Hz), 63.0, 60.3 (q, *J* = 29.5 Hz), 41.2, 40.2, 38.5, 22.1;

HRMS (ESI+) m/z calcd for $C_{15}H_{14}F_6NS_2$ $[M+H]^+$ 386.0472, found 386.0479.

9-(difluoromethylene)-7-phenyl-1,5-dioxa-8-azaspiro[5.5]undec-7-ene **(8Aa)**



A solution of the secondary amine **6Aa** (80 mg, 0.23 mmol), Boc anhydride (510 mg, 2.33 mmol), and DMAP (3 mg, 0.02 mmol) in dichloromethane (5 mL) was stirred at rt. After the complete conversion of the starting amine, the solvent was removed under reduced pressure. Purification of the residue by chromatography on silica gel (PE/EtOAc 95: 5) afforded product **8Aa** (47 mg, 72%) as a colorless oil.

IR (film) ν_{max} 1084, 1116, 1239, 1717, 2972 cm^{-1};

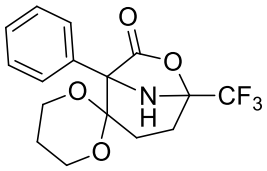
^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ -94.3 (d, *J* = 26.0 Hz, F), -99.5 (dt, *J* = 26.0 Hz, *J* = 3.5 Hz, F);

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.07–8.01 (m, 2H), 7.38–7.34 (m, 3H), 4.13 (td, *J* = 12.5, *J* = 2.5 Hz, 2H), 3.98 (ddt, *J* = 11.0 Hz, *J* = 5.5 Hz, *J* = 1.5 Hz, 2H), 2.56–2.49 (m, 2H), 2.41–2.30 (m, 3H), 1.49 (dtt, *J* = 13.5 Hz, *J* = 2.8 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H);

^{13}C{1H} NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ 162.56 (dd, *J* = 14.2 Hz, *J* = 4.5 Hz), 154.65 (dd, *J* = 303.0 Hz, *J* = 286.0 Hz), 136.9, 129.4, 129.2, 127.7, 102.95 (dd, *J* = 39.0 Hz, *J* = 9.5 Hz), 94.3, 59.8, 25.2, 23.0, 17.3;

HRMS (ESI+) m/z calcd for $C_{15}H_{16}F_2NO_2$ $[M+H]^+$ 280.1149, found 280.1148.

1-phenyl-5-(trifluoromethyl)-6-oxa-8-azaspiro[bicyclo[3.2.1]octane-2,2'-[1,3]dioxan]-7-one **(6Aa)**

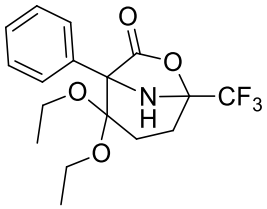


^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ -82.9 (s, 3F);

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.85–7.79 (m, 2H), 7.42–7.34 (m, 3H), 3.95 (qd, *J* = 12.0 Hz, *J* = 3.0 Hz, 2H), 3.86–3.78 (m, 2H), 3.34 (s, 1H), 3.09 (dd, *J* = 15.0 Hz, *J* = 5.5 Hz, 1H), 2.30 (dd, *J* = 13.5 Hz, *J* = 6.0 Hz, 1H), 2.20 (td, *J* = 13.0 Hz, *J* = 6.0 Hz, 1H), 1.94 (ddd, *J* = 15.0 Hz, *J* = 12.0 Hz, *J* = 6.5 Hz, 1H), 1.63 (dtt, *J* = 13.5 Hz, *J* = 11.5 Hz, *J* = 5.5 Hz, 1H), 1.32 (dp, *J* = 13.5 Hz, *J* = 3.0 Hz, 1H);

^{13}C{1H} NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ 170.8, 132.3, 128.6, 128.3, 127.4, 121.9 (q, *J* = 281.0 Hz), 94.3, 91.9 (q, *J* = 34.5 Hz), 70.7, 60.8, 59.9, 26.0, 24.7, 23.9;

2,2-diethoxy-1-phenyl-5-(trifluoromethyl)-6-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-7-one **(6Ac)**



IR (film) ν_{max} 1046, 1183, 1262, 1800, 2979, 3295 cm^{-1};

^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ -83.2 (s, 3F);

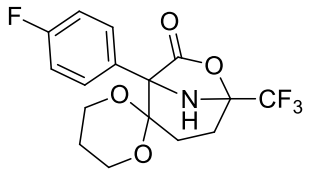
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.90–7.85 (m, 2H), 7.37–7.32 (m, 3H), 3.62 (dq, *J* = 9.0 Hz, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.44 (dq, *J* = 9.0 Hz, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.21 (s, 1H), 3.04 (dq, *J* = 10.0 Hz, *J* = 7.0 Hz, 1H),

2.89 (dq, *J* = 10.0 Hz, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.37 (ddd, *J* = 13.5 Hz, *J* = 5.5 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H), 2.28 (ddd, *J* = 13.5 Hz, *J* = 6.5 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H), 2.21 (m, 1H), 2.11 (ddd, *J* = 13.5 Hz, *J* = 11.5 Hz, *J* = 6.5 Hz, 1H), 1.23 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.95 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H);

^{13}C{1H} NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ 170.4, 133.4, 128.3, 128.2, 127.5, 121.9 (q, *J* = 281.0 Hz), 97.3, 91.3 (q, *J* = 34.5 Hz), 69.4, 58.8, 57.6, 30.5, 26.6, 15.6, 14.8;

HRMS (ESI+) m/z calcd for $C_{16}H_{17}F_3NO_4$ $[M+H]^+$ 344.1110, found 344.1111.

1-(4-fluorophenyl)-5-(trifluoromethyl)-6-oxa-8-azaspiro[bicyclo[3.2.1]octane-2,2'-[1,3]dioxan]-7-one **(6Ba)**



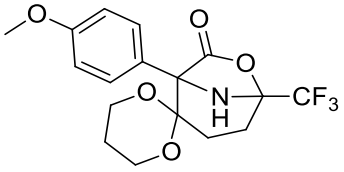
^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ -83.0 (s, 3F), -114.3 (tt, *J* = 8.5 Hz, *J* = 5.5 Hz);

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.81–7.75 (m, 2H), 7.10–7.03 (m, 2H), 3.96 (qd, *J* = 12.0 Hz, *J* = 3.0 Hz, 2H), 3.87–3.79 (m, 2H), 3.31 (s, 1H), 3.09 (dd, *J* = 15.0 Hz, *J* = 5.5 Hz, 1H), 2.31 (dd, *J* = 13.0 Hz, *J* = 6.0 Hz, 1H), 2.18 (td, *J* = 13.0 Hz, *J* = 6.0 Hz, 1H), 1.92 (ddd, *J* = 15.0 Hz, *J* = 12.5 Hz, *J* = 6.5 Hz, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.33 (dp, *J* = 13.5 Hz, *J* = 2.5 Hz, 1H);

^{13}C{1H} NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ 170.4, 162.8 (d, *J* = 247.0 Hz), 130.4 (d, *J* = 8.0 Hz), 128.0 (d, *J* = 3.5 Hz), 121.7 (q, *J* = 281.0 Hz), 114.1 (d, *J* = 21.0 Hz), 94.1, 91.6 (q, *J* = 34.5 Hz), 70.1, 60.7, 59.8, 25.9, 24.6, 23.5;

HRMS (ESI+) m/z calcd for $C_{16}H_{16}F_4NO_4$ $[M+H]^+$ 362.1015, found 362.1017.

1-(4-methoxyphenyl)-5-(trifluoromethyl)-6-oxa-8-azaspiro[bicyclo[3.2.1]octane-2,2'-[1,3]dioxan]-7-one **(6Ca)**



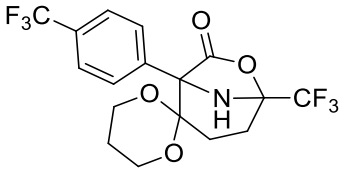
^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ -82.9 (s, 3F);

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.74–7.69 (m, 2H), 6.92–6.87 (m, 2H), 3.93 (dtd, *J* = 15.0 Hz, *J* = 11.5 Hz, *J* = 3.0 Hz, 2H), 3.84–3.76 (m, 5H), 3.27 (s, 1H), 3.05 (dd, *J* = 14.5 Hz, *J* = 6.0 Hz, 1H), 2.27 (dd, *J* = 13.5 Hz, *J* = 6.5 Hz, 1H), 2.17 (td, *J* = 13.0 Hz, *J* = 6.0 Hz, 1H), 1.89 (ddd, *J* = 15.0 Hz, *J* = 12.0 Hz, *J* = 6.5 Hz, 1H), 1.64 (dtt, *J* = 13.5 Hz, *J* = 11.5 Hz, *J* = 5.5 Hz, 1H), 1.31 (dp, *J* = 13.5 Hz, *J* = 3.0 Hz, 1H);

^{13}C{1H} NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ 171.1, 159.6, 129.8, 124.5, 121.9 (q, *J* = 281.0 Hz), 112.8, 94.4, 92.0 (q, *J* = 34.0 Hz), 70.5, 60.8, 59.9, 55.4, 26.1, 24.8, 23.9;

HRMS (ESI+) m/z calcd for $C_{17}H_{19}F_3NO_5$ $[M+H]^+$ 374.1215, found 374.1214.

5-(trifluoromethyl)-1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-6-oxa-8-azaspiro[bicyclo[3.2.1]octane-2,2'-[1,3]dioxan]-7-one **(6Da)**



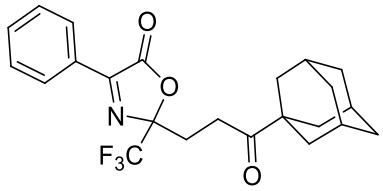
^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ -62.7 (s, 3F), -83.1 (s, 3F);

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.90 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.61 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 3.95 (tdd, *J* = 12.0 Hz, *J* = 9.5 Hz, *J* = 3.0 Hz, 2H), 3.85–3.78 (m, 2H), 3.33 (s, 1H), 3.09 (dd, *J* = 15.0 Hz, *J* = 6.0 Hz, 1H), 2.31 (ddd, *J* = 13.5 Hz, *J* = 6.5 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H), 2.16 (td, *J* = 13.0 Hz, *J* = 6.0 Hz, 1H), 1.93 (ddd, *J* = 15.0 Hz, *J* = 12.5 Hz, *J* = 6.5 Hz, 1H), 1.59 (dtt, *J* = 13.5 Hz, *J* = 12.0 Hz, *J* = 5.5 Hz, 1H), 1.29 (dp, *J* = 13.5 Hz, *J* = 3.0 Hz, 1H);

^{13}C{1H} NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ 169.8, 136.1, 130.4 (q, *J* = 32.5 Hz), 129.1, 124.3 (q, *J* = 273.0 Hz), 124.2 (q, *J* = 3.5 Hz), 121.80 (q, *J* = 281.0 Hz), 94.2, 91.6 (q, *J* = 35.0 Hz), 70.4, 61.0, 60.0, 26.1, 24.7, 23.5;

3 Partie expérimentale 2

2-(3-((3r,5r,7r)-adamantan-1-yl)-3-oxopropyl)-4-phenyl-2-(trifluoromethyl)oxazol-5(2H)-one **(10Aa)**



According to General Procedure B, a solution of oxazolone **2A** (1.86 g, 8.1 mmol, 1.5 equiv), triethylamine (1.2 mL, 8.6 mmol, 1.6 equiv) and adamantyl vinyl ketone (1.0 g, 5.25 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (30 mL) was stirred at rt for 1 h 30 min. Purification on silica gel (PE/EtOAc 95: 5) afforded ketone **10Aa** (1.78 g, 80%) as a white amorphous solid.

IR (film) ν_{max} 1136, 1274, 1452, 1687, 1808, 2902 cm^{-1};

^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ -79.6 (s, 3F);

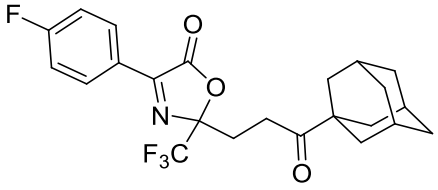
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.45–8.41 (m, 2H), 7.65 (m, 1H), 8.56–8.52 (m, 2H), 2.64–2.47 (m, 3H), 2.38 (ddd, *J* = 17.5 Hz, *J* = 9.5 Hz, *J* = 6.0 Hz, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.77–1.69 (m, 9H), 1.68–1.61 (m, 3H);

^{13}C{1H} NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ 212.4, 162.9, 160.3, 134.1, 129.4, 129.2, 127.5, 121.8 (q, *J* = 285.5 Hz), 101.1 (q, *J* = 31.0 Hz), 46.5, 38.4, 36.5, 28.2, 28.0, 26.0;

HRMS (ESI+) m/z calcd for $C_{23}H_{25}F_3NO_3$ $[M+H]^+$ 420.1787, found 420.1790.

UV/vis (acetonitrile): ε = 7847 $L.mol^{-1}.cm^{-1}$ (λ_{max} = 284 nm), 4351 $L.mol^{-1}.cm^{-1}$ (λ = 300 nm).

2-(3-((3r,5r,7r)-adamantan-1-yl)-3-oxopropyl)-4-(4-fluorophenyl)-2-(trifluoromethyl)oxazol-5(2H)-one **(10Ba)**



According to General Procedure B, a solution of oxazolone **2B** (322 mg, 1.3 mmol, 1.1 equiv), triethylamine (0.18 mL, 1.3 mmol, 1.1 equiv) and adamantyl vinyl ketone (225 mg, 1.18 mmol,

1 equiv) in CH_2Cl_2 (20 mL) was stirred at rt for 1 h. Purification on silica gel (PE/EtOAc 95: 5) afforded ketone **10Ba** (430 mg, 83%) as a white amorphous solid.

IR (film) ν_{max} 1138, 1274, 1512, 1687, 1803, 2853, 2904 cm^{-1};

^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ -79.6 (s, 3F), -102.79 (tt, *J* = 8.0 Hz, *J* = 5.5 Hz, F);

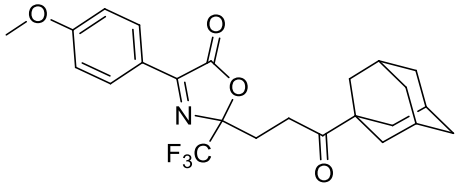
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.50–8.45 (m, 2H), 7.25–7.20 (m, 2H), 2.64–2.46 (m, 3H), 2.39 (ddd, *J* = 17.5 Hz, *J* = 9.0 Hz, *J* = 6.0 Hz, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.77–1.69 (m, 9H), 1.68–1.61 (m, 3H);

^{13}C{1H} NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ 212.4, 166.5 (d, *J* = 257.0 Hz), 162.8, 159.1, 132.0 (d, *J* = 9.5 Hz), 123.8 (d, *J* = 3.5 Hz), 121.8 (q, *J* = 285.0 Hz), 116.6 (d, *J* = 22.0 Hz), 101.1 (q, *J* = 31.0 Hz), 46.6, 38.4, 36.5, 28.3, 28.0, 26.1;

HRMS (ESI+) m/z calcd for $C_{23}H_{24}F_4NO_3$ $[M+H]^+$ 438.1692, found 438.1694.

UV/vis (acetonitrile): ε = 6907 $L.mol^{-1}.cm^{-1}$ (λ_{max} = 289 nm), 4716 $L.mol^{-1}.cm^{-1}$ (λ = 300 nm).

2-(3-((3r,5r,7r)-adamantan-1-yl)-3-oxopropyl)-4-(4-methoxyphenyl)-2-(trifluoromethyl)oxazol-5(2H)-one **(10Ca)**



According to General Procedure B, a solution of oxazolone **2C** (210 mg, 0.81 mmol, 1 equiv), triethylamine (0.11 mL, 0.80 mmol, 1 equiv) and adamantyl vinyl ketone (155 mg, 0.81 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (20 mL) was stirred at rt for 2 h. Purification on silica gel (PE/EtOAc 95: 5) afforded ketone **10Ca** (350 mg, 96%) as a white amorphous solid.

IR (film) ν_{max} 1139, 1260, 1514, 1602, 1698, 1794, 2851, 2905 cm^{-1};

^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ -79.8 (s, 3F);

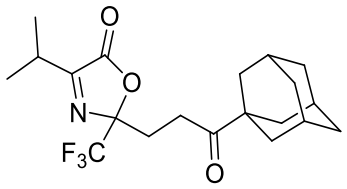
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.44–8.39 (m, 2H), 7.03–6.99 (m, 2H), 3.90 (s, 1H), 2.61–2.43 (m, 3H), 2.36 (ddd, *J* = 17.5 Hz, *J* = 9.5 Hz, *J* = 5.5 Hz, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.75–1.68 (m, 9H), 1.67–1.60 (m, 3H);

^{13}C{1H} NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ 212.5, 164.4, 163.4, 159.2, 131.5, 122.0 (q, *J* = 285.5 Hz), 120.2, 114.6, 100.9 (q, *J* = 30.5 Hz), 55.7, 46.5, 38.4, 36.6, 28.2, 28.0, 26.1;

HRMS (ESI+) m/z calcd for $C_{24}H_{27}F_3NO_4$ $[M+H]^+$ 450.1892, found 450.1893.

UV/vis (acetonitrile): ε = 15076 $L.mol^{-1}.cm^{-1}$ (λ_{max} = 319 nm), 8526 $L.mol^{-1}.cm^{-1}$ (λ = 300 nm).

2-(3-((3r,5r,7r)-adamantan-1-yl)-3-oxopropyl)-4-isopropyl-2-(trifluoromethyl)oxazol-5(2H)-one **(10Ea)**



According to General Procedure B, a solution of oxazolone **2E** (520 mg, 2.66 mmol, 1 equiv), triethylamine (0.37 mL, 2.66 mmol, 1 equiv) and adamantyl vinyl ketone (505 mg, 2.65 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (20 mL) was stirred at rt for 2 h. Purification on silica gel (PE/EtOAc 95: 5) afforded ketone **10Ea** (935 mg, 91%) as a colorless oil.

IR (film) ν_{max} 1013, 1163, 1190, 1700, 1800, 2852, 2906 cm^{-1};

^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ -80.1 (s, 3F);

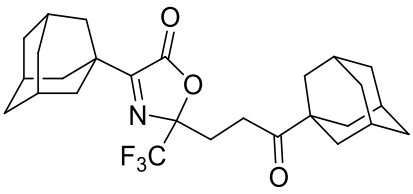
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 3.05 (hept, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.51–2.38 (m, 3H), 2.31 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.79–1.70 (m, 9H), 1.70–1.60 (m, 3H), 1.31 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.3 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H);

^{13}C{1H} NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ 212.3, 172.5, 163.2, 121.7 (q, *J* = 285.0 Hz), 101.6 (q, *J* = 30.5 Hz), 46.5, 38.4, 36.5, 28.6, 28.2, 28.0, 25.7, 19.1, 18.9;

HRMS (ESI+) m/z calcd for $C_{20}H_{27}F_3NO_3$ $[M+H]^+$ 396.1943, found 396.1946.

UV/vis (acetonitrile): ε = 99 $L.mol^{-1}.cm^{-1}$ (λ_{max} = 292 nm), 61 $L.mol^{-1}.cm^{-1}$ (λ = 300 nm).

4-((3r,5r,7r)-adamantan-1-yl)-2-(3-((3r,5r,7r)-adamantan-1-yl)-3-oxopropyl)-2-(trifluoromethyl)oxazol-5(2H)-one **(10Fa)**



According to General Procedure B, a solution of oxazolone **2F** (230 mg, 0.8 mmol, 1 equiv), triethylamine (0.115 mL, 0.8 mmol, 1 equiv) and adamantyl vinyl ketone (153 mg, 0.8 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (20 mL) was stirred at rt for 2 h. Purification on silica gel (PE/EtOAc 97: 3) afforded ketone **10Fa** (310 mg, 65%) as a white amorphous solid.

IR (film) ν_{max} 1003, 1168, 1197, 1272, 1453, 1696, 1795, 2853, 2907 cm^{-1};

^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ -80.1 (s, 3F);

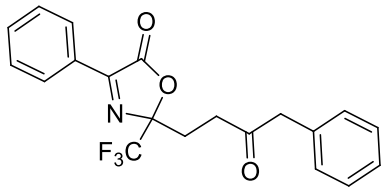
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 2.51–2.34 (m, 3H), 2.29 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.07–1.98 (m, 9H), 1.84–1.71 (m, 15H), 1.71–1.63 (m, 3H);

^{13}C{1H} NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ 212.4, 173.0, 162.2, 121.7 (q, *J* = 285.0 Hz), 100.8 (q, *J* = 30.5 Hz), 46.6, 38.4, 38.3, 37.6, 36.6, 36.4, 28.2, 28.0, 27.7, 25.7;

HRMS (ESI+) m/z calcd for $C_{27}H_{35}F_3NO_3$ $[M+H]^+$ 478.2569, found 478.2574.

UV/vis (acetonitrile): ε = 79 $L.mol^{-1}.cm^{-1}$ (λ_{max} = 298 nm), 76 $L.mol^{-1}.cm^{-1}$ (λ = 300 nm).

2-(3-oxo-4-phenylbutyl)-4-phenyl-2-(trifluoromethyl)oxazol-5(2H)-one **(10Ab)**



According to General Procedure B, a solution of oxazolone **2A** (965 mg, 4.2 mmol, 1.5 equiv), triethylamine (0.585 mL, 4.2 mmol, 1.5 equiv) and benzyl vinyl ketone (410 mg, 2.8 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (30 mL) was stirred at rt for 1 h 30 min. Purification on silica gel (PE/EtOAc 95: 5) afforded ketone **10Ab** (1.0 g, 95%) as a white amorphous solid.

IR (film) ν_{max} 1169, 1270, 1450, 1611, 1716, 1792 cm^{-1};

^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ -79.7 (s, 3F);

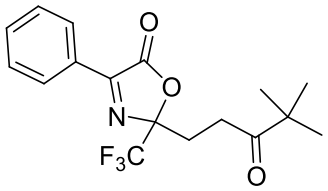
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.41–8.35 (m, 2H), 7.66 (m, 1H), 7.56–7.50 (m, 2H), 7.32–7.21 (m, 3H), 7.16–7.11 (m, 2H), 3.67 (s, 2H), 2.66–2.48 (m, 3H), 2.42 (ddd, *J* = 18.0 Hz, *J* = 9.0 Hz, *J* = 6.0 Hz, 1H);

^{13}C{1H} NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ 204.9, 162.7, 160.4, 134.1, 133.5, 129.4, 129.3, 129.2, 128.9, 127.4, 127.3, 121.7 (q, *J* = 285.5 Hz), 100.7 (q, *J* = 31.0 Hz), 50.0, 33.9, 25.8;

HRMS (ESI+) m/z calcd for $C_{20}H_{17}F_3NO_3$ $[M+H]^+$ 376.1161, found 376.1162.

UV/vis (acetonitrile): ε = 7897 $L.mol^{-1}.cm^{-1}$ (λ_{max} = 284 nm), 4801 $L.mol^{-1}.cm^{-1}$ (λ = 300 nm).

2-(4,4-dimethyl-3-oxopentyl)-4-phenyl-2-(trifluoromethyl)oxazol-5(2H)-one **(10Ac)**



According to General Procedure B, a solution of oxazolone **2A** (1 g, 4.36 mmol, 1.5 equiv), triethylamine (0.6 mL, 4.31 mmol, 1.5 equiv) and t-butyl vinyl ketone (320 mg, 2.85 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (30 mL) was stirred at rt for 1 h 30 min. Purification on silica gel (PE/EtOAc 95: 5) afforded ketone **10Ac** (680 mg, 70%) as a white amorphous solid.

IR (film) ν_{max} 1169, 1270, 1450, 1611, 1716, 1792 cm^{-1};

^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ -79.7 (s, 3F);

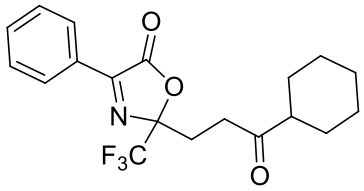
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.44–8.44 (m, 2H), 7.66 (m, 1H), 7.57–7.50 (m, 2H), 2.65–2.49 (m, 3H), 2.44 (m, 1H), 1.10 (s, 9H);

^{13}C{1H} NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ 212.7, 162.8, 160.3, 134.1, 129.4, 129.2, 127.4, 121.8 (q, *J* = 285.5 Hz), 101.0 (q, *J* = 31.0 Hz), 44.4, 28.6, 26.6, 26.3;

HRMS (ESI+) m/z calcd for $C_{20}H_{17}F_3NO_3$ $[M+H]^+$ 376.1161, found 376.1162.

UV/vis (acetonitrile): ε = 7053 $L.mol^{-1}.cm^{-1}$ (λ_{max} = 284 nm), 3961 $L.mol^{-1}.cm^{-1}$ (λ = 300 nm).

2-(3-cyclohexyl-3-oxopropyl)-4-phenyl-2-(trifluoromethyl)oxazol-5(2H)-one **(10Ad)**



According to General Procedure B, a solution of oxazolone **2A** (400 mg, 1.74 mmol, 1.5 equiv), triethylamine (0.25 mL, 1.79 mmol, 1.5 equiv) and cyclohexyl vinyl ketone (160 mg, 1.15 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (20 mL) was stirred at rt for 4 h. Purification on silica gel (PE/EtOAc 95: 5) afforded ketone **10Ad** (320 mg, 75%) as a white amorphous solid.

IR (film) ν_{max} 1140, 1181, 1270, 1451, 1614, 1700, 1795, 2856, 2932 cm^{-1};

^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ -79.7 (s, 3F);

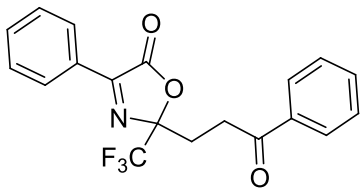
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.45–8.40 (m, 2H), 7.65 (m, 1H), 7.57–7.50 (m, 2H), 2.66–2.54 (m, 2H), 2.47 (ddd, *J* = 18.0 Hz, *J* = 10.0 Hz, *J* = 5.5 Hz, 1H), 2.36 (ddd, *J* = 18.0 Hz, *J* = 10.0 Hz, *J* = 6.0 Hz, 1H), 2.28 (tt, *J* = 11.5 Hz, *J* = 3.5 Hz, 1H), 1.81–1.71 (m, 4H), 1.64 (m, 1H), 1.34–1.11 (m, 5H);

^{13}C{1H} NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ 210.7, 162.8, 160.4, 134.1, 129.4, 129.2, 127.4, 121.8 (q, *J* = 285.5 Hz), 101.0 (q, *J* = 31.0 Hz), 50.9, 32.4, 28.6, 28.5, 25.8, 25.7, 25.6;

HRMS (ESI+) m/z calcd for $C_{19}H_{21}F_3NO_3$ $[M+H]^+$ 368.1474, found 368.1476.

UV/vis (acetonitrile): ε = 1454 $L.mol^{-1}.cm^{-1}$ (λ_{max} = 294 nm), 1263 $L.mol^{-1}.cm^{-1}$ (λ = 300 nm).

2-(3-oxo-3-phenylpropyl)-4-phenyl-2-(trifluoromethyl)oxazol-5(2H)-one **(10Ae)**



According to General Procedure B, a solution of oxazolone **2A** (1.04 mg, 4.54 mmol, 1.5 equiv), triethylamine (0.6 mL, 4.3 mmol, 1.5 equiv) and phenyl vinyl ketone (400 mg, 3.02 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (30 mL) was stirred at rt for 1 h 30 min. Purification on silica gel (PE/EtOAc 95: 5) afforded ketone **10Ae** (765 mg, 70%) as a white amorphous solid.

IR (film) ν_{max} 743, 1133, 1183, 1280, 1449, 1676, 1800 cm^{-1};

^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ -79.6 (s, 3F);

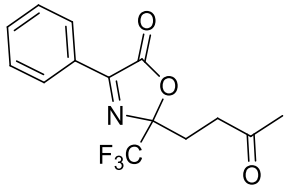
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.47–8.41 (m, 2H), 7.92–7.86 (m, 2H), 7.67 (m, 1H), 7.60–7.51 (m, 3H), 7.46–7.41 (m, 2H), 3.08 (ddd, *J* = 17.0 Hz, *J* = 10.0 Hz, *J* = 5.5 Hz, 1H), 2.96 (ddd, *J* = 17.0 Hz, *J* = 10.0 Hz, *J* = 5.0 Hz, 1H), 2.90–2.76 (m, 2H);

^{13}C{1H} NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ 197.0, 162.8, 160.5, 136.3, 134.1, 133.6, 129.4, 129.1, 128.8, 128.1, 127.4, 121.8 (q, *J* = 285.5 Hz), 101.0 (q, *J* = 31.0 Hz), 30.6, 26.5;

HRMS (ESI+) m/z calcd for $C_{19}H_{15}F_3NO_3$ $[M+H]^+$ 362.1004, found 362.1010.

UV/vis (acetonitrile): ε = 5341 $L.mol^{-1}.cm^{-1}$ (λ_{max} = 289 nm), 4045 $L.mol^{-1}.cm^{-1}$ (λ = 300 nm).

2-(3-oxobutyl)-4-phenyl-2-(trifluoromethyl)oxazol-5(2H)-one **(10Af)**



According to General Procedure B, a solution of oxazolone **2A** (435 mg, 1.9 mmol, 1 equiv), triethylamine (0.27 mL, 1.96 mmol, 1 equiv) and methyl vinyl ketone (135 mg, 1.9 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (20 mL) was stirred at rt for 2 h. Purification on silica gel (PE/EtOAc 9: 1) afforded ketone **10Af** (500 mg, 89%) as a white amorphous solid.

^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ -79.8 (s, 3F);

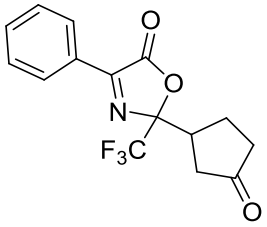
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.44–8.40 (m, 2H), 7.65 (m, 1H), 7.57–7.50 (m, 2H), 2.68–2.55 (m, 2H), 2.47 (ddd, *J* = 18.0 Hz, *J* = 10.0 Hz, *J* = 5.5 Hz, 1H), 2.37 (ddd, *J* = 18.0 Hz, *J* = 10.0 Hz, *J* = 6.0 Hz, 1H);

^{13}C{1H} NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ 205.2, 162.8, 160.4, 134.2, 129.4, 129.2, 127.3, 121.8 (q, *J* = 283.0 Hz), 100.8 (q, *J* = 30.0 Hz), 35.4, 30.1, 25.8;

HRMS (ESI+) m/z calcd for $C_{14}H_{12}F_3NO_3$ $[M+Na]^+$ 322.0667, found 322.0658.

UV/vis (acetonitrile): ε = 7302 $L.mol^{-1}.cm^{-1}$ (λ_{max} = 286 nm), 5260 $L.mol^{-1}.cm^{-1}$ (λ = 300 nm).

2-(3-oxocyclopentyl)-4-phenyl-2-(trifluoromethyl)oxazol-5(2H)-one **(10Ag)**



According to General Procedure B, a solution of oxazolone **2A** (760 mg, 3.3 mmol, 1 equiv), triethylamine (0.46 mL, 3.3 mmol, 1 equiv) and 2-cyclopentenone (0.28 mL, 3.3 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (30 mL) was stirred at rt for 2 h. Purification on silica gel (PE/EtOAc 9: 1) afforded ketone **10Ag** (870 mg, 85%) as a colorless oil.

IR (film) ν_{max} 963, 1141, 1174, 1612, 1746, 1797 cm^{-1};

^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ -77.7 (s, 3F);

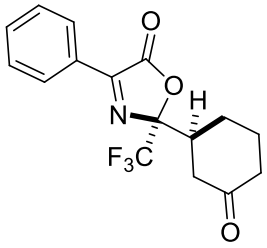
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.44–8.40 (m, 2H), 7.66 (m, 1H), 7.58–7.51 (m, 2H), 3.32 (m, 1H), 2.53 (dd, *J* = 18.5 Hz, *J* = 8.0 Hz, 1H), 2.39 (dd, *J* = 19.0 Hz, *J* = 8.5 Hz, 1H), 2.28–2.15 (m, 2H), 2.09 (m, 1H), 1.69 (qd, *J* = 12.0 Hz, *J* = 8.5 Hz, 1H);

^{13}C{1H} NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ 214.4, 162.5, 160.6, 134.3, 129.4, 129.3, 127.2, 121.8 (q, *J* = 286.0 Hz), 101.2 (q, *J* = 30.5 Hz), 39.0, 38.9, 37.5, 22.8;

HRMS (ESI+) m/z calcd for $C_{15}H_{13}F_3NO_3$ $[M+H]^+$ 312.0848, found 312.0848.

UV/vis (acetonitrile): ε = 10048 $L.mol^{-1}.cm^{-1}$ (λ_{max} = 288 nm), 6846 $L.mol^{-1}.cm^{-1}$ (λ = 300 nm).

(R)-2-((S)-3-oxocyclohexyl)-4-phenyl-2-(trifluoromethyl)oxazol-5(2H)-one **(10Ah)**



According to General Procedure B, a solution of oxazolone **2A** (715 mg, 3.12 mmol, 1.5 equiv), triethylamine (0.435 mL, 3.12 mmol, 1.5 equiv) and 2-cyclohexenone (0.20 mL, 2.06 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (30 mL) was stirred at rt for 2 h. Purification on silica gel (PE/EtOAc 95: 5) afforded ketone **10Ah** (640 mg, 95%) as a colorless oil.

IR (film) ν_{max} 958, 1140, 1155, 1184, 1451, 1612, 1714, 1797 cm^{-1};

^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ -75.6 (s, 3F);

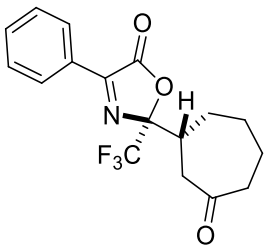
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.44–8.40 (m, 2H), 7.65 (m, 1H), 7.57–7.50 (m, 2H), 2.86 (tt, *J* = 12.0 Hz, *J* = 4.0 Hz, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.32–2.22 (m, 2H), 2.16 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.67 (m, 1H), 1.58 (qd, *J* = 12.5 Hz, *J* = 3.5 Hz, 1H);

^{13}C{1H} NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ 208.0, 162.5, 160.4, 134.2, 129.4, 129.2, 127.2, 121.8 (q, *J* = 286.5 Hz), 101.7 (q, *J* = 30.0 Hz), 41.2, 41.1, 40.9, 24.4, 24.1;

HRMS (ESI+) m/z calcd for $C_{16}H_{15}F_3NO_3$ $[M+H]^+$ 326.1004, found 326.1006.

UV/vis (acetonitrile): ε = 6662 $L.mol^{-1}.cm^{-1}$ (λ_{max} = 289 nm), 5379 $L.mol^{-1}.cm^{-1}$ (λ = 300 nm).

(R)-2-((R)-3-oxocycloheptyl)-4-phenyl-2-(trifluoromethyl)oxazol-5(2H)-one **(10Aj)**



According to General Procedure B, a solution of oxazolone **2A** (1.247 g, 5.44 mmol, 1.5 equiv), triethylamine (0.755 mL, 5.43 mmol, 1.5 equiv) and 2-cycloheptenone (0.40 mL, 3.58 mmol, 1

equiv) in CH_2Cl_2 (30 mL) was stirred at rt for 2 h. Purification on silica gel (PE/EtOAc 95: 5) afforded ketone **10Aj** (1.2 g, 97%) as a colorless oil.

IR (film) ν_{max} 1130, 1161, 1450, 1611, 1704, 1797, 2936 cm^{-1};

^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ -74.7 (s, 3F);

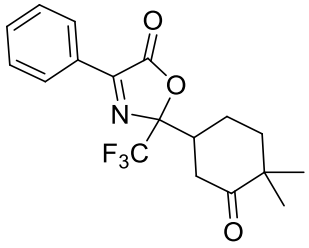
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.45–8.40 (m, 2H), 7.64 (m, 1H), 7.57–7.50 (m, 2H), 2.80 (dt, *J* = 14.0 Hz, *J* = 2.5 Hz, 1H), 2.64–2.48 (m, 4H), 2.22 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.55–1.40 (m, 2H);

^{13}C{1H} NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ 211.0, 162.6, 160.5, 134.2, 129.4, 129.2, 127.3, 122.0 (q, *J* = 287.0 Hz), 102.3 (q, *J* = 29.5 Hz), 43.5, 43.4, 40.7, 30.3, 28.3, 24.2;

HRMS (ESI+) m/z calcd for $C_{17}H_{17}F_3NO_3$ $[M+H]^+$ 340.1161, found 340.1161.

UV/vis (acetonitrile): ε = 8688 $L.mol^{-1}.cm^{-1}$ (λ_{max} = 284 nm), 5100 $L.mol^{-1}.cm^{-1}$ (λ = 300 nm).

2-(4,4-dimethyl-3-oxocyclohexyl)-4-phenyl-2-(trifluoromethyl)oxazol-5(2H)-one **(10Ai)**



According to General Procedure B, a solution of oxazolone **2A** (470 mg, 2.05 mmol, 1.1 equiv), triethylamine (0.285 mL, 2.05 mmol, 1.1 equiv) and 6,6-dimethylcyclohexenone (230 mg, 1.85 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (30 mL) was stirred at rt for 2 h. Purification on silica gel (PE/EtOAc 95: 5) afforded ketone **10Ai** (390 mg, 60%) as a colorless oil.

IR (film) ν_{max} 1140, 1193, 1451, 1612, 1708, 1800, 2970 cm^{-1};

^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ -75.6 (s, 3F);

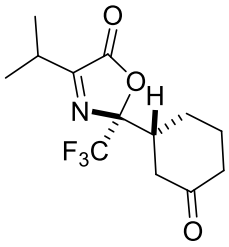
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.45–8.40 (m, 2H), 7.65 (m, 1H), 7.56–7.52 (m, 2H), 2.84 (m, 1H), 2.57 (dd, *J* = 14.5 Hz, *J* = 4.5 Hz, 1H), 2.48 (dd, *J* = 14.5 Hz, *J* = 12.5 Hz, 1H), 1.83 (dt, *J* = 13.5 Hz, *J* = 4.0 Hz, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.61 (m, 1H), 1.14 (s, 3H), 1.07 (s, 3H);

^{13}C{1H} NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ 212.5, 162.6, 160.4, 134.2, 129.4, 129.2, 127.3, 121.8 (q, *J* = 286.5 Hz), 101.7 (q, *J* = 30.0 Hz), 44.6, 41.5, 38.2, 37.6, 25.0, 24.9, 20.9;

HRMS (ESI+) m/z calcd for $C_{18}H_{19}F_3NO_3$ $[M+H]^+$ 354.1317, found 354.1319.

UV/vis (acetonitrile): ε = 12955 $L.mol^{-1}.cm^{-1}$ (λ_{max} = 283 nm), 7204 $L.mol^{-1}.cm^{-1}$ (λ = 300 nm).

(R)-4-isopropyl-2-((R)-3-oxocyclohexyl)-2-(trifluoromethyl)oxazol-5(2H)-one **(10Eh)**



According to General Procedure B, a solution of oxazolone **2E** (3.48 g, 17.8 mmol, 1.5 equiv), triethylamine (2.47 mL, 17.7 mmol, 1.5 equiv) and 2-cyclohexenone (1.15 mL, 11.88 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (50 mL) was stirred at rt for 2 h. Purification on silica gel (PE/EtOAc 95: 5) afforded ketone **10Eh** (3.1 g, 89%) as a colorless oil.

IR (film) ν_{max} 978, 1184, 1644, 1715, 1800, 2976 cm^{-1};

^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ -76.1 (s, 3F);

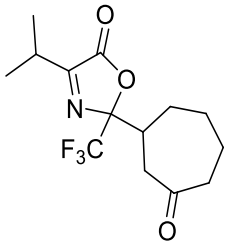
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 3.04 (hept, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.74 (tt, *J* = 12.0 Hz, *J* = 4.0 Hz, 1H), 2.57 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 2.19–2.09 (m, 2H), 1.84 (m, 1H), 1.65 (qt, *J* = 13.0 Hz, *J* = 4.0 Hz, 1H), 1.47 (qd, *J* = 12.5 Hz, *J* = 3.5 Hz, 1H), 1.30 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.29 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H);

^{13}C{1H} NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ 208.0, 172.8, 162.8, 121.6 (q, *J* = 286.0 Hz), 102.3 (q, *J* = 29.5 Hz), 41.0, 40.8, 40.4, 28.8, 24.0, 23.9, 19.0, 18.9;

HRMS (ESI+) m/z calcd for $C_{13}H_{17}F_3NO_3$ $[M+H]^+$ 292.1161, found 292.1161.

UV/vis (acetonitrile): ε = 2382 $L.mol^{-1}.cm^{-1}$ (λ_{max} = 286 nm), 1430 $L.mol^{-1}.cm^{-1}$ (λ = 300 nm).

4-isopropyl-2-(3-oxocycloheptyl)-2-(trifluoromethyl)oxazol-5(2H)-one **(10Ej)**



According to General Procedure B, a solution of oxazolone **2E** (3.5 g, 17.9 mmol, 2 equiv), triethylamine (2.5 mL, 18.0 mmol, 2 equiv) and 2-cycloheptenone (1.0 mL, 9.0 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (60 mL) was stirred at rt for 4 h. Purification on silica gel (PE/EtOAc 95: 5) afforded ketone **10Ej** (2.55 g, 93%) as a colorless oil.

IR (film) ν_{max} 1130, 1161, 1450, 1611, 1704, 1797, 2936 cm^{-1};

^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ -75.3 (s, 3F);

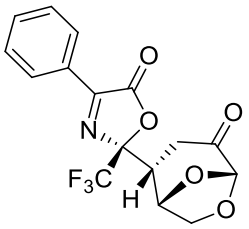
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 3.05 (hept, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.68 (dt, *J* = 14.0 Hz, *J* =2.5 Hz, 1H), 2.57–2.38 (m, 4H), 2.16–1.88 (m, 3H), 1.60 (m, 1H), 1.49–1.34 (m, 2H), 1.31 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.30 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H);

^{13}C{1H} NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ 210.9, 172.9, 162.9, 121.9 (q, *J* = 286.5 Hz), 102.9 (q, *J* = 29.5 Hz), 43.4, 43.1, 39.9, 30.0, 28.8, 28.2, 24.2, 19.0, 18.9;

HRMS (ESI+) m/z calcd for $C_{17}H_{17}F_3NO_3$ $[M+H]^+$ 340.1161, found 340.1161.

UV/vis (acetonitrile): ε = 97 $L.mol^{-1}.cm^{-1}$ (λ_{max} = 286 nm), 62 $L.mol^{-1}.cm^{-1}$ (λ = 300 nm).

(S)-2-((1S,2R,5R)-4-oxo-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan-2-yl)-4-phenyl-2-(trifluoromethyl)oxazol-5(2H)-one **(10Ak)**



According to General Procedure B, a solution of oxazolone **2A** (2 g, 8.72 mmol, 1 equiv), triethylamine (1.22 mL, 8.77 mmol, 1 equiv) and levoglucosenone (1.1 g, 8.72 mmol, 1 equiv)

in CH_2Cl_2 (50 mL) was stirred at rt for 8 h. Purification on silica gel (PE/EtOAc 95: 5) afforded ketone **10Ak** (1.02 g, 33%) as a white amorphous solid .

^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ -78.9 (s, 3F);

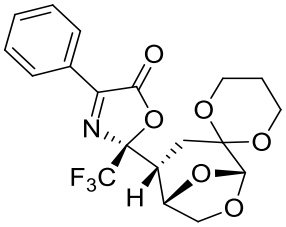
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.64 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.52 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 4.98 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.08 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.01 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 5.5 Hz, 1H), 3.19 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.05 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 2.89 (dd, *J* = 17.0 Hz, *J* = 8.0 Hz, 1H);

^{13}C{1H} NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ 196.6, 162.4, 161.1, 134.2, 129.4, 129.2, 127.3, 121.8 (q, *J* = 286.5 Hz), 101.3, 100.3 (q, *J* = 30.5 Hz), 72.5, 67.6, 42.6, 32.6;

HRMS (ESI+) m/z calcd for $C_{16}H_{13}F_3NO_5$ $[M+H]^+$ 356.0746, found 356.0747.

UV/vis (acetonitrile): ε = 22174 $L.mol^{-1}.cm^{-1}$ (λ_{max} = 286 nm), 14891 $L.mol^{-1}.cm^{-1}$ (λ = 300 nm).

(S)-4-phenyl-2-((1S,2R,5R)-6,8-dioxaspiro[bicyclo[3.2.1]octane-4,2'-[1,3]dioxan]-2-yl)-2-(trifluoromethyl)oxazol-5(2H)-one **(11Ak)**



According to General Procedure C, a solution of ketone **10Ak** (343 mg, 0.96 mmol), p-Toluenesulfonic acid monohydrate (90 mg, 0.47 mmol, 0.5 equiv) and alcohol (0.55 mL, 7.6 mmol, 7.9 equiv) in $CHCl_3$ was stirred for 8 h. Purification on silica gel (PE/EtOAc 9: 1) afforded acetal **11Ak** (335 mg, 85%) as a white amorphous solid.

^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ -78.5 (s, 3F);

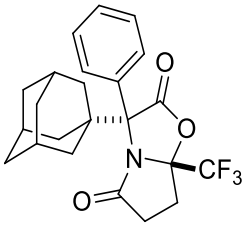
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.43–8.39 (m, 2H), 7.62 (m, 1H), 7.54–7.49 (m, 2H), 5.53 (s, 1H), 4.96 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 3.97–3.89 (m, 3H), 3.84–3.73 (m, 2H), 3.59 (dt, *J* = 11.5 Hz, *J* = 5.0 Hz, 1H), 2.81 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 2.18 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 1.91 (dd, *J* = 15.0 Hz, *J* = 8.0 Hz, 1H), 1.64–1.48 (m, 2H);

^{13}C{1H} NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ 163.0, 160.5, 133.8, 129.2, 129.1, 127.8, 122.3 (q, *J* = 286.0 Hz), 100.4 (q, *J* = 39.5 Hz), 98.9, 94.4, 72.0, 69.1, 60.4, 60.3, 40.0, 26.1, 24.8;

HRMS (ESI+) m/z calcd for $C_{19}H_{19}F_3NO_6$ $[M+H]^+$ 414.1164, found 414.1167.

$[\alpha]_D^{25}$ = +60 (*c* 0,50 ; CH_2Cl_2)

(3S,7aS)-3-((3S,5S,7S)-adamantan-1-yl)-3-phenyl-7a-(trifluoromethyl)dihydropyrrolo[2,1-b]oxazole-2,5(3H,6H)-dione **(13Aa)**



According to General Procedure F, a solution of Michael adduct **10Aa** (160 mg, 0.38 mmol) in MeCN (48 mL) was irradiated for 3 h. Purification on silica gel (PE/EtOAc 95: 5) afforded product **12A** (31 mg, 26%) as a colorless oil and product **13Aa** (36 mg, 22%) as a white amorphous solid.

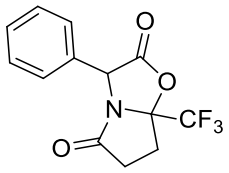
^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ -81.9 (s, 3F);

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.73–7.68 (m, 2H), 7.39–7.30 (m, 3H), 2.93–2.71 (m, 3H), 2.36 (m, 1H), 2.08–1.97 (m, 6H), 1.72–1.50 (m, 9H);

^{13}C{1H} NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ 173.1, 170.2, 134.4, 129.3, 128.1, 128.0, 127.2, 125.6, 122.8 (q, *J* = 290.0 Hz), 93.5 (q, *J* = 34.0 Hz), 79.5, 43.4, 37.5, 36.2, 31.9, 28.9, 26.8;

HRMS (ESI+) m/z calcd for $C_{23}H_{25}F_3NO_3$ $[M+H]^+$ 420.1787, found 420.1788.

3-phenyl-7a-(trifluoromethyl)dihydropyrrolo[2,1-b]oxazole-2,5(3H,6H)-dione **(12A)**



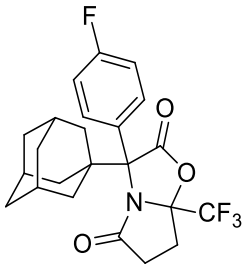
IR (film) ν_{max} 1051, 1169, 1329, 1740, 1819 cm^{-1};

^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ – 83.3 (s, 3F);

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.51–7.47 (m, 2H), 7.42–7.32 (m, 3H), 5.58 (s, 1H), 3.01–2.90 (m, 2H), 2.69 (m, 1H), 2.53 (m, 1H);

^{13}C{1H} NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ 177.8, 169.3, 131.7, 128.9, 128.7, 125.8, 122.2 (q, *J* = 285.5 Hz), 95.2 (q, *J* = 35.5 Hz), 58.2, 30.6, 29.0;

3-((3r,5r,7r)-adamantan-1-yl)-3-(4-fluorophenyl)-7a-(trifluoromethyl)dihydropyrrolo[2,1-b]oxazole-2,5(3H,6H)-dione **(13Ba)**



According to General Procedure F, a solution of Michael adduct **10Ba** (200 mg, 0.46 mmol) in MeCN (70 mL) was irradiated for 2 h. Purification on silica gel (PE/EtOAc 90: 10) afforded product **12B** (43 mg, 31%) as a colorless oil and product **13Ba** (32 mg, 16%) as a white amorphous solid.

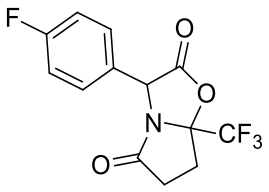
^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ -82.0 (s, 3F), -114.3 (tt, *J* = 8.5 Hz, *J* = 5.0 Hz, 1F);

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.75–7.70 (m, 2H), 7.06 (br s, 2H), 2.97–2.74 (m, 3H), 2.38 (m, 1H), 2.08– 1.95 (m, 6H), 1.73–1.60 (m, 6H), 1.60–1.51 (m, 6H);

^{13}C{1H} NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ 173.1, 170.2, 162.4 (d, *J* = 247.5 Hz), 131.4, 130.2 (d, *J* = 2.5 Hz), 127.4, 122.7 (q, *J* = 289.5 Hz), 93.5 (q, *J* = 34.0 Hz), 78.9, 43.5, 37.5, 36.1, 31.9, 28.8, 26.7;

HRMS (ESI+) m/z calcd for $C_{23}H_{24}F_4NO_3$ $[M+H]^+$ 438.1692, found 438.1692.

3-(4-fluorophenyl)-7a-(trifluoromethyl)dihydropyrrolo[2,1-b]oxazole-2,5(3H,6H)-dione **(12B)**

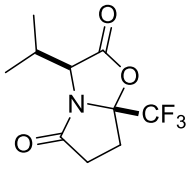


^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ – 83.4 (s, 3F), -113.2 (tt, *J* = 8.5 Hz, *J* = 5.0 Hz, 1F);

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.50–7.44 (m, 2H), 7.12–7.05 (m, 2H), 5.53 (s, 1H), 3.01–2.91 (m, 2H), 2.71 (m, 1H), 2.54 (m, 1H);

^{13}C{1H} NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ 177.6, 169.0, 162.9 (d, *J* = 248.0 Hz), 127.6 (d, *J* = 8.5 Hz), 127.4 (d, *J* = 3.5 Hz), 122.0 (q, *J* = 285.0 Hz), 115.8 (d, *J* = 22.0 Hz), 95.1 (q, *J* = 35.5 Hz), 57.5, 30.4, 28.9;

(3S,7aS)-3-isopropyl-7a-(trifluoromethyl)dihydropyrrolo[2,1-b]oxazole-2,5(3H,6H)-dione **(12E)**



According to General Procedure F, a solution of Michael adduct **10Ea** (350 mg, 0.9 mmol) in MeCN (100 mL) was irradiated for 3 h. Purification on silica gel (PE/EtOAc 90: 10 to 50: 50) afforded product **12E** (11 mg, 5%) as a white amorphous solid, **14E$_{D1}$** (70 mg, 26%) as a white amorphous solid, **14E$_{D2}$** (40 mg, 15%) as a white amorphous solid and product **15E** (58 mg, 26%) as a white amorphous solid.

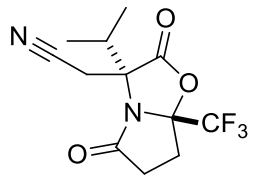
^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ -84.0 (s, 3F);

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 3.88 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 2.91–2.79 (m, 2H), 2.58 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 1.24 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.06 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H);

^{13}C{1H} NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ 177.8, 170.5, 122.3 (q, *J* = 284.5 Hz), 94.7 (q, *J* = 35.0 Hz), 61.7, 30.9, 30.7, 29.5, 20.4, 19.3;

HRMS (ESI+) m/z calcd for $C_{10}H_{13}F_3NO_3$ $[M+H]^+$ 252.0848, found 252.0850.

2-((3R,7aS)-3-isopropyl-2,5-dioxo-7a-(trifluoromethyl)hexahydropyrrolo[2,1-b]oxazol-3-yl)acetonitrile **(14E$_{D1}$)**



majo

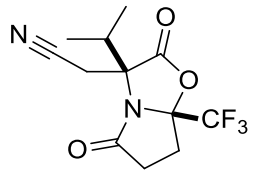
^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ -83.4 (s, 3F);

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 3.56 (hept, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.09 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H), 2.90–2.67 (m, 4H), 2.41 (m, 1H), 1.23 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.87 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H);

^{13}C{1H} NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ 173.7, 170.1, 122.8 (q, *J* = 286.5 Hz), 114.5, 94.4 (q, *J* = 34.0 Hz), 67.2, 31.1, 28.5, 28.0, 24.7 (q, *J* = 3.5 Hz), 17.5, 15.7;

HRMS (ESI+) m/z calcd for $C_{12}H_{14}F_3N_2O_3$ $[M+H]^+$ 291.0957, found 291.0957.

2-((3S,7aS)-3-isopropyl-2,5-dioxo-7a-(trifluoromethyl)hexahydropyrrolo[2,1-b]oxazol-3-yl)acetonitrile **(14E$_{D2}$)**



mino

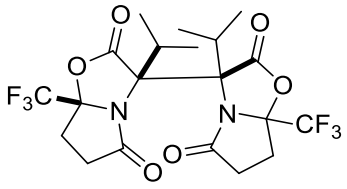
^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ -83.3 (s, 3F);

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 3.73 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 2.92–2.73 (m, 4H), 2.63 (m, 1H), 2.27 (hept, *J* = 7.0 Hz, 1H), 1.13 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H);

^{13}C{1H} NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ 175.9, 170.8, 122.4 (q, *J* = 286.0 Hz), 115.9, 94.6 (q, *J* = 35.0 Hz), 68.1, 34.0 (q, *J* = 3.0 Hz), 31.2, 29.3, 18.7, 18.0, 16.7;

HRMS (ESI+) m/z calcd for $C_{12}H_{14}F_3N_2O_3$ $[M+H]^+$ 291.0957, found 291.0957.

(3S,3'S,7aR)-3,3'-diisopropyl-7a,7'a-bis(trifluoromethyl)tetrahydro-[3,3'-bipyrrolo[2,1-b]oxazole]-2,2',5,5'(3H,3'H,6H,6'H)-tetraone **(15E)**



2 diastéréoisomères

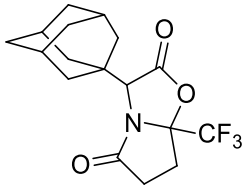
^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ -79.0 (s, 3F, majo), 81.8 (s, 3F, mino);

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 3.52 (hept, *J* = 7.0 Hz, 1H, mino), 3.41 (hept, *J* = 7.0 Hz, 1H, majo), 2.92 (m, 1H, mino), 2.85 (m, 1H, majo), 2.73 (dd, *J* = 13.5 Hz, *J* = 8.0 Hz, 1H, majo), 2.67 (m, 1H, mino), 2.62–2.54 (m, 2H, majo and mino), 2.40 (m, 1H, mino), 2.28 (m, 1H, majo), 1.38 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H mino), 1.16 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, majo), 1.08 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, majo), 1.00 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H, mino);

^{13}C{1H} NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ 173.7 (mino), 173.1 (majo), 170.0 (mino), 166.5 (majo), 122.5 (q, *J* = 289.0 Hz, majo and mino), 94.8 (q, *J* = 33.5 Hz, mino), 93.3 (q, *J* = 33.5 Hz, majo), 79.3 (mino), 72.6 (majo), 34.6 (mino), 32.4 (mino), 32.0 (majo), 31.9 (majo), 28.6 (majo), 26.9 (mino), 21.9 (mino), 20.5 (q, *J* = 3.8 Hz, majo), 19.6 (majo), 19.5 (q, *J* = 3.5 Hz, mino)

HRMS (ESI+) m/z calcd for $C_{20}H_{23}F_6N_2O_6$ $[M+H]^+$ 501.1460, found 501.1460.

3-((3r,5r,7r)-adamantan-1-yl)-7a-(trifluoromethyl)dihydropyrrolo[2,1-b]oxazole-2,5(3H,6H)-dione **(12F)**



According to General Procedure F, a solution of Michael adduct **10Fa** (350 mg, 0.73 mmol) in MeCN (100 mL) was irradiated for 2 h. Purification on silica gel (PE/EtOAc 95: 5 to 50: 50)

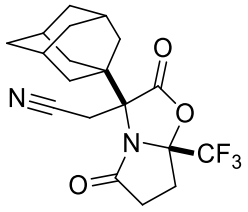
afforded product **12F** (20 mg, 8%) as a white amorphous solid, **14E** (78 mg, 28%) as a colorless oil and product **16F** (25 mg, 12%) as a white amorphous solid.

^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ -81.1 (s, 3F);

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 3.88 (s, 1H), 2.97–2.80 (m, 2H), 2.54 (dd, *J* = 16.5 Hz, *J* = 9.5 Hz, 1H), 2.31 (m, 1H), 2.06 – 2.00 (m, 3H), 1.99–1.91 (m, 3H), 1.74 – 1.63 (m, 6H), 1.61 – 1.54 (m, 3H);

^{13}C{1H} NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ 179.9, 169.2, 122.3 (q, *J* = 285.5 Hz), 94.9 (q, *J* = 35.0 Hz), 66.7, 39.1, 37.4, 36.5, 31.6, 31.1, 28.3;

2-((3S,7aS)-3-((3S,5S,7S)-adamantan-1-yl)-2,5-dioxo-7a-(trifluoromethyl)hexahydropyrrolo[2,1-b]oxazol-3-yl)acetonitrile **(14E)**



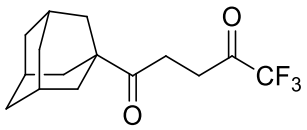
^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ -77.7 (s, 3F);

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 3.82 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 3.00 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 2.96–2.90 (m, 2H), 2.87–2.71 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.96–1.90 (m, 3H), 1.73–1.67 (m, 3H), 1.65–1.59 (m, 3H), 1.57–1.51 (m, 3H);

^{13}C{1H} NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ 178.5, 170.5, 122.5 (q, *J* = 287.0 Hz), 116.5, 95.8 (q, *J* = 34.0 Hz), 72.4, 40.8, 37.6, 36.2, 31.7, 30.9, 28.3, 20.9;

HRMS (ESI+) m/z calcd for $C_{19}H_{22}F_3N_2O_3$ $[M+H]^+$ 383.1583, found 383.1583.

1-((3r,5r,7r)-adamantan-1-yl)-5,5,5-trifluoropentane-1,4-dione **(16F)**



^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ -79.1 (s, 3F);

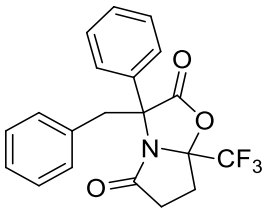
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 2.96–2.90 (m, 2H), 2.90–2.85 (m, 2H), 2.09–2.00 (m, 3H), 1.87–1.62 (m, 12H);

^{13}C{1H} NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ 212.6, 191.0 (q, *J* = 35.5 Hz), 115.7 (q, *J* = 291.5 Hz), 46.2, 38.5, 36.6, 30.4, 29.6, 28.0;

HRMS (ESI+) m/z calcd for $C_{15}H_{20}O_3$ $[M+H]^+$ 289.1415, found 289.1417.

3-benzyl-3-phenyl-7a-(trifluoromethyl)dihydropyrrolo[2,1-b]oxazole-2,5(3H,6H)-dione

(13Ab)



According to General Procedure F, a solution of Michael adduct **10Ab** (200 mg, 0.46 mmol) in MeCN (70 mL) was irradiated for 2 h. Purification on silica gel (PE/EtOAc 90: 10) afforded product **12A** (52 mg, 37%) and product **13Ab** (42 mg, 22%) as a white amorphous solid.

^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ -83.4 (s, 3F);

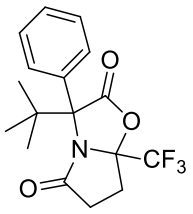
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.79–7.76 (m, 2H), 7.46–7.41 (m, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.35–7.30 (m, 5H), 4.03 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 3.47 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 2.69 (ddd, *J* = 18.0 Hz, *J* = 11.5 Hz, *J* = 8.0 Hz, 1H), 2.46 (dd, *J* = 13.5 Hz, *J* = 8.0 Hz, 1H), 2.34 (dd, *J* = 17.5 Hz, *J* = 10.0 Hz, 1H), 1.21 (m, 1H);

^{13}C{1H} NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ 175.1, 172.4, 137.2, 133.7, 131.2, 128.9, 128.7, 128.6, 128.4, 125.7, 122.6 (q, *J* = 287.5 Hz), 93.9 (q, *J* = 34.5 Hz), 72.3, 44.3, 32.3, 29.9, 28.0;

HRMS (ESI+) m/z calcd for $C_{20}H_{17}F_3NO_3$ $[M+H]^+$ 376.1161, found 376.1160.

3-(tert-butyl)-3-phenyl-7a-(trifluoromethyl)dihydropyrrolo[2,1-b]oxazole-2,5(3H,6H)-dione

(13Ac)



According to General Procedure F, a solution of Michael adduct **10Ac** (280 mg, 0.82 mmol) in MeCN (60 mL) was irradiated for 2 h. Purification on silica gel (PE/EtOAc 90: 10 to 70: 30)) afforded product **12A** (105 mg, 45%) and product **13Ac** (20 mg, 7%) as a white amorphous solid.

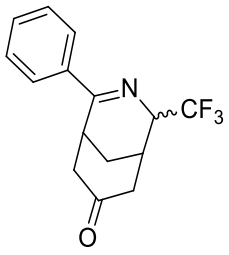
^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ -82.0 (s, 3F);

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.73–7.68 (m, 2H), 7.38–7.30 (m, 3H), 2.86–2.81 (m, 2H), 2.78 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 1.2 (s, 9H);

^{13}C{1H} NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ 173.1, 170.7, 135.2, 129.1, 128.1, 127.8, 122.7 (q, *J* = 289.5 Hz), 93.5 (q, *J* = 34.5 Hz), 78.2, 41.3, 31.8, 27.6, 27.1;

HRMS (ESI+) m/z calcd for $C_{17}H_{19}F_3NO_3$ $[M+H]^+$ 342.1317, found 342.1321.

2-phenyl-4-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.3.1]non-2-en-7-one **(17Ah$_{D1}$)**



majo

According to General Procedure F, a solution of Michael adduct **10Ah** (490 mg, 1.5 mmol) in MeCN (120 mL) was irradiated for 1 h. Purification on silica gel (PE/EtOAc 90: 10 to 50: 50) afforded product **17Ah$_{D1}$** (23 mg, 6%) as a colorless oil, **17Ah$_{D2}$** (19 mg, 4%) as a colorless oil, **18Ah** (131 mg, 27%) as a white amorphous solid and product **19Ah** (108 mg, 15%) as a white amorphous solid.

IR (film) ν_{max} 1129, 1116, 1161, 1267, 1714, 2923 cm^{-1};

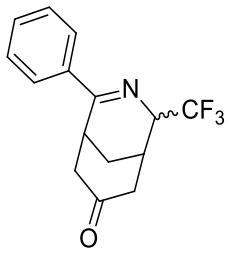
^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ -73.9 (d, *J* = 8.5 Hz, 3F);

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.83–7.79 (m, 2H), 7.48–7.38 (m, 3H), 4.20 (q, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.63 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 2.70 (dd, *J* = 15.5 Hz, *J* = 5.5 Hz, 1H), 2.61 (dd, *J* = 15.0 Hz, *J* = 6.0 Hz, 1H), 2.49 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 2.13 (dt, *J* = 13.5 Hz, *J* = 2.5 Hz, 1H);

^{13}C{1H} NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ 207.8, 172.8, 137.1, 131.2, 128.8, 126.9, 125.1 (q, *J* = 281.5 Hz), 64.5 (q, *J* = 27.5 Hz), 48.8, 43.9, 32.0, 28.3, 25.5;

HRMS (ESI+) m/z calcd for $C_{15}H_{15}F_3NO$ $[M+H]^+$ 282.1106, found 282.1108.

2-phenyl-4-(trifluoromethyl)-3-azabicyclo[3.3.1]non-2-en-7-one **(17Ah$_{D2}$)**



mino

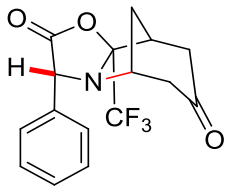
^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ -72.1 (d, *J* = 8.5 Hz, 3F);

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.81–7.75 (m, 2H), 7.50–7.40 (m, 3H), 4.48 (m, 1H), 3.65 (s, 1H), 2.86 (s, 1H), 2.77 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 58 (dd, *J* = 15.5 Hz, *J* = 5.5 Hz, 1H), 2.54–2.46 (m, 2H), 2.40–2.28 (m, 2H);

^{13}C{1H} NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ 206.7, 171.1, 136.5, 131.2, 128.8, 127.0, 125.4 (q, *J* = 280.5 Hz), 65.1 (q, *J* = 28.5 Hz), 45.0, 42.7, 32.0, 29.2, 28.6;

HRMS (ESI+) m/z calcd for $C_{15}H_{15}F_3NO$ $[M+H]^+$ 282.1106, found 282.1107.

3-phenyl-9a-(trifluoromethyl)tetrahydro-5,9-methanooxazolo[3,2-a]azepine-2,7(3H,8H)-dione **(18Ah)**



IR (film) ν_{max} 1160, 1188, 1718, 1795 cm^{-1};

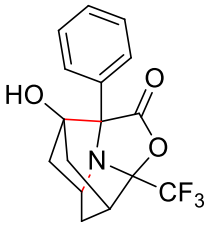
^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ -75.6 (s, 3F);

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.60–7.56 (m, 2H), 7.40–7.35 (m, 2H), 7.33 (m, 1H), 4.73 (s, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 2.93 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.50 (dd, *J* = 18.5 Hz, *J* = 4.0 Hz, 1H), 2.05 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H);

^{13}C{1H} NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ 204.8, 172.4, 134.0, 128.7, 128.4, 125.8, 122.7 (q, *J* = 284.5 Hz), 103.2 (q, *J* = 32.5 Hz), 68.3, 66.7, 48.8, 43.1, 40.4, 33.6;

HRMS (ESI+) m/z calcd for $C_{16}H_{15}F_3NO_3$ $[M+H]^+$ 326.1004, found 326.1007.

3-hydroxy-2a-phenyl-6a-(trifluoromethyl)hexahydro-3,6-methanooxazolo[2,3,4-cd]pyrrolizin-2(2aH)-one **(19Ah)**



IR (film) ν_{max} 1024, 1136, 1335, 1801, 2924, 3412 cm^{-1};

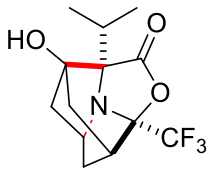
^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ -77.6 (s, 3F);

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.77–7.73 (m, 2H), 7.46–7.36 (m, 3H), 3.81 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 2.98 (q, *J* = 3.0 Hz, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.33 (dq, *J* = 14.0 Hz, *J* = 3.0 Hz, 1H), 2.24 (s, 1H), 2.11–2.04 (m, 2H), 1.91 (dq, *J* = 13.5 Hz, *J* = 2.5 Hz, 1H), 1.69 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H);

^{13}C{1H} NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ 169.4, 132.9, 128.6, 128.4, 127.3, 122.3 (q, *J* = 283.0 Hz), 100.8 (q, *J* = 33.0 Hz), 78.2, 77.0, 58.2, 44.3, 39.8, 38.5, 35.6 (q, *J* = 3.5 Hz);

HRMS (ESI+) m/z calcd for $C_{16}H_{15}F_3NO_3$ $[M+H]^+$ 326.1004, found 326.1005.

3-hydroxy-2a-isopropyl-6a-(trifluoromethyl)hexahydro-3,6-methanooxazolo[2,3,4-cd]pyrrolizin-2(2aH)-one **(19Eh)**



According to General Procedure F, a solution of Michael adduct **10Eh** (270 mg, 0.92 mmol) in MeCN (38 mL) was irradiated for 2 h. Purification on silica gel (PE/EtOAc 80: 20) afforded product **19Eh** (91 mg, 34%) as a white amorphous solid.

IR (film) ν_{max} 1052, 1129, 1158, 1788, 2975, 3546 cm^{-1};

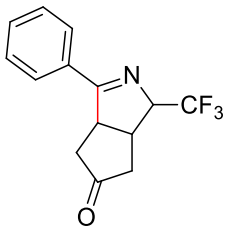
^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ -77.8 (s, 3F);

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 3.62 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.85 (q, *J* = 3.0 Hz, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.17–2.04 (m, 3H), 1.92–1.80 (m, 3H), 1.31 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.08 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H);

^{13}C{1H} NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ 170.7, 122.4 (q, *J* = 282.5 Hz), 100.6 (q, *J* = 33.0 Hz), 78.7, 78.3, 57.5, 44.0, 41.4, 40.3, 35.7 (q, *J* = 3.5 Hz), 30.8, 18.6, 16.5;

HRMS (ESI+) m/z calcd for $C_{13}H_{17}F_3NO_3$ $[M+H]^+$ 292.1161, found 292.1159.

3-phenyl-1-(trifluoromethyl)-3a,4,6,6a-tetrahydrocyclopenta[c]pyrrol-5(1H)-one **(17Ag)**



According to General Procedure F, a solution of Michael adduct **10Ag** (200 mg, 0.64 mmol) in MeCN (54 mL) was irradiated for 4 h. Purification on silica gel (PE/EtOAc 90: 10 to 50: 50)

afforded product **17Ag** (9 mg, 5%) as a colorless oil, **20Ag** (20 mg, 10%) as a white amorphous solid and product **21Ag** (14 mg, 7%) as a white amorphous solid.

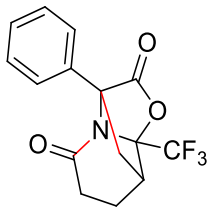
^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ -72.8 (d, *J* = 8.0 Hz, 3F);

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.96–7.91 (m, 2H), 7.53–7.42 (m, 3H), 4.22 (q, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.95 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 3.05 (dd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 4.5 Hz, 1H), 2.73 (dd, *J* = 18.5 Hz, *J* = 7.5 Hz, 1H), 2.29 (dd, *J* = 18.5 Hz, *J* = 3.5 Hz, 1H), 2.19 (dd, *J* = 12.0 Hz, *J* = 3.5 Hz, 1H), 2.07 (dt, *J* = 12.0 Hz, *J* = 4.5 Hz, 1H);

^{13}C{1H} NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ 207.5, 167.6, 137.7, 131.2, 128.7, 127.1, 124.9 (q, *J* = 281.5 Hz), 66.3 (q, *J* = 28.0 Hz), 51.6, 44.6, 30.3, 29.9, 26.9;

HRMS (ESI+) m/z calcd for $C_{14}H_{13}F_3NO$ $[M+H]^+$ 268.0949, found 268.0949.

3-phenyl-8a-(trifluoromethyl)tetrahydro-2H-3,8-methanooxazolo[3,2-a]pyridine-2,5(3H)-dione **(20Ag)**



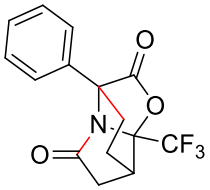
^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ -73.8 (s, 3F);

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.51–7.46 (m, 2H), 7.47–7.42 (m, 3H), 3.24 (m, 1H), 2.75 (dd, *J* = 14.0 Hz, *J* = 7.5 Hz, 1H), 2.66 (ddd, *J* = 20.5 Hz, *J* = 10.5 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.27 (m, 1H), 2.19 (dd, *J* = 14.0 Hz, *J* = 2.5 Hz, 1H), 2.00 (m, 1H);

^{13}C{1H} NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ 181.7, 168.7, 130.2, 129.3, 129.1, 128.7, 121.4 (q, *J* = 281.0 Hz), 95.2 (q, *J* = 35.5 Hz), 75.1, 36.9, 34.9, 28.3 (q, *J* = 3.0 Hz), 22.1;

HRMS (ESI+) m/z calcd for $C_{15}H_{13}F_3NO_3$ $[M+H]^+$ 312.0848, found 312.0850.

3-phenyl-7a-(trifluoromethyl)dihydro-3,7-ethanopyrrolo[2,1-b]oxazole-2,5(3H,6H)-dione **(21Ag)**



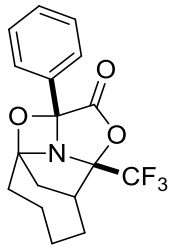
^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ -79.2 (s, 3F);

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.60–7.56 (m, 2H), 7.47–7.38 (m, 3H), 3.20 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 2.60 (dq, *J* = 18.5 Hz, *J* = 2.5 Hz, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.37–2.26 (m, 2H), 2.06 (m, 1H);

^{13}C{1H} NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ 185.9, 169.1, 133.9, 129.4, 128.7, 127.2, 122.1 (q, *J* = 282.5 Hz), 95.8 (q, *J* = 34.5 Hz), 74.7, 41.7 (q, *J* = 3.5 Hz), 35.4, 26.2, 25.9;

HRMS (ESI+) m/z calcd for $C_{15}H_{13}F_3NO_3$ $[M+H]^+$ 312.0848, found 312.0851.

1a-phenyl-3a-(trifluoromethyl)dihydro-1aH-1,3-dioxa-5a1-aza-4,5a-butanocyclobuta[cd]pentalen-2(3aH)-one **(22Aj)**



According to General Procedure F, a solution of Michael adduct **10Aj** (515 mg, 1.51 mmol) in MeCN (100 mL) was irradiated for 2 h. Purification on silica gel (PE/EtOAc 95: 5) afforded product **22Aj** (52 mg, 10%) as a white amorphous solid.

IR (film) ν_{max} 959, 1081, 1169, 1449, 1801, 2950 cm^{-1};

^{19}F NMR (470 MHz, $CDCl_3$) δ – 76.5 (s, 3F);

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.73–7.67 (m, 2H), 7.50–7.43 (m, 3H), 3.07 (dt, *J* = 7.0 Hz, *J* = 3.5 Hz, 1H), 2.85 (ddd, *J* = 13.5 Hz, *J* = 6.5 Hz, *J* = 2.0 Hz, 1H), 2.42 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 2.23 (ddd, *J* = 14.0 Hz, *J* = 11.5 Hz, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.03–1.91 (m, 3H), 1.83 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.57–1.43 (m, 2H);

^{13}C{1H} NMR (125.7 MHz, $CDCl_3$) δ 170.8, 133.9, 130.3, 128.7, 126.3, 122.2 (q, *J* = 282.5 Hz), 111.0, 101.4 (q, *J* = 33.5 Hz), 95.7, 45.4, 38.4, 36.5, 29.3, 22.8, 22.7;

HRMS (ESI+) m/z calcd for $C_{17}H_{17}F_3NO_3$ $[M+H]^+$ 340.1161, found 340.1165.

Références Bibliographiques

1 J. Delaire, J. Piard, R. Méallet-Renault and G. Clavier, *Photophysique et photochimie: Des fondements aux applications*, EDP Sciences, 2017.
2 P. Klán and J. Wirz, *Photochemistry of Organic Compounds: From Concepts to Practice*, John Wiley & Sons, 2009.
3 M. H. Shaw, J. Twilton and D. W. C. MacMillan, *J. Org. Chem.*, 2016, **81**, 6898–6926.
4 G. E. M. Crisenza and P. Melchiorre, *Nat. Commun.*, 2020, **11**, 803.
5 R. C. McAtee, E. J. McClain and C. R. J. Stephenson, *Trends Chem.*, 2019, **1**, 111–125.
6 D. H. Waldeck, *Chem. Rev.*, 1991, **91**, 415–436.
7 D. M. Arias-Rotondo and J. K. McCusker, *Chem. Soc. Rev.*, 2016, **45**, 5803–5820.
8 F. Strieth-Kalthoff, M. J. James, M. Teders, L. Pitzer and F. Glorius, *Chem. Soc. Rev.*, 2018, **47**, 7190–7202.
9 D. Rehm and A. Weller, *Isr. J. Chem.*, 1970, **8**, 259–271.
10 C. K. Prier, D. A. Rankic and D. W. C. MacMillan, *Chem. Rev.*, 2013, **113**, 5322–5363.
11 G. J. Kavarnos and N. J. Turro, *Chem. Rev.*, 1986, **86**, 401–449.
12 F. Müller and J. Mattay, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1992, **31**, 209–210.
13 M. Nechab, S. Mondal and M. P. Bertrand, *Chem. – Eur. J.*, 2014, **20**, 16034–16059.
14 L. Capaldo and D. Ravelli, *Eur. J. Org. Chem.*, 2017, **2017**, 2056–2071.
15 J. Jung, S. Kim, Y. Lee, W. Nam and S. Fukuzumi, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2016, **55**, 7450–7454.
16 N. Hoffmann, *Eur. J. Org. Chem.*, 2017, **2017**, 1982–1992.
17 J. M. Mayer, *J. Phys. Chem. Lett.*, 2011, **2**, 1481–1489.
18 R. Tyburski, T. Liu, S. D. Glover and L. Hammarström, *J. Am. Chem. Soc.*, 2021, **143**, 560–576.
19 S. Hammes-Schiffer and A. A. Stuchebrukhov, *Chem. Rev.*, 2010, **110**, 6939–6960.
20 P. J. Wagner, *Acc. Chem. Res.*, 1971, **4**, 168–177.
21 P. John. Wagner, *J. Am. Chem. Soc.*, 1967, **89**, 5898–5901.
22 W. Xu, X. M. Zhang and P. S. Mariano, *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, **113**, 8863–8878.
23 N. Nishina, T. Mutai and J. Aihara, *J. Phys. Chem. A*, 2017, **121**, 151–161.
24 A. C. Sedgwick, L. Wu, H.-H. Han, S. D. Bull, X.-P. He, T. D. James, J. L. Sessler, B. Z. Tang, H. Tian and J. Yoon, *Chem. Soc. Rev.*, 2018, **47**, 8842–8880.
25 J. Zhao, S. Ji, Y. Chen, H. Guo and P. Yang, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2012, **14**, 8803–8817.
26 A. T. Soldatenkov, A. F. Pozharskii and A. R. Katritzky, *Heterocycles in Life and Society: An Introduction to Heterocyclic Chemistry, Biochemistry and Applications*, John Wiley & Sons, 2011.
27 A. Noble and J. C. Anderson, *Chem. Rev.*, 2013, **113**, 2887–2939.
28 B. E. Maryanoff, H.-C. Zhang, J. H. Cohen, I. J. Turchi and C. A. Maryanoff, *Chem. Rev.*, 2004, **104**, 1431–1628.
29 M. Yus, J. C. González-Gómez and F. Foubelo, *Chem. Rev.*, 2013, **113**, 5595–5698.
30 S. F. Martin, *Pure Appl. Chem. Chim. Pure Appl.*, 2009, **81**, 195–204.
31 T. Vilaivan, W. Bhanthumnavin and Y. Sritana-Anant, *Curr. Org. Chem.*, 2005, **9**, 1315–1392.
32 R. W. Layer, *Chem. Rev.*, 1963, **63**, 489–510.
33 M. Latrache and N. Hoffmann, *Chem. Soc. Rev.*, 2021, **50**, 7418–7435.
34 N. Hoffmann, *Chem. Rev.*, 2008, **108**, 1052–1103.
35 A. F. Garrido-Castro, M. C. Maestro and J. Alemán, *Catalysts*, 2020, **10**, 562.
36 W. Yin and X. Wang, *New J. Chem.*, 2019, **43**, 3254–3264.
37 N. Hoffmann, *Eur. J. Org. Chem.*, 2017, **2017**, 1982–1992.

38 S. K. Kandappa, L. K. Valloli, S. Ahuja, J. Parthiban and J. Sivaguru, *Chem. Soc. Rev.*, 2021, **50**, 1617–1641.
39 A. C. Pratt, *Chem. Soc. Rev.*, 1977, **6**, 63.
40 A. Padwa, 32.
41 D. A. Nelson and J. J. Worman, *Tetrahedron Lett.*, 1966, **7**, 507–509.
42 R. Bonnett, *J. Chem. Soc. Resumed*, 1965, 2313–2318.
43 H. H. Jaffé, S.-J. Yeh and R. W. Gardner, *J. Mol. Spectrosc.*, 1958, **2**, 120–136.
44 A. Mehlhorn, J. Fabian and C. Perez, *J. Für Prakt. Chem.*, 1982, **324**, 267–278.
45 W. F. Smith, *Tetrahedron*, 1963, **19**, 445–454.
46 L. R. Knöpke, A. Spannenberg, A. Brückner and U. Bentrup, *Spectrochim. Acta. A. Mol. Biomol. Spectrosc.*, 2012, **95**, 18–24.
47 Y. Luo, M. Utecht, J. Dokić, S. Korchak, H.-M. Vieth, R. Haag and P. Saalfrank, *ChemPhysChem*, 2011, **12**, 2311–2321.
48 J.-M. Lehn, *Chem. – Eur. J.*, 2006, **12**, 5910–5915.
49 W. G. Herkstroeter, *J. Am. Chem. Soc.*, 1976, **98**, 330–336.
50 E. Fischer and Y. Frei, *J. Chem. Phys.*, 1957, **27**, 808–809.
51 G. Wettermark, J. Weinstein, J. Sousa and L. Dogliotti, *J. Phys. Chem.*, 1965, **69**, 1584–1587.
52 P. J. Coelho, M. C. R. Castro and M. M. M. Raposo, *J. Photochem. Photobiol. Chem.*, 2013, **259**, 59–65.
53 E. S. Huyser, R. H. S. Wang and W. T. Short, *J. Org. Chem.*, 1968, **33**, 4323–4325.
54 A. Padwa, W. Bergmark and D. Pashayan, *J. Am. Chem. Soc.*, 1969, **91**, 2653–2660.
55 A. Padwa, W. Bergmark and D. Pashayan, *J. Am. Chem. Soc.*, 1968, **90**, 4458–4459.
56 J. M. Hornback, G. S. Proehl and I. J. Starner, *J. Org. Chem.*, 1975, **40**, 1077–1079.
57 T. H. Koch, R. J. Sluski and R. H. Moseley, *J. Am. Chem. Soc.*, 1973, **95**, 3957–3963.
58 T. H. Koch, J. A. Olesen and J. DeNiro, *J. Org. Chem.*, 1975, **40**, 14–19.
59 F. R. Stermitz, C. C. Wei and C. M. O'Donnell, *J. Am. Chem. Soc.*, 1970, **92**, 2745–2752.
60 F. R. Stermitz and W.-H. Huang, *J. Am. Chem. Soc.*, 1970, **92**, 1446–1448.
61 F. R. Stermitz and C. C. Wei, *J. Am. Chem. Soc.*, 1969, **91**, 3103–3104.
62 C. Lefebvre, C. Michelin, T. Martzel, V. Djou'ou Mvondo, V. Bulach, M. Abe and N. Hoffmann, *J. Org. Chem.*, 2018, **83**, 1867–1875.
63 H. E. Zimmerman and D. Armesto, *Chem. Rev.*, 1996, **96**, 3065–3112.
64 D. Armesto, O. Caballero and U. Amador, *J. Am. Chem. Soc.*, 1997, **119**, 12659–12660.
65 D. Armesto, M. J. Ortiz, A. R. Agarrabeitia and M. Martin-Fontecha, *J. Am. Chem. Soc.*, 2001, **123**, 9920–9921.
66 P. J. Campos, A. Soldevilla, D. Sampedro and M. A. Rodríguez, *Org. Lett.*, 2001, **3**, 4087–4089.
67 D. Sampedro, A. Soldevilla, M. A. Rodríguez, P. J. Campos and M. Olivucci, *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, **127**, 441–448.
68 E. Paterno and G. Chieffi, *Gazzetta Chim. Ital.*, 1909, 341–361.
69 G. Büchi, C. G. Inman and E. S. Lipinsky, *J. Am. Chem. Soc.*, 1954, **76**, 4327–4331.
70 A. D. Richardson, M. R. Becker and C. S. Schindler, *Chem. Sci.*, 2020, **11**, 7553–7561.
71 O. Tsuge, M. Tashiro and K. Oe, *Tetrahedron Lett.*, 1968, **9**, 3971–3974.
72 T. Kumagai, K. Shimizu, Y. Kawamura and T. Mukai, *Tetrahedron*, 1981, **37**, 3365–3376.
73 T. Kumagai, Y. Kawamura and T. Mukai, *Chem. Lett.*, 1983, **12**, 1357–1360.
74 D. Sampedro, A. Soldevilla, P. J. Campos, R. Ruiz and M. A. Rodríguez, *J. Org. Chem.*, 2008, **73**, 8331–8336.

75 D. E. Blackmun, S. A. Chamness and C. S. Schindler, *Org. Lett.*, 2022, **24**, 3053–3057.
76 J. A. Hyatt and J. S. Swenton, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1972, 1144–1145.
77 J. S. Swenton and J. A. Hyatt, *J. Am. Chem. Soc.*, 1974, **96**, 4879–4885.
78 Géz. Szilágyi and H. Wamhoff, *Angew. Chem.*, 1983, **95**, 156–157.
79 R. Sakamoto, T. Inada, S. Sakurai and K. Maruoka, *Org. Lett.*, 2016, **18**, 6252–6255.
80 T. H. Koch and K. H. Howard, *Tetrahedron Lett.*, 1972, **13**, 4035–4038.
81 S. Futamura, H. Ohta and Y. Kamiya, 1982, 2190–2194.
82 O. Tsuge, K. Oe and M. Tashiro, *Tetrahedron*, 1973, **29**, 41–46.
83 T. H. Koch and R. M. Rodehorst, *Tetrahedron Lett.*, 1972, **13**, 4039–4042.
84 R. M. Rodehorst and T. H. Koch, *J. Am. Chem. Soc.*, 1975, **97**, 7298–7304.
85 T. H. Koch, R. H. Higgins and H. F. Schuster, *Tetrahedron Lett.*, 1977, **18**, 431–434.
86 T. Nishio and Y. Omote, *J. Org. Chem.*, 1985, **50**, 1370–1373.
87 T. Nishio, *J. Org. Chem.*, 1984, **49**, 827–832.
88 X. Li, J. Großkopf, C. Jandl and T. Bach, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2021, **60**, 2684–2688.
89 O. A. Mukhina, D. M. Kuznetsov, T. M. Cowger and A. G. Kutateladze, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2015, **54**, 11516–11520.
90 O. A. Mukhina, N. N. Bhuvan Kumar, T. M. Arisco, R. A. Valiulin, G. A. Metzel and A. G. Kutateladze, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2011, **50**, 9423–9428.
91 O. A. Mukhina, W. C. Cronk, N. N. B. Kumar, M. C. Sekhar, A. Samanta and A. G. Kutateladze, *J. Phys. Chem. A*, 2014, **118**, 10487–10496.
92 D. Staveness, J. L. Collins, R. C. McAtee and C. R. J. Stephenson, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2019, **58**, 19000–19006.
93 A. S. Harmata, T. E. Spiller, M. J. Sowden and C. R. J. Stephenson, *J. Am. Chem. Soc.*, 2021, **143**, 21223–21228.
94 J. L. Collins, D. Staveness, M. J. Sowden and C. R. J. Stephenson, *Org. Lett.*, 2022, **24**, 4344–4348.
95 J. Plöchl, *Berichte Dtsch. Chem. Ges.*, 1883, **16**, 2815–2825.
96 E. Erlenmeyer jun, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 1899, **307**, 70–113.
97 J. S. Fisk, R. A. Mosey and J. J. Tepe, *Chem. Soc. Rev.*, 2007, **36**, 1432–1440.
98 A.-N. R. Alba and R. Rios, *Chem. – Asian J.*, 2011, **6**, 720–734.
99 P. P. de Castro, A. G. Carpanez and G. W. Amarante, *Chem. – Eur. J.*, 2016, **22**, 10294–10318.
100 I. F. S. Marra, P. P. de Castro and G. W. Amarante, *Eur. J. Org. Chem.*, 2019, **2019**, 5830–5855.
101 M. Weber, W. Frey and R. Peters, *Adv. Synth. Catal.*, 2012, **354**, 1443–1449.
102 I. F. S. Marra, A. M. de Almeida, L. P. Silva, P. P. de Castro, C. C. Corrêa and G. W. Amarante, *J. Org. Chem.*, 2018, **83**, 15144–15154.
103 E. Serrano, A. Juan, A. García-Montero, T. Soler, F. Jiménez-Márquez, C. Cativiela, M. V. Gomez and E. P. Urriolabeitia, *Chem. – Eur. J.*, 2016, **22**, 144–152.
104 A. García-Montero, A. M. Rodriguez, A. Juan, A. H. Velders, A. Denisi, G. Jiménez-Osés, E. Gómez-Bengoa, C. Cativiela, M. V. Gómez and E. P. Urriolabeitia, *ACS Sustain. Chem. Eng.*, 2017, **5**, 8370–8381.
105 T. Runčevski, M. Blanco-Lomas, M. Marazzi, M. Cejuela, D. Sampedro and R. E. Dinnebier, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2014, **53**, 6738–6742.
106 Q. Liu, N. Li, Y. Yuan, H. Lu, X. Wu, C. Zhou, M. He, H. Su, M. Zhang, J. Wang, B. Wang, Y. Wang, D. Ma, Y. Ye, H.-C. Weiss, E. R. F. Gesing, J. Liao and M.-W. Wang, *J. Med. Chem.*, 2012, **55**, 250–267.

107 D. Lawrenz, S. Mohr and B. Wendländer, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1984, 863–865.
108 V. A. Soloshonok and T. Ono, *J. Org. Chem.*, 1997, **62**, 3030–3031.
109 T. Ono, V. P. Kukhar and V. A. Soloshonok, *J. Org. Chem.*, 1996, **61**, 6563–6569.
110 V. A. Soloshonok and T. Ono, *Tetrahedron*, 1996, **52**, 14701–14712.
111 A. C. Pratt, *Chem. Soc. Rev.*, 1977, **6**, 63.
112 A. Padwa, 32.
113 S. K. Kandappa, L. K. Valloli, S. Ahuja, J. Parthiban and J. Sivaguru, *Chem. Soc. Rev.*, 2021, **50**, 1617–1641.
114 C. Lefebvre, C. Michelin, T. Martzel, V. Djou'ou Mvondo, V. Bulach, M. Abe and N. Hoffmann, *J. Org. Chem.*, 2018, **83**, 1867–1875.
115 M. Mella, E. Fasani and A. Albini, *J. Org. Chem.*, 1992, **57**, 3051–3057.
116 K.-D. Ginzel, E. Steckhan and D. Degner, *Tetrahedron*, 1987, **43**, 5797–5805.
117 L. Salem and C. Rowland, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1972, **11**, 92–111.
118 P. W. Peterson, R. K. Mohamed and I. V. Alabugin, *Eur. J. Org. Chem.*, 2013, **2013**, 2505–2527.
119 Y. Ando, A. Hanaki, R. Sasaki, K. Ohmori and K. Suzuki, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2017, **56**, 11460–11465.
120 O. Hammerich and H. Lund, *Organic Electrochemistry, Fourth Edition,* CRC Press, 2000.
121 P. Ingallinella, D. Fattori, S. Altamura, C. Steinkühler, U. Koch, D. Cicero, R. Bazzo, R. Cortese, E. Bianchi and A. Pessi, *Biochemistry*, 2002, **41**, 5483–5492.
122 J. A. De Sousa Luis, J. M. Barbosa Filho, B. Freitas Lira, I. Almeida Medeiros, L. C. Soares Lima de Morais, A. F. Dos Santos, C. Soares de Oliveira and P. F. De Athayde-Filho, *Molecules*, 2010, **15**, 128–137.
123 World Intellectual Property Organization, WO2012028721A1, 2012.
124 R. B. Kothapalli, R. Niddana and R. Balamurugan, *Org. Lett.*, 2014, **16**, 1278–1281.
125 V. Jurčík and R. Wilhelm, *Green Chem.*, 2005, **7**, 844–848.
126 I. Alkorta, C. Dardonville and J. Elguero, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2015, **54**, 3997–4000.
127 S. E. Mann, 242.
128 C. G. Hatchard, C. A. Parker and E. J. Bowen, *Proc. R. Soc. Lond. Ser. Math. Phys. Sci.*, 1956, **235**, 518–536.
129 M. A. Cismesia and T. P. Yoon, *Chem. Sci.*, 2015, **6**, 5426–5434.
130 H. G. Yayla, F. Peng, I. K. Mangion, M. McLaughlin, L.-C. Campeau, I. W. Davies, D. A. DiRocco and R. R. Knowles, *Chem. Sci.*, 2016, **7**, 2066–2073.
131 D. Limnios and C. G. Kokotos, *Adv. Synth. Catal.*, 2017, **359**, 323–328.
132 R. G. W. Norrish and F. W. Kirkbride, *J. Chem. Soc. Resumed*, 1932, 1518–1530.
133 R. G. W. Norrish and C. H. Bamford, *Nature*, 1936, **138**, 1016–1016.
134 V. F. Tarasov, I. A. Shkrob, E. N. Step and A. L. Buchachenko, *Chem. Phys.*, 1989, **135**, 391–404.
135 M. Okada, K. Yamada, T. Fukuyama, D. Ravelli, M. Fagnoni and I. Ryu, *J. Org. Chem.*, 2015, **80**, 9365–9369.
136 R. A. A. U. Ranaweera, Y. Zhao, S. Muthukrishnan, C. Keller and A. D. Gudmundsdottir, *Aust. J. Chem.*, 2010, **63**, 1645–1655.
137 P. J. Wagner, in *Triplet States III*, Springer, Berlin, Heidelberg, 1976, pp. 1–52.
138 M. V. Riofski, J. P. John, M. M. Zheng, J. Kirshner and D. A. Colby, *J. Org. Chem.*, 2011, **76**, 3676–3683.
139 A. Bugarin, K. D. Jones and B. T. Connell, *Chem. Commun.*, 2010, **46**, 1715–1717.

140 S. Chanthamath, S. Takaki, K. Shibatomi and S. Iwasa, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2013, **52**, 5818–5821.
141 P. S. Engel, W. K. Lee, G. E. Marschke and H. J. Shine, *J. Org. Chem.*, 1987, **52**, 2813–2817.
142 I. Tabushi, Y. Aoyama, S. Kojo, J. Hamuro and Z. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.*, 1972, **94**, 1177–1183.
143 V. Ramamurthy and K. Schanze, 2006, 57.
144 G. Yan, N. R. Brinkmann and H. F. Schaefer, *J. Phys. Chem. A*, 2003, **107**, 9479–9485.
145 D. Ravelli, S. Protti and M. Fagnoni, *Acc. Chem. Res.*, 2016, **49**, 2232–2242.
146 C. Lefebvre, T. Van Gysel, C. Michelin, E. Rousset, D. Djiré, F. Allais and N. Hoffmann, *Eur. J. Org. Chem.*, 2022, **2022**, e202101298.

Photochimie des imines : Réactions radicalaires photo-induites d'imines

La photochimie organique est devenue ces dernières années une branche majeure de la chimie organique. Les réactions photochimiques fournissent un moyen plus efficace et durable d'obtenir des structures moléculaires dont l'accès est soit difficile, soit impossible par les réactions à l'état fondamental. Ce mémoire de thèse décrit l'étude de la réactivité photochimique d'imines cycliques de type 2-(trifluoromethyle)oxazol-5(2H)-one. Par une irradiation à 300 nm, ces imines cycliques subissent une abstraction intramoléculaire d'hydrogène suivie d'une cyclisation régiosélective pour donner deux produits régioisomères. Une étude détaillée des mécanismes impliqués dans ces deux étapes est réalisée. L'un des photoproduits subit ensuite une décarboxylation thermique qui est étudiée de façon expérimentale et théorique. Ensuite, ces imines cycliques ont été liées à différentes cétones cycliques et acycliques via une réaction de Michael pour former des composés à deux sites photoréactifs (imine et cétone). L'étude de la réactivité photochimique de ces composés est alors décrite. En fonction des substituants, les deux chromophores peuvent réagir pour former des photoproduits polycycliques trifluorométhylés originaux. Pour la première fois, une photocycloaddition entre une fonction imine et une fonction carbonyle pour former une 1,3-oxazetidine a été observée.

photochimie, synthèse organique, réactions radicalaires, imines, oxazolone, transfert d'atome d'hydrogène

Imine Photochemistry: Photoinduced radical reactions of imines

Organic photochemistry has become a major branch of organic chemistry in recent years. Photochemical reactions provide a more efficient and durable way to obtain molecular structures that are difficult or impossible to access by ground state reactions. This thesis describes the study of the photochemical reactivity of 2-(trifluoromethyl)oxazol-5(2H)-one type cyclic imines. By a 300 nm irradiation, these cyclic imines undergo intramolecular hydrogen abstraction followed by a regioselective cyclization to yield two regioisomers products. A detailed study of the mechanisms involved in these two steps is carried out. One of the photoproducts then undergoes a thermal decarboxylation that is investigated by experimental and theoretical studies. Afterwards, these cyclic imines are linked to different cyclic and acyclic ketones via a Michael reaction to form compounds with two photoreactive sites (imine and ketone). The study of the photochemical reactivity of these compounds is then described. Depending on the substituents, the two chromophores can react to form original trifluoromethylated polycyclic photoproducts. For the first time, a photocycloaddition between an imine and a carbonyl function to form a 1,3-oxazetidine is observed.

photochemistry, organic synthesis, radical reactions, imines, oxazolone, hydrogen atom transfer

Discipline : CHIMIE

Spécialité : Chimie organique

Université de Reims Champagne-Ardenne

ICMR - UMR CNRS 7312

UFR Sciences Exactes et Naturelles - Moulin de la Housse - BP 1039 - 51687 Reims Cedex 2 - France