

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG



ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES CHIMIQUES

UMR 7042 – Laboratoire d'Innovation Moléculaire et Applications

THÈSE

présentée par :

Lucas GUILLEMARD

soutenue le : **22 novembre 2019**

pour obtenir le grade de : **Docteur de l'université de Strasbourg**

Discipline/ Spécialité : Chimie Organique

**Utilisation de la lumière visible
pour la fonctionnalisation sélective
de liaisons C-H d'hétérocycles azotés**

THÈSE dirigée par :

Pr. COLOBERT Françoise

Professeur, Université de Strasbourg

THÈSE encadrée par :

Dr WENCEL-DELORD Joanna

Chargée de recherche CNRS, Université de Strasbourg

RAPPORTEURS :

Pr. FENSTERBANK Louis

Professeur, Sorbonne Université

Dr MASSON Géraldine

Directrice de recherche CNRS, Université Paris-Saclay

AUTRES MEMBRES DU JURY :

Pr. RENAUD Philippe

Professeur, Université de Berne

Dr BLANCHARD Nicolas

Directeur de recherche CNRS, Université de Haute-Alsace

Remerciements

En premier lieu, je tiens à remercier les membres du jury, présidé par le **Dr Nicolas Blanchard** et constitué du **Dr Géraldine Masson**, du **Pr. Louis Fensterbank** et du **Pr. Philippe Renaud**, qui ont accepté d'évaluer mes travaux de thèse. Je vous adresse ma profonde gratitude pour m'avoir fait l'honneur de prendre le temps d'examiner et corriger ce travail réalisé pendant ces trois années.

Ensuite, je remercie l'Université de Strasbourg et l'École Doctorale des Sciences Chimiques (ED 222), pour m'avoir permis de réaliser ce doctorat dans de bonnes conditions. Par ailleurs, je remercie également l'Agence Nationale de la Recherche (ANR) pour avoir financé ce projet de recherche. L'ensemble de ces travaux ont été effectués au sein de l'UMR CNRS 7042 (LIMA) dans l'équipe SynCat, sous la direction du **Pr. Françoise Colobert** et la supervision du **Dr Joanna Wencel-Delord**.

Françoise, je vous remercie énormément pour m'avoir donné l'opportunité de travailler dans votre équipe sur ce projet novateur. Vous n'en aviez pas la supervision directe mais j'ai toujours pu compter sur vous lorsque j'en avais besoin et vous en suis reconnaissant. D'autre part, je souhaite vous remercier de m'avoir accordé votre confiance pour conduire avec autonomie et liberté les différents projets que j'ai eu l'occasion d'aborder.

Joanna, je te remercie infiniment pour ton implication sans faille dans ce projet tout au long de mes trois années de thèse. Tout d'abord, merci d'avoir initié ce projet ambitieux apportant son lot de défis à relever, en particulier en étant le premier doctorant de l'équipe à travailler dans le domaine de la photochimie. Je te suis reconnaissant de m'avoir accordé ta confiance dès le début de ma thèse, ce qui m'a permis de gérer librement mes travaux et de m'enrichir considérablement. Tu es une scientifique d'exception dont le parcours inspire le respect. Par ailleurs, tu as été une encadrante très amicale et disponible, qui a su trouver le temps de m'accompagner au quotidien dans mes recherches. Je te remercie pour tes idées innovantes et tes conseils. Encore merci pour tout, tu m'as apporté un soutien supérieur à ce que j'aurais pu attendre. Je te souhaite le meilleur pour la suite, tant sur le plan professionnel que personnel car tu le mérites amplement.

Je tiens également à sincèrement remercier les permanents de l'équipe SynCat. En particulier le **Dr Sabine Choppin**, pour sa gentillesse ainsi que sa bonne humeur quotidienne mais aussi pour m'avoir confié des missions d'enseignement à l'ECPM à deux reprises. D'autre part, un grand merci pour l'accès au bureau des TP, ce qui m'a permis de rédiger la majeure partie de ce manuscrit dans un environnement calme. Merci également au **Dr Gilles Hanquet** pour son partage de connaissances.

Mes remerciements vont aussi aux membres de l'équipe COHA. Tout d'abord, au **Dr Frédéric Leroux**, à qui je souhaite de la réussite dans la poursuite de la direction du LIMA. Ensuite, je remercie le **Dr Armen Panossian**, camarade du plat pays qui est indéniablement l'une des belles rencontres de cette thèse. Même si l'on peut compter sur les doigts d'une main le nombre de conversations sérieuses échangées pendant ces trois ans, sache que tu es une personne extrêmement sympathique que j'apprécie fortement. Merci beaucoup pour ta disponibilité ainsi que ta générosité, toujours prêt à proposer ton aide à qui en a besoin. Surtout, ne change rien et reste comme tu es, tout aussi intéressant sur le plan humain que scientifique. Pour finir, merci également au **Dr Morgan Donnard** et ses connaissances impressionnantes en chimie. Je te suis très reconnaissant pour m'avoir accueilli dans ton bureau pour la fin de la rédaction du manuscrit. Ce fut un réel plaisir, même si pour moi ce n'était pas été la période la plus agréable de ma thèse. Merci pour toutes ces discussions enrichissantes ainsi que pour ton regard critique sur le monde de la chimie et ses rouages qui m'ont beaucoup appris.

Je n'oublie pas de remercier également l'équipe administrative et technique de l'unité. Ainsi, un grand merci à **Karima, Sandrine, Virginie, Bouchra** et **Maxime** pour leur aide précieuse concernant la gestion de différentes tâches administratives tout au long de ma thèse. Particulièrement pour leurs interventions décisives lors de l'organisation de différents congrès auxquels j'ai assisté, ou encore pour leur rôle spécialement important à la fin de mon doctorat. Par ailleurs, je tiens à remercier **Didier** pour sa sympathie ainsi que pour les multiples services rendus à toute l'unité. Mes remerciements vont également à **Arlette**, avec qui j'ai partagé le bureau la quasi-totalité de mes trois années de thèse. Je te remercie pour ta bonne humeur permanente, ton énergie débordante et ta zen attitude à toute épreuve. Merci pour tes conseils sur la vie et pour ces discussions permettant de sortir de la chimie. Plus que quelques mois avant de quitter définitivement le R2N2 ! Profite bien par la suite, sans avoir à te soucier du rangement des produits.

Je souhaite aussi remercier les personnes en charge du support analytique de l'unité, **Matthieu** et **Emeric**, qui assurent le bon fonctionnement des différents appareils d'analyse mis à disposition au quotidien dans le laboratoire.

D'autre part, merci à tous les autres membres du LIMA pour votre présence durant ces trois années ainsi que pour votre contribution plus ou moins importante à ces travaux de thèse.

Je remercie également les membres de mon jury de mi-thèse, le **Pr. Philippe Compain** et le **Pr. Marine Desage-El Murr**, pour la discussion scientifique entretenue à cette occasion dans le but d'orienter mon projet de recherche.

Cette thèse n'aurait pas eu la même saveur sans les doctorants, post-doctorants, collègues et amis du laboratoire qui nous entourent. Tout d'abord, je souhaite remercier les personnes de notre labo 3, dignes représentants de la maison Serpentard :

Alaleh, oh tatie, pour avoir révolutionné les techniques de manipulation chaque jour ainsi que pour ton amour de la France. Par ton expérience tu as su nous surprendre sur absolument tout et j'ai beaucoup appris en t'observant. **Aabid**, patoche, Mr Land, pour ta gentillesse, ton sourire, tes discussions philosophiques et tes leçons sur le management. Je garde en mémoire les bons moments passés ensemble au labo ainsi que ton attirance particulière envers la gent féminine. Tu as su rester optimiste en toute circonstance et je te souhaite de trouver un post-doc qui te plaira. **James**, Jimmy, pour ta gentillesse, ta générosité, ta patience et ta personnalité typiquement britannique. Par ta compagnie, saches que tu as largement contribué à égayer ma thèse, en particulier dans les périodes difficiles du début. Merci pour tous ces moments bien cuisinés dans le labo et en dehors. Top Gear ! Ton départ a laissé un vide, mais lab life forever dude ! Je te souhaite énormément de bonheur dans ta nouvelle vie de papa. **Percia**, pour ta gentillesse, ta douceur et ton aide en début de thèse. Je te remercie d'avoir été présente pour me faire découvrir le fonctionnement du labo et pour me lancer sur mon sujet. Ce fut un plaisir d'avoir eu l'opportunité de travailler ensemble sur un projet que l'on a achevé avec succès. J'espère que tu parviendras à obtenir le poste de professeur que tu désires en Inde. **Quentin**, pour tes talents indiscutables de chimiste tant sur le plan théorique que pratique. Tu auras sacrément évolué sur de nombreux aspects durant toutes ces années passées à SynCat. Tu es un scientifique fait pour la recherche et je te souhaite du succès dans la suite de ta carrière.

Une mention spéciale à ma petite famille, que je remercie chaleureusement pour m'avoir accompagné la majeure partie de cette thèse. **Barnab**, mon petit Barnito, pour ta gentillesse, ta bonne humeur, ton sens de l'humour et surtout pour avoir supporté tes parents au quotidien. Je t'ai connu depuis le berceau lors de ton arrivée en Master et je suis fier de voir le petit bout d'homme que tu es devenu. Tu resteras à jamais ma progéniture, bien que tu ne veuilles pas renier tes soi-disant origines de Clermont-Ferrand. Même si tu as du mal à l'accepter, je ne cesserai de scander ton prénom en chanson. Je compte sur toi pour engager après mon départ malgré ton manque d'habileté avec tes mains. Plus sérieusement, merci pour tous les bons moments partagés avec toi au fil de ces années et d'avoir accepté d'être la mascotte du labo 3. Je te souhaite de la réussite pour la fin de ta thèse fils. **Gaspard**, mon bon Gaston, ce doctorat n'aurait définitivement pas été le même sans ta présence. On se connaît depuis Rennes mais c'est à Strasbourg que je t'ai véritablement découvert et apprécié. Je considère notre relation comme la belle histoire d'amitié de ma thèse, malgré mes défaites cuisantes au tennis. Je te remercie pour tous les bons moments passés au labo qui ont permis d'égayer nos journées. Ces innombrables fous rires avec le gosse, pétages de plomb en fin de journée, galéjades sur tatie... sans oublier la création de la mascotte. Merci également pour les nombreuses histoires rocambolesques que l'on a partagé en dehors du labo. Bref, il faudrait un manuscrit entier pour raconter tout ce qu'on a vécu ensemble jusque-là. J'espère que l'on gardera contact par la suite ! Je te souhaite bon courage et surtout du succès pour la fin de ta thèse car tu le mérites.

Ce fut un réel plaisir de partager le labo et le bureau avec vous pendant ces trois années. J'ai été ravi de côtoyer au quotidien des personnes aussi agréables et aux personnalités aussi différentes.

Naturellement, je remercie également les autres membres de SynCat, sans oublier nos chers voisins des équipes COHA et SYBIO sans qui l'ambiance n'aurait pas été pareille. Je tiens à vous remercier pour ces moments forts passés ensemble tout au long de cette thèse. Je garderai de très nombreux souvenirs de mon passage à Strasbourg en grande partie grâce à vous. Ainsi, un grand merci aux membres du laboratoire que j'ai côtoyé durant ces années :

Amélia, pour ta bonne humeur et ta joie de vivre. Je suis content que nos chemins se soient croisés, je te souhaite du courage et surtout plein de réussite pour cette thèse à venir. **Anthony**, pour ta sympathie et ta personnalité attachante. Tu fais partie des belles rencontres de ce doctorat, c'est bien dommage que tu ne sois pas arrivé plus tôt. En plus d'être très doué en chimie et apprécié de tous, je suis certain que tu feras un super papa. **Arthur**, pour ces moments de folie et de rigolade. J'espère que tu trouveras une thèse à ta convenance, mais attention au coude ! **Augustin**, le brawleur fou (ish ish), pour tous ces bons moments passés ensemble. Notamment les virées infernales en voiture ou les tennis sauvages qui finissent en $\frac{3}{4}$ face ! J'espère quand même que tu arriveras à gagner un match avant la fin de ta thèse. Même si tu es un peu ... j'espère qu'on gardera contact après le labo. **Ayyoub**, mon sacré Franci à la sauce Dallas, pour ton sens de l'humour et ton sourire. Je te souhaite de trouver le post-doc que tu mérites. **Chloé**, pour ta générosité, ta douceur et ta gentillesse hors du commun. Surtout ne change rien à ta personnalité. Même si je n'ai pas trouvé mon équilibre, j'ai eu la chance de rencontrer une personne en or avec le cœur sur la main. **David**, alors par où commencer avec toi... Tu resteras indéniablement LA belle rencontre de cette thèse. J'ai squatté ton canapé presque autant que le mien, c'est impossible de résumer notre relation en quelques lignes. Merci pour ces innombrables bons moments passés ensemble, on en aura vécu des choses pendant ces années. Les soirées gratinées avec Charles, la deuxième étoile, le ski, Lloris, allez sochaux... arrêêêête ! J'ai énormément de souvenirs partagés avec toi et j'espère que c'est loin d'être terminé. **Francesco**, pour tous ces moments lunaires qui font de toi un personnage incontestablement haut en couleur. Merci pour ce discours mémorable lors de ton départ, I will never forget la patata, el golden triangle, gni-gni-gni Napoli, my d**k in my hand, et j'en passe des meilleures. **Jean**, Jeannot, Mr patate chaude, pour toutes nos petites chamailleries et ton timbre de voix si spécial. J'appréciais ta présence au labo, dommage que tu n'aies pas pu rester. J'espère que tu vas trouver une thèse qui te correspond. **Jérémy**, pour ta bonne humeur quotidienne, ta joie de vivre et ta motivation en toute circonstance (surtout lorsqu'il s'agit d'aller boire un verre). Tu fais également partie des belles rencontres de ma thèse, on aura partagé des bons moments au labo et (surtout) en dehors. N'oublie pas que tu es « un frère » depuis notre fameuse soirée au kalt, le démon avec la veste hawaïenne veille sur toi ! **Johanna**, pour ta gentillesse, ta douceur ainsi que tes invitations à Lipsheim dont une certaine marche gourmande ! Tu auras fait une très belle thèse avec ton projet, bon courage pour la dernière ligne droite. **Jordan**, my best french friend, pour ta générosité, ta gentillesse, ta patience et ta sagesse. Merci pour ton aide sur des questions de chimie, nos discussions scientifiques (et autres) m'ont beaucoup apporté durant ma thèse. Tu es le maestro incontestable des synthèses du midi, ainsi qu'un mélomane aux talents de guitariste et de chanteur qui feraient pâlir un fat badger. J'espère garder contact te souhaite de la réussite pour ta future carrière académique l'artiste. **Laura**, pour avoir été ma meilleure « ennemie » au labo. Je pense que

ces termes définissent bien notre relation. Mais au-delà de certains désaccords, je suis sûr que dans le fond on s'apprécie car comme on dit, qui aime bien châtie bien. **Maëva**, pour les agréables moments passés en ta compagnie, en particulier pendant les pauses déjeuner. Tu es une personne toujours souriante et je te souhaite une bonne continuation chez nos amis anglais. **Maria**, pour ta bonne humeur permanente, ta gentillesse et ton rire communicatif. Merci également pour ta générosité et ton poste de responsable des décorations de thèse (cartes, chapeaux...) de toute l'unité. Ce sont toutes ces petites ahurissades qui font que l'on t'apprécie particulièrement (malgré ta désertion à Sanofi). **Nicolas**, le kernosaure de la chimie, une espèce rare même en voie d'extinction ! Merci pour avoir partagé un millième de tes connaissances impressionnantes en chimie. Après chaque discussion avec toi je me disais qu'en un mois de travail tu arriverais au même résultat que moi après trois ans. Merci aussi pour tes discussions philosophiques une fois légèrement arrosé. Je te souhaite une carrière pleine de succès au CNRS, tu le mérites ! **Paul**, pour ta bonne humeur et ton rire reconnaissable entre mille que l'on peut entendre depuis l'autre bout du couloir. Je te souhaite de la réussite pour la fin de ton projet et de continuer à ambiancer le labo 1 tel un chanteur de variétés ! **Peter**, pour ta sympathie et ces moments privilégiés partagés lors de nos discussions avec Jimmy. Begbie is psycho ! **Pierre**, ton ton Jacquouille, pour ta folie naturelle et ton caractère typiquement alsacien. Tu m'auras sacrément fait rire sans boire une goutte d'alcool et en étant à jeun avec ta grève de la faim. Toujours le parfait équilibre entre le malaise et le fou rire, à l'image de ce tire mon doigt mythique, le plus beau jamais vu ! Je compte sur toi pour prendre soin du gosse après mon départ. **Soufyan**, pour avoir été le portrait du thésard modèle de l'équipe. Nous nous sommes rencontrés à Rennes et j'ai pu faire davantage ta connaissance à Strasbourg. J'ai alors découvert un chimiste très doué et une personne dotée de nombreuses qualités tant sur le plan humain que scientifique. Je te souhaite une carrière pleine de succès à Janssen, ce dont je n'ai aucun doute. **Thibaud**, pour ta gentillesse et ces bons moments passés ensemble. Une belle rencontre de plus pendant cette thèse. On est sur la même longueur d'onde, surtout en termes de références en deux touches. Dommage que tu sois parti à Rouen, ça aurait pu être quelque chose au labo. Il y croit ! Mais je suis heureux que l'on ait réussi à garder contact mon Johnny Cadillac. **Thomas**, mon bon Niels, un ami ! Merci pour ton optimisme, ton enthousiasme, ta gentillesse et ta patience inégalée. Il fallait au moins toutes ces qualités pour pouvoir me supporter pendant la rédaction. Tu es quelqu'un à la personnalité extraordinaire mon brawler invétéré, roi du poussage de fonte et adepte des courses du vendredi. J'espère quand même ne pas trop avoir déteint sur toi pendant ces longs mois d'écriture. En tout cas merci de m'avoir soutenu et tiré vers le haut tout le long de cette épreuve semée d'embûches. Je suis heureux d'avoir passé cet important moment de ma vie avec toi, et fier que l'on ait réussi ce périple ensemble. Merci aussi à **Alberto D, Aleberto G-H, Antonio, Baptiste, Bruno, Etienne, Fallia, Isabel, Ivana, Julien, Lucie, Marie-Charlotte, Marine, Matuš, Mickaël, Nadya, Pauline, Rajesh, Stefania...** et tous les membres passés ou présents au LIMA.

Par ailleurs, j'adresse un immense merci à tous mes fidèles **amis** hors labo, qui sont présents à mes côtés depuis de nombreuses années et sans qui cette thèse n'aurait pas été la même. Vous avez toujours su être auprès de moi dans les périodes importantes de ma vie, qu'elles soient agréables ou difficiles. Merci pour votre soutien et pour m'avoir permis de me détendre, de m'amuser ou encore

de me confier dans les moments où j'en avais besoin. Je garde en mémoire toutes les formidables rencontres que j'ai eu l'occasion de faire au fil de mon parcours. Les puissants liens d'amitié créés lors de mes passages à Besançon, Rennes ou Strasbourg resteront dans mon cœur à jamais. Les personnes concernées sont trop nombreuses pour être citées individuellement, mais je ne doute pas que vous saurez vous reconnaître à travers ces lignes. Je mesure la chance que j'ai d'être si bien entouré, merci tout simplement de faire partie de ma vie et de contribuer à la rendre plus heureuse au quotidien.

Enfin, je remercie toute ma **famille** qui a toujours été derrière moi et sans qui je n'en serais pas là aujourd'hui. Je pense notamment à mes grands-parents, oncles, tantes et cousines qui ont toujours cru en moi. J'adresse plus particulièrement d'infinis remerciements à mes précieux parents. Je tiens à remercier du plus profond de mon cœur ma mère, **Claude**, ainsi que mon père, **Philippe**, pour leur amour inconditionnel. Vous avez toujours été là pour me soutenir, quelles que soient les épreuves à surmonter. Merci de m'avoir encouragé pendant toutes ces années d'études, en m'épaulant dans les choix décisifs, sans jamais douter de moi. J'espère que vous êtes conscients que rien de tout cela n'aurait été possible sans votre aide. Je n'aurais pas pu arriver au terme de cette aventure sans votre présence et votre soutien moral sans faille. Merci de m'avoir appris à aller jusqu'au bout de ses ambitions, et surtout de m'avoir donné la chance de pouvoir les réaliser. J'espère pouvoir être présent davantage à vos côtés après l'achèvement de ce projet qui m'a demandé beaucoup de temps et d'énergie. Je ne vous remercierai jamais assez pour tout ce que vous m'apportez et représentez pour moi, comme je ne vous dirai jamais assez à quel point je vous aime d'un amour absolu.

Je finirai par une pensée pleine d'émotions et remplie d'amour pour toi **Clément**. J'aurais tellement voulu que tu sois présent à mes côtés tout au long de ces années, pour que tu puisses voir ce que je suis devenu en grande partie grâce à toi. Mais la vie est parfois injuste et j'ose espérer que de là où tu me regardes tu es fier de moi, autant que je suis fier de toi. Rien ne pourra jamais remplacer ton absence et le manque d'un grand frère et bien que je ne te l'aie pas assez dit quand j'en avais encore l'occasion, je t'aime de tout mon cœur.

Un grand MERCI à l'ensemble des personnes ayant contribué de près ou de loin à la réussite de cette thèse. J'ai passé trois années extrêmement intenses avec ce doctorat et la réalisation de ce projet n'aurait pas été possible sans vous tous.

Table des matières

Remerciements	1
Table des matières	9
Abréviations	13
Chapitre 1 Introduction générale vers une chimie durable	15
1. Vers une chimie durable	17
1.1. Contexte général et objectifs	17
a) Problématique actuelle	17
b) Catalyse duale	18
1.2. Activation de liaisons C-H	20
a) Généralités et définitions	20
b) Mécanismes généraux	23
c) Activation C(sp ²)-H vs C(sp ³)-H	28
1.3. Catalyse photorédox en chimie organique	30
a) Historique et généralités	30
b) Principes fondamentaux	32
c) Photocatalyseurs et précurseurs de radicaux	37
d) Complexes EDA	45
2. Catalyse duale combinant l'activation C-H et la photorédox	45
2.1. État de l'art	45
a) Contexte général : catalyse duale impliquant la photorédox	45
b) Exemples de catalyse duale par activation C-H/photoredox	48
2.2. Description du système de catalyse duale envisagé	57
a) Principe et concept général	57
b) Scénarios possibles.....	58
c) Difficultés inhérentes	61
2.3. Résultats et discussion	61
a) Partenaires de couplage et catalyseurs.....	61
b) Paramètres réactionnels	63
3. Conclusions	64
Chapitre 2 Perfluoroalkylation C-H sélective de quinoléines par la lumière visible	69
1. Introduction	71
1.1. Généralités et synthèse des quinoléines	71
a) Découverte et propriétés	71
b) Synthèses courantes des quinoléines	72
1.2. Fonctionnalisation C-H des quinoléines	74
a) Hétérocycle	75
b) Carbocycle	76
c) (Per)fluoroalkylation des quinoléines	80
2. Résultats et discussion	84
2.1. Optimisation des conditions réactionnelles	84
2.2. Domaine d'application de la réaction	87

a) Groupements directeurs à la position C8 des quinoléines.....	87
b) Motifs perfluoroalkyles	91
c) Quinoléines substituées	92
d) Régiodivergence de la réaction	93
e) Autres applications de la méthodologie	95
2.3. Études mécanistiques	97
a) Influence de la source lumineuse.....	97
b) Spectres d'absorption UV-Visible.....	99
c) Mise en évidence d'un processus radicalaire.....	101
d) Mécanisme réactionnel proposé.....	109
3. Conclusions	111
Chapitre 3 Acylation C-H de N-hétérocycles induite par la lumière visible	115
1. Introduction	117
1.1. Généralités sur les N-hétérocycles	117
a) Propriétés et réactivité des N-hétérocycles	117
b) Réaction de type Minisci	118
1.2. Acylation C-H des N-hétérocycles.....	122
a) Exemples initiaux	122
b) Exemples récents	124
2. Résultats et discussion.....	131
2.1. Optimisation des conditions réactionnelles	131
a) Réaction effectuée sur l'isoquinoléine	131
b) Réaction effectuée sur la quinoléine	134
c) Réaction effectuée sur la quinaldine.....	134
d) Caractérisation visuelle du milieu réactionnel	137
2.2. Domaine d'application de la réaction	139
a) Variation des α -cétoacides carboxyliques.....	139
b) Variation des N-hétérocycles	141
c) Application à la synthèse d'alcaloïdes naturels.....	143
2.3. Études mécanistiques	145
a) Mise en évidence d'un processus radicalaire.....	145
b) Formation du radical acyle	148
c) Expérience de contrôle « On/Off »	149
d) Spectres d'absorption UV-Visible.....	151
e) Caractérisation des complexes EDA en solution	154
f) Mécanisme réactionnel proposé.....	159
3. Conclusions	161
Chapitre 4 Vers la fonctionnalisation C-H stéréosélective de N-hétérocycles	165
1. Introduction	167
1.1. Synthèse asymétrique atroposélective	167
a) Chiralité axiale et biaryles	167
b) Stratégies de synthèses atroposélectives de biaryles	169
1.2. Organocatalyse et synthèse atroposélective.....	175
a) Organocatalyseur bifonctionnel pour l'induction chirale	175
b) Synthèse de biaryles chiraux par organocatalyse bifonctionnelle	180
c) Potentiel des méthodes développées en catalyse bifonctionnelle.....	186
2. Résultats et discussion.....	188
2.1. Essais d'acylation C-H atroposélective	189

a) Hétérobiaryles dérivés de la quinoléine.....	189
b) Hétérobiaryles dérivés de l'isoquinoléine.....	195
c) Hétérobiaryles dérivés de la quinoxaline.....	198
2.2. Essais de perfluoroalkylation C-H atroposélective.....	204
a) Hétérobiaryles dérivés de la 8-aminoquinoléine.....	204
3. Conclusions.....	208
Chapitre 5 Conclusion générale et perspectives.....	213
1. Catalyse duale combinant l'activation C-H et la photorédox.....	214
a) Conclusion.....	214
b) Perspectives.....	215
2. Fonctionnalisation C-H de N-hétérocycles.....	217
2.1. Perfluoroalkylation C-H de quinoléines.....	217
a) Conclusion.....	217
b) Perspectives.....	218
2.2. Acylation C-H de N-hétérocycles.....	220
a) Conclusion.....	220
b) Perspectives.....	221
3. Synthèse atroposélective de N-hétérobiaryles.....	223
a) Conclusion.....	223
b) Perspectives.....	225
4. Contribution scientifiques.....	227
Chapitre 6 Experimental part.....	229
1. General information.....	231
2. Set-up under irradiation with light.....	232
3. Perfluoroalkylation of quinolines.....	234
3.1. Synthesis of substrates.....	234
3.2. General procedure for the perfluoroalkylation of quinolines.....	242
3.3. Characteristic data of perfluoroalkylated products.....	243
3.4. X-Ray data.....	259
4. Acylation of N-heterocycles.....	260
4.1. Synthesis of substrates.....	260
4.2. General procedure for the acylation of N-heterocycles.....	261
4.3. Characteristic data of acylated products.....	262
4.4. Application for the synthesis of natural alkaloids.....	274
5. Stereoselective functionalization.....	279
5.1. Synthesis of substrates.....	279
5.2. Characteristic data of products.....	285
6. Preliminary results on photo-induced C-S coupling.....	289
Références bibliographiques.....	291

Abréviations

* = état excité ou indique de la chiralité	GD = groupement directeur
Δ = chauffage	GF = groupement fonctionnel
(\pm) = mélange racémique	HAP = hydrocarbure aromatique polycyclique
Ac = acétyle	HOMO = highest occupied molecular orbital
acac = acétylacétonate	h ν = photon
ADN = acide désoxyribonucléique	IMes = 1,3-bis(2,4,6-triméthylphényl)imidazolium
AIBN = azobisisobutyronitrile	L = ligand
A.O. = addition oxydante	LED = light-emitting diode
BINAP = 2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle	LH = liaison hydrogène
BINOL = 1,1'-bi-2-naphtol	LUMO = lowest unoccupied molecular orbital
Bmim = 1-butyl-3-méthylimidazolium	M = métal
Boc = <i>tert</i> -butoxycarbone	Me = méthyle
bpm = 2,2'-bipyrimidine	Ms = mésyle
bpy = 2,2'-bipyridine	MTBE = méthyl <i>tert</i> -butyl éther
bpz = 2,2'-bipyrazine	NCS = <i>N</i> -chlorosuccinimide
Bu = butyle	NHC = carbène <i>N</i> -hétérocyclique
Bz = benzoyle	NOESY = nuclear overhauser effect spectroscopy
cat. = catalyseur ou catalytique	Ox = oxydant ou oxydation
CCDC = cambridge crystallographic data centre	oxone = hydrogénéopersulfate de potassium
COD = cycloocta-1,5-diène	PC ou PS = photocatalyseur ou photosensibilisateur
Cond. = conditions	Ph = phényle
CFL = compact fluorescent lamp	phen = 1,10-phénantroline
CYP450 = cytochromes P450	PIDA = diacétate d'iodobenzène
dap = 2,9-bis(<i>p</i> -anisyl)-1,10-phénantroline	PIFA = (bis(trifluoroacétoxy)iodo)benzène
DCC = <i>N,N'</i> -dicyclohexylcarbodiimide	Pin = pinacolato
DCE = 1,2-dichloroéthane	Piv = triméthylacétyle
DCM = dichlorométhane	PMP = <i>para</i> -méthoxyphényl
DIAD = azodicarboxylate de diisopropyle	ppy = 2-phénylpyridine
DMAc = <i>N,N</i> -diméthylacétamide	Pr = propyle
DMAP = <i>N,N</i> -diméthyl-4-aminopyridine	Red = réducteur ou réduction
DMF = <i>N,N</i> -diméthylformamide	R _F = groupement perfluoroalkyle
DMSO = diméthylsulfoxyde	RMN = résonance magnétique nucléaire
DPE = 1,1-diphényléthylène	S _E Ar = substitution électrophile aromatique
dppf = 1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène	S _N Ar = substitution nucléophile aromatique
dtbbpy = 4,4'-bis(<i>tert</i> -butyle)-2,2'-bipyridine	t.a. = température ambiante
ECS = électrode au calomel saturée	TBAB = bromure de tétrabutylammonium
EDA = donneur-accepteur d'électrons	TBADT = tétrabutylammonium decatungstate
EDG = electron donating group	TBHP = hydroperoxyde de <i>tert</i> -butyle
ee = excès énantiomérique	TE = transfert mono-électronique
EI = electron impact	Temp. = température
E.R. = élimination réductrice	TEMPO = (2,2,6,6-tétraméthylpipéridin-1-yl)oxy
ESI = electrospray ionization	Tf = triflate
Et = éthyle	TFA = acide trifluoroacétique
E.T. = état de transition	TMS = triméthylsilyle
équiv. = équivalent	Tol = tolyle
EWG = electron withdrawing group	Ts = tosyle
<i>o</i> = <i>ortho</i> , <i>p</i> = <i>para</i> , <i>m</i> = <i>méta</i>	UV = ultraviolet

Chapitre 1

Introduction générale vers une chimie durable

1. Vers une chimie durable

1.1. Contexte général et objectifs

a) Problématique actuelle

Dans le contexte du réchauffement climatique, de la croissance de la population mondiale, de l'épuisement des ressources naturelles et strictes réglementations environnementales, les chimistes sont confrontés à de nouvelles exigences. En effet, il est urgent de mettre en place des stratégies de synthèse inédites permettant d'obtenir une large gamme de molécules dans des conditions respectueuses d'une chimie verte. Le terme « chimie verte » fait référence à un concept idéal qu'il est possible d'atteindre en satisfaisant une série de critères dans le but de prévenir la pollution liée aux activités chimiques. La chimie verte est basée sur des actions fondamentales ayant pour objectif de concevoir des procédés de synthèse qui réduisent ou éliminent l'utilisation de substances dangereuses. Cette notion exige également de réduire au maximum le coût en matières premières, la dépense énergétique, l'utilisation de ressources fossiles ainsi que la quantité de déchets formés lors d'une réaction chimique. Tous ces éléments nécessaires à la pratique d'une chimie durable et bénigne pour l'environnement sont à la fois applicables à l'élaboration de nouveaux processus ainsi qu'à la recherche de solutions alternatives ou l'amélioration de stratégies existantes. Ce concept novateur a émergé dans les années 90 et est devenu populaire au sein de la communauté scientifique grâce aux chimistes P. Anastas et J. Warner qui ont publié en 1998 les célèbres « 12 principes de la chimie verte » (Tableau 1).^[1]

Tableau 1 : Les 12 principes de la chimie verte

N°	Principes	
1	Prévention	Mieux vaut éviter de produire des déchets que d'avoir ensuite à les traiter ou s'en débarrasser.
2	Économie d'atomes	Mise en œuvre de méthodes de synthèse qui incorporent dans le produit final tous les matériaux entrant dans le processus.
3	Synthèses moins dangereuses	Les méthodes de synthèse doivent utiliser et produire des substances peu ou pas néfastes pour l'homme et l'environnement.
4	Produits chimiques plus surs	Mise au point de produits chimiques atteignant les propriétés recherchées tout en étant le moins toxiques possible.
5	Solvants et auxiliaires moins polluants	Renoncer à utiliser des auxiliaires de synthèse (solvants, agents de séparation...) ou choisir des auxiliaires inoffensifs si besoin.
6	Maximiser le rendement énergétique	Réduire la dépense énergétique nécessaire aux réactions en considérant l'impact environnemental et économique. Synthèses effectuées dans les conditions normales de température/pression.
7	Utiliser des ressources renouvelables	Utiliser une ressource naturelle ou une matière première renouvelable plutôt que des produits fossiles.

8	Réduire le nombre de dérivés	Éviter la multiplication inutile des dérivés (protection/déprotection, modification temporaire des processus physiques ou chimiques) et minimiser le nombre d'étapes lors d'une synthèse.
9	Catalyse	L'utilisation d'agents catalytiques aussi sélectifs que possible est préférable à celle de procédés stœchiométriques.
10	Dégradation des produits	Concevoir des produits chimiques qui se décomposent en déchets inoffensifs biodégradables en fin d'utilisation.
11	Analyse en temps réel pour prévenir la pollution	Perfectionner les méthodes d'analyse pour permettre le contrôle en temps réel des opérations en cours et leur suivi avant toute formation de substances dangereuses.
12	Chimie fondamentalement plus fiable	Choisir les substances (et leur état physique) entrant dans un processus chimique de façon à prévenir les accidents tels que les émanations dangereuses, explosions et incendies.

Afin de répondre favorablement à de tels défis, des outils innovants dans le domaine de la chimie organique doivent être constamment inventés. Dans cette perspective, la conception d'une catalyse duale, impliquant des modes d'activation distincts de deux partenaires de couplage d'une réaction chimique est particulièrement attractif.^[2] Ces systèmes catalytiques en synergie donnent l'espoir d'accomplir des transformations sans précédent, qui plus est, dans des conditions réactionnelles extrêmement douces. L'orchestration de deux cycles catalytiques complémentaires est d'autant plus avantageuse si chacun d'entre eux est en adéquation avec des transformations respectueuses de l'environnement, satisfaisant les principes de la chimie verte.

b) Catalyse duale

La catalyse est incontestablement l'une des stratégies mécanistiques les plus efficaces pour identifier ou concevoir de nouvelles réactions chimiques. Dans le domaine de la synthèse organique, les systèmes catalytiques traditionnels reposent généralement sur l'interaction d'un unique catalyseur avec un seul substrat. Cette interaction a pour conséquence de diminuer la barrière énergétique de ce dernier, favorisant ainsi la formation d'une liaison avec un autre réactif non activé. Ces méthodes mono-catalysées ont permis de réaliser avec succès un grand nombre de nouvelles réactions ces dernières décennies. Néanmoins, de nouveaux concepts par multi-catalyse ont récemment émergé, permettant d'effectuer diverses transformations jusqu'alors irréalisables.^[2] En particulier, la catalyse synergique, système faisant intervenir deux catalyseurs et deux cycles catalytiques fonctionnant de façon coopérative pour la création d'une nouvelle liaison, s'est révélée être une approche puissante dans l'élaboration de réactions sans précédents.

Selon une représentation simplifiée, la catalyse synergique implique l'activation concomitante d'un nucléophile et d'un électrophile par l'intermédiaire de deux catalyseurs distincts. Cette activation simultanée génère alors deux espèces réactives, l'une possédant une HOMO plus élevée et l'autre une

LUMO plus faible, en comparaison avec les énergies des états fondamentaux respectifs de chacun des substrats (Figure 1).^[2] En choisissant judicieusement les réactifs, le couplage de ces intermédiaires activés permet alors de conduire à des transformations chimiques la plupart du temps inaccessibles ou inefficaces par l'utilisation de la mono-catalyse traditionnelle.

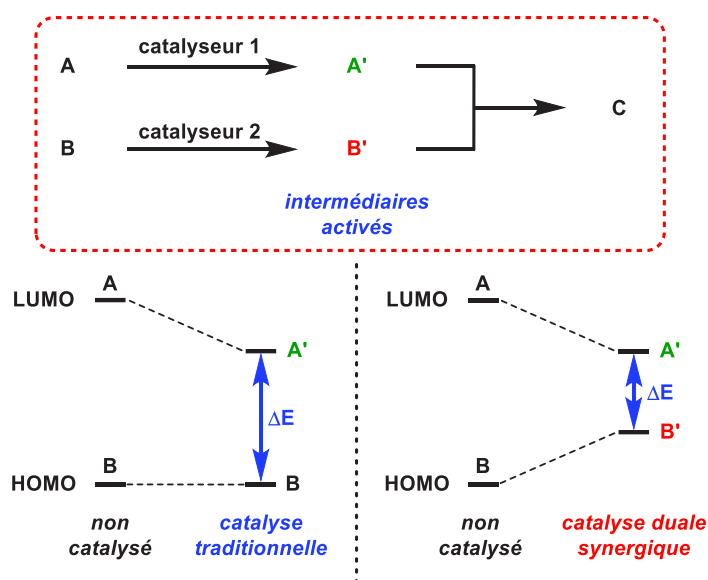


Figure 1 : Concept de catalyse duale synergique

Cependant, il existe plusieurs mécanismes multi-catalysés qui ne rentrent pas dans la classification de catalyse synergique. Tout d'abord, si à la fois le nucléophile et l'électrophile sont indépendamment activés par des groupements fonctionnels distincts portés par le même catalyseur, on parle alors de catalyse bifonctionnelle (Figure 2.1).^[3] Lorsque les deux catalyseurs opèrent de façon coopérative pour activer uniquement l'un des substrats, ce scénario entre dans la catégorie de la catalyse par double activation (Figure 2.2).^[4,5] De façon similaire, si les deux catalyseurs activent le même réactif mais de manière séquentielle (le substrat activé conduit à un intermédiaire qui est ultérieurement activé par le second catalyseur), cette stratégie est alors appelée catalyse en cascade (Figure 2.3).^[6,7] En revanche, comme défini ci-dessus, lorsque le nucléophile et l'électrophile sont simultanément activés par deux catalyseurs différents dans le but d'accomplir une seule transformation chimique, cette approche est catégorisée comme catalyse synergique (Figure 2.4).^[2] A ce jour, différents exemples basés sur ce système de catalyse duale synergique ont été reportés dans la littérature. Ces méthodologies ont été utilisées en version achirale ou stéréosélective et présentent plusieurs avantages. Elles permettent d'atteindre de nouvelles transformations chimiques étant irréalisables auparavant ou d'améliorer l'efficacité de réactions existantes.

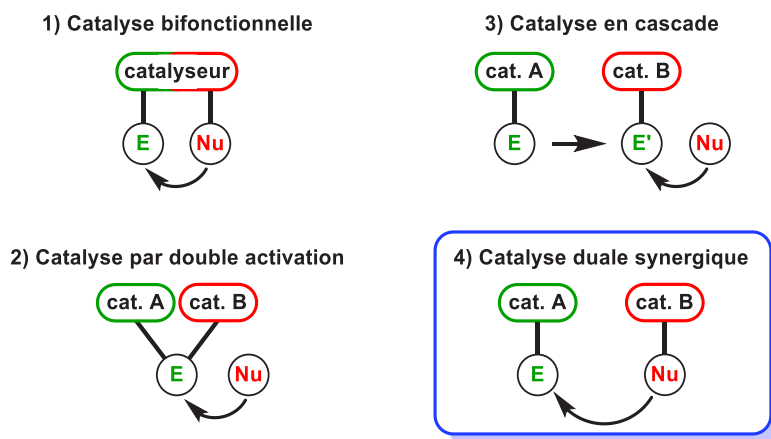


Figure 2 : Classification des systèmes catalytiques faisant intervenir deux catalyseurs

D'autre part, au cours de la dernière décennie, le paysage de la synthèse organique a été nettement modifié par le développement de deux domaines qui ont connu un véritable essor : l'activation de liaisons C-H et la photocatalyse induite par la lumière visible. Les couplages par activation de liaisons C-H mettent en jeu des substrats non pré-fonctionnalisés, ce qui diminue considérablement la génération de déchets et le nombre d'étapes d'une synthèse. En parallèle, les transformations par catalyse photorédox s'effectuent dans des conditions particulièrement douces et utilisent la lumière visible comme source d'énergie économique et abondante. Ainsi, ces deux stratégies sont en parfait accord avec les critères d'une chimie éco-compatible et respectueuse de l'environnement. En effet, celles-ci sont en adéquation avec de nombreux principes de la chimie verte précédemment décrits.

En considérant d'une part notre volonté de développer des réactions inédites dans le respect d'une chimie durable et d'autre part les avantages intrinsèques de ces deux transformations catalytiques, leur union de manière synergique dans un système de catalyse duale est extrêmement attractive. Dans ce contexte, mon sujet initial de thèse porte sur la mise en place d'une stratégie de catalyse duale combinant l'activation de liaisons C-H et la catalyse photorédox. L'objectif est de concevoir un système faisant intervenir deux cycles catalytiques distincts de façon synergique afin de réaliser des couplages sans précédents. Dans un premier temps, nous allons nous intéresser aux concepts évoqués (*i.e.* activation C-H et catalyse photorédox) de façon individuelle. Ainsi, nous allons commencer par mentionner quelques généralités et définir certains principes fondamentaux de chacun de ces deux domaines importants en chimie organique. Ces notions élémentaires permettront par la suite d'aborder en détails le projet de catalyse duale synergique envisagé.

1.2. Activation de liaisons C-H

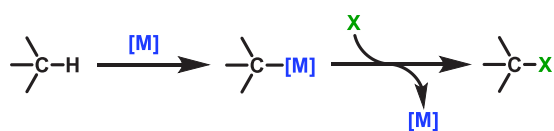
a) Généralités et définitions

Pendant de nombreuses années, les liaisons C-H ont été considérées comme inertes et peu réactives, les rendant ainsi difficilement exploitables dans le contexte de la synthèse organique. Par conséquent la fonctionnalisation de liaisons C-H constitue un des défis majeurs de la chimie organique moderne.

L'une des principales difficultés à prendre en compte en considérant la fonctionnalisation directe d'une liaison C-H est de sélectionner uniquement celle voulue parmi toutes les liaisons C-H que contient une molécule. En effet, ne pas faire apparaître les liaisons C-H dans la formule topologique d'un composé organique est un indicateur significatif de leur grand nombre ainsi que de leur manque de réactivité. L'activation suivie de la fonctionnalisation de liaisons C-H doit ainsi permettre d'ouvrir de nouvelles perspectives dans le domaine de la chimie organique. De cette façon, un simple substrat peut être directement converti en un motif moléculaire élaboré, ce qui ouvre la voie vers des synthèses nécessitant moins d'étapes et générant moins de déchets. De plus, ces stratégies relancent totalement la façon de concevoir les disconnections lors d'une analyse rétrosynthétique en vue de construire une structure complexe.

Tout d'abord, commençons par définir le terme « activation de liaisons C-H ». L'activation C-H fait référence à la rupture d'une liaison carbone-hydrogène afin de former une liaison carbone-métal de transition, comme décrit par Labinger et Bercaw en 2002.^[8] Cette définition divise les réactions conduisant à la fonctionnalisation de liaisons C-H et impliquant des métaux de transition en deux catégories selon le mécanisme concerné : par sphère interne ou externe (Figure 3).^[9,10]

1) Mécanisme par **sphère interne**



2) Mécanismes par **sphère externe**

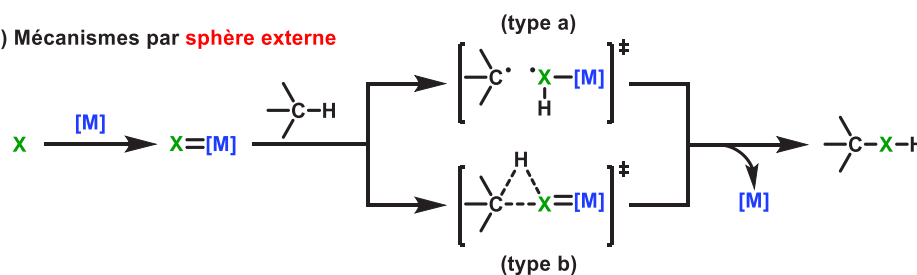


Figure 3 : Mécanismes d'activation C-H par sphère interne et sphère externe

Si la première sphère de coordination du métal est mise en jeu, on parle de mécanisme par sphère interne. Ces réactions sont caractérisées par un intermédiaire dans lequel une liaison C-H a été remplacée par une liaisons C-M (Figure 3.1).^[9] En revanche, lorsque la coordination se fait par une sphère externe, les transformations font typiquement intervenir des mécanismes d'oxydation ou d'insertion de carbène dans une liaison C-H (Figure 3.2).^[10]

Ainsi, toute réaction conduisant au remplacement d'une liaison C-H par un groupement fonctionnel ne peut pas être qualifié d'activation C-H. Par exemple, les substitutions électrophiles aromatiques de type Friedel-Crafts ou les transformations faisant intervenir des organolithiens et organomagnésiens (n'utilisant pas de métaux de transition) n'entrent pas dans la catégorie d'activation C-H.

Cependant, l'activation de liaisons C-H permettant de former une liaison carbone-métal de transition n'est généralement pas l'objectif final en synthèse organique. En effet, le chimiste cherche plutôt à fonctionnaliser la liaison C-H, en remplaçant la liaison C-M de l'intermédiaire obtenu par différents groupements fonctionnels. Ainsi, le terme « fonctionnalisation de liaisons C-H » désigne quant à lui le processus global au cours duquel l'atome d'hydrogène est remplacé par un groupement fonctionnel (Figure 4). Néanmoins, par abus de langage, le terme « activation C-H » est couramment utilisé pour décrire l'enchaînement activation/fonctionnalisation dans sa totalité. En considérant la libération du métal après avoir effectué la fonctionnalisation désirée, la régénération du complexe métallique utilisé peut alors être envisagée. Ainsi, lorsque l'on parle d'activation C-H, le métal de transition mis en jeu est employé dans des proportions sub-stœchiométriques.

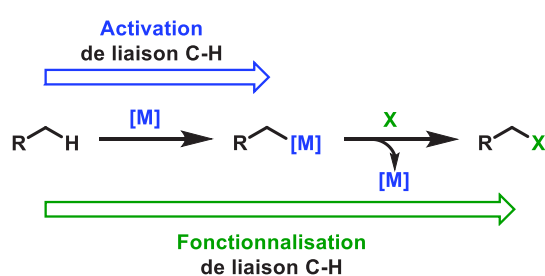


Figure 4 : Différence entre activation et fonctionnalisation de liaisons C-H

Pour résumer, l'activation C-H réfère à des réactions catalytiques impliquant des métaux de transitions et conduisant au remplacement d'une liaison C-H par une liaison C-M *via* un mécanisme de sphère interne, suivi d'une fonctionnalisation dans le but de former divers composés.

En tenant compte de ces différents éléments, le premier exemple d'activation C-H au sens défini ci-dessus a été reporté en 1965 par Chatt et Davidson. Les auteurs ont ainsi isolé un complexe métallique issu de l'insertion d'un atome de ruthénium possédant des ligands phosphorés dans la liaison C-H en position C2 du naphthalène (Figure 5).^[11]

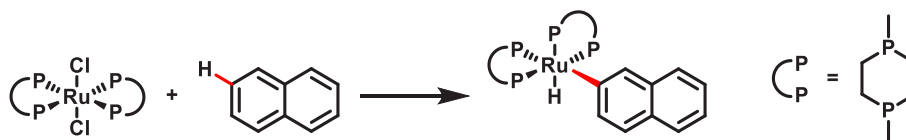


Figure 5 : 1^{er} exemple d'activation C-H reporté en 1965

A la suite de cette publication, d'autres travaux pionniers dans le domaine de l'activation C-H vont voir le jour sans pour autant susciter un réel engouement de la communauté scientifique. Pendant quelques décennies, les méthodologies faisant intervenir ce concept d'activation C-H vont rester anecdotiques et c'est au début du millénaire que les choses vont radicalement changer. En effet, depuis les années 2000, l'activation C-H a connu un développement considérable et de nombreuses

avancées ont été réalisées dans ce domaine.^[12-24] Par conséquent, face aux progrès accomplis, l'activation de liaisons C-H s'est désormais imposée comme une stratégie puissante et efficace en synthèse organique. En effet, ces procédures s'avèrent être des alternatives avantageuses par rapport aux méthodes utilisées en chimie organométallique classique. L'activation C-H fait actuellement partie des approches de choix pour l'élaboration de structures moléculaires complexes ou la fonctionnalisation de composés à un stade avancé d'une voie de synthèse.^[25-28] Pour ces raisons, la recherche concernant l'activation C-H est en constante augmentation, ce qui se traduit par une hausse spectaculaire du nombre de publications sur ce sujet ces dernières années (Figure 6).

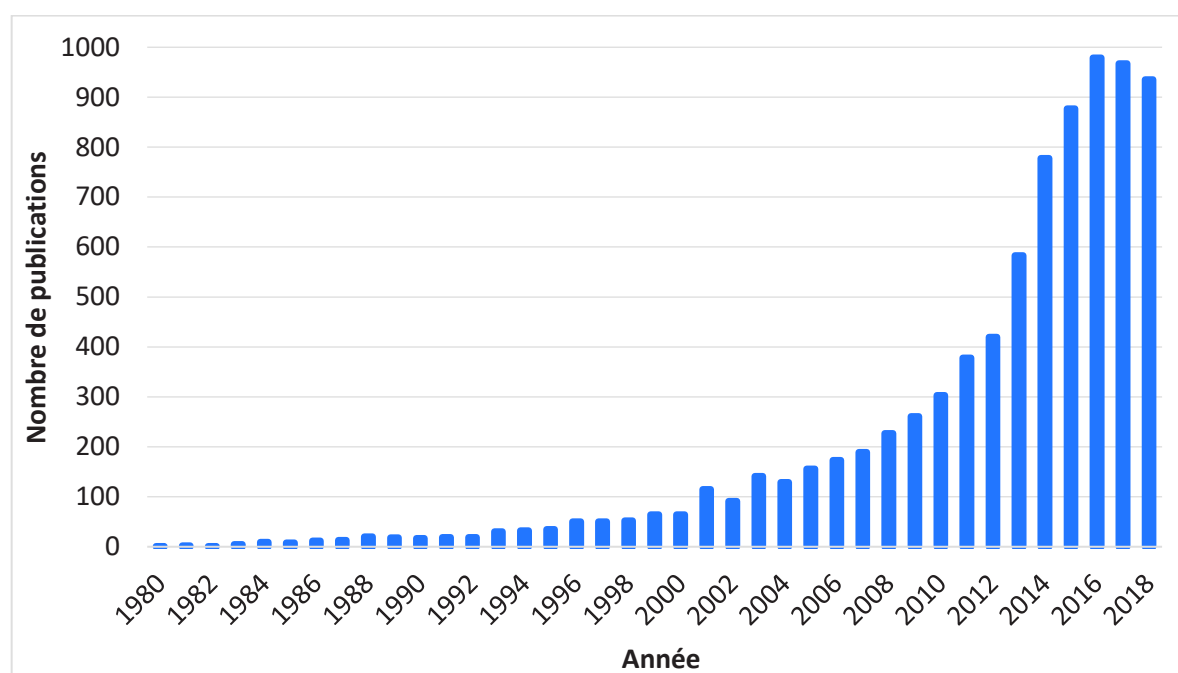


Figure 6 : Intérêt grandissant pour l'activation C-H depuis 1980

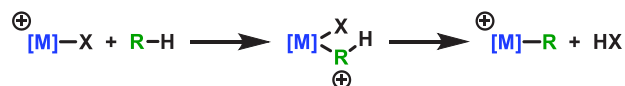
b) Mécanismes généraux

Historiquement, plusieurs mécanismes généraux permettant de décrire le phénomène d'activation de liaisons C-H ont été décrits. Selon la densité électronique du métal de transition mis en jeu, des mécanismes différents impliquant une activation nucléophile ou électrophile ont alors été proposés.^[8] Ainsi, en utilisant un métal riche en électrons, un mécanisme d'activation nucléophile par addition oxydante est rencontré (Figure 7.1). En revanche, en employant un métal appauvri en électrons, le mécanisme implique cette fois une activation C-H par substitution électrophile (Figure 7.2). Enfin, un autre type d'activation C-H par métathèse de liaison σ concerne les métaux de transition du début du tableau périodique (Sc, La, Ac) avec une configuration d^0 (Figure 7.3).

1) Addition oxydante



2) Substitution électrophile



3) Métathèse de liaison σ



Figure 7 : Différents types de mécanismes pour l'activation de liaisons C-H

Cependant cette classification historique des étapes élémentaires permettant l'activation de liaisons C-H est progressivement en train d'évoluer. En effet, les mécanismes proposés par le passé sont aujourd'hui complétés par un mode d'activation C-H qui réunit les modèles d'activation nucléophile et électrophile le long d'un continuum commun.^[29]

En considérant l'addition oxydante d'un métal dans une liaison C-H, la principale interaction frontière implique le transfert de charge E_{TC1} de l'orbitale occupée du métal (d_π) vers l'orbitale de la liaison C-H coordonnée (σ^*). De cette façon, le degré d'oxydation du métal augmente de +II. Toutefois, il faut également prendre en compte l'autre interaction frontière possible, à savoir le transfert de charge E_{TC2} de l'orbitale occupée de la liaison C-H (σ) vers l'orbitale inoccupée du métal (d_σ). La contribution de ces deux interactions pour stabiliser l'état de transition lors de l'insertion C-H peut alors être très différente selon la nature des métaux et ligands utilisés. Ainsi, lorsque l'interaction stabilisante principale de l'état de transition provient du transfert de charge E_{TC2} , les complexes métalliques seront alors qualifiés d'électrophiles (Figure 8).^[29]

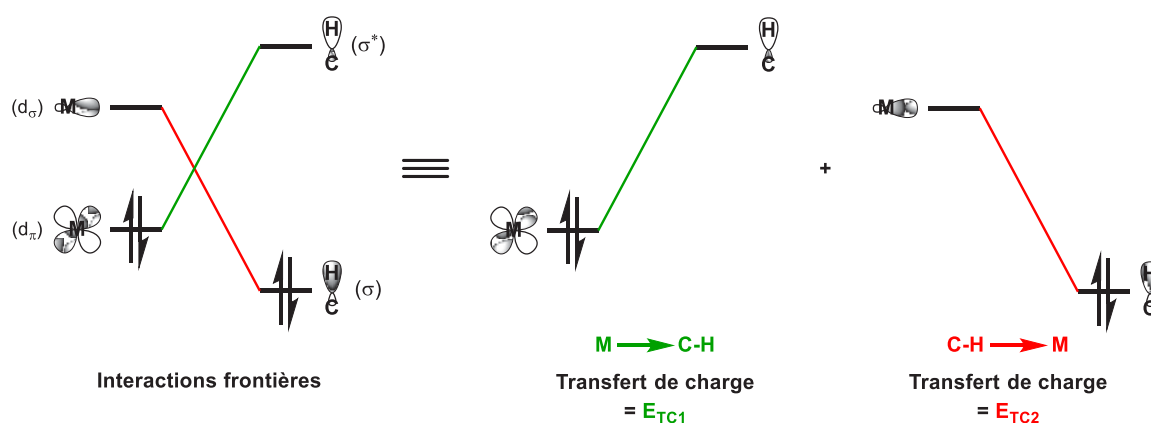


Figure 8 : Interactions frontières et transfert de charge

Le mode de stabilisation dominant entre E_{TC1} (M vers C-H) ou E_{TC2} (C-H vers M) a ainsi été déterminé par calculs DFT sur différents complexes pour 13 métaux à travers 20 états de transition. Ces travaux montrent alors un continuum entre des métaux possédant un caractère électrophile, nucléophile et ambiphile.^[29] De cette manière, les métaux qui présentent un ratio E_{TC2}/E_{TC1} largement supérieur à 1

sont considérés comme électrophiles. A l'inverse, ceux dont le ratio E_{TC2}/E_{TC1} vaut environ 1 ou est largement inférieur à 1 sont respectivement qualifiés d'ambiphiles et de nucléophiles. Les résultats obtenus désignent Pd^{II}, Pt^{II} et Rh^{III} comme électrophiles, Ru^{II} et Ir^{III} en tant qu'ambiphiles et Rh^I, Ir^I et Sc^{III} comme nucléophiles. Dans la pratique, il est néanmoins possible de moduler le caractère dominant de ces interactions frontières. Par exemple, dans le cas des métaux électrophiles, des ligands électroattracteurs vont diminuer l'énergie des orbitales inoccupées du métal (d_o) alors que l'utilisation de substrats riches en électrons va augmenter l'énergie de l'orbitale de la liaison C-H coordonnée (σ). Ceci va avoir pour effet de renforcer le transfert de charge E_{TC2} , contribuant ainsi à la stabilisation de l'état de transition afin de faciliter l'insertion du métal dans la liaison C-H.

Cette nouvelle approche par un continuum permet donc de définir un nouveau type de mécanisme. Ce dernier n'est alors plus caractérisé par une opposition entre électrophile et nucléophile, mais par la participation d'un ligand bifonctionnel non innocent, possédant un site basique assistant l'insertion du métal dans une liaison C-H.^[30] Ces mécanismes généraux connaissent plusieurs dénominations : CMD (Concerted Metallation Deprotonation),^[31] et AMLA (Ambiphilic Metal Ligand Activation)^[32] et IES (Internal Electrophilic Substitution).^[33] L'insertion du métal dans la liaison C-H s'effectue alors de façon concomitante avec la déprotonation assistée par un ligand, de type carboxylate dans la majorité des cas. Ainsi, lors de ce mécanisme concerté le degré d'oxydation formel du métal reste inchangé (Figure 9).

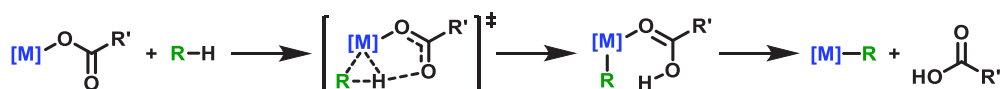


Figure 9 : Mécanisme d'activation C-H avec métallation par assistance basique

Il a été démontré dès 1975 par Gaunt et Shaw que la présence de carboxylates permet de faciliter les métallations intramoléculaires. En effectuant la palladation du *N,N*-diméthylaminométhylferrocène, les auteurs ont alors remarqué le rôle particulièrement important des ions acétates. En effet, cet additif est nécessaire pour accomplir la transformation désirée et aucune conversion n'est observée en remplaçant les acétates par d'autres bases. Ainsi, il a très tôt été supposé que les carboxylates participent à l'état de transition conduisant aux produits de cyclométallation et ne servent pas uniquement de bases permettant de piéger le HCl formé lors de la palladation. Cet exemple pionnier est alors considéré comme la première apparition d'activation C-H dirigée faisant intervenir un mécanisme CMD/AMLA (Figure 10).^[34]

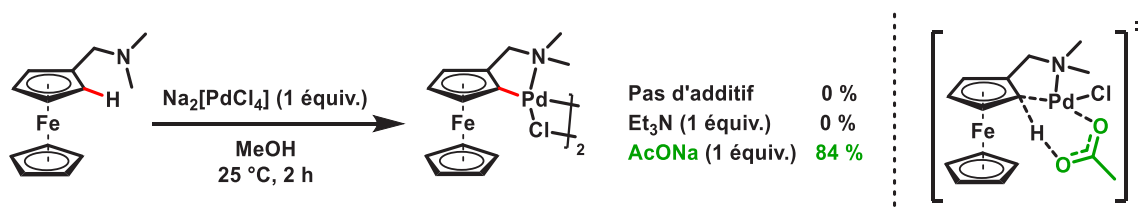


Figure 10 : 1^{er} exemple de cyclométallation par un mécanisme CMD/AMLA

Par ailleurs, ces mécanismes ont été rapidement associés aux réactions d'activation C-H dirigées,^[22] mettant en jeu un substrat possédant un motif capable de coordiner le métal afin de l'amener à proximité de la liaison C-H à rompre (Figure 11). La précoordination du métal par le substrat s'effectue généralement grâce à des hétéroatomes et facilite ainsi la cycloméallation. Ce motif coordinant, couramment appelé « groupement directeur » (GD), s'avère essentiel pour réaliser une activation C-H régiosélective. D'autre part, il améliore l'efficacité du système catalytique puisque la concentration locale en métal augmente de façon significative à proximité de la liaison C-H adjacente. Les complexes cyclométallés ainsi formés sont souvent assez stables pour être isolés et caractérisés.

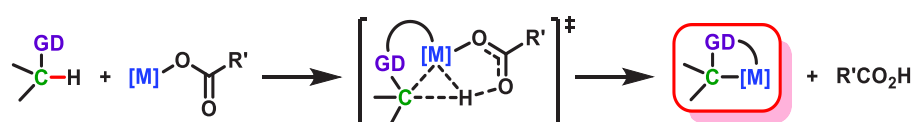


Figure 11 : Activation C-H dirigée par un GD *via* un mécanisme CMD/AMLA

Les premiers GD développés étaient principalement basés sur des motifs de type pyridine fortement coordinants. Ceux-ci ont progressivement laissé place à d'autres auxiliaires plus modulables et aujourd'hui, il existe une grande variété de GD possédants des fonctions chélatantes de différentes natures à la disposition du chimiste. En particulier, la découverte de groupements bicoordinants dérivés de la 8-aminoquinoléine, de l'acide picolinique ou de la 2-(méthylthio)aniline a permis de réaliser des avancées majeures dans le domaine de l'activation de liaisons C(sp³)-H (Figure 12).^[35-38]

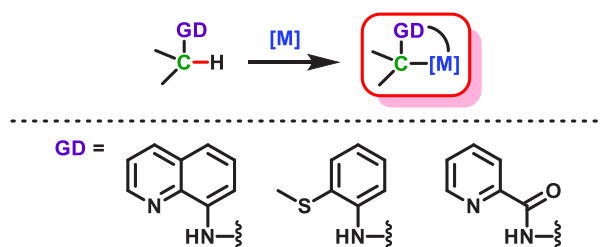


Figure 12 : Exemples de GD bicoordinants utilisés pour l'activation de liaisons C-H

Ainsi, l'activation C-H dirigée, permettant comme son nom l'indique de diriger l'activation d'une liaison C-H en particulier *via* un GD se chélatant à un métal, est l'approche la plus utilisée à ce jour. Les études par modélisation ont montré que les mécanismes de type CMD/AMLA sont très répandus pour les réactions d'activation C-H de ce type, montrant ainsi le rôle essentiel des ligands carboxylates.^[39] Un des dénominateurs communs à ces méthodologies est donc la combinaison d'un métal pauvre en électrons et d'un ligand bidentate jouant le rôle de base. Ainsi, Pd(OAc)₂ s'avère être un catalyseur de choix largement employé pour effectuer de telles transformations.

De nombreuses recherches ont été menées depuis la découverte initiale des procédés d'activation de liaisons C-H. Ces travaux ont ainsi permis d'établir certains principes et d'avoir une connaissance plus approfondie en ce qui concerne les mécanismes de ces transformations. Cependant, la compréhension mécanistique détaillée de ces réactions n'a pas encore été entièrement atteinte et ce sujet fait toujours l'objet de recherches à l'heure actuelle.^[40-42]

Néanmoins, en tenant compte des différents éléments connus à ce jour, deux mécanismes généraux pour l'activation de liaisons C-H utilisant du Pd^{II} (métal communément employé pour de tels couplages) sont proposés ci-dessous (Figure 13).^[13,21,43]

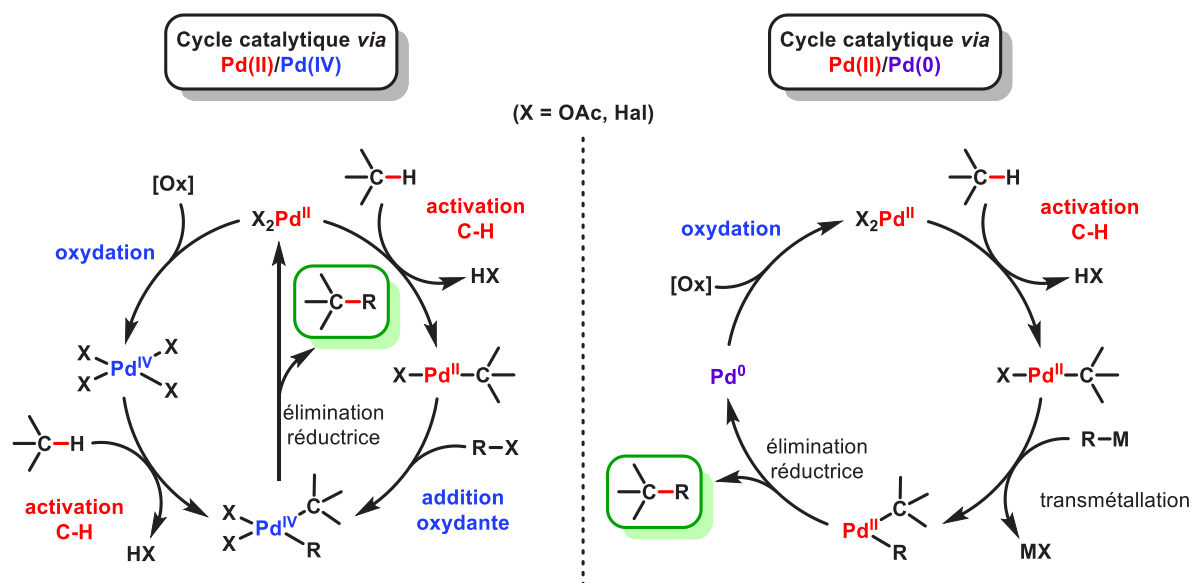


Figure 13 : Mécanisme général des couplages par activation de liaisons C-H catalysés au palladium

- **Pd(II)/Pd(IV)**

Au cours du développement de l'activation C-H catalysé au Pd, il a été constaté que de nombreuses transformations sont conduites en présence d'oxydants forts et font intervenir des intermédiaires de Pd^{IV}.^[44-47] Dans la grande majorité des réactions impliquant du Pd^{IV}, l'étape d'activation C-H s'effectue sur une espèce de Pd^{II}, qui est suivie d'une addition oxydante formant alors le Pd^{IV}. La libération du produit de couplage s'effectue ultérieurement par élimination réductrice, régénérant ainsi l'espèce active de Pd^{II} (Figure 13 : cycle de gauche, partie droite).^[21]

Toutefois, pour certaines réactions ne disposant pas de preuves mécanistiques suffisantes, il n'est pas clairement possible de distinguer l'ordre dans lequel les différents événements se produisent. Ainsi, l'intermédiaire au Pd^{IV} peut potentiellement être impliqué dans l'étape d'activation C-H (Figure 13 : cycle de gauche, partie gauche).^[43] Ce scénario a des conséquences intéressantes, puisque les sélectivités et conditions réactionnelles attendues devraient être différentes en modifiant la nature et l'état d'oxydation du catalyseur. A ce jour, très peu d'exemples démontrant clairement une activation

C-H par une espèce au Pd^{IV} ont été reportés. En effet, l'utilisation d'oxydants capables de générer un palladium à un tel degré d'oxydation engendre plusieurs limitations à ces stratégies.

- **Pd(II)/Pd(0)**

Par ailleurs, d'autres mécanismes d'activation C-H faisant intervenir un cycle catalytique Pd^{II}/Pd⁰ ont également été reportés (Figure 13 : cycle de droite).^[13] Dans ce cas, l'étape d'activation C-H (nécessitant la présence d'un GD sur le substrat dans la plupart des cas) s'effectue également sur une espèce de Pd^{II}. Après insertion du catalyseur métallique dans la liaison C-H, suivi d'une éventuelle transmétallation, le produit de couplage est alors formé à la suite d'une élimination réductrice. Le complexe de Pd⁰ ainsi obtenu doit alors être réoxydé afin de régénérer le catalyseur au Pd^{II} actif et compléter le cycle catalytique. Pour cela, il est donc nécessaire de mettre en jeu un excès d'oxydant (typiquement des sels de Cu^{II} ou d'Ag^I) dans le milieu réactionnel. L'utilisation d'oxydants externes lors de ces réactions d'activation C-H différencie ces procédures des couplages croisés catalysés au Pd⁰ classiquement rencontrés en chimie organométallique. De plus, la présence de ces oxydants rend incompatible l'emploi de certains ligands sensibles à l'air (de type phosphine ou NHC) avec le système catalytique Pd^{II}/Pd⁰.

Bien entendu, d'autres métaux de transition sont couramment utilisés pour des réactions d'activation C-H, y compris ceux de configuration électronique 3d, dont l'abondance naturelle est nettement plus importante.^[48]

c) Activation C(sp²)-H vs C(sp³)-H

Avec l'émergence de nouvelles méthodologies pour l'activation de liaisons C-H au cours de la dernière décennie, diverses procédures permettant d'accéder à des structures moléculaires complexes en utilisant de simples matières premières non pré-fonctionnalisées ont vu le jour.^[25-28] En effet, de nombreux systèmes catalytiques ont été développés pour accomplir la fonctionnalisation directe de composés aromatiques de façon efficace.^[12-24]

Toutefois, la grande majorité des protocoles ainsi conçus concernent l'activation de liaisons C(sp²)-H. A l'inverse, beaucoup moins d'approches permettant la fonctionnalisation directe de liaisons C(sp³)-H ont été reportés (Figure 14).^[9,49-55] L'activation de liaisons C-H aliphatiques est particulièrement difficile en raison de leurs hautes énergies de liaison (typiquement aux environs de 100 kcal.mol⁻¹) et de leurs faibles acidités (pK_a de l'ordre de 50-60). De plus, ces molécules sont de nature plus flexible et les carbones hybridés sp³ ne possèdent pas d'orbitales π pouvant interagir avec un centre métallique. Ainsi, bien que les réactions d'arylation se produisant par activation C-H sont parmi les plus documentées dans la littérature, les réactions d'alkylations correspondantes sont considérablement plus complexes à cause de la faible réactivité des liaisons C-H aliphatiques.^[56-60]

En effet, l'addition oxydante d'un intermédiaire cyclométallé sur un halogénure d'alkyle (Alk-X) est généralement lente et délicate. Par ailleurs, l'élimination réductrice ultérieure peut être compromise par des réactions de β -H éliminations non désirées. D'autre part, l'utilisation de partenaires de couplage alternatifs comme des dérivés aliphatiques d'acides boroniques est également assez limité.^[52] Au regard de ces différents éléments, les alkylations directes par activation de liaisons C-H sont presque exclusivement limitées aux substrats avec des motifs aliphatiques primaires. Seulement quelques rares exemples de couplages C-C directs avec des iodures d'alkyles secondaires ont été reportés.^[61] Néanmoins, à notre connaissance, ces transformations sont limitées à l'utilisation de partenaires de couplage aromatiques pour l'activation C-H. Cette analyse montre clairement à quel point les réactions d'alkylation directes par activation C-H sont difficiles à mettre en œuvre avec des substrats encombrés. Par conséquent, le développement de nouvelles approches permettant de lever ces verrous synthétiques est d'un intérêt primordial dans le domaine de la chimie organique.

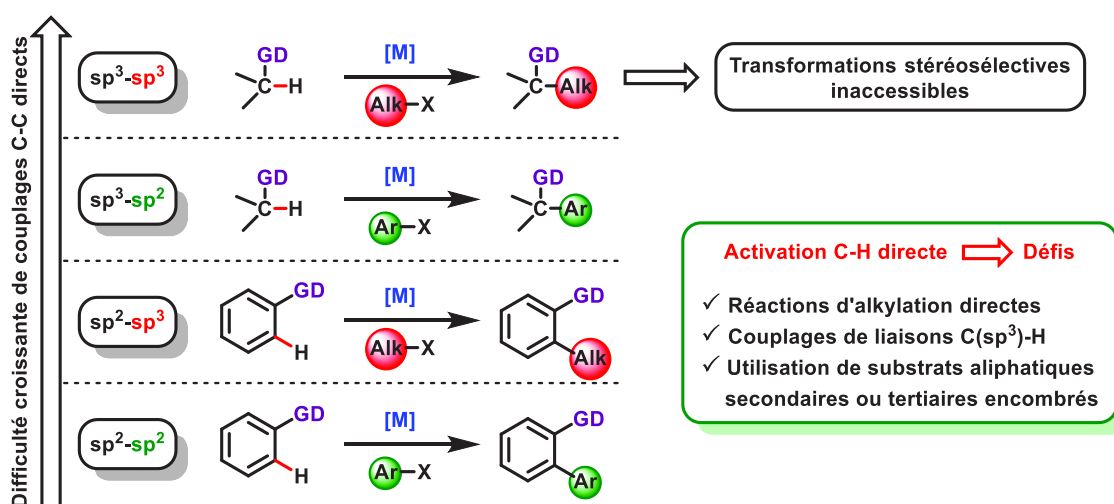


Figure 14 : Degrés de difficulté des couplages par activation de liaisons C-H

Un autre défi de taille à relever dans le domaine de l'activation C-H est le contrôle de la chiralité. Les conditions réactionnelles généralement requises pour mener à bien ces transformations (typiquement des hautes températures avec l'utilisation d'oxydants forts) entravent la conception de systèmes catalytiques asymétriques pleinement efficaces.^[62-67]

Dans le contexte de l'activation C(sp³)-H de façon asymétrique, une excellente stéréoinduction a été observée pour l'arylation énantiosélective de cyclopropanes.^[52,68] Un exemple récent catalysé au Pd a notamment été reporté au sein de notre laboratoire *via* l'utilisation d'un ligand bicoordinant (N, S) diastéréopur (Figure 15).^[69]

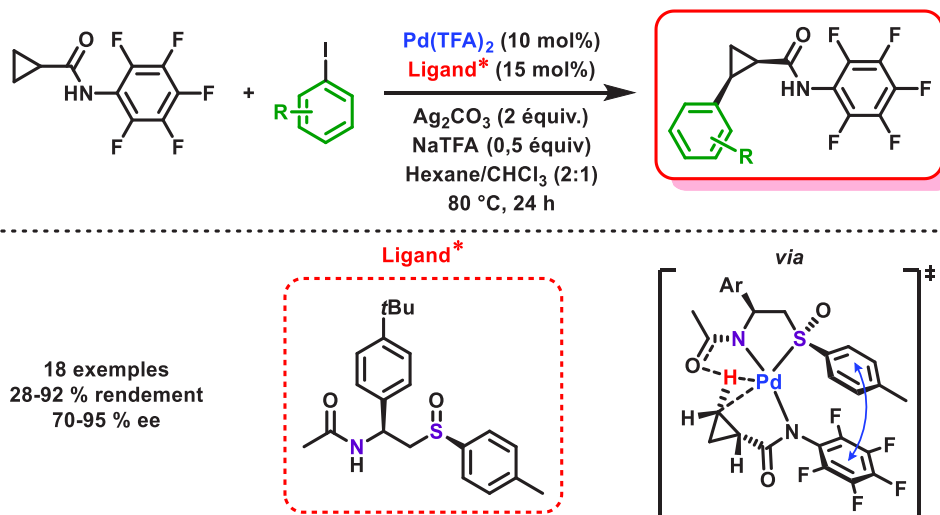


Figure 15 : Arylation énantiosélective de cyclopropanes par activation C(sp³)-H

Par ailleurs, les dérivés d'acides α -aminés énantio-purs s'avèrent être également des candidats de choix pour accomplir des arylations^[70,71] et alkylations^[72-74] stéréosélectives.

En revanche, il est important de noter que les réactions de couplage direct sp^3 - sp^3 de manière énantiosélective demeurent jusqu'à présent des objectifs inaccessibles (Figure 14).

1.3. Catalyse photorédox en chimie organique

a) Historique et généralités

Plusieurs millions d'années d'évolution ont permis aux plantes et autres organismes de synthétiser de la matière organique en utilisant l'interminable source d'énergie lumineuse provenant du soleil *via* le processus de photosynthèse. Inspiré par ce phénomène naturel, la communauté scientifique a longuement essayé de concevoir une approche biomimétique permettant de convertir l'énergie lumineuse en énergie chimique.

L'italien Ciamician est souvent considéré comme l'un des pionniers dans le domaine de la photochimie. Au début des années 1900, ce chercheur fut parmi les premiers à utiliser la lumière solaire dans le but de promouvoir différentes réactions chimiques comme la réduction de quinones en catéchols. Ainsi, il menait diverses expériences sur le toit de son université à Bologne afin d'exposer le milieu réactionnel de ses manipulations aux irradiations solaires (Figure 16). En 1912, Ciamician exposa à travers une publication le besoin mondial d'une transition énergétique vers des ressources renouvelables et évoqua en particulier la possibilité d'utiliser l'énergie lumineuse pour cela.^[75]

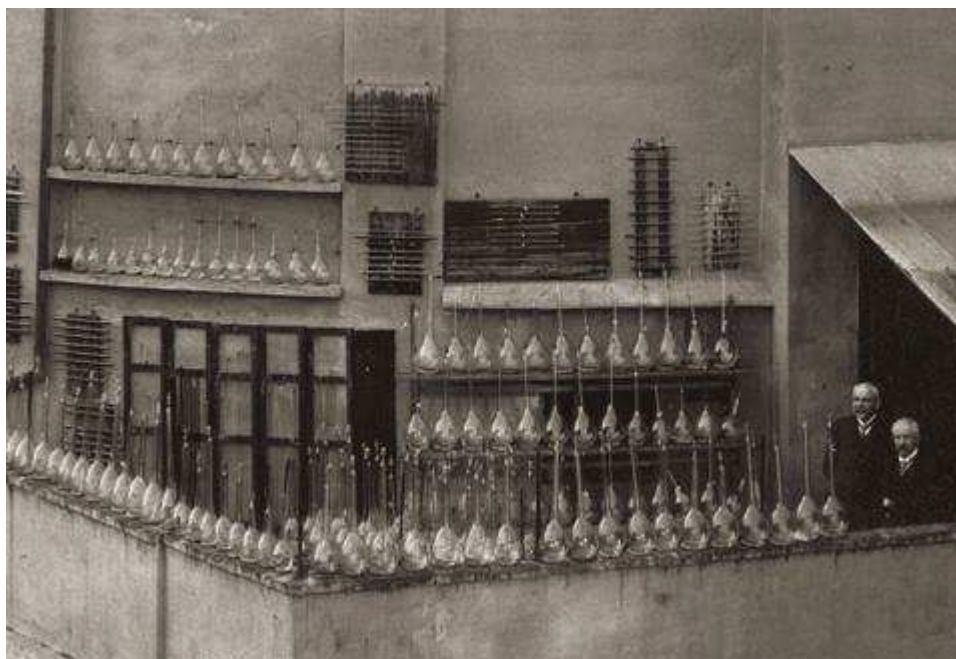


Figure 16 : G. Ciamician utilisant la lumière solaire pour effectuer des réactions photochimiques

Plusieurs décennies plus tard, les premières applications de la photocatalyse dans le domaine de la chimie organique vont voir le jour. Ces travaux novateurs reportés dans les années 1980 par les groupes respectifs de Kellogg,^[76] Pac,^[77] Fukuzumi,^[78] et Deronzier^[79] constituent les fondements de la catalyse photorédox moderne. Dix ans plus tard, Okada et son équipe démontrent la possibilité de générer facilement des radicaux alkyles par photo-décarboxylation de *N*-(acyloxy)phthalimides.^[80] En effet, la réduction mono-électronique photo-induite de ces esters activés (aisément obtenus à partir des acides carboxyliques correspondants) permet d'obtenir une large gamme de radicaux pouvant alors être engagés dans diverses transformations.

Cependant, malgré la manifestation précoce du fort potentiel de la catalyse photorédox, son utilisation pour des applications en synthèse organique a été sous-estimée et très peu explorée jusqu'à la fin des années 2000. En 2008, les équipes de MacMillan et Yoon ont respectivement reporté l' α -alkylation d'aldéhydes^[81] et la cycloaddition [2+2] d'étones^[82] de façon asymétrique *via* des procédures de catalyse photorédox. Peu de temps après, le groupe de Stephenson a décrit une méthode pour la déhalogénéation photocatalytique d'halogénures d'alkyle.^[83]

Ce sont les travaux indépendamment menés par ces trois groupes de recherche qui ont grandement contribué à faire renaître l'intérêt de la photocatalyse au sein de la communauté scientifique. Ainsi, de nombreuses équipes ont commencé à considérer l'utilité de la catalyse photorédox en tant que nouvelle approche conceptuelle pour le développement de réactions sans précédent en synthèse organique. Ce domaine a alors très récemment suscité un véritable engouement de la part des chimistes organiciens.^[84–98] De cette façon, la recherche concernant la catalyse photorédox est en pleine expansion, ce qui se traduit par une hausse exponentielle du nombre de publications à ce sujet depuis le début des années 2010 (Figure 17).

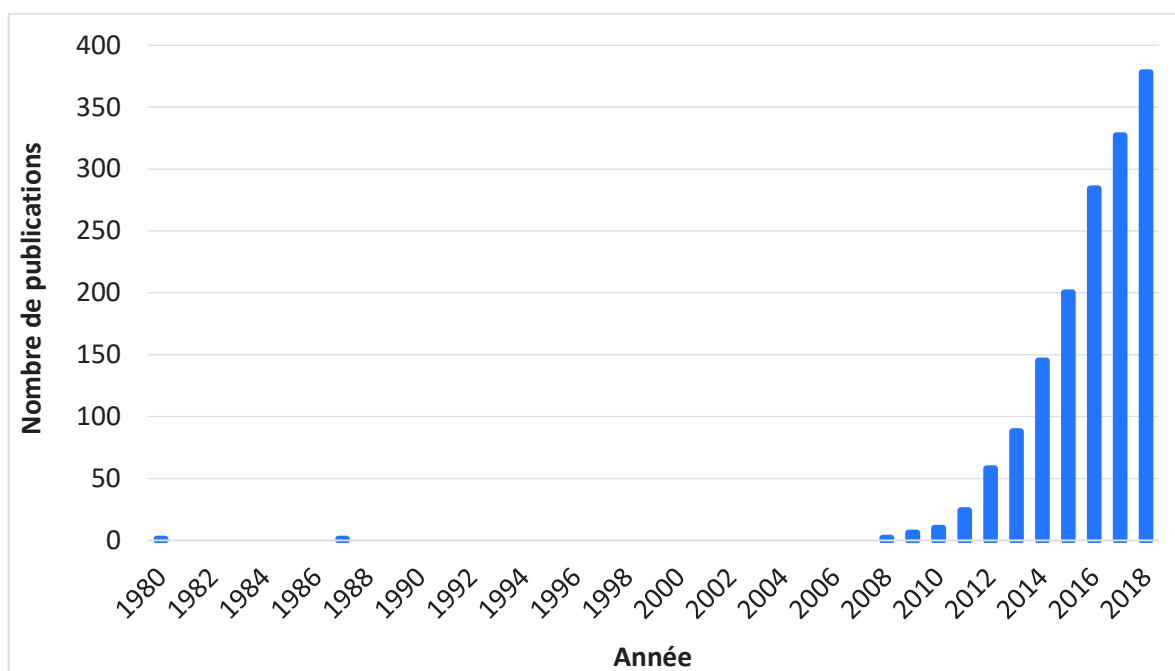


Figure 17 : Intérêt grandissant pour la catalyse photorédox en chimie organique depuis 2008

Utiliser la lumière visible, l'une des sources d'énergie la plus économique et abondante, pour réaliser des transformations inédites est particulièrement attractif. Par conséquent, la catalyse photorédox par la lumière visible s'est imposée ces dernières années comme un outil puissant pour générer des espèces radicalaires hautement réactives dans des conditions douces et respectueuses de l'environnement.^[99,100] Progressivement, la catalyse photorédox est donc en train de devenir un véritable substitut aux méthodes bien établies mais nettement moins pratiques de photocatalyse par les UV (nécessitant des équipements spéciaux, souffrant d'éventuelles sur-réactivités ou de problèmes de montée en échelle) ou de chimie radicalaire traditionnelle (nécessitant par exemple des initiateurs de radicaux métalliques hautement toxiques comme les organostanniques). De plus, un avantage propre à la catalyse photorédox réside dans sa capacité à générer des sites de réactivité uniques, permettant la construction de liaisons qu'il n'est pas possible de former en utilisant les protocoles de synthèse conventionnels.^[101-107]

Pour ces raisons, la photocatalyse appliquée à la synthèse organique ne cesse de susciter un intérêt grandissant de la part de la communauté scientifique. Cette approche fait donc actuellement partie des méthodes de choix pour la conception efficace de transformations radicalaires sans précédent.

b) Principes fondamentaux

Tout d'abord, commençons par mentionner quelques principes fondamentaux nécessaires à la compréhension du mode de fonctionnement de la catalyse photorédox. De manière générale, cette approche est basée sur la capacité d'un photocatalyseur (PC) à engager des processus de transfert mono-électronique avec des substrats organiques une fois photoexcité par la lumière visible.

Ainsi, une notion essentielle concerne les propriétés particulières des photocatalyseurs (PC) mis en jeu dans ce type de transformations, qui permettent de convertir la lumière visible en énergie chimique dans des conditions exceptionnellement douces. Ce phénomène peut s'expliquer en s'appuyant sur une représentation simplifiée des orbitales moléculaires d'un catalyseur photorédox (Figure 18).^[89,93] En effet, ces molécules ont la capacité d'absorber un photon dans le domaine du visible, à des longueurs d'onde où la grande majorité des composés organiques n'absorbent pas. L'irradiation du milieu réactionnel par la lumière visible aura alors pour conséquence d'exciter sélectivement le catalyseur photorédox mis en jeu (PC*), ce qui se traduit par une transition électronique de l'orbitale HOMO vers l'orbitale LUMO.

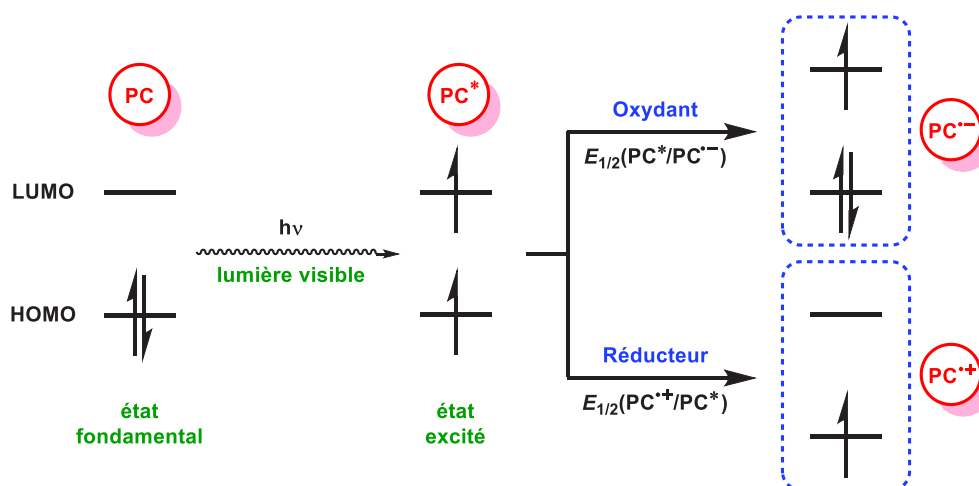


Figure 18 : Représentation simplifiée des orbitales moléculaires d'un catalyseur photorédox

De façon exceptionnelle, l'espèce excitée résultante (PC*) peut se comporter à la fois comme un fort oxydant ou un fort réducteur simultanément, conduisant ainsi à un environnement réactionnel aux propriétés uniques en chimie organique. En effet, l'électron de plus haute énergie alors obtenu peut être expulsé de l'orbitale LUMO lorsque PC* se comporte comme un réducteur mono-électronique. En parallèle, PC* peut accepter un électron de plus faible énergie sur la lacune de l'orbitale HOMO lorsqu'il agit comme un oxydant mono-électronique (Figure 18). Cette dualité électronique est en opposition directe avec les réactions d'oxydoréduction traditionnelles rencontrées en électrochimie, dans lesquelles le milieu réactionnel peut être soit purement oxydant ou réducteur mais pas les deux à la fois. Par conséquent, la catalyse photorédox permet d'accéder à de nouvelles transformations *via* des mécanismes réactionnels qui étaient jusqu'alors inaccessibles par voie thermique.

En règle générale, ce sont les propriétés photophysiques d'une molécule à l'état excité qui gouvernent sa réactivité photochimique. Par conséquent, prendre en considération les propriétés d'un catalyseur photorédox à la fois à l'état excité et fondamental est essentiel pour mener à bien la réactivité désirée. Un diagramme d'énergie simplifié peut être utilisé pour expliquer le modèle de la réactivité d'un catalyseur photorédox (Figure 19).^[95,108]

L'absorption de la lumière visible (+ $h\nu$) génère une molécule à l'état excité, généralement caractérisée par la transition d'un électron depuis un état fondamental singulet (S_0) vers un état excité singulet de plus haute énergie (S_1). Le sort de S_1 dépend à la fois des processus de relaxation radiatifs et non-radiatifs, correspondants respectivement à des transitions vers des états de plus faible énergie en émettant de la lumière (- $h\nu$) ou à une dissipation de l'énergie perdue sous forme de chaleur. S_1 peut retourner à S_0 soit par fluorescence (transition radiative), soit par conversion interne (IC : transition non-radiative) ou *via* un état triplet T_1 plus faible en énergie et de nombre de spin différent par un processus de conversion intersystème (ISC : transition non-radiative). Comme la transition $T_1 \rightarrow S_0$ n'est pas autorisée (interdiction de spin), T_1 a une durée de vie plus longue, sa relaxation s'effectuant par des processus radiatifs (phosphorescence) et majoritairement non-radiatifs (Figure 19).

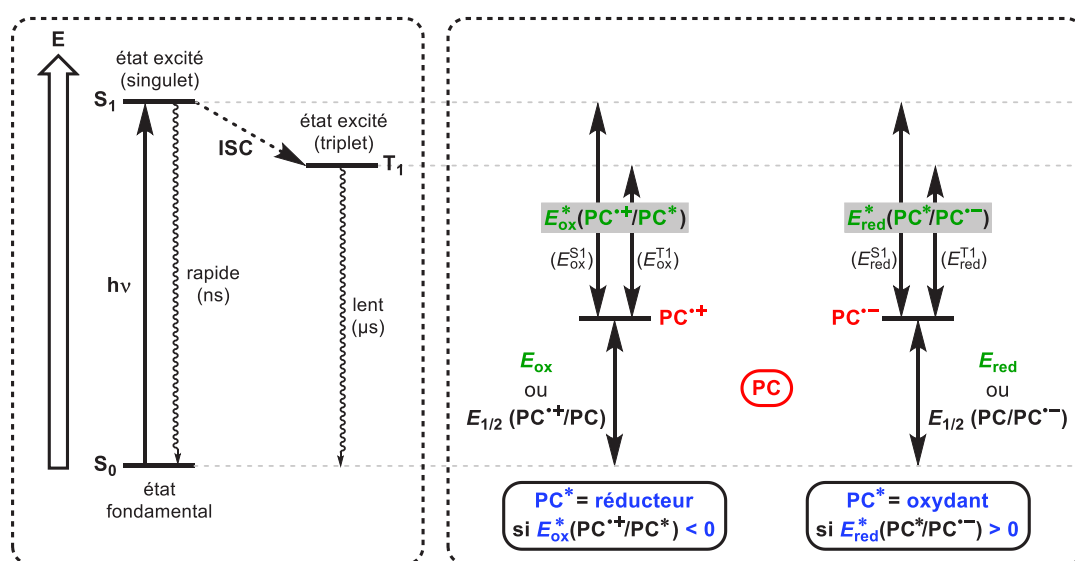


Figure 19 : Processus photophysiques et propriétés électrochimiques simplifiés des photocatalyseurs

Avec des durées de vies allant de la microseconde à la milliseconde, c'est donc l'état triplet excité T_1 d'un photocatalyseur qui est le plus probable à participer dans une réaction par transfert mono-électronique avec un substrat. Le transfert d'électron photo-induit est le terme généralement utilisé pour désigner le processus global d'excitation et de transfert d'électron entre la molécule à l'état excité et un composé à l'état fondamental.

Comme mentionné auparavant, le catalyseur photorédox à l'état excité (PC^*) possède la propriété remarquable d'être à la fois plus oxydant et plus réducteur que la molécule à son état fondamental. Pour quantifier ce phénomène, on se réfère aux potentiels standards d'oxydoréduction, qui caractérisent le potentiel associé à une demi-équation rédox écrite dans le sens de l'espèce oxydée vers l'espèce réduite. Ainsi, la demi-équation $PC^{*+} + e^- \rightarrow PC^*$ correspond au potentiel d'oxydation E_{ox}^* ou $E_{1/2}(PC^{*+}/PC^*)$ exprimé en V par rapport à l'électrode au calomel saturée (V vs ECS). Si ce potentiel est inférieur à 0, cela signifie que PC^* se comporte comme un réducteur (Figure 19). La capacité de

PC* à donner facilement un électron (donc de sa puissance de réduction) est directement proportionnelle à la valeur de ce potentiel. De la même façon, la demi-équation $PC^* + e^- \rightarrow PC^-$ correspond au potentiel E_{red}^* ou $E_{1/2}(PC^*/PC^-)$. Dans ce cas, un potentiel positif indique que PC* agit en tant que réducteur et la valeur de ce potentiel détermine alors la puissance d'oxydation de PC*, donc sa capacité à facilement capter un électron (Figure 19).

Une fois irradié par la lumière visible à sa longueur d'onde d'absorbance maximale (λ_{max}), le photocatalyseur (PC) atteint alors son état excité (PC*). Au regard des propriétés uniques de PC*, les transformations rédox peuvent procéder soit par « piégeage oxydant » ou par « piégeage réducteur » (Figure 20).^[93] Dans le cas du cycle par piégeage oxydant, PC* se comporte comme un réducteur en donnant un électron à un accepteur (A). Les produits issus de ce transfert mono-électronique sont le radical anion de l'accepteur (A^{•-}) et la forme oxydée du photocatalyseur (PC^{•+}). Cette espèce se comporte alors comme un oxydant ($E_{1/2} PC^{•+}/PC > 0$) et peut accepter un électron d'un donneur (D), pour former le radical cation correspondant (D^{•+}) et régénérer le photocatalyseur à son état fondamental (PC) afin de compléter le cycle catalytique (Figure 20). De façon alternative, dans le cycle par piégeage réducteur, PC* agit en tant qu'oxydant en acceptant un électron d'un donneur (D) pour former l'espèce réduite PC^{•-}. Cet intermédiaire est un réducteur ($E_{1/2} PC/PC^{•-} < 0$) et peut ainsi donner un électron à un accepteur (A) pour obtenir à nouveau le PC à l'état fondamental (Figure 20). Les transformations par catalyse photorédox peuvent alors être envisagées par un processus d'activation réductrice (le substrat est réduit et le PC oxydé) ou d'activation oxydante (le substrat est oxydé et le PC réduit).

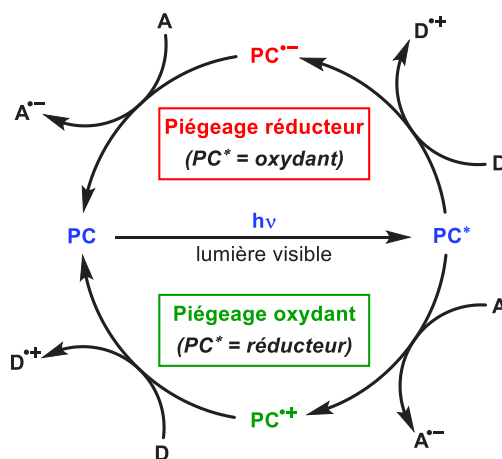


Figure 20 : Cycles par piégeage oxydant et réducteur d'un catalyseur photorédox

Plusieurs scénarios peuvent alors avoir lieu lors de ces réactions rédox par transferts mono-électroniques. En effet, le donneur (D) peut soit être directement le substrat mis en jeu lors de la transformation, soit être un donneur d'électron sacrificiel présent dans le milieu réactionnel pour jouer le rôle de réducteur auxiliaire. Dans ce dernier cas, les donneurs de radicaux sacrificiels les plus

communément employés sont les amines tertiaires. De la même façon, l'accepteur (A) peut être le substrat ou une espèce ajoutée dans le milieu (persulfate, dinitro- et dicyanobenzènes, sels d'aryldiazonium...), capable de capter un radical et jouant ainsi le rôle de réducteur auxiliaire. Il y a donc plusieurs possibilités permettant d'effectuer les transferts mono-électroniques voulu entre le PC* et le substrat. En effet, comme des oxydants et réducteurs peuvent être temporairement générés dans le même milieu réactionnel, cette approche permet de développer des réactions qui requièrent l'apport et la capture d'électrons à différents moments du mécanisme.

Afin de déterminer si une réaction donnée opère *via* ce type de cycles par piégeage oxydant ou réducteur, une étude mécanistique par « désactivation de la luminescence » (ou Stern-Volmer) est couramment effectuée. Cette technique examine la compétition entre les deux chemins de désactivation du PC* : par transfert d'électron et par émission (Figure 21).^[93]

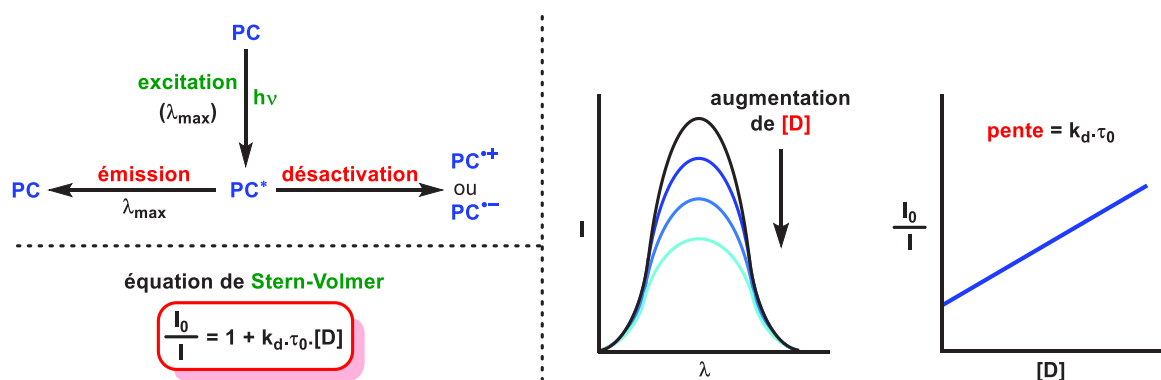


Figure 21 : Études de désactivation de la fluorescence (Stern-Volmer)

En l'absence de désactivateur (D), le PC* restitue l'énergie sous forme d'émission, en émettant une radiation de longueur d'onde et d'intensité inhérente au photocatalyseur. Cependant, l'augmentation de la concentration du désactivateur va alors graduellement désactiver le PC* *via* un processus de transfert d'électron et ainsi diminuer l'intensité de l'émission observée. La relation entre la concentration du désactivateur [D] et l'intensité de l'émission est donnée par l'équation de Stern-Volmer, $I_0/I = 1 + k_d \tau_0 [D]$ (Figure 21). Avec, I_0 et I les intensités des émissions respectivement en absence et en présence de désactivateur, k_d le taux de désactivation et τ_0 la durée de vie du PC* en absence de désactivateur. Ainsi, tracer le ratio I_0/I en fonction de la concentration du désactivateur conduit à une droite dont l'ordonnée à l'origine vaut 1 et dont la pente est égale à $k_d \tau_0$ (appelée constante de Stern-Volmer). Ainsi, l'observation de cette relation linéaire entre la concentration du supposé désactivateur et l'intensité de l'émission constitue une preuve que la molécule est impliquée dans des processus de transfert mono-électronique avec le PC.

Compte tenu des différentes caractéristiques évoquées, les réactions de catalyse photorédox se produisent dans des conditions extrêmement douces, la plupart du temps à température ambiante et sans avoir besoin d'initiateurs de radicaux hautement réactifs. La source d'irradiation lumineuse est typiquement une simple ampoule domestique commercialement disponible, un avantage de taille par rapport aux équipements spécifiques nécessaires pour les processus utilisant la lumière UV. Par ailleurs, il y a peu de risque d'observer des réactions parasites provoquées par la photoexcitation du substrat étant donné que les molécules organiques n'absorbent généralement pas la lumière visible. Enfin, les catalyseurs photorédox peuvent être employés en très faible quantité, avec des charges catalytiques typiquement aux environs de 1 mol%.

c) Photocatalyseurs et précurseurs de radicaux

- **Photocatalyseurs**

La grande majorité des molécules organiques n'absorbent pas la lumière dans le domaine du visible. La plupart des transformations par catalyse photorédox requièrent donc l'emploi d'un photocatalyseur qui possède cette propriété essentielle, servant ainsi de relais pour convertir l'énergie de la lumière visible en énergie chimique. Deux grandes familles de catalyseurs photorédox sont communément employées pour effectuer ces réactions radicalaires : les catalyseurs métalliques^[93] et organiques.^[95]

En ce qui concerne les photocatalyseurs métalliques, les plus couramment utilisés sont des complexes polypyridines à base de Ru(II) ou Ir(III).^[94] Un intérêt particulier de l'usage de ces complexes en tant que catalyseurs pour des réactions par transfert mono-électronique réside dans le fait que leurs potentiels d'oxydoréduction peuvent être considérablement modifiés *via* des substitutions par différents ligands. En règle générale, la présence de substituants électrodonneurs sur les ligands rend le complexe métallique plus fortement réducteur, tandis que des ligands électroattracteurs rendent le complexe plus fortement oxydant.

D'autres complexes métalliques à base de Cu(I)^[109] ou Au(I)^[110] sont également régulièrement rencontrés en catalyse photorédox. Par ailleurs, le photocatalyseur TBADT (tétrabutylammonium decatungstate) à base de W, est souvent utilisé pour la photo-activation de liaisons C-H par des réactions de transfert d'atome d'hydrogène. En effet, ce composé absorbant dans le domaine de l'UV proche possède un potentiel d'oxydation extrêmement élevé ($E_{1/2} (M^*/M^-) = + 2,44 \text{ V vs ECS}$), permettant d'oxyder de fortes liaisons C-H aliphatiques.^[111] Bien évidemment, cette liste n'est pas exhaustive et quelques exemples anecdotiques de catalyse photorédox utilisant des complexes à base de métaux abondants (Cr^{III}, Fe^{II}, Zn^{II}, Zr^{IV}, Mo⁰ et U^{VI}) ont récemment vu le jour.^[112]

La structure ainsi que les principales propriétés (potentiels d'oxydoréduction, durée de vie à l'état excité et longueur d'onde maximale d'absorption) des photocatalyseurs métalliques couramment utilisés en catalyse photorédox sont présentées en Figure 22.

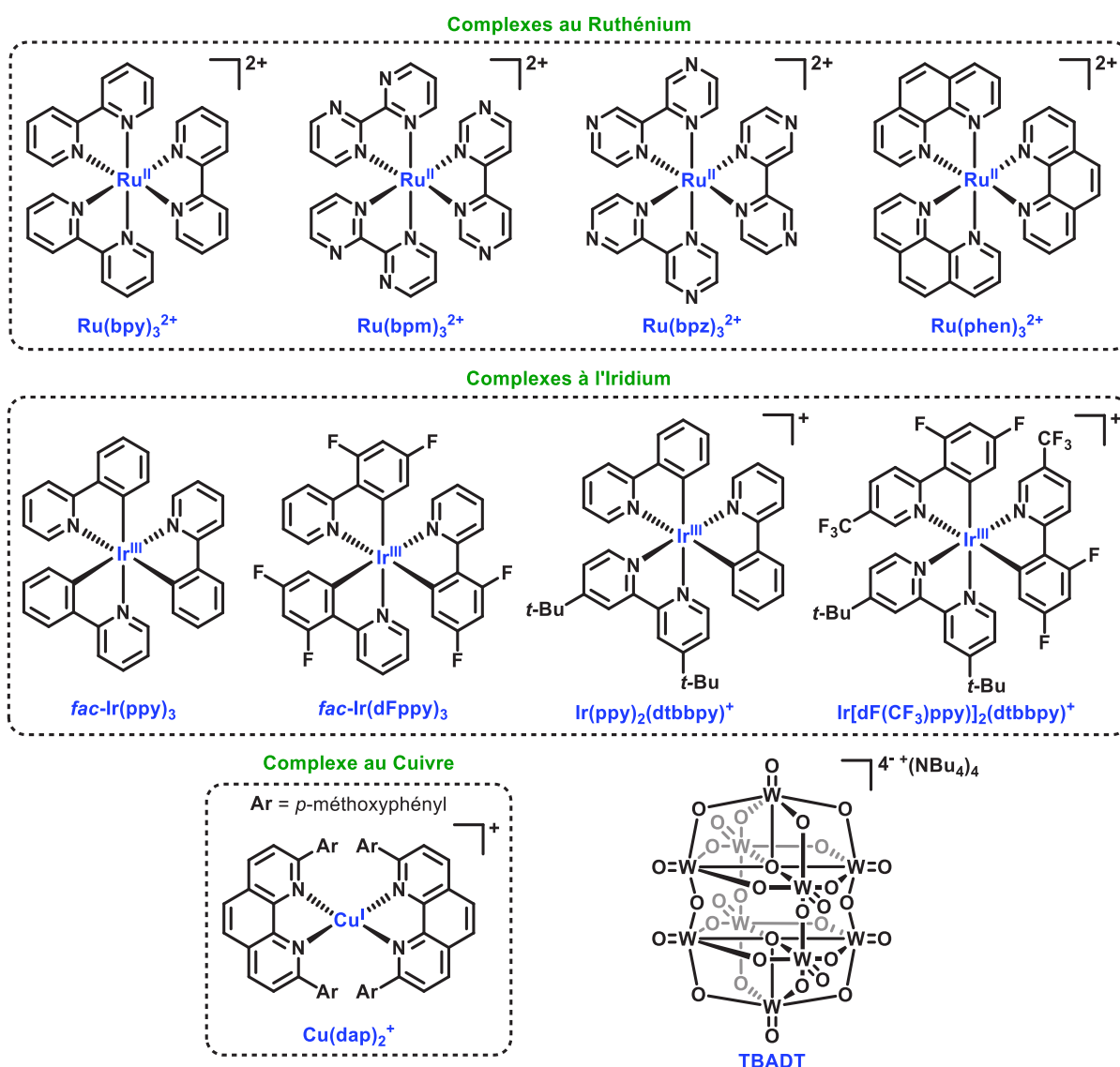
En ce qui concerne les photocatalyseurs purement organique, un grand nombre de composés de différentes structures sont couramment employés en catalyse photorédox.^[95,113] En particulier, les molécules comportant un motif cyanoarène (4CzIPN), pyrilium (TPP), acridinium (Fukuzumi), xanthène (fluorescéine, éosine Y, rose bengale, rhodamine B) ou thiazine (bleue de méthylène) font parties des grandes familles de photocatalyseurs organiques.

La plupart de ces photocatalyseurs organiques présentent l'avantage d'être peu chers et commercialement disponibles. Par ailleurs, ils offrent la possibilité de réaliser des transformations photorédox en l'absence de métaux de transitions, une alternative particulièrement intéressante par rapport à l'utilisation des photocatalyseurs métalliques à base d'Ir et Ru, ressource limitée et coûteuse.

La structure ainsi que les principales propriétés (potentiels d'oxydoréduction, durée de vie à l'état excité et longueur d'onde maximale d'absorption) des photocatalyseurs organiques couramment utilisés en catalyse photorédox sont respectivement présentées en Figure 23 et Tableau 2.

Le chimiste organicien a donc à sa disposition un vaste choix de photocatalyseurs possédant des propriétés et caractéristiques variées. De façon remarquable, les larges gammes de longueurs d'onde d'absorbance et de potentiels d'oxydoréduction couverts par ces différents catalyseurs photorédox offrent ainsi la possibilité de pouvoir envisager une multitude de transformations. L'analyse de ces valeurs donne des renseignements utiles pour la sélection d'un photocatalyseur approprié lors du développement d'une nouvelle méthodologie.

Figure 22 : Structure et propriétés des catalyseurs photorédox métalliques couramment employés



Entrée	Photocatalyseur	$E_{1/2}$ (V)	$E_{1/2}$ (V)	$E_{1/2}$ (V)	$E_{1/2}$ (V)	τ (ns)	λ_{max} (nm)
		M^+/M^*	M^*/M^-	M^+/M	M/M^-		
1	$Ru(bpm)_3^{2+}$	-0,21	+0,99	+1,69	-0,91	131	454
2	$Ru(bpz)_3^{2+}$	-0,26	+1,45	+1,86	-0,80	740	443
3	$Ru(bpy)_3^{2+}$	-0,81	+0,77	+1,29	-1,33	1100	452
4	$Ru(phen)_3^{2+}$	-0,87	+0,82	+1,26	-1,36	500	422
5	$Ir[dF(CF_3)ppy]_2(dtbbpy)^+$	-0,89	+1,21	+1,69	-1,37	2300	380
6	$Ir(ppy)_2(dtbbpy)^+$	-0,96	+0,66	+1,21	-1,51	557	380
7	$Cu(dap)_2^+$	-1,43		+0,62		270	437
8	$fac-Ir(dFppy)_3$	-1,44	+0,64	+1,18	-2,11	1000	347
9	$fac-Ir(ppy)_3$	-1,73	+0,31	+0,77	-2,19	1900	375
10	TBADT		+2,44		-0,97	55	324

Mesures effectuées à t.a. dans MeCN; $E_{1/2}$: potentiels d'oxydoréduction (vs ECS); τ : durée de vie du PC à l'état excité; λ_{max} : maximum d'absorption (excitation).

Figure 23 : Structure des catalyseurs photorédox organiques couramment employés

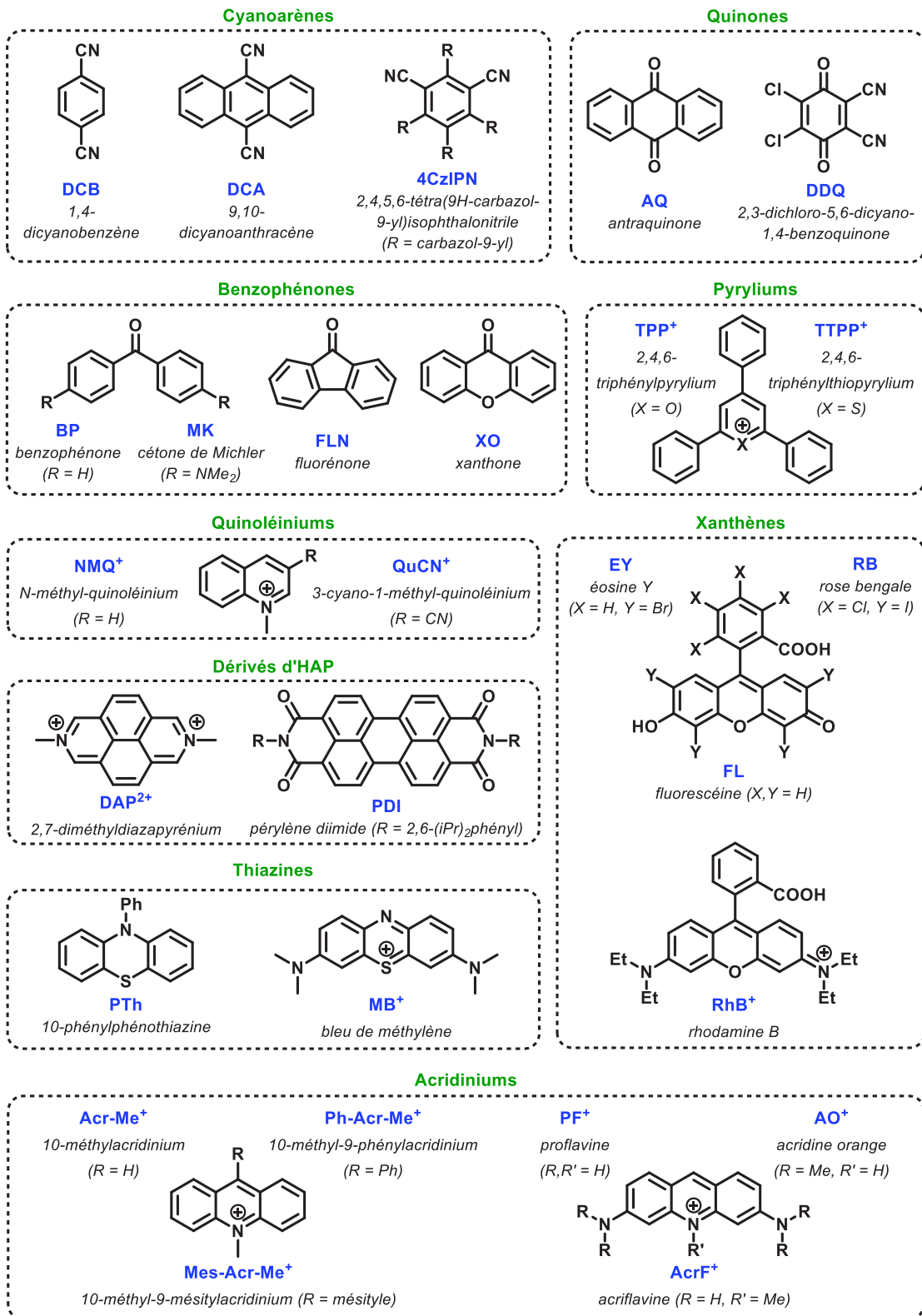


Tableau 2 : Propriétés des catalyseurs photorédox organiques couramment employés

Entrée	Photocatalyseur	$E_{1/2}$ (V) PC ⁺ /PC*	$E_{1/2}$ (V) PC*/PC ⁻	$E_{1/2}$ (V) PC ⁺ /PC	$E_{1/2}$ (V) PC/PC ⁻	τ (ns)	λ_{\max} (nm)
1	DCB		+2,55		-1,46	10	290
2	DCA		+1,99		-0,91	15	422
3	4CzIPN	-1,04	+1,35	+1,52	-1,21	3	435
4	AQ		+1,77		-0,96		326
5	DDQ		+3,18		-0,49		400
6	BP	-0,83	+1,50	+2,39	-1,72	0,01	335
7	MK	-2,12	+0,76	+0,86	-2,20		365
8	FLN	-0,61	+0,96	+1,70	-1,35	16	377
9	XO	-1,61	+1,76	+1,80	-1,65		340
10	TPP ⁺		+2,55		-0,32	4,5	415
11	TTPP ⁺		+2,45		-0,19	4	414
12	NMQ ⁺		+2,70		-0,85	20	315
13	QuCN ⁺		+2,72		-0,60	45	329
14	DAP ²⁺		+2,54		-0,46	11	418
15	PDI	-0,72	+1,92	+1,63	-0,43	4	521
16	PTh	-2,10		+0,68		2	300
17	MB ⁺	-0,73	+1,56	+1,13	-0,30	1	650
18	EY	-1,58	+1,23	+0,76	-1,08	2,5	533
19	RB	-1,33	+1,18	+0,84	-0,99	0,5	549
20	FL	-1,55	+1,25	+0,87	-1,17	4,5	491
21	RhB ⁺	-1,31	+1,26	+0,91	-0,96	0,5	550
22	Acr-Me ⁺		+2,32		-0,46	35	412
23	Ph-Acr-Me ⁺		+2,13		-0,54	2	424
24	Mes-Acr-Me ⁺		+2,18		-0,49	6	425
25	PF ⁺		+1,82		-0,74	5	470
26	AO ⁺		+0,95		-1,18	2	495
27	AcrF ⁺						470

Mesures effectuées à t.a. dans MeCN; $E_{1/2}$: potentiels d'oxydoréduction (vs ECS); τ : durée de vie du PC à l'état excité; λ_{\max} : maximum d'absorption (excitation).

- **Précurseurs de radicaux**

La catalyse photorédox par la lumière visible permet de générer des radicaux aryles dans des conditions particulièrement douces. Par conséquent, cette approche offre la possibilité d'effectuer différentes réactions d'arylation inédites et s'avère être une alternative intéressante par rapport aux protocoles traditionnellement utilisés (couplages croisés catalysés par les métaux de transition et activation C-H).^[114,115]

Les principaux précurseurs de radicaux aryles couramment utilisés en catalyse photorédox sont les sels d'aryldiazonium, les sels de diaryliodonium, les chlorures d'arylsulfonyle, les sels de triarylsulfonium ainsi que les halogénures d'aryle (Figure 24). Tous ces composés conduisent au radical aryle correspondant par photoréduction mono-électronique, effectuée *via* l'apport d'un électron par un catalyseur photorédox possédant un potentiel approprié. Les différents précurseurs de radicaux aryles cités précédemment peuvent alors être classés en fonction de leurs potentiels de réduction (Figure 24).^[114,115]

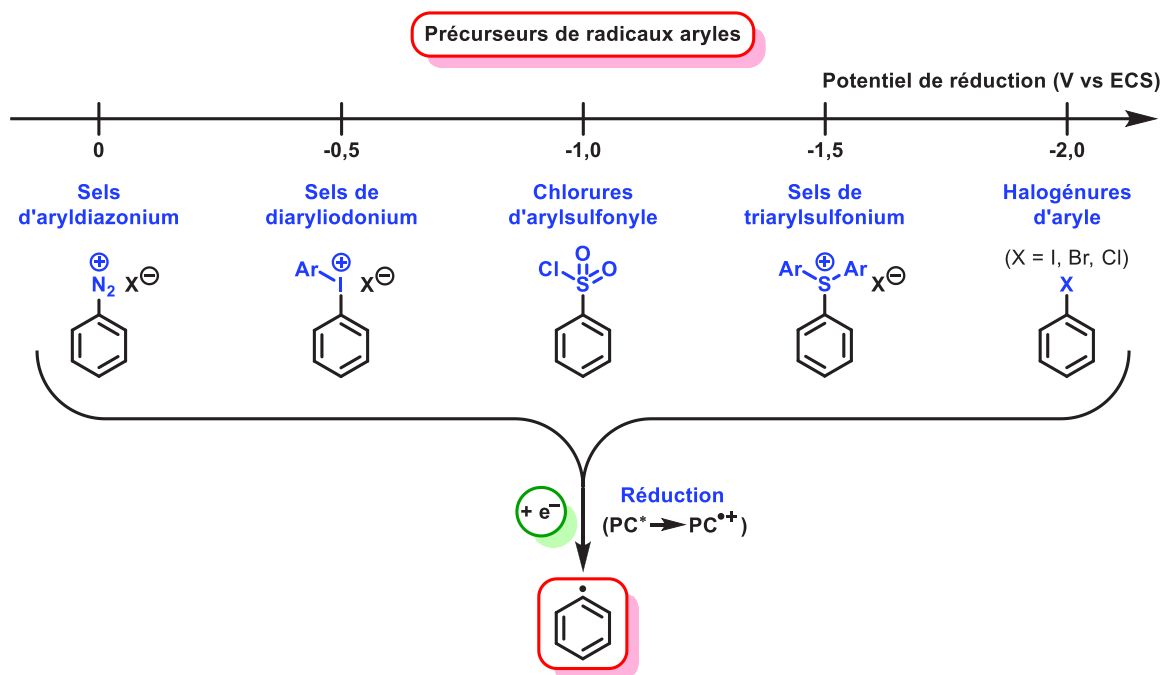


Figure 24 : Principaux précurseurs de radicaux aryles utilisés en catalyse photorédox

On peut constater que les sels d'aryldiazonium ou de diaryliodonium peuvent être facilement photoréduits. En effet, ces composés présentent généralement une gamme de potentiels de réduction comprise entre -0,1 et -0,3 V (vs ECS), contre des valeurs aux environs de -1,8 V (vs ECS) pour les halogénures d'aryle correspondants. Par conséquent, ces derniers sont largement plus difficiles à réduire par transfert mono-électronique.

De manière générale, la tendance observée concernant les valeurs des potentiels de réduction de ces groupements fonctionnels est la suivante : sels d'aryldiazonium < sels de diaryliodonium < chlorures d'arylsulfonyle < sels de triarylsulfonium << halogénures d'aryle.

De façon remarquable, la catalyse photorédox par la lumière visible offre également la possibilité de générer une large gamme de radicaux alkyles (primaires, secondaires et tertiaires) dans des conditions douces et respectueuses d'une chimie durable. Ainsi, cette méthode s'avère être un outil propice pour la fonctionnalisation inédite de substrat possédant des C(sp³). Par conséquent, cette approche s'est imposée comme un moyen efficace pour réaliser diverses transformations radicalaires sans précédent conduisant à des produits de couplage aliphatiques originaux.^[115-117]

Les principaux précurseurs de radicaux alkyles couramment employés en catalyse photorédox peuvent être classés en deux catégories en fonction de leur mode de photo-activation. En effet, selon la nature des substrats, il est possible de générer les radicaux alkyles correspondants par photo-réduction ou photo-oxydation (Figure 25).^[115–117]

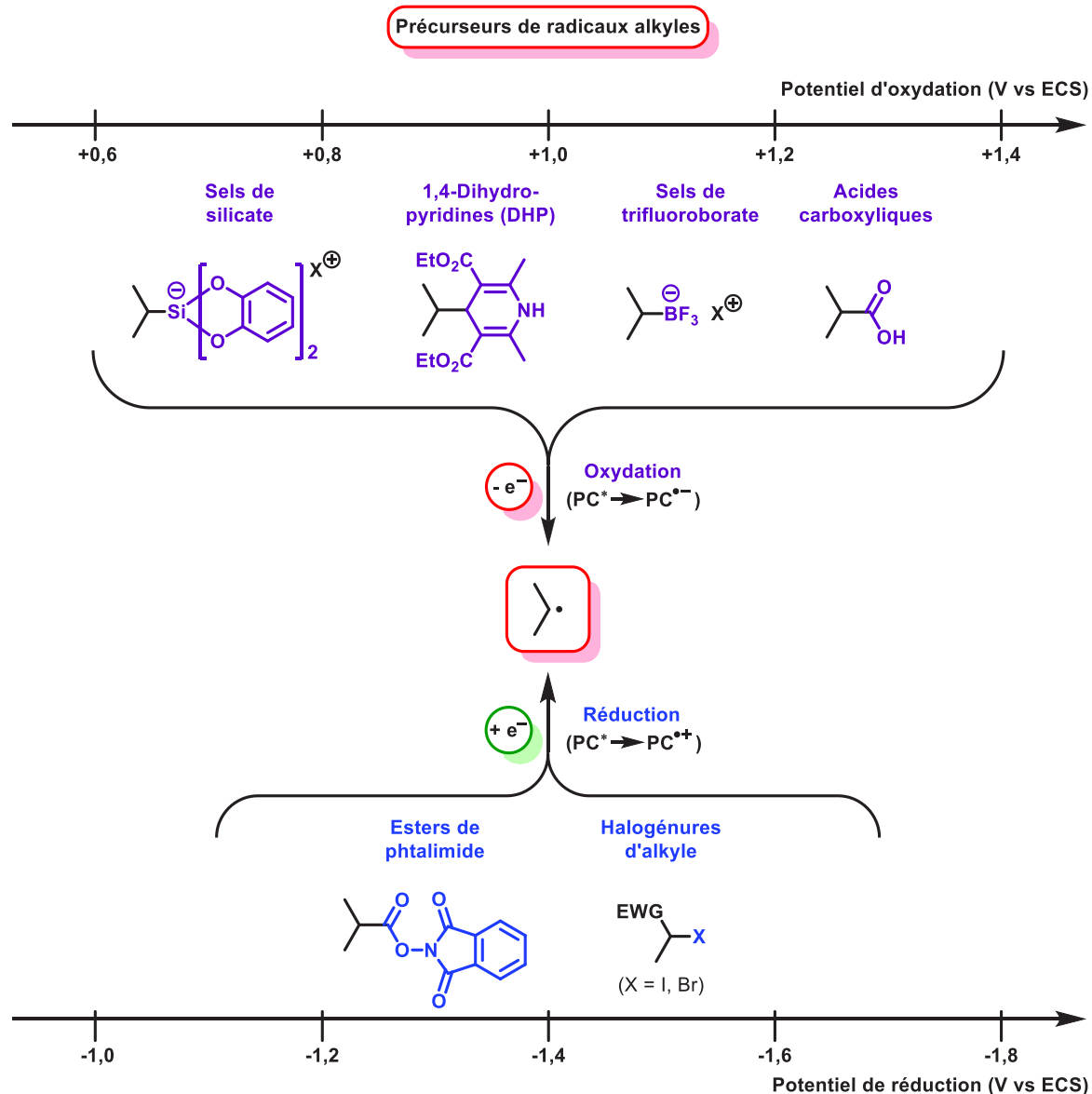


Figure 25 : Principaux précurseurs de radicaux alkyles utilisés en catalyse photorédox

En ce qui concerne les radicaux alkyles obtenus par photo-réduction, les groupements fonctionnels les plus rencontrés sont les *N*-(acyloxy)phthalimides ou les halogénures d'alkyle (Figure 25). La possibilité de générer facilement des radicaux alkyles par décarboxylation (*via* une réduction mono-électronique photo-induite) des esters de phtalimide est connue depuis 1991 avec les travaux pionniers réalisés par Okada et son équipe.^[80] Ainsi, ces esters activés aisément obtenus à partir des acides carboxyliques correspondants ont été largement utilisés en catalyse photorédox. Par ailleurs, certains composés aliphatiques halogénés (bromés ou iodés) peuvent également être photo-réduits par transfert mono-électronique afin de fournir les radicaux alkyles correspondants. Cependant, ces molécules sont particulièrement difficiles à réduire et requièrent généralement d'être activées par la présence d'un

groupement électroattracteur en position α de l'halogène dans le but de diminuer leurs potentiels de réduction (Figure 25). Le groupe de Stephenson fut l'un des premiers à reporter l'utilisation d'halogénures d'alkyle en catalyse photorédox.^[118]

A l'inverse, la catalyse photorédox offre également la possibilité de former des radicaux alkyles *via* un processus de transfert mono-électronique par photo-oxydation. Pour cela, divers composés possédant des groupements fonctionnels de nature différente sont couramment utilisés (Figure 25).

Tout d'abord, les acides carboxyliques, composés organiques très abondants et facilement accessibles, peuvent être employés comme précurseurs de radicaux alkyles. La génération de radicaux par décarboxylation a de nombreux antécédents en synthèse organique, comme exemplifié par les traditionnelles réactions de Hunsdiecker ou de Barton. Cependant, c'est seulement en 2014 que l'équipe de MacMillan a reporté le premier exemple de décarboxylation par catalyse photorédox. Dans cette publication, il a été démontré qu'une large gamme de radicaux alkyles peuvent être obtenus par photo-oxydation des acides carboxyliques aliphatiques correspondants.^[119] Simultanément à ces travaux, une approche alternative utilisant des sels de trifluoroborate de potassium en tant que précurseurs de radicaux alkyles a été publiée la même année par l'équipe de Molander.^[120] Ces substrats présentent l'avantage d'être relativement plus facilement oxydés par transfert mono-électronique par rapport à leurs homologues possédant une fonction acide carboxylique. En 2015, Goddard, Ollivier et Fensterbank ont divulgué le premier exemple concernant l'utilisation de sels de bis(catécholato)silicate en tant que précurseurs de radicaux alkyles par catalyse photorédox.^[121] Contrairement aux composés cités auparavant, ces précurseurs permettent d'accéder aisément à des radicaux alkyles primaires en raison de leurs potentiels d'oxydation considérablement plus faibles (gamme comprise entre + 0,3 et + 0,8 V vs ECS pour les silicates primaires). De plus, ces substrats stables à température ambiante sont rapidement préparés à partir des dérivés triéthoxysilanes (ou trichlorosilanes) et catéchols correspondants. Ainsi, les sels de silicate s'avèrent particulièrement pratiques pour générer un large éventail de radicaux alkyles difficilement obtenus *via* d'autres précurseurs. Par ailleurs, le groupe de Nishibayashi a démontré en 2016 que les dérivés de 1,4-dihydropyridines (DHP) offrent également la possibilité de fournir divers radicaux alkyles par catalyse photorédox.^[122] En effet, la photo-oxydation des DHP possédant un groupement aliphatique en position C4 conduit à la formation du radical alkyle correspondant (accompagné de la pyridine réaromatisée). De façon intéressante, les valeurs des potentiels d'oxydation de ces molécules sont assez faibles.

Ainsi, la tendance généralement observée concernant les valeurs des potentiels d'oxydation des différents groupements fonctionnels évoqués ci-dessus est la suivante : silicates < dihydropyridines < trifluoroborates < acides carboxyliques.

Cependant la liste des principaux précurseurs de radicaux alkyles rencontrés en catalyse photorédox évoquée ci-dessus n'est pas exhaustive et d'autres substrats (alcools, aldéhydes, composés α -oxygéné ou α -azoté) peuvent également être utilisés.

d) Complexes EDA

Par opposition aux scénarios principalement rencontrés en catalyse photorédox, dans certains cas une réactivité photo-induite peut être observée en l'absence de photocatalyseur, même si les différents substrats impliqués dans la transformation n'absorbent pas dans l'intervalle de longueurs d'onde utilisé pour l'irradiation du milieu réactionnel.^[123,124] Un changement de couleur notable et clairement perceptible lors du mélange de deux réactifs peut indiquer la formation d'un complexe Electron Donneur-Accepteur (EDA), également appelé complexe à transfert de charge. Les fondements mécanistiques ainsi que la réactivité de ces espèces ont été établies par Kochi^[125] et ont notamment été récemment exploitées par le groupe de Melchiorre^[126] pour accomplir des transformations induites par la lumière visible sans l'emploi de photocatalyseur externe. Une telle réactivité est rendue possible par la capacité des complexes EDA d'absorber un photon de plus faible énergie (plus haute longueur d'onde) que les substrats impliqués. Ainsi, l'énergie d'excitation de ces complexes appartient généralement au spectre visible, ce qui explique leur couleur intense. Les spectres d'absorption optique UV-Visible des complexes EDA présentent alors un déplacement bathochrome caractéristique dans le domaine du visible (généralement accompagné d'une augmentation des valeurs d'absorbance).^[125]

De la même façon qu'en catalyse photorédox traditionnelle, l'irradiation de ces complexes EDA colorés par la lumière visible induit un transfert mono-électronique. Ce phénomène de formation *in situ* de complexes EDA entre différents substrats va en particulier nous intéresser dans la suite du manuscrit. En effet, un projet présenté ultérieurement a été consacré au développement d'une méthode d'acylation photo-induite de *N*-hétérocycles, conduite sans photocatalyseur et faisant intervenir ce type de complexe.

2. Catalyse duale combinant l'activation C-H et la photorédox

2.1. État de l'art

a) Contexte général : catalyse duale impliquant la photorédox

Au regard des avantages intrinsèques ainsi que de la complémentarité des modes d'action des deux transformations catalytiques présentées auparavant (i.e. activation C-H et photocatalyse par la lumière visible), leur combinaison synergique dans un système de catalyse duale est extrêmement attractive. En effet, des couplages sans précédent bénéficiant d'une activation par transfert mono-électronique d'un des partenaires, et d'une activation à deux électrons par catalyse aux métaux de transition de l'autre peuvent ainsi être envisagés.

Ces dernières années, le développement de nouvelles stratégies incluant la catalyse photorédox avec un second système catalytique a connu un intérêt considérable. Lorsque les deux systèmes catalytiques sont interconnectés avec succès, de telles approches présentent alors l'avantage de réaliser l'activation simultanée et coopérative de substrats distincts. La catalyse photorédox par la lumière visible s'avère être une méthode de choix pour envisager la conception de nouvelles transformations *via* ce type de procédures par catalyse duale. En effet, de nombreuses réactions sans précédent impliquant la catalyse photorédox en synergie avec d'autres modes d'activation (catalyse acide de Brønsted/Lewis, organocatalyse, biocatalyse enzymatique ou encore électrocatalyse) ont récemment vu le jour.^[127-132]

En particulier, de multiples méthodologies combinant la catalyse photorédox avec la catalyse par les métaux de transition ont été reportées.^[133-136] Parmi ces différentes stratégies, la catalyse photorédox par la lumière visible combinée à la catalyse au nickel s'avère incontestablement l'approche la plus étudiée et par conséquent la plus décrite dans la littérature.^[137,138] Le développement et l'engouement de la part de la communauté scientifique envers cette catalyse duale est largement due aux travaux initiaux de MacMillan^[119] et Molander^[120] qui ont respectivement apporté une contribution pionnière dans ce domaine. Le mécanisme général des transformations effectuées avec ce système de catalyse duale Ni/photoredox est présenté en Figure 26.

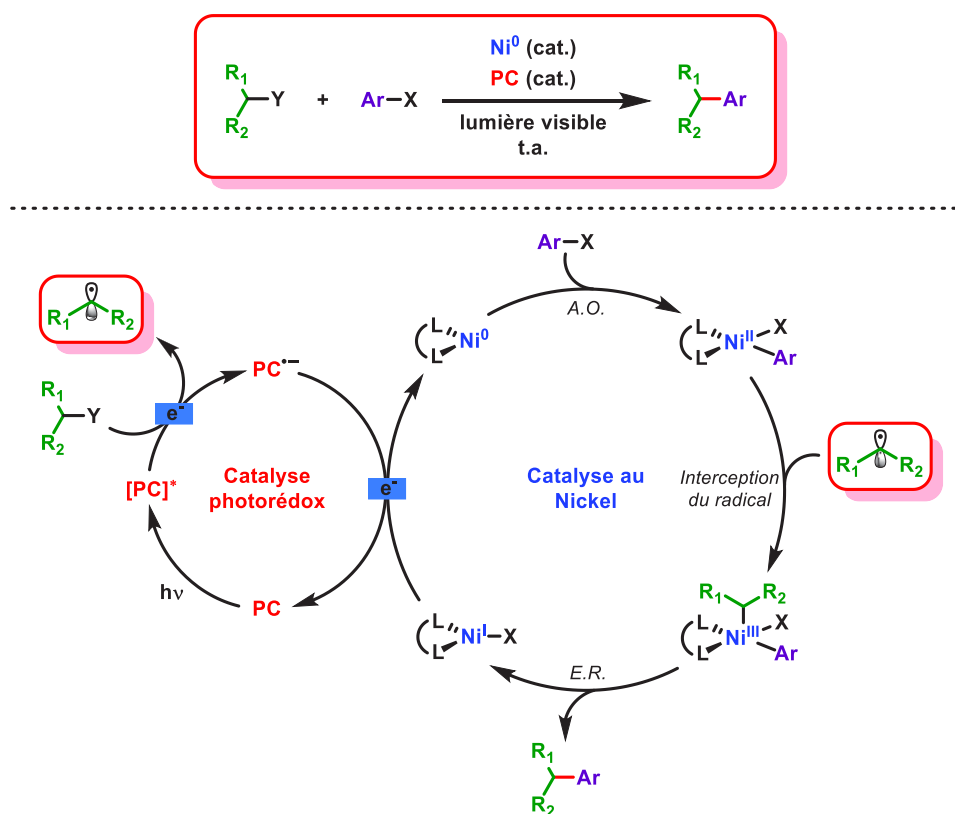


Figure 26 : Mécanisme général du système de catalyse duale photorédox/nickel

Pour commencer, un catalyseur au Ni(0) engage une addition oxydante avec un halogénure d'aryle pour former un complexe au Ni(II). En parallèle, la fragmentation oxydante d'un précurseur de radical alkyle par un photocatalyseur à l'état excité génère le radical correspondant, qui est alors rapidement intercepté par le complexe au Ni(II). L'élimination réductrice de l'espèce au Ni(III) résultante conduit à

l'obtention du produit de couplage désiré et d'un complexe au Ni(I). Pour finir, la réduction mono-électronique du Ni(I) par le photocatalyseur régénère simultanément le catalyseur au Ni(0) ainsi que le photocatalyseur à son état fondamental, complétant ainsi le cycle de catalyse duale (Figure 26). Toutefois, des études mécanistiques menées ultérieurement sur ce système catalytique semblent montrer que l'ordre des deux dernières étapes peut être inversé. Ainsi, l'interception du radical par le catalyseur au Ni(0) avant l'addition oxydante avec l'halogénure d'aryle semble plus favorable compte tenu des calculs théoriques.^[139]

Ce type de procédure particulièrement séduisant présente plusieurs avantages. En effet, de nombreux couplages C(sp²)-C(sp³) originaux peuvent être effectués dans des conditions douces à température ambiante. De plus, ces transformations sont compatibles avec divers précurseurs de radicaux alkyles de nature différente. Les partenaires de couplage les plus couramment utilisés sont les substrats capables de générer des radicaux alkyles par photo-oxydation décrits auparavant (acide carboxylique, sels de trifluoroborate, 1,4-dihydropyridines et sels de silicate).

A l'inverse, à l'heure actuelle, il existe peu de méthodes faisant intervenir un système de catalyse duale combinant la catalyse photorédox et l'activation de liaisons C-H. Ceci pourrait s'expliquer par les différences de propriétés entre le nickel (métal principalement employé pour la photorédox) et le palladium (métal principalement employé pour l'activation C-H). La comparaison des caractéristiques intrinsèques de ces deux métaux de transition est présenté dans le Tableau 3.^[140]

Tableau 3 : Comparaison des propriétés intrinsèques du Nickel et du Palladium

Nickel	Palladium
Degrés d'oxydation : -1 0 +1 +2 +3 +4	Degrés d'oxydation : 0 +1 +2 +3 +4
Rayon atomique plus petit	Rayon atomique plus grand
Moins électronégatif	Plus électronégatif
Dur	Mou
Addition oxydante facile	Elimination réductrice facile
β-H insertion facile	β-H élimination facile
Plus favorable à des réactions radicalaires	

Dans le tableau périodique, le nickel est situé juste au-dessus du palladium. Le degré d'oxydation du nickel le plus courant est +2 mais ce métal de transition possède également de nombreux autres états d'oxydation facilement accessibles (de -1 à +4). Cette caractéristique est en opposition avec les propriétés du palladium, qui se présente presque essentiellement avec un degré d'oxydation de +2 ou

éventuellement de +4. Par conséquent, contrairement au nickel, le palladium s'avère moins apte à participer dans des processus radicalaires par transfert mono-électronique comme c'est le cas en catalyse photorédox.

Néanmoins, plusieurs méthodologies impliquant des systèmes combinant la catalyse photorédox et la catalyse au palladium ont été décrites dans la littérature. Le premier exemple d'un système catalytique dual combinant la catalyse photorédox et la catalyse au palladium a été reporté en 2007 par le groupe d'Osawa.^[141] Les auteurs ont développé un couplage de Sonogashira entre des halogénures d'aryle et des alcynes terminaux, hautement performant en l'absence de cuivre (Figure 27). Il s'avère que l'efficacité de la transformation est nettement améliorée par irradiation du milieu réactionnel avec la lumière visible en présence d'un photocatalyseur au ruthénium, bien que le rôle de ce dernier n'ait pas totalement été élucidé. En effet, en conduisant la réaction dans le noir, les produits de couplage ont été obtenus avec de faibles rendements.

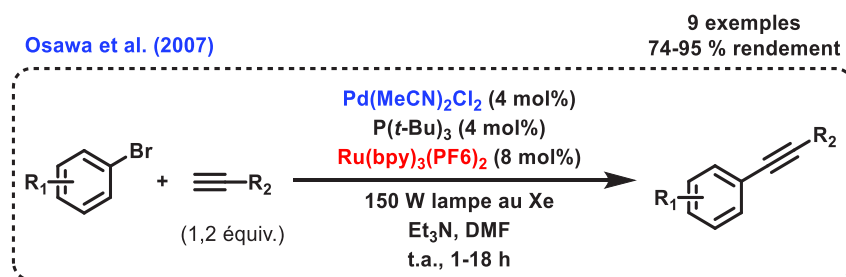


Figure 27 : 1^{er} exemple de catalyse duale palladium/photoredox

Par ailleurs, d'autres procédures faisant intervenir un système de catalyse duale Pd/photoredox sans pour autant impliquer une étape d'activation de liaisons C-H ont également été reportées.^[142-144]

b) Exemples de catalyse duale par activation C-H/photoredox

Le premier exemple de catalyse duale combinant l'activation C-H et la catalyse photoredox a été publié en 2011 par l'équipe de Sanford.^[145] La transformation développée concerne l'arylation directe de divers composés aromatiques (portant des GD) par des sels d'aryldiazonium (Figure 28). Des travaux antérieurs réalisés par le groupe de Sanford avaient identifié les sels de diazonium comme partenaires de couplage adaptés pour ce type d'arylation. Cependant, les réactions nécessitaient des conditions drastiques avec de hautes températures (100 °C) dans l'acide acétique.^[146] La méthodologie reportée par la suite en utilisant ce système de catalyse duale apporte alors une amélioration considérable par rapport aux protocoles initiaux. En effet, la réaction est effectuée à température ambiante, ce qui démontre à nouveau la capacité de la catalyse photoredox à générer des espèces réactives dans des conditions particulièrement douces. La combinaison entre le photocatalyseur $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ et $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ permet ainsi d'accéder aux produits de couplage avec de bons rendements lors de l'irradiation du milieu réactionnel contenant les arènes et les sels de diazonium par la lumière visible. Cette nouvelle procédure présente une bonne tolérance fonctionnelle et s'avère compatible avec une

large gamme de groupements directeurs, notamment les amides, pyrazoles, pyrimidines et oximes (Figure 28).

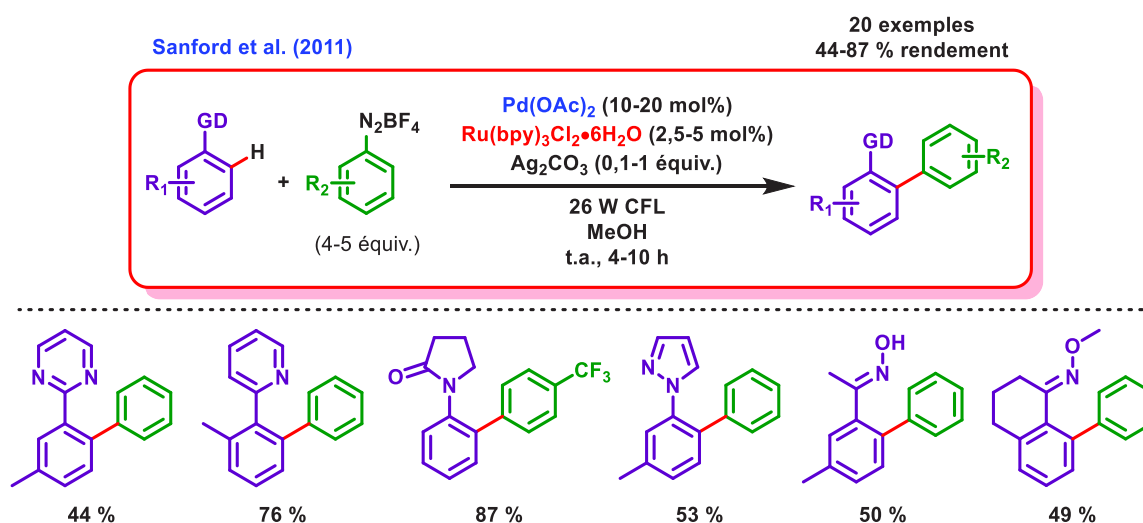


Figure 28 : 1^{er} exemple de catalyse duale combinant l'activation C-H et la catalyse photorédox

Le mécanisme proposé par les auteurs est présenté en Figure 29. Tout d'abord, l'activation C-H du composé aromatique par le Pd(II) conduit à la formation du palladacycle correspondant, étape assistée par la pré-coordination du métal au GD situé en position *ortho* de la liaison C-H activée. En parallèle, le photocatalyseur excité par la lumière visible Ru(II)* réduit le sel d'aryldiazonium, générant le radical aryle correspondant et le Ru(III) oxydé. L'espèce radicalaire hautement réactive ainsi formée vient ensuite s'additionner sur le palladacycle pour former un intermédiaire métallacyclique au Pd(III) portant les deux partenaires de couplage. Cette addition oxydante est l'étape clé du mécanisme permettant de mener à bien cette transformation. Un transfert mono-électronique entre ce métallacycle et le Ru(III) régénère le photocatalyseur au Ru(II) de façon concomitante avec l'obtention d'une espèce au Pd(IV). A ce stade, une élimination réductrice fournit le produit de couplage désiré et régénère le catalyseur au Pd(II), complétant ainsi ce système catalytique en synergie (Figure 29). Toutefois, une étude ultérieure menée sur cette transformation semble indiquer que l'ordre des deux dernières étapes peut être inversé, conduisant alors à l'élimination réductrice de l'intermédiaire au Pd(III) suivie de l'oxydation mono-électronique de l'espèce au Pd(I) résultante.^[147]

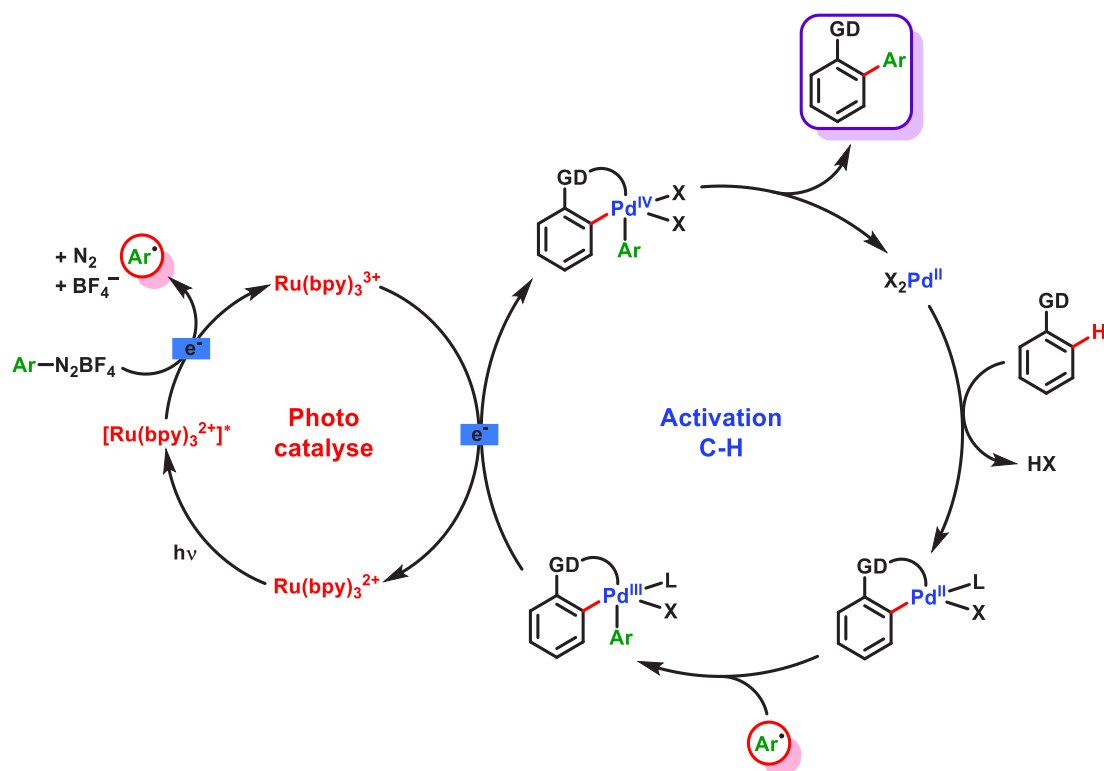


Figure 29 : Mécanisme proposé pour l'arylation C-H avec les sels de diazonium *via* la catalyse duale

Par la suite, le groupe de Sanford a démontré en 2012 la possibilité d'étendre ce système de catalyse duale par activation C-H/photorédox en utilisant des sels de diaryliodonium comme précurseurs de radicaux.^[148] Les potentiels de réduction de ces composés étant plus élevés que ceux des diazoniums correspondants, les auteurs utilisent alors un photocatalyseur à l'iridium plus fortement réducteur que celui employé lors des travaux précédents afin de générer les radicaux aryles (Figure 30).

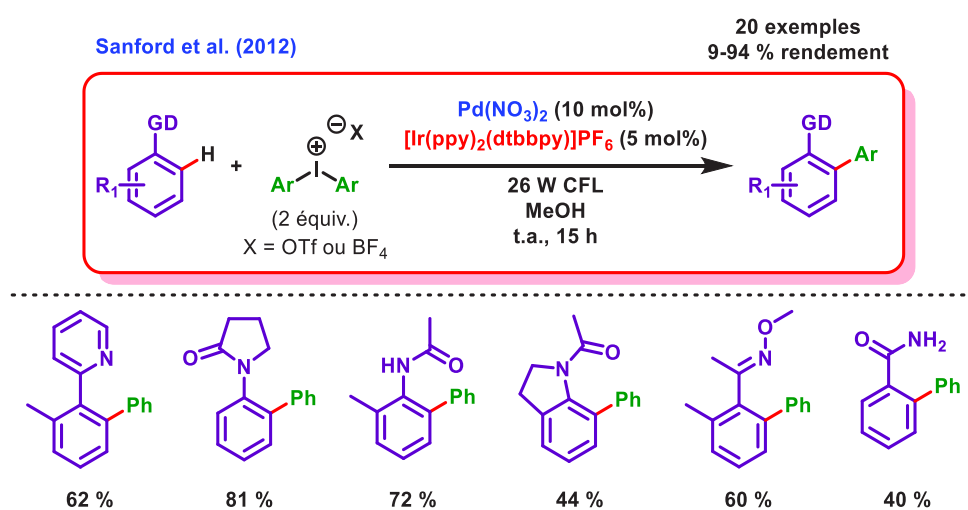


Figure 30 : Catalyse duale activation C-H/photorédox en utilisant des sels de diaryliodonium

Inspirés par ces travaux, différents groupes de recherche ont indépendamment publié des procédures alternatives basées sur ce même système de catalyse duale combinant l'activation C-H et la catalyse photorédox. En 2017, le groupe de Xu a reporté l'*o*-arylation d'acétanilides et de benzamides avec des sels d'aryldiazonium.^[149] Le concept est le même que celui décrit par Sanford, à la différence près que cette transformation assistée par des GD amides utilise le photocatalyseur organique Acr-H₂ nettement moins coûteux (Figure 31.1). La même année, une arylation C-H similaire est développée par l'équipe de Balaraman en employant le catalyseur photorédox éosine Y (Figure 31.2).^[150] Simultanément, Guo a publié l'arylation de nucléosides comportant un motif purine. La transformation est régiosélective et tolère de nombreux substituants en position N9 de la purine, y compris des sucres (Figure 31.3).^[151] Ces différentes transformations sont effectuées dans des conditions extrêmement douces, tolèrent une large gamme de groupements fonctionnels et les produits de couplage sont généralement obtenus avec de bons rendements.

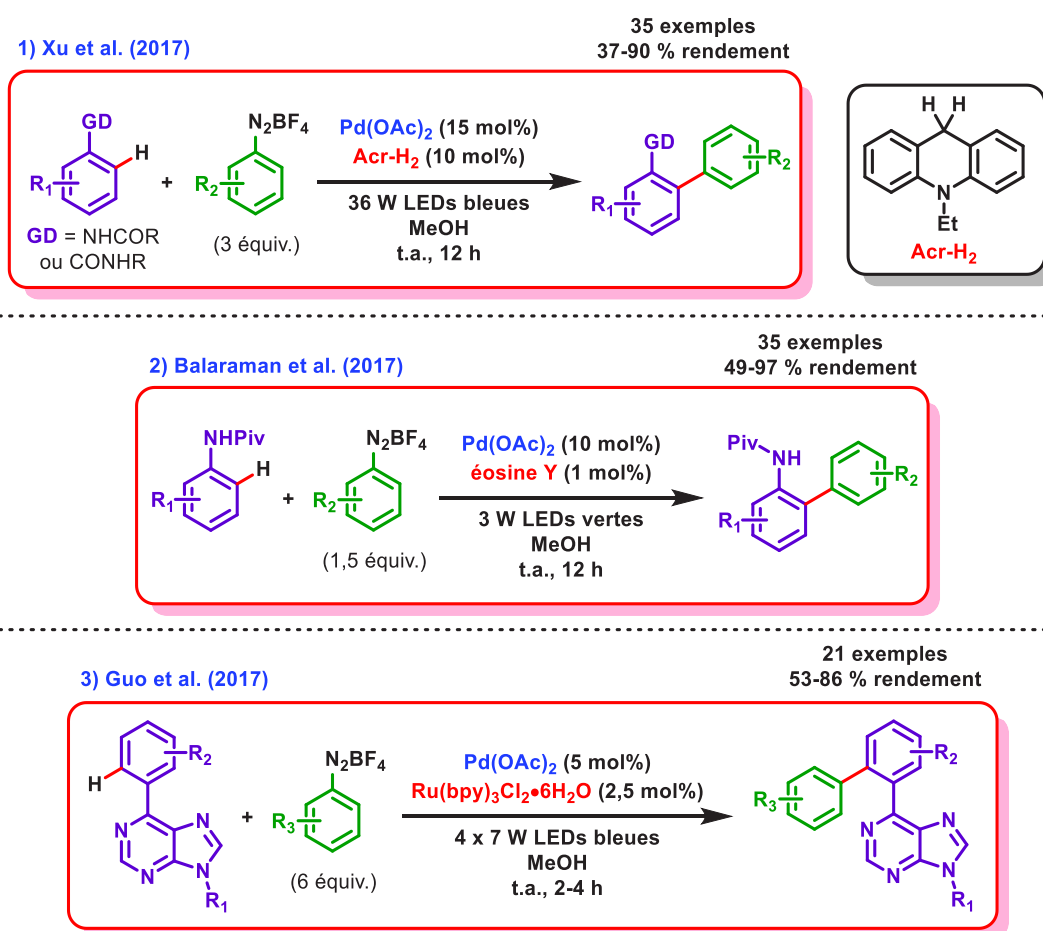


Figure 31 : Procédures alternatives basées sur le système de catalyse duale développé par Sanford

Contrairement aux liaisons C(sp²)-H, l'activation de liaisons C(sp³)-H est plus difficile. En s'inspirant des progrès effectués dans le domaine de l'activation C(sp³)-H dirigée par un auxiliaire bidentate, le groupe de Polyzos a reporté l'arylation directe de liaisons aliphatiques avec des sels d'aryldiazonium *via* une catalyse duale palladium/photorédox (Figure 32).^[152] La méthode développée utilise un GD bicoordinant de type 8-aminoquinoléine, motif couramment employé pour ce type d'activation C(sp³)-

H. Cette procédure s'effectue dans des conditions douces et montre une forte sélectivité pour les liaisons C(sp³)-H β-méthyle.

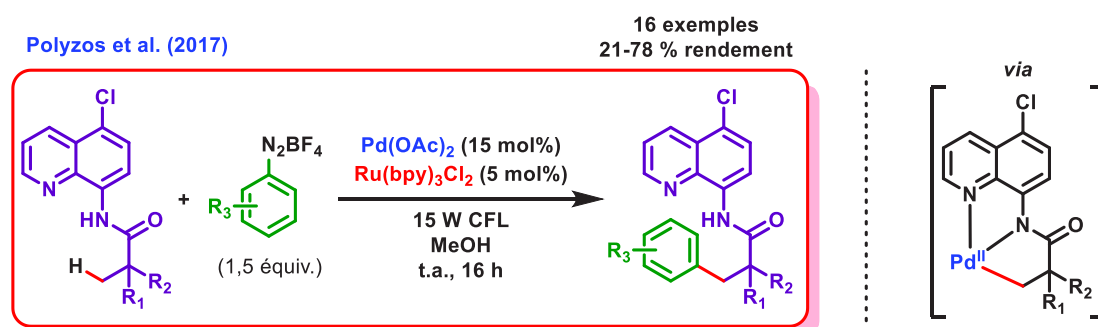


Figure 32 : Exemple d'arylation de liaisons C(sp³)-H *via* le système de catalyse duale Pd/photorédox

Ce système de catalyse duale combinant l'activation C-H et la catalyse photorédox a également été appliqué à des réactions d'acylation C(sp²)-H *via* la génération de radicaux acyles. En 2015, le groupe de Wang a reporté l'*ortho*-acylation de dérivés d'acétanilide par décarboxylation d' α -cétoacides *via* la combinaison d'activation C-H au palladium et de catalyse photorédox (Figure 33).^[153] De façon intéressante, la transformation utilise le photocatalyseur organique éosine Y, peu coûteux (en comparaison avec les catalyseurs photorédox à base d'Ir ou Ru) et facilement accessible. La réaction permet l'introduction de divers groupements acyles (aromatiques et aliphatiques) et s'effectue à température ambiante.

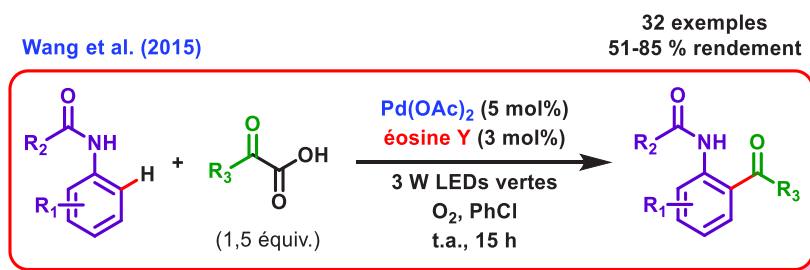


Figure 33 : Acylation d'acétanilides *via* la catalyse duale activation C-H/photorédox

Le mécanisme proposé implique une étape initiale d'activation C-H assistée par le GD amide pour former l'intermédiaire palladacyclique. En parallèle, la décarboxylation oxydante de l' α -cétoacide par le photocatalyseur à l'état excité génère le radical acyle correspondant. Ce dernier vient ensuite s'ajouter sur le palladacycle pour former l'espèce au Pd(III). De façon remarquable, c'est l'oxygène qui permet de compléter le cycle catalytique en oxydant séquentiellement le catalyseur photorédox et l'espèce au Pd(III) *via* la formation d'anion superoxyde. De cette manière, le photocatalyseur est régénéré et l'intermédiaire au Pd(IV) alors obtenu conduit au produit de couplage désiré après élimination réductrice, accompagné de régénération du catalyseur au Pd(II) actif (Figure 34).

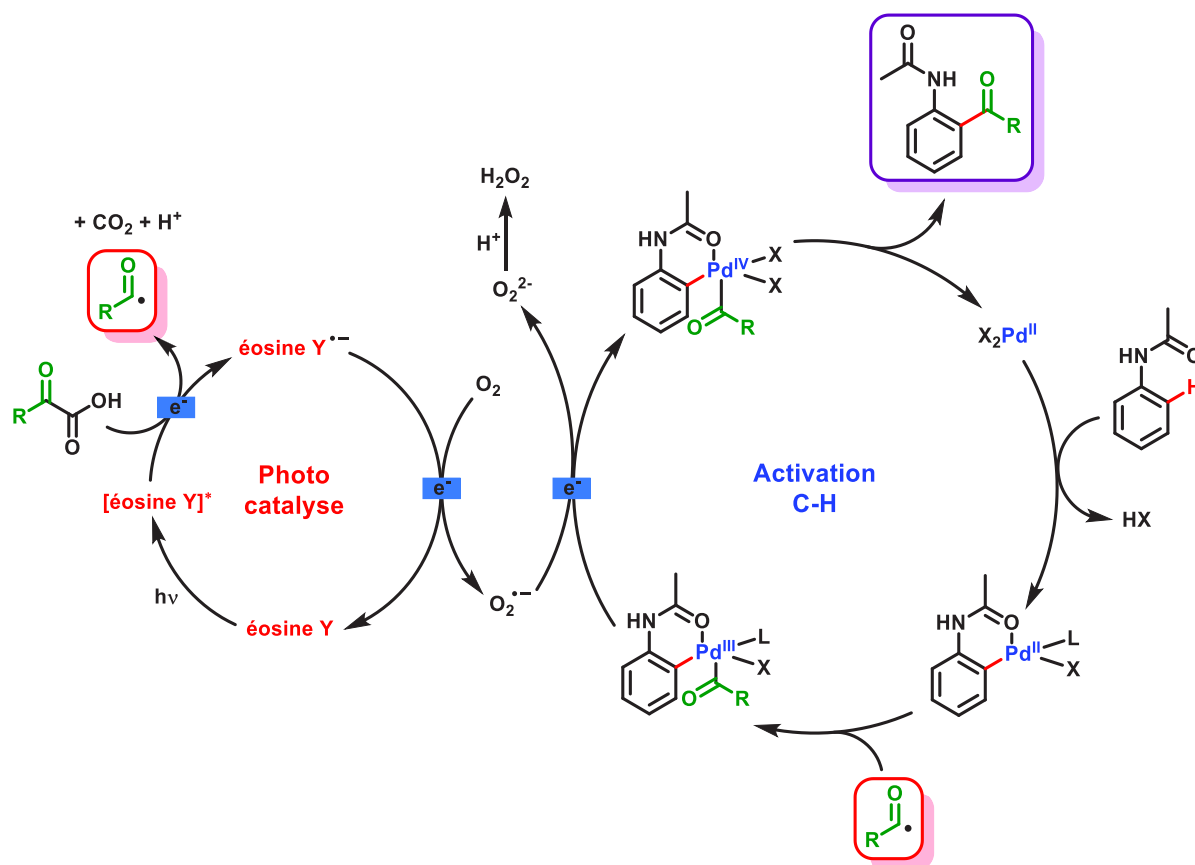


Figure 34 : Mécanisme proposé pour l'acylation C-H avec des α -cétoacides *via* la catalyse duale

En 2016, le groupe de Wang a par la suite démontré la possibilité d'étendre cette approche à l'acylation C(sp²)-H de dérivés d'azobenzènes (Figure 35).^[154] De façon similaire, les radicaux acyles générés par photo-décarboxylation des α -cétoacides correspondants sont engagés dans un système de catalyse duale combinant l'activation C-H et la catalyse photorédox. La stratégie développée utilise l'acridinium de Fukuzumi comme photocatalyseur organique et du Pd(TFA)₂ pour effectuer l'activation C-H. Dans ce cas, la transformation est uniquement compatible avec des α -cétoacides aromatiques. L'oxygène joue à nouveau un rôle crucial dans le mécanisme de cette réaction en oxydant à la fois le catalyseur photorédox et l'espèce au Pd(III).

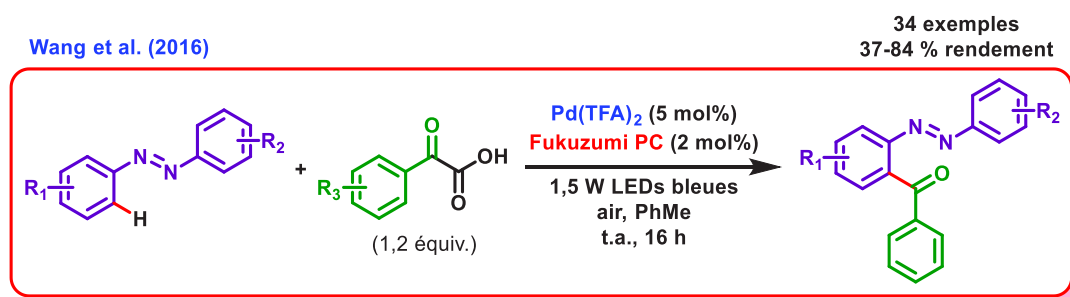


Figure 35 : Acylation d'azobenzènes *via* la catalyse duale activation C-H/photorédox

En 2017, le groupe de Van der Eycken a développé une méthode alternative permettant l'acylation de dérivés d'indoles en position C2 par des aldéhydes *via* ce système de catalyse duale (Figure 36).^[155] La stratégie est basée sur l'utilisation d'un GD pyrimidine en position N1 de l'indole pour faciliter l'étape d'activation C-H. Par ailleurs, un peroxyde (TBHP) est nécessaire pour oxyder le catalyseur photorédox à l'Ir employé et générer le radical acyle par transfert d'atome d'hydrogène (Figure 36). De façon intéressante, cette transformation peut également être effectuée *via* la chimie en flux et conduit aux produits acylés avec de bons rendements.

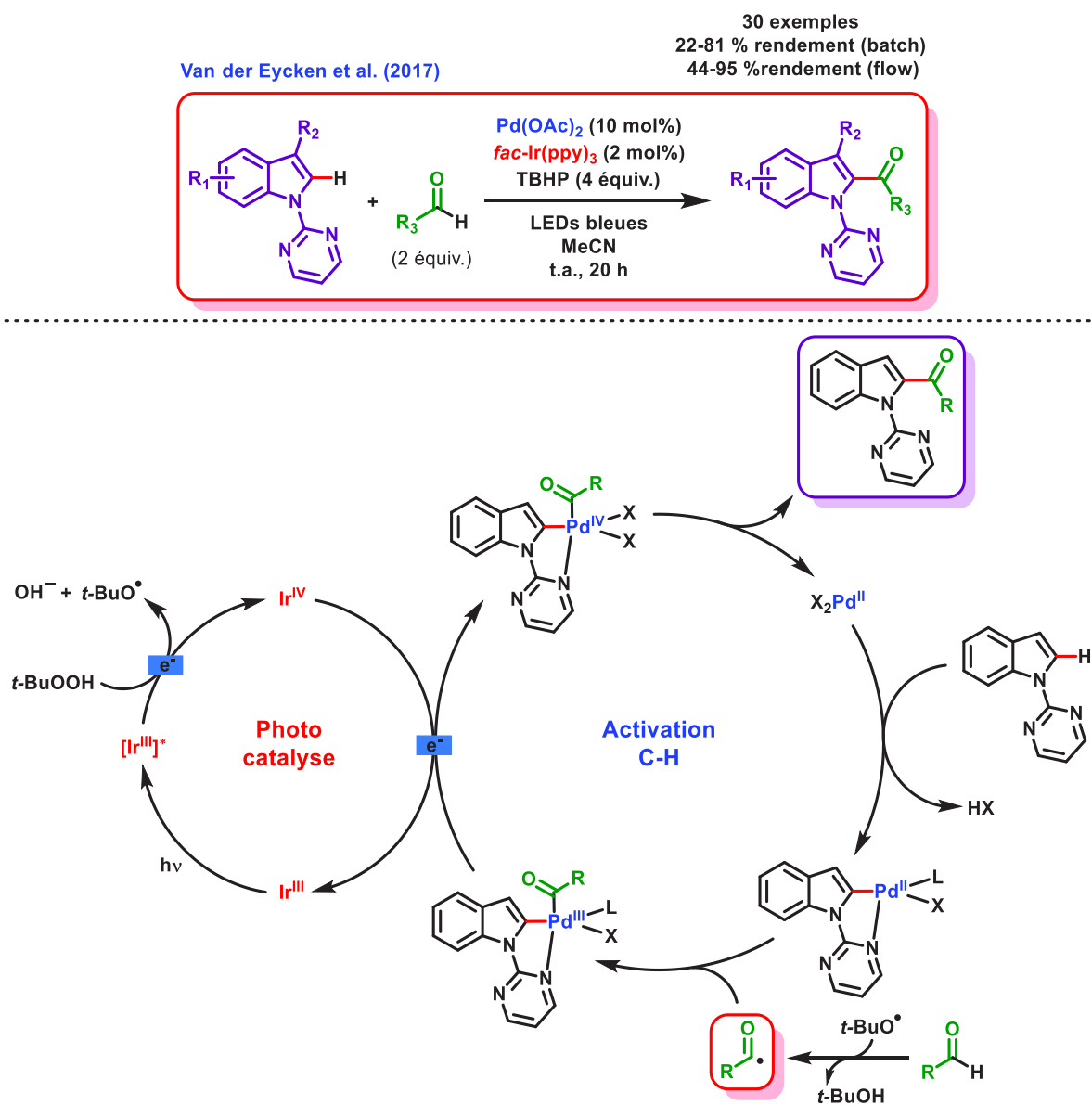


Figure 36 : Acylation d'indoles en position C2 *via* la catalyse duale activation C-H/photorédox

La même année, le groupe de Jana a indépendamment reporté une approche strictement identique permettant l'acylation d'indoles en position C2 avec des aldéhydes. L'unique différence concerne la nature du photocatalyseur utilisé, qui dans ce cas est à base de ruthénium.^[156]

En 2014, le groupe de Rueping a également reporté la synthèse d'indoles par un couplage C-H/C-H oxydant intramoléculaire de *N*-arylénamines *via* une catalyse duale faisant intervenir un système de double activation C-H et de catalyse photorédox (Figure 37).^[157] De façon remarquable, l'oxygène est utilisé comme unique oxydant terminal lors de cette fonctionnalisation C-H, s'affranchissant ainsi des sels métalliques couramment employés en excès pour remplir ce rôle. En effet, les études mécanistiques révèlent qu'à la fois le catalyseur à l'Ir photoexcité et l'anion superoxyde généré lors de la transformation permettent d'oxyder l'espèce au Pd(0) de faible valence obtenue après élimination réductrice (Figure 37). De cette façon, de nombreux groupements fonctionnels sensibles à l'oxydation sont tolérés par la réaction, ce qui rend cette méthode appropriée pour la synthèse de dérivés d'indoles. Les produits de couplage sont généralement obtenus avec de bons rendements mais la procédure requiert néanmoins des températures élevées (120 °C).

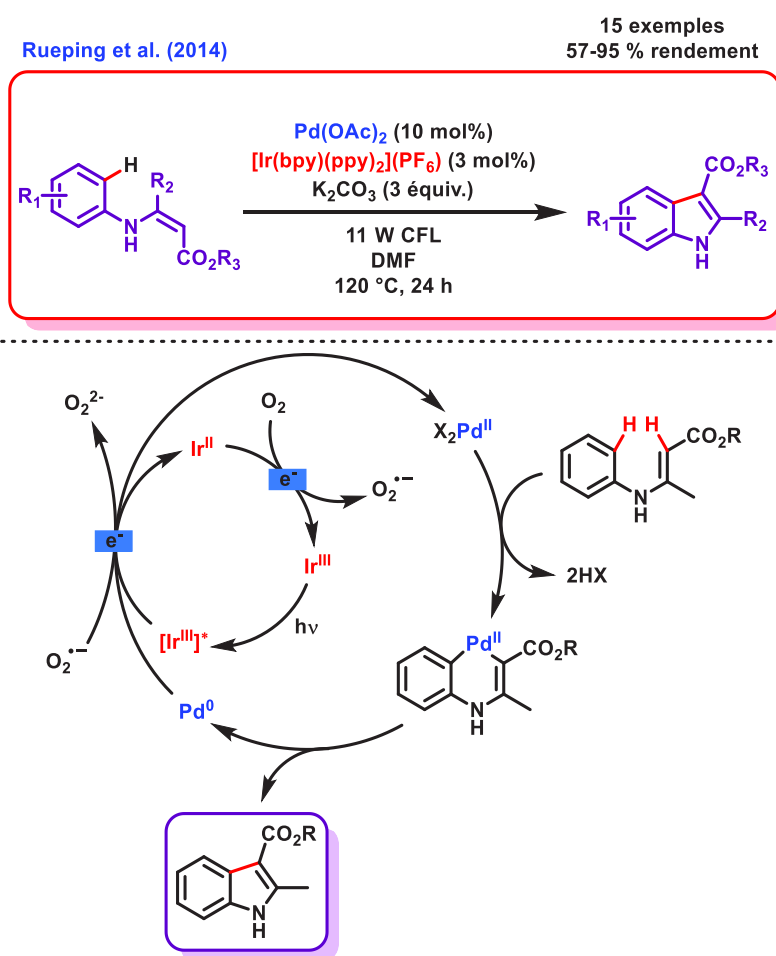


Figure 37 : Synthèse d'indoles *via* la catalyse duale activation C-H/photorédox

Cette approche différente utilise donc la photocatalyse afin de réoxyder le palladium pour compléter le cycle catalytique d'activation C-H et non pas pour activer un substrat. Le même concept a également été appliqué à des couplages permettant la formation de liaisons C-N.

En 2015, l'équipe de Cho a développé une méthode efficace pour la synthèse de carbazoles *via* une amination C-H intramoléculaire sur des dérivés de 2-aminobiaryles *N*-substitués (Figure 38).^[158] La procédure est effectuée à 80 °C et requiert une fois de plus des conditions aérobiques afin de réoxyder le photocatalyseur à l'Ir utilisé par l'oxygène. Cette réaction conduit à la formation de différents produits de couplage de structure intéressante avec d'excellents rendements (Figure 38).

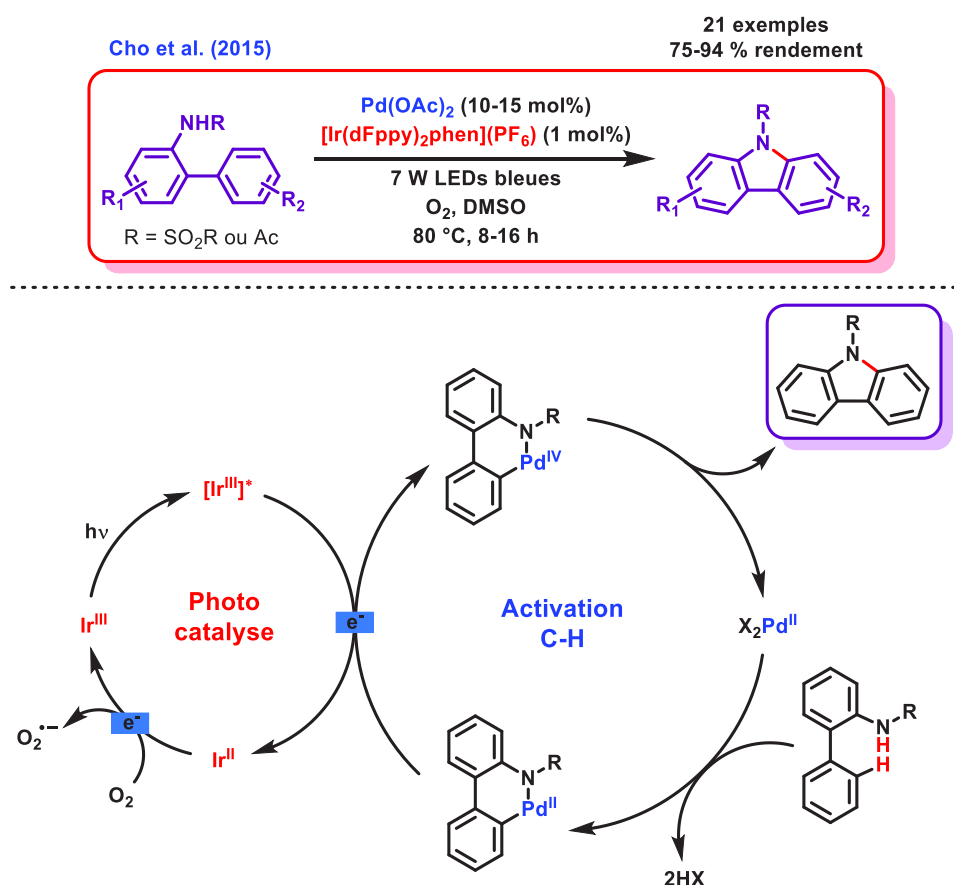


Figure 38 : Synthèse de carbazoles *via* la catalyse duale activation C-H/photorédox

Il est à noter que quelques exemples anecdotiques concernant la fonctionnalisation C-H d'arènes par des réactions de type Heck *via* un système de catalyse photorédox combiné à l'activation C-H au $\text{Rh}^{[159]}$ ou au $\text{Ru}^{[160]}$ ont également été reportés par le groupe de Rueping.

Bien que particulièrement attractifs, les exemples décrits ci-dessus constituent à notre connaissance l'essentiel des transformations impliquant un système de catalyse duale combinant l'activation de liaisons C-H et la catalyse photorédox.

2.2. Description du système de catalyse duale envisagé

a) Principe et concept général

Dans ce contexte, le développement de nouvelles transformations faisant intervenir une catalyse duale combinant la catalyse photorédox avec l'activation de liaisons C-H est particulièrement attractif. Ainsi, l'objectif est de parvenir à associer ces deux cycles catalytiques distincts de façon synergique afin de réaliser des couplages sans précédent. Au regard de l'absence de méthodes existantes dans la littérature permettant d'effectuer des réactions d'alkylation directes *via* ce type de système catalytique, nous avons notamment envisagé dans un premier temps des fonctionnalisations mettant en jeu des partenaires de couplage aliphatiques. En effet, compte tenu des nombreux antécédents dans ces domaines respectifs, l'activation de liaisons C(sp²)-H ainsi que la génération de radicaux alkyles par catalyse photorédox sont deux sujets largement décrits en synthèse organique. Ainsi, la complémentarité des modes d'action de ces deux transformations catalytiques (activation C-H et catalyse photorédox) permet d'envisager des couplages C(sp²)-C(sp³) inédits.

Les principaux avantages d'un tel système sont de réaliser les réactions dans des conditions douces à température ambiante et de limiter la formation de déchets en employant des partenaires de couplage non pré-fonctionnalisés. De plus, l'utilisation de la lumière visible, l'une des sources d'énergie la plus économique et abondante pour promouvoir ces couplages s'inscrit totalement dans le cadre d'une chimie durable et respectueuse de l'environnement.

En se basant sur les précédents de la littérature, ces transformations consistent en l'insertion d'un métal dans une liaison C-H afin de former un intermédiaire métallacyclique (1) qui va alors intercepter un radical (2) généré par la catalyse photorédox, conduisant à un nouvel intermédiaire métallique clé (3) par transfert mono-électronique. Le produit de couplage désiré (4) est ensuite obtenu après une élimination réductrice (Figure 39). De cette façon, des couplages sans précédent bénéficiant d'une activation par transfert mono-électronique d'un des partenaires, et d'une activation à deux électrons par catalyse aux métaux de transition de l'autre peuvent être envisagés.

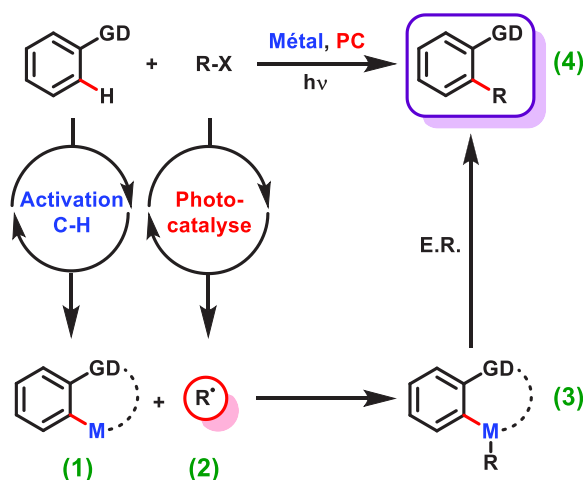


Figure 39 : Concept de catalyse duale combinant l'activation C-H et la catalyse photorédox

L'activation C-H de substrats aliphatiques est difficile, en particulier dans le cas des liaisons C(sp³)-H encombrées. A l'inverse, la catalyse photorédox permet de générer facilement des radicaux alkyles tertiaires hautement réactifs *via* des processus de transfert mono-électronique. Par conséquent, la combinaison de ces deux modes d'activation complémentaires dans un système de catalyse duale en synergie permet d'envisager la réalisation de couplages sp²-sp² et sp²-sp³ sans précédent. En effet, le développement d'une telle voie de synthèse conceptuellement originale semble particulièrement prometteur dans le but de réaliser des réactions d'alkylation.

b) Scénarios possibles

Pour mener à bien ce type de transformations par catalyse duale, plusieurs scénarios mécanistiques sont envisageables. En effet, le cycle photocatalytique peut avoir lieu soit par piégeage oxydant soit par piégeage réducteur en fonction de la nature du transfert mono-électronique engagé par le photocatalyseur à l'état excité (oxydation ou réduction). Ces deux modes d'activation peuvent potentiellement être combinés avec le cycle catalytique d'activation C-H pour conduire au système de catalyse duale visé.

Cependant, le cycle photorédox par piégeage oxydant semble plus avantageux car dans ce cas il n'y aurait pas besoin d'oxydant externe supplémentaire ou de donneur d'électron sacrificiel. Par ailleurs, le cycle photocatalytique jouerait ainsi un double rôle : la génération du radical (alkyle) par photo-réduction suivie de l'oxydation de l'intermédiaire métallacyclique en une espèce de haute valence apte à subir une élimination réductrice pour fournir le produit de couplage désiré (Figure 40). Ce scénario mécanistique est semblable à celui proposé par Sanford dans le contexte de l'arylation avec les sels de diazonium.^[145]

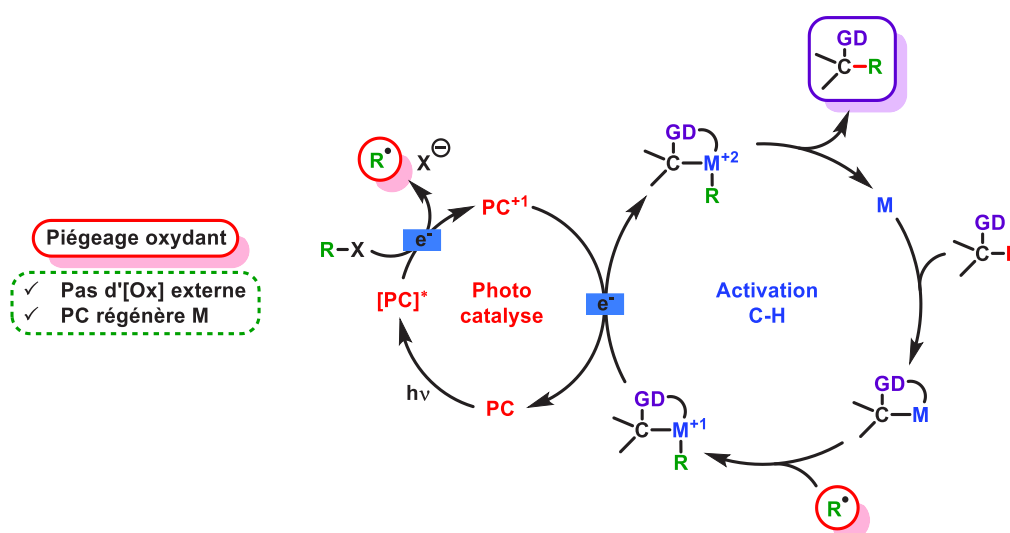


Figure 40 : Scénario de catalyse duale activation C-H/photoredox par piégeage oxydant

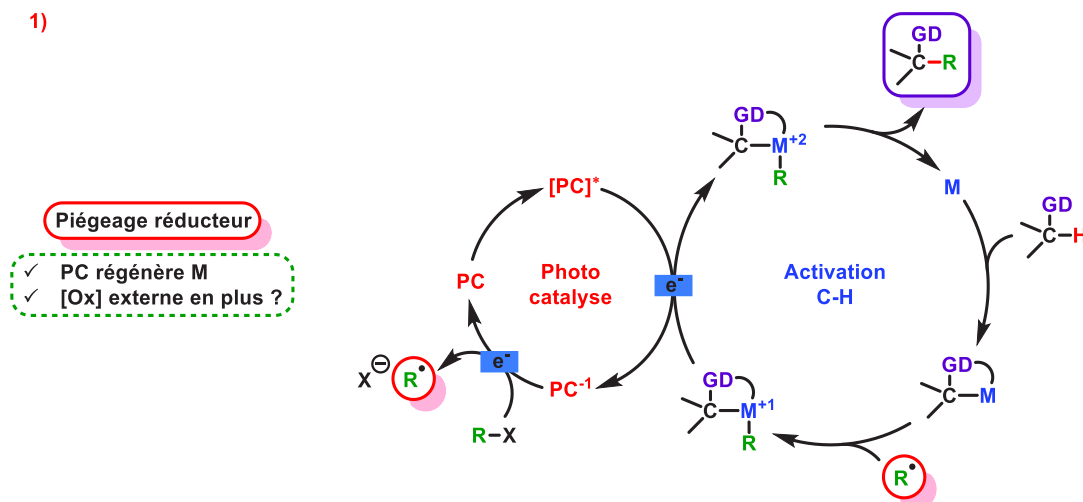
D'autre part, des scénarios mécanistiques par piégeage réducteur pourraient également être mis en place. Dans ce cas, différentes possibilités sont à envisager en fonction de la nature des précurseurs de radicaux utilisés ainsi que des additifs présents dans le milieu réactionnel.

Un premier scénario implique l'oxydation de l'intermédiaire métallacyclique de l'activation C-H par le photocatalyseur à l'état excité afin de conduire au complexe métallique apte à effectuer l'élimination réductrice pour libérer le produit de couplage. Dans ce cas, le photocatalyseur résultant sera réduit et pourrait alors transférer un électron à un précurseur de radical, générant ainsi l'espèce radicalaire correspondante par photo-réduction (Figure 41.1). De cette façon, le catalyseur photorédox serait régénéré (complétant ainsi les deux cycles catalytiques) et ce système en synergie ne nécessiterait pas d'additifs supplémentaires. Cependant, en se basant sur les travaux reportés par Rueping,^[157] il est possible d'envisager la participation d'un co-oxydant supplémentaire tel que l'oxygène dans ce mécanisme afin de faciliter la régénération du catalyseur utilisé pour l'activation C-H.

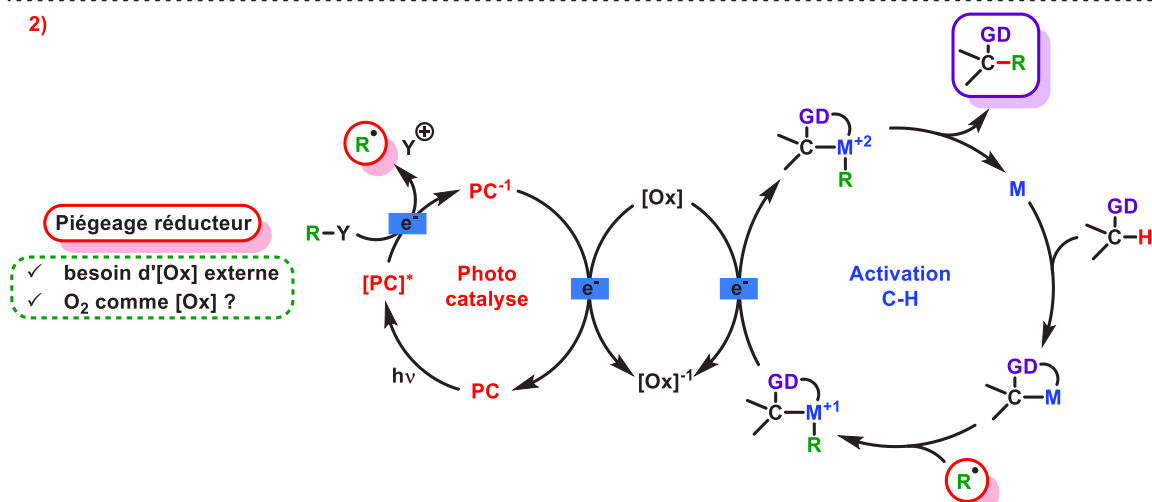
Un autre scénario fait intervenir la génération de radicaux par photo-oxydation *via* un transfert mono-électronique entre le photocatalyseur à l'état excité et un précurseur de radical approprié. Dans ce cas, afin de compléter les cycles catalytiques, la présence d'un oxydant externe est nécessaire pour oxyder le catalyseur photorédox alors réduit ainsi que le métallacyclique issu de l'activation C-H (Figure 41.2). Ce scénario mécanistique est comparable à celui proposé par le groupe de Wang lors de l'acylation C-H *via* la décarboxylation d' α -cétoacides.^[153,154] D'après ces travaux, l'oxygène pourrait être utilisé comme unique oxydant, permettant d'oxyder à la fois le photocatalyseur et l'intermédiaire métallacyclique par formation d'anion superoxyde.

Par ailleurs, si un donneur d'électron sacrificiel (D) est ajouté dans le milieu réactionnel en présence d'un oxydant externe, un autre scénario peut être considéré. De cette manière, le photocatalyseur à l'état excité pourrait accepter un électron de la part de D (typiquement une amine tertiaire), et l'espèce réduite résultante serait alors apte à engager un transfert mono-électronique pour générer un radical par photo-réduction (régénérant ainsi le catalyseur photorédox à l'état fondamental). En parallèle, l'emploi d'un oxydant externe (typiquement l'oxygène ou un sel métallique) capable d'oxyder l'intermédiaire métallacyclique obtenu par activation C-H permettrait alors de compléter ce système de catalyse duale (Figure 41.3).

1)



2)



3)

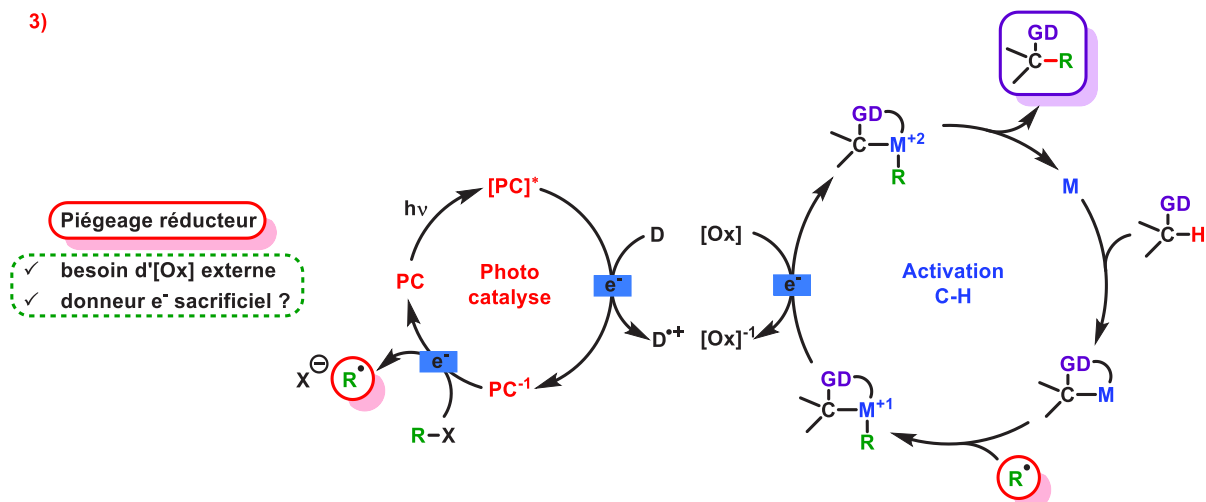


Figure 41 : Scénarios de catalyse duale activation C-H/photorédox par piégeage réducteur

Toutefois, les scénarios présentés ci-dessus ne sont pas les seuls cas de figure envisageables. En particulier, d'autres mécanismes inversant l'ordre des étapes du cycle catalytique d'activation C-H ou faisant intervenir une élimination réductrice avec des complexes métalliques de plus faible valence peuvent également avoir lieu.

c) Difficultés inhérentes

Il y a cependant plusieurs obstacles inhérents à une telle stratégie. Tout d'abord, afin de rendre ces deux cycles catalytiques distincts compatibles, il faut sélectionner judicieusement la combinaison appropriée de chacun des catalyseurs. En effet, c'est l'orchestration des deux cycles catalytiques de façon coopérative qui permet de mener à bien la réaction envisagée dans un système de catalyse duale. En cas contraire, si la conception d'un des cycles catalytiques n'est pas en adéquation avec l'autre, c'est le système catalytique entier qui sera inactif.

Une autre difficulté propre à ce système de catalyse duale en synergie concerne la cinétique. En effet, en considérant la courte durée de vie des photocatalyseurs à l'état excité ainsi que celle des radicaux générés par la catalyse photorédox (quelques microsecondes à quelques millisecondes), il faut que la vitesse de formation du métallacycle par activation C-H soit suffisamment rapide pour autoriser la réaction envisagée. Par ailleurs, les radicaux formés par photocatalyse sont des espèces hautement réactives, ce qui peut augmenter le risque de réactions secondaires non désirées (autres que l'interception du radical par l'intermédiaire métallacyclique).

D'autre part, différents travaux récents ont reporté que dans certains cas, les complexes de palladium utilisés en catalyse peuvent être photoexcités par la lumière visible.^[161] Il faudra donc s'assurer qu'il n'y ait pas de compétition entre le catalyseur utilisé pour l'activation C-H avec celui de la catalyse photorédox lors de l'irradiation du milieu réactionnel par la lumière visible. Pour finir, les réactions d'activation C-H requièrent généralement des conditions assez drastiques (hautes températures et forts oxydants). Par conséquent, il est important d'utiliser des substrats capables d'initier facilement une étape d'activation C-H à température ambiante.

2.3. Résultats et discussion

Tout d'abord, nous avons commencé par reproduire certaines réactions décrites dans la littérature afin de vérifier l'efficacité du montage mis en place pour l'irradiation du milieu réactionnel avec la lumière visible. Ainsi, nous avons pu nous assurer de la performance du matériel utilisé (décrit en partie expérimentale page 232) pour réaliser des transformations par photocatalyse.

a) Partenaires de couplage et catalyseurs

La majorité des essais de catalyse duale combinant l'activation C-H et la catalyse photorédox qui ont été effectués concernent des réactions de couplage C(sp²)-C(sp³) entre des substrats aromatiques portant un GD avec des précurseurs de radicaux alkyles.

Pour l'activation C(sp²)-H, nous avons utilisé des partenaires de couplage aromatiques possédant un GD capable de coordonner le catalyseur métallique dans le but de faciliter et d'orienter son insertion dans la liaison C-H en position *ortho*. Plusieurs composés portant des GD de nature différente tels que des sulfoxydes, pyridines, amides ou imines ont alors été envisagés (Figure 42). En effet, ces motifs

sont couramment employés en tant que GD efficaces dans diverses réactions d'activation de liaisons C(sp²)-H catalysées par les métaux de transition.

En ce qui concerne la catalyse photorédox, nous avons utilisé des substrats capables de générer des radicaux alkyles *via* un processus de transfert mono-électronique. Différents précurseurs ont été explorés pour réaliser les couplages et nous avons considéré des groupements fonctionnels conduisant au radical correspondant par photo-réduction (bromomalonates, *N*-(acyloxy)phthalimides), ou par photo-oxydation (acides carboxyliques, éthers, trifluoroborates de potassium, bis(catécholato)silicate de potassium). Nous avons choisi de travailler avec ces partenaires de couplage au regard de leurs faibles potentiels d'oxydoréduction, permettant ainsi de générer facilement les radicaux par catalyse photorédox (Figure 42).

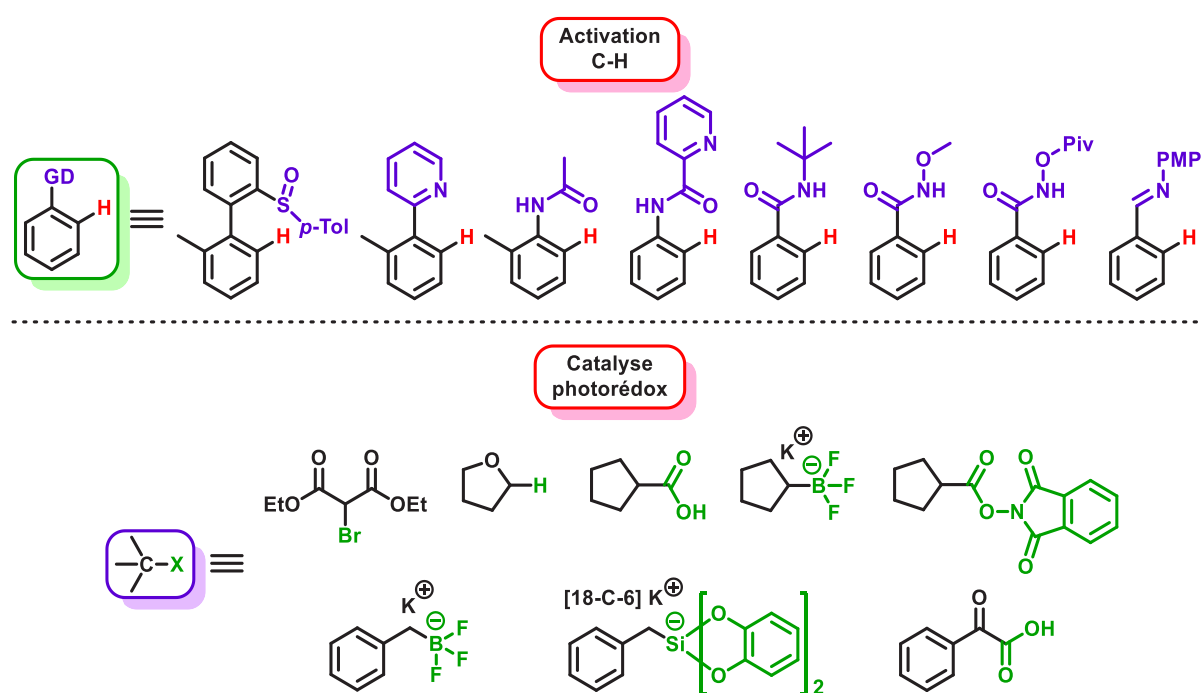


Figure 42 : Structure des principaux partenaires de couplage utilisés pour la catalyse duale

Par ailleurs, en ce qui concerne les catalyseurs employés pour effectuer l'étape d'activation C-H, la quasi-totalité des essais ont été menés avec du Pd^{II}. En effet, en se basant sur les précédents de la littérature, c'est ce métal qui semble le plus approprié pour mener à bien le système de catalyse duale envisagé. Ainsi, la très grande majorité des transformations ont été réalisées avec Pd(OAc)₂ ou Pd(TFA)₂. En l'occurrence, comme expliqué lors de l'introduction, les ligands carboxylates présents sur ces catalyseurs ne sont pas innocents et facilitent l'insertion du métal dans la liaison C-H par assistance basique *via* un mécanisme de type CMD. D'autre part, quelques essais d'activation C-H ont également été effectués par l'intermédiaire de dimères à l'Ir^{III}, Rh^{III} ou Ru^{II} (Figure 43).

Les principaux catalyseurs photorédox utilisés lors des couplages étaient essentiellement des complexes métalliques à base d'Ir^{III} et Ru^{II} ou des composés purement organiques appartenant à la famille des acridiniums et xanthènes (Figure 43). Ces différents photocatalyseurs couvrent une large gamme de potentiels d'oxydoréduction (environ -1,7 à +1,5 V vs ECS), ce qui permet d'envisager de nombreux scénarios concernant la génération des radicaux par transfert mono-électronique.

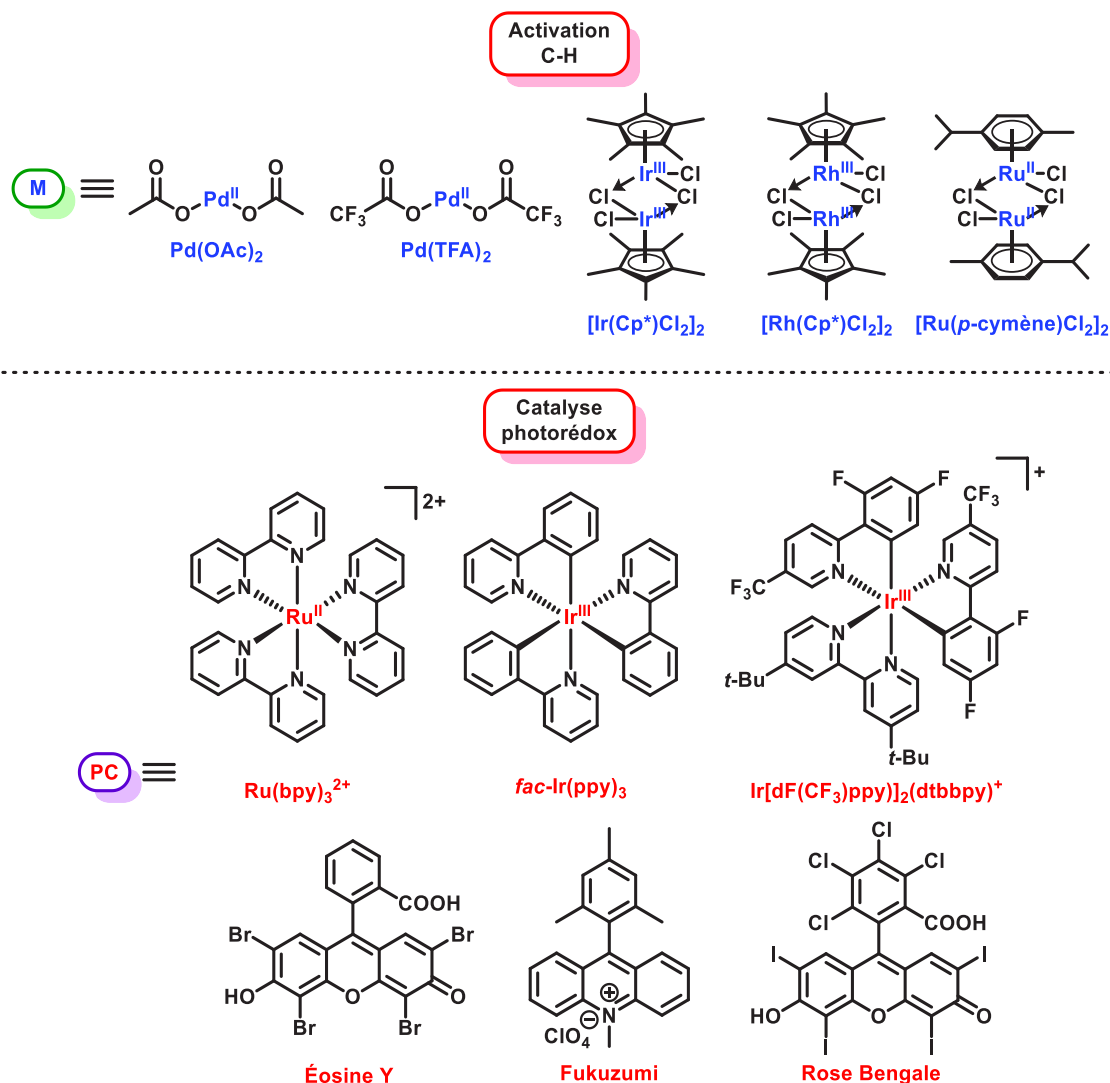


Figure 43 : Structure des principaux catalyseurs utilisés pour le système de catalyse duale

b) Paramètres réactionnels

Un criblage des conditions réactionnelles a également été mis en place. Dans un premier temps, nous avons modifié la source de lumière visible utilisée pour irradier le milieu réactionnel en utilisant des Compact Fluorescents Lights (CFLs) ou Light-Emitting Diodes (LEDs) de différentes longueurs d'onde et intensités. En particulier, la longueur d'onde choisie pour irradier le milieu a été adaptée en fonction

de l'absorbance maximale du photocatalyseur mis en jeu lors de la transformation. En tenant compte des différents scénarios mécanistiques évoqués auparavant, l'ajout éventuel d'additifs a également été considéré. Ainsi, dans certains cas, un oxydant externe (sel métallique, peroxyde, persulfate, periodinane) était ajouté au milieu réactionnel pour envisager l'oxydation du photocatalyseur ou du métal utilisé pour l'activation C-H. Par ailleurs, il est essentiel de contrôler l'atmosphère dans laquelle est effectuée le couplage. En effet, il a été démontré que l'oxygène peut jouer un rôle crucial dans les mécanismes de ces systèmes par catalyse duale en intervenant lors de la régénération des catalyseurs par un processus d'oxydation. Ainsi, il était particulièrement important de prendre en considération ce facteur lors des essais de catalyse synergique. De plus, certaines réactions envisagées nécessitaient la présence d'un donneur d'électron sacrificiel (*via* l'ajout d'une amine tertiaire dans le milieu) afin de réduire le photocatalyseur à l'état excité. Pour finir, la variation d'autres paramètres réactionnels (solvant, ajout d'acide ou de base) a également été évaluée. En revanche, il est important de noter que ces couplages par catalyse duale ont toujours été réalisés à température ambiante.

Des centaines d'essais portant sur ce système de catalyse duale combinant l'activation C-H et la catalyse photorédox ont alors été effectués en faisant varier la nature des partenaires de couplage et des (photo)catalyseurs mis en jeu. Nous avons systématiquement vérifié la compatibilité des conditions réactionnelles pour chaque cycle catalytique. Les manipulations entreprises faisant intervenir ce concept de double système catalytique se sont malheureusement avérées non concluantes. Il nous était possible de générer les radicaux alkyles par catalyse photorédox ainsi que les intermédiaires métallacycliques par activation C-H mais nous ne sommes pas parvenus à combiner les deux cycles catalytiques de façon coopérative. En effet, nous n'avons jamais observé de traces des produits de couplage désirés lors des transformations effectuées. Il semblerait donc que l'interception de l'espèce radicalaire par le métallacycle, étape clé pour mener à bien cette catalyse duale, n'a pas eu lieu. Comme explicité précédemment, bien qu'extrêmement séduisante, cette stratégie ambitieuse présente plusieurs difficultés. En effet, réussir à orchestrer un système catalytique globalement performant en fusionnant ces deux thématiques est loin d'être trivial.

Il est important de souligner que dans la littérature, seulement une quinzaine de réactions faisant intervenir la catalyse duale combinant l'activation de liaisons C-H et la catalyse photorédox ont été décrites (travaux parfois difficiles à reproduire), preuve de la complexité que représente une telle approche.

3. Conclusions

Au cours de la dernière décennie, le paysage de la synthèse organique a été nettement modifié par le développement de deux domaines qui ont connu un véritable essor : l'activation de liaisons C-H et la photocatalyse induite par la lumière visible. Les couplages par activation de liaisons C-H mettent en jeu des substrats non pré-fonctionnalisés, ce qui diminue considérablement la génération de déchets

et le nombre d'étapes d'une synthèse. En parallèle, les transformations par catalyse photorédox s'effectuent dans des conditions particulièrement douces et utilisent la lumière visible comme source d'énergie économique et abondante. Ainsi, ces deux stratégies sont en parfait accord avec les critères d'une chimie éco-compatible et respectueuse de l'environnement. Au regard des avantages intrinsèques ainsi que de la complémentarité des modes d'action de ces deux transformations catalytiques, leur combinaison synergique dans un système de catalyse duale est extrêmement attractive.

Jusqu'à présent, quelques exemples de catalyse duale combinant l'activation C-H et la catalyse photorédox par la lumière visible ont été reportés dans la littérature. Cependant, ces procédures sont particulièrement rares et aucune d'entre elles ne permet d'effectuer des réactions d'alkylation. Ainsi, concevoir des couplages sp^2 - sp^3 inédits par l'intermédiaire de cette stratégie représente un défi scientifique de taille. Dans ce contexte, nous avons entrepris un projet concernant le développement de nouvelles transformations faisant intervenir une catalyse duale combinant ces deux approches. Ainsi, l'objectif est de parvenir à associer ces deux cycles catalytiques distincts de façon synergique afin de réaliser des couplages sans précédent. En particulier, nous avons envisagé d'effectuer des réactions d'alkylation directe en utilisant la photocatalyse pour générer des radicaux alkyles dans des conditions douces à température ambiante.

De telles transformations consistent en l'insertion d'un métal dans une liaison C-H afin de former un intermédiaire métallacycle qui va alors intercepter un radical généré par la catalyse photorédox, conduisant à un nouvel intermédiaire métallique clé par transfert mono-électronique. Le produit de couplage désiré est ensuite obtenu après une élimination réductrice. De nombreux essais portant sur ce système de catalyse duale ont été réalisés en faisant varier différents paramètres (catalyseurs, partenaires de couplage, conditions réactionnelles...). Les manipulations entreprises faisant intervenir ce double système catalytique se sont malheureusement avérées non concluantes. En effet, nous ne sommes pas parvenus à combiner les deux cycles catalytiques de façon coopérative, ce qui semble signifier que l'interception de l'espèce radicalaire par le métallacycle, étape clé pour mener à bien cette catalyse duale, n'a pas eu lieu. Cette stratégie ambitieuse présente plusieurs difficultés et réussir à orchestrer un système catalytique globalement performant en fusionnant ces deux thématiques est loin d'être trivial.

Par ailleurs, pendant que nous étions en train de travailler sur ce projet de catalyse duale, le groupe de Wang a développé une méthode concernant la perfluoroalkylation de benzamides. Cette réaction photo-induite par la lumière visible est catalysée au cuivre et emploie le motif bicoordinant 8-aminoquinoléine en tant que GD (Figure 44).^[162] Cette approche également basée sur un système de catalyse duale utilise le photocatalyseur éosine Y pour générer des radicaux perfluoroalkyles ainsi qu'une quantité stœchiométrique de cuivre servant à la fois de catalyseur pour l'activation C-H et d'oxydant.

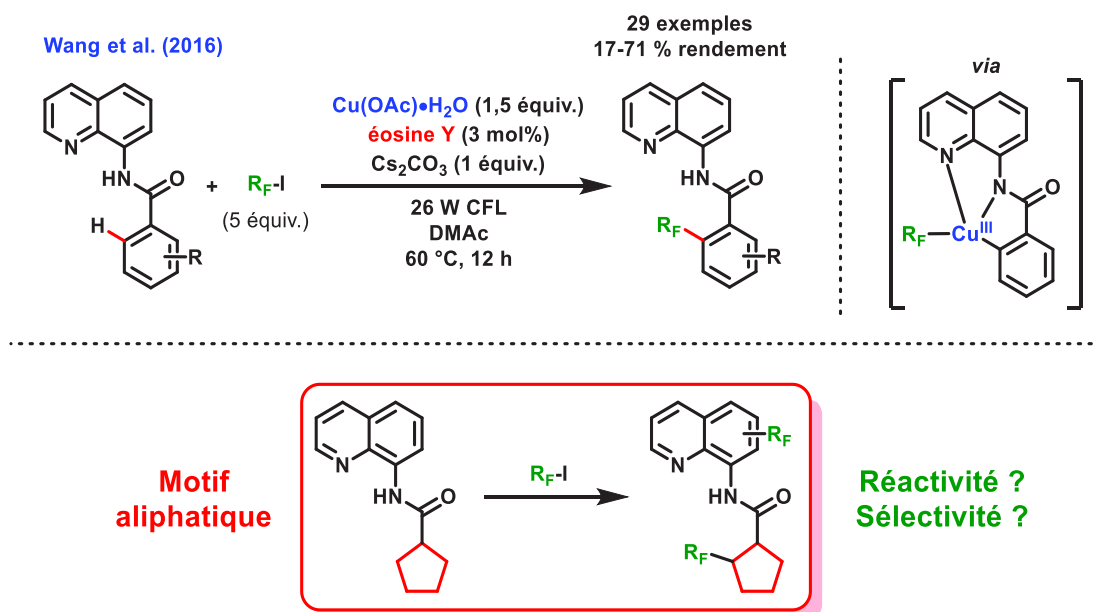


Figure 44 : Utilisation d'un groupement aliphatique pour des essais de perfluoroalkylation

En s'inspirant de ces travaux, nous avons eu la volonté de changer la nature du motif benzamide utilisé lors de cette transformation par un groupement aliphatique. De cette façon, en modifiant la structure du substrat, il serait potentiellement possible d'influencer la réactivité ainsi que la sélectivité de cette fonctionnalisation. Dans cette optique, nous avons entrepris des essais de perfluoroalkylation sur des 8-amidoquinoléines possédant un groupement cyclopentyle (Figure 44).

Au cours de nos recherches, nous avons alors découvert et développé une réaction photo-induite à fort potentiel concernant la perfluoroalkylation C-H régiodivergente des dérivés de quinoléines. Les résultats obtenus sont détaillés dans le chapitre suivant.

Chapitre 2

Perfluoroalkylation C-H sélective de quinoléines par la lumière visible

1. Introduction

1.1. Généralités et synthèse des quinoléines

a) Découverte et propriétés

Les composés hétérocycliques ont été découverts au cours du XIX^{ème} siècle et leurs structures sont présentes dans de nombreuses substances naturelles. La plupart de ces molécules possèdent des propriétés biologiques intéressantes et trouvent des applications en chimie médicinale et agrochimie. Plus particulièrement, les hétérocycles aromatiques azotés jouent un rôle essentiel dans le domaine du vivant comme par exemple les bases nucléiques composant l'ADN. Par conséquent, cette famille de molécules est largement répandue dans l'industrie pharmaceutique et les *N*-hétérocycles sont à la base de nombreux médicaments.

La présence de l'atome d'azote dans le cycle aromatique lui confère des propriétés spécifiques.^[163] En effet, contrairement à leurs analogues carbonés, les cycles aromatiques à 6 chaînons comportant un atome d'azote n'ont pas une géométrie tout à fait hexagonale à cause de la liaison C-N qui est légèrement plus courte. De plus, dans le cas des hétérocycles appartenant à la famille des azines, l'azote possède un doublet non liant d'électrons qui n'est pas délocalisé dans le système aromatique. Celui-ci est alors responsable des propriétés physico-chimiques (comme la basicité) uniques de ces composés.

Dans ce chapitre, nous allons plus spécifiquement nous intéresser à une classe importante d'hétérocycle aromatique azoté : le motif quinoléine. La quinoléine est un bicyclic contenant un cycle benzénique adjacent à un motif pyridine. L'analogie entre la pyridine et le benzène est donc identique à celle entre la quinoléine et le naphthalène. L'introduction d'un atome électronégatif modifie la répartition de la densité électronique du cycle et appauvrit le noyau aromatique. Ainsi, l'effet attracteur de l'azote entraîne une délocalisation des charges électroniques (Figure 45).^[164,165]

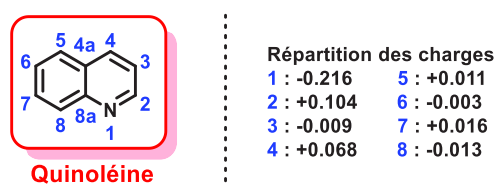


Figure 45 : Structure et répartition des charges de la quinoléine

La quinoléine a été découverte pour la première fois en 1834 par F. Runge lors de l'extraction du goudron de houille.^[166] Elle fut isolée une dizaine d'années plus tard en 1842 par C. Gerhardt en distillant la quinine,^[167,168] un alcaloïde naturel présent dans l'écorce d'arbustes appartenant au genre *Cinchona*.

Très rapidement, il a été montré que la quinine possède une activité contre le paludisme. Par la suite, d'autres alcaloïdes dérivés de la quinoléine ont été découverts et il s'avère que ce motif est présent dans de nombreux produits naturels.^[169,170] Un grand nombre de molécules dérivées de la quinoléine révèlent diverses propriétés biologiques intéressantes ayant des applications variées dans les

domaines de la chimie pharmaceutique, agrochimie et science des matériaux (Figure 46).^[171,172] On peut notamment citer des propriétés antipaludiques, antitumorales, antifongiques, antibactériennes ou antiinflammatoires.

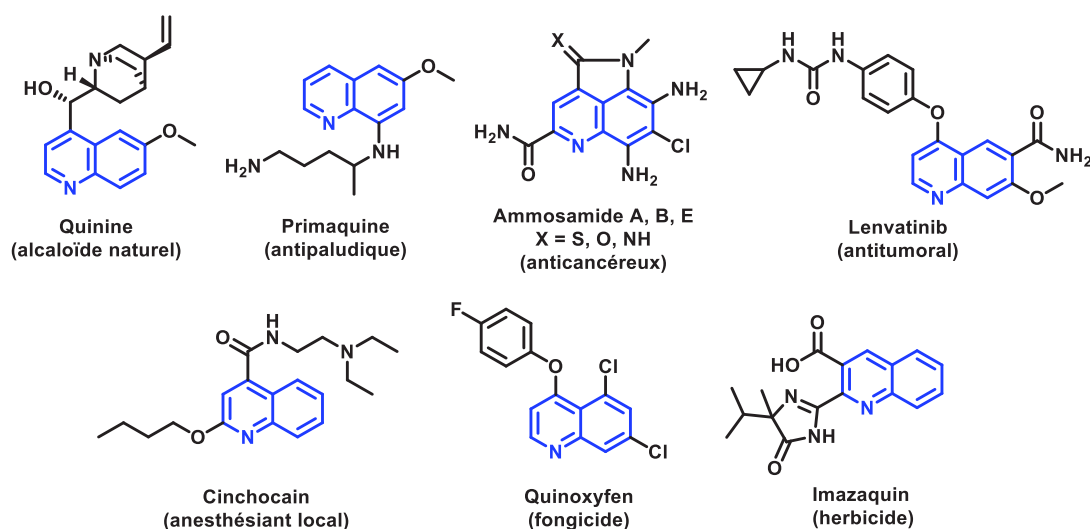


Figure 46 : Composés biologiquement actifs dérivés de quinoléines

Les dérivés de quinoléines trouvent également des applications en tant que colorants alimentaires,^[173] indicateurs de pH^[174] ou polymères conducteurs conjugués.^[175]

b) Synthèses courantes des quinoléines

Depuis leur découverte il y a presque 200 ans, l'étude des quinoléines a toujours suscité un grand intérêt de la part de la communauté scientifique. En particulier, les chimistes ont développé de nombreuses méthodologies de synthèse permettant l'accès à ces structures. On peut distinguer les différentes méthodes d'obtention des quinoléines en fonction de la nature des substrats utilisés. Ces réactions sont succinctement détaillées ci-dessous et résumées sur la Figure 47.

La plupart des protocoles existants font intervenir des réactions de cyclisation/annélation entre des partenaires de couplages carbonylés et des dérivés de l'aniline. La plus ancienne réaction permettant l'accès aux quinoléines a été développée par Skraup en 1880.^[176,177] Il s'agit de la réaction entre un dérivé de l'aniline avec du glycérol en milieu acide concentré en présence d'un oxydant à des températures élevées. Peu de temps après, une méthodologie alternative a été proposée par Döebner-Von Miller.^[178,177] Dans ce cas, les partenaires de couplage employés sont des composés carbonylés (aldéhydes ou cétones) α,β -insaturés, ce qui permet l'introduction d'une plus grande variété de groupements fonctionnels. Par la suite, les réactions de Combes^[179] et Conrad-Limpach^[180]/Knorr^[181] ont été reportées. Ces protocoles consistent en la cyclisation/annélation de dérivés de l'aniline avec respectivement des β -dicétones ou β -cétocesters. Contrairement aux exemples cités auparavant, la réaction commence par une condensation pour former un intermédiaire imine, suivie d'une cyclisation *via* une substitution électrophile aromatique.

Il est également possible d'obtenir des dérivés de quinoléines par réaction entre une aniline *o*-substituée et un composé carbonylé. On peut notamment citer les réactions de Niementowski,^[182]

Pfizinger,^[183,184] ou Friedländer.^[185,186] Ces dernières permettent d'obtenir une grande variété de quinoléines fonctionnalisées en employant respectivement des dérivés d'acide anthranilique, d'isatine et d'*o*-acétyl (ou *o*-formyle) aniline en tant que substrat.

Néanmoins, la liste des protocoles cités auparavant n'est pas exhaustive et il existe d'autres méthodes faisant intervenir des réactions de cyclisation pour former des quinoléines. Par exemple, les réactions de Camps,^[187] Gould Jacobs,^[188] ou encore Meth-Cohn^[189,190] sont aussi largement employées pour l'obtention de quinoléines substituées.

Par ailleurs, d'autres procédures mettent en jeu des réactions de cycloaddition. En particulier, la réaction de Povarov est souvent utilisée pour former des quinoléines à partir d'une imine aromatique et d'un alcène activé *via* un mécanisme concerté de cycloaddition [4+2] de type aza-Diels-Alder.^[191,192]

Il est également possible de former des quinoléines grâce à des réactions multicomposants entre des dérivés de l'aniline, de benzaldéhyde et de phénylacétylène.^[193,194]

Enfin, l'obtention de quinoléines peut aussi s'effectuer par fermeture de cycle entre deux alcènes par l'intermédiaire de la réaction de métathèse des oléfines.^[195-197]

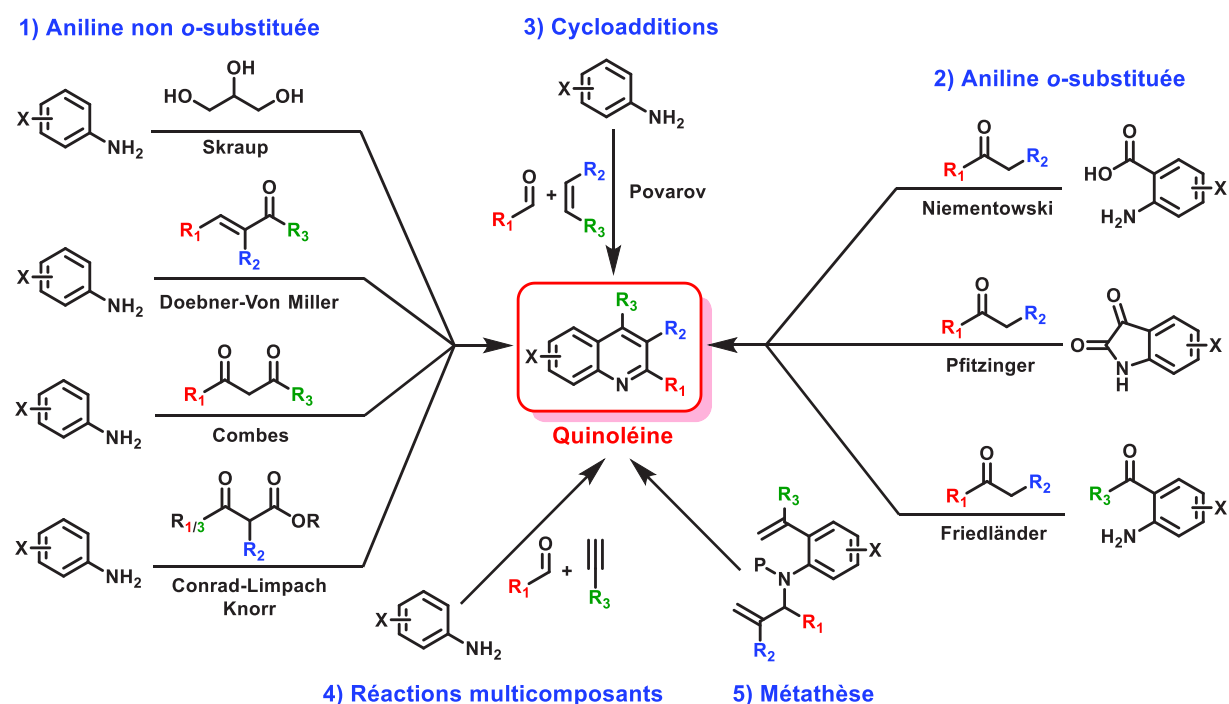


Figure 47 : Synthèses courantes pour la formation de quinoléines substituées

Toutefois, la majorité des protocoles précédemment décrits présentent des inconvénients majeurs. En effet, la plupart de ces méthodologies nécessitent des conditions réactionnelles drastiques, ce qui limite la tolérance fonctionnelle des substrats employés. Ainsi, les chercheurs continuent de mettre au point des procédures plus respectueuses de l'environnement et plus performantes en termes de rendements, temps de réaction et avec des mesures de sécurité renforcées. Depuis la découverte des

stratégies initiales évoquées pour la synthèse de quinoléines, des avancées significatives ont tout de même vu le jour.^[198–204]

En effet, les méthodes d'obtention des quinoléines sont en constante évolution et de nouvelles réactions sont régulièrement développées pour accéder de façon toujours plus efficace à la structure de ces *N*-hétérocycles. En particulier, l'apparition de la catalyse par les métaux de transition a largement contribué à l'évolution et l'amélioration des voies de synthèse de ces composés.

Après avoir présenté les principales stratégies couramment employées afin de construire le motif quinoléine à partir de différents substrats, nous allons maintenant nous intéresser aux réactions qui permettent de fonctionnaliser directement l'hétérocycle déjà formé.

Parmi les méthodologies émergentes, les procédures faisant intervenir la fonctionnalisation C-H des quinoléines sont particulièrement efficaces et avantageuses. En effet, ces protocoles présentent l'avantage d'utiliser des substrats non pré-fonctionnalisés et possèdent généralement une grande tolérance fonctionnelle. Ces méthodes sont compatibles avec de nombreux partenaires de couplage et permettent d'accéder à une large gamme de quinoléines substituées à un stade avancé lors d'une synthèse.

1.2. Fonctionnalisation C-H des quinoléines

Les réactions de substitution électrophile aromatique couramment utilisées ne sont pas favorisées dans le cas des hétérocycles azotés déficitaires en électrons comme la quinoléine. De plus, les métallations avec les organolithiens ou organomagnésiens par déprotonation directe suivie du piégeage avec un électrophile posent des problèmes de régiosélectivité et de compatibilité avec certains groupements fonctionnels.^[205–208] Cependant, en s'inspirant des réactions classiques des *N*-hétérocycles, de nouvelles méthodologies ont été développées pour permettre la fonctionnalisation C-H des quinoléines sur l'hétérocycle (positions C2, C3 et C4) ou le carbocycle (positions C5, C6, C7 et C8).^[209,210]

Concernant la fonctionnalisation C-H de l'hétérocycle azoté des quinoléines, il y a un grand nombre d'exemples efficaces dans la littérature. En particulier, une multitude de méthodes permettent l'introduction directe d'un substituant en position C2 due à la réactivité particulière de la double liaison C=N. Au sujet des positions C3 et C4, le nombre de procédures qui autorisent leurs fonctionnalisations C-H est aussi relativement important. Notamment grâce à l'acidité plus importante de ces protons par rapport aux autres présents sur la structure des quinoléines (Figure 48).

En revanche, il existe peu de stratégies permettant la fonctionnalisation C-H directe du carbocycle des quinoléines. Les liaisons de celui-ci sont inertes et de réactivité équivalente, ce qui entraîne des réactions difficiles avec des problèmes de régiosélectivité. Par conséquent, le développement de nouveaux protocoles permettant la fonctionnalisation C-H des positions C5 à C8 fait partie des défis modernes à relever pour les chimistes de synthèse (Figure 48).

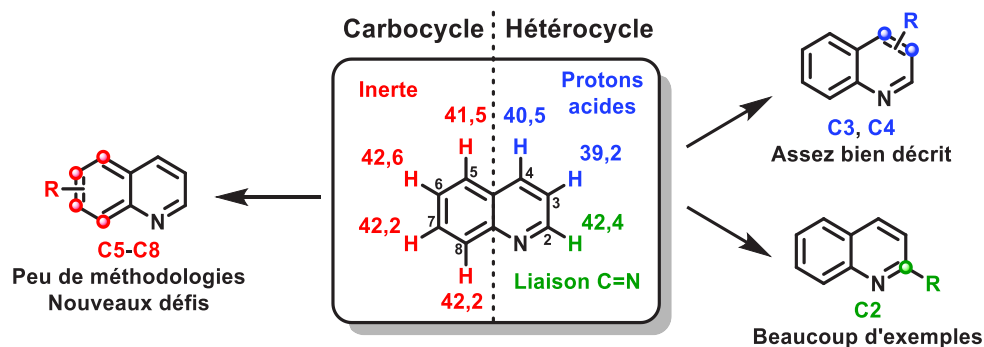


Figure 48 : Sites de fonctionnalisation C-H des quinoléines et valeurs des pK_a dans le DMSO^[211,212]

Les principales méthodes de fonctionnalisation C-H des différentes positions de la quinoléine sont présentées ci-dessous. Il est important de noter que les réactions faisant intervenir les quinoléines *N*-oxydes seront omis lors de cette étude (sauf pour la position C8).

a) Hétérocycle

- **Position C2**

La facilité de fonctionnalisation C-H en position C2 des quinoléines est notamment due à la réactivité intrinsèque de la liaison C=N. D'une part, des facteurs électroniques favorables augmentent le caractère électrophile de cette position C2. D'autre part, la proximité de l'atome d'azote adjacent peut servir de groupement directeur, favorisant ainsi l'introduction de différents substituants. Il existe ainsi de nombreuses méthodes métallo-catalysées (au Pd,^[213] Cu,^[214] Ni,^[215] Rh,^[216] Ru,^[217] Fe^[218] et Ag^[219]) ou non catalytiques^[220,221] qui permettent la fonctionnalisation aisée de la position C2.

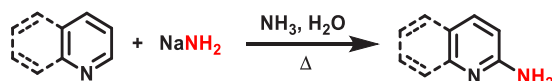
On peut également citer deux grandes méthodes de fonctionnalisation C-H couramment utilisées en chimie hétérocyclique : les réactions de Chichibabin^[222] et Minisci,^[223,224] reportées pour la première fois en 1914 et 1968 respectivement (Figure 49).

La réaction de Chichibabin consiste en l'amination directe d'un *N*-hétérocycle (dérivé de la pyridine) en position C2. Cette substitution nucléophile aromatique est réalisée par l'amidure de sodium dans l'ammoniaque. Le mécanisme de substitution suit un processus d'addition-élimination en deux étapes avec l'addition de l'amidure suivie de l'élimination d'un hydrure. Cette transformation requiert des conditions drastiques avec un fort apport énergétique *via* des températures élevées, car l'hydrure est un très mauvais groupe partant. Une réaction secondaire est parfois observée avec l'obtention du produit de dimérisation de l'hétérocycle en C2.

La réaction de Minisci repose quant à elle sur la substitution nucléophile radicalaire d'un composé aromatique appauvri en électrons. Dans la grande majorité des cas, il s'agit de l'introduction d'un groupement alkyle (provenant de l'acide carboxylique correspondant) sur un hétérocycle azoté (comme la quinoléine). Le radical intervenant lors de la réaction est généré par décarboxylation de l'acide mis en jeu, en présence d'une quantité catalytique d'un sel d'argent(I) et d'un agent oxydant (persulfate). Ce protocole est typiquement réalisé à des températures assez élevées en milieu acide afin de protoner le *N*-hétérocycle. Cette transformation sera abordée plus en détail dans le cadre du

chapitre suivant à la page 118. Dans le cas des quinoléines, la réaction de Minisci conduit généralement à un mélange des régioisomères fonctionnalisés en positions C2 et C4. Bien que les conditions réactionnelles initialement reportées soient assez drastiques (et la tolérance fonctionnelle limitée), de nombreux travaux ont par la suite permis d'améliorer ces protocoles.^[225–228]

Réaction de Chichibabin (1914)



Réaction de Minisci (1968)

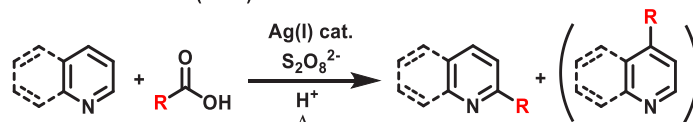


Figure 49 : Réactions de Chichibabin et de Minisci

- **Position C3 et C4**

En ce qui concerne les autres positions de l'hétérocycle, la diversification en C3 ou C4 peut se faire principalement par l'intermédiaire de couplages catalysés par les métaux de transition. Plusieurs méthodologies permettent l'introduction de divers substituants de façon régiosélective par fonctionnalisation C-H.

Pour la position C3, la plupart des protocoles font intervenir des couplages catalysés au palladium^[229–231] ou à l'iridium.^[232,233] En ce qui concerne la position C4, des procédures de fonctionnalisation C-H sélective par catalyse au nickel^[234,235] ou encore au cobalt^[236] sont reportées dans la littérature. Par ailleurs, la réaction de Minisci précédemment citée donne dans la plupart des cas un mélange de régioisomères fonctionnalisés en positions C2 et C4 sur les quinoléines. Lorsque la position C2 est bloquée avec un groupement fonctionnel, il est donc possible d'obtenir exclusivement le produit substitué en position C4 en employant ce protocole.

Dans ce chapitre, nous allons davantage nous concentrer sur la fonctionnalisation C-H du carbocycle des quinoléines. C'est en effet la substitution directe de ces positions plus difficiles à atteindre qui va nous intéresser dans le cadre de ce projet.

b) Carbocycle

La fonctionnalisation C-H sélective du carbocycle des quinoléines fait partie des défis modernes à relever en chimie organique et la mise au point de nouvelles méthodologies est actuellement au centre de nombreuses recherches. Dans cette partie nous allons uniquement nous concentrer sur les réactions de fonctionnalisation des positions C5 et C8 des quinoléines.

- **Position C5**

En particulier ces dernières années, plusieurs études concernant la fonctionnalisation C-H sélective de la position C5 des quinoléines ont vu le jour. La majorité des exemples utilisent des dérivés de quinoléines substitués en position C8 par des fonctions amides jouant le rôle de groupements

directeurs. En effet les substrats de type 8-amidoquinoléines ont la capacité d'agir en tant que ligands bidentates pour complexer différents métaux de transitions. Ainsi, la fonctionnalisation C-H de la position C5 des quinoléines, bien qu'éloignée, est favorisée *via* des mécanismes de transfert mono-électronique assistés par chélation (Figure 50.1).^[237–263] Ainsi, différentes réactions catalysées par les métaux de transitions (majoritairement au Cu) ont été récemment reportées.^[237–260] Par ailleurs, quelques exemples supplémentaires de procédures sans l'emploi de métaux et avec des réactivités comparables ont été mises au point. Ces transformations sont effectuées en présence d'oxydants forts comme des iodes hypervalents ou des persulfates (Figure 50.2).^[261–263]

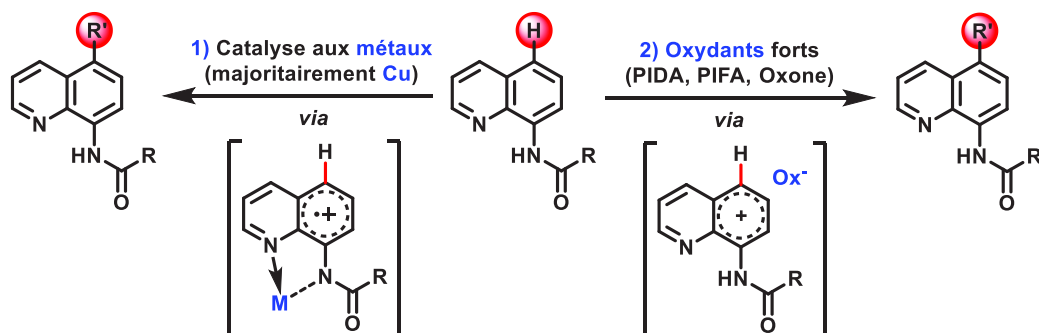


Figure 50 : Fonctionnalisation C-H sélective en position C5 des quinoléines

La plupart des réactions de fonctionnalisation C-H sélectives de la position C5 opèrent en suivant un mécanisme similaire. Les substrats mis en jeu possèdent un GD de type amide en C8 sur le motif quinoléine qui va pouvoir se coordonner à un métal de transition comme un ligand bidentate. Le couplage désiré s'effectue ensuite en faisant intervenir un processus radicalaire par l'intermédiaire de transferts mono-électroniques. Un cycle catalytique généralisé pour ce type de transformation est présenté ci-dessous (Figure 51).^[237–260]

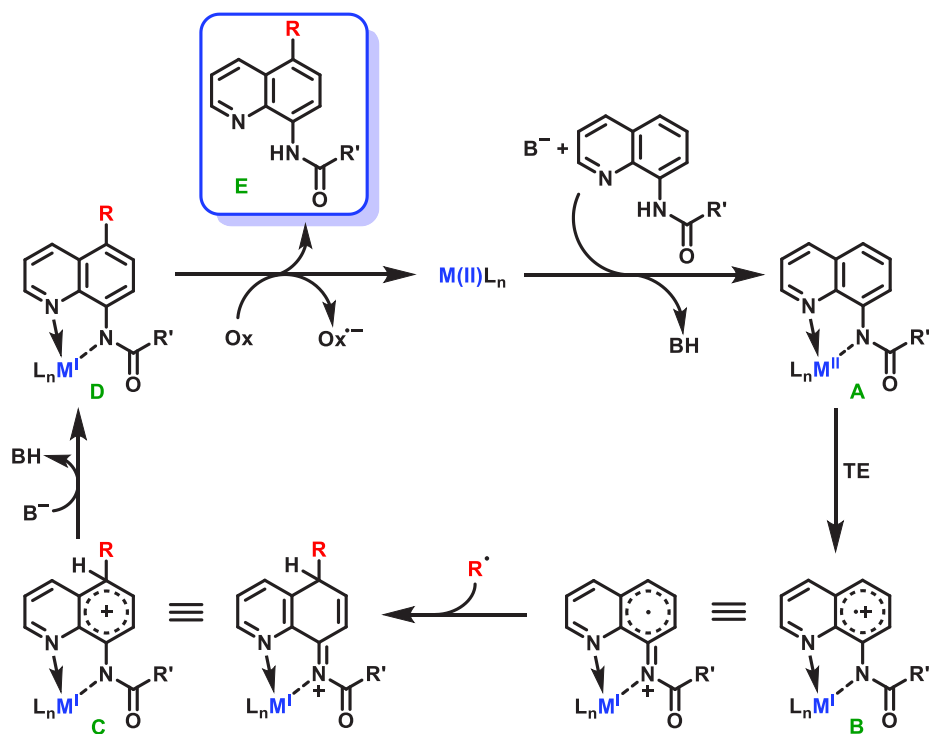


Figure 51 : Mécanisme général pour la fonctionnalisation C-H sélective des quinoléines en C5

Le substrat 8-amidoquinoléine se complexe avec le métal de transition (typiquement Cu^{II}) pour obtenir le chélate correspondant **(A)**, coordiné par les 2 atomes d'azote. L'étape clé du mécanisme réside dans la formation de l'intermédiaire radical cation **(B)** par un processus de transfert mono-électronique (TE). Selon les publications, ce transfert électronique peut se faire de façon intra- ou intermoléculaire. Ensuite, un radical R[•] (formé dans le milieu en fonction des conditions réactionnelles) s'additionne sur **(B)** de façon sélective en position C5. Ce couplage radicalaire conduit à l'espèce cationique **(C)** correspondante. Un transfert de proton par assistance basique permet de retrouver l'aromaticité et fournit l'intermédiaire neutre **(D)**. Enfin, l'espèce catalytique active est régénéré par oxydation du métal (qui peut alors engager un nouveau cycle catalytique), accompagné de la formation du produit fonctionnalisé en C5 désiré **(E)**.

De cette façon, la grande majorité des protocoles utilisent des catalyseurs au cuivre afin de permettre l'introduction de différents groupements fonctionnels sélectivement en position C5 des quinoléines. En particulier, les réactions de sulfonylation^[237–243] et d'halogénéation^[244–250] ont largement été décrites par l'intermédiaire de ces méthodes. Ce type de transformation catalysée au cuivre est également compatible avec d'autres substrats et il est possible d'installer des substituants de nature variée en C5 comme des chalcogènes,^[251–253] esters,^[254] amines^[255] ou encore azoture.^[256] Quelques exemples anecdotiques utilisent d'autres métaux de transitions que le cuivre pour accéder aux quinoléines fonctionnalisées en position C5 avec un mécanisme similaire. On peut notamment citer des couplages catalysés au cobalt (nitration),^[257] au fer (allylation),^[258] à l'argent (phosphonation)^[259] ou au rhodium (alkylation/dimérisation).^[260]

Enfin, certaines méthodes s'avèrent efficaces en l'absence de métal de transition, en employant uniquement un oxydant fort. Ces dernières présentent une réactivité comparable et procèdent également par des transferts électroniques. Le mécanisme réactionnel fait intervenir des intermédiaires (radical) cationiques similaires sur le carbocycle aromatique de la quinoléine *via* la perte d'électrons par oxydation. Les oxydants utilisés peuvent être des molécules organiques comportant des iodes hypervalents comme le PIDA et ses dérivés, permettant ainsi des réactions d'amidation^[261] ou de sulfonylation.^[262] D'autres procédures emploient des oxydants inorganiques avec les persulfates de type Oxone pour l'halogénéation sélective des quinoléines en C5.^[263]

Néanmoins, la majorité des réactions précédemment citées s'effectuent dans des conditions drastiques (haute température et/ou utilisation de fort oxydants) ce qui limite leurs potentiels et entrave leurs tolérances fonctionnelles.

De plus, l'utilisation de 8-aminoquinoléines non protégées comme partenaire de couplage (NH₂ libre plus intéressant d'un point de vue synthétique) s'avère être incompatible avec ces procédures, ce qui se traduit par l'absence d'exemples dans la littérature.

- **Position C8**

En ce qui concerne les fonctionnalisations C-H directement à la position C8 des quinoléines, il existe très peu de méthodes dans la littérature.

En 2011, Chang et son équipe reportent l'arylation régiosélective des quinoléines en position C8 grâce à un système catalytique à base de rhodium et ligand NHC.^[264] Ce couplage entre une quinoléine sans GD (2 équivalents) et un bromure d'aryle est effectuée en présence d'un excès de *tert*-butanolate de sodium à des températures élevées (Figure 52.1). Le choix du ligand et de la base est important pour obtenir une bonne réactivité et une sélectivité sur la position C8 (par rapport à C2). Néanmoins, cette méthodologie est exclusivement compatible avec des partenaires de couplage aryles, ce qui limite son champ d'application. Le mécanisme précis de cette réaction reste à élucider et les auteurs proposent la formation d'un intermédiaire bimétallique avec un rhodacycle à 5 chaînons (lié à l'azote et un ligand NHC) ou d'une espèce analogue monomérique faisant intervenir un cycle à 4 chaînons (Figure 52).

Par la suite, des travaux effectués par le groupe de Sawamura en 2014 décrivent la borylation des quinoléines en C8, en utilisant un système catalytique hétérogène à base d'iridium et de silice supportée avec des ligands monophosphines.^[265] Le catalyseur immobilisé sur une surface solide est obtenu *in situ* en mélangeant un complexe d'iridium $[\text{Ir}(\text{OMe})(\text{COD})]_2$ avec la silice greffée par des ligands phosphines monodentates appelée « Silice-SMAP » (Figure 52.2). De façon similaire à l'exemple précédent, les auteurs expliquent l'introduction sélective de l'ester boronique à la position C8 des quinoléines *via* un intermédiaire iridacycle monomérique à 4 chaînons (coordination avec l'azote). Il est ensuite possible d'engager les quinoléines fonctionnalisées avec le motif BPin dans différentes transformations (oxydation, couplages croisés) afin de diversifier leurs structures.

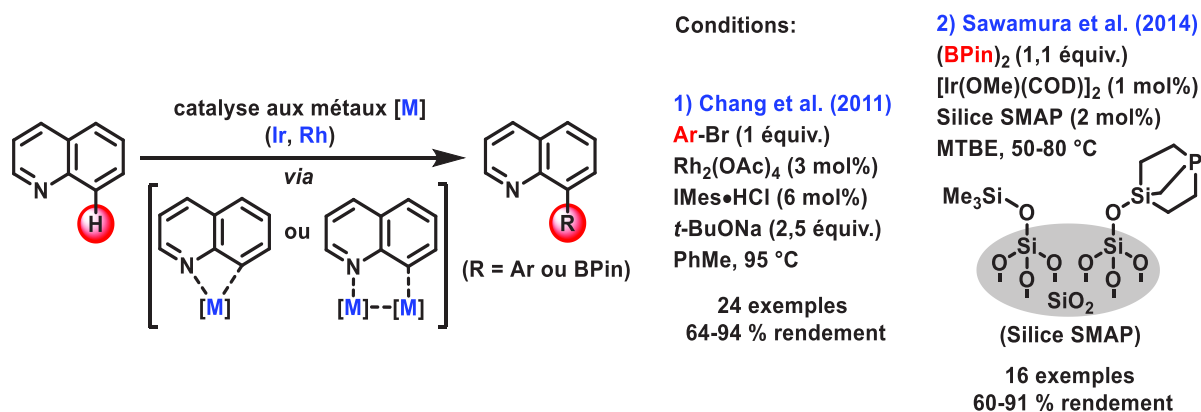


Figure 52 : Fonctionnalisation C-H sélective en position C8 des quinoléines

Les seules transformations sélectives décrites ci-dessus nécessitent l'emploi de systèmes catalytiques coûteux (catalyseurs à base de rhodium ou d'iridium avec des ligands peu accessibles), ce qui limite fortement le potentiel et les applications de ces protocoles. Quelques rares exemples anecdotiques avec de faibles rendements et non régiosélectifs ont également été reportés.^[266,267]

D'autre part, les quinoléines *N*-oxydes s'avèrent être des substrats particulièrement appropriés pour la fonctionnalisation C-H sélective de la position C8. En effet le motif *N*-oxyde permet la coordination d'une espèce métallique avec l'atome d'oxygène. La réaction est favorisée car le *N*-oxyde sert de GD pour former des intermédiaires métallacycles à 5 chaînons avec la position C8, réagissant ensuite pour conduire aux quinoléines substituées en C8 après réduction de la liaison N-O (Figure 53).

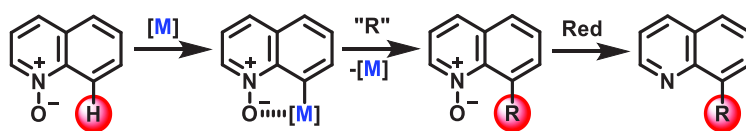


Figure 53 : Fonctionnalisation C-H sélective en position C8 des quinoléines N-oxydes

Ces méthodes catalytiques permettent l'insertion de groupements aryles,^[268,269] alkyles,^[270-272] acyles,^[273] alcènes,^[274] alcynes^[275] ou d'hétéroatomes (I, N, Se).^[276,277] Il est également possible d'effectuer l'homocouplage des quinoléines en positions C8.^[278] Cependant, toutes ces réactions utilisent également des systèmes catalytiques coûteux (à base de Pd, Rh ou Ir avec des sels d'Ag) et sont effectuées dans des conditions drastiques (température > 100 °C) dans la majorité des cas.

c) (Per)fluoroalkylation des quinoléines

Par ailleurs, les composés organiques contenant un motif fluoré jouent un rôle primordial notamment en chimie médicinale et en agrochimie grâce à leurs caractéristiques physico-chimiques ainsi que leurs propriétés biologiques uniques.^[279,280] L'introduction d'un groupement fluoré sur une molécule peut lui conférer de nombreux effets remarquables en considérant l'électronégativité, la taille, la lipophilie et les interactions électrostatiques propres à l'atome de fluor. La fluoration d'un composé permet notamment de moduler son acidité et sa basicité, ce qui va avoir une forte influence sur l'affinité, les propriétés pharmacocinétiques et la biodisponibilité d'un potentiel médicament. La modulation de la lipophilie peut aussi s'effectuer de façon efficace en introduisant un motif fluoré. La substitution d'un hydrogène par un fluor engendre des modifications stériques mineures, des interactions par répulsion électrostatique ou l'attraction du motif fluoré avec d'autres groupements fonctionnels de la molécule, ce qui peut résulter en un changement conformationnel significatif. Un autre effet établi de la fluoration est l'amélioration de la stabilité métabolique. En particulier, remplacer un hydrogène par un fluor sur un cycle aromatique est une stratégie efficace utilisée pour ralentir de façon significative l'étape d'oxydation métabolique d'une molécule par les CYP450.

Ces diverses propriétés uniques des motifs fluorés présentent par conséquent des opportunités intéressantes dans la conception de nouveaux médicaments. Ainsi, dans les années 1970 il y avait seulement environ 2 % de médicaments contenant un atome de fluor sur le marché, contre une proportion actuelle aux alentours de 25 %. De plus, environ un tiers des médicaments les plus performants mis en vente possèdent du fluor dans leurs structures (dont trois sur les cinq composés pharmaceutiques les plus vendus). Ces valeurs confirment clairement le rôle essentiel du fluor en chimie médicinale et agrochimie et le nombre de composés biologiquement actifs contenant des motifs fluorés devrait continuer d'augmenter davantage.

Ainsi, ces dernières années de nombreuses méthodologies principalement concentrées sur la fluoration et la trifluorométhyl(thiol)ation ont été mises au point. En revanche, peu de protocoles concernant la perfluoroalkylation ont vu le jour. Par conséquent, le développement de nouvelles réactions permettant l'introduction de tels groupements émergents est particulièrement intéressant. La perfluoroalkylation *via* la fonctionnalisation C-H des motifs quinoléines est alors attractive car très peu référencée, notamment sur les positions du carbocycle difficiles à substituer de façon sélective.

Le premier exemple de perfluoroalkylation des quinoléines aux positions C5 et C8 a été reporté en 1995 par le groupe de Huang.^[281] La fonctionnalisation s'effectue par l'addition d'un radical perfluoroalkyle généré à partir de perfluoroalcanesulfonates en présence d'un excès d'acétate de manganèse(III) hydraté en milieu acide à des températures élevées. Uniquement 3 exemples sont décrits et les quinoléines perfluorées correspondantes sont obtenues avec des rendements modestes et une très faible régiosélectivité. En effet, la réaction conduit à un mélange quasiment équimolaire entre les composés substitués en position C5 et C8 (Figure 54).

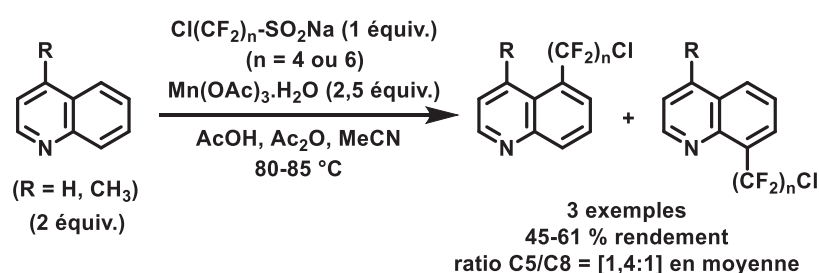


Figure 54 : 1^{er} exemple de perfluoroalkylation des quinoléines en positions C5 et C8

Une quinzaine d'années plus tard, en 2010, la trifluorométhylation des quinoléines par substitution électrophile aromatique est décrite par Yamakawa.^[282] La méthode utilise l'iodure de trifluorométhyle comme électrophile en présence de sulfate de fer(II) et d'eau oxygénée en milieu acide (Figure 55). La quinoléine est peu réactive dans ces conditions et le produit trifluorométhylé en position C5 est obtenu avec seulement 10 % de rendement. En revanche, la 8-aminoquinoléine (plus riche en électrons) conduit à une meilleure conversion (79 % au total) mais une absence totale de régiosélectivité avec la formation des 3 régioisomères trifluométhylés aux positions C5 et/ou C7.

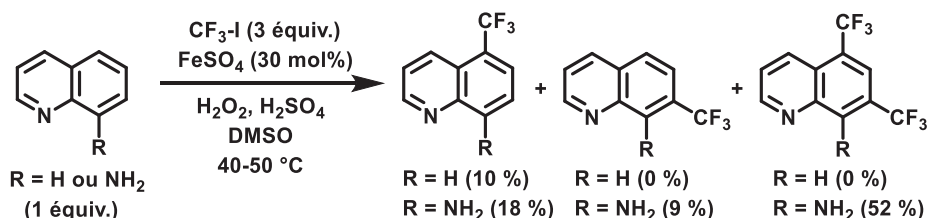


Figure 55 : 1^{er} exemple de trifluorométhylation des (amino)quinoléines en positions C5 et C7

Quelques années plus tard, deux autres méthodologies de trifluorométhylation radicalaire des quinoléines sélectivement en position C5 ont été reportées. Les procédures utilisent des quinoléines substituées par une fonction amide en position C8 qui joue le rôle de groupement directeur.

Dans la réaction décrite par Huang,^[283] le radical trifluorométhyle est généré à partir d'un excès du réactif de Langlois en présence de PIDA et d'acide sulfamique. La réaction est sélective avec des rendements corrects, néanmoins l'utilisation de forts oxydants en milieu acide entrave la tolérance fonctionnelle des substrats utilisés (Figure 56.1). A la même période, Kanai^[284] reporte également la trifluorométhylation des quinoléines avec une sélectivité identique. La réaction catalysée au cuivre(I) emploie le réactif de Togni comme précurseur de radical trifluométhyle. Cependant, les rendements

obtenus sont modestes et l'utilisation du coûteux réactif de Togni limite les applications de cette transformation (Figure 56.2).

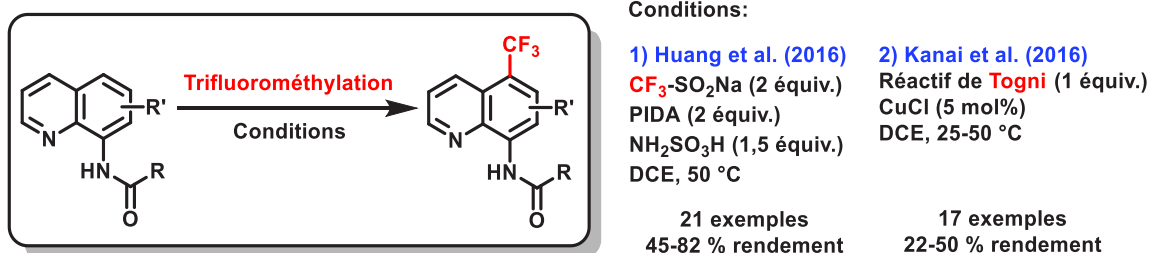


Figure 56 : Trifluorométhylation des 8-amidoquinolines sélectivement en position C5

Simultanément, différentes procédures permettant la carbonyldifluorométhylation radicalaire des quinoléines ont été décrites dans la littérature. Afin d'obtenir une fonctionnalisation en position C5, ces méthodologies utilisent également la stratégie basée sur le contrôle de la régiosélectivité grâce à la coordination d'un métal par un GD avec des substrats de type 8-amidoquinoléine.

Ces transformations ont lieu en milieu basique et font intervenir des substrats dérivés d'halogénure de difluoroalkyle comme précurseurs de radicaux. Les groupes de Wang,^[285] Zhao,^[286] et Wu^[287] ont mis au point différents systèmes de catalyse par les métaux de transition en utilisant respectivement le nickel, ruthénium et cuivre (Figure 57).

Bien que régiosélective, toutes ces réactions souffrent de conditions réactionnelles drastiques (températures supérieures à 100 °C) et ont pour inconvénient d'utiliser des réactifs coûteux (métaux et ligands) dans la plupart de leurs systèmes catalytiques.

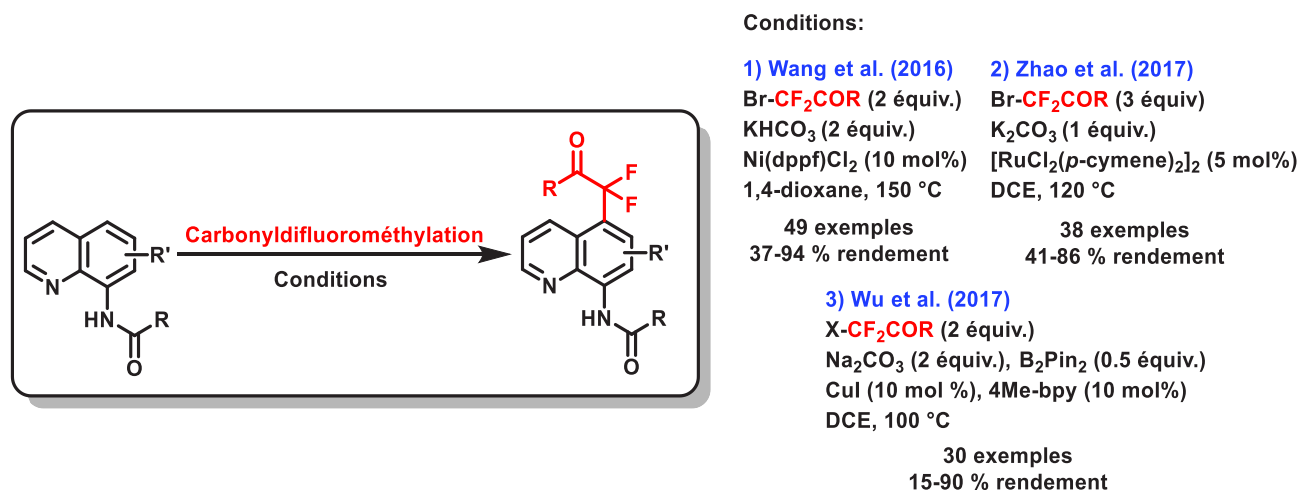


Figure 57 : Carbonyldifluorométhylation des 8-amidoquinolines sélectivement en position C5

Enfin, quelques travaux concernant la perfluoroalkylation radicalaire des quinoléines sélectivement en position C5 ont récemment été reportés. Une fois de plus, un groupement fonctionnel amide est introduit à la position C8 afin d'induire la sélectivité désirée.

En 2016, Cai et son équipe développent une méthodologie catalysée au cuivre utilisant des dérivés perfluorés du réactif de Langlois en tant que précurseurs de radicaux et un excès d'AIBN comme oxydant (Figure 58.1).^[288] Un protocole alternatif proposé par Song emploie des iodures de perfluoroalkyles avec une catalyse au cobalt en présence d'un équivalent d'oxyde d'argent utilisé comme oxydant (Figure 58.2).^[289] Cependant, ces deux méthodes présentent des limitations car elles sont effectuées à haute température et avec des quantités stœchiométriques d'additifs.

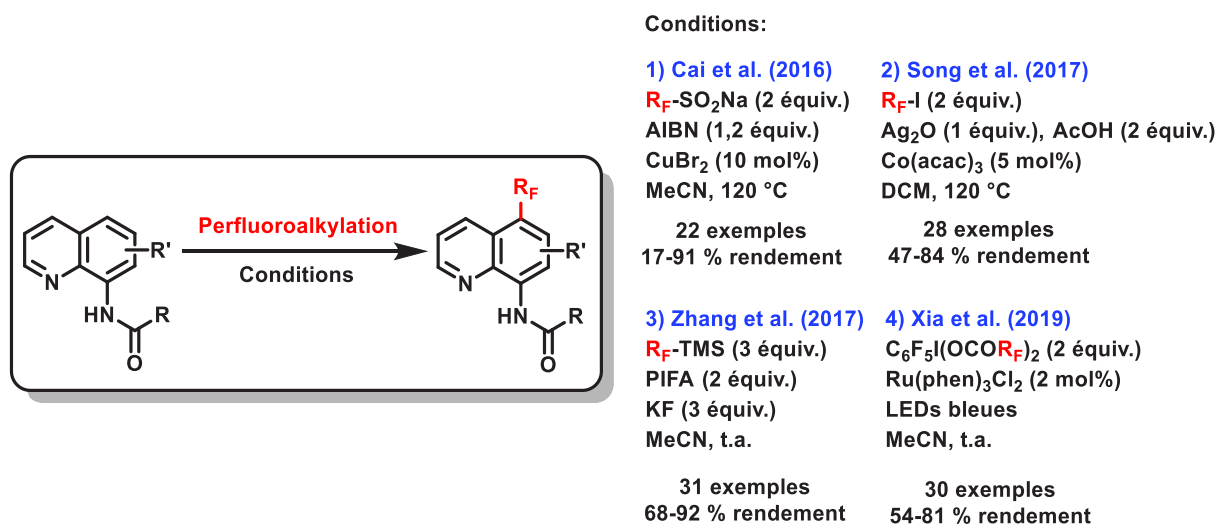


Figure 58 : Perfluoroalkylation des 8-amidoquinoléines sélectivement en position C5

Pendant que nous réalisons nos travaux de recherche, le groupe de Zhang a publié une méthode générant des radicaux perfluoroalkyls à partir des dérivés triméthylsilanes correspondants. Leur introduction sélective en position C5 sur les 8-amidoquinoléines est alors réalisée en présence d'un excès de PIFA et de fluorure de potassium.^[290] La réaction est effectuée dans des conditions douces et en l'absence d'un métal de transition mais nécessite l'utilisation d'un fort oxydant (Figure 58.3). Un exemple de la littérature très récent reporté par Xia utilise la catalyse photorédox pour permettre la perfluoroalkylation sélective des 8-amidoquinoléines en position C5. La méthode est basée sur un système coûteux mettant en jeu des iodes hypervalents perfluorés comme source de radical et un photocatalyseur au ruthénium (Figure 58.4).^[291]

Dans tous les exemples décrits précédemment, les réactions de (per)fluoroalkylations sont inefficaces ou non sélectives dans le cas des 8-aminoquinoléines non protégées utilisées comme groupement directeur. De plus, aucun exemple n'a été reporté en ce qui concerne la fonctionnalisation sélective de la position C8 des quinoléines.^[292] Par ailleurs aucune méthodologie faisant appel à la photocatalyse pour permettre l'introduction sélective de motifs (per)fluoroalkyles sur les quinoléines n'était reportée au moment où nous avons entrepris ces travaux.^[293]

2. Résultats et discussion

Partant de ce constat, nous avons entrepris la conception d'une méthode alternative plus respectueuse de l'environnement permettant la fonctionnalisation C-H régiodivergente et sélective des quinoléines à la fois sur les positions C5 et C8. La substitution radicalaire du motif quinoléine sélectivement sur le carbocycle devrait avoir lieu en introduisant un GD approprié sur l'hétérocycle. De plus, en plaçant de façon judicieuse ce GD sur différentes positions de la quinoléine, le type d'intermédiaire radicalaire obtenu devrait présenter une réactivité similaire. Ceci permettrait alors de conduire aux produits fonctionnalisés correspondants avec une sélectivité unique et ainsi avoir accès à plusieurs régioisomères avec un protocole commun.

Nous avons choisi d'utiliser la lumière visible, source d'énergie abondante, pour générer facilement les radicaux perfluoroalkyles (R_F^\bullet) dans des conditions douces. De plus, nous avons décidé de travailler avec les iodures de perfluoroalkyles en tant que précurseurs de R_F^\bullet . En effet, ces substrats sont considérés comme une matière première abondante, non toxique et bon marché permettant l'accès à un large éventail de motifs fluorés afin d'apporter de la diversité.^[294–296]

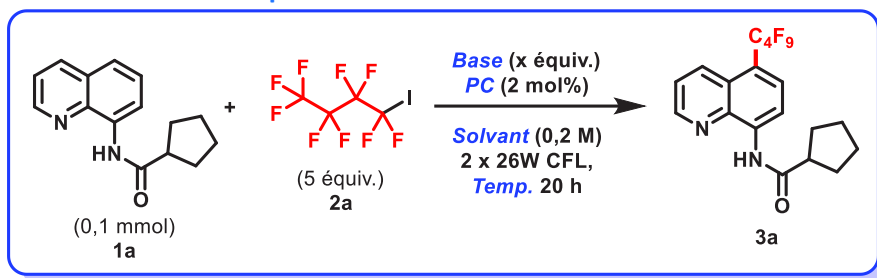
Ainsi, cette approche générale a pour objectif d'effectuer la perfluoroalkylation sélective des quinoléines de façon inédite tout en s'inscrivant dans un contexte de chimie durable.

2.1. Optimisation des conditions réactionnelles

Nous avons commencé notre travail expérimental en effectuant le couplage entre la *N*-(quinoléin-8-yl)cyclopentanecarboxamide (**1a**) et l'iodure de perfluorobutyle (**2a**) sous irradiation par la lumière visible avec 2 x 26W CFL à température ambiante et sous atmosphère inerte. A notre grande satisfaction, en présence de Ag_2CO_3 dans le DMAc, le produit de couplage désiré **3a** avec le groupement perfluoré introduit sélectivement à la position C5 a été obtenu, bien qu'avec un rendement modeste de 18 % (Tableau 4, entrée 1).

Aucun produit de couplage **3a** n'est formé lorsque la réaction est effectuée à plus haute température en changeant le solvant par le DCM (Tableau 4, entrée 2). En revanche, remplacer Ag_2CO_3 par AgOAc et réaliser la transformation à température ambiante se traduit par la conversion complète de **1a** et l'obtention du produit désiré **3a** avec un très bon rendement de 85 %. Le rôle indispensable de la lumière a été vérifié pour cette transformation. En effet, aucune trace du produit perfluoré **3a** n'est observée en effectuant la réaction dans le noir (Tableau 4, entrée 3). L'utilisation d'une autre source d'acétate en remplaçant le contre cation avec KOAc entraîne cependant une forte diminution du rendement (Tableau 4, entrée 4).

Tableau 4 : Optimisation des conditions réactionnelles^[a]



Entrée	Base (x équiv.)	Solvant	PC	Temp. (°C)	Rendement GC (%) ^[b]
1	Ag ₂ CO ₃ (1)	DMAc	-	t.a.	18
2	Ag ₂ CO ₃ (1)	DCM	-	60	0
3	AgOAc (1,5)	DCM	-	t.a.	85, 0^[c]
4	KOAc (1)	DCM	-	t.a.	24
5	Et ₃ N (1)	DCM	PC1	t.a.	34
6	Et ₃ N (1)	DCM	PC2	t.a.	17
7	K ₂ HPO ₄ (2)	MeOH	PC1	t.a.	66
8	K ₂ HPO ₄ (2)	Acétone	PC1	t.a.	79
9	K ₂ HPO ₄ (2)	Acétone/MeOH	PC1	t.a.	91
10	K ₂ CO ₃ (2)	MeOH	PC1	t.a.	83
11	K ₂ CO ₃ (2)	Acétone/MeOH	PC2	t.a.	71
12	K ₂ CO ₃ (2)	Acétone/MeOH	-	t.a.	82
13	Na ₂ CO ₃ (2)	Acétone/MeOH	-	t.a.	44
14	-	Acétone/MeOH	-	t.a.	6
15	K ₂ CO ₃ (2)	Acétone/MeOH	-	t.a.	12 ^[d]
16	K₂CO₃ (2)	Acétone	-	t.a.	89, 0^[c], 93^[e]
17	K ₂ CO ₃ (2)	MeOH	-	t.a.	78, 0 ^[c]
18	K ₂ CO ₃ (2)	DCM	-	t.a.	19, 0 ^[c]

^[a] Conditions réactionnelles : **1a** (0,1 mmol), **2a** (5 équiv.), base (x équiv.), PC (2 mol%), solvant (0,2 M), argon, 2 x 26W CFL pendant 20 h; ^[b] Rendement GC déterminé avec le dodécane comme étalon interne; ^[c] Réaction effectuée dans le noir; ^[d] Réaction effectuée à l'air; ^[e] Réaction effectuée avec du K₂CO₃ extra pur. PC1: [Ir{dF(CF₃)ppy}₂(dtbbpy)PF₆]; PC2: Fukuzumi: 9-mésityle-10-méthylacridinium perchlorate.

Malgré l'efficacité de la réaction, l'emploi d'une quantité stœchiométrique d'un sel d'argent entrave clairement son utilité synthétique. Par conséquent, visant une transformation plus éco-compatible, nous avons émis l'hypothèse que la génération du radical R_F[•] devrait être possible par un processus photocatalytique en utilisant seulement une faible quantité de photosensibilisateur. Dans cette optique, nous avons étudié la capacité d'un photocatalyseur métallique (PC1 : à base d'iridium) ainsi qu'un photocatalyseur purement organique (PC2 : acridinium de Fukuzumi) pour remplir ce rôle.

Dans un premier temps, nous avons donc réalisé le couplage avec une quantité catalytique de ces deux photosensibilisateurs en présence d'une base organique (Et₃N) dans le DCM. La conversion en produit perfluoré **3a** est toutefois modeste, avec des valeurs respectives de 34 et 17 % en utilisant PC1 et PC2 (Tableau 4, entrées 5-6). Par ailleurs, une conversion nettement plus satisfaisante en **3a** est observée

avec PC1 en utilisant la base inorganique K_2HPO_4 et lorsque le solvant est remplacé par le MeOH ou l'acétone (Tableau 4, entrées 7-8). En utilisant un mélange de ces solvants, il est alors possible d'obtenir le produit de couplage désiré avec un excellent rendement de 91 % (Tableau 4, entrée 9). Une réactivité comparable a lieu en substituant la base par K_2CO_3 dans le MeOH avec 83 % de conversion en composé **3a** (Tableau 4, entrée 10). Le photocatalyseur organique PC2 plus accessible et moins coûteux permet également de former **3a** en quantité raisonnable en milieu basique identique avec le mélange MeOH/acétone (Tableau 4, entrée 11).

De façon inattendue, la réaction effectuée dans des conditions similaires mais en l'absence de photosensibilisateur conduit à la formation de **3a** avec un bon rendement de 82 % (Tableau 4, entrée 12). Remplacer la base K_2CO_3 par son homologue Na_2CO_3 entraîne une diminution de la conversion d'environ la moitié (Tableau 4, entrée 13). En revanche, sans l'ajout de la base ou en réalisant la transformation dans des conditions aérobiques au contact de l'air supprime complètement la réactivité (Tableau 4, entrées 14-15). La conversion en produit perfluoré **3a** est améliorée dans l'acétone comme solvant avec un rendement de 89 %. Une fois de plus, lorsque le couplage est effectué dans le noir en l'absence de lumière, aucune réaction n'a lieu. De plus, le résultat de la manipulation reste inchangé avec du K_2CO_3 extra pur (>99,99 %), ce qui semble exclure une éventuelle catalyse par les traces de métaux de transition provenant de la base au cours de cette transformation (Tableau 4, entrée 16). Enfin, l'acétone s'avère être le solvant le plus approprié pour ce protocole par rapport au MeOH ou DCM (Tableau 4, entrées 17-18).

Cette étude concernant l'optimisation nous permet alors de définir deux types de conditions réactionnelles pour effectuer le couplage désiré.

- **Conditions A** : AgOAc (1,5 équiv.) dans le DCM (0,2 M).
- **Conditions B** : K_2CO_3 (2 équiv.) dans l'acétone (0,2 M).

Dans les 2 cas, l'irradiation du milieu réactionnel par la lumière visible avec 2 x 26 W CFL est nécessaire. La transformation s'effectue à température ambiante sous atmosphère inerte et ne requiert pas la présence d'un fort oxydant ou d'un photosensibilisateur.

On constate que les conditions B sont nettement plus intéressantes que les conditions A en termes de respect des principes de la chimie verte. En effet, l'utilisation de K_2CO_3 (base inorganique et bon marché) remplace la présence d'un sel d'argent coûteux. D'autre part, le solvant employé est l'acétone au lieu du DCM, particulièrement toxique et nocif pour l'environnement. De plus les conditions B présentent l'avantage de s'affranchir totalement de l'utilisation de métaux de transition.

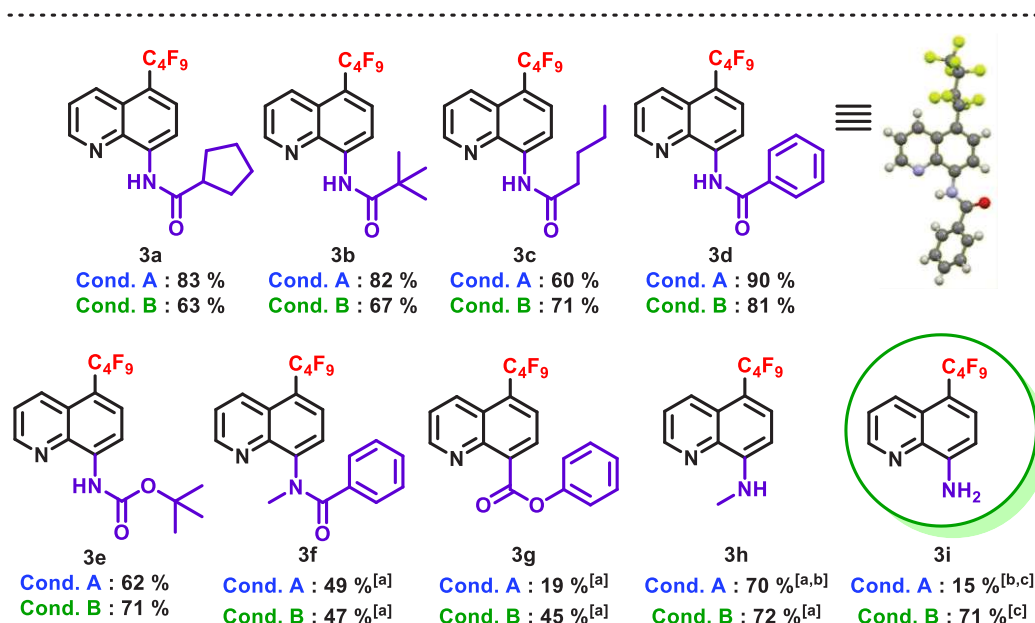
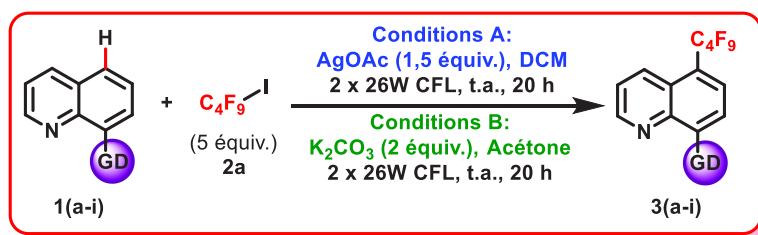
Néanmoins, l'étude initiale du domaine d'application de ce couplage a été entreprise en utilisant les deux protocoles. Ceci afin de pouvoir comparer la réactivité, l'efficacité ainsi que les limitations de ces deux conditions distinctes vis-à-vis de différents partenaires de couplages (aussi bien concernant les dérivés de quinoléines que les iodures de perfluoroalkyles).

2.2. Domaine d'application de la réaction

a) Groupements directeurs à la position C8 des quinoléines

Nous avons commencé par faire varier la nature des groupements directeurs (GD) introduits en position C8 des quinoléines afin de délimiter la nature des substituants tolérés par cette transformation. L'iodure de perfluorobutyle (**2a**) a été utilisé comme partenaire de couplage en utilisant les conditions réactionnelles optimales (A et B) déterminées précédemment (Figure 59).

Figure 59 : Variation du GD en position C8 des quinoléines



Conditions A : **1(a-i)** (0,25 mmol), **2a** (5 équiv.), AgOAc (1,5 équiv.), DCM (0,2 M), t.a., argon, 2 x 26W CFL pendant 20 h; **Conditions B :** **1(a-i)** (0,25 mmol), **2a** (5 équiv.), K₂CO₃ (2 équiv.), acétone (0,2 M), t.a., argon, 2 x 26W CFL pendant 20 h. ^[a] Rendement total des régioisomères C5-C7 après 40 h; ^[b] Rendement GC; ^[c] 1,2 équiv. de **2a**.

Une excellente sélectivité ainsi que de bons rendements sont observés pour le couplage en position C5 en utilisant différents amides aliphatiques primaires (cyclopentyl (**1a**), *tert*-butyl (**1b**) et *n*-butyl (**1c**)) en tant que GD, peu importe les conditions. La même régiosélectivité est obtenue lorsque la réaction est effectuée sur un amide aromatique avec le *N*-(quinoléin-8-yl)-benzamide (**1d**). La perfluoroalkylation a lieu uniquement en position C5 de la quinoléine et aucune fonctionnalisation sur le phényle du GD n'a été mise en évidence.^[162] La régiosélectivité a été confirmée avec l'analyse d'une structure cristallographique de **3d** par diffraction des rayons X.

Le couplage réalisé sur la 8-aminoquinoléine protégée par un groupement *N*-Boc (**1e**) s'effectue sans difficulté, conduisant au produit **3e** avec des rendements de 62 % et 71 % (respectivement avec les conditions A et B). L'amide secondaire *N*-méthylé **1f** s'avère être un substrat plus délicat car le produit perfluoré **3f** correspondant est obtenu avec un rendement modeste après un temps de réaction prolongé quelles que soient les conditions. De plus, la sélectivité est moindre car un mélange inséparable des régioisomères fonctionnalisés aux positions C5 et C7 est isolé.

Pour délimiter davantage le domaine d'application de cette méthodologie (et à la vue du nombre limité de GD permettant la fonctionnalisation sélective des quinoléines en C5 hormis les fonctions amides), nous avons continué d'examiner l'influence de la nature du substituant en C8 sur la réaction. De façon étonnante, l'ester phényle **1g** s'avère efficace pour la perfluoroalkylation en utilisant nos protocoles. Néanmoins, les rendements en **3g** sont modestes (même faible dans les conditions A) et la fonctionnalisation est à nouveau peu sélective avec un mélange de régioisomères aux positions C5 et C7 obtenu. En ce qui concerne l'amine secondaire **1h**, des problèmes de régiosélectivité sont également observés. Les conditions A aboutissent à la formation d'un mélange des régioisomères fonctionnalisés en C5 et C7. Dans les conditions B, la réactivité est différente car on obtient le produit perfluoré en C5 ainsi que le produit disubstitué en C5 et C7 (isolés avec des rendements de 29 % et 43 % respectivement).

Remarquablement, notre méthodologie peut s'appliquer sur le substrat 8-aminoquinoléine (**1i**) alors que la fonction NH₂ libre comme GD est généralement non tolérée dans les travaux reportés dans la littérature. En effet, il est possible de s'affranchir des difficultés concernant la régiosélectivité en diminuant la quantité de **2a** utilisé lors de la réaction, en passant de 5 à 1,2 équivalents. Ainsi, un bon rendement de 71 % en produit désiré **3i** est obtenu avec les conditions B tandis qu'une conversion plus faible est observée dans les conditions A. Ce résultat démontre le potentiel prometteur et l'utilité synthétique de la méthodologie éco-compatible développée. De plus, s'affranchir de l'excès de **2a** est particulièrement intéressant au niveau de l'économie d'atomes.

Par ailleurs, cette fonctionnalisation ne peut pas être réalisée sélectivement sur les substrats 8-hydroxy- et 8-bromoquinoléines. De la même façon, la réaction est inefficace en utilisant la quinoléine ou l'isoquinoléine non substituée en position C8 (Figure 60).

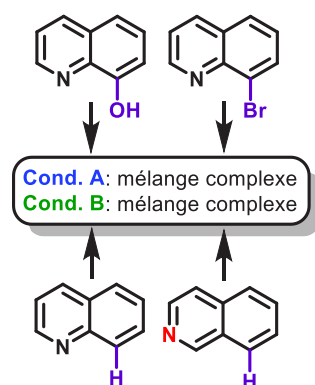


Figure 60 : GD inefficaces pour cette transformation

Afin de confirmer la sélectivité de la réaction, la fonctionnalisation en position C5 de la quinoléine a été vérifiée par diffraction des rayons X dans le cas des amides comme GD avec **3d**. En ce qui concerne la 8-aminoquinoléine (**3i**), l'analyse des spectres RMN 2D [¹H-¹H] NOESY a été effectuée afin d'observer les couplages entre les protons dans l'espace.

On peut s'assurer que les protons **H6** et **H7** sur le carbocycle du produit **3i** sont vicinaux avec la valeur de la constante de couplage $^3J_{H6-H7} = 8,2$ Hz (Figure 61).

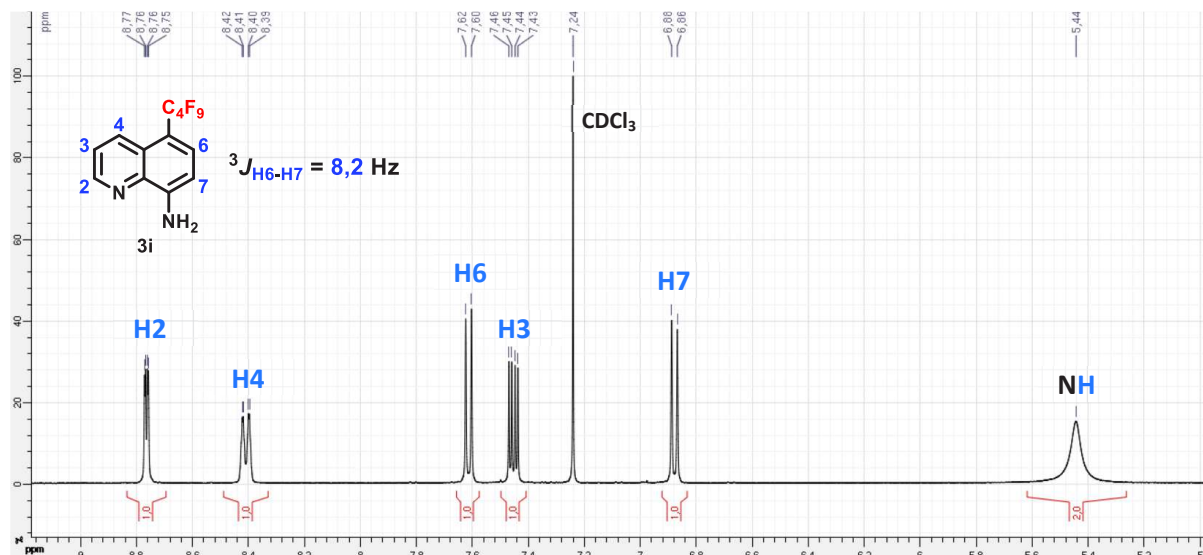


Figure 61 : Spectre RMN ¹H de 3i

De plus, on constate sans ambiguïté le couplage dans l'espace entre le proton **H7** à proximité de ceux de la fonction NH₂ sur la RMN NOESY. On remarque également que **H4** couple uniquement avec **H3** et **H2** mais pas avec d'autres protons appartenant au carbocycle. Ces résultats confirment le fait que l'introduction du groupement perfluoroalkyle s'effectue bien en position C5 de la quinoléine sur le produit **3i** (Figure 62).

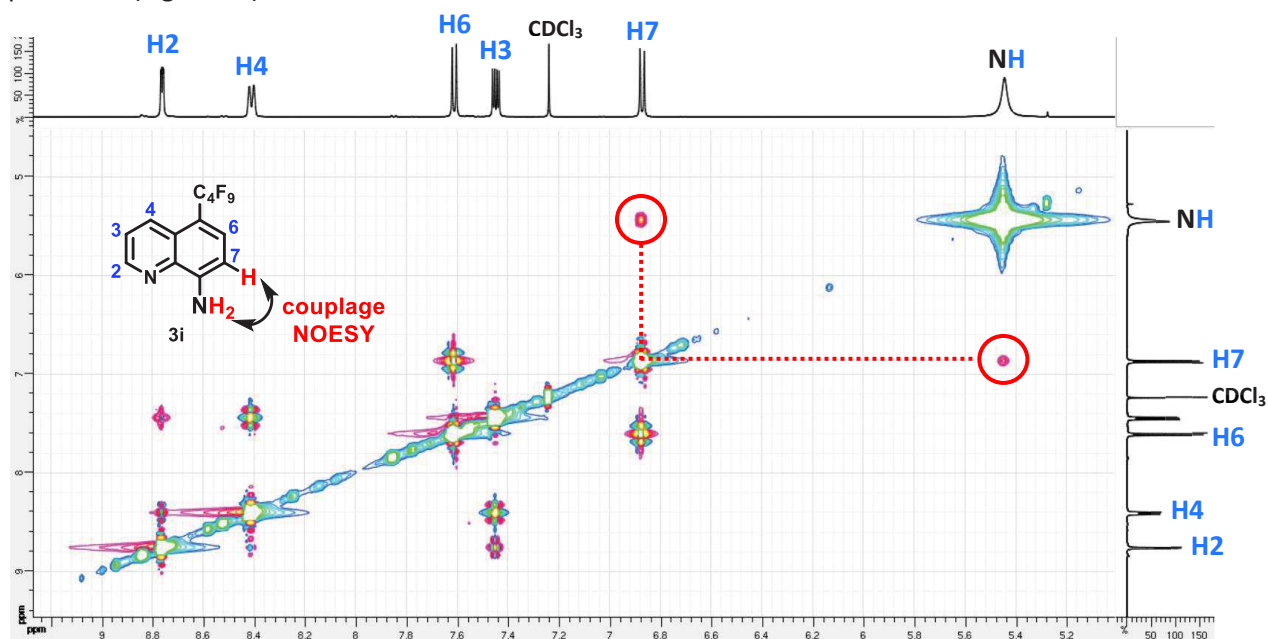


Figure 62 : Spectre RMN 2D [¹H-¹H]-NOESY de 3i

D'autre part, lorsque notre méthodologie est réalisée sur **1i** avec 5 équivalents de **2a**, une fraction minoritaire de régioisomères non séparables substitués en C5 et C7 est formée. Cette fraction contenant un mélange environ (3:1) molaire du produit perfluoré en C7 (**3i'**) et difonctionnalisés en C5 et C7 (**3i''**) a aussi été analysée par RMN 2D [¹H-¹H] NOESY afin de s'assurer de la sélectivité de ces régioisomères.

On peut s'assurer que les protons **H5** et **H6** sur le carbocycle du produit **3i'** sont vicinaux avec la valeur de la constante de couplage $^3J_{H5-H6} = 8,9$ Hz. Il n'y a pas de doute concernant la sélectivité du produit **3i''** car le proton **H6** ne couple avec aucun voisin et apparaît sous la forme d'un singulet (Figure 63).

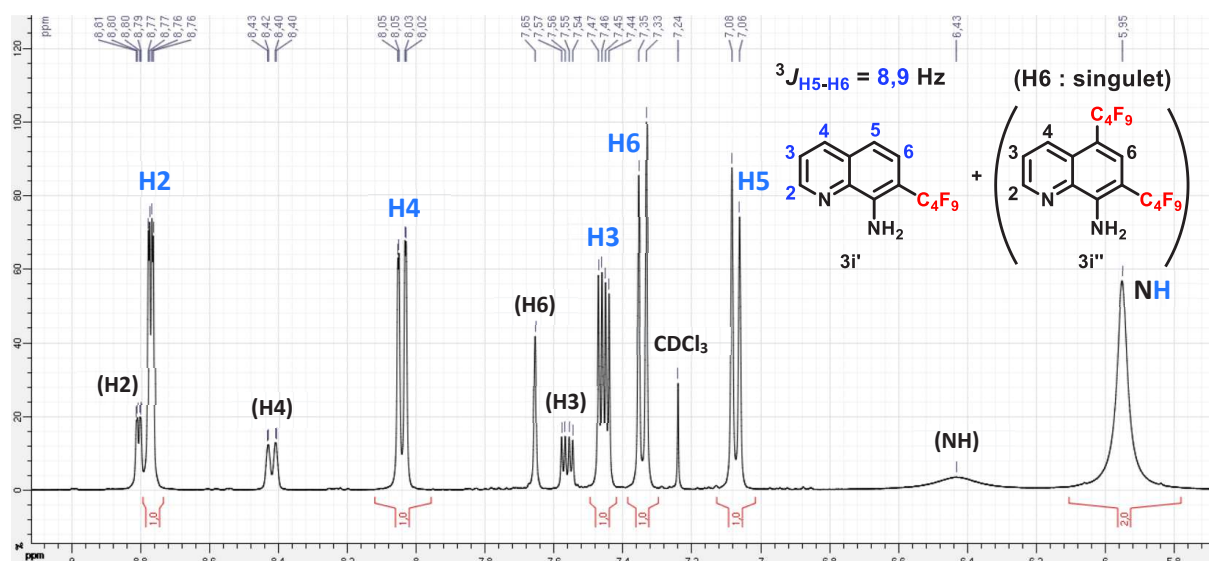


Figure 63 : Spectre RMN ¹H du mélange (3:1) de **3i'** et **3i''**

De plus, on constate sans ambiguïté le couplage dans l'espace entre le proton **H5** à proximité de **H4** sur la RMN NOESY. Ce résultat confirme que l'introduction du groupement perfluoroalkyle s'effectue bien en position C7 de la quinoléine sur le régioisomère minoritaire **3i''** (Figure 64).

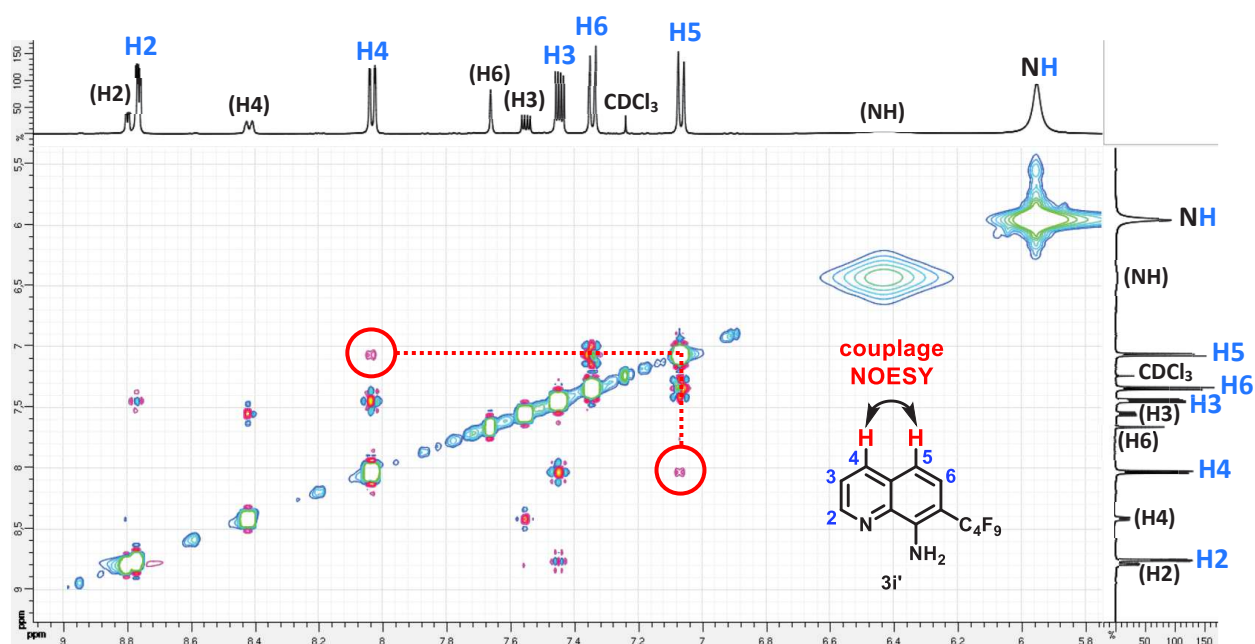
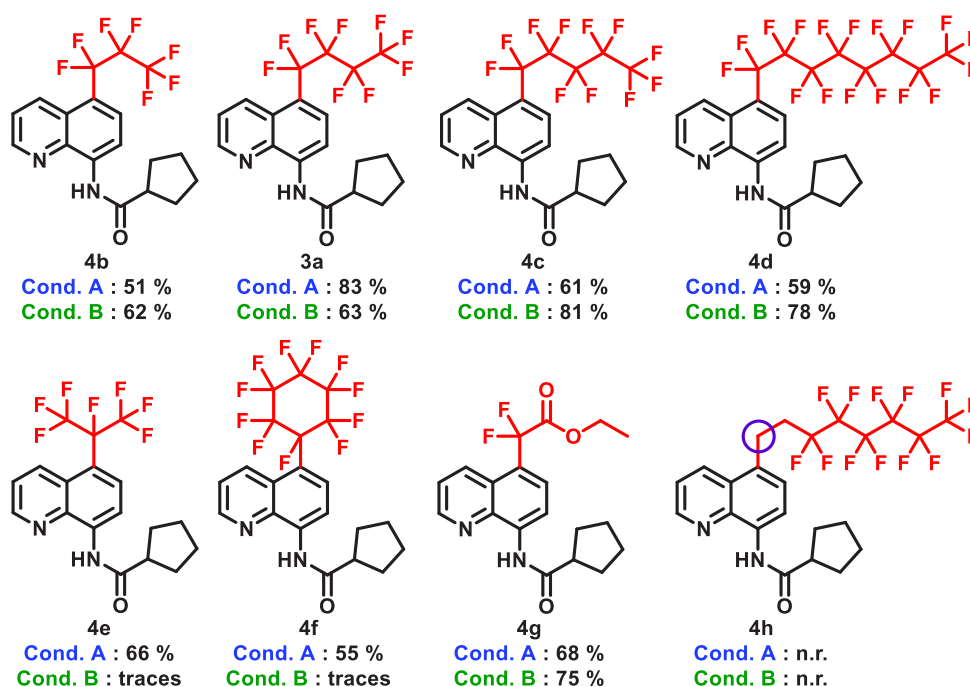
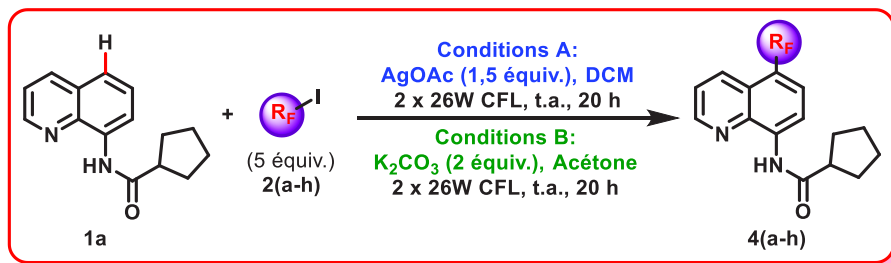


Figure 64 : Spectre RMN 2D [¹H-¹H]-NOESY du mélange (3:1) de **3i'** et **3i''**

b) Motifs perfluoroalkyles

Par la suite, nous avons exploré la tolérance de cette transformation (dans les conditions A et B) vis-à-vis de différents motifs perfluoroalkyles (Figure 65).

Figure 65 : Variation du motif perfluoroalkyle introduit sélectivement



Conditions A : 1a (0,25 mmol), 2(a-h) (5 équiv.), AgOAc (1,5 équiv.), DCM (0,2 M), t.a., argon, 2 x 26W CFL pendant 20 h ; **Conditions B :** 1a (0,25 mmol), 2(a-h) (5 équiv.), K₂CO₃ (2 équiv.), acétone (0,2 M), t.a., argon, 2 x 26W CFL pendant 20 h.

Au regard des rendements similaires obtenus pour les composés 4b à 4d, la longueur de la chaîne perfluorée introduite semble avoir assez peu de conséquences sur la réactivité quelles que soient les conditions utilisées. Un rendement légèrement inférieur est cependant observé pour le substrat C₃F₇I (2b), ce qui pourrait s'expliquer par sa volatilité plus importante (température d'ébullition de 41 °C). Les iodures de perfluoroalkyles secondaires, partenaires de couplage avec plus d'encombrement stérique, réagissent aisément dans les conditions A. En revanche, de façon surprenante, seulement des traces infimes de produits sont observées en réalisant la transformation avec 2e et 2f en l'absence de AgOAc dans les conditions B.

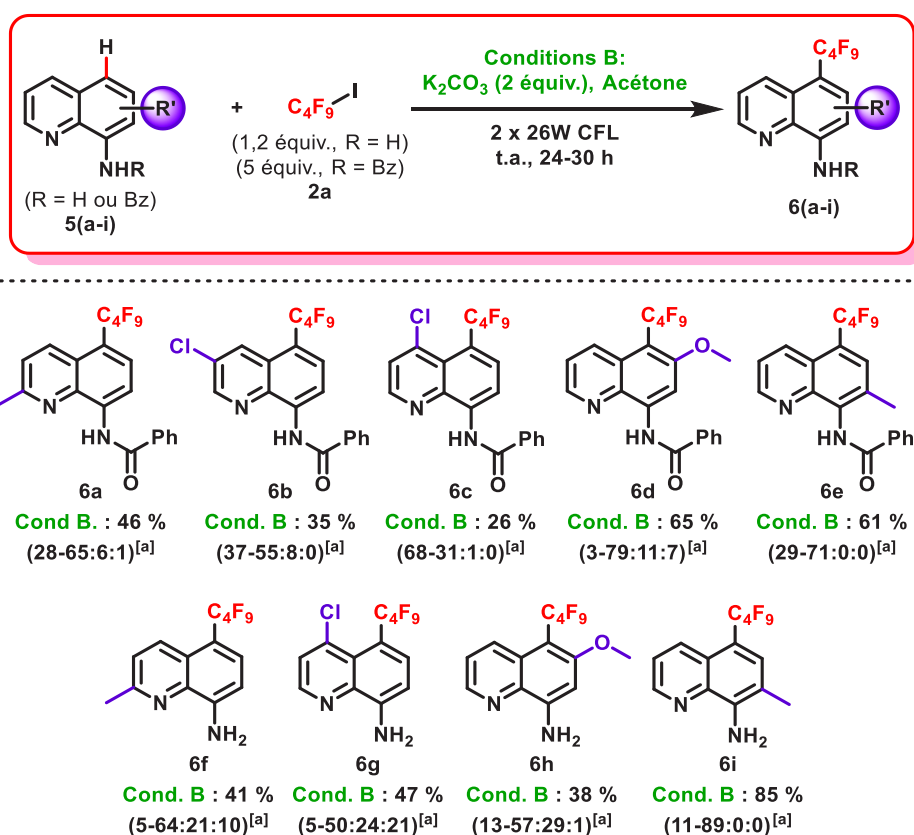
A notre grande satisfaction, le substrat moins activé **2g** possédant une fonction ester s'avère avoir une réactivité comparable, conduisant à la formation du produit **4g** avec des bons rendements de 68 % et 75 % (respectivement conditions A et B). Ce résultat est particulièrement intéressant car ce motif ester est pratique pour faire de la post-modification et amener de la diversité fonctionnelle sur les quinoléines. En particulier, il est possible d'obtenir le groupement fonctionnel difluorométhyle par simple décarboxylation.^[297,298]

Il est important de noter qu'aucune réaction ne se produit lorsque le partenaire de couplage employé ne possède pas d'atome de fluor en position α de l'iode, comme le substrat **2h**. La présence de fluor sur l'iodoalcane mis en jeu est donc nécessaire pour générer le radical sur le carbone adjacent et rendre la transformation possible.

c) Quinoléines substituées

L'intérêt de la stratégie de synthèse développée dépend fortement de sa compatibilité avec des structures moléculaires plus complexes. La transformation se produit dans des conditions réactionnelles extrêmement douces et semble ainsi parfaitement adaptée pour la fonctionnalisation de motifs quinoléines substitués. Ainsi, nous avons exploré le couplage sur des 8-amido- et 8-aminoquinoléines portant différents groupements fonctionnels (Figure 66).

Figure 66 : Variation des substrats 8-amido- et 8-aminoquinoléines



Conditions B : **5(a-i)** (0,25 mmol), **2a** (R = H : 1,2 équiv. et R = Bz : 5 équiv.), K_2CO_3 (2 équiv.), acétone (0,2 M), t.a., argon, 2 x 26W CFL pendant 24-30 h. ^[a] Conversion déterminée par GC (Substrat-C5:C7:C5+C7).

Dans ce cas, nous avons effectué les réactions uniquement dans les conditions B, en l'absence de métal et d'oxydant. Plusieurs substituants introduits à différentes positions du *N*-hétérocycle sont bien tolérés, malgré une nette influence sur la sélectivité et l'efficacité de la transformation. Les dérivés 8-aminoquinoléines étant plus réactifs que les 8-amidoquinoléines correspondants, seulement 1,2 équivalents d'iodure de perfluoroalkyle sont utilisés lorsque la fonction amine libre est présente en position C8 (contre 5 équivalents pour les amides).

Le substrat *N*-(2-méthylquinoléin-8-yl)benzamide (**5a**) est fonctionnalisé à la position C5 avec une sélectivité 65:6:1 (C5:C7:C5+C7) et le produit de couplage désiré **6a** est isolé avec un rendement de 46 %. Une sélectivité légèrement inférieure est observée pour la 2-méthylquinoléin-8-amine (**5f**) correspondante avec un ratio (64:21:10). La conversion presque totale du substrat permet d'obtenir le régioisomère en C5 **6f** avec un rendement comparable de 41 %. La substitution de la 8-amidoquinoléine ainsi que l'amine correspondante par un atome de chlore en positions C3 et C4 diminue l'efficacité de la réaction. En effet, la 3-chloro-8-amidoquinoléine (**5b**) est convertie en **6b** avec un rendement de 35 % et son homologue 4-chloro substitué fournit le produit de couplage **6c** avec un rendement de 26 %. Un meilleur résultat est cependant observé avec la 4-chloro-8-aminoquinoléine (**5g**), conduisant au produit **6g** avec un rendement modéré de 47 %. La présence d'un groupement méthoxy à la position C6 est mieux toléré dans le cas de l'amidoquinoléine **5d** que l'aminoquinoléine **5h** correspondante (produits isolés avec des rendements respectifs de 65 % et 38 %). Dans le cas d'un substituant méthyl en C7, la réaction est effectuée sans difficulté et les produits de couplage **6e** et **6i** sont obtenus avec des bons rendements de 61 % et 85 % respectivement.

d) Régiodivergence de la réaction

Nous avons observé que lorsque la transformation est effectuée avec les quinoléines possédant le GD en C8, l'addition du radical perfluoroalkyle est privilégiée en position C5. Nous voulions en savoir davantage à propos de l'influence du GD sur la sélectivité de la réaction. En particulier, nous avons à cœur d'apporter de la régiodivergence à cette méthodologie avec la possibilité d'introduire le substituant perfluoré sélectivement sur d'autres positions du carbocycle de la quinoléine. Nous voulions ainsi accéder à différents régioisomères sur les positions généralement difficiles à atteindre. De ce fait, nous avons émis l'hypothèse qu'amener cette diversité devrait être possible en modifiant la position du GD sur l'hétérocycle (Figure 67).

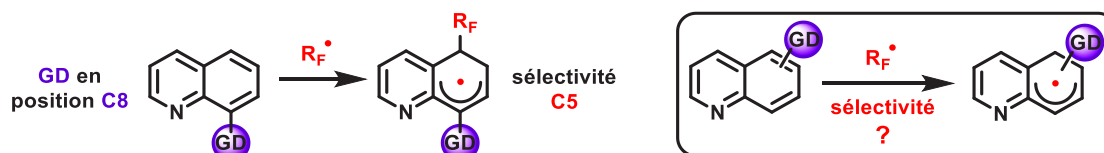
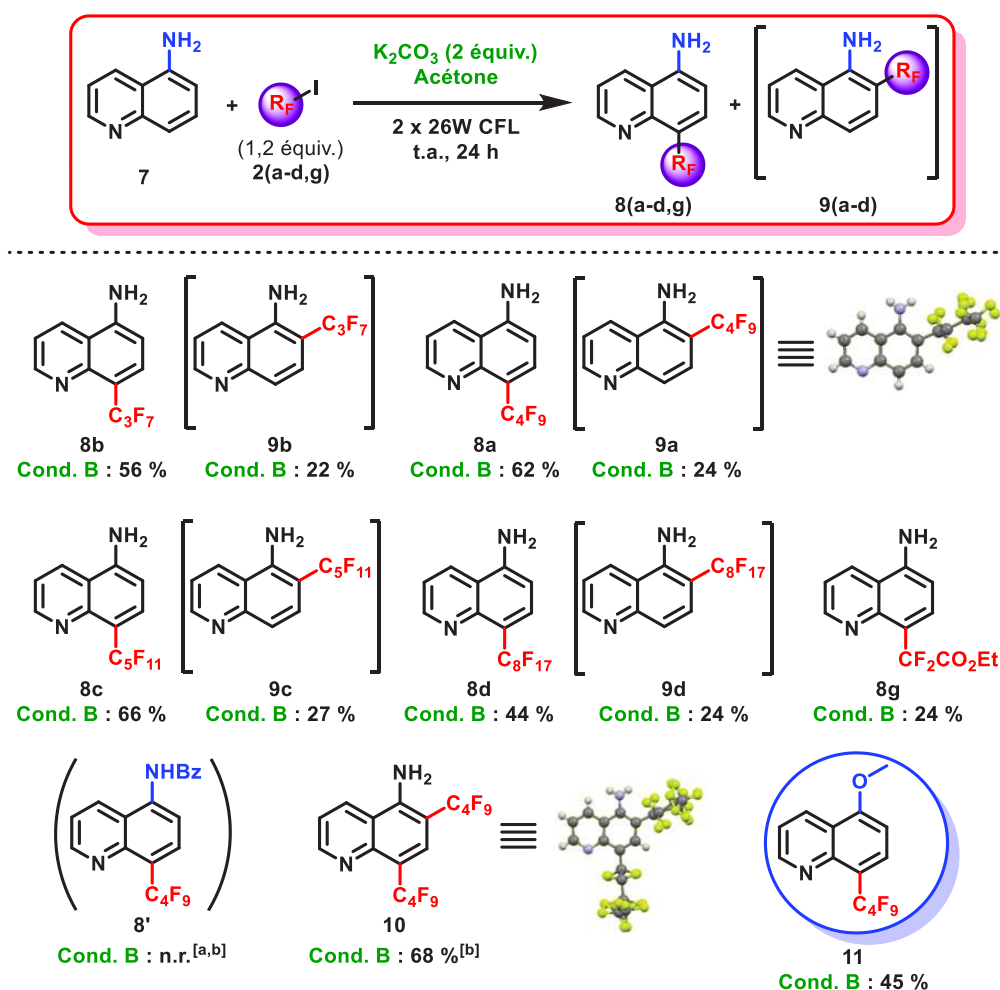


Figure 67 : Influence de la position du GD sur la sélectivité de la réaction

Par conséquent, dans la poursuite de notre objectif initial pour la conception d'une stratégie permettant la fonctionnalisation à différentes positions, nous avons effectué le couplage (dans les conditions B) sur des quinoléines substituées en C5 (Figure 68).

Figure 68 : Fonctionnalisation des 5-aminoquinoléines



Conditions B : 7 (0,25 mmol), 2(a-d,g) (1,2 équiv.), K_2CO_3 (2 équiv.), acétone (0,2 M), t.a., argon, 2 x 26W CFL pendant 24 h. ^[a] mélange réactionnel complexe; ^[b] 5 équiv. de 2a.

Lorsque la réaction est effectuée sur la quinoléine substituée avec un groupement benzamide en position C5, le couplage n'est pas sélectif et un mélange complexe est obtenu au lieu du produit escompté 8'. En revanche, à notre grande satisfaction, la 5-aminoquinoléine (7) non protégée s'avère être un substrat efficace pour la perfluoroalkylation en position C8. En effet, la réaction avec 1,2 équivalents de R_F-I conduit à la formation de deux produits : fonctionnalisé en C8 (majoritaire) et fonctionnalisé en C6 (minoritaire). Les deux régioisomères sont facilement séparables par chromatographie sur gel de silice. Ainsi, nous avons examiné la tolérance de 7 pour l'introduction de différents motifs perfluorés.

En réalisant le couplage avec 2a, le produit majoritaire 8a substitué en C8 est obtenu avec un bon rendement de 62 %. Il est également possible d'isoler la fraction minoritaire de 9a fonctionnalisé en C6 avec un rendement de 24 %. La régiosélectivité de la transformation a été confirmée grâce à l'analyse d'une structure cristallographique de 9a par diffraction des rayons X.

Encouragés par ce premier exemple de perfluoroalkylation des quinoléines en positions C8, nous avons étendu les possibilités de cette réaction avec l'utilisation d'autres partenaires de couplage. Ainsi, d'autres quinoléines perfluorées sans précédent ont été synthétisées avec des rendements corrects compris entre 44 et 66 %. Malheureusement, une réactivité plus faible est observée dans le cas du couplage avec le substrat **2g** comportant la fonction ester. Le produit de couplage **8g** est néanmoins isolé avec un rendement de 24 %. De façon similaire aux 8-aminoquinoléines, son homologue substitué en C5 peut également subir une difonctionnalisation en augmentant la quantité de partenaire de couplage R_F-I à 5 équivalents. De cette manière, le produit diperfluoré à la fois aux positions C8 et C6 (**10**) peut être isolé avec un rendement de 68 %. Une fois de plus, la sélectivité obtenue a été vérifiée par diffractions des rayons X. Remarquablement, ce protocole s'avère être également compatible avec un substituant méthoxy installé à la position C5 de la quinoléine comme GD. Ainsi, la réaction effectuée dans les conditions B conduit à la formation du composé 5-méthoxy-8-perfluorobutylquinoléine (**11**) de façon sélective avec un rendement de 45 %.

Le caractère modulable de ce protocole en ce qui concerne la sélectivité a de nouveau été démontré en effectuant le couplage avec la 6-aminoquinoléine (**12**), qui conduit au produit **13** substitué en position C5 avec un bon rendement de 62 % (Figure 69).

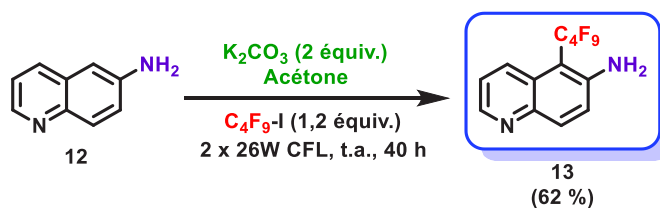


Figure 69 : Fonctionnalisation de la 6-aminoquinoléine

Ces résultats mettent en avant le potentiel de cette méthodologie, particulièrement au niveau de sa versatilité. En effet, il est possible de modifier la régiosélectivité de cette transformation en changeant la position du GD sur le motif quinoléine. Ainsi, cette réaction présente non seulement une grande tolérance fonctionnelle au regard des GD employés mais permet également d'induire de la régiodivergence en introduisant sélectivement le substituant perfluoroalkyle sur diverses positions du carbocycle.

e) Autres applications de la méthodologie

En considérant la réactivité importante du substrat 8-aminoquinoléine au regard de notre méthodologie, nous avons effectué la double fonctionnalisation successive de **1i** avec deux iodures de perfluoroalkyles différents (Figure 70). L'isolation du produit de fonctionnalisation séquentielle **14** avec un rendement de 63 % sur deux étapes met en avant davantage le potentiel de ce protocole pour l'accès rapide et efficace à des structures quinoléines polyfonctionnalisées.

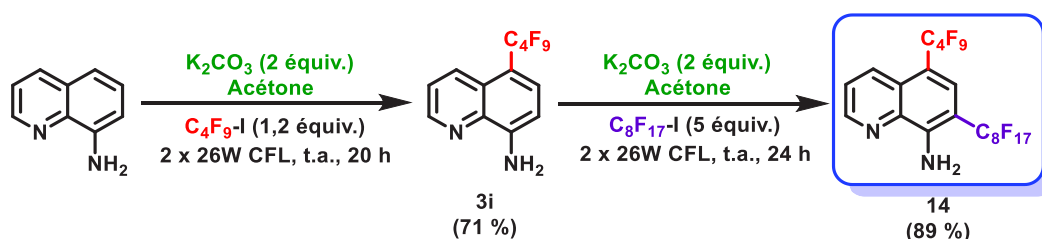


Figure 70 : Fonctionnalisation séquentielle de la 8-aminoquinoléine

De plus, en prenant en compte la simplicité de mise en œuvre de notre transformation, sa performance et tolérance à l'égard de différents groupements fonctionnels, cette réaction se révèle être un outil propice pour la diversification de structures moléculaires à un stade avancé d'une voie de synthèse.

Afin d'exemplifier ces propos, nous avons entrepris la perfluoroalkylation de la (\pm)-*N*-Boc-primaquine (**15**), un médicament commercial ayant des propriétés antipaludiques (Figure 71). La méthodologie développée fonctionne parfaitement pour introduire sélectivement un motif perfluorobutyle à la position C5. En effet, le produit fonctionnalisé **16** est obtenu avec un rendement RMN de 78 %. Cependant, à cause d'une purification difficile due à la stabilité modérée du produit, le rendement isolé du composé désiré avec une pureté satisfaisante est quant à lui modeste avec 44 %.

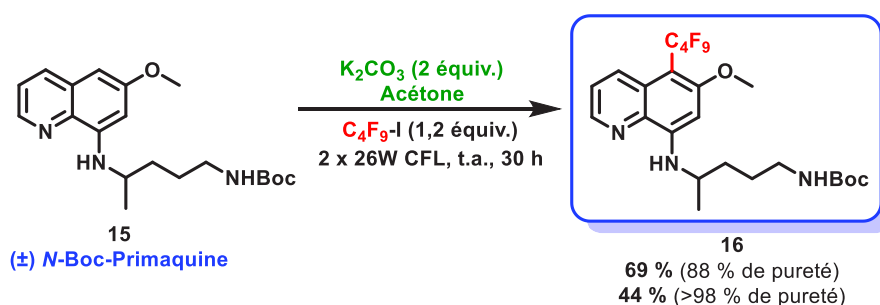


Figure 71 : Perfluoroalkylation sélective du médicament primaquine

Les difficultés de purification du produit **16** s'expliquent par la formation d'un composé secondaire lors de la chromatographie sur colonne. Effectivement, un contact trop prolongé avec le gel de silice entraîne la conversion totale de **16** en son dérivé carbonyle **17**, qui peut ainsi être isolé avec un rendement de 62 % (Figure 72). La structure de ce composé obtenu par hydrolyse du groupement CF_2 a été confirmée par différentes caractérisations.

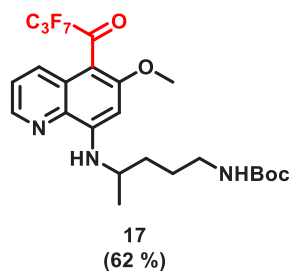


Figure 72 : Produit secondaire formé durant la purification de la primaquine

Bien que non souhaité, ce produit inattendu peut potentiellement présenter des propriétés biologiques intéressantes.

De ce fait, ce protocole présente des applications pouvant s'avérer prometteuses en chimie médicinale ou agrochimie. En effet, cette méthodologie permet de fonctionnaliser sélectivement des structures moléculaires complexes à un stade avancé d'une stratégie de synthèse, dans des conditions douces et respectueuse de l'environnement. Ainsi, l'introduction d'un motif fluoré sur un candidat possédant une activité biologique peut aisément se faire par l'intermédiaire de cette réaction dans l'objectif de modifier les propriétés thérapeutiques du composé.

2.3. Études mécanistiques

En complément aux travaux pour connaître le domaine d'application de cette méthodologie, des études mécanistiques ont été réalisées dans le but d'avoir une meilleure compréhension du fonctionnement de cette transformation ainsi que pour élucider son mécanisme réactionnel.

a) Influence de la source lumineuse

- Avec les 8-amidoquinoléines

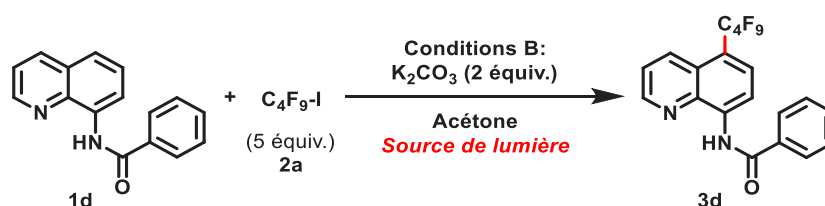
Dans un premier temps, nous avons examiné l'impact de la source de lumière utilisée sur la réaction. Nous avons d'abord analysé l'influence de la nature de la lumière employée sur les composés de type 8-amidoquinoléine avec le substrat **1d** dans les conditions réactionnelles B (Tableau 5).

Dans les conditions classiques décrites jusqu'à maintenant en utilisant les 2 x 26 W CFL, le produit de couplage en C5 (**3d**) est obtenu avec une bonne conversion de 89 % (entrée 1). En revanche, en irradiant le milieu réactionnel avec uniquement 1 x 26 W CFL, l'efficacité de la transformation diminue ce qui se traduit par une chute significative de la conversion à 22 % (entrée 2). Lorsque la source de lumière est remplacée par un ruban de 23 W de LEDs bleues, la réaction est à nouveau moins productive et la quantité de produit **3d** formée est inférieure à 15 % (entrée 3).

D'autre part, en équipant notre ampoule (1 x 26 W CFL) avec un filtre supprimant toutes les longueurs d'ondes inférieures à 455 nm, la réactivité est totalement supprimée et aucune conversion n'est observée pour ce couplage (entrée 4). Par ailleurs, utiliser un filtre laissant passer uniquement la lumière avec des longueurs d'ondes supérieures à 370 nm résulte en la formation de **3d** avec une conversion de 34 % (entrée 5). Un stylo émettant des irradiations dans le domaine de l'UV-A (entre 315 et 400 nm avec un maximum d'émission à 365 nm) a également été employé pour ce couplage. Son utilisation résulte en la conversion quasiment totale du substrat **1d** en produit fonctionnalisé attendu, bien qu'accompagné de dégradation du milieu réactionnel (entrée 6).

Enfin, le rôle essentiel de la lumière a été mis en évidence car en effectuant la manipulation dans le noir en l'absence de source lumineuse, **1d** ne réagit pas et aucune conversion n'est observée (entrée 7).

Tableau 5 : Influence de la source de lumière pour les 8-amidoquinoléines^[a]



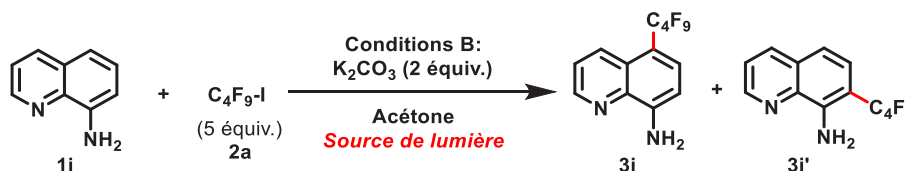
Entrée	Source de Lumière	Temp. (°C)	Temps (h)	Rendement GC (%)
1	2 x 26 W CFL	t.a.	20	89
2	1 x 26 W CFL	t.a.	20	22
3	23 W LEDs bleues	t.a.	20	<15
4	1 x 26 W CFL (filtre $\lambda > 455$ nm)	t.a.	20	0
5	1 x 26 W CFL (filtre $\lambda > 370$ nm)	t.a.	20	34
6	Stylo UV-A ($\lambda = 315 - 400$ nm, $\lambda_{max} = 365$ nm)	t.a.	20	50 ^[b]
			7	41 ^[c]
7	Noir	37	20	0

^[a] Conditions réactionnelles : **1d** (0,1 mmol), **2a** (5 équiv.), K_2CO_3 (2 équiv.), solvant (0,2 M), argon; ^[b] 93 % de **1d** est consommé et dégradation du milieu observée; ^[c] 46 % de **1d** est consommé et pas de dégradation du milieu.

- Avec les 8-aminoquinoléines

Les mêmes essais en ce qui concerne l'influence de la source lumineuse ont été effectués dans le cas des 8-aminoquinoléines avec le substrat **1i** (Tableau 6).

Tableau 6 : Influence de la source de lumière pour les 8-aminoquinoléines^[a]



Entrée	Source de Lumière	Temp. (°C)	Temps (h)	Rendement GC total (%)
1	2 x 26 W CFL	t.a.	24	92
2	1 x 26 W CFL	t.a.	24	20
3	23 W LEDs bleues	t.a.	24	33
4	1 x 26 W CFL (filtre $\lambda > 455$ nm)	t.a.	24	0
5	1 x 26 W CFL (filtre $\lambda > 370$ nm)	t.a.	24	24
6	Stylo UV-A ($\lambda = 315 - 400$ nm, $\lambda_{max} = 365$ nm)	t.a.	24	68 ^[b]
			7	52 ^[c]
7	Noir	37	24	0

^[a] Conditions réactionnelles : **1i** (0,1 mmol), **2a** (5 équiv.), K_2CO_3 (2 équiv.), solvant (0,2 M), argon; ^[b] 99 % de **1i** est consommé et 31 % de **3i'** observé; ^[c] 55 % de **1i** consommé et pas de **3i'**.

Les résultats obtenus viennent corroborer les tests réalisés sur **1d**. En effet, de façon comparable, la réaction est nettement moins performante ou inefficace en utilisant une seule ampoule, les LEDs bleues ou le filtre avec $\lambda > 455$ nm (entrées 1-4). L'importance de l'irradiation du milieu dans l'UV-A a été mise en évidence de façon similaire avec l'emploi du filtre $\lambda > 370$ nm ainsi que le stylo UV. Ceci se traduit par la formation du produit de couplage désiré **3i** accompagné du régioisomère **3i'** dans le dernier cas (entrée 5-6). Une fois de plus, effectuer la manipulation dans le noir sans irradiation lumineuse aboutit à une absence totale de réactivité (entrée 7).

Les essais réalisés précédemment permettent d'indiquer sans ambiguïté le rôle crucial de la lumière pour cette transformation et plus particulièrement l'importance des irradiations dans l'UV-A pour promouvoir le couplage voulu (tests effectués avec les filtres et le stylo UV).

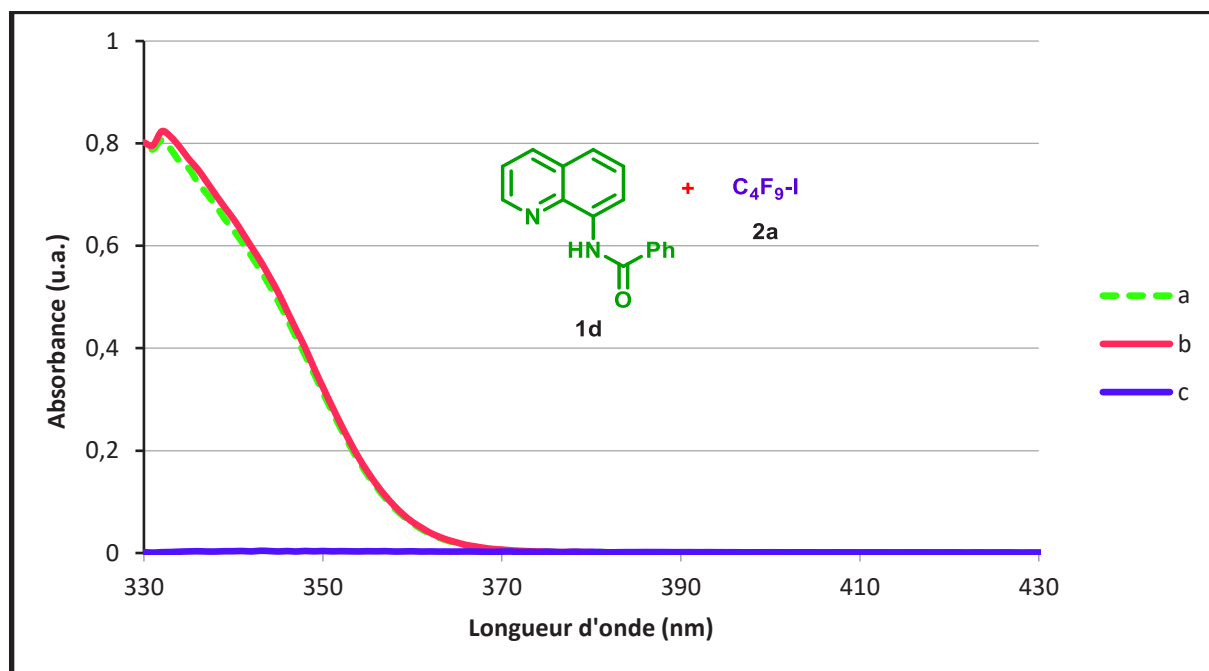
b) Spectres d'absorption UV-Visible

Afin de comprendre davantage ces résultats et en particulier l'efficacité de la réaction en l'absence d'un photosensibilisateur, les spectres d'absorption optique des composés **1d** et **1i** ont été mesurés dans l'acétone (conditions B) avec des cuvettes en quartz de 1 cm de trajet optique. Les mesures ont été effectuées dans les domaines du début du spectre visible ainsi que de l'UV-A avec des longueurs d'ondes comprises entre 330-430 nm pour **1d** (Figure 73) et 330-500 nm pour **1i** (Figure 74).

Les spectres d'absorption UV-Visible enregistrés indiquent que chacun des dérivés de quinoléines absorbent la lumière à des longueurs d'ondes respectives comprises dans l'intervalle entre 330 et 370 nm (avec un λ_{\max} aux environs de 335 nm) pour **1d** et entre 330 et 430 nm (avec un λ_{\max} aux environs de 350 nm) pour **1i** (spectres **[a]**, Figure 73 et Figure 74). Au contraire, aucune absorption n'est observée pour l'iodure de perfluorobutyle (**2a**) dans cette région du spectre de la lumière (spectres **[c]**, Figure 73 et Figure 74). En effet, ce composé **2a** absorbe pour sa part à la limite entre les rayonnements UV-B et UV-C avec un $\lambda_{\max} = 280$ nm dans l'acétonitrile.^[299]

De plus, les spectres d'absorption optique enregistrés ne sont pas modifiés en se plaçant dans les conditions B similaires au protocole établi, c'est-à-dire lorsque les substrats **1d** ou **1i** sont mélangés avec un excès de C_4F_9-I dans l'acétone (spectres **[b]**, Figure 73 et Figure 74).

Figure 73 : Spectre d'absorption UV-Visible pour les 8-amidoquinoléines

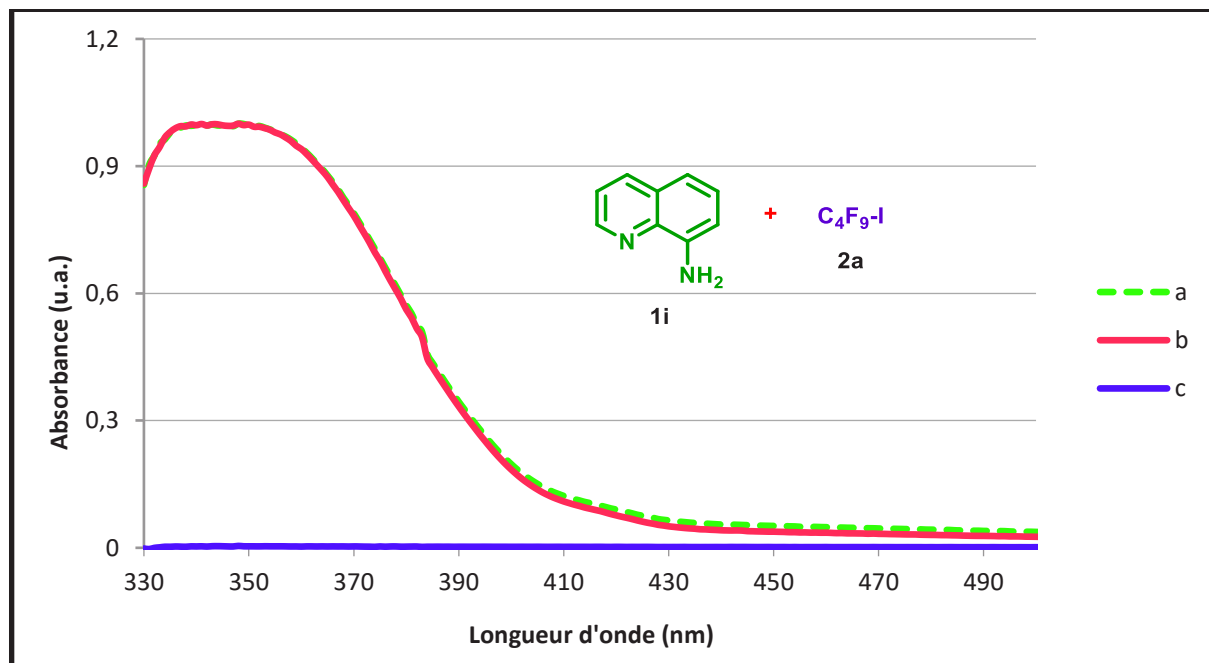


[a] N-(quinolin-8-yl)benzamide **1d** (0,1 mM).

[b] 1 équiv. de **1d** + 5 équiv. de C₄F₉-I **2a** (0,1 mM).

[c] C₄F₉-I **2a** (0,5 mM).

Figure 74 : Spectre d'absorption UV-Visible pour les 8-aminoquinoléines



[a] 8-aminoquinoléine **1i** (0,1 mM).

[b] 1 équiv. de **1i** + 1,2 équiv. de C₄F₉-I **2a** (0,1 mM).

[c] C₄F₉-I **2a** (0,1 mM).

L'analyse des spectres UV-Visible permet de comprendre les résultats obtenus lors des essais avec différentes sources lumineuses. En effet, il y a une corrélation entre la réactivité observée en irradiant le milieu avec différentes longueurs d'onde et l'absorption des substrats. Ainsi, la réaction de couplage n'a pas lieu en utilisant le filtre qui supprime les longueurs d'ondes inférieures à 455 nm car aucun des substrats (**1d** et **1i**) n'absorbent dans cette région du spectre de la lumière. En revanche, une réactivité est observée lors de l'emploi d'une lumière émettant dans l'UV-A, zone d'absorption des dérivées de quinoléine. C'est le cas pour le stylo UV ainsi que les CFL mises en jeu dans cette transformation. En effet une faible quantité des rayonnements émis par les CFL font partie des UV-A (résultat confirmé avec l'utilisation du filtre $\lambda > 370$ nm), ce qui semble nécessaire pour cette réaction. Le spectre d'émission des CFL utilisées montre une bande de faible intensité aux environs de 370 nm. Celui-ci a été obtenu auprès du fournisseur et est disponible dans la partie expérimentale à la page 233.

Par ailleurs, les spectres des substrats quinoléines seuls (**1d** et **1i**) sont identiques à ceux des mélanges en présence du composé **2a** en termes d'absorption et d'intensité. En conséquence, cette observation indique que la formation d'un complexe à transfert de charge (ou donneur-accepteur d'électron) entre les molécules de notre système est peu probable. En effet, cette hypothèse semble à écarter car ces complexes sont souvent caractérisés par un changement de couleur ainsi qu'une augmentation de l'absorbance dans le domaine du visible,^[299–301] ce qui n'est pas notre cas.

c) Mise en évidence d'un processus radicalaire

Par la suite, nous avons mis en évidence qu'un processus radicalaire intervient lors de ce couplage avec une série de tests.

Piégeurs de radicaux

- Avec les 8-amidoquinoléines

Dans un premier temps, nous avons réalisé la transformation entre les composés **1a** et **2a** dans les conditions réactionnelles B standards, en présence d'un excès (5 équivalents) du radical libre (2,2,6,6-tétraméthylpipéridin-1-yl)oxy (TEMPO) ou du piégeur de radical 1,1-diphényléthylène (DPE) (Figure 75).

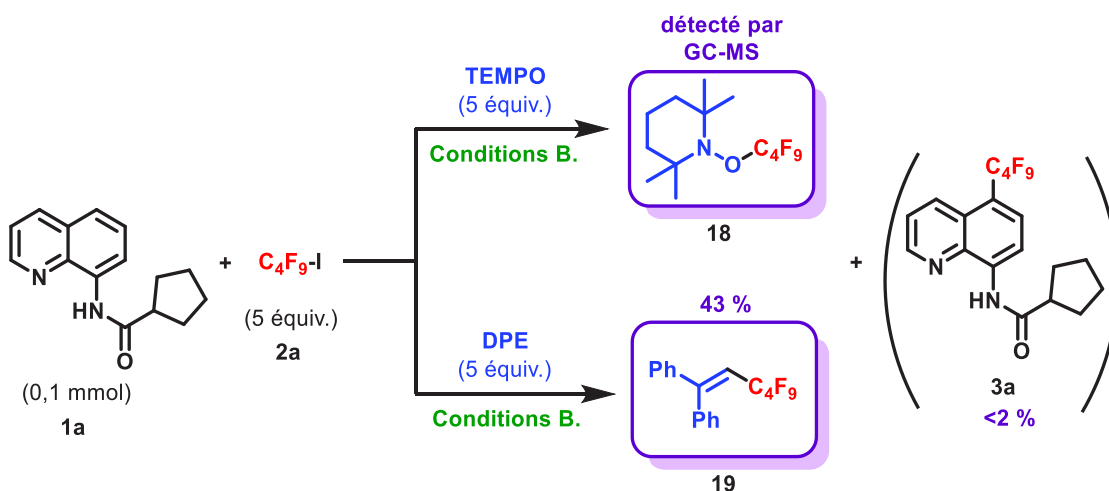


Figure 75 : Réaction entre 1a et 2a effectuée en présence de TEMPO et DPE

Dans les 2 cas, la formation du produit de couplage perfluoré est totalement inhibée et le composé **3a** est obtenu avec moins de 2 % de conversion. En revanche, les adduits formés par colligation entre le radical R_F^* et le TEMPO (**18**) ou le DPE (**19**) sont clairement détectés par GCMS, ce qui indique qu'un mécanisme radicalaire est impliqué pendant cette réaction.

Les chromatogrammes des bruts réactionnels (Figure 76 et Figure 78) ainsi que les spectres de masse correspondant aux adduits **18** et **19** (Figure 77 et Figure 79) sont respectivement présentés ci-dessous.

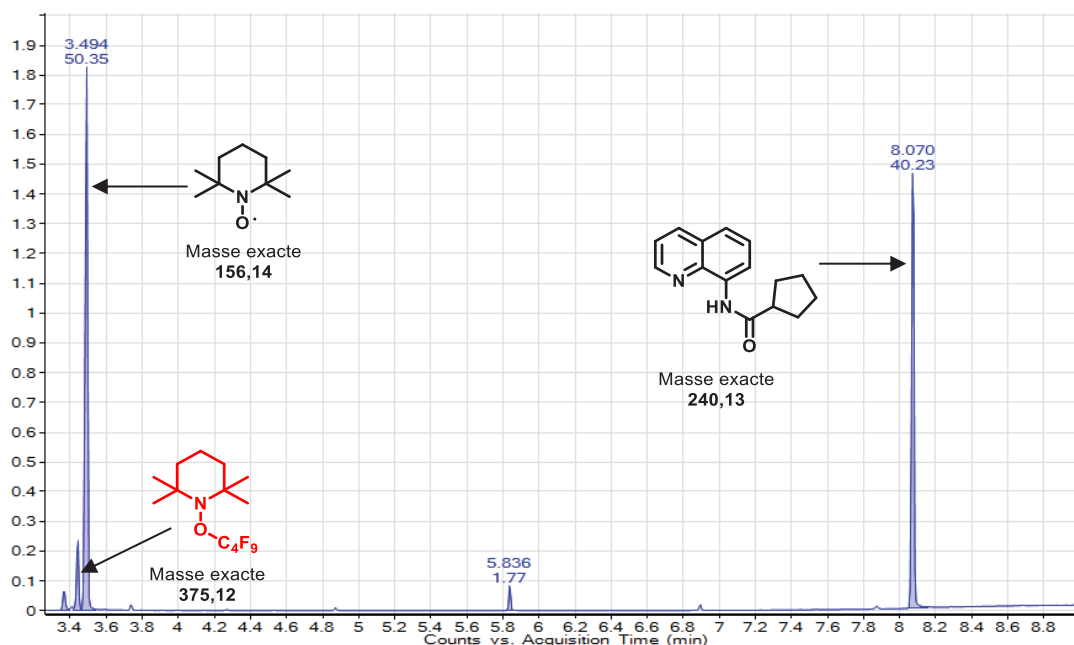


Figure 76 : Chromatogramme du brut réactionnel entre 1a et 2a en présence de TEMPO

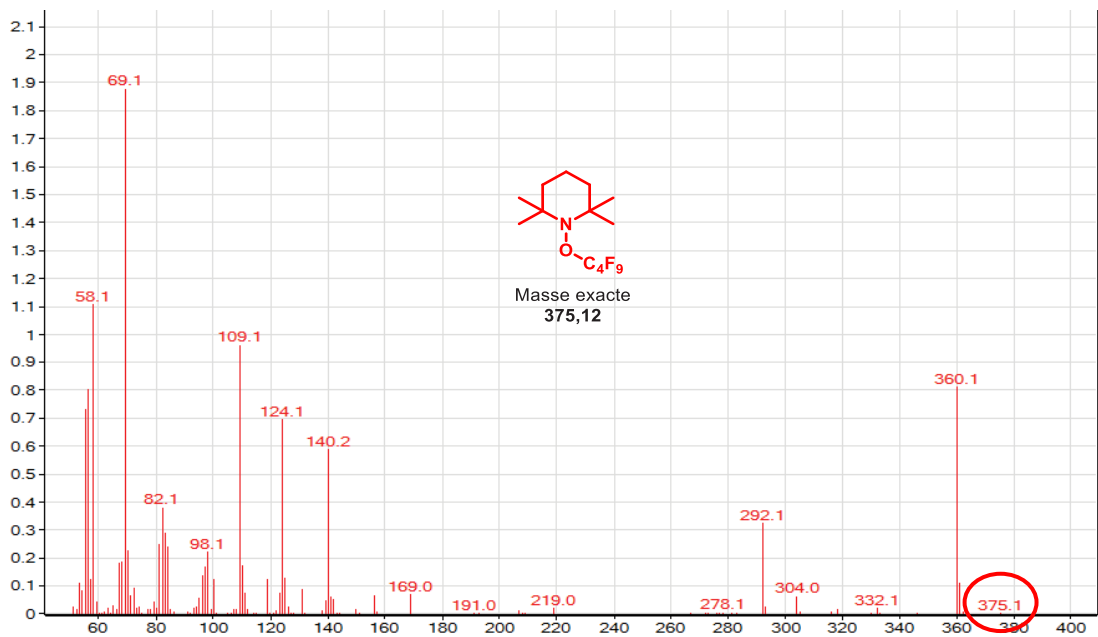


Figure 77 : Spectre de masse de l'adduit 18 entre le TEMPO et C₄F₉

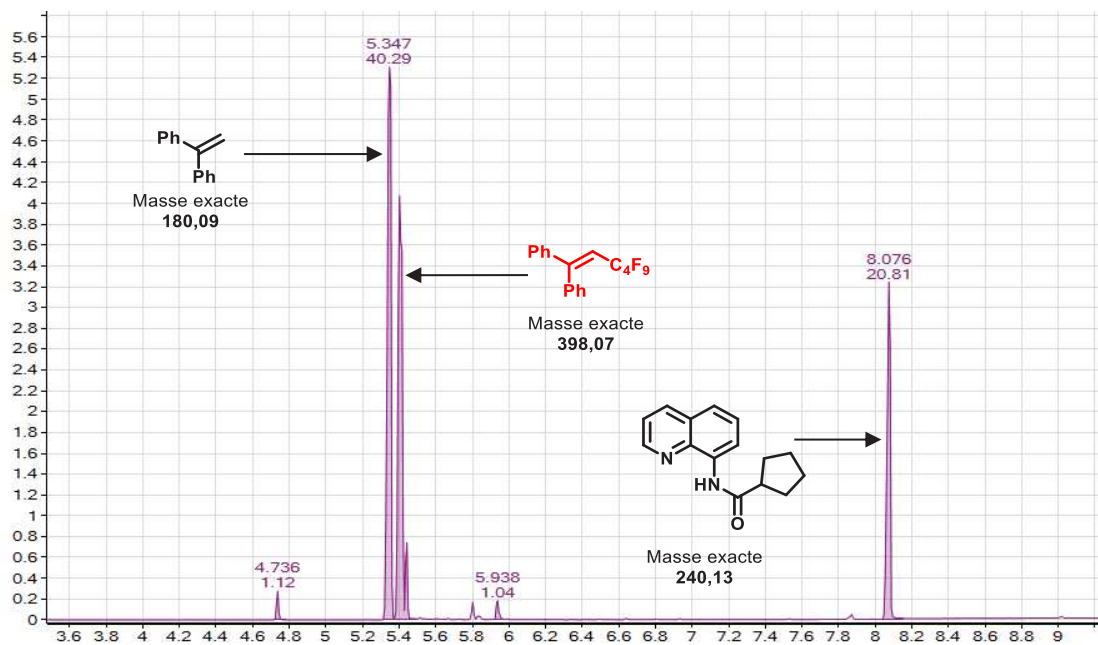


Figure 78 : Chromatogramme du brut réactionnel entre 1a et 2a en présence de DPE

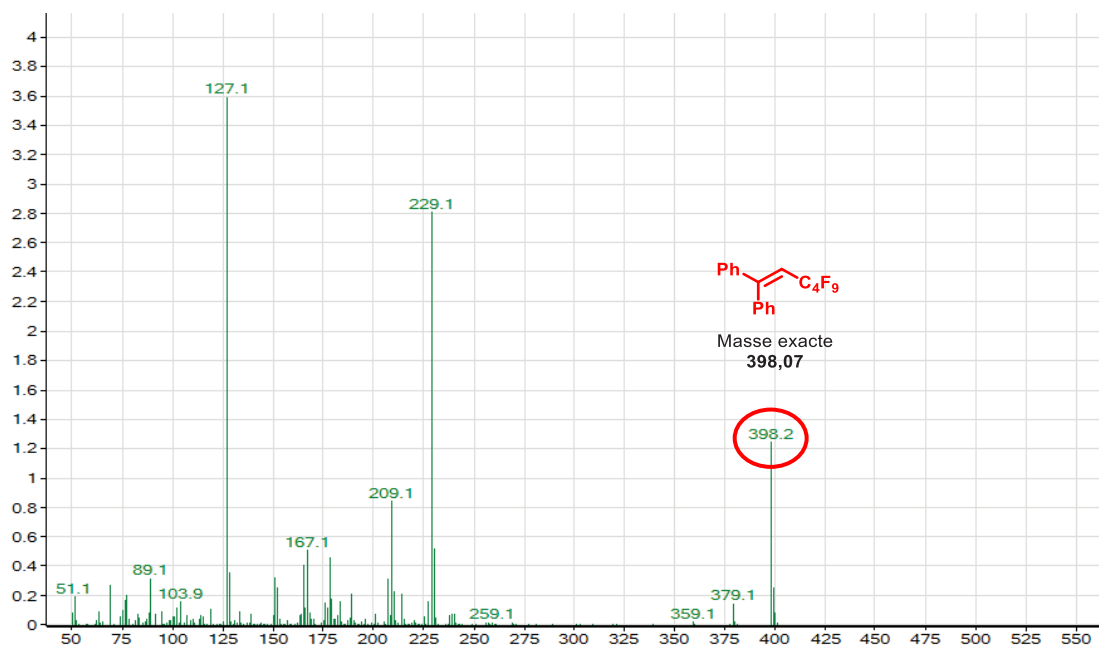


Figure 79 : Spectre de masse de l'adduit 19 entre le DPE et C_4F_9

- Avec les 8-aminoquinoléines

De façon similaire, nous avons effectué la transformation entre les composés **1i** et **2a** dans les conditions réactionnelles B standards, à nouveau en présence d'un excès (1,2 équivalents) du radical libre (2,2,6,6-tétraméthylpipéridin-1-yl)oxy (TEMPO) ou du piègeur de radical 1,1-diphényléthylène (DPE) (Figure 80).

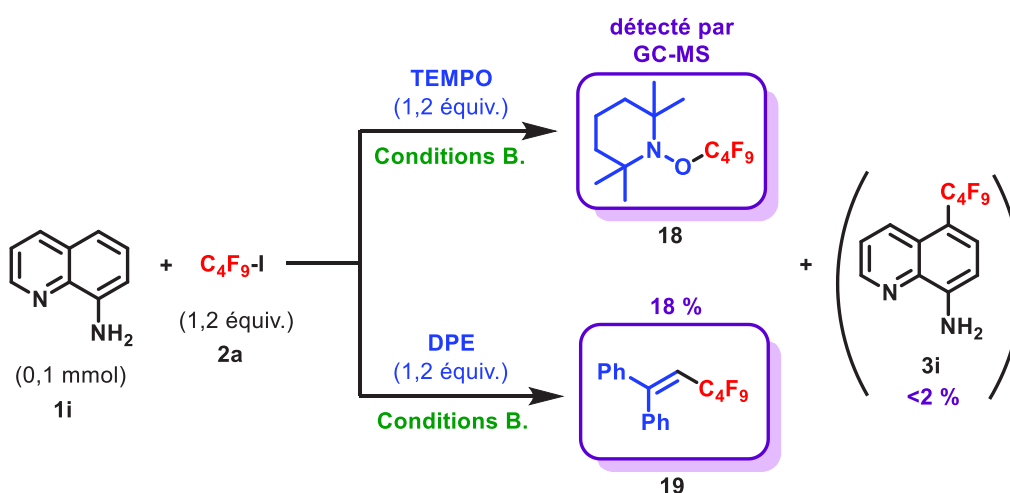


Figure 80 : Réaction entre **1i** et **2a** effectuée en présence de TEMPO et DPE

Une fois de plus, la formation du produit de couplage perfluoré est totalement inhibée et dans les 2 cas le composé **3i** est obtenu avec moins de 2 % de conversion. Les adduits formés par colligation entre le radical R_F^* et le TEMPO (**18**) ou le DPE (**19**) sont également identifiés par GCMS sans ambiguïté.

Comme précédemment, cela montre qu'un processus radicalaire intervient aussi lors des réactions mettant en jeu les substrats avec un groupement amine libre comme GD.

Les chromatogrammes (Figure 81 et Figure 82) des bruts réactionnels obtenus par analyse GCMS montrant la formation des adduits **18** et **19** sont respectivement présentés ci-dessous.

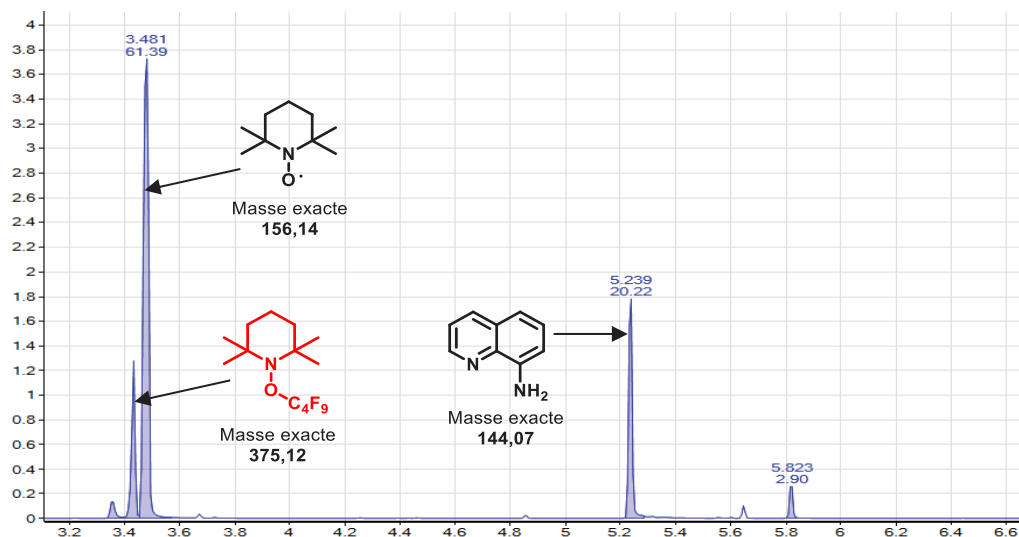


Figure 81 : Chromatogramme du brut réactionnel entre 1i et 2a en présence de TEMPO

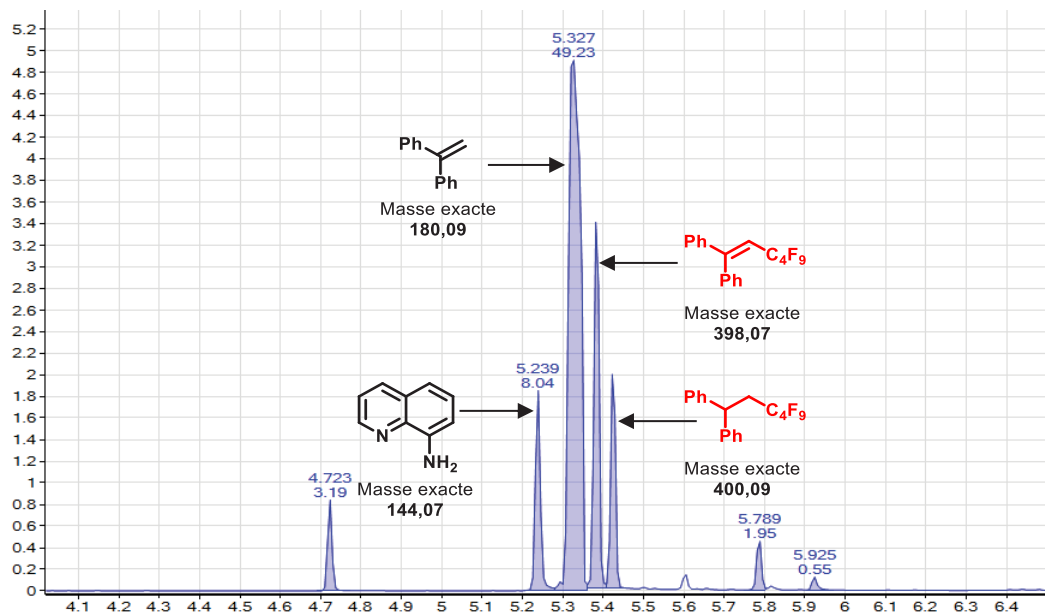


Figure 82 : Chromatogramme du brut réactionnel entre 1i et 2a en présence de DPE

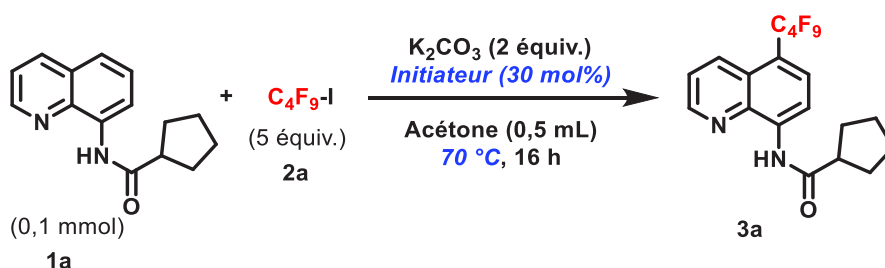
Mécanisme radicalaire en chaîne

Ensuite, des essais ont été réalisés afin de savoir si le processus radicalaire impliqué dans cette transformation suit un mécanisme de propagation en chaîne auto-entretenu. Pour cela, la réaction a

été effectuée en l'absence d'irradiation lumineuse mais dans des conditions classiquement utilisées lors d'un amorçage radicalaire.

- **Avec les 8-amidoquinoléines**

Nous avons d'abord effectué le couplage entre les composés **1a** et **2a** en présence d'une quantité substœchiométrique d'initiateurs de radicaux et en chauffant le milieu réactionnel à 70 °C. Ainsi, les amorceurs radicalaires AIBN, (PhCOO)₂ (rupture homolytique par voie thermique) ou Et₃B/O₂ ont été utilisés pour cette réaction (Tableau 7).



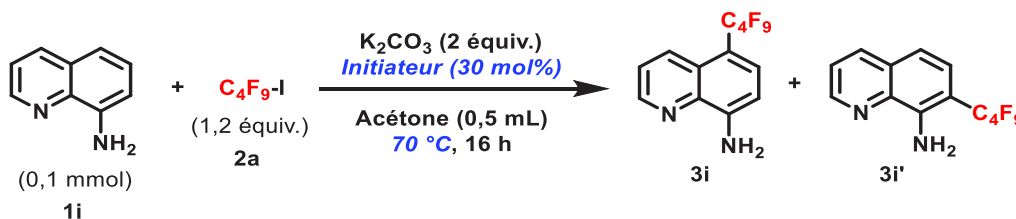
Entrée	Initiateur (30 mol%)	Atmosphère	3a (%)
1	AIBN	argon	0
2	(PhCOO) ₂	argon	0
3	Et ₃ B	air	0

Tableau 7 : Réaction entre 1a et 2a effectuée en présence d'initiateurs de radicaux

Aucune trace du produit de couplage **3a** n'est observée dans ces conditions réactionnelles. Ces résultats suggèrent fortement qu'un mécanisme radicalaire en chaîne entretenu par une étape de propagation est peu probable dans le cas des dérivés 8-amidoquinoléines.

- **Avec les 8-aminoquinoléines**

De la même manière, les réactions entre les composés **1i** et **2a** en présence des différents initiateurs de radicaux ont été effectués (Tableau 8).



Entrée	Initiateur (30 mol%)	Atmosphère	3i (%)	3i' (%)
1	AIBN	argon	52	24
2	(PhCOO) ₂	argon	47	22
3	Et ₃ B	air	23	14

Tableau 8 : Réaction entre 1i et 2a effectuée en présence d'initiateurs de radicaux

De façon assez surprenante, il s'avère que le couplage entre la 8-aminoquinoléine (**1i**) et l'iodure de perfluorobutyle (**2a**) a lieu en se plaçant dans des conditions classiques de la chimie radicalaire, en présence de différents amorceurs de radicaux. En effet, le produit substitué par le groupement perfluoroalkyle en position C5 (**3i**) ainsi que son régioisomère en position C7 (**3i'**) sont obtenus dans chacun des trois cas. Avec les initiateurs de radicaux AIBN et peroxyde de benzoyle, le produit **3i** est obtenu avec des conversions respectives de 52 et 47 %. Pour le système triéthylborane/oxygène, une plus faible quantité du produit perfluoré en C5 est formée (23 %).

Les résultats obtenus semblent montrer qu'un mécanisme radicalaire en chaîne opère dans le cas des couplages avec les dérivés 8-aminoquinoléines, contrairement à leurs homologues possédant un GD de type amide.

A titre d'exemple, le chromatogramme obtenu par analyse GCMS du brut réactionnel entre les substrats **1i** et **2a** en présence de l'amorceur radicalaire AIBN est présenté ci-dessous (Figure 83). Les spectres de masse correspondants aux régioisomères des quinoléines fonctionnalisées en position C5 ou C7 issus de cette réaction sont respectivement indiqués sur les Figure 84 et Figure 85.

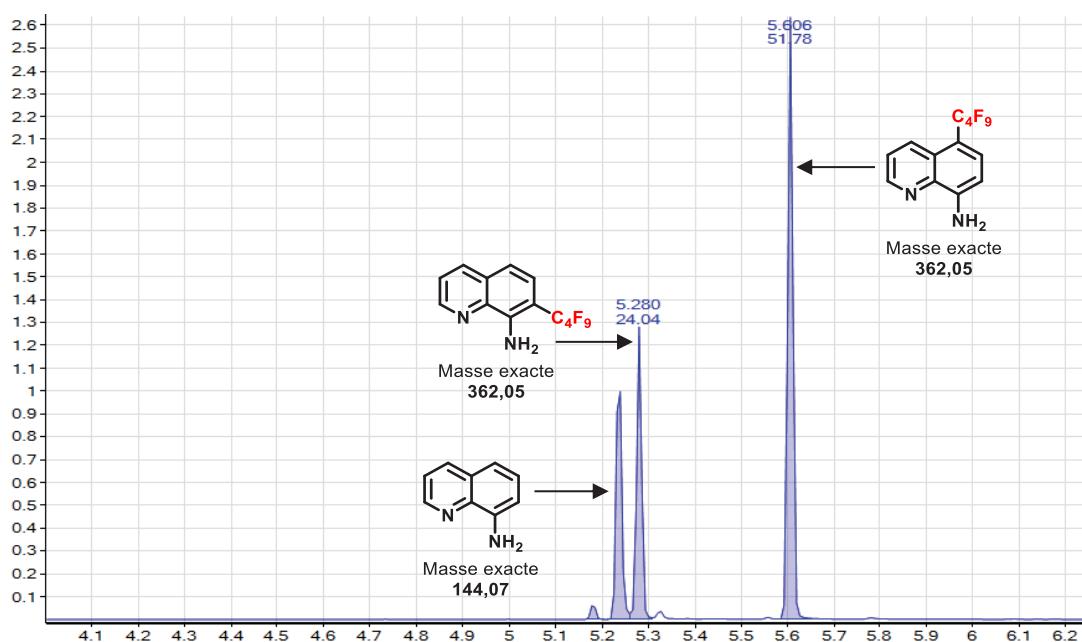


Figure 83 : Chromatogramme du brut réactionnel entre **1i** et **2a** en présence de AIBN

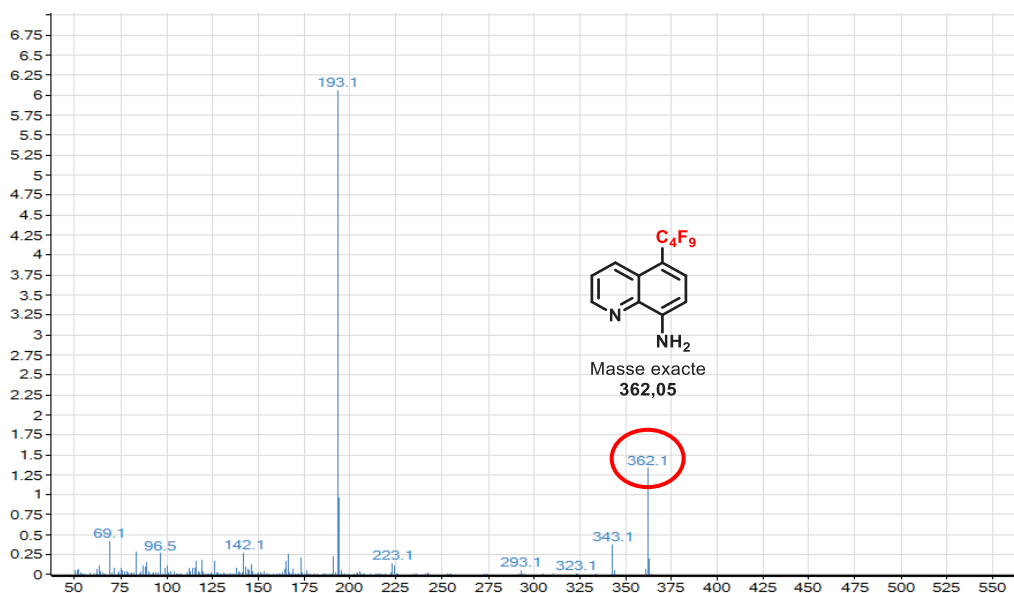


Figure 84 : Spectre de masse du composé 3i perfluoroalkylé en position C5

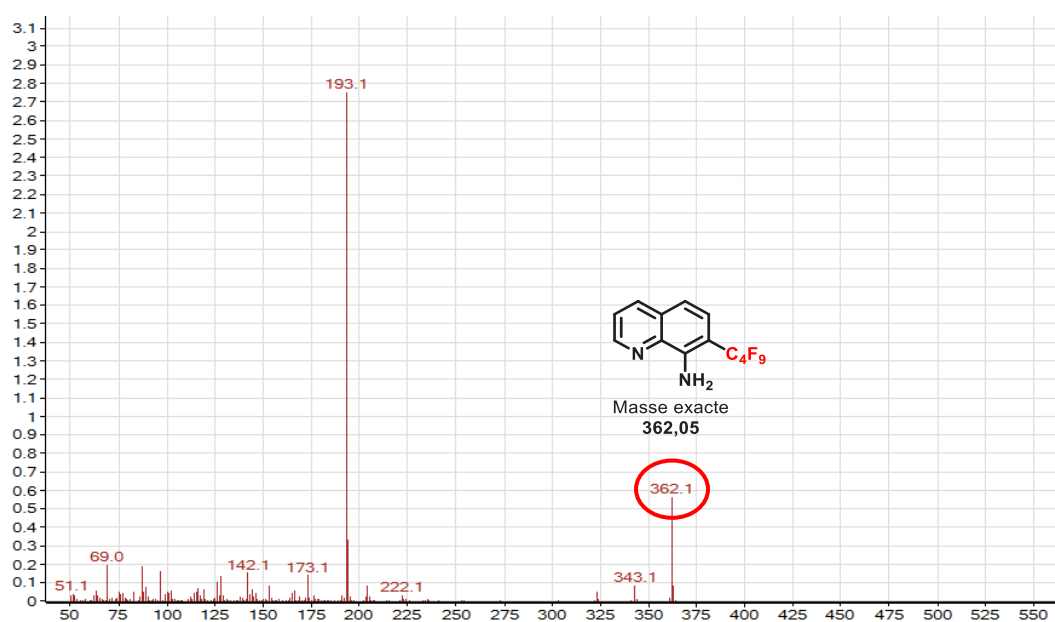


Figure 85 : Spectre de masse du composé 3i' perfluoroalkylé en position C7

Néanmoins, les expériences réalisées précédemment ne sont pas des données suffisantes permettant de statuer sur l'implication d'un éventuel mécanisme radicalaire en chaîne avec certitude.^[302] En effet, il est nécessaire pour cela de mesurer la valeur du rendement quantique de la réaction considérée, qui doit alors être supérieur à 1 pour confirmer la présence d'un processus en chaîne sans ambiguïté. Toutefois, les procédures classiquement utilisées pour déterminer les grandeurs caractéristiques d'une réaction photochimique (typiquement le rendement quantique et la constante de Stern-Volmer) sont particulièrement sensibles à la diffraction de la lumière. Ces manipulations doivent par conséquent s'effectuer en milieu homogène, ce qui n'est pas notre cas ici avec un milieu réactionnel hétérogène

comportant des particules solides insolubles. Ainsi, ces mesures ne peuvent pas être appliquées à la méthodologie développée.

d) Mécanisme réactionnel proposé

En ce qui concerne la régiosélectivité, le carbocycle des quinoléines étant plus riche en électrons par rapport à l'hétérocycle, l'addition des radicaux perfluorés électrophiles se fait préférentiellement sur le motif benzénique. Aussi, les dérivés 8-aminoquinoléines possédant un groupement électrodonneur présentent une réactivité nettement plus importante que leurs homologues avec une fonction amide électroattracteur qui appauvrit le noyau aromatique.

Par ailleurs, l'addition du radical R_F^\bullet sur les quinoléines est favorisée en positions C5 ou C8 par rapport aux positions C6 ou C7.^[281] En effet, cela peut s'expliquer par le fait que les intermédiaires radicalaires correspondants à l'introduction de R_F^\bullet en C5 ou C8 présentent 2 formes mésomères qui préservent le caractère aromatique de l'hétérocycle, contre une seule forme de résonance en C6 ou C7 (Figure 86).

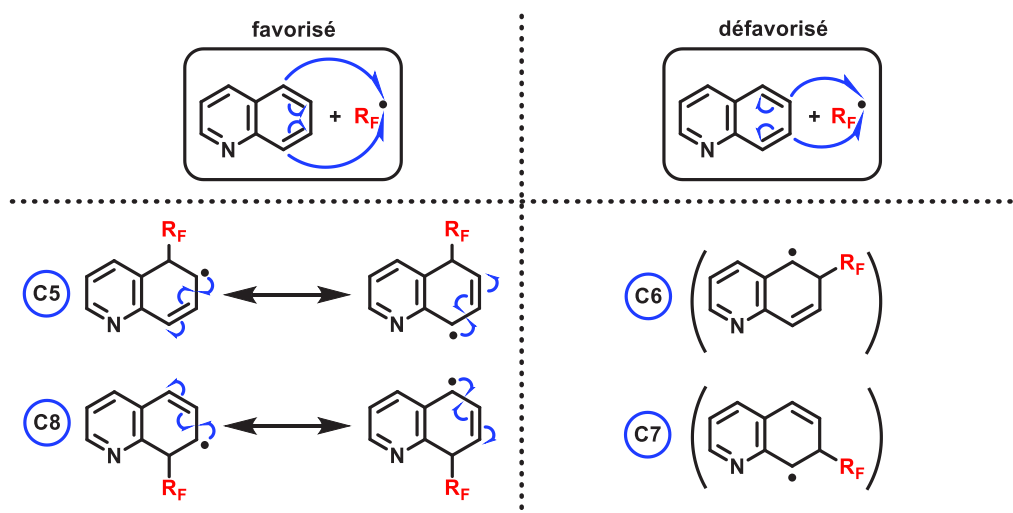


Figure 86 : Substitution radicalaire favorisée en C5/C8 par rapport à C6/C7 sur les quinoléines

Compte tenu des études effectuées et des antécédents de la littérature, un mécanisme réactionnel plausible peut être proposé pour cette transformation radicalaire. Au regard des résultats obtenus, en particulier au niveau de l'étape de propagation du radical R_F^\bullet , deux voies de synthèse différentes pour l'obtention du produit perfluoré peuvent être envisagées en fonction de la nature des substrats mis en jeu lors du couplage.

Dans le cas des dérivés de type amidoquinoléines, la présence du substituant amide en tant que GD semble rendre ces composés non favorables à un processus radicalaire en chaîne. Cependant, étant donné que ces molécules absorbent la lumière émise dans les conditions réactionnelles, un mécanisme par transfert électronique (TE) photo-induit peut être envisagé (Figure 87).

Un tel scénario implique les étapes suivantes :

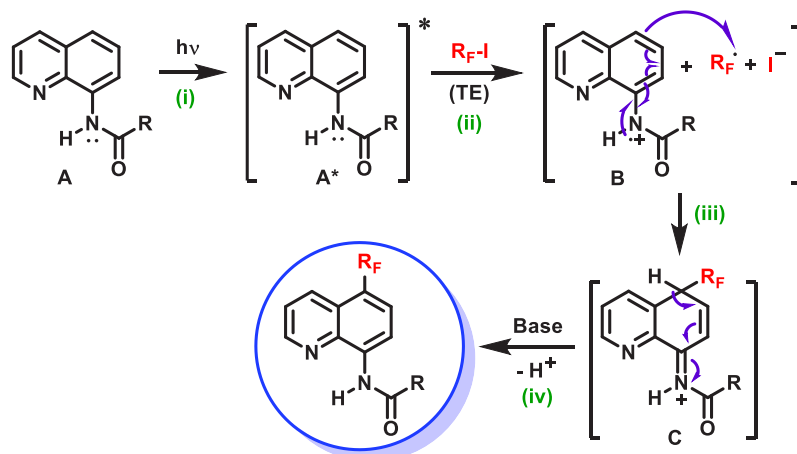


Figure 87 : Mécanisme réactionnel proposé pour les dérivés 8-amidoquinoléines

- (i) Génération de l'espèce A^* à l'état excité par irradiation du substrat A par la lumière.
- (ii) TE entre A^* et R_F-I pour former le radical R_F^* (avec I^-) et le radical cation B .
- (iii) Addition de R_F^* en C5 sur la quinoléine conduisant à l'intermédiaire N -acyliminium C .
- (iv) Déprotonation de C par la base pour retrouver l'aromaticité et obtenir le produit désiré.

Au contraire, la présence du groupement amine électrodonneur sur le motif quinoléine rend l'hétérocycle plus apte à engager une réaction radicalaire en chaîne (Figure 88).^[303]

Ainsi, la transformation suit le chemin réactionnel ci-dessous :

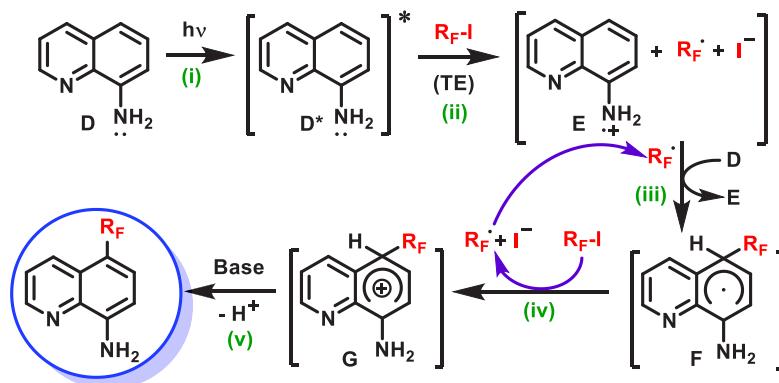


Figure 88 : Mécanisme réactionnel proposé pour les dérivés 8-aminoquinoléines

- (i) Génération de l'espèce D^* par photo-excitation de l'aminoquinoléine.
- (ii) TE entre D^* et R_F-I pour former R_F^* ainsi que le radical cation E (initiation).
- (iii) Addition de R_F^* puis TE avec D (régénérant E), conduisant à l'intermédiaire radicalaire F .
- (iv) TE entre F et R_F-I pour former le cation oxydé G (et R_F^* qui entretient la réaction en chaîne).
- (v) Déprotonation de G en présence de la base pour obtenir le produit perfluoré désiré.

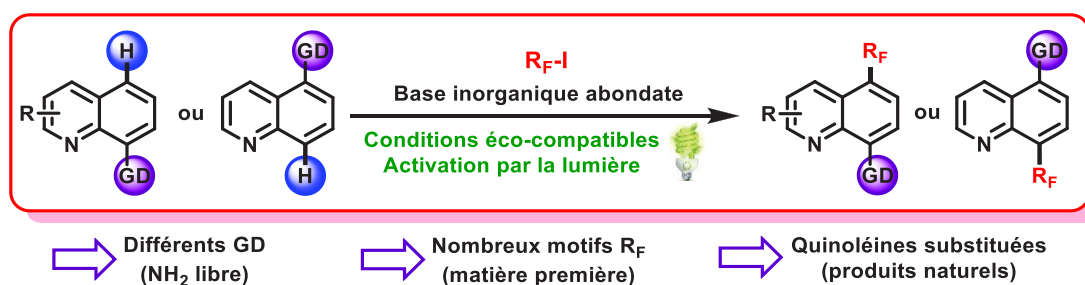
Il est important de préciser que les mécanismes réactionnels proposés ci-dessus restent tout de même spéculatifs et des études complémentaires sont nécessaires afin de confirmer la véracité de ces scénarios.

3. Conclusions

Pour conclure, nous avons développé une méthodologie inédite pour la perfluoroalkylation des quinoléines et ses dérivés. Ce nouveau protocole permet d'établir une stratégie générale pour la fonctionnalisation C-H des quinoléines de façon sélective à la fois sur les positions C5 ou C8. Cette transformation photo-induite est rendue possible par l'irradiation du milieu réactionnel avec la lumière visible générée par de simples ampoules domestiques mais ne nécessite pas la présence d'un photosensibilisateur. Ces travaux de recherche ont été publiés en 2017 dans le journal *Advanced Synthesis & Catalysis*.^[304]

Ce couplage s'effectue dans des conditions particulièrement douces et cette réaction radicalaire est compatible avec une large gamme de substrats. Remarquablement, la transformation opère à température ambiante dans l'acétone en présence de carbonate de potassium en utilisant des iodures de perfluoroalkyles, précurseurs fluorés peu coûteux et largement disponibles. En outre, cette fonctionnalisation C-H photo-induite respecte parfaitement les principes de la chimie verte avec des conditions éco-compatibles et respectueuses de l'environnement (Figure 89).

Figure 89 : Perfluoroalkylation C-H sélective des quinoléines induite par la lumière visible



De façon exceptionnelle, cette transformation ne nécessite aucun catalyseur métallique, oxydant ou photosensibilisateur. Ce couplage tolère de nombreux groupements directeurs y compris les amines non protégées, contrairement à la majorité des protocoles décrits dans la littérature. Cette réaction est aussi appropriée pour diversifier des structures contenant un motif quinoléine plus complexes (comme le produit naturel primaquine) et permet d'introduire une grande variété de chaînes perfluoroalkyles. Par conséquent, cette procédure ouvre la voie vers un éventail de nouveaux composés ayant des propriétés prometteuses pour l'industrie médicale, agrochimique ainsi qu'en science des matériaux (Figure 90).

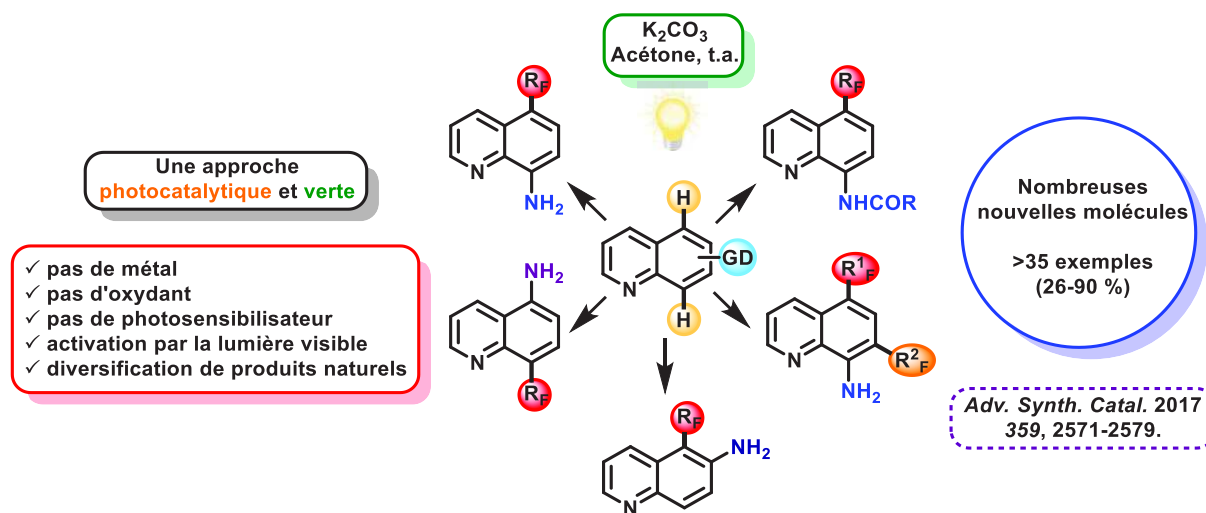


Figure 90 : Potentiel de la méthodologie développée

Les résultats obtenus au cours de ce projet sont particulièrement attractifs car ils permettent d'effectuer la fonctionnalisation de liaisons C-H de divers substrats uniquement *via* leur activation par la lumière visible. Encouragés par la découverte de cette réaction de perfluoroalkylation, nous nous sommes intéressés à la généralisation d'un tel concept. Dans cette optique, nous avons initié de nouvelles recherches afin de développer d'autres méthodologies inédites permettant la fonctionnalisation C-H d'une plus large famille d'hétérocycles azotés.

Chapitre 3

Acylation C-H de *N*-hétérocycles induite par la lumière visible

1. Introduction

1.1. Généralités sur les *N*-hétérocycles

a) Propriétés et réactivité des *N*-hétérocycles

Comme indiqué dans le chapitre précédent, les composés *N*-hétérocycliques sont omniprésents dans la nature. Ces motifs sont très répandus dans de nombreux produits naturels présentant des propriétés biologiques variées.^[305–307] Par conséquent, ces familles de molécules jouent un rôle d'importance primordiale particulièrement en chimie médicinale et sont au centre de la recherche et développement de nouveaux médicaments.^[308,309] Afin de réaliser l'optimisation structurelle rapide d'un candidat bioactif, les chimistes ne cessent de concevoir des nouvelles méthodologies de synthèse qui permettent la modification efficace des *N*-hétérocycles. Dans cette optique, la fonctionnalisation directe de liaisons C-H s'avère être un moyen particulièrement puissant pour la diversification d'un produit d'intérêt à un stade avancé d'une voie de synthèse. Ainsi, la mise au point de nouvelles procédures pour la fonctionnalisation C-H des *N*-hétérocycles a fait l'objet de nombreuses recherches au cours des dernières années.

Différentes méthodes pour la fonctionnalisation directe et sélective des liaisons C-H des hétérocycles azotés ont été reportées.^[310,311] Cependant, ces composés présentent des propriétés ainsi que des réactivités sensiblement différentes que leurs homologues carbonés. C'est en particulier le cas pour les azines, cycles aromatiques à 6 chaînons comportant au moins un atome d'azote (Figure 91), qui sont souvent difficiles à fonctionnaliser par l'intermédiaire des réactions classiquement utilisées en chimie aromatique.

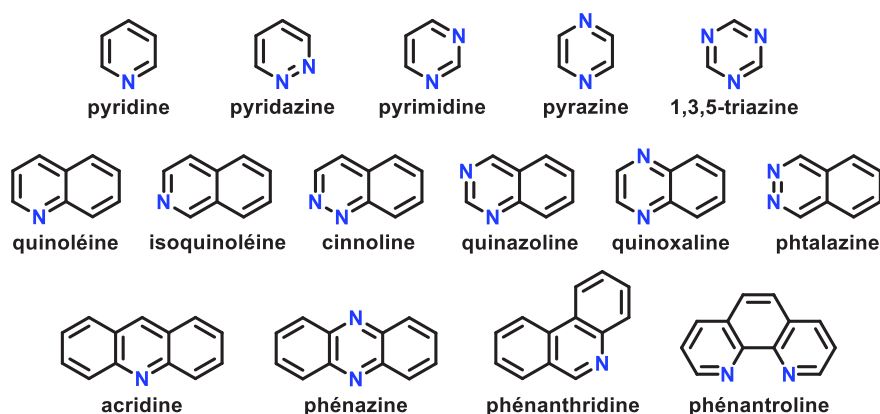


Figure 91 : Structure de composés *N*-hétérocycliques aromatiques couramment rencontrés

La présence de l'atome d'azote électronégatif dans le cycle aromatique rend intrinsèquement ces hétérocycles déficitaires en électrons. De plus, ils se comportent comme des bases de Lewis (par coordination avec le doublet non liant). Par conséquent, les réactions de substitution électrophile aromatique (S_EAr) sont défavorables et non adaptées à ces familles de molécules. En effet, les réactions courantes utilisées en chimie aromatique (halogénéation, nitration...) conduisent à des faibles rendements et requièrent la présence de groupement électrodonneur et/ou des températures

extrêmement élevées (> 300 °C). De plus, les réactions de Friedel-Crafts sont inefficaces car l'azote présent sur le cycle désactive les acides de Lewis employés pour ce type de transformation.^[311]

En revanche, les *N*-hétérocycles sont souvent favorables aux réactions de substitution nucléophile aromatique (S_NAr). Les positions appauvries en électrons de ces composés (C2 et C4 pour la pyridine) peuvent alors réagir avec différents nucléophiles (Figure 92). Néanmoins, des nucléophiles très forts (amidure, organomagnésien, organolithien) sont généralement requis pour ces transformations.^[311]

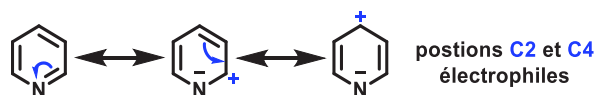


Figure 92 : Formes de résonance et positions électrophiles de la pyridine

D'autre part, il est possible d'effectuer la fonctionnalisation C-H des azines par déprotonation directe (métallation avec des organomagnésiens ou bases lithiées) suivi du piégeage avec un électrophile.^[312,313] Cependant, ces techniques posent des problèmes de compatibilité avec les groupements fonctionnels présents sur les substrats et requièrent généralement la présence de GD sur les *N*-hétérocycles afin d'obtenir une fonctionnalisation régiosélective. De plus, des réactions secondaires non désirées (S_NAr) peuvent avoir lieu.

Enfin, des progrès récents ont été effectués concernant la fonctionnalisation directe des hétérocycles azotés par la catalyse aux métaux de transition et l'activation de liaisons C-H.^[209,210] Néanmoins, il est parfois difficile d'obtenir une bonne régiosélectivité et la majorité des réactions reportées utilisent des systèmes catalytiques coûteux avec l'emploi de métaux nobles (typiquement Pd, Rh ou Ir).

Parmi les méthodologies existantes, les réactions radicalaires s'avèrent particulièrement adaptées pour la fonctionnalisation C-H des *N*-hétérocycles de manière efficace. Depuis les travaux pionniers de Minisci, permettant la fonctionnalisation d'azines *via* un processus radicalaire, la communauté scientifique n'a cessé de montrer un fort engouement concernant le développement de ce type de transformation.

b) Réaction de type Minisci

C'est en 1968 que Minisci reporte pour la première fois un protocole pour l'alkylation des pyridines et quinoléines faisant intervenir un mécanisme radicalaire. Différents radicaux alkyles, générés *in situ* par un réarrangement, s'additionnent préférentiellement en positions C2 et C4 des pyridines/quinoléines avec de bons rendements. La réaction est effectuée en milieu acide en présence de sulfate de fer et aucun produit de fonctionnalisation en C3 n'est observé (Figure 93).^[223]

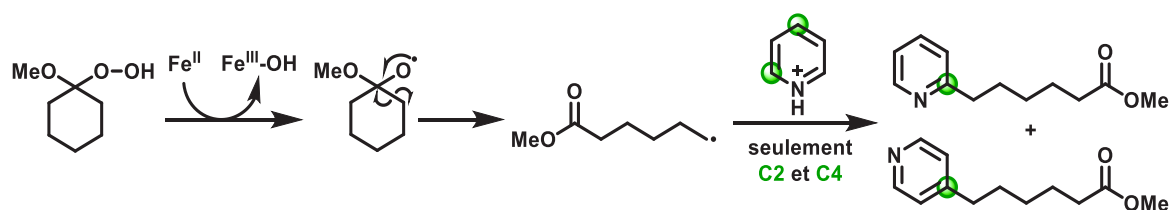


Figure 93 : 1^{er} exemple d'alkylation radicalaire des pyridines reporté par Minisci en 1968

Peu de temps après, en 1971, une publication du même auteur reporte à nouveau l'alkylation des pyridines et quinoléines dans les conditions typiques maintenant définies pour le protocole de la « réaction de Minisci ». ^[224] Dans ce cas, un acide carboxylique est utilisé pour générer le radical alkyle correspondant après décarboxylation, par l'intermédiaire d'un système catalytique combinant un sel d'argent et un persulfate. La réaction est classiquement effectuée en milieu acide fort à des températures relativement élevées. Le mécanisme général de cette transformation est présenté ci-dessous (Figure 94).

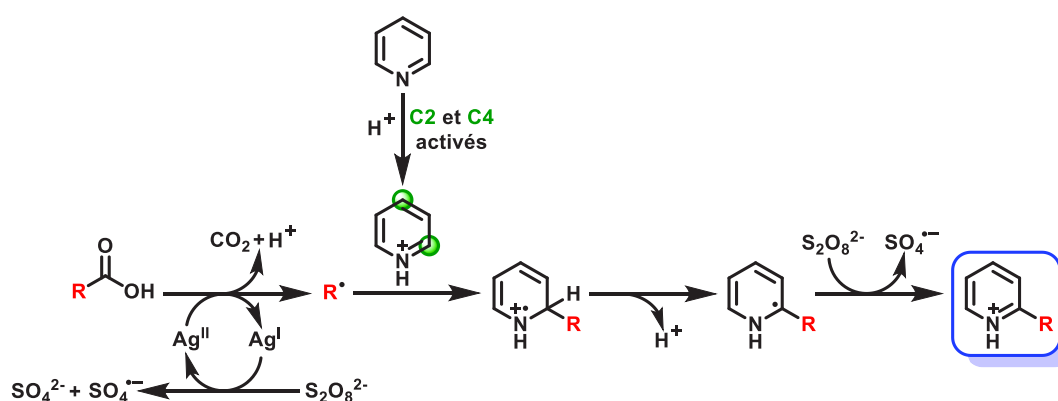


Figure 94 : Mécanisme de la « réaction de Minisci » avec les conditions du protocole typique

Le persulfate sert à oxyder le sel d'argent utilisé au degré (II), qui va alors capter un électron du carboxylate mis en jeu. Le radical alkyle correspondant est alors formé par décarboxylation et le sel d'argent (I) utilisé en quantité catalytique est ainsi régénéré. Le radical obtenu va ensuite s'ajouter sur le *N*-hétérocycle protoné, pour obtenir le produit fonctionnalisé en positions C2 et C4 dans le cas des pyridines et quinoléines. Ce système est particulièrement simple à mettre en œuvre et cette stratégie de fonctionnalisation C-H de composés hétérocycliques s'avère très attractive en considérant la disponibilité et l'omniprésence du motif acide carboxylique dans les composés organiques.

De façon générale, le mécanisme d'une « réaction de type Minisci » fait donc intervenir une étape initiale au cours de laquelle un carboradical nucléophile s'ajoute sur un hétérocycle aromatique déficitaire en électrons. Le résultat de cette transformation est ainsi similaire à une réaction de Friedel-Crafts, mais présente une réactivité ainsi qu'une sélectivité opposée. Une réaction de type Minisci peut alors se définir au sens large comme un procédé impliquant l'addition d'un radical carboné sur un composé hétérocyclique, suivi de la perte d'un atome d'hydrogène, résultant de manière globale à une réaction de substitution nucléophile radicalaire.

Un acide de Brønsted est communément utilisé en tant qu'additif stœchiométrique car la protonation du *N*-hétérocycle conduit à une diminution de l'énergie de son orbitale LUMO, facilitant ainsi l'addition du radical. Les coefficients résultants des orbitales LUMO en C2 et C4 dans le cas des substrats tels que la pyridine et la quinoléine sont généralement très similaires, ce qui explique qu'un mélange de régioisomères est obtenu si l'une de ces positions n'est pas bloquée (Figure 95). ^[314]

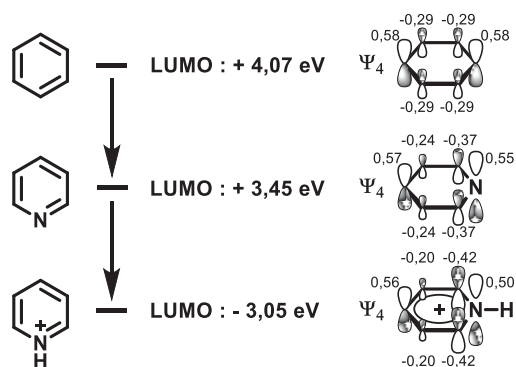


Figure 95 : Comparaison des orbitales LUMO entre le benzène, la pyridine et le cation pyridinium

La réaction de Minisci telle qu’initialement reportée présente ainsi certaines limitations. En particulier au niveau de la sélectivité avec la tendance à obtenir des mélanges de régioisomères, des rendements chimiques modestes souvent observés avec la conversion incomplète des substrats et des difficultés de purification en tenant compte de ces deux facteurs.^[225]

Le problème de régiosélectivité précédemment évoqué reste incontestablement le défi majeur auquel faire face lors de cette transformation. Certains substrats comme les pyridines et quinoléines sont intrinsèquement sélectifs en C2/C4 et le contrôle de la sélectivité entre ces deux positions activées est souvent difficile. Ceci résulte en l’obtention de mélanges de régioisomères ainsi que des produits de fonctionnalisations multiples (Figure 96).^[224]

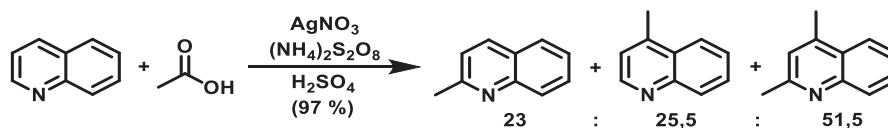


Figure 96 : Problèmes de régiosélectivité rencontrés lors de la réaction de Minisci

Au fil des années, des études menées par Minisci et d’autres chercheurs ont permis d’identifier un certain nombre de facteurs pouvant influencer la sélectivité entre les positions C2 et C4 lors de l’addition radicalaire sur les composés de type pyridine. Ces différents paramètres incluent la nature du radical mis en jeu (nucléophilie), les groupements fonctionnels présents sur l’hétérocycle (électrodonneur ou électroattracteur), le solvant de la réaction (polarité) ainsi que l’acide de Brønsted utilisé pour l’activation (pH).

Basé sur les précédents de la littérature ainsi que des résultats expérimentaux, le groupe de Baran a récemment publié une méthode permettant de prédire la régiosélectivité obtenue lors de l’addition d’un radical sur différents N-hétérocycles, tenant compte des variables citées auparavant (Figure 97).^[227] Les exemples présentés ci-dessous ne constituent pas la liste exhaustive des cas de figures envisagés dans l’étude du groupe de Baran. En effet, les auteurs ont considéré d’autres facteurs pouvant affecter la régiosélectivité lors des réactions de type Minisci. Les différentes possibilités ont ensuite été rassemblées selon une méthode générale, accompagnée des consignes à suivre étape par étape afin de prévoir la régiosélectivité obtenue. Cette méthode établie dans le but d’anticiper le

résultat d'une fonctionnalisation désirée a également été exemplifiée avec des cas concrets, permettant de confirmer la régiosélectivité observée expérimentalement.

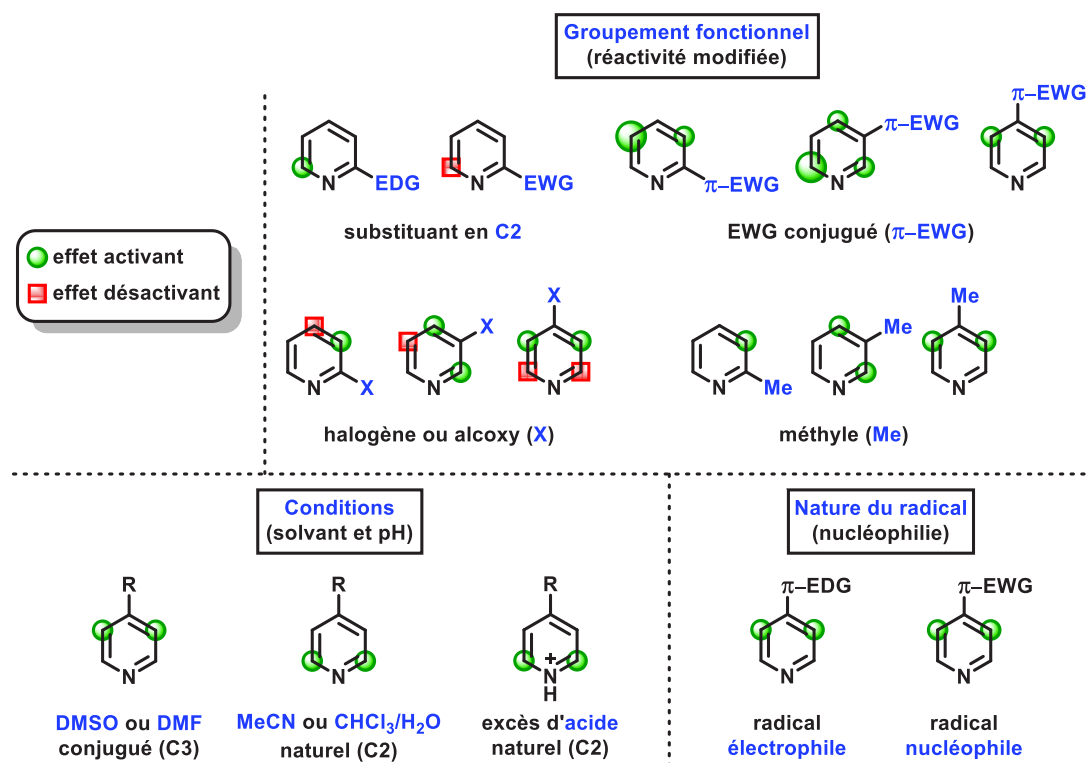


Figure 97 : Exemples de facteurs qui affectent la régiosélectivité dans les réactions de type Minisci

Néanmoins cette approche a ses limites et permet uniquement d'identifier le régioisomère majoritaire d'une transformation donnée, sans pour autant avoir un contrôle total de la sélectivité. Il n'existe pas de moyen systématique prenant en compte ces facteurs afin de prévoir et comprendre la régiosélectivité des réactions de type Minisci, dont la maîtrise reste délicate.

Bien que les conditions de la réaction de Minisci initialement reportées soient assez drastiques (et la tolérance fonctionnelle limitée), de nombreux travaux ont par la suite permis d'améliorer efficacement ces protocoles. En effet, des progrès ont été effectués dans ce domaine de recherche, ce qui a permis d'étendre considérablement le champ réactionnel de cette transformation. Une excellente revue regroupe les avancées récentes réalisées en ce qui concerne les réactions de type Minisci, permettant d'avoir une vue d'ensemble sur ce sujet.^[228]

Cette méthode s'avère être compatible avec un large éventail de composés hétérocycliques de structures variées.^[225] Dans la plupart des cas, les réactions de type Minisci concernent l'introduction d'un radical alkyle sur un azone. Cependant, une diversité fonctionnelle peut être apportée grâce à ce protocole, en générant divers radicaux nucléophiles adéquats. Ainsi, il est désormais possible d'obtenir des substituants aryle, fluoroalkyle, alcool, éther, ester, amine, amide, silyle ou encore acyle par l'addition du radical correspondant sur l'hétérocycle.^[314] C'est en particulier le dernier substituant cité qui va nous intéresser par la suite, avec l'introduction d'un groupement acyle sur un composé hétérocyclique aromatique azoté.

1.2. Acylation C-H des N-hétérocycles

Les N-hétérocycles substitués par des groupements acyles représentent des motifs structuraux que l'on retrouve dans de nombreux produits biologiquement actifs. Ces composés servent également d'intermédiaires clés pour la synthèse d'alcaloïdes naturels.^[315] Par conséquent, ces molécules sont largement répandues dans le domaine pharmaceutique et trouvent diverses applications en chimie médicinale.^[316-318] En particulier, on retrouve les dérivés d'isoquinoléine possédant un substituant acyle en position C1 dans différents médicaments aux propriétés biologiques variées (Figure 98).

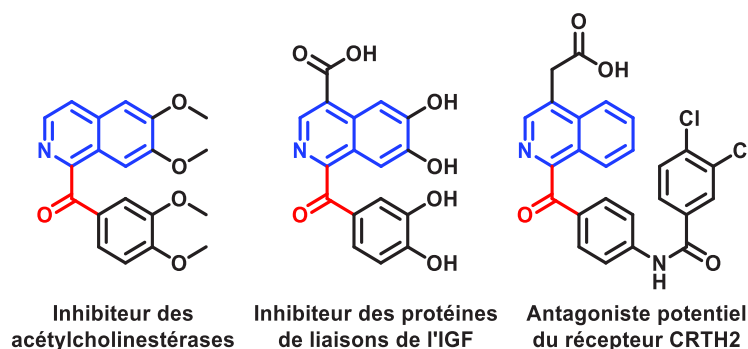


Figure 98 : Dérivés d'isoquinoléine biologiquement actifs avec un groupement acyle en position C1

L'acylation directe de N-hétérocycles par fonctionnalisation C-H suscite donc un intérêt certain pour les chimistes de synthèse.

a) Exemples initiaux

Les premiers exemples d'acylation radicalaire de composés aromatiques déficitaires en électrons ont été reportés par le groupe de Minisci au début des années 1970.^[319,320] La publication initiale de cet auteur date de 1969 et reporte l'introduction de groupements acyles aliphatiques sur différents N-hétérocycles en milieu acide. Le radical acyle nucléophile mis en jeu lors de la réaction est généré à partir de l'aldéhyde correspondant en présence d'un excès de fer(II) (FeSO_4) et d'hydroperoxyde (H_2O_2 ou TBHP).

Ces méthodologies utilisent donc la réaction d'oxydation développée par Fenton à la fin du XIX^{ème} siècle, qui consiste à générer un radical libre (souvent hydroxyle OH^\bullet) par décomposition de peroxydes avec des sels métalliques.^[321,322] Le radical ainsi formé va alors pouvoir effectuer une abstraction (ou transfert) d'atome d'hydrogène avec l'aldéhyde utilisé lors du couplage pour obtenir le radical acyle correspondant (Figure 99).

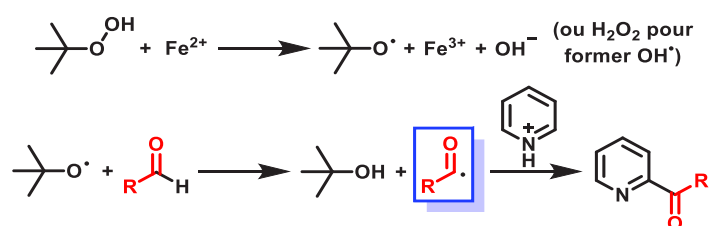


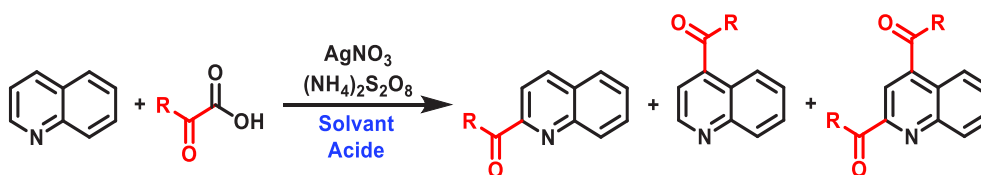
Figure 99 : Génération du radical acyle à partir de l'aldéhyde avec le système TBHP/Fe(II)

Par la suite, de nombreux travaux vont être réalisés en ce qui concerne l'acylation de *N*-hétérocycles à partir d'aldéhydes grâce au système présenté ci-dessus. Cette méthode a été largement affinée et explorée jusqu'à la fin du XX^{ème} siècle et divers exemples ont été reportés.^[323–329] Le champ d'application de cette transformation est vaste et s'avère être compatible avec différents partenaires de couplage (aldéhydes ou hétérocycles), ce qui permet la synthèse de produits bioactifs d'intérêt.^[330,331]

La première acylation augmente de façon significative l'appauvrissement électronique du composé aromatique, ce qui entraîne une diminution de l'énergie de son orbitale LUMO et favorise les additions radicalaires suivantes. Contrairement à l'acylation de Friedel-Crafts, il est donc difficile de s'arrêter à la mono-substitution dans le cas des réactions de type Minisci. Des solutions à ce problème ont été apportées au fil des recherches, notamment le fait de travailler dans un système biphasique permet de favoriser la mono-acylation. En effet, la première acylation diminue la basicité de l'hétérocycle et augmente la fraction de produit non protoné qui est alors extrait par le solvant organique, tandis que le substrat protoné est maintenu en phase aqueuse.

Cependant, le système rédox utilisant TBHP/Fe²⁺ en présence d'aldéhydes montre une faible efficacité pour la mono-acylation. Pour tenter de remédier à ce problème, Minisci décide de changer de substrat en remplaçant les aldéhydes par des α -cétoacides. En 1991, il reporte alors la première acylation de *N*-hétérocycles en générant le radical acyle par décarboxylation des α -cétoacides correspondant, en employant le système catalytique classique persulfate/Ag⁺.^[332] La sélectivité s'avère améliorée avec cette méthodologie et la quinoléine monosubstituée peut être obtenue dans certains cas. Néanmoins, cela ne change pas le fait que les différents régioisomères en positions C2 et C4 sont formés. De plus, le résultat de la manipulation reste tout de même fortement dépendant des substrats utilisés et des conditions réactionnelles (Tableau 9).

Tableau 9 : Premier exemple d'acylation de *N*-hétérocycles en utilisant des α -cétoacides



Entrée	R	Solvant	Acide	Conversion (%)	C2 (%)	C4 (%)	Diacyle (%)
1	Me	H ₂ O	H ₂ SO ₄	48	9	20	19
2	Me	DCM/H ₂ O	H ₂ SO ₄	74	32	23	19
3	Me	DCM/H ₂ O	TFA	90	37	14	39
4	Pr	DCM/H ₂ O	TFA	83	36	36	11
5	Ph	DCM/H ₂ O	TFA	100	63	27	0

Le principal défaut de la réaction de Minisci dans les conditions classiques réside dans le besoin d'utiliser un catalyseur d'argent coûteux pour générer le radical. À la suite de ces travaux initiaux, les chimistes ont continué d'explorer l'acylation radicalaire des composés *N*-hétérocycliques pauvres en électrons dans le but de mettre en point de nouvelles méthodes plus performantes sans avoir recours aux métaux de transition.

b) Exemples récents

De nouveaux protocoles alternatifs afin de pouvoir générer des radicaux acyles en s'affranchissant de l'emploi de métaux de transition ont alors vu le jour. Au fil du temps, de multiples méthodes permettant l'obtention de radicaux acyles ont été découvertes et plusieurs procédures efficaces sont désormais reportées dans la littérature. Toutes ces méthodes sont trop nombreuses pour être citées individuellement mais une excellente revue regroupe les différents procédés pour former les radicaux acyles en fonction des principaux précurseurs utilisés et illustre également leurs applications utiles en synthèse organique.^[333] Les exemples récemment reportés concernant l'acylation radicalaire de composés *N*-hétérocycliques *via* des réactions de type Minisci sont présentés ici.

En 2013, Antonchick publie une méthodologie novatrice pour réaliser l'acylation radicalaire de composés *N*-hétérocycliques sans utiliser de métal, avec une réactivité similaire à la transformation de Minisci. La procédure développée repose sur la génération d'un radical acyle à partir de l'aldéhyde correspondant, en présence du periodinane PIFA et de l'azoture TMSN₃ (Figure 100).^[334]

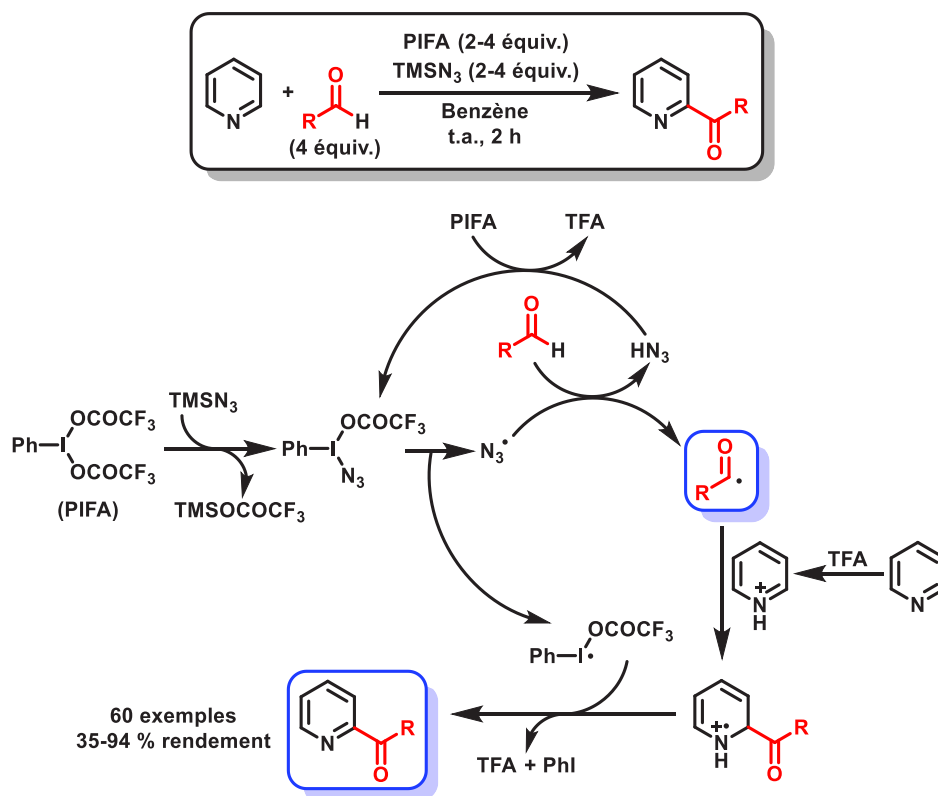


Figure 100 : Exemple novateur d'acylation radicalaire de *N*-hétérocycles sans l'emploi de métaux

Le mécanisme de ce couplage fait intervenir la formation d'un radical azoture après échange de ligand entre PIFA et TMSN₃, suivi d'un transfert d'atome d'hydrogène avec l'aldéhyde pour former le radical acyle désiré. La réaction d'acylation est effectuée dans des conditions douces à température ambiante. Le domaine d'application de la transformation est vaste au regard des deux partenaires de couplage et les produits acylés sont obtenus avec de bons rendements. Néanmoins, la méthode présente le désavantage d'utiliser un large excès de l'aldéhyde ainsi que des additifs nécessaires à l'obtention du radical acyle, ce qui entraîne la formation de nombreux déchets. De plus, la réaction est effectuée dans le benzène, solvant particulièrement toxique.

Par la suite, d'autres travaux basés sur la génération de radicaux acyles à partir d'aldéhydes afin d'effectuer l'acylation de divers *N*-hétérocycles ont été réalisés. La plupart des procédures développées n'utilisent pas de métaux de transitions et font intervenir des oxydants forts de type persulfate ou hydroperoxyde (Figure 101).

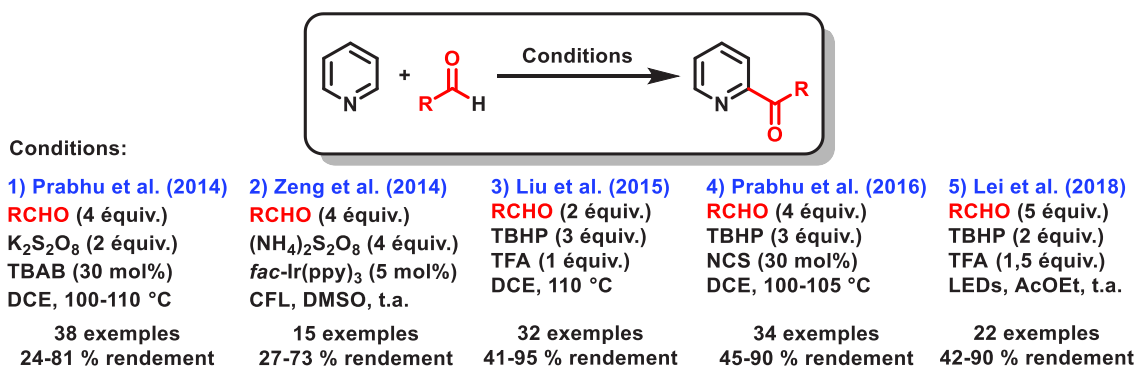


Figure 101 : Acylations radicalaires de *N*-hétérocycles récemment reportées à partir d'aldéhydes

En 2014, Prabhu et son équipe reportent une méthodologie permettant d'effectuer l'acylation de *N*-hétérocycles à partir d'aldéhydes uniquement en présence de l'oxydant K₂S₂O₈ et d'une quantité sub-stœchiométrique de l'additif TBAB, utilisé afin de promouvoir la décomposition du persulfate et la génération du radical acyle (Figure 101.1).^[335] Cependant, le couplage est effectué presque exclusivement sur des substrats de type isoquinoléine et la réaction requiert des excès de réactifs ainsi que des conditions drastiques avec des températures élevées.

La même année, le groupe de Zeng publie une réaction d'acylation entre des phénanthridines et des aldéhydes de façon thermique ou photochimique.^[336] La procédure thermique reprend exactement les mêmes conditions que la méthode de Prabhu reportée précédemment. En ce qui concerne l'acylation par voie photochimique, la réaction est effectuée sous irradiation par une CFL en présence d'un photocatalyseur à base d'iridium et d'un excès de persulfate (Figure 101.2). Néanmoins, cette approche souffre de l'utilisation du coûteux catalyseur, d'excès de réactifs ainsi que du peu d'exemples reportés avec des rendements assez modestes. De plus, cette réaction est effectuée uniquement sur des *N*-hétérocycles de type phénanthridine et ne tolère pas les aldéhydes aliphatiques, ce qui limite son champ d'applications.

Par la suite, les équipes de Liu^[337] et Prabhu^[338] décrivent des méthodologies similaires pour l'acylation de *N*-hétérocycles sans l'emploi de métaux de transition, respectivement en 2015 et 2016 (Figure 101.3-4). Ces travaux décrivent la formation de radicaux acyles à partir des aldéhydes correspondants, en présence de l'hydroperoxyde TBHP et d'additifs (respectivement TFA et NCS). Toutefois, l'utilisation d'excès de réactifs ainsi que les conditions réactionnelles avec des températures élevées dans un solvant à bas point d'ébullition entravent l'utilité synthétique de ces procédures.

En 2018, alors que nous avons déjà entrepris nos travaux de recherche, le groupe de Lei a publié un article concernant le premier exemple d'acylation photo-induite de *N*-hétérocycles en utilisant des aldéhydes.^[339] Ce protocole permet de générer les radicaux acyles grâce à l'irradiation du milieu réactionnel par la lumière visible. La réaction est réalisée à température ambiante en présence d'un excès de TBHP et de TFA (Figure 101.5). Les auteurs suggèrent la formation d'un complexe par liaisons hydrogène entre le *N*-hétérocycle et TBHP. Ce dernier va alors promouvoir la rupture homolytique du peroxyde lors de l'irradiation par la lumière afin de former les radicaux correspondants, suivi de l'obtention du radical acyle par transfert d'atome d'hydrogène avec l'aldéhyde. Toutefois, cette procédure utilise 5 équivalents d'aldéhyde et la réaction est réalisée avec peu d'hétérocycles de structure différente de l'isoquinoléine. De plus, uniquement des aldéhydes aromatiques sont mis en jeu hormis trois substrats avec de longues chaînes aliphatiques à plus de 5 carbones.

Certaines publications basées sur le même principe, mais employant des partenaires de couplage benzyliques différents des aldéhydes ont ensuite été reportées. Ces transformations passent également par un intermédiaire de nature radical benzoyle après oxydation du substrat aromatique mis en jeu, à nouveau par des hydroperoxydes ou des persulfates (Figure 102).

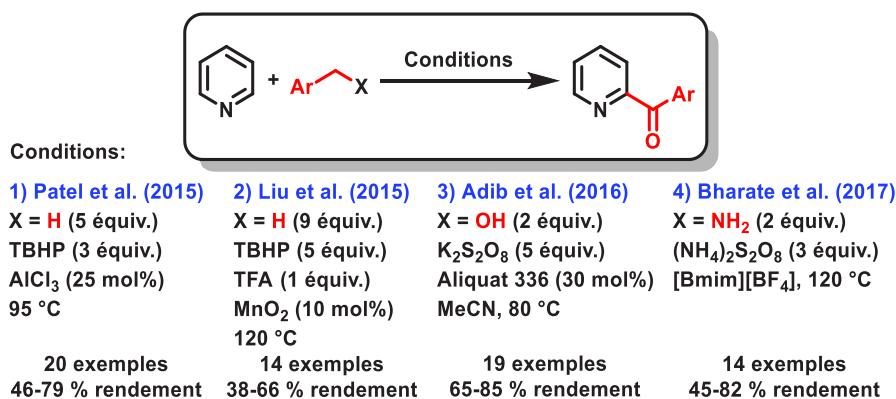


Figure 102 : Acylations radicalaires de *N*-hétérocycles à partir de différents substrats

En 2015, les groupes de recherche de Patel^[340] et Liu^[341] reportent simultanément différentes approches d'acylation de *N*-hétérocycles en mettant en jeu des substrats dérivés du méthylbenzène. Dans les deux cas, le réactif avec le groupement tolyle est oxydé en composé benzaldéhyde correspondant par l'intermédiaire de TBHP suivie de la génération du radical acyle (Figure 102.1-2). La méthode de Patel utilise l'acide de Lewis AlCl₃ comme additif pour se coordonner à l'azote de l'hétérocycle afin de le rendre encore plus déficitaire en électrons et augmenter l'électrophilie de la

position C1. La procédure de Liu s'applique quant à elle uniquement aux dérivés de l'isoquinoléine. Elle s'effectue en milieu acide avec un équivalent de TFA en présence de TBHP et emploie une quantité catalytique de MnO_2 . De façon intéressante, il est possible de réaliser la benzylation en remplaçant le peroxyde par DTBP et l'additif par $\text{Y}(\text{OTf})_3$. De façon similaire aux exemples précédents, ces transformations requièrent de larges excès de réactifs ainsi que des températures réactionnelles élevées.

En 2016, Adib développe une méthodologie semblable par oxydation de l'alcool benzylique utilisé comme réactif en benzaldéhyde correspondant.^[342] La réaction est aussi réalisée à des températures assez élevées et nécessite un excès de persulfate ainsi que l'ajout de l'ammonium quaternaire Aliquat 336 pour avoir lieu (Figure 102.3). Une approche complémentaire utilisant des alcools primaires aliphatiques pour l'acylation radicalaire d'hétérocycles a été décrite en 2012 par le groupe de Zhu.^[343] Le protocole fait intervenir un excès d'oxydant TBHP ainsi qu'un catalyseur à l'or(III) à une température de 120 °C. Enfin, l'équipe de Bharate reporte en 2017 l'acylation de *N*-hétérocycles avec des partenaires de couplage dérivés de benzylamine.^[344] Le principe reste le même, le substrat mis en jeu est oxydé puis converti en radical acyle en présence d'un excès de persulfates. La transformation est effectuée dans le liquide ionique $[\text{Bmim}][\text{BF}_4]$ comme solvant à de hautes températures (Figure 102.4).

Délaissés pendant de nombreuses années, la communauté scientifique a récemment montré un fort engouement concernant l'utilisation des α -cétoacides comme agents acylants, notamment avec le développement de nouvelles réactions d'acylations radicalaires jouant un rôle important en synthèse organique.^[345] En effet, ces composés s'avèrent être des substrats de choix car ils sont non toxiques et largement abondants. Une revue détaillée traitant les différentes méthodes de synthèse permettant l'obtention des α -cétoacides ainsi que leurs propriétés physico-chimiques a été reportée dans la littérature.^[346] De plus, ces composés présentent l'avantage de former du CO_2 comme unique sous-produit lors d'une réaction d'acylation, contrairement aux autres agents acylants classiquement utilisés (CDI, DCC, HATU, BOP...) qui génèrent de nombreux déchets. D'autre part, l'emploi de persulfates (en particulier $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$) en tant qu'oxydant est extrêmement fréquent dans ce genre de réactions d'acylation.^[347]

Par conséquent, on retrouve les α -cétoacides utilisés comme précurseurs de radicaux acyles, au centre de nouvelles stratégies récentes pour l'acylation de *N*-hétérocycles pauvres en électrons (Figure 103).

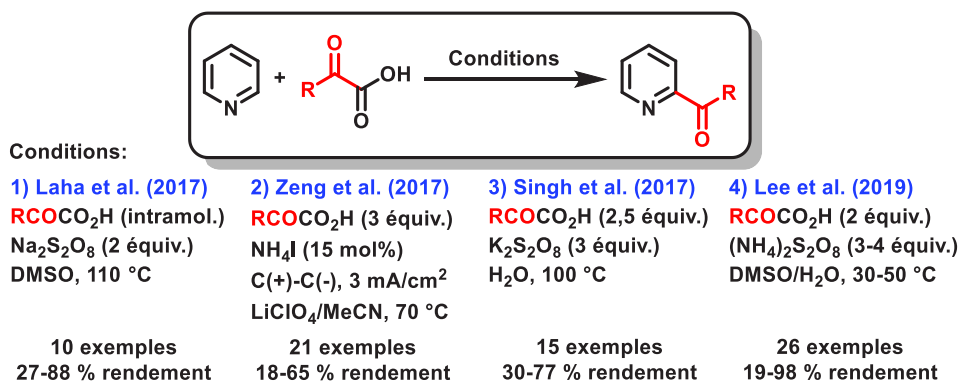


Figure 103 : Acylations radicalaires de *N*-hétérocycles récemment reportées à partir d' α -cétoacides

En 2017, l'équipe de Laha reporte une publication permettant la synthèse d'azafluorénones par acylation intramoléculaire de type Minisci sur des 3-arylpyridines comportant un substituant α -cétoacide.^[348] La réaction s'effectue dans des conditions thermiques à des températures élevées, en l'absence de métal avec un excès de persulfate (Figure 103.1). Cependant, le champ d'application de cette transformation est limité et peu d'exemples sont décrits.

La même année, une approche concernant l'acylation de *N*-hétérocycles avec des α -cétoacides par voie électrochimique est décrite par le groupe de Zeng.^[349] Le radical acyle est généré par oxydation anodique, promu par le catalyseur rédox NH_4I (Figure 103.2). Cette procédure s'avère néanmoins limitée par le matériel spécifique nécessaire pour sa mise en œuvre.

Pendant que nous étions en train d'effectuer nos recherches, Singh a publié en 2017 une méthodologie pour l'acylation de composés hétérocycliques azotés avec des α -cétoacides.^[350] La réaction a lieu dans des conditions thermiques en présence de persulfate (Figure 103.3). Néanmoins, cette procédure requiert des hautes températures et un excès de réactifs. De plus, seulement deux exemples faisant intervenir des *N*-hétérocycles différents de l'isoquinoléine sont reportés et uniquement un α -cétoacide aliphatique est utilisé.

Alors que nous avons terminé ce projet, l'équipe de Lee a très récemment publié en 2019 un protocole similaire pour l'acylation de *N*-hétérocycles. De façon surprenante, la réaction est réalisée en l'absence d'irradiation lumineuse, avec un excès de persulfate à des températures modérées (Figure 103.4).^[351] Bien que de telles transformations aient déjà été reportées dans des conditions comparables, les auteurs justifient l'efficacité de leur procédure à de faibles températures et en l'absence de catalyseur métallique ou d'activation par la lumière en utilisant le DMSO comme solvant de réaction. Ces derniers proposent une décomposition plus rapide du persulfate en radical sulfate ($\text{SO}_4^{\cdot-}$) dans ce solvant avec leurs conditions optimales (concentration, équivalents de réactifs) ce qui permet de réaliser le couplage sans catalyse. Toutefois, il s'avère que cette méthode conduit à de faibles rendements dans le cas des α -cétoacides aliphatiques ou des hétérocycles à 6 chaînons dérivés de la pyridine, même en augmentant la température du milieu réactionnel.

Par ailleurs, avec l'essor important que connaît la catalyse photorédox ces dernières années, de nouvelles approches photoinduites permettant la génération de radicaux acyles ont émergées.

Différents précurseurs peuvent être utilisés pour former simplement des radicaux acyles sous irradiation par la lumière visible. Plusieurs revues présentent les progrès effectués et rassemblent les avancées récentes dans ce domaine.^[352–354]

Plus particulièrement, les α -cétoacides s'avèrent être des substrats efficaces pour la génération de radicaux acyles par simple décarboxylation photo-induite. En effet, la conversion d'un α -cétoacide en radical acyle correspondant peut s'effectuer grâce à la catalyse photorédox, par l'intermédiaire de transferts mono-électroniques. Il est possible de réaliser l'oxydation photocatalytique du carboxylate pour obtenir le radical acyle désiré après décarboxylation. Une méthode alternative consiste à installer un groupe partant (X), typiquement avec le *N*-hydroxyphthalimide, pour former un α -cétoester activé. Ce dernier peut alors être réduit par un photocatalyseur afin de générer le radical acyle après décarboxylation (Figure 104).

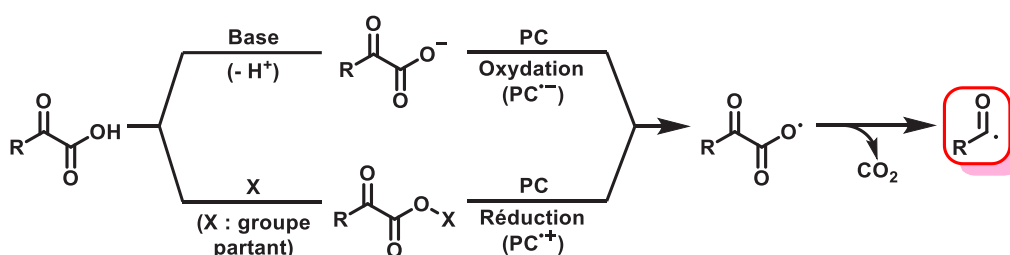
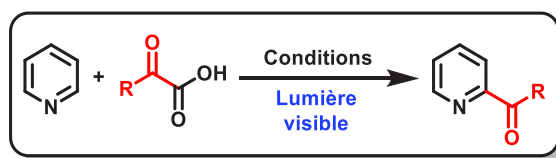


Figure 104 : Génération d'un radical acyle à partir d' α -cétoacides par catalyse photorédox

Cependant, au moment où nous avons débuté ce projet, aucun exemple de réaction photo-induite par la lumière visible n'était reporté dans la littérature en ce qui concerne l'acylation radicalaire de *N*-hétérocycles avec les α -cétoacides. En revanche, depuis la fin de nos travaux, quatre publications relatives à ce sujet ont vu le jour.

La première est parue en 2018 par le groupe de Shah.^[355] Ce dernier reporte l'acylation de *N*-hétérocycles azotés par couplage avec des alcynes terminaux. Les alcynes mis en jeu sont convertis en α -cétoacides correspondants par oxydation en présence d'un excès de persulfate et servent ainsi de précurseurs de radicaux acyles. La réaction est effectuée à température ambiante en milieu acide et fait intervenir la catalyse photorédox avec l'utilisation d'un photosensibilisateur à base de ruthénium ($\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$) sous irradiation par la lumière visible. Le photocatalyseur permet de réduire le persulfate en radical sulfate ($\text{SO}_4^{\bullet-}$), permettant la génération du radical acyle par transfert d'atome d'hydrogène avec l' α -cétoacide formé *in situ* après décarboxylation. Cependant, la réaction nécessite l'utilisation d'un catalyseur coûteux et s'avère uniquement compatible avec des alcynes aromatiques, ce qui limite son domaine d'application.

Ensuite, d'autres articles décrivant l'acylation photo-induite de *N*-hétérocycles par l'intermédiaire d' α -cétoacides ont été reportés dans la littérature (Figure 105).



Conditions:

1) Zhang et al. (2018)	2) Xia et al. (2018)	3) Prabhu et al. (2019)
$\text{RCO}_2\text{CO}_2\text{H}$ (4 équiv.)	$\text{RCO}_2\text{CO}_2\text{H}$ (10 équiv.)	$\text{RCO}_2\text{CO}_2\text{H}$ (2 équiv.)
PIFA (2 équiv.)	$(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ (2 équiv.)	$\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8$ (2 équiv.)
LEDs bleues	LEDs, Ir-PC (0,2 mol%)	CFL, Ir-PC (2 mol%)
MeCN, t.a.	DMSO, t.a.	MeCN/ H_2O , t.a.
8 exemples	28 exemples	24 exemples
40-93 % rendement	30-84 % rendement	26-89 % rendement

Figure 105 : Acylations radicalaires photo-induites de *N*-hétérocycles à partir d' α -cétoacides

En 2018, Zhang reporte une transformation effectuée en présence d'un excès d'iode hypervalent PIFA, sous irradiation par la lumière visible à température ambiante (Figure 105.1).^[356] Le couplage ne nécessite pas l'emploi d'un photosensibilisateur et les auteurs proposent un mécanisme faisant intervenir un échange de ligand entre le PIFA et l' α -cétoacide mis en jeu, suivi de la rupture homolytique de la liaison I-O afin de générer le radical acyle après décarboxylation. L'addition de celui-ci sur l'hétérocycle va ensuite former un intermédiaire radicalaire capable d'engendrer une étape de propagation donnant lieu à une réaction radicalaire en chaîne auto-entretenue. La réaction requiert néanmoins un excès des réactifs et la présence d'un fort oxydant organique.

La même année, Xia et son équipe décrivent l'acylation d'hétérocycles azotés déficitaires en électrons avec des α -cétoacides par catalyse photorédox.^[357] La procédure utilise une quantité catalytique d'un photosensibilisateur à base d'iridium ($[\text{Ir}\{\text{dF}(\text{CF}_3\text{ppy})\}_2(\text{dtbbpy})]\text{PF}_6$) et un excès de persulfate, sous irradiation par la lumière visible à température ambiante (Figure 105.2). Le photocatalyseur permet de réduire le persulfate pour former le radical anion sulfate ($\text{SO}_4^{\cdot-}$), qui va alors effectuer un transfert d'atome d'hydrogène avec le cétoacide et générer le radical acyle après décarboxylation. Le catalyseur est ensuite régénéré par transfert monoélectronique avec l'intermédiaire issu de l'addition du radical acyle sur l'hétérocycle. Cependant, cette procédure présente les désavantages d'utiliser un large excès (10 équivalents) du partenaire de couplage α -cétoacide ainsi qu'un catalyseur à l'iridium coûteux.

En 2019, le groupe de Prabhu publie une méthode similaire pour l'acylation d'hétérocycles azotés.^[358] De façon identique, un photosensibilisateur à base d'iridium ($[\text{Ir}(\text{ppy})_2(\text{dtbbpy})]\text{PF}_6$) ainsi qu'un excès de persulfate sont employés, sous irradiation par la lumière visible (Figure 105.3). Le mécanisme de la réaction est semblable au protocole précédent et cette méthode souffre des mêmes défauts. La quantité de cétoacide a été diminué par 5 mais la charge catalytique en iridium est quant à elle 10 fois plus élevée.

Dans tous les exemples décrits précédemment, les réactions requièrent des conditions drastiques avec des températures élevées et des excès de réactifs ou l'utilisation de coûteux photosensibilisateurs. Par ailleurs, aucune méthodologie photo-induite permettant l'acylation de *N*-hétérocycles avec des α -cétoacides n'était reportée au moment où nous avons entrepris ces travaux.

2. Résultats et discussion

Partant de ce constat, nous avons entrepris la conception d'une méthode alternative permettant l'acylation C-H radicalaire photo-induite d'une vaste gamme d'hétérocycles azotés avec des α -cétoacides aliphatiques ou aromatiques. Ces partenaires de couplage présentent l'avantage d'être facilement convertis en radicaux acyles correspondants, générés dans des conditions douces et éco-compatibles à température ambiante, par irradiation du milieu réactionnel avec la lumière visible. Nous avons ainsi pour objectif de développer une approche générale pour l'acylation d'hétérocycles s'inscrivant dans un contexte de chimie durable avec des conditions réactionnelles respectueuses de l'environnement utilisant la lumière visible comme unique moyen d'activation, sans l'emploi d'aucun métal de transition ou de photosensibilisateur.

Depuis la découverte initiale de Mulliken en 1952 ayant formulé la théorie des complexes de transfert de charge,^[359] il a ensuite été démontré que la formation *in situ* d'un tel complexe électrons donneur-accepteur (EDA) entre deux composés d'un mélange réactionnel (interactions entre un donneur riche et un accepteur pauvre en électrons) permet de réaliser une transformation sans avoir recours à un photosensibilisateur externe.^[123] L'irradiation de ces complexes EDA généralement colorés par la lumière visible provoque des transitions électroniques (souvent mises en évidence par un changement de couleur de la solution) vers un état excité prompt à engendrer un processus radicalaire.

En tenant compte de la littérature ainsi que des résultats expérimentaux obtenus lors du chapitre précédent, la formation d'un complexe EDA entre les partenaires de couplage de la réaction d'acylation envisagée semble tout à fait probable. En effet, la capacité des *N*-hétérocycles à jouer un rôle important dans diverses réactions par transfert d'énergie a été largement démontré.^[360-364] D'autre part, les composés carbonylés (en particulier les α -cétoacides) trouvent de nombreuses applications dans des réactions photochimiques n'utilisant pas de photosensibilisateur.^[365-367] De plus, de nouvelles méthodes de synthèse impliquant la formation de complexes EDA avec des α -cétoacides ont récemment vu le jour.^[368,369] Par conséquent, la génération d'un complexe EDA sans précédent entre les substrats *N*-hétérocycles et α -cétoacides semble être une hypothèse fortement envisageable. Cette stratégie plausible serait alors une solution intéressante et prometteuse pour effectuer l'acylation photo-induite d'hétérocycles en l'absence de photocatalyseur.

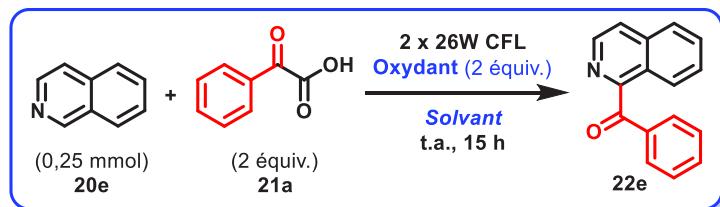
2.1. Optimisation des conditions réactionnelles

a) Réaction effectuée sur l'isoquinoléine

Nous avons commencé notre travail expérimental en effectuant le couplage entre l'isoquinoléine (**20e**) et l'acide phénylglyoxylique (**21a**) à l'air, sous irradiation par la lumière visible provenant de 2 x 26 W CFL à température ambiante pendant 15 heures. A notre grande satisfaction, en présence de persulfate d'ammonium dans le DCE, le produit de couplage désiré **22e** fonctionnalisé par le groupement acyle sélectivement en position C1 est obtenu avec un rendement modeste de 36 %

(Tableau 10, entrée 1). Ce résultat montre qu'il est effectivement possible d'effectuer la transformation en l'absence d'un photosensibilisateur externe dans le milieu.

Tableau 10 : Optimisation des conditions réactionnelles avec l'isoquinoléine (20e)^[a]



Entrée	Oxydant	Solvant	Rendement RMN (%) ^[b]
1	(NH ₄) ₂ S ₂ O ₈	DCE	36
2	Na ₂ S ₂ O ₈	DCE	44
3	K ₂ S ₂ O ₈	DCE	54
4	Oxone	DCE	54
5	PIDA	DCE	12
6	PIFA	DCE	0
7	K ₂ S ₂ O ₈	DCM	56
8	K ₂ S ₂ O ₈	Toluène	26
9	K ₂ S ₂ O ₈	DMSO	18
10	K ₂ S ₂ O ₈	Acétone	23
11	K ₂ S ₂ O ₈	MeOH	16
12	K ₂ S ₂ O ₈	MeCN	41
13	K ₂ S ₂ O ₈	H ₂ O	70
14	K ₂ S ₂ O ₈	DCM/H ₂ O (1:1)	68
15	K ₂ S ₂ O ₈	DCE/H ₂ O (1:1)	69
16	Oxone	DCM/H ₂ O (1:1)	30
17	Oxone	H ₂ O	traces
18	K ₂ S ₂ O ₈	DCE/H ₂ O (1:1)	0 ^[c]
19	K ₂ S ₂ O ₈	DCE/H ₂ O (1:1)	70 ^[d]

^[a] Conditions réactionnelles : **20e** (0,25 mmol), **21a** (0,50 mmol), Oxydant (0,50 mmol), solvant (1,5 mL), à l'air à t.a. pendant 15 h; ^[b] Rendement RMN déterminé sur le brut en utilisant CH₂Br₂ comme étalon interne; ^[c] réaction effectuée dans le noir à 40 °C; ^[d] avec 2 filtres λ>400 nm sur chaque CFL.

En remplaçant le contre cation du persulfate par le sodium ou le potassium, une légère augmentation du rendement est observée et le produit acylé **22e** est formé avec des valeurs respectives de 44 et 54 % (Tableau 10, entrées 2-3). Utiliser l'Oxone conduit au même résultat qu'avec $K_2S_2O_8$ et une conversion identique en **22e** de 54 % est observée (Tableau 10, entrée 4). En revanche, l'emploi de periodinanes pour jouer le rôle d'oxydant provoque une chute drastique du rendement ou une absence totale de réactivité. En effet, en présence de l'iode hypervalent PIDA ou de son homologue fluoré PIFA, seulement des traces du produit **22e** sont obtenues avec des rendements respectifs de 12 ou 0 % (Tableau 10, entrées 5-6). On constate ainsi que l'oxydant le plus performant pour réaliser ce couplage semble être $K_2S_2O_8$ (avec l'Oxone).

Par la suite, nous avons étudié l'influence du solvant sur la réaction. En remplaçant le solvant chloré DCE par le DCM, une conversion comparable de 56 % en produit acylé **22e** est observée (Tableau 10, entrée 7). Cependant, les solvants toluène, DMSO, acétone ou MeOH s'avèrent nettement moins efficaces pour ce couplage et le rendement en **22e** ne dépasse pas 30 % (Tableau 10, entrées 8-11). L'emploi de MeCN permet d'atteindre 41 % de conversion et lorsque la transformation est réalisée dans l'eau, le produit **22e** est obtenu avec un bon rendement de 70 % (Tableau 10, entrées 12-13).

Ce dernier résultat est particulièrement intéressant car l'emploi de l'eau comme solvant vert permet d'effectuer la réaction dans des conditions éco-compatibles. Néanmoins, nous nous sommes aperçus par la suite que réaliser le couplage uniquement dans l'eau pose parfois des problèmes de reproductibilité ainsi que des difficultés à solubiliser certains partenaires de couplage. Afin de pallier ces problèmes, nous avons décidé de travailler dans un milieu réactionnel hétérogène biphasique composé d'eau et des solvants chlorés (efficaces pour ce couplage) testés précédemment.

Ainsi, la manipulation effectuée dans un mélange DCM/H₂O ou DCE/H₂O (1:1) fournit des résultats comparables à ceux obtenus dans H₂O seulement (sans problème de reproductibilité et solubilité des substrats organiques). Les rendements en produit acylé **22e** sont quasiment identiques et valent respectivement 68 et 69 % (Tableau 10, entrées 14-15). Par ailleurs, nous avons voulu comparer l'efficacité de la réaction en utilisant l'Oxone au lieu de $K_2S_2O_8$ dans ces conditions. Dans le mélange biphasique DCM/H₂O (1:1), le rendement en **22e** chute à 30 % avec cet oxydant (Tableau 10, entrée 16). De plus, en employant l'eau comme solvant, seulement des traces du produit voulu **22e** sont observées (Tableau 10, entrée 17). Par conséquent, le persulfate s'avère être l'oxydant de choix pour cette réaction d'acylation. Ce sont donc les conditions réactionnelles faisant intervenir $K_2S_2O_8$ dans un mélange DCE/H₂O (1:1) qui ont été retenues (Tableau 10, entrée 15).

Enfin, nous avons vérifié le rôle primordial de la lumière visible pour promouvoir cette transformation. Ainsi, en effectuant le couplage dans le noir (en l'absence d'irradiation lumineuse), aucun produit acylé **22e** n'est formé (Tableau 10, entrée 18). De plus, nous avons réalisé le couplage en plaçant 2 filtres laissant passer uniquement les longueurs d'ondes supérieures à 400 nm sur chaque CFL utilisée (qui présentent un léger pic d'émission à environ 370 nm, cf partie expérimentale page 233). Le rendement en produit **22e** (70 %) est alors identique à la manipulation sans l'emploi des filtres $\lambda > 400$ nm (Tableau 10, entrée 19). Ces résultats confirment que la lumière dans le domaine du visible est essentielle pour effectuer l'acylation.

b) Réaction effectuée sur la quinoléine

Nous avons voulu explorer davantage le domaine d'application de cette réaction et vérifier si les conditions réactionnelles retenues lors de l'optimisation avec l'isoquinoléine sont généralisables sur d'autres *N*-hétérocycles possédant une structure et une réactivité différente. Ainsi, nous avons réalisé le couplage entre la quinoléine et l'acide phénylglyoxylique (**21a**) en présence de $K_2S_2O_8$ dans un mélange DCE/ H_2O (Figure 106).

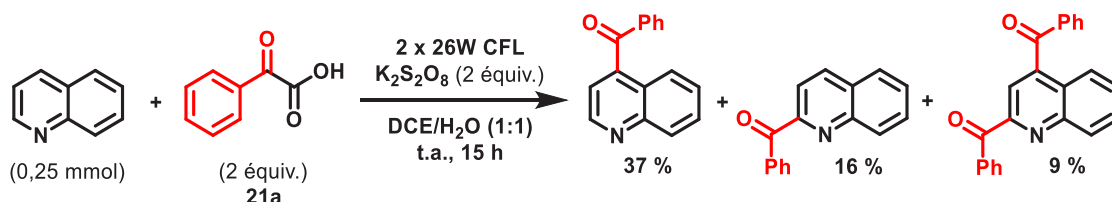


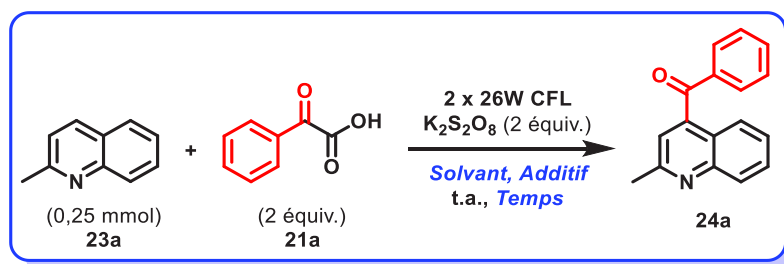
Figure 106 : Acylation effectuée sur la quinoléine

Dans le cas de la quinoléine, le rendement total en produit acylé est de 62 %. En revanche, on constate que la réaction n'est pas sélective et conduit à un mélange de 3 produits. En effet, les régioisomères fonctionnalisés aux positions C4 (37 %), C2 (16 %) ainsi que le composé disubstitué en C2 et C4 (9 %) sont obtenus. De façon similaire à la réactivité observée lors de la réaction de Minisci, la substitution nucléophile du groupement acyle s'effectue sur les positions les plus électrophiles de l'hétérocycle (en l'occurrence C2 et C4 pour la quinoléine). Ici, la transformation est peu sélective car la différence de densité électronique en C2 et C4 de la quinoléine n'est pas assez importante pour différencier la réactivité de ces positions (alors que la répartition des charges entre C1 et C3 est plus prononcée sur l'isoquinoléine). Nous avons alors décidé de continuer l'optimisation sur un dérivé de la quinoléine dont la position C2 est bloquée par un substituant afin de s'affranchir des problèmes de régiosélectivité.

c) Réaction effectuée sur la quinaldine

Nous avons donc changé de substrat et poursuivi l'optimisation en effectuant la réaction entre la quinaldine (2-méthylquinoléine, **23a**) et l'acide phénylglyoxylique (**21a**) en présence de $K_2S_2O_8$, sous irradiation par la lumière visible provenant de 2 x 26 W CFL à température ambiante. Nous avons commencé par réaliser le couplage dans un milieu réactionnel biphasique avec le mélange DCE/ H_2O (1:1) comme précédemment. Dans ces conditions, le produit acylé en position C4 de la quinoléine **24a** est obtenu comme unique régioisomère avec un rendement de 50 % (Tableau 11, entrée 1).

Tableau 11 : Optimisation des conditions réactionnelles avec la quinaldine (**23a**)^[a]



Entrée	Solvant	Additif	Temps (h)	Rendement RMN (%) ^[b]
1	DCE/H ₂ O (1:1)	-	15	50
2	H ₂ O	-	15	65
3	MeCN/H ₂ O (1:2)	-	15	61
4	MeCN/H ₂ O (1:2)	TFA (2 équiv.)	15	40
5	MeCN/H ₂ O (1:2)	-	15	17 ^[c]
6	MeCN/H ₂ O (1:2)	-	15	12 ^[d]
7	MeCN/H ₂ O (1:2)	-	15	14 ^[e]
8	MeCN/H ₂ O (1:2)	-	15	24 ^[f]
9	MeCN/H ₂ O (1:2)	-	15	47 ^[g]
10	MeCN/H ₂ O (1:2)	-	15	39 ^[h]
11	MeCN/H ₂ O (1:2)	-	15	52 ^[i]
12	MeCN/H ₂ O (1:2)	-	30	54

^[a] Conditions réactionnelles : **23a** (0,25 mmol), **21a** (0,50 mmol), $K_2S_2O_8$ (0,50 mmol), solvant (1,5 mL), t.a., à l'air;

^[b] Rendement RMN déterminé sur le brut en utilisant CH_2Br_2 comme étalon interne; ^[c] sans $K_2S_2O_8$ sous atmosphère d'air; ^[d] sans $K_2S_2O_8$ sous atmosphère d'oxygène; ^[e] sans $K_2S_2O_8$ sous atmosphère d'argon; ^[f] 1 équiv. de **21a** (0,25 mmol); ^[g] 1 équiv. de $K_2S_2O_8$ (0,25 mmol); ^[h] 3,0 mL de solvant; ^[i] 0,75 mL de solvant.

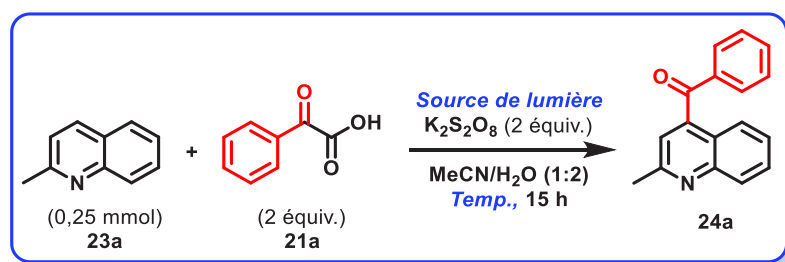
En employant H₂O comme solvant de réaction, on observe une amélioration du rendement avec 65 % de produit **24a** (Tableau 11, entrée 2) formé. Néanmoins, les mêmes difficultés que celles évoquées auparavant avec l'isoquinoléine (reproductibilité et solubilité des substrats) sont rencontrées dans ce cas. Afin de résoudre ces problèmes et d'améliorer la conversion du couplage, nous avons effectué la manipulation en milieu homogène avec un mélange monophasique composé de MeCN/H₂O (1:2) comme solvant. Le produit désiré **24a** est alors obtenu avec un rendement de 61 %, valeur supérieure aux conditions en milieu biphasique (Tableau 11, entrée 3 vs entrée 1).

Par la suite, nous avons fait varier différents paramètres réactionnels afin d'observer leur influence sur la transformation. Ainsi, en ajoutant un excès de TFA dans le milieu afin de protoner totalement la quinaldine, la conversion en produit **24a** diminue à 40 % (Tableau 11, entrée 4). Nous avons également

effectué la manipulation en l'absence d'oxydant et étudié l'impact de l'atmosphère du milieu réactionnel. En l'absence de $K_2S_2O_8$ dans les conditions standards (réaction réalisée à l'air), le produit acylé **24a** est formé avec seulement 17 % de rendement (Tableau 11, entrée 5). Remplacer l'atmosphère du milieu par de l'oxygène ou de l'argon, n'a pas d'effet notable sur la réactivité et **24a** est obtenu avec des rendements similaires de 12 et 14 % respectivement (Tableau 11, entrées 6-7). Ceci signifie que l'oxydant $K_2S_2O_8$ est nécessaire pour assurer une bonne conversion et que l'oxygène n'a pas un potentiel d'oxydoréduction assez élevé pour intervenir lors de ce couplage. Par ailleurs, diminuer la stœchiométrie de la réaction en mettant en jeu 1 équivalent d' α -cétoacide (**21a**) ou de $K_2S_2O_8$ engendre une baisse de l'efficacité du couplage (Tableau 11, entrées 8-9). D'autre part, augmenter ou réduire de moitié la concentration du milieu par rapport aux conditions standards engendre dans les 2 cas une diminution du rendement en produit **24a** (Tableau 11, entrées 10-11). Enfin, lorsque le temps de la réaction est prolongé jusqu'à 30 heures, la conversion en **24a** n'évolue pas davantage (Tableau 11, entrée 12).

Nous avons ensuite examiné l'impact de la source de lumière employée sur l'efficacité de la réaction. Dans les conditions retenues en utilisant les 2 x 26 W CFL, le produit acylé **24a** est obtenu avec un rendement de 61 % (Tableau 12, entrée 1).

Tableau 12 : Influence de la source de lumière pour la réaction avec la quinaldine (23a**)^[a]**



Entrée	Source de lumière	Temp. (°C)	Rendement RMN (%) ^[b]
1	2 x 26 W CFL	t.a.	61
2	23 W LEDs bleues	t.a.	7
3	Stylo UV-A ($\lambda = 315-400$ nm, $\lambda_{max} = 365$ nm)	t.a.	66
4	2 x 26 W CFL (filtre $\lambda > 400$ nm)	t.a.	62
5	Noir	40	0

^[a] Conditions réactionnelles : **23a** (0,25 mmol), **21a** (0,50 mmol), $K_2S_2O_8$ (0,50 mmol), solvant (1,5 mL), à l'air pendant 15 h; ^[b] Rendement RMN déterminé sur le brut en utilisant CH_2Br_2 comme étalon interne.

En revanche, en irradiant le milieu réactionnel avec un ruban de 23 W de LEDs bleues, le couplage est nettement moins performant, ce qui se traduit par l'obtention de seulement 7 % du produit désiré **24a** (Tableau 12, entrée 2). Par ailleurs, lorsqu'un stylo émettant des irradiations dans l'UV-A (entre 315 et 400 nm avec un maximum d'émission à 365 nm) est utilisé pour cette transformation, la

fonctionnalisation de l'hétérocycle a lieu, fournissant le produit **24a** correspondant avec une conversion de 66 % (Tableau 12, entrée 3). Ce résultat montre que la lumière dans le domaine de l'UV proche semble être approprié pour promouvoir cette réaction. Cependant, placer un filtre laissant passer uniquement la lumière avec des longueurs d'ondes supérieures à 400 nm sur chaque CFL résulte en la formation de **24a** avec un rendement de 62 % (Tableau 12, entrée 4). Ceci confirme que l'énergie fournie par la lumière du spectre visible permet d'induire ce couplage. Enfin, le rôle indispensable de la lumière a de nouveau été mis en évidence en effectuant la manipulation dans le noir en l'absence de source lumineuse. Dans ce cas, la quinaldine ne réagit pas et aucun produit d'acylation **24a** n'est observé (Tableau 12, entrée 5).

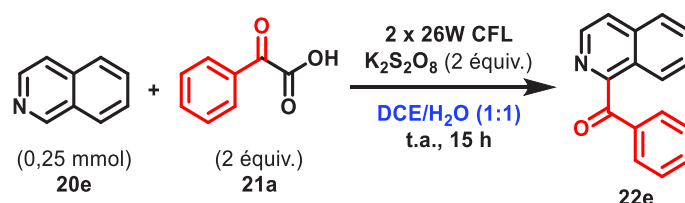
d) Caractérisation visuelle du milieu réactionnel

Nous voulons ici illustrer les problèmes rencontrés lors de l'optimisation (difficultés de reproductibilité et solubilité des substrats) en fonction du système de solvants utilisé. Ainsi, des photographies du milieu réactionnel ont été prises avant et après la transformation pour montrer l'aspect visuel du mélange lors des différentes conditions, en milieu biphasique et monophasique.

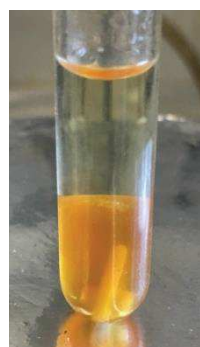
- **Mélange biphasique : DCE/H₂O (1:1)**

Les photos du milieu réactionnel ont été prises avant et après irradiation avec les 2 x 26 W CFL lors du couplage entre l'isoquinoléine (**20e**) et l'acide phénylglyoxylique (**21a**) en présence de K₂S₂O₈ dans un milieu monophasique avec un mélange DCE/H₂O (Figure 107).

Figure 107 : Aspect du milieu réactionnel dans le mélange biphasique DCE/H₂O (1:1)



Avant irradiation



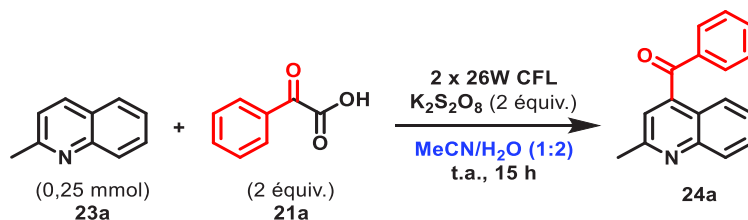
Après irradiation

Initialement, le milieu réactionnel est presque homogène avec quelques particules solides (persulfate de potassium) partiellement insoluble dans le mélange de solvant employé. Pendant l'irradiation avec la lumière visible, la quantité de solide dans la solution diminue au fur et à mesure de la réaction. A la fin de la transformation tous les composés sont solubles, le milieu réactionnel est totalement limpide et la couleur de la phase organique est passé d'incolor à orange.

- Mélange homogène : MeCN/H₂O (1:2)

Les photos du milieu réactionnel ont été prises avant et après irradiation avec les 2 x 26 W CFL lors du couplage entre la quinaldine (**23a**) et l'acide phénylglyoxylique (**21a**) en présence de K₂S₂O₈ dans un milieu homogène avec un mélange MeCN/H₂O (Figure 108).

Figure 108 : Aspect du milieu réactionnel dans le mélange homogène MeCN/H₂O (1:2)



Avant irradiation

Après irradiation

Initialement, le milieu réactionnel n'est pas complètement homogène et comporte des particules solides (persulfate de potassium) partiellement insoluble dans le mélange de solvant employé. Pendant l'irradiation avec la lumière visible, la quantité de solide dans la solution diminue au fur et à mesure de la réaction. A la fin de la transformation tous les composés sont solubles, le milieu réactionnel est totalement limpide et la couleur de la solution a changé de jaune pâle à marron.

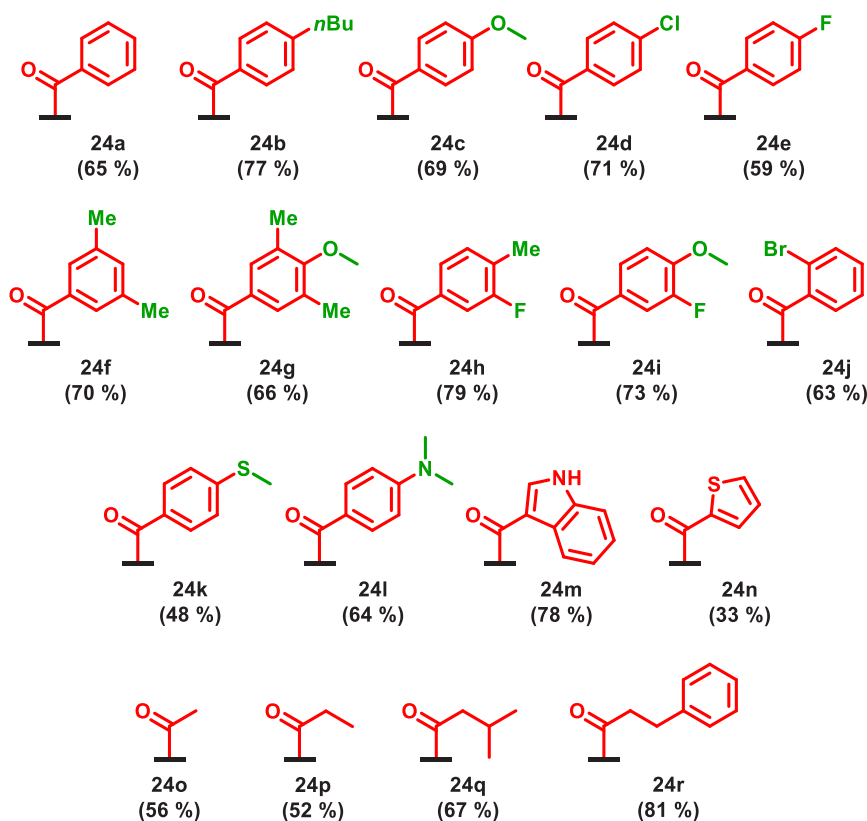
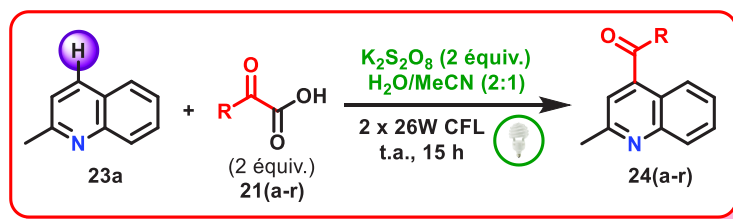
L'étude du champ réactionnel de cette acylation photo-induite a par la suite été effectuée en utilisant les conditions ci-dessus (décrites dans le Tableau 11, entrée 3).

2.2. Domaine d'application de la réaction

a) Variation des α -cétoacides carboxyliques

Une fois les conditions réactionnelles optimales établies, nous avons commencé par étudier la tolérance de cette méthodologie par rapport aux α -cétoacides carboxyliques utilisés. Nous avons ainsi réalisé l'acylation de la quinaldine (**23a**) avec différents dérivés d'acide glyoxylique (Figure 109).

Figure 109 : Variation des α -cétoacides carboxyliques utilisés pour l'acylation de la quinaldine



Conditions réactionnelles : **23a** (0,25 mmol), **21(a-r)** (0,50 mmol), $K_2S_2O_8$ (0,50 mmol) dans $H_2O/MeCN$ (1 mL : 0,5 mL), t.a., à l'air, 2 x 26W CFL pendant 15 h, rendements isolés.

Au regard des résultats obtenus, le couplage développé s'avère particulièrement performant avec une large gamme de substrats. Les dérivés d'acides arylglyoxyliques possédant aussi bien des groupements électrodonneurs ou attracteurs sont tout à fait compatibles avec la réaction. Ainsi, les composés fonctionnalisés en *para* par des substituants électrodonneurs comme une chaîne alkyle (**24b**) ou un groupement méthoxy (**24c**) sont obtenus avec des bons rendements respectifs de 77 et 69 %. La

présence d'halogènes désactivants sur la même position du cycle aromatique est également bien tolérée par la transformation, conduisant aux composés chloré (**24d**) et fluoré (**24e**) avec des rendements de 71 et 59 %.

L'introduction de motifs électrodonneurs similaires en *mé*ta ne modifie pas l'efficacité du protocole et les produits acylés **24f** et **24g** sont isolés avec des rendements comparables de 70 et 66 % respectivement. Les α -cétoacides possédant différents substituants à la fois électrodonneurs et électroattracteurs **21h** et **21i** sont également parfaitement compatibles avec la réaction et conduisent aux produits de couplage correspondants avec des rendements respectifs de 79 et 73 %. De façon remarquable, le substrat **21j** présentant un encombrement stérique relativement important avec un brome en *ortho* est aussi bien toléré par notre méthodologie. En effet, le produit d'acylation **24j** est obtenu avec un rendement satisfaisant de 63 %.

Il est possible d'apporter de la diversité au cours du couplage en utilisant des cétoacides portant des fonctions thioéther ou amine, fournissant les composés **24k** et **24l** avec des rendements convenables de 48 et 64 %. La stratégie développée permet aussi d'installer de manière efficace des groupements acyles possédant des motifs hétéroaromatiques, comme illustrée par la synthèse des produits **24m** et **24n** substitués par un indole ou un thiophène.

D'autre part, la transformation développée est également compatible avec des dérivés α -cétoacides aliphatiques, ce qui agrandit davantage le panel des produits d'acylation de *N*-hétérocycles possibles de former. Ainsi, le composé acétylé **24o**, difficile à atteindre dans la majorité des protocoles sans l'emploi de métaux de transition, est obtenu avec un rendement de 56 %. De façon similaire, la réaction est efficace en employant les substrats aliphatiques **21p** et **21q**. Les produits acylés correspondants avec une chaîne éthyle ou isobutyle sont isolés avec des rendements respectifs de 52 et 67 %. Enfin, le couplage est particulièrement performant dans le cas du produit **24r** portant une chaîne éthylbenzène, obtenu avec 81 % de rendement.

En revanche, cette méthodologie s'avère inefficace vis-à-vis de certains dérivés d'acide glyoxylique (Figure 110). C'est le cas des partenaires de couplage **21s** et **21t** possédant un groupement CF₃ ou CH₂Br directement attaché au cétoacide. Ces derniers ne sont pas réactifs, probablement à cause de la présence des groupements électroattracteurs qui diminuent le caractère nucléophile du radical acyle mis en jeu lors du couplage. Nous avons aussi utilisé l'acide *N,N*-diméthylloxamique (**21u**) pour effectuer la transformation dans les conditions réactionnelles standards. De la même façon, ce substrat est malheureusement non toléré par notre protocole car aucune trace du produit d'addition du radical carbamoylé sur l'hétérocycle (pour former l'amide correspondant) n'a été observé.

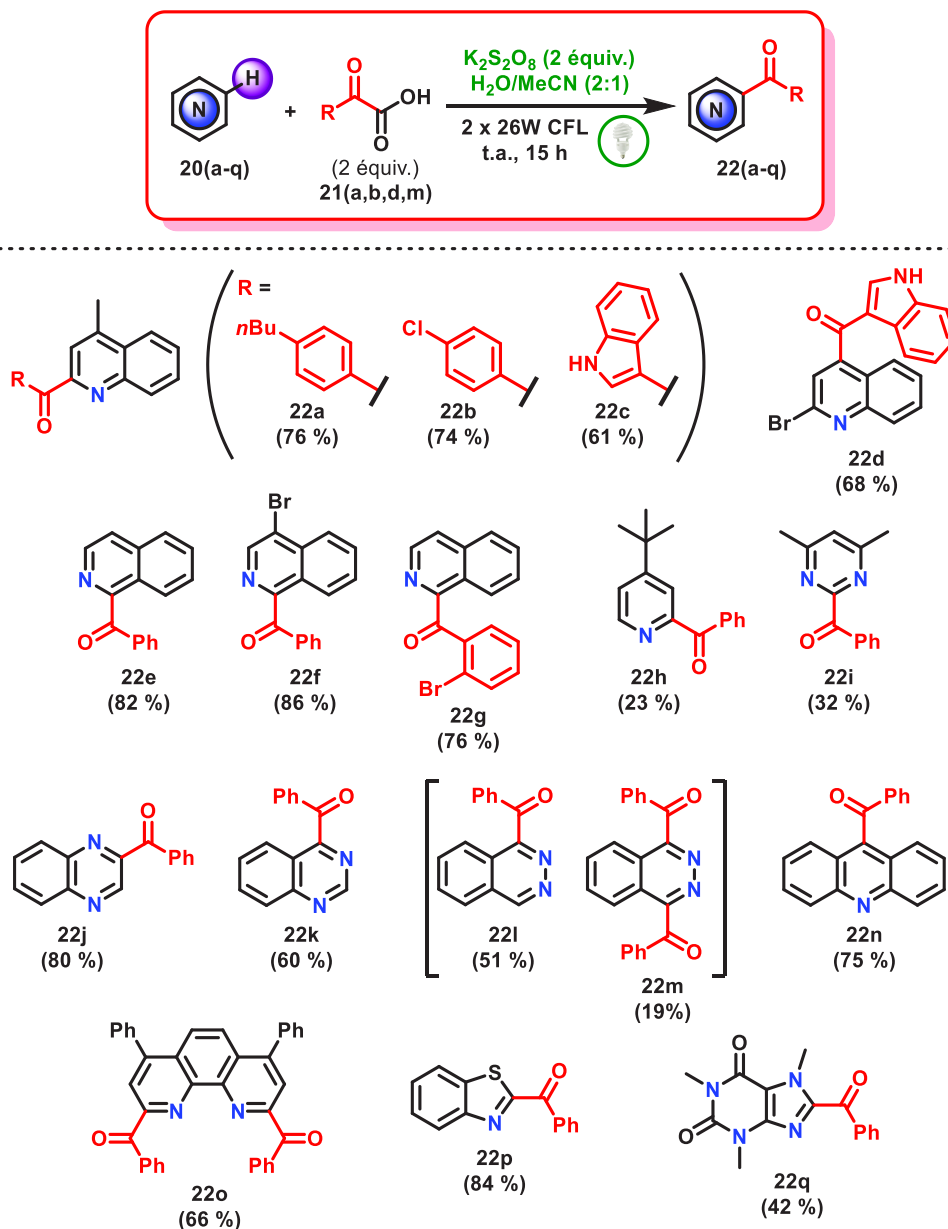


Figure 110 : α -cétoacides carboxyliques inefficaces pour cette réaction

b) Variation des *N*-hétérocycles

Afin d'explorer davantage le potentiel de cette transformation, nous avons réalisé l'acylation de divers *N*-hétérocycles dans les conditions réactionnelles précédemment décrites (Figure 111).

Figure 111 : Variation des *N*-hétérocycles utilisés pour l'acylation



Conditions réactionnelles : **20(a-q)** (0,25 mmol), **21(a,b,d,m)** (0,50 mmol), $K_2S_2O_8$ (0,50 mmol) dans $H_2O/MeCN$ (1 mL : 0,5 mL), t.a., à l'air, 2 x 26W CFL pendant 15 h, rendements isolés.

La lépidine (4-méthylquinoléine) montre une réactivité comparable à son homologue substitué par un méthyle en C2, délivrant les produits d'acylation **22a**, **22b** et **22c** avec des rendements respectifs de 76, 74 et 61 %. De façon intéressante, la présence d'un brome sur la quinoléine (pratique pour une post-diversification) est bien tolérée par la réaction et le composé **22d** est isolé avec un rendement de 68 %.

En ce qui concerne les analogues isoquinoléines, ces partenaires de couplage présentent une grande réactivité vis-à-vis de la méthodologie développée ainsi qu'une bonne régiosélectivité. En effet, l'acylation s'effectue presque exclusivement en position C1 sur cette famille d'hétérocycles azotés. Ainsi, l'addition sélective du radical benzoyle sur l'isoquinoléine (**20e**) se fait sans difficulté et le produit acylé **22e** est isolé avec un très bon rendement de 82 %. L'introduction d'un brome sur l'un ou l'autre des partenaires de couplage (hétérocycle ou cétoacide) ne modifie pas la réactivité importante observée pour les isoquinoléines, conduisant à la formation des composés **22f** et **22g** avec des rendements similaires.

En revanche, l'acylation de *N*-hétérocycles à 6 chaînons comme la pyridine ou la pyrimidine s'avère nettement moins efficace avec notre méthodologie. En effet, la fonctionnalisation de ces composés hétérocycliques en position C2 par un groupement benzoyle s'effectue avec de faibles rendements de 23 et 32 % respectivement pour les produits de couplage **22h** et **22i**. Ceci pourrait s'expliquer par la méthode développée par le groupe Baran, permettant de prédire la régiosélectivité lors d'une réaction de Minisci, évoquée au cours de l'introduction (Figure 97). En effet, selon ce modèle, la présence d'un substituant méthyle sur le *N*-hétérocycle va activer la réactivité des positions en *ortho* de celui-ci. Dans notre cas, avec les substrats **20h** et **20i**, les positions activées sont donc respectivement celles en C3 et C5. Or, la réactivité intrinsèque de ces positions riches en électrons n'est pas propice pour une addition radicalaire nucléophile, comme c'est le cas lors d'une réaction de Minisci. Il y a donc un double effet antagoniste défavorable en ce qui concerne la réactivité des partenaires de couplage utilisés pour cette transformation. D'autre part, les rendements plus faibles observés pourraient s'expliquer par la nature du radical cation intermédiaire formé sur le *N*-hétérocycle, obtenu après addition du radical acyle lors du mécanisme d'une réaction de type Minisci (Figure 94). En effet, dans le cas des *N*-hétérocycles à 6 chaînons (comme les composés **20h** et **20i**), ce radical cation intermédiaire est moins stabilisé en comparaison avec les systèmes hétéroaromatiques bicycliques. La délocalisation électronique du radical sur ces composés hétérocycliques est moins importante, car non étendue par mésomérie au cycle benzénique adjacent. L'intermédiaire réactionnel formé est donc moins stable lorsque la transformation est effectuée avec ces systèmes cycliques à 6 chaînons.

Au contraire, la transformation réalisée sur les composés hétérobicycliques quinoxaline et quinazoline est particulièrement performante et régiosélective. En effet, l'acylation de la quinoxaline sélectivement en C2 et de la quinazoline en C4 conduit aux produits **22j** et **22k** avec de très bons rendements. Dans le cas de l'analogue bicyclique phtalazine, la réactivité observée est tout aussi importante mais le produit majoritaire monoacylé en C1 (**22l**) isolé avec 51 % est accompagné de 19 % du composé difonctionnalisé en C1 et C4 (**22m**).

Ce protocole est aussi adapté pour l'acylation d'aromatiques azotés tricycliques comme l'acridine et la bathophénantroline. En ce qui concerne l'acridine, la réaction est sélective de la position C9 et le produit de couplage correspondant **22n** est isolé avec un bon rendement de 75 %. Pour le dérivé de la 1,10-phénantroline, l'introduction du groupement acyle se fait de façon symétrique à la fois aux positions C2 et C9 pour obtenir le composé disubstitué **22o** avec un rendement satisfaisant de 66 %. L'étendue des motifs *N*-hétérocycliques compatibles avec la méthodologie développée a été

complétée par les acylations sélectives du benzothiazole (en C2) et de la caféine (en C8) conduisant respectivement aux produits **22p** et **22q**, isolés avec des rendements de 84 et 42 %.

Par ailleurs, cette transformation n'est pas tolérée par certains dérivés *N*-hétérocycliques (Figure 112). Il semblerait que ce protocole soit incompatible avec une fonction alcool libre présente sur l'hétéroaromatique. En effet, aucun produit de couplage n'est observé en utilisant la 4-hydroxyquinoléine (**20r**) comme substrat. D'autre part, la réaction d'acylation s'avère inefficace avec certains cycles à 6 chaînons dérivés de la pyridine ou de la 1,3,5-triazine. Ainsi, seulement des traces des composés attendus sont obtenus avec les partenaires 2,6-lutidine (**20s**), 2,6-dichloropyridine (**20t**) ou 2,4-dichloro-1,3,5-triazine (**20u**).

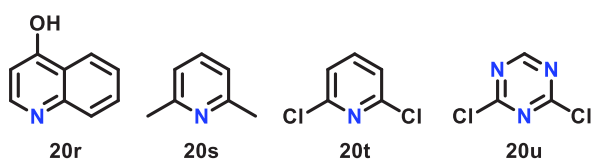


Figure 112 : *N*-hétérocycles inefficaces pour cette réaction

c) Application à la synthèse d'alcaloïdes naturels

En regardant les conditions réactionnelles extrêmement douces et la robustesse de ce protocole, cette transformation semble particulièrement adaptée pour la synthèse de structures moléculaires plus complexes. Il s'avère que les alcaloïdes possédant un motif isoquinoléine sont largement répandus dans de nombreux produits naturels avec plus de 400 composés découverts.^[370] Compte tenu de la réactivité et régiosélectivité importante de notre méthodologie vis-à-vis des isoquinoléines, la réaction développée devrait par conséquent être tout à fait adaptée pour la construction rapide et efficace de tels produits d'intérêts. Dans cette optique, nous avons donc entrepris le développement d'une nouvelle voie de synthèse permettant l'accès aux substances naturelles pulchétine A (**31**) ainsi que la liriodénine (**33**).

Ces deux alcaloïdes contenant un squelette isoquinoléine peuvent être obtenus à partir d'un intermédiaire commun, la 2*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*g*]isoquinoléine (**30**). Ce précurseur est synthétisé en quatre étapes en suivant des procédures de la littérature (Figure 113).^[371–373]

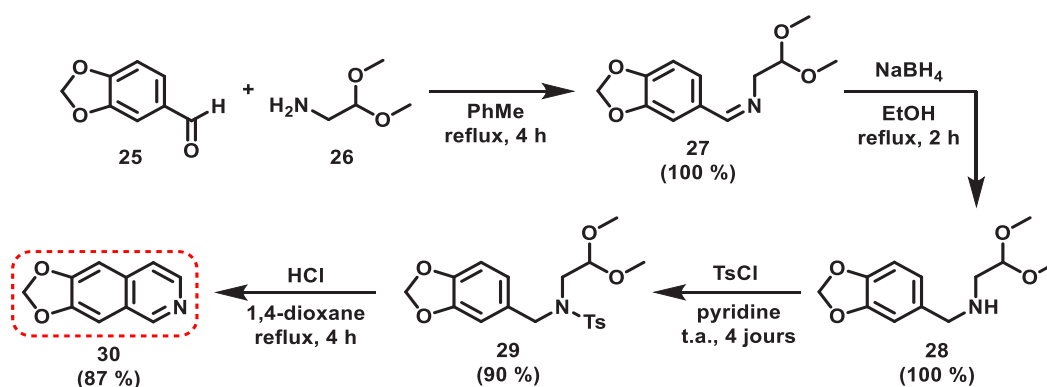


Figure 113 : Préparation de l'intermédiaire **30** pour la synthèse convergente de produits naturels

Les deux premières étapes font intervenir une amination réductrice entre l'aldéhyde **25** et l'amine primaire **26**. La condensation entre ces deux substrats pour former l'imine **27** correspondante ainsi que la réduction de celle-ci par le borohydrure de sodium conduisant à l'amine **28** se font de façon quantitative. La troisième étape consiste en l'obtention du sulfonamide **29** par réaction de tosylation entre l'amine secondaire **28** et le chlorure de tosyloyle avec un excellent rendement de 90 %. Enfin, la dernière étape clé de cette synthèse repose sur la cyclisation de Pomeranz-Fritsch du composé **29** en milieu acide dilué (déprotection de l'acétal suivie de la cyclisation par substitution électrophile aromatique et détosylation). De cette façon, l'isoquinoléine possédant un groupement fonctionnel méthylènedioxy aux positions C6 et C7 (**30**) est obtenu avec un très bon rendement de 87 %.

De façon satisfaisante, le composé **30** est préparé à l'échelle de plusieurs grammes et isolé avec un excellent rendement global de 78 % sur quatre étapes. De plus, ce chemin de synthèse présente l'avantage de recourir à des traitements réactionnels et purifications particulièrement simples à mettre en œuvre. En effet, tous les produits et intermédiaires sont purifiés et isolés uniquement par de simples lavages et extractions sans avoir à effectuer de chromatographie sur colonne.

Le dérivé d'isoquinoléine **30** peut être utilisé par la suite comme intermédiaire pour la synthèse convergente d'alcaloïdes naturels (précurseur de la pulchéotine A (**31**) et de la liriodénine (**33**)) en utilisant la réaction d'acylation développée (Figure 114).

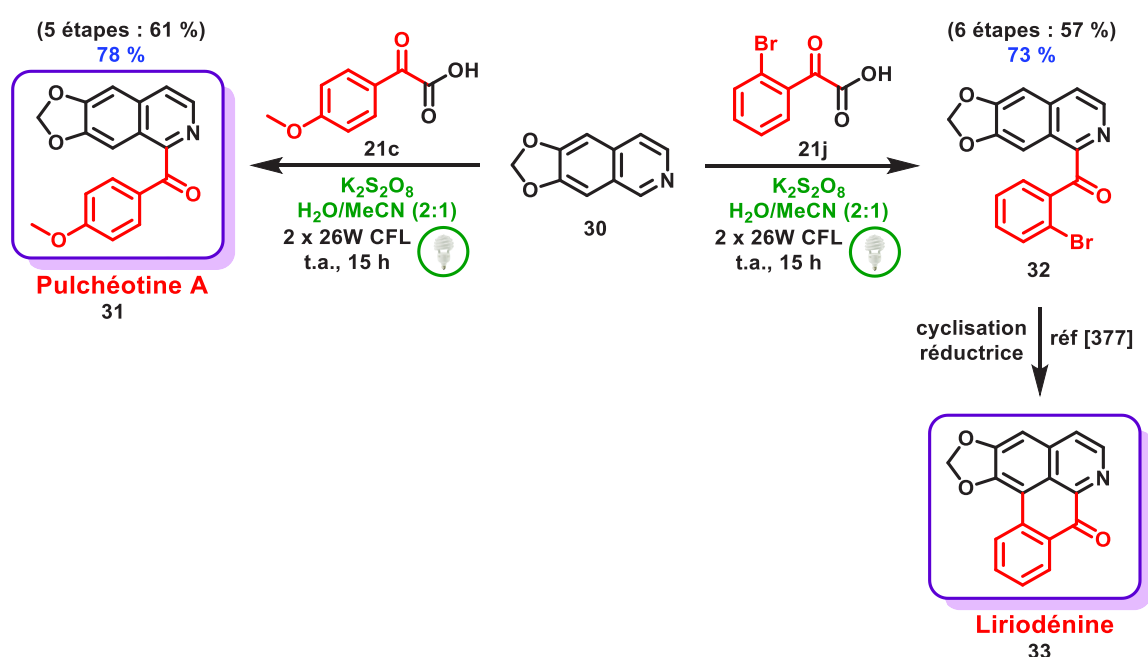


Figure 114 : Application de l'acylation développée pour la synthèse d'alcaloïdes naturels

En visant cet objectif, nous avons alors réalisé le couplage entre le composé **30** et l'acide 4-méthoxyphényl glyoxylique (**21c**). Cette réaction conduit à l'obtention directe et efficace de la pulchéotine A (**31**) avec un rendement satisfaisant de 78 % (et un très bon rendement global de 61 % sur cinq étapes). La pulchéotine A est un alcaloïde naturel isolé de *Ocotea pulchella*^[374] faisant partie de la famille des 1-benzoylisoquinoléine, une des classes les plus importantes des alcaloïdes

comportant cet hétérocycle. Les composés possédant ce motif structural (comme la pulchéotine A) présentent diverses propriétés biologiques comme des activités antimicrobiennes, antipaludiques, antitumorales, anti VIH et antioxydantes.^[375,376]

D'autre part, notre méthodologie permet également de réaliser l'acylation photo-induite de **30** avec l'acide 2-bromophényl glyoxylique (**21j**), afin de former le produit **32** avec un bon rendement de 73 % (57 % au total sur six étapes). La molécule **32** est un précurseur direct du produit naturel liriodénine (**33**) qui peut être obtenu avec 45 % de rendement en une étape par photocyclisation réductrice en présence de borohydrure de sodium dans le méthanol sous irradiation avec une lampe à vapeur de mercure de 450 W à température ambiante.^[377] La liriodénine est un alcaloïde naturel appartenant à la classe oxoaporphine que l'on retrouve dans de nombreuses espèces de plantes différentes (isolé pour la première fois de *Liriodendron tulipifera* et présent principalement dans les familles des Magnoliacées, Annonacées, Rutacées, Monimiacées et Ménispermacées).^[378] Cette molécule présente des activités pharmacologiques variées comme des propriétés antifongiques, antibactériennes, antiplaquettaires ou encore anticancéreuses.^[378,379] En particulier, la liriodénine et ses dérivés possèdent des activités antitumorales intéressantes, notamment avec des effets cytotoxiques sur les cancers de la poitrine^[380] et du poumon.^[381]

Nous pouvons remarquer que le champ d'application de la méthodologie développée est particulièrement vaste. Cette transformation est tolérante avec de nombreux dérivés d'acide glyoxylique et compatible avec des *N*-hétérocycles de structures variées. Ainsi, cette acylation C-H sélective photo-induite par la lumière visible possède un fort potentiel et donne accès à un large éventail de produits dans des conditions douces et éco-compatibles. De plus, ce protocole permet de synthétiser et fonctionnaliser des composés naturels d'intérêts présentant diverses propriétés biologiques (comme les alcaloïdes caféine, pulchéotine A et liriodénine) de façon rapide et efficace. Par conséquent, cette réaction présente des applications prometteuses dans le domaine de la chimie médicinale et agrochimie.

2.3. Études mécanistiques

Afin d'avoir une meilleure compréhension sur le fonctionnement de cette transformation photo-induite, nous avons mené des études mécanistiques.

a) Mise en évidence d'un processus radicalaire

Dans un premier temps, des tests ont été effectués afin de confirmer le caractère radicalaire de ce couplage. Ainsi, nous avons réalisé la transformation entre les composés **23a** et **21a** dans les conditions réactionnelles standards, en présence d'un excès (5 équivalents) du radical libre TEMPO ou du piègeur de radical DPE (Figure 115).

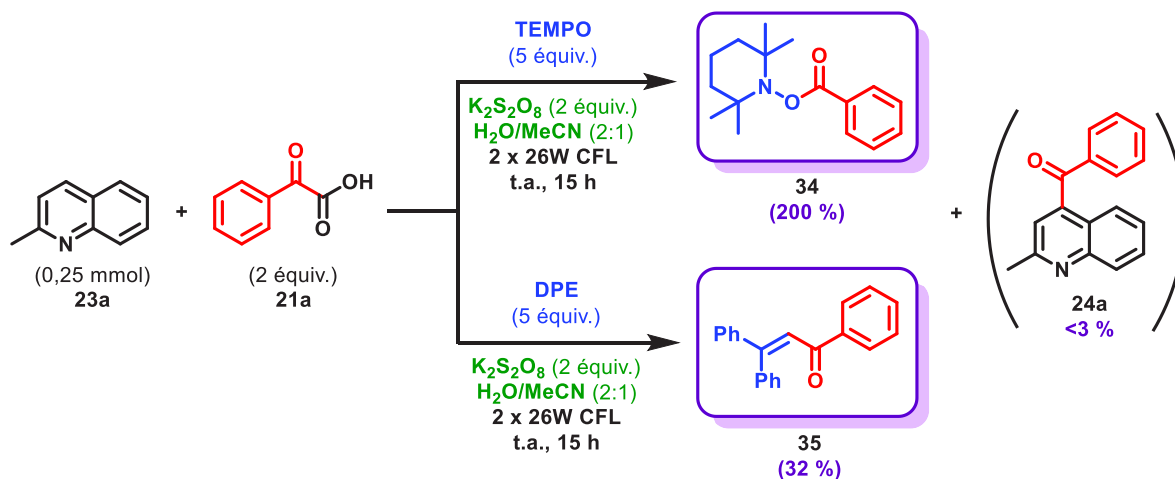


Figure 115 : Réaction entre 23a et 21a effectuée en présence de TEMPO et DPE

Dans les 2 cas, la formation du produit d'acylation de la quinaldine est totalement inhibée. En effet, seulement des traces du composé **24a** sont obtenues en présence de TEMPO et moins de 3 % de conversion avec le DPE. En revanche, les adduits formés par colligation entre le radical acyle ($PhCO^{\bullet}$) et le TEMPO (**34**) ou le DPE (**35**) sont détectés par GCMS, avec une conversion totale et une de 32 % respectivement. Ces résultats indiquent clairement qu'un mécanisme radicalaire est impliqué lors de cette réaction.

Les chromatogrammes des bruts réactionnels après traitement basique (Figure 116 et Figure 118) ainsi que les spectres de masse correspondant aux adduits **34** et **35** (Figure 117 et Figure 119) sont respectivement présentés ci-dessous.

TEMPO

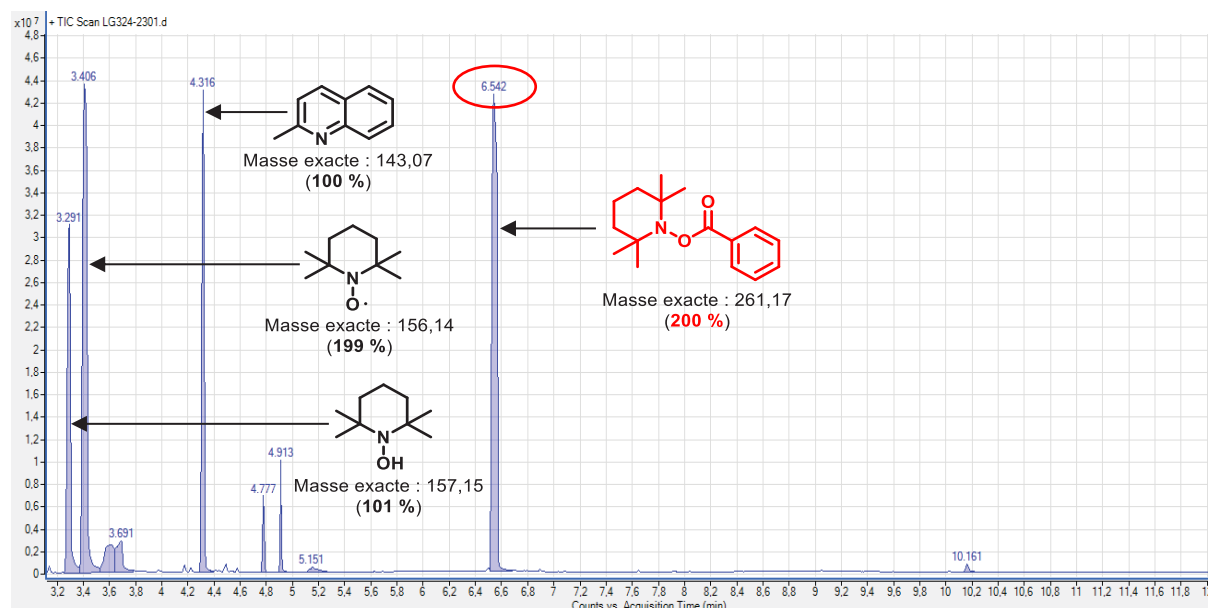


Figure 116 : Chromatogramme du brut réactionnel entre 23a et 21a en présence de TEMPO

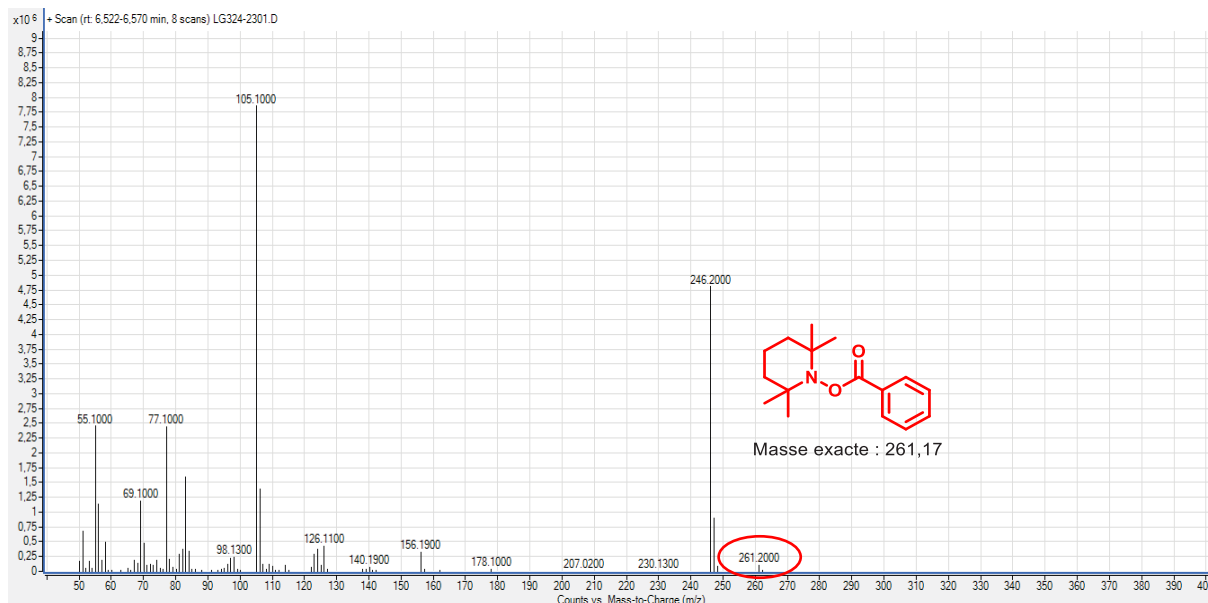


Figure 117 : Spectre de masse de l'adduit 34 entre le DPE et le radical benzoyle

DPE

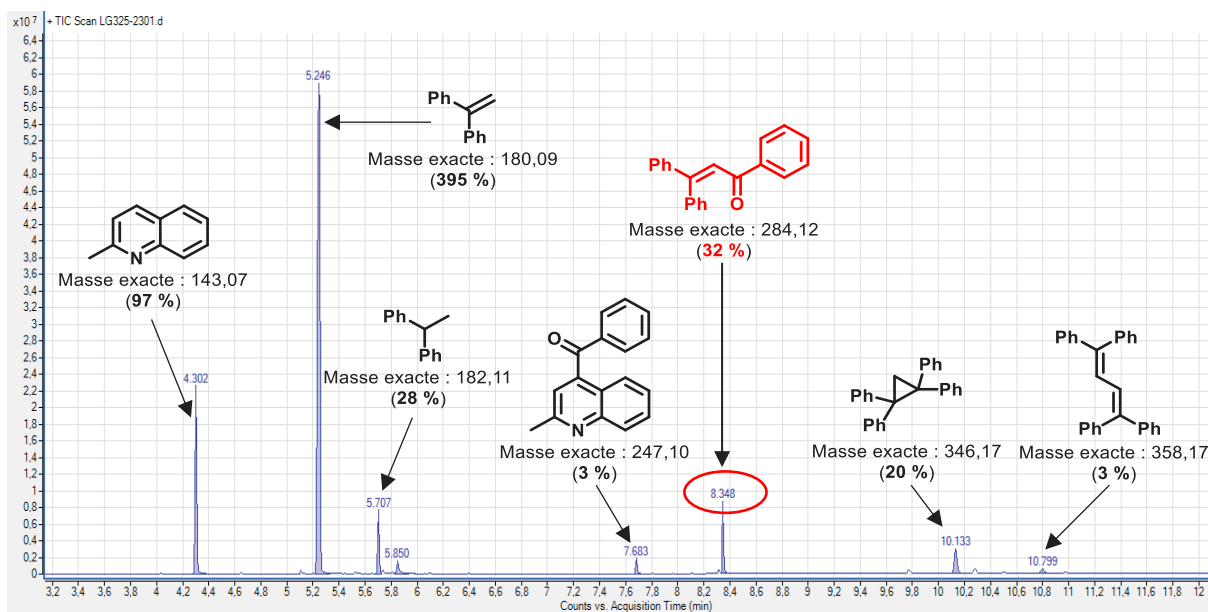


Figure 118 : Chromatogramme du brut réactionnel entre 23a et 21a en présence de DPE

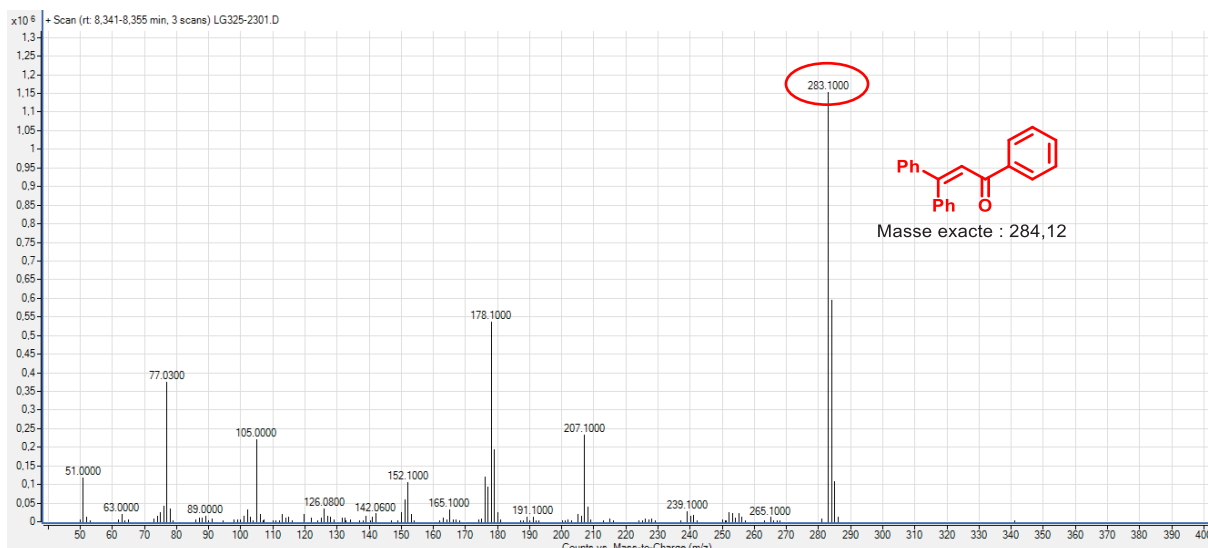
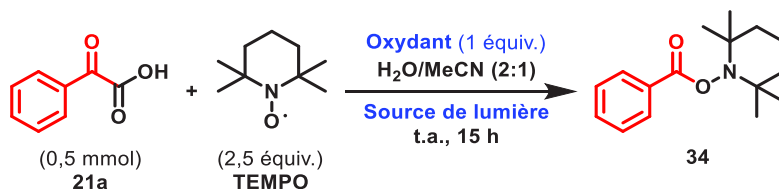


Figure 119 : Spectre de masse de l'adduit **35** entre le DPE et le radical benzoyle

b) Formation du radical acyle

Par la suite, nous avons analysé les conditions nécessaires à la formation du radical acyle (PhCO^\bullet) avec quelques expériences de contrôle (Figure 120). Nous avons ainsi mis à réagir l'acide phénylglyoxylique (**21a**) avec un excès du radical libre TEMPO en faisant varier certains paramètres réactionnels afin d'observer l'impact sur la conversion de l'adduit **34** formé. A la fin de chaque manipulation, le brut réactionnel a été analysé par GC-MS (après traitement basique) et les conversions ont été déterminées par RMN ^1H en utilisant le dibromométhane (CH_2Br_2) comme étalon interne.

Figure 120 : Conditions nécessaires à la formation du radical acyle



Entrée	Oxydant	Source de lumière	Conversion (%)
1	-	Noir, 40 °C	8
2	-	2 x 26W CFL	38
3	$\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$	2 x 26W CFL	98

Pour cela, nous avons observé l'influence de l'oxydant ainsi que de l'irradiation du milieu réactionnel avec la lumière visible sur la formation du radical benzoyle.

En réalisant la manipulation dans le noir (à l'abri de la lumière en chauffant à 40 °C) et en l'absence de $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$, seulement des traces de l'adduit **34** entre le TEMPO et le radical acyle sont observées, avec une très faible conversion de 8 % (Figure 120, entrée 1). Cela indique qu'uniquement une infime

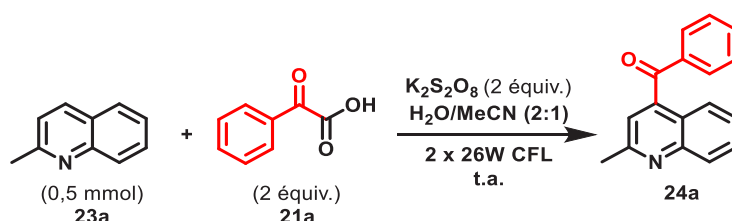
quantité de radical acyle est formé dans ces conditions. En effectuant la même expérience mais en irradiant le milieu réactionnel avec la lumière provenant de 2 x 26W CFL, l'adduit **34** est obtenu avec une conversion plus importante de 38 % (Figure 120, entrée 2). Par conséquent, la lumière visible joue un rôle crucial dans le processus de décarboxylation des α -cétoacides générant les radicaux acyles.^[382] Enfin, ajouter un équivalent de persulfate au mélange réactionnel résulte en la formation quantitative du composé **34** avec une conversion de 98 % (Figure 120, entrée 3). L'oxydant permet donc la transformation complète du dérivé d'acide glyoxylique en radical acyle correspondant.

L'analyse de ces manipulations permet d'avoir une meilleure compréhension sur les paramètres nécessaires à l'obtention de PhCO^\bullet . On constate en effet que l'irradiation par la lumière visible est primordiale pour générer le radical acyle par décarboxylation et que la présence de $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ comme oxydant améliore nettement l'efficacité de ce processus.

c) Expérience de contrôle « On/Off »

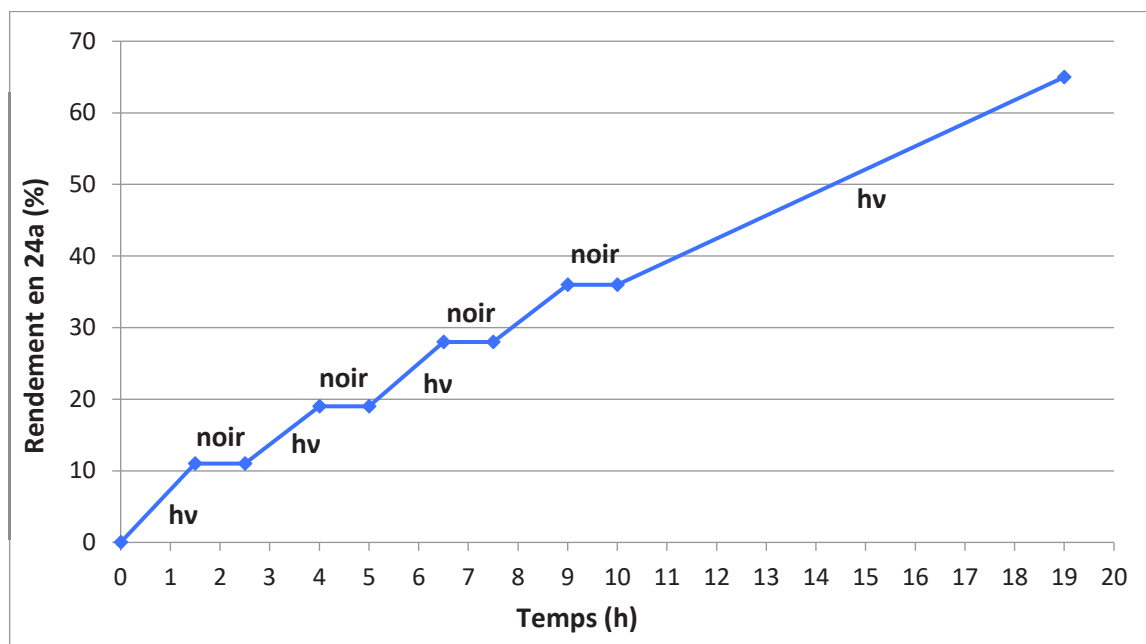
Afin de confirmer le rôle clé de la lumière pour réaliser ce couplage, nous avons réalisé l'expérience de contrôle « On/Off ». Pour cela, la transformation entre la quinaldine (**23a**) et l'acide phénylglyoxylique (**21a**) dans les conditions standards a été entreprise (Figure 121). La méthode consiste à irradier le milieu réactionnel avec 2 x 26W CFL pendant une heure et demie puis laisser le mélange dans le noir à l'abri de la lumière pendant une heure. La même opération est ensuite répétée plusieurs fois de suite. A chaque changement de conditions, c'est-à-dire après une période sous irradiation lumineuse ou dans le noir, un échantillon du milieu réactionnel est prélevé. Un traitement basique est réalisé et la quantité du produit acylé **24a** dans l'échantillon est alors déterminée par RMN ^1H en utilisant CH_2Br_2 comme étalon interne. Une courbe indiquant le rendement du composé désiré **24a** en fonction du temps est ensuite tracée (Figure 122).

Figure 121 : Réaction entre **23a** et **21a** pour l'expérience de contrôle « On/Off »



Temps (h)	1,5	2,5	4,0	5,0	6,5	7,5	9,0	10,0	19,0
24a (%)	11	11	19	19	28	28	36	36	65
Conditions	hv	Noir	hv	Noir	hv	Noir	hv	Noir	hv

Figure 122 : Courbe obtenue lors de l'expérience « On/Off »



On constate que la conversion en produit d'acylation **24a** augmente uniquement lorsque le milieu réactionnel est irradié par la lumière visible. En revanche, lorsque le mélange est laissé dans le noir, le couplage n'a pas lieu et la quantité de quinaldine fonctionnalisée reste constante. Le rendement en produit acylé **24a** augmente d'environ 10 % à chaque fois que le milieu est irradié par la lumière pendant 90 minutes. Ainsi, 36 % du produit **24a** est obtenu après 4 cycles lumière/noir et cette valeur évolue jusqu'à 65 % en laissant le mélange réactionnel sous irradiation lumineuse pendant 9 heures supplémentaires.

Ces résultats démontrent une fois de plus que la lumière est indispensable pour réaliser ce couplage car la transformation a lieu exclusivement sous irradiation avec les 2 x 26W CFL. De plus, il semblerait qu'un mécanisme radicalaire en chaîne permettant d'auto-entretenir l'acylation n'est pas impliqué au cours de cette réaction. Cependant, l'expérience « On/Off » n'est pas une donnée suffisante pour exclure l'implication d'un mécanisme radicalaire en chaîne avec certitude.^[302]

En effet, il est nécessaire pour cela de mesurer la valeur du rendement quantique de la réaction considérée, qui doit alors être inférieur à 1 pour indiquer l'absence d'un processus en chaîne sans ambiguïté. Toutefois, les procédures classiquement utilisées pour déterminer les grandeurs caractéristiques d'une réaction photochimique (typiquement le rendement quantique et la constante de Stern-Volmer) sont particulièrement sensibles à la diffraction de la lumière. Ces manipulations doivent par conséquent s'effectuer en milieu homogène, ce qui n'est pas notre cas ici avec un milieu réactionnel hétérogène comportant des particules solides insolubles. De la même façon que lors du chapitre précédent, ces mesures ne peuvent donc pas être appliquées à la méthodologie développée.

d) Spectres d'absorption UV-Visible

Des études spectroscopiques ont alors été entreprises afin d'élucider comment l'énergie provenant de la lumière visible participe à cette réaction sans faire intervenir un photosensibilisateur. Pour cela, nous avons commencé par enregistrer les spectres d'absorption UV-Visible des substrats purs (quinaldine (**23a**), acide phénylglyoxylique (**21a**), $K_2S_2O_8$) impliqués dans la réaction. Nous avons aussi mesuré les spectres d'absorption correspondant aux mélanges de ces composés entre eux dans le but d'analyser si la formation de complexes EDA intervient entre les partenaires de couplage.

Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés à la région de l'UV proche. Ainsi, les différents spectres d'absorption optique ont été enregistrés à 25 °C sur l'intervalle **300-400 nm**, dans des cuvettes en quartz (1 cm de trajet optique) dans un mélange MeCN/H₂O (1:2) à des concentrations de [10 mM] pour chaque composé (Figure 123).

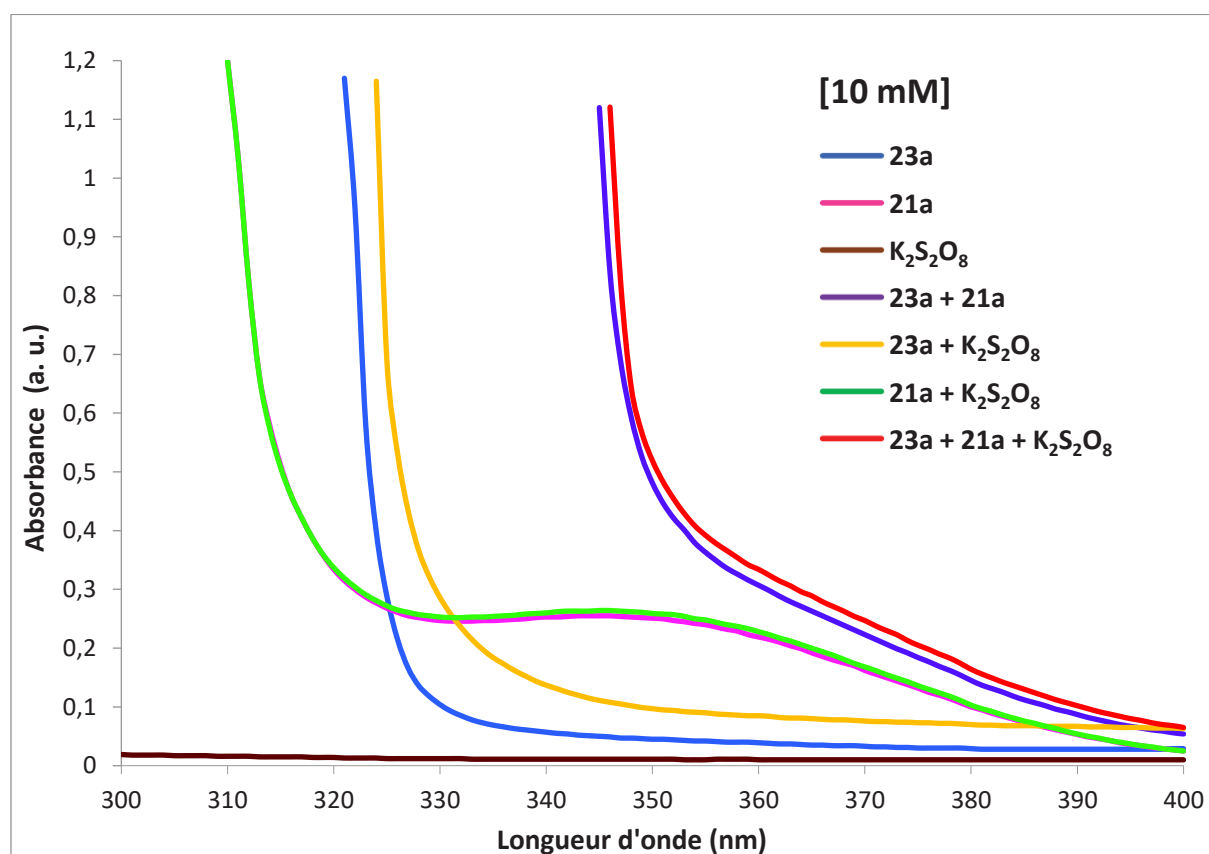
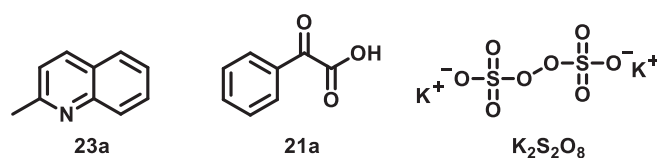


Figure 123 : Spectres UV-Visible de **23a**, **21a**, $K_2S_2O_8$ et leurs mélanges (300-400 nm)

En ce qui concerne les substrats purs, les mesures des spectres d'absorption optique effectuées entre 300 et 400 nm révèlent que $K_2S_2O_8$ n'absorbe pas à ces longueurs d'ondes, tandis qu'une très faible bande d'absorption est détectée pour la quinaldine **23a** ($\lambda = 330-380$ nm). Une absorbance significativement plus importante est observée pour le cétoacide **21a** dans ce même intervalle entre 330 et 380 nm.

L'absorbance de l'acide phénylglyoxylique **21a** reste inchangée lorsque cette molécule est en présence de $K_2S_2O_8$ et un spectre identique au composé pur est obtenu. En revanche, mélanger la quinaldine (**23a**) avec les autres partenaires de couplages (**21a** et/ou $K_2S_2O_8$) conduit à une augmentation de l'absorbance (plus importante avec le cétoacide **21a**) des solutions préparées entre 330 et 380 nm.

Ces résultats peuvent expliquer l'efficacité de l'acylation lorsque le couplage est réalisé en utilisant le stylo UV-A comme source de lumière ($\lambda = 315-400$ nm avec $\lambda_{max} = 365$ nm). Dans ces conditions, le produit de couplage **24a** est obtenu avec un rendement de 66 %, ce qui semble indiquer que les irradiations UV-A pourraient être appropriées pour promouvoir cette transformation (cf optimisation des conditions réactionnelles au Tableau 12, entrée 3).

Par la suite, nous nous sommes intéressés au domaine du spectre du visible. Ainsi, les mêmes spectres d'absorption optique ont été enregistrés à 25 °C mais sur l'intervalle **400-700 nm**, dans des cuvettes en quartz (1 cm de trajet optique) dans un mélange MeCN/H₂O (1:2) à des concentrations de [0,1 M] pour chaque composé (Figure 124).

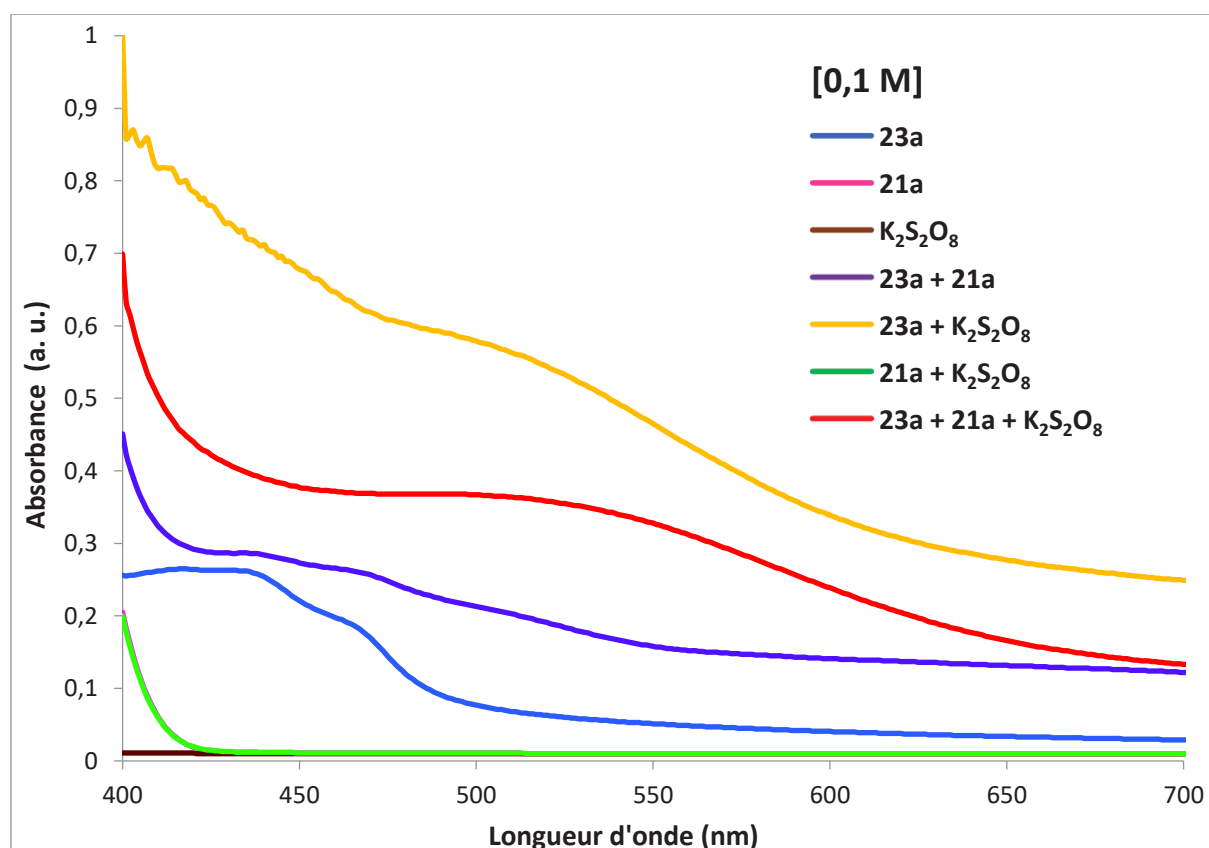
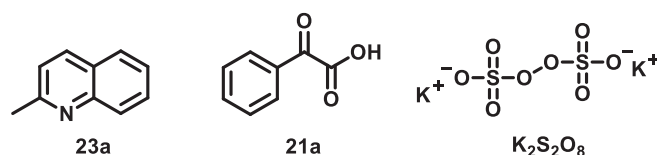


Figure 124 : Spectres UV-Visible de 23a, 21a, $K_2S_2O_8$ et leurs mélanges (400-700 nm)

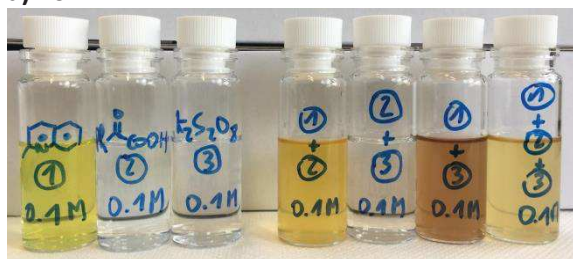
Pour les substrats purs, les spectres d'absorption optique enregistrés montrent à nouveau que $K_2S_2O_8$ n'absorbe pas entre 400 et 700 nm alors qu'une bande d'absorption entre 400 et 500 nm est observée pour la quinaldine **23a**. En ce qui concerne l'acide phénylglyoxylique **21a**, une légère absorption est observée au début du domaine du visible ($\lambda = 400-425$ nm). Ce résultat semble cohérent avec la photo-décarboxylation et la génération du radical acyle mise en évidence auparavant en faisant réagir **21a** avec le TEMPO.

Comme précédemment, l'absorbance de **21a** ne change pas en présence de $K_2S_2O_8$. Cependant, en mélangeant la quinaldine (**23a**) avec le cétoacide (**21a**), on constate un déplacement bathochrome accompagné d'une forte augmentation de l'absorption optique sur l'intégralité du domaine du visible (400-700 nm). De plus, le mélange des composés **23a** et **21a** entraîne un changement de couleur immédiat et la solution passe du jaune pâle à l'orange pâle (Figure 125). Tous ces éléments sont caractéristiques de la génération d'un complexe à transfert de charge, ce qui semble nettement montrer qu'un complexe EDA se forme entre les substrats **23a** et **21a** : **EDA (A)**. De la même façon, des résultats similaires (déplacement bathochrome et augmentation encore plus importante de l'absorbance entre 400 et 700 nm) sont observés en mélangeant l'hétérocycle **23a** avec $K_2S_2O_8$. Un changement de couleur de la solution (passant de jaune pâle à marron) est aussi mis en évidence (Figure 125). Par conséquent, ces caractérisations indiquent qu'il y a la formation d'un second type de complexe EDA entre les partenaires de couplage **23a** et $K_2S_2O_8$: **EDA (B)**.^[364]

Afin de confirmer le fait que l'absorption de la lumière par les complexes EDA dans le domaine du visible (400-700 nm) peut induire la formation du radical acyle, la procédure a été réalisée dans les conditions réactionnelles standards avec deux filtres $\lambda > 400$ nm sur chaque CFL utilisée. En accord avec l'analyse des spectres d'absorption optique, l'acylation de la quinaldine s'effectue sans problème et le produit de couplage correspondant **24a** est obtenu avec un rendement de 62 % (cf optimisation des conditions réactionnelles au Tableau 12, entrée 4).

Afin de mettre en évidence les changements de couleur observés lors de la génération des complexes EDA, des photographies des solutions à [0,1 M] ont été prises à différents intervalles de temps après leurs préparations (respectivement : **a)** 10 min ; **b)** 30 min ; **c)** 60 min). A gauche de chaque photo se trouvent les 3 solutions des substrats seuls et à droite les 4 solutions correspondant aux mélanges possibles de ces composés entre eux (Figure 125).

a) 10 min



b) 30 min



c) 60 min



Figure 125 : Photographies des solutions à [0,1 M] à différents intervalles de temps

On remarque clairement le changement de couleur de plus en plus prononcé lors de la formation des deux complexes **EDA (A)** et **EDA (B)**.

L'analyse des spectres UV-Visible permet ainsi de confirmer l'hypothèse présumant la génération de complexes EDA entre certains partenaires de couplage. En effet, deux complexes à transfert de charge différents ont été identifiés : **EDA (A)** (entre **23a** et **21a**) et **EDA (B)** (entre **23a** et $K_2S_2O_8$). La formation de ces complexes EDA entre les substrats explique alors l'efficacité de cette acylation photo-induite sans l'emploi d'un photosensibilisateur externe. En effet, ces derniers sont capables d'absorber la lumière dans le domaine du visible, rendant ainsi possible cette transformation.

Dans les différents schémas qui vont suivre, nous avons choisi de représenter les molécules impliquées dans la formation de ces complexes EDA sous forme neutre. Cependant, il est important de noter que ce sont probablement les couples de ces espèces chargées (c'est-à-dire le *N*-hétérocycle **23a** protoné sous forme d'ammonium et l' α -cétoacide **21a** déprotoné sous forme carboxylate) qui interviennent lors de la génération des complexes EDA.

e) Caractérisation des complexes EDA en solution

Après avoir mis en évidence la formation des complexes EDA, ces derniers ont ensuite été caractérisés en solution en déterminant leurs stœchiométries et constantes d'associations respectives.

- **Détermination de la stœchiométrie des complexes EDA**

Nous avons commencé par déterminer la valeur de la stœchiométrie en solution des complexes **EDA (A)** et **EDA (B)** par la méthode de Job.^[383] Cette méthode des variations continues est réalisée afin d'établir le ratio molaire en donneur/accepteur des complexes EDA.^[362,384,385]

Le principe général de cette méthode consiste à maintenir la concentration molaire totale des deux espèces (donneur/accepteur) du complexe constante, mais faire varier leurs fractions molaires. L'absorbance de la solution (grandeur proportionnelle à la formation du complexe) est alors tracée en fonction de la fraction molaire des deux composés. L'absorbance maximum sur la courbe obtenue correspond alors à la stœchiométrie des deux espèces.

Nous avons d'abord tracé la courbe de Job pour le complexe **EDA (A)** entre la quinaldine (**23a**) et l'acide phénylglyoxylique (**21a**). Pour cela, plusieurs solutions contenant différentes fractions molaires en donneur/accepteur ont été effectuées dans un mélange MeCN/H₂O (1:2), solvant identique à celui employé lors de la réaction. Ainsi 7 solutions avec une concentration totale constante de [0,1 M] et des fractions molaires en **23a** valant respectivement 0, 25, 40, 50, 60, 75 et 100 % ont été préparées. L'absorbance de ces solutions a ensuite été mesurée à 25 °C à la longueur d'onde de 490 nm. La courbe correspondant à la valeur de l'absorbance obtenue en fonction de la fraction molaire de la quinaldine (**23a**) est alors tracée (Figure 126).

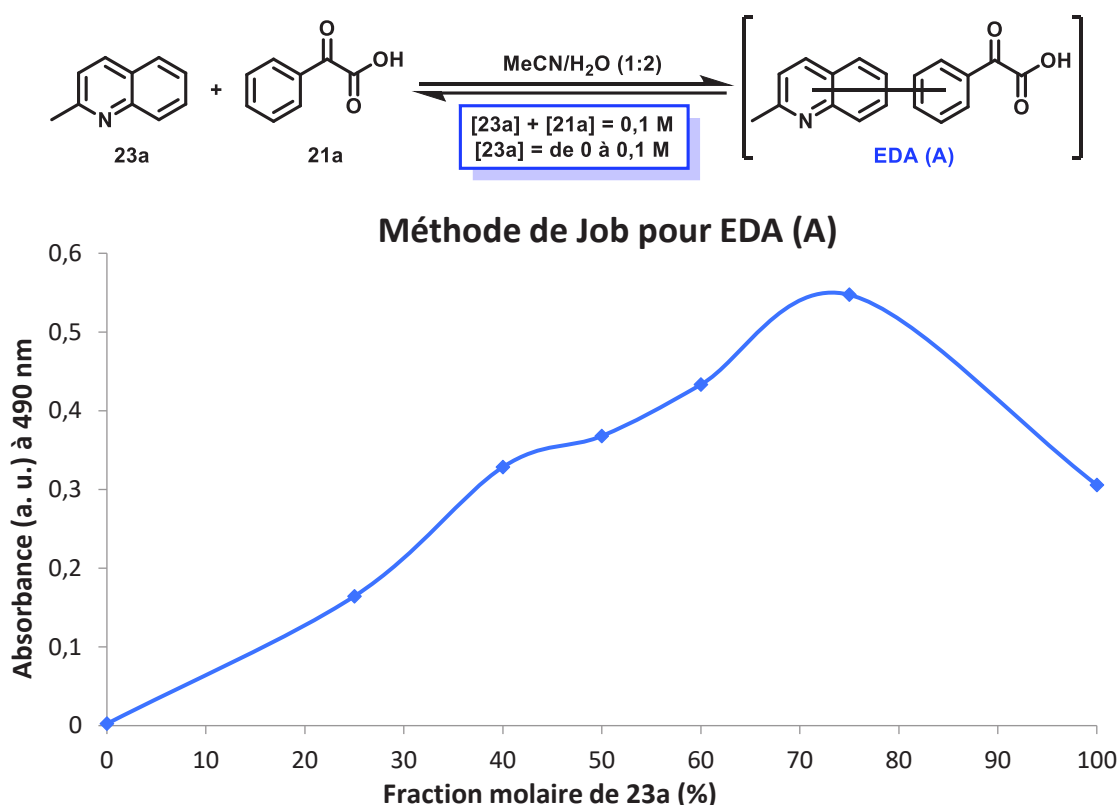
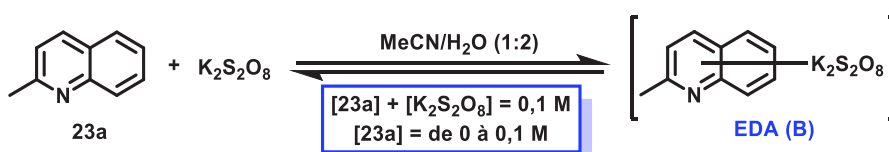


Figure 126 : Méthode de Job pour le complexe **EDA (A)** dans MeCN/H₂O (1:2)

On constate que l'absorbance maximale est obtenue pour une fraction molaire de **23a** d'une valeur de 75 %. Ceci signifie que la stœchiométrie en solution du complexe **EDA (A)** correspond à un mélange **3:1**, respectivement en quinaldine (**23a**) et α -cétoacide (**21a**).

La même procédure a été reproduite pour déterminer la stœchiométrie du complexe **EDA (B)** entre la quinaldine (**23a**) et K₂S₂O₈. De la même façon, la courbe correspondant à la valeur de l'absorbance obtenue à 490 nm en fonction de la fraction molaire de **23a** est alors tracée (Figure 127).



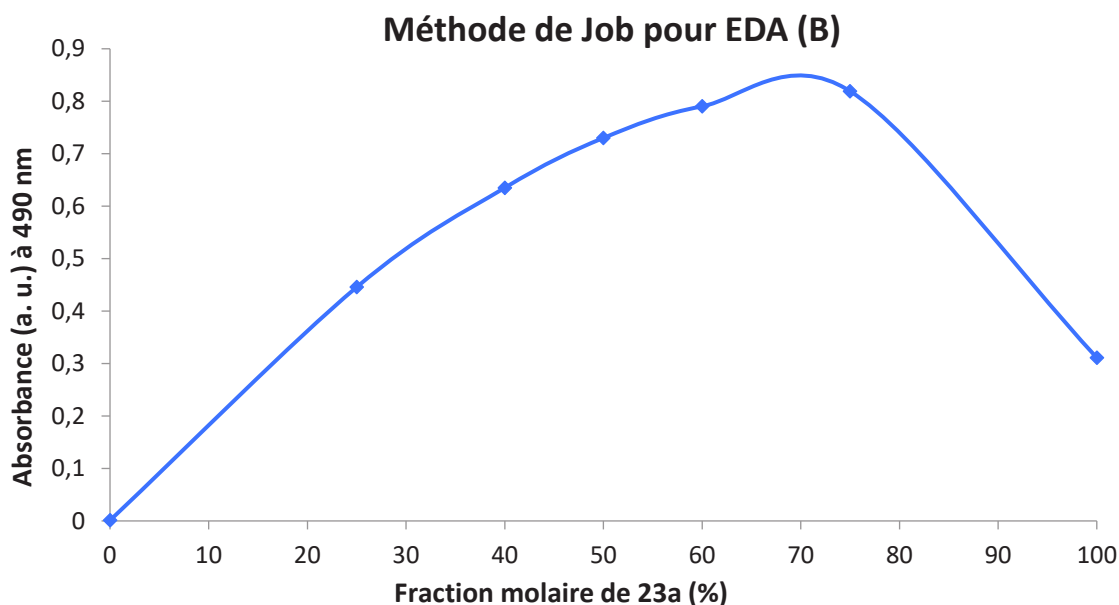


Figure 127 : Méthode de Job pour le complexe EDA (B) dans MeCN/H₂O (1:2)

De manière identique, l'absorbance maximale est obtenue pour une fraction molaire de **23a** d'une valeur de 75 %. Ceci indique à nouveau que la stœchiométrie en solution du complexe **EDA (B)** correspond à un mélange **3:1**, respectivement en quinaldine (**23a**) et K₂S₂O₈.

- **Détermination de la constante d'association (K_{EDA}) des complexes EDA**

Par la suite, nous avons calculé la valeur de la constante d'association (K_{EDA}) des complexes **EDA (A)** et **EDA (B)** grâce à la méthode de Benesi-Hildebrand.^{[362,384,385],[386]}

La méthode de Benesi-Hildebrand est une approche mathématique qui permet de déterminer la constante d'association à l'équilibre (K_a) lors d'interactions par liaisons non covalentes entre 2 espèces, comme c'est le cas dans les complexes EDA. Cette méthode basée sur la mesure d'absorbance optique en spectrophotométrie UV-Visible fait partie des stratégies les plus employées pour le calcul de K_a . Le fondement théorique repose sur l'hypothèse stipulant que lorsque l'une des espèces du complexe est présente en large excès par rapport à l'autre, le spectre d'absorption du composé minoritaire peut être considéré comme insignifiant sur l'intervalle spectral du système réactionnel considéré.

En solution, les 2 espèces **A** (accepteur) et **D** (donneur) du complexe EDA sous forme libre sont en équilibre avec la forme complexée **AD**. La constante d'association (K_a) peut alors se définir comme le rapport entre la concentration du complexe **AD** sur le produit des concentrations des espèces **A** et **D** libres. C'est donc l'inverse de la constante de dissociation (K_d) (Figure 128).

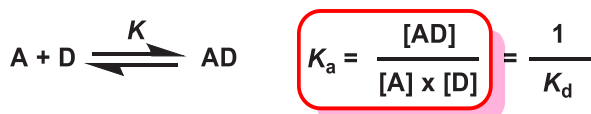


Figure 128 : Définition de la constante d'association (K_a)

La méthode de Benesi-Hildebrand peut s'exprimer sous la forme d'une équation linéaire simplifiée (présentée en Figure 129) qui permet d'obtenir K_a grâce aux valeurs de la pente de la droite et de l'ordonnée à l'origine.

L'absorbance UV-Visible de la solution du complexe EDA enregistrée correspond à la somme des absorbances de l'accepteur (A^A), du donneur (A^D) et du complexe accepteur-donneur (A^{AD}). En considérant l'hypothèse que la concentration initiale de l'accepteur ($[A]_0$) est largement supérieure à celle du donneur ($[D]_0$), l'absorbance du donneur (A^D) est alors considérée comme négligeable face à celle de l'accepteur (A^A). Nous avons donc :

$$A = A^A + A^D + A^{AD} \text{ avec } ([A]_0 \gg [D]_0 \text{ donc } A^A \gg A^D)$$

$$A = A^A + A^{AD}$$

L'absorbance peut être mesurée avant et pendant la formation du complexe EDA. C'est donc la différence d'absorbance (ΔA) qui est acquise expérimentalement. Celle-ci s'exprime alors comme la différence entre l'absorbance enregistrée à n'importe quel moment de la réaction (A) et l'absorbance initiale avant l'interaction donneur-accepteur (A_0). En utilisant la loi de Beer-Lambert, cette expression peut alors être réécrite en faisant intervenir les coefficients d'absorption molaire (ϵ) et les concentrations de chaque espèce. Ainsi :

$$\Delta A = A - A_0$$

$$\Delta A = \epsilon^{AD}[AD] + \epsilon^A[A] - \epsilon^A[A]_0 \text{ (avec Beer-Lambert)}$$

Avec l'hypothèse précédente stipulant que $[A]_0 \gg [D]_0$, nous pouvons supposer que $[A] = [A]_0$. L'expression obtenue peut alors s'écrire :

$$\Delta A = \Delta\epsilon[AD] \text{ (avec } \Delta\epsilon = \epsilon^{AD} - \epsilon^A)$$

De plus, nous savons que :

$$K_a = \frac{[AD]}{[A][D]} \text{ et } [D] = [D]_0 - [AD] \text{ donc, } K_a = \frac{[AD]}{[A]([D]_0 - [AD])}$$

$$\text{Soit, } [AD] = \frac{[D]_0[A]K_a}{1 + [A]K_a}$$

En supposant que $[A] = [A]_0$:

$$\Delta A = \Delta\epsilon \frac{[D]_0[A]_0K_a}{1 + [A]_0K_a}$$

Finalement, on obtient :

$$\frac{1}{\Delta A} = \frac{1}{\Delta\epsilon[D]_0K_a} \cdot \frac{1}{[A]_0} + \frac{1}{\Delta\epsilon[D]_0} \equiv y = a.x + b$$

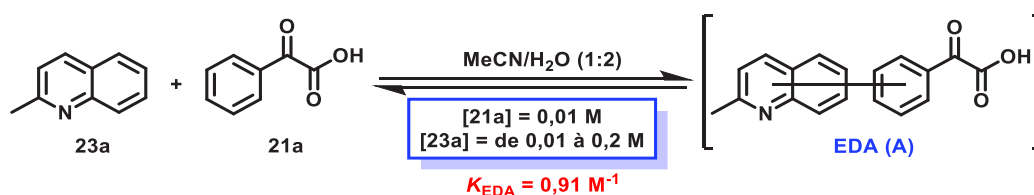
Figure 129 : Expression de l'équation linéaire de Benesi-Hildebrand

Ainsi, en traçant la droite correspondant à $(1/\Delta A)$ en fonction de $(1/[A]_0)$, la constante d'association (K_a) peut être calculée en divisant l'ordonnée à l'origine (b) par la pente (a).

La constante d'association du complexe **EDA (A)** formé entre la quinaldine (**23a**) et l'acide phényglyoxylique (**21a**) a ainsi été déterminée de façon spectrophotométrique. Pour cela, plusieurs solutions avec une concentration en **21a** constante mais un ratio donneur/accepteur qui augmente en ajoutant un excès de **23a** ont été effectuées dans un mélange MeCN/H₂O (1:2), solvant identique à celui employé lors de la réaction. Ainsi 7 solutions avec une concentration en **21a** constante à [0,01 M] et des concentrations en **23a** allant de [0,01 M] à [0,2 M] (valant respectivement 0,01, 0,02, 0,04, 0,06, 0,08, 0,10 et 0,20 M) ont été préparées. L'absorbance de ces solutions a ensuite été mesurée à 25 °C à la longueur d'onde de 490 nm.

La courbe correspondant à l'inverse de la différence d'absorbance enregistrée en fonction de l'inverse de la concentration du partenaire en excès quinaldine (**23a**) est alors tracée (Figure 130). Comme prévu, une relation linéaire est obtenue entre ces 2 grandeurs avec un coefficient de détermination satisfaisant ($R^2 > 0,99$). La valeur de la constante d'association $K_{EDA(A)}$ est alors calculée en divisant la valeur de l'ordonnée à l'origine par la pente de la droite.

Dans le cas du complexe **EDA (A)** entre les espèces **23a** et **21a**, la constante d'association ainsi déterminée expérimentalement a pour valeur : $K_{EDA(A)} = 0,91 \text{ M}^{-1}$.



Méthode de Benesi-Hildebrand pour EDA (A)

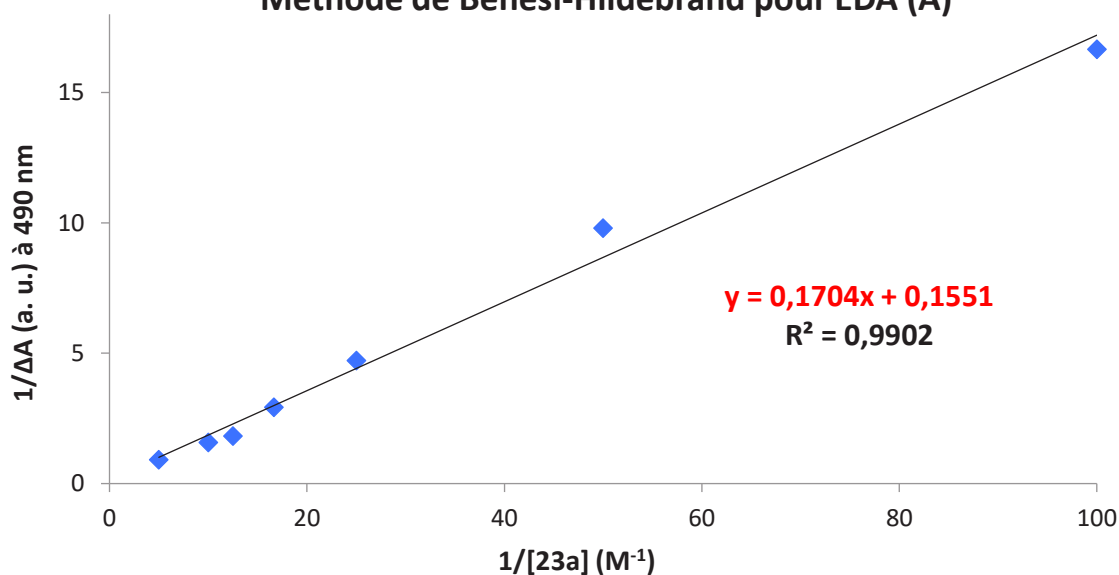


Figure 130 : Méthode de Hildebrand-Benesi pour le complexe EDA (A) dans MeCN/H₂O (1:2)

La même procédure a été reproduite pour déterminer la constante d'association du complexe **EDA (B)** en mélangeant la quinaldine (**23a**) et K₂S₂O₈. Les différentes solutions ont été préparées de façon

identique avec une concentration en $K_2S_2O_8$ constante à [0,01 M] et des concentrations en **23a** en excès allant de [0,01 M] à [0,2 M].

De la même façon, la droite correspondant à l'inverse de la différence d'absorbance obtenue à 490 nm en fonction de l'inverse de la concentration en **23a** est alors tracée (Figure 131). Une relation linéaire est à nouveau obtenue entre ces 2 grandeurs avec un bon coefficient de détermination ($R^2 > 0,99$). La valeur de la constante d'association $K_{EDA(B)}$ est alors calculée en divisant la valeur de l'ordonnée à l'origine par la pente de la droite.

Dans le cas du complexe **EDA (B)** entre les espèces **23a** et $K_2S_2O_8$, la constante d'association ainsi déterminée expérimentalement a pour valeur : $K_{EDA(B)} = 3,57 M^{-1}$.

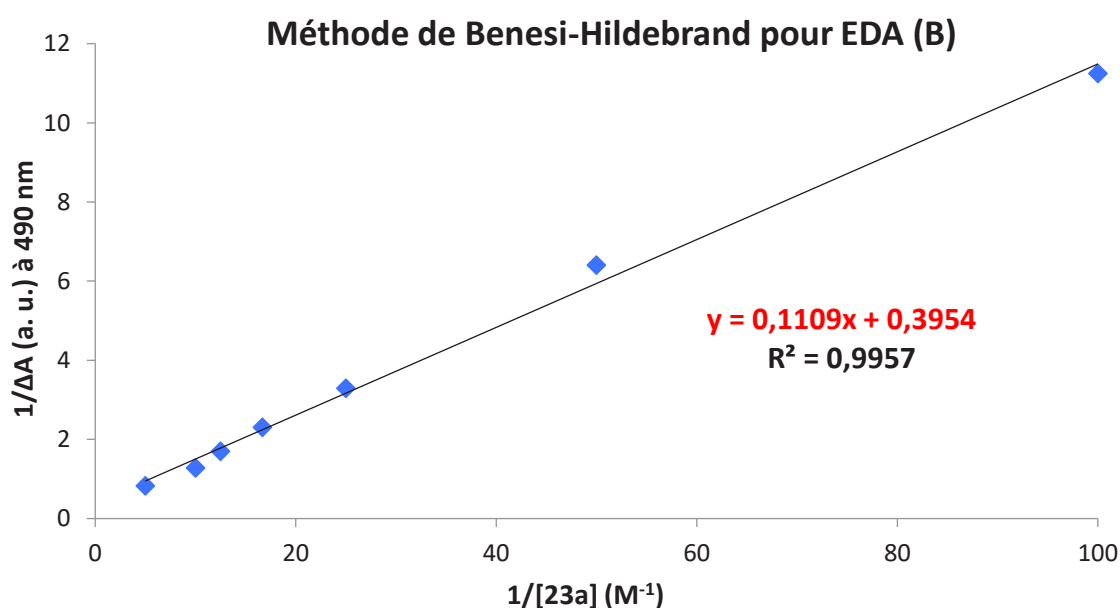
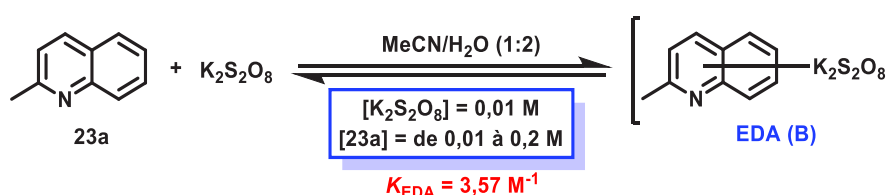


Figure 131 : Méthode de Hildebrand-Benesi pour le complexe **EDA (B)** dans MeCN/H₂O (1:2)

f) Mécanisme réactionnel proposé

En se basant sur les études mécanistiques réalisées ainsi que les antécédents de la littérature, un mécanisme réactionnel plausible peut être proposé pour cette transformation radicalaire. Au niveau des résultats obtenus, en particulier concernant la génération du radical acyle ainsi que les spectres d'absorption optique, trois chemins réactionnels différents peuvent être envisagés pour ce couplage photo-induit (Figure 132).

A) Génération directe du radical acyle provoquée par la faible absorption de la lumière dans l'UV-A par l' α -cétoacide sur l'intervalle entre 330 et 380 nm (les CFL utilisées pour la réaction présentent un léger

pic d'émission aux environs de 370 nm, cf partie expérimentale page 233), qui entraîne la décarboxylation (Figure 132.A).

B) Génération du complexe **EDA (A)** entre le *N*-hétérocycle et le dérivé d'acide glyoxylique. Le complexe à transfert de charge ainsi formé absorbe la lumière dans le domaine du visible et passe à l'état excité par transition électronique, engendrant ainsi la photo-décarboxylation de l' α -cétoacide afin d'obtenir le radical acyle correspondant (Figure 132.B).

C) Formation du complexe **EDA (B)** en mélangeant le *N*-hétérocycle et $K_2S_2O_8$, qui absorbe la lumière visible utilisée pour irradier le milieu réactionnel. Le complexe **EDA (B)*** est apte à promouvoir la rupture homolytique de la liaison peroxyde du persulfate pour former le radical anion sulfate ($SO_4^{\cdot-}$) qui déclenche la décarboxylation du dérivé d'acide glyoxylique, générant ainsi le radical acyle (Figure 132.C).

En considérant la faible efficacité de cette transformation en l'absence de persulfate, la participation de cet oxydant semble essentielle dans tous les scénarios décrits ci-dessus.

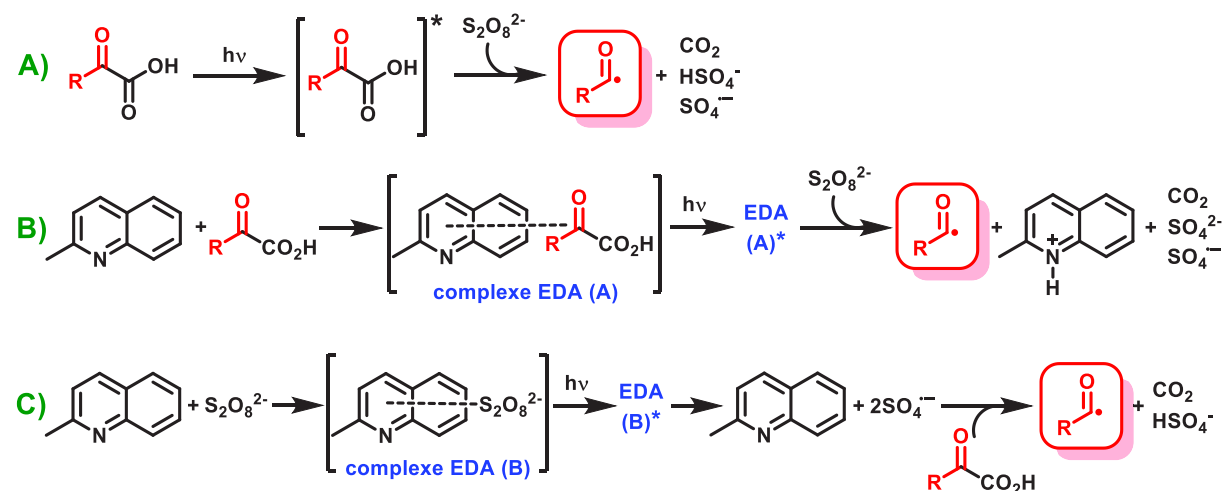


Figure 132 : Chemins réactionnels plausibles pour la formation du radical acyle

A ce stade, la nette différenciation entre ces propositions reste difficile et il est fort probable que plusieurs chemins réactionnels coexistent afin d'accéder au radical acyle. De plus, les caractéristiques spectroscopiques uniques des divers substrats utilisés pour cette réaction d'acylation (α -cétoacides et *N*-hétérocycles) peuvent influencer davantage les voies d'accès préférentielles possibles pour chaque cas individuel.

Néanmoins, une fois le radical acyle généré, ce dernier va effectuer une substitution nucléophile radicalaire sur le composé aromatique appauvri en électrons, avec une réactivité et sélectivité similaires à la réaction de Minisci (Figure 133). Dans un premier temps, le radical acyle obtenu va s'ajouter régiosélectivement sur le *N*-hétérocycle protoné pour former l'intermédiaire radical cation correspondant (i). Ensuite, un transfert d'atome d'hydrogène impliquant le radical anion sulfate ($SO_4^{\cdot-}$) a lieu afin de retrouver l'aromaticité sur l'hétérocycle (ii). Enfin, la déprotonation du *N*-hétérocycle lors du traitement basique avec $NaHCO_3$ conduit à l'obtention du produit acylé désiré (iii).

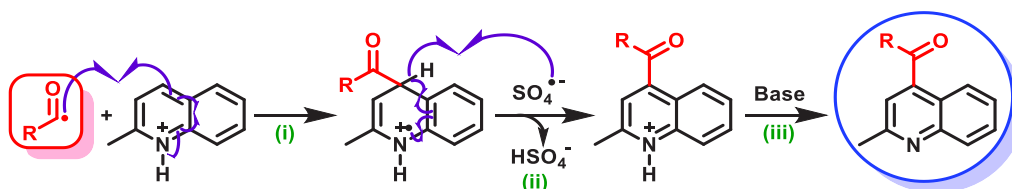


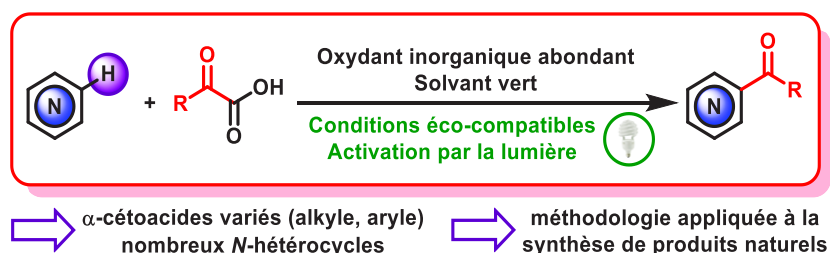
Figure 133 : Addition du radical acyle formé sur l'hétérocycle azoté

3. Conclusions

Pour conclure, nous avons développé un protocole sans précédent pour l'acylation C-H photo-induite d'hétérocycles azotés. Cette nouvelle méthodologie permet la fonctionnalisation régiosélective de nombreux composés grâce à l'irradiation du milieu réactionnel par la lumière visible provenant de simples ampoules domestiques, sans utiliser un photosensibilisateur externe. Les travaux de recherche concernant cette transformation ont été publiés en 2018 dans le journal *Advanced Synthesis & Catalysis*.^[387]

Ce couplage radicalaire est réalisé dans des conditions particulièrement douces et éco-compatibles à température ambiante. La transformation s'effectue dans un mélange eau/acétonitrile en présence de persulfate de potassium, oxydant inorganique bon marché. La réaction utilise des dérivés d'acide glyoxylique (ou α -cétoacides), composés largement disponibles, en tant que précurseurs de radicaux acyles. De manière remarquable, la réactivité observée est rendue possible grâce à la formation de complexes EDA entre les partenaires de couplage. Ce phénomène augmente fortement l'absorbance du milieu réactionnel dans le domaine du visible et permet d'amplifier l'énergie fournie lors de l'irradiation par la lumière, rendant ainsi ce protocole performant même en l'absence de catalyseur métallique ou photosensibilisateur (Figure 134).

Figure 134 : Acylation C-H de N-hétérocycles induite par la lumière visible



La réaction est compatible avec une large gamme d' α -cétoacides (alkyles, aryles, hétéroaryles) et tolère également diverses familles de N-hétérocycles différentes. De plus, cette méthodologie est tout à fait appropriée pour la synthèse de produits d'intérêts présentant des propriétés biologiques variées. Ces propos ont été exemplifiés par l'obtention rapide et efficace d'alcaloïdes naturels (pulchétine A, liriodénine) grâce à cette réaction d'acylation simple à mettre en œuvre. Par conséquent, cette

procédure ouvre la voie vers de nouvelles stratégies de synthèse et présente des applications prometteuses en chimie médicinale et agrochimie (Figure 135).

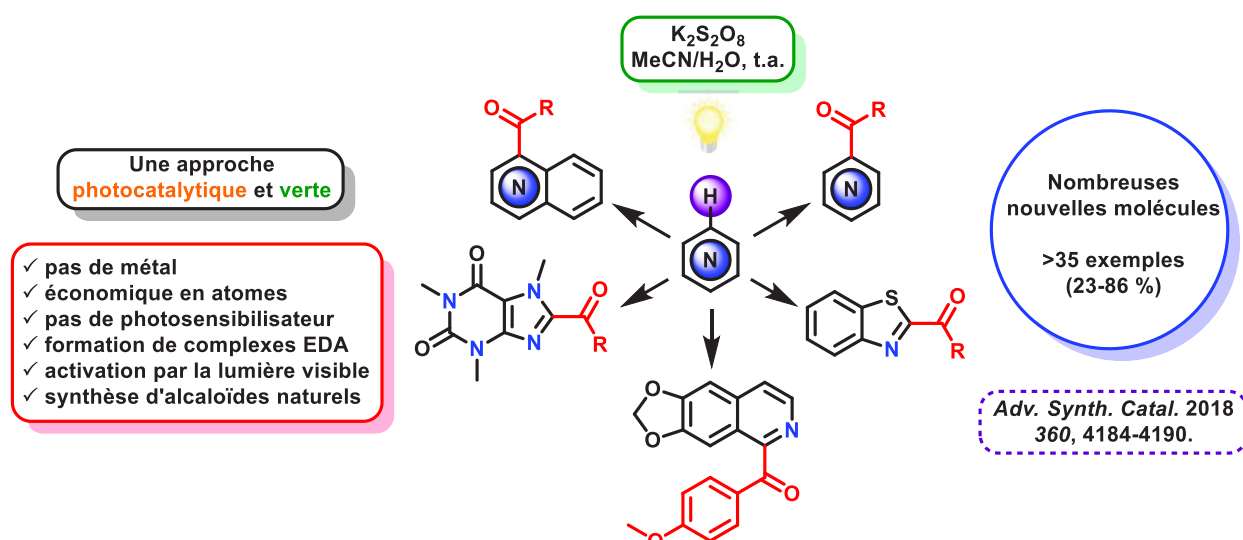


Figure 135 : Potentiel de la méthodologie développée

Au regard de l'efficacité des réactions précédemment développées (acylation et perfluoroalkylation) de façon achirale, nous avons eu la volonté par la suite d'adapter ces projets en version asymétrique. Ce projet ambitieux a donc pour objectif d'effectuer la fonctionnalisation C-H d'hétérocycles azotés de manière stéréosélective uniquement grâce à l'activation des substrats par la lumière visible, sans employer de métal, ligand ou photocatalyseur. La difficulté majeure à résoudre est de trouver un moyen approprié afin de contrôler la conformation spatiale des partenaires de couplage et réaliser l'addition radicalaire préférentiellement sur une face du N-hétérocycle. Dans ce contexte, de nouvelles recherches ont été initiées dans le but d'induire de la chiralité en utilisant les méthodologies de synthèse élaborées auparavant.

Chapitre 4

Vers la fonctionnalisation C-H stéréosélective de *N*-hétérocycles

1. Introduction

1.1. Synthèse asymétrique atroposélective

a) Chiralité axiale et biaryles

Depuis les 30 dernières années, la recherche dans le domaine de la synthèse asymétrique connaît une croissance fulgurante. L'objectif de la synthèse ou catalyse stéréosélective est de former des molécules chirales (un unique énantiomère comme but ultime) à partir de substrats achiraux, par l'intermédiaire d'un réactif chiral. En effet, la chiralité est omniprésente dans la nature et joue un rôle crucial dans de nombreux procédés. Les recherches initiales étaient principalement focalisées autour de la chiralité centrale (un atome portant différents substituants comme centre stéréogène), puis les autres motifs comportant de la chiralité planaire, hélicoïdale ou encore axiale ont plus récemment été étudiés pour leur potentiel puissant dans divers domaines, notamment en catalyse asymétrique (Figure 136).^[388]

Nous allons ici nous intéresser en particulier à la chiralité axiale et plus précisément aux composés biaryliques de type binaphtyles et biphényles. Toutefois, les biaryles substitués ne sont pas les seules molécules à bénéficier de ce type de chiralité. On peut notamment citer les allènes ou les composés spirocycliques qui possèdent également un axe stéréogène (Figure 136). La chiralité hélicoïdale est aussi un type de chiralité axiale que l'on retrouve dans les molécules en forme d'hélice comme les hélicènes ou l'ADN. Cette propriété peut également être appelée hélicité et c'est le pas de l'hélice (gauche ou droit) qui détermine la configuration de l'axe chiral (Figure 136).

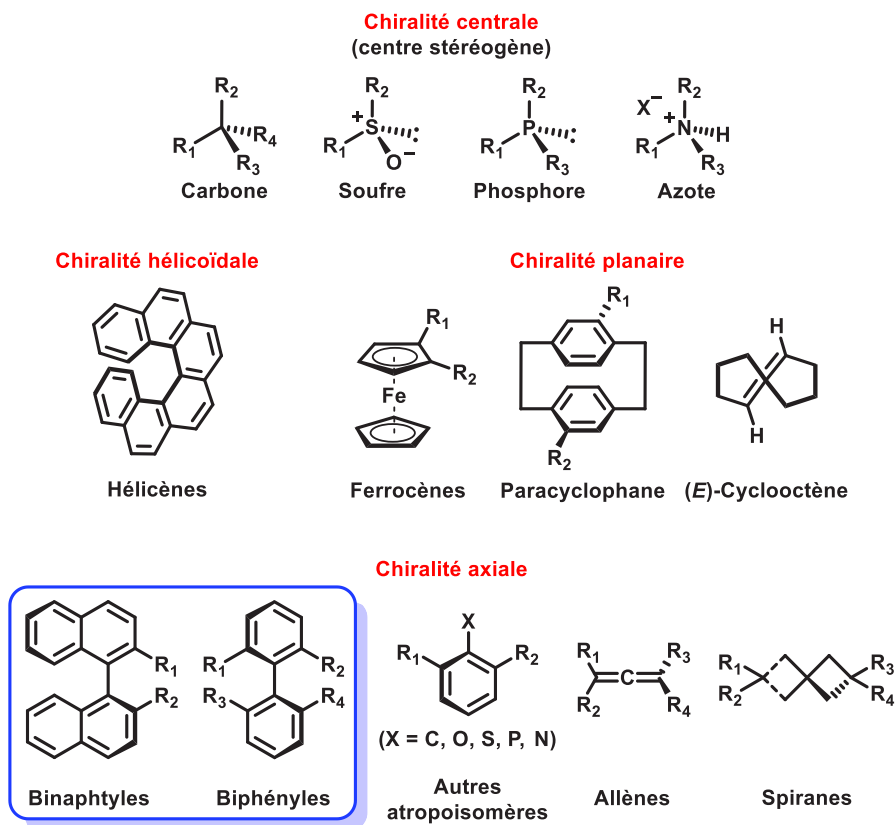


Figure 136 : Plusieurs exemples présentant différentes formes de chiralité

La chiralité axiale des biaryles provient de la restriction de la rotation autour de la liaison simple biarylique, par encombrement stérique avec la présence d'au moins deux substituants volumineux en position *ortho* de cette liaison. La rotation restreinte autour d'une liaison a été identifiée pour la première fois en 1922 par Christie et Kenner pendant une étude sur un biaryle tétrasubstitué, l'acide 6,6'-dinitro-2,2'-diphénique.^[389] Ce phénomène stéréochimique intervenant sur des molécules non planaires fut dénommé « atropoisomérisation » (dérivé du grec « a » pour la privation et « tropos » pour tourner) par Kuhn en 1933.^[390] Un atropoisomère (ou atropisomère) est donc un cas spécial d'énantiomère contenant un axe stéréogène, induit par l'absence de rotation autour d'une liaison simple. Il s'agit d'une sous-classe de rotamères dans laquelle la barrière énergétique (à cause de la gêne stérique) est tellement élevée qu'elle permet de les isoler. Selon Oki, un atropoisomère se définit comme des conformères qui s'interconvertissent avec une demi-vie d'au moins 1000 secondes (soit environ 16,5 minutes) à une température donnée, permettant ainsi de les séparer.^[391] Néanmoins, un apport d'énergie suffisamment important peut permettre de franchir la barrière d'épimérisation, au-delà de laquelle il n'est plus possible de distinguer les deux énantiomères.^[392,393] La valeur énergétique de cette barrière est d'environ 22 kcal.mol⁻¹ dans des conditions normales de température.^[391] Toutefois, cette définition historique n'est pas pratique d'un point de vue expérimental pour le chimiste organicien. En effet, l'axe de chiralité des atropoisomères ainsi isolés peut ne pas être stable à température ambiante sur une échelle de temps raisonnable. Il est donc préférable d'envisager une barrière de rotation d'environ 30 kcal.mol⁻¹ à 25 °C, valeur permettant d'obtenir des stéréoisomères suffisamment stables. De cette façon, l'épimérisation de l'axe chiral peut être considérée comme négligeable car les conformères ainsi isolés ont une demi-vie de 35 ans à 25 °C.

Bien qu'il existe d'autres exemples d'atropoisomères, la classe la plus importante est la famille des biaryles. En effet, de nombreux produits présents dans la nature contiennent des motifs structuraux biaryliques qui ne peuvent pas tourner librement. La stabilité de cette conformation atropoisomérique contrôle leurs propriétés et leur confère des activités biologiques variées (Figure 137).^[394-401] Dans certains cas, la configuration absolue de l'axe du biaryle est cruciale au regard des propriétés de la molécule, ses activités biologiques étant parfois réservées à un seul atropoisomère.

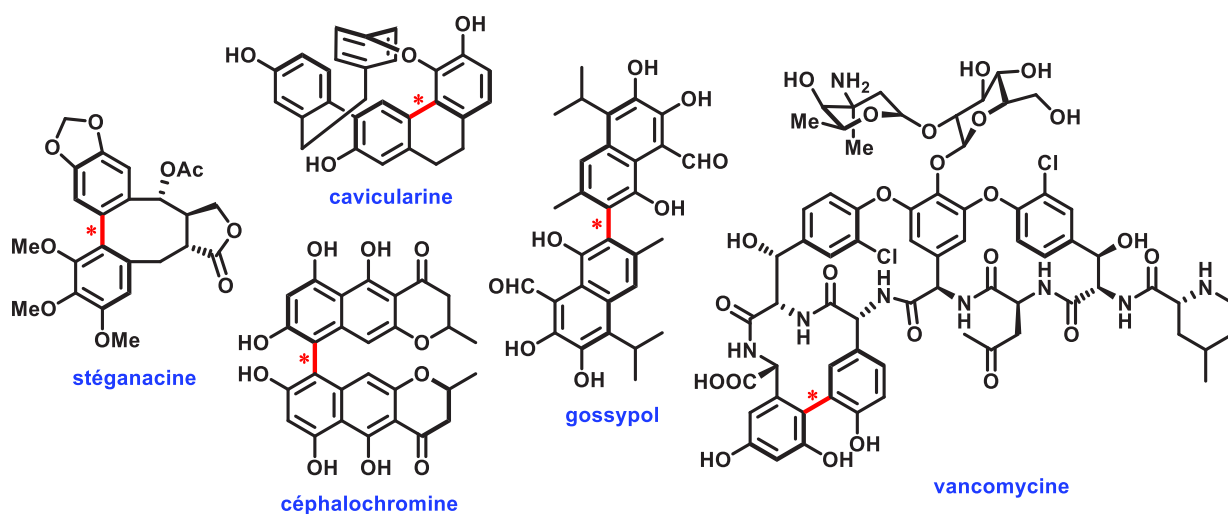


Figure 137 : Exemples de produits naturels contenant des biaryles à chiralité axiale

En plus de leurs activités biologiques, les biaryles à chiralité axiale trouvent d'autres applications diverses en chimie. Certains matériaux organiques intéressants possèdent ce type d'architecture atropoisomérique et servent par exemple de cristaux liquides^[402-404] ou commutateurs optiques.^[405-407]

D'autre part, les biphényles ou binaphtyles à chiralité axiale trouvent en particulier des applications à fort potentiel en synthèse asymétrique et sont largement utilisés en tant que ligands chiraux. Par exemple, les célèbres ligands BINOL et BINAP (ainsi que leurs dérivés) ont prouvé leurs efficacités en catalyse asymétrique, avec l'obtention d'énantiosélectivités spectaculaires dans de nombreux procédés de catalyse par les métaux de transition (Figure 138).^[408-416]

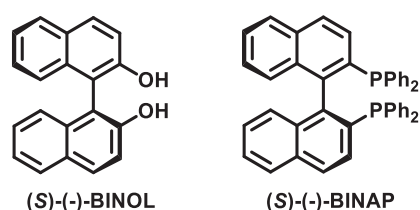


Figure 138 : Structure des ligands à chiralité axiale BINOL et BINAP

Dans ce contexte, l'utilisation de biaryles énantiomériquement purs comme ligands a donc révolutionné les domaines de la chimie organométallique et de la synthèse asymétrique. Ces atropoisomères sont les composants clés dans la conception d'un système catalytique chiral performant. En effet, la structure de ces inducteurs chiraux est l'élément essentiel pour la transmission de l'information chirale par le catalyseur. Le rôle de ces derniers est de générer des états de transitions diastéréoisomériques conduisant à la formation préférentielle d'un énantiomère.

Les biaryles atropoenrichis sont ainsi devenus des motifs moléculaires incontournables que l'on retrouve désormais dans de nombreux composés aux domaines d'applications variés. Par conséquent, la synthèse de ce type de molécules asymétriques contenant de la chiralité axiale suscite l'intérêt croissant de la communauté scientifique et les chercheurs ont alors mis au point différentes stratégies de synthèse atroposélectives de biaryles.

b) Stratégies de synthèses atroposélectives de biaryles

En 1901, Ullmann fut l'un des premiers à synthétiser des biaryles par réaction d'homocouplage catalysée au cuivre entre des dérivés du bromobenzène. Depuis ces travaux préliminaires, de multiples méthodologies de synthèse ont été développées pour l'obtention de biaryles à partir d'une large gamme de substrats, ce qui a conduit à de très nombreuses publications au cours du dernier siècle.^[417]

En particulier, la découverte des couplages croisés métallo-catalysés il y a une quarantaine d'années a révolutionné la façon de concevoir la formation de liaisons aryle-aryle. Ces types de couplages ont été largement étudiés et représentent aujourd'hui les procédures les plus fréquemment utilisées pour synthétiser des biaryles. Le principe général de ces transformations consiste en le couplage entre un

(pseudo)halogénure d'aryle et un pronucléophile aromatique en présence d'une quantité catalytique d'un métal de transition (généralement Pd) selon un mécanisme global désormais établi (Figure 139).

De manière générale, ces réactions de couplage C-C ont radicalement modifié les disconnexions possibles en synthèse organique, si bien que Heck, Suzuki et Negishi ont reçu le prix Nobel de chimie en 2010 pour leurs travaux novateurs dans ce domaine. Le couplage de Suzuki a notamment fait l'objet de nombreuses recherches et compte parmi les réactions les plus régulièrement employées pour ses multiples avantages (robuste, prévisible, insensible à l'oxygène, compatible avec l'eau comme solvant et grande tolérance fonctionnelle).

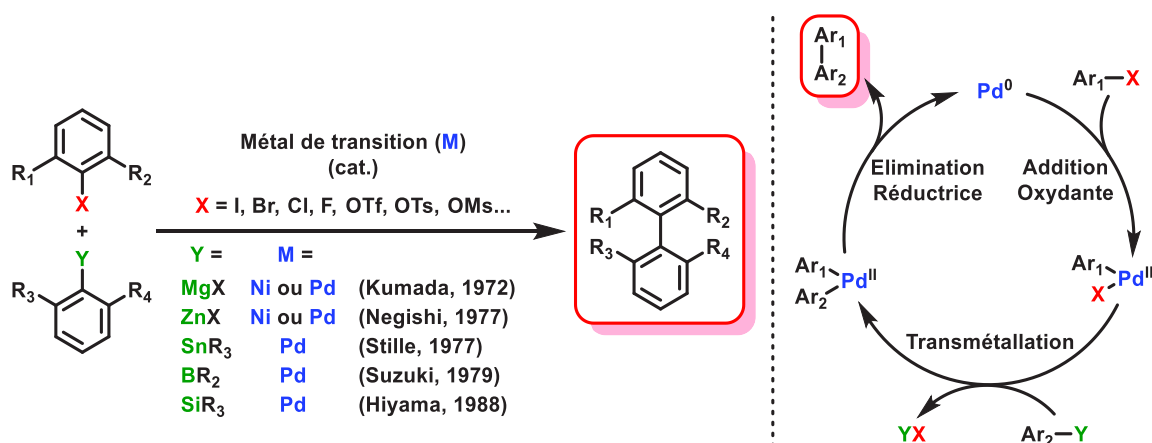


Figure 139 : Couplages croisés métallo-catalysés pour la formation de biaryles

Cependant, la majorité des couplages évoqués précédemment s'effectuent par voie racémique et ne permettent pas d'accéder à des biaryles atropoenrichis. Pour pallier ce manque d'outils synthétiques, de nombreux groupes ont développé de nouvelles stratégies de synthèses atroposélectives de biaryles au cours des dernières années. Ces différentes méthodologies peuvent être classées en trois grandes catégories principalement employées (Figure 140), qui seront succinctement détaillées par la suite.

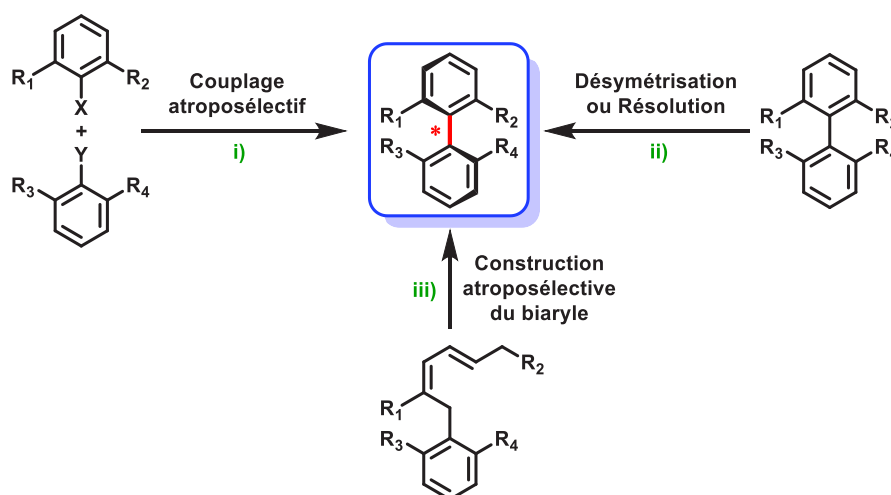


Figure 140 : Stratégies principales pour l'obtention d'atropoisomères énatio-enrichis

Plusieurs revues récentes regroupent les différentes techniques mises au point, ce qui permet d'avoir une vue d'ensemble sur le sujet.^[418–420] Certaines publications sont focalisées sur les synthèses atroposélectives de biaryles par l'intermédiaire d'organocatalyseurs^[421–426] tandis que d'autres se concentrent sur les méthodes faisant intervenir des métaux de transition.^[427–429]

- **i) Couplage aryle-aryle atroposélectif**

Différentes stratégies concernant les couplages aryle-aryle précédemment évoqués ont été développées de façon atroposélective afin d'obtenir des biaryles chiraux. Ces méthodes en version asymétrique peuvent être classées en deux grandes catégories : les couplages atropodistéréosélectifs et les couplages atropoénantiosélectifs (Figure 141).^[418–420]

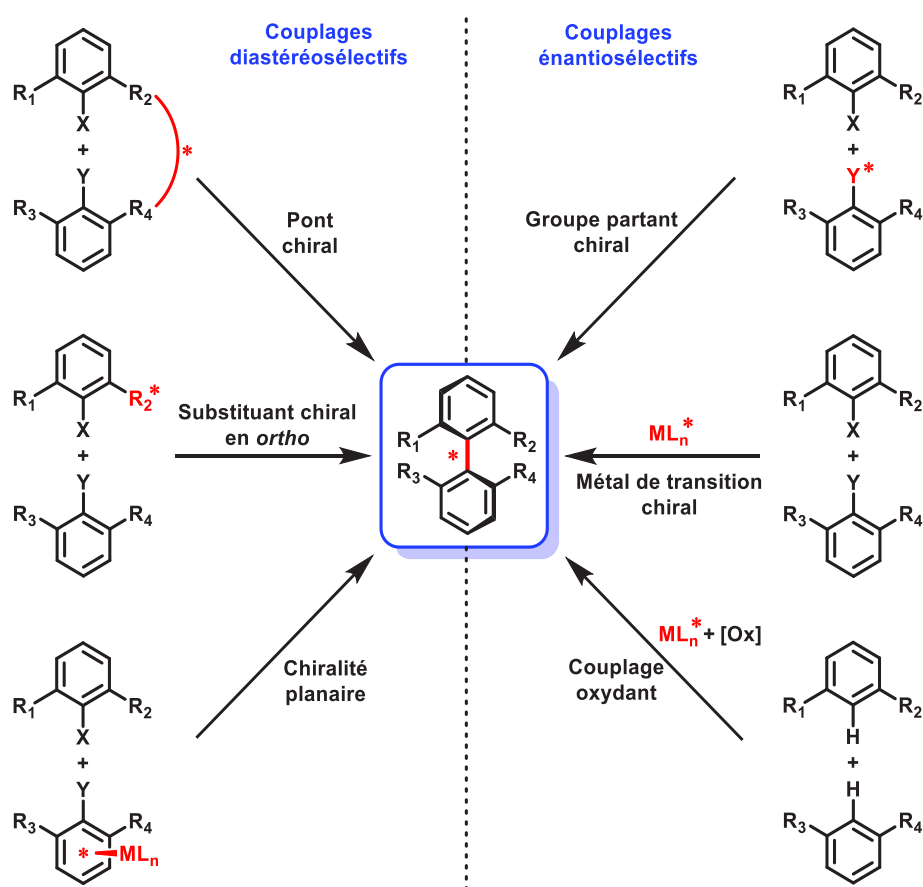


Figure 141 : Principales stratégies de couplage aryle-aryle atroposélectives

Les couplages diastéréosélectifs sont globalement basés sur une stratégie commune du contrôle de la chiralité axiale selon la nature du substrat biarylique mis en jeu. On retrouve ainsi principalement des partenaires de couplage possédant soit un pont chiral liant les deux cycles aromatiques, soit un substituant chiral en position *ortho* d'une des unités aryles ou encore des substrats possédant de la chiralité planaire. Ces procédures permettent l'obtention de diastéréoisomères biaryliques avec de très bons excès atropoisomériques. Néanmoins, elles requièrent généralement plusieurs étapes de pré- et post-fonctionnalisation avant d'accéder au biaryle voulu de façon atropoenrichie.

En ce qui concerne les couplages énantiosélectifs, ces techniques s'avèrent souvent plus avantageuses. Certains protocoles reposent sur le contrôle de la chiralité axiale par la présence d'un groupe partant chiral sur un des substrats. Cependant, ce type de couplage présente des désavantages en termes d'économie d'atomes. D'autres méthodes plus intéressantes font intervenir un inducteur de chiralité externe (souvent par l'intermédiaire d'un catalyseur métallique chiral) afin de réaliser le couplage atroposélectif entre deux aryles achiraux avec d'excellents excès énantiomériques.

Parmi les différents couplages croisés métallo-catalysés évoqués auparavant, c'est indéniablement celui de Suzuki qui a connu le plus de succès pour accéder de manière asymétrique à des biaryles chiraux atropoenrichis.^[430,431]

- **ii) Désymétrisation et résolution**

La stratégie de dédoublement cinétique repose quant à elle sur la séparation d'un mélange racémique de biaryles par différenciation des deux atropoisomères grâce à un inducteur chiral dans le but d'obtenir des composés atropoenrichis.^[432] La méthode consiste à fonctionnaliser préférentiellement un conformère du biaryle *via* l'assistance d'un réactif chiral de façon sélective (Figure 142). Cette résolution cinétique dépend de la différence de réactivité ainsi que de la vitesse de réaction (donc des propriétés chimiques) entre les deux énantiomères avec le catalyseur ou réactif chiral.

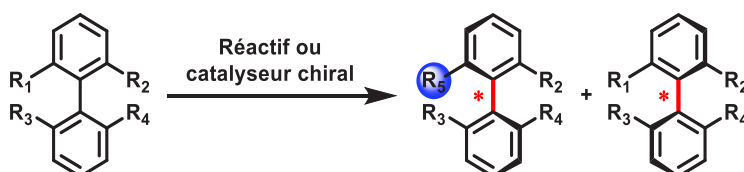


Figure 142 : Stratégie de dédoublement cinétique des biaryles

La fonctionnalisation du biaryle peut s'effectuer par l'ajout d'un substituant ou modification d'un groupement fonctionnel déjà existant. Dans le cas spécifique où les substituants en *ortho,ortho'* sont identiques (c'est-à-dire $R_1 = R_2$ ou $R_3 = R_4$), le biaryle prochiral est symétrique et on emploie alors le terme de stratégie de désymétrisation. La nature de l'inducteur de chiralité utilisé est variée et on peut retrouver divers réactifs, complexes métalliques, organocatalyseurs ou enzymes.^[420]

Cependant, l'inconvénient majeur du dédoublement cinétique est que l'atropoisomère désiré peut être isolé du mélange racémique avec un rendement maximal de 50 %, ce qui limite fortement le potentiel de cette technique. Afin d'améliorer l'efficacité de la résolution, une approche différente avec le dédoublement cinétique dynamique a été développée (Figure 143).

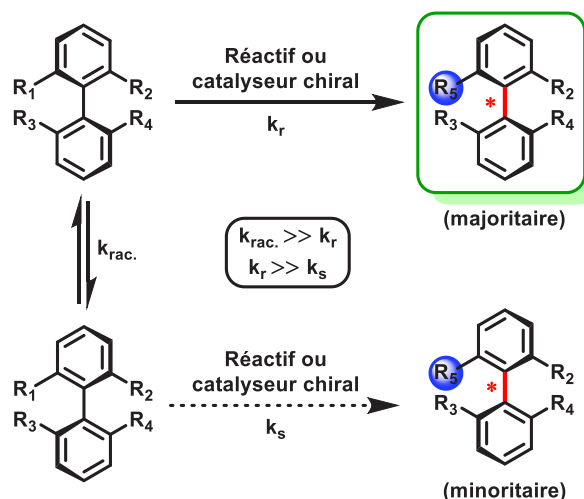


Figure 143 : Dédoublage cinétique dynamique des biaryles

Dans ce cas, le principe est semblable à la stratégie précédente à la différence près que l'axe biarylique du substrat de départ peut s'épimériser dans les conditions de la réaction. Cette libre rotation conduit à un équilibre rapide entre les deux atropoisomères (k_{rac} élevée). Le rendement théorique du dédoublage en énantiomère voulu passe alors de 50 à 100 % (car $k_s < k_r$) jusqu'à la conversion complète du mélange racémique. Comme auparavant, différents réactifs/catalyseurs chimiques ou biologiques peuvent être employés pour cette transformation.^[420]

Il est également à noter que des variantes de dédoublage thermodynamique ont été développées.^[433] Cette fois, le réactif ou catalyseur chiral sert à déplacer l'équilibre entre les deux atropoisomères en faveur de l'un des diastéréoisomères, qui va alors être majoritairement présent dans le milieu. Plusieurs exemples de ce type de dédoublage thermodynamique ont ainsi été mis au point dans le but de former des biaryles atropoenrichis.^[434]

Ces stratégies de désymétrisation et de dédoublage chiral permettent la plupart du temps d'obtenir de bonnes stéréosélectivités. Toutefois, les conditions utilisées sont souvent spécifiques aux substrats étudiés et ne sont généralement pas applicables à une large gamme de biaryles.

Depuis quelques années, une méthodologie générale permettant d'accéder à divers biaryles à chiralité axiale a été développée au sein de notre laboratoire. Cette approche repose sur une étape d'activation asymétrique de liaisons C-H en utilisant un sulfoxyde énantiopur comme inducteur chiral hautement modulable (Figure 144).^[435]

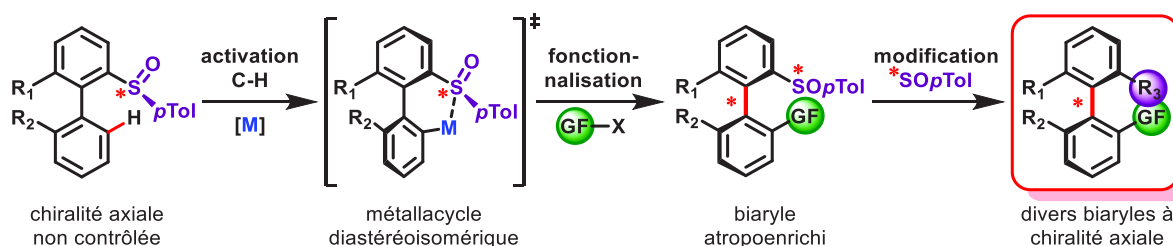


Figure 144 : Stratégie du laboratoire permettant d'accéder à divers biaryles à chiralité axiale

L'utilisation du *p*-tolylsulfoxyde, servant à la fois d'auxiliaire chiral et de groupement directeur pour l'activation C-H, conduit à la formation d'un intermédiaire métallacyclique diastéréoisomérique. Ce dernier adopte une structure privilégiée, permettant ainsi de contrôler la configuration de l'axe chiral du biaryle. La fonctionnalisation du métallacycle, suivie de l'éventuelle modification du motif sulfoxyde, donne accès à une large gamme de biaryles atropoenrichis portant différents substituants (Figure 144).

Par l'intermédiaire de cette stratégie de synthèse atroposélective faisant intervenir un phénomène de résolution cinétique dynamique, divers biaryles à chiralité axiale ont été obtenus à partir de substrats racémiques en libre rotation (non atropostables).^[436,437] Cette méthode a également été appliquée à la synthèse efficace et hautement atroposélective de la stéganone, produit naturel possédant un biaryle à chiralité axiale.^[438] Par ailleurs, une procédure basée sur ce même principe a permis de contrôler la configuration de deux axes de chiralité en une seule étape d'activation C-H. De cette façon, des *ortho*-terphényles à double chiralité axiale pouvant servir de ligands en synthèse asymétrique ont été synthétisés avec de hautes puretés atropoisomériques.^[439]

- **iii) Construction atroposélective du biaryle**

D'autre part, certaines procédures permettent d'accéder à des biaryles atropoenrichis en construisant de façon stéréosélective les cycles aromatiques au cours de la transformation (Figure 145).^[440,441]

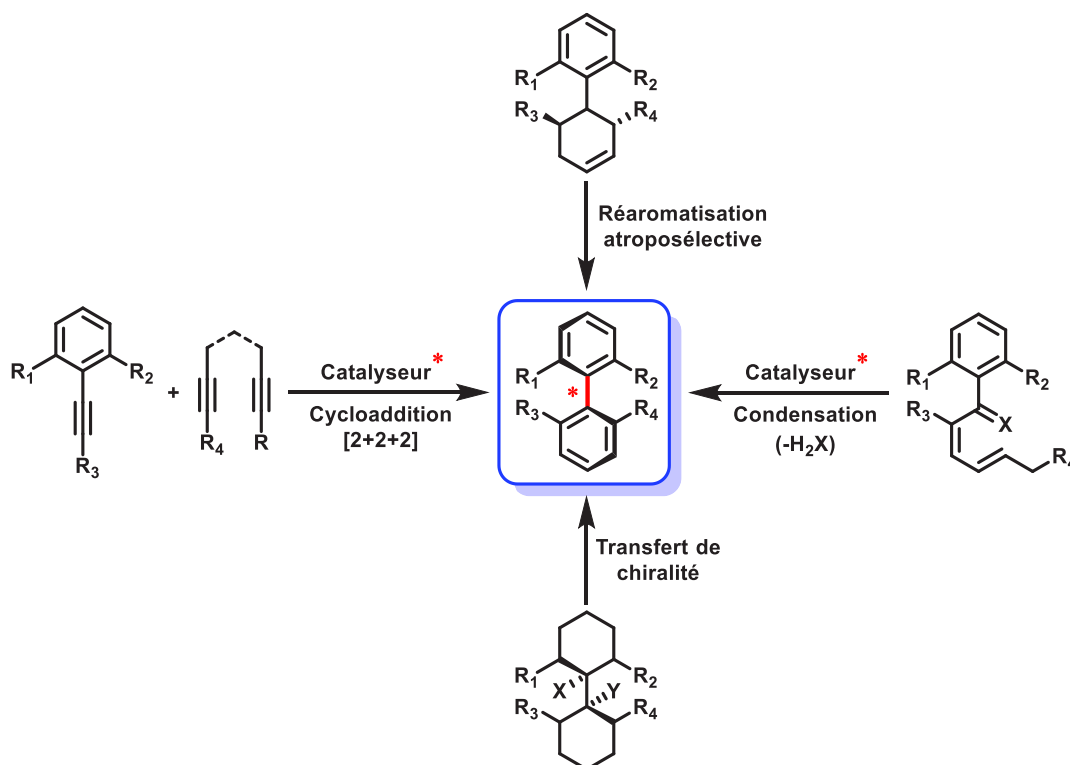


Figure 145 : Principales stratégies de construction atroposélective du biaryle

L'une des méthodes couramment rencontrées consiste en la formation d'au moins un des cycles aromatique du biaryle de façon stéréosélective lors d'une réaction de cycloaddition [2+2+2] entre alcynes.^[442,443] D'autres techniques reposent sur des cyclisations par l'intermédiaire de condensations

atroposélectives (typiquement *via* une réaction d'aldolisation).^[420] Dans les deux cas, le contrôle de la stéréochimie s'effectue généralement par l'ajout d'un catalyseur chiral dans le milieu.

Des protocoles alternatifs font intervenir des réaromatisations stéréosélectives et c'est la nature des substrats mis en jeu qui permet le contrôle de la chiralité de l'axe biarylique. Dans la plupart des cas, il s'agit de la réaromatisation d'atropoisomères formés au préalable ou alors d'un transfert de chiralité centrale vers une chiralité axiale.^[418-420]

Cette liste non exhaustive de stratégies pour la construction atroposélective de cycles aromatiques conduit ainsi à différents biaryles chiraux avec de bons excès énantiomériques. Néanmoins, ces méthodes sont applicables à un nombre limité de substrats spécifiques, au regard de la difficulté souvent rencontrée pour les préparer.

Les différentes stratégies de synthèses atroposélectives présentées auparavant constituent des outils synthétiques précieux pour l'obtention de biaryles à chiralité axiale. Diverses techniques possédant chacune leurs avantages sont mises à disposition, ce qui offre au chimiste un large choix pour accéder à de tels composés.

Cependant, la majorité des méthodes les plus performantes en termes d'excès énantiomériques nécessitent l'utilisation de métaux de transition en quantité stœchiométrique ou catalytique. Or, ces métaux souvent nobles s'avèrent coûteux et de faible abondance naturelle. L'emploi de ces ressources limitées se révèle également problématique d'un point de vue toxicité et éco-compatibilité, notamment dans les produits issus de l'industrie pharmaceutique. Dans ce contexte, de plus en plus de méthodes catalysées par des composés purement organiques en l'absence de métaux de transition voient le jour afin d'accéder à des biaryles atropoenrichis.

1.2. Organocatalyse et synthèse atroposélective

a) Organocatalyseur bifonctionnel pour l'induction chirale

Depuis une quinzaine d'années, différentes méthodes de catalyse asymétrique par l'intermédiaire de composés organiques bifonctionnels (étant capable d'identifier sélectivement plusieurs sites avec lesquels ils ont des affinités) ont été reportés. De manière similaire aux réactions enzymatiques, ces organocatalyseurs bifonctionnels ont la capacité de faire adopter une conformation spécifique aux substrats mis en jeu par l'intermédiaire de multiples interactions non covalentes, faisant généralement intervenir des liaisons hydrogène (LH).^[444,445]

Dans ce domaine, les peptides s'avèrent être des catalyseurs de choix dans de nombreuses réactions asymétriques en synthèse organique.^[446,447] Comme exemplifié par la suite, cette capacité provient des propriétés intrinsèques de la chaîne peptidique qui se comporte comme un foldamère. En effet, le peptide est capable d'adopter une certaine conformation définie en se pliant sur lui-même^[448] avec la formation de LH.^[449] De plus, ce type de petite molécule a la capacité d'interagir de façon non covalente et hautement sélective avec différents groupements fonctionnels présents sur un composé. Ainsi, les

organocatalyseurs peptidiques permettent aux substrats impliqués dans une réaction donnée d'adopter une configuration spatiale particulière, favorable pour la transformation asymétrique.

D'autre part, l'utilisation d'organocatalyseurs bifonctionnels dérivés des alcaloïdes du genre *Cinchona* a connu un essor considérable ces dernières années.^[450–452] Ces produits naturels abondants et peu coûteux présentent l'avantage d'être facilement accessibles à partir du « pool chiral ». Une conséquence unique de la structure des alcaloïdes *Cinchona* est leur mode de stéréo-différenciation. En effet, ces produits naturels existent sous forme de paires diastéréomériques qui se comportent comme des énantiomères. Par conséquent, quasiment toutes les réactions catalysées par ces alcaloïdes offrent la possibilité d'obtenir le produit chiral possédant la configuration absolue désirée. Cette propriété particulièrement intéressante, propre à ces organocatalyseurs, peut être exemplifiée avec la structure de la quinidine et de la quinine (Figure 146).

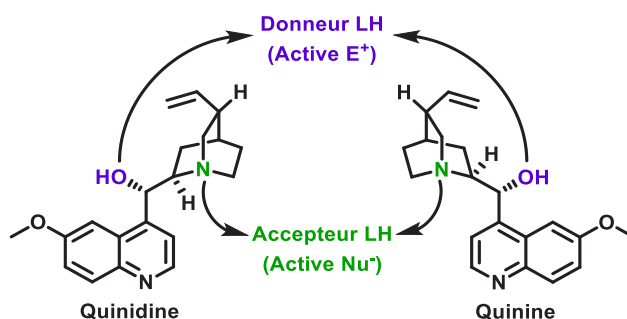


Figure 146 : Organocatalyseurs bifonctionnels asymétriques dérivés d'alcaloïdes du genre *Cinchona*

Les alcaloïdes naturels *Cinchona* peuvent être considérés comme des catalyseurs chiraux activant simultanément une base de Lewis et un nucléophile. Ces catalyseurs bifonctionnels utilisent à la fois l'amine tertiaire du motif quinuclidine et le groupement hydroxyle en position C9, pour activer et orienter respectivement le nucléophile ainsi que l'électrophile lors d'une transformation (Figure 146).

La basicité de l'azote présent sur le motif quinuclidine est 1000 fois plus importante comparé à celui de la quinoléine. Ce dernier est ainsi responsable de l'activité catalytique basique lors des réactions telles que les additions nucléophiles de type Michael. L'induction chirale résulte de l'action coopérative avec le groupement hydroxyle, ayant la capacité de former des LH et activer un électrophile, permettant ainsi une catalyse asymétrique optimale.

Un autre avantage de ces alcaloïdes naturels est qu'il existe de nombreuses façons de modifier leurs structures. Afin de concevoir des ligands et catalyseurs plus performants, ces composés ont été modifiés principalement au niveau du groupement hydroxyle en C9, de l'atome d'azote du motif quinuclidine ou de l'oléfine présente sur ce dernier. En particulier, la formation de sels quaternaires avec l'amine tertiaire de la molécule permet d'obtenir des catalyseurs à transfert de phase.

Tous les éléments évoqués font de ces composés organiques chiraux des outils efficaces trouvant diverses applications dans des réactions stéréosélectives. L'emploi de ces molécules est attrayant car elles sont commercialement disponibles, stables et leurs structures sont facilement modifiables. Ainsi,

de multiples synthèses asymétriques ont été réalisées avec succès en utilisant les alcaloïdes du genre *Cinchona* et leurs dérivés comme ligands, catalyseurs ou promoteurs.

En parallèle, de nombreuses recherches ont été effectuées dans le domaine de l'organocatalyse asymétrique faisant intervenir des donneurs de LH chiraux.^[453] Dans ce domaine, il s'avère que les composés organiques possédants des fonctions (thio)urées sont particulièrement performants.^[454,455]

Ce type de molécules a été intensivement étudié dans le domaine de la reconnaissance moléculaire à cause de leurs fortes interactions avec divers groupements fonctionnels (acides, nitrates...) par de multiples LH. En effet, les dérivés de (thio)urée sont de puissants donneurs de LH et ces derniers ont la capacité d'agir comme des organocatalyseurs acides pour l'activation des substrats. Ainsi, les (thio)urées *N,N'*-disubstituées forment de fortes LH avec différentes bases de Lewis (typiquement l'atome d'oxygène des fonctions nitro, éther, cétone ou sulfoxyde...). En règle générale, ces composés se comportent comme des ligands bidentates et une seule molécule de (thio)urée forme alors deux LH avec la base de Lewis impliquée.

En particulier, les catalyseurs bifonctionnels chiraux possédant un motif (thio)urée jouent un rôle important en synthèse asymétrique. En 2003 Takemoto et al. ont reporté le premier exemple impliquant un organocatalyseur bifonctionnel chiral portant une fonction thiourée, substituée à la fois par un aryle avec des groupements électroattracteurs et un cyclohexyle portant une amine tertiaire. Les auteurs utilisent ce nouveau catalyseur pour promouvoir l'addition de Michael de divers malonates d'alkyle sur des dérivés de β -nitrostyrène. Les produits de couplage correspondants sont alors obtenus avec d'excellentes réactivités et énantiosélectivités (Figure 147).^[456]

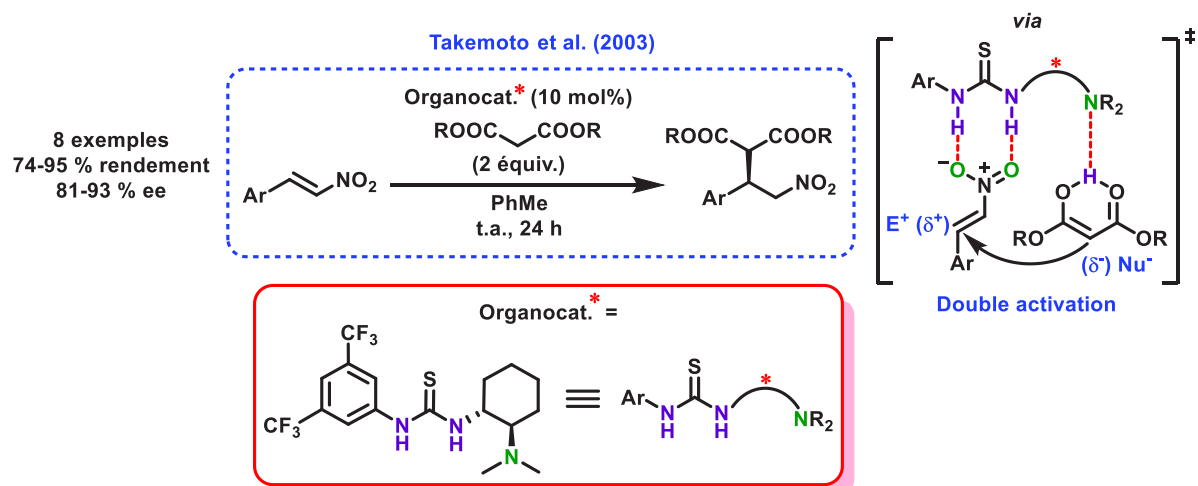


Figure 147 : 1^{er} exemple d'organocatalyse bifonctionnelle avec une fonction thiourée

La présence des groupements électroattracteurs trifluorométhyles sur le cycle aromatique de l'organocatalyseur sert à augmenter l'acidité des motifs N-H du groupement thiourée, renforçant alors son caractère donneur de LH. Selon le modèle d'activation duale proposé par Takemoto,^[457] les deux

substrats impliqués lors de la transformation sont activés simultanément par l'organocatalyseur. De cette façon, la fonction nitro portée par l'oléfine interagit avec le motif thiourée par formation de deux LH, accentuant ainsi le caractère électrophile du carbone benzylique réagissant. D'un autre côté, la forme énolique du composé 1,3-dicarbonylé interagit quant à elle avec l'amine tertiaire du catalyseur, et sa déprotonation conduit à la formation d'un énolate hautement nucléophile. L'addition de cette espèce nucléophile résultante se fait ensuite sur une seule face de l'électrophile, l'approche étant contrôlée par les LH entre celui-ci et la thiourée (Figure 147).

Dans ce modèle, l'étape de formation de la liaison C-C a donc lieu *via* la génération *in situ* d'un complexe par LH et l'énantiosélectivité observée lors de cette réaction est liée au mode de coordination du β -nitrostyrène à la thiourée. En effet, l'amine tertiaire ainsi que le motif thiourée du catalyseur sont orientés dans la même direction et sont tous deux nécessaires pour l'induction chirale afin d'obtenir une catalyse stéréosélective efficace.

La grande disponibilité de structures énantio-pures contenant un groupement fonctionnel amine primaire facilite la synthèse asymétrique de diverses (thio)urées chirales par réaction de couplage avec les iso(thio)cyanates correspondants. En l'occurrence, les alcaloïdes du genre *Cinchona* précédemment évoqués s'avèrent être de parfaits candidats pour la préparation d'organocatalyseurs bifonctionnels portant à la fois un motif (thio)urée et une amine tertiaire. Par conséquent, la combinaison des propriétés intéressantes des alcaloïdes *Cinchona* associées à celles des (thio)urées ont rapidement trouvé des applications prometteuses en catalyse asymétrique.

Le premier exemple utilisant des dérivés d'alcaloïdes du genre *Cinchona* portant une fonction (thio)urée en tant qu'organocatalyseur bifonctionnel a été reporté en 2005 par le groupe de Soós. Les auteurs ont décrit l'addition de Michael hautement énantiosélective du nitrométhane sur des chalcones (Figure 148).^[458]

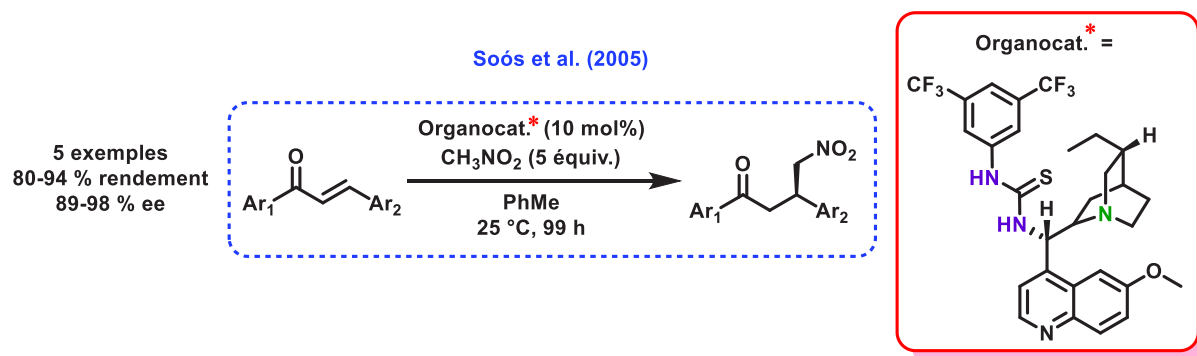


Figure 148 : 1^{er} exemple de catalyse bifonctionnelle d'un alcaloïde *Cinchona* portant une thiourée

La conception de ces nouveaux catalyseurs bifonctionnels permet d'augmenter le caractère acide de Lewis des alcaloïdes *Cinchona* naturels (comme la quinine), en remplaçant le groupement hydroxyle par un motif (thio)urée. Le mode d'activation duale des deux substrats simultanément (électrophile et nucléophile) repose sur le même modèle que celui décrit auparavant par Takemoto. De façon suprenante, la thiourée possédant une configuration absolue en C9 non naturelle présente une haute

activité pour ce procédé, contrairement à la quinine ou à son analogue avec la thiourée de stéréochimie naturelle. Ces résultats indiquent que l'introduction d'un groupement plus acide (thiourée), ainsi qu'un arrangement stéréochimique spécifique du catalyseur sont nécessaires pour obtenir une activité catalytique efficace avec ce système bifonctionnel et conduire aux produits de couplage avec de bons rendements et énantiosélectivités.

Par la suite, différents exemples de synthèse asymétrique faisant intervenir des organocatalyseurs bifonctionnels dérivés d'alcaloïdes *Cinchona* possédant une fonction (thio)urée vont être reportés dans la littérature.^[459] Ces procédures sont également basées sur le principe de double activation des substrats, *via* des LH avec les catalyseurs bifonctionnels. Les méthodes développées utilisent des catalyseurs de structures variées et permettent d'effectuer une large gamme de réactions (principalement des additions conjuguées) avec d'excellentes énantiosélectivités.^[460–463]

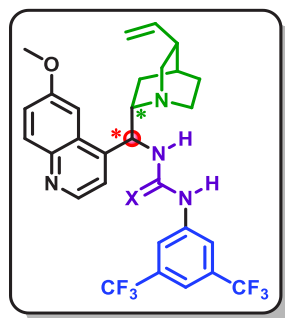
Les avantages concernant la structure et les propriétés de ces organocatalyseurs bifonctionnels dérivés d'alcaloïdes *Cinchona* portant un motif (thio)urée sont nombreux (Figure 149).

Centre stéréogène en C9

- permet d'accéder aux 2 épimères

Groupe N-aryle

- peu encombré (facilite l'orientation sélective du substrat)
- substitution variable (module le pKa, la coordination)
- CF₃ électroattracteur (augmente l'acidité des -NH (thio)urée)



Motif quinuclidine

- active un nucléophile / accepteur de LH
- proche du groupement (thio)urée
- configuration absolue de C8 variable

Motif (thio)urée

- active un électrophile / donneur de LH
- protons capables de coordonner divers groupements (fonctions base de Lewis)
- rigide (peu de perte d'entropie par coordination au substrat)
- acidité de Lewis variable (X = O ou S)

Figure 149 : Propriétés des catalyseurs dérivés alcaloïdes *Cinchona* avec une fonction (thio)urée

Un intérêt de ces catalyseurs réside dans l'existence du centre stéréogène en position C9 permettant d'accéder facilement aux deux épimères. Par ailleurs, les propriétés du groupement *N*-aryle sont facilement modulables par l'introduction de divers substituants. D'autre part, la présence des motifs quinuclidine et (thio)urée sur ces composés organiques sont primordiaux pour la réalisation d'une catalyse bifonctionnelle. En effet, ces fonctions servent respectivement d'accepteur et de donneur de LH afin d'activer les différents substrats d'une réaction de façon concomitante (Figure 149).

En tenant compte des caractéristiques et propriétés évoquées sur les organocatalyseurs bifonctionnels (ainsi que les éléments concernant les alcaloïdes du genre *Cinchona* et le motif (thio)urée), il n'est pas étonnant de voir de multiples méthodologies émergentes utilisant ce type de composés. Ces molécules chirales servent ainsi à promouvoir un large éventail de réactions asymétriques de façon efficace, en s'affranchissant des métaux de transition.^[464]

Ce n'est que plus récemment que ces organocatalyseurs bifonctionnels ont été utilisés pour la synthèse asymétrique de divers composés présentant de la chiralité axiale. Par exemple, certaines

procédures ont permis la synthèse énantiosélective d'allènes^[465,466] ou d'atropoisomères non biaryliques^[467] en présence de ce type de catalyseurs organiques. D'autre part, des méthodes concernant la synthèse atroposélective de biaryles hautement énantioenrichis ont été réalisées récemment par l'intermédiaire d'organocatalyseurs bifonctionnels. Ici, nous allons développer les travaux réalisés sur ce type de transformations, qui vont particulièrement nous intéresser pour la suite du projet.

b) Synthèse de biaryles chiraux par organocatalyse bifonctionnelle

Comme évoqué auparavant, différentes procédures d'organocatalyse atroposélectives (en particulier pour la synthèse de biaryles chiraux) voient le jour afin de s'affranchir des métaux.^[421-426]

Parmi les méthodes présentées précédemment, la résolution cinétique (dynamique) d'un mélange de substrats racémique s'avère être l'une des stratégies les plus puissantes et fiable de ces dernières décennies pour la synthèse de biaryles énantio-purs.^[432] Ces transformations atroposélectives sont réalisées avec des biaryles prostéréogéniques, lorsque les composés sont achiraux avec une rotation restreinte ou lorsque les biaryles sont chiraux mais avec une configuration instable. Nous allons porter notre attention sur ce dernier cas, en rapport avec le projet que nous voulons développer ici. Des réactions permettant d'accéder sélectivement à un seul atropoisomère à partir d'un mélange de biaryles tournant librement et se racémisant rapidement ont déjà été décrites par des dédoublements métallo-catalysés.^[418,420]

Dans cette partie, nous allons plus particulièrement nous intéresser aux exemples concernant les stratégies de dédoublement cinétique asymétrique par l'intermédiaire d'un organocatalyseur pour l'obtention de biaryles à chiralité axiale.

En 2010, Miller et son équipe ont reporté avec succès le premier exemple de résolution cinétique dynamique hautement énantiosélective par organocatalyse pour accéder à des biaryles chiraux. Cette synthèse atroposélective est effectuée *via* la bromation asymétrique des dérivés du composé **36**, en présence d'un catalyseur peptidique **39** (Figure 150).^[468]

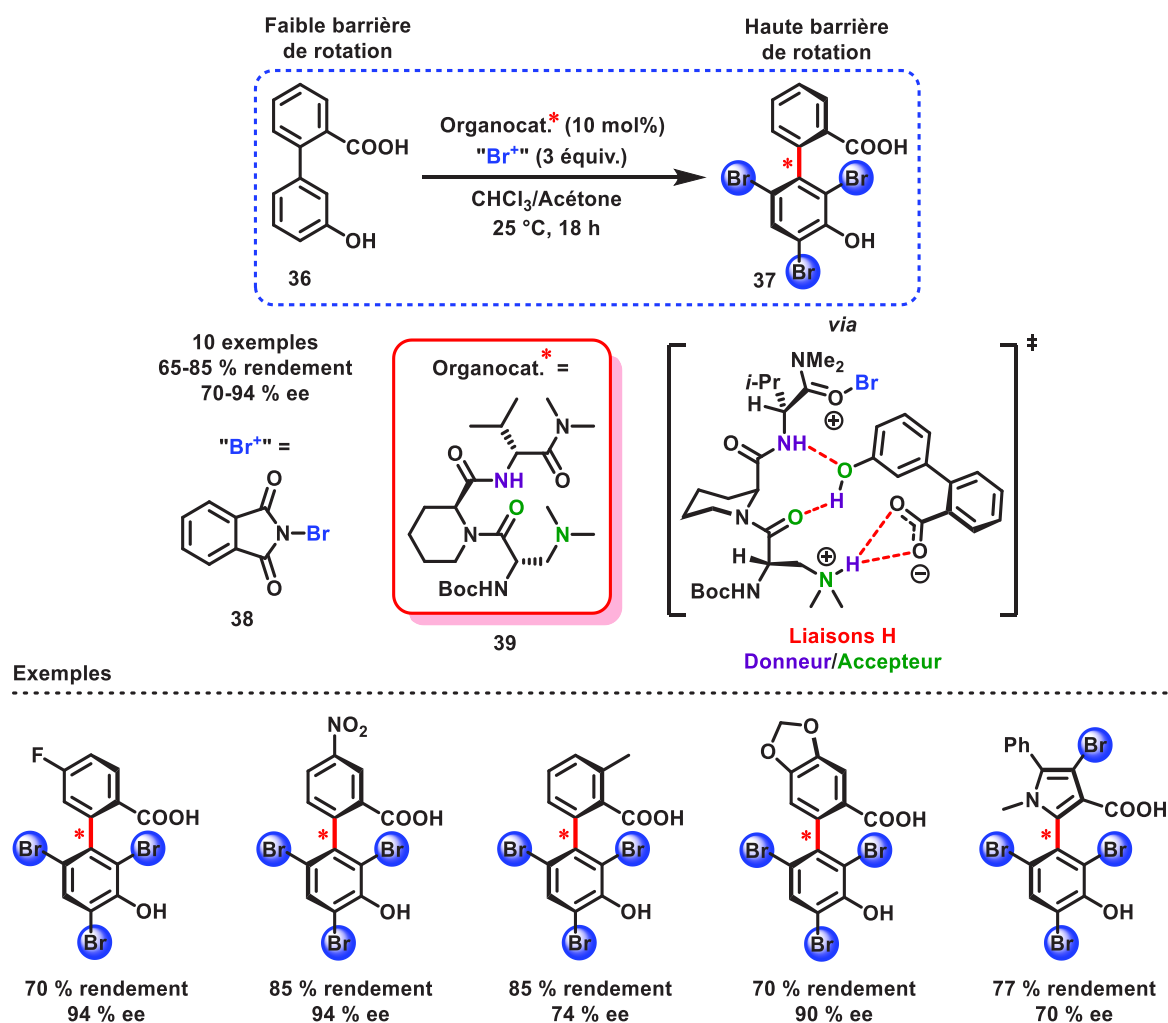


Figure 150 : Première bromation atroposélective d'un biaryle par organocatalyse

L'idée générale derrière la stratégie de Miller est basée sur l'utilisation d'un substrat biarylique possédant une faible barrière d'interconversion entre les atropoisomères, ce qui permet le processus de résolution cinétique dynamique. C'est le cas avec le substrat racémique **36**, dont la faible énergie de barrière de rotation autour de la liaison simple carbone-carbone reliant les deux aryles ne permet pas l'isolation d'atropoisomères stables. Cette faible barrière de racémisation augmente graduellement lors de la bromation électrophile séquentielle en présence de **38**, ce qui bloque la rotation de l'axe biarylique. Ainsi, la barrière de racémisation du composé tribromé **37** est quant à elle suffisamment élevée pour que le produit résultant soit isolé comme atropoisomère stable hautement énantiomériquement enrichi à température ambiante. En effet, la valeur de cette barrière de racémisation augmente de façon notable en passant de 7 kcal.mol⁻¹ pour le substrat **36** contre 30 kcal.mol⁻¹ pour le produit **37** au cours de cette transformation.

De façon à améliorer l'atroposélectivité de cette bromation électrophile aromatique, une optimisation de la structure du catalyseur peptidique utilisé a été réalisée. Plusieurs organocatalyseurs ont ainsi été envisagés et il s'avère que le tripeptide **39** a montré une excellente activité catalytique ainsi qu'une

remarquable capacité à contrôler la chiralité axiale des produits formés. Cette transformation a aussi été effectuée sur des dérivés du biaryle **36** portant différents substituants sur les cycles aromatiques. La réaction s'avère compatible avec une large gamme de substrats et présente d'excellents résultats en termes de réactivité et d'énantiosélectivité. De bons résultats ont également été obtenus pour des analogues avec un motif pyrrole ou catéchol, ce qui montre la tolérance de cette méthodologie avec les hétérocycles et présente un intérêt pour la synthèse asymétrique de produits naturels bioactifs (Figure 150).

Afin d'expliquer l'excellente énantiosélectivité obtenue lors de cette transformation, les auteurs ont examiné son mécanisme et se sont intéressés à la nature de l'état de transition. A la manière d'une réaction enzymatique, l'état de transition proposé est gouverné par plusieurs interactions faibles impliquant le substrat **36** et l'organocatalyseur **39** (Figure 150). Le catalyseur peptidique forme ainsi un sel d'ammonium quaternaire avec l'acide benzoïque du premier motif aryle et coordine également le phénol présent sur le second cycle aromatique par LH. Le système biarylique résultant est ainsi incliné favorablement pour réagir avec l'ion bromonium activé par le motif *N,N*-diméthylamide du catalyseur. La conformation de ce complexe diastéréomérique est cruciale pour déterminer l'orientation de l'axe stéréogène pendant la substitution électrophile aromatique. C'est donc la configuration spatiale de cet intermédiaire réactionnel qui détermine la chiralité axiale des produits formés. Selon ce modèle, l'installation du premier atome de brome est donc guidé par la formation de LH entre le proton phénolique et le groupement amide du catalyseur, empêchant la rotation de l'axe biarylique. L'augmentation de l'encombrement stérique résultant de la première bromation régiosélective (en position *ortho*) augmente ainsi la barrière de rotation afin d'éviter l'épimérisation rapide du produit. La bromation suivante en position *ortho'* bloque définitivement la libre rotation du biaryle, conduisant à l'obtention de l'atropoisomère énantiomériquement pur.

Ce travail novateur a marqué une étape importante dans la construction de composés à chiralité axiale par organocatalyse énantiosélective. À la suite de la publication de cette méthode puissante et innovante, d'autres exemples basés sur le même principe ont vu le jour.

En effet, Miller et son équipe confirment en 2013 l'utilité d'une structure peptidique comme organocatalyseur pour la résolution cinétique dynamique de dérivés de benzamides lors d'une réaction de bromation électrophile aromatique semblable (Figure 151.1).^[469,470] Dans ce cas, il ne s'agit pas de biaryles mais l'idée générale de cette technique est identique à la réaction décrite précédemment. La procédure consiste également à figer la conformation des atropoisomères en libre rotation grâce à des interactions par LH avec un organocatalyseur (notamment avec le proton phénolique du substrat), puis à bloquer la rotation autour de l'axe chiral par introduction asymétrique d'un substituant en position *ortho*. Un autre agent de bromation électrophile est utilisé dans ce cas par rapport à la méthode précédente. En revanche c'est à nouveau un tripeptide énantiopur qui est employé en tant qu'organocatalyseur. Sa structure a été optimisée pour interagir au mieux avec les

substrats et fixer leurs configurations spatiales selon un état de transition permettant d'accéder à des benzamides hautement atropoenrichis (Figure 151.1).

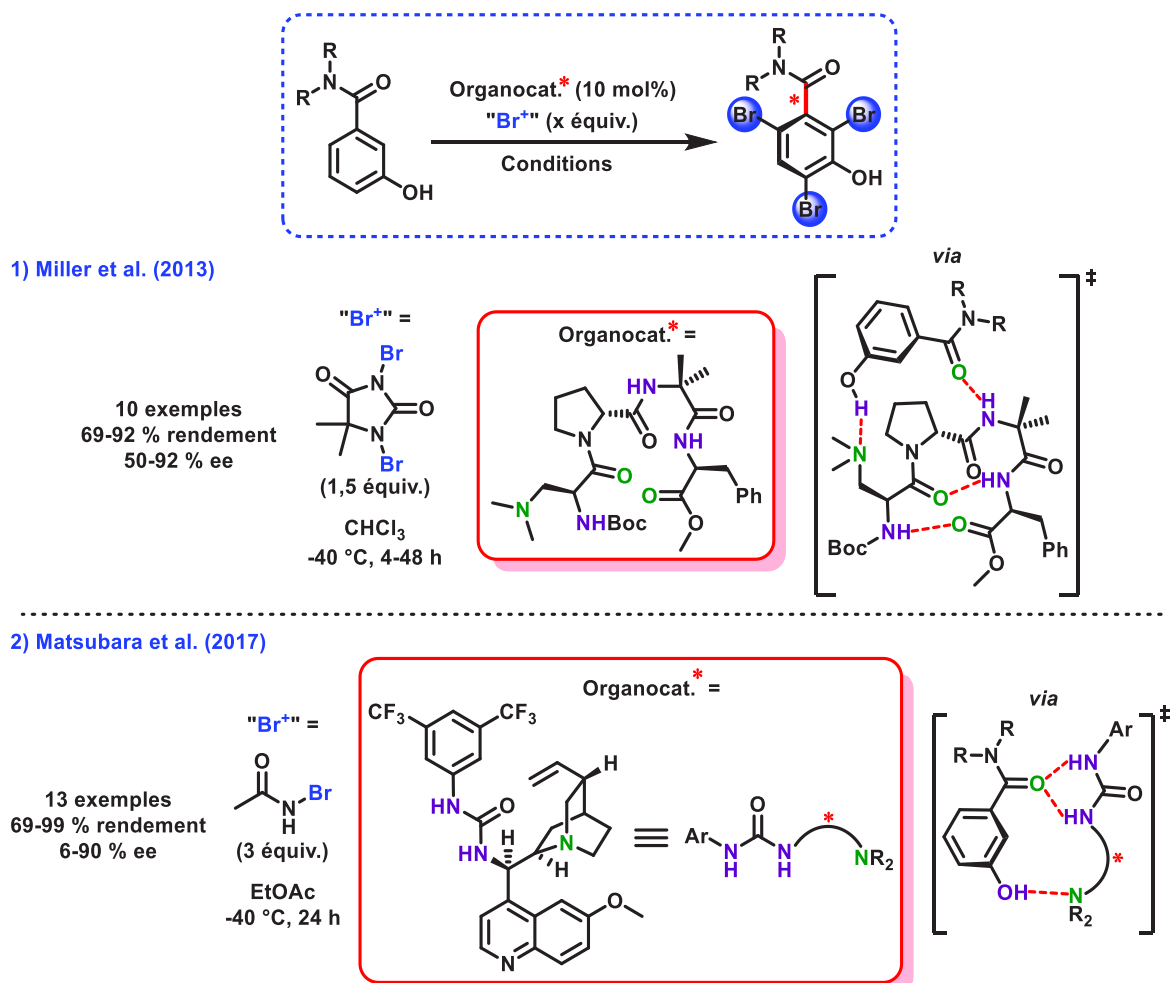


Figure 151 : Bromation atroposélective de benzamides par organocatalyse

Un exemple similaire concernant la synthèse de benzamides à chiralité axiale par bromation électrophile a récemment été reporté par le groupe de Matsubara (Figure 151.2).^[471] Le raisonnement de cette procédure est identique mais diffère par les conditions réactionnelles, en particulier au niveau de l'agent de bromation et du catalyseur utilisés. En effet, le tripeptide a ici été substitué par un organocatalyseur bifonctionnel dérivé de la quinidine, un alcaloïde naturel appartenant au genre *Cinchona*. Celui-ci forme aussi des interactions avec les substrats par LH entre le groupement hydroxyle et le carbonyle des benzamides avec respectivement l'amine tertiaire et la fonction urée du catalyseur. L'objectif étant toujours de tourner préférentiellement les composés dans une seule direction par formation d'un complexe diastéréomérique (Figure 151.2). La finalité de cette transformation reste la même avec l'obtention de benzamides à chiralité axiale présentant de bonnes énantiosélectivités.

Par extension des stratégies évoquées, Miller a décrit en 2015 la synthèse atroposélective de dérivés d'arylquinazolinones (Figure 152).^[472-474] La méthode repose à nouveau sur une résolution cinétique dynamique du mélange racémique *via* une bromation électrophile énantiosélective par l'intermédiaire d'un tripeptide comme catalyseur organique. Les arylquinazolinones à chiralité axiale sont isolées avec d'excellents rendements et énantiosélectivités.

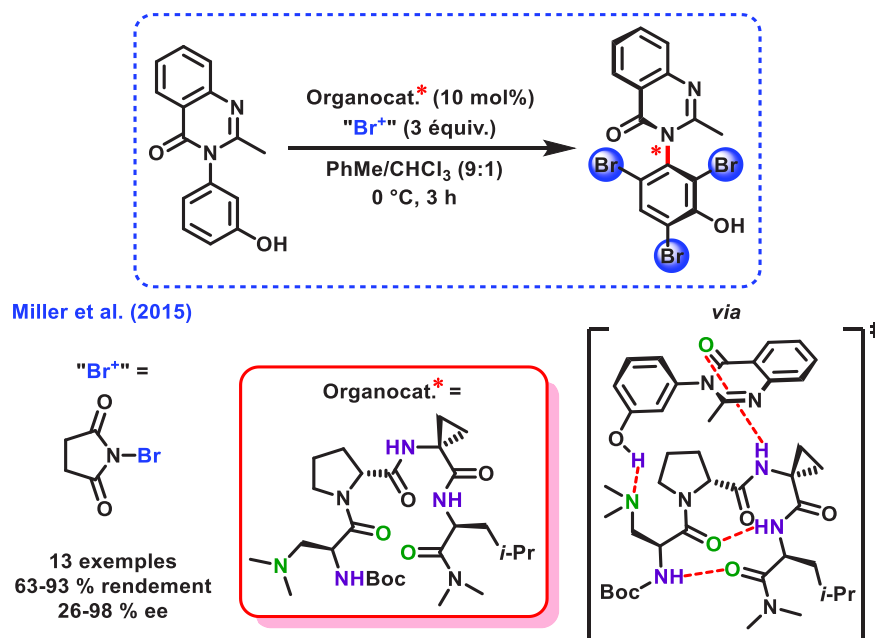


Figure 152 : Bromation atroposélective d'arylquinazolinones par organocatalyse

Dans tous ces exemples de tribromation asymétrique pour bloquer la rotation autour d'un axe chiral et stabiliser les atropoisomères correspondants, la technique repose sur les interactions par LH donneur/accepteur entre les substrats et l'organocatalyseur qui sont cruciales pour l'induction chirale.

De façon remarquable, ces stratégies ont également été appliquées à des biaryles comportant un motif *N*-hétérocyclique, substrats similaires à ceux utilisés lors des méthodologies de fonctionnalisation C-H (perfluoroalkylation et acylation) développées dans les chapitres précédents. Ainsi, les réactions présentées ci-dessous vont particulièrement nous intéresser pour la suite du projet entrepris ici.

Toujours basé sur ce concept d'activation duale des substrats, le groupe de Matsubara a récemment reporté avec succès la synthèse atroposélective de composés biaryliques sur des dérivés d'isoquinoléines *N*-oxydes^[475] et de quinoléines (Figure 153).^[476]

Dans un premier temps, ce groupe de recherche a effectué en 2015 la résolution cinétique dynamique hautement énantiosélective d'isoquinoléines *N*-oxydes par bromation électrophile (Figure 153.1).^[475] Comme auparavant, un organocatalyseur bifonctionnel dérivé de la quinidine possédant un groupement donneur de LH (motif urée) ainsi qu'un substituant accepteur de LH (amine tertiaire) est utilisé lors de cette transformation. Les interactions entre ce catalyseur et l'oxygène des

isoquinonéines *N*-oxydes (LH donneur) ainsi que le motif phénolique du substrat (LH accepteur) sont envisagés d'être responsables de la torsion de la molécule dans une direction. Ainsi, le substrat est bloqué dans une position fixe proposée comme état de transition, avant la première bromation (Figure 153.1).

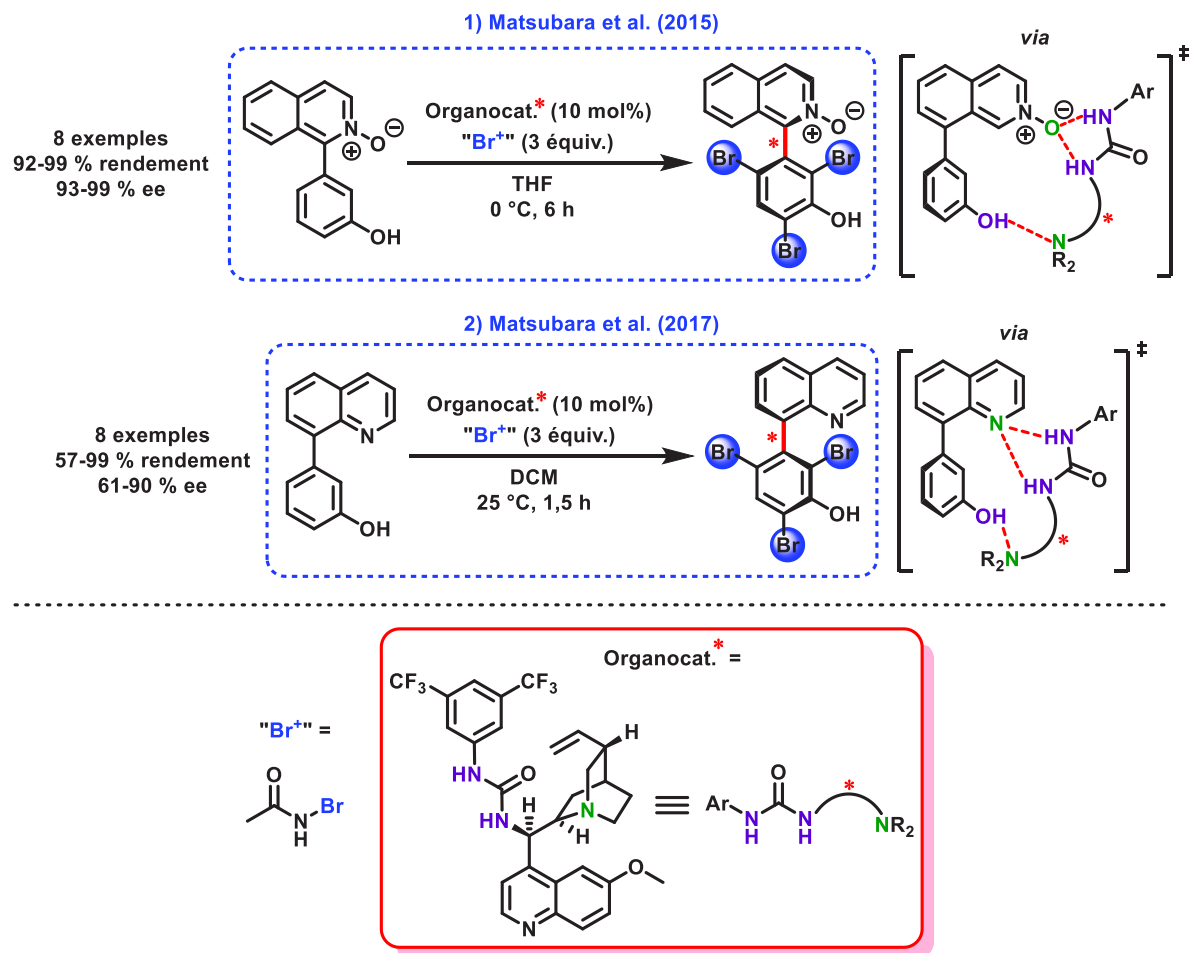


Figure 153 : Bromation atroposélective de *N*-hétérocycles par organocatalyse

Par la suite, un travail semblable a été réalisé en 2017 par la même équipe, cette fois sur des dérivés de quinoléines (Figure 153.2).^[476] La méthode utilise le même agent de bromation et l'organocatalyseur employé est identique. La seule différence majeure se trouve au niveau des interactions par LH donneur/accepteur entre le catalyseur et le substrat qui se font dans ce cas par l'azote de la quinoléine (au lieu de l'oxygène avec l'analogue isoquinoléine *N*-oxyde).

Dans les deux cas, les biaryles à chiralité axiale contenant les structures d'hétérocycles azotés sont obtenus avec d'excellentes atroposélectivités. Les auteurs ont démontré qu'en utilisant un substrat préalablement bromé en position *ortho*, les produits de couplages isolés *via* ces procédures s'avèrent racémiques. C'est donc la preuve que l'étape énantiosélectivement déterminante réside dans la première bromation à cette position. En effet, une fois que l'atome de brome est installé en position *ortho*, il ne peut plus y avoir de racémisation par rotation de l'axe biarylique. La généralité de ces

méthodes a été démontrée en utilisant des *N*-hétérocycles portant différents substituants pour effectuer la réaction, sans affecter l'excès énantiomérique.

Par ailleurs, d'autres procédures permettant la synthèse atroposélective de biaryles énantiomériquement enrichis ont été effectuées par l'intermédiaire d'organocatalyseurs possédant un motif (thio)urée^[477,478] et des structures dérivés d'alcaloïdes *Cinchona*.^[479,480]

c) Potentiel des méthodes développées en catalyse bifonctionnelle

En particulier, ce sont les procédures développées par le groupe de Matsubara^[475,476] qui vont nous intéresser au regard du projet que nous souhaitons mettre en place par la suite. Ces méthodes présentées auparavant concernent la synthèse hautement atroposélective de biaryles contenant un motif *N*-hétérocyclique dérivé de la structure des (iso)quinoléines. Ces procédures sont basées sur un phénomène de résolution cinétique dynamique par organocatalyse bifonctionnelle, faisant intervenir des dérivés d'alcaloïdes *Cinchona*.

En s'inspirant de ces travaux et en considérant les méthodologies de fonctionnalisation C-H d'hétérocycles azotés (perfluoroalkylation^[304] et acylation^[387]) que nous avons développées dans les chapitres antérieurs, nous avons ainsi eu la volonté d'étudier le potentiel de la catalyse bifonctionnelle sur ces réactions afin d'adapter ces procédures de façon stéréosélective. En tenant compte des exemples reportés dans la littérature, le principe d'interactions par LH entre des biaryles *N*-hétérocycliques et un organocatalyseur bifonctionnel semble être une méthode de choix pour tenter d'appliquer les transformations que nous avons découvertes de manière atroposélective.

De cette façon, il serait possible d'accéder à des biaryles (comportant un motif *N*-hétérocyclique) qui possèdent une chiralité axiale. L'objectif ultime de ce projet serait alors d'effectuer la synthèse atroposélective de biaryles en utilisant uniquement la lumière visible comme moyen d'activation et un organocatalyseur bifonctionnel comme inducteur de chiralité, en s'affranchissant de l'emploi de photosensibilisateurs ou métaux de transition (Figure 154).

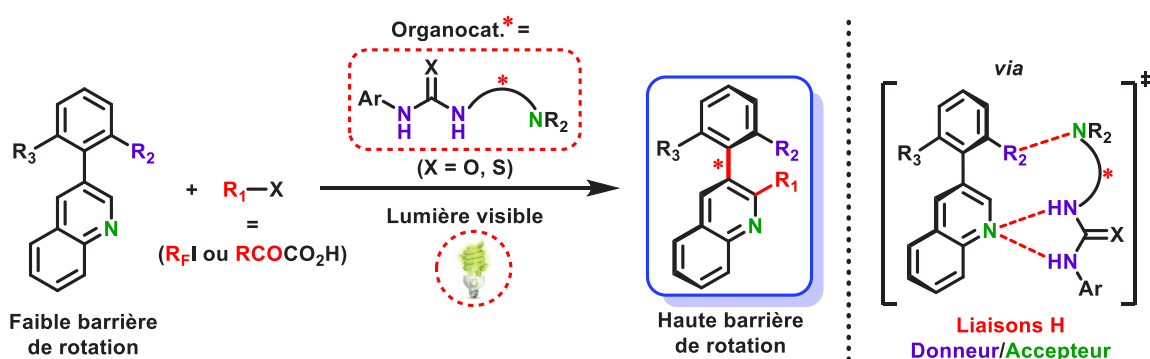


Figure 154 : Application des méthodologies développées à la synthèse atroposélective de biaryles

Afin d'être mené à bien, un tel projet ambitieux comporte plusieurs défis à relever ainsi que différents facteurs à prendre en compte.

Tout d'abord, il est important d'utiliser des composés biaryliques compatibles avec le phénomène de résolution cinétique dynamique envisagé. Ainsi, pour que le dédoublement soit efficace, il est nécessaire que les substrats achiraux mis en jeu possèdent une faible barrière de racémisation afin de permettre l'interconversion rapide entre les atropoisomères. En d'autres termes, il faut partir d'un mélange racémique de biaryles peu encombrés, se traduisant par la libre rotation autour de la liaison aryle-aryle. En revanche, il est primordial que la fonctionnalisation effectuée (avec l'introduction d'un groupement acyle ou perfluoroalkyle) engendre ultérieurement un encombrement stérique assez important pour restreindre la rotation de l'axe biarylique afin d'empêcher la racémisation (Figure 154).

Pour cela, il est essentiel de concevoir des substrats possédant une structure adéquate vis-à-vis de la synthèse atroposélective considérée. En effet, il faut que les partenaires de couplage impliqués respectent les conditions évoquées ci-dessus tout en étant compatibles avec les procédures de fonctionnalisation C-H développées, en termes de réactivité et régiosélectivité. Ainsi, le biaryle synthétisé doit permettre l'introduction du nouveau substituant (lors de l'acylation ou de la perfluoroalkylation) en position *ortho* de l'axe chiral, afin d'augmenter la barrière de rotation. Dans l'idéal, il ne doit pas y avoir de compétition concernant la réactivité entre deux positions du motif hétérocyclique, ce qui poserait alors des problèmes de régiosélectivité avec l'obtention d'un mélange de produits lors du couplage. De plus, pour obtenir des composés à chiralité axiale, les biaryles envisagés doivent comporter des groupements (positionnés de façon judicieuse sur le cycle aromatique) pouvant interagir par LH avec l'organocatalyseur bifonctionnel utilisé (l'azote du *N*-hétérocycle jouant le rôle d'accepteur de LH), comme indiqué en Figure 154.

Par ailleurs, il est crucial que les organocatalyseurs bifonctionnels employés possèdent une structure chirale appropriée, capable de figer le substrat biarylique dans une conformation spatiale définie *via* des interactions par LH. Ces catalyseurs doivent ainsi avoir des affinités avec plusieurs sites réactionnels présents sur les partenaires de couplage, permettant de différencier chaque cycle aromatique du biaryle. De cette manière, le substrat adoptera une configuration spécifique grâce aux différents points d'ancrage avec l'organocatalyseur. Ces interactions orientent ainsi le biaryle dans une disposition favorable pour l'introduction d'un groupement de façon stéréosélective. C'est donc la configuration de l'état de transition diastéréoisomérique formé par LH qui sera responsable de l'induction chirale. La fonctionnalisation du biaryle se fera alors préférentiellement sur une seule face, conduisant à l'obtention d'un seul atropoisomère. L'activation duale des substrats par le catalyseur de façon efficace est un des éléments clés pour le développement d'un système catalytique performant et d'une synthèse hautement énantiosélective.

D'autre part, il est nécessaire de réaliser le couplage dans des conditions réactionnelles compatibles avec la formation de LH entre les substrats. En particulier, le choix du solvant doit se faire avec précaution afin de ne pas empêcher/remplacer les interactions entre le catalyseur et le biaryle. Ainsi,

il faudra revoir les conditions de nos protocoles, qui utilisent par exemple des solvants polaires (a)protiques en milieu acide ou basique.

Enfin, la cinétique de la réaction radicalaire considérée est également un facteur important à prendre en compte. En effet, les radicaux non stabilisés ont généralement une durée de vie très courte, avec des temps de demi-vie typiquement inférieurs à 10^{-3} seconde. Ainsi, ces espèces sont particulièrement réactives et l'addition radicalaire sur le biaryle est un processus rapide. Il faut donc que le complexe par LH entre le biaryle et l'organocatalyseur soit déjà formé lorsque les radicaux mis en jeu seront générés. Pour cela, il faut mélanger le substrat et le catalyseur en amont, avant d'ajouter les précurseurs de radicaux, pour avoir le temps de former les interactions par LH. Ensuite, la vitesse de formation du complexe par LH doit impérativement être plus rapide que la cinétique de génération des radicaux au fur et à mesure de la transformation.

Il est indispensable de respecter tous les éléments évoqués ci-dessus dans l'optique de développer un système catalytique performant, capable de différencier de façon sélective chaque atropoisomère du mélange racémique des hétérobiaryles mis en jeu. Il est donc nécessaire de prendre en compte l'intégralité de ces facteurs afin de réaliser avec succès la synthèse atroposélective envisagée.

2. Résultats et discussion

En s'inspirant des travaux de Matsubara, nous avons commencé notre travail expérimental par la synthèse d'organocatalyseurs bifonctionnels chiraux, possédant à la fois une fonction (thio)urée donneuse de LH et un groupement amine tertiaire accepteur de LH (Figure 155).

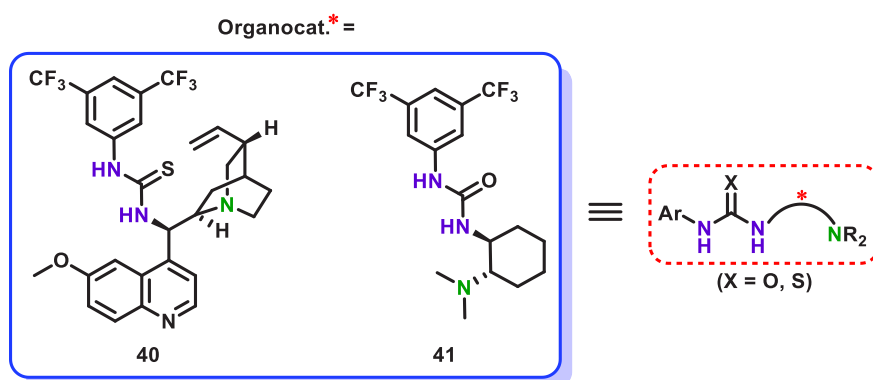


Figure 155 : Structure des organocatalyseurs bifonctionnels chiraux synthétisés

Ainsi, nous avons préparé le composé **40** en deux étapes à partir de la quinidine, alcaloïde naturel du genre *Cinchona* commercialement disponible. La première étape fait intervenir une réaction de Mitsunobu permettant de substituer l'alcool de la quinidine par une fonction azoture avec inversion de configuration, suivi d'une réduction de Staudinger permettant d'obtenir l'amine primaire **40'** correspondante (Figure 156). Ensuite, la réaction entre cette amine primaire et l'isothiocyanate d'aryle

adéquat conduit à la formation de **40**. En ce qui concerne l'organocatalyseur **41**, celui-ci est synthétisé en une étape par réaction entre l'amine primaire diastéropure (commerciallement disponible) et l'isocyanate d'aryle correspondant (Figure 156).

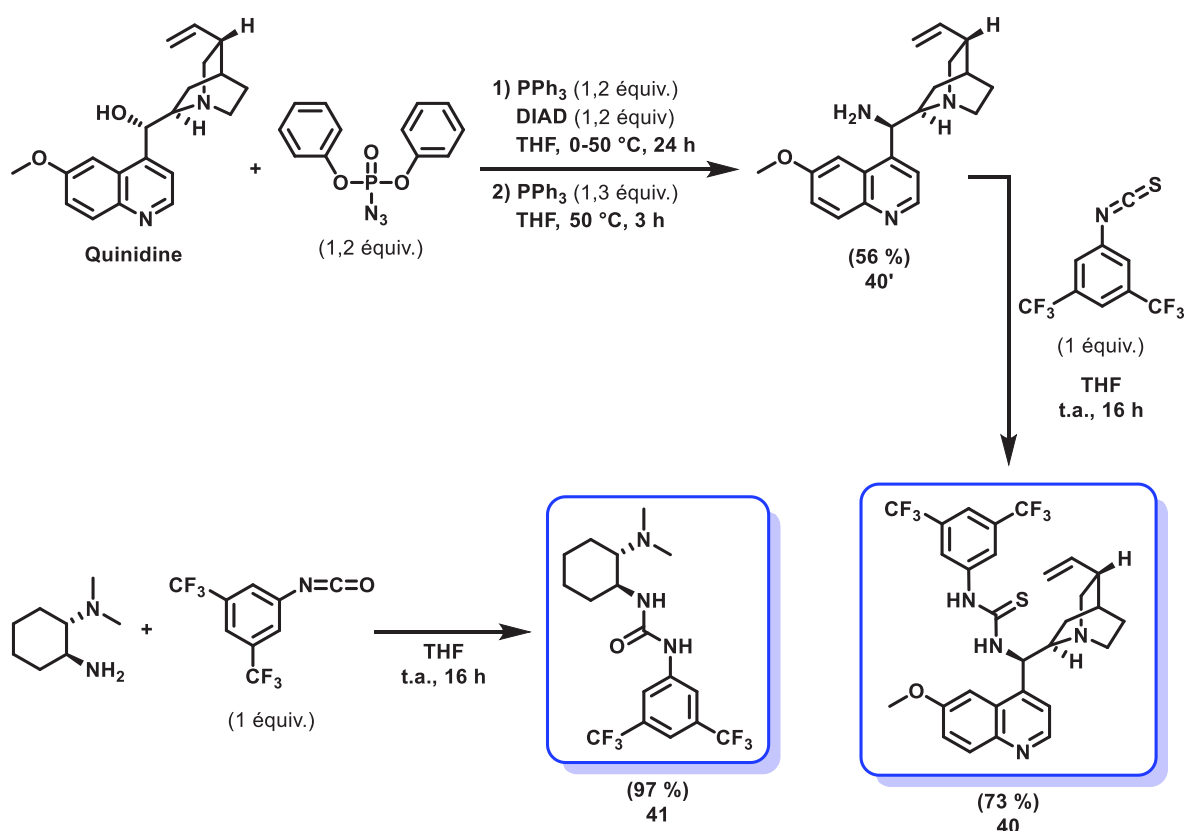


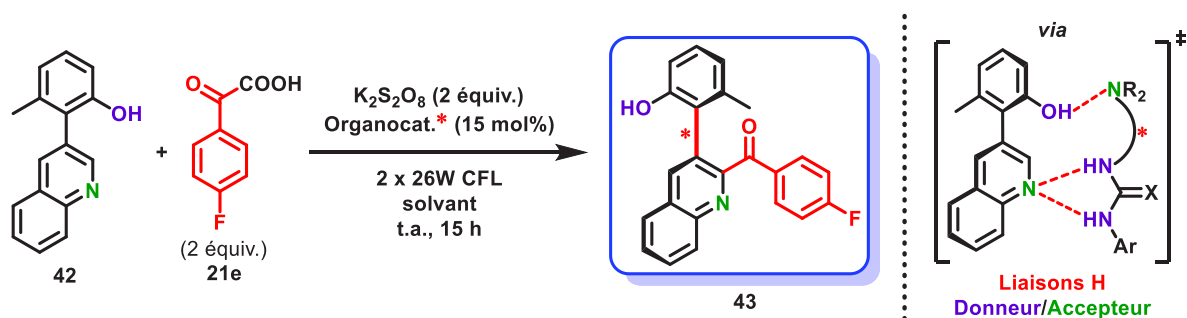
Figure 156 : Synthèse des organocatalyseurs bifonctionnels chiraux utilisés

2.1. Essais d'acylation C-H atroposélective

a) Hétérobiaryles dérivés de la quinoléine

Dans un premier temps, nous avons réalisé des essais d'acylation C-H sur des biaryles comportant un motif quinoléine. Ainsi, nous avons préparé le substrat **42**, disubstitué en positions *ortho*, *ortho'* de l'axe biarylique stéréogène par un méthyle et un groupement hydroxyle, ce dernier étant capable d'interagir par LH avec l'amine tertiaire de l'organocatalyseur. En suivant nos travaux sur l'acylation, nous avons alors envisagé le couplage entre le composé **42** et l'acide arylglyoxylique **21e** en présence de persulfate de potassium, sous irradiation par la lumière visible provenant de 2 x 26 W CFL à température ambiante pendant 15 heures (Tableau 13). Nous avons décidé d'utiliser un α -cétoacide fluoré (**21e**) afin de pouvoir effectuer un suivi réactionnel par analyse RMN ^{19}F .

Tableau 13 : Couplages entre l'hétérobiaryle **42** et l'acide arylglyoxylique **21e**



Entrée	Solvant	Organocat.*	Conversion (%)
1	MeCN/H ₂ O (1:2)	-	0
2	DCM/H ₂ O (1:2)	-	0
3	DCM	-	0
4	DCM	40	0

Pour commencer, afin de vérifier la faisabilité de ce couplage, nous avons effectué l'acylation dans des conditions réactionnelles identiques à celles optimisées lors du chapitre précédent, sans ajouter d'organocatalyseur. Ainsi, en réalisant la réaction d'acylation désirée entre **42** et **21e** dans un solvant composé d'un mélange MeCN/H₂O, aucune conversion en produit fonctionnalisé **43** n'est observée (Tableau 13, entrée 1). L'absence de réactivité lorsqu'un groupement hydroxyle est présent sur le partenaire de couplage hétérocyclique avait déjà été observée au cours de cette transformation lors du projet précédent. Ceci pourrait s'expliquer par des problèmes de compatibilité entre le radical acyle formé au cours de la réaction et le groupement hydroxyle libre. Afin d'évaluer l'influence du solvant sur la réactivité, l'acylation entre les composés **42** et **21e** a ensuite été conduite en milieu biphasique avec un mélange DCM/H₂O ainsi qu'en milieu purement organique en présence de DCM seul. Dans les deux cas, l'absence de conversion en produit acylé **43** est également observée (Tableau 13, entrées 2-3). Nous nous sommes alors demandé si le fait d'ajouter l'organocatalyseur, interagissant par LH avec le motif phénolique, permettrait de remédier à ce manque de réactivité en supprimant l'incompatibilité de ce couplage avec une fonction alcool. Nous avons alors effectué l'acylation entre les composés **42** et **21e** dans le DCM en présence du catalyseur organique **40**. Le résultat de la manipulation s'avère inchangé et une fois de plus, le produit d'acylation attendu **43** n'est pas formé dans ces conditions (Tableau 13, entrée 4).

Afin de s'affranchir de ces problèmes de réactivité, nous avons décidé de remplacer la fonction hydroxyle du composé **42** par un groupement compatible avec la réaction d'acylation effectuée. Ainsi, nous avons synthétisé l'hétérobiaryle **44**, possédant un substituant méthoxy en position *ortho* (et un méthyle en *ortho'*) de l'axe biarylique (Figure 157).

Le groupement méthoxy n'est pas donneur de LH et n'a donc pas la capacité d'interagir avec l'amine tertiaire de l'organocatalyseur par liaisons non covalentes, comme espéré avec le motif phénolique du biaryle **42** précédemment utilisé. En revanche, d'autres scénarios sont à envisager en employant le substrat **44**, également dans l'optique de figer la conformation de son axe stéréogène par interactions LH avec l'organocatalyseur bifonctionnel. En effet, étant donné que la transformation est effectuée en milieu acide (avec l'emploi d'un excès des α -cétoacides mis en jeu), les sites basiques présents sur les réactifs seront alors protonés.

Ainsi, l'azote du motif quinoléine sera partiellement protoné, conduisant à la formation de LH avec l'amine tertiaire de l'organocatalyseur. D'autre part, la fonction (thio)urée de ce dernier peut interagir avec l'oxygène du groupement méthoxy présent sur le biaryle **44**, de façon à obtenir un premier état de transition (Figure 157, E.T.1). Par ailleurs, l'amine tertiaire présente sur l'organocatalyseur bifonctionnel sera également protonée car celle-ci est nettement plus basique que l'azote de la quinoléine. Dans ce cas, un deuxième état de transition plausible fait intervenir des interactions par LH entre la (thio)urée et l'amine tertiaire du catalyseur avec respectivement l'azote et l'oxygène du biaryle **44** (Figure 157, E.T.2).

Il est également fortement probable que les deux sites basiques (azote du motif quinoléine de **44** et amine tertiaire du catalyseur) soient protonés au regard des conditions de la réaction en milieu acide. Dans ce cas, d'autres interactions par LH impliquant les α -cétoacides mis en jeu sont à considérer. En effet, ces derniers peuvent former des sels d'ammonium *via* les carboxylates et ont aussi la capacité d'accepter des LH avec la présence du carbonyle en position α . De cette manière, les états de transition faisant intervenir ces LH sont à prendre en compte au cours de cette transformation (Figure 157, E.T.3-5).

Les interactions envisagées lors de ces différents états de transition permettent à l'hétérobiaryle d'adopter une conformation spatiale définie, favorable à la synthèse atroposélective désirée. De cette façon, l'addition du radical acyle devrait s'effectuer de façon asymétrique sur une seule face du biaryle, dans le but d'obtenir préférentiellement un atropoisomère.

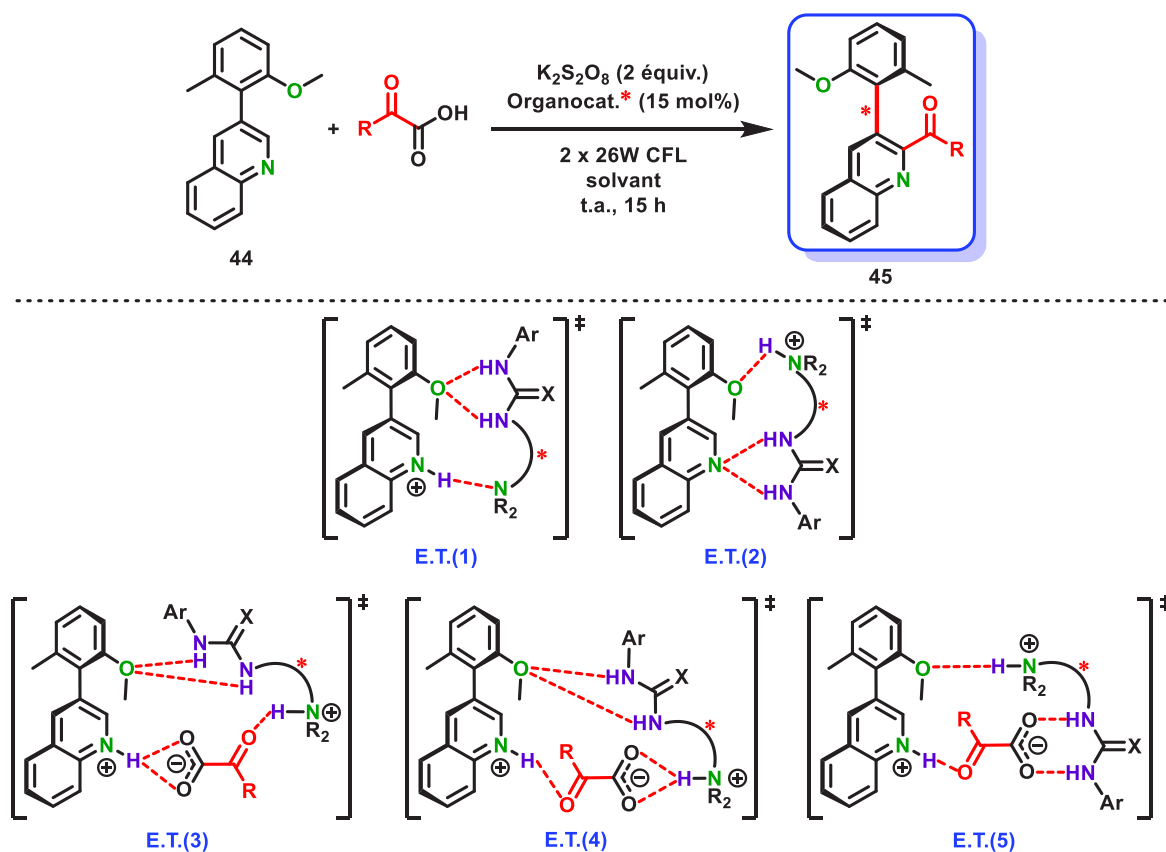
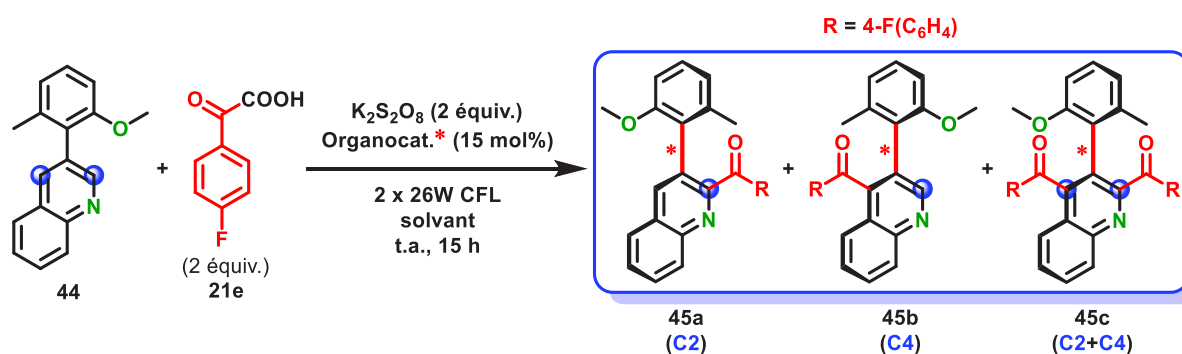


Figure 157 : Interactions par LH possibles lors de l'acylation effectu\u00e9e avec l'h\u00e9t\u00e9robiaryle 44

Nous avons alors r\u00e9alis\u00e9 des essais d'acylation C-H entre le biaryle **44** et l' α -c\u00e9toacide **21e** en pr\u00e9sence de persulfate de potassium, sous irradiation par la lumi\u00e8re visible provenant de 2 x 26 W CFL \u00e0 temp\u00e9rature ambiante pendant 15 heures (Tableau 14). Dans les conditions r\u00e9actionnelles classiques en utilisant le m\u00e9lange de solvant MeCN/H₂O, une conversion de 60 % est observ\u00e9e, preuve de l'efficacit\u00e9 du couplage en l'absence du groupement hydroxyle (Tableau 14, entr\u00e9e 1). N\u00e9anmoins, la r\u00e9activit\u00e9 intrins\u00e8que du motif quinol\u00e9ine vis-\u00e0-vis de cette addition radicalaire de type Minisci conduit \u00e0 l'obtention d'un m\u00e9lange de produits acyl\u00e9s en positions C2 et C4. Les r\u00e9gioisom\u00e8res fonctionnalis\u00e9s en C2 (**45a**), C4 (**45b**) ainsi que le compos\u00e9 disubstitu\u00e9 \u00e0 ces deux positions (**45c**) sont form\u00e9s avec des rendements respectifs de 15 %, 35 % et 10 % (Tableau 14, entr\u00e9e 1).

Tableau 14 : Couplages entre l'hétérobiaryle **44** et l'acide arylglyoxylique **21e**



Entrée	Solvant	Organocat.*	Conversion (%)	C2 : C4 : C2+C4 (%)	e.e. (%)
1	MeCN/H ₂ O (1:2)	-	60	15 : 35 : 10	-
2	MeCN	-	33	14 : 17 : 2	-
3	AcOEt	-	29	19 : 10 : 0	-
4	DCM	-	75	41 : 16 : 19	-
5	PhMe	-	61	40 : 11 : 10	-
6	DCM	40	47	26 : 19 : 2	0
7	PhMe	40	40	30 : 9 : 1	0
8	DCM	41	71	46 : 9 : 16	0

Dans le but de ne pas interférer avec les interactions par LH entre le substrat **44** et le catalyseur bifonctionnel, différents solvants aprotiques ont ensuite été testés pour cette transformation (Tableau 14, entrées 2-5). Il s'avère que le ratio entre les différents composés acylés en C2/C4 peut être modulé en fonction du solvant employé. Par ailleurs ce sont le DCM et le PhMe qui donnent les meilleurs résultats pour cette acylation, avec des conversions respectives de 75 % et 61 % (Tableau 14, entrées 4-5). Dans les deux cas, c'est le produit acylé en position C2 (**45a**) qui est majoritairement obtenu.

La manipulation a ensuite été répétée dans ces solvants en présence de 15 mol% de l'organocatalyseur bifonctionnel **40**, dérivé des alcaloïdes du genre *Cinchona* (Tableau 14, entrées 6-7). La conversion observée est légèrement inférieure qu'en l'absence de catalyseur, avec des valeurs de 47 % et 40 % dans le DCM et le PhMe respectivement. Le composé majoritaire reste le biaryle acylé en C2, bien que le ratio entre les différents isomères soit différent. La baisse de rendement peut s'expliquer par le fait que l'organocatalyseur **40** utilisé possède également un motif quinoléine, pouvant réagir en C2 avec l'acide arylglyoxylique **21e** pour former le produit acylé correspondant. Nous avons ensuite employé l'organocatalyseur bifonctionnel **41**, dont la structure ne comporte pas de *N*-hétérocycle susceptible de réagir au cours de l'acylation (Tableau 14, entrée 8). Dans ces conditions, une conversion de 71 % est obtenue dans le DCM, valeur similaire à celle observée sans ajouter de catalyseur. D'autre part, la

formation de l'isomère fonctionnalisé en position C2 est favorisée dans ce cas et le composé **45a** est davantage majoritaire.

Afin d'observer si une éventuelle induction chirale a été obtenue lors des réactions utilisant les organocatalyseurs bifonctionnels, les biaryles formés ont ensuite été analysés par HPLC chirale. Ainsi, après isolation de chacun des 3 produits de couplage **45a**, **45b** et **45c**, nous avons déterminé les conditions HPLC permettant de séparer les différents atropoisomères (Figure 158).

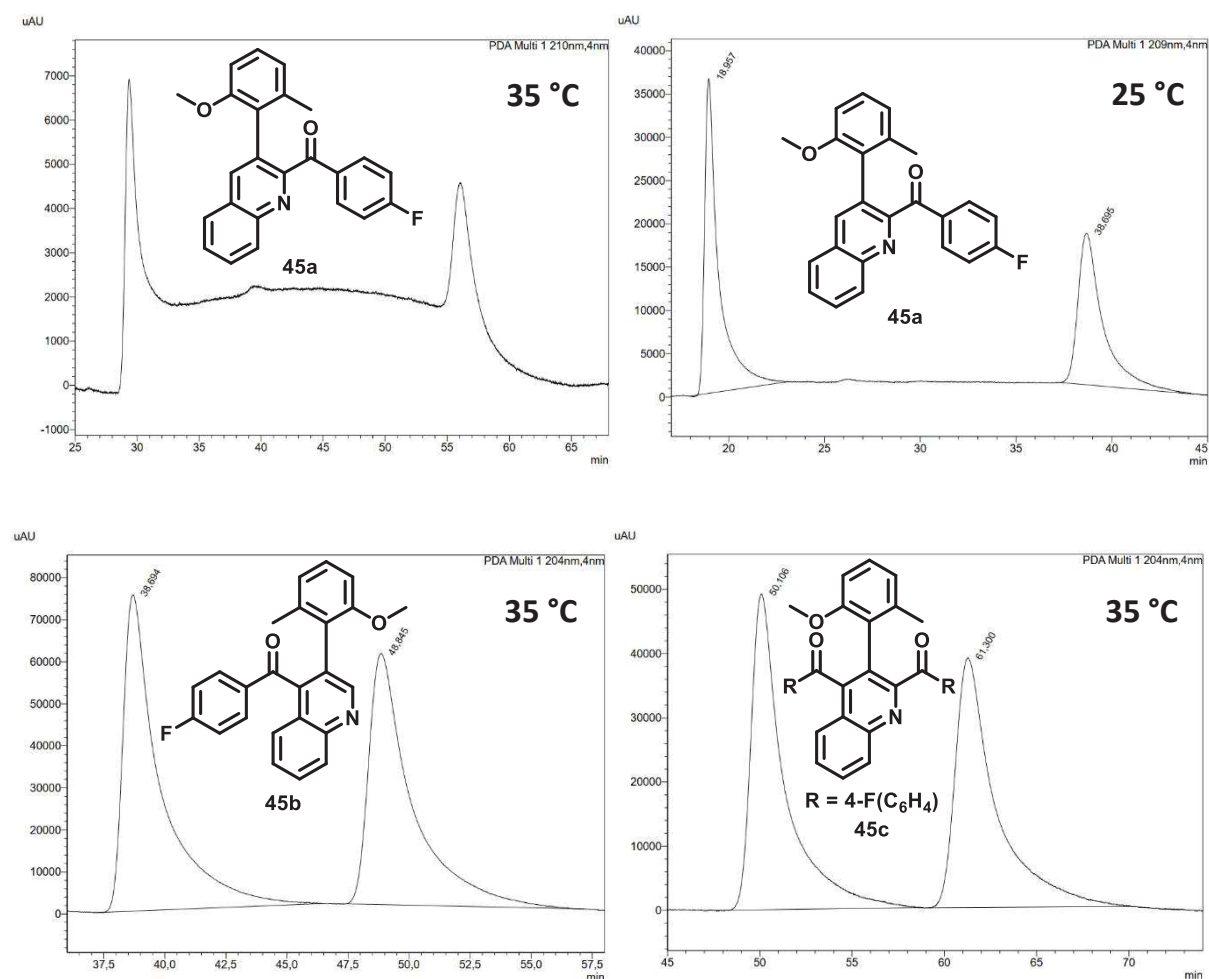


Figure 158 : Séparation des atropoisomères des biaryles 45a, 45b et 45c par HPLC chirale

Malheureusement, pour chaque hétérobiaryle analysé par HPLC chirale, aucun excès énantiomérique n'est observé. Un mélange racémique avec une proportion sensiblement identique entre les différents atropoisomères est obtenu. Ceci signifie que l'organocatalyseur n'apporte aucune induction chirale et n'effectue pas la coordination bifonctionnelle attendue lors de la fonctionnalisation C-H. L'addition du radical acyle se fait aléatoirement sur l'une ou l'autre face des hétérobiaryles, qui ne possèdent donc pas de conformation spatiale privilégiée.

Par ailleurs, un phénomène de coalescence est rencontré lors de la séparation des atropoisomères du composé acylé en position C2 (**45a**) par HPLC chirale. En effet, à une température de 35 °C, les pics correspondants à chaque atropoisomère ne sont pas bien définis et il n'y a pas de retour à la ligne de

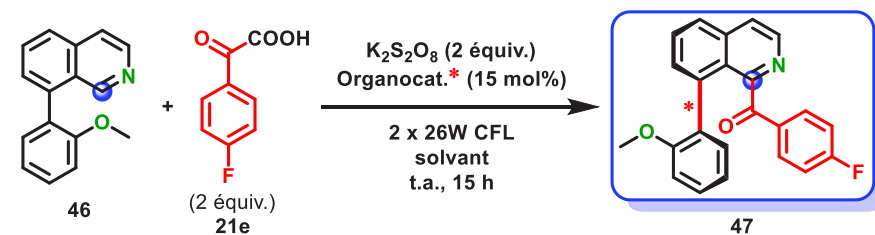
base sur le chromatogramme (Figure 158). Ce phénomène de coalescence est particulièrement sensible à la température. Ainsi, en baissant la valeur à l'intérieur de la colonne à 25 °C, le chromatogramme obtenu est nettement mieux résolu, avec une meilleure séparation des énantiomères. Dans le cas des biaryles, la coalescence est directement liée à la stabilité configurationnelle de l'axe biarylique.^[481,482] Le fait d'observer un tel phénomène à une faible température semble donc signifier que la contrainte stérique autour de l'axe aryle-aryle du produit **45a** n'est pas assez importante pour bloquer totalement sa rotation à 35 °C.

De cette façon, nous avons décidé d'utiliser des composés hétérobiaryliques dont la structure est plus encombrée. D'autre part, nous avons choisi d'effectuer la transformation sur des substrats possédant un motif isoquinoléine dans le but d'obtenir un seul produit de couplage. En effet, l'acylation radicalaire envisagée se fait sélectivement en position C1 sur cet hétérocycle, ce qui permet de s'affranchir des problèmes de régiosélectivité rencontrés auparavant avec la quinoléine.

b) Hétérobiaryles dérivés de l'isoquinoléine

Ainsi, nous avons préparé l'hétérobiaryle **46** possédant un substituant 2-méthoxyphényl en position C8 du motif quinoléine. Les interactions par LH envisagées entre le composé **46** (*via* le groupement méthoxy ainsi que l'azote de l'hétérocycle) et l'organocatalyseur bifonctionnel sont similaires à celles présentées dans les états de transition en Figure 157. Nous avons ensuite réalisé des essais d'acylation C-H entre les partenaires de couplage **46** et **21e** en présence de persulfate de potassium, sous irradiation par la lumière visible provenant de 2 x 26 W CFL à température ambiante pendant 15 heures (Tableau 15).

Tableau 15 : Couplages entre l'hétérobiaryle **46 et l'acide arylglyoxylique **21e****



Entrée	Solvant	Organocat.*	Conversion (%)
1	DCM	-	<5
2	PhMe	-	<5
3	DCM	40	<5

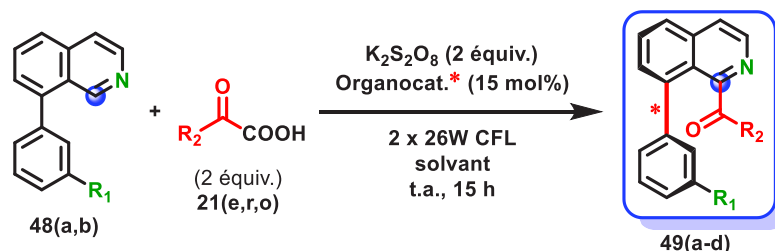
En effectuant la transformation dans le DCM ou le PhMe, seule une faible conversion inférieure à 5 % en produit acylé **47** est observée (Tableau 15, entrées 1-2). Ceci est probablement dû à un encombrement stérique trop important sur le substrat **46**. Il se pourrait que la rotation autour de l'axe

biarylique soit déjà bloquée avant même d'effectuer l'acylation. La fonctionnalisation en position *péri* du groupement 2-méthoxyphényl sur l'isoquinoléine est alors défavorable et conduit seulement à des traces du produit **47**. Ces résultats restent inchangés en ajoutant le catalyseur bifonctionnel **40** dans le milieu réactionnel et une conversion en produit **47** inférieure à 5 % est également obtenue dans ce cas (Tableau 15, entrée 3).

Nous avons alors décidé de préparer des composés similaires au biaryle **46**, dont les substituants sur l'aryle en C8 de la quinoléine se trouvent cette fois en position *méta* de l'axe stéréogène. Ainsi, ces substrats moins encombrés devraient potentiellement permettre l'acylation en position *péri* (C1) sur l'isoquinoléine. De plus, la diminution de la barrière de racémisation de ces hétérobiaryles (avec les groupements en position *méta*) assure la libre rotation autour de l'axe biarylique, nécessaire pour mener à bien le phénomène de résolution cinétique dynamique.

Ainsi, nous avons synthétisé les biaryles **48a** et **48b** possédant respectivement un groupement nitro et méthoxy en position *méta* de l'aryle en C8 de l'isoquinoléine (R₁). Ces substituants étant tous deux accepteurs de LH, des états de transition semblables à ceux présentés auparavant (Figure 157) sont envisagés. Nous avons commencé les essais de fonctionnalisation C-H en effectuant le couplage entre le biaryle **48a** et l'acide arylglyoxylique **21e** en présence de persulfate de potassium, sous irradiation par la lumière visible provenant de 2 x 26 W CFL à température ambiante pendant 15 heures (Tableau 16).

Tableau 16 : Couplages entre les hétérobiaryles 48(a,b) et les α-cétoacides 21(e,r,o)



Entrée	R ₁	R ₂	Solvant	Organocat.*	Conversion (%)
1	NO ₂ (48a)	4-F(C ₆ H ₄) (21e)	DCM	-	<5 (49a)
2	OMe (48b)	4-F(C ₆ H ₄) (21e)	DCM	-	5 (49b)
3	OMe (48b)	4-F(C ₆ H ₄) (21e)	PhMe	-	5 (49b)
4	OMe (48b)	4-F(C ₆ H ₄) (21e)	MeCN/H ₂ O (1:2)	-	10 (49b)
5	OMe (48b)	CH ₂ -CH ₂ -Ph (21r)	MeCN/H ₂ O (1:2)	-	5 (49c)
6	OMe (48b)	Me (21o)	MeCN/H ₂ O (1:2)	-	<5 (49d)

Dans le DCM, seulement des traces du produit acylé **49a** sont obtenues avec une conversion inférieure à 5 % (Tableau 16, entrée 1). Le groupement nitro est plus efficace que le méthoxy pour jouer le rôle

d'accepteur de LH. Mais le substituant NO₂ est également plus volumineux que OMe, ce qui pourrait expliquer l'absence de réactivité par gêne stérique dans ce cas. Nous avons alors effectué des essais d'acylation sur le biaryle **48b** dans des conditions identiques, et en remplaçant le solvant par PhMe (Tableau 16, entrées 2-3). À nouveau, une faible conversion de 5 % en produit de couplage **49b** est observée dans chacun des cas. En se plaçant dans les conditions utilisant le mélange de solvants MeCN/H₂O, une conversion de 10 % en produit acylé **49b** est observée (Tableau 16 entrée 4). Bien que cette valeur soit légèrement supérieure, ce résultat reste tout de même insuffisant. De façon identique, il semblerait que l'encombrement stérique soit trop important pour réussir à acyler en position *péri*, même en utilisant le substrat **48b** avec un substituant méthoxy en *mé*ta. Nous avons donc décidé d'utiliser des α -cétoacides moins volumineux pour réaliser cette transformation, dans l'optique de faciliter le couplage. Dans un premier temps, le cétoacide **21r** possédant une chaîne éthylbenzène a été mis en jeu pour l'acylation du composé **48b**. L'objectif est d'éloigner le phényle encombrant (avec la présence de « l'espaceur » CH₂CH₂) afin de diminuer les interactions stériques lors de la substitution *péri*. Mais il s'avère que la conversion en produit acylé correspondant (**49c**) est toujours aussi faible en employant ce substrat (Tableau 16, entrée 5). Ensuite, nous avons effectué le couplage entre l'hétérobiaryle **48b** et l'acide pyruvique (**21o**), dans le but d'introduire un groupement acétyle sur l'isoquinoléine. Dans ce cas, même en essayant de fonctionnaliser le biaryle avec une chaîne acyle aliphatique peu volumineuse (portant juste un méthyle), une très faible conversion en produit attendu **49d** est une fois de plus observée (Tableau 16, entrée 6).

De façon surprenante, lorsque le couplage est effectué entre la 8-bromoisoquinoléine (**50**) et l' α -cétoacide **21e** dans les conditions standards, le produit acylé sélectivement en position C1 (**51**) est alors obtenu avec un bon rendement de 72 % (Figure 159). Bien que l'isoquinoléine **50** porte également un groupement volumineux en position C8 avec l'atome de brome, l'acylation C-H photo-induite est ici tout à fait tolérée.

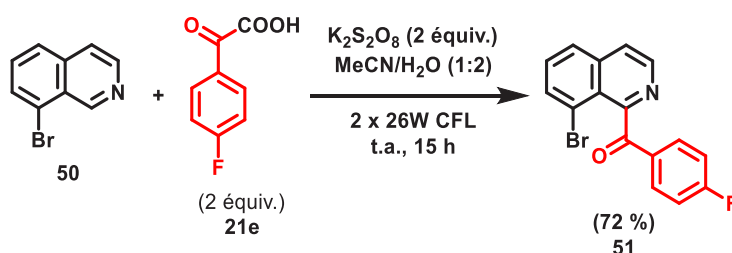


Figure 159 : Acylation effectuée entre la 8-bromoisoquinoléine (50) et l' α -cétoacide 21e

Ces résultats semblent indiquer que la présence d'un phényle en position C8 de l'isoquinoléine ne permet pas l'introduction d'un groupement acyle en position *péri* à cause d'un encombrement stérique trop important. C'est pourquoi les essais de fonctionnalisation C-H réalisés auparavant se sont avérés inefficaces, car incompatibles avec les substrats hétérobiaryliques utilisés. En effet, de telles structures possédant à la fois un phényle en C8 et un groupement acyle en C1 sur un motif isoquinoléine ne sont pas reportées dans la littérature.

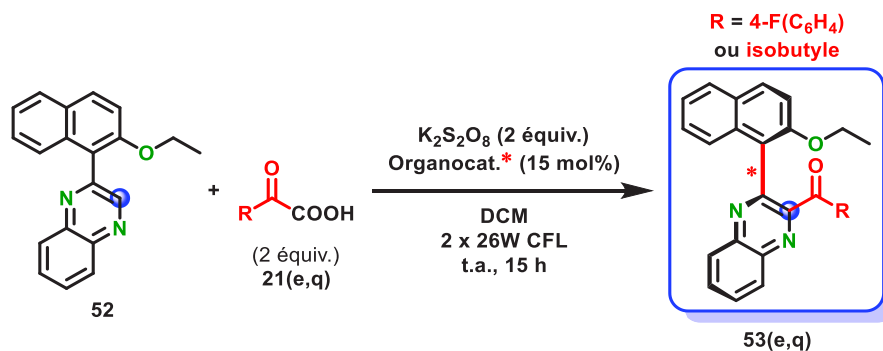
Dans cette optique, nous avons voulu utiliser des biaryles relativement encombrés mais tout de même assez réactifs vis-à-vis de la réaction d'acylation envisagée. D'autre part, nous souhaitons travailler

avec des composés hétérocycliques qui ne posent pas de problèmes de régiosélectivité. Par conséquent, nous avons choisi la famille des quinoxalines au regard des hauts rendements et bonnes sélectivités obtenus avec ces *N*-hétérocycles lors du chapitre précédent.

c) Hétérobiaryles dérivés de la quinoxaline

Nous avons alors synthétisé le composé **52**, étant plus encombré que les hétérobiaryles dérivés de quinoléines utilisés auparavant. En effet, le phényle a dans ce cas été remplacé par un naphthyle et le groupement méthoxy par l'analogue éthoxy. Cependant, la libre rotation autour de l'axe biarylique du substrat **52** a été confirmée par RMN ¹H. En effet, les protons diastéréotopes appartenant au CH₂ du groupement OEt sont ici équivalents et ont un déplacement chimique identique en RMN. Le signal correspondant se présente donc sous la forme d'un quadruplet, preuve que ces protons possèdent le même environnement dû à la rotation rapide autour de l'axe aryle-aryle. De plus, un seul site hautement réactif est présent sur la quinoxaline en position C2. La transformation conduira donc à un unique produit et non pas à un mélange de régioisomères. Par ailleurs, les interactions par LH faisant intervenir le groupement OEt (accepteur de LH) et l'organocatalyseur sont similaires à celle présentées dans les états de transitions en Figure 157. Pour commencer, nous avons réalisé le couplage entre l'hétérobiaryle **52** et l' α -cétoacide **21e** dans le DCM, en présence de persulfate de potassium et sous irradiation par la lumière visible provenant de 2 x 26 W CFL à température ambiante pendant 15 heures (Tableau 17, entrée 1).

Tableau 17 : Couplages entre l'hétérobiaryle 52 et les α -cétoacides 21(e,q)



Entrée	R	Organocat.*	Conversion (%)	Rendement (%)	e.e. (%)
1	4-F(C ₆ H ₄)	-	85	82	-
2	isobutyle	-	100	92	-
3	4-F(C ₆ H ₄)	41	56	52	0
4	isobutyle	41	68	63	0

Dans ce cas, une très bonne conversion en produit fonctionnalisé est obtenue et le biaryle acylé en C2 **53e** est isolé avec un rendement de 82 % (Tableau 17, entrée 1). La réaction a ensuite été effectuée dans des conditions identiques, entre le biaryle **52** et un α -cétoacide aliphatique comportant une

chaîne isobutyle (**21q**). Une conversion complète est alors observée et le produit de couplage désiré **53q** est ainsi isolé avec un excellent rendement de 92 % (Tableau 17, entrée 2). Ces deux acylations C-H photo-induites ont par la suite été répétées en présence de 15 mol% de l'organocatalyseur bifonctionnel **41** (Tableau 17, entrées 3-4). Lors de ces deux manipulations, les conversions sont inférieures d'environ 30 % par rapport à la transformation conduite en l'absence d'organocatalyseur. Les hétérobiaryles acylés en C2 **53e** et **53q** sont alors isolés avec des rendements satisfaisants, valant respectivement 52 % et 63 % (Tableau 17, entrées 3-4).

L'absence de rotation autour de la liaison biarylique dans les produits de couplage issus de la fonctionnalisation C-H a été confirmée par RMN ^1H . En effet, après l'introduction du groupement acyle en position *ortho* de l'axe stéréogène, l'encombrement stérique augmente. La barrière de racémisation du biaryle est alors assez élevée pour distinguer chaque atropoisomère, dont la configuration est stable à température ambiante. En RMN ^1H , ceci se traduit par des déplacements chimiques différents concernant les protons diastéréotopes de ces biaryles qui ne sont plus équivalents. C'est donc le cas avec les protons diastéréotopes du groupement CH_2 de l'hétérobiaryle **53e** (Figure 160).

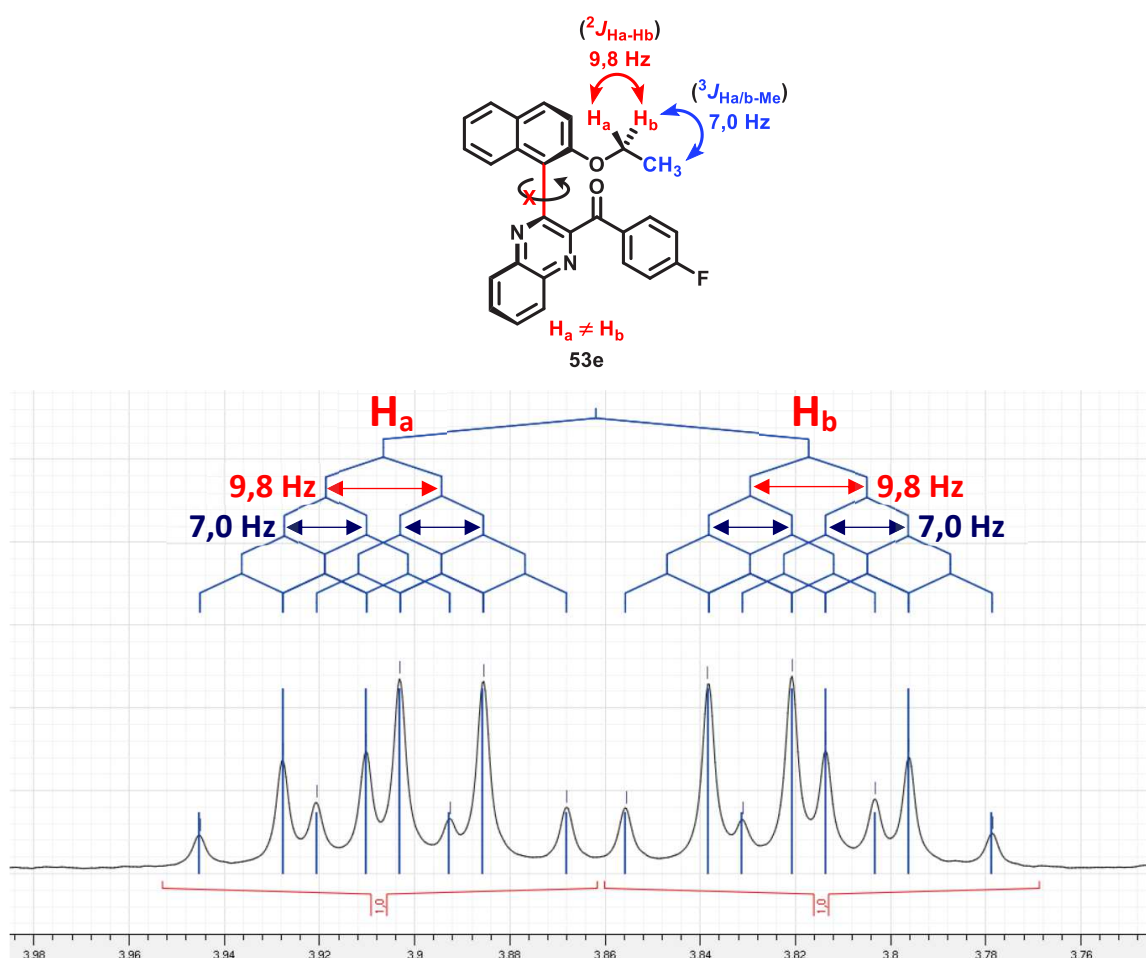


Figure 160 : RMN ^1H des protons diastéréotopes (groupement CH_2) de l'hétérobiaryle **53e**

En effet, les deux protons H_a et H_b ne possèdent pas le même environnement car chacun voit spécifiquement l'une ou l'autre face du biaryle, signifiant que la rotation autour de l'axe chiral est

désormais bloquée. Ces protons ne sont donc pas chimiquement équivalents. Ainsi, en plus de coupler naturellement avec le CH₃ du groupement OEt ($^3J = 7,0$ Hz), les protons **H_a** et **H_b** couplent également entre eux ($^2J = 9,8$ Hz). Les signaux résultants se présentent donc sous la forme d'un motif AB d'un système ABX₃ avec 16 raies présentant une distorsion en toit, correspondant à chacun des protons diastéréotopes **H_a** ou **H_b** (Figure 160).

Le même phénomène est observé avec l'hétérobiaryle **53q**, acylé en C2 par une chaîne aliphatique isobutyle. Dans ce cas, il n'y a pas que les protons appartenant au CH₂ du groupement OEt qui sont diastéréotopes. En effet, le CH₂ ainsi que les CH₃ appartenant au motif isobutyle sont également non équivalents (Figure 161).

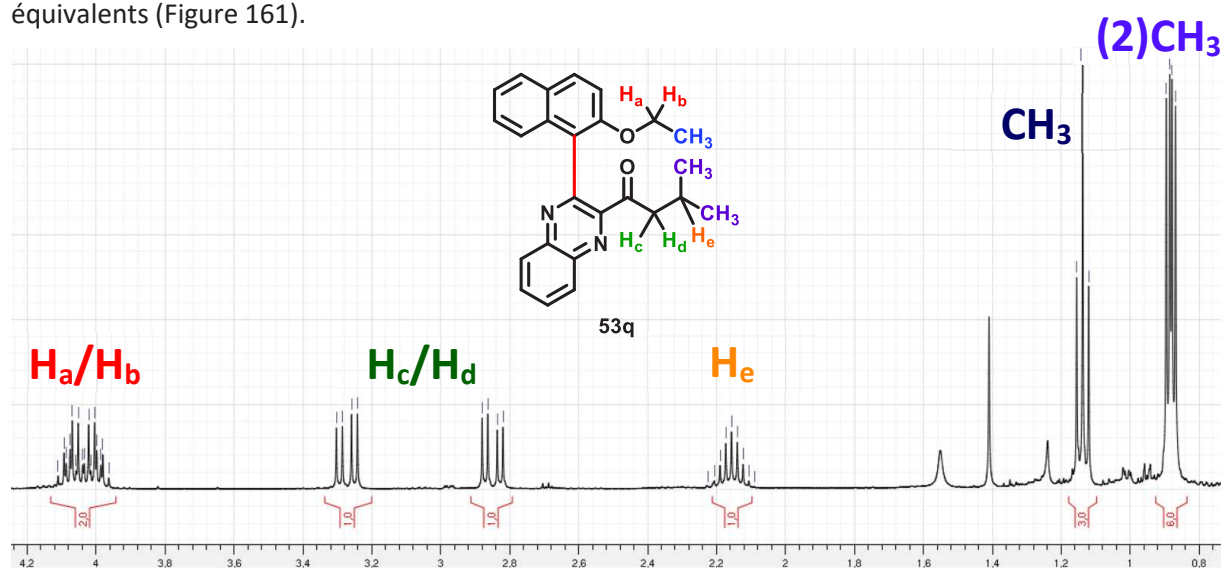


Figure 161 : RMN ¹H des protons aliphatiques appartenant à l'hétérobiaryle **53q**

Dans ce cas, les protons **H_a** et **H_b** couplent à la fois avec le CH₃ du groupement OEt ($^3J = 7,0$ Hz) et entre eux ($^2J = 9,5$ Hz). Les signaux résultants se présentent donc à nouveau sous la forme d'un motif AB d'un système ABX₃, correspondant à chacun des protons diastéréotopes **H_a** ou **H_b** (Figure 162). Les protons **H_c** et **H_d** appartenant au motif isobutyle sont également diastéréotopes. Ainsi, ces derniers couplent à la fois avec **H_e** ($^3J = 6,7$ Hz) et entre eux ($^2J = 17,6$ Hz). Les signaux correspondants se présentent alors comme un motif AB d'un système ABX avec 8 raies présentant une distorsion en toit, correspondant à chacun des protons **H_c** ou **H_d** (Figure 162). Pour finir, les groupements méthyles de la chaîne isobutyle couplent avec **H_e** ($^3J = 6,7$ Hz) et ces derniers sont eux aussi diastéréotopes. De cette façon, ces **CH₃** ne sont pas équivalents et se présentent sous forme de deux doublets distincts sur le spectre RMN ¹H (Figure 162).

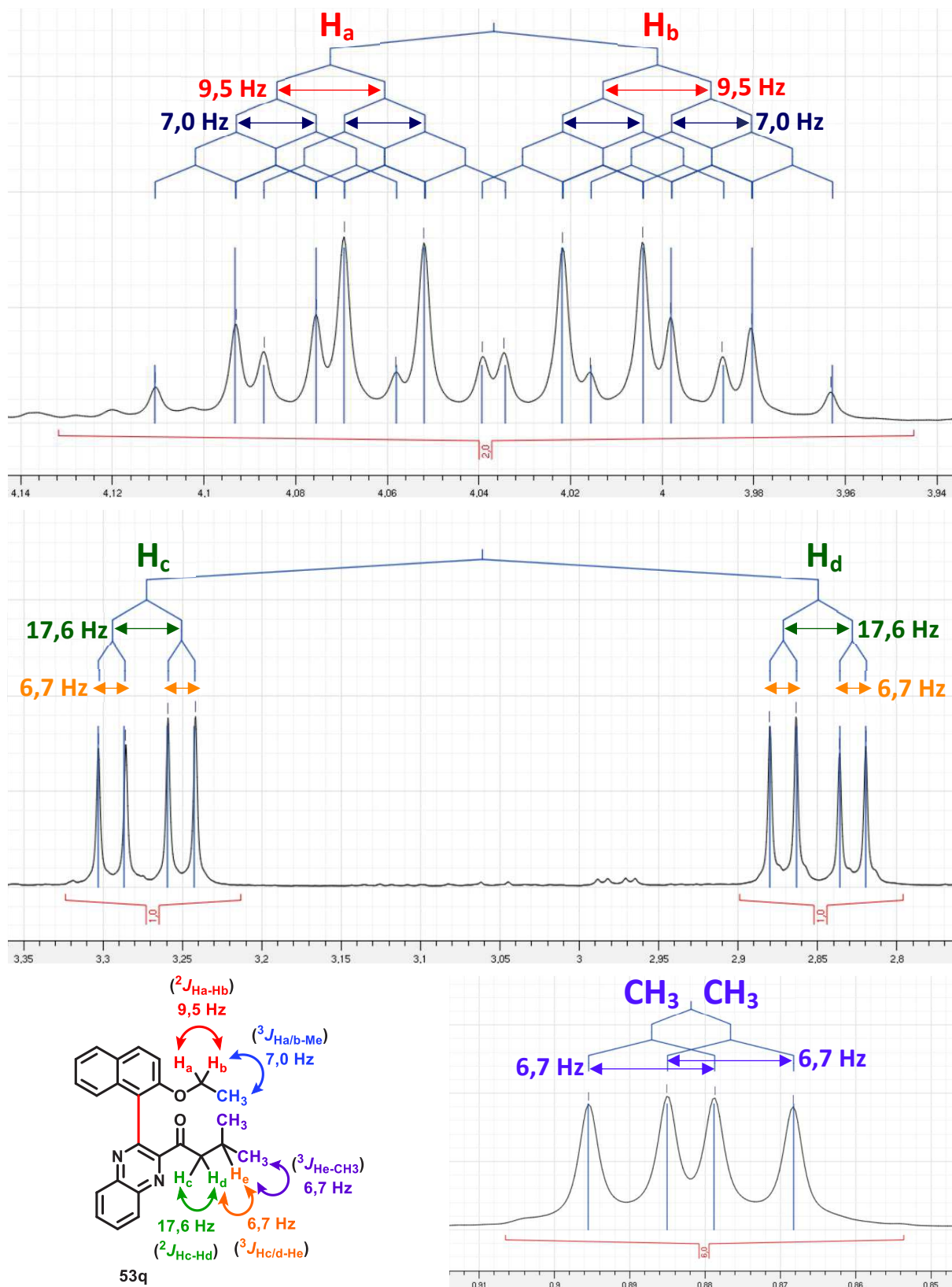


Figure 162 : RMN ^1H des différents protons diastéréotopes de l'hétérobiaryle **53q**

Par la suite les hétérobiaryles **53e** et **53q** ont été analysés par HPLC chirale afin de séparer les différents atropoisomères, dans le but d'observer si une éventuelle induction chirale a été apportée par

l'organocatalyseur bifonctionnel. Cependant, pour chacun des biaryles, nous n'avons pas réussi à trouver de conditions permettant une séparation efficace des atropoisomères par HPLC chirales. Des essais ont été effectués en testant différents éluants et colonnes chirales à plusieurs températures mais le produit injecté a toujours été observé sous forme d'un seul pic sur le chromatogramme.

Par conséquent, afin de mesurer un éventuel excès énantiomérique sur nos échantillons, nous avons utilisé des agents de dédoublement chiraux. Ainsi, une technique de dérivatisation a été effectuée en présence d'auxiliaires chiraux dans le but de convertir les atropoisomères en diastéréoisomères, pour permettre l'analyse du mélange par RMN ^1H . Pour cela, les hétérobiaryles **53e** et **53q** ont été mis au contact d'agents de dédoublement communément employés, en l'occurrence l'acide de Mosher et l'alcool de Pirkle (Figure 163).

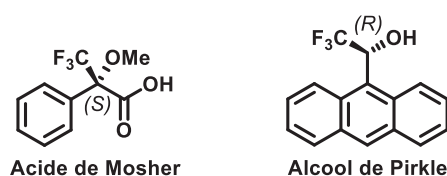


Figure 163 : Structure des agents de dédoublement chiraux employés

Il s'avère que dans les deux cas, c'est l'alcool de Pirkle qui a donné les résultats les plus satisfaisants. Pour commencer, différentes quantités de cet auxiliaire chiral (1, 2 et 4 équivalents) ont été ajoutées à l'hétérobiaryle acylé **53e**. Le mélange a ensuite été analysé par RMN ^1H et les spectres correspondants sont présentés ci-dessous (Figure 164).

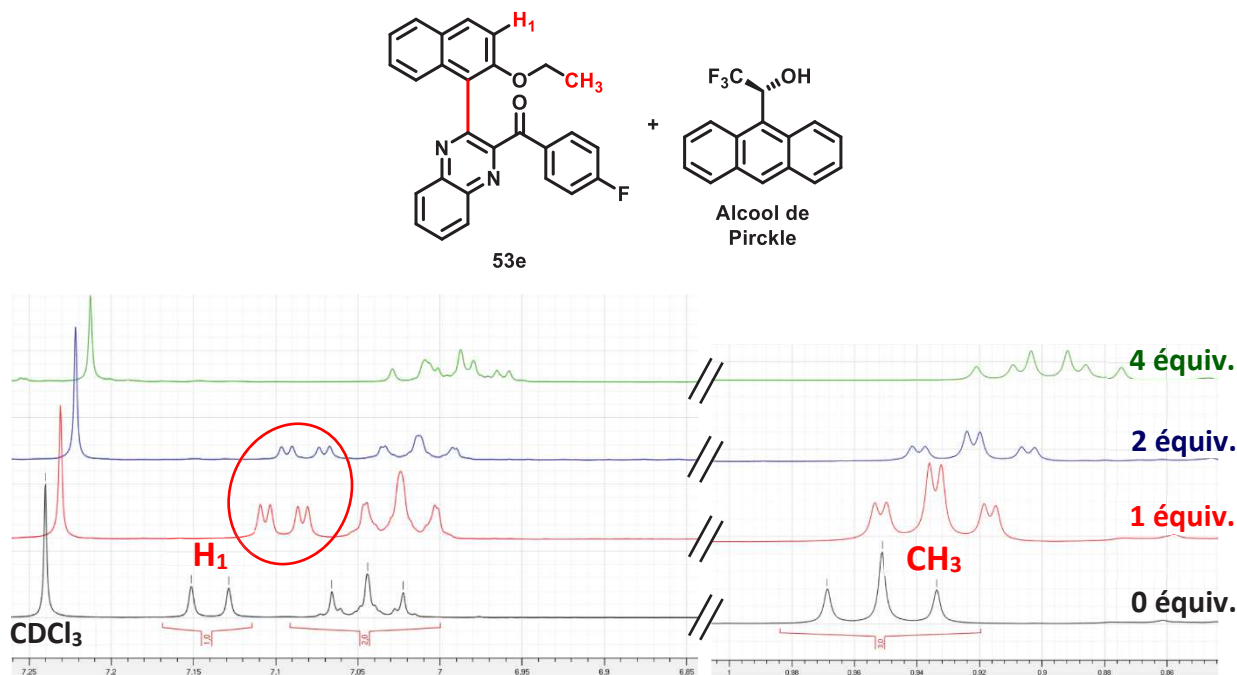


Figure 164 : Spectres RMN ^1H de l'hétérobiaryle **53e** en présence de l'alcool de Pirkle

Les signaux du biaryle **53e** les plus impactés par la présence de l'alcool de Pirkle sont le proton aromatique en position α du groupement OEt (H_1) ainsi que le méthyle appartenant à celui-ci (CH_3) sur le spectre RMN 1H (Figure 164). Le résultat de la dérivation n'est pas optimal car il n'y a pas une séparation totale des pics correspondant à chaque atropoisomère par l'agent de dédoublement chiral. Néanmoins, nous pouvons estimer au regard du spectre RMN 1H (avec les intégrations des différents pics) qu'un mélange racémique de biaryles est obtenu. Il semblerait donc que l'organocatalyseur bifonctionnel n'apporte pas d'induction chirale au cours de l'acylation C-H photo-induite.

Ensuite, la même manipulation en présence d'alcool de Pirkle a été effectuée avec l'hétérobiaryle **53q** (Figure 165).

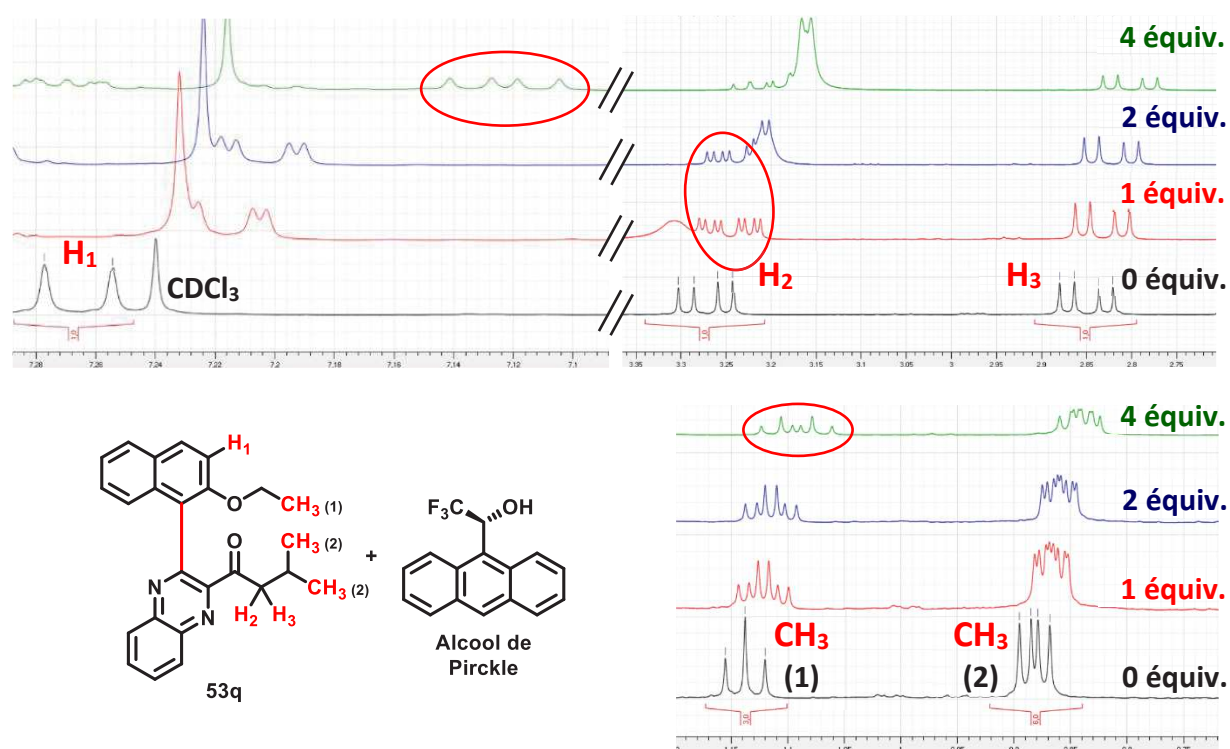


Figure 165 : Spectres RMN 1H de l'hétérobiaryle **53q** en présence de l'alcool de Pirkle

Dans ce cas, les signaux du biaryle **53q** les plus impactés par la présence de l'alcool de Pirkle sont le proton aromatique en position α du groupement OEt (H_1), le méthyle appartenant à celui-ci ($CH_3(1)$) ainsi que les protons de la chaîne isobutyle (H_2 , H_3 et $CH_3(2)$) sur le spectre RMN 1H (Figure 165). Le résultat de la dérivation est plus satisfaisant qu'auparavant et certains pics correspondant à chaque atropoisomère sont totalement séparés par l'agent de dédoublement chiral (notamment H_2). Cependant, nous pouvons une fois de plus estimer au regard du spectre RMN 1H (avec les intégrations des différents pics) qu'un mélange racémique de biaryles est obtenu.

Il semblerait donc que l'organocatalyseur bifonctionnel n'apporte pas non plus d'induction chirale au cours de l'acylation C-H photo-induite. Nous avons confirmé cette analyse par la mesure du pouvoir rotatoire d'un échantillon du biaryle **53q** au polarimètre. En effet, à une température de 20 °C avec

une concentration de $8,6 \text{ mg.mL}^{-1}$ dans le DCM, la valeur du pouvoir rotatoire obtenu vaut $1,5^\circ$. Au regard de la très faible valeur mesurée, ce résultat semble corroborer le fait qu'un mélange racémique de biaryles est obtenu avec une proportion sensiblement identique de chaque atropoisomère.

Face à l'absence d'induction chirale observée lors des essais de fonctionnalisations atroposélectives d'hétérobiaryles en présence des organocatalyseurs bifonctionnels, nous avons décidé d'arrêter les manipulations concernant l'acylation C-H photo-induite. En effet, les biaryles à chiralité axiale formés ne présentent pas d'excès atropoisomérique. Certaines limitations, notamment l'intolérance de cette transformation vis-à-vis d'un groupement OH libre, nous ont amenés à introduire des motifs accepteurs de LH sur l'hétérobiaryle utilisé. Il est possible que les états de transition envisagés par interactions entre ces motifs accepteurs de LH et l'organocatalyseur bifonctionnel ne soient pas viables. Ainsi, l'hétérobiaryle ne serait pas figé dans une configuration spatiale définie, critère essentiel pour la réalisation d'une fonctionnalisation C-H asymétrique. De plus, des conditions réactionnelles incompatibles avec la synthèse atroposélective envisagée (comme l'acidité du milieu capable de créer des interactions par LH parasites) peuvent être la cause de ces résultats infructueux.

Par conséquent, nous avons par la suite effectué des essais concernant la perfluoroalkylation C-H atroposélective d'hétérobiaryles. Cette transformation photo-induite étant réalisée en milieu basique, il n'y aura pas de compétition au niveau des interactions par LH avec l'organocatalyseur dans ce cas.

2.2. Essais de perfluoroalkylation C-H atroposélective

a) Hétérobiaryles dérivés de la 8-aminoquinoléine

Nous avons alors synthétisé des hétérobiaryles comportant une structure 8-aminoquinoléine, motif nécessaire pour la réaction de perfluorolakylation envisagée. Ainsi, les substrats **54a** et **54b**, possédant respectivement un groupement NH_2 et NHBz en position C8 de la quinoléine ont été préparés. Comme auparavant, ces biaryles sont substitués en position C6 du motif quinoléine par un naphthyle pourvu d'une fonction éthoxy en *ortho* de l'axe stéréogène (Figure 166).

En ce qui concerne les 8-aminoquinoléines ($\text{R} = \text{NH}_2$), deux états de transition faisant intervenir des interactions par LH entre les biaryles et le catalyseur bifonctionnel peuvent être envisagés. L'un est favorable, mettant en jeu des interactions par LH entre les groupements NH_2 et OEt du biaryle avec respectivement les motifs amine tertiaire et (thio)urée du catalyseur (Figure 166, E.T.1). Cet intermédiaire permet ainsi de contrôler la conformation moléculaire de l'axe biaryle dans le but d'effectuer une fonctionnalisation atroposélective. Un autre état de transition est possible, dans lequel les interactions par LH se font cette fois entre l'azote hétérocyclique et le groupement NH_2 du biaryle avec respectivement la (thio)urée et l'amine tertiaire de l'organocatalyseur (Figure 166, E.T.2). Cet intermédiaire est quant à lui défavorable car les interactions par LH se font uniquement avec le motif quinoléine sans prendre en compte l'autre aryle. De cette manière, l'axe biarylique reste en libre

rotation parce que sa configuration spatiale n'est pas figée par l'organocatalyseur. Il ne peut donc pas y avoir de contrôle de la chiralité axiale dans ce cas.

Pour les 8-amidoquinoléines ($R = \text{NHBz}$), des états de transition favorables et défavorables peuvent également être envisagés de façon similaire. Ainsi, un intermédiaire favorable (permettant le contrôle de l'axe chiral) fait intervenir des interactions par LH entre les groupements NHBz et OEt du biaryle avec respectivement les motifs amine tertiaire et (thio)urée du catalyseur (Figure 166, E.T.3). D'autre part, des états de transition défavorables peuvent être envisagés par interactions LH entre le catalyseur bifonctionnel et uniquement le motif quinoléine du biaryle. En effet, la présence du carbonyle sur le groupement amide crée un nouvel intermédiaire possible. Celui-ci est défavorable car il met en jeu des LH entre le NH et le CO du groupement amide du biaryle avec respectivement l'amine tertiaire et la (thio)urée du catalyseur (Figure 166, E.T.4). D'autre part, un état de transition à considérer fait intervenir des interactions par LH entre l'azote hétérocyclique et le NH du biaryle avec respectivement les motifs (thio)urée et amine tertiaire de l'organocatalyseur (Figure 166, E.T.5). L'hétérobiaryle étant en libre rotation dans ce cas, cet intermédiaire est à nouveau défavorable vis-à-vis de la synthèse atroposélective envisagée.

Au regard des différents intermédiaires qu'il est possible de former *via* des interactions par LH entre le catalyseur bifonctionnel et les hétérobiaryles, la réussite d'une perfluoroalkylation C-H atroposélective semble compromise. En effet, les substrats possèdent plusieurs motifs accepteurs de LH (azote hétérocyclique, substituant OEt et le carbonyle du groupement amide) en compétition. Ainsi, certains états de transition envisagés ne permettent pas de contrôler la configuration de l'axe stéréogène des biaryles car les LH se forment seulement avec le motif quinoléine sans tenir compte de l'autre aryle. Dans ce cas, l'axe biarylique est en libre rotation et ces intermédiaires sont donc défavorables dans la perspective de la fonctionnalisation atroposélective voulue.

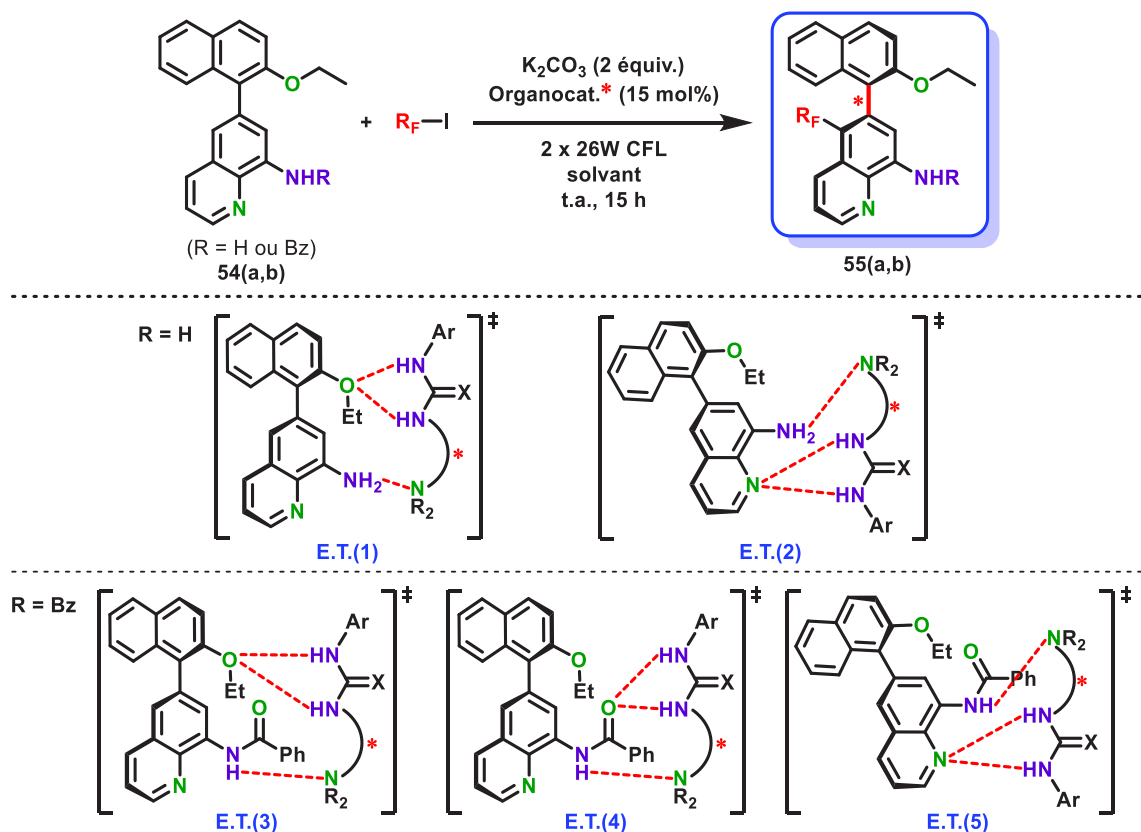
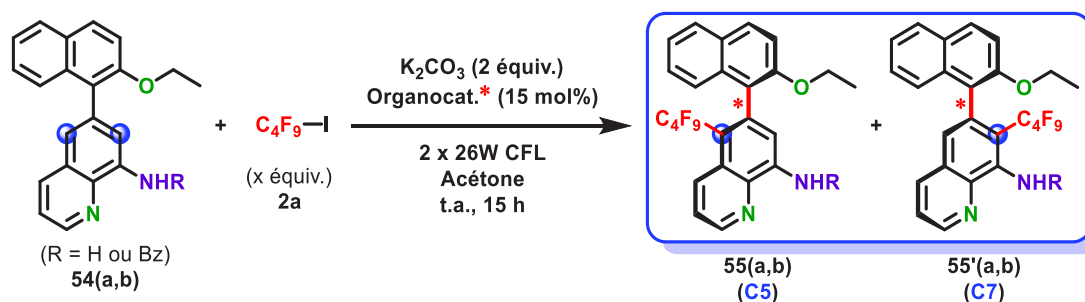


Figure 166 : Interactions par LH possibles entre les hétérobiaryle **54(a,b)** et l'organocatalyseur

Dans un premier temps, nous avons réalisé des essais de perfluoroalkylation C-H entre l'hétérobiaryle **54a** et l'iodure de perfluorobutyle **2a** dans l'acétone, en présence de carbonate de potassium et sous irradiation par la lumière visible provenant de 2 x 26 W CFL à température ambiante pendant 15 heures (Tableau 18).

Tableau 18 : Couplages entre les hétérobiaryles **54(a,b)** et l'iodure de perfluorobutyle **2a**



Entrée	R	C_4F_9-I	Organocat.*	Conversion (%)	C5 : C7 (%)
1	H	1,5 équiv.	-	36	19 : 8
2	H	5 équiv.	-	69	38 : 11
3	H	10 équiv.	-	100	mélange complexe
4	Bz	5 équiv.	-	<10	-

En utilisant 1,5 équivalent de l'iodure de perfluorobutyle (**2a**), la réaction n'est pas régiosélective et un mélange de produits est obtenu. Une conversion totale de 36 % est observée, avec la formation majoritaire des régioisomères fonctionnalisés en positions C5 (**55a**) et C7 (**55'a**) du motif quinoléine. Dans ce cas, le rendement du biaryle perfluoré en C5 (**55a**) est environ deux fois supérieur à celui de l'isomère en C7 (**55'a**), avec des valeurs respectives de 19 % et 8 % (Tableau 18, entrée 1). Cette transformation conduit également à la formation de quatre autres sous-produits perfluorés en faible quantité, ce qui rend le brut réactionnel difficile à purifier. En augmentant la quantité d'iodure de perfluorobutyle (**2a**) mis en jeu lors de la réaction à 5 équivalents, la conversion totale a quasiment doublé avec une valeur de 69 %. Dans ces conditions, le biaryle perfluoré en C5 (**55a**) est davantage majoritaire par rapport à son isomère fonctionnalisé en C7 (**55'a**), avec des rendements respectifs de 38 % et 11 % (Tableau 18, entrée 2). Toutefois, le couplage conduit à nouveau à la formation de quatre sous-produits perfluorés en quantité légèrement supérieure. Des difficultés de purification du brut réactionnel sont donc également rencontrées dans ce cas. Utiliser un large excès (10 équivalents) du partenaire de couplage fluoré **2a** conduit à la conversion totale du substrat **54a**. En revanche, ces conditions entraînent une absence de sélectivité avec l'obtention d'un mélange réactionnel complexe, composé de nombreux produits différents (Tableau 18, entrée 3). Le brut est alors inexploitable car trop difficile à purifier.

Par ailleurs, un essai de perfluoroalkylation C-H a été effectué entre l'hétérobiaryle **54b** et 5 équivalents de l'iodure de perfluorobutyle **2a**. Il s'avère que le substrat **54b**, possédant un groupement amide en position C8 de la quinoléine, pose des problèmes de solubilité. En effet, cet hétérobiaryle est peu soluble dans la plupart des solvants organiques aprotiques, nécessaires pour éviter les interactions par LH parasites avec l'organocatalyseur. La concentration du milieu réactionnel a donc été diminuée en effectuant une dilution d'un facteur 20, sans pour autant réussir à solubiliser totalement le biaryle **54b**. Cette faible solubilité engendre une incompatibilité avec la réaction de perfluoroalkylation et le produit de couplage **55b** est alors obtenu avec une faible conversion inférieure à 10 % (Tableau 18, entrée 4).

En ce qui concerne le substrat **54a** (possédant le groupement NH₂ en position C8 du motif quinoléine), la libre rotation autour de l'axe biarylique a été vérifiée par RMN ¹H. En effet, les protons diastéréotopes du CH₂ appartenant au groupement OEt sont équivalents et possèdent le même déplacement chimique dans ce cas. Le signal obtenu en RMN ¹H se présente donc sous la forme d'un quadruplet, preuve que la rotation autour de l'axe aryle-aryle est trop rapide pour différencier chacun de ces protons. En revanche, la rotation autour de l'axe stéréogène est bloquée pour les hétérobiaryles perfluorés en C5 (**55a**) et C7 (**55'a**). Ici, les protons diastéréotopes du CH₂ appartenant au groupement OEt ne sont désormais plus équivalents car ils ne possèdent pas le même environnement chimique (chacun voit spécifiquement l'une ou l'autre face du biaryle). Ainsi, ces protons sortent sous la forme de deux signaux distincts (doublets de quadruplets) en RMN ¹H. Ces résultats sont corroborés par l'analyse des spectres RMN ¹⁹F obtenus. De façon similaire, les fluors diastéréotopes de la chaîne R_F ne sont pas équivalents et se présentent sous la forme de signaux distincts. Ces observations confirment la rotation restreinte autour de l'axe biarylique dans les produits **55a** et **55'a** issus de la

fonctionnalisation C-H. Après l'ajout du substituant perfluoré en position *ortho* de l'axe chiral, l'encombrement stérique augmente et la barrière de racémisation des biaryles correspondants est alors suffisamment élevée pour distinguer chaque atropoisomère à température ambiante.

Par ailleurs, il semblerait que le substrat **54b** (possédant le groupement NHBz en position C8 du motif quinoléine) soit déjà assez encombré pour présenter une rotation restreinte autour de l'axe biarylique. En effet, le spectre RMN ^1H de **54b** révèle deux signaux distincts correspondants à chaque proton diastéréotope du CH_2 appartenant au groupement OEt. Bien qu'une faible constante de couplage soit observée, ce résultat signifie que la rotation autour de l'axe stéréogène est déjà partiellement bloquée avant même d'introduire un substituant par fonctionnalisation C-H. Il semblerait donc que le substrat **54b** ne puisse pas racémiser rapidement au cours de la transformation. Cette absence d'interconversion entre les différents atropoisomères, rendrait donc impossible le phénomène de résolution cinétique dynamique. Néanmoins, il faudrait confirmer cette hypothèse par des analyses RMN à haute température.

Finalement, nous avons décidé de ne pas aller plus loin et d'abandonner à ce stade les essais concernant la perfluoroalkylation C-H atroposélective d'hétérobiaryles. En effet, en tenant compte de certains états de transition envisagés en Figure 166 (dont les interactions par LH sont défavorables), la réussite de ce projet semble compromise. De plus, les problèmes de régiosélectivité rencontrés lors de cette transformation (associés à des difficultés de purification des produits) ainsi que les faibles conversions obtenues rendent ce couplage photo-induit compliqué à mener à bien.

3. Conclusions

Depuis plusieurs années, des avancées significatives ont été effectuées dans le domaine de la synthèse atroposélective de biaryles.^[420] En revanche, il existe à l'heure actuelle peu d'exemples utilisant de telles stratégies pour l'obtention d'hétérobiaryles à chiralité axiale.^[388] Ceci peut s'expliquer par la présence de l'hétéroatome qui peut être un obstacle en catalyse par les métaux de transition, intervenant dans la majorité des méthodes atroposélectives. Dans ce contexte, de nouvelles approches organocatalysées ont récemment été reportées avec notamment des protocoles impliquant la fonctionnalisation asymétrique de composés biaryliques comportant un motif (iso)quinoléine.^[475,476] L'augmentation de la barrière de rotation de ces hétérobiaryles *via* l'introduction d'un substituant supplémentaire permet d'induire une chiralité axiale par un phénomène de résolution cinétique dynamique.

Ces procédures utilisent un organocatalyseur bifonctionnel, capable de faire adopter une conformation spécifique aux substrats par l'intermédiaire de multiples interactions de type LH. En effet, ces catalyseurs possèdent des groupements (thio)urée (donneur de LH) et amine tertiaire (accepteur de LH), qui ont la capacité d'activer simultanément différentes positions du biaryle de façon

coopérative. Ainsi, les substrats hétérobiaryliques mis en jeu peuvent interagir avec ces catalyseurs bifonctionnels *via* l'azote de l'hétérocycle (accepteur de LH) et un groupement fonctionnel présent sur l'aryle (donneur de LH). Ces interactions par LH sont alors responsables d'orienter la molécule dans une seule direction et permettent ainsi de figer le substrat dans une configuration spatiale adaptée, favorable à une fonctionnalisation atroposélective. La torsion moléculaire des biaryles ainsi provoquée par ces organocatalyseurs se traduit par la formation de produits à chiralité axiale énantioenrichis.

En se basant sur ces travaux décrits dans la littérature, nous avons eu la volonté de développer une version asymétrique des réactions conçues au laboratoire (détaillées dans les chapitres précédents). Nous voulions donc effectuer la fonctionnalisation C-H énantiosélective de *N*-hétérobiaryles en utilisant les méthodes (acylation^[387] et perfluoroalkylation^[304]) précédemment découvertes. L'objectif ultime de ce projet consiste ainsi en la synthèse atroposélective de biaryles, utilisant uniquement la lumière visible comme moyen d'activation et un organocatalyseur bifonctionnel comme inducteur de chiralité. De cette façon, une telle stratégie permettrait d'accéder à des composés à chiralité axiale atropoenrichis en s'affranchissant de l'emploi de photosensibilisateurs ou métaux de transition (Figure 167).

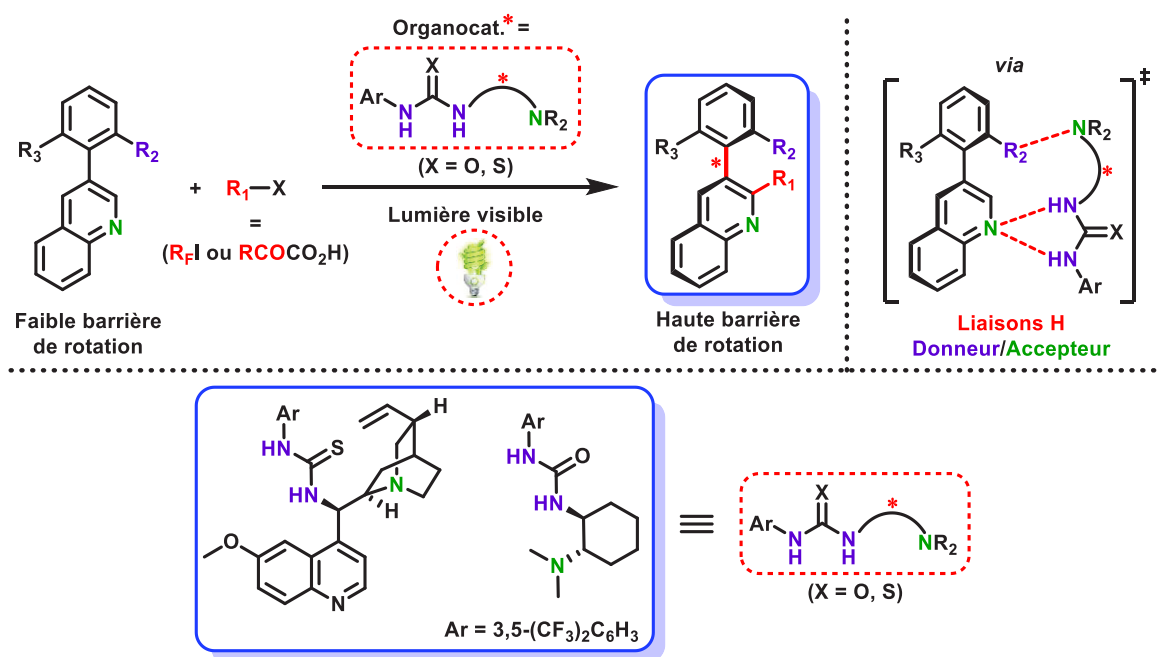


Figure 167 : Projet envisagé concernant la synthèse atroposélective d'hétérobiaryles

Dans ce contexte, différents substrats hétérobiaryliques ont été élaborés dans l'optique d'effectuer des essais de fonctionnalisation C-H asymétrique (Figure 168). La création d'interactions par LH entraîne certaines modifications par rapport aux protocoles d'acylation ou de perfluoroalkylation initialement établis. En particulier au niveau du solvant utilisé, qui doit être choisi de manière adéquate pour éviter la formation de LH parasites autres que celles entre le substrat et l'organocatalyseur.

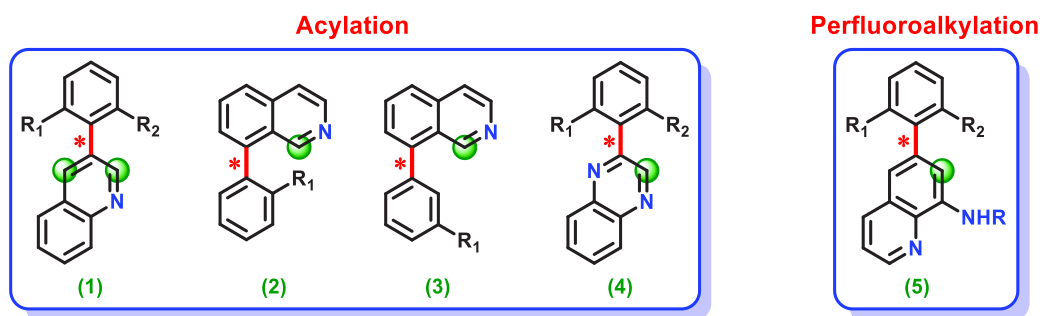


Figure 168 : Hétérobiaryles utilisés pour les essais de fonctionnalisation C-H asymétrique

En ce qui concerne les réactions d'acylation atroposélectives, des premiers essais ont été effectués sur des hétérobiaryles comportant un motif quinoléine (Figure 168.1). Il s'avère que la transformation n'est pas compatible avec des substrats possédant un groupement hydroxy. L'intolérance de la procédure d'acylation vis-à-vis d'une fonction alcool ne permet donc pas l'emploi de tels substituants (R_1) pour jouer le rôle de donneur de LH. En utilisant un groupement méthoxy une conversion satisfaisante est observée. La réaction n'est pas régiosélective et un mélange de trois produits fonctionnalisés en positions C2 et/ou C4 de la quinoléine est obtenu. Malheureusement, aucune induction chirale apportée par l'organocatalyseur bifonctionnel n'a été mise en évidence sur chacun de ces composés. En effet, l'analyse par HPLC chirale révèle un mélange racémique après séparation des différents atropoisomères. Par ailleurs, un phénomène de coalescence est observé à basse température, ce qui laisse présumer une faible stabilité configurationnelle de l'axe biarylique. Nous avons donc décidé d'utiliser des substrats plus encombrés et qui ne posent pas de problèmes de régiosélectivité. Ainsi, d'autres essais ont été menés sur des hétérobiaryles dérivés de l'isoquinoléine (Figure 168.2-3). Une très faible réactivité a été observée avec ces composés, probablement liée à une gêne stérique trop importante pour permettre l'introduction du groupement acyle en position *péri*. Le fait de placer le substituant R_1 en position *méta* du phényle et d'utiliser des α -cétoacides peu volumineux comme partenaires de couplage influence peu le résultat de la réaction. Dans tous les cas, seulement des traces de produit acylé en C1 de l'isoquinoléine sont observées dû à l'encombrement de l'aryle en *péri*. Par la suite, nous avons donc décidé de travailler avec des hétérobiaryles appartenant à la famille des quinoxalines (Figure 168.4). Ces substrats présentent une excellente réactivité et les produits acylés sont isolés avec de très bons rendements. De plus, l'utilisation de ces biaryles supprime les problèmes de régiosélectivité vis-à-vis de la fonctionnalisation C-H effectuée. Les produits de couplage ont été analysés par HPLC chirale mais nous n'avons pas réussi à séparer les différents atropoisomères. En revanche, l'utilisation d'agents de dédoublement chiraux (en particulier l'alcool de Pirckle) a permis de déterminer approximativement la proportion de chaque énantiomère par dérivatisation en RMN ^1H . Après analyse des spectres, il s'avère que des mélanges racémiques sont à nouveau obtenus. Ce résultat a également été confirmé par la mesure du pouvoir rotatoire des échantillons. L'absence d'excès atropoisomérique signifie que l'organocatalyseur bifonctionnel n'apporte toujours pas d'induction chirale lors de la fonctionnalisation C-H du biaryle. Par ailleurs, quelques essais de perfluoroalkylation ont été menés sur des hétérobiaryles dérivés de la 8-aminoquinoléine, motif nécessaire pour réaliser cette transformation (Figure 168.5). Cependant, certains états de transition envisagés avec ces substrats (*via* des interactions par LH) semblent être

défavorables pour la fonctionnalisation atroposélective considérée. D'autre part, la réaction s'avère non régiosélective ce qui engendre la formation de différents composés. Ce sont les isomères perfluorés en positions C5 et C7 de la quinoléine qui sont majoritairement obtenus avec des rendements modestes. De plus, des difficultés de purification ont été rencontrées et les produits correspondants sont isolés en faible quantité. La réussite de ce projet étant compromise, les manipulations relatives à la perfluoroalkylation de biaryles ont par conséquent été stoppées rapidement.

Pour conclure, nous ne sommes pas encore parvenus à mener à bien ce projet ambitieux concernant la synthèse atroposélective d'hétérobiaryles. En effet, nous n'avons obtenu aucune induction chirale lors des essais de fonctionnalisation C-H en présence d'organocatalyseurs bifonctionnels. Il semblerait donc que ces derniers ne parviennent pas à figer la conformation moléculaire des biaryles utilisés *via* les multiples interactions par LH envisagées. Ainsi, la configuration spatiale du substrat biarylique n'est pas favorable à l'introduction du radical formé sur une seule face de façon à obtenir préférentiellement un atropoisomère. La fonctionnalisation C-H radicalaire s'effectue alors aléatoirement sans permettre le contrôle de la chiralité axiale, conduisant à des hétérobiaryles sans excès atropoisomérique.

Des problèmes intrinsèques aux méthodologies photo-induites développées (intolérance de certains groupements fonctionnels, conditions réactionnelles incompatibles avec la formation de LH, faible réactivité ou régiosélectivité) peuvent être à l'origine de l'échec de ce projet. Il serait donc judicieux d'appliquer ce concept de synthèse atroposélective par organocatalyse bifonctionnelle à d'autres procédures photo-induites. Il faudrait essayer à nouveau ces transformations en utilisant des méthodes de fonctionnalisation C-H de *N*-hétérocycles différentes de celles développées au laboratoire, davantage en adéquation avec la notion d'interactions par LH.

Chapitre 5

Conclusion générale et perspectives

1. Catalyse duale combinant l'activation C-H et la photorédox

a) Conclusion

Au cours de la dernière décennie, le paysage de la synthèse organique a été nettement modifié par le développement de deux domaines qui ont connu un véritable essor : l'activation de liaisons C-H et la photocatalyse induite par la lumière visible. Les couplages par activation de liaisons C-H mettent en jeu des substrats non pré-fonctionnalisés, ce qui diminue considérablement la génération de déchets et le nombre d'étapes d'une synthèse. En parallèle, les transformations par catalyse photorédox s'effectuent dans des conditions particulièrement douces et utilisent la lumière visible comme source d'énergie économique et abondante. Ainsi, ces deux stratégies sont en parfait accord avec les critères d'une chimie éco-compatible et respectueuse de l'environnement. Au regard des avantages intrinsèques ainsi que de la complémentarité des modes d'action de ces deux transformations catalytiques, leur combinaison synergique dans un système de catalyse duale est extrêmement attractive.

Jusqu'à présent, quelques exemples de catalyse duale combinant l'activation C-H et la catalyse photorédox par la lumière visible ont été reportés dans la littérature. Cependant, ces procédures sont particulièrement rares et aucune d'entre elles ne permet d'effectuer des réactions d'alkylation. Ainsi, concevoir des couplages sp^2 - sp^3 inédits par l'intermédiaire de cette stratégie représente un défi scientifique de taille. Dans ce contexte, nous avons entrepris un projet concernant le développement de nouvelles transformations faisant intervenir une catalyse duale combinant ces deux approches. Ainsi, l'objectif est de parvenir à associer ces deux cycles catalytiques distincts de façon synergique afin de réaliser des couplages sans précédent (Figure 169). En particulier, nous avons envisagé d'effectuer des réactions d'alkylation directe en utilisant la photocatalyse pour générer des radicaux alkyles dans des conditions douces à température ambiante.

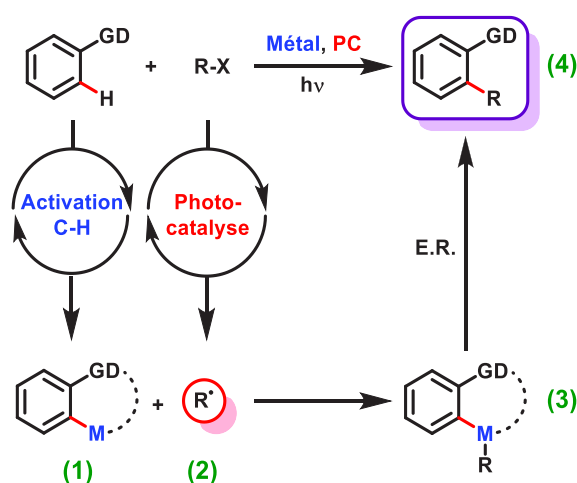


Figure 169 : Concept de catalyse duale combinant l'activation C-H et la catalyse photorédox

De telles transformations consistent en l'insertion d'un métal dans une liaison C-H afin de former un intermédiaire métallacyclique (1) qui va alors intercepter un radical (2) généré par la catalyse photorédox, conduisant à un nouvel intermédiaire métallique clé (3) par transfert mono-électronique. Le produit de couplage désiré (4) est ensuite obtenu après une élimination réductrice (Figure 169). De cette façon, des couplages bénéficiant d'une activation par transfert mono-électronique d'un des partenaires, et d'une activation à deux électrons par catalyse aux métaux de transition de l'autre peuvent être envisagés.

En se basant sur les précédents dans la littérature, nous avons choisi d'employer des catalyseurs au palladium(II) pour réaliser l'activation de liaisons C-H. Des centaines d'essais portant sur ce système de catalyse duale ont été réalisés en faisant varier différents paramètres. En effet, plusieurs substrats aromatiques possédant des GD permettant l'activation de liaisons C-H ont été utilisés. Par ailleurs, différents précurseurs capables de générer des radicaux alkyles par catalyse photorédox ont été explorés pour réaliser les couplages. En ce qui concerne les photocatalyseurs nécessaires à l'obtention du radical, des complexes métalliques (à base d'iridium(III), ruthénium(II)) ou des molécules organiques (acridiniums, xanthènes...) ont été testés pour ces transformations. Aussi, un criblage des conditions réactionnelles (solvants, oxydants, ajout d'additifs...) a été mis en place. La source de lumière visible utilisée pour irradier le milieu réactionnel a également été modifiée.

Les manipulations entreprises faisant intervenir ce double système catalytique se sont malheureusement avérées non concluantes. En effet, nous ne sommes pas parvenus à combiner les deux cycles catalytiques de façon coopérative, ce qui semble signifier que l'interception de l'espèce radicalaire par le métallacycle, étape clé pour mener à bien cette catalyse duale, n'a pas eu lieu. Cette stratégie ambitieuse présente plusieurs difficultés et réussir à orchestrer un système catalytique globalement performant en fusionnant ces deux thématiques est loin d'être trivial.

b) Perspectives

L'étape clé concernant le mécanisme de ce système catalytique en synergie réside dans l'interception du radical généré *via* la catalyse photorédox par l'intermédiaire métallacyclique. Ainsi, il serait intéressant d'effectuer des transformations en mettant en jeu une quantité stœchiométrique d'un palladacycle préalablement synthétisé. De cette façon, le radical aurait potentiellement plus de facilité à réagir avec l'intermédiaire formé par activation C-H, ce qui fournirait des informations mécanistiques utiles.

D'autre part, il serait possible d'envisager une catalyse duale combinant la catalyse photorédox et l'activation de liaisons C-H au cobalt. Plusieurs systèmes connus impliquent l'utilisation de complexes au Co^I en tant qu'espèce catalytique active pour l'activation C-H. Dans la plupart des cas, le cobalt de faible valence est généré *in situ* par réduction d'un pré-catalyseur au Co^{II} par l'intermédiaire de réactifs

de Grignard.^[483–485] Par conséquent, l'emploi d'une quantité stœchiométrique d'organomagnésien dans ces transformations limite leur compatibilité avec de nombreux groupements fonctionnels.

Par ailleurs, certains photocatalyseurs ont des potentiels assez élevés pour permettre la réduction de Co^{II} en Co^{I} . En effet, la réduction photochimique du CO_2 en CO par catalyse au Co^{I} a été réalisée dès les années 80. Ce dernier est généré par catalyse photorédox lors de l'irradiation avec la lumière visible d'une solution contenant des photosensibilisateurs à base de ruthénium (typiquement $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$), capables de réduire les espèces au Co^{II} .^[486–488] D'autres publications basées sur ce même principe de photoréduction ont également vu le jour récemment.^[489–494]

En s'inspirant de ces différents travaux, il serait potentiellement possible de réaliser des réactions par activation de liaisons C-H au Co^{I} , généré *in situ* par réduction photocatalysée de complexes au Co^{II} . Le mécanisme envisagé pour ce type de couplage *via* une catalyse photorédox est présenté ci-dessous (Figure 170). Quelques essais préliminaires basés sur ce concept ont été réalisés mais n'ont pas donné de résultats satisfaisants pour le moment.

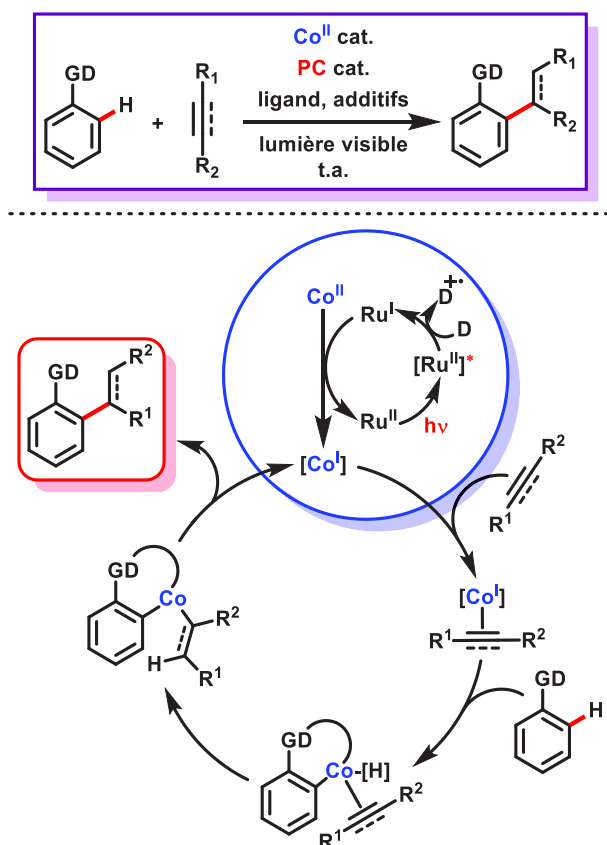


Figure 170 : Activation C-H au cobalt(I) généré *in situ* par photoréduction

Bien que les essais portant sur ces systèmes de catalyse duale se soient avérés infructueux, au cours des nombreuses tentatives, nous avons néanmoins découvert et valorisé deux réactions à fort potentiel. Ces transformations concernent la fonctionnalisation sélective de liaisons C-H d'hétérocycles azotés grâce à l'irradiation du milieu réactionnel par la lumière visible. Ainsi, deux projets distincts ont été développés autour de ces nouvelles méthodologies.

2. Fonctionnalisation C-H de *N*-hétérocycles

Au cours de nos recherches, nous avons découvert deux nouvelles méthodologies à fort potentiel concernant la fonctionnalisation C-H de *N*-hétérocycles induite par la lumière visible. Dans un premier temps, nous avons développé un protocole pour la perfluoroalkylation régiodivergente de dérivés de quinoléines sélectivement aux positions C5 et C8 (Figure 171, partie gauche). Par la suite, nous avons conçu une procédure permettant l'acylation C-H directe de divers *N*-hétérocycles *via* la génération de complexes EDA (Figure 171, partie droite). De façon remarquable, ces transformations radicalaires sont effectuées dans des conditions particulièrement douces et ne requièrent aucun métal de transition ou photosensibilisateur.

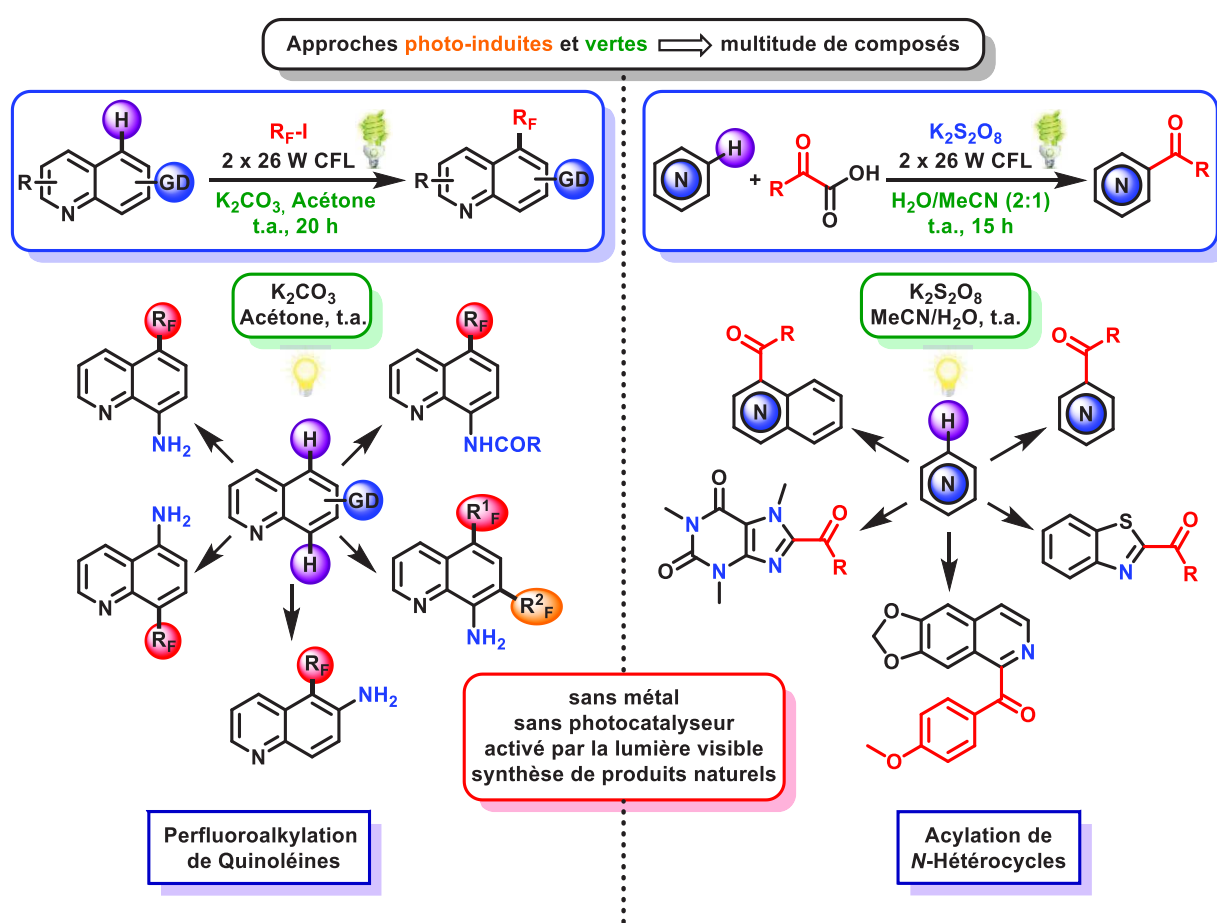


Figure 171 : Fonctionnalisation C-H de *N*-hétérocycles induite par la lumière visible

2.1. Perfluoroalkylation C-H de quinoléines

a) Conclusion

Nous avons développé une méthodologie inédite pour la perfluoroalkylation des quinoléines et ses dérivés. Ce nouveau protocole permet d'établir une stratégie générale pour la fonctionnalisation C-H des quinoléines de façon sélective à la fois sur les positions C5 ou C8. Cette transformation photo-

induite est rendue possible par l'irradiation du milieu réactionnel avec la lumière visible générée par de simples ampoules domestiques mais ne nécessite pas la présence d'un photosensibilisateur.

Ce couplage s'effectue dans des conditions particulièrement douces et cette réaction radicalaire est compatible avec une large gamme de substrats. La transformation opère à température ambiante dans l'acétone en présence de carbonate de potassium en utilisant des iodures de perfluoroalkyles comme précurseurs de radicaux perfluorés peu coûteux et largement disponibles. Cette fonctionnalisation C-H photo-induite respecte parfaitement les principes de la chimie verte avec des conditions éco-compatibles et respectueuses de l'environnement.

De façon exceptionnelle, cette transformation ne nécessite aucun métal de transition, oxydant ou photocatalyseur. Ce couplage tolère de nombreux groupements directeurs y compris les amines non protégées, contrairement à la majorité des protocoles décrits dans la littérature. Cette réaction est également appropriée pour la diversification de structures biologiquement actives contenant un motif quinoléine plus complexes (comme le produit naturel primaquine) et permet d'introduire une grande variété de chaînes perfluoroalkyles. Par conséquent, cette procédure ouvre la voie vers un éventail de nouveaux composés ayant des propriétés prometteuses pour l'industrie médicale, agrochimique ainsi qu'en science des matériaux.

b) Perspectives

Ce projet soulève plusieurs perspectives. Pour commencer, il serait appréciable d'élargir le domaine d'application de cette réaction. Dans un premier temps, il faudrait mettre en jeu des dérivés de quinoléines possédant d'autres substituants à différentes positions du carbocycle afin de délimiter davantage la tolérance fonctionnelle et la sélectivité de ce couplage vis-à-vis des GD utilisés. Par la suite, il semble raisonnable d'envisager l'application de ce protocole à d'autres hétérocycles azotés de structures variées. Il faudrait donc effectuer des essais de perfluoroalkylation dans des conditions similaires mais sur des azines de nature différente. Ainsi, le motif quinoléine pourrait potentiellement être remplacé par d'autres familles de *N*-hétérocycles (pyridine, pyrimidine, acridine...). Des dérivés enrichis en électrons (indole, aniline...), plus aptes à réagir avec le radical perfluoré électrophile, peuvent également être considérés pour cette transformation.

Par ailleurs, il serait particulièrement intéressant de pouvoir introduire d'autres motifs fluorés par l'intermédiaire de cette méthode. Par exemple, il semble tout à fait envisageable de pouvoir réaliser ce protocole en utilisant le substrat CF₃-I dans le but de fonctionnaliser les *N*-hétérocycles par un groupement trifluorométhyle. Il serait également judicieux d'effectuer des essais de couplage en remplaçant les iodures de perfluoroalkyles utilisés par différents analogues portant des groupements fluorés émergents (typiquement avec CF₂H-I). En effet, le développement d'une procédure générale permettant la fonctionnalisation C-H de *N*-hétérocycles par de tels substituants à un stade avancé d'une voie de synthèse et dans des conditions douces présenterait un fort potentiel en chimie médicale pour la diversification rapide et efficace de candidats bioactifs.

Une autre perspective concerne le mécanisme réactionnel proposé pour cette transformation. En effet, celui-ci fait intervenir un intermédiaire iminium, cation hautement électrophile. Il serait donc approprié d'essayer de piéger cet intermédiaire avec différents nucléophiles afin de vérifier la véracité du mécanisme et d'isoler des produits de couplage originaux.

D'autre part, des radicaux de nature différente que des motifs fluorés (R_F^\bullet) peuvent être envisagés pour la fonctionnalisation C-H des dérivés de quinoléine. Contrairement au grand nombre de méthodes conduisant à la création de liaisons C-C par couplage radicalaire photo-induit sur divers *N*-hétérocycles, il existe peu d'approches permettant la formation directe de liaisons C-S.^[495] Quelques rares exemples de sulfénylation en position C5 des 8-aminoquinoléines ont été reportés dans la littérature.^[251,496] Cependant, ces transformations requièrent des conditions drastiques avec des températures comprises entre 120 et 160 °C ainsi que l'emploi de cuivre pour la coordination des substrats employés.

Partant de ce constat, nous avons entrepris le couplage photo-induit entre la 8-aminoquinoléine et des radicaux thiyles aromatiques ($Ar-S^\bullet$) générés à partir de différents précurseurs (disulfures d'aryle et dérivés de thiophénols). De cette façon, nous avons réalisé des premiers essais de couplage C-S en présence d'un photocatalyseur et d'un oxydant, sous irradiation par la lumière visible provenant de 2 x 26 W CFL à température ambiante (Figure 172).

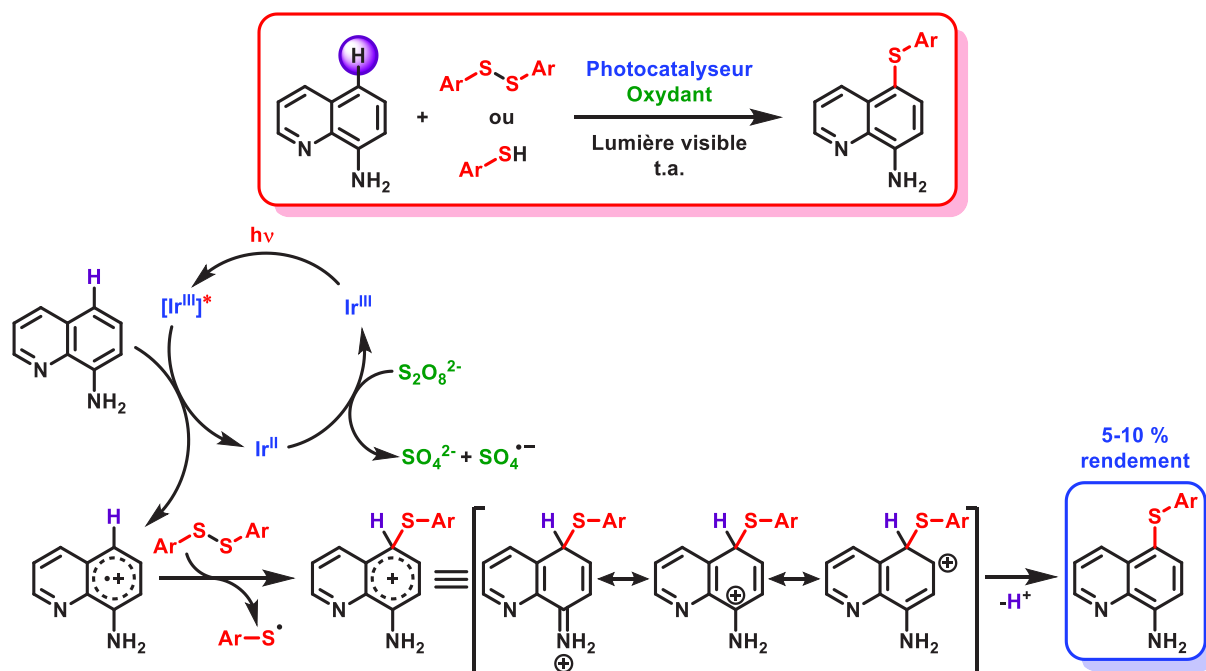


Figure 172 : Résultats préliminaires obtenus lors des essais de couplage C-S

A notre satisfaction, en effectuant la manipulation dans l'acétonitrile en présence de $K_2S_2O_8$ comme oxydant et d'un photocatalyseur à base d'iridium ($[Ir(dF(CF_3)ppy)_2(dtbbpy)]PF_6$), nous avons obtenu le

produit de couplage C-S fonctionnalisé sélectivement en position C5 de la quinoléine. Dans ce cas, l'utilisation d'un photocatalyseur est nécessaire afin d'oxyder le carbocycle de la quinoléine et ainsi former l'intermédiaire radical cation correspondant. Celui-ci engage un transfert mono-électronique avec le disulfure d'aryle et le radical thiyle vient ensuite s'additionner sélectivement en position C5 de la quinoléine. L'espèce cationique ainsi obtenue conduit au produit de couplage C-S désiré après réaromatisation par déprotonation. Le persulfate joue également un rôle crucial car il permet de réoxyder le photocatalyseur une fois réduit, complétant ainsi le cycle catalytique (Figure 172).

Ces résultats préliminaires s'avèrent prometteurs car nous avons démontré la faisabilité de cette transformation radicalaire dans des conditions douces par catalyse photorédox. Il est donc possible d'effectuer le couplage C-S envisagé par fonctionnalisation C-H de la 8-aminoquinoléine. Néanmoins, ces travaux ont été entrepris à la fin de ma thèse et uniquement quelques essais ont pu être effectués avec des rendements ne dépassant pas 10 %. Les conditions réactionnelles restent à optimiser (tester d'autres substrats, photocatalyseurs et oxydants) afin d'augmenter la conversion en produit de couplage C-S. Il serait notamment judicieux de mesurer les potentiels d'oxydoréduction des *N*-hétérocycles mis en jeu afin d'utiliser un photocatalyseur adapté. Par ailleurs, un mécanisme similaire a récemment été reporté pour la sulfénylation photo-induite de composés aromatiques riches en électrons.^[497] Il serait donc judicieux d'appliquer la procédure à des *N*-hétérocycles électroenrichis (intrinsèquement ou par l'ajout de substituants électrodonneurs).

2.2. Acylation C-H de *N*-hétérocycles

a) Conclusion

Encouragés par les résultats précédemment obtenus permettant d'effectuer la fonctionnalisation de liaisons C-H de divers substrats uniquement *via* leur activation par la lumière visible, nous nous sommes intéressés à la généralisation de ce concept particulièrement attractif. Dans cette optique, nous avons développé un protocole sans précédent pour l'acylation C-H photo-induite d'hétérocycles azotés. Cette nouvelle méthodologie permet la fonctionnalisation de nombreux composés grâce à l'irradiation du milieu réactionnel par la lumière visible provenant de simples ampoules domestiques, sans utiliser de photosensibilisateur externe.

Ce couplage radicalaire est réalisé à température ambiante, dans des conditions particulièrement douces et respectueuses d'une chimie durable. La transformation s'effectue dans un mélange eau/acétonitrile en présence de persulfate de potassium, oxydant inorganique bon marché. La réaction utilise des dérivés d'acide glyoxylique (ou α -cétoacides), composés largement disponibles, comme précurseurs de radicaux acyles. De manière remarquable, la réactivité observée est rendue possible grâce à la formation *in situ* de complexes EDA entre les partenaires de couplage. Ce phénomène a pour conséquence d'augmenter fortement l'absorbance du milieu réactionnel dans le domaine du visible et permet d'amplifier l'énergie fournie lors de l'irradiation par la lumière, rendant ainsi ce protocole performant même en l'absence de catalyseur métallique ou photosensibilisateur.

Ces complexes EDA ont alors été caractérisés en déterminant leurs stœchiométries en solution ainsi que leurs constantes d'association.

La réaction est compatible avec une large gamme d' α -cétoacides (alkyles, aryles, hétéroaryles) et tolère également diverses familles de *N*-hétérocycles différentes. De plus, cette méthodologie est tout à fait appropriée pour la synthèse de produits d'intérêts présentant des propriétés biologiques variées. Ces propos ont été exemplifiés par l'obtention rapide et efficace d'alcaloïdes naturels (pulchétine A, liriodénine) grâce à cette réaction d'acylation simple à mettre en œuvre. Par conséquent, cette procédure ouvre la voie vers de nouvelles stratégies de synthèse et présente des applications prometteuses en chimie médicinale et agrochimie.

b) Perspectives

Tout d'abord, une perspective relative à ce projet d'acylation C-H photo-induite concerne la possibilité d'étendre le champ d'application du couplage. En effet, cette méthode pourrait être applicable à la fonctionnalisation de *N*-hétérocycles (mono-, bi-, tri- ou polycycliques) de structure différente de ceux employés jusqu'alors. Cette procédure pourrait également permettre l'acylation d'autres familles de composés hétérocycliques comme les bases azotés de l'ADN ou les nombreux alcaloïdes naturels comportant des motifs azines.

Par ailleurs, en considérant le grand nombre de molécules *N*-hétérocycliques biologiquement actives comportant un groupement acyle, ce protocole pourrait servir d'étape clé dans la synthèse de produits d'intérêt. En particulier, divers composés dérivés de l'isoquinoléine possédant un groupement acyle en position C1 présentent des propriétés biologiques intéressantes (Figure 173).^[316-318] Au regard de l'excellente réactivité et de la régiosélectivité en position C1 de la méthode d'acylation C-H développée vis-à-vis des isoquinoléines, cette transformation photo-induite offrirait la possibilité d'effectuer la synthèse de tels composés de manière rapide et efficace.

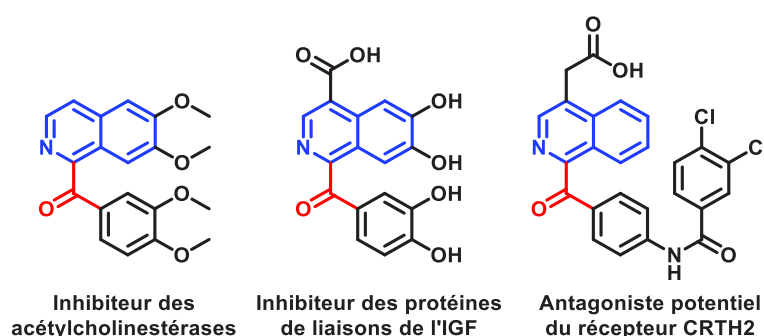


Figure 173 : Exemples de composés biologiquement actifs possédant un groupement acyle

Il serait également intéressant de pouvoir introduire d'autres substituants que des groupements acyles sur les *N*-hétérocycles. Pour cela, il faudrait réaliser la transformation en utilisant des précurseurs de radicaux différents des α -cétoacides. Il faudrait alors choisir des partenaires de couplage adaptés, capables de générer des radicaux nucléophiles de nature différente (par décarboxylation ou autre

processus électronique) dans des conditions similaires à celles de la transformation établie. De cette façon, il serait potentiellement possible d'introduire divers groupements fonctionnels (notamment alkyle) sur les *N*-hétérocycles mis en jeu. Nous serions alors en mesure de mettre au point une approche générale pour la fonctionnalisation C-H photo-induite de *N*-hétérocycles par voie radicalaire, permettant l'introduction de substituants variés.

D'autre part, il serait utile d'effectuer des études mécanistiques plus approfondies afin d'élucider en détail le fonctionnement de ce couplage radicalaire photo-induit. Le mode de formation du radical acyle constitue l'un des éléments essentiels à interpréter pour pouvoir expliquer de façon rationnelle le mécanisme de cette transformation. Il serait donc profitable de connaître le chemin réactionnel favorisé permettant de générer le radical acyle parmi ceux proposés dans le manuscrit. Il faudrait notamment s'intéresser davantage aux caractéristiques et propriétés des complexes EDA formés entre les substrats. En particulier, il serait nécessaire de déterminer sans ambiguïté quel composé (*N*-hétérocycle, α -cétoacide et persulfate) joue le rôle de donneur ou accepteur d'électrons dans chacun des complexes EDA. Ces études permettraient d'avoir une meilleure compréhension des processus majoritaires intervenant dans la formation du radical acyle sans l'utilisation de métal ou de photocatalyseur.

Pour finir, il serait particulièrement avantageux d'établir une méthode rationnelle permettant de généraliser le concept de fonctionnalisation C-H photo-induite sans l'emploi de photosensibilisateurs. En effet, il serait extrêmement intéressant de pouvoir appliquer ce principe utilisé pour accomplir les projets précédents à diverses transformations inédites. Dans cette optique, il serait possible de mettre en place une méthode permettant la détection systématique de la formation de complexes EDA entre différents substrats de manière simple, rapide et efficace. En effet, la génération de ce type de complexe se traduit dans la grande majorité des cas par un changement de couleur de la solution ainsi qu'une forte augmentation de l'absorbance du milieu réactionnel dans le domaine du visible (accompagné d'un déplacement bathochrome caractéristique). Par conséquent, un simple contrôle visuel lors du mélange de deux substrats (avec l'observation d'un changement de couleur de la solution) pourrait indiquer l'éventuelle formation d'un complexe EDA. Ensuite, la mesure rapide des spectres d'absorbance UV-Visible de chaque composé seul ainsi que du mélange des substrats permettrait de vérifier la génération du complexe EDA par comparaison des valeurs d'absorbance à une concentration donnée. De cette façon, il serait possible d'avoir un aperçu direct de la faisabilité d'une réaction photo-induite *via* la formation de complexe EDA. Cette analyse facile permettrait donc d'envisager de nouvelles transformations potentiellement réalisables uniquement grâce à l'irradiation du milieu réactionnel par la lumière visible, sans utiliser de photocatalyseur. De telles réactions seraient ainsi particulièrement simples à mettre en œuvre.

3. Synthèse atroposélective de *N*-hétérobiaryles

Au regard de l'efficacité des réactions précédemment décrites (acylation et perfluoroalkylation) de façon achirale, nous avons eu la volonté par la suite de développer une version asymétrique de ces transformations. En s'inspirant de travaux reportés dans la littérature, nous avons alors entrepris un projet de fonctionnalisation C-H de *N*-hétérobiaryles de manière atroposélective. L'induction chirale devrait être apportée par un organocatalyseur bifonctionnel capable de faire adopter une conformation moléculaire spécifique aux substrats par l'intermédiaire de multiples interactions de type LH. Ces interactions sont alors responsables d'orienter la molécule dans une seule direction et permettent ainsi de figer le substrat dans une configuration spatiale adaptée, favorable à l'introduction atroposélective du radical (Figure 174). La torsion moléculaire des *N*-hétérobiaryles ainsi provoquée par ces organocatalyseurs devrait se traduire par le contrôle de la chiralité axiale et l'obtention de produits atropoenrichis.

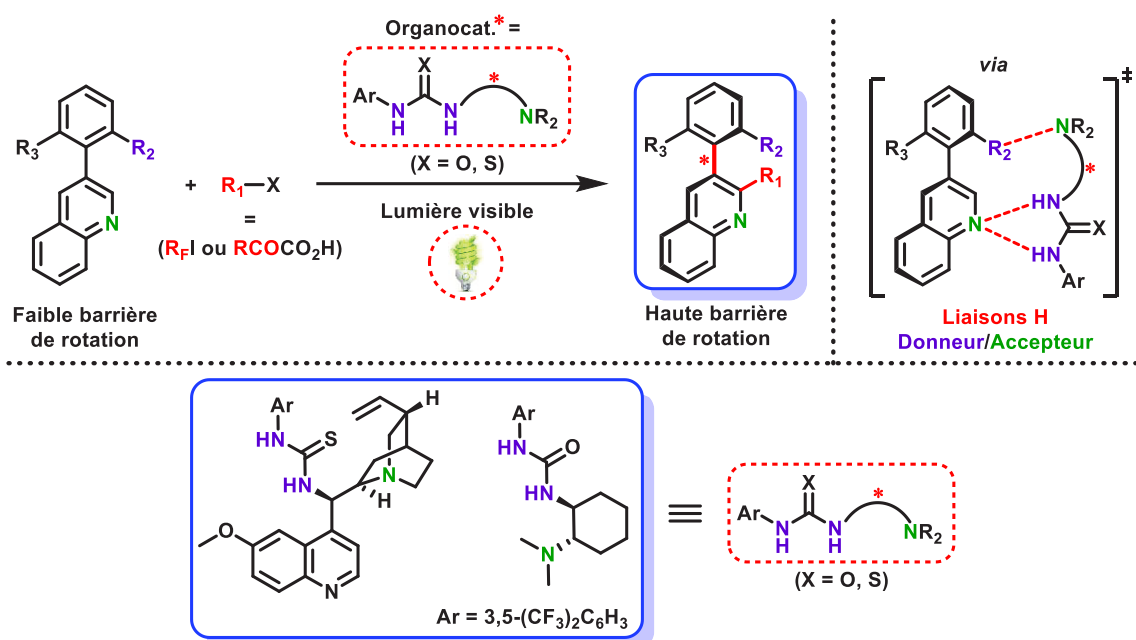


Figure 174 : Stratégie envisagée pour la synthèse atroposélective de *N*-hétérobiaryles

Ce projet ambitieux a donc pour objectif d'effectuer la synthèse atroposélective de *N*-hétérobiaryles en utilisant uniquement la lumière visible comme moyen d'activation et un organocatalyseur bifonctionnel comme inducteur de chiralité. Une telle stratégie permettrait ainsi d'accéder à des composés à chiralité axiale atropoenrichis en s'affranchissant de l'emploi de photosensibilisateurs ou métaux de transition.

a) Conclusion

Dans ce contexte, différents substrats *N*-hétérobiaryliques ont été élaborés dans l'optique d'effectuer des essais de fonctionnalisation C-H asymétrique. La création d'interactions par LH entraîne certaines

modifications par rapport aux protocoles d'acylation ou de perfluoroalkylation initialement établis. En particulier, le solvant utilisé doit être choisi de manière adéquate pour éviter la formation de LH parasites autres que celles entre le substrat et l'organocatalyseur.

En ce qui concerne les réactions d'acylation atroposélectives, des premiers essais ont été effectués sur des hétérobiaryles comportant un motif quinoléine. La transformation est incompatible avec des substrats possédant un groupement hydroxy, rendant donc impossible l'emploi de tels substituants pour jouer le rôle de donneur de LH. En utilisant un groupement méthoxy, une conversion satisfaisante a été observée mais la réaction n'est pas régiosélective. Malheureusement, aucune induction chirale apportée par l'organocatalyseur bifonctionnel n'a été mise en évidence par HPLC chirale. Par ailleurs, un phénomène de coalescence a été observé à basse température, laissant présumer une faible stabilité configurationnelle de l'axe biarylique.

Nous avons donc décidé d'utiliser des substrats plus encombrés ne posant pas de problèmes de régiosélectivité. Ainsi, d'autres essais ont été menés sur des hétérobiaryles dérivés de l'isoquinoléine. Néanmoins, une très faible réactivité a été observée avec ces composés, probablement liée à une gêne stérique trop importante pour permettre l'introduction du groupement acyle en position péri.

Par la suite, nous avons décidé de travailler avec des *N*-hétérobiaryles appartenant à la famille des quinoxalines. Ces substrats conduisent à une importante régiosélectivité vis-à-vis de la fonctionnalisation C-H effectuée. De plus, ces biaryles présentent une excellente réactivité et les produits acylés ont été isolés avec de très bons rendements. Nous n'avons pas réussi à séparer les différents atropoisomères par HPLC chirale. En revanche, l'utilisation d'agents de dédoublement chiraux a permis de déterminer la proportion de chaque énantiomère par RMN ¹H. Toutefois, des mélanges racémiques ont à nouveau été obtenus, résultat confirmé par la mesure du pouvoir rotatoire des échantillons.

Par ailleurs, quelques essais de perfluoroalkylation ont été menés sur des *N*-hétérobiaryles dérivés de la 8-aminoquinoléine. Cependant, certains états de transition envisagés avec ces substrats (*via* des interactions par LH) semblent être défavorables pour la fonctionnalisation atroposélective considérée. D'autre part, la réaction s'avère non régiosélective et les différents composés sont obtenus avec des rendements modestes. De plus, des difficultés de purification ont été rencontrées et les produits de couplage ont été isolés en faible quantité. La réussite de ce projet étant compromise, les manipulations relatives à la perfluoroalkylation de biaryles ont par conséquent été stoppées rapidement.

Pour conclure, nous ne sommes pas encore parvenus à mener à bien ce projet ambitieux concernant la synthèse atroposélective de *N*-hétérobiaryles. En effet, nous n'avons obtenu aucune induction chirale lors des essais de fonctionnalisation C-H en présence d'organocatalyseurs bifonctionnels. Il semblerait donc que ces derniers ne parviennent pas à figer la conformation moléculaire des biaryles utilisés *via* les multiples interactions par LH envisagées. Ainsi, la configuration spatiale du substrat biarylique n'est pas favorable à l'introduction du radical formé sur une seule face de façon à obtenir préférentiellement un atropoisomère. La fonctionnalisation C-H radicalaire s'effectue alors

aléatoirement sans permettre le contrôle de la chiralité axiale, conduisant à des hétérobiaryles sans excès atropoisomérique.

b) Perspectives

Les perspectives soulevées par ce projet sont nombreuses. Dans un premier temps, il serait judicieux de faire un criblage plus large des organocatalyseurs bifonctionnels utilisés lors de la fonctionnalisation des *N*-hétérobiaryles dans l'espoir d'améliorer l'induction chirale. Ainsi, il faudrait faire davantage d'essais en présence de composés organiques optiquement purs (possédant à la fois des motifs accepteur/donneur de LH capables d'interagir avec les substrats) de structures différentes.

Il faudrait également modifier certains paramètres réactionnels de ces synthèses atroposélectives. En effet, il serait intéressant d'effectuer d'autres essais de couplage en diminuant la température ainsi que la concentration du milieu afin de favoriser l'induction chirale apportée par l'organocatalyseur bifonctionnel. Un autre paramètre pouvant s'avérer important concerne la vitesse d'addition du précurseur de radical dans le milieu réactionnel contenant le *N*-hétérobiaryle et le catalyseur. En effet, il serait préférable d'ajouter ce partenaire de couplage plus lentement (par l'intermédiaire d'un goutte à goutte) afin de laisser suffisamment de temps au substrat biarylique pour interagir par LH avec l'organocatalyseur avant la fonctionnalisation.

Il est également important de prendre en compte le pH du milieu réactionnel dans les différents solvants utilisés. En particulier lors des essais concernant la réaction d'acylation C-H asymétrique (effectuée en milieu acide), il faudrait mesurer précisément le pH du milieu. Il faudrait également déterminer les valeurs de pK_a des différents sites acido-basiques présents sur les substrats mis en jeu (*N*-hétérobiaryle, organocatalyseur bifonctionnel et α -cétoacide). Ainsi, en comparant ces différentes valeurs, il serait possible de savoir avec certitude quelles espèces sont protonées (ammonium) ou déprotonées (carboxylate). De cette manière, en connaissant la forme dominante (acide ou base conjuguée) des différentes espèces présentes dans le milieu, certains états de transition proposés dans le manuscrit seraient à exclure. En effet, nous avons considéré toutes les interactions par LH possibles entre les substrats, mais il est fortement probable que certaines ne soient pas envisageables.

D'autre part, il serait intéressant d'effectuer les modélisations des états de transition envisagés par calculs DFT afin de déterminer quel intermédiaire s'avère être le plus favorable parmi ceux proposés. Cette information grandement utile permettrait alors d'orienter nos recherches vers la conception d'un système de catalyse bifonctionnelle performant pour le contrôle de la configuration moléculaire des *N*-hétérobiaryles mis en jeu. De cette façon, il serait possible de connaître les structures adéquates des substrats à associer dans le but de créer des interactions par LH appropriées pour la fonctionnalisation atroposélective considérée. Ces renseignements fourniraient ainsi des pistes précieuses pour trouver un moyen efficace de contrôler la chiralité axiale des composés biaryliques *via* ces transformations photo-induites.

Par ailleurs, un élément primordial pour mener à bien ce couplage atroposélectif concerne la stabilité configurationnelle de l'axe chiral des *N*-hétérobiaryles obtenus après la fonctionnalisation C-H. Il

faudrait donc s'assurer de la rotation restreinte autour de l'axe biarylique sur les différents produits de couplage par des expériences HPLC ou RMN à hautes températures. Ces analyses permettraient d'être certain d'isoler des atropoisomères stables à température ambiante. De plus, une meilleure induction chirale pourrait éventuellement être obtenue en mettant en jeu des substrats *N*-hétérobiaryliques plus encombrés (possédant des substituants en position *ortho* de l'axe chiral plus volumineux).

Pour finir, des problèmes intrinsèques aux méthodologies photo-induites utilisées (intolérance de certains groupements fonctionnels, conditions réactionnelles incompatibles avec la formation de LH, faible réactivité ou régiosélectivité) peuvent être à l'origine de l'échec de ce projet. Il serait donc judicieux d'appliquer ce concept de synthèse atroposélective par organocatalyse bifonctionnelle à d'autres procédures photo-induites. Il faudrait essayer à nouveau ces transformations en utilisant des méthodes de fonctionnalisation C-H de *N*-hétérocycles différentes de celles développées au laboratoire, davantage en adéquation avec la notion d'interactions par LH. La structure des substrats *N*-hétérobiaryliques élaborés est intéressante mais il serait nécessaire d'employer d'autres partenaires de couplage permettant de générer des radicaux dans des conditions plus compatibles avec la réaction envisagée.

Bien que les premiers essais effectués n'aient pas donné les résultats escomptés, ce projet présente un fort potentiel. Il faudrait donc persévérer et poursuivre le travail entrepris dans le but d'accomplir avec succès cette stratégie de synthèse prometteuse.

4. Contribution scientifiques

4.1. Liste des présentations

- Communication orale : 28th International Conference on Photochemistry (Strasbourg, France 21 juillet 2017). « *Visible-light induced metal-free C5 & C8 selective C-H functionalization of quinolines* » L. Guillemard, P. B. Arockiam, J. Wencel-Delord.
- Communication orale et Poster : 37th REGIO-Symposium on Organic and Bioorganic Chemistry (Liestal, Suisse, 7 septembre 2017). « *Visible-light induced metal-free C5 & C8 selective C-H functionalization of quinolines* » L. Guillemard, P. B. Arockiam, J. Wencel-Delord.
- Communication orale : Symposium ECPM (Strasbourg, France, 1^{er} décembre 2017). « *Visible light induced metal-free C5 & C8 selective C-H functionalization of quinolines* » L. Guillemard, P. B. Arockiam, J. Wencel-Delord.
- Communication orale : 1st LIMA scientific day (Mulhouse, France, 25 juin 2018). « *Visible-light induced metal- and photocatalyst-free selective C-H functionalization of N-Heterocycles* » L. Guillemard, F. Colobert, J. Wencel-Delord.
- Poster : 26th Lecture Conference on Photochemistry (Munich, Allemagne, 11 septembre 2018). « *Visible-light induced metal- and photocatalyst-free selective C-H functionalization of N-Heterocycles* » L. Guillemard, F. Colobert, J. Wencel-Delord.
- Communication orale : Journée des Doctorants en Chimie (Strasbourg, France, 23 novembre 2018). « *Visible-light induced metal- and photocatalyst-free selective C-H functionalization of N-Heterocycles* » L. Guillemard, F. Colobert, J. Wencel-Delord.
- Poster à venir : Journées de Chimie Organique (Palaiseau, France, 29-31 octobre 2019).

4.2. Liste des publications

- « *Regiodivergent Visible Light-Induced C-H Functionalization of Quinolines at C-5 and C-8 under Metal-, Photosensitizer- and Oxidant-Free Conditions* » P. B. Arockiam, L. Guillemard, J. Wencel-Delord, *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359, 2571-2579. (DOI : 10.1002/adsc.201700471).
- « *Visible-Light-Triggered, Metal- and Photocatalyst-Free Acylation of N-Heterocycles* » L. Guillemard, F. Colobert, J. Wencel-Delord, *Adv. Synth. Catal.* **2018**, 360, 4184-4190. (DOI : 10.1002/adsc.201800692).

4.3. Autres contributions

- Missions d'enseignement pour le monitorat des Travaux Pratiques de Chimie Organique à l'ECPM (Strasbourg, France, 2017-2019).

Chapitre 6

Experimental part

1. General information

All the reactions were performed under argon atmosphere in oven-dried glassware (or under air atmosphere) using sealed tube (5 mL) or Schlenk tube (20 mL).

Chemicals and solvents (suppliers: Sigma-Aldrich, Alfa Aesar, Acros, Fluorochem, TCI, Strem chemicals...) were directly used without further purification. Acetone and DCM were degassed with argon flow for ~20 min, prior to use. Distilled water and acetonitrile were used without degassing prior to use. Dry solvents were purified and dried following standard procedures: THF was distilled from sodium/benzophenone and others were dried 48 h before use over activated molecular sieves (3 or 4 Å) by heating at 300 °C under vacuum overnight.

Technical grade solvents for extraction and chromatography (Cyclohexane, Pentane, Toluene, DCM, CHCl₃, Et₂O, EtOAc, Acetone, MeOH...) were used without further purification or distillation. Organic solutions were concentrated under reduced pressure on a Heidolph rotary evaporator.

¹H, ¹³C and ¹⁹F **NMR spectra** were recorded in CDCl₃, Acetone-*d*₆ or DMSO-*d*₆ at room temperature on Brücker, Avance 300 (300 MHz), Avance 400 (400 MHz) and Avance 500 (500 MHz) spectrometers and FID was processed in NMR notebook software. Chemical shifts (δ) were referenced to residual solvent peaks and reported in ppm (i.e.: CDCl₃ referenced at 7.24 and 77.23 ppm respectively; Acetone-*d*₆ referenced at 2.05 and 29.92 ppm respectively; DMSO-*d*₆ referenced at 2.50 and 39.51 ppm respectively). The following abbreviations were used for NMR spectra to represent the signal multiplicity: singlet (s), broad singlet (br.s), doublet (d), triplet (t), quartet (q), quintet (quint), sextet (sext), septet (sept), octet (oct), nonet (non) and multiplet (m) and their combinations of them as well. The coupling constants were reported in Hertz (Hz).

GCMS spectra were recorded using a mass detector model Agilent-5977E coupled with a GC oven 7820A and a HP-5ms Agilent GC column. Details of the column used: 30 m × 0.25 mm × 0.25 μm. Program used: Injection parameters – temperature of injection = 250 °C, split ratio = 1/50, volume injected = 1 μL, flow rate = 1.2 mL/min; Oven parameters – starting temperature = 80 °C, rate = 30 °C/min, end temperature = 300 °C, held for 8 min; Mass parameters – Temp source = 230 °C, Quad temperature = 150 °C, start mass = 50.00, end mass = 650.00.

UV-Visible spectra were recorded on PerkinElmer LAMBDA 365 UV/Vis Spectrophotometer. Optical absorption spectra were measured in quartz cuvettes (1 cm path) at 25 °C in the appropriate solvent at different concentrations and wavelength range.

Thin-layer chromatography (TLC) were done on precoated aluminium sheets using Merck Kieselgel 60 F₂₅₄ 0.2 mm thickness silica gel plates and the components were visualized by observation under UV light at 254 or 365 nm or after revelation with chemical stains. Products were purified by column chromatography on 40 – 63 μm silica gel, SiO₂ or on 63 – 200 μm aluminium oxide 90 active (basic, neutral or acid), Al₂O₃.

Infrared experiments were recorded on a Perkin Elmer UATR Two FT-IR C92778 spectrometer, neat or in solution in DCM, with an average of 4 measures per compound. The spectra were processed with the program Spectrum (Version 10.03.07, Perkin Elmer) and reported in wavenumbers (cm^{-1}).

HRMS measurements were carried out by Service de Spectrométrie de Masse de L'institut de chimie at the University of Strasbourg or performed at Georg-August-Universität Göttingen (Germany) thanks to collaboration with Prof. Ackermann group.

X-Ray crystallographic experiments were performed by the Crystallography Service at the University of Strasbourg.

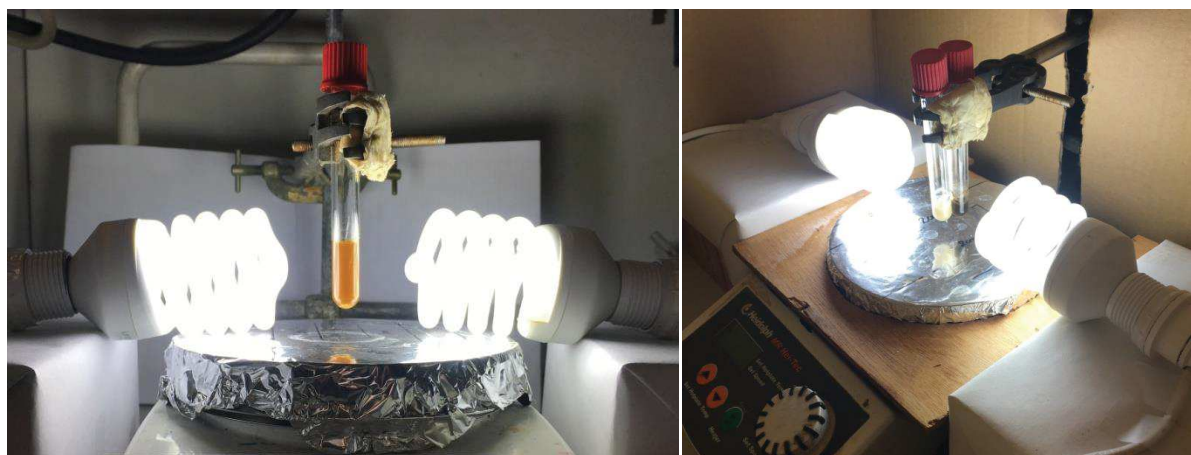
Microwave experiments were carried out in an InitiatorTM from Biotage, exact parameters are given with the procedures.

Optical rotations were measured on an Anton Paar Polarimeter MCP 200 and denoted as specific rotations: $[\alpha]_D^{20}$

Chiral HPLC measurements were performed on a Shimadzu system with a quaternary low-pressure LC-20AD pump, an automatic SIL-20A HT injector, a CTO-10 AS oven and a SPD-M20 A diode array detector (DAD). The injection volume was 1 μL , the temperature of the oven set to 35 $^{\circ}\text{C}$ with a rate of 0.5 mL/min (or 25 $^{\circ}\text{C}$ with a rate of 0.8 mL/min) and the concentration of the sample around 1 g/L.

2. Set-up under irradiation with light

Reaction set-up with 2 x CFL lamps



The whole set-up was covered with cardboard in order to avoid scattering of light.

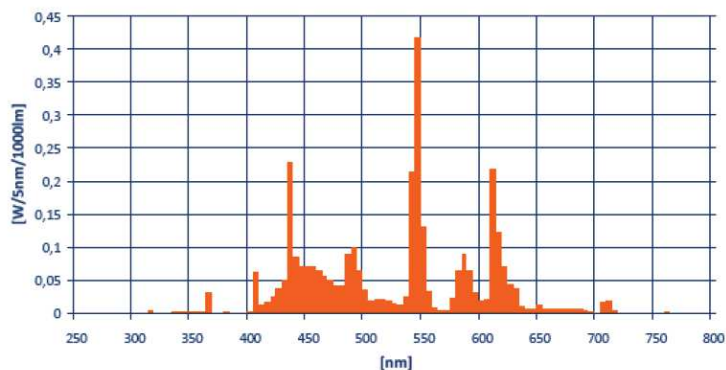
CFL lamps used in the reaction

- a) Osram lamps, 865 Lumilux, 220-240 V, 230 mA, 50/60 Hz.
- b) Lexman lamps, 230 v, 170 mA, 50 Hz.

Spectral distribution of CFL lamps used



Spectral distribution



UVC (250...280nm) < detection limit ¹⁾
UVB (280...315nm) < 20 mW/klm
UVA (315...400nm) < 150 mW/klm
IR (780...1650nm) < 200 mW/klm
Effective UV radiated power < 0,5 mW/klm ²⁾

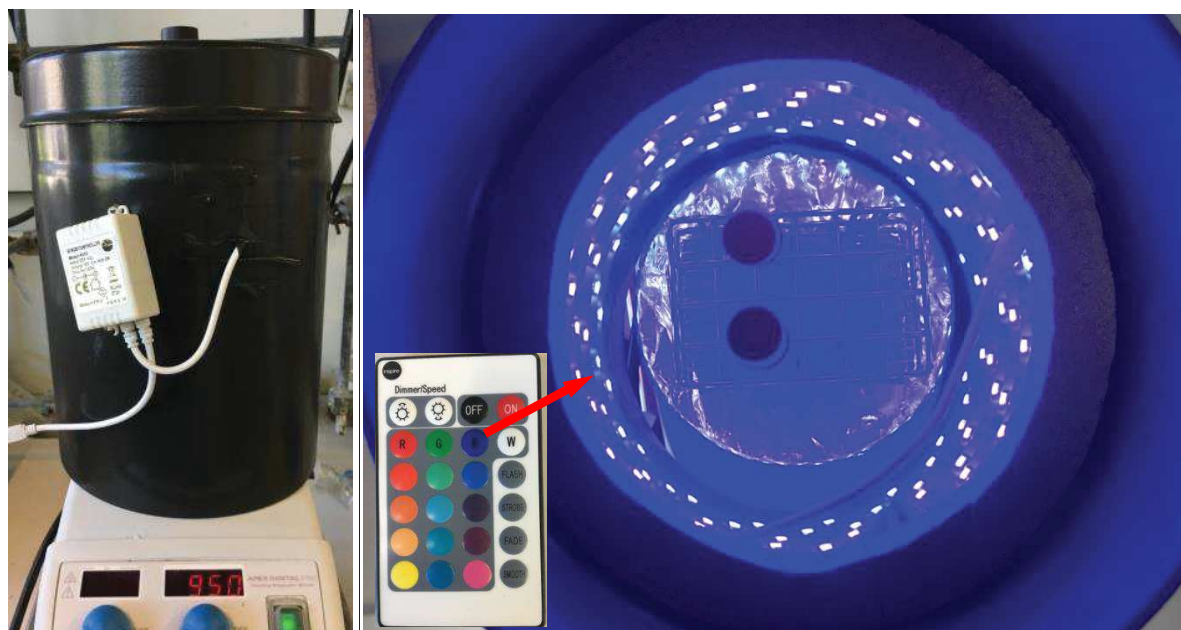
→ During the lifetime there is no significant change in UV-emission and the effective UV radiant power (according ICNIRP-, IEC-, ACGIH-, NIOSH- standards).

1) Detection limit: $2\mu\text{W}/\text{klm}$

2) Effective UV radiated power in accordance with IEC 62471-1

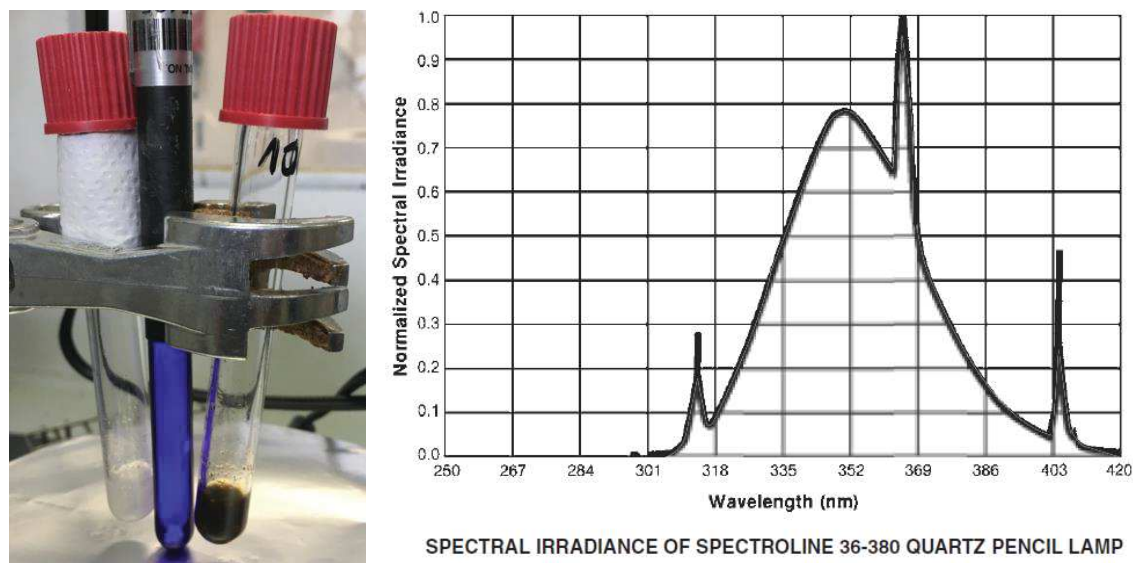
Data obtained from: <https://www.osram.com/media/resource/HIRES/349832/6144757/single-and-double-capped-fluorescent-lamps-attachments-english-part-2.pdf>

Reaction set-up with Blue LEDs



Inspire, FlexLed Kit 5 m, 24 W, 150 LED, 100 – 240 V, 50/60 Hz

Reaction set-up with UV-A pen (Spectroline 36-380 quartz pencil lamps, $\lambda_{max} = 365 \text{ nm}$)



Data obtained from: <http://spectroline.com/product/uv-pencil-lamps-specialty/>

3. Perfluoroalkylation of quinolines

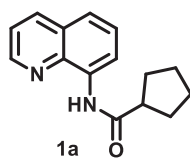
3.1. Synthesis of substrates

8-amidoquinolines were synthesized by the reaction of 8-aminoquinoline derivatives with the corresponding acyl chlorides or carboxylic acid according to the literature procedure.^[498–500]

General procedure for the preparation of amides using acyl chlorides

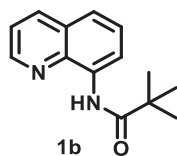
To a stirred solution of 8-aminoquinoline (1 equiv.) and Et_3N (1.05 equiv.) in anhydrous DCM (0.3 M) under argon was added acyl chloride (1.05 equiv.) dropwise at 0 °C. The resulting solution was stirred overnight at room temperature. Then the reaction mixture was diluted with DCM, washed twice with water, twice with saturated aqueous NaHCO_3 and then with brine. The organic layer was dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel, eluted with Cyclohexane/EtOAc (from [95:5] to [80:20]) to afford the corresponding 8-amidoquinolines.

N-(quinolin-8-yl)cyclopentanecarboxamide (**1a**)



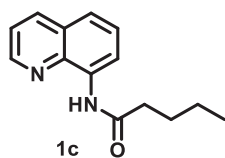
Under argon atmosphere, oxalyl chloride (1.5 equiv.) was added to a solution of cyclopentane carboxylic acid (1.4 equiv.) in DCM (0.1 M). The resulting mixture was stirred for 3 h at room temperature. Subsequently, this mixture was added dropwise to a stirred solution of 8-aminoquinoline (1 equiv.) and Et₃N (1.34 equiv.) in DCM (0.2 M) at 0 °C. The whole solution was then stirred at room temperature overnight. Then, the reaction mixture was diluted with DCM, washed twice with water, twice with saturated aqueous NaHCO₃ and then with brine. The organic layer was dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel, eluted with Cyclohexane/EtOAc [95:05] to afford the corresponding *N*-(quinolin-8-yl)cyclopentanecarboxamide (**1a**) as a white solid (**97%** yield, 1.61 g, 6.71 mmol). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.85 (br.s, 1H), 8.79 – 8.76 (m, 2H), 8.14 (dd, *J* = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 7.53 – 7.45 (m, 2H), 7.43 (dd, *J* = 8.3, 4.3 Hz, 1H), 2.94 (quint, *J* = 8.1 Hz, 1H), 2.08 – 1.93 (m, 4H), 1.87 – 1.78 (m, 2H), 1.71 – 1.57 (m, 2H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 175.23, 148.24, 138.55, 136.49, 134.90, 128.09, 127.60, 121.68, 121.36, 116.49, 47.57, 30.78, 26.18. Data are consistent with reported literature values.^[35]

N-(quinolin-8-yl)pivalamide (**1b**)



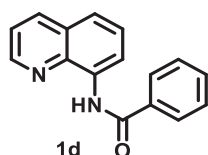
The general procedure was followed with 8-aminoquinoline (1 equiv.), Et₃N (1.05 equiv.) and pivaloyl chloride (1.05 equiv.) in DCM. The amide **1b** was purified using Cyclohexane/EtOAc [90:10] as eluent and obtained as a yellow oil (**83%** yield, 948 mg, 4.15 mmol). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 10.26 (br.s, 1H), 8.80 – 8.77 (m, 2H), 8.14 (dd, *J* = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 7.54 – 7.46 (m, 2H), 7.43 (dd, *J* = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 1.41 (s, 9H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 177.42, 148.39, 138.99, 136.48, 134.90, 128.11, 127.62, 121.70, 121.40, 116.37, 40.55, 27.94. Data are consistent with reported literature values.^[251]

***N*-(quinolin-8-yl)pentanamide (1c)**



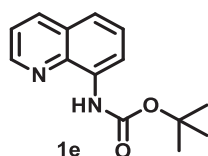
The general procedure was followed with 8-aminoquinoline (1 equiv.), Et₃N (1.05 equiv.) and valeryl chloride (1.05 equiv.) in DCM. The amide **1c** was purified using Cyclohexane/EtOAc [85:15] as eluent and obtained as a yellow oil (**97%** yield, 383 mg, 1.68 mmol). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.78 (br.s, 1H), 8.79 – 8.76 (m, 2H), 8.13 (dd, *J* = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 7.53 – 7.45 (m, 2H), 7.42 (dd, *J* = 8.3, 4.3 Hz, 1H), 2.54 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.79 (quint, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.45 (sext, *J* = 7.4 Hz, 2H), 0.96 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 172.11, 148.28, 138.53, 136.55, 134.76, 128.13, 127.63, 121.74, 121.50, 116.59, 38.20, 27.96, 22.64, 14.06. Data are consistent with reported literature values.^[501]

***N*-(quinolin-8-yl)benzamide (1d)**



The general procedure was followed with 8-aminoquinoline (1 equiv.), Et₃N (1.05 equiv.) and benzoyl chloride (1.05 equiv.) in DCM. The amide **1d** was purified using Cyclohexane/EtOAc [90:10] as eluent and obtained as a white solid (**90%** yield, 386 mg, 1.56 mmol). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 10.74 (br.s, 1H), 8.94 (dd, *J* = 7.3, 1.6 Hz, 1H), 8.84 (dd, *J* = 4.3, 1.6 Hz, 1H), 8.18 (dd, *J* = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 8.09 – 8.06 (m, 2H), 7.62 – 7.50 (m, 5H), 7.47 (dd, *J* = 8.3, 4.3 Hz, 1H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 165.34, 148.27, 138.72, 136.34, 135.13, 134.57, 131.87, 128.82, 127.96, 127.39, 127.29, 121.72, 121.70, 116.49. Data are consistent with reported literature values.^[502]

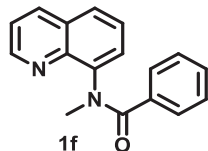
***tert*-butyl-(quinolin-8-yl)carbamate (1e)**



In a microwave reaction vial, 8-aminoquinoline (1 equiv., 250 mg, 1.73 mmol) was added, followed by di-*tert*-butyl dicarbonate (2 equiv., 756 mg, 3.47 mmol) and 1,4-dioxane (12 mL). The vial was sealed and heated under microwaves for 7 h at 130 °C (6 bar). The solvent was removed under reduced pressure and the crude mixture was purified by column chromatography on silica gel, eluted with Cyclohexane/EtOAc [90:10]. The carbamate **1e** was isolated as a yellow oil (**67%** yield, 284 mg, 1.16 mmol). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.00 (br.s, 1H), 8.77 (dd, *J* = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.40 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.11 (dd, *J* = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 8.3, 7.6 Hz, 1H), 7.42 – 7.39 (m, 2H), 1.56 (s, 9H). ¹³C

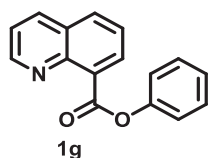
NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 153.11, 148.16, 138.45, 136.45, 135.39, 128.26, 127.55, 121.70, 120.35, 114.63, 80.62, 28.62. Data are consistent with reported literature values.^[503]

***N*-methyl-*N*-(quinolin-8-yl)benzamide (**1f**)**



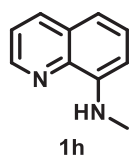
To a suspension of sodium hydride (2.05 equiv., 50 mg, 1.24 mmol) in dry DMF (3 mL), was added a solution of *N*-(quinolin-8-yl)benzamide (1 equiv., 150 mg, 0.604 mmol) in dry DMF (3 mL) at 0 °C. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 3 h. Then, methyl iodide (1.3 equiv., 49 μ L, 0.785 mmol) was added dropwise and the reaction was stirred at room temperature for 1 h. The reaction was diluted with DCM (20 mL) and the organic layer was washed with water (3 x 12 mL), dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated to dryness under reduced pressure. Pale yellow oil was obtained and purified by column chromatography on silica gel, eluted with DCM. The *N*-methyl amide **1f** was isolated as a white solid (**98%** yield, 156 mg, 0.595 mmol). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.97 (dd, *J* = 4.2, 1.9 Hz, 1H), 8.10 (dd, *J* = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 7.65 (dd, *J* = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J* = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 7.38 – 7.25 (m, 4H), 7.08 – 6.95 (m, 3H), 3.59 (s, 3H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 172.31, 150.79, 144.10, 142.67, 136.88, 136.41, 129.49, 129.42, 129.38, 128.14, 127.78, 127.56, 126.41, 121.90, 38.68. Data are consistent with reported literature values.^[257]

Phenyl quinoline-8-carboxylate (1g**)**



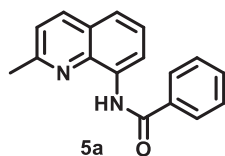
In a dried flask, mixture of 8-quinolinecarboxylic acid (1 equiv., 250 mg, 1.44 mmol), DCC (0.95 equiv., 282 mg, 1.37 mmol), DMAP (0.3 equiv., 53 mg, 0.433 mmol) and phenol (1 equiv., 135 mg, 1.44 mmol) in DCM (3 mL) was stirred for 2 days at room temperature. The reaction mixture was diluted with DCM (10 mL) and washed with saturated aqueous NH₄Cl (5 mL) followed by saturated aqueous NaHCO₃ (5 mL). The organic layer was dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was further purified by column chromatography on silica gel, eluted with Cyclohexane/EtOAc [80:20]. The ester **1g** was isolated as a white solid (**87%** yield, 313 mg, 1.26 mmol). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.08 (dd, *J* = 4.1, 1.9 Hz, 1H), 8.24 (dd, *J* = 7.3, 1.4 Hz, 1H), 8.21 (dd, *J* = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 8.00 (dd, *J* = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 7.63 (dd, *J* = 8.1, 7.3 Hz, 1H), 7.48 (dd, *J* = 8.4, 4.1 Hz, 1H), 7.46 – 7.37 (m, 4H), 7.27 (tt, *J* = 7.3, 1.4 Hz, 1H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 166.19, 151.86, 151.36, 146.07, 136.39, 132.13, 131.06, 131.04, 129.62, 128.68, 126.08, 125.79, 122.10, 121.98. Data are consistent with reported literature values.^[504]

***N*-methylquinolin-8-amine (1h)**



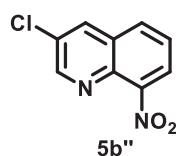
To a solution of 8-aminoquinoline (1 equiv., 500 mg, 3.47 mmol) in ethanol (3 mL), was added methyl iodide (0.9 equiv., 196 μ L, 3.16 mmol) at 0 °C. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and refluxed for 20 h. The solvent was removed under reduced pressure and the crude mixture was purified by column chromatography on silica gel, eluted with Cyclohexane/EtOAc [95:05]. The *N*-methyl amine **1h** was isolated as a yellow oil (**31%** yield, 156 mg, 0.986 mmol). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.69 (dd, $J = 4.2, 1.6$ Hz, 1H), 8.04 (dd, $J = 8.2, 1.6$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J = 8.2, 7.6$ Hz, 1H), 7.34 (dd, $J = 8.2, 4.2$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J = 8.2, 0.9$ Hz, 1H), 6.63 (dd, $J = 7.6, 0.9$ Hz, 1H), 6.12 (br.s, 1H), 3.03 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 146.96, 146.03, 138.44, 136.14, 128.74, 128.02, 121.54, 113.84, 104.28, 30.23. Data are consistent with reported literature values.^[505]

***N*-(2-methylquinolin-8-yl)benzamide (5a)**



The general procedure was followed with 2-methylquinolin-8-amine (1 equiv.), Et_3N (1.05 equiv.) and benzoyl chloride (1.05 equiv.) in DCM. The amide **5a** was purified using Cyclohexane/EtOAc [90:10] as eluent and obtained as a white solid (**96%** yield, 397 mg, 1.52 mmol). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 10.80 (br.s, 1H), 8.88 (dd, $J = 7.1, 2.0$ Hz, 1H), 8.08 – 8.04 (m, 3H), 7.60 – 7.46 (m, 5H), 7.33 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 2.76 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 165.51, 157.41, 138.34, 136.67, 135.54, 134.16, 131.94, 129.00, 127.45, 126.61, 126.29, 122.66, 121.64, 116.69, 25.63. Data are consistent with reported literature values.^[247]

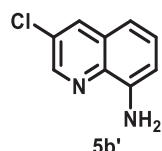
3-chloro-8-nitroquinoline (5b'')



To a solution of 8-nitroquinoline (1 equiv., 1.00 g, 5.74 mmol) in acetic acid (11.5 mL), at near boiling (118 °C), was added NCS (1.1 equiv., 0.84 g, 6.32 mmol) in solution in acetic acid (25 mL) via an addition funnel over 30 min. The whole solution was brought to boiling and allowed to stir for 3 h without further heating. Then, the mixture was poured into 50 mL of water and stirred for 30 min. The aqueous phase was extracted with DCM (6 x 20 mL) and the organic layer was dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica

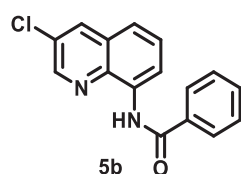
gel, eluted with Cyclohexane/EtOAc [80:20]. The mono-chlorinated product **5b''** was isolated as a yellow solid (**34%** yield, 411 mg, 1.97 mmol). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.96 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.03 (dd, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.97 (dd, *J* = 8.4, 1.3 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 8.4, 7.6, Hz, 1H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 152.17, 137.69, 134.20, 131.32, 130.84, 129.45, 126.92, 124.09. (1C undetected overlapping). Data are consistent with reported literature values.^[506]

3-chloroquinolin-8-amine (**5b'**)



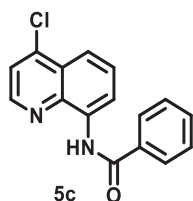
To a solution of 3-chloro-8-nitroquinoline (1 equiv., 390 mg, 1.87 mmol) in ethanol (12 mL) was added iron (3.5 equiv., 365 mg, 6.54 mmol) and HCl (0.04 mL). The suspension was stirred under reflux for 16 h. The solids were filtered off, and the solvent evaporated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel, eluted with Cyclohexane/EtOAc [85:15]. The amine **5b'** was isolated as a yellow solid (**26%** yield, 88 mg, 0.493 mmol). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.62 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J* = 8.2, 7.6 Hz, 1H), 7.05 (dd, *J* = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 6.89 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 4.95 (br.s, 2H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 146.62, 144.31, 136.41, 134.03, 129.34, 128.98, 115.28, 110.40. (1C undetected overlapping). Data are consistent with reported literature values.^[507]

N-(3-chloroquinolin-8-yl)benzamide (**5b**)



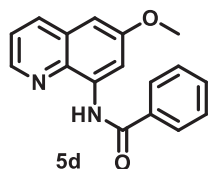
The general procedure was followed with 3-chloroquinolin-8-amine (1 equiv.), Et₃N (1.05 equiv.) and benzoyl chloride (1.05 equiv.) in DCM. The amide **5b** was purified using Cyclohexane/EtOAc [90:10] as eluent and obtained as a yellow solid (**91%** yield, 104 mg, 0.368 mmol). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 10.53 (br.s, 1H), 8.93 (dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 8.74 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.06 – 8.04 (m, 2H), 7.64 – 7.52 (m, 4H), 7.47 (dd, *J* = 8.3, 1.2 Hz, 1H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 165.70, 147.73, 136.92, 135.17, 135.04, 134.61, 132.21, 129.50, 129.18, 129.07, 128.51, 127.49, 121.02, 117.04. Data are consistent with reported literature values.^[255]

***N*-(4-chloroquinolin-8-yl)benzamide (5c)**



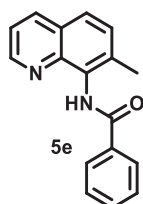
The general procedure was followed with 4-chloroquinolin-8-amine (1 equiv.), Et₃N (1.05 equiv.) and benzoyl chloride (1.05 equiv.) in DCM. The amide **5c** was purified using Cyclohexane/EtOAc [90:10] as eluent and obtained as a pale yellow solid (**92%** yield, 392 mg, 1.39 mmol). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 10.70 (br.s, 1H), 9.00 (dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 8.70 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 8.07 – 8.05 (m, 2H), 7.92 (dd, *J* = 8.6, 1.2 Hz, 1H), 7.68 (dd, *J* = 8.6, 7.8 Hz, 1H), 7.58 – 7.52 (m, 4H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 165.70, 147.79, 143.46, 139.83, 135.20, 135.15, 132.19, 129.06, 128.78, 127.51, 126.58, 122.13, 118.13, 117.60. Data are consistent with reported literature values.^[285]

***N*-(6-methoxyquinolin-8-yl)benzamide (5d)**



The general procedure was followed with 6-methoxyquinolin-8-amine (1 equiv.), Et₃N (1.05 equiv.) and benzoyl chloride (1.05 equiv.) in DCM. The amide **5d** was purified using Cyclohexane/EtOAc [90:10] as eluent and obtained as a pale brown solid (**95%** yield, 398 mg, 1.43 mmol). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 10.70 (br.s, 1H), 8.68 – 8.65 (m, 2H), 8.08 – 8.03 (m, 3H), 7.57 – 7.52 (m, 3H), 7.40 (dd, *J* = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 165.59, 158.73, 145.87, 135.65, 135.54, 135.21, 132.07, 129.17, 128.99, 127.49, 122.34, 109.14, 100.19, 55.82. (1C undetected overlapping). Data are consistent with reported literature values.^[247]

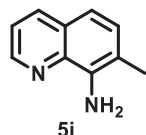
***N*-(7-methylquinolin-8-yl)benzamide (5e)**



The general procedure was followed with 7-methylquinolin-8-amine (1 equiv.), Et₃N (1.05 equiv.) and benzoyl chloride (1.05 equiv.) in DCM. The amide **5e** was purified using Cyclohexane/EtOAc [90:10] as eluent and obtained as a white solid (**94%** yield, 234 mg, 0.892 mmol). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.49 (br.s, 1H), 8.77 (dd, *J* = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.11 (dd, *J* = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 8.08 – 8.06 (m, 2H), 7.62 – 7.46 (m, 5H), 7.35 (dd, *J* = 8.2, 4.2 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

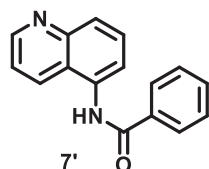
165.94, 149.05, 142.62, 136.05, 134.81, 133.77, 131.86, 131.81, 130.57, 128.69, 127.90, 126.66, 124.41, 120.77, 20.50. Data are consistent with reported literature values.^[285]

7-methylquinolin-8-amine (5i)



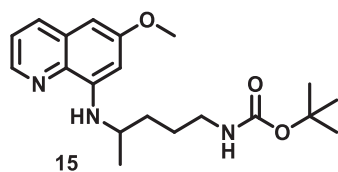
To a solution of 7-methyl-8-nitroquinoline (1 equiv., 0.50 g, 2.66 mmol) in ethanol (30 mL) were added tin(II) chloride (3 equiv., 1.51 g, 7.97 mmol) and few drops of concentrated HCl. The resulting mixture was stirred at room temperature overnight. The ethanol was removed under vacuum and EtOAc (20 mL) was added to the crude mixture. Organic layer was washed with saturated aqueous NaHCO₃ (3 x 15 mL), dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified with column chromatography on silica gel, eluted with Cyclohexane/EtOAc [85:15]. The amine **5i** was isolated as a yellow solid (**76%** yield, 318 mg, 2.01 mmol). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.74 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.01 (dd, *J* = 8.2, 1.7 Hz, 1H), 7.28 (dd, *J* = 8.2, 4.2 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.94 (br.s, 2H), 2.34 (s, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 147.54, 141.28, 138.22, 135.97, 130.12, 127.27, 120.50, 118.12, 115.45, 17.76. Data are consistent with reported literature values.^[508]

N-(quinolin-5-yl)benzamide (7')



The general procedure was followed with 5-aminoquinoline (1 equiv.), Et₃N (1.05 equiv.) and benzoyl chloride (1.05 equiv.) in DCM. The amide **7'** was purified using Cyclohexane/EtOAc [90:10] as eluent and obtained as a pale brown solid (**71%** yield, 264 mg, 1.06 mmol). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.89 (dd, *J* = 4.2, 1.5 Hz, 1H), 8.31 (br.s, 1H), 8.19 (dt, *J* = 8.4, 1.3 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.95 – 7.93 (m, 2H), 7.81 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.68 (dd, *J* = 8.4, 7.6 Hz, 1H), 7.57 (tt, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.50 – 7.47 (m, 2H), 7.36 (dd, *J* = 8.4, 4.2 Hz, 1H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 166.82, 150.68, 148.88, 134.41, 132.75, 132.44, 130.51, 129.41, 129.11, 128.21, 127.50, 123.69, 122.74, 121.29. Data are consistent with reported literature values.^[509]

tert-butyl (4-((6-methoxyquinolin-8-yl)amino)pentyl)carbamate (**15**)



To a solution of *N*-(5-aminopentan-2-yl)-6-methoxyquinolin-8-amine (1 equiv., 200 mg, 0.771 mmol) in DCM (30 mL), were added di-*tert*-butyl dicarbonate (3 equiv., 504 mg, 2.31 mmol) and Et₃N (3 equiv., 0.32 mL, 2.31 mmol). The resulting mixture was stirred at room temperature overnight. The solvent was removed under reduced pressure and the crude was purified by column chromatography on silica gel, eluted with Cyclohexane/EtOAc [80:20]. The carbamate **15** was isolated as a yellow oil (**86%** yield, 238 mg, 0.662 mmol). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.50 (dd, *J* = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 7.90 (dd, *J* = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 7.28 (dd, *J* = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 6.31 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.26 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 5.98 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.51 (br.s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.64-3.55 (m, 1H), 3.16-3.09 (m, 2H), 1.73-1.51 (m, 4H), 1.41 (s, 9H), 1.28 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 159.45, 156.00, 144.95, 144.24, 135.34, 134.74, 129.89, 121.82, 96.75, 91.64, 78.88, 55.13, 47.82, 40.57, 33.93, 28.42, 26.78, 20.54. Data are consistent with reported literature values.^[510]

3.2. General procedure for the perfluoroalkylation of quinolines

A 5-mL oven-dried screw-capped reaction tube (or a 20 mL Schlenk) equipped with magnetic stir bar was filled with amide (or amine) (1 equiv.) and base (1.5 – 2 equiv.), evacuated with vacuum-argon cycles for 5 times followed by the addition of perfluoroalkyl iodide (1.2 – 5 equiv.) and solvent (0.2 M) under argon. Then, the reaction tube was placed approximately 2 cm away from each 2 x 26 W CFL bulbs (see picture of reaction set-up). The reaction mixture was allowed to stir at room temperature (vial temperature reached 37 °C) for the time indicated (20 – 40 h) and a color change from white to deep yellow/brown was observed after the reaction. Subsequently, the solution was concentrated under reduced pressure to afford the crude product, which was then purified by column chromatography on silica gel, eluted with Cyclohexane/EtOAc from [95:5] to [85:15] to provide the desired product.

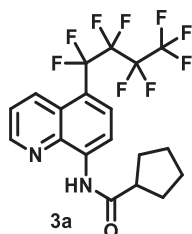
Condition A: Amide or amine (0.25 mmol, 1 equiv.), R_F-I (1.25 mmol, 5 equiv. for amides) or (0.3 mmol, 1.2 equiv. for amines), AgOAc (0.375 mmol, 1.5 equiv.) and DCM (1.25 mL, 0.2 M).

Condition B: Amide or amine (0.25 mmol, 1 equiv.), R_F-I (1.25 mmol, 5 equiv. for amides) or (0.3 mmol, 1.2 equiv. for amines), K₂CO₃ (0.50 mmol, 2.0 equiv.) and Acetone (1.25 mL, 0.2 M).

3.3. Characteristic data of perfluoroalkylated products

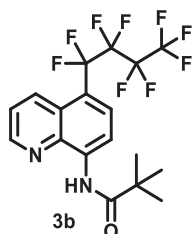
In most of the below reported compounds, carbons of the perfluoroalkyl groups were not detected by ^{13}C NMR.

N-(5-(perfluorobutyl)quinolin-8-yl)cyclopentanecarboxamide (3a)



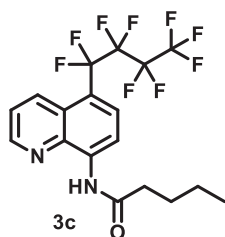
White solid; **Condition A:** 83% yield (95 mg, 0.208 mmol); **Condition B:** 63% yield (72 mg, 0.158 mmol). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 10.11 (br.s, 1H), 8.86 – 8.84 (m, 2H), 8.51 (dd, $J = 8.8, 1.3$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J = 8.8, 4.1$ Hz, 1H), 2.96 (quint, $J = 8.1$ Hz, 1H), 2.09 – 1.93 (m, 4H), 1.88 – 1.78 (m, 2H), 1.72 – 1.62 (m, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ (ppm): -80.91 (tt, $J = 9.9, 2.7$ Hz, 3F), -104.48 (tq, $J = 14.3, 2.7$ Hz, 2F), -121.38 – -121.51 (m, 2F), -125.51 – -125.65 (m, 2F). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 175.69, 148.50, 138.92, 138.26, 133.95, 130.09 (t, $J = 9.5$ Hz), 125.83, 122.88, 117.45 (t, $J = 23.0$ Hz), 114.51, 47.68, 30.76, 26.23. **HRMS (ESI):** m/z calcd for: $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{F}_9\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 459.1113, Found: 459.1079.

N-(5-(perfluorobutyl)quinolin-8-yl)pivalamide (3b)



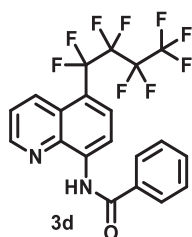
Pale yellow solid; **Condition A:** 82% yield (92 mg, 0.206 mmol); **Condition B:** 67% yield (75 mg, 0.168 mmol). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 10.50 (br.s, 1H), 8.87 – 8.85 (m, 2H), 8.52 (dd, $J = 8.8, 1.3$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J = 8.8, 4.1$ Hz, 1H), 1.42 (s, 9H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ (ppm): -80.95 (tt, $J = 9.9, 2.7$ Hz, 3F), -104.51 (tq, $J = 14.2, 2.7$ Hz, 2F), -121.43 – -121.51 (m, 2F), -125.54 – -125.66 (m, 2F). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 177.88, 148.63, 138.92, 138.65, 133.96, 130.09 (t, $J = 9.6$ Hz), 125.82, 122.88, 117.50 (t, $J = 23.0$ Hz), 114.41, 40.77, 27.86. **HRMS (ESI):** m/z calcd for: $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{F}_9\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 447.1113, Found: 447.1118. Data are consistent with reported literature values.^[288]

N-(5-(perfluorobutyl)quinolin-8-yl)pentanamide (3c)



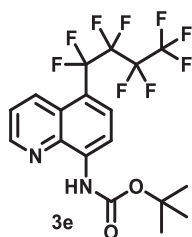
Pale yellow solid; **Condition A:** 60% yield (67 mg, 0.150 mmol); **Condition B:** 71% yield (79 mg, 0.177 mmol). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 10.05 (br.s, 1H), 8.86 – 8.84 (m, 2H), 8.52 (dd, $J = 8.8, 1.4$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J = 8.8, 4.1$ Hz, 1H), 2.58 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.80 (quint, $J = 7.6$ Hz, 2H), 1.46 (sext, $J = 7.6$ Hz, 2H), 0.97 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H). $^{19}\text{F NMR}$ (471 MHz, CDCl_3) δ (ppm): -80.91 (tt, $J = 9.8, 2.7$ Hz, 3F), -104.50 (tq, $J = 14.2, 2.7$ Hz, 2F), -121.39 – -121.51 (m, 2F), -125.52 – -125.65 (m, 2F). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 172.53, 148.52, 138.75, 138.20, 133.99, 130.09 (t, $J = 9.5$ Hz), 125.83, 122.92, 117.60 (t, $J = 23.1$ Hz), 114.56, 38.26, 27.80, 22.61, 14.05. **HRMS (ESI):** m/z calcd for: $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{F}_9\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 447.1113, Found: 447.1134.

N-(5-(perfluorobutyl)quinolin-8-yl)benzamide (3d)



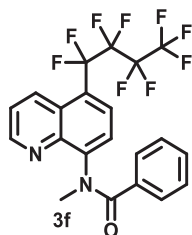
Pale yellow solid; **Condition A:** 90% yield (105 mg, 0.225 mmol); **Condition B:** 81% yield (94 mg, 0.203 mmol). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 10.99 (br.s, 1H), 9.01 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.91 (dd, $J = 4.1, 1.4$ Hz, 1H), 8.55 (dd, $J = 8.8, 1.4$ Hz, 1H), 8.09 – 8.06 (m, 2H), 7.92 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.63 – 7.54 (m, 4H). $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) δ (ppm): -80.89 (tt, $J = 9.8, 2.7$ Hz, 3F), -104.50 (tq, $J = 14.2, 2.7$ Hz, 2F), -121.35 – -121.45 (m, 2F), -125.49 – -125.63 (m, 2F). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 165.91, 148.71, 138.80, 138.64, 134.80, 134.06, 132.50, 130.10 (t, $J = 9.6$ Hz), 129.14, 127.60, 125.89, 123.05, 117.97 (t, $J = 22.6$ Hz), 114.73. **HRMS (ESI):** m/z calcd for: $\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{F}_9\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 467.0800, Found: 467.0764. Data are consistent with reported literature values.^[289]

tert-butyl 5-(5-(perfluorobutyl)quinolin-8-yl)carbamate (3e)



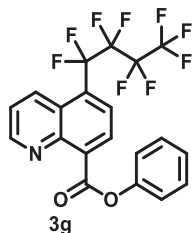
White solid; **Condition A:** 62% yield (72 mg, 0.156 mmol); **Condition B:** 71% yield (82 mg, 0.177 mmol). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.29 (br.s, 1H), 8.83 (dd, $J = 4.2, 1.4$ Hz, 1H), 8.50 – 8.47 (m, 2H), 7.82 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 8.8, 4.2$ Hz, 1H), 1.57 (s, 9H). $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) δ (ppm): -80.94 (tt, $J = 9.9, 2.7$ Hz, 3F), -104.42 (tq, $J = 14.3, 2.7$ Hz, 2F), -121.43 – -121.56 (m, 2F), -125.54 – -125.67 (m, 2F). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 152.71, 148.35, 139.64, 138.04, 133.82, 129.94 (t, $J = 9.5$ Hz), 125.91, 122.87, 116.34 (t, $J = 22.9$ Hz), 112.59, 81.43, 28.54. **HRMS (ESI):** m/z calcd for: $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{F}_9\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 463.1063, Found: 463.1046.

N-methyl-*N*-(5-(perfluorobutyl)quinolin-8-yl)benzamide (3f)



White solid; **Condition A:** 49% yield^[a] (59 mg, 0.123 mmol); **Condition B:** 47% yield^[a] (57 mg, 0.119 mmol). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.00 (dd, $J = 4.1, 1.4$ Hz, 1H), 8.45 (dd, $J = 8.6, 1.4$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.51 – 7.48 (m, 2H), 7.27 – 7.24 (m, 2H), 7.10 (tt, $J = 7.4, 1.5$ Hz, 1H), 6.99 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.60 (s, 3H). $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) δ (ppm): -80.91 (tt, $J = 10.1$ Hz, 2.7 Hz, 3F), -104.77 – -104.83 (m, 2F), -121.34 – -121.45 (m, 2F), -125.54 – -125.65 (m, 2F). **HRMS (ESI):** m/z calcd for: $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{F}_9\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 481.0957, Found: 481.0943. ^[a] Total yield of C5 and C7 regioisomers.

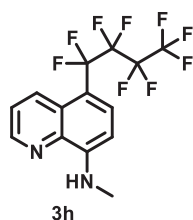
Phenyl 5-(perfluorobutyl)quinoline-8-carboxylate (3g)



Pale yellow solid; **Condition A:** 19% yield^[a] (22 mg, 0.047 mmol); **Condition B:** 45% yield^[a] (52 mg, 0.111 mmol). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.11 (dd, $J = 4.2, 1.5$ Hz, 1H), 8.58 (dd, $J = 8.8, 1.5$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.59 (dd, $J = 8.8, 4.2$ Hz, 1H), 7.48 – 7.44 (m, 2H), 7.41 –

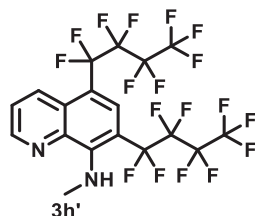
7.38 (m, 2H), 7.29 (tt, $J = 7.3, 1.3$ Hz, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ (ppm): -80.86 (tt, $J = 9.8$ Hz, 2.7 Hz, 3F), -104.87 (tq, $J = 14.3, 2.7$ Hz, 2F), -121.10 – -121.18 (m, 2F), -125.44 – -125.58 (m, 2F). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 166.17, 151.91, 151.13, 150.44, 145.90, 137.16, 133.26, 129.79, 127.82 (t, $J = 9.6$ Hz), 127.55, 126.45, 126.32, 123.14, 121.91. **HRMS (ESI):** m/z calcd for: $\text{C}_{20}\text{H}_{11}\text{F}_9\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 468.0641, Found: 468.0654. ^[a] Total yield of C5 and C7 regioisomers.

N-methyl-5-(perfluorobutyl)quinolin-8-amine (3h)



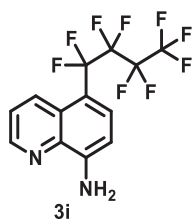
Yellow solid; **Condition B:** 29% yield (27 mg, 0.072 mmol). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.70 (dd, $J = 4.1, 1.5$ Hz, 1H), 8.39 (dd, $J = 8.7, 1.5$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 8.7, 4.1$ Hz, 1H), 6.71 – 6.70 (m, 1H), 6.60 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.06 (d, $J = 5.3$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ (ppm): -80.95 (tt, $J = 9.9, 2.7$ Hz, 3F), -103.71 (tq, $J = 14.0, 2.7$ Hz, 2F), -121.64 (qt, $J = 9.9, 2.7$ Hz, 2F), -125.56 – -125.69 (m, 2F). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 149.24, 147.01, 137.81, 133.50, 130.61 (t, $J = 9.6$ Hz), 126.45, 122.71, 108.83 (t, $J = 23.3$ Hz), 101.89, 29.82. **HRMS (ESI):** m/z calcd for: $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{F}_9\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 377.0695, Found: 377.0708.

N-methyl-5,7-bis(perfluorobutyl)quinolin-8-amine (3h')



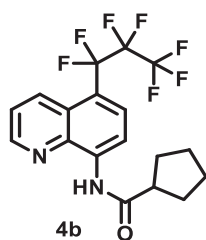
Yellow solid; **Condition B:** 43% yield (64 mg, 0.108 mmol). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.75 (dd, $J = 4.1, 1.4$ Hz, 1H), 8.39 (dd, $J = 8.7, 1.4$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.53 (dd, $J = 8.7, 4.1$ Hz, 1H), 3.25 (q, $J = 5.4$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ (ppm): -80.90 – -80.99 (m, 6F), -99.55 (t, $J = 14.3$ Hz, 2F), -104.84 (tt, $J = 14.3, 2.7$ Hz, 2F), -119.77 (q, $J = 9.6$ Hz, 2F), -121.79 (q, $J = 9.6$ Hz, 2F), -125.64 – -125.80 (m, 4F). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 149.48, 147.21, 140.22, 133.79, 129.85 (t, $J = 9.9$ Hz), 127.26, 124.16, 109.45 (t, $J = 24.1$ Hz), 102.84 (t, $J = 25.3$ Hz), 34.20 (tt, $J = 9.5, 3.3$ Hz). **HRMS (ESI):** m/z calcd for: $\text{C}_{18}\text{H}_9\text{F}_{18}\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 595.0473, Found: 595.0481.

5-(perfluorobutyl)quinolin-8-amine (3i)



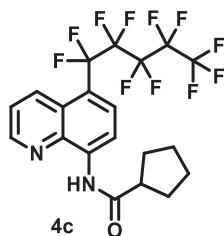
Brown solid; **Condition B**: **71%** yield (64 mg, 0.177 mmol). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.76 (dd, $J = 4.1, 1.4$ Hz, 1H), 8.41 (dd, $J = 8.8, 1.4$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.45 (dd, $J = 8.8, 4.1$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.44 (br.s, 2H). $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) δ (ppm): -80.95 (tt, $J = 9.8, 2.7$ Hz, 3F), -103.81 (tq, $J = 14.4, 2.7$ Hz, 2F), -121.61 (qt, $J = 9.8, 2.7$ Hz, 2F), -125.56 – -125.69 (m, 2F). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 148.23, 147.60, 137.79, 133.43, 130.02 (t, $J = 9.7$ Hz), 126.81, 122.76, 111.22 (t, $J = 23.3$ Hz), 107.40. **HRMS (ESI)**: m/z calcd for: $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{F}_9\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 363.0538, Found: 363.0544.

N-(5-(perfluoropropyl)quinolin-8-yl)cyclopentanecarboxamide (4b)



White solid; **Condition A**: **51%** yield (52 mg, 0.128 mmol); **Condition B**: **62%** yield (63 mg, 0.154 mmol). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 10.10 (br.s, 1H), 8.86 – 8.84 (m, 2H), 8.51 (dd, $J = 8.8, 1.3$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J = 8.8, 4.2$ Hz, 1H), 2.96 (quint, $J = 8.1$ Hz, 1H), 2.09 – 1.93 (m, 4H), 1.88 – 1.78 (m, 2H), 1.72 – 1.62 (m, 2H). $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) δ (ppm): -79.90 (t, $J = 10.3$ Hz, 3F), -105.19 (qt, $J = 10.3, 5.1$ Hz, 2F), -125.08 (t, $J = 5.1$ Hz, 2F). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 175.69, 148.51, 138.89, 138.27, 133.95, 129.91 (t, $J = 9.6$ Hz), 125.75, 122.86, 117.35 (t, $J = 22.9$ Hz), 114.51, 47.68, 30.76, 26.22. **HRMS (ESI)**: m/z calcd for: $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{F}_7\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 409.1145, Found: 409.1157.

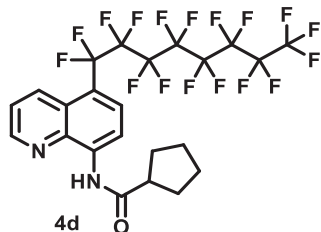
N-(5-(perfluoropentyl)quinolin-8-yl)cyclopentanecarboxamide (4c)



White solid; **Condition A**: **61%** yield (78 mg, 0.153 mmol); **Condition B**: **81%** yield (103 mg, 0.203 mmol). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 10.11 (br.s, 1H), 8.86 – 8.84 (m, 2H), 8.52 (dd, $J = 8.8, 1.3$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J = 8.8, 4.1$ Hz, 1H), 2.96 (quint, $J = 8.1$ Hz, 1H), 2.09 – 1.93 (m, 4H), 1.88 – 1.78 (m, 2H), 1.72 – 1.62 (m, 2H). $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) δ (ppm): -80.76 (tt, $J = 9.9, 2.7$

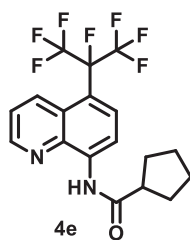
Hz, 3F), -104.32 (tt, $J = 15.5, 3.4$ Hz, 2F), -120.72 – -120.79 (m, 2F), -122.16 – -122.32 (m, 2F), -126.11 (tt, $J = 14.2, 3.4$ Hz, 2F). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 175.70, 148.50, 138.93, 138.26, 133.96, 130.12 (t, $J = 9.7$ Hz), 125.84, 122.90, 117.52 (t, $J = 22.9$ Hz), 114.51, 47.69, 30.76, 26.23. **HRMS (ESI):** m/z calcd for: $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{F}_{11}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 509.1081, Found: 509.1107.

***N*-(5-(perfluorooctyl)quinolin-8-yl)cyclopentanecarboxamide (4d)**



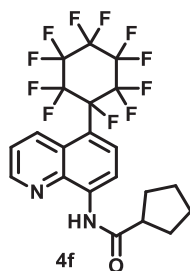
White solid; **Condition A:** 59% yield (97 mg, 0.147 mmol); **Condition B:** 78% yield (128 mg, 0.194 mmol). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 10.11 (br.s, 1H), 8.86 – 8.84 (m, 2H), 8.52 (dd, $J = 8.8, 1.3$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J = 8.8, 4.1$ Hz, 1H), 2.96 (quint, $J = 8.1$ Hz, 1H), 2.10 – 1.93 (m, 4H), 1.88 – 1.78 (m, 2H), 1.72 – 1.62 (m, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ (ppm): -80.75 (t, $J = 9.8$ Hz, 3F), -104.27 (tt, $J = 15.5, 3.4$ Hz, 2F), -120.45 – -120.55 (m, 2F), -121.19 – -121.27 (m, 2F), -121.69 – -121.78 (m, 2F), -121.84 – -121.91 (m, 2F), -121.65 – -122.70 (m, 2F), -126.04 – -126.14 (m, 2F). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 175.70, 148.50, 138.93, 138.26, 133.96, 130.12 (t, $J = 9.5$ Hz), 125.85, 122.88, 117.57 (t, $J = 22.9$ Hz), 114.51, 47.69, 30.76, 26.23. **HRMS (ESI):** m/z calcd for: $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{F}_{17}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 659.0986, Found: 659.1026.

***N*-(5-(perfluoropropan-2-yl)quinolin-8-yl)cyclopentanecarboxamide (4e)**



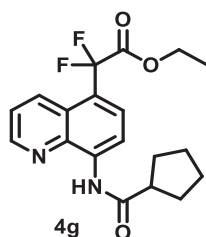
White solid; **Condition A:** 66% yield (67 mg, 0.164 mmol). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 10.12 (br.s, 1H), 8.84 – 8.80 (m, 2H), 8.75 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 9.0, 4.1$ Hz, 1H), 2.95 (quint, $J = 8.1$ Hz), 2.09 – 1.92 (m, 4H), 1.87 – 1.77 (m, 2H), 1.71 – 1.62 (m, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ (ppm): -73.83 (d, $J = 7.3$ Hz, 6F), -174.27 (sept, $J = 7.3$ Hz, 1F). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 175.67, 148.32, 138.66, 138.26, 134.55 (d, $J = 21.4$ Hz), 128.52, 126.98, 122.68, 121.25 (dd, $J = 288.4, 28.3$ Hz), 114.91 (d, $J = 19.4$ Hz), 114.47, 47.68, 30.75, 26.21. **HRMS (ESI):** m/z calcd for: $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{F}_7\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 409.1145, Found: 409.1112.

***N*-(5-(perfluorocyclohexyl)quinolin-8-yl)cyclopentanecarboxamide (4f)**



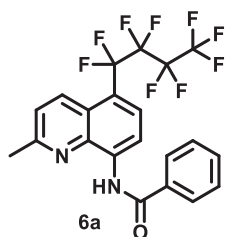
White solid; **Condition A**: 55% yield (72 mg, 0.138 mmol). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 10.15 (br. s, 1H), 8.82-8.80 (m, 2H), 8.68 (dd, $J = 8.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.97 (dd, $J = 8.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J = 8.8, 4.2$ Hz, 1H), 2.96 (quint, $J = 8.1$ Hz, 1H), 2.09 – 1.92 (m, 4H), 1.87 – 1.78 (m, 2H), 1.72 – 1.62 (m, 2H). $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) δ (ppm): -114.98 (d, $J = 292.9$ Hz, 2F), -120.61 – -120.83 (m, 1F), -121.35 – -121.57 (m, 1F), -122.38 (dtt, $J = 285.3$ Hz, 19.6 Hz, 5.6 Hz, 1F), -130.35 – -130.46 (m, 1F), -131.13 – -131.25 (m, 1F), -137.18 – -137.30 (m, 1F), -137.90 – -138.03 (m, 1F), -140.80 – -141.74 (m, 1F), -172.35 (sept, $J = 19.6$ Hz, 1F). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 175.70, 148.27, 138.93, 138.67, 134.77 (d, $J = 21.8$ Hz), 129.37 – 129.02 (m), 128.06, 122.63, 114.49, 112.75 (d, $J = 19.9$ Hz), 47.70, 30.76, 26.21. **HRMS (ESI)**: m/z calcd for: $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{F}_{11}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 521.1081, Found: 521.1078.

Ethyl 2-(8-(cyclopentanecarboxamido)quinolin-5-yl)-2,2-difluoroacetate (4g)



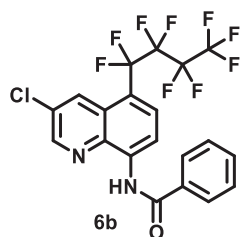
White solid; **Condition A**: 68% yield (62 mg, 0.171 mmol); **Condition B**: 75% yield (68 mg, 0.188 mmol). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 10.02 (br.s, 1H), 8.82 (dd, $J = 4.2, 1.4$ Hz, 1H), 8.80 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.64 (dd, $J = 8.7, 1.4$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 8.7, 4.2$ Hz, 1H), 4.25 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.95 (quint, $J = 8.1$ Hz, 1H), 2.08 – 1.92 (m, 4H), 1.87 – 1.75 (m, 2H), 1.71 – 1.61 (m, 2H), 1.22 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) δ (ppm): -99.13 (s, 2F). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 175.59, 164.47 (t, $J = 35.4$ Hz), 148.46, 138.46, 137.81, 133.92, 127.11 (t, $J = 9.0$ Hz), 124.92, 122.58, 121.83 (t, $J = 24.7$ Hz), 114.75, 114.27 (t, $J = 252.6$ Hz), 63.58, 47.65, 30.77, 26.22, 14.06. **HRMS (ESI)**: m/z calcd for: $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 363.1515, Found: 363.1515.

***N*-(2-methyl-5-(perfluorobutyl)quinolin-8-yl)benzamide (6a)**



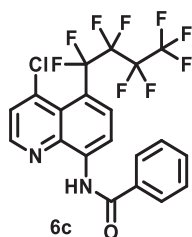
White solid; **Condition B**: 46% yield (55 mg, 0.115 mmol). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 11.05 (br.s, 1H), 8.96 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.42 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 8.08 – 8.06 (m, 2H), 7.84 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.63 – 7.54 (m, 3H), 7.45 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 2.79 (s, 3H). $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) δ (ppm): -80.90 (tt, $J = 9.8, 2.7$ Hz, 3F), -104.56 (tq, $J = 14.1, 2.7$ Hz, 2F), -121.40 – -121.51 (m, 2F), -125.51 – -125.62 (m, 2F). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 165.80, 157.88, 138.15, 138.11, 134.99, 134.04, 132.42, 129.16, 128.93 (t, $J = 9.8$ Hz), 127.55, 124.00, 123.91, 117.87 (t, $J = 23.4$ Hz), 114.74, 25.44. **HRMS (ESI)**: m/z calcd for: $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{F}_9\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 481.0957, Found: 481.0920.

***N*-(3-chloro-5-(perfluorobutyl)quinolin-8-yl)benzamide (6b)**



White solid; **Condition B**: 35% yield (44 mg, 0.088 mmol). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 10.76 (br.s, 1H), 9.01 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 8.81 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.05 – 8.03 (m, 2H), 7.94 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.63 – 7.54 (m, 3H). $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) δ (ppm): -80.86 (tt, $J = 9.9, 2.7$ Hz, 3F), -104.77 (tq, $J = 14.3, 2.7$ Hz, 2F), -121.43 – -121.51 (m, 2F), -125.45 – -125.54 (m, 2F). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 165.89, 148.12, 138.98, 136.57, 134.56, 132.68, 132.40, 131.47 (t, $J = 9.5$ Hz), 131.29, 129.20, 127.58, 126.18, 117.27 (t, $J = 22.9$ Hz), 115.03. **HRMS (ESI)**: m/z calcd for: $\text{C}_{20}\text{H}_{11}\text{ClF}_9\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 501.0411, Found: 501.0364.

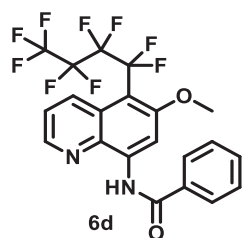
***N*-(4-chloro-5-(perfluorobutyl)quinolin-8-yl)benzamide (6c)**



White solid; **Condition B**: 26% yield (33 mg, 0.066 mmol). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 11.10 (br.s, 1H), 9.05 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.72 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.06 – 8.04 (m, 2H),

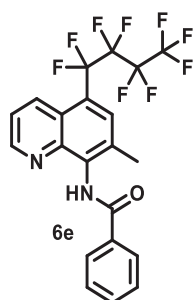
7.76 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 7.63 – 7.53 (m, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ (ppm): -80.78 (tt, $J = 9.9, 2.7$ Hz, 3F), -90.67 (tq, $J = 12.9, 2.7$ Hz, 2F) -115.76 – -115.90 (m, 2F), -125.69 – -125.81 (m, 2F). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 165.94, 147.25, 141.37, 141.12, 139.46, 134.70, 133.03 (t, $J = 12.0$ Hz), 132.63, 129.94, 129.18, 127.62, 127.14, 125.46 (t, $J = 15.2$ Hz), 115.16. HRMS (ESI): m/z calcd for: $\text{C}_{20}\text{H}_{11}\text{ClF}_9\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 501.0411, Found: 501.0399.

***N*-(6-methoxy-5-(perfluorobutyl)quinolin-8-yl)benzamide (6d)**



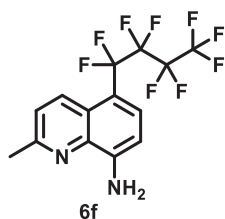
Yellow solid; **Condition B**: 65% yield (81 mg, 0.163 mmol). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 11.05 (br.s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.70 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 8.50 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.63 – 7.54 (m, 3H), 7.48 (dd, $J = 9.0, 4.1$ Hz, 1H), 4.06 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ (ppm): -80.85 (tt, $J = 10.2, 2.7$ Hz, 3F), -100.04 (tq, $J = 14.3, 2.7$ Hz, 2F), -121.83 – -121.97 (m, 2F), -126.03 – -126.15 (m, 2F). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 166.08, 160.45, 146.07, 139.97, 134.59, 134.39, 133.51 (t, $J = 9.8$ Hz), 132.62, 129.18, 127.84, 127.55, 123.44, 104.42, 102.82 (t, $J = 21.7$ Hz), 57.34. HRMS (ESI): m/z calcd for: $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{F}_9\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 393.0644, Found: 393.0617.

***N*-(7-methyl-5-(perfluorobutyl)quinolin-8-yl)benzamide (6e)**



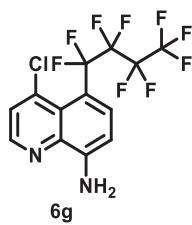
Yellow solid; **Condition B**: 61% yield (73 mg, 0.152 mmol). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.85 (br.s, 1H), 8.82 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 8.48 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.62 – 7.52 (m, 3H), 7.48 (dd, $J = 8.8, 4.2$ Hz, 1H), 2.58 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ (ppm): -80.91 (tt, $J = 10.2, 2.7$ Hz, 3F), -104.60 – -104.68 (m, 2F), -121.16 – 121.25 (m, 2F), -125.49 – -125.61 (m, 2F). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 165.84, 149.39, 142.23, 136.56, 134.57, 133.61, 132.88 (t, $J = 9.5$ Hz), 132.49, 131.19, 129.03, 128.18, 124.20, 122.08, 120.48 (t, $J = 22.4$ Hz), 21.13. HRMS (ESI): m/z calcd for: $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{F}_9\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 481.0957, Found: 481.0971.

2-methyl-5-(perfluorobutyl)quinolin-8-amine (6f)



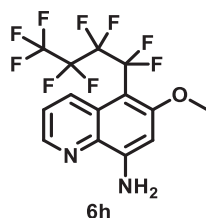
Brown solid; **Condition B**: 41% yield (39 mg, 0.104 mmol). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.28 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.41 (br.s, 2H), 2.69 (s, 3H). $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) δ (ppm): -80.96 (tt, $J = 9.8, 2.7$ Hz, 3F), -103.83 (tq, $J = 14.0, 2.7$ Hz, 2F), -121.65 (qt, $J = 9.8, 2.7$ Hz, 2F), -125.58 – -125.71 (m, 2F). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 156.51, 147.63, 137.31, 133.42, 128.88 (t, $J = 9.6$ Hz), 124.80, 123.58, 112.21 (t, $J = 23.3$ Hz), 107.46, 25.12. **HRMS (ESI)**: m/z calcd for: $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{F}_9\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 377.0695, Found: 377.0646.

4-chloro-5-(perfluorobutyl)quinolin-8-amine (6g)



Yellow solid; **Condition B**: 47% yield (47 mg, 0.118 mmol). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.63 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 5.99 (br.s, 2H). $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) δ (ppm): -80.91 (tt, $J = 9.8, 2.7$ Hz, 3F), -109.30 (tq, $J = 14.0, 2.7$ Hz, 2F), -122.91 – -123.00 (m, 2F), -125.69 – -125.86 (m, 2F). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 147.32, 144.88, 142.94, 139.40, 128.67, 126.58, (t, $J = 8.0$ Hz), 123.70, 110.70, 105.71 (t, $J = 23.0$ Hz). **HRMS (ESI)**: m/z calcd for: $\text{C}_{13}\text{H}_7\text{ClF}_9\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 397.0149, Found: 397.0114.

6-methoxy-5-(perfluorobutyl)quinolin-8-amine (6h)

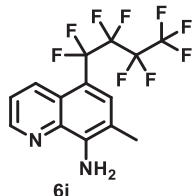


White solid; **Condition B**: 38% yield (37 mg, 0.094 mmol). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.58 (dd, $J = 4.2, 1.6$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J = 8.2, 1.6$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J = 8.2, 4.2$ Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.16 (br.s, 2H), 3.86 (s, 3H). $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) δ (ppm): -80.83 (tt, $J = 10.2, 2.7$ Hz, 3F), -103.37 (tq, $J = 14.2, 2.7$ Hz, 2F), -122.48 – -122.61 (m, 2F), -126.27 – -126.40 (m, 2F). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ

(ppm): 157.60, 146.81, 145.54, 134.98, 134.61, 130.78, 124.05, 97.46 (t, $J = 21.2$ Hz), 93.58, 56.04.

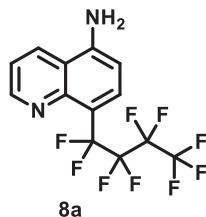
HRMS (ESI): m/z calcd for: $C_{21}H_{14}F_9N_2O_2$ $[M+H]^+$: 497.0906, Found: 497.0879.

7-methyl-5-(perfluorobutyl)quinolin-8-amine (6i)



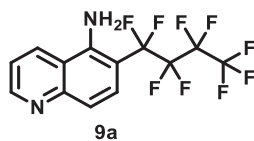
Yellow solid; **Condition B:** 85% yield (80 mg, 0.213 mmol). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.75 (dd, $J = 4.1, 1.6$ Hz, 1H), 8.39 (dd, $J = 8.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.40 (dd, $J = 8.8, 4.1$ Hz, 1H), 5.39 (br.s, 2H), 2.36 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): -80.97 (tt, $J = 10.2, 2.7$ Hz, 3F), -103.71 (tq, $J = 14.2, 2.7$ Hz, 2F), -121.54 (qt, $J = 10.2, 2.7$ Hz, 2F), -125.56 – -125.69 (m, 2F). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 147.61, 145.70, 137.44, 133.32, 132.02 (t, $J = 9.4$ Hz), 125.13, 121.86, 115.45, 110.48 (t, $J = 23.3$ Hz), 17.65. **HRMS (ESI):** m/z calcd for: $C_{14}H_{10}F_9N_2$ $[M+H]^+$: 377.0695, Found: 377.0662.

8-(perfluorobutyl)quinolin-5-amine (8a)



Pale yellow solid; **Condition B:** 62% yield (56 mg, 0.155 mmol). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.99 (dd, $J = 4.2, 1.7$ Hz, 1H), 8.14 (dd, $J = 8.6, 1.7$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.40 (dd, $J = 8.6, 4.2$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.54 (br.s, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): -80.87 (tt, $J = 10.3, 2.8$ Hz, 3F), -104.33 (tq, $J = 14.2, 2.8$ Hz, 2F), -120.36 (qt, $J = 10.3, 2.8$ Hz, 2F), -125.65 – -125.77 (m, 2F). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 150.89, 147.05, 146.76, 131.98 (t, $J = 9.7$ Hz), 129.40, 120.17, 118.17, 116.01 (t, $J = 22.2$ Hz), 107.90. **HRMS (ESI):** m/z calcd for: $C_{13}H_8F_9N_2$ $[M+H]^+$: 363.0538, Found: 363.0525.

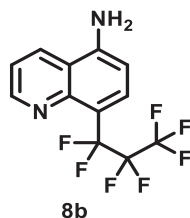
6-(perfluorobutyl)quinolin-5-amine (9a)



Brown solid; **Condition B:** 24% yield (22 mg, 0.061 mmol). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.96 (dd, $J = 4.2, 1.6$ Hz, 1H), 8.23 (dd, $J = 8.7, 1.6$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 8.7, 4.2$ Hz, 1H), 4.95 (br.s, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): -80.90 (tt, $J = 10.2, 2.7$ Hz, 3F),

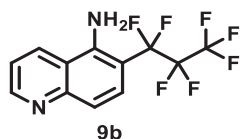
-107.79 – -107.87 (m, 2F), -122.65 – 122.74 (m, 2F), -125.75 (tt, $J = 14.1, 2.7$ Hz, 2F). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 152.36, 150.53, 143.45, 129.95, 128.35 (t, $J = 8.6$ Hz), 120.73, 119.51, 118.87, 105.42 (t, $J = 22.6$ Hz). HRMS (ESI): m/z calcd for: $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{F}_9\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 363.0538, Found: 363.0530.

8-(perfluoropropyl)quinolin-5-amine (8b)



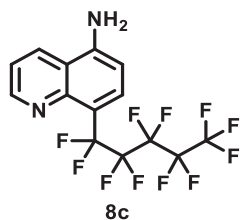
Pale brown solid; **Condition B**: 56% yield (44 mg, 0.141 mmol). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.98 (dd, $J = 4.2, 1.7$ Hz, 1H), 8.13 (dd, $J = 8.6, 1.7$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J = 8.6, 4.2$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.54 (br.s, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ (ppm): -80.11 (t, $J = 9.9$ Hz, 3F), -104.91 (qt, $J = 9.9, 3.6$ Hz, 2F), -123.96 (t, $J = 3.6$ Hz, 2F). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 150.86, 147.00, 146.68, 131.80 (t, $J = 9.6$ Hz), 129.40, 120.19, 118.19, 115.99 (t, $J = 22.2$ Hz), 107.93. HRMS (ESI): m/z calcd for: $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{F}_7\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 313.0570, Found: 313.0551.

6-(perfluoropropyl)quinolin-5-amine (9b)



Dark brown solid; **Condition B**: 22% yield (17 mg, 0.054 mmol). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.96 (dd, $J = 4.2, 1.4$ Hz, 1H), 8.23 (dd, $J = 8.6, 1.4$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J = 8.6, 4.2$ Hz, 1H), 4.95 (br.s, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ (ppm): -80.07 (t, $J = 9.9$ Hz, 3F), -108.57 (qt, $J = 9.9, 4.5$ Hz, 2F), -126.32 (t, $J = 4.5$ Hz, 2F). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 152.34, 150.51, 143.36, 129.97, 128.24 (t, $J = 8.3$ Hz), 120.72, 119.51, 118.87, 105.28 (t, $J = 22.2$ Hz). GCMS (EI): m/z calcd for: $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{F}_7\text{N}_2$ $[\text{M}]^+$: 312.1, Found: 312.1.

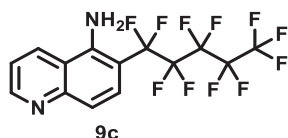
8-(perfluoropentyl)quinolin-5-amine (8c)



Pale brown solid; **Condition B**: 66% yield (68 mg, 0.165 mmol). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.98 (dd, $J = 4.1, 1.7$ Hz, 1H), 8.13 (dd, $J = 8.6, 1.7$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J = 8.6, 4.1$ Hz,

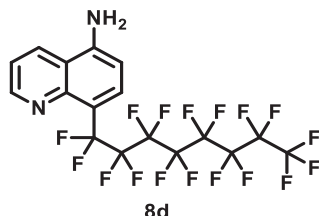
1H), 6.79 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.55 (br.s, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ (ppm): -80.83 (tt, $J = 9.9$, 2.7 Hz, 3F), -104.12 (tt, $J = 15.1$, 2.7 Hz, 2F), -119.64 – -119.76 (m, 2F), -122.24 – -122.43 (m, 2F), -125.96 – -126.07 (m, 2F). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 150.89, 147.04, 146.78, 132.00 (t, $J = 9.6$ Hz), 129.41, 120.16, 118.16, 116.04 (t, $J = 22.0$ Hz), 107.90. HRMS (ESI): m/z calcd for: $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{F}_{11}\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 413.0506, Found: 413.0488.

6-(perfluoropentyl)quinolin-5-amine (9c)



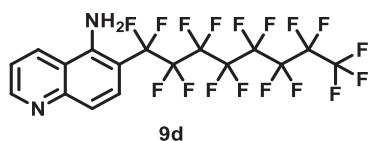
Dark brown solid; **Condition B**: 27% yield (28 mg, 0.068 mmol). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.96 (dd, $J = 4.2$, 1.3 Hz, 1H), 8.23 (dd, $J = 8.6$, 1.3 Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J = 8.6$, 4.2 Hz, 1H), 4.96 (br.s, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ (ppm): -80.76 (tt, $J = 9.9$, 2.5 Hz, 3F), -107.66 (tt, $J = 14.7$, 3.2 Hz, 2F), -121.93 – -122.07 (m, 2F), -122.34 – -122.51 (m, 2F), -126.10 (tt, $J = 14.4$, 3.2 Hz, 2F). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 152.35, 150.53, 143.48, 129.96, 128.36 (t, $J = 8.3$ Hz), 120.73, 119.51, 118.87, 105.48 (t, $J = 22.2$ Hz). GCMS (EI): m/z calcd for: $\text{C}_{14}\text{H}_7\text{F}_{11}\text{N}_2$ $[\text{M}]^{++}$: 412.0, Found: 412.1.

8-(perfluorooctyl)quinolin-5-amine (8d)



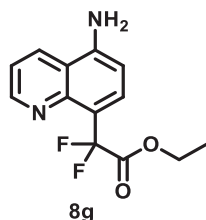
Pale yellow solid; **Condition B**: 44% yield (62 mg, 0.110 mmol). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.99 (dd, $J = 4.1$, 1.7 Hz, 1H), 8.14 (dd, $J = 8.6$, 1.7 Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.40 (dd, $J = 8.6$, 4.1 Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.53 (br.s, 2H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ (ppm): -80.75 (tt, $J = 10.0$, 2.3 Hz, 3F), -104.12 (tt, $J = 15.2$, 3.0 Hz, 2F), -119.39 – -119.52 (m, 2F), -121.23 – -121.46 (m, 2F), -121.56 – -121.78 (m, 2F), -121.81 – -122.04 (m, 2F), -122.59 – -122.80 (m, 2F), -126.04 – -126.16 (m, 2F). ^{13}C NMR (101 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ (ppm): 151.43, 150.59, 148.11, 132.92 (t, $J = 9.7$ Hz), 131.42, 120.57, 118.46, 113.38 (t, $J = 22.1$ Hz), 107.21. HRMS (ESI): m/z calcd for: $\text{C}_{17}\text{H}_8\text{F}_{17}\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 563.0411, Found: 563.0463.

6-(perfluorooctyl)quinolin-5-amine (9d)



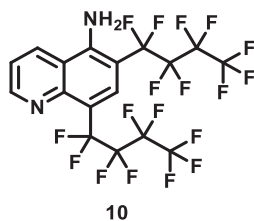
Pale yellow solid; **Condition B**: 24% yield (34 mg, 0.060 mmol). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.97 (dd, $J = 4.2, 1.4$ Hz, 1H), 8.23 (dd, $J = 8.6, 1.4$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 8.6, 4.2$ Hz, 1H), 4.95 (br.s, 2H). $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) δ (ppm): -80.73 (tt, $J = 10.0, 2.3$ Hz, 3F), -107.60 (tt, $J = 15.2, 3.0$ Hz, 2F), -121.29 – -121.51 (m, 2F), -121.64 – -121.98 (m, 6F), -122.59 – -122.75 (m, 2F), -126.02 – -126.13 (m, 2F). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 152.36, 150.53, 143.46, 129.97, 128.38 (t, $J = 8.6$ Hz), 120.73, 119.51, 118.88, 105.54 (t, $J = 22.5$ Hz). **GCMS (EI)**: m/z calcd for: $\text{C}_{17}\text{H}_7\text{F}_{17}\text{N}_2$ $[\text{M}]^+$: 562.0, Found: 562.1.

Ethyl 2-(5-aminoquinolin-8-yl)-2,2-difluoroacetate (8g)



Pale yellow solid; **Condition B**: 24% yield (16 mg, 0.059 mmol). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.78 (dd, $J = 4.2, 1.7$ Hz, 1H), 8.09 (dd, $J = 8.6, 1.7$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J = 8.6, 4.2$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.43 (br.s, 2H), 4.31 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.23 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) δ (ppm): -100.52 (s, 2F). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 165.21 (t, $J = 33.9$ Hz), 150.01, 145.95 (t, $J = 4.4$ Hz), 145.45, 129.67, 128.38 (t, $J = 7.7$ Hz), 121.02 (t, $J = 23.6$ Hz), 120.16, 117.99, 113.78 (t, $J = 246.5$ Hz), 108.26, 62.72, 14.05. **HRMS (ESI)**: m/z calcd for: $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 267.0940, Found: 267.0965.

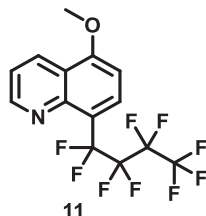
6,8-bis(perfluorobutyl)quinolin-5-amine (10)



Brown solid; **Condition B**: 68% yield (98 mg, 0.169 mmol). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.06 (dd, $J = 4.1, 1.5$ Hz, 1H), 8.22 (dd, $J = 8.8, 1.5$ Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.49 (dd, $J = 8.8, 4.1$ Hz, 1H), 5.35 (br.s, 2H). $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) δ (ppm): -80.89 – -80.97 (m, 6F), -104.91 (tq, $J = 14.2, 2.7$ Hz, 2F), -108.34 (tq, $J = 14.2, 2.7$ Hz, 2F), -120.42 – -120.52 (m, 2F), -122.82 – -122.91 (m, 2F), -125.70 – -125.86 (m, 4F). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 152.61, 147.96, 146.94, 130.50 (qt, $J = 9.6$ Hz), 129.65,

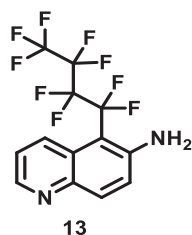
121.22, 118.62, 115.97 (t, $J = 22.9$ Hz), 103.64 (t, $J = 22.9$ Hz). **HRMS (ESI):** m/z calcd for: $C_{17}H_7F_{18}N_2$ $[M+H]^+$: 581.0316, Found: 581.0380.

5-methoxy-8-(perfluorobutyl)quinoline (11)



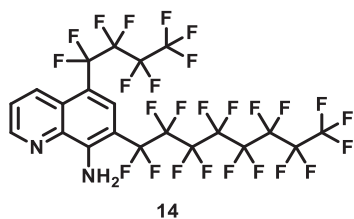
Pale yellow solid; **Condition B:** 45% yield (43 mg, 0.113 mmol). **1H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9.00 (dd, $J = 4.2, 1.9$ Hz, 1H), 8.60 (dd, $J = 8.5, 1.9$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 8.5, 4.2$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.05 (s, 3H). **^{19}F NMR** (376 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): -80.88 (tt, $J = 10.2, 2.8$ Hz, 3F), -104.70 (tq, $J = 14.2, 2.8$ Hz, 2F), -120.35 (qt, $J = 10.2, 2.8$ Hz, 2F), -125.65 – -125.77 (m, 2F). **^{13}C NMR** (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 158.74, 151.31, 146.83, 131.65 (t, $J = 9.9$ Hz), 131.01, 121.23, 120.99, 118.67 (t, $J = 21.9$ Hz), 103.10, 56.26. **HRMS (ESI):** m/z calcd for: $C_{14}H_9F_9NO$ $[M+H]^+$: 378.0535, Found: 378.0548.

5-(perfluorobutyl)quinolin-6-amine (13)



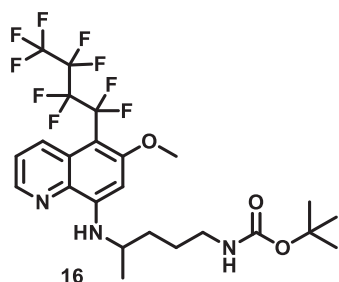
Pale yellow solid; **Condition B:** 62% yield (56 mg, 0.154 mmol). **1H NMR** (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.65 (dd, $J = 4.2, 1.4$ Hz, 1H), 8.25 (dd, $J = 8.9, 1.4$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J = 8.9, 4.2$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 4.72 (br.s, 2H). **^{19}F NMR** (471 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): -80.82 (tt, $J = 10.0, 2.8$ Hz, 3F), -101.87 – -102.01 (m, 2F), -122.22 – -122.26 (m, 2F), -125.94 (td, $J = 14.9, 5.0$ Hz, 2F). **^{13}C NMR** (126 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 146.82, 146.74, 143.57, 135.70, 131.72 (t, $J = 9.3$ Hz), 128.47, 123.68, 122.48, 99.71 (t, $J = 21.5$ Hz). **HRMS (ESI):** m/z calcd for: $C_{13}H_8F_9N_2$ $[M+H]^+$: 363.0538, Found: 363.0526.

5-(perfluorobutyl)-7-(perfluorooctyl)quinolin-8-amine (14)



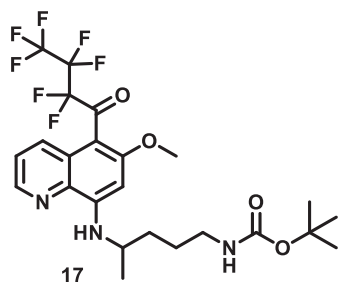
Pale yellow solid; **Condition B**: 63% yield (123 mg, 0.158 mmol). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.82 (dd, $J = 4.1, 1.4$ Hz, 1H), 8.42 (dd, $J = 8.8, 1.4$ Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.58 (dd, $J = 8.8, 4.1$ Hz, 1H), 6.43 (br.s, 2H). $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) δ (ppm): -80.76 (tt, $J = 9.9, 2.1$ Hz, 3F), -80.98 (tt, $J = 9.9, 2.5$ Hz, 3F), -104.68 (tq, $J = 14.0, 2.7$ Hz, 2F), -109.34 (tt, $J = 14.5, 2.8$ Hz, 2F), -121.27 – -121.50 (m, 2F), -121.62 – -122.04 (m, 6F), -122.12 – -122.27 (m, 2F), -122.60 – -122.80 (m, 2F), -125.60 – -125.74 (m, 2F), -126.05 – -126.16 (m, 2F). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 148.25, 147.91, 138.14, 133.70, 128.25 (t, $J = 9.2$ Hz), 127.61, 124.58, 110.60 (t, $J = 23.5$ Hz), 103.15 (t, $J = 23.5$ Hz). **HRMS (ESI)**: m/z calcd for: $\text{C}_{21}\text{H}_7\text{F}_{26}\text{N}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 781.0189, Found: 781.0195.

tert-butyl (4-((6-methoxy-5-(perfluorobutyl)quinolin-8-yl)amino)pentyl)carbamate (16)



Pale yellow viscous oil; **Condition B**: 44% yield (64 mg, 0.111 mmol). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.50 (dd, $J = 4.0, 1.3$ Hz, 1H), 8.34 (dd, $J = 9.0, 1.3$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J = 9.0, 4.1$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 4.52 (br.s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.75-3.65 (m, 1H), 3.20-3.10 (m, 2H), 1.74-1.60 (m, 4H), 1.41 (s, 9H), 1.32 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H). $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) δ (ppm): -80.88 (tt, $J = 9.9, 2.7$ Hz, 3F), -98.97 (tq, $J = 14.2, 2.7$ Hz, 2F), -121.99 – -122.12 (m, 2F), -126.02 – -126.15 (m, 2F). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 161.59, 156.19, 148.64, 144.50, 134.02, 133.11 (t, $J = 10.0$ Hz), 128.69, 123.15, 91.72, 79.45, 57.15, 47.96, 40.65, 34.13, 28.60, 27.06, 20.73. (1C is missing). **HRMS (ESI)**: m/z calcd for: $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{F}_9\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 578.2060, Found: 578.2006.

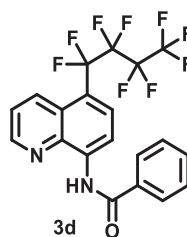
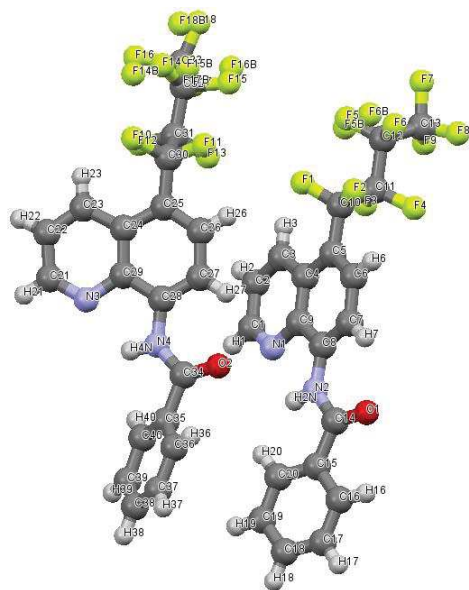
tert-butyl (4-((5-(heptafluorobutanoyl)-6-methoxyquinolin-8-yl)amino)pentyl)carbamate (17)



Pale yellow solid; **Condition B**: 62% yield (86 mg, 0.155 mmol). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.51 (dd, *J* = 4.1, 1.5 Hz, 1H), 8.38 (dd, *J* = 8.7, 1.5 Hz, 1H), 7.39 (dd, *J* = 8.7, 4.1 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.54 (br.s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.81 – 3.71 (m, 1H), 3.21 – 3.09 (m, 2H), 1.76 – 1.56 (m, 4H), 1.41 (s, 9H), 1.34 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H). **¹⁹F NMR** (376 MHz, CDCl₃) δ (ppm): -80.54 (t, *J* = 9.6 Hz, 3F), -114.97 (q, *J* = 9.6 Hz, 2F), -123.53 (t, *J* = 9.6 Hz). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 187.04 (t, *J* = 28.0 Hz), 163.57, 156.21, 150.43, 145.22, 133.93, 132.30, 128.72, 124.58, 103.13, 89.09, 79.51, 56.25, 48.13, 40.54, 34.05, 28.59, 27.05, 20.68. **GCMS (EI)**: *m/z* calcd for: C₂₄H₂₈F₇N₃O₄ [M]⁺: 555.2, Found: 555.2.

3.4. X-Ray data

N-(5-(perfluorobutyl)quinolin-8-yl)benzamide (3d)

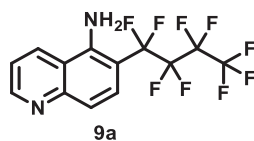
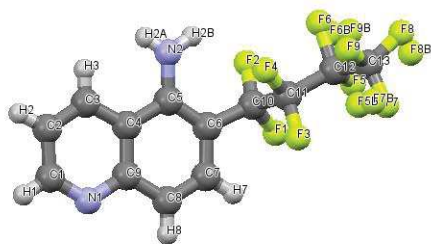


CCDC n°:1536837

Formula: C₂₀H₁₁F₉N₂O
Space Group: P -1
Cell Lengths: a 9.2388(4) b 13.5774(6) c 16.6929(7)
Cell Angles: α 99.7900(10) β 97.3360(10) γ 107.2010(10)

Cell Volume: 1935.61
Z, Z': Z:4 Z':0
R-Factor(%): 9.16

6-(perfluorobutyl)quinolin-5-amine (9a)



CCDC n°: 1530956

Formula: C₁₃H₇F₉N₂

Space Group: P 2₁/c

Cell Lengths: a 13.1528(5) b 9.8882(4) c 11.8691(5)

Cell Angles: α 90 β 114.591(3) γ 90

Cell Volume: 1403.66

Z, Z': Z:4 Z':0

R-Factor(%): 8.01

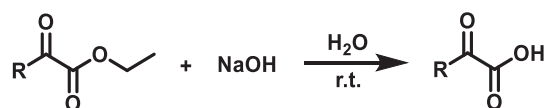
4. Acylation of N-heterocycles

4.1. Synthesis of substrates

All N-heteroarenes were purchased from commercial suppliers and used without further purification. Most of α-keto acids were purchased from commercial suppliers and used without further purification. Some of them were prepared by saponification of the commercially available corresponding ethyl ester^[511] or by oxidation of the corresponding acetophenone.^[512,513]

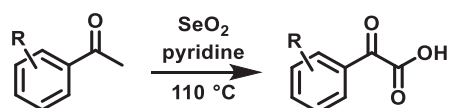
a) General procedures for the synthesis of α-keto acids

Saponification of the corresponding ethyl ester:^[511]



1 M aqueous NaOH (2.5 equiv., 5 mL, 5 mmol) was added to the α-keto acid (1 equiv., 2 mmol) and the resulting mixture was stirred at room temperature for 6 hours. Then, 1 M aqueous HCl was slowly added at 0 °C to acidify the reaction mixture and the product was extracted with EtOAc (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure to provide the corresponding α-keto acids. Expected glyoxylic acids were isolated with quantitative yields (>99%) and were pure enough (>98%) to be used without further purification. Compounds **21b**, **21c**, **21d**, **21e**, **21f**, **21g**, **21h**, **21i**, **21k**, **21l** and **21n** were obtained by this saponification.

Oxidation of the corresponding aryl-ketones:^[512,513]



In a dry flask, flushed with nitrogen, aryl-ketone (1 equiv., 8 mmol) and selenium dioxide (2 equiv., 1.78 g, 16 mmol) were added followed by anhydrous pyridine (4 mL). The reaction mixture was then stirred at 110 °C for 16 hours. The progress of the reaction was monitored by TLC. After completion of the reaction, the solution containing precipitated selenium was filtered using a Buchner funnel, and the residue was washed with EtOAc (60 mL). The filtrate was treated with 1 M aqueous NaOH (30 mL) and the aqueous layer was separated. This procedure was repeated 3 times and the aqueous layers were combined, then acidified with 1 M aqueous HCl (pH = 1.5). Thus, the mixture was extracted with EtOAc (3 x 60 mL) and the combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure to provide the corresponding α -keto acid. Expected glyoxylic acid was isolated with quantitative yield (>99%) and was pure enough (>98%) to be used without further purification. Compounds **21j** was obtained by this oxidation.

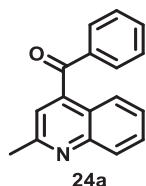
4.2. General procedure for the acylation of *N*-heterocycles

A 5-mL screw-capped reaction tube (or a 20 mL Schlenk tube) equipped with a magnetic stir bar was filled with potassium persulfate (0.50 mmol, 2 equiv.), α -keto acid (0.50 mmol, 2 equiv.) and *N*-heteroarene (0.25 mmol, 1 equiv.), followed by the addition of distilled water (1.0 mL) and acetonitrile (0.5 mL) under air. Then, the reaction tube was placed approximately 2 cm away from each 2 x 26 W CFL bulbs (see picture of the reaction set-up). The reaction mixture was allowed to stir at room temperature and irradiated with 2 x 26 W CFL for 15 hours (vial temperature reached 37 °C). The reaction mixture became darker and a color change from slight yellow to orange/brown was generally observed after the transformation (see pictures of the reaction mixtures).

After opening of the reaction tube, off-gassing was observed. Subsequently, the solution was diluted with DCM (10 mL), washed with an aqueous saturated solution of NaHCO₃ (10 mL) and extracted with DCM (2 x 10 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered off and concentrated under reduced pressure to afford the crude product. The crude product was purified by column chromatography on silica gel with the appropriate eluent to provide the desired compound.

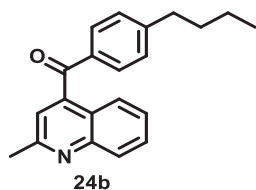
4.3. Characteristic data of acylated products

(2-methylquinolin-4-yl)(phenyl)methanone (24a)



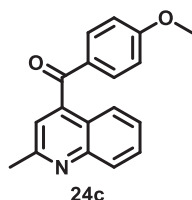
Purified using Cyclohexane/EtOAc [80:20] as eluent. White solid; **65%** yield (40 mg, 0.162 mmol). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.09 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.85 – 7.81 (m, 2H), 7.76 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.73 – 7.68 (m, 1H), 7.65 – 7.60 (m, 1H), 7.50 – 7.41 (m, 3H), 7.27 (s, 1H), 2.78 (s, 3H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 196.52, 158.46, 148.45, 144.96, 136.86, 134.35, 130.46, 130.20, 129.37, 128.97, 126.88, 125.36, 123.47, 120.58, 25.62. **FT-IR** ν_{\max} (cm⁻¹): 3061, 2922, 1666, 1594, 1449, 1331, 1246, 763, 747, 707. Data are consistent with reported literature values.^[337]

(4-butylphenyl)(2-methylquinolin-4-yl)methanone (24b)



Purified using DCM/EtOAc [90:10] as eluent. Colorless oil; **77%** yield (59 mg, 0.194 mmol). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.09 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.78 – 7.73 (m, 3H), 7.73 – 7.65 (m, 1H), 7.46 – 7.41 (m, 1H), 7.27 – 7.24 (m, 3H), 2.78 (s, 3H), 2.67 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.65 – 1.56 (m, 2H), 1.35 (sext, *J* = 7.5 Hz, 2H), 0.91 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 196.10, 158.43, 150.48, 148.23, 145.48, 134.53, 130.66, 130.22, 129.22, 129.05, 126.84, 125.45, 123.57, 120.42, 36.03, 33.36, 25.56, 22.54, 14.09. **FT-IR** ν_{\max} (cm⁻¹): 2956, 2930, 2859, 1665, 1603, 1331, 1249, 1178, 766. **HRMS (ESI)**: *m/z* calcd for: C₂₁H₂₂NO [M+H]⁺: 304.1696, Found: 304.1701.

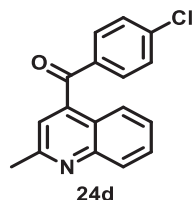
(4-methoxyphenyl)(2-methylquinolin-4-yl)methanone (24c)



Purified using Cyclohexane/EtOAc [65:35] as eluent. Colorless oil; **69%** yield (48 mg, 0.173 mmol). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.07 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.72 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.71 – 7.66 (m, 1H), 7.44 – 7.40 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.91 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.77 (s, 3H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 194.89, 164.60, 158.44, 148.30, 145.60, 132.86, 130.10, 129.80,

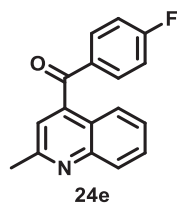
129.24, 126.69, 125.41, 123.53, 120.19, 114.19, 55.76, 25.56. **FT-IR** ν_{\max} (cm^{-1}): 2934, 2841, 1656, 1593, 1573, 1508, 1249, 1168, 1025, 772, 603. Data are consistent with reported literature values.^[514]

(4-chlorophenyl)(2-methylquinolin-4-yl)methanone (24d)



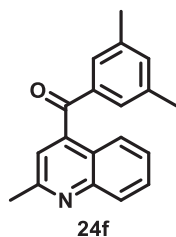
Purified using DCM/EtOAc [90:10] as eluent. White solid; **71%** yield (50 mg, 0.178 mmol). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.11 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.80 – 7.75 (m, 2H), 7.75 – 7.69 (m, 2H), 7.49 – 7.41 (m, 3H), 7.26 (s, 1H), 2.79 (s, 3H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 195.16, 158.47, 148.07, 144.81, 141.15, 135.15, 131.79, 130.57, 129.43, 129.17, 127.20, 125.24, 123.35, 120.58, 25.43. **FT-IR** ν_{\max} (cm^{-1}): 2925, 1669, 1587, 1400, 1330, 1248, 1093, 773. **HRMS (ESI)**: m/z calcd for: $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{ClNO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 282.0680, Found: 282.0684.

(4-fluorophenyl)(2-methylquinolin-4-yl)methanone (24e)



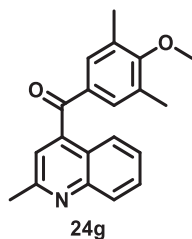
Purified using DCM/EtOAc [90:10] as eluent. White solid; **59%** yield (39 mg, 0.147 mmol). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.11 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.89 – 7.84 (m, 2H), 7.74 – 7.70 (m, 2H), 7.47 – 7.43 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.17 – 7.11 (m, 2H), 2.79 (s, 3H). **¹⁹F NMR** (376 MHz, CDCl_3) δ (ppm): -102.73 (s, 1F). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 194.87, 166.58 (d, $J = 257.2$ Hz), 158.49, 148.37, 144.77, 133.30 (d, $J = 2.9$ Hz), 133.20 (d, $J = 9.6$ Hz), 130.35, 129.38, 127.01, 125.23, 123.34, 120.43, 116.28 (d, $J = 22.1$ Hz), 25.58. **FT-IR** ν_{\max} (cm^{-1}): 3064, 2923, 1668, 1594, 1504, 1330, 1238, 1153, 852, 773, 603. **HRMS (ESI)**: m/z calcd for: $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{FNO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 266.0976, Found: 266.0979.

(3,5-dimethylphenyl)(2-methylquinolin-4-yl)methanone (24f)



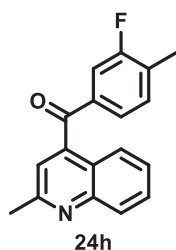
Purified using DCM/EtOAc [90:10] as eluent. Colorless oil; **70%** yield (48 mg, 0.174 mmol). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.09 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.73 – 7.67 (m, 1H), 7.46 – 7.40 (m, 3H), 7.27 – 7.24 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.32 (s, 6H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 196.91, 158.41, 148.35, 145.46, 138.72, 136.99, 136.12, 130.15, 129.25, 128.16, 126.80, 125.41, 123.53, 120.37, 25.59, 21.34. **FT-IR** ν_{\max} (cm⁻¹): 2919, 1666, 1594, 1330, 1296, 1181, 767, 744. **HRMS (ESI)**: *m/z* calcd for: C₁₉H₁₈NO [M+H]⁺: 276.1383, Found: 276.1386.

(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)(2-methylquinolin-4-yl)methanone (24g)



Purified using DCM/EtOAc [90:10] as eluent. Colorless oil; **66%** yield (51 mg, 0.166 mmol). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.08 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.75 – 7.67 (m, 2H), 7.50 (s, 2H), 7.46 – 7.40 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 2.26 (s, 6H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 195.90, 162.52, 158.44, 148.35, 145.58, 132.46, 131.84, 131.53, 130.18, 129.26, 126.79, 125.44, 123.56, 120.21, 59.91, 25.63, 16.44. **FT-IR** ν_{\max} (cm⁻¹): 2926, 1663, 1594, 1331, 1301, 1166, 1145, 1009, 766. **HRMS (ESI)**: *m/z* calcd for: C₂₀H₂₀NO₂ [M+H]⁺: 306.1489, Found: 306.1494.

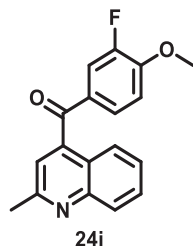
(3-fluoro-4-methylphenyl)(2-methylquinolin-4-yl)methanone (24h)



Purified using Cyclohexane/EtOAc [85:15] as eluent. White solid; **79%** yield (55 mg, 0.197 mmol). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.07 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.74 – 7.65 (m, 2H), 7.51 (dd, *J* = 10.0, 1.8 Hz, 1H), 7.47 – 7.41 (m, 2H), 7.29 – 7.24 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 2.33 (d, *J* = 1.8 Hz, 3H), 2.77 (s, 3H). **¹⁹F NMR** (376 MHz, CDCl₃) δ (ppm): -115.44 (s, 1F). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 195.08 (d, *J* = 1.6 Hz),

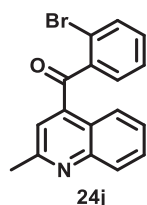
161.43 (d, $J = 247.6$ Hz), 158.45, 148.45, 144.58, 136.56 (d, $J = 6.4$ Hz), 132.54 (d, $J = 17.6$ Hz), 131.99 (d, $J = 4.6$ Hz), 130.26, 129.41, 126.95, 126.35 (d, $J = 3.1$ Hz), 125.23, 123.34, 120.47, 116.35 (d, $J = 23.4$ Hz), 25.61, 15.21 (d, $J = 3.1$ Hz). **FT-IR** ν_{\max} (cm^{-1}): 3064, 2925, 1667, 1594, 1418, 1329, 1256, 797, 770. **HRMS (ESI)**: m/z calcd for: $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{FNO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 280.1132, Found: 280.1135.

(3-fluoro-4-methoxyphenyl)(2-methylquinolin-4-yl)methanone (24i)



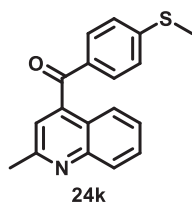
Purified using DCM/EtOAc [95:05] as eluent. White solid; **73%** yield (54 mg, 0.183 mmol). **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.08 (dd, $J = 8.8, 0.9$ Hz, 1H), 7.72 – 7.68 (m, 2H), 7.66 (dd, $J = 11.5, 2.0$ Hz, 1H), 7.53 – 7.50 (m, 1H), 7.46 – 7.42 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.95 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H) 3.94 (s, 3H), 2.78 (s, 3H). **$^{19}\text{F NMR}$** (376 MHz, CDCl_3) δ (ppm): -133.30 (s, 1F). **$^{13}\text{C NMR}$** (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 194.15, 158.45, 153.09 (d, $J = 10.9$ Hz), 152.27 (d, $J = 249.1$ Hz), 148.36, 144.82, 130.25, 129.97 (d, $J = 5.1$ Hz), 129.34, 128.53 (d, $J = 2.9$ Hz), 126.88, 125.24, 123.38, 120.26, 117.34 (d, $J = 19.1$ Hz), 112.58, 56.56, 25.58. **FT-IR** ν_{\max} (cm^{-1}): 2938, 1662, 1607, 1514, 1435, 1281, 1135, 1121, 759, 625. **HRMS (ESI)**: m/z calcd for: $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{FNO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 296.1081, Found: 296.1088.

(2-bromophenyl)(2-methylquinolin-4-yl)methanone (24j)



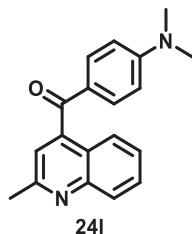
Purified using DCM/EtOAc [90:10] as eluent. Colorless oil; **63%** yield (51 mg, 0.156 mmol). **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.44 (dd, $J = 8.5, 0.9$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.82 – 7.80 (m, 1H), 7.57 – 7.55 (m, 1H), 7.73 – 7.71 (m, 1H), 7.66 – 7.61 (m, 1H), 7.51 – 7.44 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 2.78 (s, 3H). **$^{13}\text{C NMR}$** (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 196.98, 158.55, 148.90, 142.49, 140.22, 134.16, 132.88, 131.11, 130.28, 129.29, 127.76, 127.71, 125.59, 123.14, 122.94, 120.91, 25.49. **FT-IR** ν_{\max} (cm^{-1}): 2924, 1676, 1588, 1328, 1279, 1239, 1027, 766, 752, 629. **HRMS (ESI)**: m/z calcd for: $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{BrNO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 326.0175, Found: 326.0179.

(2-methylquinolin-4-yl)(4-(methylthio)phenyl)methanone (24k)



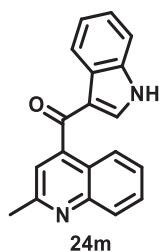
Purified using Cyclohexane/EtOAc [80:20] as eluent. Pale yellow solid; **48%** yield (35 mg, 0.119 mmol). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.74 – 7.68 (m, 4H), 7.45 – 7.41 (m, 1H), 7.26 – 7.22 (m, 3H), 2.78 (s, 3H), 2.50 (s, 3H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 195.36, 158.50, 148.22, 148.14, 145.40, 132.99, 130.80, 130.32, 129.22, 126.91, 125.41, 125.11, 123.53, 120.41, 25.54, 14.84. **FT-IR** ν_{\max} (cm⁻¹): 2922, 1660, 1587, 1555, 1252, 1182, 1096, 773. **HRMS (ESI)**: *m/z* calcd for: C₁₈H₁₆NOS [M+H]⁺: 294.0947, Found: 294.0948.

(4-(dimethylamino)phenyl)(2-methylquinolin-4-yl)methanone (24l)



Purified using Cyclohexane/EtOAc [60:40] as eluent. Yellow oil; **64%** yield (47 mg, 0.161 mmol). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.07 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.77 – 7.65 (m, 4H), 7.43 – 7.38 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.61 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 3.06 (s, 6H), 2.77 (s, 3H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 193.98, 158.48, 154.28, 148.04, 146.94, 132.89, 130.07, 128.92, 126.54, 125.76, 124.51, 123.91, 120.08, 40.23, 25.46. **FT-IR** ν_{\max} (cm⁻¹): 2921, 1643, 1586, 1547, 1373, 1341, 1272, 1180, 765, 598. **HRMS (ESI)**: *m/z* calcd for: C₁₉H₁₉N₂O [M+H]⁺: 291.1492, Found: 291.1494.

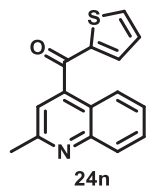
(1H-indol-3-yl)(2-methylquinolin-4-yl)methanone (24m)



Purified using DCM/EtOAc [70:30] as eluent. Pale yellow solid; **78%** yield (56 mg, 0.196 mmol). **¹H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12.19 (s, 1H), 8.34 – 8.29 (m, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.87 (dd, *J* = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.77 – 7.72 (m, 1H), 7.56 – 7.48 (m, 3H), 7.33 – 7.28 (m, 2H), 2.73 (s, 3H). **¹³C NMR** (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 189.28, 158.53, 147.71, 145.86, 137.76, 137.08, 129.60, 128.70, 126.25, 125.53, 125.17, 123.56, 122.99, 122.51, 121.41, 119.91, 116.47, 112.55, 24.95.

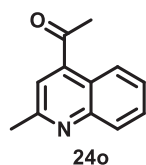
FT-IR ν_{\max} (cm⁻¹): 3182, 3068, 1601, 1578, 1436, 1240, 775, 742, 661, 627. **HRMS (ESI)**: m/z calcd for: C₁₉H₁₅N₂O [M+H]⁺: 287.1179, Found: 287.1181.

(2-methylquinolin-4-yl)(thiophen-2-yl)methanone (24n)



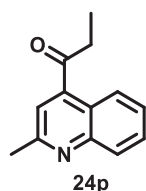
Purified using Cyclohexane/EtOAc [80:20] as eluent. White solid; **33%** yield (21 mg, 0.083 mmol). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.12 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 8.5, 0.9 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 4.9, 1.1 Hz, 1H), 7.75 – 7.71 (m, 1H), 7.51 – 7.47 (m, 1H), 7.43 (dd, J = 3.8, 1.1 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.12 (dd, J = 4.9, 3.8 Hz, 1H), 2.81 (s, 3H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 187.97, 158.38, 148.11, 144.84, 144.10, 136.58, 136.50, 130.56, 129.00, 128.75, 127.16, 125.33, 123.20, 120.44, 25.43. **FT-IR** ν_{\max} (cm⁻¹): 2924, 1644, 1594, 1514, 1407, 1354, 1256, 769. **HRMS (ESI)**: m/z calcd for: C₁₅H₁₂NOS [M+H]⁺: 254.0634, Found: 254.0638.

1-(2-methylquinolin-4-yl)ethan-1-one (24o)



Purified using Cyclohexane/EtOAc [70:30] as eluent. White solid; **56%** yield (26 mg, 0.140 mmol). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.35 (dd, J = 8.6, 1.0 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 8.6, 1.0 Hz, 1H), 7.73 – 7.68 (m, 1H), 7.58 – 7.52 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.72 (s, 3H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 201.68, 158.63, 148.99, 143.33, 130.10, 129.29, 127.54, 125.43, 122.13, 120.97, 30.31, 25.54. **FT-IR** ν_{\max} (cm⁻¹): 2923, 2853, 1689, 1593, 1356, 1326, 1237, 1182, 1146, 764, 608. Data are consistent with reported literature values.^[515]

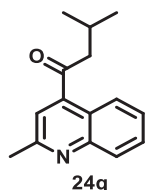
1-(2-methylquinolin-4-yl)propan-1-one (24p)



Purified using Cyclohexane/EtOAc [80:20] as eluent. White solid; **52%** yield (26 mg, 0.131 mmol). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.17 (dd, J = 8.6, 1.0 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.73 – 7.68 (m, 1H), 7.56 – 7.50 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 3.02 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.78 (s, 3H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H). **¹³C**

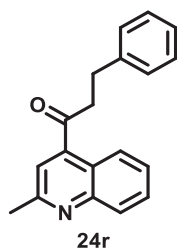
NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 205.04, 158.61, 148.86, 144.44, 130.13, 129.32, 127.35, 125.28, 122.32, 119.93, 36.10, 25.59, 8.28. **FT-IR** ν_{\max} (cm⁻¹): 2936, 1695, 1593, 1377, 1227, 1128, 764. **HRMS (ESI)**: m/z calcd for: C₁₃H₁₄NO [M+H]⁺: 200.1070, Found: 200.1073.

3-methyl-1-(2-methylquinolin-4-yl)butan-1-one (24q)



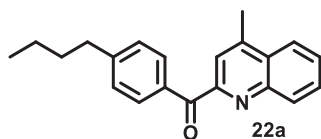
Purified using Cyclohexane/Acetone [95:05] as eluent. Colorless oil; **67%** yield (38 mg, 0.167 mmol). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.17 (dd, J = 8.6, 1.0 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.72 – 7.67 (m, 1H), 7.55 – 7.50 (m, 1H), 7.37 (s, 1H), 2.87 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.31 (non, J = 6.7 Hz, 1H), 1.01 (d, J = 6.7 Hz, 6H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 204.52, 158.58, 148.96, 144.74, 130.08, 129.39, 127.33, 125.20, 122.28, 119.95, 51.73, 25.63, 25.28, 22.89. **FT-IR** ν_{\max} (cm⁻¹): 2958, 2871, 1692, 1594, 1367, 1325, 1087, 765. **HRMS (ESI)**: m/z calcd for: C₁₅H₁₈NO [M+H]⁺: 228.1383, Found: 228.1386.

1-(2-methylquinolin-4-yl)-3-phenylpropan-1-one (24r)



Purified using Cyclohexane/EtOAc [80:20] as eluent. Colorless oil; **81%** yield (56 mg, 0.203 mmol). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.13 (dd, J = 8.5, 1.0 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.72 – 7.67 (m, 1H), 7.54 – 7.48 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.31 – 7.26 (m, 2H), 7.24 – 7.18 (m, 3H), 3.33 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.11 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.74 (s, 3H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 203.45, 158.58, 148.90, 143.98, 140.71, 130.12, 129.33, 128.83, 128.64, 127.39, 126.58, 125.23, 122.20, 120.08, 44.37, 30.25, 25.56. **FT-IR** ν_{\max} (cm⁻¹): 3028, 2924, 1693, 1593, 1497, 1376, 1105, 764, 699. **HRMS (ESI)**: m/z calcd for: C₁₉H₁₈NO [M+H]⁺: 276.1383, Found: 276.1385.

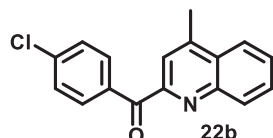
(4-butylphenyl)(4-methylquinolin-2-yl)methanone (22a)



Purified using Cyclohexane/EtOAc [90:10] as eluent. Colorless oil; **76%** yield (58 mg, 0.191 mmol). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.19 (dd, J = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.05 (dd, J = 8.4,

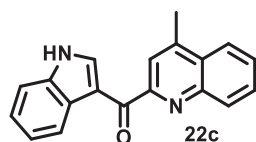
1.2 Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.78 – 7.72 (m, 1H), 7.68 – 7.63 (m, 1H), 7.29 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 2.78 (d, $J = 0.8$ Hz, 3H), 2.68 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 1.68 – 1.59 (m, 2H), 1.38 (sext, $J = 7.3$ Hz, 2H), 0.93 (t, $J = 8.3$ Hz, 3H). **^{13}C NMR** (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 193.99, 155.00, 149.06, 146.78, 145.72, 133.94, 131.83, 131.31, 129.84, 129.08, 128.48, 128.20, 123.93, 121.53, 36.04, 33.46, 22.58, 19.11, 14.14. **FT-IR** ν_{max} (cm^{-1}): 2956, 2929, 2858, 1655, 1604, 1249, 1222, 878, 851, 766. **HRMS (ESI)**: m/z calcd for: $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 304.1696, Found: 304.1699.

(4-chlorophenyl)(4-methylquinolin-2-yl)methanone (22b)



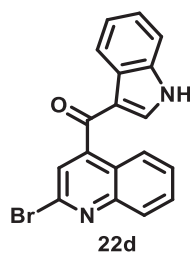
Purified using Cyclohexane/EtOAc [90:10] as eluent. White solid; **74%** yield (52 mg, 0.185 mmol). **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.21 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 8.16 (dd, $J = 8.4, 0.8$ Hz, 1H), 8.06 (dd, $J = 8.4, 1.2$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.79 – 7.74 (m, 1H), 7.69 – 7.64 (m, 1H), 7.46 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 2.79 (d, $J = 0.8$ Hz, 3H). **^{13}C NMR** (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 192.89, 154.11, 146.74, 146.03, 139.70, 134.79, 133.13, 131.32, 130.04, 129.24, 128.63, 128.56, 124.00, 121.42, 19.15. **FT-IR** ν_{max} (cm^{-1}): 3063, 2924, 2853, 1667, 1589, 1249, 1222, 1091, 849, 767, 755. **HRMS (ESI)**: m/z calcd for: $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{ClNO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 282.0680, Found: 282.0676.

(1H-indol-3-yl)(4-methylquinolin-2-yl)methanone (22c)



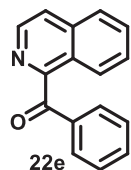
Purified using DCM/EtOAc [85:15] as eluent. Yellow solid; **61%** yield (44 mg, 0.154 mmol). **^1H NMR** (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 12.14 (s, 1H), 9.01 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 8.46 – 8.41 (m, 1H), 8.25 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.89 – 7.84 (m, 1H), 7.77 – 7.72 (m, 1H), 7.59 – 7.54 (m, 1H), 7.30 – 7.25 (m, 2H), 2.79 (s, 3H). **^{13}C NMR** (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 186.59, 155.67, 146.15, 145.62, 138.21, 136.16, 130.46, 129.90, 128.37, 127.93, 126.90, 124.23, 123.04, 122.15, 121.69, 120.05, 113.82, 112.28, 18.46. **FT-IR** ν_{max} (cm^{-1}): 3221, 1577, 1556, 1504, 1491, 1433, 1412, 815, 740, 717, 650. **HRMS (ESI)**: m/z calcd for: $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 287.1179, Found: 287.1178.

(2-bromoquinolin-4-yl)(1H-indol-3-yl)methanone (22d)



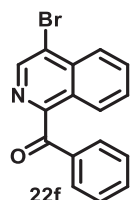
Purified using DCM/EtOAc [90:10] as eluent. Pale yellow solid; **68%** yield (60 mg, 0.171 mmol). **¹H NMR** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12.28 (s, 1H), 8.33 – 8.28 (m, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.90 – 7.84 (m, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.67 – 7.62 (m, 1H), 7.57 – 7.52 (m, 1H), 7.35 – 7.29 (m, 2H). **¹³C NMR** (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 187.02, 148.90, 148.34, 141.05, 138.49, 137.12, 131.13, 128.45, 127.93, 125.71, 125.39, 123.92, 123.72, 123.18, 122.68, 121.36, 116.25, 112.62. **FT-IR** ν_{max} (cm⁻¹): 3185, 3075, 1598, 1552, 1435, 1240, 1089, 736, 638. **HRMS (ESI)**: *m/z* calcd for: C₁₈H₁₂BrN₂O [M+H]⁺: 351.0128, Found: 351.0131.

1-benzoylisoquinoline (22e)



Purified using Cyclohexane/EtOAc [80:20] as eluent. Viscous yellow solid; **82%** yield (48 mg, 0.206 mmol). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.59 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.20 (dd, *J* = 8.5, 0.9 Hz, 1H), 7.96 – 7.89 (m, 3H), 7.80 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.76 – 7.71 (m, 1H), 7.64 – 7.57 (m, 2H), 7.49 – 7.43 (m, 2H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 194.94, 156.63, 141.36, 136.90, 136.82, 133.88, 130.95, 130.93, 128.67, 128.53, 127.30, 126.62, 126.38, 122.79. **FT-IR** ν_{max} (cm⁻¹): 3056, 1668, 1581, 1449, 1278, 1247, 1155, 923, 829, 715, 639. Data are consistent with reported literature values.^[334]

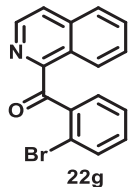
1-benzoyl-4-bromoisquinoline (22f)



Purified using Cyclohexane/EtOAc [85:15] as eluent. White solid; **86%** yield (67 mg, 0.215 mmol). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.78 (s, 1H), 8.27 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.94 – 7.91 (m, 2H), 7.87 – 7.83 (m, 1H), 7.69 – 7.65 (m, 1H), 7.63 – 7.58 (m, 1H), 7.49 – 7.44 (m, 2H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 194.07, 155.83, 143.05, 136.52, 135.64, 134.03, 132.16, 130.87, 129.37, 128.68,

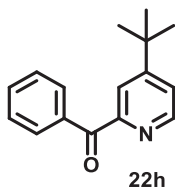
127.69, 126.77, 126.60, 121.92. **FT-IR** ν_{\max} (cm^{-1}): 3066, 1669, 1247, 1216, 946, 762, 715. Data are consistent with reported literature values.^[340]

(2-bromophenyl)(isoquinolin-1-yl)methanone (22g)



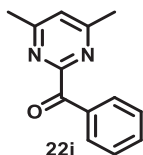
Purified using Cyclohexane/EtOAc [85:15] as eluent. Pale yellow solid; **76%** yield (59 mg, 0.189 mmol). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.78 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.51 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.91 – 7.89 (m, 1H), 7.79 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.78 – 7.70 (m, 2H), 7.64 (dd, $J = 7.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.58 (dd, $J = 8.0, 1.1$ Hz, 1H), 7.45 (td, $J = 7.5, 1.1$ Hz, 1H), 7.36 (td, $J = 7.8, 1.8$ Hz, 1H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 196.92, 154.16, 141.51, 141.44, 137.12, 133.36, 132.28, 131.20, 130.79, 129.25, 127.55, 127.31, 126.95, 126.64, 124.21, 120.83. **FT-IR** ν_{\max} (cm^{-1}): 3055, 1679, 1587, 1433, 1282, 1240, 922, 742, 632. Data are consistent with reported literature values.^[377]

2-benzoyl-4-*tert*-butylpyridine (22h)



Purified using Cyclohexane/EtOAc [90:10] as eluent. Colorless liquid; **23%** yield (14 mg, 0.059 mmol). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.60 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.05 – 8.03 (m, 3H), 7.59 – 7.54 (m, 1H), 7.48 – 7.44 (m, 3H), 1.36 (s, 9H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 194.69, 161.62, 155.24, 148.70, 136.76, 133.01, 131.20, 128.32, 123.50, 121.87, 35.30, 30.74. **FT-IR** ν_{\max} (cm^{-1}): 2965, 2927, 1730, 1665, 1593, 1448, 1297, 1261, 846, 715. **HRMS (ESI)**: m/z calcd for: $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 240.1383, Found: 240.1386.

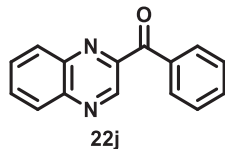
2-benzoyl-4,6-dimethylpyrimidine (22i)



Purified using Cyclohexane/EtOAc [60:40] as eluent. Pale yellow solid; **32%** yield (17 mg, 0.080 mmol). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.02 – 7.99 (m, 2H), 7.60 – 7.56 (m, 1H), 7.45 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.16 (s, 1H), 2.57 (s, 6H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 192.11, 167.48, 162.72, 135.39, 133.76, 131.17,

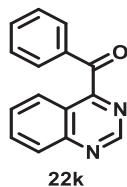
128.51, 121.29, 24.31. **FT-IR** ν_{\max} (cm^{-1}): 2925, 1683, 1591, 1449, 1222, 710. Data are consistent with reported literature values.^[516]

2-benzoylquinoxaline (22j)



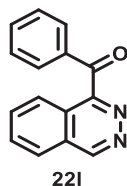
Purified using Cyclohexane/EtOAc [90:10] as eluent. Brownish solid; **80%** yield (47 mg, 0.201 mmol). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.48 (s, 1H), 8.24 – 8.18 (m, 4H), 7.92 – 7.83 (m, 2H), 7.68 – 7.63 (m, 1H), 7.55 – 7.51 (m, 2H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 192.52, 148.84, 145.47, 143.33, 140.64, 135.70, 133.84, 132.23, 131.45, 131.02, 130.65, 129.59, 128.59. **FT-IR** ν_{\max} (cm^{-1}): 3063, 2925, 1657, 1321, 1311, 1234, 917, 761, 692. Data are consistent with reported literature values.^[517]

4-benzoylquinazoline (22k)



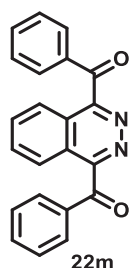
Purified using Cyclohexane/EtOAc [85:15] as eluent. White solid; **60%** yield (35 mg, 0.149 mmol). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.42 (s, 1H), 8.16 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.99 – 7.93 (m, 3H), 7.68 – 7.62 (m, 2H), 7.49 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 193.17, 164.30, 154.04, 151.44, 135.40, 134.89, 134.72, 130.86, 129.26, 129.01, 128.98, 126.05, 122.29. **FT-IR** ν_{\max} (cm^{-1}): 3061, 2926, 1672, 1550, 1492, 1450, 1278, 1226, 927, 766, 716, 637. Data are consistent with reported literature values.^[518]

1-benzoylphthalazine (22l)



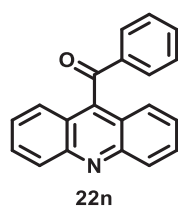
Purified using Cyclohexane/EtOAc [30:70] as eluent. White solid; **51%** yield (30 mg, 0.128 mmol). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.66 (s, 1H), 8.21 (dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 8.00 – 7.93 (m, 2H), 7.64 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.49 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 192.90, 156.33, 152.35, 136.19, 134.48, 133.90, 133.34, 131.25, 128.84, 127.37, 127.26, 125.47, 125.14. **FT-IR** ν_{\max} (cm^{-1}): 3061, 2924, 1668, 1596, 1449, 1224, 931, 759, 714, 645. **HRMS (ESI)**: m/z calcd for: $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 235.0866, Found: 235.0871.

1,4-dibenzoylphthalazine (22m)



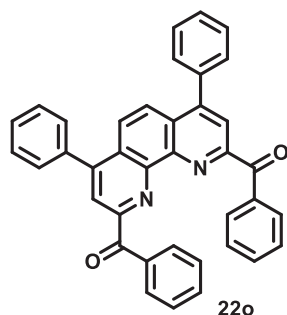
Purified using Cyclohexane/EtOAc [80:20] as eluent. White solid; **19%** yield (16 mg, 0.047 mmol). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.25 (dd, *J* = 6.3, 3.2 Hz, 2H), 8.08 – 8.06 (m, 4H), 7.96 (dd, *J* = 6.3, 3.2 Hz, 2H), 7.68 – 7.64 (m, 1H), 7.51 (t, *J* = 7.8 Hz, 4H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 192.69, 157.12, 136.03, 134.70, 133.91, 131.26, 128.92, 125.90, 125.59. **FT-IR** ν_{\max} (cm⁻¹): 2923, 1666, 1596, 1450, 1242, 1229, 918, 768, 710, 681. **HRMS (ESI)**: *m/z* calcd for: C₂₂H₁₅N₂O₂ [M+H]⁺: 339.1128, Found: 339.1134.

9-benzoylacridine (22n)



Purified using DCM/EtOAc [95:05] as eluent. Pale yellow solid; **75%** yield (53 mg, 0.187 mmol). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.30 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.81 – 7.76 (m, 4H), 7.71 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.64 – 7.59 (m, 1H), 7.48 – 7.41 (m, 4H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 197.86, 148.69, 143.87, 137.29, 134.87, 130.70, 130.23, 130.08, 129.29, 127.02, 125.59, 123.17. **FT-IR** ν_{\max} (cm⁻¹): 3058, 2925, 1660, 1448, 1233, 899, 747, 705, 622. Data are consistent with reported literature values.^[337]

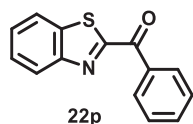
2,9-dibenzoyl-4,7-diphenyl-1,10-phenanthroline (22o)



Purified using Cyclohexane/EtOAc [90:10] as eluent. White solid; **66%** yield (89 mg, 0.165 mmol). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.58 (d, *J* = 7.7 Hz, 4H), 8.39 (s, 2H), 8.04 (s, 2H), 7.60 – 7.50 (m, 12H), 7.25 (t, *J* = 7.7 Hz, 4H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 192.85, 154.50, 150.05, 146.01, 137.56,

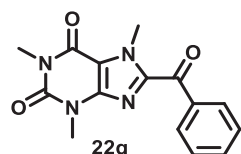
136.56, 133.12, 132.19, 129.93, 129.08, 129.00, 128.36, 128.15, 126.00, 123.98. **FT-IR** ν_{\max} (cm⁻¹): 3061, 2925, 1664, 1652, 1447, 1356, 1256, 713, 704. **HRMS (ESI)**: m/z calcd for: C₃₈H₂₅N₂O₂ [M+H]⁺: 541.1911, Found: 541.1914.

2-benzoyl-1,3-benzothiazole (22p)



Purified using Cyclohexane/EtOAc [95:05] as eluent. Pale yellow solid; **84%** yield (50 mg, 0.209 mmol). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.56 – 8.53 (m, 2H), 8.25 – 8.22 (m, 1H), 8.02 – 8.00 (m, 1H), 7.68 – 7.64 (m, 1H), 7.60 – 7.52 (m, 4H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 185.53, 167.30, 154.07, 137.19, 135.15, 134.09, 131.47, 128.69, 127.81, 127.11, 125.92, 122.36. **FT-IR** ν_{\max} (cm⁻¹): 3062, 1644, 1481, 1287, 1272, 1120, 888, 759, 706, 671. Data are consistent with reported literature values.^[519]

8-benzoyl-1,3,7-trimethyl-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione (22q)



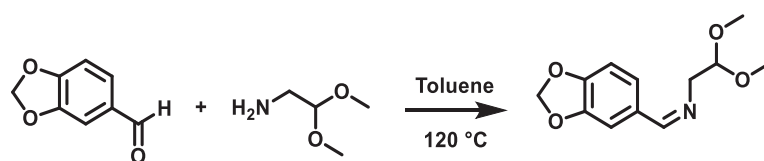
Purified using Cyclohexane/EtOAc [70:30] as eluent. White solid; **42%** yield (31 mg, 0.104 mmol). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.30 – 8.27 (m, 2H), 7.65 – 7.61 (m, 1H), 7.53 – 7.48 (m, 2H), 4.35 (s, 3H), 3.60 (s, 3H), 3.43 (s, 3H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 184.14, 156.03, 151.75, 146.76, 144.49, 136.40, 134.07, 131.29, 128.58, 110.46, 35.13, 30.13, 28.47. **FT-IR** ν_{\max} (cm⁻¹): 2955, 1706, 1664, 1600, 1547, 1251, 910. **HRMS (ESI)**: m/z calcd for: C₁₅H₁₅N₄O₃ [M+H]⁺: 299.1139, Found: 299.1145.

4.4. Application for the synthesis of natural alkaloids

a) Synthesis of common intermediary

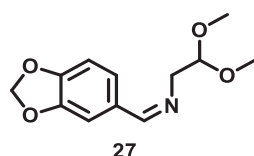
The molecule (**30**): 2*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*g*]isoquinoline containing a methylenedioxy functional group at positions 6,7 of the isoquinoline was used as an intermediary for the convergent synthesis of natural products (direct precursor (**32**) of Liriodenine (**33**) and Pulcheotine (**31**)). This compound was obtained in 4 steps with 78% overall yield according to reported literature procedures.^[371–373]

Step 1: Condensation



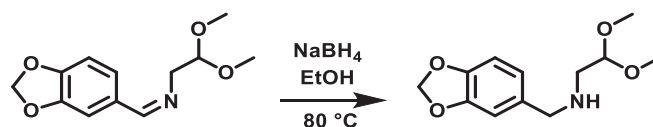
Piperonal (1 equiv., 6.00 g, 40 mmol) was dissolved in dry toluene (150 mL) and 2,2-dimethoxyethylamine (1.05 equiv., 4.55 mL, 42 mmol) was added. The solution was boiled under reflux in a Dean-Stark apparatus during 4 hours until no further water was evolved (around 0.7 mL). The mixture was cooled down and removal of solvent under reduced pressure then gave slightly yellow oil. The ¹H NMR of the residue showed pure desired compound (>98%). Yield was quantitative and the imine was used without further purification (**100%** yield, 9.49 g, 40.0 mmol).

(Z)-(2H-1,3-benzodioxol-5-ylmethylidene)(2,2-dimethoxyethyl)amine (27)



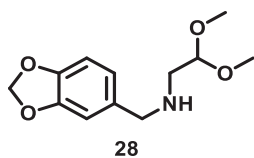
Slightly yellow oil; **100%** yield (9.49 g, 40.0 mmol). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.14 (t, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.98 (s, 2H), 4.63 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 3.71 (dd, *J* = 5.3, 1.3 Hz, 2H), 3.40 (s, 6H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 162.49, 149.95, 148.25, 130.98, 124.59, 107.99, 106.63, 104.02, 101.46, 63.37, 54.16. FT-IR ν_{max} (cm⁻¹): 2899, 2833, 1645, 1487, 1446, 1250, 1124, 1033, 929, 807. Data are consistent with reported literature values.^[373]

Step 2: Imine reduction



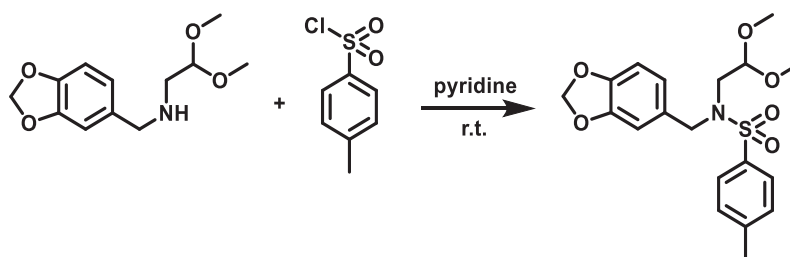
(2H-1,3-benzodioxol-5-ylmethylidene)(2,2-dimethoxyethyl)amine (1 equiv., 9.00 g, 37.9 mmol) was dissolved in EtOH (85 mL), and NaBH₄ (1.62 equiv., 2.32 g, 61.4 mmol) was added over 1 hour while the solution was stirred at 75 °C. Then, the reaction mixture was stirred at reflux for an additional hour. The reaction mixture was cooled down and diluted with water (150 mL). The amine was extracted into DCM (3 x 100 mL) and the extract washed with water (3 x 60 mL) and brine (120 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered off and concentrated under vacuum to provide colorless oil. The ¹H NMR of the residue showed pure desired compound (>98%). Yield was quantitative and the amine was used without further purification (**100%** yield, 9.08 g, 37.9 mmol).

(2*H*-1,3-benzodioxol-5-ylmethyl)(2,2-dimethoxyethyl)amine (28)



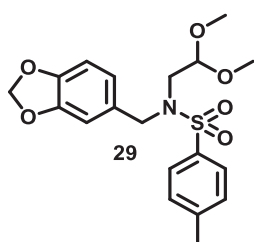
Colorless oil; **100%** yield (9.08 g, 37.9 mmol). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6.81 (t, $J = 1.0$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 1.0$ Hz, 2H), 5.91 (s, 2H), 4.45 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.34 (s, 6H), 2.70 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 147.91, 146.73, 134.29, 121.46, 108.88, 108.28, 104.13, 101.08, 54.20, 53.87, 50.54. **FT-IR** ν_{max} (cm^{-1}): 2900, 2832, 1489, 1441, 1245, 1036, 926, 807. Data are consistent with reported literature values.^[373]

Step 3: Tosylation



(2*H*-1,3-benzodioxol-5-ylmethyl)(2,2-dimethoxyethyl)amine (1 equiv., 6.38 g, 26.7 mmol) was dissolved in dry pyridine (20 mL) and tosyl chloride (1.1 equiv., 5.59 g, 29.3 mmol) (freshly recrystallized) in dry pyridine (20 mL) was added. The solution which became yellow intense was stirred at room temperature for 4 days, during which time plates of pyridine hydrochloride usually separated. The mixture was then poured into water (150 mL) and extracted with Et_2O (3 x 80 mL). The organic layer was then washed with dilute (<1 M) aqueous HCl (3 x 100 mL) and the pH of the aqueous layer during the last washing was checked to be acidic. Organic layer was washed with water (3 x 100 mL), dried over Na_2SO_4 , filtered off and concentrated under reduced pressure to provide a pale yellow solid. The $^1\text{H NMR}$ showed pure desired compound (>98%). The required tosylate was used without further purification (**90%** yield, 9.44 g, 24.0 mmol).

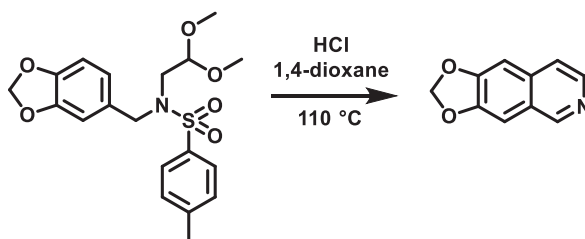
***N*-(2*H*-1,3-benzodioxol-5-ylmethyl)-*N*-(2,2-dimethoxyethyl)-4-methylbenzene-1-sulfonamide (29)**



Pale yellow solid; **90%** yield (9.44 g, 24.0 mmol). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.70 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.28 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.69 – 6.67 (m, 2H), 6.64 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 5.90 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.32 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 3.23 (s, 6H), 3.19 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 2.41 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ

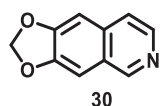
(ppm): 148.03, 147.35, 143.50, 137.77, 130.13, 129.84, 127.39, 122.29, 109.21, 108.19, 104.10, 101.23, 54.84, 52.48, 48.59, 21.71. **FT-IR** ν_{\max} (cm⁻¹): 2935, 2836, 1490, 1444, 1338, 1241, 1156, 1037, 930, 810, 760, 659, 547. Data are consistent with reported literature values.^[371]

Step 4: Cyclisation



N-(2*H*-1,3-benzodioxol-5-ylmethyl)-*N*-(2,2-dimethoxyethyl)-4-methylbenzene-1-sulfonamide (1 equiv., 8.50 g, 21.6 mmol) was dissolved in 1,4-dioxane (205 mL) under dry nitrogen in the dark and HCl (4.37 equiv., 6 M, 15.7 mL, 94.4 mmol) was added. The solution was heated under reflux for 4 hours until TLC (after neutralization of sample) showed that no further reaction occurred. The solution was poured into water (300 mL), extracted with Et₂O (4 x 100 mL), and the aqueous layer was made alkaline with dilute ammonium hydroxide solution and re-extracted with Et₂O (4 x 150 mL). The combined second extracts were washed with water (3 x 150 mL) and dried over Na₂SO₄. Removal of the solvent under reduced pressure provided the expected compound as a white solid. The ¹H NMR showed pure desired compound (>98%). The required isoquinoline was used without further purification (**87%** yield, 3.25 g, 18.8 mmol).

[1,3]dioxolo[4,5-*g*]isoquinoline (**30**)

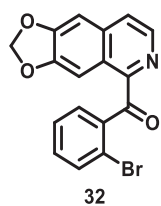


White solid; **87%** yield (3.25 g, 18.8 mmol). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.97 (s, 1H), 8.34 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.08 (s, 2H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 150.92, 150.33, 148.36, 142.28, 134.19, 126.03, 120.08, 103.13, 102.44, 101.64. **FT-IR** ν_{\max} (cm⁻¹): 2917, 1498, 1473, 1258, 1041, 947, 901, 863. Data are consistent with reported literature values.^[520,521]

b) Synthesis of natural alkaloids *via* the photo-induced acylation

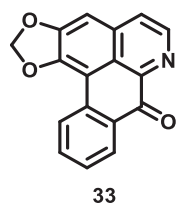
Starting from the synthesized molecule **30**, natural alkaloids (direct precursor (**32**) of Liriodenine (**33**) and Pulcheotine (**31**)) can be obtained in one step by coupling with the corresponding α -keto acids **21j** and **21c**, following the general photo-induced procedure for acylation of *N*-heterocycles presented previously.

[1,3]dioxolo[4,5-g]isoquinolin-5-yl(2-bromophenyl)methanone (**32**)



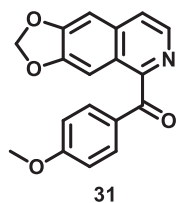
Purified using Cyclohexane/EtOAc [80:20] as eluent. Yellow solid; **73%** yield (65 mg, 0.183 mmol). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.36 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.63 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 7.44 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.34 (td, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.14 (s, 2H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 197.32, 151.59, 151.21, 150.54, 141.82, 140.75, 136.15, 133.23, 132.00, 130.88, 127.48, 124.86, 123.78, 120.62, 102.94, 102.71, 102.16. **FT-IR** ν_{\max} (cm⁻¹): 2910, 1675, 1460, 1273, 1212, 1038, 948, 743. Data are consistent with reported literature values.^[377]

Liriodenine (**33**)



The anti-tumoral compound Liriodenine (**33**) can be synthesized with 45% yield in one step from the direct precursor molecule (**32**) by a reductive photocyclization reported in the literature^[377] using sodium borohydride in methanol under irradiation with a mercury lamp at room temperature.

Pulcheotine A (**31**)



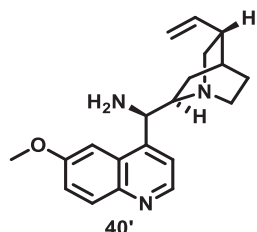
Purified using Cyclohexane/EtOAc [70:30] as eluent. White solid; **78%** yield (60 mg, 0.195 mmol). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.41 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.92 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.08 (s, 2H), 3.85 (s, 3H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 193.71, 164.16, 154.88, 151.26, 149.43, 140.53, 135.68, 133.33, 129.77, 123.99, 121.99, 113.90, 102.91, 102.37, 102.01, 55.70. **FT-IR** ν_{\max} (cm⁻¹): 2911, 1596, 1461, 1260, 1242, 1161, 1036, 948, 844. Data are consistent with reported literature values.^[334]

5. Stereoselective functionalization

5.1. Synthesis of substrates

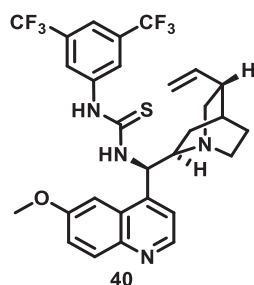
a) Bifunctional organocatalysts^[457,458,476]

(*R*)-(6-methoxyquinolin-4-yl)((1*S*,2*R*,4*S*,5*R*)-5-vinylquinuclidin-2-yl)methanamine (40')



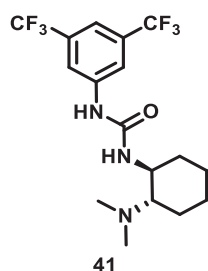
Quinidine (1 equiv., 1.62 g, 5 mmol) and PPh₃ (1.2 equiv., 1.57 g, 6 mmol) were dissolved in THF (25 mL), and the solution was cooled to 0 °C. Then, DIAD (1.2 equiv., 1.19 mL, 6 mmol) was subsequently added to the mixture. To the resulting solution was added dropwise a solution of diphenylphosphoryl azide (1.2 equiv., 1.30 mL, 6 mmol) in THF (10 mL) at 0 °C. The mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 18 hours. The reaction mixture was then heated to 50 °C and stirred for 6 hours. After that, PPh₃ (1.3 equiv., 1.71 g, 6.5 mmol) was added again, and the mixture was stirred at 50 °C for additional 3 hours. After the solution was cooled to room temperature, H₂O (0.5 mL) was added, and the solution was stirred for 16 hours. The solvents were removed under reduced pressure, and the residue was dissolved in 50 mL of a [1:1] mixture DCM/HCl (10% aq.). The aqueous phase was separated and washed with DCM (4 x 25 mL). It was subsequently made alkaline with aqueous NH₃, and the aqueous phase was extracted with DCM (4 x 25 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel using EtOAc/MeOH [9:1] then CHCl₃/MeOH [8:2] as eluent to give the corresponding amine as a yellowish foam (**56%** yield, 905 mg, 2.80 mmol). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.74 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.60 (br.s, 1H), 7.53 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J* = 9.3, 2.7 Hz, 1H), 5.86 (tt, *J* = 10.7, 6.4 Hz, 1H), 5.10 (dt, *J* = 5.8, 1.5 Hz, 1H), 5.06 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 4.69 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.16 – 2.96 (m, 4H), 2.42 (br.s, 2H), 2.35 – 2.25 (m, 1H), 1.65 (br.s, 1H), 1.62 – 1.52 (m, 2H), 1.25 – 1.08 (m, 2H), 1.03 – 0.91 (m, 1H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 157.83, 147.98, 147.64, 144.89, 140.89, 131.96, 128.89, 121.79, 120.08, 114.67, 101.69, 62.62, 55.65, 49.71, 47.60, 39.59, 31.07, 27.77, 26.85, 25.19. Data are consistent with reported literature values.^[458,476]

1-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-((R)-(6-methoxyquinolin-4-yl)((1S,2R,4S,5R)-5-vinylquinuclidin-2-yl)methyl)thiourea (40)



To a solution of the previously obtained amine (1 equiv., 400 mg, 1.24 mmol) in dry THF (3.6 mL) was slowly added a solution 3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl isothiocyanate (1 equiv., 0.23 mL, 1.24 mmol) in dry THF (1.8 mL) at room temperature. The mixture was then stirred at room temperature overnight. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography on silica gel using EtOAc/MeOH [9:1] as eluent. The corresponding thiourea was obtained as a white amorphous solid (**73%** yield, 536 mg, 0.901 mmol). $[\alpha]_D^{20} = +196.2$ ($c = 0.50$, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.75 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.97 (s, 2H), 7.74 (br.s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.47 (br.s, 1H), 7.41 (dd, $J = 9.3, 2.5$ Hz, 1H), 6.14 (br.s, 1H), 5.92 – 5.78 (m, 1H), 5.46 (br.s, 1H), 5.32 – 5.18 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.80 – 3.47 (m, 3H), 3.34 – 3.11 (m, 3H), 2.61 (br.s, 1H), 1.95 – 1.77 (m, 2H), 1.75 – 1.65 (m, 1H), 1.56 – 1.43 (m, 1H), 1.32 – 1.19 (m, 1H). $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) δ (ppm): -62.93 (s, 6F). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 181.34, 158.38, 147.69, 147.60, 144.98, 140.29, 139.69, 132.69 (q, $J = 33.7$ Hz), 131.98, 128.14 (q, $J = 5.2$ Hz), 123.77, 123.70, 123.13 (q, $J = 272.8$ Hz), 122.55, 118.88 (q, $J = 5.6$ Hz), 115.59, 101.90, 61.79, 55.86, 54.05, 48.76, 47.26, 38.89, 27.35, 26.20, 25.11. Data are consistent with reported literature values.^[458,476]

1-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-((1S,2S)-2-(dimethylamino)cyclohexyl)urea (41)



To a solution of (1S,2S)-N1,N1-dimethylcyclohexane-1,2-diamine (1 equiv., 176 mg, 1.24 mmol) in dry THF (3.6 mL) was slowly added a solution 1-isocyanato-3,5-bis(trifluoromethyl)benzene (1 equiv., 0.22 mL, 1.24 mmol) in dry THF (1.8 mL) at room temperature. The mixture was then stirred at room temperature overnight. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography on silica gel using DCM/MeOH [8:2] as eluent and passed through a short plug of neutral alumina using EtOAc as eluent. The corresponding thiourea was obtained as a white amorphous solid (**97%** yield, 477 mg, 1.20 mmol). $[\alpha]_D^{20} = +35.8$ ($c = 0.93$, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.30 (br.s, 1H), 7.82 (s, 2H), 7.43 (s, 1H), 5.89 (br.s, 1H), 3.37 (tt, $J = 10.6, 3.9$ Hz, 1H),

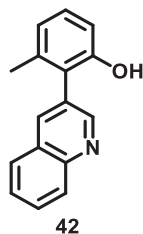
2.48 – 2.41 (m, 1H), 2.34 – 2.29 (m, 1H), 2.28 (s, 6H), 1.90 – 1.80 (m, 2H), 1.74 – 1.67 (m, 1H), 1.35 – 1.07 (m, 4H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ (ppm): -63.08 (s, 6F). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 155.77, 141.16, 132.26 (q, *J* = 33.3 Hz), 123.41 (q, *J* = 272.9 Hz), 118.77 (q, *J* = 3.2 Hz), 115.65 (dq, *J* = 11.5, 3.8 Hz), 67.65, 52.07, 40.41, 33.96, 25.31, 24.89, 21.72. Data are consistent with reported literature values.^[457]

b) Biaryls bearing *N*-heterocycle moiety

General procedure for the Suzuki coupling

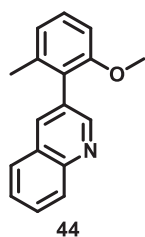
Brominated *N*-heterocycle (1 equiv.), arylboronic acid (2 equiv.), K₂CO₃ (5 equiv.) and Pd(PPh₃)₄ (5 mol%) were loaded under air in a microwave vial. A mixture [3:1] of dioxane and water (0.05 M) was then added and the vial was closed. The heterogenous mixture was stirred for 1 min and the vial was put in the microwave oven (2 hours, 110 °C, 1 atm, absorption low level). After cooling, the solution was then quenched with saturated aqueous NaHCO₃, diluted with water and EtOAc. The aqueous phase was extracted with EtOAc and the organic extracts were dried over anhydrous Na₂SO₄. The solvents were removed under reduced pressure and the crude product was purified by column chromatography on silica gel with the appropriate eluent, yielding the corresponding *N*-heterobiaryl coupling product.

3-methyl-2-(quinolin-3-yl)phenol (42)



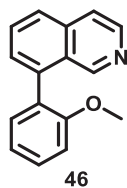
Purified using DCM/EtOAc [8:2] as eluent. White solid; **93%** yield (351 mg, 1.49 mmol). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.80 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.78 (ddd, *J* = 8.4, 7.0, 1.4 Hz, 1H), 7.60 (ddd, *J* = 8.2, 7.0, 1.2 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.09 (br.s, 1H), 2.09 (s, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 154.06, 152.24, 146.81, 138.14, 137.85, 130.19, 129.83, 129.61, 128.95, 128.13, 128.10, 127.38, 124.80, 122.56, 113.89, 20.86. **GCMS (EI):** *m/z* calcd for: C₁₆H₁₃NO [M]⁺: 235.1, Found: 235.2.

3-(2-methoxy-6-methylphenyl)quinoline (44)



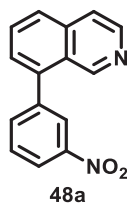
Purified using DCM/EtOAc [95:5] as eluent. White solid; **98%** yield (393 mg, 1.58 mmol). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.78 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.83 (dd, *J* = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 7.72 (ddd, *J* = 8.4, 7.0, 1.4 Hz, 1H), 7.55 (ddd, *J* = 8.0, 7.0, 1.2 Hz, 1H), 7.29 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.95 (dt, *J* = 7.7, 0.8 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.13 (s, 3H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 157.51, 152.83, 147.11, 138.32, 136.77, 131.01, 129.45, 129.38, 129.14, 128.20, 128.07, 127.20, 126.73, 122.94, 108.62, 55.85, 20.76. **GCMS (EI)**: *m/z* calcd for: C₁₇H₁₅NO [M]⁺: 249.1, Found: 249.2.

8-(2-methoxyphenyl)isoquinoline (46)



Purified using Cyclohexane/EtOAc [8:2] as eluent. White solid; **92%** yield (346 mg, 1.47 mmol). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.98 (s, 1H), 8.49 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J* = 8.3, 7.0 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.49 – 7.42 (m, 2H), 7.29 (dd, *J* = 7.4, 1.7 Hz, 1H), 7.09 (td, *J* = 7.4, 0.8 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 157.22, 152.07, 142.84, 138.07, 136.02, 132.06, 130.16, 129.92, 128.88, 127.74, 127.24, 126.30, 120.98, 120.67, 111.10, 55.69. **GCMS (EI)**: *m/z* calcd for: C₁₆H₁₃NO [M]⁺: 235.1, Found: 235.1.

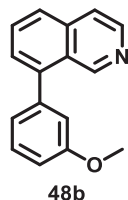
8-(3-nitrophenyl)isoquinoline (48a)



Purified using Cyclohexane/EtOAc [7:3] as eluent. Pale brown solid; **87%** yield (217 mg, 0.867 mmol). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.18 (s, 1H), 8.59 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 8.39 (dd, *J* = 2.3, 1.6 Hz, 1H), 8.34 (ddd, *J* = 8.2, 2.3, 1.1 Hz, 1H), 7.90 (dt, *J* = 8.3, 0.8 Hz, 1H), 7.85 (ddd, *J* = 7.6, 1.6, 1.1 Hz, 1H), 7.78 – 7.68 (m, 3H), 7.54 (dd, *J* = 7.1, 1.1 Hz, 1H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 150.38, 148.73, 143.63,

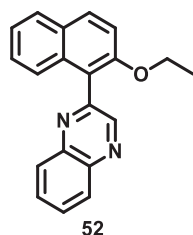
140.62, 138.45, 136.50, 136.27, 130.10, 129.72, 128.78, 127.54, 126.50, 125.03, 123.17, 120.94. **GCMS (EI)**: m/z calcd for: $C_{15}H_{10}N_2O_2$ $[M]^{++}$: 250.1, Found: 250.2.

8-(3-methoxyphenyl)isoquinoline (48b)



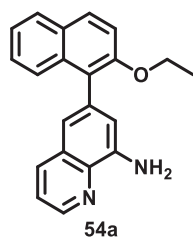
Purified using Cyclohexane/EtOAc [8:2] as eluent. White solid; **96%** yield (113 mg, 0.480 mmol). **1H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9.32 (t, $J = 0.9$ Hz, 1H), 8.53 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.81 (dt, $J = 8.3, 0.9$ Hz, 1H), 7.73 – 7.67 (m, 2H), 7.52 (dd, $J = 7.0, 1.1$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J = 8.3, 7.4$ Hz, 1H), 7.08 (ddd, $J = 7.6, 1.5, 1.0$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J = 2.3, 1.6$ Hz, 1H), 7.00 (ddd, $J = 8.3, 2.5, 0.9$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H). **^{13}C NMR** (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 159.86, 151.43, 143.06, 141.16, 140.28, 136.40, 130.06, 129.70, 128.28, 126.91, 126.30, 122.79, 120.72, 115.87, 113.77, 55.57. **GCMS (EI)**: m/z calcd for: $C_{16}H_{13}NO$ $[M]^{++}$: 235.1, Found: 235.2.

2-(2-ethoxynaphthalen-1-yl)quinoxaline (52)



Purified using Cyclohexane/EtOAc [9:1] as eluent. Orange solid; **99%** yield (296 mg, 0.986 mmol). **1H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9.02 (s, 1H), 8.22 – 8.17 (m, 2H), 7.96 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.85 – 7.78 (m, 3H), 7.67 – 7.64 (m, 1H), 7.40 – 7.33 (m, 3H), 4.16 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.25 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). **^{13}C NMR** (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 154.72, 152.66, 148.91, 142.66, 141.17, 133.39, 131.72, 130.01, 129.88, 129.83, 129.53, 129.45, 128.41, 127.61, 124.40, 124.24, 120.89, 114.56, 65.39, 15.10. **GCMS (EI)**: m/z calcd for: $C_{20}H_{16}N_2O$ $[M]^{++}$: 300.1, Found: 300.2.

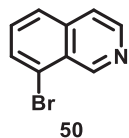
6-(2-ethoxynaphthalen-1-yl)quinolin-8-amine (54a)



Purified using Cyclohexane/EtOAc [8:2] as eluent. Pale yellow solid; **97%** yield (305 mg, 0.970 mmol). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.79 (dd, $J = 4.2, 1.7$ Hz, 1H), 8.07 (dd, $J = 8.3, 1.5$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.81 (dd, $J = 7.6, 1.9$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J = 7.6, 1.5$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J = 8.3, 4.2$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.33 – 7.27 (m, 2H), 7.15 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 5.01 (br.s, 2H), 4.09 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.21 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 153.38, 147.56, 143.60, 138.07, 136.35, 136.15, 133.89, 129.42, 129.29, 128.98, 128.01, 126.62, 126.46, 125.75, 123.88, 121.61, 118.53, 116.22, 114.06, 65.88, 15.32. **GCMS (EI)**: m/z calcd for: C₂₁H₁₈N₂O [M]⁺: 314.1, Found: 314.2.

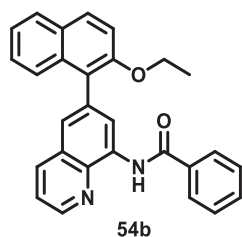
c) Miscellaneous

8-bromoisoquinoline (50)



A flask equipped with a Dean-Stark apparatus was charged with 2-bromobenzaldehyde (1 equiv., 5.63 mL, 48 mmol), 2,2-dimethoxyethylamine (1 equiv., 5.21 mL, 48 mmol) and toluene (70 mL) under argon atmosphere. The mixture was heated under reflux and after the theoretical amount of water was generated, stirring was continued for 1 hour. Toluene was removed under reduced pressure and the corresponding imine was obtained quantitatively. The imine was dissolved in DCM (50 mL) and AlCl₃ (3.3 equiv., 21.23 g, 159 mmol) was added slowly at 0 °C under argon atmosphere and the mixture was stirred for 2 hours. Then, the mixture was heated to 45 °C and stirred further for 2 hours under reflux. The mixture was transferred to a dropping funnel and added dropwise for 20 min in 200 mL of cold water (0 °C). After the completion of the addition, aqueous caustic soda was added dropwise until just before the aqueous layer becomes cloudy and DCM layer was separated. The aqueous layer was extracted with 2 x 20 mL of DCM and the combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel with Cyclohexane/EtOAc [85:15] as eluent, yielding to 8-bromoisoquinoline as a pale yellow solid (**64%** yield, 6.43 g, 31 mmol). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.61 (s, 1H), 8.60 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 7.83 (dd, $J = 7.4, 0.9$ Hz, 1H), 7.77 (ddd, $J = 8.3, 0.9, 0.7$ Hz, 1H), 7.61 (dd, $J = 5.7, 0.7$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 8.3, 7.4$ Hz, 1H). Data are consistent with reported literature values.^[522]

***N*-(6-(2-ethoxynaphthalen-1-yl)quinolin-8-yl)benzamide (54b)**



6-(2-ethoxynaphthalen-1-yl)quinolin-8-amine (1 equiv., 80 mg, 0.254 mmol) was dissolved in DCM (2 mL) under argon and placed in an ice bath. Then, Et₃N (1.25 equiv., 44 μL, 0.318 mmol) was added, followed by the addition of benzoyl chloride (1 equiv., 30 μL, 0.254 mmol) at 0 °C. The resulting solution was stirred at room temperature for 19 hours. The reaction mixture was quenched with addition of water (5 mL) and stirred for 10 min. The organic layer was extracted with DCM (3 x 10 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel, eluted with Cyclohexane/EtOAc [9:1], affording the corresponding benzamide as a white solid (**97%** yield, 103 mg, 0.246 mmol). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 10.79 (br.s, 1H), 9.00 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.88 (dd, *J* = 4.3, 1.7 Hz, 1H), 8.20 (dd, *J* = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 8.09 – 8.06 (m, 2H), 7.88 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.84 – 7.81 (m, 1H), 7.57 – 7.49 (m, 6H), 7.37 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.35 – 7.28 (m, 2H), 4.16 (dq, *J* = 2.7, 7.0 Hz, 1H), 4.14 (dq, *J* = 2.7, 7.0 Hz, 1H), 1.24 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 165.45, 153.56, 148.33, 138.38, 136.70, 136.64, 136.48, 135.52, 134.35, 133.74, 131.95, 129.64, 129.36, 128.98, 128.12, 127.53, 126.65, 125.75, 125.43, 123.89, 123.82, 121.96, 120.60, 115.70, 65.75, 15.29. **GCMS (EI)**: *m/z* calcd for: C₂₈H₂₂N₂O₂ [M]⁺: 418.2, Found: 418.3.

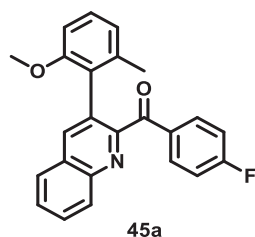
5.2. Characteristic data of products

a) Acylation

General procedure for the acylation reaction

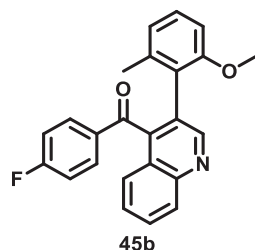
The *N*-heterobiaryl derivative (1 equiv., 0.1 mmol), the bifunctional organocatalyst (15 mol%) and the appropriate solvent (4 mL, 0.025 M) were loaded in a sealed tube under air atmosphere. The solution was then stirred at room temperature for 30 min. Subsequently, the adequate α-ketoacid (2 equiv., 0.2 mmol) and K₂S₂O₈ (2 equiv., 54 mg, 0.2 mmol) were added to the solution under air. The resulting mixture was stirred at room temperature under irradiation with 2 x 26 W CFL bulbs for 15 hours (see picture of the reaction set-up). After opening of the reaction tube, off-gassing was observed. The mixture was diluted with DCM, washed with an aqueous saturated solution of NaHCO₃ and extracted two times with DCM. The combined organic layers were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered off and concentrated under reduced pressure to afford the crude product. The residue was purified by column chromatography on silica gel with the appropriate eluent, providing the acylated *N*-heterobiaryl.

(4-fluorophenyl)(3-(2-methoxy-6-methylphenyl)quinolin-2-yl)methanone (45a)



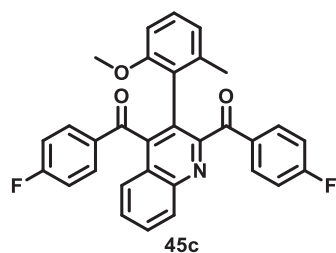
Purified using Pentane/EtOAc [95:05] as eluent. White solid; **41%** yield (13 mg, 0.035 mmol). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.15 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.95 (dd, *J* = 8.9, 5.6 Hz, 2H), 7.87 (dd, *J* = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 7.76 (ddd, *J* = 8.4, 7.0, 1.4 Hz, 1H), 7.63 (ddd, *J* = 8.1, 7.0, 1.1 Hz, 1H), 7.18 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.91 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 2.20 (s, 3H). **¹⁹F NMR** (376 MHz, CDCl₃) δ (ppm): -105.33 (s, 1F). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 192.28 165.94 (d, *J* = 255.0 Hz), 156.90, 156.16, 145.82, 138.78, 138.39, 133.68 (d, *J* = 9.1 Hz), 132.44 (d, *J* = 2.6 Hz), 130.10, 130.06, 129.91, 129.10, 128.53, 127.97, 127.85, 126.44, 123.08, 115.29 (d, *J* = 21.8 Hz), 107.77, 54.91, 20.86. **GCMS (EI)**: *m/z* calcd for: C₂₄H₁₈FNO₂ [M]⁺: 371.1, Found: 371.2. **Chiral HPLC**: *t_R* = 18.96, 38.70 min (CHIRALPAK® ADH column, *n*-Hex/*i*PrOH (98:2), 25 °C, 0.8 mL.min⁻¹).

(4-fluorophenyl)(3-(2-methoxy-6-methylphenyl)quinolin-4-yl)methanone (45b)



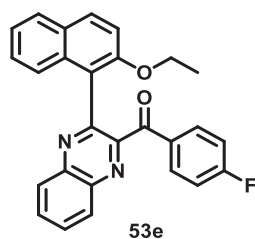
Purified using Pentane/EtOAc [95:05] as eluent. White solid; **16%** yield (5 mg, 0.013 mmol). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.77 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.75 (ddd, *J* = 8.4, 6.8, 1.4 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J* = 8.9, 5.5 Hz, 2H), 7.60 (dd, *J* = 8.4, 1.0 Hz, 1H), 7.49 (ddd, *J* = 8.4, 6.8, 1.4 Hz, 1H), 7.11 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.94 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.79 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.50 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.43 (s, 3H), 2.04 (s, 3H). **¹⁹F NMR** (376 MHz, CDCl₃) δ (ppm): -103.66 (s, 1F). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 195.20, 166.23 (d, *J* = 256.6 Hz), 156.68, 152.82, 147.35, 144.34, 139.38, 133.25 (d, *J* = 2.7 Hz), 132.47 (d, *J* = 9.5 Hz), 130.03, 129.86, 129.77, 127.70, 125.40, 124.50, 122.67, 115.44 (d, *J* = 22.2 Hz), 107.61, 55.01, 20.56. (2C missing overlapping). **GCMS (EI)**: *m/z* calcd for: C₂₄H₁₈FNO₂ [M]⁺: 371.1, Found: 371.2. **Chiral HPLC**: *t_R* = 38.69, 48.85 min (CHIRALPAK® ADH column, *n*-Hex/*i*PrOH (98:2), 35 °C, 0.5 mL.min⁻¹).

(3-(2-methoxy-6-methylphenyl)quinoline-2,4-diyl)bis((4-fluorophenyl)methanone) (45c)



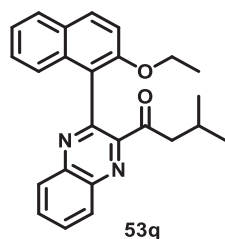
Purified using Pentane/EtOAc [95:05] as eluent. White solid; **19%** yield (8 mg, 0.016 mmol). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.23 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.92 (dd, *J* = 8.9, 5.6 Hz, 2H), 7.80 (ddd, *J* = 8.6, 6.9, 1.5 Hz, 1H), 7.68 – 7.61 (m, 3H), 7.58 (ddd, *J* = 8.4, 6.9, 1.2 Hz, 1H), 7.07 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.97 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.92 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.70 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.20 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.11 (s, 3H). **¹⁹F NMR** (376 MHz, CDCl₃) δ (ppm): -103.39 (s, 1F), -104.66 (s, 1F). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 194.79, 192.23, 166.27 (d, *J* = 256.3 Hz), 166.10 (d, *J* = 255.7 Hz), 157.15, 155.66, 146.31, 146.11, 140.01, 133.55 (d, *J* = 9.4 Hz), 133.12 (d, *J* = 2.6 Hz), 132.26 (d, *J* = 9.4 Hz), 132.23 (d, *J* = 3.3 Hz), 130.56, 130.45, 129.87, 128.82, 126.88, 125.41, 125.30, 123.05, 122.74, 115.41 (d, *J* = 22.2 Hz), 115.39 (d, *J* = 22.2 Hz), 106.97, 54.47, 20.64. **GCMS (EI)**: *m/z* calcd for: C₃₁H₂₁F₂NO₃ [M]⁺: 493.2, Found: 493.2. **Chiral HPLC**: *t_R* = 50.11, 61.30 min (CHIRALPAK® ADH column, *n*-Hex/*i*PrOH (98:2), 35 °C, 0.5 mL.min⁻¹).

(3-(2-ethoxynaphthalen-1-yl)quinoxalin-2-yl)(4-fluorophenyl)methanone (53e)



Purified using Pentane/EtOAc [9:1] as eluent. Yellow solid; **82%** yield (23 mg, 0.054 mmol). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.26 – 8.21 (m, 2H), 7.97 (dd, *J* = 8.9, 5.5 Hz, 2H), 7.92 – 7.85 (m, 3H), 7.79 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J* = 8.3, 1.1 Hz, 1H), 7.38 (ddd, *J* = 8.2, 6.8, 1.5 Hz, 1H), 7.34 (ddd, *J* = 8.2, 6.8, 1.5 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.04 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 3.91 (dq, *J* = 9.8, 7.0 Hz, 1H), 3.82 (dq, *J* = 9.8, 7.0 Hz, 1H), 0.95 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). **¹⁹F NMR** (376 MHz, CDCl₃) δ (ppm): -104.52 (s, 1F). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 190.83, 166.08 (d, *J* = 255.2 Hz), 153.22, 152.62, 151.77, 142.58, 139.52, 133.60 (d, *J* = 9.3 Hz), 133.54, 132.03 (d, *J* = 2.9 Hz), 131.53, 131.50, 130.74, 129.94, 129.73, 129.45, 128.36, 127.50, 124.62, 124.12, 120.52, 115.43 (d, *J* = 21.9 Hz), 113.35, 64.55, 14.75. **GCMS (EI)**: *m/z* calcd for: C₂₇H₁₉FN₂O₂ [M]⁺: 422.1, Found: 422.2.

1-(3-(2-ethoxynaphthalen-1-yl)quinoxalin-2-yl)-3-methylbutan-1-one (53q)



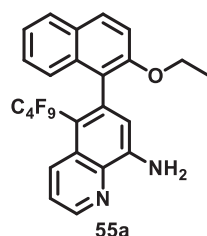
Purified using Cyclohexane/EtOAc [9:1] as eluent. Yellow solid; **92%** yield (41 mg, 0.107 mmol). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.24 – 8.18 (m, 2H), 7.92 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.87 – 7.81 (m, 3H), 7.44 – 7.41 (m, 1H), 7.36 – 7.31 (m, 2H), 7.27 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.07 (dq, J = 9.5, 7.0 Hz, 1H), 4.00 (dq, J = 9.5, 7.0 Hz, 1H), 3.27 (dd, J = 17.6, 6.7 Hz, 1H), 2.85 (dd, J = 17.6, 6.7 Hz, 1H), 2.16 (non, J = 6.7 Hz, 1H), 1.14 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.89 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 6.7 Hz, 3H). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 201.44, 153.30, 151.90, 150.66, 142.86, 139.96, 133.23, 131.47, 131.04, 130.47, 129.99, 129.58, 129.55, 128.40, 127.28, 124.40, 123.98, 121.79, 114.00, 64.96, 47.93, 24.17, 22.76, 15.08. **GCMS (EI)**: m/z calcd for: C₂₅H₂₄N₂O₂ [M]⁺: 384.2, Found: 384.3. [α]_D²⁰ = -1.5 (c = 0.86, CH₂Cl₂)

b) Perfluoroalkylation

General procedure for the perfluoroalkylation reaction

8-Aminoquinoline heterobiaryl derivative (1 equiv., 0.1 mmol) and K₂CO₃ (2 equiv., 28 mg, 0.2 mmol) were loaded in a sealed tube under argon atmosphere. Then, acetone (0.5 mL, 0.2 M) and the required amount of perfluorobutyl iodide (from 1.5 to 10 equiv.) were added. The resulting mixture was stirred at room temperature under irradiation with 2 x 26 W CFL bulbs for 15 hours (see picture of the reaction set-up). The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography on silica gel eluted with Pentane/EtOAc [9:1], to afford the perfluoroalkylated *N*-heterobiaryl.

6-(2-ethoxynaphthalen-1-yl)-5-(perfluorobutyl)quinolin-8-amine (55a)

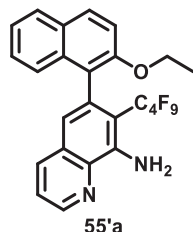


Purified using Pentane/EtOAc [9:1] as eluent. Pale yellow solid; **38%** yield (10 mg, 0.019 mmol). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.81 (dd, J = 4.1, 1.2 Hz, 1H), 8.51 (dd, J = 9.0, 1.2 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.79 – 7.77 (m, 1H), 7.49 (dd, J = 9.0, 4.2 Hz, 1H), 7.29 – 7.26 (m, 3H), 7.22 – 7.20 (m, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.36 (br.s, 2H), 4.14 (dq, J = 9.4, 7.0 Hz, 1H), 4.02 (dq, J = 9.4, 7.0 Hz, 1H), 1.18 (t, J = 7.0 Hz, 3H). **¹⁹F NMR** (376 MHz, CDCl₃) δ (ppm): -80.94 (tt, J = 10.0, 2.5 Hz, 3F), -96.75 – -96.50 (m, 1F), -

97.83 – -98.58 (m, 1F), -118.61 – -118.75 (m, 1F), -118.92 – -119.08 (m, 1F), -125.88 – -126.08 (m, 2F)].

GCMS (EI): m/z calcd for: $C_{25}H_{17}F_9N_2O$ $[M]^{*+}$: 532.1, Found: 532.2.

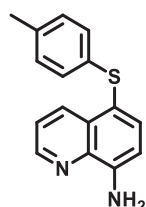
6-(2-ethoxynaphthalen-1-yl)-5,7-bis(perfluorobutyl)quinolin-8-amine (55'a)



Purified using Pentane/EtOAc [9:1] as eluent. Pale yellow solid; **11%** yield (3 mg, 0.006 mmol). **¹H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.81 (dd, $J = 4.2, 1.7$ Hz, 1H), 7.96 (dd, $J = 8.2, 1.7$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.78 – 7.76 (m, 1H), 7.47 (dd, $J = 8.2, 4.2$ Hz, 1H), 7.28 – 7.25 (m, 4H), 6.87 (s, 1H), 6.15 (br.s, 2H), 4.14 (dq, $J = 9.4, 7.0$ Hz, 1H), 4.02 (dq, $J = 9.4, 7.0$ Hz, 1H), 1.19 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). **¹⁹F NMR** (376 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): -80.94 (tt, $J = 10.0, 2.5$ Hz, 3F), -102.08 – -103.00 (m, 1F), -104.21 – -105.20 (m, 1F), -120.26 – -120.39 (m, 1F), -120.50 – -120.65 (m, 1F), -126.06 – -126.20 (m, 2F). **GCMS (EI):** m/z calcd for: $C_{25}H_{17}F_9N_2O$ $[M]^{*+}$: 532.1, Found: 532.2.

6. Preliminary results on photo-induced C-S coupling

5-(*p*-tolylthio)quinolin-8-amine



To a Schlenk tube under argon atmosphere were placed 8-quinolinamine (1 equiv., 29 mg, 0.2 mmol), bis(4-methylphenyl) disulfide (1 equiv., 49 mg, 0.2 mmol), $Ir[dF(CF_3)ppy]_2(dtbbpy)PF_6$ (1 mol%, 2.2 mg, 0.002 mmol) and $K_2S_2O_8$ (1 equiv., 54 mg, 0.2 mmol) in dry MeCN (2 mL). The reaction mixture was degassed with the Freeze-Pump-Thaw method 3 times and then stirred at room temperature for 15 hours under irradiation with 2 x 26 W CFL bulbs (see picture of the reaction set-up). The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography on silica gel using Cyclohexane/EtOAc [85:15] as eluent, yielding the expected C-S coupling product as a brown solid (**8%** yield, 4 mg, 0.015 mmol). **¹H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.74 (dd, $J = 4.1, 1.6$ Hz, 1H), 8.58 (dd, $J = 8.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J = 8.6, 4.1$ Hz, 1H), 6.95 – 6.88 (m, 5H), 5.21 (br.s, 2H), 2.22 (s, 3H). **¹³C NMR** (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 147.66, 146.09, 139.13, 137.48, 135.96, 135.08, 134.99, 130.79, 129.81, 126.71, 122.54, 115.19, 109.69, 21.06. Data are consistent with reported literature values.^[496]

Références bibliographiques

- [1] P. Anastas, J. Warner, *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford Press, New York, **1998**.
- [2] A. E. Allen, D. W. C. MacMillan, *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 633–658.
- [3] M. Shibasaki, M. Kanai, S. Matsunaga, N. Kumagai, *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 1117–1127.
- [4] Y. J. Park, J.-W. Park, C.-H. Jun, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 222–234.
- [5] H. Xu, S. J. Zuend, M. G. Woll, Y. Tao, E. N. Jacobsen, *Science* **2010**, *327*, 986–990.
- [6] Z.-Y. Han, H. Xiao, X.-H. Chen, L.-Z. Gong, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9182–9183.
- [7] S. P. Lathrop, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13628–13630.
- [8] J. A. Labinger, J. E. Bercaw, *Nature* **2002**, *417*, 507–514.
- [9] R. Jazzar, J. Hitce, A. Renaudat, J. Sofack-Kreutzer, O. Baudoin, *Chem. – Eur. J.* **2010**, *16*, 2654–2672.
- [10] H. M. L. Davies, R. E. J. Beckwith, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2861–2904.
- [11] J. Chatt, J. M. Davidson, *J. Chem. Soc.* **1965**, 843–855.
- [12] G. P. McGlacken, L. M. Bateman, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2447–2464.
- [13] T. W. Lyons, M. S. Sanford, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1147–1169.
- [14] J. Wencel-Delord, T. Dröge, F. Liu, F. Glorius, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4740–4761.
- [15] C. S. Yeung, V. M. Dong, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1215–1292.
- [16] D. A. Colby, A. S. Tsai, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 814–825.
- [17] G. Song, F. Wang, X. Li, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3651–3678.
- [18] N. Kuhl, M. N. Hopkinson, J. Wencel-Delord, F. Glorius, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10236–10254.
- [19] P. B. Arockiam, C. Bruneau, P. H. Dixneuf, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 5879–5918.
- [20] K. M. Engle, J.-Q. Yu, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 8927–8955.
- [21] T. Gensch, M. N. Hopkinson, F. Glorius, J. Wencel-Delord, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 2900–2936.
- [22] H. M. L. Davies, D. Morton, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 343–350.
- [23] Y. Wei, P. Hu, M. Zhang, W. Su, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 8864–8907.
- [24] Y. Yang, J. Lan, J. You, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 8787–8863.
- [25] L. McMurray, F. O’Hara, M. J. Gaunt, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1885–1898.
- [26] T. Newhouse, P. S. Baran, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3362–3374.
- [27] J. Yamaguchi, A. D. Yamaguchi, K. Itami, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8960–9009.
- [28] J. Wencel-Delord, F. Glorius, *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 369–375.
- [29] D. H. Ess, W. A. Goddard, R. A. Periana, *Organometallics* **2010**, *29*, 6459–6472.
- [30] L. Ackermann, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1315–1345.
- [31] D. Lapointe, K. Fagnou, *Chem. Lett.* **2010**, *39*, 1118–1126.
- [32] Y. Boutadla, D. L. Davies, S. A. Macgregor, A. I. Poblador-Bahamonde, *Dalton Trans.* **2009**, 5820–5831.
- [33] J. Oxgaard, W. J. Tenn, R. J. Nielsen, R. A. Periana, W. A. Goddard, *Organometallics* **2007**, *26*, 1565–1567.
- [34] J. C. Gaunt, B. L. Shaw, *J. Organomet. Chem.* **1975**, *102*, 511–516.
- [35] D. Shabashov, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3965–3972.
- [36] R. Parella, B. Gopalakrishnan, S. A. Babu, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3238–3241.
- [37] D. S. Roman, A. B. Charette, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4394–4397.
- [38] G. Rouquet, N. Chatani, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 11726–11743.

- [39] D. L. Davies, S. A. Macgregor, C. L. McMullin, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 8649–8709.
- [40] S. I. Gorelsky, D. Lapointe, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10848–10849.
- [41] D. Balcells, E. Clot, O. Eisenstein, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 749–823.
- [42] S. I. Gorelsky, *Coord. Chem. Rev.* **2013**, *257*, 153–164.
- [43] J. J. Topczewski, M. S. Sanford, *Chem. Sci.* **2014**, *6*, 70–76.
- [44] K. Muñiz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9412–9423.
- [45] P. Sehnal, R. J. K. Taylor, I. J. S. Fairlamb, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 824–889.
- [46] L.-M. Xu, B.-J. Li, Z. Yang, Z.-J. Shi, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 712–733.
- [47] A. J. Hickman, M. S. Sanford, *Nature* **2012**, *484*, 177–185.
- [48] P. Gandeepan, T. Müller, D. Zell, G. Cera, S. Warratz, L. Ackermann, *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 2192–2452.
- [49] M. Wasa, K. M. Engle, J.-Q. Yu, *Isr. J. Chem.* **2010**, *50*, 605–616.
- [50] O. Baudoin, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4902–4911.
- [51] H. Li, B.-J. Li, Z.-J. Shi, *Catal. Sci. Technol.* **2011**, *1*, 191–206.
- [52] M. Wasa, K. M. Engle, D. W. Lin, E. J. Yoo, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19598–19601.
- [53] W. R. Gutekunst, P. S. Baran, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1976–1991.
- [54] G. Qiu, J. Wu, *Org. Chem. Front.* **2015**, *2*, 169–178.
- [55] J. He, M. Wasa, K. S. L. Chan, Q. Shao, J.-Q. Yu, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 8754–8786.
- [56] O. Daugulis, H.-Q. Do, D. Shabashov, *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 1074–1086.
- [57] X. Chen, K. M. Engle, D.-H. Wang, J.-Q. Yu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5094–5115.
- [58] L. Ackermann, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 4866–4877.
- [59] S.-Y. Zhang, G. He, W. A. Nack, Y. Zhao, Q. Li, G. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 2124–2127.
- [60] R.-Y. Zhu, J. He, X.-C. Wang, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 13194–13197.
- [61] S.-Y. Zhang, Q. Li, G. He, W. A. Nack, G. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 531–539.
- [62] R. Giri, B.-F. Shi, K. M. Engle, N. Maugel, J.-Q. Yu, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3242–3272.
- [63] J. Wencel-Delord, F. Colobert, *Chem. – Eur. J.* **2013**, *19*, 14010–14017.
- [64] C. Zheng, S.-L. You, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 6173–6214.
- [65] C. G. Newton, S.-G. Wang, C. C. Oliveira, N. Cramer, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 8908–8976.
- [66] T. G. Saint-Denis, R.-Y. Zhu, G. Chen, Q.-F. Wu, J.-Q. Yu, *Science* **2018**, *359*, eaao4798.
- [67] J. Loup, U. Dhawa, F. Pesciaioli, J. Wencel-Delord, L. Ackermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 12803–12818.
- [68] K. S. L. Chan, H.-Y. Fu, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 2042–2046.
- [69] S. Jerhaoui, J.-P. Djukic, J. Wencel-Delord, F. Colobert, *ACS Catal.* **2019**, *9*, 2532–2542.
- [70] B. V. S. Reddy, L. R. Reddy, E. J. Corey, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3391–3394.
- [71] L. D. Tran, O. Daugulis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5188–5191.
- [72] S.-Y. Zhang, Q. Li, G. He, W. A. Nack, G. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 12135–12141.
- [73] K. Chen, F. Hu, S.-Q. Zhang, B.-F. Shi, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 3906–3911.
- [74] K. Chen, B.-F. Shi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 11950–11954.
- [75] G. Ciamician, *Science* **1912**, *36*, 385–394.
- [76] D. M. Hedstrand, W. H. Kruizinga, R. M. Kellogg, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 1255–1258.
- [77] C. Pac, M. Ihama, M. Yasuda, Y. Miyauchi, H. Sakurai, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6495–6497.
- [78] K. Hironaka, S. Fukuzumi, T. Tanaka, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1984**, 1705–1709.

- [79] H. Cano-Yelo, A. Deronzier, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5517–5520.
- [80] K. Okada, K. Okamoto, N. Morita, K. Okubo, M. Oda, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9401–9402.
- [81] D. A. Nicewicz, D. W. C. MacMillan, *Science* **2008**, *322*, 77–80.
- [82] M. A. Ischay, M. E. Anzovino, J. Du, T. P. Yoon, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12886–12887.
- [83] J. M. R. Narayanam, J. W. Tucker, C. R. J. Stephenson, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8756–8757.
- [84] M. Fagnoni, D. Dondi, D. Ravelli, A. Albini, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2725–2756.
- [85] K. Zeitler, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9785–9789.
- [86] J. M. R. Narayanam, C. R. J. Stephenson, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *40*, 102–113.
- [87] J. Xuan, W.-J. Xiao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 6828–6838.
- [88] L. Shi, W. Xia, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 7687–7697.
- [89] J. W. Tucker, C. R. J. Stephenson, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1617–1622.
- [90] M. Reckenthäler, A. G. Griesbeck, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 2727–2744.
- [91] S. Fukuzumi, K. Ohkubo, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 561–574.
- [92] Y. Xi, H. Yi, A. Lei, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 2387–2403.
- [93] C. K. Prier, D. A. Rankic, D. W. C. MacMillan, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5322–5363.
- [94] M. H. Shaw, J. Twilton, D. W. C. MacMillan, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 6898–6926.
- [95] N. A. Romero, D. A. Nicewicz, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10075–10166.
- [96] J. Xie, H. Jin, A. S. K. Hashmi, *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 5193–5203.
- [97] C.-S. Wang, P. H. Dixneuf, J.-F. Soulé, *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 7532–7585.
- [98] A. A. Festa, L. G. Voskressensky, E. V. V. der Eycken, *Chem. Soc. Rev.* **2019**, *48*, 4401–4423.
- [99] T. P. Yoon, M. A. Ischay, J. Du, *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 527–532.
- [100] D. M. Schultz, T. P. Yoon, *Science* **2014**, *343*, 1239176.
- [101] J. Xuan, L.-Q. Lu, J.-R. Chen, W.-J. Xiao, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 6755–6770.
- [102] M. Peña-López, A. Rosas-Hernández, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 5006–5008.
- [103] J. J. Douglas, M. J. Sevrin, C. R. J. Stephenson, *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20*, 1134–1147.
- [104] T. P. Nicholls, D. Leonori, A. C. Bissember, *Nat. Prod. Rep.* **2016**, *33*, 1248–1254.
- [105] M. D. Kärkäs, J. A. Porco, C. R. J. Stephenson, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 9683–9747.
- [106] J.-R. Chen, X.-Q. Hu, L.-Q. Lu, W.-J. Xiao, *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 1911–1923.
- [107] X.-Q. Hu, J.-R. Chen, W.-J. Xiao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 1960–1962.
- [108] F. Strieth-Kalthoff, M. J. James, M. Teders, L. Pitzer, F. Glorius, *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 7190–7202.
- [109] S. Paria, O. Reiser, *ChemCatChem* **2014**, *6*, 2477–2483.
- [110] C. D. McTiernan, M. Morin, T. McCallum, J. C. Scaiano, L. Barriault, *Catal. Sci. Technol.* **2015**, *6*, 201–207.
- [111] V. D. Waele, O. Poizat, M. Fagnoni, A. Bagno, D. Ravelli, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 7174–7182.
- [112] C. B. Larsen, O. S. Wenger, *Chem. – Eur. J.* **2018**, *24*, 2039–2058.
- [113] T.-Y. Shang, L.-H. Lu, Z. Cao, Y. Liu, W.-M. He, B. Yu, *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 5408–5419.
- [114] I. Ghosh, L. Marzo, A. Das, R. Shaikh, B. König, *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 1566–1577.
- [115] J.-P. Goddard, C. Ollivier, L. Fensterbank, *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 1924–1936.
- [116] J. K. Matsui, S. B. Lang, D. R. Heitz, G. A. Molander, *ACS Catal.* **2017**, *7*, 2563–2575.
- [117] S. Roslin, L. R. Odell, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *2017*, 1993–2007.
- [118] D. Staveness, I. Bosque, C. R. J. Stephenson, *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 2295–2306.

- [119] Z. Zuo, D. T. Ahneman, L. Chu, J. A. Terrett, A. G. Doyle, D. W. C. MacMillan, *Science* **2014**, *345*, 437–440.
- [120] J. C. Tellis, D. N. Primer, G. A. Molander, *Science* **2014**, *345*, 433–436.
- [121] V. Corcé, L.-M. Chamoreau, E. Derat, J.-P. Goddard, C. Ollivier, L. Fensterbank, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 11414–11418.
- [122] K. Nakajima, S. Nojima, K. Sakata, Y. Nishibayashi, *ChemCatChem* **2016**, *8*, 1028–1032.
- [123] C. G. S. Lima, T. de M. Lima, M. Duarte, I. D. Jurberg, M. W. Paixão, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 1389–1407.
- [124] Y. Wei, Q.-Q. Zhou, F. Tan, L.-Q. Lu, W.-J. Xiao, *Synthesis* **2019**, *51*, 3021–3054.
- [125] S. V. Rosokha, J. K. Kochi, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 641–653.
- [126] E. Arceo, I. D. Jurberg, A. Álvarez-Fernández, P. Melchiorre, *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 750–756.
- [127] M. N. Hopkinson, B. Sahoo, J.-L. Li, F. Glorius, *Chem. – Eur. J.* **2014**, *20*, 3874–3886.
- [128] J. Xie, H. Jin, P. Xu, C. Zhu, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 36–48.
- [129] K. L. Skubi, T. R. Blum, T. P. Yoon, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10035–10074.
- [130] X. Lang, J. Zhao, X. Chen, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 3026–3038.
- [131] D. Ravelli, S. Protti, M. Fagnoni, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 9850–9913.
- [132] C. K. Prier, D. W. C. MacMillan, in *Visible Light Photocatal. Org. Chem.*, John Wiley & Sons, Ltd, **2018**, pp. 299–333.
- [133] M. D. Levin, S. Kim, F. D. Toste, *ACS Cent. Sci.* **2016**, *2*, 293–301.
- [134] D. C. Fabry, M. Rueping, *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 1969–1979.
- [135] J. Twilton, C. (Chip) Le, P. Zhang, M. H. Shaw, R. W. Evans, D. W. C. MacMillan, *Nat. Rev. Chem.* **2017**, *1*, 0052.
- [136] W.-J. Zhou, Y.-H. Zhang, Y.-Y. Gui, L. Sun, D.-G. Yu, *Synthesis* **2018**, *50*, 3359–3378.
- [137] J. C. Tellis, C. B. Kelly, D. N. Primer, M. Jouffroy, N. R. Patel, G. A. Molander, *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 1429–1439.
- [138] Y.-Y. Gui, L. Sun, Z.-P. Lu, D.-G. Yu, *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 522–526.
- [139] O. Gutierrez, J. C. Tellis, D. N. Primer, G. A. Molander, M. C. Kozlowski, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 4896–4899.
- [140] S. Z. Tasker, E. A. Standley, T. F. Jamison, *Nature* **2014**, *509*, 299–309.
- [141] M. Osawa, H. Nagai, M. Akita, *Dalton Trans.* **2007**, 827–829.
- [142] J. Xuan, T.-T. Zeng, Z.-J. Feng, Q.-H. Deng, J.-R. Chen, L.-Q. Lu, W.-J. Xiao, H. Alper, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 1625–1628.
- [143] K. Liu, M. Zou, A. Lei, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 7088–7092.
- [144] H. Zhang, X. Huang, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 3736–3742.
- [145] D. Kalyani, K. B. McMurtrey, S. R. Neufeldt, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 18566–18569.
- [146] D. Kalyani, N. R. Deprez, L. V. Desai, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7330–7331.
- [147] G. Maestri, M. Malacria, E. Derat, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 10424–10426.
- [148] S. R. Neufeldt, M. S. Sanford, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 3517–3522.
- [149] J. Jiang, W.-M. Zhang, J.-J. Dai, J. Xu, H.-J. Xu, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 3622–3630.
- [150] M. K. Sahoo, S. P. Midya, V. G. Landge, E. Balaraman, *Green Chem.* **2017**, *19*, 2111–2117.
- [151] L. Liang, M.-S. Xie, H.-X. Wang, H.-Y. Niu, G.-R. Qu, H.-M. Guo, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 5966–5973.
- [152] M. L. Czyz, D. W. Lupton, A. Polyzos, *Chem. – Eur. J.* **2017**, *23*, 14450–14453.
- [153] C. Zhou, P. Li, X. Zhu, L. Wang, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 6198–6201.

- [154] N. Xu, P. Li, Z. Xie, L. Wang, *Chem. – Eur. J.* **2016**, *22*, 2236–2242.
- [155] U. K. Sharma, H. P. L. Gemoets, F. Schröder, T. Noël, E. V. Van der Eycken, *ACS Catal.* **2017**, *7*, 3818–3823.
- [156] M. K. Manna, G. Bairy, R. Jana, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 5899–5903.
- [157] J. Zoller, D. C. Fabry, M. A. Ronge, M. Rueping, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 13264–13268.
- [158] S. Choi, T. Chatterjee, W. J. Choi, Y. You, E. J. Cho, *ACS Catal.* **2015**, *5*, 4796–4802.
- [159] D. C. Fabry, J. Zoller, S. Raja, M. Rueping, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 10228–10231.
- [160] D. C. Fabry, M. A. Ronge, J. Zoller, M. Rueping, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 2801–2805.
- [161] P. Chuentragool, D. Kurandina, V. Gevorgyan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 11586–11598.
- [162] X. Chen, Z. Tan, Q. Gui, L. Hu, J. Liu, J. Wu, G. Wang, *Chem. – Eur. J.* **2016**, *22*, 6218–6222.
- [163] L. D. Pennington, D. T. Moustakas, *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 3552–3579.
- [164] H. H. Jaffé, *J. Chem. Phys.* **1952**, *20*, 1554–1555.
- [165] W. Adam, A. Grimison, *Tetrahedron* **1965**, *21*, 3417–3422.
- [166] F. F. Runge, *Ann. Phys.* **1834**, *107*, 65–78.
- [167] C. Gerhardt, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1842**, *42*, 310–313.
- [168] C. Gerhardt, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1842**, *44*, 279–280.
- [169] S. Singh, G. Kaur, V. Mangla, M. K. Gupta, *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2015**, *30*, 492–504.
- [170] P.-Y. Chung, Z.-X. Bian, H.-Y. Pun, D. Chan, A. S.-C. Chan, C.-H. Chui, J. C.-O. Tang, K.-H. Lam, *Future Med. Chem.* **2015**, *7*, 947–967.
- [171] S. Kumar, S. Bawa, H. Gupta, *Mini-Rev. Med. Chem.* **2009**, *9*, 1648–1654.
- [172] S. M. A. Hussaini, *Expert Opin. Ther. Pat.* **2016**, *26*, 1201–1221.
- [173] V. K. Gupta, A. Mittal, V. Gajbe, *J. Colloid Interface Sci.* **2005**, *284*, 89–98.
- [174] S. Zhu, W. Lin, L. Yuan, *Dyes Pigments* **2013**, *99*, 465–471.
- [175] A. Kimyonok, X.-Y. Wang, M. Weck, *J. Macromol. Sci. C* **2006**, *46*, 47–77.
- [176] Z. H. Skraup, *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* **1880**, *13*, 2086–2087.
- [177] S. A. Yamashkin, E. A. Oreshkina, *Chem. Heterocycl. Compd.* **2006**, *42*, 701–718.
- [178] O. Doebner, W. v. Miller, *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* **1881**, *14*, 2812–2817.
- [179] A. Combes, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1888**, *49*, 89–92.
- [180] M. Conrad, L. Limpach, *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, *20*, 944–948.
- [181] L. Knorr, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1886**, *236*, 69–115.
- [182] S. Niementowski, *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* **1894**, *27*, 1394–1403.
- [183] W. Pfitzinger, *J. Für Prakt. Chem.* **1886**, *33*, 100.
- [184] W. Pfitzinger, *J. Für Prakt. Chem.* **1888**, *38*, 582–584.
- [185] P. Friedlaender, *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* **1882**, *15*, 2572–2575.
- [186] J. Marco-Contelles, E. Pérez-Mayoral, A. Samadi, M. do C. Carreiras, E. Soriano, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2652–2671.
- [187] R. Camps, *Arch. Pharm.* **1899**, *237*, 659–691.
- [188] R. G. Gould, W. A. Jacobs, *J. Am. Chem. Soc.* **1939**, *61*, 2890–2895.
- [189] O. Meth-Cohn, B. Narine, B. Tarnowski, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1981**, 1520–1530.
- [190] O. Meth-Cohn, *Heterocycles* **1993**, *35*, 539–557.
- [191] L. S. Povarov, *Russ. Chem. Rev.* **1967**, *36*, 656.

- [192] O. Ghashghaei, C. Masdeu, C. Alonso, F. Palacios, R. Lavilla, *Drug Discov. Today Technol.* **2018**, *29*, 71–79.
- [193] A. Kulkarni, B. Török, *Green Chem.* **2010**, *12*, 875–878.
- [194] A. de Andrade, G. C. dos Santos, L. C. da Silva-Filho, *J. Heterocycl. Chem.* **2015**, *52*, 273–277.
- [195] M. Arisawa, C. Theeraladanon, A. Nishida, M. Nakagawa, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8029–8033.
- [196] C. Theeraladanon, M. Arisawa, A. Nishida, M. Nakagawa, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 3017–3035.
- [197] H. Kato, T. Ishigame, N. Oshima, N. Hoshiya, K. Shimawaki, M. Arisawa, S. Shuto, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 2676–2680.
- [198] V. V. Kouznetsov, L. Y. V. Méndez, C. M. M. Gómez, *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 141–161.
- [199] S. Madapa, Z. Tusi, S. Batra, *Curr. Org. Chem.* **2008**, *12*, 1116–1183.
- [200] J. Barluenga, F. Rodríguez, F. J. Fañanás, *Chem. – Asian J.* **2009**, *4*, 1036–1048.
- [201] S. M. Prajapati, K. D. Patel, R. H. Vekariya, S. N. Panchal, H. D. Patel, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 24463–24476.
- [202] G. A. Ramann, B. J. Cowen, *Molecules* **2016**, *21*, 986.
- [203] R. Sharma, P. Kour, A. Kumar, *J. Chem. Sci.* **2018**, *130*, DOI 10.1007/s12039-018-1466-8.
- [204] L. M. Nainwal, S. Tasneem, W. Akhtar, G. Verma, M. F. Khan, S. Parvez, M. Shaquiquzzaman, M. Akhter, M. M. Alam, *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *164*, 121–170.
- [205] R. Chinchilla, C. Nájera, M. Yus, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2667–2722.
- [206] M. Mąkosza, K. Wojciechowski, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2631–2666.
- [207] M. Schlosser, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 376–393.
- [208] B. Haag, M. Mosrin, H. Ila, V. Malakhov, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9794–9824.
- [209] D. E. Stephens, O. V. Larionov, *Tetrahedron* **2015**, *71*, 8683–8716.
- [210] T. Iwai, M. Sawamura, *ACS Catal.* **2015**, *5*, 5031–5040.
- [211] K. Shen, Y. Fu, J.-N. Li, L. Liu, Q.-X. Guo, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 1568–1576.
- [212] H. Tajuddin, P. Harrisson, B. Bitterlich, J. C. Collings, N. Sim, A. S. Batsanov, M. S. Cheung, S. Kawamorita, A. C. Maxwell, L. Shukla, et al., *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 3505–3515.
- [213] P. Wen, Y. Li, K. Zhou, C. Ma, X. Lan, C. Ma, G. Huang, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 2135–2140.
- [214] Q. Xiao, L. Ling, F. Ye, R. Tan, L. Tian, Y. Zhang, Y. Li, J. Wang, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 3879–3885.
- [215] K. S. Kanyiva, Y. Nakao, T. Hiyama, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8872–8874.
- [216] J. C. Lewis, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5332–5333.
- [217] D. Xue, Z.-H. Jia, C.-J. Zhao, Y.-Y. Zhang, C. Wang, J. Xiao, *Chem. – Eur. J.* **2014**, *20*, 2960–2965.
- [218] F. Minisci, E. Vismara, F. Fontana, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5224–5227.
- [219] I. B. Seiple, S. Su, R. A. Rodriguez, R. Gianatassio, Y. Fujiwara, A. L. Sobel, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13194–13196.
- [220] P. S. Fier, J. F. Hartwig, *Science* **2013**, *342*, 956–960.
- [221] P. S. Fier, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 10139–10147.
- [222] A. E. Chichibabin, O. A. Zeide, *Zhur Russ. Fiz. Khim Obshch* **1914**, *46*, 1216–1236.
- [223] F. Minisci, R. Galli, M. Cecere, V. Malatesta, T. Caronna, *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 5609–5612.
- [224] F. Minisci, R. Bernardi, F. Bertini, R. Galli, M. Perchinummo, *Tetrahedron* **1971**, *27*, 3575–3579.
- [225] M. A. J. Duncton, *Med. Chem. Commun.* **2011**, *2*, 1135–1161.
- [226] Y. Fujiwara, J. A. Dixon, F. O’Hara, E. D. Funder, D. D. Dixon, R. A. Rodriguez, R. D. Baxter, B. Herlé, N. Sach, M. R. Collins, et al., *Nature* **2012**, *492*, 95–99.

- [227] F. O'Hara, D. G. Blackmond, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 12122–12134.
- [228] R. S. J. Proctor, R. J. Phipps, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 13666–13699.
- [229] M. Ye, G.-L. Gao, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6964–6967.
- [230] P. Guo, J. M. Joo, S. Rakshit, D. Sames, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16338–16341.
- [231] M. Ye, G.-L. Gao, A. J. F. Edmunds, P. A. Worthington, J. A. Morris, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19090–19093.
- [232] J. Takagi, K. Sato, J. F. Hartwig, T. Ishiyama, N. Miyaoura, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5649–5651.
- [233] B.-J. Li, Z.-J. Shi, *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 488–493.
- [234] Y. Nakao, Y. Yamada, N. Kashihara, T. Hiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13666–13668.
- [235] C.-C. Tsai, W.-C. Shih, C.-H. Fang, C.-Y. Li, T.-G. Ong, G. P. A. Yap, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11887–11889.
- [236] S. Yamamoto, Y. Saga, T. Andou, S. Matsunaga, M. Kanai, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 401–405.
- [237] H.-W. Liang, K. Jiang, W. Ding, Y. Yuan, L. Shuai, Y.-C. Chen, Y. Wei, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 16928–16931.
- [238] H. Qiao, S. Sun, F. Yang, Y. Zhu, W. Zhu, Y. Dong, Y. Wu, X. Kong, L. Jiang, Y. Wu, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 6086–6089.
- [239] S. Liang, G. Manolikakes, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 2371–2378.
- [240] J.-M. Li, J. Weng, G. Lu, A. S. C. Chan, *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 2121–2124.
- [241] J. Wei, J. Jiang, X. Xiao, D. Lin, Y. Deng, Z. Ke, H. Jiang, W. Zeng, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 946–955.
- [242] J. Xu, C. Shen, X. Zhu, P. Zhang, M. J. Ajitha, K.-W. Huang, Z. An, X. Liu, *Chem. – Asian J.* **2016**, *11*, 882–892.
- [243] C. Xia, K. Wang, J. Xu, Z. Wei, C. Shen, G. Duan, Q. Zhu, P. Zhang, *RSC Adv.* **2016**, *6*, 37173–37179.
- [244] A. M. Suess, M. Z. Ertem, C. J. Cramer, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 9797–9804.
- [245] H. Guo, M. Chen, P. Jiang, J. Chen, L. Pan, M. Wang, C. Xie, Y. Zhang, *Tetrahedron* **2015**, *71*, 70–76.
- [246] H. Sahoo, I. Ramakrishna, M. Baidya, *ChemistrySelect* **2016**, *1*, 1949–1953.
- [247] C. Wu, H. Zhou, Q. Wu, M. He, P. Li, Q. Su, Y. Mu, *Synlett* **2016**, *27*, 868–875.
- [248] J. Xu, X. Zhu, G. Zhou, B. Ying, P. Ye, L. Su, C. Shen, P. Zhang, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 3016–3021.
- [249] X.-X. Liu, Z.-Y. Wu, X.-L. Luo, Y.-Q. He, X.-Q. Zhou, Y.-X. Fan, G.-S. Huang, *RSC Adv.* **2016**, *6*, 71485–71488.
- [250] X. He, Y. Xu, L. Kong, H. Wu, D. Ji, Z. Wang, Y. Xu, Q. Zhu, *Org. Chem. Front.* **2017**, *4*, 1046–1050.
- [251] L. Zhu, R. Qiu, X. Cao, S. Xiao, X. Xu, C.-T. Au, S.-F. Yin, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5528–5531.
- [252] J. Chen, T. Wang, T. Wang, A. Lin, H. Yao, J. Xu, *Org. Chem. Front.* **2016**, *4*, 130–134.
- [253] H. Sahoo, A. Mandal, J. Selvakumar, M. Baidya, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *2016*, 4321–4327.
- [254] C. Xia, K. Wang, J. Xu, C. Shen, D. Sun, H. Li, G. Wang, P. Zhang, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 531–535.
- [255] H. Sahoo, M. K. Reddy, I. Ramakrishna, M. Baidya, *Chem. – Eur. J.* **2016**, *22*, 1592–1596.
- [256] Y. Dou, Z. Xie, Z. Sun, H. Fang, C. Shen, P. Zhang, Q. Zhu, *ChemCatChem* **2016**, *8*, 3570–3574.
- [257] C. J. Whiteoak, O. Planas, A. Company, X. Ribas, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 1679–1688.
- [258] X. Cong, X. Zeng, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3716–3719.
- [259] M. Sun, S. Sun, H. Qiao, F. Yang, Y. Zhu, J. Kang, Y. Wu, Y. Wu, *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 1646–1650.

- [260] M. D. Reddy, F. R. Fronczek, E. B. Watkins, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5620–5623.
- [261] D. Ji, X. He, Y. Xu, Z. Xu, Y. Bian, W. Liu, Q. Zhu, Y. Xu, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4478–4481.
- [262] Y. Wang, Y. Wang, Q. Zhang, D. Li, *Org. Chem. Front.* **2017**, *4*, 514–518.
- [263] Y. Wang, Y. Wang, K. Jiang, Q. Zhang, D. Li, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 10180–10184.
- [264] J. Kwak, M. Kim, S. Chang, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3780–3783.
- [265] S. Konishi, S. Kawamorita, T. Iwai, P. G. Steel, T. B. Marder, M. Sawamura, *Chem. – Asian J.* **2014**, *9*, 434–438.
- [266] L. Strekowski, M. Hojjat, S. E. Patterson, A. S. Kiselyov, *J. Heterocycl. Chem.* **1994**, *31*, 1413–1416.
- [267] R. Masciadri, M. Kamer, N. Nock, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *2003*, 4286–4291.
- [268] D. E. Stephens, J. Lakey-Beitia, A. C. Atesin, T. A. Ateşin, G. Chavez, H. D. Arman, O. V. Larionov, *ACS Catal.* **2015**, *5*, 167–175.
- [269] K. Shin, S.-W. Park, S. Chang, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 8584–8592.
- [270] X. Zhang, Z. Qi, X. Li, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 10794–10798.
- [271] U. Sharma, Y. Park, S. Chang, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 9899–9906.
- [272] N. Barsu, M. Sen, J. R. Premkumar, B. Sundararaju, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 1338–1341.
- [273] X. Chen, X. Cui, Y. Wu, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3722–3725.
- [274] T. Shibata, Y. Matsuo, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 1516–1520.
- [275] J. Jeong, P. Patel, H. Hwang, S. Chang, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4598–4601.
- [276] H. Hwang, J. Kim, J. Jeong, S. Chang, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 10770–10776.
- [277] S. Yu, B. Wan, X. Li, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 58–61.
- [278] D. E. Stephens, J. Lakey-Beitia, G. Chavez, C. Ilie, H. D. Arman, O. V. Larionov, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 9507–9510.
- [279] S. Purser, P. R. Moore, S. Swallow, V. Gouverneur, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320–330.
- [280] J. Wang, M. Sánchez-Roselló, J. L. Aceña, C. del Pozo, A. E. Sorochinsky, S. Fustero, V. A. Soloshonok, H. Liu, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2432–2506.
- [281] W.-Y. Huang, J.-T. Liu, J. Li, *J. Fluor. Chem.* **1995**, *71*, 51–54.
- [282] T. Kino, Y. Nagase, Y. Ohtsuka, K. Yamamoto, D. Uraguchi, K. Tokuhisa, T. Yamakawa, *J. Fluor. Chem.* **2010**, *131*, 98–105.
- [283] Z. Wu, Y. He, C. Ma, X. Zhou, X. Liu, Y. Li, T. Hu, P. Wen, G. Huang, *Asian J. Org. Chem.* **2016**, *5*, 724–728.
- [284] Y. Kuninobu, M. Nishi, M. Kanai, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 8092–8100.
- [285] H. Chen, P. Li, M. Wang, L. Wang, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4794–4797.
- [286] C. Chen, R. Zeng, J. Zhang, Y. Zhao, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *2017*, 6947–6950.
- [287] S. Han, A. Liang, X. Ren, X. Gao, J. Li, D. Zou, Y. Wu, Y. Wu, *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 4859–4863.
- [288] L.-K. Jin, G.-P. Lu, C. Cai, *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 1309–1313.
- [289] J.-F. Suo, X.-M. Zhao, K.-X. Zhang, S.-L. Zhou, J.-L. Niu, M.-P. Song, *Synthesis* **2017**, *49*, 3916–3924.
- [290] J. Xu, L. Qiao, B. Ying, X. Zhu, C. Shen, P. Zhang, *Org. Chem. Front.* **2017**, *4*, 1116–1120.
- [291] J. Han, G. Wang, J. Sun, H. Li, G. Duan, F. Li, C. Xia, *Catal. Commun.* **2019**, *118*, 81–85.
- [292] S. Barata-Vallejo, S. M. Bonesi, A. Postigo, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 62498–62518.
- [293] T. Chatterjee, N. Iqbal, Y. You, E. J. Cho, *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 2284–2294.
- [294] G. G. Furin, *Russ. Chem. Rev.* **2000**, *69*, 491–522.

- [295] R. C. Buck, J. Franklin, U. Berger, J. M. Conder, I. T. Cousins, P. de Voogt, A. A. Jensen, K. Kannan, S. A. Mabury, S. P. van Leeuwen, *Integr. Environ. Assess. Manag.* **2011**, *7*, 513–541.
- [296] P. M. Murphy, C. S. Baldwin, R. C. Buck, *J. Fluor. Chem.* **2012**, *138*, 3–23.
- [297] K. Fujikawa, Y. Fujioka, A. Kobayashi, H. Amii, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5560–5563.
- [298] M.-C. Belhomme, T. Poisson, X. Pannecoucke, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 7205–7211.
- [299] J. Xie, J. Li, T. Wurm, V. Weingand, H.-L. Sung, F. Rominger, M. Rudolph, A. S. K. Hashmi, *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 841–845.
- [300] J. Yu, C. Cai, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *2017*, 6008–6012.
- [301] A. Postigo, *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *2018*, 6391–6404.
- [302] M. A. Cismesia, T. P. Yoon, *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 5426–5434.
- [303] S. Barata-Vallejo, M. M. Flesia, B. Lantaño, J. E. Argüello, A. B. Peñeñory, A. Postigo, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 998–1008.
- [304] P. B. Arockiam, L. Guillemard, J. Wencel-Delord, *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 2571–2579.
- [305] J. Slavík, L. Slavíková, *Collect. Czech Chem. Commun.* **1996**, *61*, 1047–1052.
- [306] C. Chen, Y.-F. Zhu, X.-J. Liu, Z.-X. Lu, Q. Xie, N. Ling, *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 4001–4010.
- [307] K. W. Bentley, *Nat. Prod. Rep.* **2006**, *23*, 444–463.
- [308] A. M. Clark, *Pharm. Res.* **1996**, *13*, 1133–1141.
- [309] T. J. Ritchie, S. J. F. Macdonald, R. J. Young, S. D. Pickett, *Drug Discov. Today* **2011**, *16*, 164–171.
- [310] T. Brückl, R. D. Baxter, Y. Ishihara, P. S. Baran, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 826–839.
- [311] K. Murakami, S. Yamada, T. Kaneda, K. Itami, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 9302–9332.
- [312] A. Kolarovič, in *Met. Azines Diazines* (Eds.: M. Schnürch, M.D. Mihovilovic), Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, **2012**, pp. 21–64.
- [313] C. Metallinos, K. Stromski, in *Met. Azines Diazines* (Eds.: M. Schnürch, M.D. Mihovilovic), Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, **2012**, pp. 65–92.
- [314] J. Tauber, D. Imbri, T. Opatz, *Molecules* **2014**, *19*, 16190–16222.
- [315] M. Chrzanowska, M. D. Rozwadowska, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3341–3370.
- [316] J. Kamei, *Pulm. Pharmacol.* **1996**, *9*, 349–356.
- [317] L. Wu, H. Ling, L. Li, L. Jiang, M. He, *J. Pharm. Pharmacol.* **2007**, *59*, 695–701.
- [318] R. Nishikawa-Shimono, Y. Sekiguchi, T. Koami, M. Kawamura, D. Wakasugi, K. Watanabe, S. Wakahara, K. Kimura, S. Yamanobe, T. Takayama, *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 7674–7685.
- [319] T. Caronna, G. P. Gardini, F. Minisci, *J. Chem. Soc. D* **1969**, 201–201.
- [320] G. P. Gardini, F. Minisci, *J. Chem. Soc. C* **1970**, 929–929.
- [321] H. J. H. Fenton, *J. Chem. Soc. Trans.* **1894**, *65*, 899–910.
- [322] F. Haber, J. Weiss, *Proc. R. Soc. Lond. Ser. A* **1934**, *147*, 332–351.
- [323] T. Caronna, R. Galli, V. Malatesta, F. Minisci, *J. Chem. Soc. C* **1971**, 1747–1750.
- [324] W. Pfeleiderer, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 1031–1034.
- [325] Y. Houminer, E. W. Southwick, D. L. Williams, *J. Heterocycl. Chem.* **1986**, *23*, 497–500.
- [326] R. Baur, T. Sugimoto, W. Pfeleiderer, *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 531–543.
- [327] L. Désaubry, J.-J. Bourguignon, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7875–7876.
- [328] O. A. Phillips, K. K. Murthy, C. Y. Fiakpui, E. E. Knaus, *Can. J. Chem.* **1999**, *77*, 216–222.
- [329] J. M. Pruet, J. D. Robertus, E. V. Anslyn, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2539–2540.
- [330] F. Minisci, E. Vismara, F. Fontana, *Heterocycles* **1989**, *28*, 489–519.
- [331] F. Minisci, F. Fontana, E. Vismara, *J. Heterocycl. Chem.* **1990**, *27*, 79–96.

- [332] F. Fontana, F. Minisci, M. C. Nogueira Barbosa, E. Vismara, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2866–2869.
- [333] C. Chatgililoglu, D. Crich, M. Komatsu, I. Ryu, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1991–2070.
- [334] K. Matcha, A. P. Antonchick, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2082–2086.
- [335] Y. Siddaraju, M. Lamani, K. R. Prabhu, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 3856–3865.
- [336] P. Cheng, Z. Qing, S. Liu, W. Liu, H. Xie, J. Zeng, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 6647–6651.
- [337] J. Chen, M. Wan, J. Hua, Y. Sun, Z. Lv, W. Li, L. Liu, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 11561–11566.
- [338] Y. Siddaraju, K. R. Prabhu, *Tetrahedron* **2016**, *72*, 959–967.
- [339] L. Zhang, G. Zhang, Y. Li, S. Wang, A. Lei, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 5744–5747.
- [340] W. Ali, A. Behera, S. Guin, B. K. Patel, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 5625–5632.
- [341] M. Wan, H. Lou, L. Liu, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 13953–13956.
- [342] M. Adib, R. Pashazadeh, S. Rajai-Daryasarei, R. Kabiri, S. Gohari, *Synlett* **2016**, *27*, 2241–2245.
- [343] H. Jiang, J. Xie, A. Lin, Y. Cheng, C. Zhu, *RSC Adv.* **2012**, *2*, 10496–10498.
- [344] R. Sharma, M. Abdullaha, S. B. Bharate, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 9786–9793.
- [345] F. Penteado, E. F. Lopes, D. Alves, G. Perin, R. G. Jacob, E. J. Lenardão, *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 7113–7278.
- [346] A. J. L. Cooper, J. Z. Ginos, A. Meister, *Chem. Rev.* **1983**, *83*, 321–358.
- [347] S. Mandal, T. Bera, G. Dubey, J. Saha, J. K. Laha, *ACS Catal.* **2018**, *8*, 5085–5144.
- [348] J. K. Laha, K. V. Patel, G. Dubey, K. P. Jethava, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 2199–2210.
- [349] Q.-Q. Wang, K. Xu, Y.-Y. Jiang, Y.-G. Liu, B.-G. Sun, C.-C. Zeng, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5517–5520.
- [350] N. R. Chaubey, K. N. Singh, *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 2347–2350.
- [351] M. T. Westwood, C. J. C. Lamb, D. R. Sutherland, A.-L. Lee, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 7119–7123.
- [352] L.-N. Guo, H. Wang, X.-H. Duan, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 7380–7391.
- [353] C. Raviola, S. Protti, D. Ravelli, M. Fagnoni, *Green Chem.* **2019**, *21*, 748–764.
- [354] A. Banerjee, Z. Lei, M.-Y. Ngai, *Synthesis* **2019**, *51*, 303–333.
- [355] S. Sultan, M. A. Rizvi, J. Kumar, B. A. Shah, *Chem. – Eur. J.* **2018**, *24*, 10617–10620.
- [356] X.-Y. Zhang, W.-Z. Weng, H. Liang, H. Yang, B. Zhang, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4686–4690.
- [357] W. Jia, Y. Jian, B. Huang, C. Yang, W. Xia, *Synlett* **2018**, *29*, 1881–1886.
- [358] S. Manna, K. R. Prabhu, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 5067–5077.
- [359] R. S. Mulliken, *J. Phys. Chem.* **1952**, *56*, 801–822.
- [360] R. Snyder, A. C. Testa, *J. Phys. Chem.* **1984**, *88*, 5948–5950.
- [361] D. Jado, K. Siraj, N. Meka, *J. Appl. Chem.* **2014**, *2014*, 1–7.
- [362] S. R. Kandukuri, A. Bahamonde, I. Chatterjee, I. D. Jurberg, E. C. Escudero-Adán, P. Melchiorre, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 1485–1489.
- [363] J. W. Beatty, J. J. Douglas, R. Miller, R. C. McAtee, K. P. Cole, C. R. J. Stephenson, *Chem* **2016**, *1*, 456–472.
- [364] S. Devari, B. A. Shah, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 1490–1493.
- [365] J. F. Arnett, D. B. Larson, S. P. McGlynn, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 7599–7603.
- [366] H. J. Kuhn, H. Goerner, *J. Phys. Chem.* **1988**, *92*, 6208–6219.
- [367] J. A. Dantas, J. T. M. Correia, M. W. Paixão, A. G. Corrêa, *ChemPhotoChem* **2019**, *3*, 506–520.
- [368] H.-H. Zhang, S. Yu, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 3711–3715.
- [369] T. Morack, C. Mück-Lichtenfeld, R. Gilmour, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 1208–1212.
- [370] K. W. Bentley, *Nat. Prod. Rep.* **1992**, *9*, 365–391.

- [371] A. J. Birch, A. H. Jackson, P. V. R. Shannon, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1974**, 2185–2190.
- [372] N. P. Peet, G. L. Karrick, R. J. Barbuch, *J. Heterocycl. Chem.* **1987**, *24*, 715–719.
- [373] A. Ioanoviciu, S. Antony, Y. Pommier, B. L. Staker, L. Stewart, M. Cushman, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 4803–4814.
- [374] C. Botega, F. M. Pagliosa, V. da S. Bolzani, M. Yoshida, O. R. Gottlieb, *Phytochemistry* **1993**, *32*, 1331–1333.
- [375] P. B. Wakchaure, N. P. Argade, *Synthesis* **2008**, *2008*, 2321–2322.
- [376] R. Shankar, S. S. More, M. V. Madhubabu, N. Vembu, U. K. S. Kumar, *Synlett* **2012**, *23*, 1013–1020.
- [377] T.-H. Chuang, C.-F. Li, H.-Z. Lee, Y.-C. Wen, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 4974–4984.
- [378] C.-Y. Chen, H.-M. Wu, W.-Y. Chao, C.-H. Lee, *Afr. J. Pharm. Pharmacol.* **2013**, *7*, 1067–1070.
- [379] Z. Bao, D. Lai, P. Shen, M. Yu, R. Kumar, Y. Liu, Z. Chen, H. Liang, *Z. Für Anorg. Allg. Chem.* **2019**, *645*, 570–579.
- [380] Z.-H. Li, J. Gao, P.-H. Hu, J.-P. Xiong, *Oncol. Lett.* **2017**, *14*, 1979–1984.
- [381] H.-C. Chang, F.-R. Chang, Y.-C. Wu, Y.-H. Lai, *Kaohsiung J. Med. Sci.* **2004**, *20*, 365–371.
- [382] C. Wang, J. Qiao, X. Liu, H. Song, Z. Sun, W. Chu, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 1422–1430.
- [383] P. Job, *Ann. Chim.* **1928**, *9*, 113–203.
- [384] A. Bahamonde, P. Melchiorre, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 8019–8030.
- [385] Y. Li, T. Miao, P. Li, L. Wang, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1735–1739.
- [386] H. A. Benesi, J. H. Hildebrand, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 2703–2707.
- [387] L. Guillemard, F. Colobert, J. Wencel-Delord, *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 4184–4190.
- [388] E. Kumarasamy, R. Raghunathan, M. P. Sibi, J. Sivaguru, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 11239–11300.
- [389] G. H. Christie, J. Kenner, *J. Chem. Soc. Trans.* **1922**, *121*, 614–620.
- [390] R. Kuhn, in *Stereochemie*, Freudenberg, K., Ed.; Franz Deuticke: Leipzig, **1933**, p. 803.
- [391] M. Ōki, in *Top. Stereochem.*, John Wiley & Sons, Ltd, **1983**, pp. 1–81.
- [392] L. Lunazzi, M. Mancinelli, A. Mazzanti, S. Lepri, R. Ruzziconi, M. Schlosser, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 1847–1855.
- [393] E. Masson, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 2859–2871.
- [394] J. Clayden, W. J. Moran, P. J. Edwards, S. R. LaPlante, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6398–6401.
- [395] M. C. Kozlowski, B. J. Morgan, E. C. Linton, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3193–3207.
- [396] G. Bringmann, T. Gulder, T. A. M. Gulder, M. Breuning, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 563–639.
- [397] S. R. LaPlante, L. D. Fader, K. R. Fandrick, D. R. Fandrick, O. Hucke, R. Kemper, S. P. F. Miller, P. J. Edwards, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 7005–7022.
- [398] A. Zask, J. Murphy, G. A. Ellestad, *Chirality* **2013**, *25*, 265–274.
- [399] J. E. Smyth, N. M. Butler, P. A. Keller, *Nat. Prod. Rep.* **2015**, *32*, 1562–1583.
- [400] P. W. Glunz, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2018**, *28*, 53–60.
- [401] S. T. Toenjes, J. L. Gustafson, *Future Med. Chem.* **2018**, *10*, 409–422.
- [402] S. Pieraccini, S. Masiero, A. Ferrarini, G. P. Spada, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *40*, 258–271.
- [403] H. Hayasaka, T. Miyashita, M. Nakayama, K. Kuwada, K. Akagi, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 3758–3765.
- [404] Y.-L. Wu, F. Ferroni, S. Pieraccini, W. B. Schweizer, B. B. Frank, G. P. Spada, F. Diederich, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 8016–8026.
- [405] Q. Li, L. Green, N. Venkataraman, I. Shiyankovskaya, A. Khan, A. Urbas, J. W. Doane, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12908–12909.

- [406] L. Pu, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 150–163.
- [407] G. Wei, S. Zhang, C. Dai, Y. Quan, Y. Cheng, C. Zhu, *Chem. – Eur. J.* **2013**, *19*, 16066–16071.
- [408] R. Noyori, H. Takaya, *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 345–350.
- [409] S. Akutagawa, *Appl. Catal. Gen.* **1995**, *128*, 171–207.
- [410] T. Hayashi, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 354–362.
- [411] M. McCarthy, P. J. Guiry, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3809–3844.
- [412] R. Noyori, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008–2022.
- [413] Y. Chen, S. Yekta, A. K. Yudin, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3155–3212.
- [414] J. M. Brunel, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 857–898.
- [415] J.-P. Genet, T. Ayad, V. Ratovelomanana-Vidal, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2824–2880.
- [416] W. Fu, W. Tang, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 4814–4858.
- [417] J. Hassan, M. Sévignon, C. Gozzi, E. Schulz, M. Lemaire, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359–1470.
- [418] G. Bringmann, A. J. P. Mortimer, P. A. Keller, M. J. Gresser, J. Garner, M. Breuning, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5384–5427.
- [419] T. W. Wallace, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 3197–3210.
- [420] J. Wencel-Delord, A. Panossian, F. R. Leroux, F. Colobert, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 3418–3430.
- [421] P. G. Cozzi, E. Emer, A. Gualandi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3847–3849.
- [422] O. Quinero, C. Bressy, X. Bugaut, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 10861–10863.
- [423] G. Bencivenni, *Synlett* **2015**, *26*, 1915–1922.
- [424] S. Shirakawa, S. Liu, S. Kaneko, *Chem. – Asian J.* **2016**, *11*, 330–341.
- [425] P. Renzi, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 4506–4516.
- [426] Y.-B. Wang, B. Tan, *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51*, 534–547.
- [427] A. H. Cherney, N. T. Kadunce, S. E. Reisman, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9587–9652.
- [428] H. Yang, X. Yang, W. Tang, *Tetrahedron* **2016**, *72*, 6143–6174.
- [429] P. Loxq, E. Manoury, R. Poli, E. Deydier, A. Labande, *Coord. Chem. Rev.* **2016**, *308*, 131–190.
- [430] O. Baudoin, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *2005*, 4223–4229.
- [431] D. Zhang, Q. Wang, *Coord. Chem. Rev.* **2015**, *286*, 1–16.
- [432] G. Ma, M. P. Sibi, *Chem. – Eur. J.* **2015**, *21*, 11644–11657.
- [433] W. K. Lee, Y. S. Park, P. Beak, *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 224–234.
- [434] J. Clayden, S. P. Fletcher, J. J. W. McDouall, S. J. M. Rowbottom, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 5331–5343.
- [435] Q. Dherbassy, G. Schwertz, C. K. Hazra, T. Wesch, J. Wencel-Delord, F. Colobert, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2015**, *190*, 1339–1351.
- [436] C. K. Hazra, Q. Dherbassy, J. Wencel-Delord, F. Colobert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 13871–13875.
- [437] Q. Dherbassy, G. Schwertz, M. Chessé, C. K. Hazra, J. Wencel-Delord, F. Colobert, *Chem. – Eur. J.* **2016**, *22*, 1735–1743.
- [438] Q. Dherbassy, J. Wencel-Delord, F. Colobert, *Tetrahedron* **2016**, *72*, 5238–5245.
- [439] Q. Dherbassy, J.-P. Djukic, J. Wencel-Delord, F. Colobert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 4668–4672.
- [440] A. Link, C. Sparr, *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 3804–3815.
- [441] B. Zilate, A. Castrogiovanni, C. Sparr, *ACS Catal.* **2018**, *8*, 2981–2988.
- [442] K. Tanaka, *Chem. – Asian J.* **2009**, *4*, 508–518.

- [443] M. Amatore, C. Aubert, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 2015, 265–286.
- [444] R. R. Knowles, E. N. Jacobsen, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2010**, 107, 20678–20685.
- [445] E. Garand, M. Z. Kamrath, P. A. Jordan, A. B. Wolk, C. M. Leavitt, A. B. McCoy, S. J. Miller, M. A. Johnson, *Science* **2012**, 335, 694–698.
- [446] S. J. Miller, *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 601–610.
- [447] E. A. C. Davie, S. M. Mennen, Y. Xu, S. J. Miller, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5759–5812.
- [448] W. Chin, J.-P. Dognon, F. Piuze, B. Tardivel, I. Dimicoli, M. Mons, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 707–712.
- [449] Chatterjee Sunanda, Roy Rituparna Sinha, Balaram P, *J. R. Soc. Interface* **2007**, 4, 587–606.
- [450] K. Kacprzak, J. Gawroński, *Synthesis* **2001**, 2001, 961–998.
- [451] S.-K. Tian, Y. Chen, J. Hang, L. Tang, P. McDaid, L. Deng, *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 621–631.
- [452] T. Marcelli, H. Hiemstra, *Synthesis* **2010**, 2010, 1229–1279.
- [453] M. S. Taylor, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 1520–1543.
- [454] Y. Takemoto, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 4299–4306.
- [455] S. J. Connon, *Chem. – Eur. J.* **2006**, 12, 5418–5427.
- [456] T. Okino, Y. Hoashi, Y. Takemoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 12672–12673.
- [457] T. Okino, Y. Hoashi, T. Furukawa, X. Xu, Y. Takemoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 119–125.
- [458] B. Vakulya, S. Varga, A. Csámpai, T. Soós, *Org. Lett.* **2005**, 7, 1967–1969.
- [459] Y. Xi, X. Shi, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 8583–8585.
- [460] J. Ye, D. J. Dixon, P. S. Hynes, *Chem. Commun.* **2005**, 4481–4483.
- [461] S. H. McCooey, S. J. Connon, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 6367–6370.
- [462] A. Hamza, G. Schubert, T. Soós, I. Pápai, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 13151–13160.
- [463] J.-L. Zhu, Y. Zhang, C. Liu, A.-M. Zheng, W. Wang, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 9813–9825.
- [464] E. M. O. Yeboah, S. O. Yeboah, G. S. Singh, *Tetrahedron* **2011**, 67, 1725–1762.
- [465] T. Inokuma, M. Furukawa, T. Uno, Y. Suzuki, K. Yoshida, Y. Yano, K. Matsuzaki, Y. Takemoto, *Chem. – Eur. J.* **2011**, 17, 10470–10477.
- [466] T. Inokuma, M. Furukawa, Y. Suzuki, T. Kimachi, Y. Kobayashi, Y. Takemoto, *ChemCatChem* **2012**, 4, 983–985.
- [467] S. Brandes, B. Niess, M. Bella, A. Prieto, J. Overgaard, K. A. Jørgensen, *Chem. – Eur. J.* **2006**, 12, 6039–6052.
- [468] J. L. Gustafson, D. Lim, S. J. Miller, *Science* **2010**, 328, 1251–1255.
- [469] K. T. Barrett, S. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 2963–2966.
- [470] K. T. Barrett, A. J. Metrano, P. R. Rablen, S. J. Miller, *Nature* **2014**, 509, 71–75.
- [471] R. Miyaji, Y. Wada, A. Matsumoto, K. Asano, S. Matsubara, *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, 13, 1518–1523.
- [472] M. E. Diener, A. J. Metrano, S. Kusano, S. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 12369–12377.
- [473] A. J. Metrano, N. C. Abascal, B. Q. Mercado, E. K. Paulson, S. J. Miller, *Chem. Commun.* **2016**, 52, 4816–4819.
- [474] A. J. Metrano, N. C. Abascal, B. Q. Mercado, E. K. Paulson, A. E. Hurtley, S. J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 492–516.
- [475] R. Miyaji, K. Asano, S. Matsubara, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 6766–6769.
- [476] R. Miyaji, K. Asano, S. Matsubara, *Chem. – Eur. J.* **2017**, 23, 9996–10000.
- [477] O. Quinonero, M. Jean, N. Vanthuyne, C. Roussel, D. Bonne, T. Constantieux, C. Bressy, X. Bugaut, J. Rodriguez, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 1401–1405.

- [478] V. S. Raut, M. Jean, N. Vanthuynne, C. Roussel, T. Constantieux, C. Bressy, X. Bugaut, D. Bonne, J. Rodriguez, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 2140–2143.
- [479] P. Zhao, C. M. Beaudry, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 10500–10503.
- [480] C. Yu, H. Huang, X. Li, Y. Zhang, W. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 6956–6959.
- [481] V. Schurig, *Chirality* **1998**, *10*, 140–146.
- [482] F. Fischer, A. F. Siegle, M. Checinski, C. Fischer, K. Kral, R. Thede, O. Trapp, M. Hapke, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 3087–3102.
- [483] P.-S. Lee, T. Fujita, N. Yoshikai, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 17283–17295.
- [484] K. Gao, N. Yoshikai, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 9279–9282.
- [485] M. Moselage, J. Li, L. Ackermann, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 498–525.
- [486] B. J. Fisher, R. Eisenberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7361–7363.
- [487] J.-M. Lehn, R. Ziessel, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1982**, *79*, 701–704.
- [488] R. Ziessel, J. Hawecker, J.-M. Lehn, *Helv. Chim. Acta* **1986**, *69*, 1065–1084.
- [489] Y.-W. Zheng, B. Chen, P. Ye, K. Feng, W. Wang, Q.-Y. Meng, L.-Z. Wu, C.-H. Tung, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 10080–10083.
- [490] S. M. Thullen, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 15504–15508.
- [491] A. Call, C. Casadevall, F. Acuña-Parés, A. Casitas, J. Lloret-Fillol, *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 4739–4749.
- [492] J. Hou, A. Ee, W. Feng, J.-H. Xu, Y. Zhao, J. Wu, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 5257–5263.
- [493] G. Zhang, Y. Lin, X. Luo, X. Hu, C. Chen, A. Lei, *Nat. Commun.* **2018**, *9*, 1225.
- [494] K. Takizawa, T. Sekino, S. Sato, T. Yoshino, M. Kojima, S. Matsunaga, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 9199–9203.
- [495] A. Wimmer, B. König, *Beilstein J. Org. Chem.* **2018**, *14*, 54–83.
- [496] Q. Yu, Y. Yang, J.-P. Wan, Y. Liu, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 11385–11391.
- [497] A. Das, M. Maity, S. Malcherek, B. König, J. Rehbein, *Beilstein J. Org. Chem.* **2018**, *14*, 2520–2528.
- [498] X. Wu, Y. Zhao, H. Ge, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 1789–1792.
- [499] Y. Aihara, N. Chatani, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 898–901.
- [500] X. Wang, R. Qiu, C. Yan, V. P. Reddy, L. Zhu, X. Xu, S.-F. Yin, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1970–1973.
- [501] J.-L. Pan, Q.-Z. Li, T.-Y. Zhang, S.-H. Hou, J.-C. Kang, S.-Y. Zhang, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 13151–13154.
- [502] L. Grigorjeva, O. Daugulis, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4688–4690.
- [503] K. Chen, X. Li, S.-Q. Zhang, B.-F. Shi, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 1915–1918.
- [504] J. Wang, S. Zuo, W. Chen, X. Zhang, K. Tan, Y. Tian, J. Wang, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 8217–8231.
- [505] F. Zhong, G. Geng, B. Chen, T. Pan, Q. Li, H. Zhang, C. Bai, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 1792–1799.
- [506] H. Gershon, D. D. Clarke, *Monatshefte Für Chem.* **1991**, *122*, 935–941.
- [507] H. Gershon, D. D. Clarke, M. Gershon, *Monatshefte Für Chem.* **2002**, *133*, 1437–1442.
- [508] Y. Zhang, X. Guo, L. Jia, S. Xu, Z. Xu, L. Zheng, X. Qian, *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 11776–11782.
- [509] M. Chakrabarty, A. Mukherji, S. Karmakar, R. Mukherjee, K. Nagai, A. Geronikaki, P. Eleni, *Arkivoc* **2010**, *11*, 265–290.
- [510] H. Shiraki, M. P. Kozar, V. Melendez, T. H. Hudson, C. Ohrt, A. J. Magill, A. J. Lin, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 131–142.
- [511] A. Kondoh, T. Aoki, M. Terada, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3528–3531.
- [512] J. Zhuang, C. Wang, F. Xie, W. Zhang, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 9797–9800.

- [513] A. Hossian, M. K. Manna, K. Manna, R. Jana, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 6592–6603.
- [514] I. Khelifi, T. Naret, D. Renko, A. Hamze, G. Bernadat, J. Bignon, C. Lenoir, J. Dubois, J.-D. Brion, O. Provot, et al., *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *127*, 1025–1034.
- [515] T. M. Gøgsig, J. Kleimark, S. O. Nilsson Lill, S. Korsager, A. T. Lindhardt, P.-O. Norrby, T. Skrydstrup, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 443–452.
- [516] G. Zvilichovsky, V. Gurvich, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3212–3213.
- [517] Q. Y. Toh, A. McNally, S. Vera, N. Erdmann, M. J. Gaunt, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 3772–3775.
- [518] D. Zhao, M.-X. Zhu, Y. Wang, Q. Shen, J.-X. Li, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 6246–6249.
- [519] Y.-P. Zhu, M. Lian, F.-C. Jia, M.-C. Liu, J.-J. Yuan, Q.-H. Gao, A.-X. Wu, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 9086–9088.
- [520] M. Ishizaki, K.-I. Kurihara, E. Tanazawa, O. Hoshino, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1993**, 101–110.
- [521] S. Chiba, Y.-J. Xu, Y.-F. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12886–12887.
- [522] A. Graulich, J. Scuvée-Moreau, V. Seutin, J.-F. Liégeois, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 4972–4982.

Utilisation de la lumière visible pour la fonctionnalisation sélective de liaisons C-H d'hétérocycles azotés

Résumé

Les travaux présentés dans ce manuscrit portaient initialement sur un système de catalyse duale combinant la catalyse photorédox et l'activation de liaisons C-H, deux domaines en plein essor dans le paysage de la chimie organique moderne. L'objectif est de parvenir à associer ces deux cycles catalytiques distincts de façon synergique afin de réaliser des couplages sans précédent dans le respect d'une chimie durable. Au cours de nos recherches, nous avons découvert deux nouvelles méthodologies à fort potentiel concernant la fonctionnalisation C-H de *N*-hétérocycles induite par la lumière visible. Nous avons d'abord développé un protocole pour la perfluoroalkylation de dérivés de quinoléines sélectivement aux positions C5 et C8. Par ailleurs, nous avons conçu une procédure permettant l'acylation de *N*-hétérocycles *via* la génération de complexes Électron Donneur Accepteur (EDA). De façon remarquable, ces transformations radicalaires sont effectuées dans des conditions particulièrement douces et ne requièrent aucun métal de transition ou photosensibilisateur. Par la suite, nous avons eu la volonté de contrôler la chiralité axiale de *N*-hétérobiaryles en adaptant les réactions précédentes de manière atroposélective. Nous avons alors utilisé des organocatalyseurs bifonctionnels capables de créer des interactions par liaisons hydrogène avec les substrats mis en jeu dans le but d'obtenir une induction chirale.

Mots clés : catalyse duale, catalyse photorédox, activation C-H, chimie radicalaire, *N*-hétérocycle, perfluoroalkylation, acylation, complexe EDA, organocatalyse bifonctionnelle, chiralité axiale, *N*-hétérobiaryle, atropoisomère

Abstract

The initial work presented in this manuscript revolves around a dual catalytic system merging photoredox catalysis and C-H bonds activation, two significant fields in modern organic chemistry. The objective was to combine these two distinct catalytic cycles in a synergistic way to perform unprecedented couplings while targeting eco-friendly chemistry. During our research studies, we discovered two new powerful methodologies allowing the C-H functionalization of *N*-heterocycles induced by visible-light irradiation. First, we developed a regiodivergent perfluoroalkylation of quinolines derivatives selectively at C5 and C8 positions. Furthermore, we designed a direct C-H acylation of *N*-heterocycles thanks to the visible-light irradiation of *in situ* generated Electron Donor Acceptor (EDA) complexes. Remarkably, these exceptionally mild and green radical transformations do not require any transition metal or photosensitizer and are compatible with a large panel of substrates. Subsequently, we had the ambition to control the axial chirality of *N*-heterobiaryls by adapting the previously disclosed protocols in an atroposelective fashion. In that respect, we used bifunctional organocatalysts able to establish hydrogen bonding interactions with the involved substrates in order to obtain a chiral induction.

Keywords: dual catalysis, photoredox catalysis, C-H activation, radical chemistry, *N*-heterocycle, perfluoroalkylation, acylation, EDA complex, bifunctional organocatalysis, axial chirality, *N*-heterobiaryl, atropisomer