



HAL
open science

Développement de nouveaux photocatalyseurs à base de tétrazines et d'heptazines.

Tuan Le

► **To cite this version:**

Tuan Le. Développement de nouveaux photocatalyseurs à base de tétrazines et d'heptazines.. Autre. Université Paris-Saclay, 2021. Français. NNT : 2021UPASF009 . tel-03220164

HAL Id: tel-03220164

<https://theses.hal.science/tel-03220164>

Submitted on 7 May 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Développement de nouveaux
photocatalyseurs à base de tétrazines et
d'heptazines

*Development of new photocatalysts based on
tetrazines and heptazines*

Thèse de doctorat de l'université Paris-Saclay

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

Spécialité de doctorat : chimie

Unité de recherche : Université Paris-Saclay, ENS Paris-Saclay, CNRS, PPSM, 91190,
Gif-sur-Yvette, France.

Référent : ENS Paris-Saclay

Thèse présentée et soutenue à Paris-Saclay,

le 04/03/2021, par

Tuan LE

Composition du Jury

Louis FENSTERBANK Professeur, Univ. Paris-Sorbonne	Président
Philippe BLANCHARD Docteur HDR, DR CNRS, Univ. Angers	Rapporteur & Examineur
Olivier SIRI Docteur HDR, DR CNRS, Univ. Aix- Marseille	Rapporteur & Examineur
Clémence ALLAIN Docteur HDR, CR CNRS, ENS Paris Saclay	Examinatrice
Géraldine MASSON Docteur HDR, DR CNRS, ICSN	Examinatrice

Direction de la thèse

Pierre AUDEBERT Professeur, ENS Paris Saclay	Directeur de thèse
--	--------------------

Remerciements

Je voudrais tout d'abord remercier très chaleureusement mes trois encadrants, Pierre Audebert, Clémence Allain et Géraldine Masson. Leurs conseils précieux, leur appui scientifique, leur expérience ainsi que leurs connaissances inestimables ont été décisifs pour la réalisation des travaux présentés dans ce manuscrit. Je les remercie également pour toutes leurs relectures minutieuses ainsi que les corrections apportées à mon manuscrit. Je tiens enfin à leur rendre un hommage appuyé qui va au-delà de la rigueur, du sérieux, et de la qualité de leur suivi pédagogique, en ce sens qu'ils ont été également des personnes de première importance dans ma vie personnelle, par leur humanité, leur gentillesse, et leur bienveillance.

Je remercie Philippe Blanchard et Olivier Siri, qui m'ont fait l'honneur d'être rapporteurs de ma thèse. Je tiens à remercier Louis Fensterbank pour avoir accepté de participer à mon jury de thèse.

Je remercie mes collègues du laboratoire de PPSM et ICSN ainsi que toutes les personnes avec lesquelles j'ai collaboré durant ces années de thèse, en particulier Jérémey Mérad, Thibaut Courant et Laurent Galmiche, pour leur contribution essentielle à la réalisation des travaux publiés qui sont retranscrits dans cette thèse.

Mes derniers remerciements vont à ma famille qui m'apporte un soutien malgré de grandes distances géographiques.

Table des matières

Chapitre 1. Mise au point bibliographique.....	5
I. La photocatalyse par la lumière visible en synthèse organique : théorie et applications	5
1. Introduction.....	5
2. Généralités et principes fondamentaux.....	6
2.1. Temps de vie et rendement quantique.....	6
2.2. Transfert de charge.....	8
3. Le cas de Ru(bpy) ₃ ²⁺	10
4. Premières utilisations des photocatalyseurs organométalliques	13
5. Exemples récents de catalyse photorédox.....	16
6. Photocatalyseurs organiques.....	18
6.1. Cyanoarènes	19
6.2. Benzophénones et quinones.....	22
6.3. Pyryliums.....	26
6.4. Quinoliniums	28
6.5. Acridiniums	30
6.6. Xanthènes : fluorescéines et rhodamines.....	32
II. <i>s</i> -tétrazine	36
1. Présentations générales des <i>s</i> -tétrazines	36
2. Voies de synthèse.....	38
2.1. <i>s</i> -tétrazines à partir de dihydrotétrazines correspondantes.....	39
2.2. Fonctionnalisation du noyau tétrazine.....	42
3. Propriétés physicochimiques et relation structures-propriétés.....	45
3.1. Electrochimie.....	45
3.2. Spectroscopie.....	49
4. Utilisation de tétrazines en photorédox.....	54
III. <i>s</i> -heptazine : synthèse, propriétés physico-chimiques.....	57
1. Présentation générale.....	57
2. <i>s</i> -heptazines : précurseurs de nitrures de carbone.....	61
3. Monomère de <i>s</i> -heptazines : potentiels photocatalyseurs organiques homogènes efficaces.....	63
IV. Projet de thèse.....	64

Chapitre 2. Oxydation de sulfure de carbamoyles par <i>s</i> -tétrazines dans un processus photorédox.....	64
Chapitre 3. Réaction de <i>nitroso</i> -Diels-Alder oxydante avec les <i>s</i> -tétrazines, l'oxygène comme catalyseur et oxydant terminal respectivement.....	121
Chapitre 4. Photo-oxydation d'hydroxylamines en nitrones.....	181
I. Rappel bibliographique.....	181
1. Généralités sur les nitrones.....	181
2. Réactivité vis-à-vis de nucléophiles et dipolarophiles.....	181
2.1. Réactions avec des nucléophiles	181
2.2. Réactions avec des dipolarophiles.....	187
3. Synthèse des nitrones.....	189
3.1. Oxydation d'imines	190
3.2. Oxydation d'amines.....	191
3.3. Condensation de <i>N</i> -hydroxylamines monosubstituées avec des aldéhydes ou des cétones.....	192
3.4. Synthèse de nitrones à partir d'oximes.....	193
3.5. Oxydation de <i>N</i> -hydroxylamines.....	194
3.6. Premier exemple de synthèse de nitrones par oxydation de <i>N</i> -hydroxylamines via un processus photorédox.....	195
II. Résultats et discussions	198
III. Partie expérimentale.....	199
Chapitre 5. Développement de nouveaux photocatalyseurs à base d'heptazines.....	210
Chapitre 6. Synthèse et application des 2,5,8-trialcoxyheptazines dans la catalyse photorédox	268
Chapitre 7. Conclusion.....	303

Chapitre 1. Mise au point bibliographique

I. La photocatalyse par la lumière visible en synthèse organique : théorie et applications

1. Introduction

Pour se produire, les réactions chimiques ont besoin d'énergie (**Fig. 1**). Avant que les molécules de réactifs ne se transforment en produits, elles doivent recevoir une quantité d'énergie suffisante pour parvenir à former un complexe intermédiaire possédant un niveau d'énergie élevé nommé complexe activé. Ainsi, des liaisons au sein des molécules des réactifs se brisent et un nouvel arrangement des atomes a lieu en vue de former des nouvelles molécules. La plupart du temps, l'énergie d'activation (**E_a**) est d'origine thermique mais elle peut aussi être électrique ou lumineuse. L'un des grands avantages de l'énergie lumineuse vient du fait qu'elle excite sélectivement des composés organiques. Par comparaison aux autres sources énergétiques, la lumière donne lieu à un milieu réactionnel dans lequel des molécules d'une espèce donnée se trouvent sélectivement amenées dans un état excité métastable d'énergie élevée, et qui ne pourrait être obtenu qu'en chauffant le mélange à des températures très élevées sans distinction d'espèces possible. La lumière est de surcroît propre et constitue une source d'énergie abondante, même inépuisable. La possibilité d'utiliser l'irradiation lumineuse comme assistance des réactions chimiques est la photochimie. Toutefois, au sein de la photochimie, s'est développé un nouveau domaine scientifique pendant les deux dernières décennies, la photocatalyse. Il s'agit d'utiliser l'excitation lumineuse pour exciter un catalyseur, qui ensuite transmettra son énergie aux réactifs, ou plus spécifiquement à l'un d'entre eux.

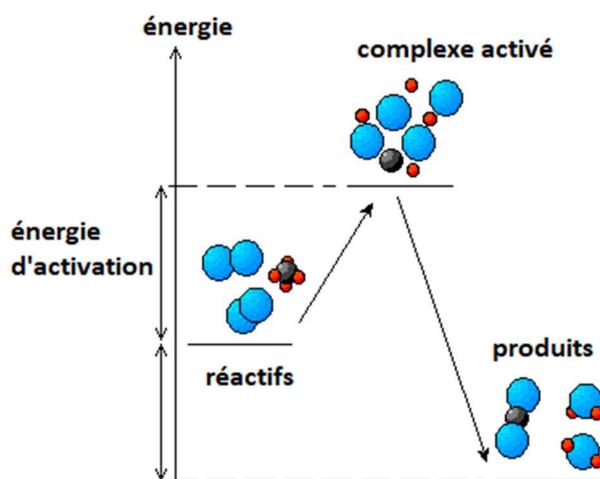


Figure 1. Diagramme énergétique d'une réaction chimique

La photochimie classique utilisant la lumière ultraviolette était un domaine de recherche bien étudié avec un développement historique couvrant plus d'un siècle.¹ Cependant, la discipline demeure, dans la perception de nombreux chimistes organiciens, une technique qui n'est pas facile à appliquer. Cette perception a changé avec l'utilisation de la lumière visible et des

¹ P. Klán, J. Wirz, *Photochemistry of Organic Compounds: From Concepts to Practice*, 2009, Wiley-Blackwell, Oxford.

photosensibilisateurs puisque cela permet une installation de la réaction qui ne diffère pas beaucoup de celle d'une réaction de la chimie thermique typique, à l'exception de la source lumineuse. En plus, comme la lumière visible a une énergie plus faible que l'irradiation ultraviolette habituellement appliquée auparavant, dans de nombreux cas, les réactions sont plus sélectives, plus prévisibles et plus faciles à contrôler.

Comme la plupart des composés organiques n'absorbent pas la lumière visible, et comme précédemment mentionné, l'énergie lumineuse est donc exploitée via les photosensibilisateurs, autrement dit des composés photoactivables et capables de transférer l'énergie lumineuse absorbée à leurs partenaires réactionnels (**Fig. 2**).

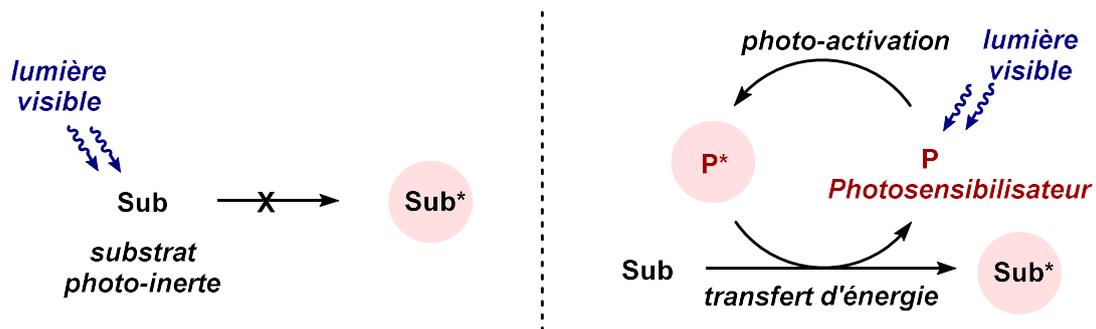


Figure 2. Initiation d'une réaction chimique à l'aide de la lumière visible via la photosensibilisation

2. Généralités et principes fondamentaux

2.1. Temps de vie et rendement quantique

L'irradiation lumineuse aux longueurs d'ondes appropriées provoque le passage d'un photosensibilisateur de l'état fondamental à un état excité qui présente ses propres propriétés chimiques et physiques. La différence de propriétés entre l'état fondamental et l'état excité est tellement significative qu'on pourrait considérer ce dernier comme une nouvelle espèce chimique. Ce processus d'activation repose sur des principes généraux communs à toutes les molécules (**Fig. 3**).

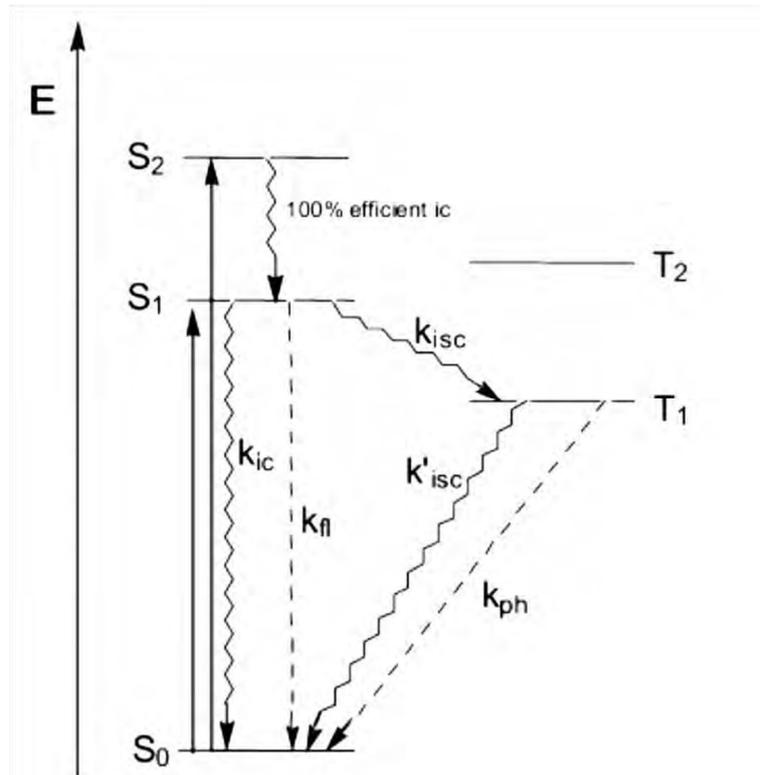


Figure 3. Diagramme de Perrin-Jablonski simplifié

On observe ainsi une transition électronique de type $S_0 \rightarrow S_n$ et jamais celle de type $S_0 \rightarrow T_n$ car des transitions électroniques sont interdites entre états de multiplicité différente. Plusieurs états excités singulets avec différentes énergies électroniques sont accessibles. Mais en quelques picosecondes, tous les états excités situés plus haut se détendent à la plus basse énergie électronique (la transition $S_2 \rightarrow S_1$ montrée sur la figure 3). L'électron au niveau S_1 se désactive via des processus radiatifs et non-radiatifs. Les voies radiatives l'amènent vers des états d'énergie inférieurs en émettant des photons ($-h\nu$), alors que l'énergie dissipée lors d'une transition non-radiative est perdue sous forme de chaleur.

- Précisément, l'électron à l'état S_1 peut revenir à l'état S_0 soit par fluorescence (une transition radiative exprimée par la constante k_{fl}) soit par conversion d'énergie interne (une transition non-radiative exprimée par la constante k_{ic}). Il peut aussi procéder à une transition spin-interdite pour accéder à l'état triplet T_1 via un processus non-radiatif nommé croisement intersystème (k_{isc}).
- Comme le processus de désactivation de l'état T_1 (la transition $T_1 \rightarrow S_0$) est également spin-interdite, l'état T_1 a tendance à avoir la durée d'existence la plus élevée parmi les états excités. Un retour à l'état fondamental S_0 se fait par la voie radiative (par phosphorescence k_{ph}) et non radiative (k'_{isc}) comme dans le cas de la transition $S_1 \rightarrow S_0$.

La photo-activation d'une molécule donnée est donc caractérisée par certaines grandeurs importantes que sont le coefficient d'absorption molaire, le temps de vie et le rendement

quantique. Celles-ci devraient être prises en considération lorsque l'on choisit un photosensibilisateur.

- Coefficient d'absorption molaire : $\varepsilon = \frac{A}{cL}$

où :

A est l'absorbance de la solution considérée pour une longueur d'onde donnée ;

C est la concentration molaire de la solution ;

L est la longueur du trajet optique.

- Temps de vie de l'état **S₁** : $\tau(S_1) = \frac{1}{(k_iC + k_{fl} + k_{iSC})}$
- Temps de vie de l'état **T₁** : $\tau(T_1) = \frac{1}{(k_{ph} + k'_{iSC})}$
- Rendement quantique : $\phi_{fl} = \frac{k_{fl}}{(k_iC + k_{fl} + k_{iSC})}$

$$\phi_{ph} = \frac{k_{ph} \times k_{iSC}}{(k_{ph} + k'_{iSC}) \times (k_iC + k_{fl} + k_{iSC})}$$

Le coefficient d'extinction (ou absorption molaire) reflète la probabilité d'absorption d'une molécule à une longueur d'onde donnée. Sa valeur se situe entre 500 et 250 000 cm⁻¹M⁻¹. Le temps de vie à l'état excité (**S₁** ou **T₁**) est la durée caractéristique pendant laquelle la molécule reste à l'état excité avant de retourner à l'état fondamental. Un temps de vie suffisamment long à l'état excité garantit que le photosensibilisateur peut entrer en contact avec des réactifs et convertir son énergie accumulée dans un système différent (*i.e* réaction rédox). Le rendement quantique (de fluorescence ou de phosphorescence) rend compte de la compétition entre les phénomènes de désexcitation radiatifs et non radiatifs. Il correspond au rapport du nombre de photons émis sur le nombre de photons absorbés par la molécule. C'est aussi la « probabilité » pour qu'une molécule excitée émette un photon. Ainsi, un rendement quantique élevé signifie que la molécule ne « gaspille » pas l'énergie d'excitation en la convertissant inutilement en chaleur.

Un bon photosensibilisateur doit être capable d'absorber beaucoup de lumière (ε élevé) pour passer de l'état fondamental à un état excité hautement énergétique (un photosensibilisateur de faible coefficient d'extinction molaire pourrait aussi promouvoir efficacement un processus photorédox si sa concentration dans le milieu réactionnel est élevée et la lampe utilisée est puissante). Ce dernier devra avoir un temps de vie suffisamment long ($\tau > 50$ ns si possible, ce temps donné à titre indicatif étant essentiellement à comparer avec le temps de diffusion des espèces concernées dans le milieu réactionnel) pour qu'une réaction ou un transfert d'énergie puisse se produire entre l'espèce activée et ses partenaires réactionnels. Et cela à condition que l'énergie lumineuse accumulée ne se perde pas inutilement lors des conversions internes (ϕ élevé).

2.2. Transfert de charge

Lorsqu'un photosensibilisateur est placé dans un système bimoléculaire (en présence d'un substrat non-absorbant), le retour à l'état fondamental peut se faire par les voies radiatives (fluorescence ou phosphorescence) ou via des interactions avec le substrat non-absorbant ; ces interactions sont de deux natures, soit un transfert d'énergie, soit un transfert de charge.

La figure 4 met en évidence les différentes voies de relaxation offertes à un photosensibilisateur à l'état excité. Il peut libérer son énergie sous forme de photons pour retomber dans l'état fondamental (on utilise le terme de luminescence qui regroupe la fluorescence et la phosphorescence) (**Fig. 4a**). Dans certains cas, elle peut transférer son surplus énergétique à une autre molécule. Ce transfert énergétique intermoléculaire peut donc se faire par transfert direct (**Fig. 4b**), ou par le biais d'un transfert monoélectronique bimoléculaire (**SET**) (**Fig. 4c**).

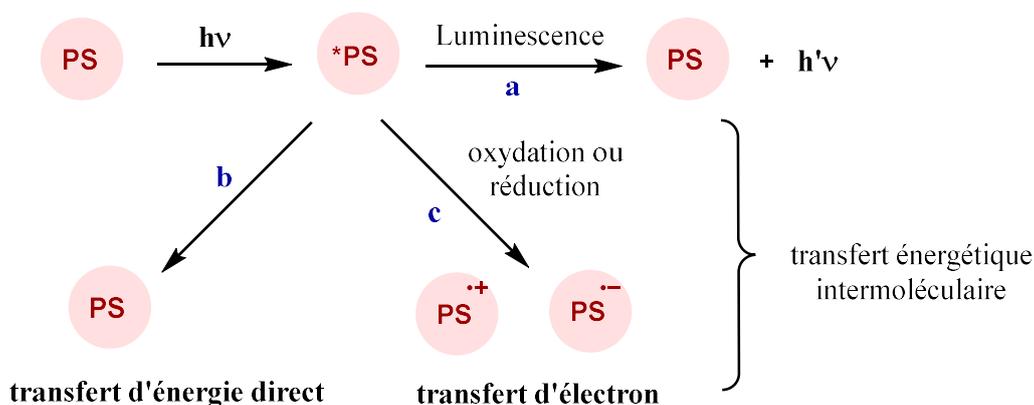


Figure 4. Désactivation de l'espèce activée

Dans le cadre de ce travail, on n'étudie que les processus photocatalysés impliquant un photosensibilisateur capable de procéder à un transfert monoélectronique avec leurs partenaires réactionnels pour libérer l'énergie lumineuse absorbée. On restreint ainsi le terme de photocatalyse à des réactions photorédox et y nomme le photosensibilisateur un catalyseur photorédox. Le principe de la photocatalyse dans ce cas de figure repose sur la capacité de catalyseurs photorédox à effectuer des transferts monoélectroniques oxydants ou réducteurs avec des substrats organiques après leur photo-excitation par de la lumière.

Durant un processus photocatalysé, le substrat et le photocatalyseur (**PC**) vont voir leur degré d'oxydation varier en captant ou cédant un électron pour former des radicaux anioniques ou cationiques. Les transformations subies par les deux partenaires vont dépendre de leurs potentiels rédox respectifs et deux systèmes catalytiques peuvent être définis (**Schéma 1**).

- Cas de la désactivation oxydante :

Après l'irradiation lumineuse, l'espèce réactive du catalyseur joue dans un premier temps le rôle de réducteur en transférant un électron au substrat accepteur d'électron présent dans le milieu. Pour que la réaction soit catalytique le radical-cation $PC^{\bullet+}$ doit être réduit en présence d'un réducteur sacrificiel.

- Cas de la désactivation réductrice :

Contrairement au cas précédent, l'état excité PC^* joue le rôle d'oxydant en acceptant un électron du substrat donneur d'électron présent dans le milieu. La régénération du catalyseur se fait par l'oxydation de son radical-anion par un co-oxydant.

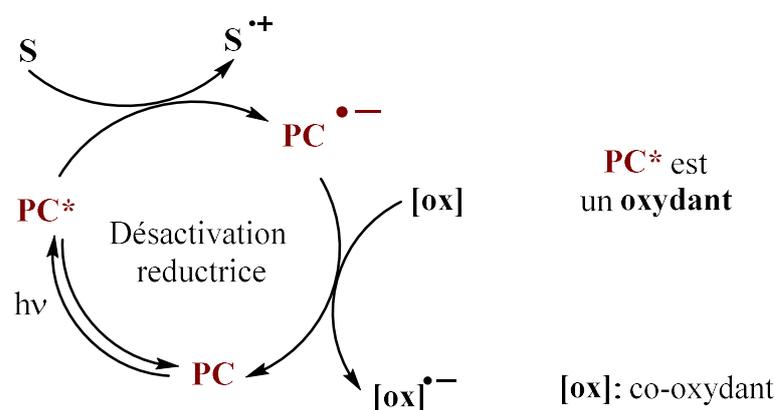
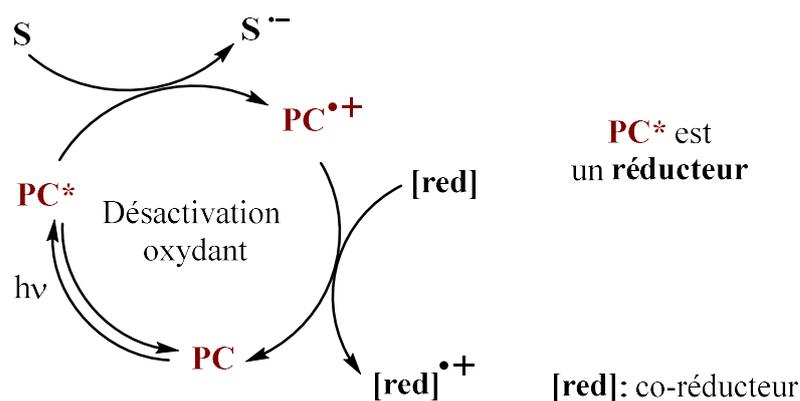


Schéma 1. Désactivation oxydante et désactivation réductrice dans une réaction photocatalysée

Au vu de ces différents aspects mécanistiques, des molécules considérées comme potentiels catalyseurs photorédox doivent répondre à certains critères suivants. Elles doivent

- Absorber la lumière pour atteindre un état excité,
- Posséder à l'état excité un potentiel oxydant ou réducteur suffisant,
- Avoir une durée de vie assez longue de l'état excité pour permettre la rencontre de ce dernier avec le substrat favorisant ainsi les transferts monoélectroniques bimoléculaires plutôt que d'autres processus de relaxation en compétition

3. Le cas de $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$

Une meilleure compréhension des aspects mécanistiques d'une réaction photorédox peut être obtenue en analysant le complexe modèle $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$, l'un des photocatalyseurs les plus utilisés en catalyse photorédox.

Le maximum d'absorption d'un complexe $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ est aux alentours de 450 nm, ce qui correspond à la lumière bleue. L'énergie du photon est susceptible de provoquer une transition électronique entre l'orbitale t_{2g} (l'orbitale la plus haute occupée par des électrons – **HOMO**) du métal et l'orbitale π^* (l'orbitale inoccupée la plus basse en énergie – **LUMO**) du ligand bipyridinique. Le processus se nomme « transfert de charge de métal à ligand » (**MLCT**). L'état

singulet se convertit rapidement, via un croisement intersystème, vers un état triplet plus bas en énergie. Ce dernier correspond à l'espèce $^*Ru(bpy)_3^{2+}$ (Fig. 5).²

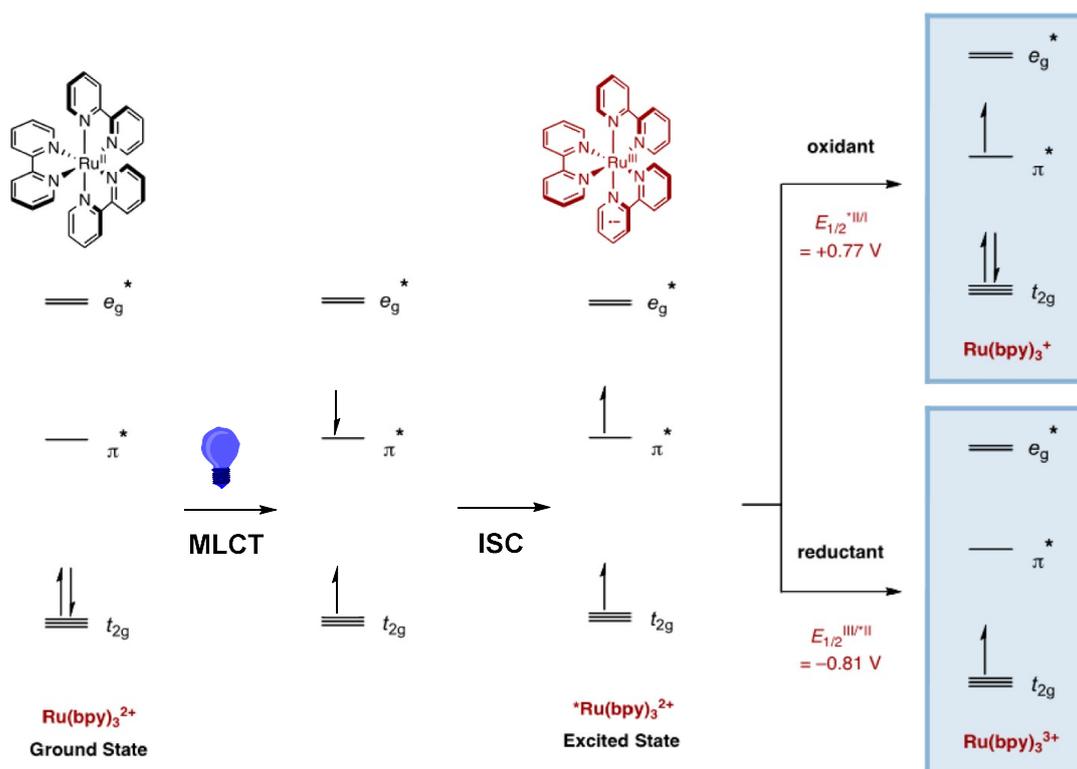
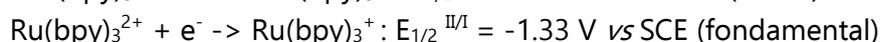
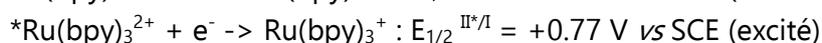
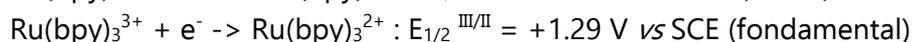


Figure 5. Transition électronique au cours d'une excitation du $Ru(bpy)_3^{2+}$ par lumière visible

Puisque la désexcitation vers l'état fondamental ($T_1 \rightarrow S_0$) est spin-interdite (spin identique), l'espèce activée $^*Ru(bpy)_3^{2+}$ possède une longue durée de vie ($\tau = 1,1 \mu s$), ce qui la rend plus susceptible d'engager un transfert monoélectronique avec son substrat. Et cela d'autant plus que l'état excité est à la fois meilleur oxydant et meilleur réducteur que l'état fondamental.



Potentiels mesurés dans l'acétonitrile à température ambiante³

Les équations de Rehm-Weller permettent de calculer la valeur des potentiels rédox à l'état excité à partir de celle des potentiels à l'état fondamental.⁴

$$E_{1/2}^{*red} = E_{1/2}^{red} + E_{00} + W_t$$

$$E_{1/2}^{*ox} = E_{1/2}^{ox} - E_{00} + W_t$$

où :

$E_{1/2}^*$ est le potentiel d'oxydation ou de réduction à l'état excité ;

² K. Kalyanasundaram, *Coord. Chem. Rev.* **1982**, 46, 159.

³ C. K. Prier, D. A. Rankic, D. W. C. MacMillan, *Chem. Rev.* **2013**, 113, 5322-5363.

⁴ E. Wayne, Jr. Jones, M. A. Fox, *J. Phys. Chem.* **1994**, 98, 19, 5095-5099.

$E_{1/2}$ est le potentiel redox à l'état fondamental correspondant ;

E_{00} est l'écart énergétique entre le plus bas niveau vibrationnel (niveau 0) de l'état fondamental et celui de l'état excité ;

w_t décrit l'interaction électrostatique qui se produit en raison de la séparation des charges lors du transfert d'électrons entre deux espèces chimiques.

La photo-activation de $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ génère une occupation de l'orbitale π^* par un électron très énergétique, qui peut être expulsé lorsque le photocatalyseur agit comme un réducteur. Parallèlement, le trou généré dans l'orbitale t_{2g} peut facilement accepter un électron lorsque le complexe métallique agit comme un oxydant.

La double nature de $^*\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ conduit au fait que les processus photorédox impliquant son utilisation peuvent se dérouler, soit par désactivation oxydante, soit par désactivation réductrice. La prédominance d'un cycle par rapport à l'autre dépend de la nature des donneurs et accepteurs d'électrons présents dans le milieu (**Schéma 2**).

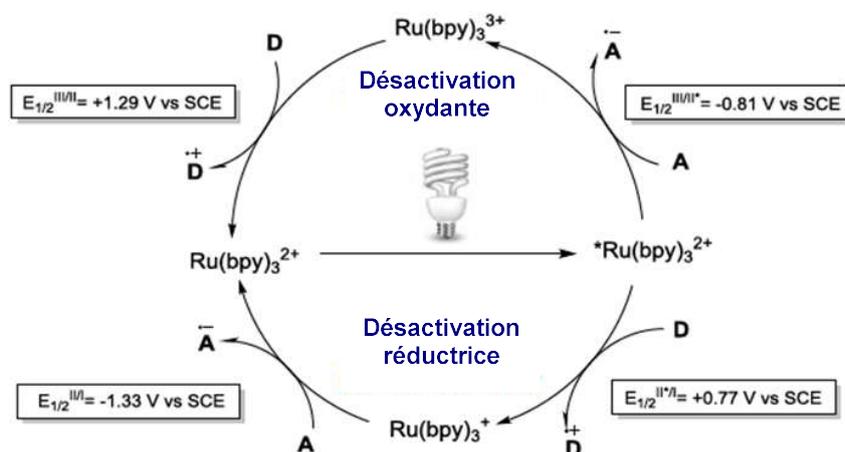


Schéma 2. Désactivations oxydante et réductrice du $^*\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$

- Cas de la désactivation oxydante

Le $^*\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ agit comme un réducteur, il transfère un électron à un certain accepteur d'électron (**A**) présent dans le milieu. L'espèce $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{3+}$ formée est un oxydant fort, elle peut accepter un électron d'un donneur d'électron sacrificiel (**D**) pour redonner $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ à l'état fondamental et ainsi compléter le cycle catalytique.

- Cas de la désactivation réductrice

Le $^*\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ agit comme un oxydant, il arrache un électron à partir d'un donneur d'électron (**D**) présent dans le milieu. Le complexe de ruthénium (I) formé est un réducteur fort, il donne à son tour un électron à un accepteur d'électron sacrificiel (**A**) pour redonner $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ à l'état fondamental et ainsi compléter le cycle catalytique.

En changeant la nature du métal ou des ligands associés, on peut moduler les propriétés redox des complexes organométalliques (**Tableau 1**).

Entrée	Photocatalyseur	$E_{1/2}(\text{M}^+/\text{*M})$	$E_{1/2}(\text{*M}/\text{M}^-)$	$E_{1/2}(\text{M}^+/\text{M})$	$E_{1/2}(\text{M}/\text{M}^-)$
1	$\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$	-0.81 V	+0.77 V	+1.29 V	-1.33 V
2	$\text{Ru}(\text{bpz})_3^{2+}$	-0.26 V	+1.45 V	+1.86 V	-0.80 V
3	$\text{Ru}(\text{phen})_3^{2+}$	-0.87 V	+0.82 V	+1.26 V	-1.36 V
4	$\text{Ir}(\text{dtbbpy})(\text{ppy})_2^+$	-0.96 V	+0.66 V	+1.21 V	-1.51 V
5	<i>fac</i> - $\text{Ir}(\text{ppy})_3$	-1.73 V	+0.31 V	+0.77 V	-2.19 V

Potentiels mesurés dans l'acétonitrile à température ambiante avec une électrode au calomel saturé comme référence (SCE)^{2,5,6,7}

Tableau 1. Potentiel rédox de quelques photocatalyseurs organométalliques

A titre d'exemple, des groupements électroattracteurs appauvrissent des ligands et par conséquent réduisent la densité électronique du métal. La nouvelle espèce reçoit donc plus facilement des électrons (plus oxydante). Un tel phénomène est observé dans le cas du complexe $\text{Ru}(\text{bpz})_3^{2+}$ où le ligand pyridine est remplacé par le motif pyrazine plus électrodéficient, ce qui induit une augmentation notable du potentiel oxydant du complexe ($E_{1/2}(\text{Ru}(\text{bpz})_3^{3+}/\text{Ru}(\text{bpz})_3^{2+}) = +1,86 \text{ V}$ vs $E_{1/2}(\text{Ru}(\text{bpy})_3^{3+}/\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}) = +1,29 \text{ V}$) (Fig. 6).

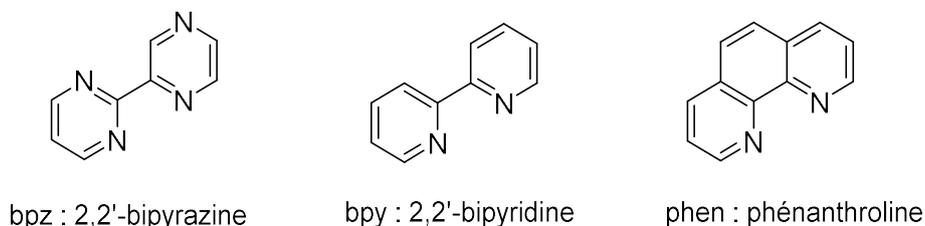


Figure 6. Certains ligands des photocatalyseurs organométalliques

A l'inverse, des ligands électrodonneurs permettent d'obtenir un composé plus riche en électron au niveau du métal. Le complexe cède donc plus aisément un électron et agit comme réducteur. Le groupement phénanthroline riche en électron rend le photocatalyseur plus réducteur que son analogue pyridine.

En ce qui concerne l'influence de la nature du métal sur les propriétés rédox des photocatalyseurs, on cite par exemple le cas du complexe $\text{Ir}(\text{ppy})_3$, qui est fortement réducteur par rapport au $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ ($E_{1/2}(\text{Ir}^{\text{III/IV}}) = -2.19 \text{ V}$) et souvent utilisé en tant que tel.

4. Premières utilisations des photocatalyseurs organométalliques

Grâce aux propriétés rédox remarquables, les complexes organométalliques polypyridiniques à base de ruthénium et d'iridium sont de loin les plus employés en synthèse organique.

La première application de ces dérivés métalliques en photocatalyse a été reportée il y a 40 ans. En 1978, Kellogg a démontré que la réduction photoinduite du sulfonium **1** en cétone et thioéther correspondants, en présence d'ester de Hantzsch méthylié **2** comme réducteur, pouvait être accélérée en ajoutant une quantité catalytique de $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]\text{Cl}_2$ (Schéma 3)⁸. Des

⁵ R. J. Crutchley, A. B. P. Lever, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7128.

⁶ M. A. Haga, E. S. Dodsworth, G. Eryavec, P. Seymour, A. B. P. Lever, *Inorg. Chem.* **1985**, *24*, 1901.

⁷ M. H. Shaw, J. Twilton, D. W. C. MacMillan, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 16, 6898–6926

⁸ D. M. Hedstrand, W. H. Kruizinga, R. M. Kellogg, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 1255.

rapports subséquents de Tanaka⁹ et Pac¹⁰ ont établi que le **[Ru(bpy)₃]Cl₂** pouvait aussi faciliter la réduction d'une large gamme de substrats organiques, y compris les oléfines électrodéficientes, les cétones aromatiques, les halogénures benzyliques et phénacyliques.

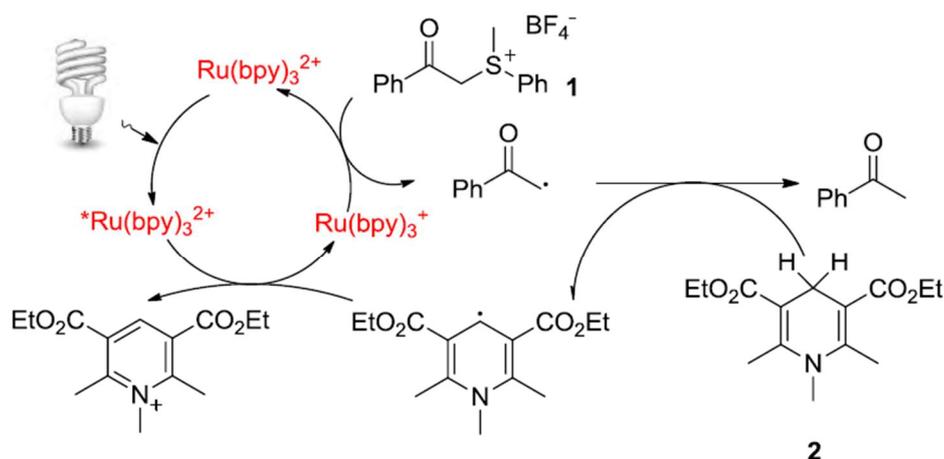
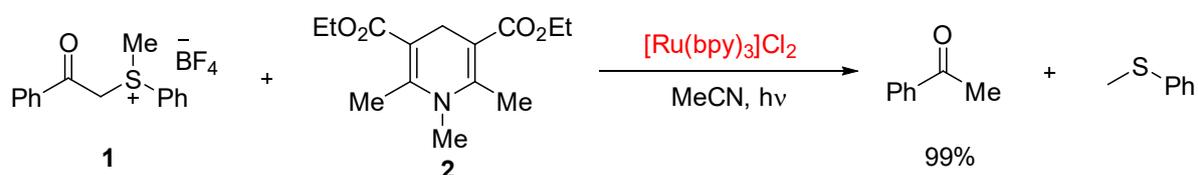


Schéma 3. Kellogg, 1978 - Désulfuration réductive

En 1981, Pac et ses collègues décrivent la réduction des alcènes électrodéficients par le 1-benzyl-1,4-dihydronicotinamide **4** (**BNAH**) avec comme catalyseur le **Ru(bpy)₃²⁺**. Il a été constaté qu'un système réactionnel comprenant deux équivalents de **BNAH** et une quantité catalytique de **Ru(bpy)₃²⁺** était capable, lors de l'irradiation avec de la lumière visible, de réduire le maléate de diméthyle **3** en succinate de diméthyle **5** (**Schéma 4**).¹¹

L'irradiation avec de la lumière visible excite le **Ru(bpy)₃²⁺** et le rend plus oxydant. L'espèce activée ***Ru(bpy)₃²⁺** est donc capable d'arracher un électron de **BNAH** et donne naissance à un complexe de **Ru(I)** qui est un fort réducteur. Ce dernier effectue le premier transfert monoélectronique avec le maléate de diméthyle, le photocatalyseur est ainsi régénéré et le cycle catalytique est complété. Parallèlement, la première réduction de l'oléfine suivie par une protonation forme le radical d' α -carbonyle **7**. Le radical formé subit une deuxième réduction monoélectronique pour générer le produit final de succinate de diméthyle **5**. Le donneur d'électrons pour cette étape pourrait être le complexe de **Ru(I)** ou le radical de dihydropyridyle **6** qui est lui aussi un fort réducteur. Suivant l'exemple du maléate de diméthyle, une large gamme d'alcènes électrodéficients qui portent des groupements électroattracteurs tels que

⁹ K. Hironaka, S. Fukuzumi, T. Tanaka, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*. **1984**, 1705-1709.

¹⁰ O. Ishitani, S. Yanagida, S. Takamuku, C. Pac, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2790-2796.

¹¹ C. Pac, M. Ihama, M. Yasuda, Y. Miyauchi, H. Sakurai, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 6495.

les esters, les cétones, les arènes, les nitriles... peuvent être réduits en produits saturés correspondants.

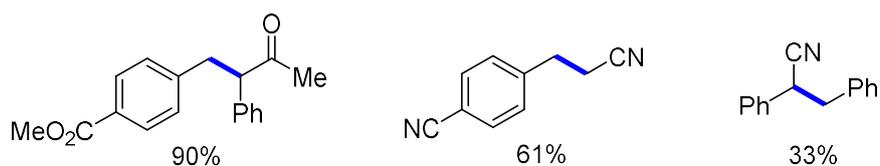
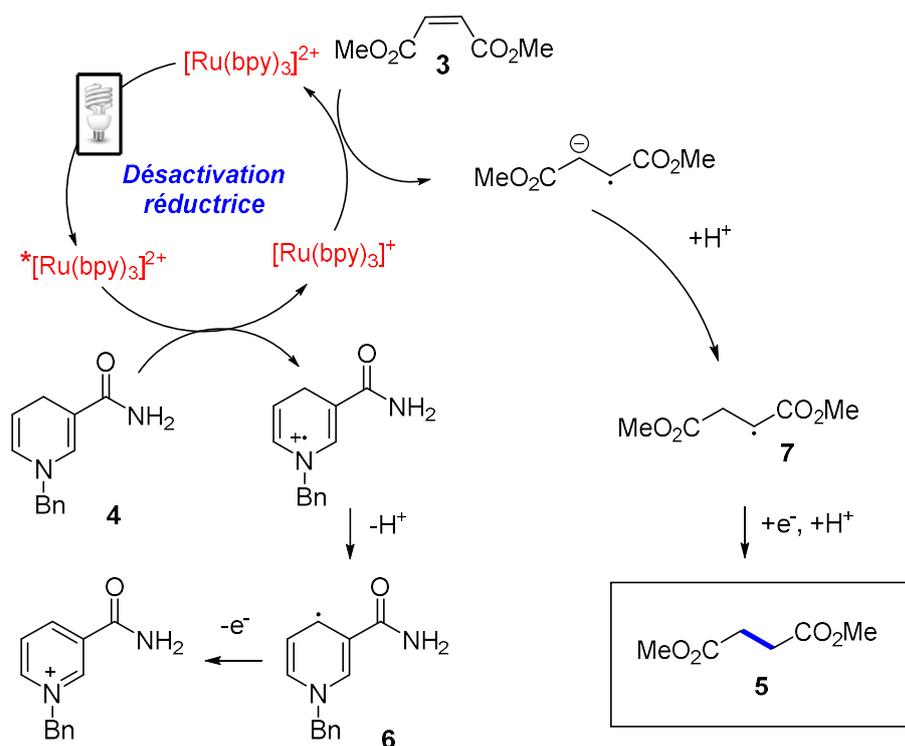
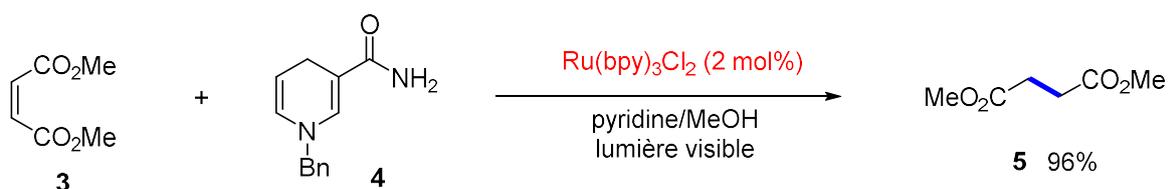


Schéma 4. Réduction des alcènes électrodéficients par BNAH

Parmi les premiers exemples d'utilisations du complexe $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ figure aussi le travail de Deronzier et Cano-Yelo, qui en 1984 introduit pour la première fois la mention d'un cycle de désactivation oxydante pour expliquer le mécanisme de la version photocatalysée de la réaction de Pschorr (**Schéma 5**).¹²

Il s'agissait de la première découverte de ce que l'on nomme à l'heure actuelle une réaction photocatalysée rédox-neutre où le substrat joue le rôle de réducteur et oxydant suivant la partie précise du mécanisme réactionnel. L'intervention de l'espèce activée $*\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ permet la réduction du sel de diazonium **8** en l'espèce radicalaire **9** qui se cyclise pour former

¹² H. Cano-Yelo, A. Deronzier, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 2.* **1984**, 1093-1098.

le produit intermédiaire **10**. Dans un second temps, ce dernier joue le rôle d'un réducteur, il réduit le complexe **Ru(I)** pour régénérer le photocatalyseur et donner le produit final **11** avec un rendement quantitatif dans les trois exemples présentés.

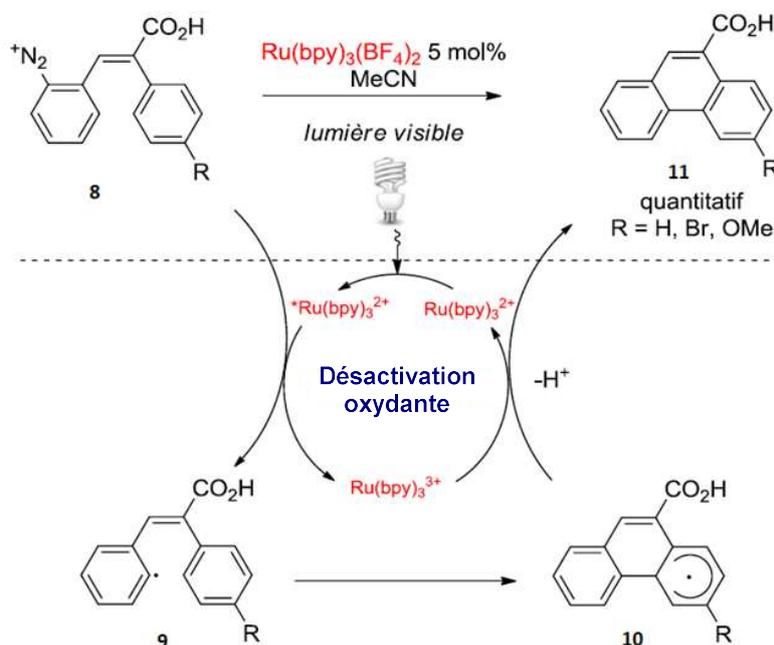


Schéma 5. Version photocatalysée de la réaction de Pschorr

5. Exemples récents de catalyse photorédox

Ces travaux précédents constituent les premiers exemples d'utilisation de photocatalyseurs en synthèse organique. Malgré les résultats prometteurs, le développement de la catalyse photorédox dans les années qui suivent fût relativement lent. Le domaine est cependant revenu sur le devant de la scène suite aux travaux du groupe de MacMillan.¹³ Des aldéhydes y sont fonctionnalisés de manière énantiosélective en position α grâce à des radicaux alkyles formés via des procédés photorédox. La combinaison d'un organocatalyseur de type imidazolidinone et du $Ru(bpy)_3Cl_2$ constitue une méthode efficace pour réaliser l' α -alkylation énantiosélective d'aldéhydes (**Schéma 6**).

La transformation passe par la fusion d'un cycle catalytique photorédox et d'un cycle organocatalytique. L'initiation de la réaction nécessite une quantité sacrificielle d'énamine **16** pour réduire le photocatalyseur à l'état excité $*Ru(bpy)_3^{2+}$ en $Ru(bpy)_3^+$ fortement réducteur (cette partie n'est pas montrée dans le schéma 6). Cette espèce peut ensuite transférer un électron vers l'halogénure d'alkyle ou d'acyle **13**, induisant une fragmentation pour donner le radical **13a** déficient en électron. Parallèlement, la condensation de l'aldéhyde **12** avec l'organocatalyseur imidazolidinone **15** fournit l'énamine chirale **16**. L'ajout du radical électrophile à la face *Si* accessible de l'énamine crée la liaison C – C et génère l' α -amino radical **17**. Les deux cycles catalytiques se croisent ensuite avec l'oxydation monoélectronique du radical **17** par $*Ru(bpy)_3^{2+}$ pour donner $Ru(bpy)_3^+$ et l'iminium **18**. L'hydrolyse de ce dernier

¹³ D. Nicewicz, D. W. C. MacMillan, *Science*. **2008**, 322, 77-80.

libère le produit final **14** et régénère l'organocatalyseur. La catalyse photorédox ainsi sert non seulement à générer les espèces radicalaires réactives, mais aussi à effectuer une oxydation clé dans le cycle organocatalytique.

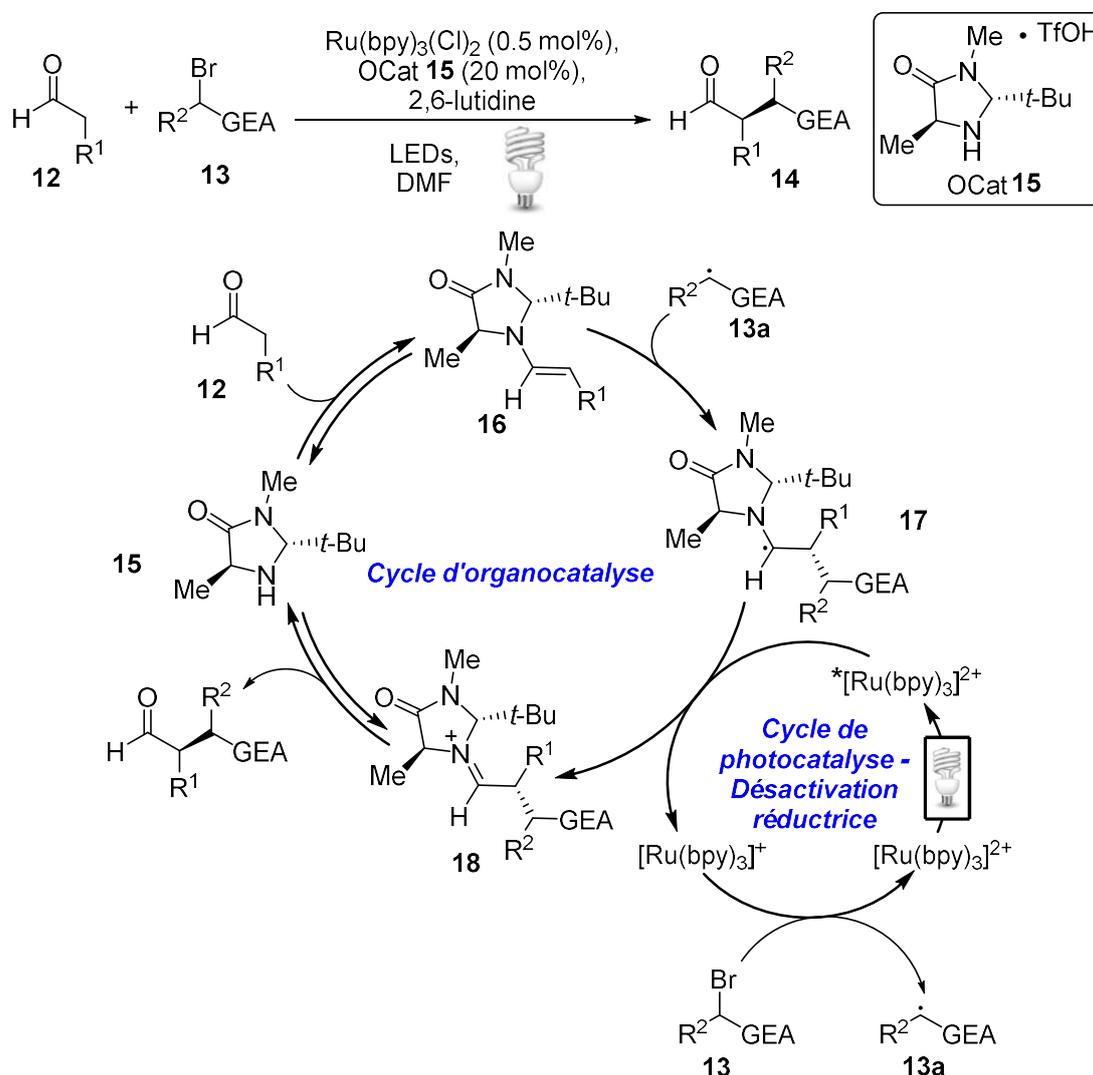


Schéma 6. α -Fonctionnalisation énantiosélective d'aldéhydes par MacMillan et al.

La même année, Yoon et ses collègues ont révélé une réaction de cycloaddition intramoléculaire [2 + 2] de l'énone **19** (Schéma 7).¹⁴ Dans cette étude, un additif de type d'acide de Lewis était utilisé pour moduler la réactivité de l'énone, ce qui démontre la possibilité et l'effet bénéfique de combiner deux modes d'activations dans une seule séquence réactionnelle.

L'espèce **19a** qui résulte de l'activation de l'énone **19** par l'acide de Lewis (Lithium) est beaucoup plus facile à réduire que l'énone. Elle accepte donc aisément un électron à partir de $\text{Ru}(\text{bpy})_3^+$. Le radical **20** formé subit d'une cyclisation [2+2] pour conduire au produit intermédiaire **21**. Une dernière oxydation de ce dernier aura lieu pour générer le produit final

¹⁴ M. A. Ischay, T. P. Yoon, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12886.

22. Il est possible que cette dernière étape soit effectuée par le $^*\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ même si cette hypothèse n'est pas suggérée par les auteurs.

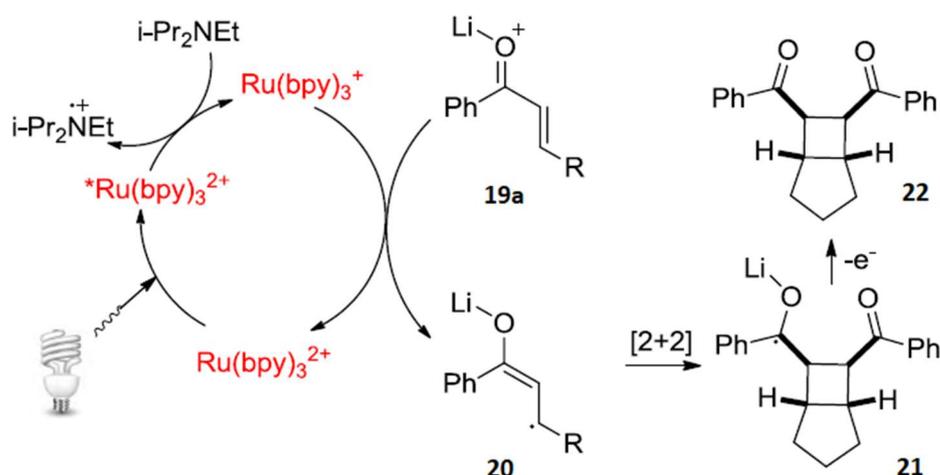
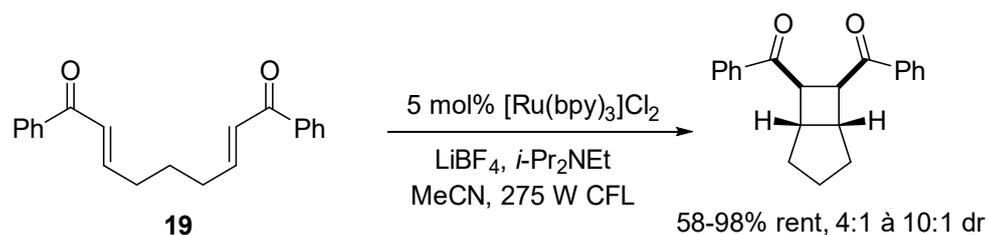


Schéma 7. Yoon, 2008 - Cycloaddition de l'énone [2 + 2]

Ces travaux de ces deux groupes sont à l'origine d'un nombre élevé et toujours croissant de publications.

6. Photocatalyseurs organiques

Les complexes organométalliques se trouvent en première ligne dans la photocatalyse. Ils présentent des propriétés électrochimiques et photochimiques remarquables ce qui permet de les appliquer largement en synthèse organique. En revanche, ces molécules présentent de lourds inconvénients que sont leur coût élevé, leur toxicité ou leur impact environnemental. C'est pourquoi, le développement des photocatalyseurs purement organiques est devenu, au cours des dernières années, un domaine de recherche très dynamique. La figure 7 recense les principaux groupes de photocatalyseurs organiques les plus souvent utilisés en synthèse organique. Chacun d'eux a des avantages et inconvénients qui lui sont propres.

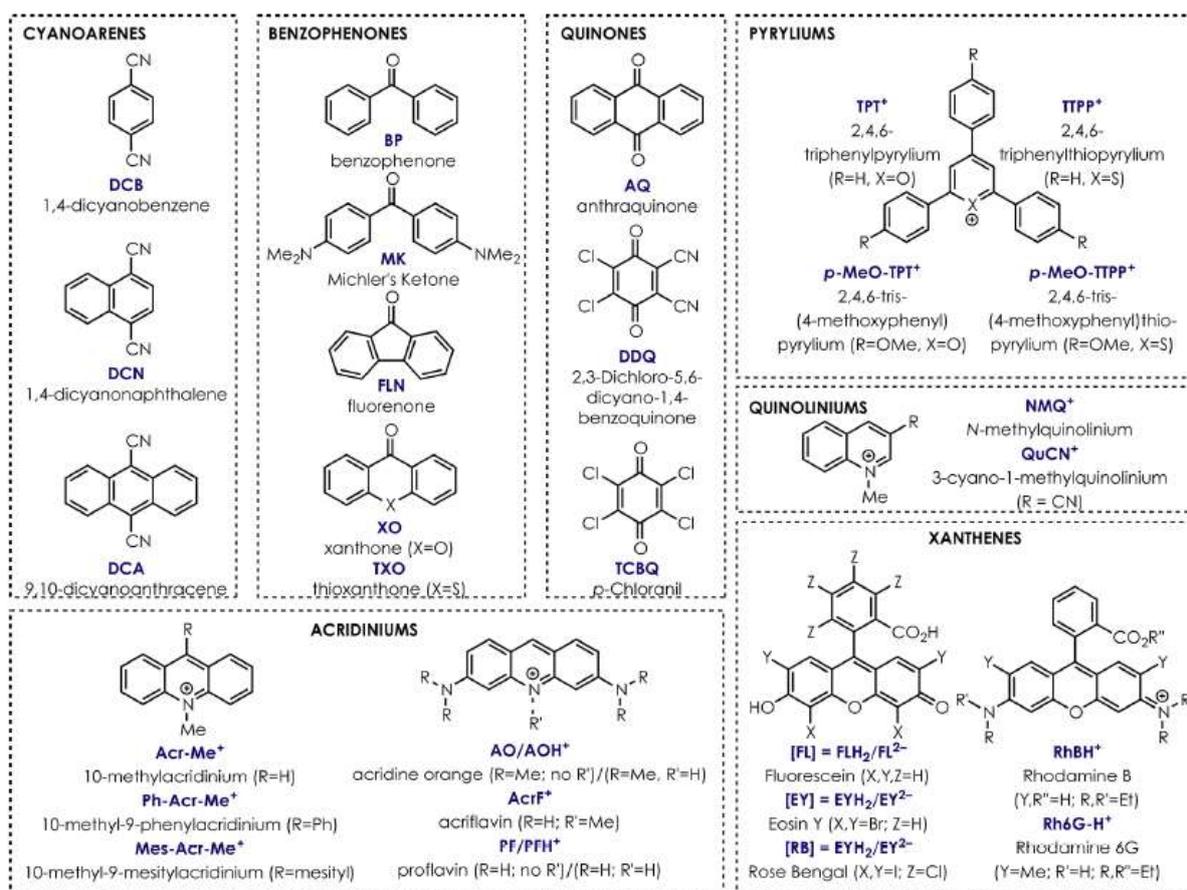


Figure 7. Certains organo-photocatalyseurs communs en synthèse organique¹⁵

6.1. Cyanoarènes

Les cyanoarènes, tels que **p-DCB**, **DCN** et **DCA** ont des potentiels de réduction modérés à l'état fondamental allant de -0,7 à -1,7 V. Cependant, grâce à un état excité singulet hautement énergétique, ils sont capables d'oxyder des composés ayant des potentiels d'oxydation qui sont même supérieurs à +2,0 V. De plus, les radicaux anions résultant du processus de transfert monoélectronique photo-induit sont des bons réducteurs. Ainsi, la régénération de catalyseur peut se faire en utilisant l'oxygène comme co-oxydant ($E_{1/2}(\text{O}_2 / \text{O}_2^{\cdot -}) = -0,87 \text{ V vs SCE in MeCN}$)¹⁶. Les radicaux anions réduisent l'oxygène en superoxyde et le cyanoarène neutre à l'état fondamental se restitue.

Pandey et ses collègues ont démontré une série de réactions d'annulation oxydative des éthers de silyl énoil avec le cycle aromatique riche en électrons sous des conditions aérobies en utilisant **DCN** comme photooxydant (**Schéma 8**).¹⁷

¹⁵ N. A. Romero, D. A. Nicewicz, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 17, 10075–10166

¹⁶ D. T. Sawyer, G. Chiericato, C. T. Angelis, E. J. Nanni, T. Tsuchiya, *Effects of Media and Electrode Materials on the Electrochemical Reduction of Dioxygen*. *Anal. Chem.* **1982**, *54*, 1720–1724.

¹⁷ G. Pandey, M. Karthikeyan, A. Murugan, *New Intramolecular α -Arylation Strategy of Ketones by the Reaction of Silyl Enol Ethers to Photosensitized Electron Transfer Generated Arene Radical Cations: Construction of Benzannulated and Benzospiroannulated Compounds*, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2867–2872.

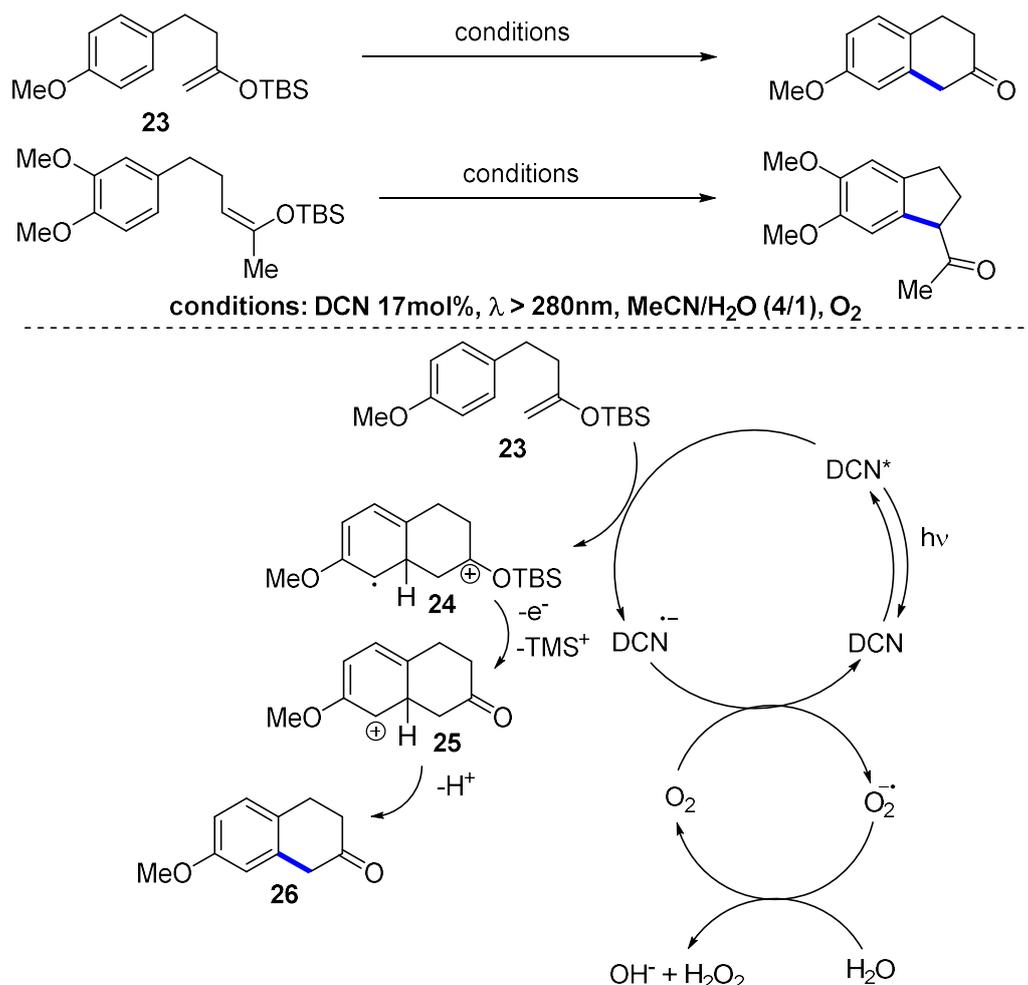


Schéma 8. Réaction d'annulation oxydative des éthers de silyl énoil

L'oxydation du substrat d'éther de silyl énoil **23** par le **DCN**, suivie d'une cyclisation fournit le radical cationique **24**. Ce dernier se transforme en cation cyclohexadiényle **25** en éjectant un cation triméthylsilyle et un électron. Le cation formé perd un proton pour fournir la cétone observée **26**. La régénération du **DCN** devrait se produire via oxydation du radical anion **DCN** par l'oxygène moléculaire.

Comme précédemment mentionné, dans un processus photorédox impliquant le cyanoarène comme catalyseur, ce dernier procède à un transfert monoélectronique lorsqu'il est en état singulet et se heurte à un problème majeur concernant le transfert d'électrons inverse (le terme est traduit du mot anglais **BET** pour « back electron transfer ») (**Fig. 8**).¹⁵

La figure 8 met en évidence le transfert monoélectronique entre le photocatalyseur et son substrat en cas de désactivation réductrice. Les paires d'ions radicalaires de contact (**CRIP**) formées à l'issus du transfert d'électron photo-induit conservent la multiplicité de spin globale de l'état excité du catalyseur. Le **BET** qui aura lieu ensuite conduit aux réactifs à l'état fondamental, mais un tel processus dans le cas de la paire d'ions radicalaires de contact à l'état triplet (**TCRIP**) nécessiterait un croisement intersystème et serait donc plus difficile à effectuer par rapport au cas de la paire d'ions radicalaires en contact à l'état singulet (**SCRIP**).

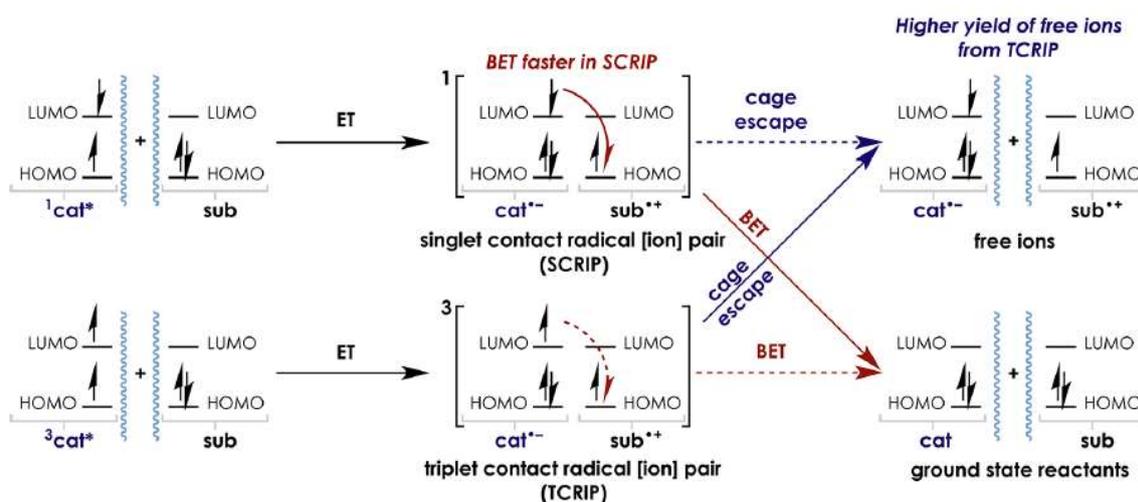


Figure 8. Le transfert d'électrons inverse dans les paires d'ions radicalaires en contact à l'état singulet et triplet¹⁵

Dans le cas de cyanoarènes, pour augmenter l'efficacité du catalyseur, on ajoute souvent, en quantité catalytique, un co-sensibilisateur (biphényle par exemple) qui sert de premier donneur d'électron. Le premier transfert monoélectronique n'aura pas lieu entre le photosensibilisateur et le substrat mais entre le photosensibilisateur et son co-sensibilisateur. Le radical cation du co-sensibilisateur formé va oxyder le substrat. On évite la formation de la paire d'ions -radicaux de contact à l'état singulet (**SCRIP**) entre le catalyseur et substrat, et ainsi, prévient le processus de transfert d'électron inverse.¹⁸

Le système de catalyseur photorédox **DCA/Ph-Ph** a été utilisé pour réaliser l'addition conjuguée des α -oxy radicaux aux accepteurs de Michael (**Schéma 9**).¹⁹ Les α -oxy radicaux sont dérivés des éthers α -triméthylsilyle correspondants.

Les α -oxy radicaux **31** sont dérivés de l'oxydation des éthers α -triméthylsilyle **28** par le radical cation biphényle (**Ph-Ph^{•+}**) qui est, à son tour, généré par oxydation du **Ph-Ph** par le **DCA^{•+}**. L'addition des radicaux **31** aux alcènes électrodéficients, fournit le radical pauvre en électrons **32**, qui peut être facilement réduit par le **DCA^{•-}**. La dernière étape de protonation donne le produit d'addition final **29**.

¹⁸ K. Tokumaru, Y. Kuriyama, T. Arai, I. K. Lednev, R. Akaba, H. Sakuragi. *Highly specific isomerization of aromatic olefin radical cations produced by photosensitized electron transfer, Photochemical Processes in Organized Molecular Systems*, **1991**, 199-211.

¹⁹ G. Gutenbergger, E. Steckhan, S. Blechert, *α -Silyl Ethers as Hydroxymethyl Anion Equivalents in Photoinduced Radical Electron Transfer Additions. Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, 37 (5), 660–662.

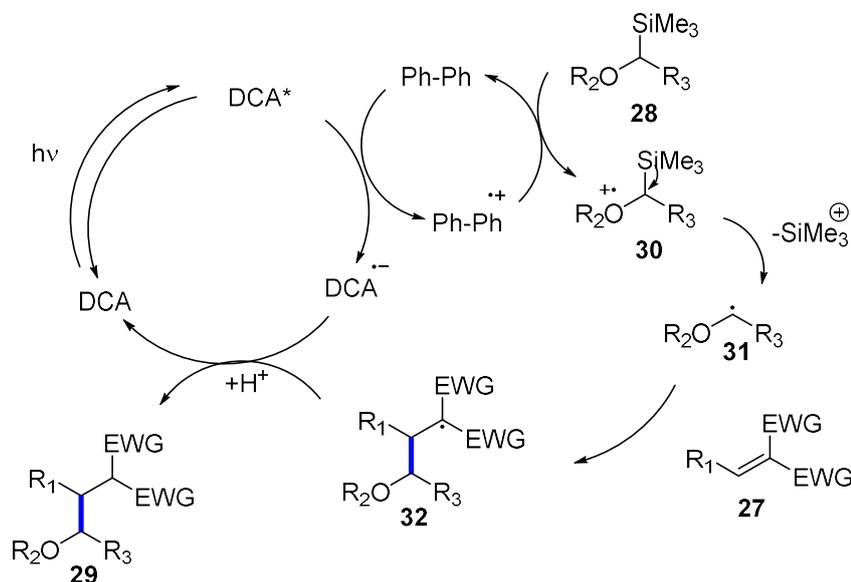
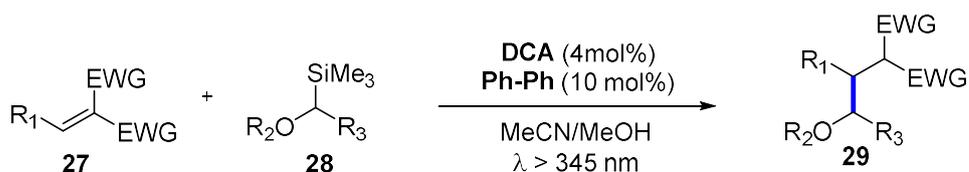


Schéma 9. Addition conjuguée des α -oxy radicaux aux accepteurs de Michael

Les cyanoarènes en tant que photocatalyseurs sont rarement utilisés à moins de 20% en moles, soulignant le fait qu'ils sont soumis à un certain nombre de voies de dégradation. Des radicaux ou radicaux ioniques peuvent réagir avec le radical anion cyanoarène, entraînant une désaromatation.²⁰ En effet, Arnold a trouvé que les cyanoarènes qui peuvent jouer le rôle d'un partenaire de couplage pour accomplir des réactions d'arylation impliquant la déplacement du nucléofuge $-\text{CN}$.²¹

6.2. Benzophénones et quinones

i) Benzophénones

Contrairement aux cyanoarènes dont l'état excité singulet interagit avec le substrat, la benzophénone et ses dérivés procèdent au transfert monoélectronique lorsqu'ils sont en état triplet. En effet, ces molécules font partie des composés carbonylés caractérisés par le fait que l'état \mathbf{S}_1 (n, π^*) et \mathbf{T}_1 (π, π^*) sont proches en énergie. Le croisement intersystème ($\mathbf{S}_1 \rightarrow \mathbf{T}_1$) y est donc rapide ($k_{\text{ISC}} \sim 10^{11} \text{ s}^{-1}$) avec une efficacité complète ($\phi_{\text{ISC}} = 1.0$).²² En plus d'un éventuel transfert monoélectronique, les benzophénones à l'état \mathbf{T}_1 étant des oxydants modérés et pauvres réducteurs (à l'exception de la cétone de Michler, **MK**) peuvent aussi interagir avec leur substrat via le transfert d'atomes d'hydrogène (**THA**). Ce processus ayant le même résultat

²⁰ J. Mattay, *Photoinduced Electron Transfer in Organic Synthesis*. *Synthesis* **1989**, 1989, 233–252.

²¹ D. Mangion, D. R. Arnold, *Photochemical Nucleophile–Olefin Combination, Aromatic Substitution Reaction. Its Synthetic Development and Mechanistic Exploration*. *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 297–304.

²² N. J. Turro, *Principles of Molecular Photochemistry: An Introduction*, University Science Books: Sausalito, California, **2009**.

qu'un transfert monoélectronique suivi par un transfert de protons résulte dans le radical cétyle du type **BPH**[•] (**Schéma 10**).²³ Ainsi, le transfert d'atomes d'hydrogène inverse (**RHAT**) ou **ET/PT** inverse est requis pour un renouvellement du radical cétyle **BPH**[•] pour que **BP** soit utilisé de manière catalytique. Cependant, ces processus se produisent lentement²⁴ et la dimérisation de l'**BPH**[•] en benzopinacol (**BPH**)₂ peut être problématique²⁵.

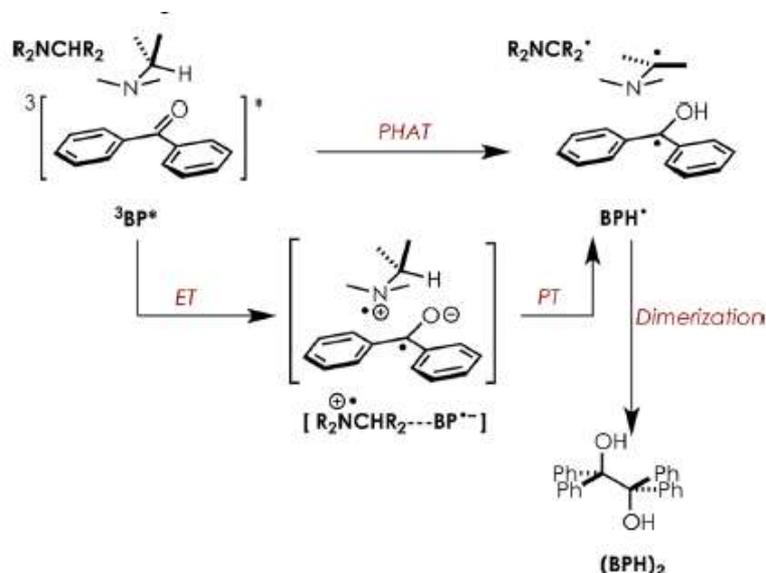


Schéma 10. Le transfert d'atomes d'hydrogène photo-induit (PHAT) d'un substrat vers la benzophénone à l'état triplet¹⁵

Les premiers exemples d'utilisation de benzophénone comme photocatalyseur étudient la génération et l'addition de radicaux centrés sur le carbone aux énonés. Albini et ses collègues ont démontré que le produit de l'addition conjugué **36** (**Schéma 11**)²⁶ étaient particulièrement utiles lorsque la transformation de photorédox était suivie d'une photolyse directe, et les cyclobutanes **37** ont été fournis via la cyclisation de Yang²⁷. La benzophénone **BP** a été initialement utilisée comme photocatalyseur, mais l'antraquinone **AQ** s'est avérée plus efficace en donnant des rendements plus élevés à des charges beaucoup plus faibles.

²³ S. G. Cohen, A. Parola, G. H. Parsons, *Photoreduction by Amines*. *Chem. Rev.* **1973**, *73*, 141–161.

²⁴ M. Fagnoni, D. Dondi, D. Ravelli, A. Albini, *Photocatalysis for the Formation of the C–C Bond*. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2725–2756.

²⁵ D. Dondi, A. M. Cardarelli, M. Fagnoni, A. Albini, *Photomediated Synthesis of β -Alkylketones from Cycloalkanes*. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5527–5535.

²⁶ C. Manfrotto, M. Mella, M. Freccero, M. Fagnoni, A. Albini, *Photochemical Synthesis of 4-Oxobutanal Acetals and of 2-Hydroxycyclobutanone Ketals*. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5024–5028.

²⁷ N. C. Yang, D. D. H. Yang, *Photochemical Reactions of Ketones in Solution*. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 2913–2914.

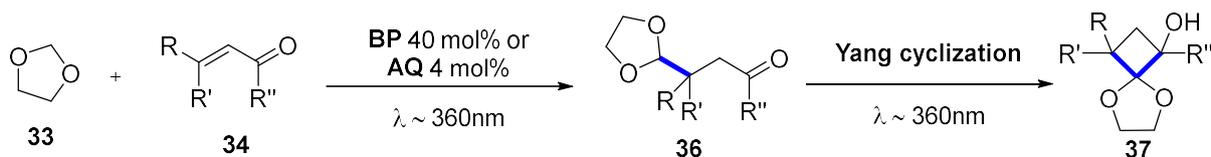


Schéma 11. L'addition conjuguée de radicaux centrés sur le carbone aux énonés suivie par une cyclisation de Yang

ii) Quinones

La plupart des quinones absorbent fortement autour de 300 nm. En termes de photophysique et de réactivité, les quinones benzannulées comme la naphthoquinone et l'antraquinone portent de nombreux similitudes avec les benzophénones. À savoir, l'antraquinone **AQ** et ses dérivés solubles dans l'eau²⁸ procèdent rapidement un croisement intersystème pour passer aux états triplets, qui accomplissent efficacement l'abstraction d'atomes d'hydrogène pour former les radicaux semiquinones de type **AQH[•]** (**Schéma 12**). Contrairement aux benzophénones, les anthraquinones ont possibilité d'effectuer une deuxième abstraction d'atomes d'hydrogène, produisant l'antraquinol de type **AQH₂** presque quantitativement.²⁸ L'introduction d'oxygène dans une solution de quinol **AQH₂** permet une récupération complète de la quinone.²⁹

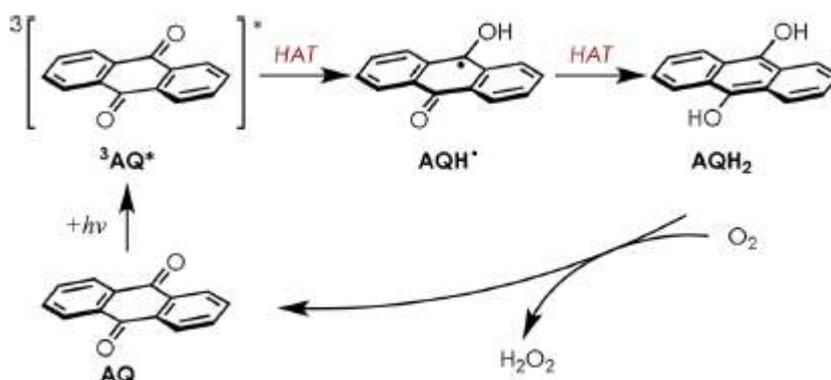


Schéma 12. Le transfert d'atomes d'hydrogène photo-induit dans le cas de l'antraquinone¹⁵

En comparaison avec les benzophénones, les quinones sont réduites à des potentiels plus positifs, ce qui les rend plus oxydantes à l'état triplet.³⁰ Deux exemples de cette caractéristique sont la 2,3,5,6-tétrachloro-1,4-benzoquinone (**TCBQ**) et la 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (**DDQ**), qui sont réduites à potentiels proches ou supérieurs à 0 V vs **SCE**. Le **DDQ** à l'état fondamental est déjà connu comme un bon oxydant³¹, ce n'est donc pas surprenant que l'espèce activée à l'état triplet soit un oxydant remarquable. Toutefois, un

²⁸ H. R. Cooper, *Photoreduction of Anthraquinone Sulphonates in Aqueous Organic Media. Trans. Faraday Soc.* **1966**, 62, 2865–2875.

²⁹ F. Wilkinson, *Transfer of Triplet State Energy and The Chemistry of Excited States. J. Phys. Chem.* **1962**, 66, 2569–2574.

³⁰ V. A. Kuzmin, A. K. Chibisov, *One-Electron Photo-Oxidation of Inorganic Anions by 9,10-Anthraquinone-2,6-Disulphonic Acid in the Triplet State. J. Chem. Soc. D* **1971**, 23, 1559–1560.

³¹ S. B. Bharate, *2,3-Dichloro-5,6-Dicyano-1,4-Benzoquinone (DDQ). Synlett.* **2006**, 3, 0496–0497.

potentiel de réduction positif signifie que la régénération du catalyseur ($\text{DDQ}^{\cdot-} \rightarrow \text{DDQ}$) est difficile.

Le puissant caractère oxydant du **DDQ** à l'état triplet a été mis à profit dans le cadre des travaux de Fukuzumi et ses collègues.³² Ce photocatalyseur est capable d'accomplir le couplage catalytique entre les benzènes **38** et de l'eau pour former les phénols **39** avec un rendement qui va jusqu'à 93% (**Schéma 13**).

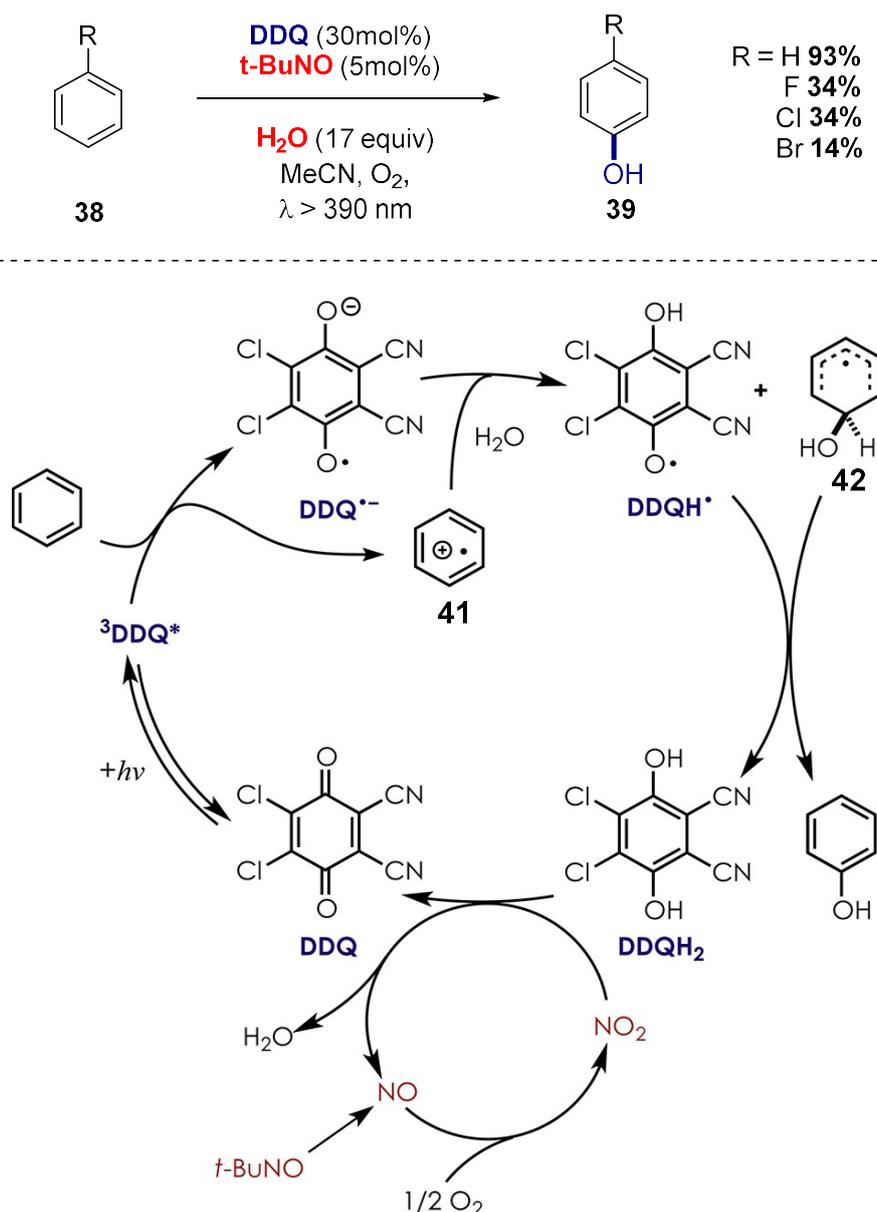


Schéma 13. C-H hydroxylation de benzènes

³² K. Ohkubo, A. Fujimoto, S. Fukuzumi, *Visible-Light-Induced Oxygenation of Benzene by the Triplet Excited State of 2,3-Dichloro-5,6-Dicyano-P-Benzoquinone*. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 5368–5371.

Le cycle catalytique se fait sous aérobie et requiert une quantité catalytique de nitrile de tert-butyle (**t-BuNO**) pour que le photocatalyseur puisse être régénérée.³³ En ce qui concerne le mécanisme réactionnel, le couplage se fait entre du **H₂O** et le radical cation **41** généré par l'oxydation du benzène par le **³DDQ***. La protonation de **DDQ^{•-}** produit un radical quinolye **DDQH[•]**, qui effectue une abstraction d'atomes d'hydrogène à partir du radical cyclohexadiényle **42** dans l'étape d'aromatization qui fournit le phénol. Le **DDQH₂** généré est oxydé en **DDQ** par oxydation chimique avec du dioxyde d'azote (**NO₂**), produisant de l'eau et de l'oxyde nitrique (**NO**) dans le processus. Le **NO** est recyclé en **NO₂** par oxydation aérobie après avoir été initialement formé *in situ* à partir de **t-BuNO**.

6.3. Pyryliums

Les triarylpyryliums absorbent la lumière visible ($\lambda_{\text{max}} \sim 415\text{--}440$ nm) pour parvenir à un état excité oxydant quel qu'il soit, singulet ou triplet. Mais le transfert monoélectronique est plus difficile à l'état singulet à cause d'une très courte durée de vie qui lui est associée ($\tau < 5$ ns). Contrairement aux photocatalyseurs neutres, les triarylpyryliums sont utilisés sous forme cationique, à l'issue du transfert monoélectronique avec le substrat neutre, il n'y a donc pas de séparation de charges entre les espèces formées qui sont un radical neutre du catalyseur et un radical cation du substrat. Un manque d'attraction coulombique diminue ainsi la probabilité du transfert d'électrons inverse (**BET – Fig. 8**).³⁴ Par conséquent, l'efficacité des catalyseurs photorédox cationiques sont généralement supérieurs à leurs variantes neutres.

Dans le cas du 2,4,6-triphénylpyrylium (**TPT⁺**), le radical neutre **TPT[•]** résultant du processus de transfert monoélectronique peut réagir avec **³O₂** pour donner le radical peroxyde **45 (Schéma 14)**, qui peut être impliqué comme intermédiaire dans le mécanisme réactionnel. Divers oxydants permettent une régénération du catalyseur mais, le radical pyranyle a tendance à se dimériser et empêche ainsi le cycle catalytique. En plus, des nucléophiles viennent s'ajouter au pyrylium, entraînant une dégradation du catalyseur.

³³ Z. Shen, J. Dai, J. Xiong, X. He, W. Mo, B. Hu, N. Sun, X. Hu, *2,3-Dichloro-5,6-Dicyano-1,4-Benzoquinone (DDQ)/tert-Butyl Nitrite/Oxygen: A Versatile Catalytic Oxidation System*. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 3031–3038.

³⁴ W. P. Todd, J. P. Dinnocenzo, S. Farid, J. L. Goodman, I. R. Gould, *Efficient Photoinduced Generation of Radical Cations in Solvents of Medium and Low Polarity*. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 3601–3602.

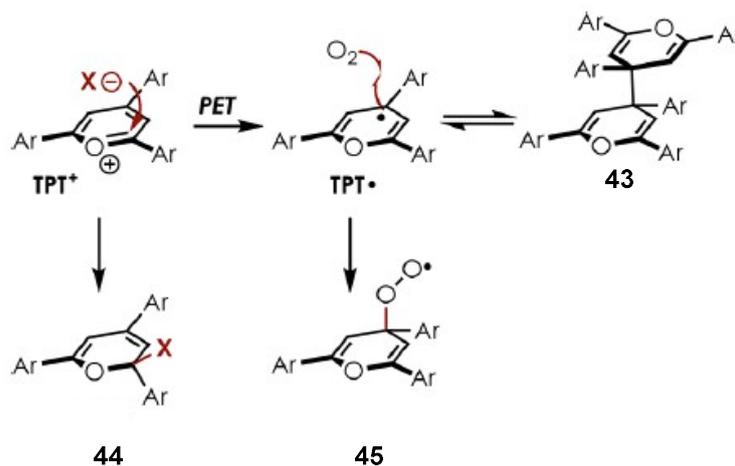


Schéma 14. Désactivation des triarylpyryliums et radicaux pyranyles¹⁵

En utilisant des sels de pyryliums comme photocatalyseurs, Nicewicz et Riener ont développé une nouvelle méthode de formation de cyclobutane par dimérisation d'alcènes.³⁵ Ils ont réussi à relever le défi le plus difficile lié à la réversibilité de la réaction. En effet, cette réversibilité vient du fait qu'il n'y a qu'une légère différence (environ 200 mV) entre les potentiels d'oxydation du cyclobutane formé et les oléfines participantes. De ce fait, un oxydant capable d'oxyder les alcènes a de fortes chances d'être aussi capable d'oxyder le cyclobutane final, entraînant une rétro-cyclisation [2+2]. Le choix du photocatalyseur efficace est donc délicat et difficile.

L'approche de Nicewicz et Riener était d'utiliser comme catalyseurs des sels de pyryliums dont les potentiels rédox sont supérieurs à ceux des alcènes et des cyclobutanes correspondants. Ces potentiels seront atténués par des composés aromatiques jouant le rôle de relais d'électrons (**ER**) pour correspondre étroitement aux potentiels rédox des alcènes. Précisément, l'oxydation de l'**ER** se produirait en premier, le radical cation **ER**^{•+} formé va oxyder l'alcène. Puisque l'**ER** est choisi de manière à ce que la valeur de son potentiel de réduction soit légèrement supérieure à celle de l'alcène mais inférieure à celle du cyclobutane, une réoxydation du cyclobutane se rend impossible et la rétro-cycloaddition serait évitée (**Schéma 15**).

³⁵ M. Riener, D. A. Nicewicz, *Synthesis of Cyclobutane Lignans via an Organic Single Electron Oxidant–electron Relay System*. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 2625–2629.

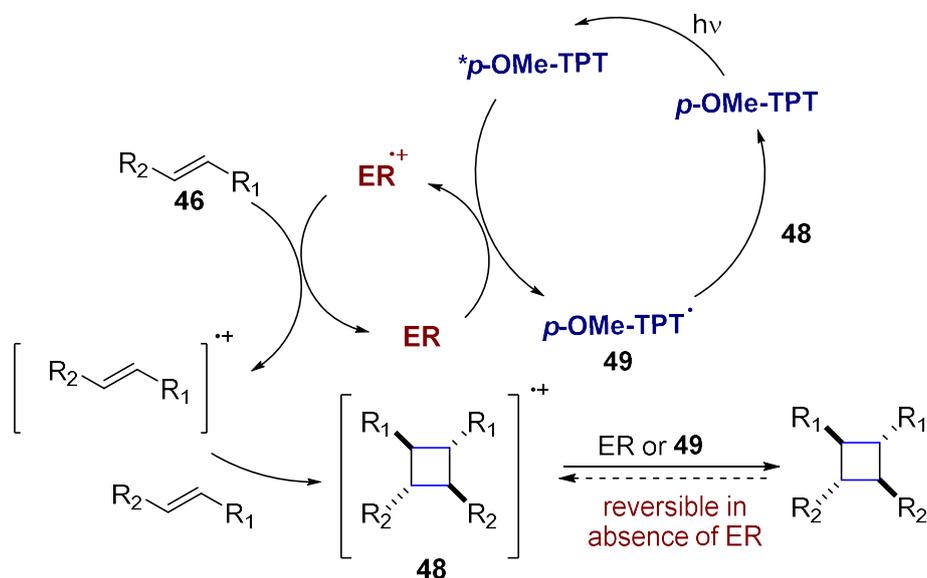
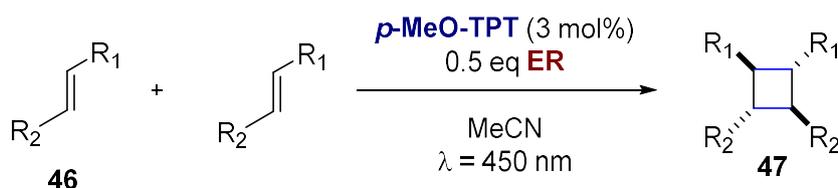


Schéma 15. Cyclodimérisation des alcènes

6.4. Quinoliniums

Les ions *N*-alkyl quinolinium sont parmi les photo-oxydants les plus puissants avec les potentiels de réduction supérieurs à 2,5 V vs **SCE** à l'état singulet. L'efficacité de ces sels dans un processus photooxydant s'explique par une longue durée de vie de l'état singulet et des rendements quantiques de fluorescence relativement élevés. De plus, leur radicaux quinolinyles neutres correspondant (tels que **NMQ**) sont suffisamment réducteurs pour pouvoir être oxydés par des oxydants relativement faibles, dont le dioxygène. Comme contrepartie d'un pouvoir oxydant remarquable, les quinoliniums, en tant que cations, sont très sensibles aux nucléophiles qui peuvent s'additionner aux positions 2- ou 4- du cycle aromatique.^{36,37} Une addition de même type peut également se dérouler sous forme de réactions radicalaires sur des radicaux quinolinyle.³⁸ Les deux voies conduisent à une désaromatation partielle du chromophore, ce qui limite sérieusement ses applications comme photocatalyseur (**Schéma 16**).

³⁶ R. Bramley, M. D. Johnson, 239. *N-Substituted Heterocyclic Cations. Part V. The Use of Proton Magnetic Resonance Spectroscopy in the Solution of Some Classical Structural Problems.* *J. Chem. Soc.* **1965**, 0, 1372–1376.

³⁷ J. W. Bunting, N. P. Fitzgerald, *Kinetic and Thermodynamic Control of Pseudobase Formation from C-3 Substituted 1-Methylquinolinium Cations.* *Can. J. Chem.* **1984**, 62, 1301–1307.

³⁸ S. Fukuzumi, S. Noura, *Regioselective Reduction of 1-Methylquinolinium Ions by Tributyltin Hydride and Tris(trimethylsilyl)-silane via Photoinduced Electron Transfer.* *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 3, 287–288.

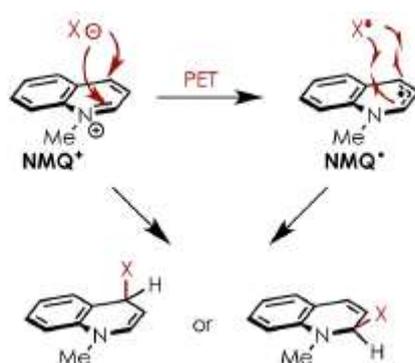


Schéma 16. Désaromatization des quinoliniums et leurs radicaux quinolinyle via addition nucléophile ou radicalaire¹⁵

Le 3-cyano-1-méthylquinolinium **QuCN**⁺ semble être le quinolinium le plus utile dans la synthèse organique. Son pouvoir oxydant est tellement puissant ($E_{\text{red}} = +2,72 \text{ V vs SCE}$) qu'il peut oxyder des hydrocarbures non réactifs tels que benzène ($E_{\text{ox}}(\text{PhH}^{+\bullet}/\text{PhH}) = 2,35 \text{ V vs SCE}$ ³⁹). Fukuzumi a démontré la fonctionnalisation de la liaison C – H de benzènes via l'addition de nucléophiles à leurs radicaux cationiques. Ces derniers sont issus d'une oxydation de benzènes par **QuCN**⁺ via un processus photocatalysé (**Schéma 17**).^{40,41,42}

La génération du radical cation **51** est suivie de l'addition de **H₂O** et une déprotonation pour donner le radical cyclohexadiényle **53**. En outre, le radical cationique benzénique **51** semble former de manière réversible un complexe π **52** avec un benzène neutre avant l'addition de nucléophiles. La dernière étape de l'aromatization pour former le phénol **54** est accomplie par le radical hydroperoxyde **HO₂•**. Ce dernier est issu de l'étape de régénération du **QuCN**⁺ à partir du radical quinolinyle **QuCN**[•] via l'oxydation par l'**O₂**.

³⁹ S. Fukuzumi, K. Ohkubo, T. Suenobu, K. Kato, M. Fujitsuka, O. Ito, *Photoalkylation of 10-Alkylacridinium Ion via a Charge-Shift Type of Photoinduced Electron Transfer Controlled by Solvent Polarity*. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8459–8467.

⁴⁰ K. Ohkubo, T. Kobayashi, S. Fukuzumi, *Direct Oxygenation of Benzene to Phenol Using Quinolinium Ions as Homogeneous Photocatalysts*. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 8652–8655.

⁴¹ K. Ohkubo, T. Kobayashi, S. Fukuzumi, *Photocatalytic Alcoxylolation of Benzene with 3-Cyano-1-Methylquinolinium Ion*. *Opt. Express* **2012**, *20*, A360.

⁴² K. Ohkubo, A. Fujimoto, S. Fukuzumi, *Photocatalytic Monofluorination of Benzene by Fluoride via Photoinduced Electron Transfer with 3-Cyano-1-Methylquinolinium*. *J. Phys. Chem. A* **2013**, *117*, 10719–10725.

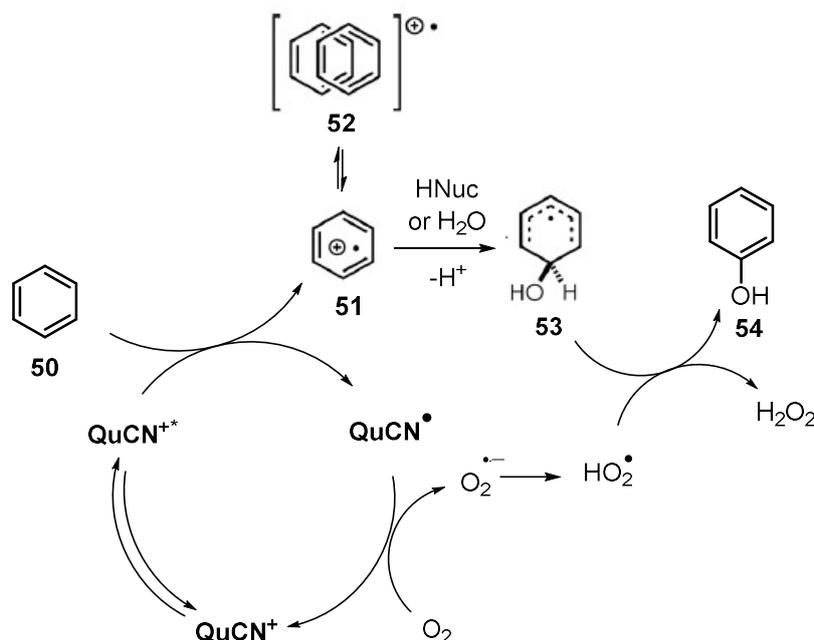
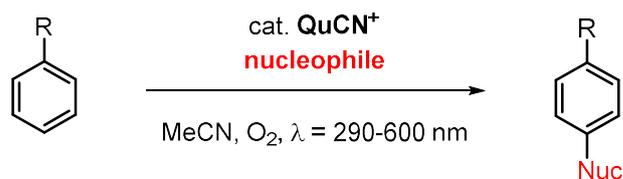


Schéma 17. Fonctionnalisation de la liaison C-H de benzènes via l'addition des nucléophiles aux radicaux cationiques

6.5. Acridiniums

Les acridiniums constituent généralement des oxydants puissants à l'état excité singulet. Ils peuvent être considérés comme des analogues benzannulés des quinoliniums et offrent des améliorations aux inconvénients qui limitent l'efficacité des quinoliniums. En effet, un cycle aromatique supplémentaire obstrue l'addition nucléophile à ce qui serait la position 2 d'un quinolinium, et un π -système conjugué plus étendu conduit à une absorption dans le domaine visible.

Le N-méthyl acridinium (**Acr-Me⁺**) peut servir d'exemple pour évaluer les propriétés photophysiques et électrochimiques de ce groupe. **Acr-Me⁺** est un puissant oxydant à l'état singulet ($E_{\text{red}}^*(\text{Acr-Me}^+/\text{Acr-Me}^{\bullet}) = +2,32 \text{ V vs SCE}^{39}$). De plus, **Acr-Me⁺** possède un rendement quantique de fluorescence égale à 1,0 et une durée de vie de fluorescence extrêmement longue (31 ns). Malgré ces propriétés prometteuses, l'utilisation de **Acr-Me⁺** comme photocatalyseur est limitée en raison de son sensibilité à l'addition nucléophile en position 9 du cation à l'état

fondamental⁴³, ainsi que les réactions radicalaires du radical acridinyle **Acr-Me[•]**⁴⁴. Dans tous les deux cas, la dihydroacridine est formée et le photocatalyseur désactivé. Le **Ph-Acr-Me⁺** substitué de phényle en position 9 empêche l'addition dans la même position et évite ainsi la dégradation du catalyseur. Cependant ce composé possède une durée de vie extrêmement courte à l'état singulet (~2,0 ns) et un faible rendement quantique de fluorescence (<0,09) dû à des voies de désactivation non radiatives liées à la flexibilité rotationnelle du substituant phényle (**Schéma 18**).

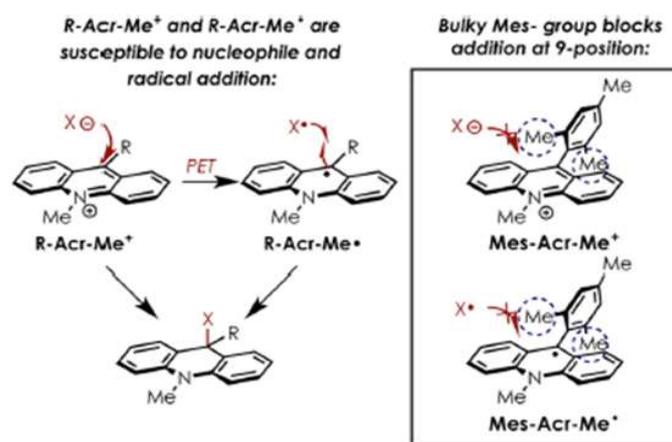


Schéma 18. Désactivation des acridiniums et des radicaux acridinyle¹⁵

Nicewicz et ses collaborateurs ont récemment développé une réaction d'amination sélective en position *p*- du benzène par l'addition des amines à des radicaux cationiques benzéniques générés par **Mes-Acr-R⁺** (**Schéma 19**).⁴⁵ Il a été découvert que l'inclusion de **TEMPO** (2,2,6,6-tétraméthylpipéridine-1-oxyl) en tant que co-catalyseur a conduit à une augmentation considérable du rendement et une diminution de formation des sous-produits. Des rendements optimaux ont été réalisés avec l'utilisation d'acridinium 3,6-di-tert-butyl-substitué **Mes-(t-Bu)₂Acr-Ph⁺**, qui a été conçu pour contrer les processus de dégradation des catalyseurs de type d'acridinium, qui devrait se produire aux positions 3- et 6-⁴⁶. L'**O₂** est utilisé comme oxydant terminal, une atmosphère de l'oxygène a fourni d'excellents rendements après moins de 1 jour d'irradiation, bien que des rendements presque quantitatifs puissent être atteints après 3 jours d'irradiation sous air.

Il a été estimé que le **TEMPO** pourrait être capable d'aider à l'abstraction des atomes d'hydrogène sur le radical cyclohexadiényle **60** pour fournir le produit aromatique **62**, tandis

⁴³ T. Michael Bockman, J. K. Kochi, *Nucleophilic Addition versus Electron Transfer in Carbonylmetallate Salts. Donor-acceptor Interactions in the Precursor Ion Pairs*. *J. Phys. Org. Chem.* **1997**, *10*, 542–562.

⁴⁴ K. Suga, K. Ohkubo, S. Fukuzumi, *Photocatalytic Oxygenation of Pivalic Acid with Molecular Oxygen via Photoinduced Electron Transfer Using 10-Methylacridinium Ions*. *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 3860–3867.

⁴⁵ N. A. Romero, K. A. Margrey, N. E. Tay, D. A. Nicewicz, *Site-Selective Arene C-H Amination via Photoredox Catalysis*. *Science* **2015**, *349*, 1326–1330.

⁴⁶ M. Hagel, J. Liu, O. Muth, H. J. Estevez Rivera, E. Schwake, L. Sripanom, G. Henkel, G. Dyker, *P-Quinoid Compounds by Nucleophilic Aromatic Substitution with Hydride as Leaving Group*. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *2007*, 3573–3582.

que le **TEMPO-H** est susceptible d'être oxydé par le superoxyde. Le piégeage d' O_2 par le radical cyclohexadiényle **60** est suivi d'un transfert d'atomes d'hydrogène interne et une élimination du radical peroxy, constituant la deuxième voie possible de formation du produit aromatique.^{47,48}

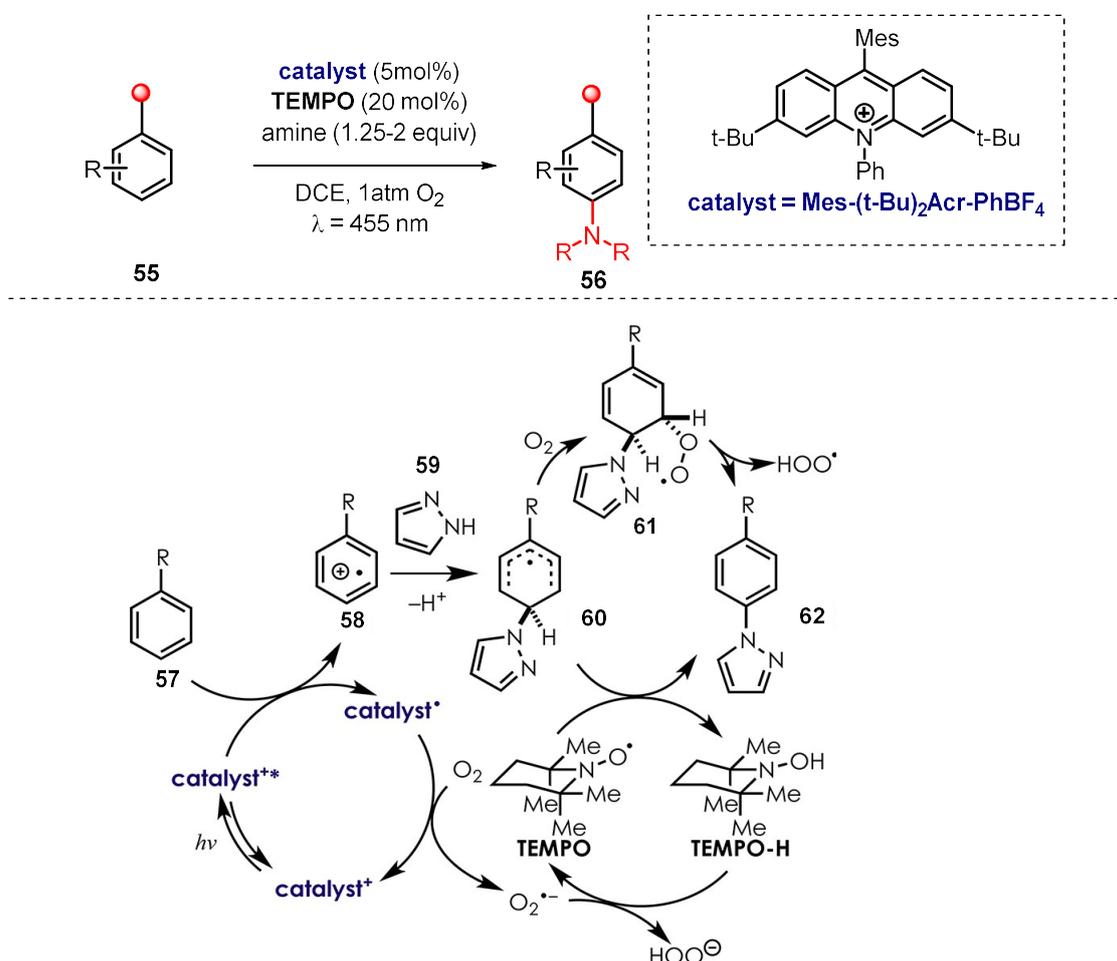


Schéma 19. Amination *p*-sélective des benzènes via un processus photocatalysé

6.6. Xanthènes : fluorescéines et rhodamines

i) Fluorescéines

Par rapport aux autres groupes de photocatalyseurs organiques cités plus haut, les colorants organiques dérivant de la fluorescéine ([FY], [EY], [RB]) ont l'activité photorédox la plus analogue à celle de complexes organométalliques. Autrement dit, un bon nombre de réaction catalysées par des complexes de métaux de transition se déroulent également sous assistance de [FY], [EY] ou [RB].

⁴⁷ X. -M. Pan, M. N. Schuchmann, C. von Sonntag, *Oxidation of Benzene by the OH Radical. A Product and Pulse Radiolysis Study in Oxygenated Aqueous Solution. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1993**, 3, 289–297.

⁴⁸ X. Fang, X. -M. Pan, A. Rahmann, H. -P. Schuchmann, C. von Sonntag, *Reversibility in the Reaction of Cyclohexadienyl Radicals with Oxygen in Aqueous Solution. Chem. - Eur. J.* **1995**, 1, 423–429.

On peut citer comme exemple l'utilisation de l'éosine Y de concert avec l'imidazolidinone pour catalyser l' α -alkylation de l'octanal par le bromomalonate de diéthyle. Le produit final est obtenu avec un bon rendement et un bon excès énantiomérique (**Schéma 20**).⁴⁹

La transformation suit le même mécanisme que celui montré dans les travaux de MacMillan, à l'exception du remplacement du **Ru(bpy)₃²⁺** par l'éosine Y. L'éosine Y absorbe la lumière dans la zone visible ($\lambda_{\text{max}} = 539 \text{ nm}$) pour donner un état singulet excité, **¹EY***, qui entreprend rapidement un croisement intersystème pour atteindre l'état triplet **³EY*** d'une longue durée de vie. Ce dernier, de la même manière que le **³Ru(bpy)₃²⁺**, oxyde le radical α -amino intermédiaire **66** à son iminium correspondant **67** (**³EY*** est un oxydant puissant, $E_{1/2}(\text{³EY*/EY}^{\bullet}) = +0,83 \text{ V vs SCE}$). Dans le processus, le photocatalyseur est réduit au radical anion (**EY^{•-}**). Cette espèce très réductrice ($E_{1/2}(\text{EY/EY}^{\bullet-}) = -1,06 \text{ V vs SCE}$) est alors capable d'effectuer la réduction monoélectronique du bromure d'alkyle **64**, ainsi génère le radical α -carbonyle électrophile **64a** et régénère le photocatalyseur.

⁴⁹ M. Neumann, S. Földner, B. König, K. Zeitler, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 951.

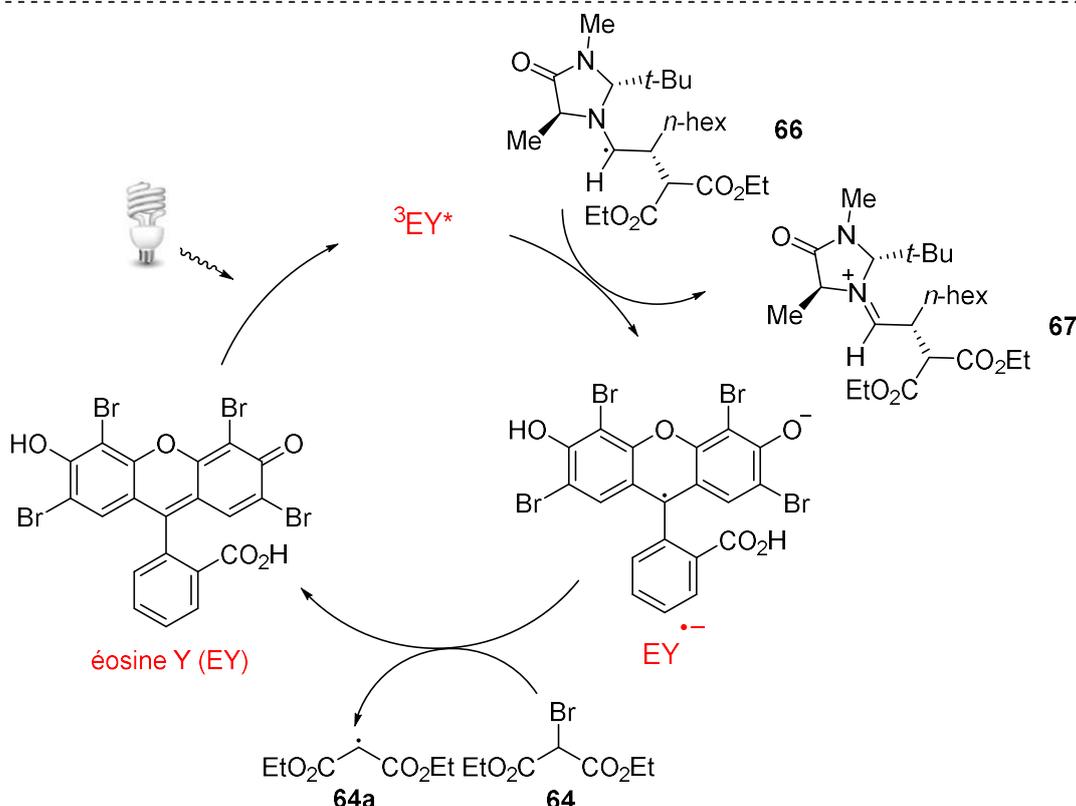
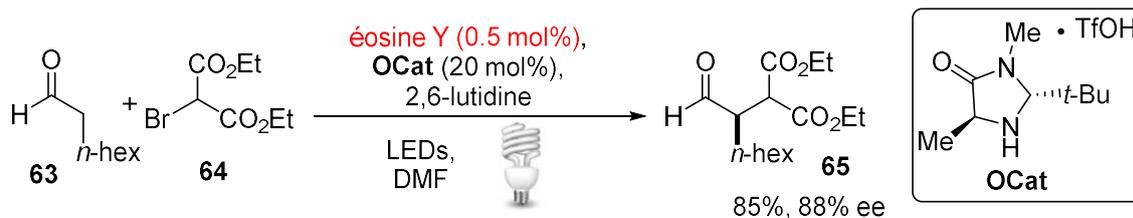


Schéma 20. α -Fonctionnalisation énantiosélective d'aldéhydes dans un processus photorédox à l'aide de l'éosine Y

Un autre exemple qui montre une certaine interchangeabilité entre des organométalliques et des photocatalyseurs organiques à base de fluorescéine est le travail de König. En effet, dans le sillage de ce qu'ont fait Deronzier et Cano-Yelo, en l'occurrence leurs travaux sur la version photocatalysée de la réaction de Pschorr avec $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ comme catalyseur, König et ses collègues ont exploité la capacité de générer des radicaux aryles via le réduction monoélectronique des sels d'aryldiazonium pour réaliser une arylation de type Meerwein de hétéroarènes.⁵⁰ Le photocatalyseur organique éosine Y s'est avéré être un catalyseur approprié pour cette réaction. Après photoexcitation, il est capable de réduire le sel d'aryldiazonium en radical phényle **69** (Schéma 21). Ce radical s'additionne au furane **68** en position 2- pour fournir un radical d'adduit **70**, qui est ensuite oxydé en oxocarbenium ion **71**, soit par le cation radicalaire de l'éosine Y soit par un autre équivalent de sel de diazonium dans un mécanisme de propagation en chaîne. La déprotonation fournit le produit 2-arylfurane **72**. La réaction s'est avérée se dérouler le plus efficacement avec des sels de diazonium pauvres en électrons, bien

⁵⁰ D. P. Hari, P. Schroll, B. König, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2958.

que des substrats riches en électrons (tels que le 4-méthoxyphényldiazonium tétrafluoroborate) produisent des rendements modérés. En plus du furane, l'hétéroarène peut être un thiophène ou un *N*-Boc pyrrole. Dans ces réactions d'arylation, la catalyse photorédox sert à générer des radicaux aryles qui s'ajoutent ensuite directement aux substrats organiques.

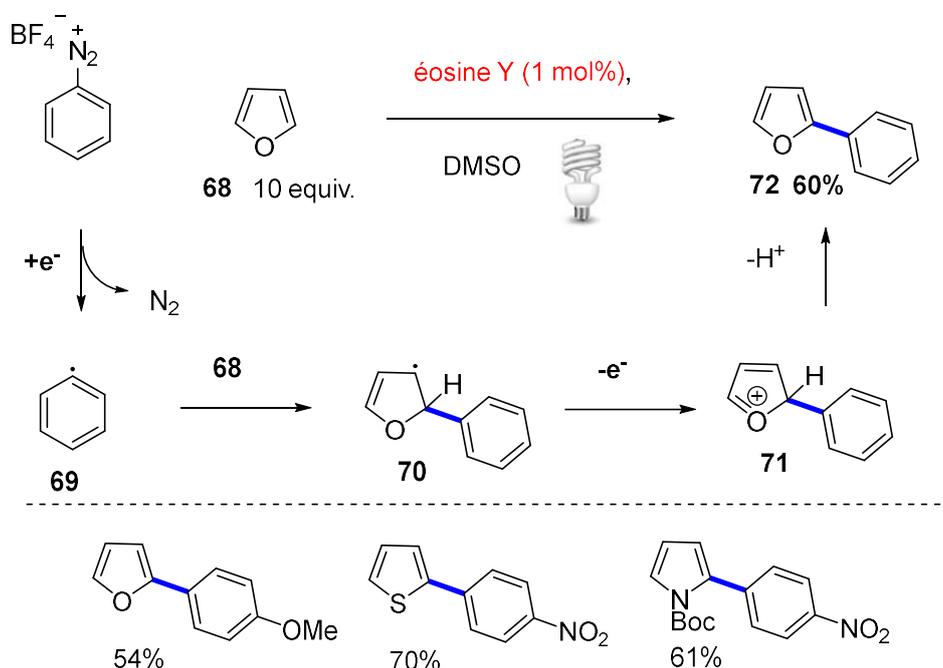


Schéma 21. Arylation des hétérocycles avec des sels de diazonium

ii) Rhodamines

Les rhodamines partagent certaines similitudes structurales et photophysiques avec leurs analogues fluorescéine, de ce fait, elles sont très absorbantes mais présentent une sensibilité au solvant et au pH.

En exploitant l'activité réductrice de la rhodamine B, des chercheurs ont pu accomplir une addition radicalaire de transfert d'atome (ATRA) de l'iodure de perfluoroalkyle à l'alcène (**Schéma 22**).⁵¹

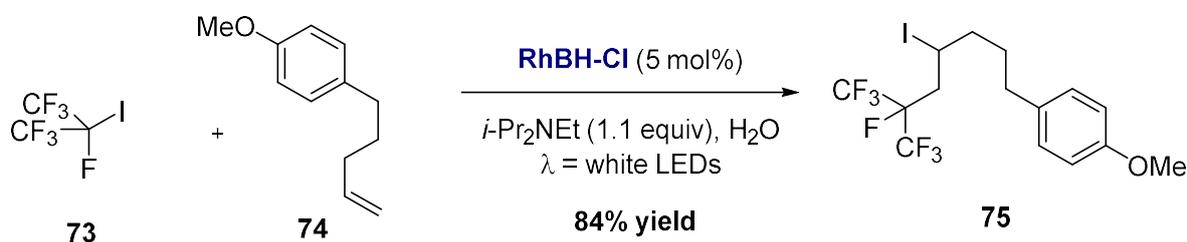


Schéma 22. Addition radicalaire de transfert d'atome (ATRA) impliquant la rhodamine B

⁵¹ E. Yoshioka, S. Kohtani, T. Jichu, T. Fukazawa, T. Nagai, Y. Takemoto, H. Miyabe, *Direct Photoinduced Electron Transfer from Excited State of Rhodamine B for Carbon-Radical Generation*. *Synlett* **2015**, 26, 265–270.

Si le substrat alcène contient plus d'une double liaison, une cyclisation radicalaire peut se produire (**Schéma 23**).

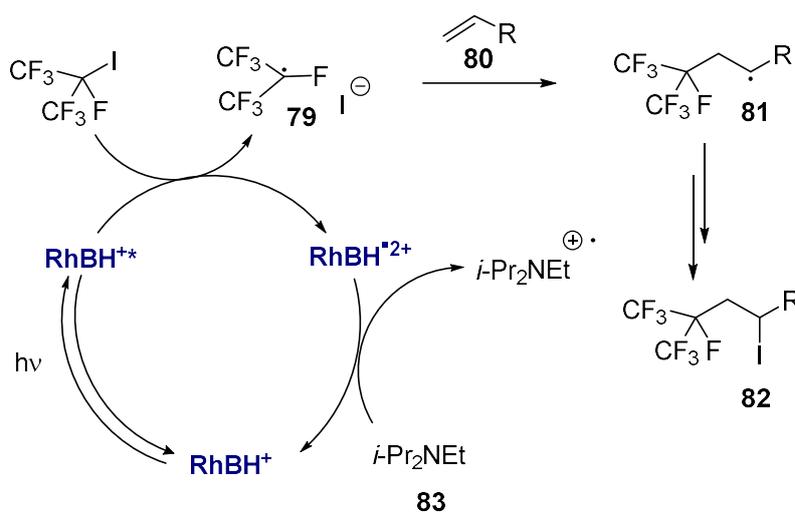
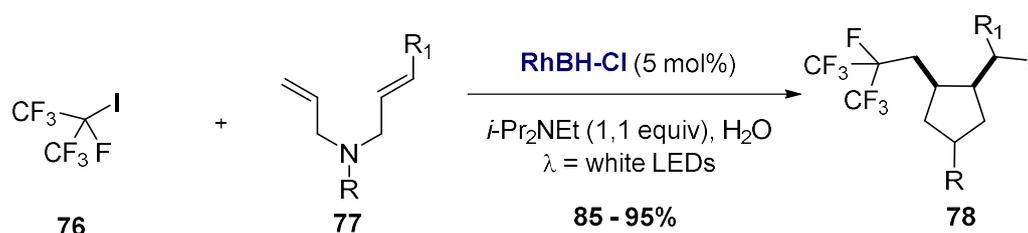


Schéma 23. ATRA suivi d'une cyclisation radicalaire intramoléculaire

La rhodamine B à l'état singulet joue le rôle d'un réducteur. Elle réduit le dérivé iodé **76** en radical. Ce dernier vient s'additionner à l'alcène **80**. La régénération du catalyseur est assurée par l'amine **83**.

Malgré des propriétés intéressantes, nous avons donc pu constater que la plupart des photocatalyseurs organiques présentent eux aussi des inconvénients sérieux. En dépit donc de nombreux résultats prometteurs, le domaine de la photocatalyse organique reste en devenir, et en fort développement. Dans ce contexte, nous nous sommes intéressés au développement de nouveaux photocatalyseurs organiques performants et simple d'accès.

II. s-tétrazine

1. Présentations générales des s-tétrazines

La tétrazine est formée d'un cycle hétéroaromatique à six chaînons composé de quatre atomes d'azote et deux atomes de carbone. Trois isomères peuvent être distingués selon l'aménagement des atomes de carbone et d'azote : la 1,2,4,5-tétrazine (aussi appelée s-tétrazine, la plus stable parmi les trois isomères), la 1,2,3,5-tétrazine et la 1,2,3,4-tétrazine (**Fig. 9**). Dans le cadre de ces travaux, on s'intéresse uniquement à la s-tétrazine. Pour faciliter la lecture, dans la suite de ce manuscrit, on considère que les termes « tétrazine » et « s-tétrazine » sont interchangeables.

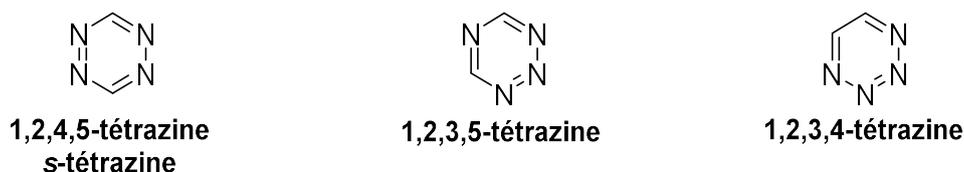


Figure 9. Présentation des structures des différentes tétrazines

Jusqu'à présent, des travaux de recherche sur les tétrazines sont peu nombreux et dictés par trois objectifs principaux : (1) Préparation de molécules sur mesure pour réaliser une cycloaddition Diels-Alder à demande inverse en vue de synthétiser de nouvelles pyridazines^{52,53}, ou plus récemment de « clicker » diverses molécules et/ou nanoobjets entre eux, avec des visées essentiellement dans le domaine de la biochimie/biologie^{54,55,56}. (2) Synthèse de molécules à haute teneur en azote pour les matières explosives.⁵⁷ (3) Préparation des dipyridyl-*s*-tétrazines et leurs dérivés pour la chimie de coordination.⁵⁸

Récemment, une nouvelle application de tétrazines a été trouvée en exploitant leurs propriétés fluorescentes. En effet, une équipe du laboratoire de photophysique et photochimie supramoléculaire et macromoléculaire (CNRS/ENS Cachan) a mis au point le Lumicyano™ (**Fig. 10**), un gel de cyanoacrylate incorporant un dérivé de tétrazine, permet de révéler directement les empreintes digitales par fluorescence. Le produit a figuré rapidement parmi les plus efficaces dans ce domaine.

⁵² D. L. Boger, *Chem. Rev.* **1986**, 86, 781.

⁵³ D. L. Boger, S. N. Weinreb, *Hetero Diels-Alder Methodology in Organic Synthesis*, Academic Press: New York, **1987**, 47.

⁵⁴ J. C. T. Carlson, H. Mikula, R. Weissleder, *Unraveling Tetrazine-Triggered Bioorthogonal Elimination Enables Chemical Tools for Ultrafast Release and Universal Cleavage*. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140 (10), 3603-3612.

⁵⁵ N. K. Devaraj, *The Future of Bioorthogonal Chemistry*. *Acs Central Science* **2018**, 4 (8), 952-959.

⁵⁶ G. Knorr, E. Kozma, J. M. Schaart, K. Nemeth, G. Torok, P. Kele, *Bioorthogonally Applicable Fluorogenic Cyanine-Tetrazines for No-Wash Super-Resolution Imaging*. *Bio. Chem.* **2018**, 29 (4), 1312-1318.

⁵⁷ D. E. Chavez, M. A. Hiskey, R. D. Gilardi, *Org. Lett.* **2004**, 6, 2889.

⁵⁸ W. Kaim, *Coord. Chem. Rev.* **2002**, 230, 126.

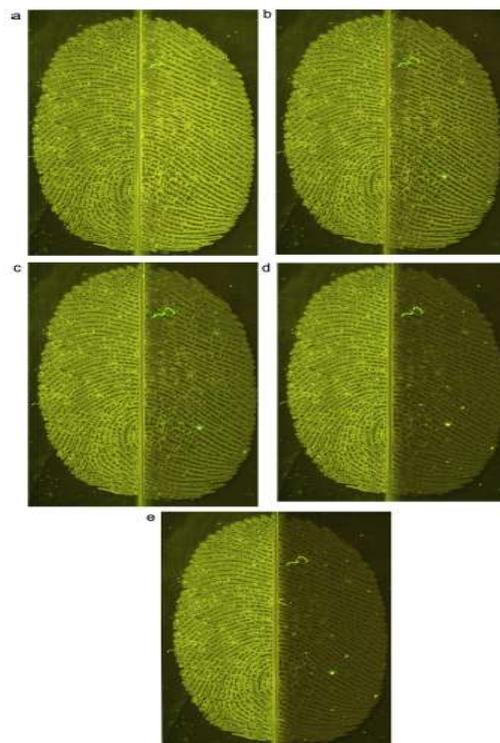


Figure 10. Illustration de la luminescence sur des lames de verre, pour des traces d'empreintes digitales d'un jour révélées par Lumicyano™. Côté gauche : photo prise juste après le traitement. Côté droit photos prises après 0 (a), 2 (b), 6 (c), 24 (d) et 48 (e) h.⁵⁹

D'autre part, les tétrazines sont les hétérocycles azotés de type benzénique les plus électrodéficients. Ils constituent donc de très bons accepteurs d'électrons et sont de puissants oxydants. Cette propriété se traduit par le fait que, contrairement aux autres hétérocycles azotés elles sont rapidement réduites à des potentiels négatifs proches de 0 V (**Fig. 11**).

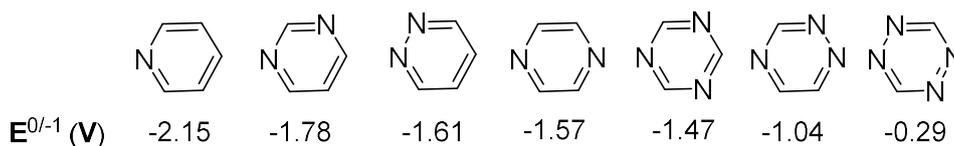


Figure 11. Potentiels de réduction de composés aromatiques azotés (par rapport au calomel)⁶⁰

2. Voies de synthèse

Nous décrivons ici les deux principales voies de synthèse des tétrazines. La première voie passe par la synthèse de la dihydrotétrazine correspondante, alors que la deuxième consiste à effectuer une substitution nucléophile aromatique sur le noyau de la 3,6-dichloro-*s*-tétrazine. Ce dernier est commercialement disponible et possède deux groupements partants (-Cl) qui peuvent être facilement remplacés, mais est préparé au laboratoire par souci d'économie.

⁵⁹ C. Prete, L. Galmiche, F.-G. Quenum-Possy-Berry, C. Allain, N. Thiburce, T. Colard, *Forensic Sci. Int.* **2013**, *233*, 104-112.

⁶⁰ K. B. Wiberg, T. P. Lewis, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 7154.

2.1. s-tétrazines à partir de dihydrotétrazines correspondantes

i) Dihydroxytétrazines symétriques synthétisées à partir de nitrile : synthèse de type Pinner

Divers réactifs peuvent être utilisés dans différentes procédures de synthèse en vue d'obtenir des dihydrotétrazines symétriques (**Schéma 24**).^{61,62,63} Cependant, la synthèse de type Pinner qui implique des nitriles est l'un parmi des rares processus qui sont encore utilisés aujourd'hui.

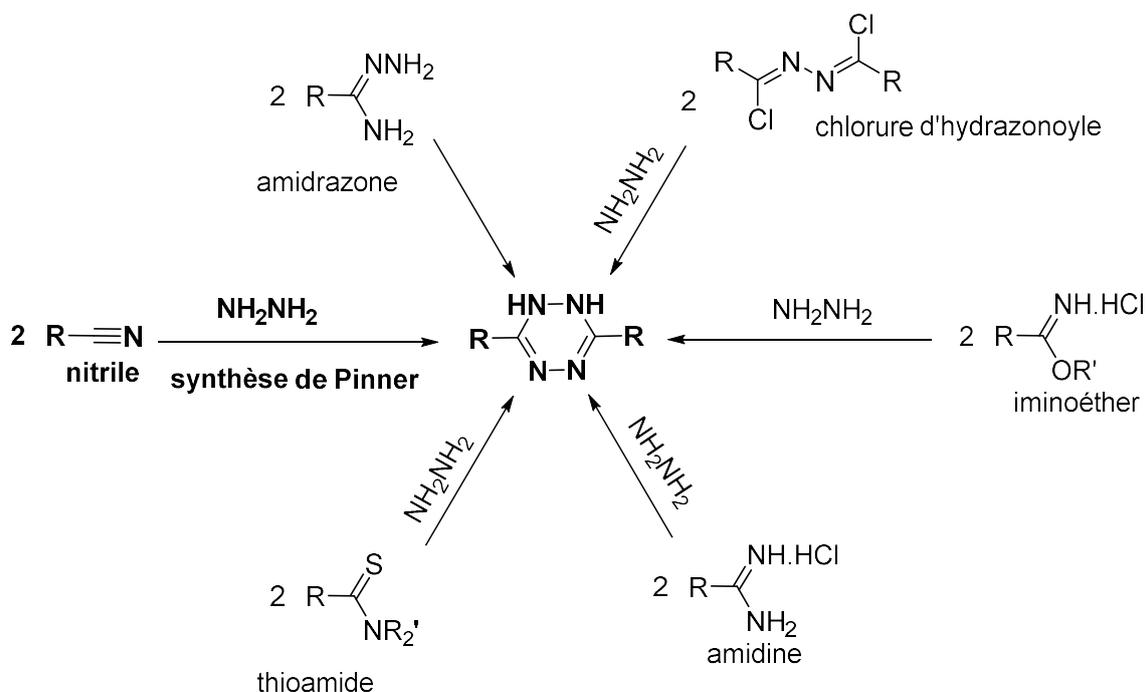


Schéma 24. Synthèse de dihydrotétrazines

- Cas général

Historiquement, la réaction de Pinner est une addition nucléophile d'un alcool sur un nitrile activé, dans des conditions anhydres et en présence d'acides forts tels que **HCl** (ou **HBr**).⁶⁴ Le produit ainsi formé est un chlorhydrate d'iminium. Celui-ci est fortement électrophile et peut subir à son tour une addition nucléophile. Selon la nature du traitement effectué en fin de réaction, divers composés sont accessibles : l'eau et l'ammoniac donnent respectivement des esters⁶⁵ et des amidines⁶⁶ (**Schéma 25**).

⁶¹ R. Roger, D. G. Neilson, *Chem. Rev.* **1961**, 61, 179.

⁶² J. L. Fahey, P. A. Foster, D. G. Neilson, K. M. Watson, J. L. Brokenshire, D. A. V. Peters, *J. Chem. Soc. C* **1970**, 719.

⁶³ M. Santus Liebigs *Ann. Chem.* **1988**, 1988, 179.

⁶⁴ T. Kamitanaka, K. Yamamoto, T. Matsuda, T. Harada, *Tetrahedron* **2008**, 64, 5699.

⁶⁵ K. Vervisch, M. D'Hooghe, K. W. Tornroos, N. De Kimpe, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 3308.

⁶⁶ O. Berger, A. Kaniti, C. T. van Ba, H. Vial, S. A. Ward, G. A. Biagini, P. G. Bray, P. M. O'Neill, *ChemMedChem* **2011**, 6, 2094.

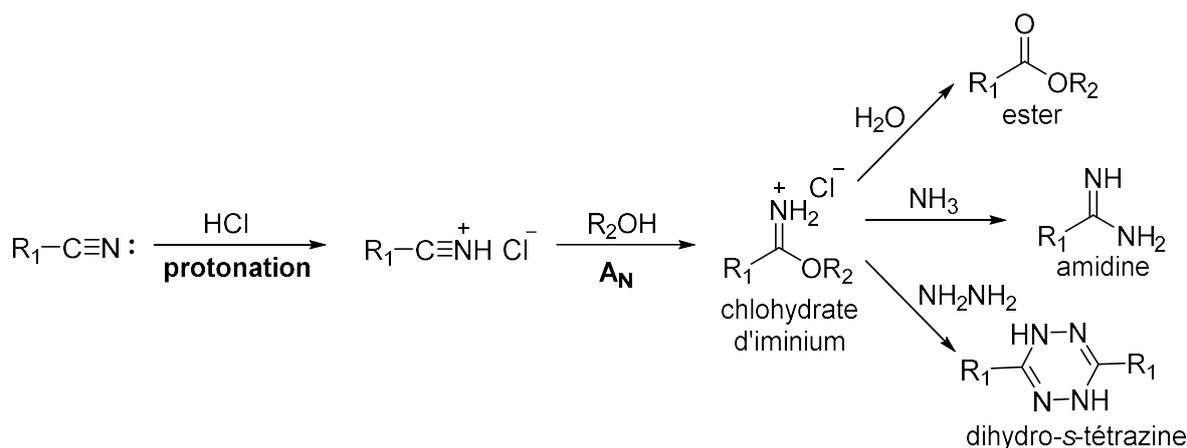


Schéma 25. Réaction de Pinner

- Synthèse de dihydrotétrazine

Cas des nitriles aromatiques: En partant de nitriles aromatique, l'addition nucléophile de l'hydrazine sur les chlorures d'iminium correspondants permet l'obtention des dihydrotétrazines.⁶⁷ Par la suite, des améliorations ont été apportées au processus de synthèse. En effet, la synthèse peut se dérouler en une seule étape en présence de soufre⁶⁸ (**Schéma 26**).

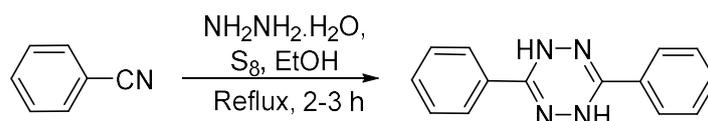


Schéma 26. Synthèse d'une dihydrotétrazine en seule étape par la réaction de Pinner modifiée

Le Pr. Pierre Audebert a proposé un mécanisme réactionnel qui est corroboré par des événements observés au cours de la réaction (**Schéma 27**).⁶⁹ L'insertion du soufre dans une liaison N-H de l'hydrazine permet une augmentation du caractère nucléophile de l'azote. Cette supposition est basée sur la coloration orange prise par le mélange réactionnel. Ainsi, l'hydrazine **84** avec sa propriété nucléophile renforcée réalise une addition nucléophile sur le carbone électrophile du nitrile. Après prototropie, l'intermédiaire **85** procède à nouveau à une addition sur une deuxième molécule d'hydrazine. Les étapes suivantes consistent en l'élimination de sulfure d'hydrogène (qui a été mise en évidence par un dégagement gazeux observé) suivie d'une cyclisation, formant ainsi la 1,2-dihydrotétrazine **86** qui est en équilibre avec la 1,4-dihydrotétrazine **87**.

⁶⁷ R. H. Wiley, C. H. Jarboe, H. F. N. *J. Org. Chem.* **1957**, *22*, 835.

⁶⁸ N. O. Abdel-Rahman, M. A. Kira, M. N. Tolba, *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 3871.

⁶⁹ P. Audebert, S. Sadki, F. Miomandre, G. Clavier, M. Claude Vernieres, M. Saoud, P. Hapiot, *New J. Chem.* **2004**, *28*, 387.

Toutefois, cette voie de synthèse ne peut être appliquée qu'à des nitriles aromatiques. Dans le cas de nitriles aliphatiques, on n'obtient qu'un piètre rendement de dihydrotétrazine.⁷⁰

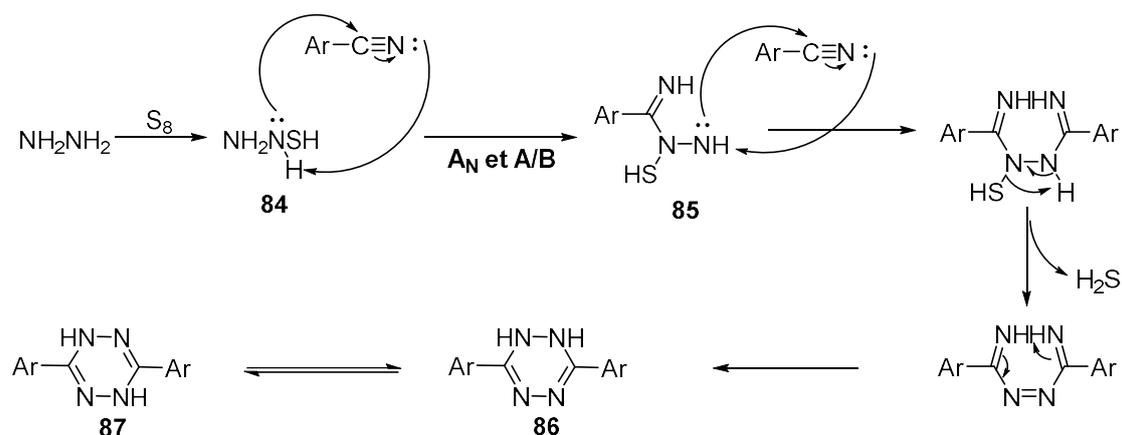
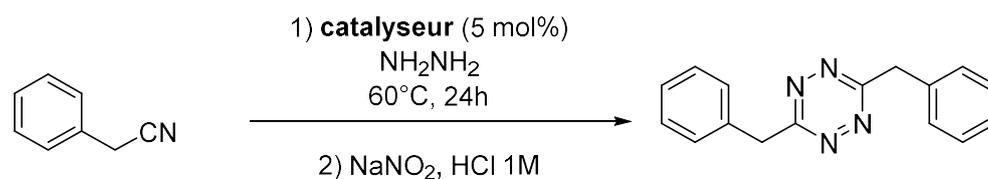


Schéma 27. Mécanisme proposé pour la réaction de Pinner assistée par le soufre

Cas des nitriles aliphatiques: Pour synthétiser des *s*-tétrazines à partir de nitriles non activés, Devaraj propose d'utiliser des sels métalliques tels que des triflates de nickel et de zinc (**Schéma 28**).⁷¹



catalyseur	rendement
none	0%
Zn(OTf) ₂	70%
Ni(OTf) ₂	95%

Schéma 28. Synthèse de tétrazine à partir de nitriles aliphatiques

Une large gamme de *s*-tétrazines symétriques ou asymétriques substituées par des chaînes d'alkyls ont pu être obtenues, toutefois cette voie de synthèse présente l'inconvénient de nécessiter l'utilisation d'hydrazine anhydre.

Récemment, l'équipe de Pierre Audebert a mis au point une nouvelle approche synthétique sans métal ouvrant la voie d'accès aux *s*-tétrazines asymétriques 3-monosubstituées (**Schéma 29**).⁷² Le dichlorométhane (**DCM**) est pour la première fois reconnu comme réactif dans la chimie de synthèse des tétrazines. L'utilisation de cette nouvelle approche permet l'obtention des 3-aryl/alkyl-*s*-tétrazines avec de bons rendements (jusqu'à 75%).

⁷⁰ R. A. Bowie, M. D. Gardner, D. G. Neilson, K. M. Watson, S. Mahmood, V. Ridd, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1972**, 2395.

⁷¹ J. Yang, M. R. Karver, W. Li, S. Sahu, N. K. Devaraj, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 5222.

⁷² Y. Qu, F. -X. Sauvage, G. Clavier, F. Miomandre, P. Audebert, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 12057 – 12061.

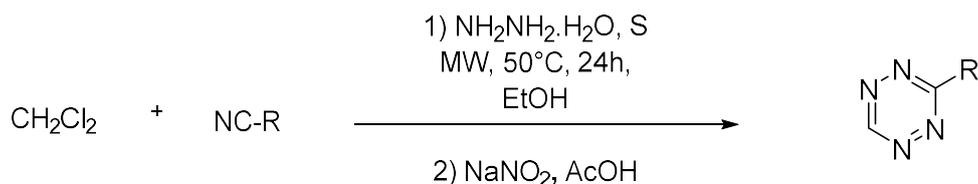


Schéma 29. Synthèse de *s*-tétrazines asymétriques 3-monosubstituées

ii) Synthèse du noyau de tétrazine par oxydation d'une dihydrotétrazine

Le noyau tétrazine est accessible par l'oxydation d'une dihydrotétrazine (**Schéma 30**), thermodynamiquement favorisée par la formation d'un cycle aromatique. Malgré le fait que la présence d'O₂ suffise en général à oxyder le produit de départ, le processus d'oxydation, peut être accéléré par d'autres oxydants, ou peut même nécessiter leur présence: la dichlorodicyanoquinone⁷³, le nitrite d'isoamyle⁷⁴, le trichlorure de fer⁷⁵, le trioxyde de chrome⁷⁶, le diéthylazodicarbonate⁷⁷...



Schéma 30. Synthèse d'une tétrazine par oxydation d'une dihydrotétrazine

2.2. Fonctionnalisation du noyau tétrazine

Une autre voie de synthèse emploie la 3,6-dichloro-*s*-tétrazine comme synthon utile pour la préparation de nombreuses tétrazines par substitution nucléophile aromatique.

i) Synthèse de 3,6-dichloro-*s*-tétrazine

Bien que de la 3,6-dichloro-*s*-tétrazine soit commercialisée, celle-ci peut être synthétisée à l'échelle multigramme au laboratoire à partir de simples réactifs. En 1991, Hiskey a décrit une synthèse efficace de la 3,6-dichloro-*s*-tétrazine qui passe par la 3,6-di-(3,5-diméthyl-1H-pyrazol-1-yl)-*s*-tétrazine.^{78,79,80} Depuis, le processus est amélioré grâce à une certaine amélioration apportée par différents auteurs : Harrity a remplacé le dichlore par l'acide trichloroisocyanurique⁸¹ et l'équipe du Pr. Pierre Audebert a proposé l'utilisation de l'acide

⁷³ C. F. Hansell, P. Espeel, M. M. Stamenović, I. A. Barker, A. P. Dove, F. E. Du Prez, R. K. O'Reilly, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13828.

⁷⁴ K. Vervisch, M. D'Hooghe, K. W. Tornroos, N. De Kimpe, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 3308.

⁷⁵ J. Sandström, *Acta Chem. Scand.* **1961**, *15*, 1575.

⁷⁶ J. Sauer, Gunther R. Pabst, U. Holland, H.-S. Kim, S. Loebbecke, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, *2001*, 697.

⁷⁷ E. Kurach, D. Djurado, J. Rimarcik, A. Kornet, M. Wlostowski, V. Lukes, J. Pecaut, M. Zagorska, A. Pron, *Phys. Chem.* **2011**, *13*, 2690.

⁷⁸ M. D. Coburn, G. A. Buntain, B. W. Harris, M. A. Hiskey, K. Y. Lee, D. G. Ott, *J. Heterocycl. Chem.* **1991**, *28*, 2049.

⁷⁹ D. E. Chavez, M. A. Hiskey, *J. Heterocycl. Chem.* **1998**, *35*, 1329

⁸⁰ D. E. Chavez, M. A. Hiskey, *J. Energ. Mater.* **1999**, *17*, 357.

⁸¹ M. D. Helm, A. Plant, J. P. Harrity, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 4278.

acétique et du nitrite de sodium pour une génération *in situ* de l'acide nitreux⁸². En fin de compte, une filtration rapide sur silice du brut issu de la dernière étape constitue la seule purification du processus synthétique et permet d'obtenir la 3,6-dichloro-*s*-tétrazine avec un rendement global de 80% (**Schéma 31**).

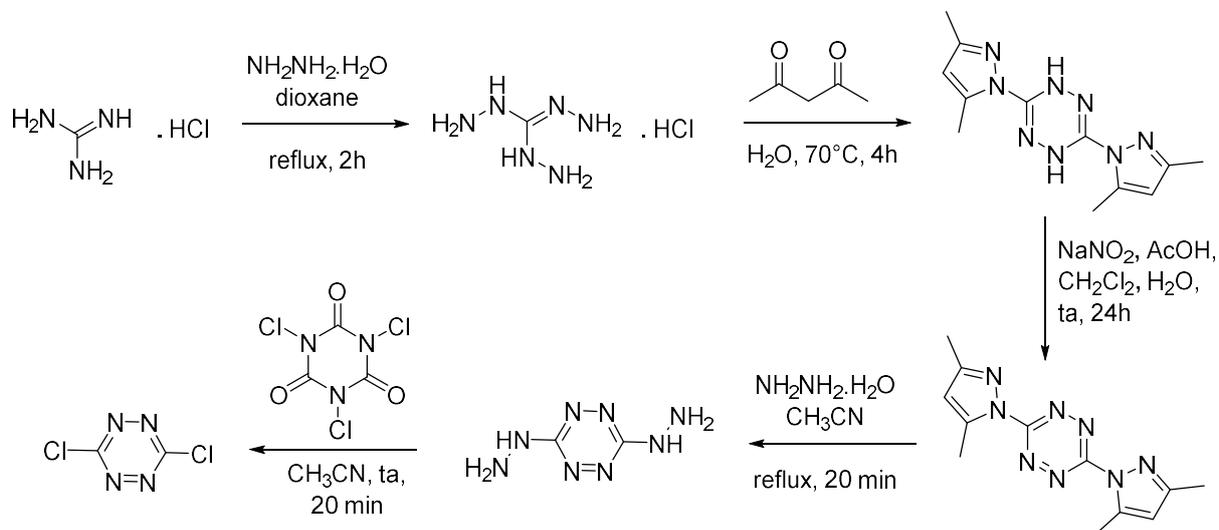


Schéma 31. Synthèse de 3,6-dichloro-*s*-tétrazine

ii) Fonctionnalisation du noyau tétrazine

Les tétrazines asymétriques et symétriques sont respectivement obtenues par la mono et disubstitution nucléophile aromatique sur le noyau de la 3,6-dichloro-*s*-tétrazine (**Schéma 32**).

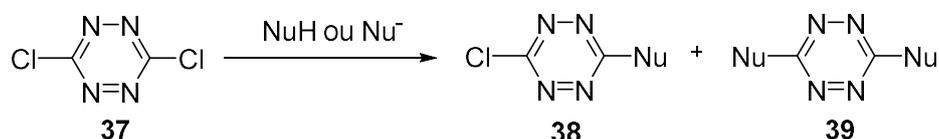


Schéma 32. Substitution nucléophile aromatique de la 3,6-dichloro-*s*-tétrazine

Les conditions classiques de **SN_{Ar}** pour les dérivés de tétrazines ont été utilisées : utilisation de 2,4,6-triméthylpyridine comme base dans du dichlorométhane ou de l'acétonitrile sec sous atmosphère d'argon, le tout est à température ambiante ou chauffé à reflux.⁸² Les bases inorganiques comme l'hydrogénocarbonate de potassium s'avèrent inefficaces alors que la 2,6-lutidine peut être employée dans certains cas.⁸³

Divers nucléophiles peuvent être utilisés : phénols, alcools aliphatiques, amines...Grâce à la présence des atomes de chlore qui accentuent le caractère électrodéficient du noyau tétrazine,

⁸² Y. H. Gong, F. Miomandre, R. Méallet-Renault, S. Badré, L. Galmiche, J. Tang, P. Audebert, G. Clavier, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 6121.

⁸³ B. Venkateswara Rao, S. Dhokale, P. R. Rajamohanam, S. Hotha, *Chem Commun (Camb)*, **2013**, 49, 10808-10810.

la première substitution des nucléophiles sur la dichlorotétrazine **37** s'effectue aisément à température ambiante (**Schéma 33**).⁸⁴

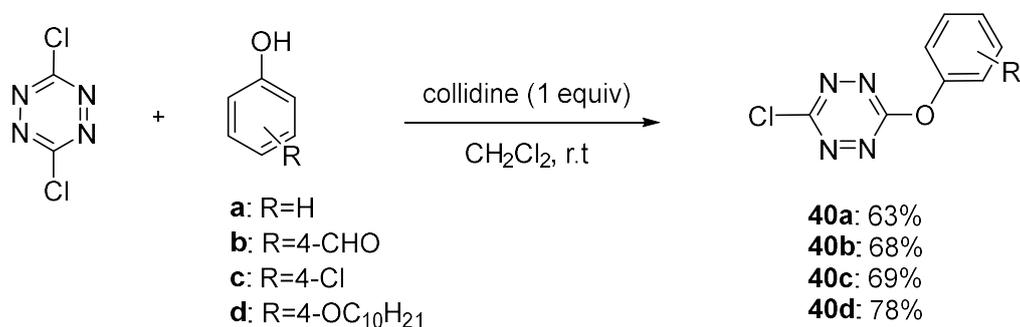


Schéma 33. Monosubstitution nucléophile aromatique sur la 3,6-dichloro-s-tétrazine

En cas d'excès de nucléophiles, la deuxième substitution peut avoir lieu et nécessite dans la plupart du temps des conditions plus drastiques (réaction sous chauffage à reflux, réaction dans un tube sous pression, l'ajout d'une autre base plus forte que le 2,4,6-triméthylpyridine...) (**Schéma 34**).⁸⁴ On peut donc orienter la réaction vers le produit monosubstitué ou disubstitué en adaptant les conditions réactionnelles.

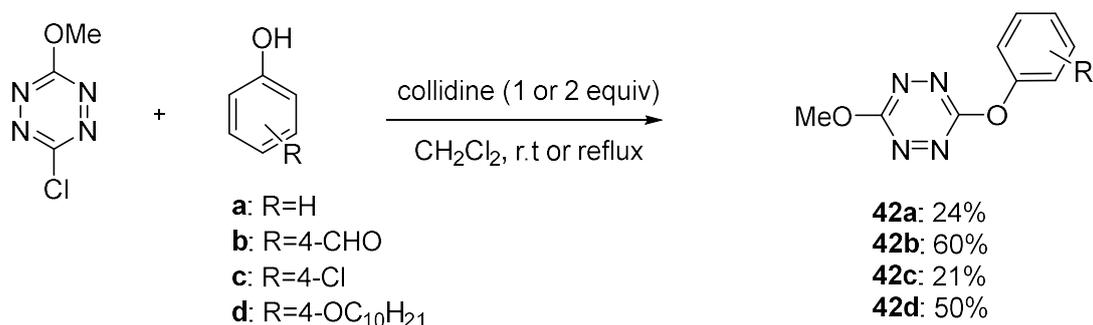
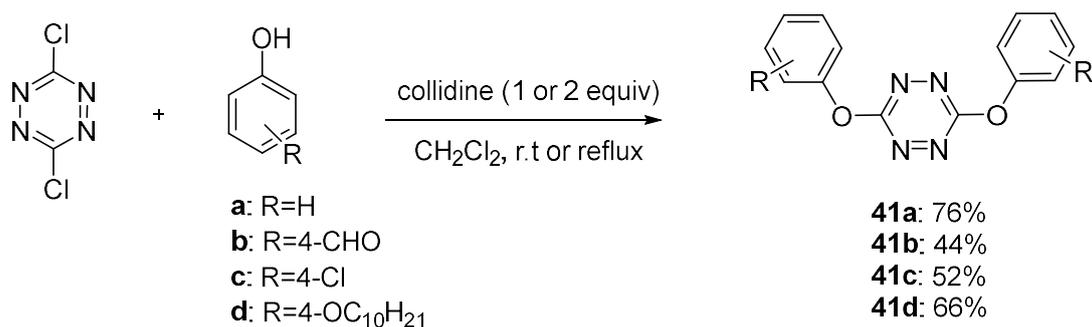


Schéma 34. Disubstitution nucléophile aromatique sur la 3,6-s-tétrazine

⁸⁴ E. Jullien-Macchi, V. Alain-Rizzo, C. Allain, C. Dumas-Verdes, P. Audebert, *RSC Adv.*, **2014**, *4*, 34127-34133.

La deuxième substitution sur l'alcoychlorotétrazine est plus difficile que sur la phénoxychlorotétrazine. L'explication réside dans le fait que le premier composé est moins électrophile que le dernier.

3. Propriétés physicochimiques et relation structures-propriétés

Grâce aux processus de synthèse simples, on atteint rapidement une variété importante de structures de tétrazines et par conséquent une certaine diversité des propriétés physicochimiques de ces composés.

3.1. Electrochimie

i) Caractéristiques générales

Grâce au caractère électrodéficient du noyau hétéroaromatique, la tétrazine peut être réduite à haut potentiel pour former un radical anion stable. L'importante stabilité de ce dernier vient du fait que la charge négative est délocalisée sur l'ensemble de quatre atomes d'azotes électro-négatifs (**Fig. 12**).⁸² En outre, puisque le radical anion formé est stable, la réduction de la tétrazine peut se faire de manière réversible.

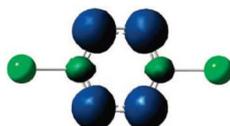


Figure 12. Densité de spin (isodensité 0,004 u.a.) calculée (B3LYP/6-31+g(d)) pour le radical anion de la 3,6-dichloro-s-tétrazine⁸⁵

Dans le cas précis de la 3,6-dichloro-s-tétrazine, contrairement à d'autres dérivés hétéroaromatiques halogénés, son radical anion ne se fragmente pas pour libérer un ion chlorure. Il est stable pourvu que ce soit en absence d'acide de Brønsted.⁸⁶

La réversibilité de la réduction de tétrazine est perdue lorsqu'un donneur de protons (acide de Brønsted) est présent dans le milieu (**Fig. 13**). Et cela, à cause de l'interaction entre le radical anion formé et des protons, dépend à la fois l'acidité du donneur de protons et sa quantité. Dans le cas de phénols, le processus complet a besoin jusqu'à 10 équivalents d'acide.

⁸⁵ G. Clavier, P. Audebert, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 3299-3314.

⁸⁶ H. Fischer, T. Müller, I. Umminger, F. A. Neugebauer, H. Chandra, M. C. R. Symons, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1988**, 413.

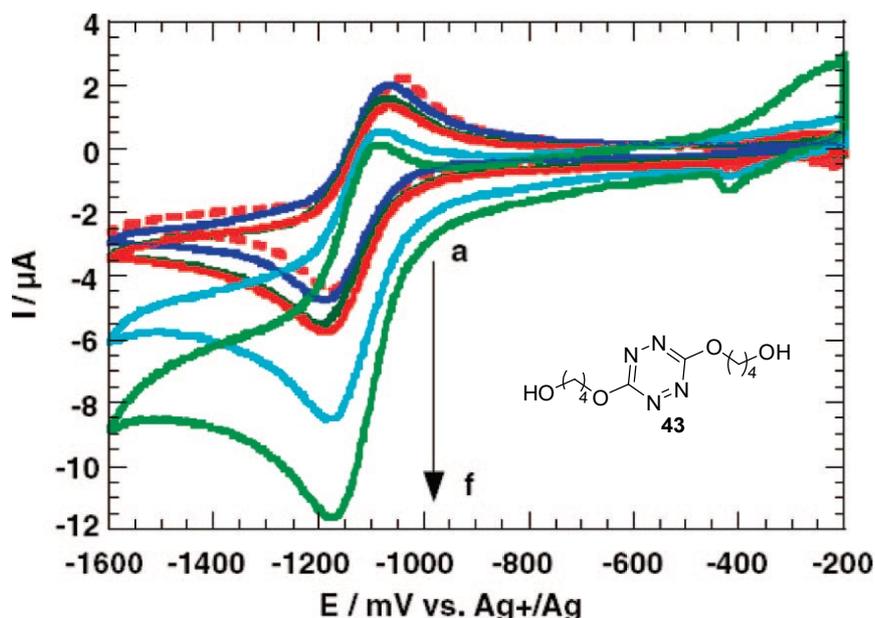


Figure 13. Cyclovoltammogramme de la réduction de **43** dans le DCM (+TBAP) en ajoutant successivement du résorcinol : (a) 0 equiv. (en pointillé), (b) 0,5 equiv., (c) 1 equiv., (d) 1,5 equiv., (e) 3,5 equiv., (f) 4,5 equiv.⁸⁵

La plupart des dérivés de tétrazine peuvent accepter un second électron. Ce processus n'est pas électrochimiquement réversible dans des conditions standards car le dianion formé, très basique et nucléophile, peut réagir avec des traces d'eau ou des impuretés protiques.⁸⁷ Toutefois, il est chimiquement réversible (à l'exception du cas de la dichlorotétrazine), comme le démontre la cyclovoltammogramme de la figure 14. On suppose la formation d'une sorte de monoanion (TzH^-) de la dihydrotétrazine qui sera réoxydée deux fois pour reformer le radical anion, puis la tétrazine correspondante, (de manière analogue au cas d'une quinone).⁸⁵

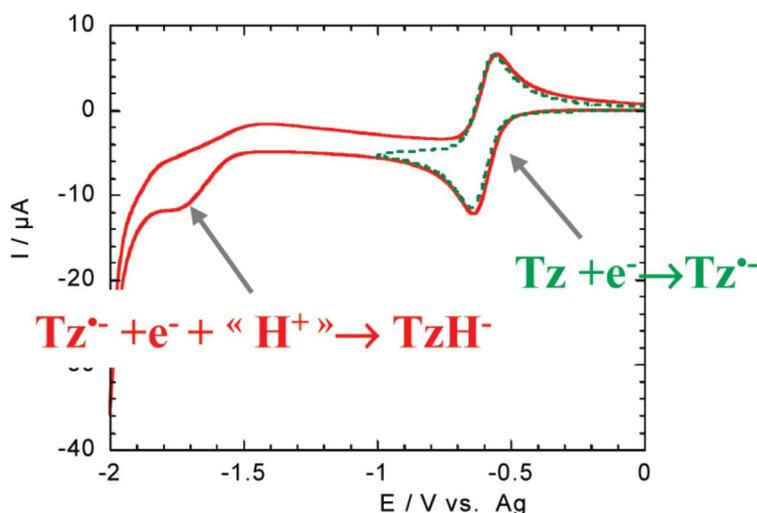


Figure 14. Cyclovoltammogramme de la 3,6-di-(dithiophényl)-s-tétrazine⁸⁵

⁸⁷ T. Troll, *Electrochim. Acta* **1982**, 27, 1311.

ii) Influence des substituants sur la valeur du potentiel de réduction de tétrazines

En terme de relation structures-propriétés, la nature des substituants a une influence sur la valeur du potentiel standard de tétrazines correspondantes. Généralement, un groupement accepteur d'électrons stabilise le radical anion contrairement à un groupement donneur d'électron qui le déstabilise. Par conséquent, dans le premier cas, la formation du radical anion est favorisée et la valeur du potentiel standard de tétrazines correspondantes est donc augmentée (plus oxydante). Cette valeur est diminuée dans le deuxième cas de figure du fait que la formation du radical anion est rendue plus difficile. Toutefois, l'influence des substituants diminue avec leur distance au noyau tétrazine.

Il existe une corrélation linéaire entre les constantes de Hammett (σ), qui reflètent l'influence électronique des substituants et les valeurs du potentiel standard des tétrazines correspondantes.⁸⁷ La figure 15 montre le cas des diaryltétrazines.

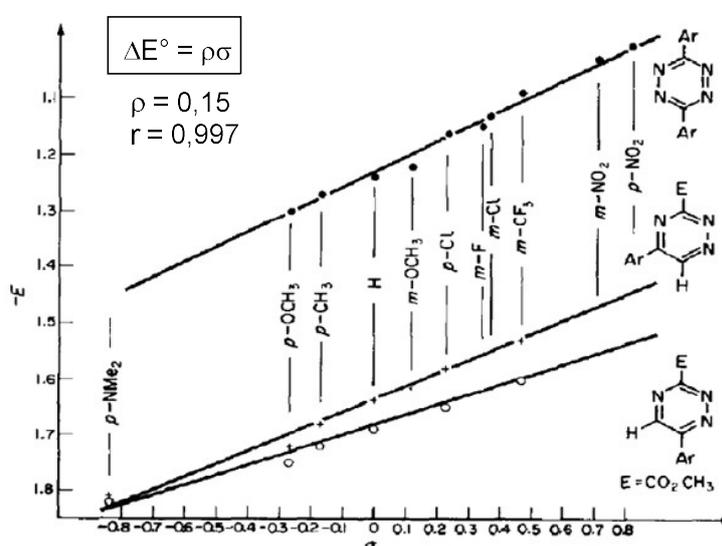


Figure 15. Corrélation linéaire entre les constantes de Hammett (σ) et les potentiels standard (E vs Ag/AgNO_3 dans l'acétonitrile) des diaryltétrazines et des triazines

Un groupe accepteur d'électrons ($-\text{NO}_2$) sur le phényl stabilise davantage le radical anion qu'un groupe donneur d'électrons ($-\text{OMe}$, $-\text{Me}$), et par conséquent, donne une tétrazine plus oxydante (potentiel standard plus élevé). Toutefois, comme précédemment mentionné, l'influence des substituants diminue avec leur distance au noyau tétrazine (le groupe d'influence est espacé du noyau tétrazine par un noyau benzénique), ce qui résulte en un coefficient multiplicatif de Hammett (ρ) relativement faible ($\rho = 0,15$).

L'influence des groupements accepteurs ou donneurs d'électrons est beaucoup plus importante lorsque ceux-ci sont liés directement au noyau tétrazine (**Fig. 16**).⁸⁸ Chaque remplacement d'un groupe méthoxy directement lié au noyau tétrazine par un atome de chlore augmente le potentiel standard de la tétrazine correspondante d'environ 0,3 V. Alors qu'un tel

⁸⁸ P. Audebert, F. Miomandre, G. Clavier, M.-C. Vernières, S. Badré, R. Méallet-Renault, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 5667.

remplacement du groupe méthoxy de la 3,6-di-(*p*-méthoxyphényl)-*s*-tétrazine n'augmente le potentiel standard que de 0,1V.

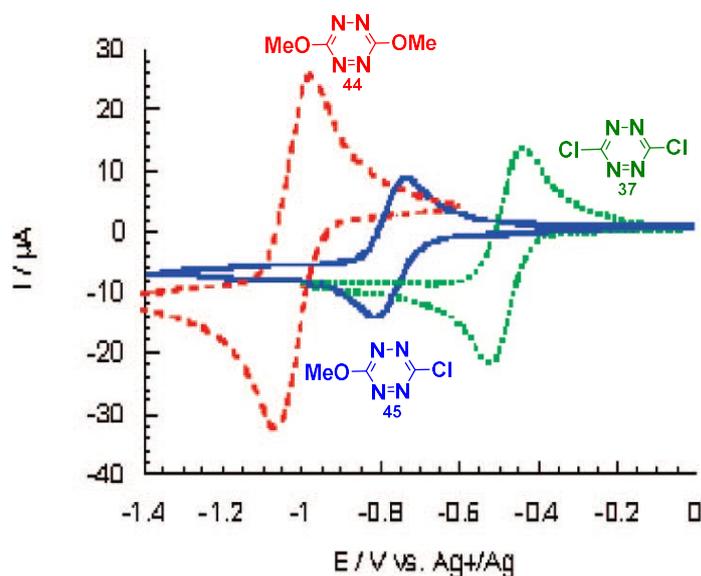


Figure 16. Cyclovoltammogrammes de la 3,6-diméthoxy-*s*-tétrazine **44**, la 3-chloro-6-méthoxy-*s*-tétrazine **45** et la 3,6-dichloro-*s*-tétrazine **37**⁸⁵

iii) Prédiction du potentiel rédox de tétrazine grâce à la modélisation moléculaire

Dans le cas de tétrazines, la **LUMO** est l'orbitale π^* localisée sur les quatre atomes d'azote. Son énergie dépend essentiellement de l'effet inductif des substituants liés au noyau tétrazine (reflété par la constante de Hammett).⁸² Puisque le potentiel de réduction de tétrazines est corrélé aux constantes de Hammett de leurs substituants, il est donc théoriquement corrélé aussi au niveau énergétique de la **LUMO**. Une telle corrélation a été prouvée par l'équipe du Pr. Audebert (**Fig. 17**).

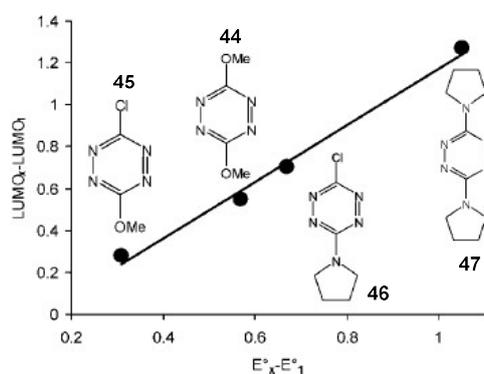


Figure 17. Corrélation entre le niveau énergétique de la LUMO et le potentiel de réduction des tétrazines⁸⁵

Comme on pouvait s'y attendre, le niveau énergétique de la **LUMO** est parfaitement corrélé au potentiel standard ($r^2 = 0,990$) des tétrazines, ce qui fait du calcul théorique de l'énergie de la **LUMO** un outil efficace pour prédire les potentiels de réduction de tétrazines.

3.2. Spectroscopie

i) Absorption UV-visible

Les tétrazines possèdent deux bandes d'absorption caractéristiques (**Fig. 18**) :

- La première bande caractérisée par un faible coefficient d'absorption molaire (environ $500 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$) située entre 500 à 540 nm due à la transition $n-\pi^*$.
- La deuxième bande dont le coefficient d'absorption molaire est d'environ 1500 à 5000 $\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ située à environ 300 nm due à une transition $\pi-\pi^*$.

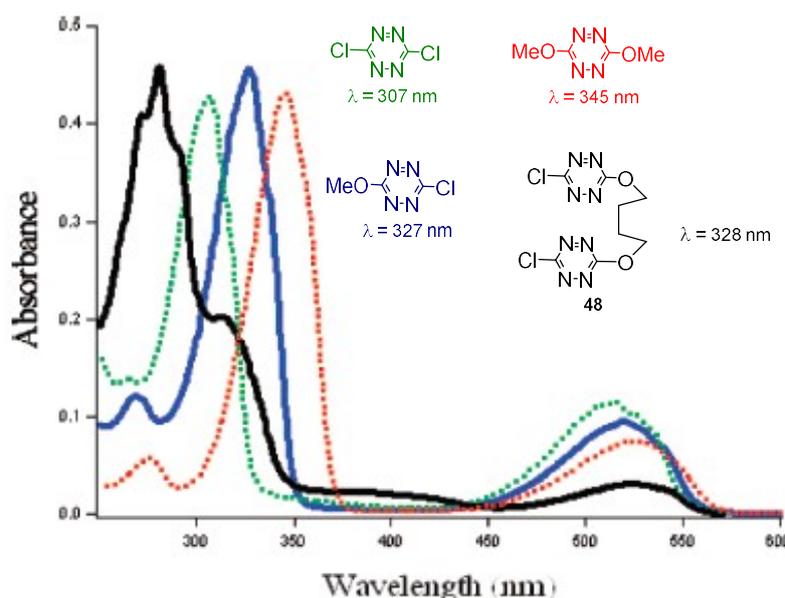


Figure 18. Spectres d'absorption de différentes tétrazines dans le dichlorométhane⁸⁵

- Transition $n-\pi^*$

Les tétrazines sont des composés colorés dont la couleur varie du violet à l'orange ou rouge vif en raison d'une faible transition $n-\pi^*$ située dans le visible. La position de la bande d'absorption correspondante à cette transition est faiblement influencée par la nature des substituants et s'est révélée non solvatochromique.

- Transition $\pi-\pi^*$

La deuxième bande d'absorption des tétrazines est située dans l'ultra-violet ou le visible de haute énergie et due à la transition $\pi-\pi^*$. Sa position dépend fortement de l'électronégativité des substituants, principalement due à l'effet des substituants sur l'orbitale **HOMO**.⁸²

ii) Emission de fluorescence

Sous l'action de la lumière, certaines tétrazines comme la s-tétrazine ou la diméthyl-s-tétrazine sont facilement décomposées.^{89,90} L'augmentation de la taille des substituants rend le noyau tétrazine photochimiquement plus stable. Par exemple, l'introduction d'un cycle benzénique

⁸⁹ M. Chowdhury, L. Goodman, *J. Chem. Phys.* **1962**, *36*, 548.

⁹⁰ C. A. Haynam, L. Young, C. Morter, D. H. Levy, *J. Chem. Phys.* **1984**, *81*, 5216.

augmente la photostabilité d'un facteur estimé à 30, et la diphenyl-*s*-tétrazine est stable lors d'une irradiation lumineuse de durée modérée. Cependant, sa durée de vie à l'état singulet est courte ($\tau < 500$ ps).⁸⁵ D'ailleurs, selon la nature des substituants, les tétrazines peuvent être fluorescentes ou non (**Fig. 19**).⁹¹ A la suite d'une controverse au début, il est maintenant établi que la photoexcitation directe des tétrazines ne donne pas l'état triplet et que la phosphorescence est observée dans des conditions particulières.

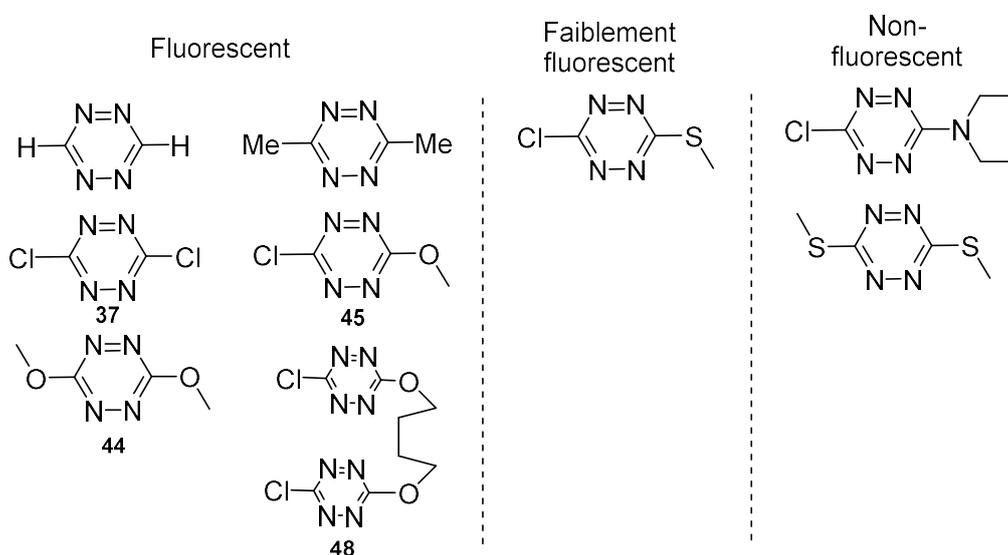
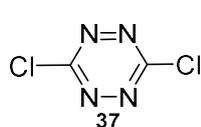
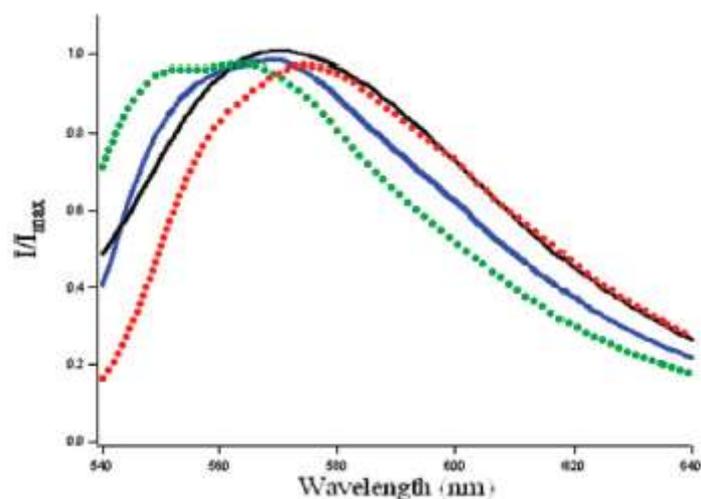


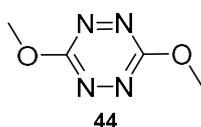
Figure 19. Propriété fluorescente de tétrazines en fonction de leurs structures

Les spectres de fluorescence des tétrazines dans le dichlorométhane sont larges et non structurés (**Fig. 20**).^{82,85} La position du maximum d'émission se situe entre 550 et 590 nm et ne dépend guère des substituants comme dans le cas de la bande d'absorption correspondante à la transition $n-\pi^*$. Cependant, quant aux rendements quantiques (Φ), l'influence de la nature des substituants est importante.

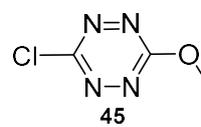
⁹¹ Q. Zhou, P. Audebert, G. Clavier, F. Miomandre, J. Tang, T. T. Vu, R. Méallet-Renault, *J. Electroanal. Chem.* **2009**, 632, 39.



$\lambda_{em} = 551 \text{ nm}$
 $\Phi = 0.14$



$\lambda_{em} = 575 \text{ nm}$
 $\Phi = 0.11$



$\lambda_{em} = 567 \text{ nm}$
 $\Phi = 0.38$

Figure 20. Spectres d'émission de fluorescence des tétrazines **37** (vert), **44** (rouge), **45** (bleu), **48** (noir) dans le dichlorométhane ($\lambda_{ex} = 495 \text{ nm}$)⁸⁵

- Temps de vie

En raison de la nature particulière de la transition responsable de la fluorescence, les tétrazines ont une durée de vie très longue (de 10 à 160 ns en solution). Les déclinés de fluorescence sont monoexponentiels (**Fig. 21**).⁸⁸ Généralement, les molécules avec les rendements quantiques de fluorescence les plus élevés présentent également les durées de vie les plus longues. Par exemple, la 3-chloro-6-méthoxy-s-tétrazine **45** ($\Phi = 0,38$) possède un rendement quantique de fluorescence environ trois fois supérieur à la 3,6-dichloro-s-tétrazine **37** ($\Phi = 0,14$) et à la 3,6-diméthoxy-s-tétrazine **44** ($\Phi = 0,11$), ce qui correspond à des valeurs de temps de vie respectives de 160, 58, 49 ns.

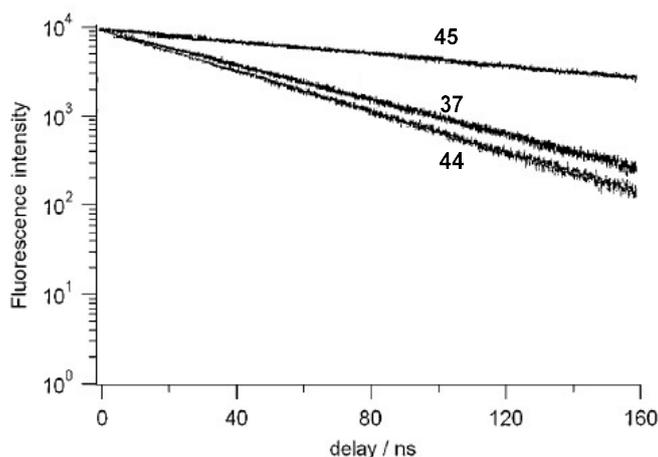


Figure 21. Déclins de fluorescence des tétrazines **37**, **44**, **45** dans le dichlorométhane ($\lambda_{ex} = 495 \text{ nm}$)⁸⁵

- Etat excité fortement oxydant

Nous avons déjà vu précédemment que les tétrazines sont des composés fortement électrodéficients. Bien que cela soit vrai pour l'état fondamental, cette propriété est encore plus accentuée à l'état excité. En effet, en appliquant les équations de Rehm-Weller (*cf.* p.7), on observe une augmentation en moyenne de 2,25V du potentiel de réduction entre l'état excité et l'état fondamental (valeur qui correspond au « gap » optique $1240/\lambda$, exprimé en eV quand λ est exprimé en nm).⁸⁵ Cette valeur est presque constante pour les tétrazines puisqu'elle est fonction des longueurs d'absorption et d'émission de fluorescence⁹² qui, elles-mêmes, ne dépend guère de la nature des substituants (il n'y a que de petites fluctuations des bandes d'absorption et d'émission entre les différentes tétrazines). Les tétrazines à l'état excité ont donc un pouvoir oxydant fort. Par conséquent, l'ajout des donneurs d'électrons peut provoquer un transfert d'électrons du donneur vers la tétrazine et conduire à l'extinction de la fluorescence de cette dernière. Le cinétique du processus suit l'équation de Stern-Volmer :

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

où :

I₀ est l'intensité de fluorescence en absence de quencheur,

I est l'intensité de fluorescence en présence de quencheur,

k_q est le coefficient de vitesse d'extinction de la fluorescence par réaction bimoléculaire avec le quencheur,

τ₀ est le temps de vie du fluorophore en absence de quencheur,

[Q] est la concentration du quencheur.

La courbe de gauche de la figure 22 représente les tracés de Stern-Volmer pour l'extinction de la fluorescence de tétrazine. Ces tracés de I_0/I vs $[Q]$ dont la pente **K** = $k_q\tau_0$ sont tous linéaires,

⁹² B. Valeur, *Molecular Fluorescence. Principles and Applications*, **2002**.

indiquant ainsi la nature purement dynamique du processus de désactivation. Il est clair que plus le quencheur est réducteur (déterminé par son E°_{ox}), plus la désactivation est rapide.

Il est possible d'analyser davantage et de dessiner un tracé de Rehm-Weller qui est le logarithme des constantes de vitesse de désactivation en fonction des potentiels redox du quencheur (**Fig. 22**, à droite).

A l'origine, l'équation de Rehm-Weller permet de calculer l'enthalpie libre de la réaction de transfère d'électrons entre un donneur d'électrons **D** et un accepteur **A**.

$$\Delta G^0 = E^0(D/D^+) - E^0(A/A^-) - E_{00}(A) - \frac{e^2}{\epsilon r}$$

où :

$E^0(D/D^+)$ est le potentiel d'oxydation du donneur d'électrons **D**,

$E^0(A/A^-)$ est le potentiel de réduction de l'accepteur d'électrons **A**,

$E_{00}(A)$ est l'écart énergétique entre les niveaux vibrationnels les plus bas du premier état excité et de l'état fondamental,

e est la charge élémentaire,

ϵ est la constante diélectrique du solvant,

r est la distance entre le donneur et l'accepteur.

Dans l'exemple précis montré dans la figure 22, les donneurs et accepteurs d'électrons sont neutres. Par conséquent, $\frac{e^2}{\epsilon r}$ est presque constant. En plus, $E^0(A/A^-)$ et $E_{00}(A)$ sont fixés pour une tétrazine donnée. On obtient ainsi la nouvelle formule :

$$\log(K) = -\frac{\Delta G^0}{RT} = a E^0(D/D^+) + b$$

Le tracé de $\log(K)$ vs $E^0(D/D^+)$ est une droite. Cela indique que le transfert d'électrons intermoléculaire est bien à l'origine de l'extinction de la fluorescence et que c'est le caractère oxydant de l'état excité de la tétrazine qui en est responsable.

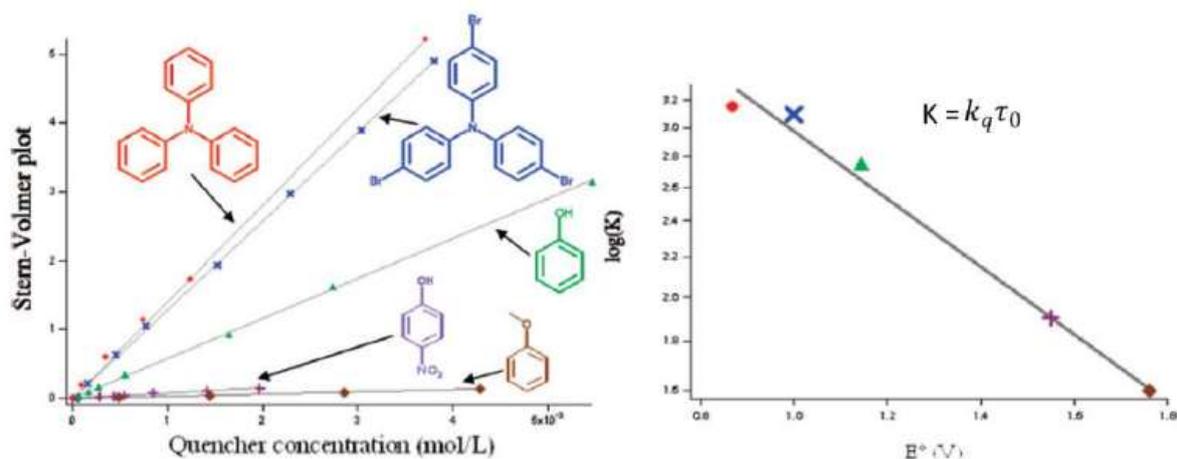


Figure 22. (A gauche) le tracé de Stern-Volmer de l'extinction de la fluorescence de la tétrazine **48** en présence de différents quencheurs donneurs d'électrons ; (a droite) le tracé de Rehm-Weller du logarithme des constantes de vitesse de désactivation en fonction des potentiels rédox du quencheur⁸⁵

En conclusion, les tétrazines possèdent de propriétés particulières qui leur permettent d'être des photocatalyseurs oxydants efficaces, du fait des propriétés remarquables suivantes :

- La synthèse des tétrazines est facile à mettre en œuvre, y compris à grande échelle.
- Ces composés absorbent de la lumière dans la zone visible pour atteindre un état excité hautement oxydant dont la durée de vie est longue.
- Le radical anion des tétrazines est stable, permettant une régénération du catalyseur en présence d'un oxydant sacrificiel (comme l'oxygène).
- La modification du potentiel de réduction des tétrazines est possible grâce à la modification aisée de leur substitution.

4. Utilisation de tétrazines en photorédox

Les premiers exemples d'utilisation de tétrazine en photorédox sont les travaux de Biswas. En 2013, il a montré que la 3,6-di(pyridin-2-yl)-s-tétrazine (**pytz**) absorbe la lumière visible et subit à l'état excité une réduction monoélectronique quasi-réversible à un potentiel positif. De ce fait, cette tétrazine a été utilisée comme photocatalyseur pour une synthèse efficace de benzimidazoles ou de benzothiazoles à partir d'aldéhydes sous irradiation à la lumière visible en présence de l'oxygène comme co-oxydant (**Schéma 35**).⁹³

⁹³ S. Samanta, S. Das, P. Biswas, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 22, 11184–11193.

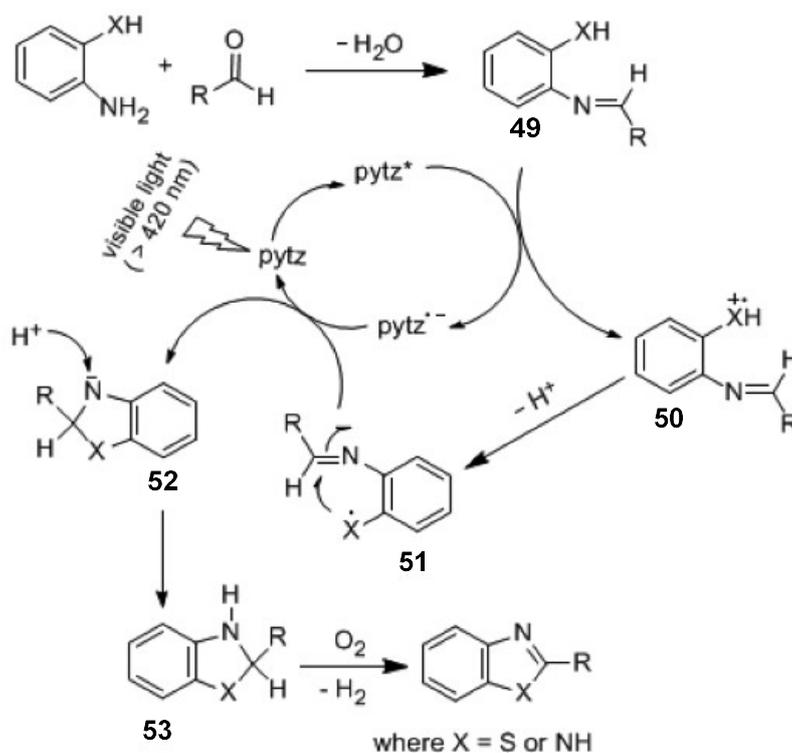
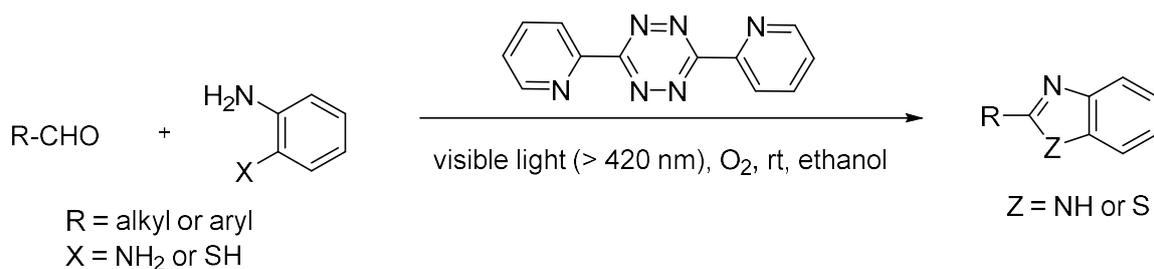


Schéma 35. Synthèse de benzimidazoles et de benzothiazoles via un processus photorédox catalysé par le **pytz**

Lors de l'irradiation, le catalyseur **pytz** parvient à l'état excité **pytz***, qui est désactivé de manière réductrice par l'imine intermédiaire **49**. Le processus produit un radical anion **pytz•-** et un radical cation monoaldimine **50**. Le cation radicalaire **50** donne alors une autre espèce radicalaire **51** après déprotonation. Puis, une attaque nucléophile intramoléculaire sur l'atome de carbone **C=N** a lieu, suivie de la régénération du catalyseur par oxydation. L'absorption de protons produit un intermédiaire hydrogéné cyclisé **53**. Enfin, la déshydrogénation oxydative par l'oxygène de l'air conduit à des benzimidazoles ou benzothiazoles désirés.

Le deuxième travail de Biswas sur le **pytz** fut publié en 2015 et démontre un effort d'explorer davantage l'activité photocatalytique de cette tétrazine particulière et étendre son utilité synthétique. Il s'agit de l'oxydation des alcools en composés carbonylés correspondants sous irradiation à la lumière visible en utilisant **pytz** comme catalyseur. Lors de l'oxydation des alcools, le **pytz** est converti en **H₂pytz**. Afin de réoxyder le **H₂pytz**, un co-oxydant efficace est

nécessaire. L' O_2 et un mélange de tert-butylnitrite / **AcOH** ont été utilisés comme co-oxydant sacrificiel pour établir deux méthodes d'oxydation alternatives (**Schéma 36**).⁹⁴

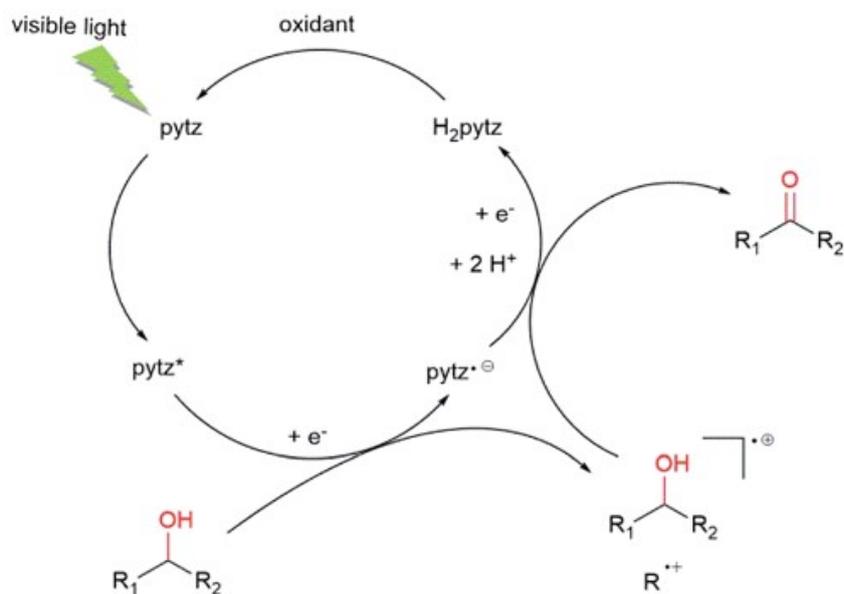
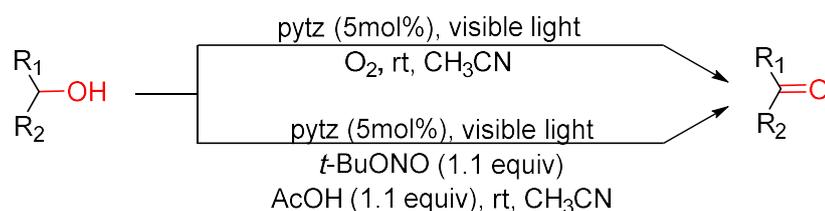


Schéma 36. Oxydation d'alcools aux composés carbonylés correspondants via un processus photorédox catalysé par le **pytz**

Sous irradiation à la lumière visible, **pytz** est converti en **pytz***, qui est transformé en radical anion **pytz^{•-}** par transfert monoélectronique de l'alcool. Le processus forme en parallèle le radical cation **ROH^{•+}**. Puis, l'abstraction de l'atome d'hydrogène du radical cation **ROH^{•+}** par le radical anion **pytz^{•-}** donne le composé carbonylé et le catalyseur est ensuite converti en **H₂pytz**. L'oxydation de **H₂pytz** pour régénérer le catalyseur peut facilement être effectuée en présence d'oxygène moléculaire ou d'un mélange tert-butylnitrite / **AcOH**.

Les travaux de Biswas constituent le premier exemple d'utilisation des tétrazines comme catalyseur photorédox. Vu que les résultats obtenus sont encourageants même avec une tétrazine faiblement fluorescente comme **pytz**, il nous semble intéressant de tester des tétrazines plus oxydantes, plus fluorescentes en photocatalyse dans d'autres modèles réactionnels.

⁹⁴ S. Samanta, B. Biswas, *RSC Adv.*, **2015**, *5*, 84328-84333.

III. *s*-heptazine : synthèse, propriétés physico-chimiques

1. Présentation générale

A côté de *s*-tétrazines, dans un effort constant de recherche des nouveaux photocatalyseurs organiques efficaces, notre attention s'est attardée également sur une autre famille de molécules aromatiques riches en azote, les *s*-heptazines (**Fig. 23**).

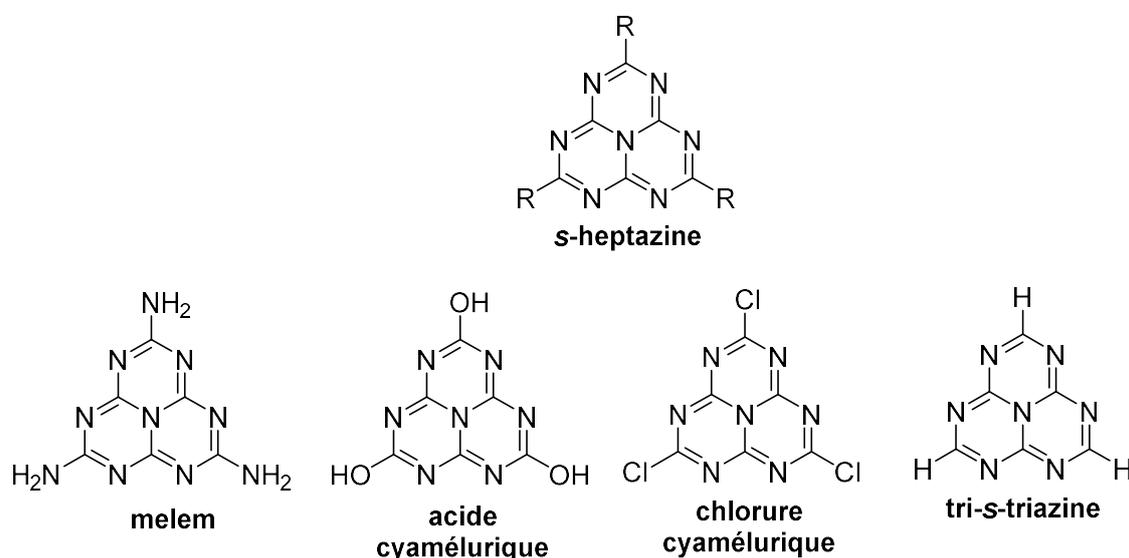


Figure 23. Structure de *s*-heptazines

Le noyau hétérocyclique C_6N_7 riche en azote est étonnamment stable thermiquement, en particulier par rapport aux motifs aromatiques connexes contenant moins d'azote (**Fig. 24**).⁹⁵ Cette stabilité thermique élevée de l'unité C_6N_7 devient plus évidente en considérant la formation très efficace du melem $C_6N_7(NH_2)_3$ et du melon polymérique $[C_6N_7(NH_2)(NH)]_n$ par simple recuit de divers précurseurs moléculaires tels que le cyanamide, la cyanoguanidine ou la mélamine (**Fig. 25**).

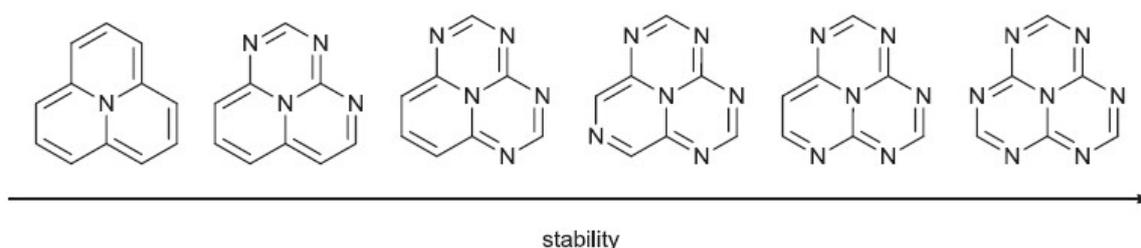


Figure 24. Azacycl-[3.3.3]azines alternant des atomes C et N: la réactivité diminue et la stabilité thermique augmente dans cette série.⁹⁵

⁹⁵ A. Schwarzer, T. Saplinova, E. Kroke, *Coord. Chem. Rev.* **2013**, 257, 2032– 2062.

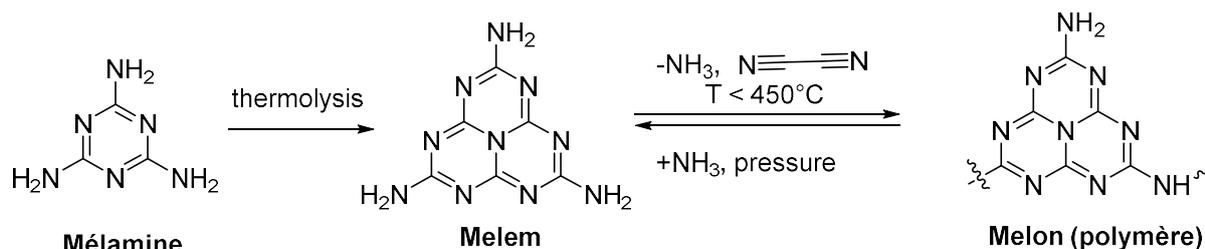


Figure 25. Formation du melem et melon à partir de la mélamine

Les dérivés de *s*-heptazine ont d'abord été découverts par les très célèbres chimistes Liebig⁹⁶ et Gmelin⁹⁷ dans les années 1830. Environ 100 ans plus tard, Linus Pauling a suggéré la structure hétéroaromatique plane correcte pour le groupement **C₆N₇** grâce à la cristallographie aux rayons X.⁹⁸ Le noyau de la *s*-heptazine peut être considéré comme un assemblage de trois cycles *s*-triazine. Cependant, contrairement à des *s*-triazines qui sont parfaitement étudiées, les *s*-heptazines, malgré une longue histoire, n'ont fait l'objet que de très peu de travaux de recherche jusqu'à maintenant à cause de leur faible solubilité dans la majorité des solvants communs. La figure 26 représente une brève comparaison entre les deux molécules les plus simples des deux familles *s*-triazine et *s*-heptazine. Les différences majeures résident dans la nature des électrons qui occupent l'**HOMO** et les propriétés fluorescentes.

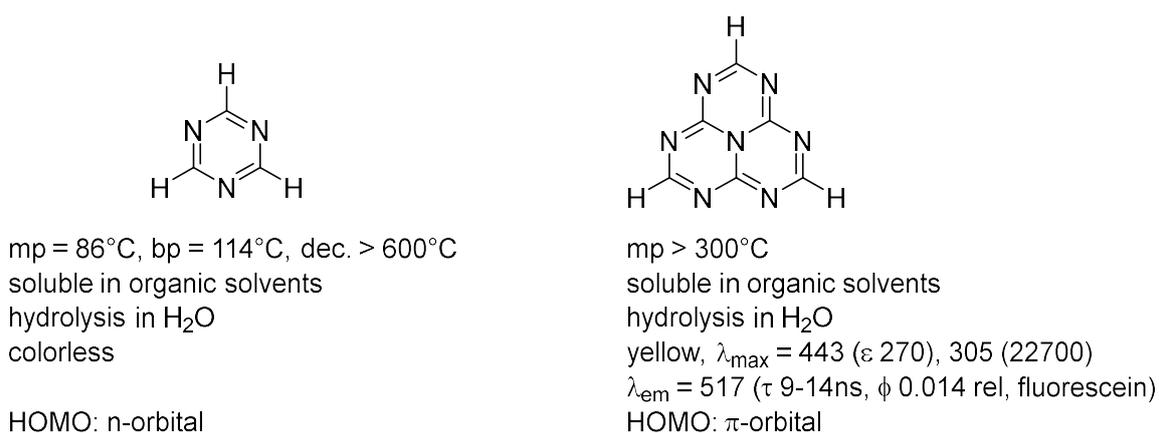


Figure 26. Comparaison de certaines caractéristiques entre *s*-triazine et *s*-heptazine⁹⁵

Un autre aspect qui semble également être à l'origine de la rareté des études sur les *s*-heptazines est leur procédure de synthèse délicate et difficile. Ce processus qui passe par la trichloro-*s*-heptazine (chlorure cyamélurique) **56** comprend des étapes dangereuses. En effet, le chlorure cyamélurique a d'abord été synthétisé par Redemann et Lucas en 1940 en chauffant soit du cyamélurate de tripotassium **55**, ou acide cyamélurique, avec du pentachlorure de phosphore (**PCl₅**) (**Schéma 37**).⁹⁹ Cette réaction en phase solide libère du trichlorure de phosphore très toxique (**POCl₃**) parmi les autres composés volatils rendant la synthèse difficile et dangereuse. En outre, le produit était contaminé par de petites quantités de

⁹⁶ J. Liebig, *Ann. Phys.* **1835**, 110, 570.

⁹⁷ L. Gmelin, *Ann. Pharm.* **1835**, 15, 252.

⁹⁸ L. Pauling, J.H. Sturdivant, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1937**, 23, 615.

⁹⁹ C. E. Redemann, H.J. Lucas, *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, 62, 842.

phosphore. Schroeder et Kober ont tenté d'optimiser la synthèse de **56** en remplaçant PCl_5 avec $\text{C}_6\text{H}_5\text{PCl}_4$ mais n'ont pas réussi. Kroke et coll. décrivent la purification de **56** par sublimation à 10^{-2} – 10^{-3} bar et 240 – 290°C et également par extraction Soxhlet avec du toluène.¹⁰⁰

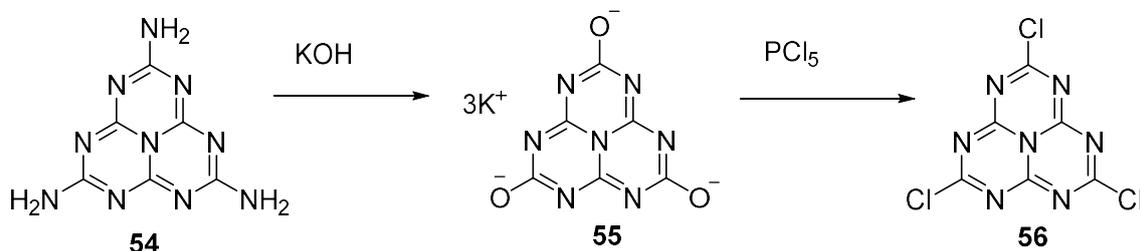


Schéma 37. Synthèse du chlorure cyamélurique

Dans un brevet, Neef décrit une synthèse en phase non solide de **56**. Le cyamélate de tripotassium **55** est traité avec un excès de PCl_5 dans l'ortho-dichlorobenzène à 160°C pendant 1h, l'élimination du solvant et le trichlorure de phosphoryle donne le produit brut. Ce dernier était utilisé *in situ* sans purification pour une dérivatisation ultérieure.¹⁰¹

Le chlorure cyamélurique étant extrêmement réactif envers les nucléophiles oxygénés et azotés sert de point de départ pour synthétiser d'autres *s*-heptazines via la substitution nucléophile (**Fig. 27**).

En effet, Kumar Pal a décrit la synthèse et la caractérisation des molécules en forme de disque **58** consistant en un noyau heptazine attaché à des dérivés de benzène trialcoxy via trois liaisons amino.¹⁰² Le chlorure cyamélurique a été traité avec de la 3,4,5-trialcoxyphénylamine en présence de NEt_3 dans le THF à température ambiante. Compte tenu de la sensibilité de ce composé à l'hydrolyse, la réaction a été réalisée dans des conditions extrêmement inertes dans une boîte à gants.

Tout en se basant sur la substitution nucléophile, Kroke a rapporté la synthèse des thio- et sélénocyamélates en chauffant le chlorure cyamélurique avec un excès du thiol ou sélénol respectif dans le mésitylène.¹⁰³ Les produits ont été obtenus avec des rendements modérés (54–69%) sous forme de solides blancs ou jaunes. Ces composés ont été chauffés dans H_2O et contrôlés par spectroscopie IR, ce qui a prouvé leur stabilité contre l'hydrolyse. Les propriétés physico-chimiques de ces produits ont été également évaluées.

Enfin, dans les travaux récents, Zambon a présenté la synthèse des monomères, dimères et trimères linéaires solubles des heptazines. En particulier, la préparation des monomères consiste en deux étapes de substitution nucléophile successive. Et ce pour but d'insérer

¹⁰⁰ E. Kroke, M. Schwarz, E. Horvath-Bordon, P. Kroll, B. Noll, A.D. Norman, *New J. Chem.* **2002**, *26*, 508.

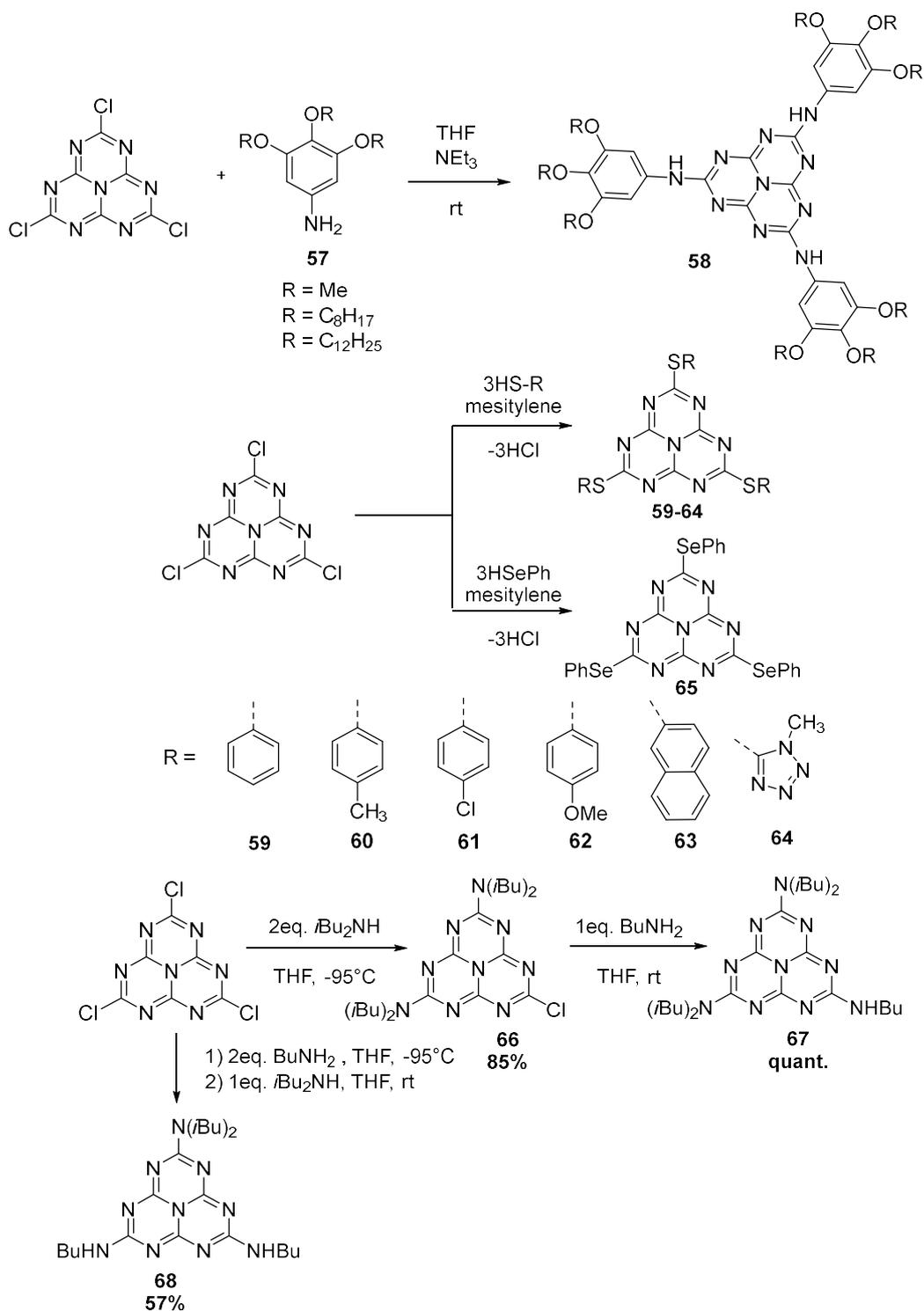
¹⁰¹ R. Neef, (*Bayer AG, Leverkusen, Germany*), **1961**, DE 1102321.

¹⁰² B. Indu, S. Harpreet, R. B. Venugopala, P. G. Santosh, D. Joydip, K. Sunil, K. Kamalakannan, K. P. Santanu, *Chem.*

Eur. J. **2017**, *23*, 14718 – 14722.

¹⁰³ C. Posern, U. Böhme, J. Wagler, C. -C. Höhne, E. Kroke, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 12510 – 12518.

différents substituants au noyau d'heptazine. Les molécules obtenues sont parfaitement caractérisées, ce qui permet d'avoir un premier aperçu sur les propriétés physicochimiques des heptazines telles qu'une forte fluorescence et une forte absorbance dans la région **UV**.¹⁰⁴



¹⁰⁴ A. Zambon, J. M. Mousca, C. Gheorghiu, P. A. Bayle, J. Pecaut, M. Claeys-Bruno, S. Gambarelli and L. Dubois, *Chem. Sci.*, **2016**, *7*, 945–950.

Figure 27. Substitution nucléophile sur du chlorure cyamélurique

Le chlorure cyamélurique sert aussi de précurseur pour synthétiser le **HAP-3TPA** dans les travaux d'Adachi et ce malgré un rendement modeste de 12% (**Schéma 38**). La molécule obtenue présentant une fluorescence retardée activée thermiquement a permis de fabriquer une diode électroluminescente très efficace.¹⁰⁵

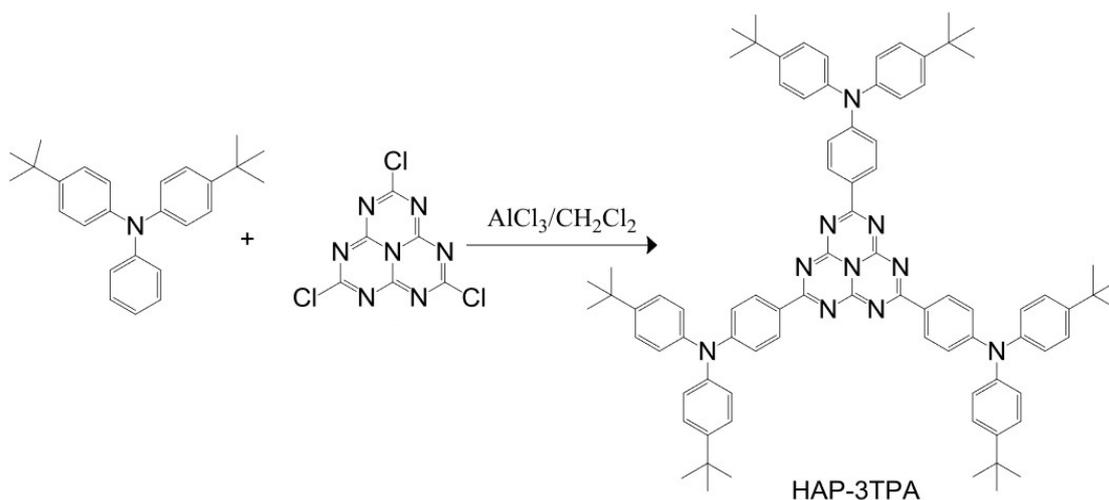


Schéma 38. Synthèse de HAP-3TPA

2. *s*-heptazines : précurseurs de nitrures de carbone

Un regain d'intérêt pour les *s*-heptazines a eu lieu suite à la découverte des réseaux 3D de nitrure de carbone (IV) **C₃N₄** dans les années 1980/90. Plusieurs chercheurs se sont donc intéressés aux *s*-heptazines comme précurseurs de nouveaux nitrures de carbone (IV). Ainsi, dans la majorité des cas, les *s*-heptazines sont étudiées sous forme oligomérique ou polymérique. En effet, de nombreux rapports sur les nitrures de carbone, qui sont en fait des oligomères et polymères **C/N/H** dérivés au melon, ont été signalés récemment. Bien que la structure de ces matériaux ne soit pas connue en détail, leurs propriétés fournissent une perspective très prometteuse pour diverses applications, en particulier dans le domaine des nouveaux matériaux semi-conducteurs¹⁰⁶, matériaux luminescents. Et en particulier, ils peuvent servir de photocatalyseurs organiques efficace¹⁰⁷ pour diverses réactions qui vont de l'oxydation sélective du C-H¹⁰⁸, les transestérifications¹⁰⁹ ou l'activation du **CO₂**¹¹⁰ jusqu'au craquage de l'eau.

¹⁰⁵ J. Li, T. Nakagawa, J. MacDonald, Q. Zhang, H. Nomura, H. Miyazaki and C. Adachi, *Adv. Mater.*, **2013**, *25*, 3319–3323.

¹⁰⁶ M.J. Bojdys, J.-O. Mueller, M. Antonietti, A. Thomas, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 8177.

¹⁰⁷ X. Wang, S. Blechert, M. Antonietti, *ACS Catal.* **2012**, *2*, 1596.

¹⁰⁸ X.-H. Li, X. Wang, M. Antonietti, *ACS Catal.* **2012**, *2*, 2082.

¹⁰⁹ C. Anand, S.V. Priya, G. Lawrence, G.P. Mane, D.S. Dhawale, K.S. Prasad, V.V. Balasubramanian, M.A. Wahab, A. Vinu, *Catal. Today*, **2012**, *204*, 164–169.

¹¹⁰ G. Dong, L. Zhang, *J. Mater. Chem.* **2012**, *22*, 1160.

Récemment, B. Kurpil rapporte une réaction photocatalytique entre le tétrahydroisoquinoléine et des chalcones qui donnent des pyrroles N-fusionnés-1,3-disubstitué-5,6-dihydropyrrolo[2,1-a] isoquinolines (**DHPIQ**).¹¹¹ Le mécanisme comprend au moins deux événements photocatalytiques: (1) formation de liaisons C – N; (2) Formation de liaisons C – C. Dans ce processus, le poly(heptazine imide) de potassium **K-PHI** est utilisé comme photocatalyseur actif hétérogène. Quinze pyrroles N-fusionnés sont synthétisés avec un rendement isolé de 65 à 90% (**Schéma 39**).

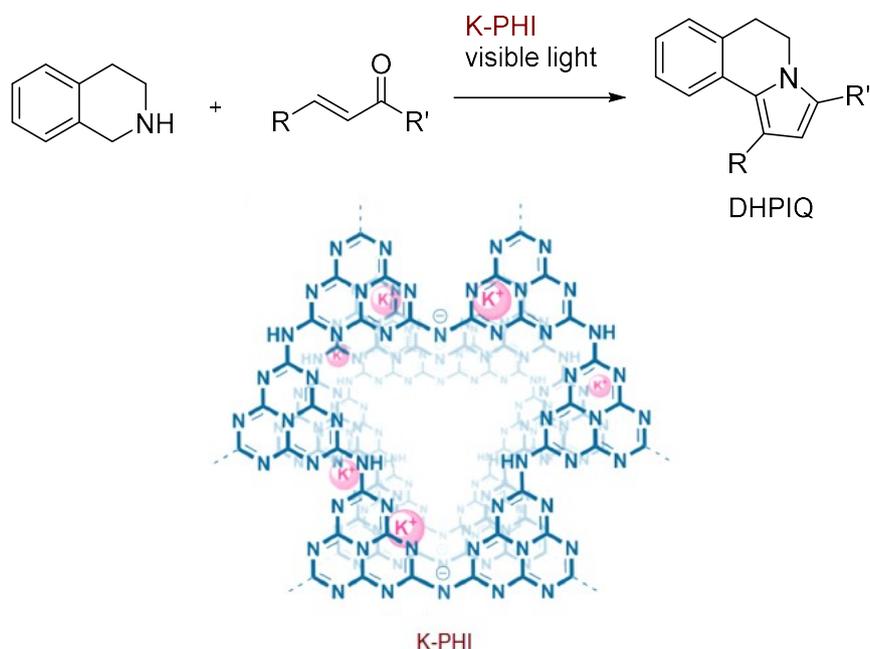


Schéma 39. Synthèse photorédox du DHPIQ et structure chimique du photocatalyseur hétérogène **K-PHI**¹¹¹

Le poly(heptazine imide) de potassium appartient à la famille des nitrures de carbone avec des atomes d'azote chargés négativement. Cette particularité structurale a un grand impact sur ses propriétés photocatalytique et conduit à un potentiel de réduction nettement positif (+2,54 eV *vs* RHE).¹¹²

Sous irradiation à la lumière visible, le **K-PHI** est converti en espèce excitée **K-PHI*** qui suit finalement la voie de la désactivation réductrice. Ce processus donne le radical cation **69a** et le radical anion **K-PHI^{•-}**. Le transfert monoélectronique du **K-PHI^{•-}** au chalcone donne le radical anion **70a**. Le couplage des radicaux **69a** et **70a** accompagné de l'oxydation photocatalytique de l'intermédiaire **71** conduit au radical cation **72**. Un transfert d'électrons couplé au proton (**PCET**) de **72** à l'acétone donne le cation iminium **73** qui via une cyclisation de type Mannich et un transfert d'hydrure ultérieur est converti en intermédiaire **74**. Lors de la dernière étape,

¹¹¹ B. Kurpil, K. Otte, A. Mishchenko et al. *Carbon nitride photocatalyzes regioselective aminium radical addition to the carbonyl bond and yields N-fused pyrroles*. *Nat Commun*, **2019**, *10*, 945.

¹¹²A. Savateev et al. *Potassium poly(heptazine imides) from aminotetrazoles : shifting band gaps of carbon nitride-like materials by 0.7 V for more efficient solar hydrogen and oxygen evolution*. *ChemCatChem*, **2017**, *9*, 167–174.

DHPIQ est obtenu à partir de **74** par déshydrogénéation et déshydratation séquentielles (**Fig. 28**).

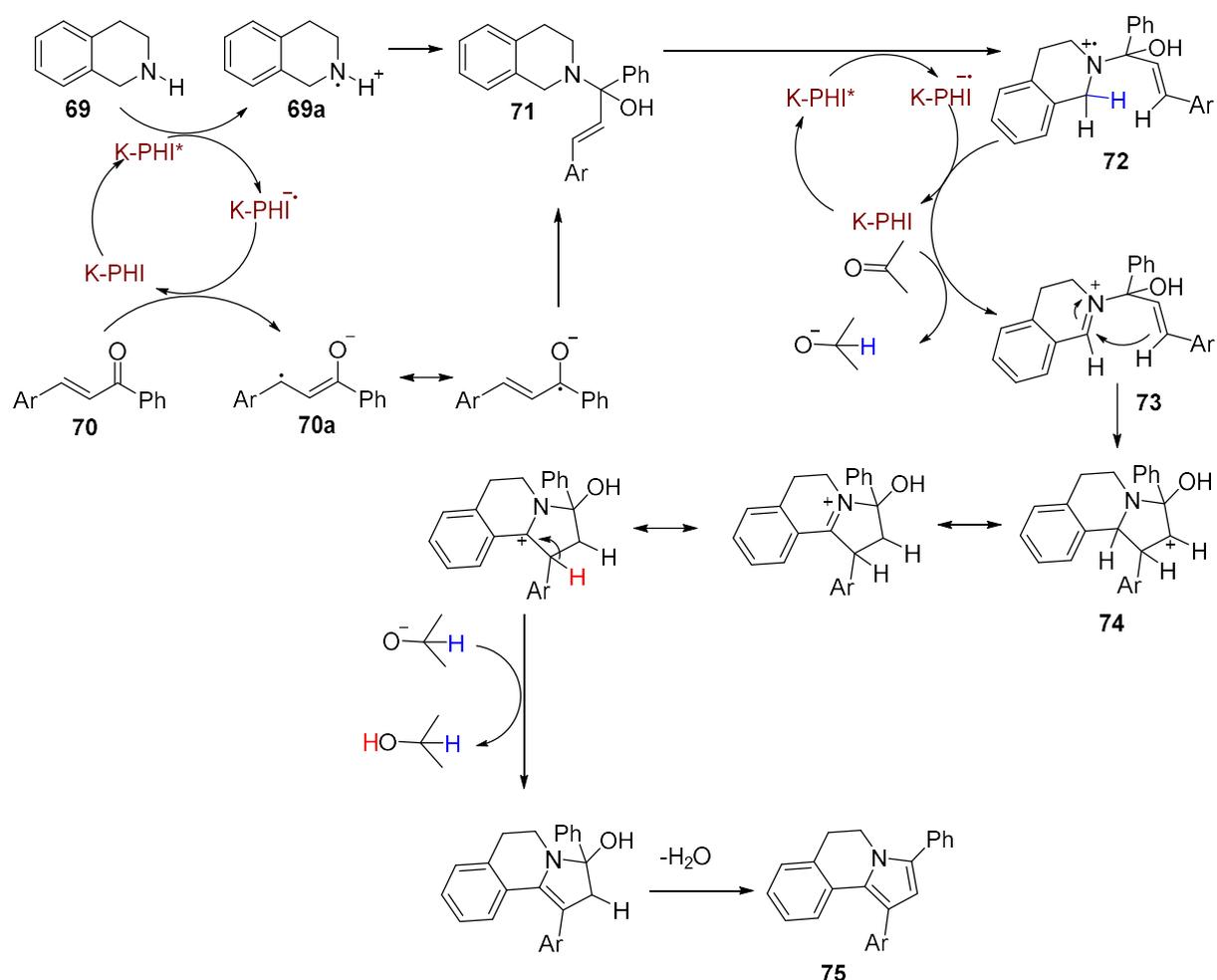


Figure 28. Mécanisme proposé de la synthèse photorédox du DHPIQ¹¹¹

3. Monomère de *s*-heptazines : potentiels photocatalyseurs organiques homogènes efficaces

Comme précédemment mentionné, des *s*-heptazines sous forme oligomère ou polymère forment d'excellents photocatalyseurs organiques qui promeuvent efficacement bon nombre de transformations chimiques. Le seul inconvénient vient du fait que le système catalytique est hétérogène. En comparaison avec un système homogène, les conditions réactions sont plus radicales alors que la surface de contact entre le catalyseur et le substrat est moins importante. Bien que des monomères de *s*-heptazines soient moins efficaces que la forme oligomérique¹¹³, ils disposent eux-aussi des propriétés photocatalytiques et permettent de procéder à des réactions photorédox dans un système homogène.

Par rapport aux *s*-tétrazines, les *s*-heptazines absorbent dans la zone UV-proche, ce qui leur permet en théorie d'avoir un potentiel de réduction plus important à l'état excité. Ces

¹¹³ V. W. H. Lau, M. B. Mesch, V. Duppel, V. Blum, J. Senker and B. V. Lotsch, *J. Am. Chem. Soc.*, **2015**, *137*, 1064.

composés peuvent être réduits de manière réversibles à haut potentiel. Elles sont également fluorescentes et les heptazines présentant une fluorescence retardée ont été décrites.¹⁰⁵

IV. Projet de thèse

Ce projet de thèse vise à développer de nouveaux photocatalyseurs organiques efficaces à base de *s*-tétrazines et *s*-heptazines. Nous avons d'abord synthétisé des *s*-tétrazines de structure et de potentiel de réduction différents. Leurs propriétés physicochimiques ont été systématiquement évaluées. Enfin, nous avons procédé à l'évaluation de leur activité photocatalytique via trois modèles de réaction distincts, à savoir : l'oxydation d' α -carbamoylsulfides, l'oxydation *in situ* d'arylhydroxylamines pour une réaction de nitroso-Diels-Alder oxydante, et l'oxydation d'hydroxylamines en nitrones.

En ce qui concernent les *s*-heptazines, nous avons commencé par mettre en œuvre une nouvelle procédure de synthèse plus efficace basée sur la mécanochimie. Divers *s*-heptazines synthétisées à partir du nouveau processus ont été évaluées en terme de propriétés physicochimiques.

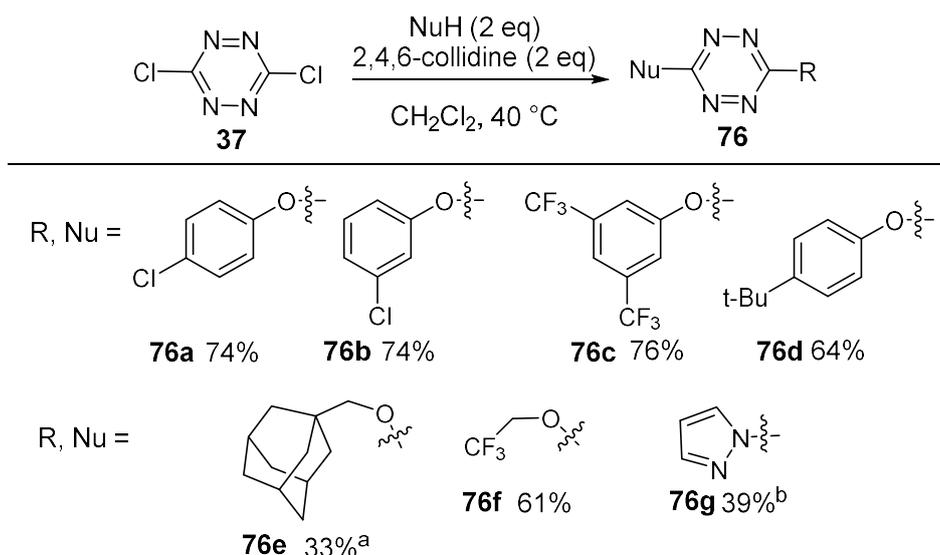
Dans la suite de ce manuscrit, puisque certains de nos travaux de recherche ont été publiés, ils seront présentés de manière succincte suivis des articles correspondants qui fournissent plus de détails. Au contraire, une autre part de travaux qui n'est pas encore publiée sera détaillée minutieusement.

Chapitre 2. Oxydation de sulfure de carbamoyles par *s*-tétrazines dans un processus photorédox

Les travaux de Biswas constituent la première utilisation de *s*-tétrazines en photorédox. Néanmoins, la structure imposée du photocatalyseur impliqué dans ces expériences, le **pytz**, n'offre qu'une faible modularité de ses performances photorédox. D'ailleurs, nous n'avons pas réussi à reproduire ces résultats.

Puisque l'un des avantages de tétrazines par rapport aux autres photocatalyseurs organiques vient du fait qu'ils possèdent une structure facilement modifiable, nous avons d'abord synthétisé une chimiothèque comportant des tétrazines de structure, et de potentiels de réduction diverses. Nous nous sommes intéressés particulièrement aux motifs de 3,6-dialcoxy et 3,6-diaryloxy-*s*-tétrazines car ils présentent des rendements quantiques de fluorescence considérablement améliorés par rapport au **pytz**.

Plusieurs *s*-tétrazines substituées sont facilement préparées par une seule étape de substitution nucléophile aromatique entre la 3,6-dichloro-*s*-tétrazine et divers nucléophiles (tels que les alcools et le pyrazole) (**Schéma 40**).



^a **37** (1 eq), NuH (2 eq), 2,4,6-collidine (1 eq) dans CH_2Cl_2 au reflux, puis ajout de DMAP (1 eq) ; ^b Avec CH_3CN comme solvant

Schéma 40. Synthèse de dialcoxy-*s*-tétrazines à partir de la 3,6-dichloro-*s*-tétrazine

La substitution a été effectuée de manière efficace à l'exception du cas de l'adamantan-1-ylméthanol. En effet, du fait de l'existence d'un groupe stériquement encombrant, seul le produit monosubstitué est formé à l'issue de la première étape et l'addition de 4-diméthylaminopyridine (**DMAP**) était nécessaire pour promouvoir la deuxième substitution, délivrant **76e** avec un rendement de 33%. La 3,6-di(1H-pyrazol-1-yl)-tétrazine **76g** peut être obtenue en chauffant le pyrazole et **37** dans l'acétonitrile.

Les propriétés spectroscopiques et électrochimiques des tétrazines sont systématiquement évaluées. La présence de groupes donneurs d'électrons sur le groupement phénoxy a conduit à l'extinction complète de la fluorescence pour la tétrazine **76d** dont le rendement quantique n'est pas mesurable, ceci vraisemblablement à cause d'un transfert d'électrons intramoléculaire du substituant riche en électrons au noyau de tétrazine. Des résultats similaires ont été observés avec des groupes aliphatiques alkyles tels que l'adamantyle. La durée de vie de l'état excité s'est avérée longue pour les composés **76a-c**, **76f** (60–165 ns) (*cf* article joint).

Les potentiels de réduction mesurés de – 0,21 à – 0,86 V par rapport à l'électrode au calomel saturé (**SCE**) pour les tétrazines **76a-g** ont confirmé leur forte affinité électronique ainsi que l'opportunité d'ajuster leur potentiel de réduction en modifiant la chaîne latérale. Un écart énergétique de 2,17 V a ensuite été appliqué pour calculer le potentiel de réduction de l'état excité singulet. Les valeurs résultantes (1,65 à 1,96 V *vs SCE*) sont plus élevées que celles affichées par l'état excité de certains catalyseurs photorédox de référence tels que **Ru(bpy)₃²⁺**, l'éosine Y, le fluorescéine, **4CzIPN** et similaires à celle du mésitylacridinium ($E^* = 2,06 \text{ V vs SCE}$).

Pour évaluer l'activité photocatalytique des tétrazines nouvellement synthétisées, nous avons choisi la réaction de fonctionnalisation de la liaison C-S de sulfure de carbamoyles via la mono-oxydation de sulfide. Il s'agit d'une transformation déjà étudiée par l'équipe de G. Masson en

2016,^{114,115} sauf que le photocatalyseur utilisé était le complexe de **Ru(bpy)₃(PF)₆** et les photocatalyseurs organiques comme l'éosine Y ou l'acridiniums s'y sont avérés inefficaces. On espère que les tétrazines pourraient constituer une alternative moins coûteuse et moins toxique au complexe organométallique de Ruthénium.

En effet, en cas d'irradiation avec la lumière verte sous atmosphère d'**O₂** dans l'acétonitrile, les tétrazines **76a-g** sont capables d'assister la réaction entre le tert-butyl-(1-(éthylthio)-3-phénylpropyl)carbamate **77** et le pyrazole **78**, conduisant à la formation du produit d'addition souhaité **80** (**Schéma 41**). L'étape clef de la transformation est la mono-oxydation du carbamate ($E_{ox} = +1,18 \text{ V vs SCE}$) par les tétrazines ($E^* = 1,65 \text{ à } 1,96 \text{ V vs SCE}$) pour produire le radical cation intermédiaire **79**.

Les tétrazines ayant les propriétés photorédox comparables (**76a, b**) ont donné des rendements similaires (33% et 43% respectivement). Le composé **76c** incorporant le groupe *m-bis*-(trifluorométhyl) s'est avéré le plus efficace en produisant le produit final à 75% alors que la tétrazine faiblement fluorescente **76d** a fourni un rendement de 33% en **80**. Étonnamment, une meilleure conversion a été observée en utilisant le composé moins fluorescent **76e** comparé à **76f** et **76g**. Il est judicieux de noter que le **pytz** était presque inactif dans ces conditions.

¹¹⁴ L. Jarrige, G. Levitre, G. Masson, *Visible-Light Photoredox-Catalyzed Coupling Reaction of Azoles with α -Carbamoyl Sulfides*, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 7230.

¹¹⁵ C. Lebé, M. Languet, C. Allain, G. Masson, *α -Carbamoylsulfides as N-Carbamoylimine Precursors in the Visible Light Photoredox-Catalyzed Synthesis of α,α -Disubstituted Amines*, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1478.

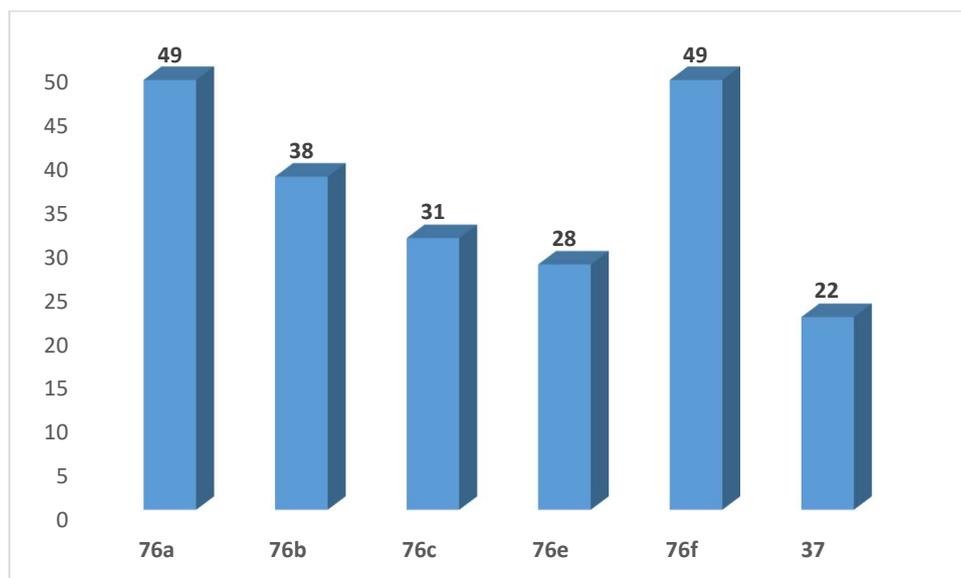
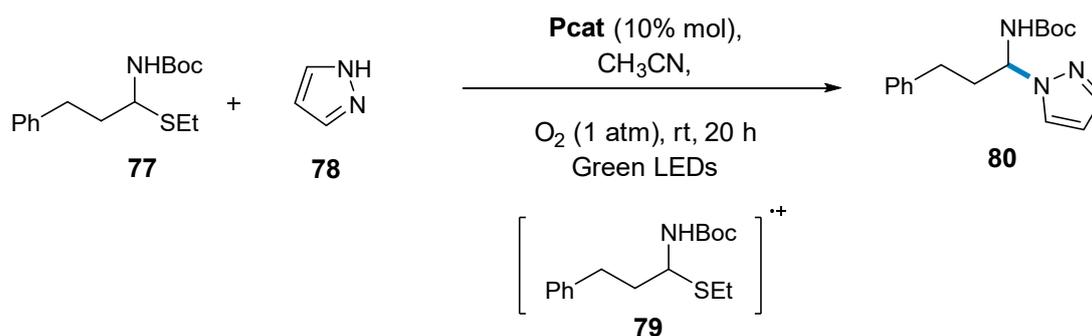


Schéma 41. Fonctionnalisation de la liaison C-S de sulfure de carbamoyles via l'oxydation de sulfure

En présence d'un additif acide capable de stabiliser les anions radicalaires comme 2,2,2-trifluoroéthanol (TFE), **76** et **76g** catalysent la formation de **80** avec un excellent rendement de 93%. Enfin, l'utilisation de 3,6-dichloro-*s*-tétrazine disponible commercialement permet également une formation efficace de liaison C – N (79% de **80** en présence de TFE). Cependant, une analyse minutieuse de la progression de la réaction nous permet de détecter la formation *in situ* de la 3-chloro-6-(1H-pyrazol-1-yl)-*s*-tétrazine **76h**, résultant d'une monosubstitution nucléophile sur la tétrazine de départ par pyrazole (**Schéma 42**).

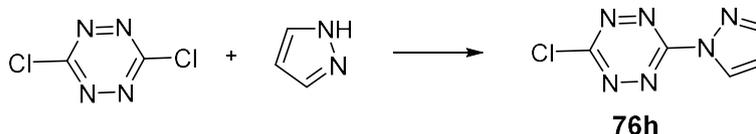
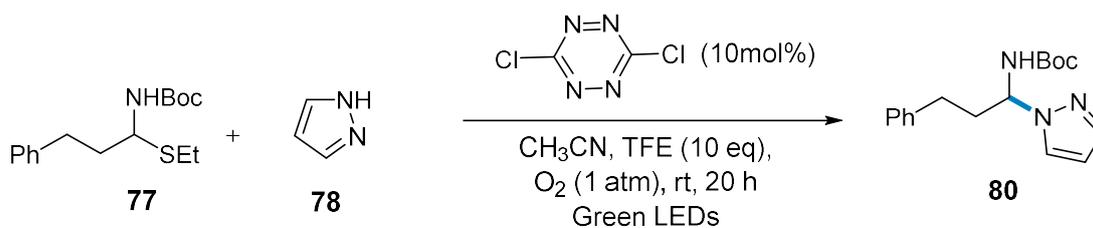


Schéma 42. Formation *in situ* de la tétrazine **76h**

Nous avons ensuite synthétisé ce composé et démontré que c'était l'espèce catalytique active lorsque la réaction a été conduite avec la 3,6-dichloro-*s*-tétrazine (86% de **80** en présence de **TFE**). Autres solvants et additifs ont été testés en combinaison avec **37** sans aucune amélioration significative des rendements observés.

Avec les conditions réactionnelles optimisées, divers carbamates et nucléophiles ont été testés (*cf* article joint), puis nous avons proposé aussi un mécanisme plausible corroboré par une série de réaction de contrôle.

s-Tetrazine Dyes: A Facile Generation of Photoredox Organocatalysts for Routine Oxidations

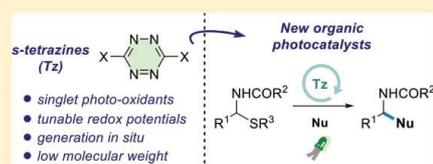
Tuan Le,^{‡,§} Thibaut Courant,^{†,§} Jérémy Merad,[†] Clémence Allain,^{*,‡} Pierre Audebert,[‡] and Géraldine Masson^{*,†}

[†]Institut de Chimie des Substances Naturelles, CNRS UPR 2301, Université Paris-Sud, Université Paris-Saclay, 1, av. de la Terrasse, 91198 Gif-sur-Yvette Cedex, France

[‡]PPSM, ENS Paris-Saclay, CNRS, Université Paris-Saclay, 94235 Cachan, France

Supporting Information

ABSTRACT: A series of organic dyes derived from s-tetrazine have been synthesized, and their photophysical and electrochemical properties are systematically investigated. Testing these compounds as photoredox catalysts in a model oxidative C–S bond cleavage of thioethers has led us to identify new classes of active s-tetrazines. Moreover, some of them can be formed in situ from commercially available 3,6-dichlorotetrazine, making this photocatalyzed C–S bond functionalization simple and highly practical.



INTRODUCTION

In recent years, visible light photoredox catalysis has turned out to become a powerful ally to drive ion-radical redox reactions under mild reaction conditions.¹ In this context, Ru(II) and Ir(III) polypyridyl complexes have been extensively used as sensitizers, owing to their exceptional photophysical properties (Scheme 1a).^{1,2} On the other hand, this unique reactivity is offset by high costs, toxicity, and scarcity in metal resources, a situation responsible for the limited exports of photoredox catalysis out of academic laboratories. An alternative is provided by the use of naturally occurring dyes as sensitizers (such as methylene blue and eosin Y, Scheme 1b).³ Consequently, identifying new organic scaffolds as nontoxic, inexpensive, and eco-friendly photocatalysts has recently become a dynamic research area. As a result of these extensive investigations, original structures like cyanoarenes (i.e., 4CzIPN) and acridinium salts (i.e., Mes-acr⁺) have been brought to light (Scheme 1b).⁴ Although these examples of organic sensitizers represent important advances, the development of accessible and cheap metal-free photocatalysts is still highly desirable.

As part of our continuing efforts to develop novel photocatalytic processes⁵ and design new organic fluorophores,⁶ we have recently turned our attention to s-tetrazines (1,2,4,5-tetrazines **2**, Scheme 1). These electroactive heterocycles show high electron affinity and can be reversibly reduced into their anion-radical counterpart. Their reduction potential can be tuned by the nature of the aromatic substituents. In addition, we⁶ and others⁷ have demonstrated that appropriately substituted tetrazines absorb visible light while displaying long fluorescence lifetimes and high quantum yields. Despite this attractive profile, as far as we are aware, only 3,6-di(pyridin-2-yl)-1,2,4,5-tetrazine **1** has been employed as a photocatalyst by Biswas et al. (Scheme 1b).⁸ However, the

imposed structure of this compound only offers a poor modularity of its photoredox performances. Because 3,6-dialkoxy and 3,6-diaryloxy tetrazines **2** exhibit significantly improved fluorescence quantum yields compared to **1**,^{6c,e} we have assumed that this general scaffold could be the starting point to design original, cheap, and highly efficient photocatalysts. Herein, a comparative study is reported accounting for the ability of various 3,6-dialkoxy and 3,6-diaryloxy tetrazines **2** to catalyze the C–S bond cleavage of α -carbamoylsulfides under visible-light irradiation (Scheme 1c). In addition, to their synthesis, their electrochemical and spectroscopic properties were investigated and compared to tetrazine **1**. Following this studies, we found that an active photocatalyst can be formed in situ from commercially available 3,6-dichlorotetrazine **3**, improving the practical aspect of using tetrazines as photocatalysts.

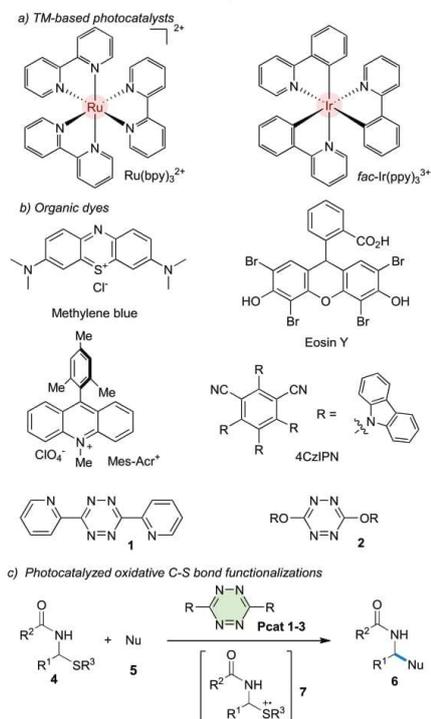
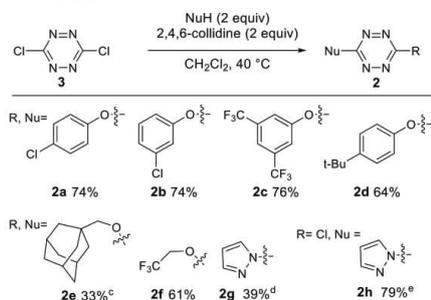
RESULTS AND DISCUSSION

The study started with the synthesis of several substituted s-tetrazines **2**, easily prepared by a single nucleophilic aromatic substitution step between commercially available 3,6-dichlorotetrazine **3** and various nucleophiles (such as alcohols and pyrazole, Scheme 2).⁶ The etherification process was efficiently conducted in the presence of 2,4,6-collidine with phenols and aliphatic alcohols, then affording tetrazines **2a–d** with moderate to good yields. Sterically demanding adamantan-1-ylmethanol gave only the monosubstituted product and the addition of 4-dimethylaminopyridine (DMAP) was required to promote the second substitution and deliver **2e** with 33% yield. The synthesis of 3,6-di(1H-pyrazol-1-yl)-tetrazine **2g** can be achieved by refluxing pyrazole and **3** in CH₃CN.

Received: September 27, 2019

Published: November 13, 2019

Scheme 1. Selected Photocatalysts

Scheme 2. Synthesis of 3,6-Dialkoxy-tetrazines from 3,6-Dichloro 1,2,4,5-Tetrazine 3^{a,b}

^aReaction conditions: **3** (1.6 mmol), NuH (3.2 mmol), 2,4,6-collidine (3.2 mmol) in CH_2Cl_2 (20 mL) at reflux. ^bIsolated yields. ^c**3** (1.6 mmol), NuH (3.2 mmol), 2,4,6-collidine (1.6 mmol, 1 equiv) in CH_2Cl_2 (20 mL) at reflux followed by addition of DMAP (1.6 mmol). ^dWith CH_3CN as solvent. ^e(1.6 mmol), NuH (1.6 mmol), 2,4,6-collidine (1.6 mmol) in CH_2Cl_2 (20 mL) at reflux.

The photophysical and electrochemical properties of synthesized *s*-tetrazines **2** were then recorded (Table 1). Dichloromethane solutions of tetrazines **2a** to **2g** display a strong absorption band in the UV region, corresponding to a $\pi-\pi^*$ allowed transition (see the UV-vis spectra, Figure S1 in Supporting Information). More interestingly, a less intense band was observed in the green region (520–530 nm)

Table 1. Photophysical Data for Tetrazines **2a** to **2h** and **3** in CH_2Cl_2 ^a

entry	Pcat 2	λ_{abs} , nm	ϵ	λ_{em} , nm	ϕ_f	τ , ns
1	2a ^b	531, 340, 232	600	577	0.14	60
2	2b ^b	525, 350	600	567	0.27	130
3	2c	528, 335, 258	640	563, 573	0.31	165
4	2d ^b	530, 345, 232	500	575	0.005	nd
5	2e ^c	523, 333	588	574	0.07	32
6	2f	520, 331, 272	680	556, 566	0.32	133
7	2g	520, 371, 290	600	556	0.02	8 ^d
8	2h	517, 348, 270	420	553	0.15	94
9	3 ^c	515, 307	460	555	0.14	58

^a λ_{abs} absorption wavelength. ϵ molar absorption coefficient ($\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$) for the first λ_{abs} value, λ_{em} emission wavelength, ϕ_f fluorescence quantum yield, measured using rhodamine 6G in EtOH as a reference ($\phi_{f,\text{ref}} = 0.95$), τ fluorescence lifetime. ^bData from ref 6e. ^cData from ref 6f. ^dPure at >95% contaminated by inseparable amount of **2h**. ^eData from ref 6b.

resulting from a mainly forbidden $n-\pi^*$ transition. Modifying the electronic properties of the substituents of *s*-tetrazines only had a small impact on the λ_{max} of this last band and all compounds showed a decent molar extinction coefficient ($>500 \text{ cm}^{-1} \text{ L mol}^{-1}$). Irradiation of **2** in the green region produces fluorescence emission between 549 and 577 nm (recorded in dichloromethane) with high fluorescence quantum yields (see the fluorescence spectra, Figure S2 in Supporting Information).

However, the presence of electron donor groups on the phenoxy moiety led to complete extinction of the fluorescence for tetrazines **2d** with no measurable quantum yield, this presumably because of an intramolecular electron-transfer from the electron-rich substituent to the tetrazine core. Similar results were observed with aliphatic alkyl groups such as the adamantyl. Interestingly, 3,6-bis-(2,2,2-trifluoroethoxy)-1,2,4,5-tetrazine (**2c**) is highly fluorescent. Excited state lifetimes were extrapolated from the rates of fluorescence decays and turned out to be long for compounds **2a–c**, **2f** (60–165 ns, Figure S3, in Supporting Information). It is important to notice that commonly employed photoredox catalysts usually perform single electron transfer (SET) from their long living (up to ms) triplet excited state. However, it is established that direct photoexcitation of *s*-tetrazines does not lead to intersystem crossing and phosphorescence is only observed in specific cases.⁹ Theoretically, SET from the singlet or triplet states are equally fast, only back electron transfer from the radical ionic product is faster in the case of the singlet state.¹⁰ This feature pushed us to believe that highly fluorescent *s*-tetrazines with a long lifetime of excited state could emerge as unique singlet photoredox catalysts suitable for wide-range oxidations.

Electrochemical data for *s*-tetrazines **2a** to **2g** in dichloromethane and using ferrocene as internal reference are reported in Table 2 (see the cyclic voltammograms, Figure S4 in Supporting Information). Measured reduction potentials from -0.21 to -0.86 V versus saturated calomel electrode (SCE) for tetrazines **2a** to **2g** confirmed their high electron affinity as well as the opportunity to finely tune their reduction potential by modifying lateral chains. The geometry of tetrazines has been optimized using the density functional theory (DFT)/B3LYP/6-31G(d) method and their electronic properties as the highest occupied molecular orbital (HOMO) and lowest

Table 2. Electrochemical Data for Tetrazines 2a to 2h and 3 in CH₂Cl₂^a

entry	Pcat 2	E ⁰ (Tz/Tz ^{•+} vs Fc ^{+/Fc})	E ⁰ (Tz/Tz ^{•+} vs SCE)	E ⁰ (Tz [•] /Tz ^{•+} vs Fc ^{+/Fc})	E ⁰ (Tz [•] /Tz ^{•+} vs SCE)
1	2a ^b	-0.92	-0.52	1.25	1.65
2	2b ^b	-0.92	-0.52	1.25	1.65
3	2c	-0.61	-0.21	1.56	1.96
4	2d ^b	-0.99	-0.59	1.18	1.58
5	2e ^c	-1.26	-0.86	0.91	1.31
6	2f	-0.98	-0.58	1.19	1.59
7	2g	-0.90	-0.50	1.27	1.67
8	2h	-0.78	-0.38	1.39	1.79
9	3 ^d	-0.68	-0.28	1.49	1.89

^aE⁰(Tz/Tz^{•+}) measured in DCM with 1 mM concentration of 2, 0.1 M TBAPF₆ and ferrocene as internal reference. ^bData from ref 6e. ^cData from ref 6f. ^dData from ref 6c.

unoccupied molecular orbital (LUMO) levels were examined (see Figures S10–S17 in Supporting Information). It is worth noting that a good correlation was obtained between the reduction potential determined experimentally and the LUMO level obtained from DFT calculations.^{6c} An optical gap of 2.17 V was then applied to calculate the reduction potential of the singlet excited state. The resulting values proved to be significantly higher than that displayed by the excited state of some benchmark photoredox catalysts such as Ru(bpy)₃²⁺, eosin Y, fluorescein, 4CzIPN and similar to that of excited mesitylacridinium (E* = 2.06 V vs SCE) (Figure 1).

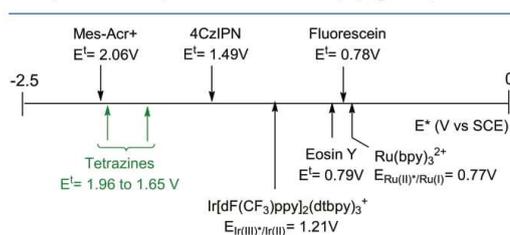


Figure 1. Electrochemical scale.

In 2016, our group developed a Ru(bpy)₃(PF₆)₂-catalyzed coupling reaction of azoles with α -carbamoylsulfides through a single-electron oxidation of sulfides.^{5b,c} In these studies, organic dyes such as eosin Y and 9-mesityl-10-methylacridinium provided disappointing results comparatively to Ru(bpy)₃(PF₆)₂. Therefore, identifying efficient organic dyes able to compete with Ru complexes in oxidative C–S bond functionalization is still highly motivating. This reaction was then selected as a model to evaluate the performances of s-tetrazine dyes 2.^{5b–d,11}

Based on the singlet excited-state oxidation potentials shown in Table 2, most of s-tetrazines 2 should be able to oxidize the α -carbamoylsulfides (E_{ox} = +1.18 V vs SCE)^{5c} through a SET oxidation. As a matter of fact, irradiation with green light-emitting diodes (LEDs) of 2a (10 mol %) under an O₂ atmosphere in CH₃CN in the presence of *tert*-butyl-(1-(ethylthio)-3-phenylpropyl)carbamate (4a) with pyrazole (5a) led to the formation of desired adduct 6a with 33% yield after 20 h (Table 3, entry 2). Meanwhile, tetrazine 1 was nearly unreactive under these conditions (entry 1). As speculated, dye 2b (entry 3) with comparable photoredox properties gave a similar yield. s-Tetrazine 2c (with higher quantum yield) incorporating *m*-bis-(trifluoromethyl)-group afforded 6a with the higher yield (entry 4) while weakly

Table 3. Optimization of the Oxidative C–S Bond Functionalization^a

entry	Pcat	solvent	additive	yield (%) ^b
1	1	CH ₃ CN		trace
2	2a	CH ₃ CN		33
3	2b	CH ₃ CN		43
4	2c	CH ₃ CN		75
5	2d	CH ₃ CN		33
6	2e	CH ₃ CN		70
7	2f	CH ₃ CN		10
8	2g	CH ₃ CN		69
9	2c	CH ₃ CN	TFE	93
10	2g	CH ₃ CN	TFE	93
11	3	CH ₃ CN	TFE	79
12	2h	CH ₃ CN	TFE	86
13	3	CH ₃ CN	TFE	0 ^c
14	3	CH ₃ CN	TFE	0 ^d
15	3	CH ₃ CN	TFE	8 ^e
16	4CzIPN	CH ₃ CN	TFE	42
17	Ru(bpy) ₃ Cl ₂	CH ₃ CN	TFE	72
18	Mes-acr	CH ₃ CN	TFE	60
19	2g	CH ₂ Cl ₂	TFE	25
20	2g	THF	TFE	trace
21	2g	CH ₃ CN	TFE	78 ^f

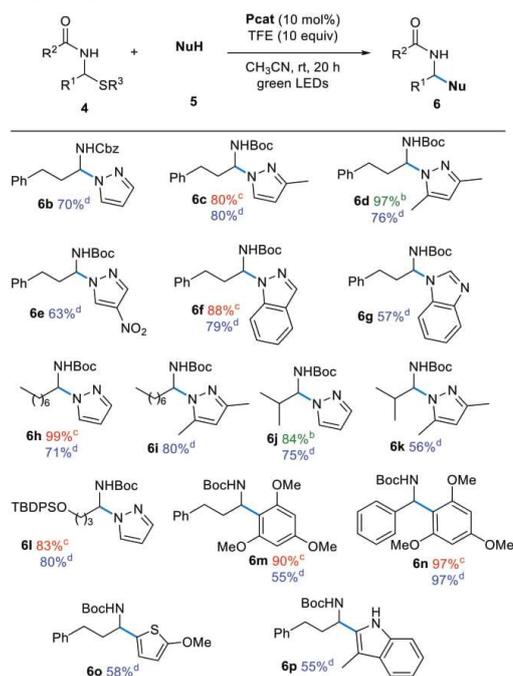
^aGeneral conditions: 4a (0.10 mmol, 1 equiv), 5a (0.15 mmol), 2 (0.10 equiv), in CH₃CN (1 mL) irradiated with 5 W green LEDs at rt for 20 h. ^bIsolated yields. ^cReaction performed in the dark. ^dReaction conducted without Pcat. ^eReaction conducted under an argon atmosphere. ^fReaction conducted with chlorocyclohexane.

fluorescent compound 2d provided 33% yield of 6a (entry 5). Surprisingly, better conversion was observed when using less fluorescent compound 2e compared to 2f and 2g (entry 6 vs entry 7). Bis-pyrazole tetrazine 2g also showed promising results as the photocatalyst for the coupling reaction (entry 8). We then imagine that the addition of an acidic additive able to stabilize radical anions could improve the reaction efficiency.^{5b–d,11} Indeed, in the presence of 2,2,2-trifluoroethanol (TFE), 2c and 2g catalyze the formation of 6a with an excellent yield of 93% (entries 9 and 10). To our delight, the use of commercially fluorescent 3,6-dichlorotetrazine 3 results in an efficient C–N bond formation (entry 11). However, a careful analysis of the reaction progress allows us to detect the in situ formation of 3-chloro-6-(1*H*-pyrazol-1-yl)-1,2,4,5-

tetrazine (**2h**), resulting from a nucleophilic monosubstitution by pyrazole. We then synthesized this compound (see Supporting Information) and demonstrated that it was the active catalytic species when the reaction was conducted with **3** (entry 12). As a confirmation, compound **2h** displayed similar photophysical properties (excited-state lifetime, absorption spectral features, and fluorescence, Table 1) to **2c** while with a lower oxidation potential (Table 2). Other solvents and additives have been tested in combination with **3** without any significant improvement of the yields being observed (see Supporting Information). Under these conditions, catalyst 4CzIPN, Ru(bpy)₃Cl₂ and 9-mesityl-10-methylacridinium tetrafluoroborate (Mes-Acr⁺) afforded the adduct **6a** in lower yields (entries 16–18), thus clearly demonstrating the superiority of tetrazines over other photocatalysts in C–S bond functionalization (entry 16, Table 3). We also briefly screened other solvents for the process. However, the yield was substantially decreased when the reaction was conducted in CH₂Cl₂ or tetrahydrofuran (THF) instead of CH₃CN (entries 19 and 20).

With the optimized reaction conditions, the scope of the photocatalyzed oxidative C–S bond functionalization was investigated next (Scheme 3). In order to propose a turnkey process, the reaction scope was first explored by using the commercially available precatalyst **3**. Electron-rich and -poor

Scheme 3. Scope of the Reaction for Oxidative C–S Bond Functionalization^a



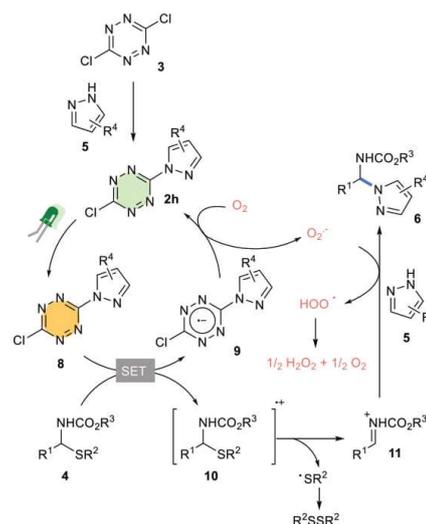
^aReaction conditions: **4** (0.10 mmol), **5** (0.15 mmol), Pcat (10 mol %), in CH₃CN (1 mL) irradiated with 5 W green LEDs at rt for 20 h. ^bIsolated yields with **2c**. ^cIsolated yields with **2g**. ^dIsolated yields with **3**.

pyrazoles, as well as benzopyrazole and benzoimidazole are effective reaction partners because they afford the corresponding coupling products **6b–g** in moderate to good yields. In addition, α -carbamoyl sulfides bearing either linear and branched alkyl chains or silyl ethers reacted smoothly to deliver 56–80% of the desired adducts **6h–6l**. As expected, tetrazines **2c** and **2g** efficiently catalyze the C–N bond formation (**6c**, **6d**, **6f**, **6h**, **6j**, **6h**, and **6l**). To our delight, when 1 equiv of chlorocyclohexane was added in the reaction of **4a** and **5a**, the desired coupling product was exclusively formed in a similar yield, thus showing satisfactory tolerance with halogen groups (Table 3, entry 21).¹² The reaction of C–C bonds is also promoted by tetrazines **2g** and **3** when trimethoxybenzene was used instead of pyrazole (**6m**). Surprisingly, nearly no product **6m** was observed when using **2c** as a catalyst. To our delight, the photocatalytic aza-Friedel–Craft reaction can be applied to aromatic and aliphatic α -amidosulfides (**6n** and **6p**). Finally, thiophene and indole readily participate in nucleophilic addition giving rise, respectively, to **6o** and **6p** in a decent yield. The model reaction could also be scaled up to 1 mmol scale giving 89% of desired compound **6a** showing that tetrazine photocatalysis could be a very inexpensive way to perform photoredox reaction on a large scale (see Supporting Information).

In view to clarify the reaction mechanism, control experiments were conducted. They have pointed out that the reaction does not proceed in the absence of light (Table 3, entry 13) or a photocatalyst (entry 14) while working under an oxygen atmosphere is essential to regenerate the ground state catalyst (entry 15). Stern–Volmer fluorescence quenching experiments (see Figures S5 and S6 in Supporting Information) established that α -carbamoylsulfides is the fluorescence quencher for the excited state of *s*-tetrazine dye **2h**.

Based on our previous studies and the above results,^{5b,c} a possible reaction mechanism is proposed in Scheme 4.¹ Upon

Scheme 4. Suggested Reaction Mechanism for Electron-Rich Substrates



irradiation, *s*-tetrazine **2h** in situ generated from **3** is excited to its singlet state **8** and reductively quenched by α -carbamoylsulfides **4** to generate tetrazine radical anion **9** and sulfur radical cation **10** via SET oxidation. Subsequent C–S bond cleavage affords *N*-carbamoyl iminium **11** and thiyl radical which dimerizes fast (isolation of disulfide supports the mechanism, see Figure S7 in Supporting Information). Meanwhile, photocatalyst **2h** is regenerated by the reduction of oxygen to the superoxide radical anion ($O_2^{\bullet-}$). Nucleophilic addition of pyrazole **5** and deprotonation by $O_2^{\bullet-13}$ ultimately afford the desired product **6**. To avoid the formation of $O_2^{\bullet-}$, the reactions between **4** and **5** were conducted in the presence of *p*-benzoquinone, as a superoxide scavenger.¹⁴ Coupling product **6a** was obtained in only 20% yield (see Figure S8 in Supporting Information), indicating that the formation of a superoxide radical is a crucial step in this photocatalyzed process. A control experiment using the iodine-starch indicator (see Figure S9 in Supporting Information)¹⁵ highlighted the presence of H_2O_2 (see Scheme 4) at the end of the reaction probably generated by disproportionation of the hydroperoxyl radical (HO_2^{\bullet}).

CONCLUSIONS

In conclusion, we have designed and prepared new *s*-tetrazine dyes displaying a high oxidative ability. These compounds are among the smallest photoredox catalysts reported in the literature and can be generated in situ from commercially available compounds. Moreover, their redox properties can be tuned by modifying the substitution patterns. These advantages make them easy to handle and quickly accessible. Their efficiency has been demonstrated in a model C–S bond functionalization where they competed efficiently with benchmark catalysts like $Ru(bpy)_3^{2+}$. Finally, we expect that this work could be the starting point of an increased use of simple tetrazines to perform routine day-to-day chemical oxidations.

EXPERIMENTAL SECTION

Materials and Methods. Technical grade solvents were used for quantitative flash chromatography. HPLC grade solvents purchased from Sigma-Aldrich or freshly distilled solvents were used for flash chromatography for compounds undergoing full characterization. Reaction solvents were purchased from Acros 99.8% grade on molecular sieves. All other commercially available reagents were purchased from Acros, Aldrich, Fluka, VWR, Aplichem or Merck and used without any further purification. 3,6-Dichloro-1,2,4,5-*s*-tetrazine was purchased from Sigma-Aldrich. Chromatography was performed on silica gel (60–240 mesh) unless otherwise specified. Analytical thin layer chromatography (TLC) was performed on silica gel plates (Merck 60F₂₅₄) visualized either with a UV lamp (254 nm) or by using permanganate, phosphomolybdic acid, or ninhydrin stain. Organic extracts were dried over anhydrous $MgSO_4$. 1H NMR and ^{13}C NMR spectra were recorded on a Bruker DPX-500, at 500 MHz (1H value) or 125 MHz (^{13}C value) in $CDCl_3$. Spectra were referenced to residual chloroform (7.26 ppm, 1H ; 77.0 ppm, ^{13}C) or tetramethylsilane. Chemical shifts are reported in ppm, multiplicities are indicated by s (singlet), d (doublet), t (triplet), q (quartet), qt (quintet), and m (multiplet or unresolved), br (broad signal). Coupling constants, *J*, are reported in hertz (Hz). All NMR spectra were obtained at 300 K unless otherwise specified. High-resolution mass spectra (HRMS) were recorded using electrospray ionization (ESI) and a time-of-flight (TOF) analyzer in positive-ion or negative-ion detection mode. Reactions were irradiated using a Flexled Inspire LED lamp (45 LEDs, 7.2 W, $\lambda = 535$ nm) at a 5 cm distance and using a cooling fan to keep the temperature at 25 °C. Amidosulfides

starting materials were synthesized according the literature procedure.¹⁶

General Protocol for Azole Coupling. To a solution of amidosulfide (0.1 mmol, 1.0 equiv) in acetonitrile (0.1 M) were added suitable nucleophile (0.15 mmol, 1.5 equiv) and *s*-tetrazine photocatalyst (0.01 mmol, 10% mol) followed by TFE (1 mmol, 10 equiv, 80 μ L). The reaction was flushed with O_2 (bubbling) for 5 min and then stirred at room temperature overnight under an O_2 atmosphere. The reaction was irradiated with green LEDs (535 nm) for 20 h. Completion of the reaction was checked by TLC. Solvents were removed in vacuo and the residue was purified by flash chromatography (pet. ether/ethyl acetate) to give the desired product.

Compounds **6a** to **6p** except **6l** were previously described in the literature. Data are in accordance with literature values.^{5a,b}

tert-Butyl(3-phenyl-1-(1*H*-pyrazol-1-yl)propyl)carbamate (**6a**)^{5b} was obtained following the general protocol for azole coupling. With **2c** 28 mg, 93%, **2g** 28 mg, 93%, **3** 24 mg, 79%, (pet. ether/ethyl acetate 4:1 as eluent). $^1H\{^{13}C\}$ NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ (ppm) 7.63 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.31 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.22 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.26 (s, 1H), 5.84 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.77 (m, 1H), 2.54–2.51 (m, 3H), 2.43–2.36 (m, 1H), 1.42 (s, 9H). $^{13}C\{^1H\}$ NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ (ppm) 154.7, 140.3, 140.2, 130.0, 128.6 (2C), 128.5 (2C), 126.3, 104.9, 80.3, 66.4, 36.0, 31.5, 28.3 (3C).

Benzyl(3-phenyl-1-(1*H*-pyrazol-1-yl)propyl)carbamate (**6b**)^{5b} was obtained following the general protocol for azole coupling. With **3** 23 mg, 70%, (pet. ether/ethyl acetate 4:1 as eluent). $^1H\{^{13}C\}$ NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ (ppm) 7.65 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.40–7.20 (m, 8H), 7.14–7.11 (m, 2H), 6.41 (d br, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.81 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.16 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 5.00 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 2.63–2.32 (m, 4H). $^{13}C\{^1H\}$ NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ (ppm) 155.5, 140.4, 140.1, 136.0, 130.1, 128.6 (2C), 128.5 (2C), 128.4 (2C), 128.2, 128.1, 126.3, 126.1, 105.0, 67.1, 66.8, 35.8, 31.4.

tert-Butyl(1-(3-methyl-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-phenylpropyl)carbamate (**6c**)^{5b} was obtained following the general protocol for azole coupling. With **2c** 25 mg, 80%, **3** 25 mg, 80%, (pet. ether/ethyl acetate 4:1 as eluent). $^1H\{^{13}C\}$ NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ (ppm) 7.47–7.40 (m, 1H), 7.28–7.24 (m, 2H), 7.20–7.15 (m, 1H), 7.12–7.09 (m, 2H), 5.98–5.96 (m, 1H), 5.82–5.75 (m, 1H), 5.63–5.56 (m, 1H), 2.56–2.40 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.25 (m, 1H), 1.38 (s, 9H). $^{13}C\{^1H\}$ NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ (ppm) 149.5, 139.5, 130.9, 128.6 (2C), 128.5, 126.3, 104.9, 104.5, 66.3, 62.5, 36.1, 31.6, 28.4 (3C), 13.9, 10.8.

tert-Butyl(1-(3,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-phenylpropyl)carbamate (**6d**)^{5b} was obtained following the general protocol for azole coupling. With **2c** 32 mg, 97%, **3** 25 mg, 76%, (pet. ether/ethyl acetate 4:1 as eluent). $^1H\{^{13}C\}$ NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ (ppm) 7.32–7.13 (m, 5H), 6.10 (d br, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.77 (s, 1H), 5.70 (m, 1H), 2.52–2.33 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.42 (s, 9H). $^{13}C\{^1H\}$ NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ (ppm) 154.8, 148.4, 140.7, 139.6, 128.5 (2C), 128.4 (2C), 126.1, 104.7, 79.0, 62.2, 36.4, 31.5, 28.3 (3C), 13.7, 10.7.

tert-Butyl(1-(4-nitro-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-phenylpropyl)carbamate (**6e**)^{5b} was obtained following the general protocol for azole coupling. With **3** 22 mg, 63%, (pet. ether/ethyl acetate 4:1 as eluent). $^1H\{^{13}C\}$ NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ (ppm) 8.29 (s br, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.36–7.23 (m, 3H), 7.16–7.13 (m, 2H), 5.73–5.57 (m, 2H), 2.67–2.32 (m, 4H), 1.44 (s, 9H). $^{13}C\{^1H\}$ NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ (ppm) 154.3, 139.3, 136.4, 135.3, 128.8 (2C), 128.3 (2C), 126.7 (2C), 81.4, 68.2, 35.1, 31.3, 28.2 (3C).

tert-Butyl(1-(1*H*-indazol-1-yl)-3-phenylpropyl)carbamate (**6f**)^{5b} was obtained following the general protocol for azole coupling. With **2g** 31 mg, 88%, **3** 28 mg, 79%, (pet. ether/ethyl acetate 3:1 as eluent). $^1H\{^{13}C\}$ NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ (ppm) 8.14 (s br, 1H), 7.79 (dd, *J* = 8.8 and 0.9 Hz, 1H), 7.72 (dt, *J* = 8.4 and 1.0 Hz, 1H), 7.38–7.20 (m, 4H), 7.16–7.11 (m, 3H), 6.49 (d br, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.07 (m, 1H), 2.72–2.48 (m, 4H), 1.39 (s, 9H). $^{13}C\{^1H\}$ NMR ($CDCl_3$, 75 MHz): δ (ppm) 154.7, 143.6, 141.3, 139.5, 132.5, 128.7 (2C), 128.4 (2C), 126.6, 123.2, 122.6, 120.3, 110.8, 80.8, 62.4, 36.0, 31.7, 28.2 (3C).

tert-Butyl(1-(1*H*-benzo[*d*]imidazole-1-yl)-3-phenylpropyl)-carbamate (**6g**)^{5b} was obtained following the general protocol for azole coupling. With **2g** 21 mg, 59%, (pet. ether/ethyl acetate 1:1 as eluent). ¹H{¹³C} NMR (CD₃CN + D₂O, 500 MHz): δ (ppm) 8.08 (s, 1H), 7.73–7.56 (m, 2H), 7.36–7.16 (m, 7H), 6.56 (br s, 1H), 5.92 (q, *J* = 7.1 Hz, 1H), 2.78–2.40 (m, 4H), 1.36 (s, 9H). ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) 154.7, 143.6, 141.3, 139.5, 132.5, 128.7 (2C), 128.4 (2C), 126.6, 123.2, 122.6, 120.3, 110.8, 80.8, 62.4, 36.0, 31.7, 28.2 (3C).

tert-Butyl(1-(1*H*-pyrazol-1-yl)octyl)carbamate (**6h**)^{5b} was obtained following the general protocol for azole coupling. With **2g** 29 mg, 99%, 3 21 mg, 71%, (pet. ether/ethyl acetate 4:1 as eluent). ¹H{¹³C} NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) 7.48 (s, 2H), 6.13 (s, 1H), 5.72 (br s, 1H), 5.52 (br s, 1H), 2.12 (br s, 1H), 1.98 (br s, 1H), 1.33 (s, 9H), 1.28–1.08 (m, 10H), 0.78 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H). ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) 154.8, 140.0, 129.6, 104.7, 80.2, 67.2, 34.7, 31.6, 29.1, 29.0, 28.3 (×3), 25.3, 22.5, 14.0.

tert-Butyl(1-(3,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-1-yl)octyl)carbamate (**6i**)^{5b} was obtained following the general protocol for azole coupling. With **3** 26 mg, 80%, (pet. ether/ethyl acetate 4:1 as eluent). ¹H{¹³C} NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) 5.74 (s, 1H), 5.71–5.59 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.16–1.88 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.34–0.99 (m, 10H), 0.87 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H). ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) 154.8, 148.2, 134.4, 104.4, 79.8, 62.8, 35.3, 31.6, 29.0, 28.7, 28.2 (3C), 25.2, 22.5, 13.9, 13.6, 10.7.

tert-Butyl(2-methyl-1-(1*H*-pyrazol-1-yl)propyl)carbamate (**6j**)^{5b} was obtained following the general protocol for azole coupling. With **2c** 20 mg, 84%, 3 18 mg, 75%, (pet. ether/ethyl acetate 4:1 as eluent). ¹H{¹³C} NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) 7.55 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.52 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.37 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 2.38 (h, *J* = 6.5 Hz, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.06 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.70 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H). ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) 155.2, 140.0, 130.0, 104.4, 80.1, 72.8, 33.1, 28.2 (3C), 18.8, 18.6.

tert-Butyl(1-(3,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-1-yl)-2-methyl propyl)-carbamate (**6k**)^{5b} was obtained following the general protocol for azole coupling. With **15** mg, 56%, (pet. ether/ethyl acetate 4:1 as eluent). ¹H{¹³C} NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) 5.73 (s, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.27 (t, *J* = 9.9 Hz, 1H), 2.42–2.26 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 1.40 (s, 9H), 1.08 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.64 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H). ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) 155.3, 148.3, 139.8, 104.4, 79.9, 68.6, 33.9, 28.4 (3C), 19.2, 18.7, 13.8, 11.0.

tert-Butyl(4-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-1-(1*H*-pyrazol-1-yl)-butyl)carbamate (**6l**) was obtained following the general protocol for azole coupling. Colorless oil. With **2g** 41 mg, 83%, 3 39 mg, 80%, (pet. ether/ethyl acetate 4:1 as eluent). ¹H{¹³C} NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) 7.74–7.18 (m, 12H), 6.11 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 5.79–5.40 (m, 2H), 3.55 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.25–1.91 (m, 2H), 1.46–1.19 (m + s, 2H + 9H), 0.96 (s, 9H); ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) 154.7, 139.9, 135.5 (4C), 133.7, 129.6 (4C), 129.5, 127.7 (4C), 104.7, 80.2, 67.1, 63.0, 31.3, 28.3 (3C), 26.8 (3C), 19.2. IR (neat) cm⁻¹: 3217, 2947, 2858, 1697, 1532, 1366, 1268, 1254, 1109, 734; HRMS (ESI-TOF) anal. for C₂₈H₃₉N₃O₃SiNa [M + Na] calcd, 516.2653; found, 516.2663.

tert-Butyl(3-phenyl-1-(2,4,6-trimethoxyphenyl)propyl)carbamate (**6m**)^{5c} was obtained following the general protocol for azole coupling. With **2g** 36 mg, 90%, (pet. ether/ethyl acetate 4:1 as eluent). ¹H{¹³C} NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) 7.28–7.16 (m, 5H), 6.15 (s, 2H), 5.86 (br d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 5.43 (dd, 1H, *J* = 9.9 and 15.3 Hz), 3.84 (s, 3H), 3.83 (s, 6H), 2.75–2.65 (m, 1H), 2.53–2.43 (m, 1H), 2.19–1.92 (m, 2H), 1.46 (s, 9H). ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) 160.2, 158.6, 155.5, 128.3 (3C), 128.1 (2C), 125.4 (2C), 111.0, 91.1, 91.0 (2C), 78.6, 55.8, 55.2, 45.9, 37.6, 32.9, 28.5 (3C).

tert-Butyl(phenyl(2,4,6-trimethoxyphenyl)methyl)carbamate (**6n**)^{5c} was obtained following the general protocol for azole coupling. With **2g** 36 mg, 97%, 3 36 mg, 97%, (pet. ether/ethyl acetate 5:1 as eluent). ¹H{¹³C} NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) 7.26–7.11 (m, 5H), 6.59 (br d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 6.25 (br d, *J* = 10.2 Hz, 1H) 6.15 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.77 (s, 6H), 1.47 (s, 9H). ¹³C{¹H} NMR

(CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) 160.6, 158.6, 155.7, 127.8 (3C), 126.0 (2C), 126.0 (2C), 111.0 (3C), 91.2, 79.0, 55.9, 55.3, 48.2, 28.5 (3C).

tert-Butyl(1-(5-methoxythiophen-2-yl)-3-phenylpropyl)carbamate (**6o**)^{5c} was obtained following the general protocol for azole coupling. With **3** 20 mg, 58%, (pet. ether/ethyl acetate 3:1 as eluent). ¹H{¹³C} NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) 7.22–7.07 (m, 5H), 6.49 (s, 1H), 5.95–5.93 (m, 1H), 4.74–4.59 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.65–2.55 (m, 2H), 2.05–1.97 (m, 2H), 1.37 (s, 9H); ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) 165.4, 155.2, 141.5, 132.5, 128.6 (2C), 128.4 (2C), 126.1, 121.8, 103.1, 80.1, 60.4, 50.9, 38.5, 32.5, 28.5 (3C).

tert-Butyl(1-(3-methyl-1*H*-indol-2-yl)-3-phenylpropyl)carbamate (**6p**)^{5c} was obtained following the general protocol for azole coupling. With **3** 20 mg, 55%, (pet. ether/ethyl acetate 2:1 as eluent). ¹H{¹³C} NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) 8.46 (s, 1H, NHindole), 7.47 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.26–7.01 (m, 8H), 4.97 (br s, 1H) 4.71–4.64 (m, 1H), 2.65–2.48 (m, 2H), 2.36–2.12 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.37 (s, 9H); ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) 156.0, 141.2, 135.5, 134.7, 129.1, 128.6 (2C), 128.5 (2C), 126.2, 121.9, 119.2, 118.7, 110.9, 107.8, 80.2, 48.0, 32.7, 28.5 (3C), 28.1, 8.8.

Synthesis and Data for s-Tetrazines 2c and 2e to 2h. s-Tetrazines **2a**, **2b**, **2d** were prepared according to the reported procedures.^{6c}

Procedure A. To a solution of 3,6-dichlorotetrazine (1.0 equiv) in anhydrous CH₂Cl₂ (8 × 10⁻² M) were added a phenol derivative (2.0 equiv) and then 2,4,6-collidine (2.0 equiv). The resulting mixture was then stirred and heated under reflux until complete conversion (monitored by TLC). The solvent was then removed under reduce pressure and the residue was purified by silica gel flash chromatography (CH₂Cl₂/AcOEt or pet. ether/CH₂Cl₂ gradient). In some cases, the desired product as a precipitate was filtered, washed with cold dichloromethane, and used without further purification.

Procedure B. To a solution of 3,6-dichlorotetrazine (1.0 equiv) in anhydrous CH₂Cl₂ (8 × 10⁻² M) were added a phenol derivative (2 equiv) and then 2,4,6-collidine (1 equiv). The resulting mixture was then stirred and heated under reflux until complete conversion into the monosubstituted product (monitored by TLC). DMAP (1 equiv) was added and the reaction was kept running for 1 h. The solvent was then removed under reduced pressure and the residue was purified by silica gel flash chromatography (CH₂Cl₂/AcOEt or pet. ether/CH₂Cl₂ gradient).

3,6-Bis(4-chlorophenoxy)-1,2,4,5-tetrazine (2a).^{6e} It was obtained as a pink solid (397 mg, 74% yield). Reported (287 mg, 52% yield). ¹H{¹³C} NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.43 (d, *J* = 8.9 Hz, 4H), 7.22 (d, *J* = 8.9 Hz, 4H); mp 165–166 °C.

3,6-Bis(3-chlorophenoxy)-1,2,4,5-tetrazine (2b).^{6e} It was obtained as a pink solid (397 mg, 74% yield). Reported (110 mg, 33% yield). ¹H{¹³C} NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 7.44 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.37–7.31 (m, 4H), 7.20–7.18 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H); mp 128–130 °C.

3,6-Bis(3,5-bis(trifluoromethyl)phenoxy)-1,2,4,5-tetrazine (2c). Prepared according to general procedure A in 4 h from 3,6-dichlorotetrazine (242 mg, 1.6 mmol), 3,5-bis(trifluoromethyl)phenol (0.6 mL, 3.2 mmol), and 2,4,6-collidine (0.4 mL, 3.2 mmol) in CH₂Cl₂ (20 mL). No purification needed. It was obtained as a pink solid (655 mg, 76% yield). ¹H{¹³C} NMR (300 MHz, CD₃CN): δ (ppm) 8.02 (s, 2H), 7.98 (s, 4H); ¹⁹F NMR (282 MHz, CD₃CN): δ (ppm) –63.54; ¹³C{¹H} NMR (75 MHz, CD₃CN): δ (ppm) 167.0 (2C), 152.9 (2C), 132.9 (4C), 122.0 (4C), 120.2 (4C), 117.0 (2C); IR (neat) ν (cm⁻¹): 3055, 1406, 1347, 1264, 1174, 1133, 956, 902, 847, 732, 702; mp 215–217 °C. HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + Cl]⁻ calcd for C₁₈H₆F₁₂N₄O₂Cl⁻, 572.9988; found, 572.9983.

3,6-Bis(4-(*tert*-butyl)phenoxy)-1,2,4,5-tetrazine (2d).^{6e} It was obtained as a pink solid (387 mg, 64% yield). Reported (403 mg, 93% yield). ¹H{¹³C} NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 7.51 (d, *J* = 8.7 Hz, 4H), 7.29 (d, *J* = 8.7 Hz, 4H), 1.32 (s, 18H); mp 267–269 °C.

3,6-Bis(((1*S*,3*S*)-adamantan-1-yl)methoxy)-1,2,4,5-tetrazine (2e). Prepared according to general procedure B under reflux from 3,6-dichlorotetrazine (242 mg, 1.6 mmol), 1-adamantanemethanol (531 mg, 3.2 mmol), 2,4,6-collidine (0.2 mL, 1.6 mmol), and DMAP (195

mg, 1.6 mmol) in CH₂Cl₂ (20 mL) (CH₂Cl₂/ethyl acetate 99/1 to 1/1 as eluent). It was obtained as a pink solid (216 mg, 33% yield). ¹H{¹³C} NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 4.12 (s, 4H), 2.04 (m, 6H), 1.79–1.69 (m, 24H); ¹³C{¹H} NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 166.4 (2C), 79.4 (2C), 39.1 (6C), 36.9 (6C), 33.7 (2C), 28.0 (6C); IR (neat) ν (cm⁻¹): 3676, 2988, 2902, 1451, 1407, 1394, 1242, 1230, 1075, 1066, 1057, 892, 880; mp 175–176 °C. HRMS (ESI-TOF) m/z: [M + H]⁺ calcd for C₂₄H₃₅N₄O₂⁺, 411.2760; found, 411.2752.

3,6-Bis(2,2,2-trifluoroethoxy)-1,2,4,5-tetrazine (2f). Prepared according to general procedure A under reflux from 3,6-dichlorotetrazine (242 mg, 1.6 mmol), TFE (0.5 mL, 6 mmol), and 2,4,6-collidine (0.4 mL, 3.2 mmol) in CH₂Cl₂ (20 mL) collection by filtration no purification needed. It was obtained as a pink solid (271 mg, 61% yield). ¹H{¹³C} NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 5.01 (q, J = 7.9 Hz, 2H); ¹³C{¹H} NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 166.7, 122.4 (q, J = 277.6 Hz, CF₃), 65.1 (q, J = 37.7 Hz); ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ (ppm) -73.8; IR (neat) ν (cm⁻¹): 3676, 2988, 2902, 1406, 1394, 1250, 1230, 1075, 1066, 892, 879; mp 80–82 °C. HRMS (ESI-TOF) m/z: [M - CF₃]⁺ calcd for C₃H₄F₃N₄O₂⁺, 209.0286; found, 209.295.

3,6-Di(1H-pyrazol-1-yl)-1,2,4,5-tetrazine (2g). To a solution of 3,6-dichlorotetrazine (150 mg, 1 mmol) in 10 mL acetonitrile was added pyrazole (136 mg, 2 mmol). The reaction was heated to reflux for 2 h. The reaction was cooled to 0 °C and the orange-pink precipitate was collected by filtration and washed with cold acetonitrile. The solid was purified by chromatography over silica gel (CH₂Cl₂/ethyl acetate 99/1 to 1/1) to give the pure product as an orange solid (102 mg, 48% yield, 97% purity with 3% of 2 h). ¹H{¹³C} NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.75 (m, 2H), 8.06 (m, 2H), 6.71 (m, 2H); ¹³C{¹H} NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm); 158.8 (2C), 146.1 (2C), 129.6 (2C), 110.1 (2C). IR (neat) ν (cm⁻¹): 3676, 3146, 2988, 1524, 1475, 1397, 1255, 1185, 1165, 1075, 1027, 953, 918, 888, 773; mp 256–259 °C. HRMS (ESI-TOF) m/z: [M + CH₃CN + Na]⁺ m/z: [M + H]⁺ calcd for C₈H₇N₈⁺, 215.0794; found, 215.0794.

3-Chloro-6-(1H-pyrazol-1-yl)-1,2,4,5-tetrazine (2h). To a solution of 3,6-dichlorotetrazine (150 mg, 1 mmol) in 10 mL acetonitrile was added pyrazole (68 mg, 1 mmol). The reaction was stirred at reflux for 1 h. Solvents were removed in vacuo and the resulting solid was purified by chromatography over silica gel (CH₂Cl₂/ethyl acetate 99/1 to 2/1) to give pure product as an orange solid (73 mg, 40% yield). ¹H{¹³C} NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.70–8.69 (m, 2H), 8.05–8.04 (m, 2H), 6.72–6.70 (m, 2H); ¹³C{¹H} NMR (75 MHz, CD₃CN): δ (ppm) 166.4, 146.0, 130.0, 117.0, 110.7; IR (neat) ν (cm⁻¹): 3676, 3152, 2988, 2901, 1532, 1499, 1478, 1393, 1259, 1210, 1066, 922, 781; mp 117–119 °C. HRMS (ESI-TOF) m/z: [M + H]⁺ calcd for C₇H₄ClN₈⁺, 183.0186; found, 183.0172.

ASSOCIATED CONTENT

Supporting Information

The Supporting Information is available free of charge at <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.joc.9b02454>.

Control experiments, electrochemical data, UV–vis data, DFT calculation, and ¹H, ¹³C NMR data (PDF)

AUTHOR INFORMATION

Corresponding Authors

*E-mail: clemence.allain@ens-paris-saclay.fr (C.A.).

*E-mail: geraldine.masson@cnrs.fr (G.M.).

ORCID

Clémence Allain: 0000-0002-2908-264X

Pierre Audebert: 0000-0001-9943-7808

Géraldine Masson: 0000-0003-2333-7047

Author Contributions

[§]T.L. and T.C. contributed equally to this work.

Notes

The authors declare no competing financial interest.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank ICSN for funding. T.C. and J.M. thank the Labex Charm3at for postdoctoral fellowships and T.L. thanks the financial support for Masters. P.A. is grateful to the Institut Universitaire de France for personal and financial support. This work was granted access to the computing resources of CINES (Montpellier, allocation A0050810547 awarded by GENCI). We thank Arnaud Brosseau (PPSM) for his help with the fluorescence lifetime measurements.

REFERENCES

- (1) For selected recent reviews on photoredox catalysis, see: (a) Prier, C. K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W. C. Visible Light Photoredox Catalysis with Transition Metal Complexes: Applications in Organic Synthesis. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5322. (b) Schultz, D. M.; Yoon, T. P. Solar Synthesis: Prospects in visible light Photocatalysis. *Science* **2014**, *343*, 1239176. (c) Karkas, M. D.; Matsuura, B. S.; Stephenson, C. R. J. Enchained by Visible Light-Mediated Photoredox Catalysis. *Science* **2015**, *349*, 1285. (d) Shaw, M. H.; Twilton, J.; MacMillan, D. W. C. Photoredox Catalysis in Organic Chemistry. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 6898. (e) Courant, T.; Masson, G. Recent Progress in Visible-Light Photoredox-Catalyzed Intermolecular 1,2-Difunctionalization of Double Bonds via an ATRA-Type Mechanism. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 6945. (f) Skubi, K. L.; Blum, T. R.; Yoon, T. P. Dual catalysis Strategies in Photochemical Synthesis. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10035. (g) Ravelli, D.; Protti, S.; Fagnoni, M. Carbon-Carbon Bond Forming Reactions via Photogenerated Intermediates. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 9850. (h) Marzo, L.; Pagire, S. K.; Reiser, O.; König, B. Visible-Light Photocatalysis: Does it Make a Difference in Organic Synthesis. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 10034.
- (2) (a) Juris, A.; Balzani, V.; Barigelli, F.; Campagna, S.; Belser, P.; von Zelewsky, A. Ru(II) Polypyridine Complexes: Photophysics, Photochemistry, Electrochemistry, and Chemiluminescence. *Coord. Chem. Rev.* **1988**, *84*, 85. (b) Tucker, J. W.; Stephenson, C. R. J. Shining Light on Photoredox Catalysis: Theory and Synthetic Applications. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1617. (c) Teegardin, K.; Day, J. L.; Chan, J.; Weaver, J. Advances in Photocatalysis: A Microreview of Visible Light Mediated Ruthenium and Iridium Catalyzed Organic Transformations. *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20*, 1156. (d) Blakemore, J. D.; Crabtree, R. H.; Brudvig, G. W. Molecular Catalysts for Water Oxidation. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 12974.
- (3) For selected reviews, see: (a) Ravelli, D.; Fagnoni, M.; Albini, A. Photoorganocatalysis. What For? *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 97. (b) Nicewicz, D. A.; Nguyen, T. M. Recent Applications of Organic Dyes as Photoredox Catalysts in Organic Synthesis. *ACS Catal.* **2014**, *4*, 355. (c) Romero, N. A.; Nicewicz, D. A. Organic Photoredox Catalysis. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10075. (d) Ghosh, I.; Marzo, L.; Das, A.; Shaikh, R.; König, B. Visible Light Mediated Photoredox Catalytic Arylation Reactions. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 1566. (e) Pitre, S. P.; McTiernan, C. D.; Scaiano, J. C. Library of Cationic Organic Dyes for Visible-Light-Driven Photoredox Transformations. *ACS Omega* **2016**, *1*, 66. (f) Zeitler, K. Metal-free Photo(redox) Catalysis. In *Visible Light Photocatalysis in Organic Chemistry*; Stephenson, C. R. J., Yoon, T. P., MacMillan, D. W. C., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2018. (g) Sideri, I. K.; Voutyritsa, E.; Kokotos, C. G. Photoorganocatalysis, Small Organic Molecules and Light in the Service of Organic Synthesis: the Awakening of a Sleeping Giant. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 4596. (h) Ray, S.; Samanta, P. K.; Biswas, P. Recent Developments on Visible-Light Photoredox Catalysis by Organic Dyes for Organic Synthesis. In *Visible Light-Active Photocatalysis: Nanostructured Catalyst Design, Mechanisms, and Applications*; Ghosh, S., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2018.
- (4) Selected examples: (a) Fukuzumi, S.; Ohkubo, K. Organic Synthetic Transformations Using Organic Dyes as Photoredox

- Catalysts. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 6059. (b) Nicewicz, D. A.; Nguyen, T. M. Recent Applications of Organic Dyes as PhotoRedox Catalysts in Organic Synthesis. *ACS Catal.* **2014**, *4*, 355. (c) Yang, C.; Yang, J.-D.; Li, Y.-H.; Li, X.; Cheng, J.-P. 9,10-Dicyanoanthracene Catalyzed Decarboxylative Alkynylation of Carboxylic Acids under Visible-Light Irradiation. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 12357. (d) Joshi-Pangu, A.; Lévesque, F.; Roth, H. G.; Oliver, S. F.; Campeau, L.-C.; Nicewicz, D.; DiRocco, D. A. Acridinium-Based Photocatalysts: A Sustainable Option in Photoredox Catalysis. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 7244. (e) Le Vaillant, F.; Garreau, M.; Nicolai, S.; Gryn'ova, G.; Corminboeuf, C.; Waser, J. Fine-Tuned Organic Photoredox Catalysts for Fragmentation-Alkynylation Cascades of Cyclic Oxime Ethers. *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 5883. (f) Speckmeier, E.; Fischer, T. G.; Zeitler, K. A Toolbox Approach to Construct Broadly Applicable Metal-Free Catalysts for Photoredox Chemistry – Deliberate Tuning of Redox Potentials and Importance of Halogens in Donor-Acceptor Cyanoarenes. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 15353.
- (5) (a) Courant, T.; Masson, G. Photoredox Initiated α -Alkylation of Imines via a Three-Component Radical/Cationic Reaction. *Chem.—Eur. J.* **2012**, *18*, 423. (b) Jarrige, L.; Levitre, G.; Masson, G. Visible-Light Photoredox-Catalyzed Coupling Reaction of Azoles with α -Carbamoyl Sulfides. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 7230. (c) Lebé, C.; Languet, M.; Allain, C.; Masson, G. α -Carbamoylsulfides as N-Carbamoylimine Precursors in the Visible Light Photoredox-Catalyzed Synthesis of α,α -Disubstituted Amines. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1478. (d) Lanzi, M.; Merad, J.; Boyarskaya, D. V.; Maestri, G.; Allain, C.; Masson, G. Visible Light-Triggered C-C and C-N Bonds Formation by C-S Bonds Cleavage of Benzylic Thioethers. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 5247.
- (6) For a review, see: (a) Clavier, G.; Audebert, P. s-Tetrazines as Building Blocks for New Functional Molecules and Molecular Materials. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 3299. For selected examples, see (b) Audebert, P.; Miomandre, F.; Clavier, G.; Vernières, M.-C.; Badré, S.; Méallet-Renault, R. Synthesis and Properties of New Tetrazines Substituted by Heteroatoms: Towards the World's Smallest Organic Fluorophores. *Chem.—Eur. J.* **2005**, *11*, 5667. (c) Gong, Y.-H.; Miomandre, F.; Méallet-Renault, R.; Badré, S.; Galmiche, L.; Tang, J.; Audebert, P.; Clavier, G. Synthesis and Physical Chemistry of s-Tetrazines: Which Ones are Fluorescent and Why? *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 6121. (d) Jullien-Macchi, E.; Allain, C.; Alain-Rizzo, V.; Dumas-Verdes, C.; Galmiche, L.; Audibert, J.-F.; Berhe Desta, M.; Pansu, R. B.; Audebert, P. New Highly Electrodifferent Cationic Fluorescent Tetrazines: a Step Toward the Strongest Purely Organic Photooxidants. *New J. Chem.* **2014**, *38*, 3401. (e) Jullien-Macchi, E.; Alain-Rizzo, V.; Allain, C.; Dumas-Verdes, C.; Audebert, P. s-Tetrazines functionalized with phenols: synthesis and physico-chemical properties. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 34127. (f) Qing, Z.; Audebert, P.; Clavier, G.; Miomandre, F.; Tang, J.; Vu, T. T.; Méallet-Renault, R. Tetrazines with Hindered or Electron Withdrawing Substituents: Synthesis, Electrochemical and Fluorescence Properties. *J. Electroanal. Chem.* **2009**, 632, 39.
- (7) (a) Gückel, F.; Maki, A. H.; Neugebauer, F. A.; Schweitzer, D.; Vogler, H. Spectroscopic Investigations of the Lowest Triplet-State of s-Tetrazines. *Chem. Phys.* **1992**, *164*, 217. (b) Myers, T. W.; Snyder, C. J.; Chavez, D. E.; Scharff, R. J.; Veauthier, J. M. Synthesis and Electrochemical Behavior of Electron-Rich s-Tetrazine and Triazolotetrazine Nitrate Esters. *Chem.—Eur. J.* **2016**, *22*, 10590. (c) Chavez, D. E.; Parrish, D. A.; Mitchell, L. Energetic Trinitro- and Fluorodinitroethyl Ethers of 1,2,4,5-Tetrazines. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 8666.
- (8) (a) Samanta, S.; Das, S.; Biswas, P. Photocatalysis by 3,6-Disubstituted-s-Tetrazine: Visible-Light Driven Metal-Free Green Synthesis of 2-Substituted Benzimidazole and Benzothiazole. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 11184. (b) Samanta, S.; Biswas, P. Metal Free Visible Light Driven Oxidation of Alcohols to Carbonyl Derivatives Using 3,6-Di(pyridin-2-yl)-1,2,4,5-tetrazine (pytz) as catalyst. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 84328. (c) Samanta, S.; Ray, S.; Ghosh, A. B.; Biswas, P. 3,6-Di(pyridin-2-yl)-1,2,4,5-tetrazine (pytz) Mediated Metal-Free Mild Oxidation of Thiols to Disulfides in Aqueous Medium. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 39356.
- (9) (a) Chowdhury, M.; Goodman, L. Nature of s-Tetrazine Emission Spectra. *J. Chem. Phys.* **1963**, *38*, 2979. (b) Ågren, H.; Vahtras, O.; Knuts, S.; Jørgensen, P. Radiative Lifetimes of Triplet Spin Sublevels of the Azabenzene. *Chem. Phys.* **1994**, *181*, 291.
- (10) (a) Kuriyama, Y.; Arai, T.; Sakuragi, H.; Tokumaru, K. Effects of Sensitizer Spin Multiplicity on Electron-Transfer Initiated Isomerization of cis-Stilbene. *Chem. Lett.* **1988**, *17*, 1193. (b) Akaba, R.; Ohshima, K.; Kawai, Y.; Obuchi, Y.; Negishi, A.; Sakuragi, H.; Tokumaru, K. Triplet-Mediated Electron Transfer Oxygenation of Stilbene Derivatives with 2,4,6-Triphenylpyrylium Tetrafluoroborate. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 109.
- (11) Wever, W. J.; Cinelli, M. A.; Bowers, A. A. Visible Light Mediated activation and O-Glycosylation of Thioglycosides. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 30.
- (12) Chlorocyclohexane was totally recovered at the end of the reaction.
- (13) For a selected review on superoxide anion radical acting as a base, see: Hayyan, M.; Hashim, M. A.; AlNashef, I. M. Superoxide Ion: Generation and Chemical Implications. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 3029.
- (14) Samoilova, R. I.; Crofts, A. R.; Dikanov, S. A. Reaction of Superoxide Radical with Quinone Molecules. *J. Phys. Chem. A* **2011**, *115*, 11589.
- (15) Hsu, C.-W.; Sundén, H. α -Aminoalkyl Radical Addition to Maleimides via Electron Donor–Acceptor Complexes. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 2051.
- (16) George, N.; Bekkaye, M.; Masson, G.; Zhu, J. A Practical, One-Pot Multicomponent Synthesis of α -Amidosulfides and Their Application as Latent N-Acylimines in the Friedel–Crafts Reaction. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 3695.

Supporting Information

s-Tetrazine Dyes: a facile generation of photoredox organocatalysts for routine oxidations

Tuan Le[§], Thibaut Courant[§], Jérémy Mérad, Clémence Allain,* Pierre Audebert and Géraldine Masson*.

*clemence.allain@ens-paris-saclay.fr *geraldine.masson@cnrs.fr

[§] These authors contributed equally to this work

Table of Contents

List of Abbreviations	S1
1. UV-Vis absorbance and fluorescence of compounds 2a to 2h and 3	S2
2. Fluorescence decay for tetrazines 2g and 2h	S3
3. Electrochemical data for compounds 2a to 2h and 3	S4
4. Emission Quenching experiments for 2c	S5
5. Control experiments	S7
6. DFT Calculations	S10
7. ¹ H and ¹³ C NMR spectra of compounds 6a to 6p and 2a to 2h	S20

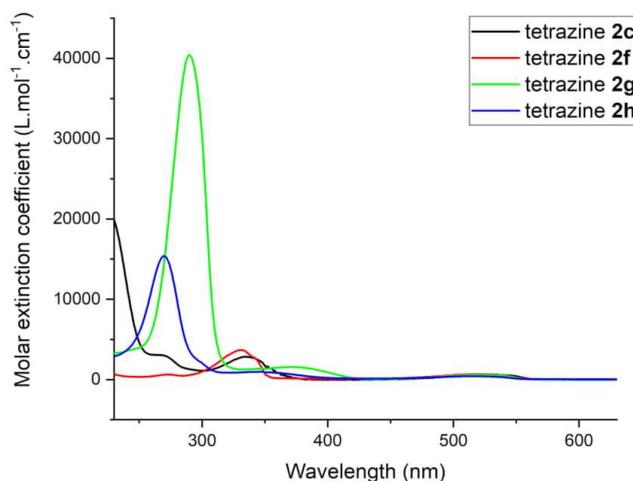
List of Abbreviations

Tz	1,2,4,5-tetrazine
TFE	1,1,1-trifluoroethanol
ACN	Acetonitrile

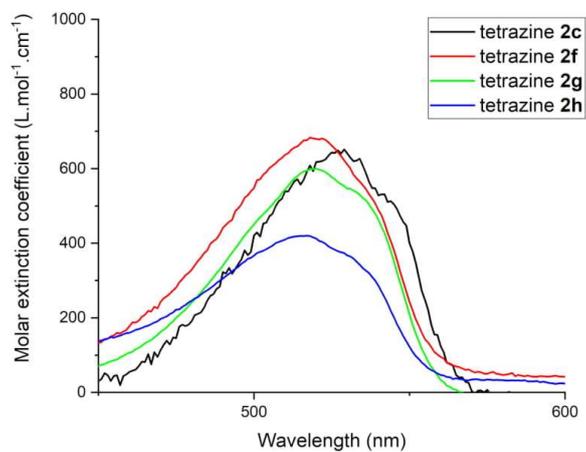
1. UV-Vis Absorption and Fluorescence for compounds **2a** to **2h** and **3**¹

Spectroscopic measurements: UV-visible absorption spectra were recorded on a Cary 100 spectrophotometer in 1 cm optical length quartz cuvettes. Corrected emission spectra were obtained on a Jobin-Yvon Horiba Spex FluoroMax-3 spectrofluorometer. Dichloromethane, acetonitrile (Aldrich, spectrometric grade or SDS, spectrometric grade) were employed as solvents for absorption and fluorescence measurements. The fluorescence quantum yields were determined by using rhodamine 6G in ethanol as a standard ($\Phi_F=0.95$). The estimated experimental error is less than 10%. For the emission measurements, a right-angle configuration was used and the absorbance at the excitation wavelength are kept below 0.1 in order to avoid reabsorption artefacts. Fluorescence decay curves were obtained using an Edinburgh instrument LP920 laser flash photolysis spectrometer, with an NdYAG laser (Surelite II-10 from Continuum) and a doubling or tripling crystal used to reach 532 or 355 nm excitation. The repetition rate is 10Hz, and the pulse width is 4-6ns (fwhm) at 355 nm. The Levenberg-Marquardt algorithm was used for nonlinear least square fit (tail fit) as implemented in the L900 software (Edinburgh instrument). In order to estimate the quality of the fit, the weighted residuals were calculated. A fit was said appropriate for reduced χ^2 values between 0.8 and 1.2.

Figure S1 Uv-vis absorption spectrum of tetrazines **2c**, **2f**, **2g** and **2h** in CH_2Cl_2 .

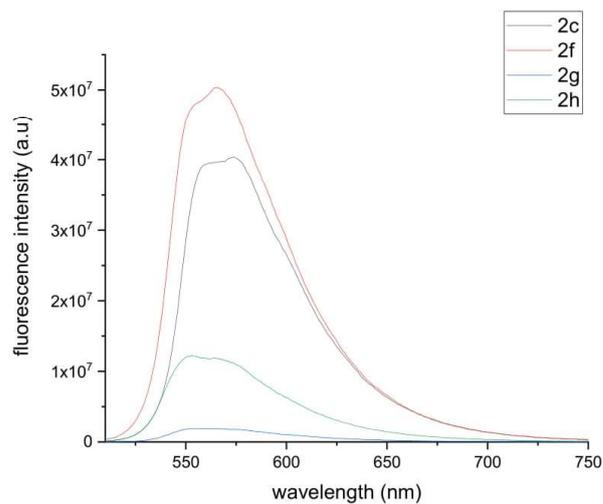


¹ (a) Qing, Z.; Audebert, P.; Clavier, G.; Miomandre, F.; Tang, J.; Vu, T. T.; Méallet-Renault, R.. *J. Electroanal. Chem.* **2009**, 39. (b) Julien-Macchi, E.; Alain-Rizzo, V.; Allain, C.; Dumas-Verdes, C.; Audebert, P., *RSC Adv.* **2014**, 4, 34127.



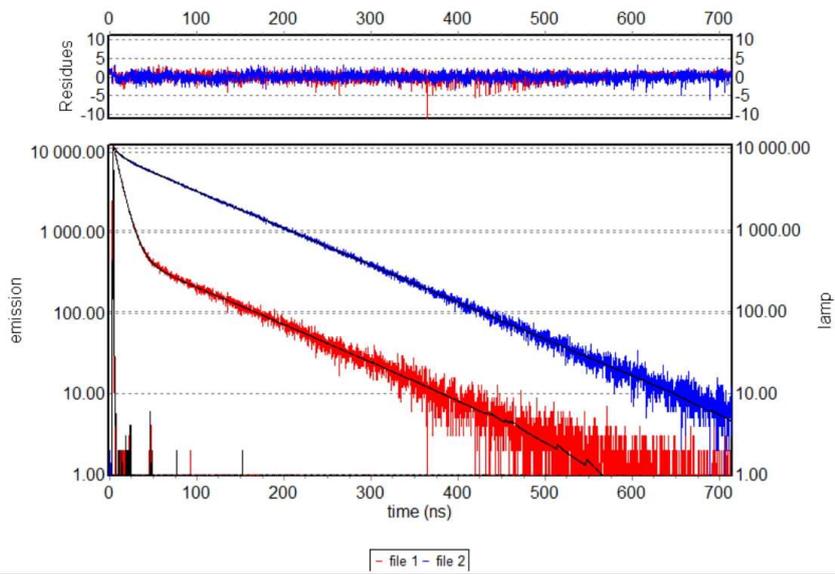
Concentration of samples :**2c** : 50 μ M ; **2f** : 150 μ M ; **2g** : 17 μ M ; **2h** : 39 μ M ; in DCM

Figure S2 Fluorescence emission spectra of tetrazines **2c**, **2f**, **2g** and **2h** in CH_2Cl_2 .



2. Fluorescence decay for tetrazines **2g** and **2h**

Figure S3. Fluorescence decay of s-tetrazines **2g** blue and **2h** red in acetonitrile

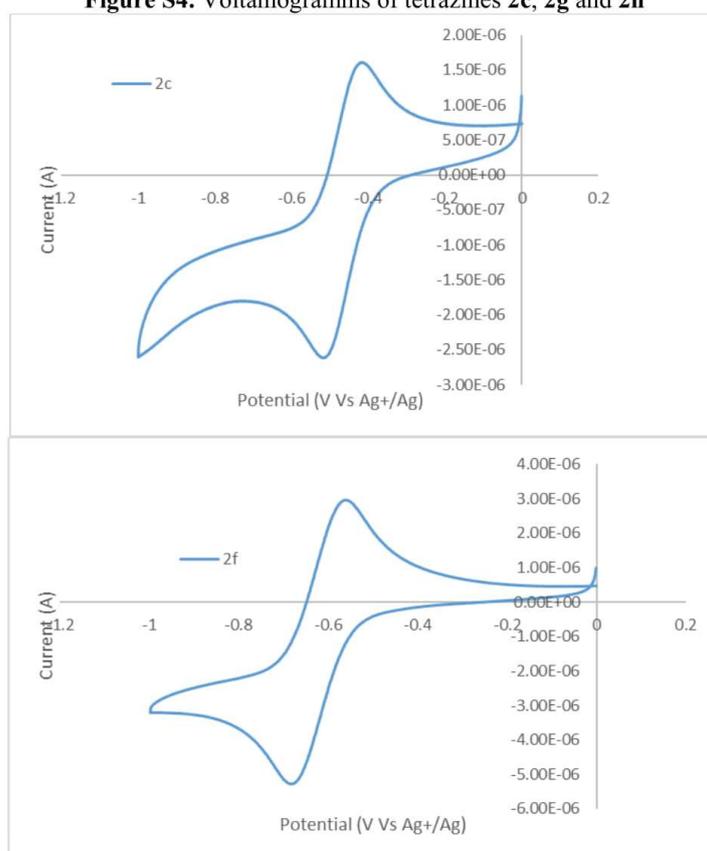


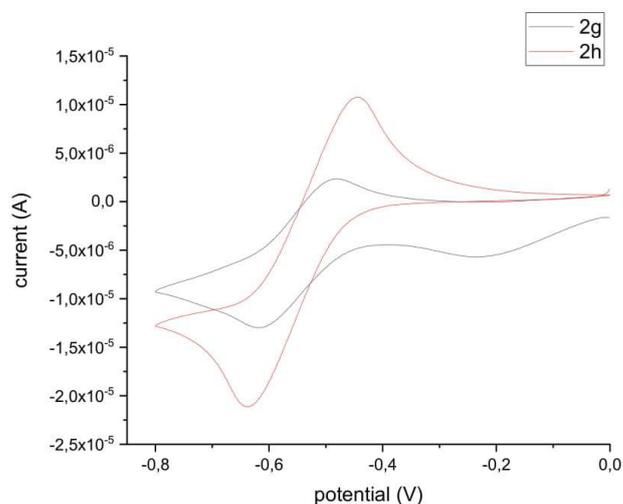
S4

3. Electrochemical data for compounds **2a** to **2h** and **3**

Electrochemistry: Solvents (SDS, HPLC grade) and electrolyte (tetrabutylammonium hexafluorophosphate from Fluka, puriss.) were used without further purification. Cyclic voltammetry was performed in a three-electrode cell with a potentiostat (CH instruments 600) driven by a PC. Carbon electrode (1 mm diameter) was used as working electrode, whereas platinum wire and Ag^+ (0.01 M in acetonitrile)/Ag were used, respectively, as the counter and reference electrodes. Ferrocene was used as an internal standard. All the investigated solutions were de-aerated by argon bubbling for at least 2 min before performing the electrochemical measurements.

Figure S4. Voltamograms of tetrazines **2c**, **2g** and **2h**





Cyclic voltammety of tetrazines (V vs. Ag⁺/Ag), in dichloromethane (with 0.1 M Bu₄NPF₆ as electrolyte) on glassy carbon electrode at 0.1 V s⁻¹. Concentrations are about 10 mM. Scan rate: 50 mV s⁻¹.

4. Emission Quenching Experiments for **2c**

s-Tetrazine **2c** solutions were excited at 500 nm and the emission intensity at 563 nm was observed. Stern-Volmer experiments were performed by adding increasing amounts of quencher Q to a tetrazine solution. A quenching of the fluorescence is observed upon addition of quencher (see Figure 4). A linear correlation (Figure 5) is obtained when the concentration-quenching dependence is plotted using the Stern–Volmer equation:

$$I_0/I - 1 = K_{sv}[Q]$$

Figure S5. Fluorescence quenching of tetrazine **2c** with **4a** in acetonitrile

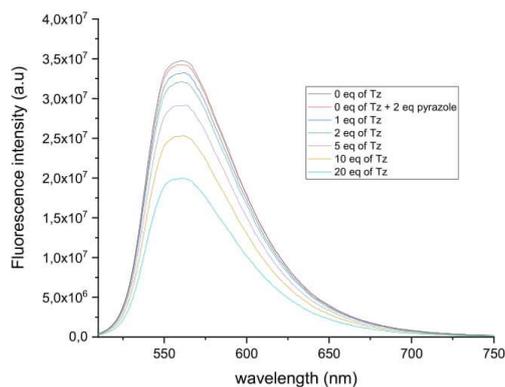
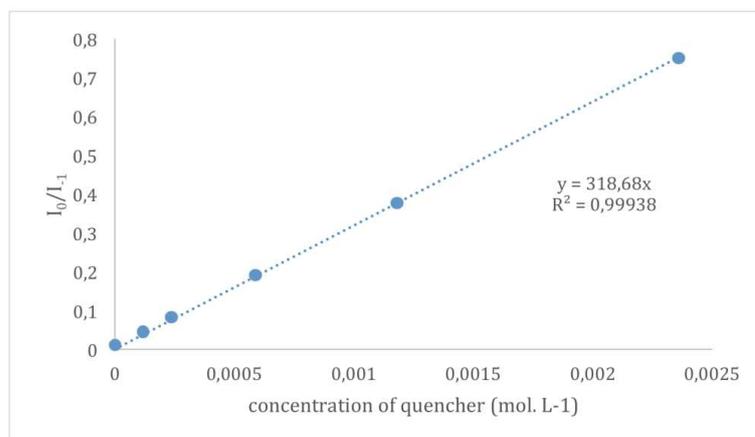


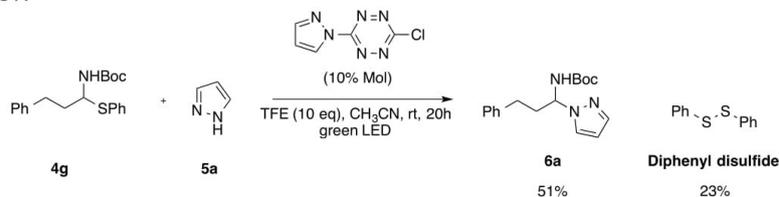
Figure S6. I_0/I value vs concentration of quencher **4a**



5. Control experiments

a) Isolation of disulfide

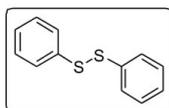
Figure S7.



Phenyl disulfide was observed in the case of **4g** was used as α -amidosulfide.

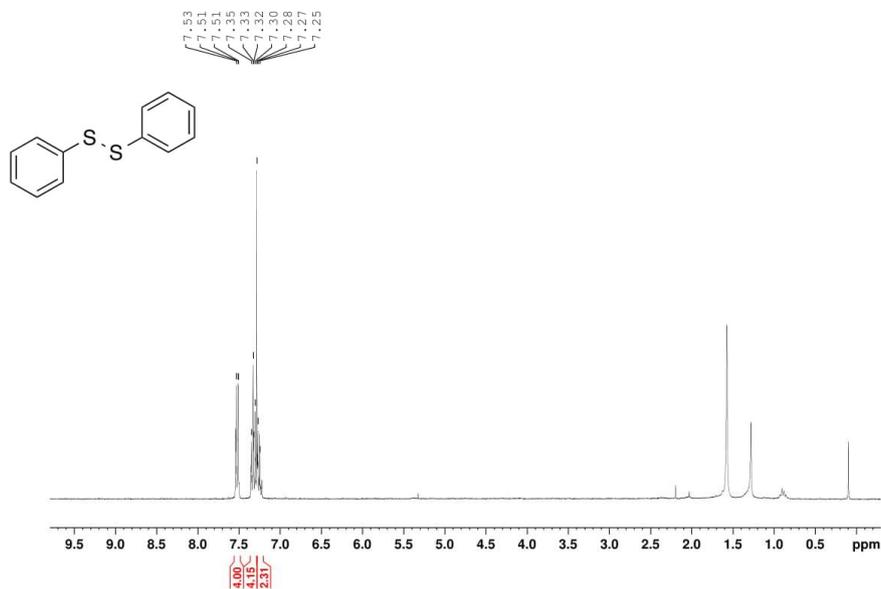
To a solution of *tert*-butyl (3-phenyl-1-(phenylthio)propyl)carbamate **4g** (0.1 mmol, 1eq) in acetonitrile (0.1M), was added pyrazole (0.15 mmol, 1.5eq) and *s*-tetrazine photocatalyst **2h** (0.01 mmol, 10% Mol) followed by TFE (1 mmol, 10eq, 80ul). The reaction was flushed with O₂ (bubbling) for 5 minutes and then stirred at room temperature overnight under O₂ atmosphere. The reaction was irradiated with green leds (535 nm) for 20h. The solvents were removed *in vacuo* and the crude residue was purified by flash chromatography (Pet. Ether / AcOEt . 7/3) Diphenyldisulfide could be isolated as a white solid . 5mg, 23%. The NMR data is in accordance with the literature.²

1,2-diphenyldisulfide



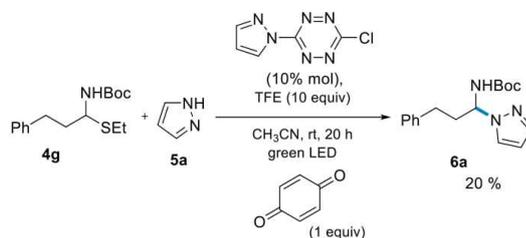
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 7.55-7.48 (m, 4H), 7.36-7.29 (m, 4H), 7.28-7.21 (m, 2H);

² Soleiman-Beigi, M.; Yavari, I.; Sadeghizadeh, F. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 87564.



b) Reaction with *p*-benzoquinone as a superoxide scavenger³

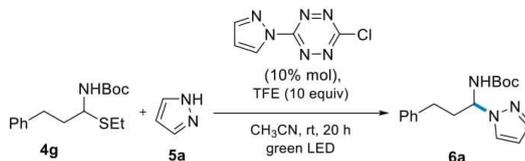
Figure S8.



To a solution of amidosulfide **4** (0.1 mmol, 1eq) in acetonitrile (0.1M), was added pyrazole **5a** (0.15 mmol, 1.5eq) and *s*-tetrazine photocatalyst **2h** (0.01 mmol, 10 mol%) followed by TFE (1.0 mmol, 10 eq, 80 μ l) and *p*-benzoquinone (0.1 mmol, 1 eq.). The reaction was flushed with O₂ (bubbling) for 5 minutes and then stirred at room temperature overnight under O₂ atmosphere. The reaction was irradiated with green leds (535 nm) for 20h. The solvents were removed *in vacuo* and the crude residue was purified by flash chromatography (Pet. Ether / AcOEt . 7/3) to give pure product **6a** as a colorless oil: 6 mg, 20% yield.

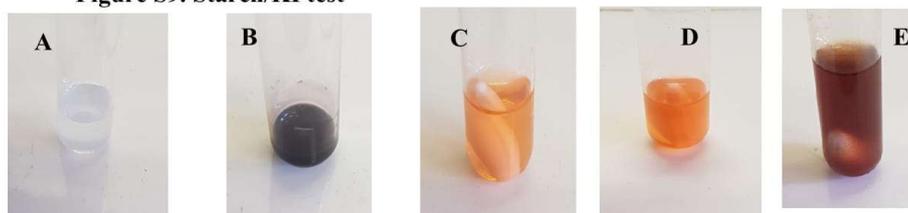
³ Yang, M.-Q.; Zhang, Y.; Zhang, N.; Tang, Z.-R.; Xu, Y.-J. *Sci. Rep.* **2013**, 3, 3314

c) Potassium Iodide/Starch Indicator Test⁴



To a solution of amidosulfide **4a** (0.1 mmol, 1 eq) in acetonitrile (0.1M), was added pyrazole **5a** (0.15 mmol, 1.5 eq) and *s*-tetrazine photocatalyst **2h** (0.01 mmol, 10 mol%) followed by TFE (1.0 mmol, 10 eq, 80 μ l). The reaction was flushed with O₂ (bubbling) for 5 minutes and then stirred at room temperature overnight under O₂ atmosphere. The reaction was irradiated with green leds (535 nm) for 16h. Completion of the reaction was checked by TLC. A solution (1.5 mL) of soluble starch in water (10% w/v) containing 0.5M of potassium iodide was added dropwise. Upon addition the orange solution turned to a persistent brown color that indicates presence of H₂O₂ in the solution (Figure S9)

Figure S9. Starch/KI test



- A** : Control solution of (1.5mL) of soluble starch in water (10% w/v) containing 0.5M of potassium iodide
B : Control solution of (1.5mL) of soluble starch in water (10% w/v) containing 0.5M of potassium iodide + 50 μ L of 30% H₂O₂ aq. solution
C : Reaction at t=0h
D : Reaction at t=16h
E : Reaction at t=16h + 1.5mL) of soluble starch in water (10% w/v) containing 0.5M of potassium iodide

⁴ Hsu, C.W.; Sundén, H. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 2051.

6. DFT calculations

Calculations were performed using the hybrid B3LYP functional, as implemented in Gaussian 09 software package.^[2] A 6-31G(d) basis set was used. For geometry optimizations, all minima were verified via a calculation of vibrational frequencies, ensuring that no imaginary frequencies were present.

Z-matrices and computed total energies for the optimized structures of tetrazines **2a-h**

Tetrazine 2a :

```
-----  
Tz bis 4Cl phenol td B3LYP DCM  
-----  
Symbolic Z-matrix:  
Charge = 0 Multiplicity = 1  
N -0.65408 -3.13679 0.02227  
C -1.2669 -1.93392 0.0462  
C 1.26686 -1.93391 -0.04608  
N 0.65404 -3.13678 -0.02254  
N 0.66358 -0.7475 -0.02549  
N -0.66362 -0.74751 0.02587  
O 2.60714 -2.01664 -0.11049  
O -2.60719 -2.01667 0.11029  
C 3.38532 -0.85315 -0.05098  
C 3.54227 -0.16936 1.15158  
C 4.07457 -0.47369 -1.1971  
C 4.39919 0.92794 1.2041  
H 3.00305 -0.4909 2.03633  
C 4.93685 0.62195 -1.14607  
H 3.94035 -1.03576 -2.11536  
C 5.08874 1.31485 0.05397  
H 4.53429 1.47587 2.1301  
H 5.48443 0.93295 -2.02896  
C -3.38534 -0.85316 0.05087  
C -3.542 -0.16906 -1.15155  
C -4.07487 -0.47398 1.19692  
C -4.39888 0.92826 -1.204  
H -3.00257 -0.49039 -2.03625  
C -4.93712 0.62169 1.14595  
H -3.94088 -1.03628 2.11508  
C -5.08871 1.31489 -0.05395  
H -4.53375 1.47643 -2.1299  
H -5.48491 0.93248 2.02879  
Cl 6.17219 2.69602 0.1231  
Cl -6.17212 2.6961 -0.12299  
E=-1828.294098 Hartree
```

Tetrazine 2b

Tz bis 3Cl phenol

Symbolic Z-matrix:

Charge = 0 Multiplicity = 1

N	-0.64341	2.88467	0.12004
C	-1.2456	1.68196	0.23149
C	1.24552	1.6818	-0.23224
N	0.6434	2.88458	-0.12125
N	0.65294	0.49501	-0.12049
N	-0.65308	0.4951	0.12027
O	2.56677	1.76195	-0.4697
O	-2.56686	1.76228	0.46888
C	3.30846	0.58759	-0.65623
C	3.32305	-0.03345	-1.9012
C	4.09244	0.14107	0.40193
C	4.14434	-1.14565	-2.08177
H	2.70683	0.35136	-2.70658
C	4.90575	-0.97166	0.19119
H	4.07043	0.65342	1.35647
C	4.94097	-1.62462	-1.04021
H	4.16838	-1.64489	-3.04577
C	-3.30857	0.58803	0.65596
C	-3.32344	-0.03218	1.90134
C	-4.09229	0.14078	-0.40209
C	-4.14473	-1.14429	2.08246
H	-2.70742	0.35319	2.70661
C	-4.90563	-0.97183	-0.19079
H	-4.07008	0.6525	-1.35695
C	-4.9411	-1.62398	1.04103
H	-4.16897	-1.64289	3.04679
H	-5.58275	-2.48673	1.18101
H	5.58262	-2.48745	-1.17977
Cl	-5.90745	-1.5564	-1.50948
Cl	5.90791	-1.55532	1.51003

E(RB3LYP)= -1828.293621Hartree

Tetrazine 2c

Tz bis 3,5 di CF3 phenol

Symbolic Z-matrix:

Charge = 0 Multiplicity = 1

N	0.65866	-0.11204	3.55724
C	1.26613	-0.06691	2.35313
C	-1.26458	-0.10073	2.35971
N	-0.64992	-0.13271	3.56055
N	-0.66673	-0.05229	1.1724
N	0.66102	-0.03785	1.16895
O	-2.60824	-0.10448	2.44322
O	2.61029	-0.07092	2.42955
C	-3.37758	-0.16864	1.27856
C	-3.4651	-1.35547	0.55806
C	-4.13101	0.94776	0.94069
C	-4.32424	-1.41163	-0.53879
H	-2.88476	-2.22149	0.85416
C	-4.99055	0.87278	-0.15777
H	-4.05769	1.85004	1.5369
C	-5.09006	-0.30202	-0.90145
C	3.37746	0.07721	1.27174
C	3.41937	1.29561	0.60068
C	4.1766	-0.99268	0.89156
C	4.27792	1.43086	-0.48929
H	2.80375	2.12501	0.92829
C	5.03537	-0.83819	-0.19948
H	4.13799	-1.92085	1.45019
C	5.08886	0.36872	-0.89437
H	5.76691	0.4884	-1.73068
H	-5.76985	-0.35993	-1.74297
C	5.87117	-2.00971	-0.65209
C	4.29697	2.72573	-1.26355
C	-4.39215	-2.67246	-1.36483
C	-5.777	2.09363	-0.56644
F	6.26199	-2.77053	0.39244
F	6.97931	-1.60876	-1.30771
F	5.1779	-2.81178	-1.48938
F	5.50746	2.95875	-1.81173
F	3.39902	2.70841	-2.27164
F	3.99123	3.77881	-0.47587
F	-4.14092	-3.76842	-0.6174
F	-5.6058	-2.82978	-1.93235
F	-3.48371	-2.65468	-2.3635
F	-6.91655	1.76135	-1.2067
F	-5.06313	2.87952	-1.40164
F	-6.10896	2.84856	0.50233

E= -2257.638227 Hartree

S13

Tetrazine 2d

 Tz bis 4tBu phenol

Symbolic Z-matrix:

Charge = 0 Multiplicity = 1

N	-0.65386	3.66236	0.03386
C	-1.26746	2.45991	0.06862
C	1.2673	2.45983	-0.06848
N	0.65375	3.66232	-0.03417
N	0.66287	1.27316	-0.03668
N	-0.66303	1.2732	0.03805
O	2.60499	2.54212	-0.15516
O	-2.60518	2.54226	0.15472
C	3.38152	1.37325	-0.1051
C	4.00329	0.94262	-1.26696
C	3.60495	0.72819	1.10771
C	4.85796	-0.16201	-1.21471
H	3.82474	1.46909	-2.19922
C	4.45615	-0.37187	1.13887
H	3.12051	1.08494	2.01114
C	5.1025	-0.84653	-0.01711
H	5.33413	-0.48135	-2.13464
H	4.61961	-0.86707	2.09149
C	-3.38167	1.37338	0.10485
C	-4.00361	0.94293	1.26669
C	-3.60486	0.72804	-1.10786
C	-4.8582	-0.16176	1.21451
H	-3.82525	1.46958	2.19888
C	-4.45598	-0.37209	-1.13895
H	-3.12029	1.08466	-2.01128
C	-5.10248	-0.84655	0.01701
H	-5.3345	-0.48095	2.13441
H	-4.61924	-0.86746	-2.09152
C	-6.03549	-2.0679	-0.07376
C	6.03566	-2.06776	0.07379
C	7.19673	-1.75759	1.04841
H	6.83383	-1.52545	2.0552
H	7.86812	-2.62124	1.12729
H	7.78427	-0.90085	0.69926
C	6.64274	-2.44312	-1.29129
H	5.87028	-2.70127	-2.02468
H	7.25235	-1.63186	-1.70539
H	7.29317	-3.31742	-1.17664
C	5.23895	-3.28669	0.59679
H	5.89317	-4.16352	0.67495
H	4.81194	-3.10157	1.58793
H	4.41451	-3.53632	-0.08058
C	-7.19651	-1.75811	-1.04857
H	-6.83356	-1.52625	-2.05541
H	-7.86783	-2.62183	-1.12724

S14

H	-7.78413	-0.90132	-0.69971
C	-5.23854	-3.28682	-0.59642
H	-4.41408	-3.53612	0.08106
H	-5.89258	-4.16381	-0.67438
H	-4.81153	-3.10188	-1.5876
C	-6.64268	-2.44311	1.29132
H	-5.8703	-2.70115	2.02483
H	-7.25238	-1.63183	1.70525
H	-7.29306	-3.31747	1.17671

E= -1223.643694 Hartree

Tetrazine **2f**

Tz_bisTFE td B3LYP DCM

Symbolic Z-matrix:

Charge = 0 Multiplicity = 1

C	-1.24887	0.22049	0.00028
C	1.24886	-0.22058	0.00044
N	-0.84813	-1.0597	0.00027
N	0.44816	-1.29648	0.00037
N	0.84815	1.05962	0.00036
N	-0.44812	1.29641	0.00025
O	-2.55685	0.49868	0.00031
C	-3.45945	-0.60765	-0.00054
H	-3.32392	-1.22941	0.88851
H	-3.32374	-1.22811	-0.89048
C	-4.86343	-0.02923	-0.00022
F	-5.09356	0.72283	1.08843
F	-5.74485	-1.05156	-0.0015
F	-5.09314	0.72522	-1.0873
O	2.55687	-0.49873	0.00071
C	3.4594	0.60763	0.00024
H	3.32344	1.22864	-0.88929
H	3.32415	1.22882	0.88974
C	4.86341	0.02926	-0.00026
F	5.74475	1.05165	-0.00077
F	5.09293	-0.72411	-1.08814
F	5.09385	-0.72381	1.08761

E= -1199.779720 Hartree

S15

Tetrazine 2g-----
Tz bis pyrazole td B3LYP DCM

Symbolic Z-matrix:

Charge = 0 Multiplicity = 1

C	-1.27069	0.0246	0.00006
C	1.27069	0.0246	0.00014
N	-0.65704	-1.16896	-0.00028
N	0.65704	-1.16895	-0.00024
N	0.65676	1.22168	0.00082
N	-0.65677	1.22167	0.00078
N	2.6639	-0.00522	0.00002
C	3.45696	-1.13302	0.00031
C	4.65144	0.7296	-0.00047
C	4.75314	-0.69018	-0.00001
H	3.0188	-2.11818	0.00068
H	5.45086	1.45925	-0.00086
H	5.64848	-1.29446	0.00014
N	3.39744	1.14785	-0.00048
N	-2.6639	-0.00522	-0.00003
C	-3.45695	-1.13302	0.00014
C	-4.65144	0.7296	-0.00038
C	-4.75314	-0.69018	-0.00003
H	-3.01882	-2.11819	0.00039
H	-5.45086	1.45926	-0.00062
H	-5.64847	-1.29448	0.00005
N	-3.39744	1.14785	-0.00035

E= -746.478449 Hartree

Tetrazine 2h-----
TzCl_pyrazole td B3LYP DCM

Symbolic Z-matrix:

Charge = 0 Multiplicity = 1

C	-2.16202	0.	0.0001
C	0.37107	-0.02009	0.00028
N	-1.55379	1.19012	0.00017
N	-0.23668	1.17966	0.00011
N	-0.24663	-1.21579	0.00007
N	-1.56395	-1.19732	-0.00012
Cl	-3.89052	0.00796	-0.00015
N	1.75995	0.00416	0.00017
C	2.55971	1.12984	-0.00006
C	3.74346	-0.74085	-0.00011
C	3.85196	0.68004	-0.00028
H	2.1265	2.11721	-0.00003
H	4.54018	-1.47345	-0.00021
H	4.75069	1.27918	-0.00052
N	2.48914	-1.15396	0.00015

S16

E= -981.031697 Hartree

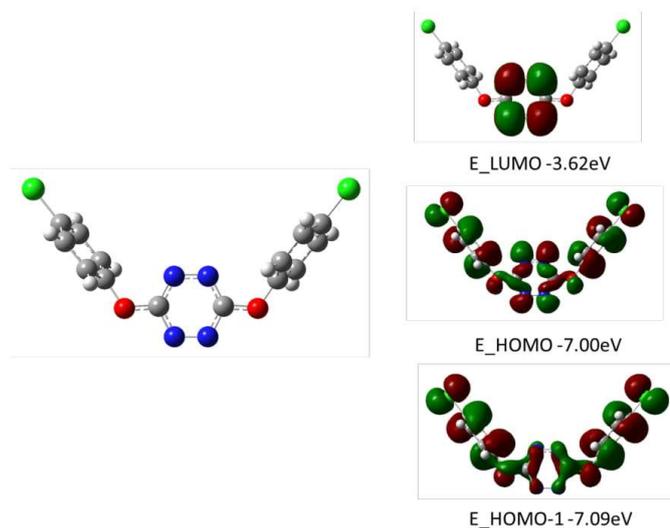


Figure S10: Optimized geometry (B3LYP 6-31G-(d)) together with the representation and energy levels of HOMO-1, HOMO and LUMO orbitals of tetrazine **2a** (B3LYP 6.311G+(d,p)).

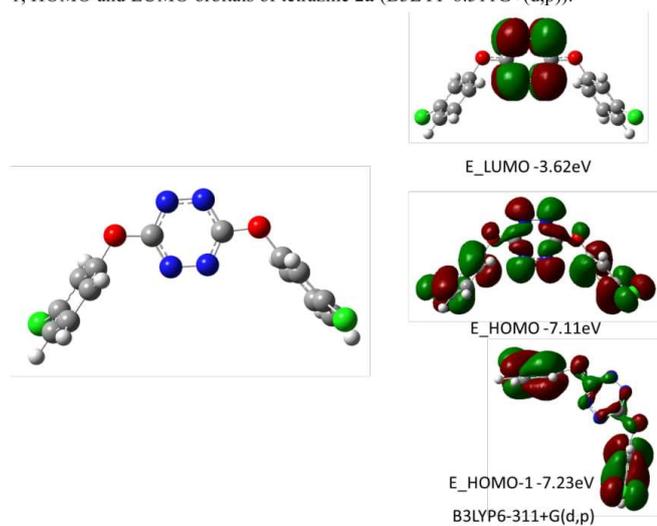


Figure S11: Optimized geometry (B3LYP 6-31G-(d)) together with the representation and energy levels of HOMO-1, HOMO and LUMO orbitals of tetrazine **2b** (B3LYP 6.311G+(d,p)).

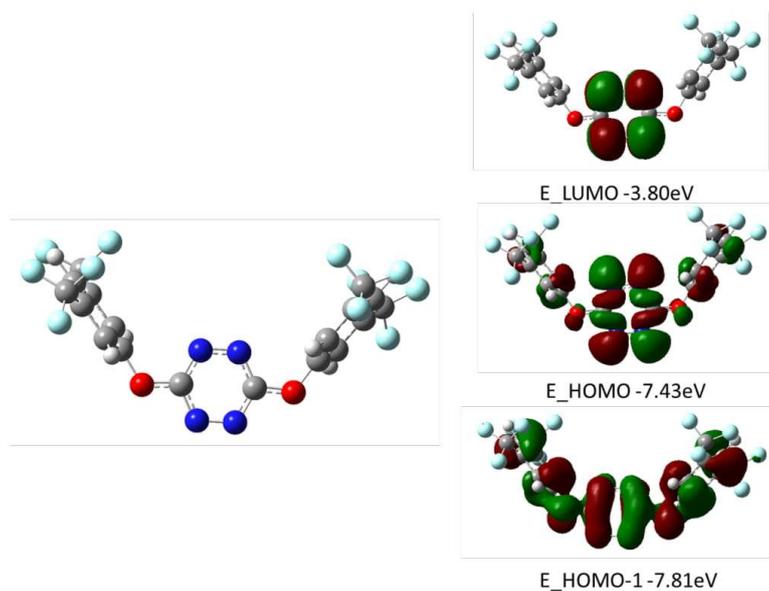


Figure S12 Optimized geometry (B3LYP 6-31G-(d)) together with the representation and energy levels of HOMO-1, HOMO and LUMO orbitals of tetrazine **2c** (B3LYP 6.311G+(d,p)).

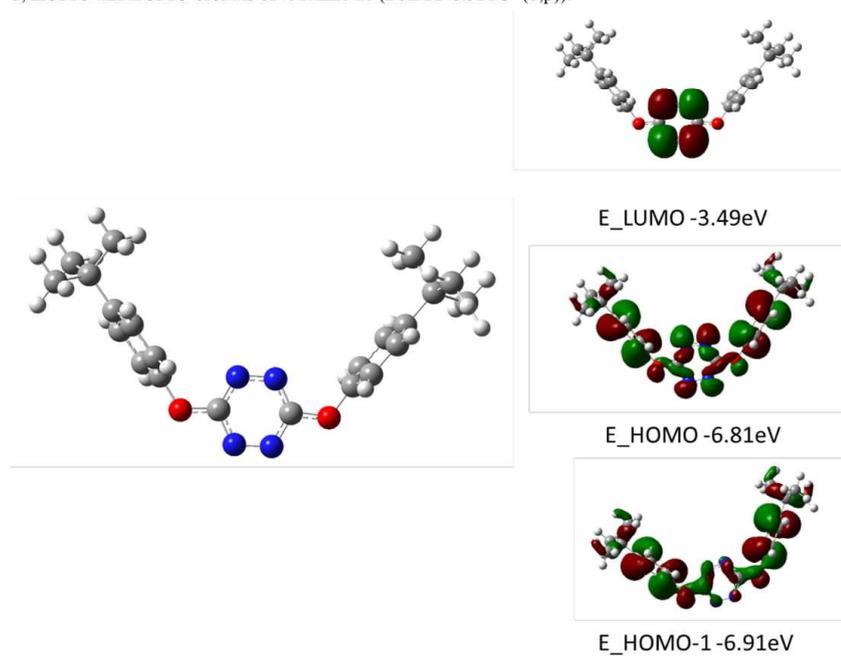


Figure S13: Optimized geometry (B3LYP 6-31G-(d)) together with the representation and energy levels of HOMO-1, HOMO and LUMO orbitals of tetrazine **2d** (B3LYP 6.311G+(d,p)).

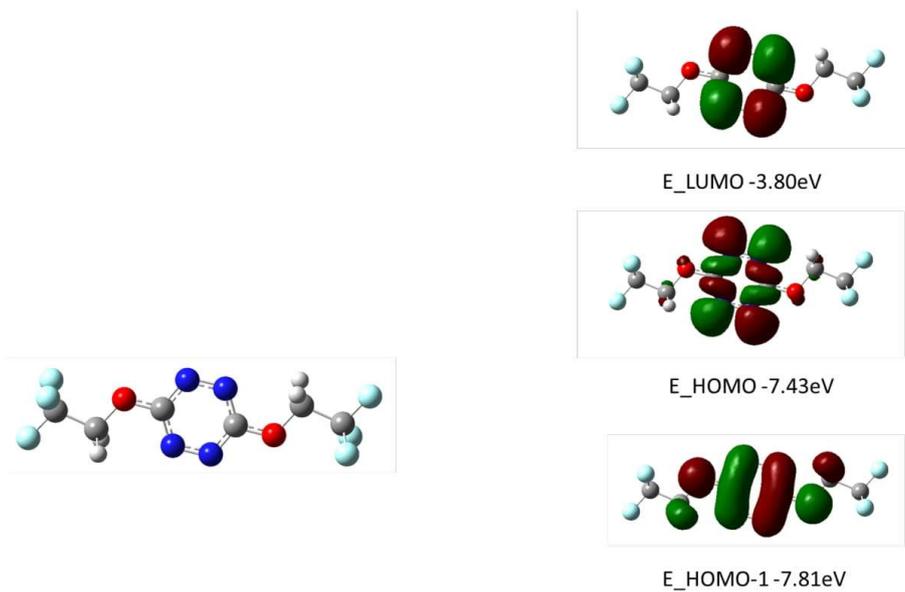


Figure S14: Optimized geometry (B3LYP 6-31G-(d)) together with the representation and energy levels of HOMO-1, HOMO and LUMO orbitals of tetrazine **2f** (B3LYP 6.311G+(d,p)).

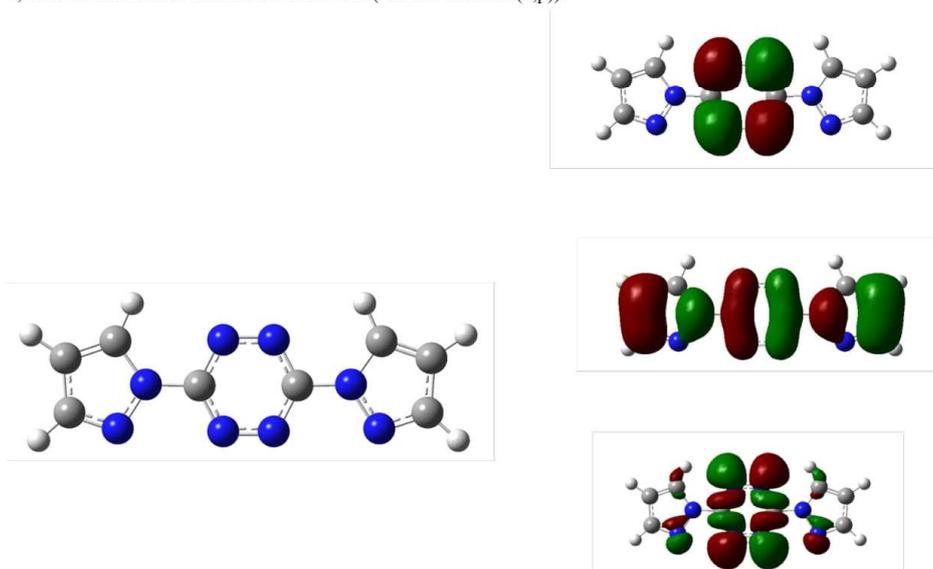


Figure S15: Optimized geometry (B3LYP 6-31G-(d)) together with the representation and energy levels of HOMO-1, HOMO and LUMO orbitals of tetrazine **2g** (B3LYP 6.311G+(d,p)).

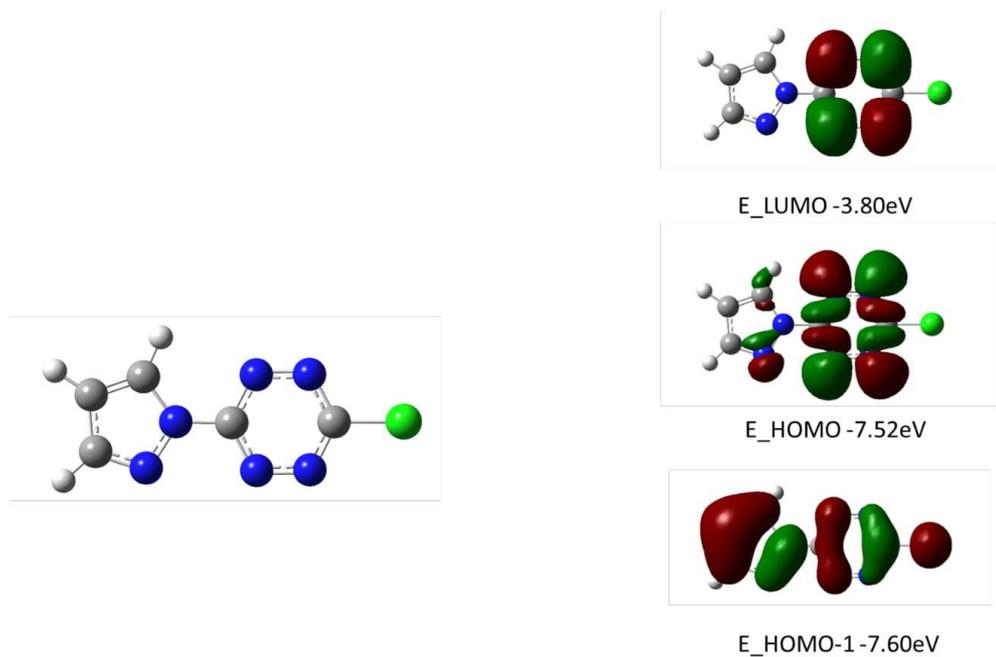


Figure S16: Optimized geometry (B3LYP 6-31G-(d)) together with the representation and energy levels of HOMO-1, HOMO and LUMO orbitals of tetrazine **2h** (B3LYP 6.311G+(d,p)).

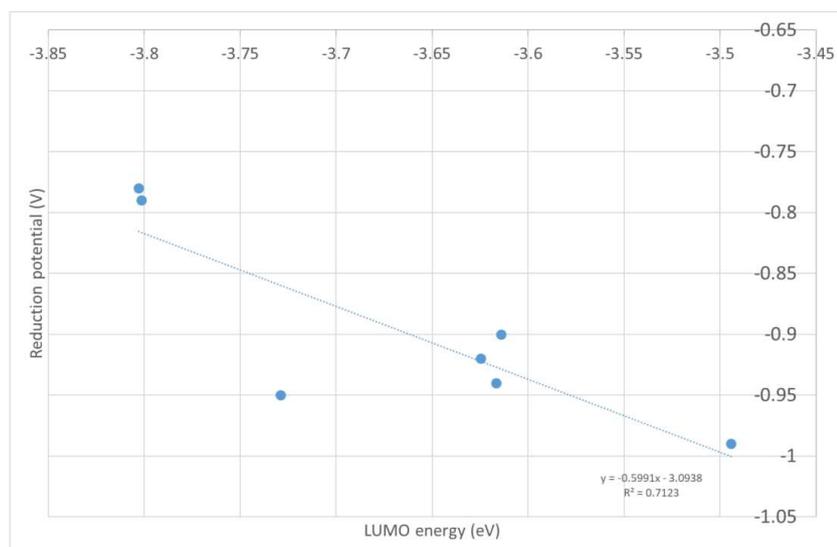
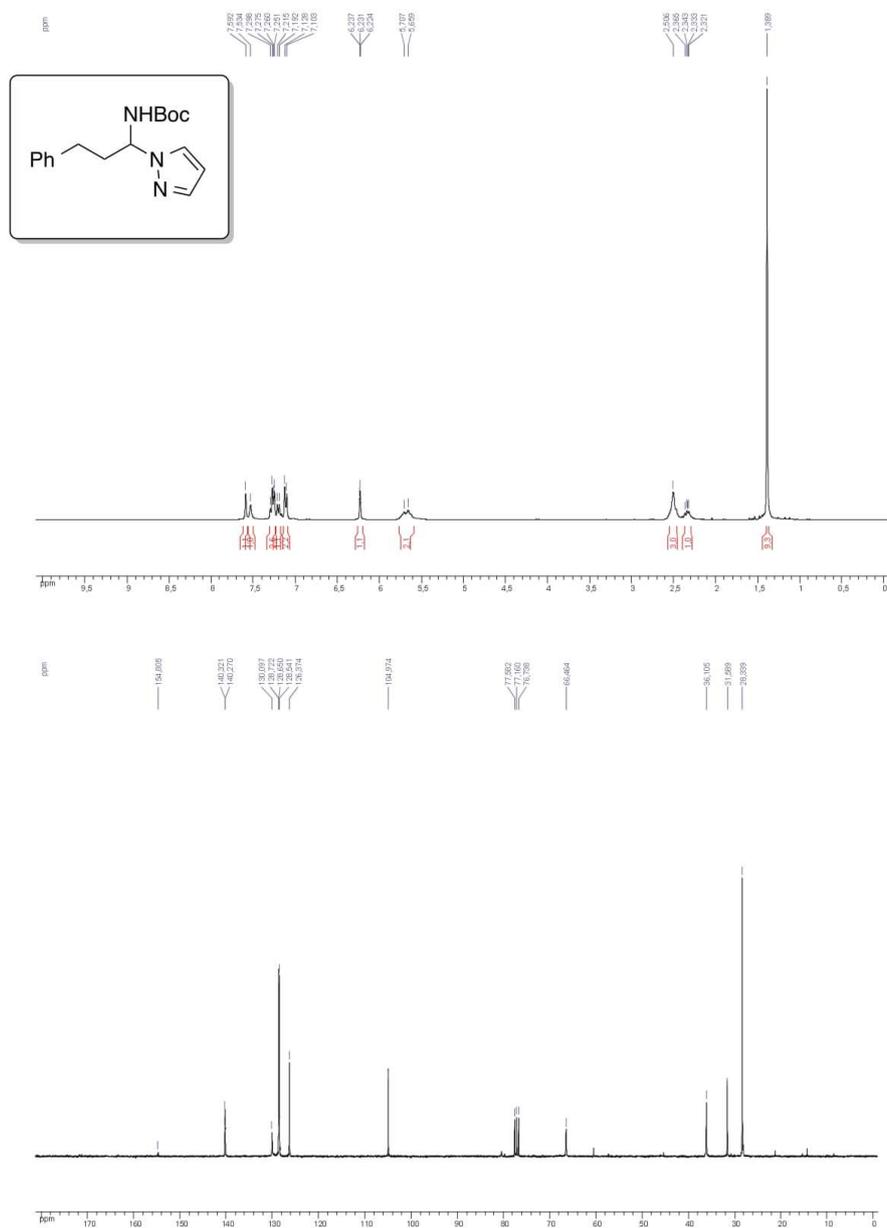


Figure S17: Correlation between the energy of the LUMO (B3LYP 6.311G+(d,p), in dichloromethane, solvent model ieefcm) and the reduction potential measured experimentally (in DCM, Vs FC+/Fc).

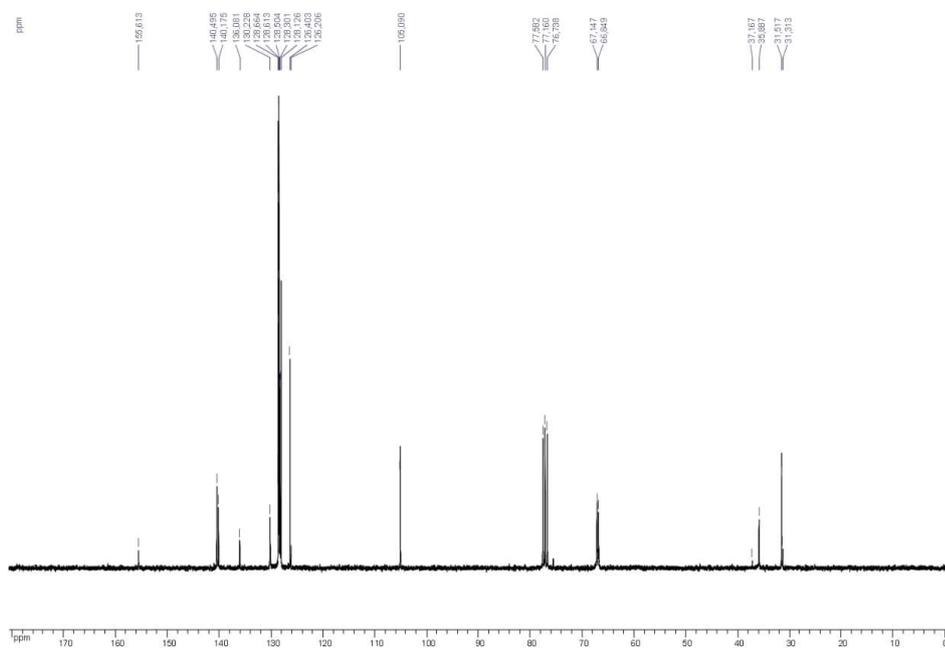
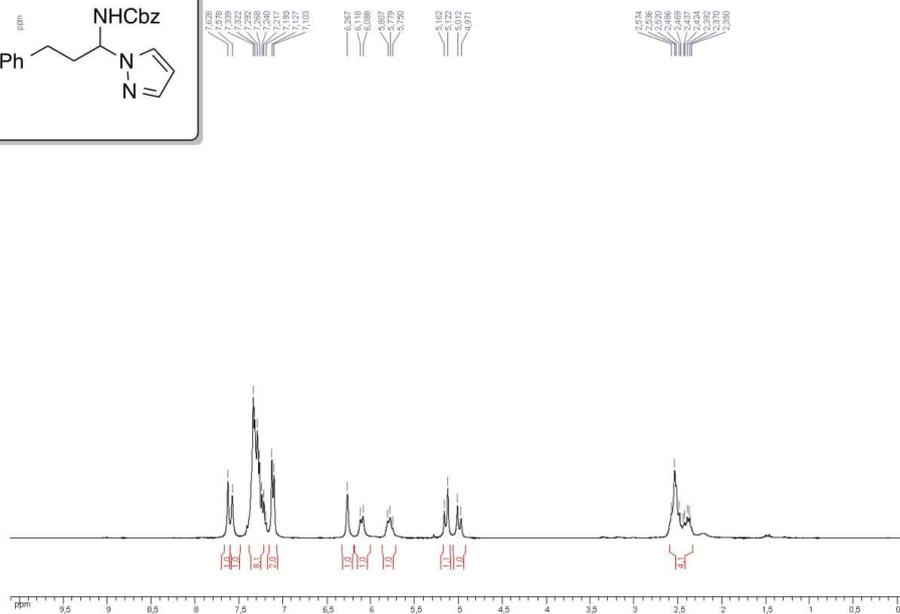
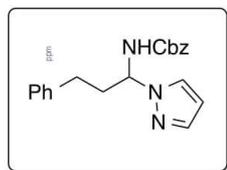
7. ^1H and ^{13}C NMR spectra of compounds **6a** to **6p** and **2a** to **2h**

tert-butyl (3-phenyl-1-(1*H*-pyrazol-1-yl)propyl)carbamate **6a**⁵

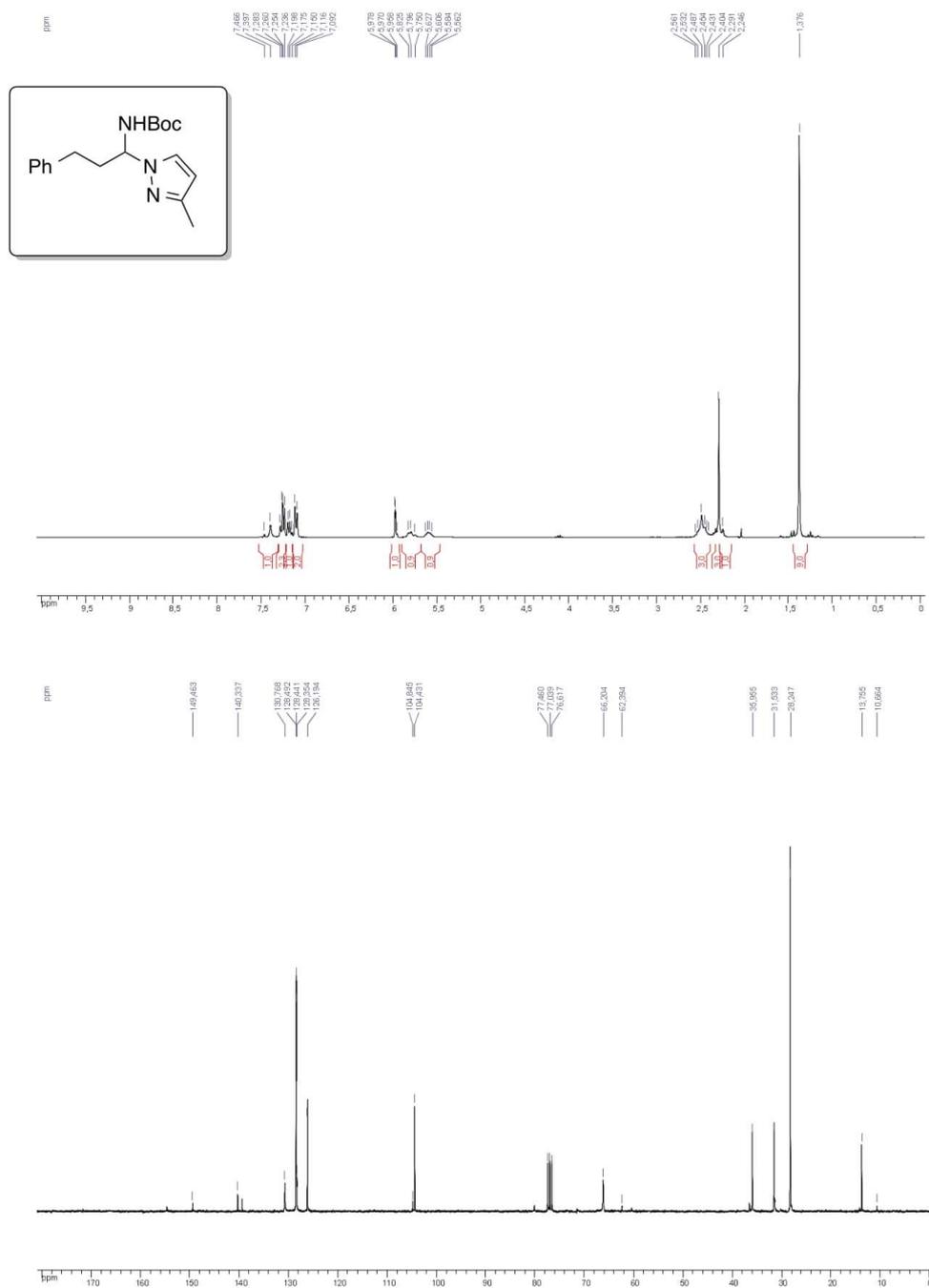


⁵ Jarrige, L.; Levitre, G.; Masson, G. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 7230

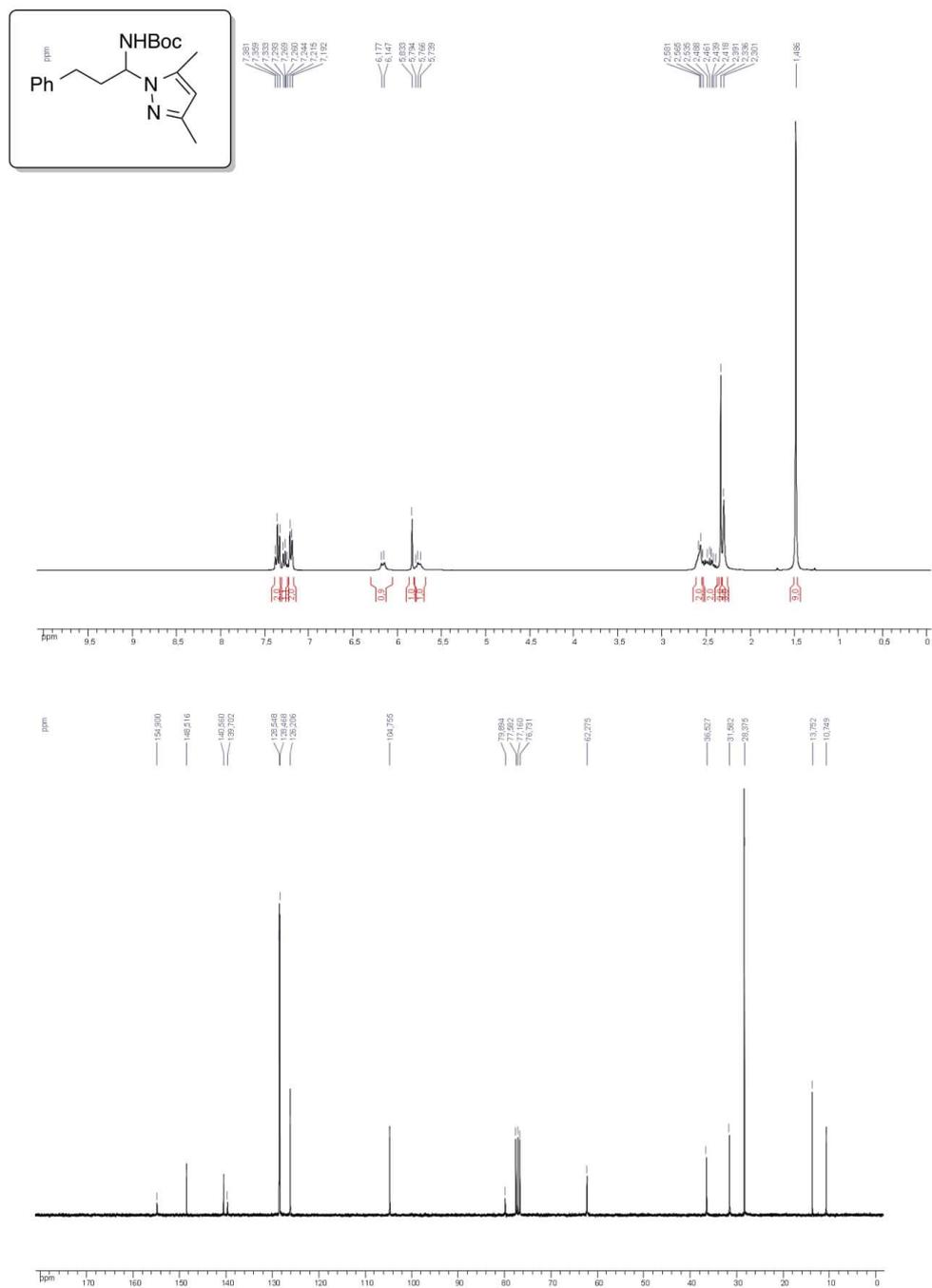
benzyl (3-phenyl-1-(1*H*-pyrazol-1-yl)propyl)carbamate **6b**⁵



tert-butyl (1-(3-methyl-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-phenylpropyl)carbamate **6c**⁵

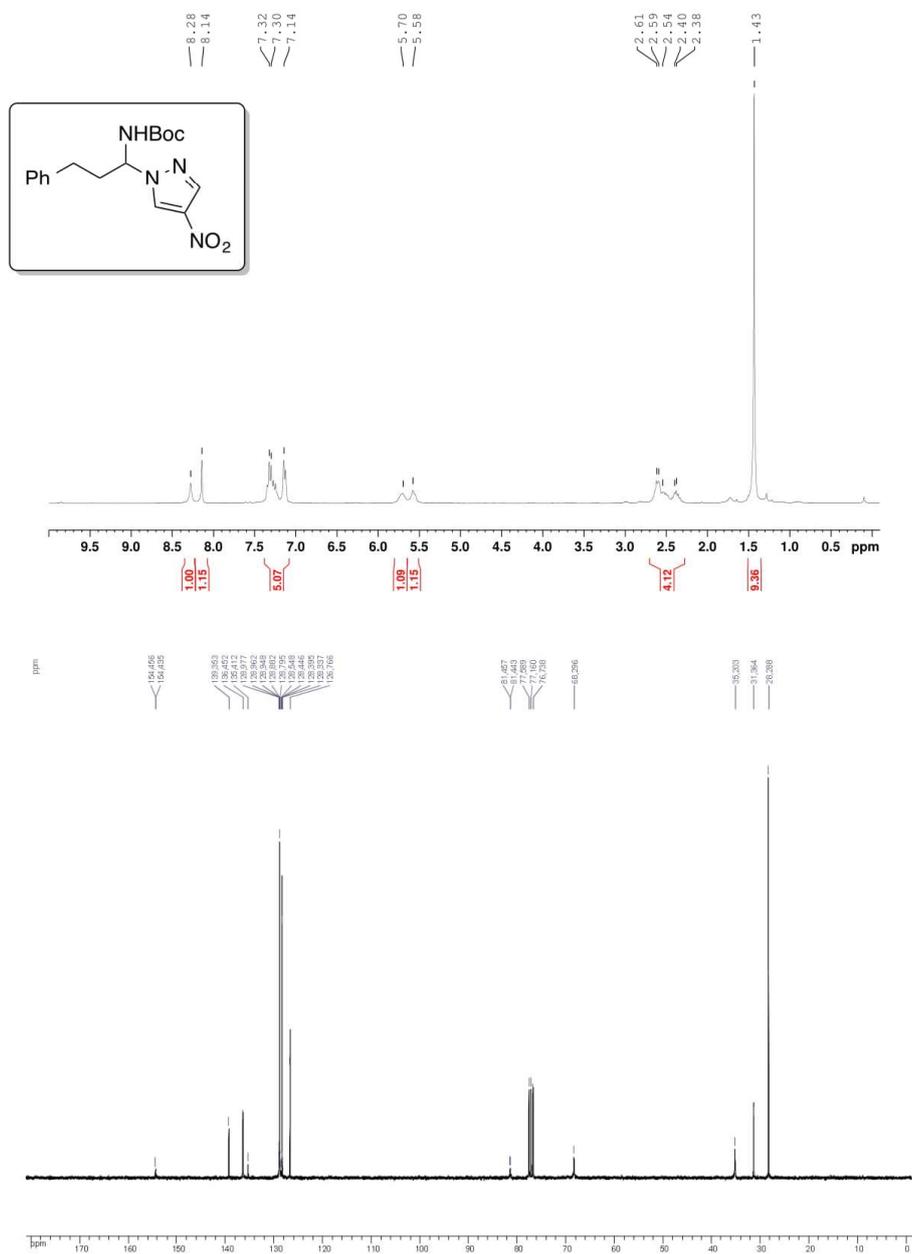


tert-butyl (1-(3,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-phenylpropyl)carbamate **6d**⁵



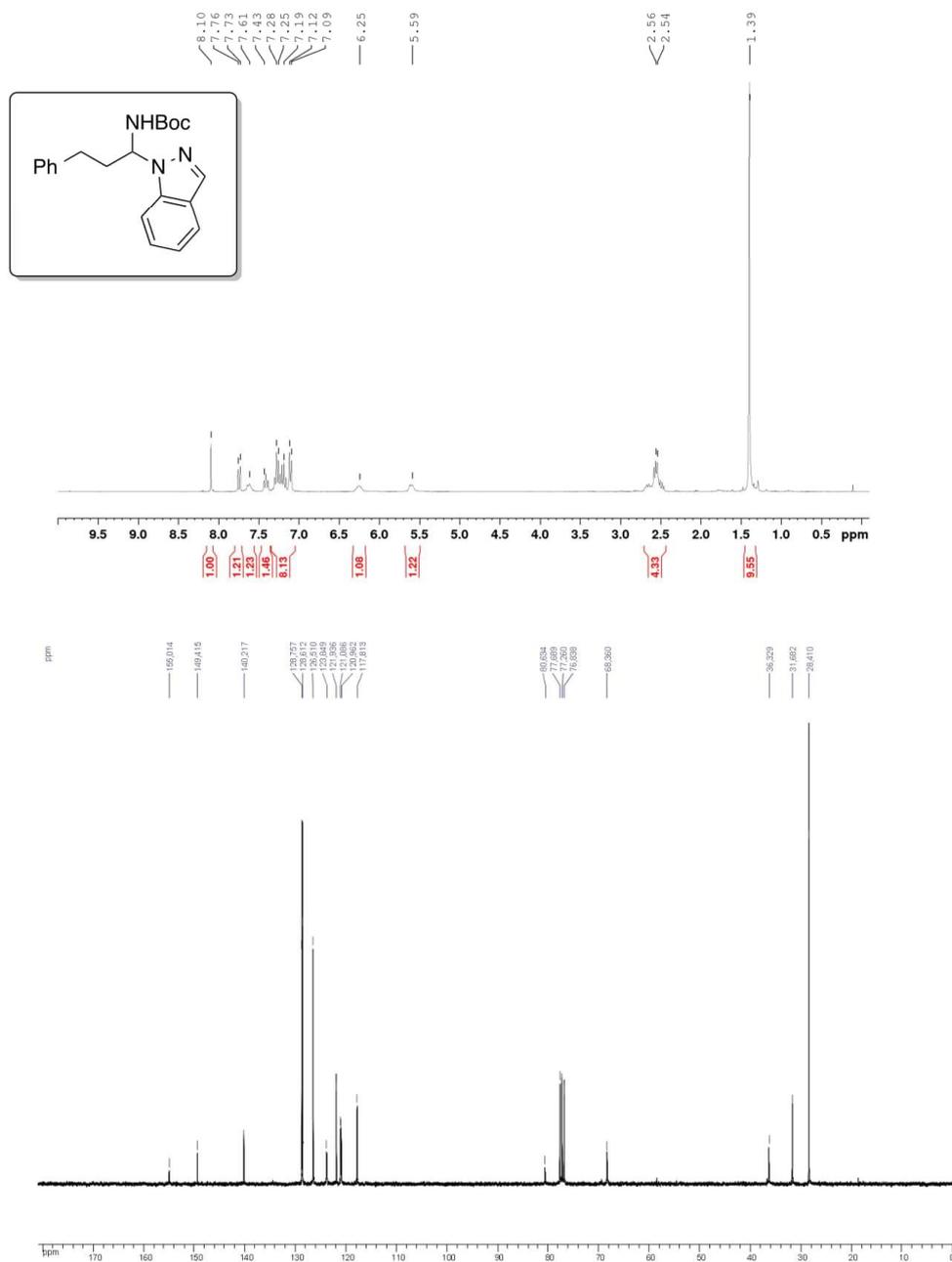
S24

tert-butyl (1-(4-nitro-1*H*-pyrazol-1-yl)-3-phenylpropyl)carbamate **6e⁵**



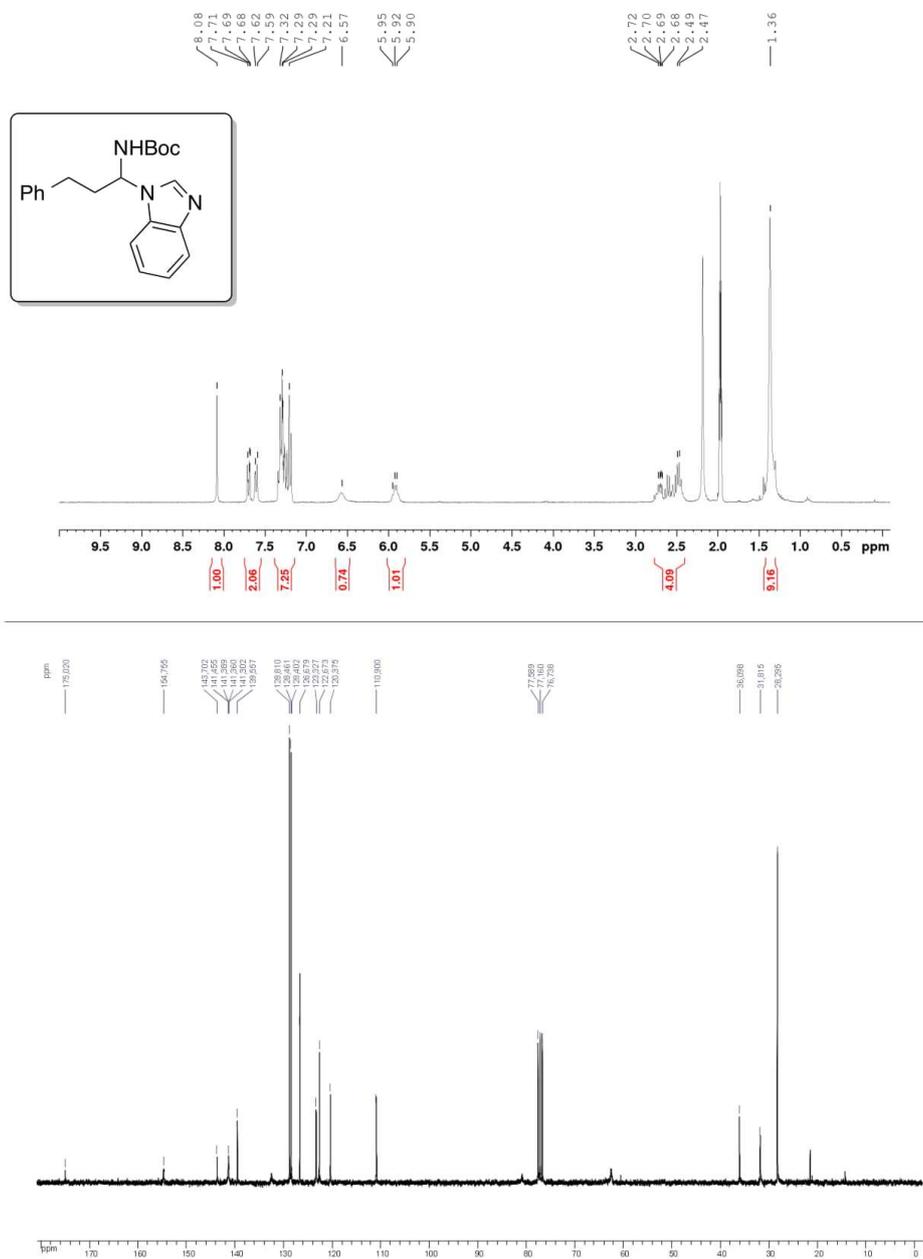
S25

tert-butyl (1-(1*H*-indazol-1-yl)-3-phenylpropyl)carbamate **6f**⁵



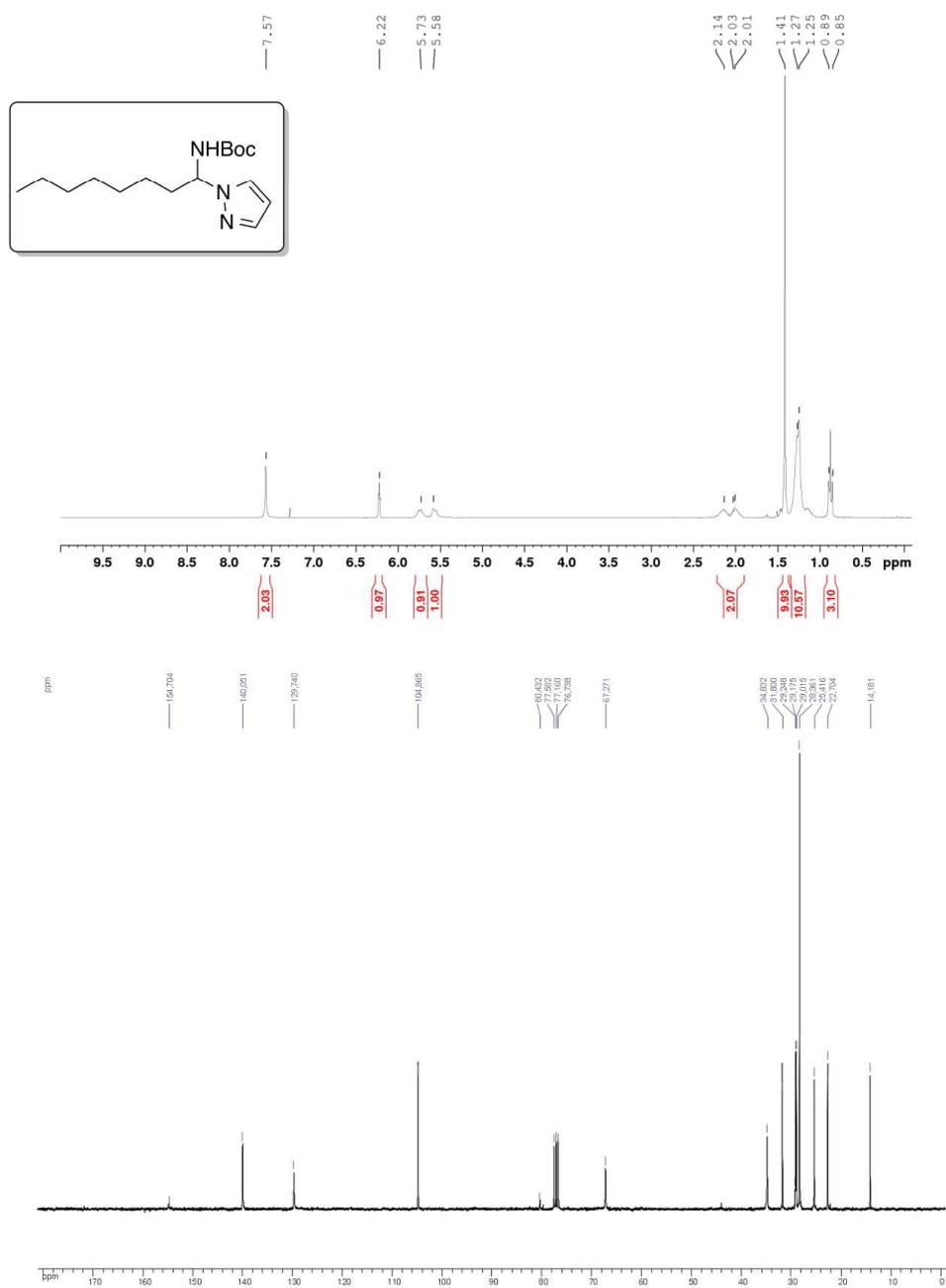
S26

tert-butyl (1-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-yl)-3-phenylpropyl)carbamate **6g⁵**



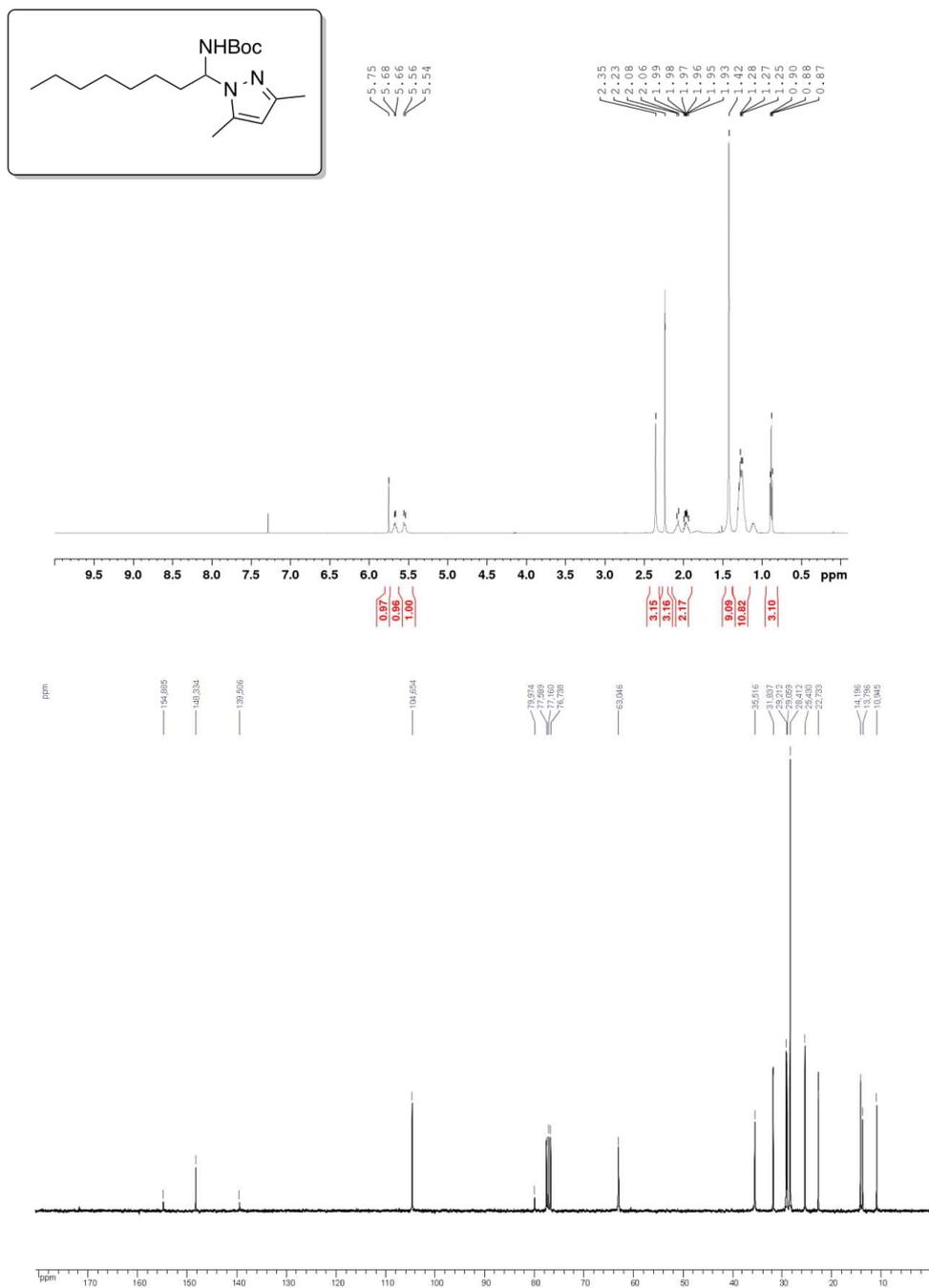
S27

tert-butyl (1-(1*H*-pyrazol-1-yl)octyl)carbamate **6h**⁵

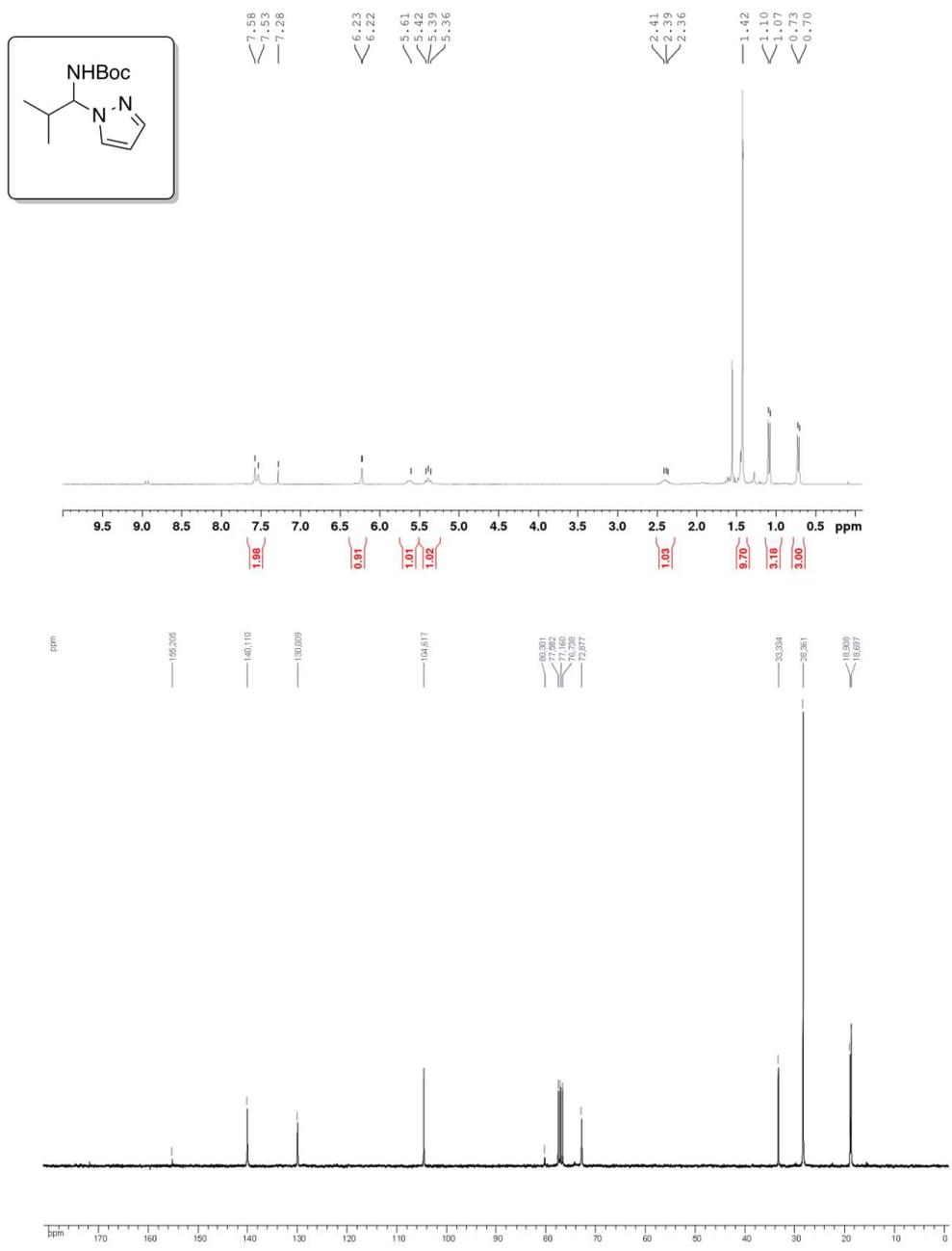


S28

tert-butyl (1-(3,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-1-yl)octyl)carbamate **6i**⁵

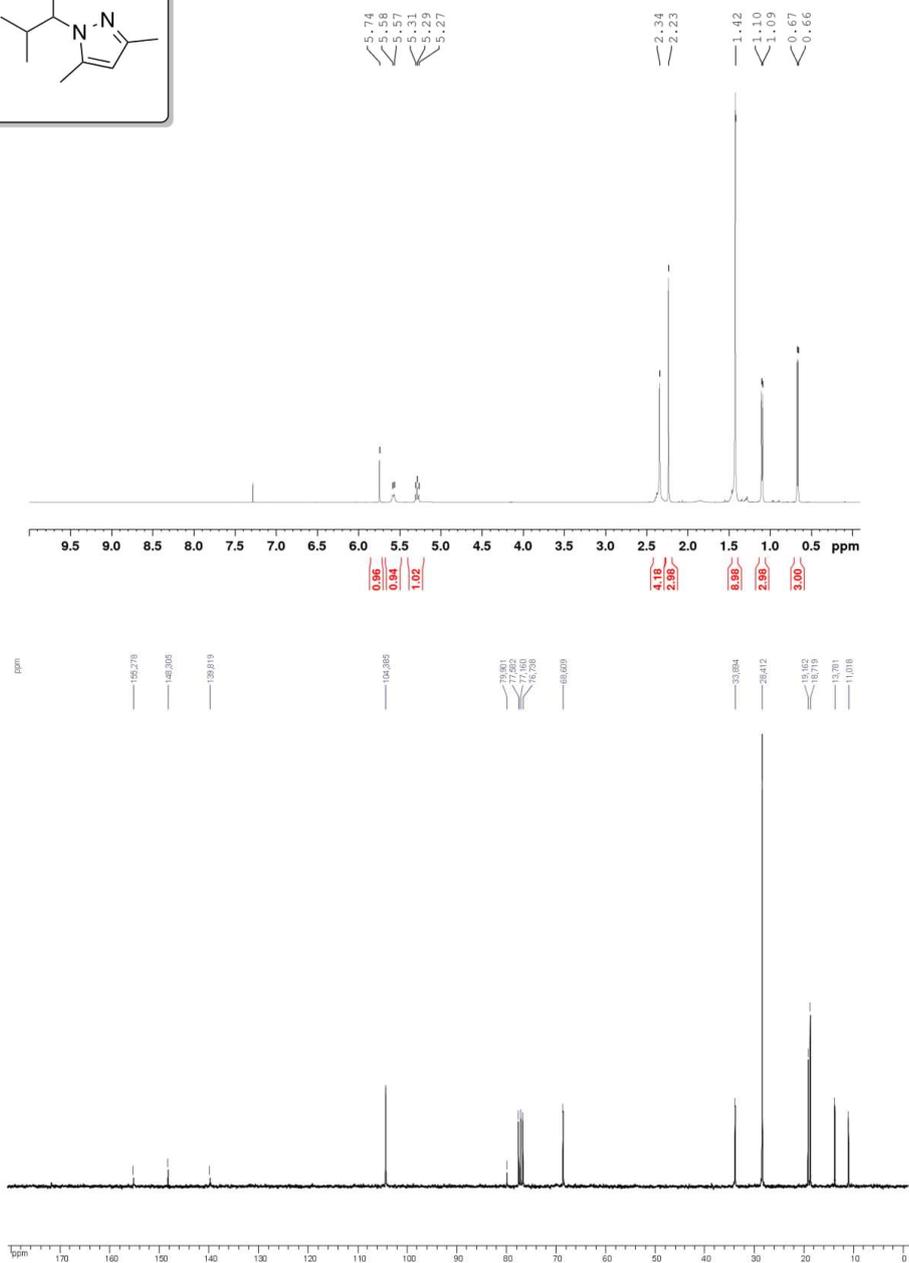
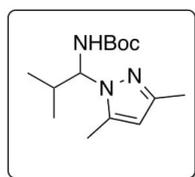


tert-butyl (2-methyl-1-(1*H*-pyrazol-1-yl)propyl)carbamate **6j**⁵

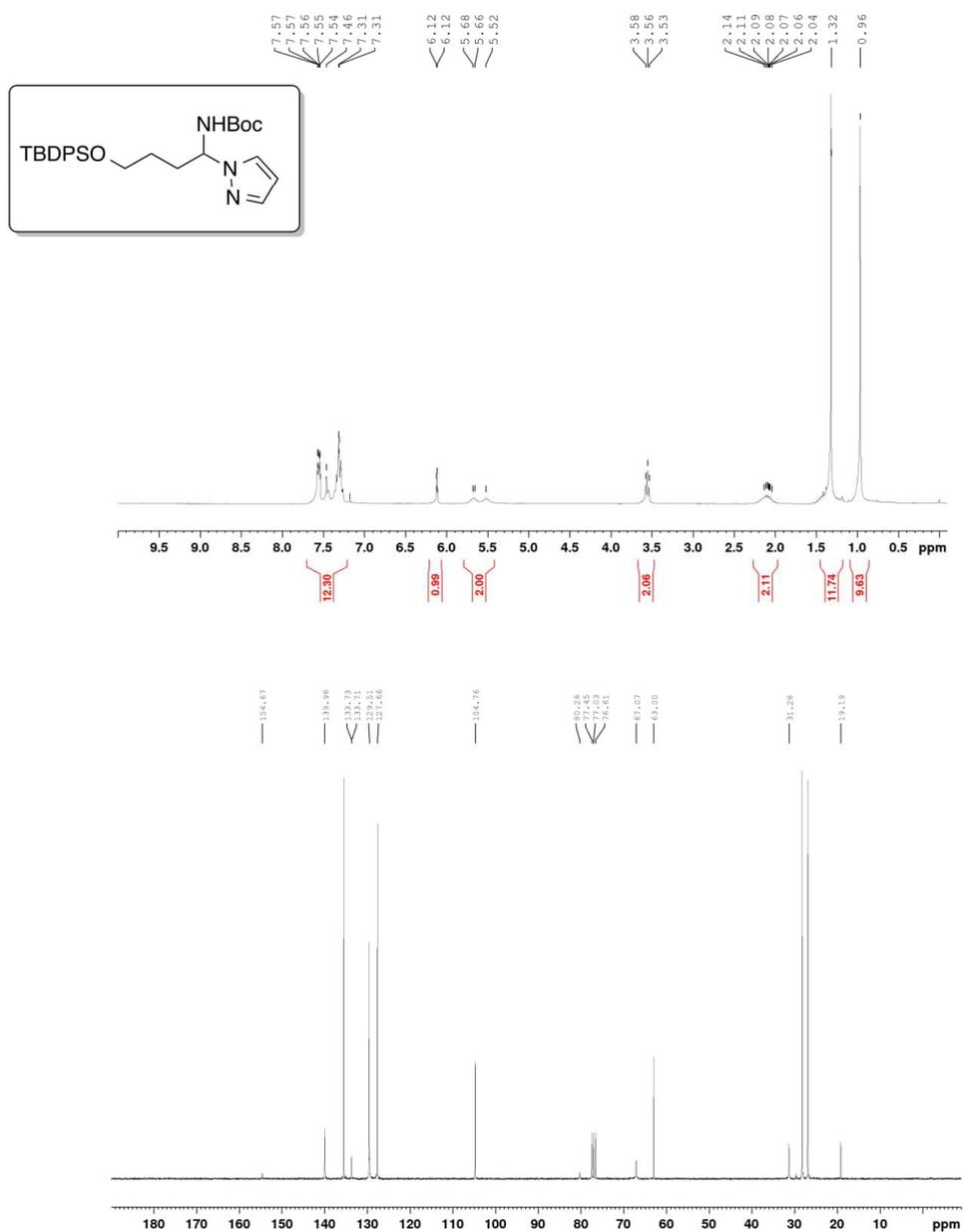


S30

tert-butyl (1-(3,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-1-yl)-2-methylpropyl)carbamate **6k**⁵

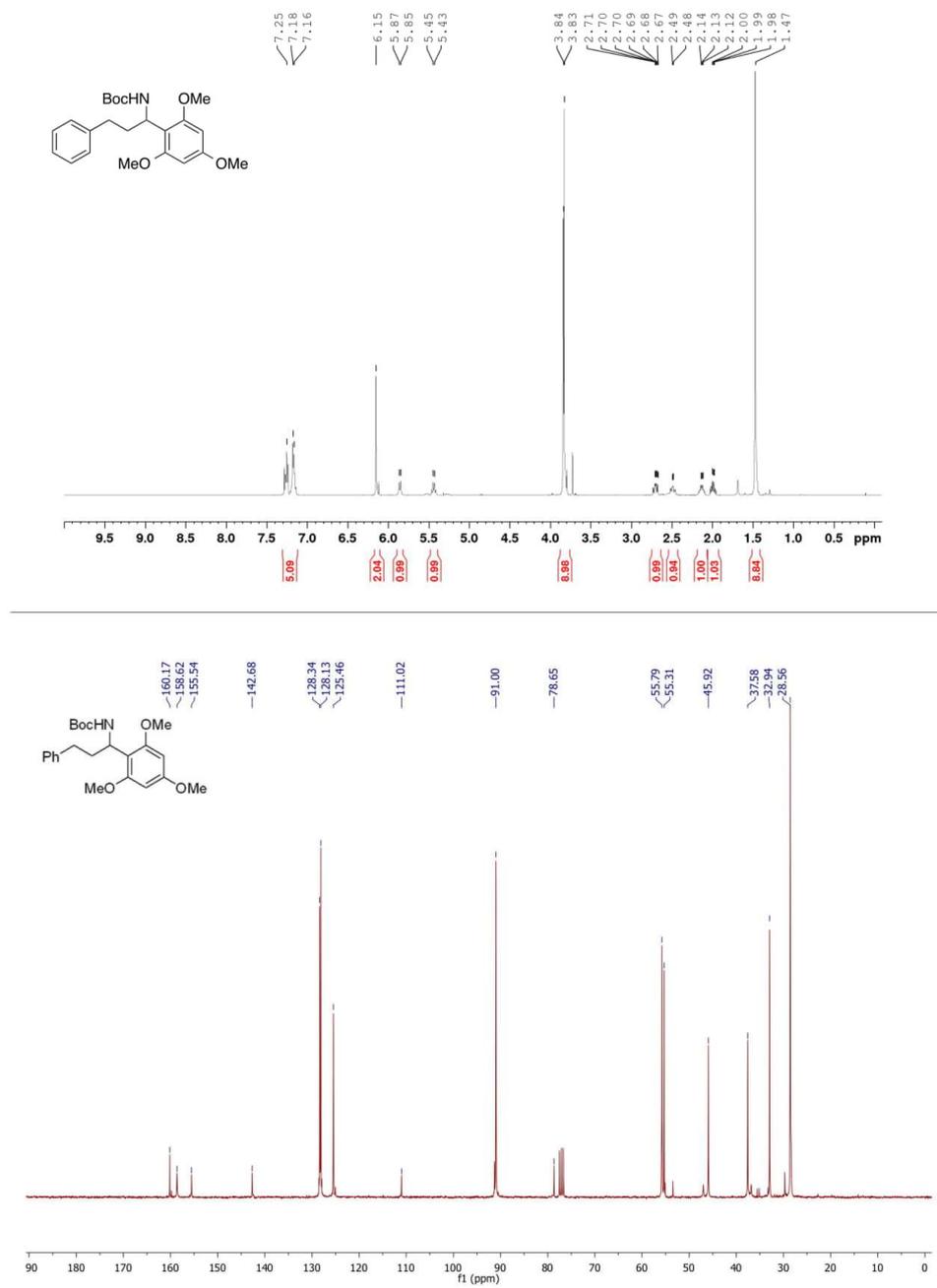


tert-butyl 4-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-1-(1*H*-pyrazol-1-yl)butylcarbamate **6l**



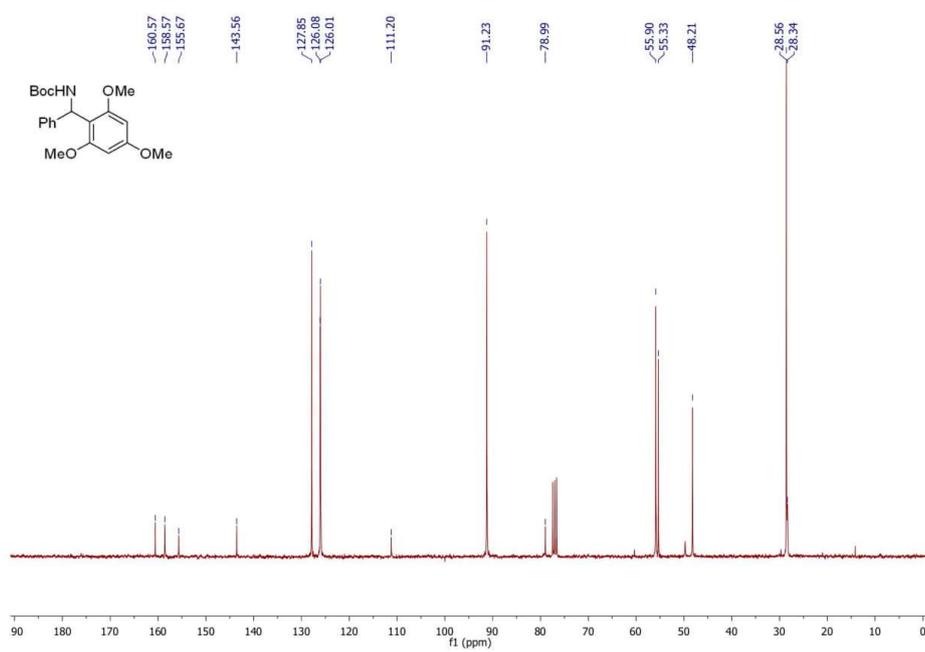
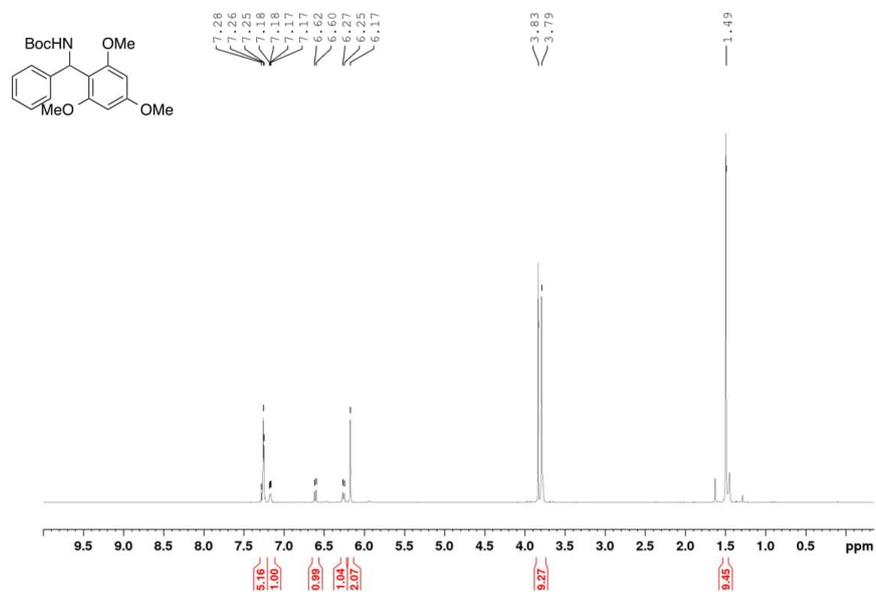
S32

tert-butyl (3-phenyl-1-(2,4,6-trimethoxyphenyl)propyl)carbamate **6m**⁶



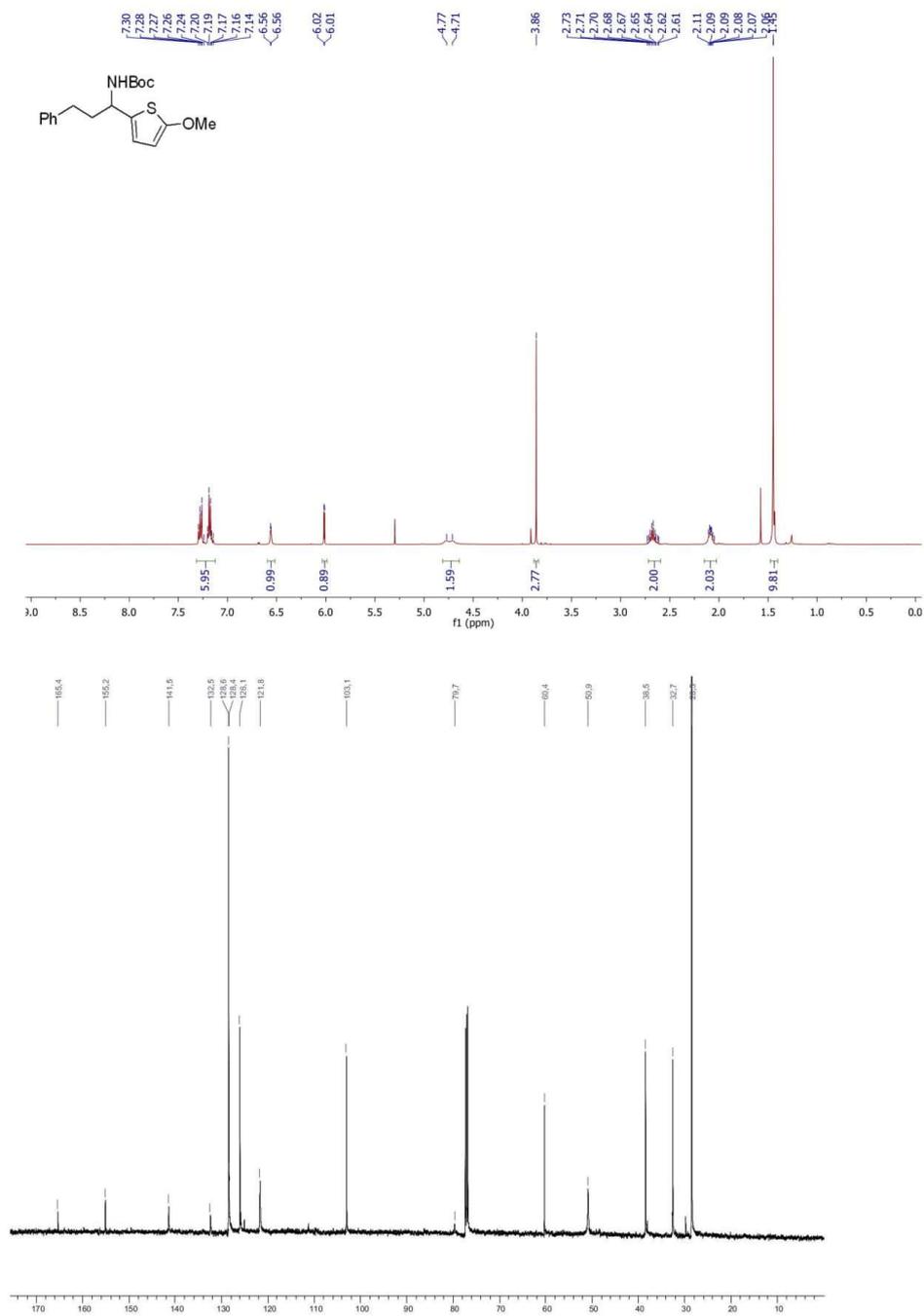
⁶ Lebé, C. Languet, M.; Allain, C.; Masson, G. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1478

tert-butyl (phenyl(2,4,6-trimethoxyphenyl)methyl)carbamate **6n**⁶



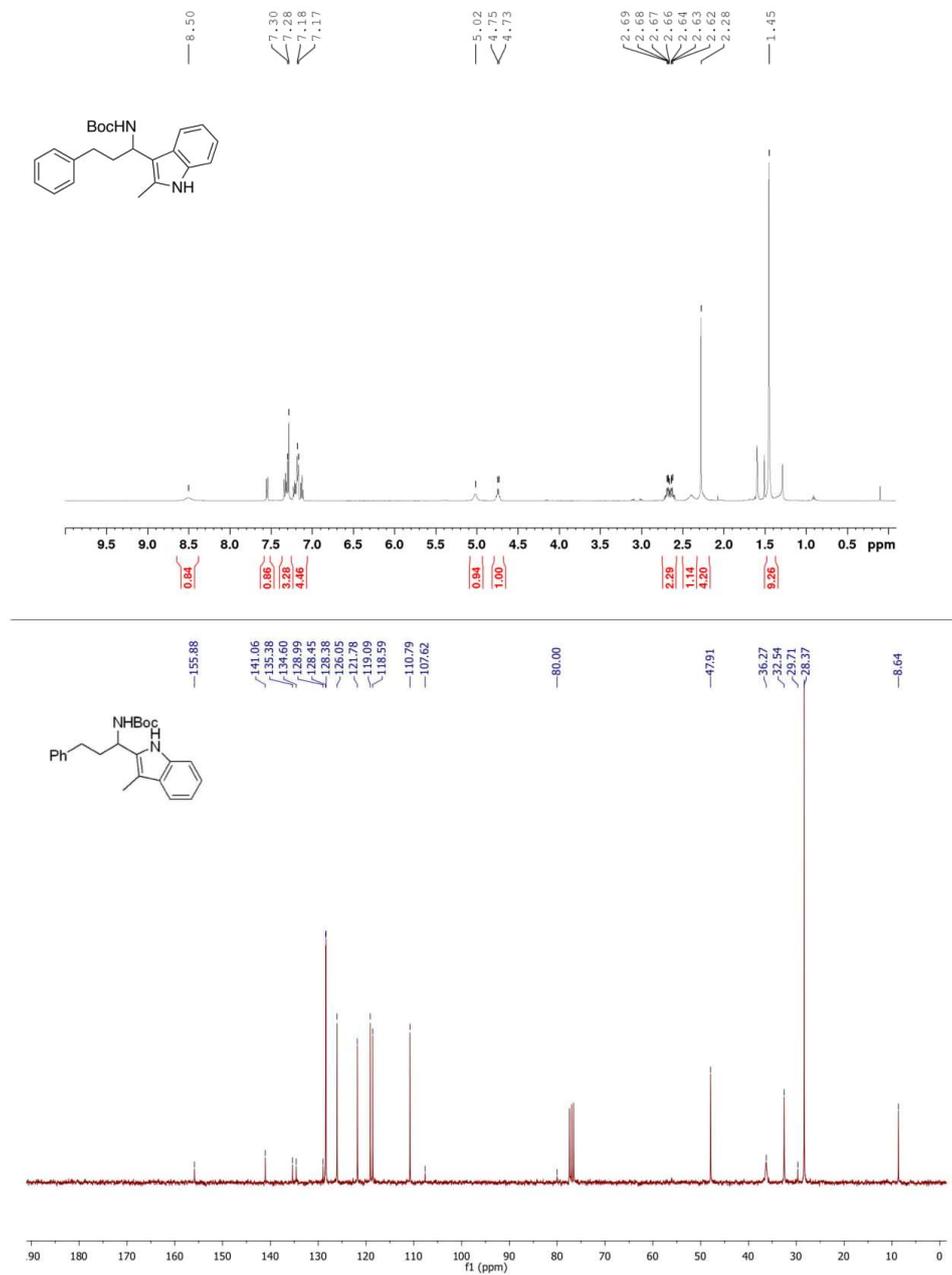
S34

tert-butyl (1-(5-methoxythiophen-2-yl)-3-phenylpropyl)carbamate **6o**⁶



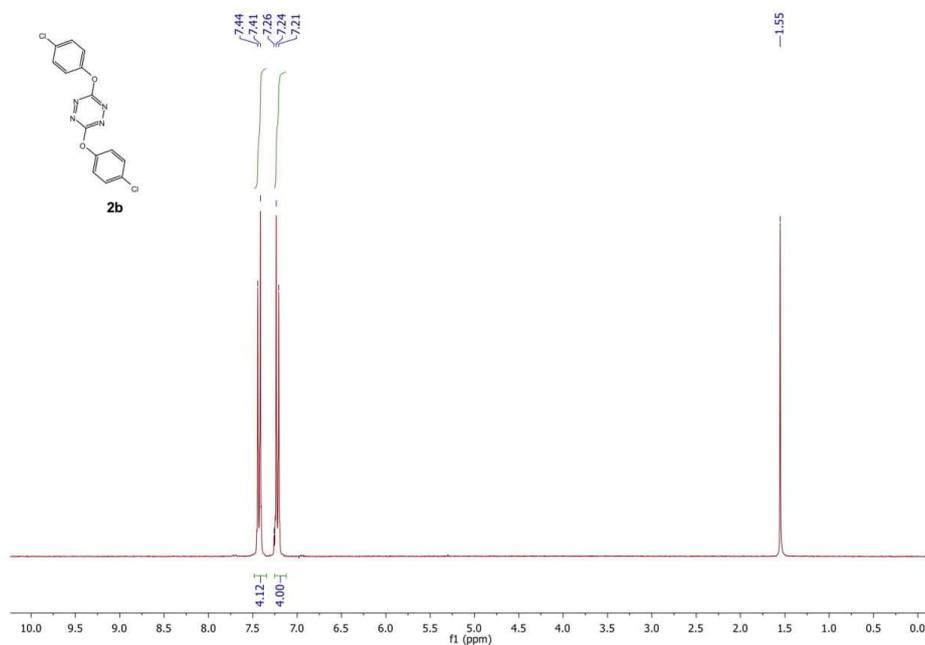
S35

tert-butyl (1-(3-methyl-1*H*-indol-2-yl)-3-phenylpropyl)carbamate **6p**⁶

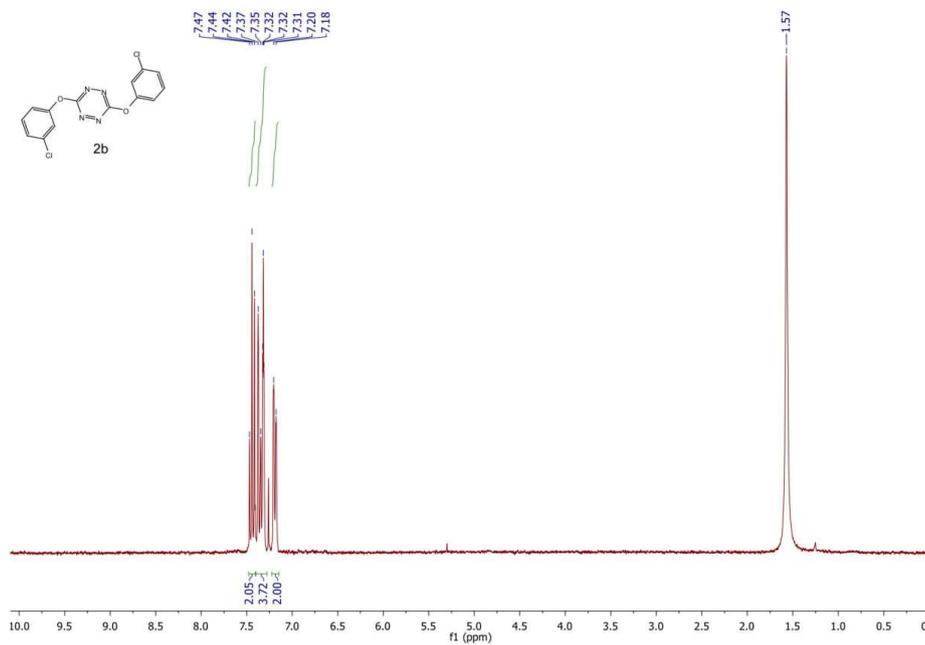


S36

3,6-bis(4-chlorophenoxy)-1,2,4,5-tetrazine **2a**⁷

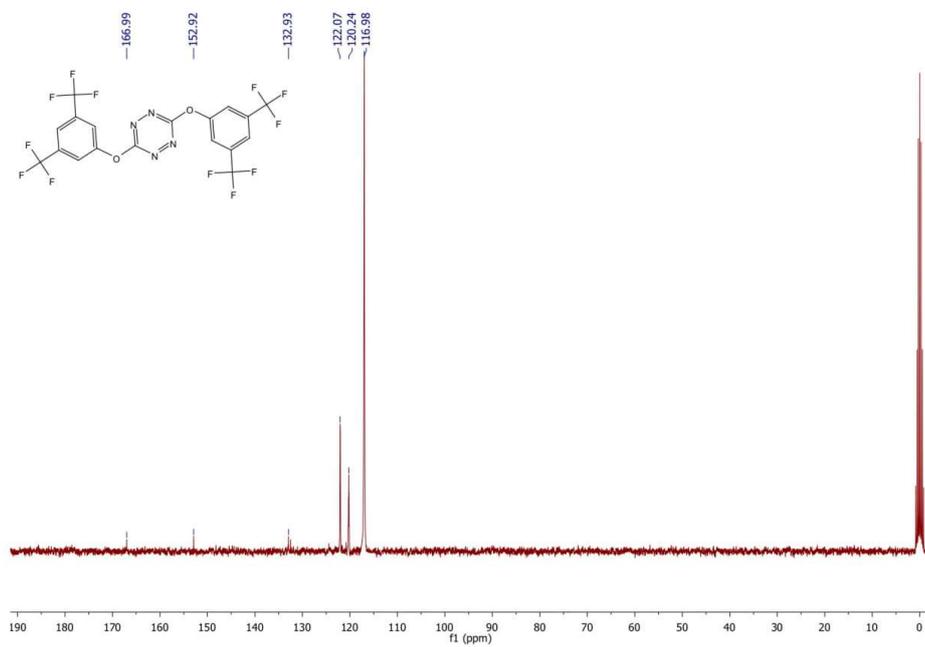
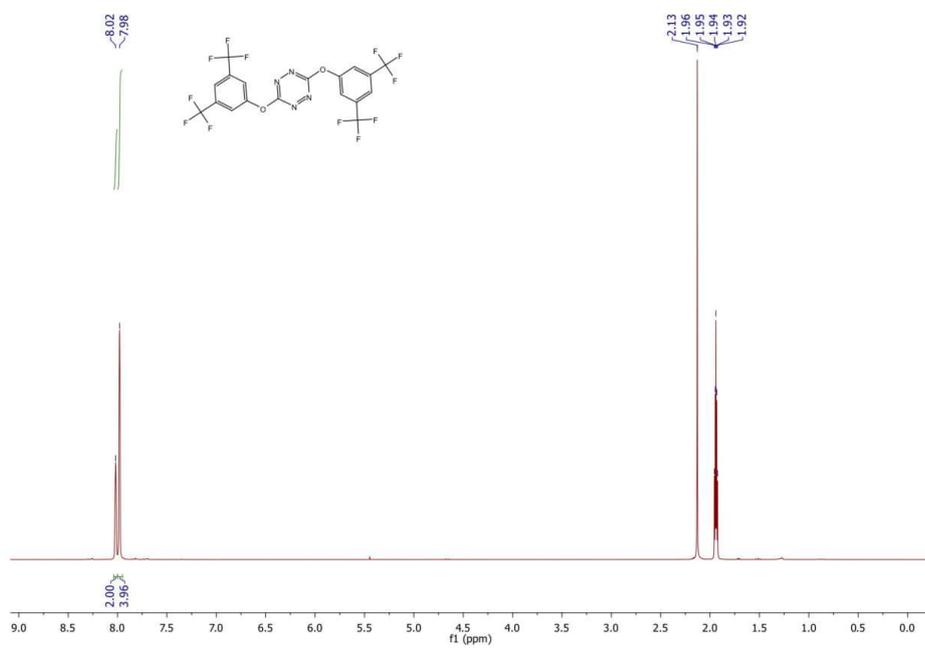


3,6-bis(3-chlorophenoxy)-1,2,4,5-tetrazine **2b**⁷

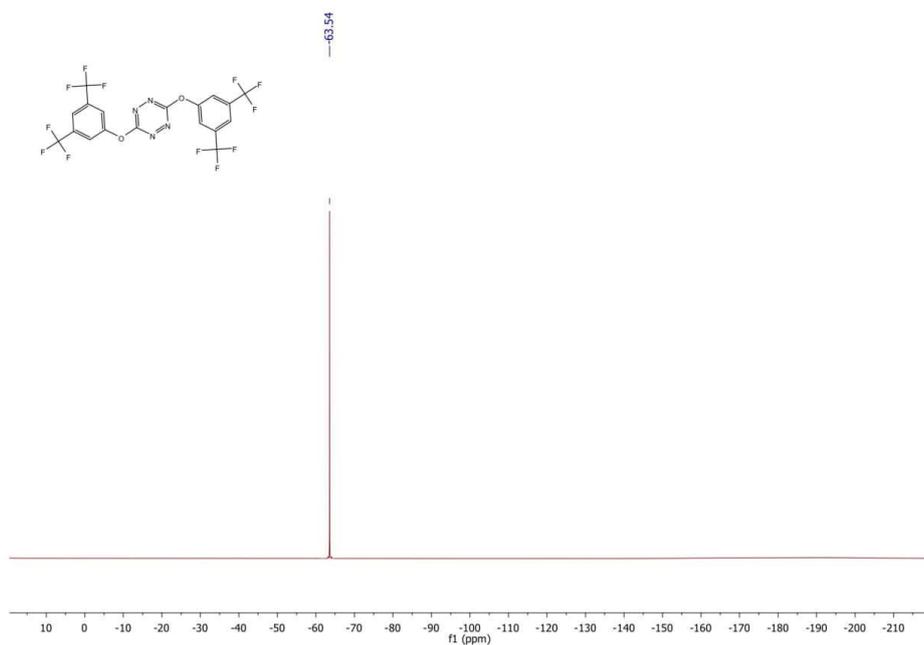


⁷ Julien-Macchi, E.; Alain-Rizzo, V.; Allain, C.; Dumas-Verdes, C.; Audebert, P. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 34127

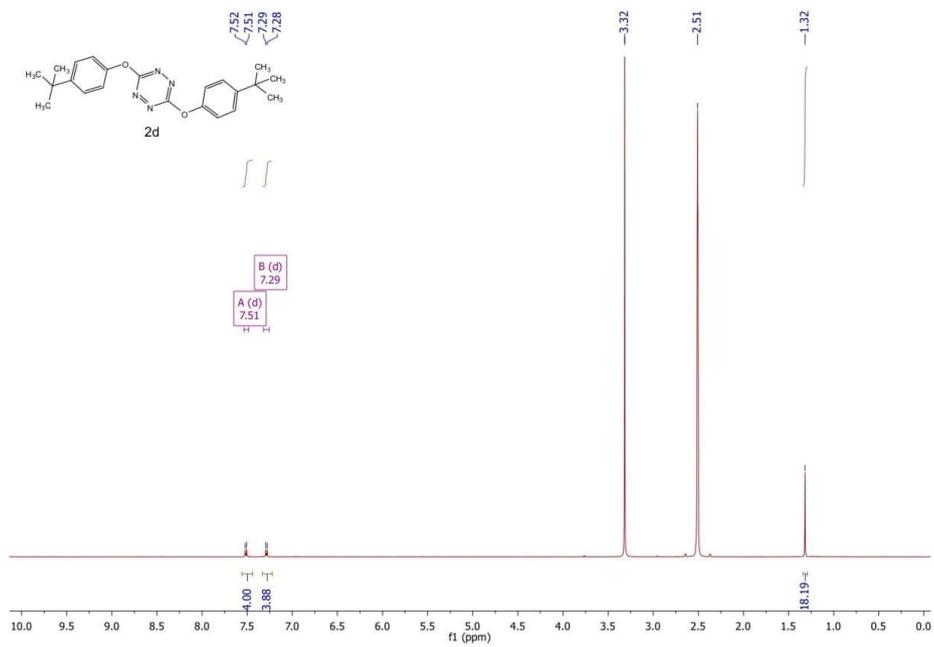
3,6-bis(3,5-bis(trifluoromethyl)phenoxy)-1,2,4,5-tetrazine **2c**



S38

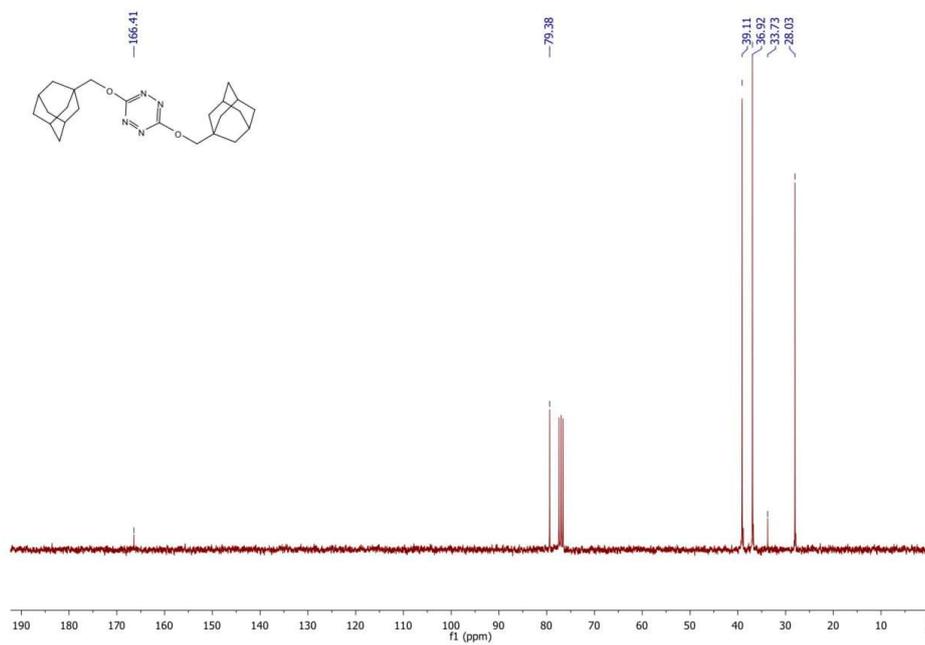
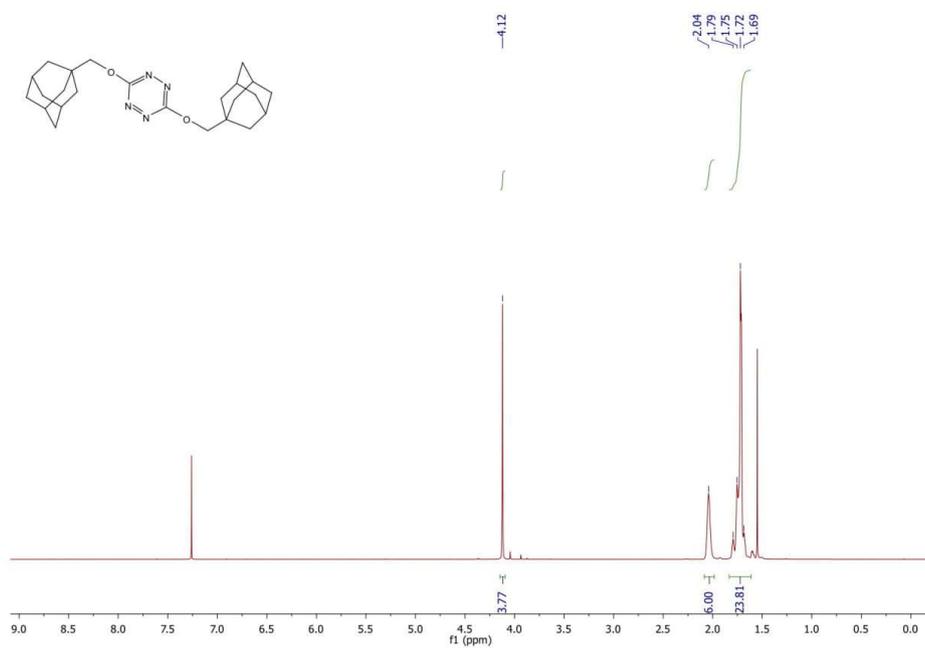


3,6-bis(4-(tert-butyl)phenoxy)-1,2,4,5-tetrazine **2d**⁷



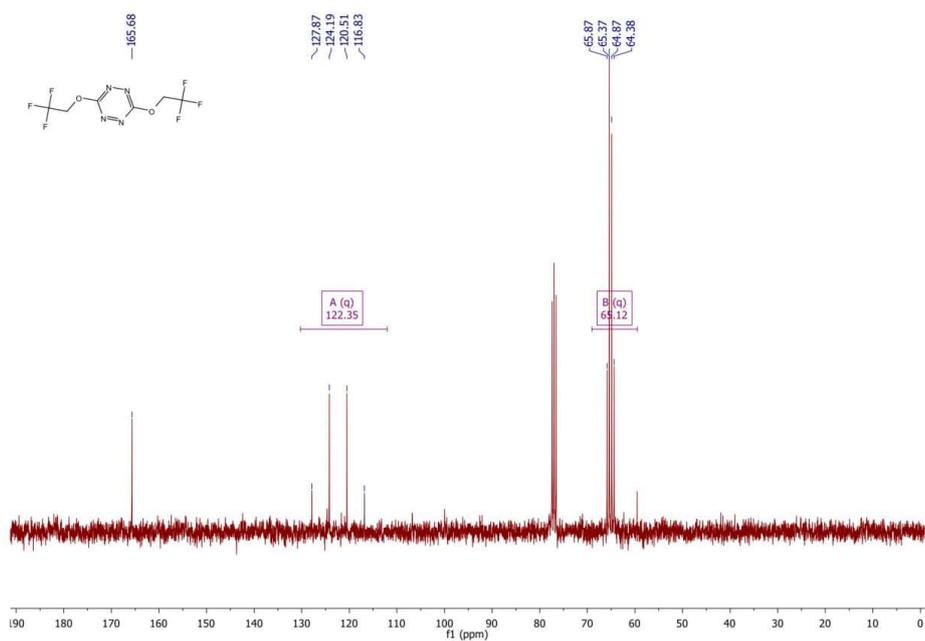
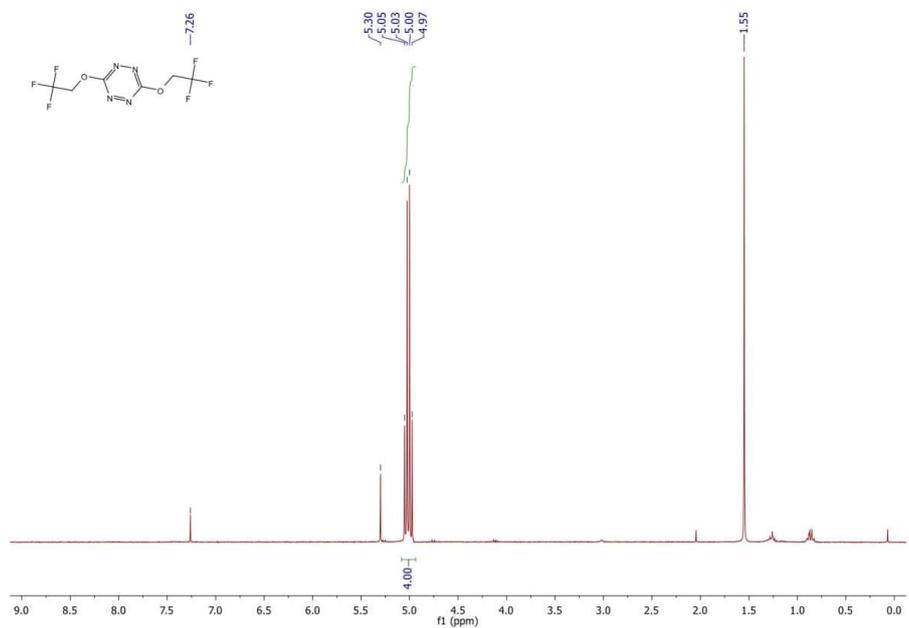
S39

3,6-bis(((1s,3s)-adamantan-1-yl)methoxy)-1,2,4,5-tetrazine **2e**

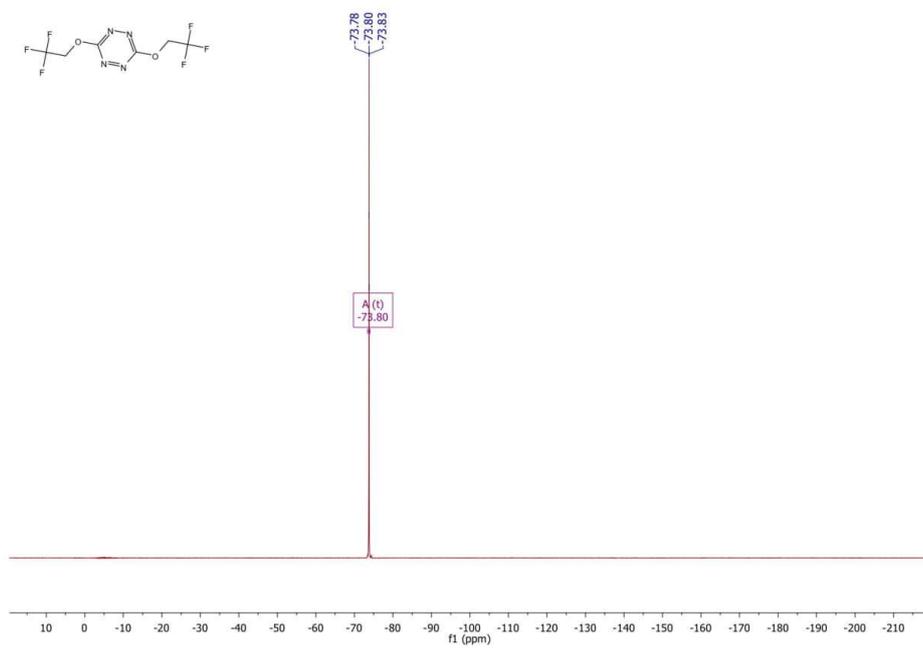
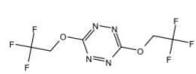


S40

3,6-bis(2,2,2-trifluoroethoxy)-1,2,4,5-tetrazine **2f**

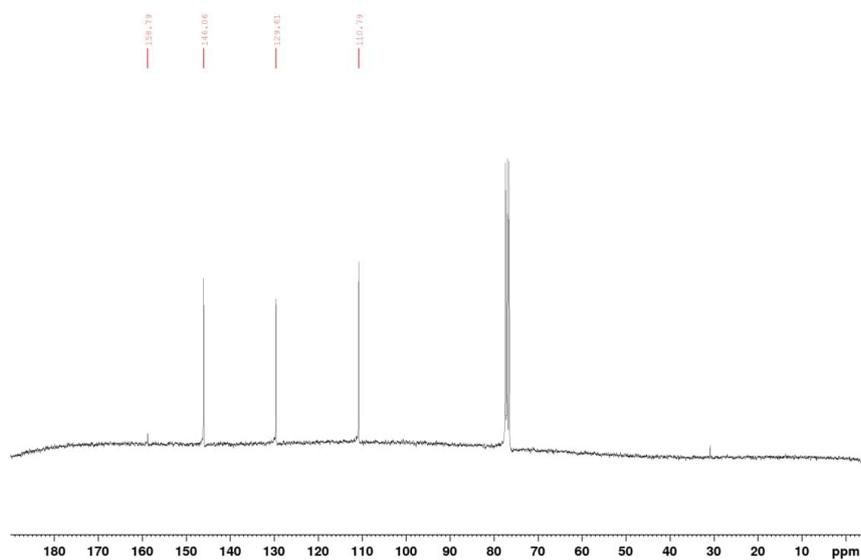
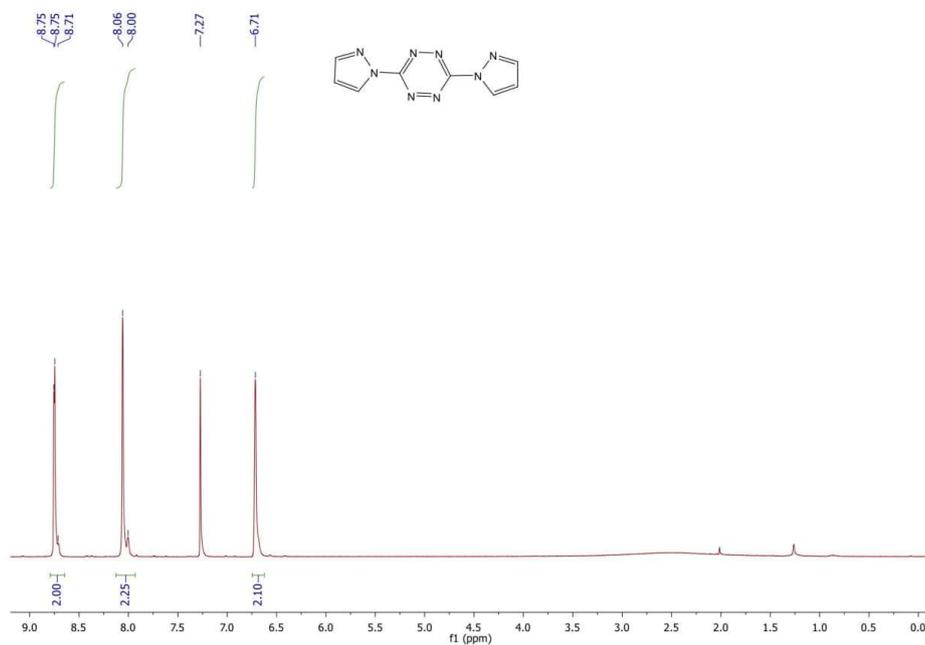


S41



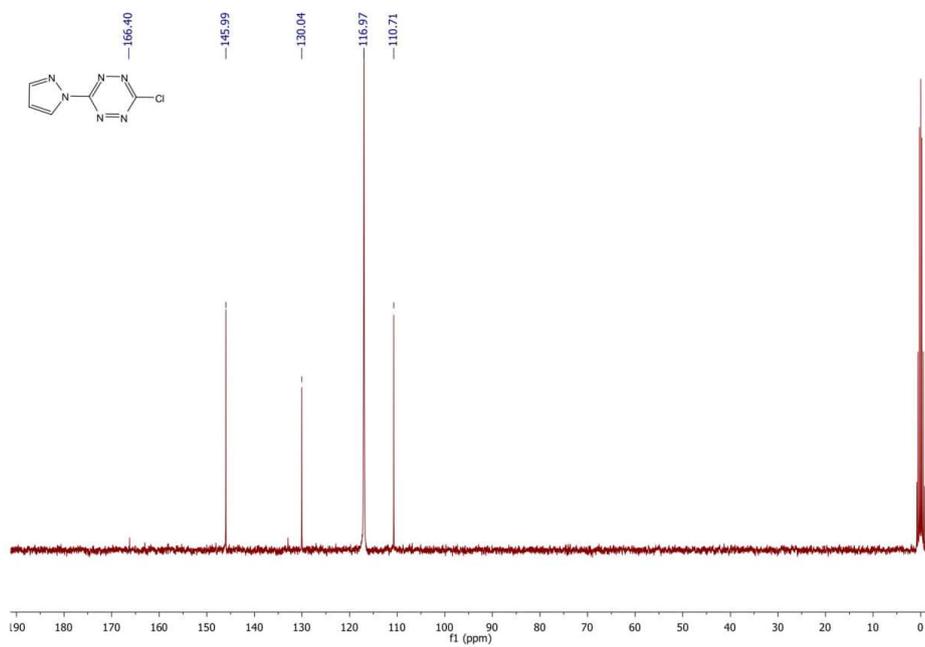
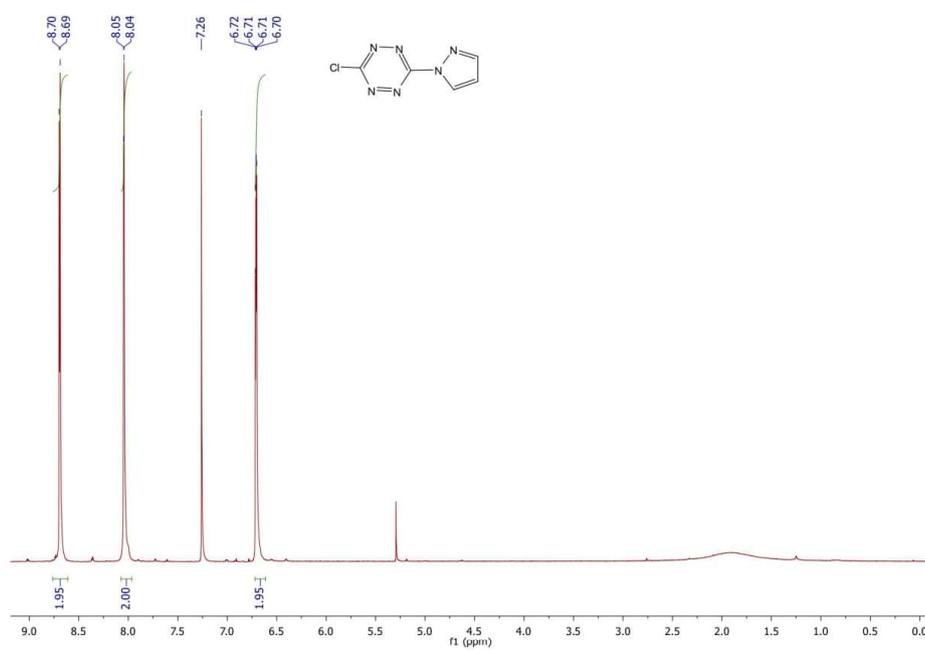
S42

3,6-di(1H-pyrazol-1-yl)-1,2,4,5-tetrazine **2g**



S43

3-chloro-6-(1H-pyrazol-1-yl)-1,2,4,5-tetrazine **2h**



S44

Chapitre 3. Réaction de *nitroso*-Diels-Alder oxydante avec les *s*-tétrazines, l'oxygène comme catalyseur et oxydant terminal respectivement

Dans l'espoir d'élargir le champs d'applications des tétrazines, nous avons choisi une autre réaction pour évaluer leur activité photocatalytique. Il s'agit de la réaction de *nitroso*-Diels-Alder oxydante dans laquelle le nitroso diénophile intermédiaire est généré *in situ* à partir d'hydroxylamines (**Schéma 43**).

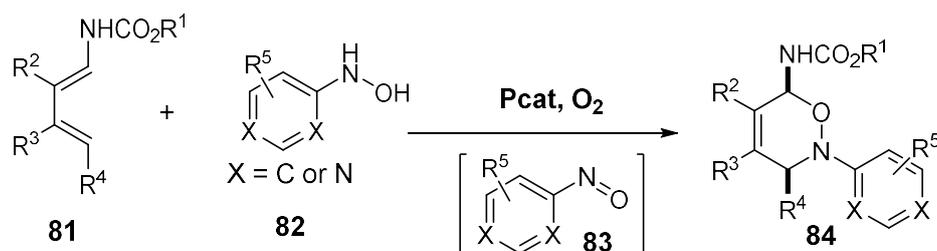


Schéma 43. Réaction de *nitroso*-Diels-Alder oxydante

Récemment, l'équipe de G. Masson a mis en place une version photorédox de cette transformation dans laquelle des N-arylhydroxylamines **82** sont oxydés par le complexe **Ru(bpy)₃Cl₂** excité sous la lumière bleue.¹¹⁶ L'oxygène moléculaire a été bien utilisé comme l'oxydant terminal pour régénérer le photocatalyseur. Bien qu'efficace, un grand excès de N-arylhydroxylamines était nécessaire en raison d'une réaction entre les N-arylhydroxylamines et le nitrosobenzène intermédiaire **83**. En dehors de complexes organométalliques, des exemples d'**NDA** oxydant impliquant un organocatalyseur et de l'oxygène moléculaire comme l'oxydant terminal sont insaisissables. Ainsi, grâce à des résultats prometteurs en terme d'activité oxydante que nous avons obtenus avant, nous avons supposé que les 3,6-dialcoxy-*s*-tétrazines pourraient constituer une alternative au complexe de ruthénium pour promouvoir une telle transformation.

Comme prévu, avec l'irradiation par des **LED** vertes sous atmosphère d'oxygène dans le dichlorométhane en présence de 2,6-lutidine, les 3,6-dialcoxy-*s*-tétrazines catalysent plus ou moins efficacement le modèle de réaction oxydative de **NDA** entre la N-[(4-méthoxycarbonyl)phényl] hydroxylamine **86** et le carbamate de benzyl-(penta-1,3-diène-1-yl) **85**, conduisant à la formation du cycloadduit **87** sous la forme d'un seul diastéréoisomère *cis*. En outre, une O-régiosélectivité complète a été observée (**Schéma 44**).

Les composés **76a** et **76f** se sont avérés donner les meilleurs résultats (rendement 49%). Inspirés par nos travaux antérieurs, nous avons pensé que la tétrazine active **76f** peut être générée *in situ* à partir de la 3,6-dichlorotétrazine **37**.

¹¹⁶ V. Santacroce, R. Duboc, M. Malacria, G. Maestri, G. Masson, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2095.

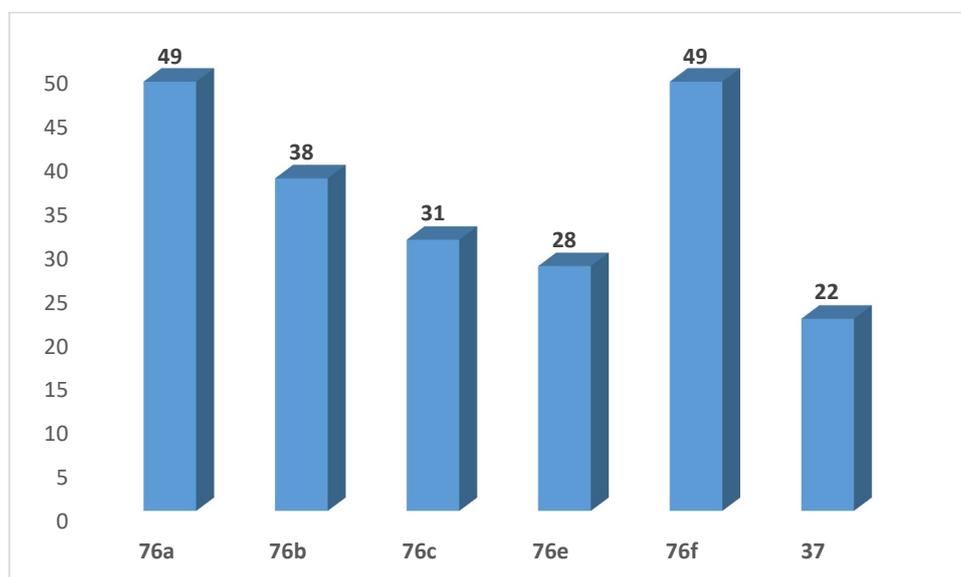
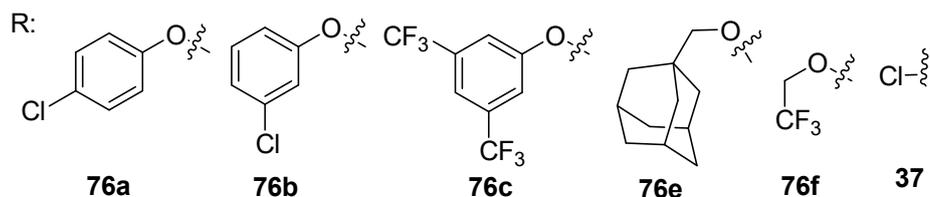
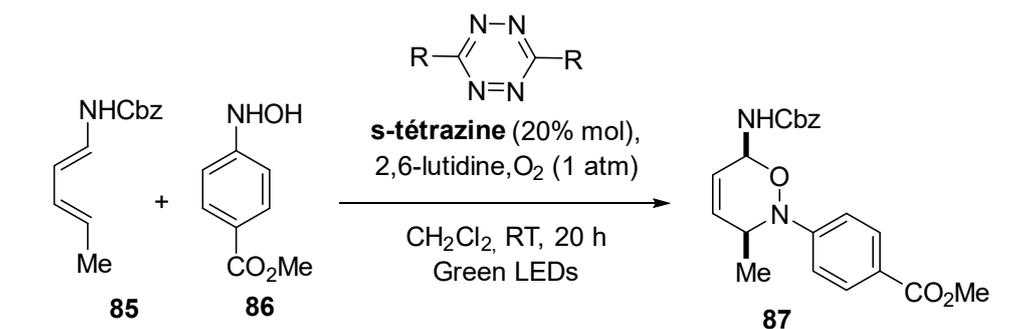


Schéma 44. Réaction de NDA oxydante assistée par les *s*-tétrazines

La tétrazine **76f** a été donc choisie pour l'optimisation des conditions réactionnelles. Un criblage de solvants a révélé que les alcools fluorés, le 2,2,2-trifluoroéthanol (**TFE**) et l'hexafluoro-2-propanol (**HFIP**) ont entraîné une accélération spectaculaire de la réaction (65% et 67% de rendement en seulement 2h), tandis que les alcools moins acides (**EtOH**) n'ont pas amélioré l'efficacité de la réaction. On suppose que les solvants protiques acides forts peuvent activer le nitrosobenzène via une liaison H avec plus d'électronégatif O-atome. Le chargement du catalyseur peut être réduit à 10% molaire sans perte significative de performance. Finalement, le rendement a été amélioré lorsque le diène **85** a été utilisé en léger excès pour éviter la condensation indésirable entre le nitroso intermédiaire et l'hydroxylamine **86**.

En fin de compte, à notre grande surprise, la réaction de **NDA** oxydante peut se produire en absence de lumière tout en conservant le rendement du produit cycloadduit **87** quelle que soit la nature du solvant. Cette observation a suggéré que l'état fondamental de tétrazine est capable d'oxyder **86**.

Avec les conditions réactionnelles optimisées, divers N-arylhydroxylamines et diène ont été testés (*cf* article joint). Puisque la tétrazine active **76f** peut être générée *in situ* à partir de la 3,6-dichlorotétrazine **37**. Nous avons élaboré deux protocoles distincts employant respectivement **76f** et **37** comme photocatalyseur. Ils offrent le même niveau d'efficacité. Finalement, nous avons proposé un mécanisme plausible corroboré par une série de réaction de contrôle.



Aerobic Tetrazine-Catalyzed Oxidative Nitroso-Diels-Alder Reaction of *N*-Arylhydroxylamines with Dienecarbamates: Access to Functionalized 1,6-Dihydro-1,2-oxazines

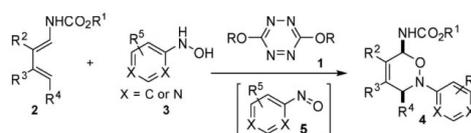
Tuan Le,^[a, b] Thibaut Courant,^[a] Jérémy Merad,^[a] Clémence Allain,^{*,[b]} Pierre Audebert,^{*,[b]} and Géraldine Masson^{*,[a]}

A new organocatalytic and environmentally friendly aerobic oxidative-catalyzed nitroso-Diels-Alder (NDA) reaction of *N*-arylhydroxylamines with dienecarbamates has been developed. 3,6-Bis(2,2,2-trifluoroethoxy)-*s*-tetrazine was found to be an effective catalyst to selectively oxidize various *N*-arylhydroxylamines in the presence of molecular oxygen, but in the absence of photostimulation, as a terminal oxidant. In addition, active catalytic species can be generated *in situ* from commercially available 3,6-dichlorotetrazine.

Oxidation reactions are fundamental chemical processes as witnessed by their heavy use in organic synthesis.^[1] Conceptually, molecular oxygen is considered as an ideal oxidant owing to low cost, abundance and non-toxicity.^[2] However, this last advantage goes hand in hand with a poor oxidizing ability for kinetics reasons. The use of molecular oxygen as sole oxidant to achieve the direct oxidation of organic molecules, therefore, involves high energy activation barriers and has seldom been reported.^[3] As a result, aerobic oxidations mostly require the presence of metal catalysts to activate molecular oxygen.^[2d,4] While metal-free protocols using organic compounds such as aminoxyl radical,^[5] quinone derivatives,^[6] flavin^[7] and others^[8] can be preferred to overcome the metal contamination, their relatively moderate oxidation potentials can limit their applications. Consequently, the development of new organic oxidants which can be used in catalytic amounts,

alongside with oxygen as the terminal oxidant, is still highly desirable.

In recent years, the generation of strong organic oxidants by visible-light photoexcitation of photosensitizers has attracted much attention.^[9] Many efficient photocatalytic systems have been developed using organic dyes such as eosin Y, cyanoarenes (4CzIPN) and acridinium salts.^[10] In this context, the work of Biswas on tetrazines^[11] caught our attention, since some of us brought to light over the past 15 years that 3,6-disubstituted *s*-tetrazines constitute a new class of organic fluorophores that display reversible reduction processes.^[12] In addition, their photophysical and redox properties are easily modulated by changing the electronic influence from the 3,6-substituents.^[12,13] With the idea of expanding further the synthetic potential of tetrazine catalysis, we herein report a mild and effective aerobic oxidative nitroso-Diels-Alder reaction (Scheme 1),^[14] which in particular does not require an additional visible light stimulus.



Scheme 1. Tetrazine-catalyzed oxidative NDA reaction.

In the last decades, our group^[15] and others^[16] have reported several efficient oxidative NDA reactions in which the nitroso dienophile intermediate **5** was generated *in situ* from hydroxylamines. As a matter of fact, we recently set up an oxidative Ru(bpy)₃Cl₂-catalyzed NDA reaction between transient nitrosoaryl derivatives and dienecarbamates.^[15a] Although effective, a large excess of *N*-arylhydroxylamines was required due to a competing reaction between *N*-arylhydroxylamines **3** and nitrosobenzene intermediates **5**.^[17] Additionally, examples of oxidative NDA involving an organocatalyst and molecular oxygen as a terminal oxidant are elusive. Driven by facing these two challenges, we assumed that 3,6-oxy-*s*-tetrazines could constitute competitive photocatalysts to promote such a tricky transformation. To that extent, we began our study by evaluating the potential of 3,6-bis(3-chlorophenoxy)-1,2,4,5-tetrazine **1a** to promote the model oxidative NDA reaction between *N*-[(4-methoxycarbonyl)phenyl]hydroxylamine (**3a**) and benzyl-(penta-1,3-dien-1-yl)carbamate (**2a**). It was found

[a] T. Le, Dr. T. Courant, Dr. J. Merad, Dr. G. Masson
Institut de Chimie des Substances Naturelles
CNRS UPR 2301
Université Paris-Sud
Gif-sur-Yvette Cedex 91198 (France)
Fax: (+33)1-6907-7247
E-mail: Géraldine.masson@cnrs.fr
Homepage: <http://www.icsn.cnrs-gif.fr/spip.php?article848>

[b] T. Le, Dr. C. Allain, Prof. P. Audebert
PPSM
ENS Cachan
CNRS
Université Paris-Saclay
Cachan 94235 (France)
E-mail: clemence.allain@ens-paris-saclay.fr
pierre.audebert@ens-paris-saclay.fr

Supporting information for this article is available on the WWW under <https://doi.org/10.1002/cctc.201901373>

This manuscript is part of the Special Issue on New Concepts in Homogeneous Catalysis.

that irradiation with green LEDs of **1a** (20 mol%) under O₂ atmosphere in CH₂Cl₂ in the presence of 2,6-lutidine led to the formation of cycloadduct **4a** as a single cis-diastereomer with 38% yield after 20 h. (Table 1, entry 1). Additionally, as

mediate and the unreacted hydroxylamine. Control experiments showed that the cycloaddition failed in the absence of tetrazines (entry 13).

Moreover, the combined action of oxygen and 2,6-lutidine was crucial to regenerate the catalyst. Indeed, the yield of **4a** did not exceed the catalyst loading (entries 14 and 15) when one of these reaction partners is missing. However, the use of light irradiation was still a limitation in view to scale up the process. Fortunately, we were pleased to find that similar yield in cycloadduct **4a** was obtained when the oxidative NDA reaction was carried out in the dark, regardless the nature of the solvent (entry 16 and 17). This striking observation suggested that the ground state of **1e** is able to oxidize **3a**. To our knowledge, only one example has been previously reported using tetrazine as light-free oxidant.^[20]

With the optimized reaction conditions in hand, the reaction scope was next investigated. As shown in Table 2, various *N*-arylhydroxylamines **3** substituted at the *para* or *meta* position with electron-rich or electron-poor substituents on aromatic rings were compatible with this oxidative catalytic process, affording expected 3,6-dihydro-1,2-oxazines **4b–h** in moderate to good yields and excellent diastereoselectivity. When *N*-(*ortho*-bromophenyl)hydroxylamine was used, two regioisomers **4i–a** and **4i–b** were isolated in a 5:1 ratio. A wide range of functional groups such as ester (**4a**), halides (**4b–4e** and **4g**), unprotected alcohol (**4j**), and ketone (**4k**) were demonstrated to be well tolerated. *N*-containing heteroaromatic groups as 2,4-dimethoxypyrimidine, can also be used as substrates (**4l**). In addition, dienecarbamates displaying various δ -substituents reacted smoothly to deliver cycloadducts **4m–o** in moderate to good yields (41–79%) Changing the steric profile or the electronic affinity of the substituents at the δ position of **2** did affect the regioselectivity of the NDA reaction **4m** and **4n** were isolated as a mixture of two regioisomers.^[18a] To our delight, the dienecarbamate derived from (*S*)-citronellol behaved likewise very well in this process to deliver **4o** in 53% yield. The oxidative NDA reaction was also successful on γ -substituted and unsubstituted dienes affording molecules **4p** and **4q**, respectively. A variety of protecting groups bonded to the nitrogen atom of **2**, including benzylthiocarbamate, propyn-1-yl carbamate, Alloc and Boc, were well tolerated. Finally, 1,3-cyclohexadiene could be used to give desired bicyclic product **4v** with a moderate yield of 45%. The model reaction could also be scaled-up to 1 mmol scale giving a better yield of desired compound (80%) **4a** showing that tetrazine catalysis (Table 1, entry 18) could be a very inexpensive way to perform aerobic oxidation reaction on a reasonable scale.

In order to set up a highly practical methodology and inspired by our previous work,^[15a] we reasoned that active 5-tetrazine oxidant **1e** might be generated *in situ* from commercially available 3,6-dichlorotetrazine **1f**. The ability of **1f** to be used as a pre-catalyst was evaluated by running the cycloaddition using 10 mol% of **1f** and 2 equiv. of 2,6-lutidine. To our delight, this protocol provides the same levels of efficiency than the procedure harnessing the preformed catalyst **1e**. This new set of conditions was applied to the synthesis of various 3,6-dihydro-1,2-oxazines **4** (Table 3). We observed that *N*-

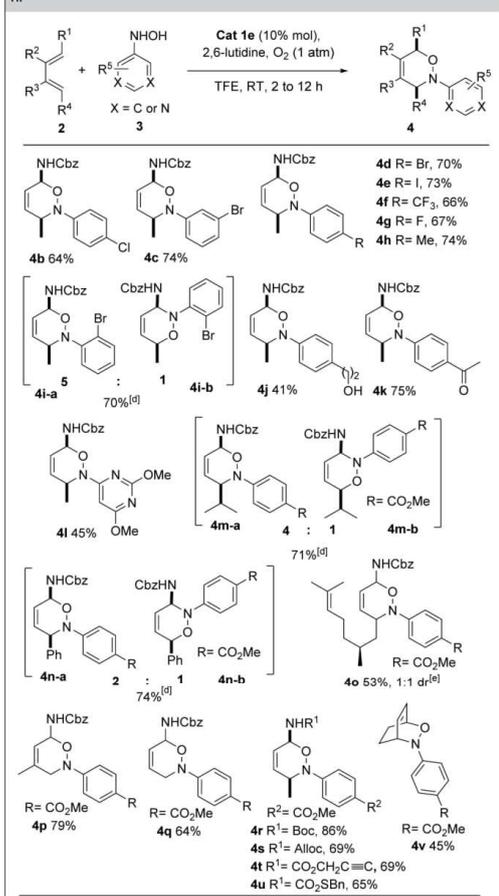
Table 1. Synthesis of 3,6-dihydro-1,2-oxazines: a survey of reaction conditions.^[a]

Entry	Pcat 1	X% mol	Solvent	Yield [%] ^[b]
1	1a	20	CH ₂ Cl ₂	38
2	1b	20	CH ₂ Cl ₂	49
3	1c	20	CH ₂ Cl ₂	31
4	1d	20	CH ₂ Cl ₂	28
5	1e	20	CH ₂ Cl ₂	49
6	1f	20	CH ₂ Cl ₂	22
7 ^[c]	1e	20	TFE	65
8 ^[c]	1e	20	HFIP	67
10	1e	20	EtOH	42
11	1e	10	TFE	65
12 ^[d]	1e	10	TFE	74
13 ^[d]	-	10	TFE	0
14 ^[d,e]	1e	10	TFE	25
15 ^[d]	1e	10	TFE	27
16 ^[c-al]	1e	10	TFE	74
17 ^[c-al]	1e	10	CH ₂ Cl ₂	48
18 ^[c-h]	1e	10	TFE	80

[a] General conditions: **2a** (0.10 mmol, 1 equiv.), **3a** (0.10 mmol), **1** (0.020 equiv), in CH₂Cl₂ (1 mL) irradiated with 5 W green LEDs at RT for 20 h, [b] Yields refer to chromatographically pure products, [c] For 2 h. Irradiated with 5 W green LEDs, [d] With 1.2 equiv. of **2a**, [e] Reaction conducted under argon atmosphere, [f] Reaction conducted without base, [g] Reaction performed in the dark, [h] Reaction performed on a 1 mmol scale (of **3a**).

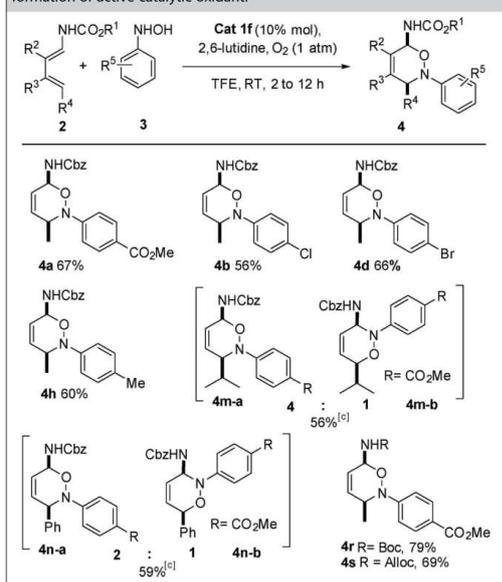
expected, and consistently with our previous DFT calculations,^[15c] a complete *O*-regioselectivity was observed.^[18] Encouraged by this observation, other dyes **1b–e** (entries 2–5) were tested and compounds **1b** and **1e** were found to give the best results (49% yield, entry 4). A screening of solvents revealed that fluorinated alcohols, 2,2,2-trifluoroethanol (TFE, entry 8) and hexafluoro-2-propanol (HFIP, entry 9) resulted in a dramatic rate reaction acceleration (65% and 67% yield in only 2 h), while less acidic alcohols (EtOH, entry 10) did not improve the reaction efficiency. In light of these results and a recent work,^[19] we hypothesize that stronger acidic protic solvents can activate nitrosobenzene via H-bonding with more electronegative O-atom.^[19] To our delight, the catalyst loading can be reduced down to 10 mol% without significant loss of performance (entry 11). Ultimately, the yield was improved when diene **3a** was used in slight excess (entry 12). This last observation revealed that those reaction conditions are uniquely efficient to prevent undesired condensation between the nitroso inter-

Table 2. Substrates scope of the organocatalytic oxidative NDA reaction.^[a,b,c]



[a] General conditions: **3** (0.1 mmol, 1 equiv.), **2** (0.12 mmol, 1.2 equiv.), **1 e** (0.01 equiv.), 2,6-lutidine (0.21 mmol) in TFE (1 mL) at RT for 2 to 12 h, [b] Yields refer to chromatographically pure product, [c] d.r. > 95:5 determined by ¹H NMR spectroscopy of the crude reaction mixture, [d] r.r. determined by ¹H NMR spectroscopy of the crude reaction mixture, [e] d.r. determined by ¹H NMR spectroscopy of the crude reaction mixture.

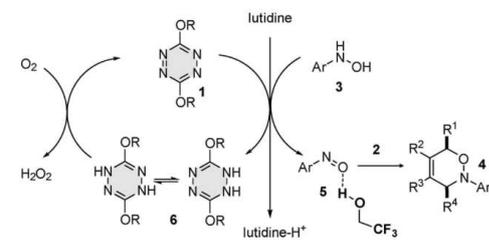
Table 3. Substrates scope of the oxidative NDA reaction with in situ formation of active catalytic oxidant.^[a,b,c]



[a] Reaction conditions: **3** (0.1 mmol, 1 equiv.), **2** (0.12 mmol, 1.2 equiv.), **1 e** (0.01 equiv.), 2,6-lutidine (0.21 mmol) in TFE (1 mL) at RT for 2 to 12 h, [b] Yields, 2,6-lutidine (0.21 mmol) in TFE (1 mL) at RT for 2 h, [c] Isolated yields, [d] d.r. > 95:5 determined by ¹H NMR spectroscopy of the crude reaction mixture, [e] d.r. determined by ¹H NMR spectroscopy of the crude reaction mixture. ■ check 2x[b] and there is no [d] ■

arylhydroxylamines bearing slightly electron-donating or electron-withdrawing substituents successfully afforded the corresponding cycloadducts. Finally, we were pleased to observe that this method was also applicable to various diene-carbamates (**4n**, **4r** and **4s**).

To gain some insight into the reaction mechanism, control experiments were conducted. First of all, the nature of the solvents (TFE or DCM) does not impact the reduction and oxidation potentials of **1 a** and **3 a**, respectively. In contrast, the oxidation potential of **3 a** was dramatically decreased when the



Scheme 2. Suggested reaction mechanism

resulting nitroso compound activated through hydrogen bonding with TFE afforded the NDA cycloadduct **4**^[7,13]. On the other hand, as previously mentioned by Pinner,^[22] oxidation of the dihydrotetrazine by molecular oxygen could regenerate the organocatalytic tetrazine oxidant **1**. The formation of H₂O₂ was demonstrated by a potassium iodide-starch indicator test (see Supporting Information).^[23]

In conclusion, we have demonstrated that 3,6-dioxy-*s*-tetrazine, which can be prepared in situ from commercially available dichlorotetrazine, efficiently catalyzes the aerobic oxidative NDA reaction. Various *N*-arylhydroxylamines underwent aerobic oxidation and NDA reaction to produce oxazines with excellent diastereoselectivities. Most importantly, the ease of experimental conditions coupled with the use of molecular oxygen as a terminal oxidant make this process in line with the global challenge of designing environmentally friendly catalytic processes. We believe that such a process could find useful applications in view of the scope of NDA reaction and that the concept could be extended to other transformations involving nitrosoaryl compounds.

Experimental Section

Additional data supporting the conclusions are available in the Supporting Information

General procedure

In a flame-dried tube ($\varnothing = 10$ mm) were placed diene **2** (0.12 mmol, 1.2 equiv.), *N*-arylhydroxylamine **3** (0.10 mmol, 1 equiv.) and tetrazine **1e** (0.01 equiv.). Then 2,6-lutidine (25 μ L, 2.1 equiv.) and TFE (1 mL) were added and the solution was sparged with O₂ for 1 min. The balloon was left on the top of the tube to maintain the O₂ atmosphere and the solution was stirred at rt for 2 hours. The reaction was quenched by careful addition of a solution 1 M of HCl. The solution was extracted with DCM (3 times) and the combined organic phases were dried with MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum. The residue was purified by silica gel flash chromatography (P.E./EtOAc gradient).

Acknowledgements

We thank ICSN for funding. TC and JM thanks the Labex Charm3at (ANR-11-LABX-0039) for postdoctoral fellowships and TL thanks for a financial support of Master. PA thanks the Institut Universitaire de France for personal and financial support.

Conflict of Interest

The authors declare no conflict of interest.

Keywords: Organocatalytic oxidation • tetrazines • oxidative nitroso Diels-Alder reaction • aerobic cycloaddition • heterocycles

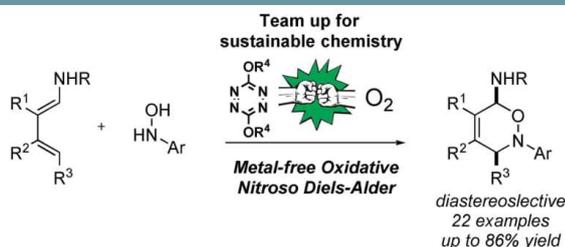
- [1] Selected reviews: a) J. E. Bäckvall, *Modern Oxidation Methods*, Wiley-VCH, New York, 2004; b) G. Tojo, M. Fernandez, *Oxidation of Alcohols to Aldehydes and Ketones*, Springer, Berlin, 2006; c) J. E. Bäckvall, Ed. *Modern Oxidation Methods*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, Germany, 2005; d) A. B. Jones, J. Wang, A. T. Hamme, W. Han, *Oxygen in Encyclopedia of reagents for organic synthesis* 2013; e) S. S. Stahl, P. L. Alsters, *Liquid phase aerobic oxidation catalysis: industrial applications and academic perspectives*, Wiley, New York, 2016; f) D. W. Goodman, *Nature* 2008, 454, 948; g) S. Caron, R. W. Dugger, S. G. Ruggeri, J. A. Ragan, D. H. B. Ripin, *Chem. Rev.* 2006, 106, 2943
- [2] Selected reviews: a) I. Hermans, J. Peeters, P. A. Jacobs, *Top. Catal.* 2008, 48, 41; b) I. Hermans, J. Peeters, P. A. Jacobs, *Top. Catal.* 2008, 50, 124; c) I. Hermans, E. S. Spier, U. Neuenschwander, N. Turrà, A. Baiker, *Top. Catal.* 2009, 52, 1162; d) S. E. Allen, R. R. Walvoord, R. Padilla-Salinas, M. C. Kozłowski, *Chem. Rev.* 2013, 113, 6234; e) Y.-F. Liang, N. Jiao, *Acc. Chem. Res.* 2017, 50, 1640.
- [3] a) J. R. McNesby, C. A. Heller, *Chem. Rev.* 1954, 54, 325; b) L. Vanoye, A. Aloui, M. Pablos, R. Philippe, A. Percheron, A. Favre-Régouillon, C. de Bellefon, *Org. Lett.* 2013, 15, 5978
- [4] Selected recent reviews: a) M. T. Schümperli, C. Hammond, I. Hermans, *ACS Catal.* 2012, 2, 1108; b) B. Chen, L. Wang, S. Gao, *ACS Catal.* 2015, 5, 5851; c) S. Muthusamy, N. Kumarswamyreddy, V. Kesavan, S. Chandrasekaran, *Tetrahedron Lett.* 2016, 57, 5551; d) D. Wang, A. B. Weinstein, P. B. White, S. S. Stahl, *Chem. Rev.* 2018, 118, 2636; e) C. A. Hone, C. O. Kappe, *Top. Curr. Chem.* 2019, 377; f) X. Jiang, J. Liu, S. Ma, *Org. Process Res. Dev.* 2019, 23, 825.
- [5] Selected reviews: a) R. Liu, C. Dong, X. Liang, X. Wang, X. Hu, *J. Org. Chem.* 2005, 70, 729; b) M. V. N. De Souza, *Mini-Rev. Org. Chem.* 2006, 3, 155; c) B. Karimi, A. Biglari, J. Clark, V. Budarin, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2008, 46, 7210; *Angew. Chem.* 2007, 38, 7348; d) J. Piera, J.-E. Bäckvall, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2008, 47, 3506; *Angew. Chem.* 2008, 19, 3558; e) Q. Cao, L. M. Dornan, L. Rogan, N. L. Hughes, M. J. Muldoon, *Chem. Commun.*, 2014, 50, 4524; f) R. Prebil, G. Stavber, S. Stavber, *Eur. J. Org. Chem.* 2014, 2, 395; g) H. A. Beejapur, Q. Zhang, K. Hu, L. Zhu, J. Wang, Z. Ye, *ACS Catal.*, 2019, 9, 2777.
- [6] A review on quinone-catalyzed oxidation: a) A. E. Wendlandt, S. S. Stahl, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2015, 54, 14638; *Angew. Chem.* 2015, 49, 14848; selected examples: b) A. E. Wendlandt, S. S. Stahl, *Org. Lett.* 2012, 14, 2850; c) B. Li, A. E. Wendlandt, S. S. Stahl, *Org. Lett.* 2019, 21, 1176; d) A. E. Wendlandt, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* 2014, 136, 11910.
- [7] Reviews on flavin-catalyzed oxidations: a) F. G. Gelalcha, *Chem. Rev.* 2007, 107, 3338; b) Y. Imada, T. Naota, *Chem. Rev.* 2007, 7, 354; c) G. de Gonzalo, M. W. Fraaije, *ChemCatChem* 2013, 5, 403; d) H. Iida, Y. Imada, S.-I. Murahashi, *Org. Biomol. Chem.* 2015, 13, 7599; e) J. Dong, F.-F. Elena, H. E. P. C. Frank, P. Milja, S. Sandy, W. Yonghua, Y. Sabry, Z. Wuyuan, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2018, 57, 9238; Recent selected examples: f) J. Zelenka, E. Svobodová, J. Tarábek, I. Hoskovcová, V. Boguschová, S. Bailly, M. Sikorski, J. Roithová, R. Cibulka, *Org. Lett.* 2019, 21, 114; g) A. T. Murray, M. J. Dowley, F. Pradaux-Caggiano, A. Baldansuren, A. J. Fielding, F. Tuna, C. H. Hendon, A. Walsh, G. C. Lloyd-Jones, M. P. John, D. R. Carbery, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2015, 54, 8997; *Angew. Chem.* 2015, 127, 9125.
- [8] Selected examples: a) P. Lahtinen, E. Lankinen, M. Leskelä, T. Repo, *Appl. Catal. A* 2005, 295, 177; b) L. Melone, C. Punta, *Beilstein J. Org. Chem.* 2013, 9, 1296.
- [9] For selected reviews, see: a) D. Ravelli, M. Fagnoni, A. Albinì, *Chem. Soc. Rev.* 2013, 42, 97; b) N. A. Romero, D. A. Nicewicz, *Chem. Rev.* 2016, 116, 10075. c) I. Ghosh, L. Marzo, A. Das, R. Shaikh, B. König, *Acc. Chem. Res.* 2016, 49, 1566; d) S. P. Pitre, C. D. McTiernan, J. C. Scaiano, *ACS Omega* 2016, 1, 66; e) K. Zeitle, Metal-free Photo(redox) Catalysis, In *Visible Light Photocatalysis in Organic Chemistry*, C. R. J. Stephenson, T. P. Yoon, D. W. MacMillan, C., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2018, see also selected recent reviews on photocatalysis: f) C. K. Prier, D. A. Rankic, D. W. MacMillan, *Chem. Rev.* 2013, 113, 5322; g) D. M. Schultz, T. P. Yoon, *Science* 2014, 343, 1239176; h) M. D. Kärkäs, B. S. Matsuura, C. R. J. Stephenson, *E Science* 2015, 349, 1285; i) L. Marzo, S. K. Pagire, O. Reiser, B. König, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2018, 57, 10034; *Angew. Chem.* 2018, 32, 10188.
- [10] Selected examples: a) S. Fukuzumi, K. Ohkubo, *Org. Biomol. Chem.* 2014, 12, 6059; b) D. A. Nicewicz, T. M. Nguyen, *ACS Catal.* 2014, 4, 355; c) C. Yang, J. D. Yang, Y. H. Li, X. Li, J. P. Cheng, *J. Org. Chem.* 2016, 81, 12357; d) A. Joshi-Pangu, H. G. Roth, S. F. Oliver, L.-C. Campeau, D. A. Nicewicz, D. A. DiRocco, *J. Org. Chem.* 2016, 81, 7244; e) F. Le Vaillant, M. Garreau, S. Nicolai, G. Gryn'ova, C. Corminboeuf, J. Waser, *Chem. Sci.* 2018, 9, 5883; f) E. Speckmeier, T. Fischer, K. Zeitle, *J. Am. Chem. Soc.* 2018, 140, 15353.

- [11] a) S. Samanta, S. Das, P. Biswas, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 11184; b) S. Samanta, P. Biswas, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 84328; c) S. Samanta, S. Ray, A. B. Ghosh, P. Biswas, *RSC Adv.* **2016**, *6*, 39356.
- [12] For a review, see: a) G. Clavier, P. Audebert, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 3299; For selected examples, see b) P. Audebert, F. Miomandre, G. Clavier, M. C. Vernieres, S. Badré, R. Meallet-Renault, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 5667; c) Y. H. Gong, F. Miomandre, R. Meallet-Renault, S. Badré, L. Galmiche, J. Tang, P. Audebert, G. Clavier, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 6121; d) J. Malinge, C. Allain, L. Galmiche, F. Miomandre, P. Audebert, *Chem. Mater.* **2011**, *23*, 4599; e) E. Jullien-Macchi, C. Allain, V. Alain-Rizzo, C. Dumas-Verdes, L. Galmiche, J.-F. Audibert, M. Berhe Desta, R. B. Pansu, P. Audebert, *New J. Chem.* **2014**, *38*, 3401; f) E. Jullien-Macchi, V. Alain-Rizzo, C. Allain, C. Dumas-Verdes, P. Audebert, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 34127; g) Z. Qing, P. Audebert, G. Clavier, F. Miomandre, J. Tang, T. T. Vu, *J. Electroanal. Chem.* **2009**, 632, 39.
- [13] a) F. Gückel, A. H. Maki, F. A. Neugebauer, D. Schweitzer, H. Vogler, *Chem. Phys.* **1992**, *164*, 217; b) T. W. Myers, C. J. Snyder, D. E. Chavez, R. J. Scharff, J. M. Veauthier, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 10590; c) D. E. Chavez, D. A. Parrish, L. Mitchell, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 8666; *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 8808.
- [14] For selected review of nitroso Diels-Alder reactions, see: a) H. Yamamoto, N. Momiyama, *Chem. Commun.* **2005**, 3514; b) H. Yamamoto, M. Kawasaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2007**, *80*, 595; c) Y. Yamamoto, H. Yamamoto, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2031; d) B. S. Bodnar, M. J. Miller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5630; *Angew. Chem.* **2011**, *25*, 5746. For selected reviews on the synthetic applications of nitroso Diels-Alder products see: e) S. Carosso, M. J. Miller, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 7445; f) V. Eschenbrenner-Lux, K. Kumar, H. Waldmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 11146; *Angew. Chem.* **2014**, *8*, 2166.
- [15] a) V. Santacrocce, R. Duboc, M. Malacria, G. Maestri, G. Masson, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2095; b) A. Dumoulin, G. Masson, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 10154; see also: c) J. Pous, T. Courant, G. Bernadat, B. I. Ioga, F. Blanchard, G. Masson, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 11950.
- [16] Selected examples of oxidative NDA reactions: a) C. P. Frazier, A. Bugarin, J. R. Engelking, J. Read de Alaniz, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3620; b) J. M. Chen, C. J. Chang, Y. J. Ke, R. S. Liu, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 4306; c) C. P. Frazier, L. I. Palmer, A. V. Samoshin, J. Read de Alaniz, *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 3353; see also, Selected review, see: d) B. G. Gowenlock, G. B. Richter-Addo, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3315; e) L. I. Palmer, C. P. Franzier, J. Read de Alaniz, *Synthesis* **2014**, 46, 269.
- [17] For a recent review, see: a) D. Beaudoin, J. D. Wuest, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 258; For selected examples, see: b) A. P. Lightfoot, R. G. Pritchard, H. Wan, J. E. Warren, A. Whiting, *Chem. Commun.* **2002**, *18*, 2072; c) S. K. Quek, I. M. Lyapkalo, H. V. Huynh, *Synthesis* **2006**, *9*, 1423; d) J. A. K. Howard, G. Ilyashenko, H. A. Sparkes, A. Whiting, A. R. Wright, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 869.
- [18] For discussions on regioselectivity in NDA reaction, see: a) L. Brulíková, A. Harrison, M. J. Miller, J. Hlaváč, J. Beilstein, *J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 1949; b) G. Galvani, R. Lett, C. Kouklovsky, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 15604; c) A. G. Leach, K. N. Houk, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5192; d) D. L. Boger, M. Patel, F. Takusagawa, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1911; See, also: e) J. M. Janey, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 4364–4372; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4292.
- [19] Selected examples showing the beneficial effect of fluorinated solvents: a) I. A. Shuklov, N. V. Dubrovina, A. Börner, *Synthesis* **2007**, 2925; b) J.-P. Bégué, D. Bonnet-Delpon, B. Crousse, *Synlett* **2004**, 18; c) D. Gimenez, A. Dose, N. L. Robson, G. Sandford, S. L. Cobb, C. R. Coxon, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 4081; d) R. H. Vekariya, J. Aubé, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3534; e) H. F. Motiwala, R. H. Vekariya, J. Aubé, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5484; f) B. Carbain, H. Lebraud, C. R. Coxon, K. J. Elliott, C. J. Matheson, E. Meschini, A. R. Roberts, D. M. Turner, C. Wong, C. Cano, R. J. Griffin, I. R. Hardcastle, B. T. Golding, *Chem. Eur. J.* **2013**, *20*, 2311; g) H. Schwertfeger, *Synlett*, **2010**, 2971; h) M. J. Thompson, B. Chen, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7084; i) J. A. Berkessel, D. Adrio, D. Hüttenhain, J. M. Neudörfel, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8421; j) T. Varlet, G. Levitre, P. Retailleau, G. Masson, *Bioorg. Med. Chem.* **2019**, *27*, 2438; k) S. Pradhan, S. Roy, S. Ghosh, I. Chatterjee, *Adv. Synth. Catal.* **2019**, 361, doi: 10.1002/adsc.201900788.
- [20] R. E. Sammelson, M. Olmstead, M. J. Haddadin, M. J. Kurth, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 9265.
- [21] a) D. C. Miller, K. T. Tarantino, R. R. Knowles *Top. Curr. Chem.* **2016**, 374: 30; b) G. J. Choi, Q. Zhu, D. C. Miller, C. J. Gu, R. R. Knowles, *Nature* **2016**, *539*, 268; c) E. C. Gentry, R. R. Knowles, *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 1546.
- [22] A. Pinner, *Chem. Ber.* **1897**, *30*, 1871.
- [23] C. W. Hsu, H. Sundén *Org. Lett.* **2018**, *20*, 2051.

Manuscript received: July 29, 2019

Version of record online: ■■■, ■■■■

COMMUNICATIONS



*T. Le, Dr. T. Courant, Dr. J. Merad,
Dr. C. Allain*, Prof. P. Audebert*,
Dr. G. Masson**

1 – 6

Aerobic Tetrazine-Catalyzed Oxidative Nitroso-Diels-Alder Reaction of N-Arylhydroxylamines with Dienecarbamates: Access to Functionalized 1,6-Dihydro-1,2-oxazines



Organocatalysis: New s-tetrazine derivatives were revealed to be effective organocatalysts for the oxidative nitroso-Diels-Alder (NDA) reaction of N-arylhydroxylamines with dienecarbamates. Using molecular oxygen as a terminal oxidant, a series of function-

alized 1,6-dihydro-1,2-oxazines were prepared in moderate to good yields with excellent diastereoselectivity. This mild and eco-friendly oxidation method is applicable to a broad substrate range.

 s-tetrazine derivatives are effective #organocatalysts for the oxidative nitroso-Diels-Alder reaction of N-arylhydroxylamines with dienecarbamates using molecular oxygen as a terminal oxidant @u_psd and @UnivParisSaclay

Share your work on social media! *ChemCatChem* has added Twitter as a means to promote your article. Twitter is an online microblogging service that enables its users to send and read short messages and media, known as tweets. Please check the pre-written tweet in the galley proofs for accuracy. If you, your team, or institution have a Twitter account, please include its handle @username. Please use hashtags only for the most important keywords, such as #catalysis, #nanoparticles, or #proteindesign. The ToC picture and a link to your article will be added automatically, so the **tweet text must not exceed 250 characters**. This tweet will be posted on the journal's Twitter account (follow us @ChemCatChem) upon publication of your article in its final (possibly unpaginated) form. We recommend you to re-tweet it to alert more researchers about your publication, or to point it out to your institution's social media team.

ORCID (Open Researcher and Contributor ID)

Please check that the ORCID identifiers listed below are correct. We encourage all authors to provide an ORCID identifier for each coauthor. ORCID is a registry that provides researchers with a unique digital identifier. Some funding agencies recommend or even require the inclusion of ORCID IDs in all published articles, and authors should consult their funding agency guidelines for details. Registration is easy and free; for further information, see <http://orcid.org/>.

Prof. Pierre Audebert
Dr. Clémence Allain
Dr. Jérémy Merad
Tuan Le
Dr. Géraldine Masson
Dr. Thibaut Courant

CHEMCAT**CHEM**

Supporting Information

© Copyright Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 69451 Weinheim, 2019

Aerobic Tetrazine-Catalyzed Oxidative Nitroso-Diels-Alder Reaction of N-Arylhydroxylamines with Dienecarbamates: Access to Functionalized 1,6-Dihydro-1,2-oxazines

Tuan Le, Thibaut Courant, Jérémy Merad, Clémence Allain,* Pierre Audebert,* and Géraldine Masson*This manuscript is part of the Special Issue on New Concepts in Homogeneous Catalysis.

Supporting Information for:

Aerobic Tetrazine-Catalyzed Oxidative Nitroso-Diels-Alder Reaction of N-Arylhydroxylamines with Dienecarbamates: Access to Functionalized 1,6-Dihydro-1,2-oxazines

Tuan Le, Thibaut Courant, Jérémy Mérad Clémence Allain, Pierre Audebert and
Géraldine Masson.

Table of Contents

List of Abbreviations	p2
1. General Remarks	p2
2. General Procedure for synthesis of compounds 1a to 1e	p3
3. Synthesis and analytical data for compounds 1a to 1e	p3
4. General Procedure for synthesis of compounds 4a to 4v	p4
5. Synthesis and analytical data for compounds 4a to 4v	p5
6. Electrochemical data and Stern-Volmer experiments	p14
7. Hydrogen peroxide highlight with Starch/potassium iodide	p19
8. ¹ H and ¹³ C NMR spectra of compounds 1c to 4v	p20

List of Abbreviations

P.E	Petroleum Ether
EtOAc	Ethyl acetate
Tz	1,2,4,5-tetrazine
TFE	1,1,1-trifluoroethanol
ACN	Acetonitrile

1. General Remarks

All reactions were carried out under oxygen atmosphere in dried glassware with magnetic stirring. Unless otherwise stated, all reagents were obtained from commercial suppliers and used without further purification. Solvent (TFE) was purchased from commercial suppliers (fluorochem) and used without distillation.

Analytical thin layer chromatography (TLC) plates were purchased from Merck KGaA (silica gel 60 F₂₅₄). Visualization was accomplished by irradiation with a UV light at 254 nm. Chromatography was performed using silica gel 60 (40–63 μm) from Merck.

Proton (¹H) and carbon (¹³C) NMR spectra were recorded on Bruker spectrometers: Avance 300 MHz (QNP - ¹³C, ³¹P, ¹⁹F - probe or Dual ¹³C probe) and Avance 500 MHz (BB0 - ATM probe or BBI - ATM probe). Proton chemical shifts (δ) are reported in parts per million (ppm) relative to tetramethylsilane (TMS) with the solvent resonance employed as the internal standard (CDCl₃ δ 7.26 ppm; DMSO-d₆ δ 2.50 ppm; Acetone-d₆ δ 2.05 ppm; CD₃CN δ 1.94 ppm). Data are reported as follows: chemical shift, multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, p = pentet, s = sextet, h = heptet, m = multiplet, br = broad), coupling constants (J) and integration. Coupling constants (J) are reported in Hertz (Hz). Carbon chemical shifts are reported in ppm from tetramethylsilane (TMS) with the solvent resonance as the internal standard (CDCl₃ δ 77.0 ppm; DMSO-d₆ δ 39.52 ppm; Acetone-d₆ δ 29.84 ppm).

Infrared spectra were recorded on Perkin Elmer Spectrum 100 FT-IR spectrometer and absorption frequencies were reported in reciprocal centimeters (cm⁻¹).

Melting points, measured in capillary tubes on a Büchi B-540 apparatus, are uncorrected.

Mass spectra were obtained from a AEI MS-9 using electron spray ionization (ESI).

Dienecarbamates **2** were prepared according to literature procedures. [1]

N-arylhydroxylamines **3** were prepared according to literature procedures. [2]

[1] (a) Gelis, C.; Levitre, G.; Merad, J.; Retailleau, P.; Neuville, L.; Masson, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 12121–12125; (b) Dumoulin, A.; Masson, G. *J. Org. Chem.* **2016**, 10154–10159.

[2] (a) Pous, J.; Courant, T.; Bernadat, G.; Ioga, B. I.; Blanchard, F.; Masson, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 11950–11953; (b) Santacroce, V.; Duboc, R.; Malacria, M.; Maestri, G.; Masson, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2017, 2095–2098.

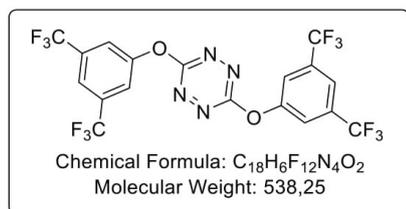
2. General Procedure for synthesis of compounds 1a to 1e

To a solution of 3,6-dichlorotetrazine (1.0 equiv) in anhydrous CH_2Cl_2 (8×10^{-2} M) were added a alcohol derivative (2 equiv), then 2,4,6-collidine (2 equiv). The resulting mixture was then stirred and heated under reflux until complete conversion (monitored by TLC). The solvent was then removed under reduce pressure and the residue was purified by silica gel flask chromatography (CH_2Cl_2 or petroleum ether/ CH_2Cl_2 gradient). In some cases, the desired product as a precipitate was filtered, washed with cold dichloromethane and used without further purification.

3. Synthesis and analytical data for compounds 1a to 1e

s-tetrazines **1a**, **1b**, and **1e** were prepared according reported procedures.³

3,6-bis(3,5-bis(trifluoromethyl)phenoxy)-1,2,4,5-tetrazine **1c**



Pink solid (655 mg, 76% yield).

^1H NMR (300 MHz, CD_3CN) δ (ppm): 8.02 (s, 2H), 7.98 (s, 4H);

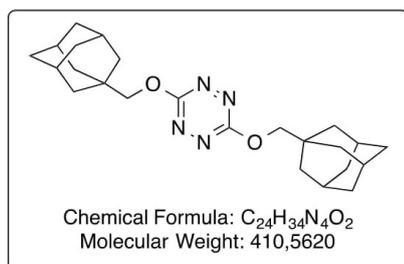
^{19}F NMR (282 MHz, CD_3CN) δ (ppm): -63.54;

^{13}C NMR (75 MHz, CD_3CN) δ (ppm): 167.0 (2C), 152.9 (2C), 132.9 (4C), 122.0 (4C), 120.2 (4C), 117.0 (2C);

IR (neat) ν (cm^{-1}): 3055, 1406, 1347, 1264, 1174, 1133, 956, 902, 847, 732, 702;

Mp: 217°C.

3,6-bis(((1s,3s)-adamantan-1-yl)methoxy)-1,2,4,5-tetrazine **1d**



Pink solid (216 mg, 33% yield).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 4.12 (s, 4H), 2.04 (m, 6H), 1.79-1.69 (m, 24H);

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 166.4 (2C), 79.4 (2C), 39.1 (6C), 36.9 (6C), 33.7 (2C), 28.0 (6C);

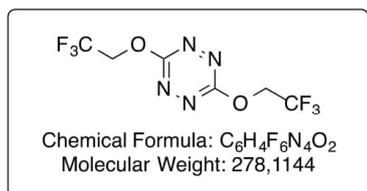
IR (neat) ν (cm^{-1}): 3676, 2988, 2902, 1451, 1407, 1394, 1242, 1230, 1075, 1066, 1057, 892, 880;

Mp: 176°C.

³ E. Julien-Macchi, V. Alain-Rizzo, C. Allain, C. Dumas-Verdes, P. Audebert, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 34127

3,6-bis(2,2,2-trifluoroethoxy)-1,2,4,5-tetrazine **1e**

Pink solid (271 mg, 61% yield).



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 5.01 (q, *J* = 7.9 Hz, 2H);

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 166.7, 122.4 (d, *J* = 277.6 Hz, CF₃), 65.1 (d, *J* = 37.7 Hz, CH₂);

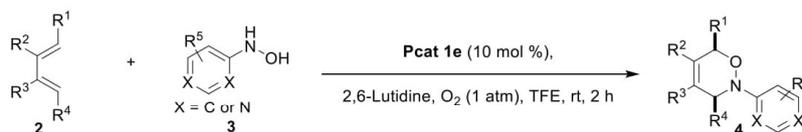
¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ (ppm): -73.8;

IR (neat) ν (cm⁻¹): 3676, 2988, 2902, 1406, 1394, 1250,

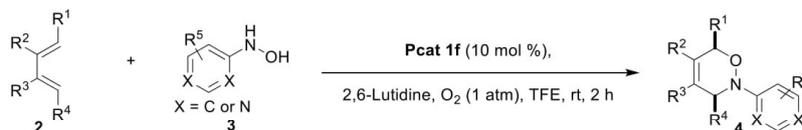
1230, 1075, 1066, 892, 879;

Mp: 82°C.

4. General Procedure for synthesis of compounds **4a** to **4v**



Procedure A: In a flame-dried tube (Ø = 10 mm) were placed diene **2** (0.12 mmol, 1.2 equiv.), N-arylhydroxylamine **3** (0.10 mmol, 1 equiv.) and tetrazine **1e** (0.01 equiv.). Then 2,6-lutidine (25 µL, 2.1 equiv) and TFE (1 mL) were added and the solution was degassed with O₂ for 1 min. The balloon was left on the top of the tube to maintain the O₂ atmosphere and the solution was stirred at rt for 2 hours. The reaction was quenched by careful addition of a solution 1M of HCl. The solution was extracted with DCM (3 times) and the combined organic phases were dried with MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum. The residue was purified by silica gel flash chromatography (P.E/EtOAc gradient).

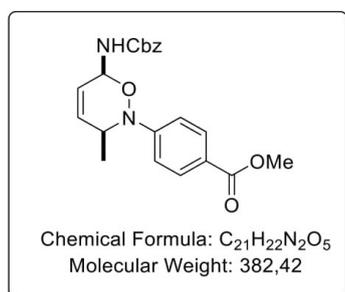


Procedure B: In a flame-dried tube (Ø = 10 mm) were placed diene **2** (0.12 mmol, 1.2 equiv.), N-arylhydroxylamine **3** (0.10 mmol, 1 equiv.) and tetrazine **1f** (0.01 equiv.). Then 2,6-lutidine (25 µL, 2.1 equiv) and TFE (1 mL) were added and the solution was degassed with O₂ for 1 min. The balloon was left on the top of the tube to maintain the O₂ atmosphere and the solution was stirred at rt for 2 hours. The reaction was quenched by careful addition of a solution 1M of HCl. The solution was extracted with DCM (3 times) and the combined organic phases were dried with

MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum. The residue was purified by silica gel flash chromatography (P.E/EtOAc gradient).

5. Synthesis and analytical data for compounds 4a to 4v

Compounds **4b**, **4d**, **4e**, **4g**, **4h**, **4l**, **4m**, and **4s** are known compounds, data obtained are in accordance with literature values.[4]



methyl 4-(6-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-3-methyl-3,6-dihydro-2H-1,2-oxazin-2-yl)benzoate **4a**

Yellow liquid, **procedure A** (28 mg, 74% yield), **procedure B** (26 mg, 67%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.96 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.38-7.32 (m, 5H), 7.05 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 6.11-6.07 (m, 1H), 6.01-5.98 (m, 1H), 5.76-5.73 (m, 1H), 5.56-5.54 (m, 1H), 5.29-5.11 (m, 2H), 4.22-4.19 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 1.17

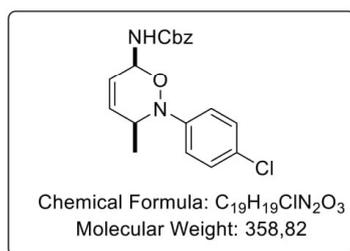
(d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 167.0, 155.3, 151.6, 135.8, 134.1, 130.8 (3C), 128.6, 128.4 (2C), 128.3 (2C), 124.9, 114.9 (2C), 79.3, 67.4, 53.6, 51.8, 14.8.

IR (neat) ν (cm⁻¹): 3326, 2951, 1713, 1603, 1510, 1436, 1278, 1232, 1182, 1115, 1049, 974, 850, 771, 757, 698.

HRMS (ESI⁺, *m/z*): [M+H⁺] calculated for C₂₁H₂₂N₂O₅ 383.1607, found 383.1620.

benzyl (2-(4-chlorophenyl)-3-methyl-3,6-dihydro-2H-1,2-oxazin-6-yl)carbamate **4b**

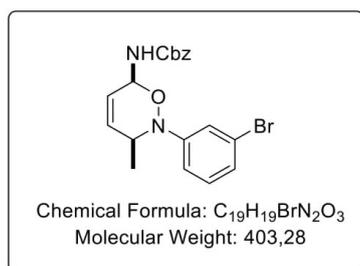


Yellow liquid, **procedure A** (23 mg, 64% yield), **procedure B** (20 mg, 56%).

¹H NMR (300 MHz, CD₃CN) δ (ppm): 7.39-7.33 (m, 5H), 7.29 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.04 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.60-6.58 (m, 1H), 6.11-6.07 (m, 1H), 5.78-5.75 (m, 2H), 5.13 (s, 2H), 4.10-4.08 (1H), 1.06 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H). According to literature data.[3]

[4] Santacroce, V.; Duboc, R.; Malacria, M.; Maestri, G.; Masson, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2017, 2095–2098.

benzyl (2-(3-bromophenyl)-3-methyl-3,6-dihydro-2H-1,2-oxazin-6-yl)carbamate 4c



Dark yellow liquid, **procedure A**: 30 mg, 74% yield.

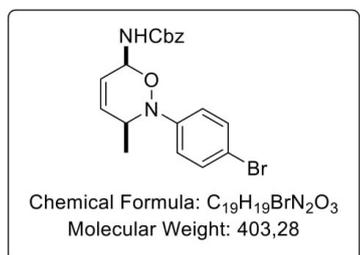
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.37-7.31 (m, 7H), 7.17-7.12 (m, 2H), 7.05-7.03 (m, 1H), 6.04-6.01 (m, 1H), 5.92-5.89 (m, 1H), 5.78-5.75 (m, 1H), 5.64-5.62 (m, NH), 5.30-5.12 (m, 2H), 3.98-3.95 (m, 1H), 1.09 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 155.3, 149.6, 136.0, 134.2, 130.1 (2C), 128.6 (2C), 128.3 (2C), 126.5, 124.7, 122.6, 122.1, 118.0, 78.8, 67.3, 55.5, 29.7.

IR (neat) ν (cm⁻¹): 3320, 3034, 2973, 2931, 1710, 1589, 1564, 1498, 1474, 1425, 1396, 1364, 1304, 1220, 1131, 1052, 977, 868, 821, 771, 730, 696, 666.

HRMS (ESI⁺, *m/z*): [M+H⁺] calculated for C₁₉H₁₉BrN₂O₃ 403.0657, found 403.0656.

benzyl (2-(4-bromophenyl)-3-methyl-3,6-dihydro-2H-1,2-oxazin-6-yl)carbamate 4d

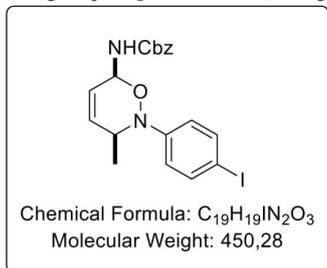


Dark yellow liquid, **procedure A** (28 mg, 70% yield), **procedure B** (27 mg, 66%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.41-7.36 (m, 7H), 7.02 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.03-6.00 (m, 1H), 5.90-5.87 (m, 1H), 5.78-5.75 (m, 1H), 5.70-5.68 (m, NH), 5.29-5.11 (m, 2H), 3.95-3.90 (m, 1H), 1.07 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H). According to literature data.[3]

benzyl (2-(4-iodophenyl)-3-methyl-3,6-dihydro-2H-1,2-oxazin-6-yl)carbamate 4e

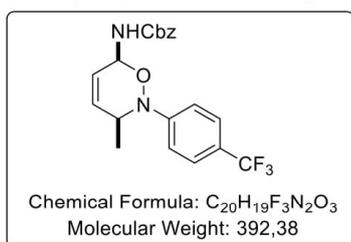
Orange liquid, **procedure A** (33 mg, 73% yield).



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.58 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.38-7.36 (m, 5H), 6.88 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 6.04-6.00 (m, 1H), 5.90-5.88 (m, 1H), 5.78-5.74 (m, 1H), 5.67 (s, NH), 5.30-5.11 (m, 2H), 3.94 (m, 1H), 1.08 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H). According to literature data.[3]

benzyl (3-methyl-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-3,6-dihydro-2H-1,2-oxazin-6-yl)carbamate **4f**

Yellow liquid, **procedure A** (26 mg, 66%).



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.53 (d, *J* = 7 Hz, 2H), 7.38-7.28 (m, 5H), 7.13 (d, *J* = 6 Hz, 2H), 6.11-6.07 (m, 1H), 5.99-5.96 (m, 1H), 5.78-5.75 (m, 1H), 5.55-5.50 (m, 1H), 5.30-5.13 (m, 2H), 4.15-4.09 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.16 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 155.3, 150.7, 136.9, 134.2 (2C), 128.6 (2C), 128.4, 128.3 (2C), 126.1 (2C), 124.9 (2C), 116.4 (2C), 79.1, 67.4, 54.2, 15.0.

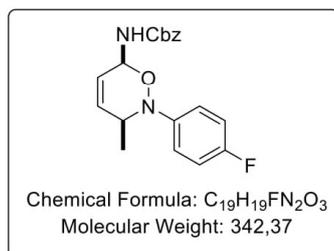
¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 61.7.

IR (neat) ν (cm⁻¹): 3318, 3036, 2975, 2932, 1709, 1613, 1516, 1455, 1393, 1365, 1324, 1225, 1193, 1162, 1107, 1068, 974, 910, 838, 778, 750, 733, 697.

HRMS (ESI⁺, *m/z*): [M+H⁺] calculated for C₂₀H₁₉F₃N₂O₃ 393.1426, found 393.1436.

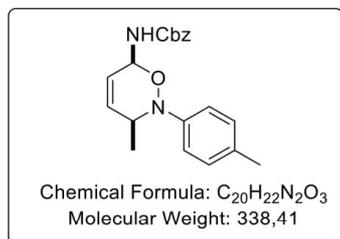
benzyl (2-(4-fluorophenyl)-3-methyl-3,6-dihydro-2H-1,2-oxazin-6-yl)carbamate **4g**

Dark yellow liquid, **procedure A** (23 mg, 67% yield).



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.35 (m, 5H), 7.20-7.16 (m, 2H), 7.03-6.97 (m, 2H), 5.99-5.96 (m, 1H), 5.81-5.78 (m, 3H), 5.25-5.10 (m, 2H), 3.86 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 1.01 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H). According to literature data.[3]

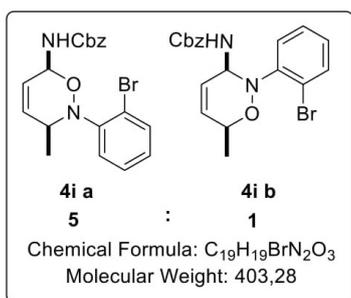
benzyl (3-methyl-2-(p-tolyl)-3,6-dihydro-2H-1,2-oxazin-6-yl)carbamate 4h



Dark yellow liquid, **procedure A** (25 mg, 74% yield), **procedure B** (20 mg, 60%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.35-7.27 (m, 5H), 7.15-7.12 (m, 4H), 5.99-5.96 (m, 1H), 5.84-5.60 (m, 3H), 5.20-5.09 (m, 2H), 3.91-3.89 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.03 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H). According to literature data.[3]

benzyl (2-(2-bromophenyl)-3-methyl-3,6-dihydro-2H-1,2-oxazin-6-yl)carbamate 4i



Two regioisomers not separated, all data for the mixture with proportion **a**: **b** 5:1.

Dark yellow liquid, **procedure A** (28 mg, 70% yield).

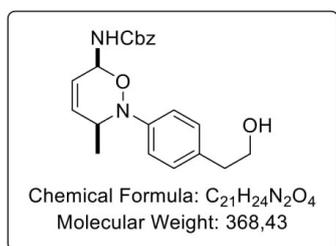
¹H NMR (500 MHz, CD₃CN) δ (ppm): **4i a**: 7.64 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.44-7.41 (m, 1H), 7.34-7.32 (m, 5H), 7.22-7.19 (m, 1H), 6.68-6.56 (m, NH), 6.04-6.00 (m, 1H), 5.84-5.81 (m, 2H), 5.11-5.05 (m, 2H), 4.05-4.04 (m, 1H), 0.93 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); **4i b**: 7.64-7.62 (m, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.43-7.39 (m, 1H), 7.31-7.26 (m, 5H), 7.08 (m, 1H), 6.68-6.56 (m, NH), 6.04-6.00 (m, 1H), 5.66-5.63 (m, 2H), 4.88-4.70 (m, 2H), 4.63 (m, 1H), 1.26 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): **4i a**: 145.7 (2C), 136.4, 134.0, 133.9, 132.9, 128.5 (2C), 128.1 (3C), 127.3, 126.0, 124.1, 122.7, 78.3, 66.9, 63.4, 16.7; **4i b**: 145.7 (2C), 136.4, 134.0, 129.1, 128.4 (2C), 128.0 (4C), 126.2, 124.6, 124.1, 122.7, 77.4, 66.4, 57.3, 18.5.

IR (neat) ν (cm⁻¹): 3419, 3336, 3034, 2976, 2933, 1718, 1586, 1488, 1471, 1455, 1396, 1372, 1303, 1215, 1181, 1118, 1100, 1030, 973, 910, 863, 822, 753, 728, 696, 666.

HRMS (ESI+, *m/z*): [M+H]⁺ calc. for C₁₉H₁₉BrN₂O₃ 403.0657, found 403.0656.

benzyl (2-(4-(2-hydroxyethyl)phenyl)-3-methyl-3,6-dihydro-2H-1,2-oxazin-6-yl)carbamate 4j



Yellow liquid, **procedure A** (15 mg, 41% yield).

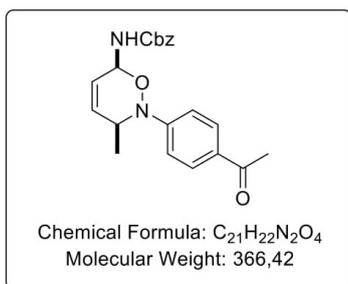
¹H NMR (300 MHz, CD₃CN) δ (ppm): 7.38-7.34 (m, 5H), 7.18 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.05 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.61-6.59 (m, 1H), 6.09-6.05 (m, 1H), 5.80-5.73 (m, 2H), 5.13 (s, 2H), 4.08-4.03 (m, 1H), 3.72-3.66 (m, 2H), 2.75 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.66 (t, *J* = 5.6 Hz, OH), 1.04 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 155.3, 146.6, 134.5 (2C), 129.4 (3C), 128.5, 128.2 (2C), 124.6 (2C), 121.5, 115.6 (2C), 78.3, 67.1, 63.7, 55.9, 38.6, 16.7.

IR (neat) ν (cm⁻¹): 3320, 3034, 2927, 1710, 1612, 1508, 1455, 1402, 1305, 1231, 1176, 1043, 974, 811, 779, 735, 697.

HRMS (ESI⁺, *m/z*): [M+H⁺] calculated for C₂₁H₂₄N₂O₄ 369.1814, found 369.1829.

benzyl (2-(4-acetylphenyl)-3-methyl-3,6-dihydro-2H-1,2-oxazin-6-yl)carbamate 4k



Dark yellow liquid, **procedure A** (28 mg, 75% yield).

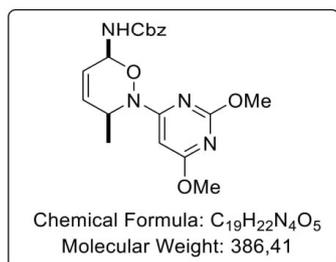
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.91 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.38-7.36 (m, 5H), 7.05 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 6.13-6.09 (m, 1H), 6.02-5.99 (m, 1H), 5.77-5.74 (m, 1H), 5.50-5.47 (m, 1H), 5.22-5.11 (m, 2H), 4.26-4.22 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.20 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 196.9, 155.3, 151.6, 135.9 (2C), 134.0, 129.9 (2C), 128.6, 128.4 (2C), 128.3 (2C), 124.9, 114.4 (2C), 79.3, 67.4, 53.3, 26.3, 14.8.

IR (neat) ν (cm⁻¹): 3315, 3036, 2976, 2932, 2251, 1722, 1663, 1596, 1510, 1455, 1422, 1393, 1360, 1328, 1302, 1271, 1230, 1183, 1141, 1045, 973, 956, 907, 834, 725, 696, 674.

HRMS (ESI⁺, *m/z*): [M+H]⁺ calc. for C₂₁H₂₂N₂O₄ 367.1658, found 367.1663.

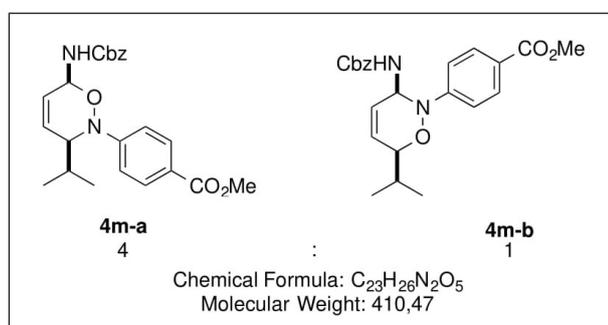
benzyl (2-(2,6-dimethoxypyrimidin-4-yl)-3-methyl-3,6-dihydro-2H-1,2-oxazin-6-yl)carbamate 4l



Pale yellow liquid, **procedure A** (17 mg, 45% yield).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.38-7.34 (m, 5H), 6.15 (s, NH), 6.11-6.05 (m, 1H), 5.98-5.92 (m, 1H), 5.68-5.63 (m, 1H), 5.46-5.42 (m, 1H), 5.20-5.13 (m, 2H), 4.94-4.91 (m, 1H), 3.91 (s, 6H), 1.29 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H). According to literature data.[3]

methyl 4-(6-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-3-isopropyl-3,6-dihydro-2H-1,2-oxazin-2-yl)benzoate **4m**



Colorless oil, mixture of regioisomers **4m-a** : **4m-b**, procedure A (**4m-a** : **4m-b** 4:1, 429 mg, 71% yield), procedure B (**4m-a** : **4m-b** 4:1, 23 mg, 56%).

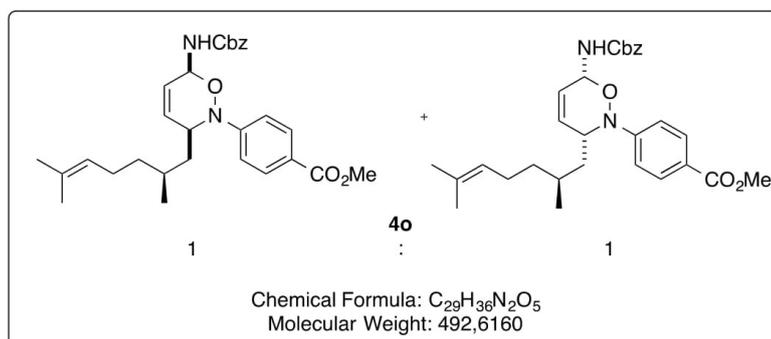
1H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) mixture of regioisomers (major= reg1, minor=reg2) 8.02 (bs, 1.6H, reg1), 7.79 (bs, 0.4H, reg2), 7.53-7.33 (m, 5H, reg1+reg2), 7.07 (bs, 1.6H, reg1), 6.92 (bs, 0.4H, reg2), 6.18 (ddd, J= 1.8, 3.9, 10.0Hz, 1H, reg1+reg2), 5.92 (bd, J=8.9 Hz, 1H), 5.82 (d, J= 10.3Hz, 1H), 5.49 (bd, J= 8.9Hz, 1H), 5.36-5.15 (m, 3H), 5.95 (bs).

^{13}C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) mixture of region isomers (reg1 /reg 2) 167.0, 155.3, 151.5, 135.7, 131.2 (2C reg1), 131.0 (2C reg2), 130.0, 128.6/128.5/128.4/128.1/125.6 (11C reg1+reg2) (reg1), 125.1 (reg2), 121.4 (reg1), 120.6 (reg2), 112.9 (reg1), 111.8 (reg2), 77.8 (reg2), 76.0 (reg1), 67.5 (reg1), 67.1 (reg2), 61.7 (reg1), 61.0 (reg2), 51.7, 30.8 (reg1), 29.7, 28.8 (reg2), 20.7 (reg2), 20.1 (reg1), 18.8 (2C reg1), 18.3 (2C reg2).

IR (neat) cm⁻¹: 3319, 2957, 1698, 1600, 1508, 1272, 1228, 1178, 1111, 1046, 768, 696.

HRMS: m/z calculated for C₂₁H₂₂N₂O₅ [M+H]⁺: 411.1916 found: 411.1914

methyl 4-(6-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-3-phenyl-3,6-dihydro-2H-1,2-oxazin-2-yl)benzoate **4n**



Yellow liquid, **procedure A** mixture of diastereoisomers dr 1:1 (26 mg, 53 %).

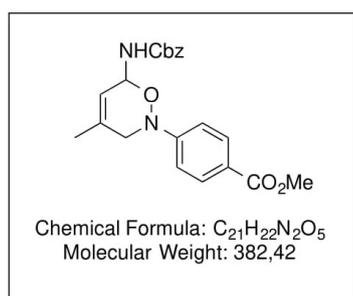
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.96 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 7.38 (s, 5H), 7.01 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 6.24-6.17 (m, 1H), 5.98-5.96 (m, 1H), 5.76-5.70 (m, 1H), 5.48 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 5.29-5.10 (m, 2H), 5.08-5.00 (m, 1H), 4.19-4.17 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.04-1.92 (m, 2H), 1.66 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.57 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.68-1.11 (m, 5H), [a, b: 0.95 (d, *J* = 6.0 Hz, CH₃), 0.89 (d, *J* = 6.0 Hz, CH₃)].

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 167.0, 155.3, 151.3, 135.8, 132.9, 132.6, 131.6, 131.1 (2C), 128.6, 128.4, 128.4, 124.8, 124.4 (2C), 121.8, 113.3 (2C), [a, b: 78.4, 77.8], 67.4, 55.2, 51.7, [a, b: 38.4, 37.8], [a, b: 37.6, 36.4], [a, b: 29.5, 29.3], 25.7, 25.2, [a, b: 20.2, 19.3], 17.1.

IR (neat) v (cm⁻¹): 3322, 3034, 2953, 2915, 1710, 1602, 1510, 1435, 1378, 1311, 1278, 1227, 1179, 1111, 1050, 970, 910, 847, 821, 769, 732, 697.

HRMS (ESI+, m/z): [M+H]⁺ calc. for C₂₉H₃₆N₂O₅ 493.2702, found 493.2705.

methyl 4-(6-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-4-methyl-3,6-dihydro-2H-1,2-oxazin-2-yl)benzoate 4p



Colorless oil, **procedure A** (30 mg, 79% yield).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ (ppm): 7.98 (d, *J* = 8.0Hz, 2H), 7.08 (d, *J* = 8.0Hz, 2H), 5.92 (bs, 1H), 5.76 (bs, 1H), 5.65 (s, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.85 (d, *J* = 16.0Hz, 1H), 3.69 (d, *J* = 16.0Hz, 1H), 1.90 (s, 3H).

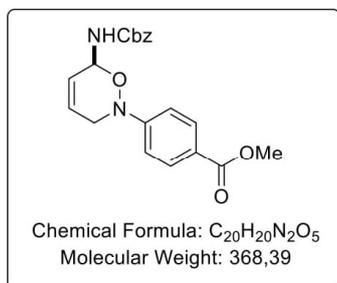
¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ (ppm): 166.9, 155.3, 153.3, 136.1, 135.7, 130.8 (2C), 128.6 (2C), 128.3, 128.1 (2C), 123.1, 119.2, 114.1 (2C), 78.1, 67.1, 53.2, 51.8, 19.9.

IR (neat) cm⁻¹: 3320, 1696, 1604, 1512, 1432, 1282, 1221, 768.

HRMS: m/z calculated for C₂₁H₂₂N₂O₅ [M+H]⁺: 383.1602 found: 383.1612

methyl 4-(6-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-3,6-dihydro-2H-1,2-oxazin-2-yl)benzoate **4q**

Yellow solid, **procedure A** (24 mg, 64% yield).



1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.94 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.36-7.35 (m, 5H), 7.03 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.17-6.14 (m, 1H), 5.93-5.91 (m, 2H), 5.78-5.76 (br, NH), 5.18 (s, 2), 4.00 (dd, $J = 16.2, 4.6$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.77 (dd, $J = 16.2, 4.6$ Hz, 1H).

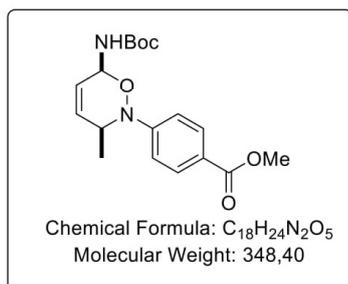
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 166.9, 153.4 (2C), 136.0, 130.8 (3C), 129.0 (2C), 128.3, 128.1 (2C), 127.3, 125.1, 114.1 (2C), 78.5, 67.2, 51.8, 49.5.

IR (neat) ν (cm^{-1}): 3334, 3035, 2953, 2863, 2252, 1695, 1605, 1507, 1455, 1431, 1350, 1284, 1217, 1184, 1111, 1088, 1054, 1014, 970, 910, 845, 825, 768, 731, 701.

HRMS (ESI⁺, m/z): $[M+H]^+$ calculated for $C_{20}H_{20}N_2O_5$ 369.1450, found 369.1457; **Mp:** 162°C.

methyl 4-(6-(((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-methyl-3,6-dihydro-2H-1,2-oxazin-2-yl)benzoate **4r**

Yellow solid, **procedure A** (30 mg, 86% yield), **procedure B** (27 mg, 79%).



1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.97 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.05 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.11-6.06 (m, 1H), 5.95-5.92 (m, 1H), 5.84-5.73 (m, 1H), 5.28 (br, NH), 4.25-4.23 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 1.51 (s, 9H), 1.20 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H).

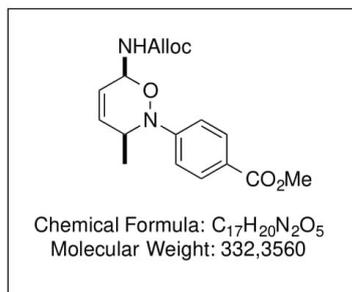
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 167.0, 154.4, 152.0, 133.8, 132.8, 130.9 (2C), 125.3, 113.2 (2C), 79.0, 53.2, 52.6, 51.8, 28.3 (3C), 14.8.

IR (neat) ν (cm^{-1}): 3340, 2978, 2253, 1700.58, 1602.37, 1509.39, 1435.39, 1366.65, 1273.88, 1177, 1160, 1113, 1038, 962, 939, 913, 849, 770, 737, 699.

HRMS (ESI⁺, m/z): $[M+H]^+$ calculated for $C_{18}H_{24}N_2O_5$ 349.1763, found 349.1778.

Mp: 125°C.

methyl 4-(6-(((allyloxy)carbonyl)amino)-3-methyl-3,6-dihydro-2H-1,2-oxazin-2-yl)benzoate **4s**



Colorless oil, **procedure A** (23mg, 69% yield), **procedure B** (23 mg, 69% yield).

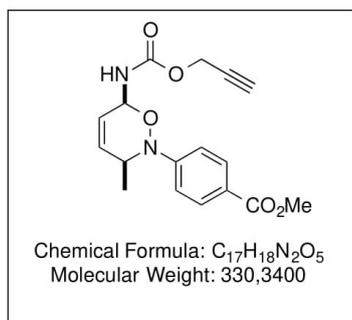
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) 7.89 (d, J=8.7Hz, 2H), 6.97 (d, J=8.7Hz, 2H), 6.03 (ddd, J=1.6, 4.2, 10.0Hz, 1H), 5.96-5.80 (m, 2H), 5.68 (dt, J= 1.6, 10Hz, 1H), 5.40 (bs, 1H), 5.28 (d, J= 16.0Hz, 1H), 5.19 d, J=10.0Hz, 1H), 4.67-4.50 (m, 2H), 4.19-4.08 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 1.11 (d, J=6.7Hz, 3H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): □ (ppm) 166.9, 155.1, 151.6, 134.1 (2C), 132.2, 130.8 (2C), 124.9, 122.8, 118.3, 114.8, 79.2, 66.2, 53.6, 51.8, 14.8.

IR (neat) cm⁻¹: 3322, 2951, 1711, 1603, 1510, 1435, 1277, 1232, 1181, 1114, 1052, 980, 770.

HRMS (ESI⁺, m/z): [M+H⁺] calculated for C₁₇H₂₀N₂O₅ 333.1447, found 333.1454.

methyl 4-(3-methyl-6-((prop-2-yn-1-yloxy)carbonyl)amino)-3,6-dihydro-2H-1,2-oxazin-2-yl)benzoate **4t**



Colorless oil, **procedure A** (23 mg, 69% yield).

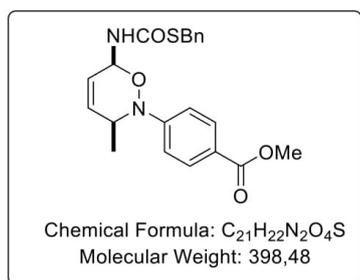
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) 7.98 (d, J= 8.2 Hz, 2H), 7.08 (d, J= 8.2 Hz, 2H), 6.12 (dd, J= 4.3, 10.5 Hz, 1H), 5.99 (d, J= 9.3 Hz, 1H), 5.78 (d, J= 10.5 Hz, 1H), 5.61 (d, J= 9.3 Hz, 1H), 4.89-4.68 (m, 2H), 4.27-4.16 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.61-2.48 (m, 1H), 1.19 (d, J= 6.0Hz, 3H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) 166.9, 151.6, 134.3 (2C), 133.5, 130.8 (2C), 124.7, 115.2, 115.0, 79.2, 79.1, 75.1, 53.8, 53.1, 51.8, 14.8.

IR (neat) cm⁻¹: 3298, 2951, 1701, 1602, 1508, 1435, 1275, 1229, 1180, 1061, 849, 770.

HRMS: m/z calculated for C₁₇H₁₈N₂O₅ [M+H]⁺: 331.1288 found: 331.1290.

methyl 4-((3S,6S)-6-((benzylthio)carbonyl)amino)-3-methyl-3,6-dihydro-2H-1,2-oxazin-2-yl)benzoate **4u**



Yellow liquid, **procedure A** (26 mg, 65% yield).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.97 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.37-7.24 (m, 5H), 7.06 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.13-6.03 (m, 3H), 5.76-5.73 (m, 1H), 4.24-4.16 (m, 3H), 3.89 (s, 3H), 1.17 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

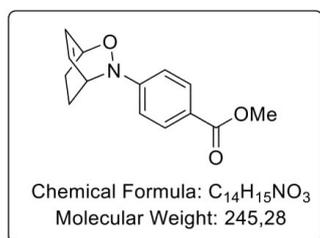
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 167.0 (2C), 151.6, 137.7, 134.4, 130.8 (4C), 128.9, 128.6, 127.2 (2C), 124.5, 115.5 (2C), 78.11, 53.9, 51.9, 34.3, 14.9.

IR (neat) ν (cm⁻¹): 3307, 2979, 1689, 1603, 1510, 1436, 1279, 1186, 1116, 1071, 1039, 978, 849, 829, 771, 700.

HRMS (ESI⁺, m/z): [M+H⁺] calculated for C₂₁H₂₂N₂O₄S 399.1379, found 399.1381.

methyl 4-(2-oxa-3-azabicyclo[2.2.2]oct-5-en-3-yl)benzoate **4v**

White solid, **procedure A** (45% yield, white solid).



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.89 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.01 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.56-6.54 (m, 1H), 6.22-6.17 (m, 1H), 4.76-4.73 (m, 1H), 4.59-4.56 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.33-2.19 (m, 2H), 1.66-1.53 (m, 2H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 167.0, 156.1, 132.0 (2C), 130.4, 130.2 (2C), 116.1 (2C), 69.7, 55.7, 51.8, 23.9, 21.0.

IR (neat) ν (cm⁻¹): 2948, 2861, 1713, 1600, 1504, 1435, 1416, 1279, 1249, 1229, 1175, 1108, 1067, 1023, 946, 878, 849, 828, 773, 728, 701, 671.

HRMS (ESI⁺, m/z): [M+H⁺] calculated for C₁₄H₁₅NO₃ 246.1130, found 246.1131.

Mp: 137°C

6. Electrochemical data and Stern-Volmer experiments

Electrochemistry: Solvents (SDS, HPLC grade) and electrolyte (tetrabutylammonium hexafluorophosphate from Fluka, puriss.) were used without further purification. Cyclic voltammetry was performed in a three-electrode cell with a potentiostat (IKA Electrasyn). Carbon electrode (1 mm diameter) was used as working electrode, whereas platinum wire and AgCl (3.5M KCl in water/Ag were used, respectively, as the counter and reference electrodes.

Fig1. Cyclovoltogram of Hydroxylamine 3a in DCM

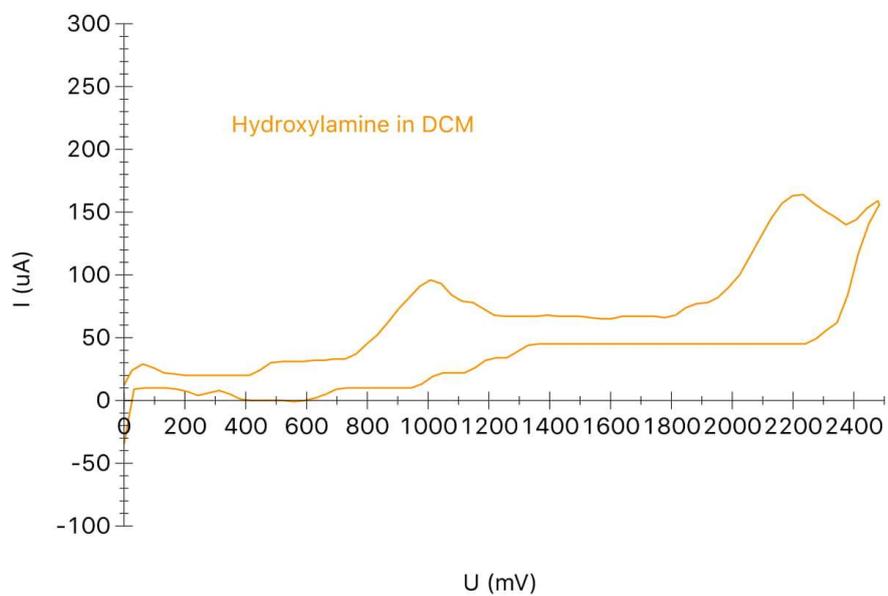
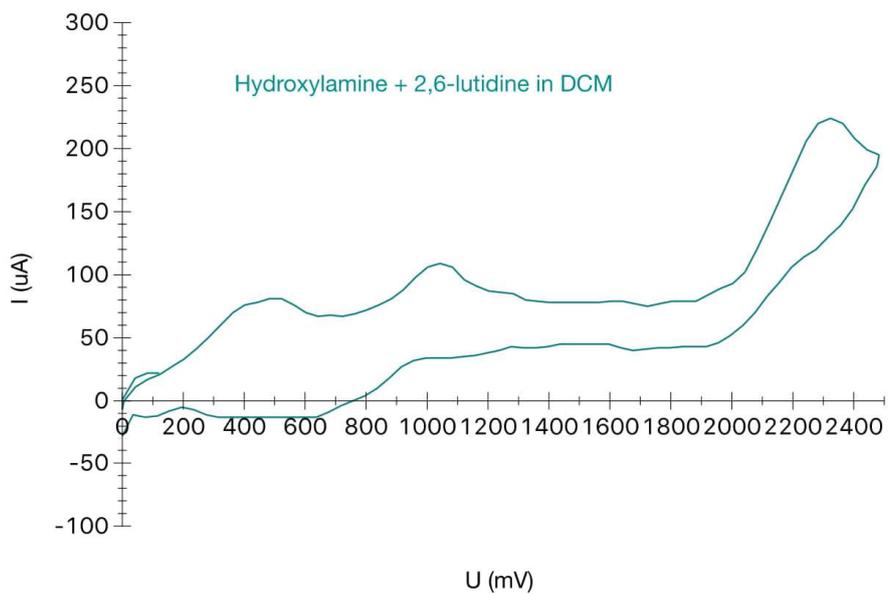


Fig 2. Cyclic voltammogram of equimolar mix of Hydroxylamine 3a and 2,6-lutidine in DCM



Spectroscopic measurements: UV-visible absorption spectra were recorded on a Cary 100 spectrophotometer spectrophotometer in 1 cm optical length quartz cuvettes. Corrected emission spectra were obtained on a Jobin-Yvon Horiba Spex FluoroMax-3 spectrofluorometer.

Dichloromethane, acetonitrile (Aldrich, spectrometric grade or SDS, spectrometric grade) were employed as solvents for absorption and fluorescence measurements.

s-Tetrazine **1e** solutions were excited at 500 nm and the emission intensity at 563 nm was observed. Stern-Volmer experiments were performed by adding increasing amounts of quencher Q to a tetrazine solution. A quenching of the fluorescence is observed upon addition of quencher (see Fig. 3 Fig. 4 and fig 5). A linear correlation (Fig. 6) is obtained when the concentration-quenching dependence is plotted using the Stern–Volmer equation:

$$I_0/I - 1 = K_{sv}[Q]$$

Weak quenching was observed with hydroxylamine **3a** and dienecarbamate **2a**

Fig 3. Fluorescence quenching experiment with 2,6-lutine as quencher

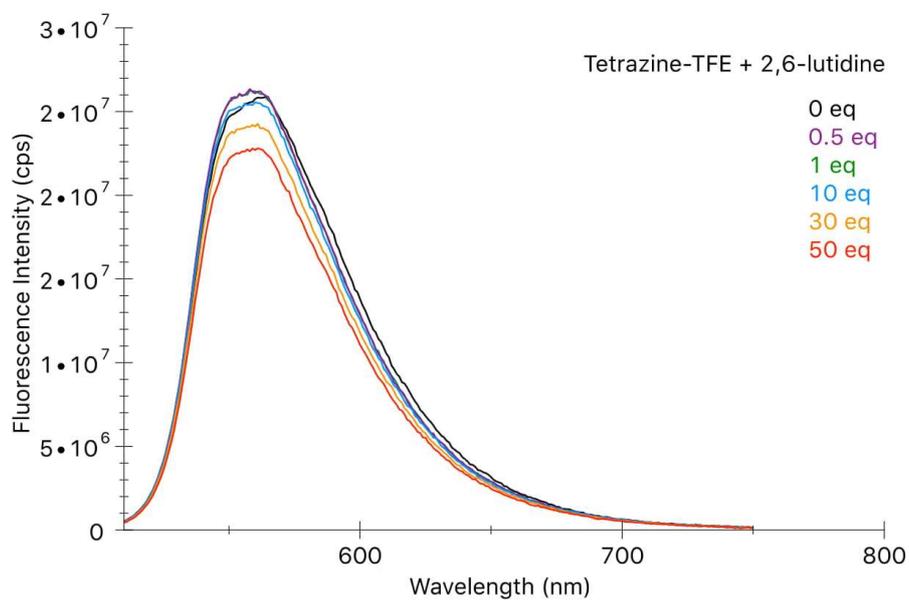


Fig 4. Fluorescence quenching experiment with diene carbamate 2a as quencher.

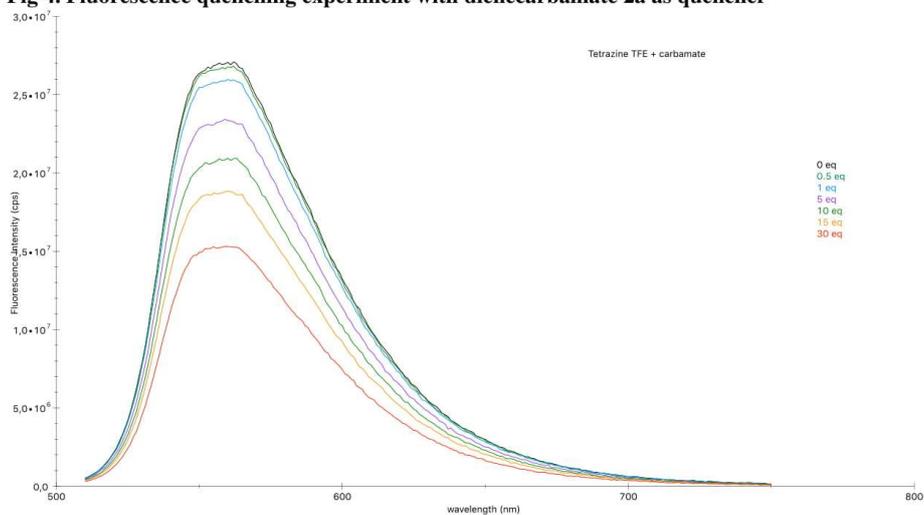


Fig 5. Fluorescence quenching experiment with hydroxylamine 3a as quencher.

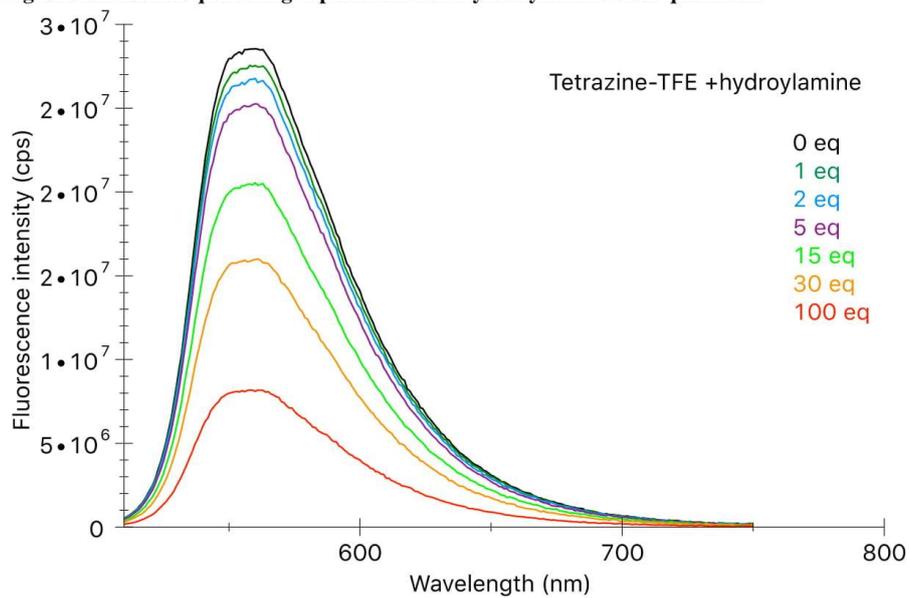
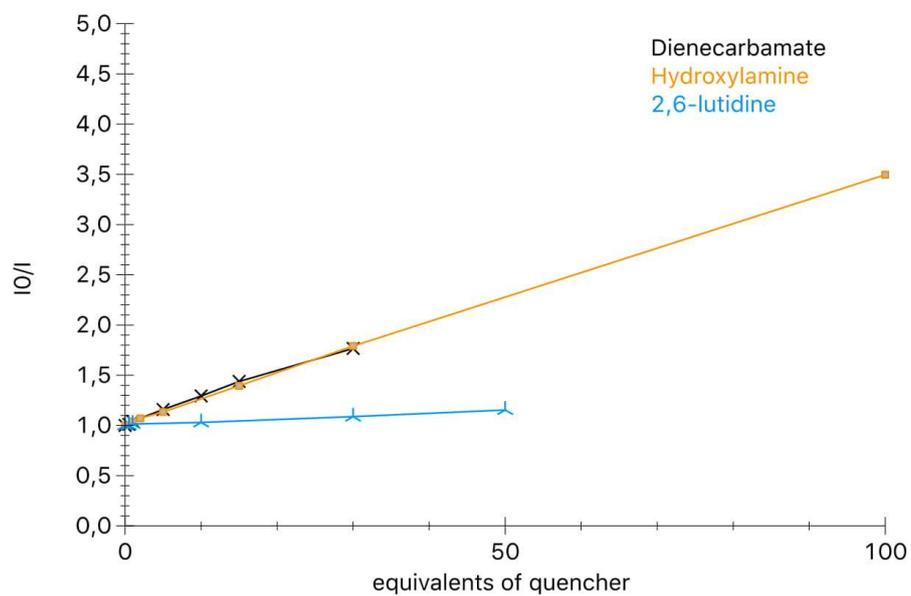


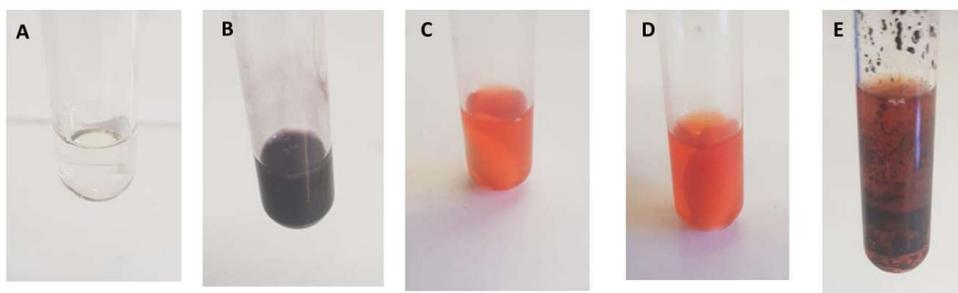
Fig 6. Correlation between concentration quenching.



7. Hydrogen peroxide highlight with Starch/potassium iodide test^[5]

In a flame-dried tube ($\varnothing = 10$ mm) were placed diene **2** (0.12 mmol, 1.2 equiv.), N-arylhydroxylamine **3** (0.10 mmol, 1 equiv.) and tetrazine **1f** (0.01 equiv.). Then 2,6-lutidine (25 μ L, 2.1 equiv) and TFE (1 mL) were added and the solution was degassed with O_2 for 1 min. The balloon was left on the top of the tube to maintain the O_2 atmosphere and the solution was stirred at room temperature for 2 hours. A solution (1.5 mL) of soluble starch in water (10% w/v) containing 0.5 M of potassium iodide was added dropwise. Upon addition the orange solution turned to a persistent brown color that indicates presence of H_2O_2 in the solution (Figure 7)

Fig 7. Starch/KI test



A : Control solution of (1.5 mL) of soluble starch in water (10% w/v) containing 0.5 M of potassium iodide

B : Control solution of (1.5 mL) of soluble starch in water (10% w/v) containing 0.5 M of potassium iodide + 50 μ L of 30% H_2O_2 aq. solution

C : Reaction at t=0h

D : Reaction at t=2h

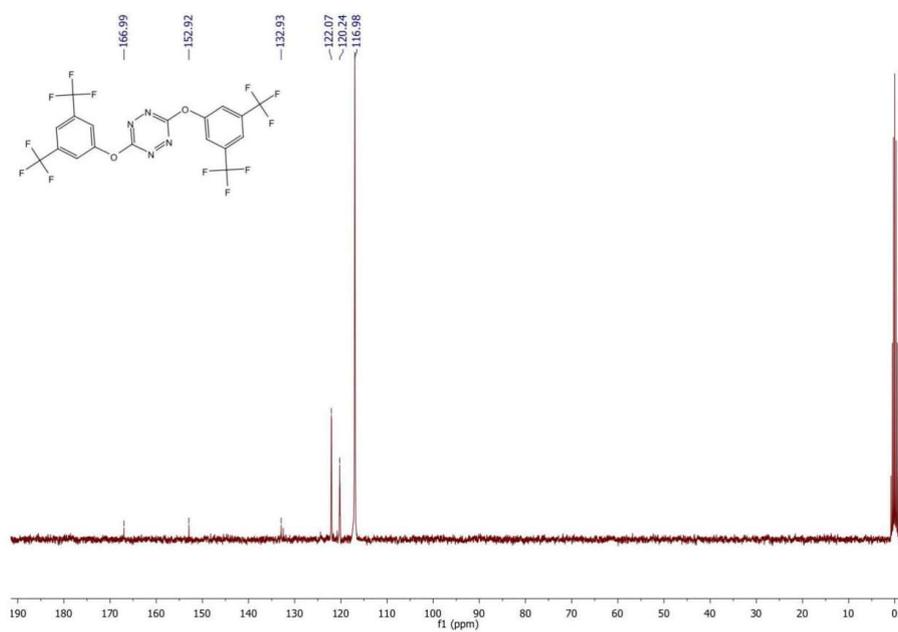
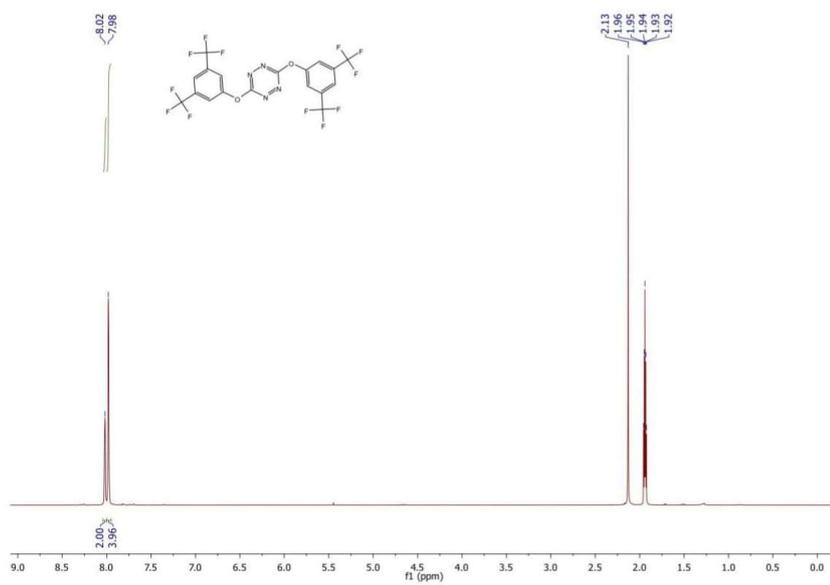
E : Reaction at t=2h + 1.5mL) of soluble starch in water (10% w/v) containing 0.5 M of potassium iodide

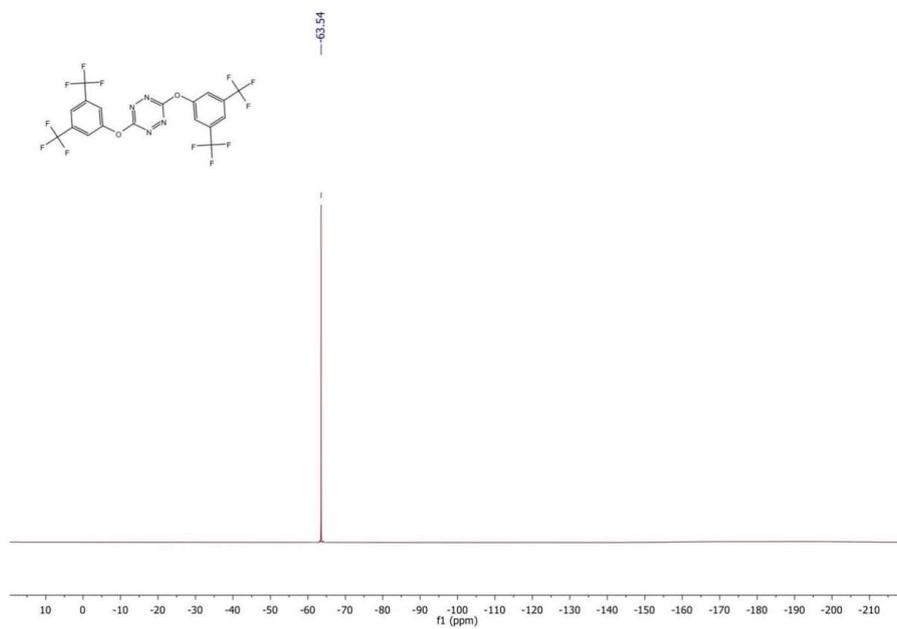
A solution (1.5 mL) of soluble starch in water (10% w/v) containing 0.5 M of potassium iodide was added dropwise. Upon addition the orange solution turned to a persistent brown color that indicates presence of H_2O_2 in the solution (Figure 7)

⁵ Yang, M.-Q.; Zhang, Y.; Zhang, N.; Tang, Z.-R.; Xu, Y.-J. *Sci. Rep.* **2013**, *3*, 3314

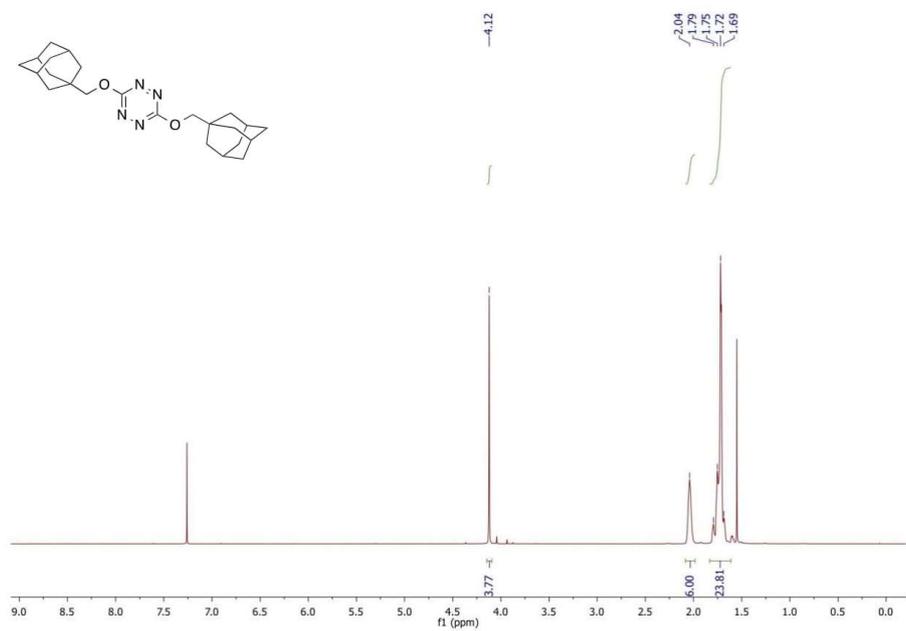
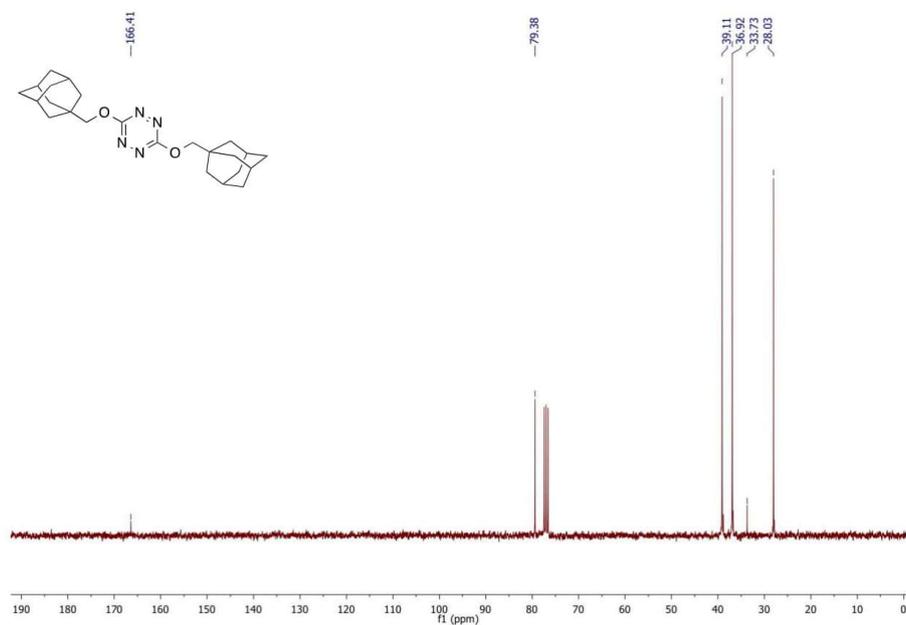
8. ¹H and ¹³C NMR spectra of compounds 1c to 4v

3,6-bis(3,5-bis(trifluoromethyl)phenoxy)-1,2,4,5-tetrazine 1c

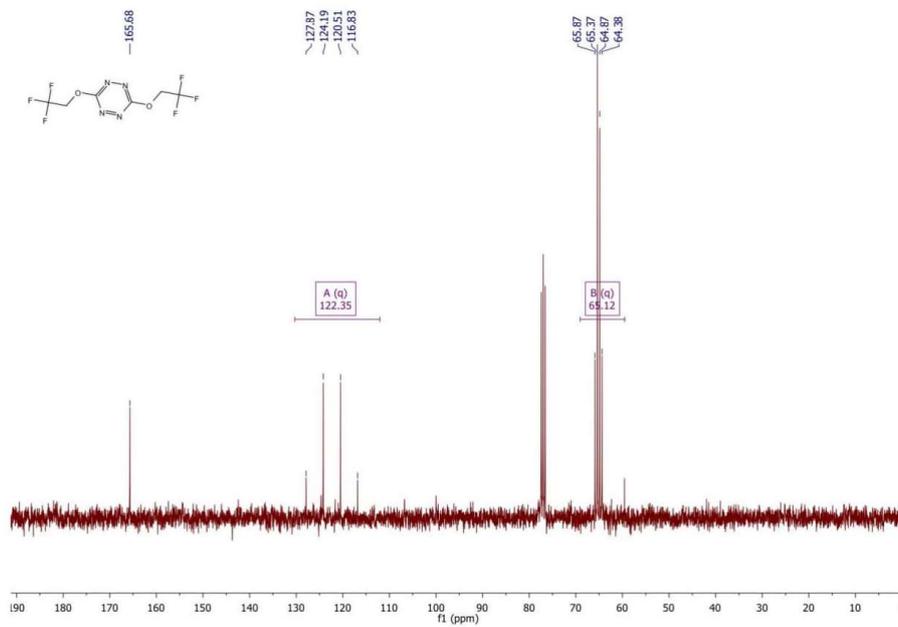
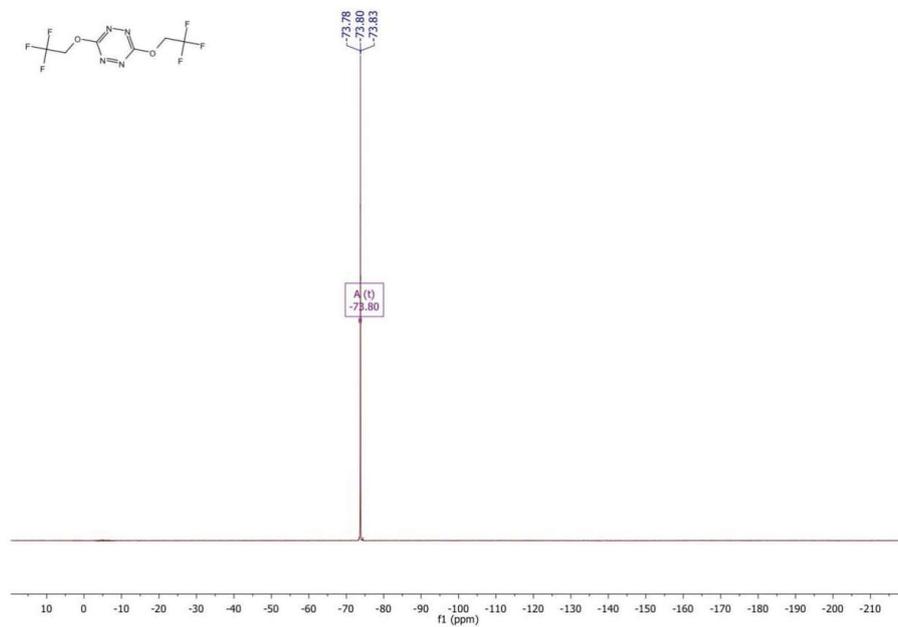


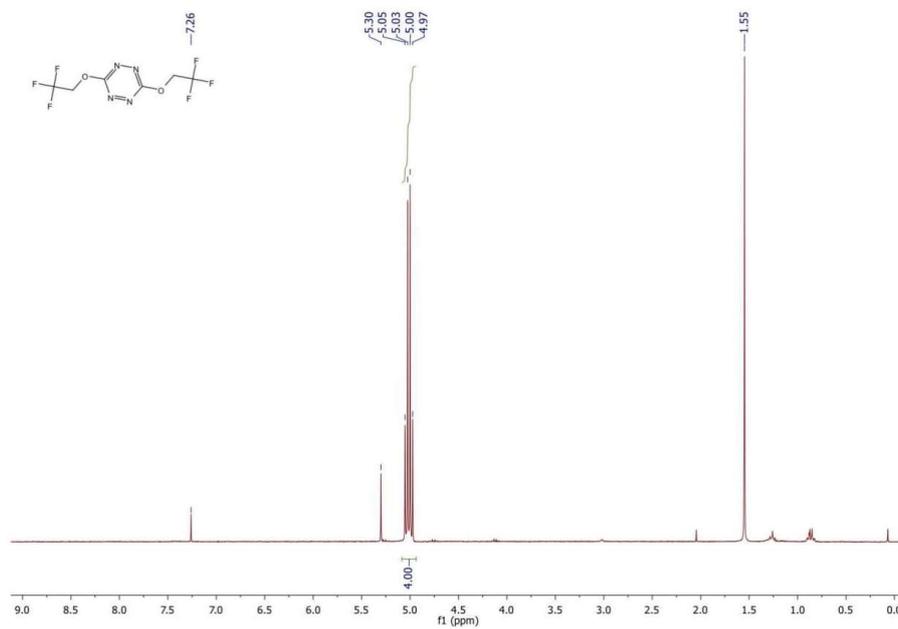


3,6-bis(((1s,3s)-adamantan-1-yl)methoxy)-1,2,4,5-tetrazine **1d**

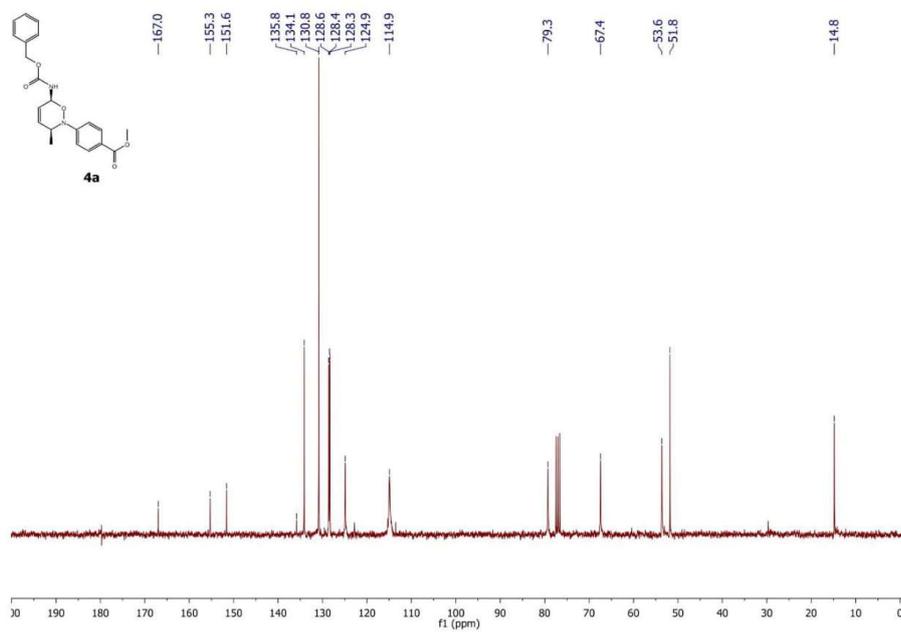
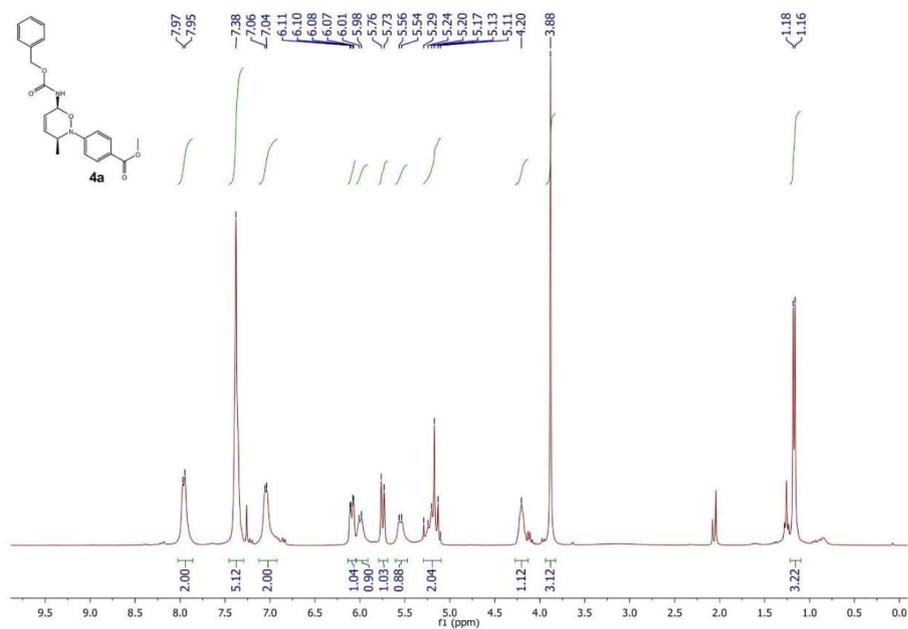


3,6-bis(2,2,2-trifluoroethoxy)-1,2,4,5-tetrazine **1e**

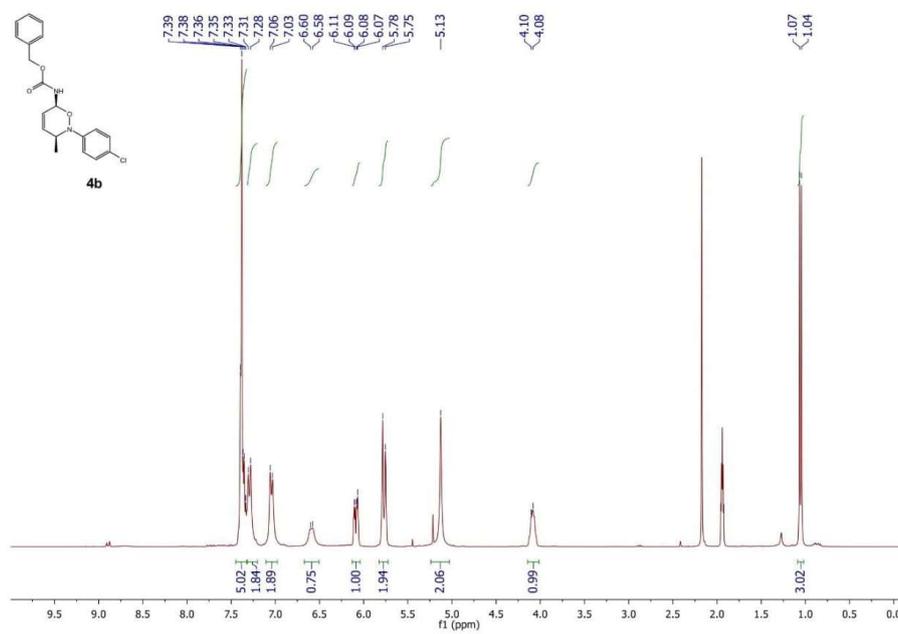




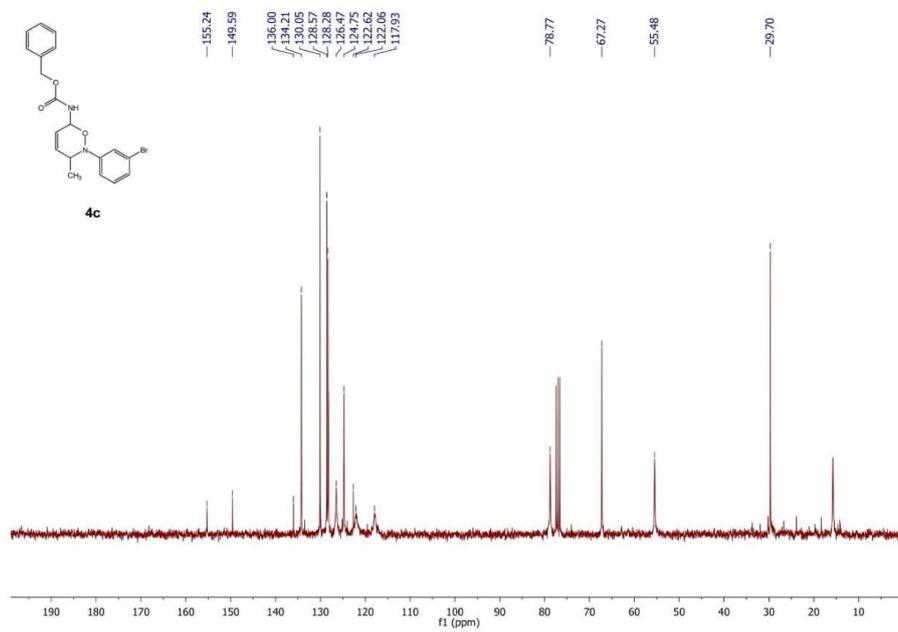
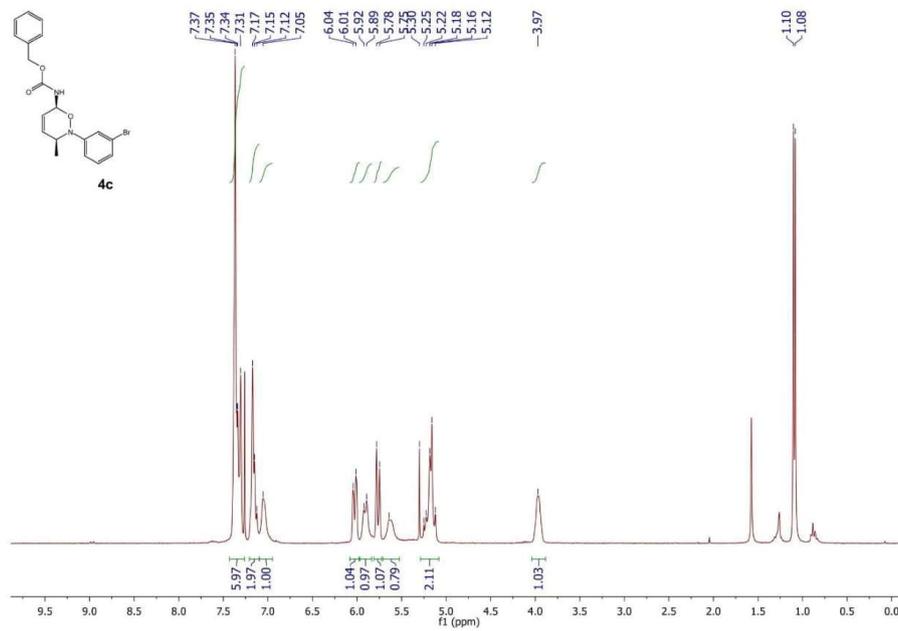
methyl 4-(6-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-3-methyl-3,6-dihydro-2H-1,2-oxazin-2-yl)benzoate (**4a**)



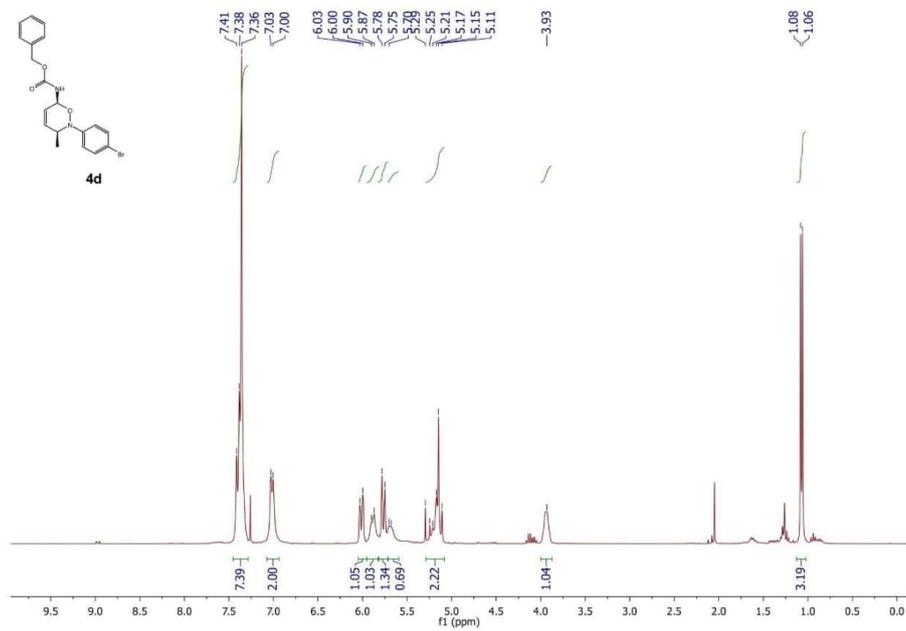
benzyl (2-(4-chlorophenyl)-3-methyl-3,6-dihydro-2H-1,2-oxazin-6-yl)carbamate (**4b**)



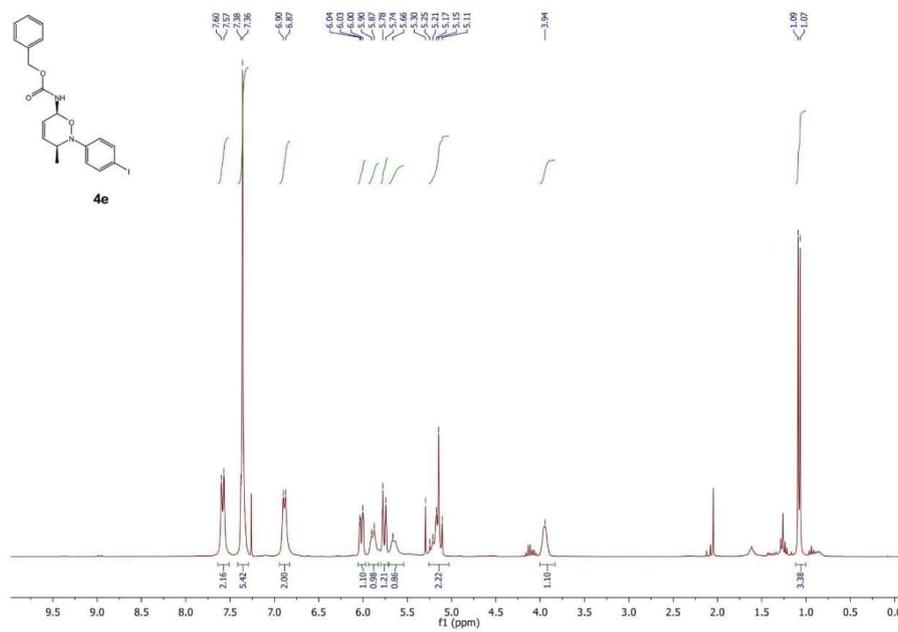
benzyl (2-(3-bromophenyl)-3-methyl-3,6-dihydro-2H-1,2-oxazin-6-yl)carbamate (**4c**)



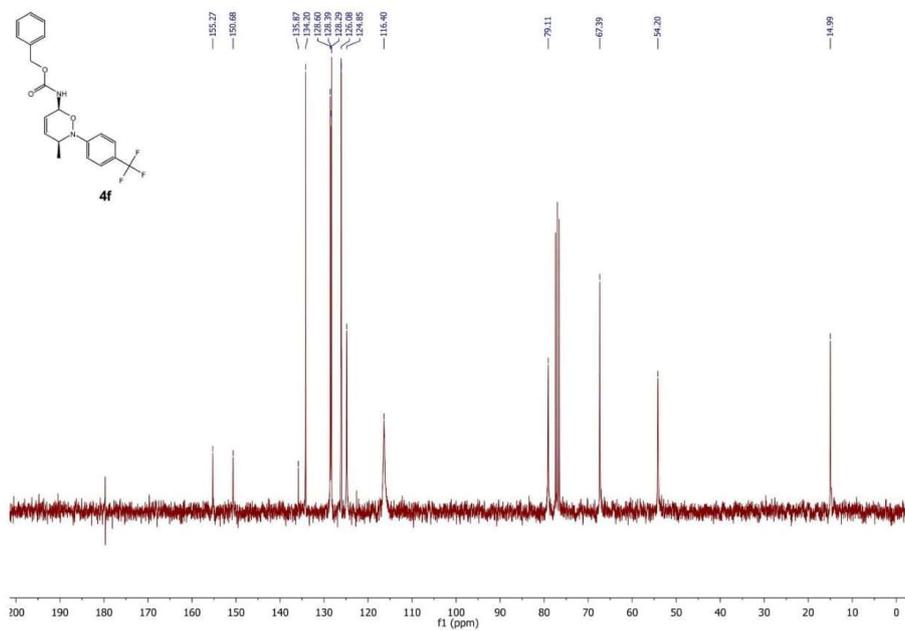
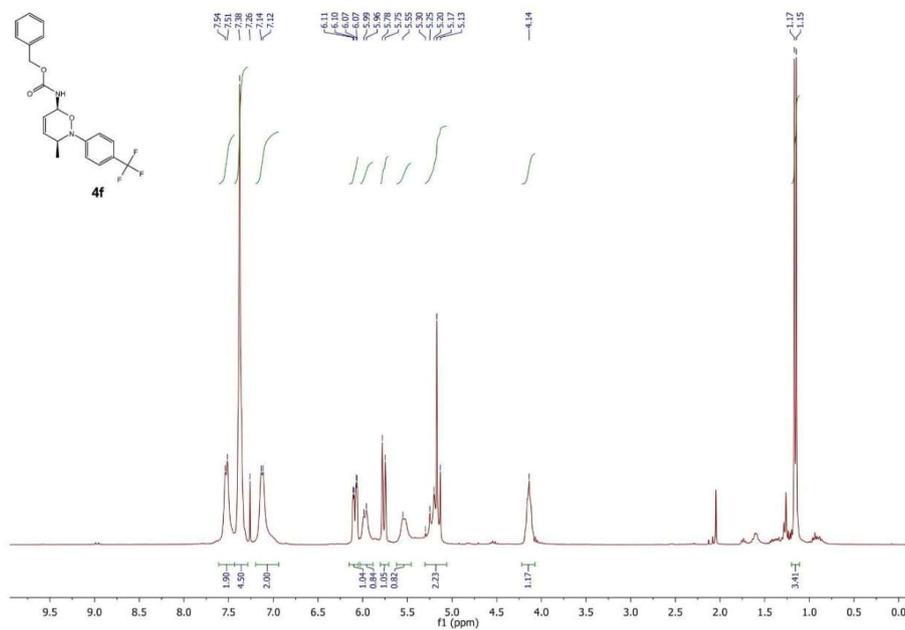
benzyl (2-(4-bromophenyl)-3-methyl-3,6-dihydro-2H-1,2-oxazin-6-yl)carbamate (**4d**)

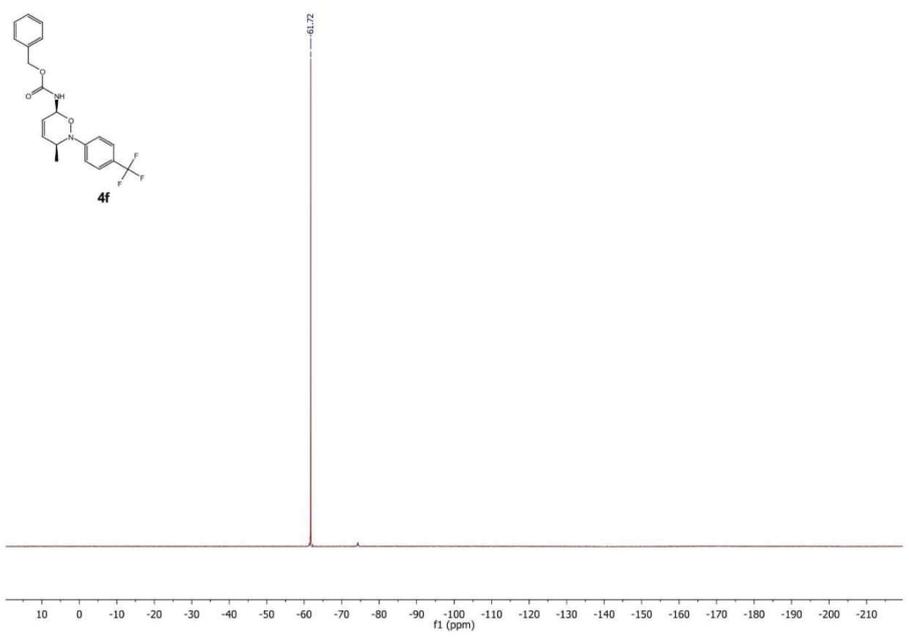


benzyl (2-(4-iodophenyl)-3-methyl-3,6-dihydro-2H-1,2-oxazin-6-yl)carbamate (**4e**)

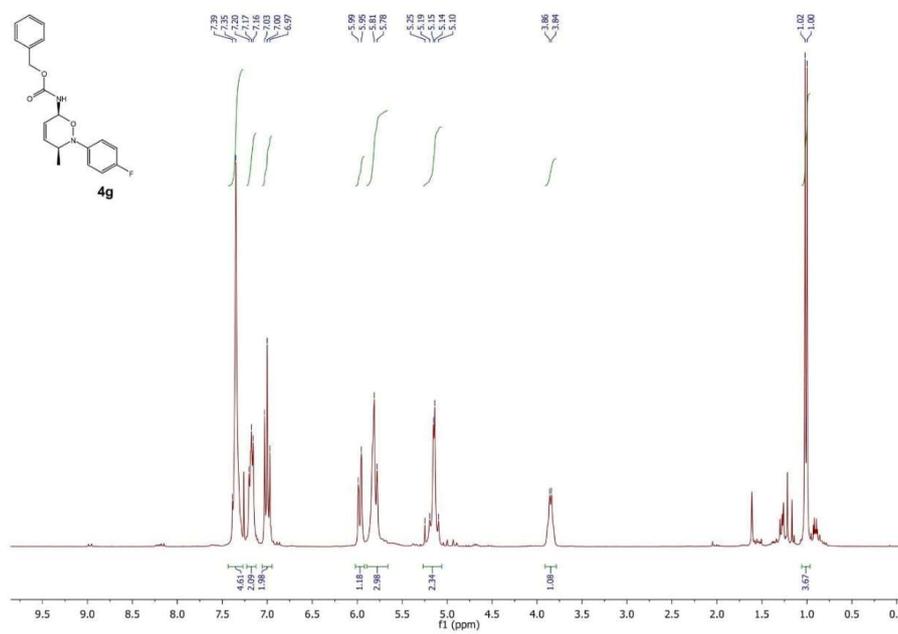


benzyl (3-methyl-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-3,6-dihydro-2H-1,2-oxazin-6-yl)carbamate (**4f**)

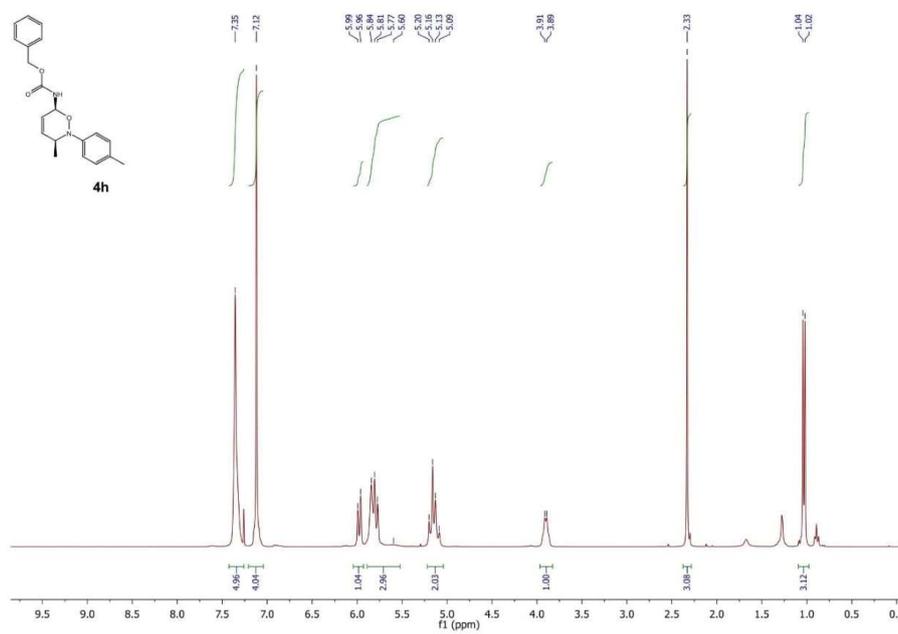




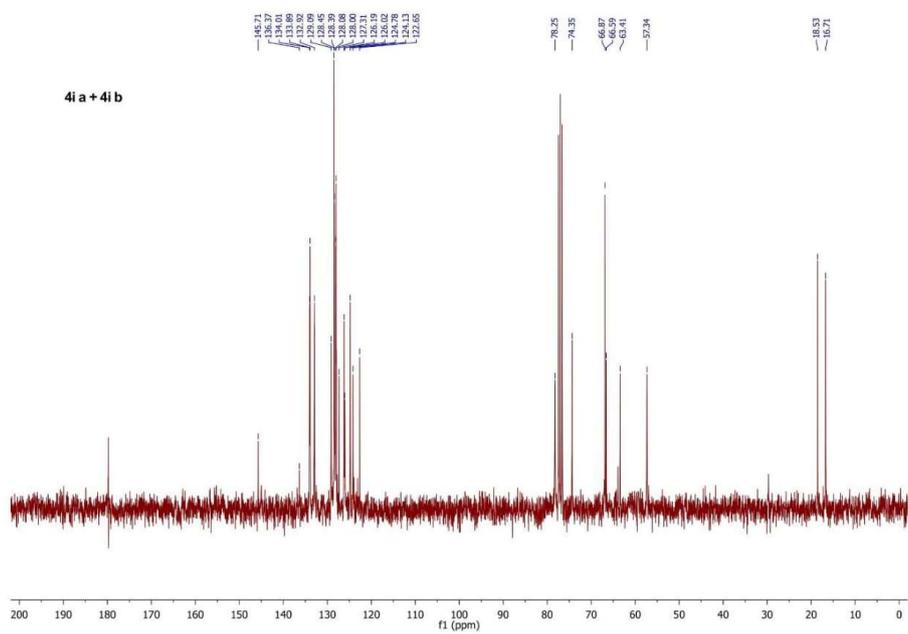
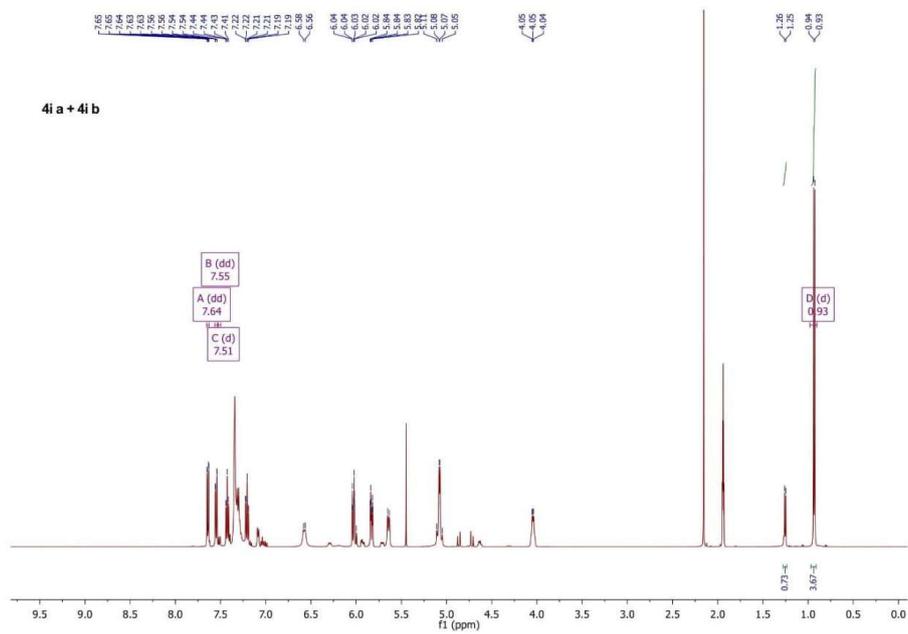
benzyl (2-(4-fluorophenyl)-3-methyl-3,6-dihydro-2H-1,2-oxazin-6-yl)carbamate (**4g**)



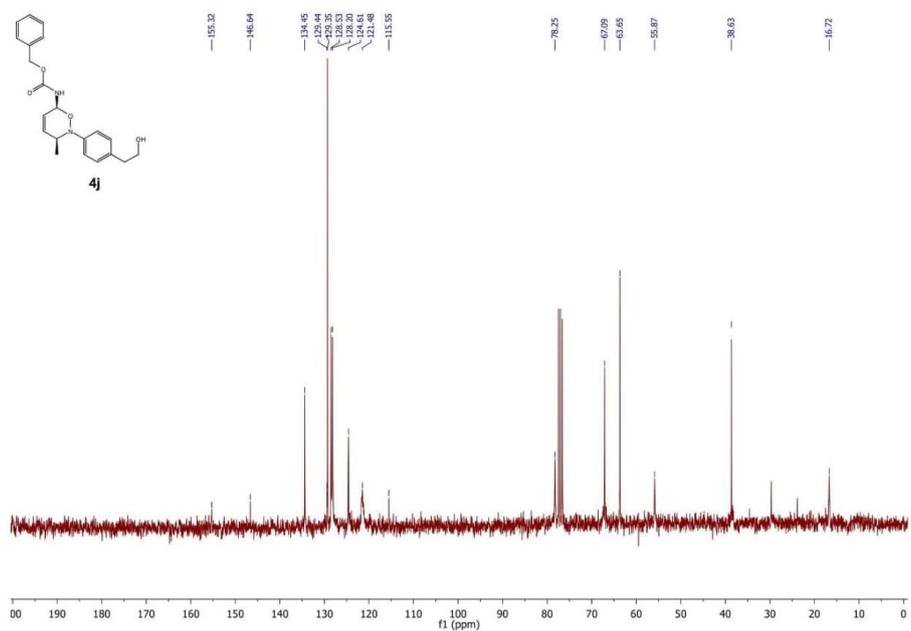
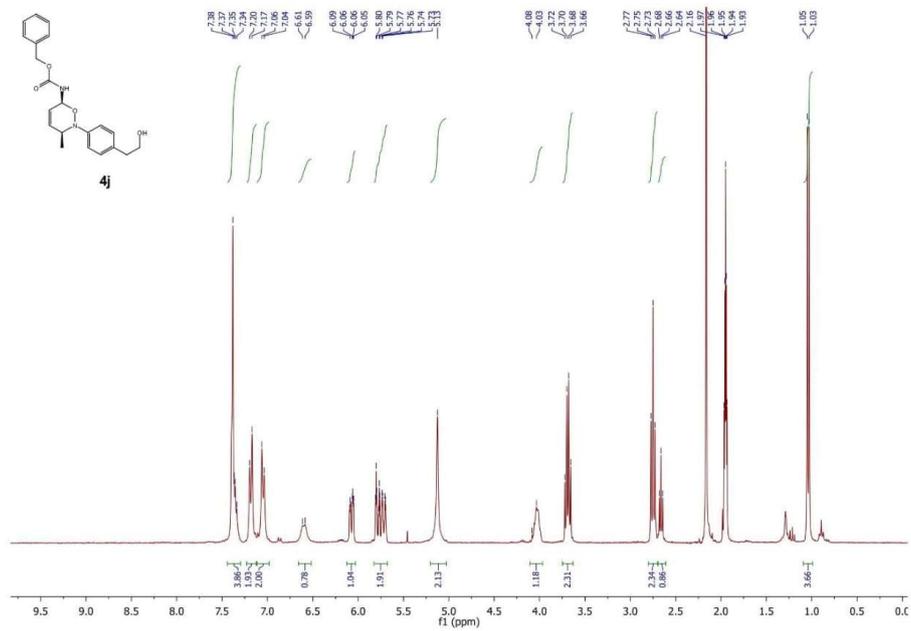
benzyl (3-methyl-2-(p-tolyl)-3,6-dihydro-2H-1,2-oxazin-6-yl)carbamate (**4h**)



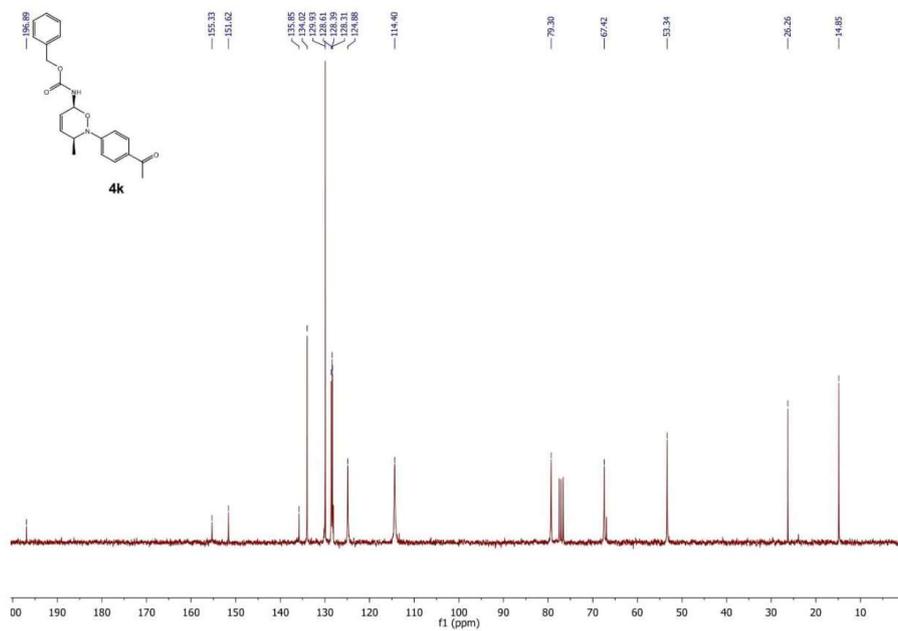
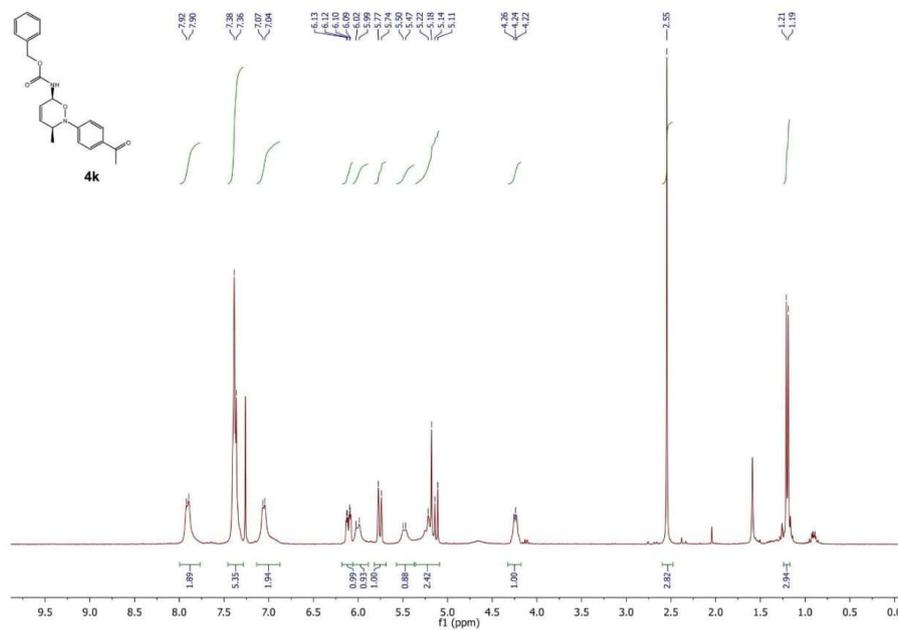
benzyl (2-(2-bromophenyl)-3-methyl-3,6-dihydro-2H-1,2-oxazin-6-yl)carbamate (**4i**)



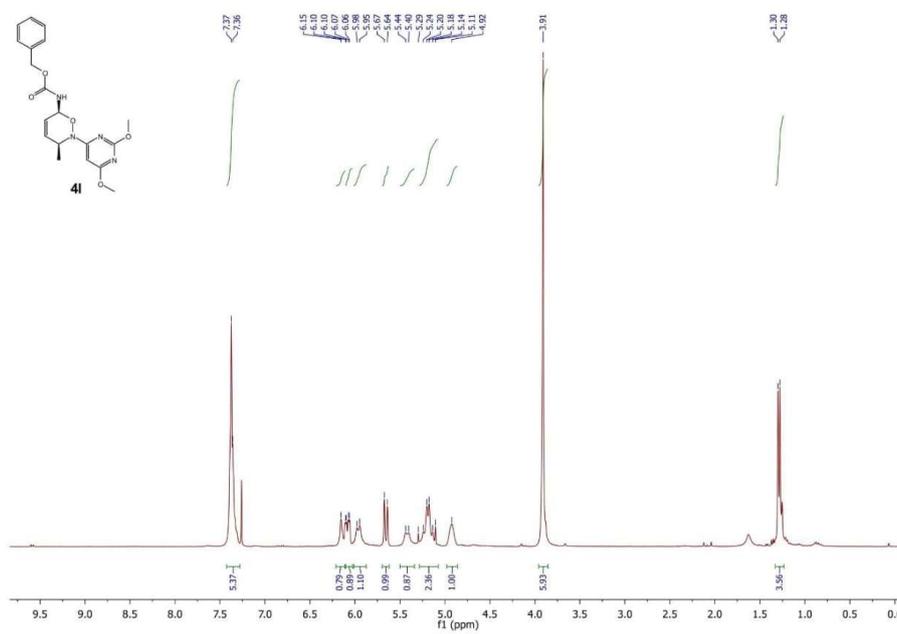
benzyl (2-(4-(2-hydroxyethyl)phenyl)-3-methyl-3,6-dihydro-2H-1,2-oxazin-6-yl)carbamate (**4j**)



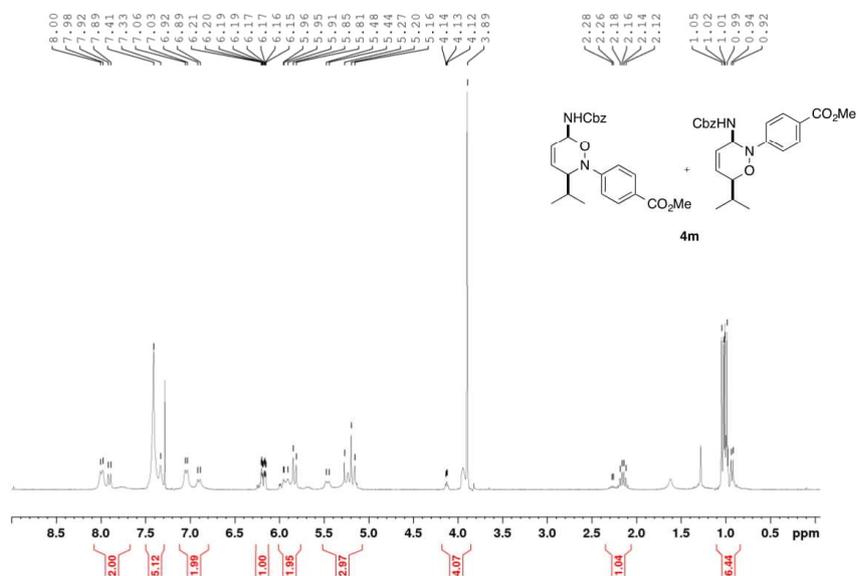
benzyl (2-(4-acetylphenyl)-3-methyl-3,6-dihydro-2H-1,2-oxazin-6-yl)carbamate (**4k**)

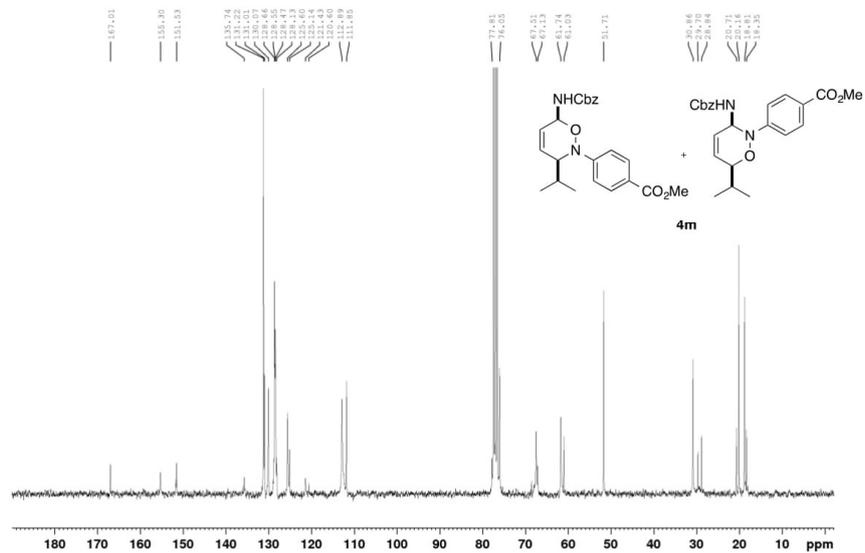


benzyl (2-(2,6-dimethoxypyrimidin-4-yl)-3-methyl-3,6-dihydro-2H-1,2-oxazin-6-yl)carbamate (**41**)

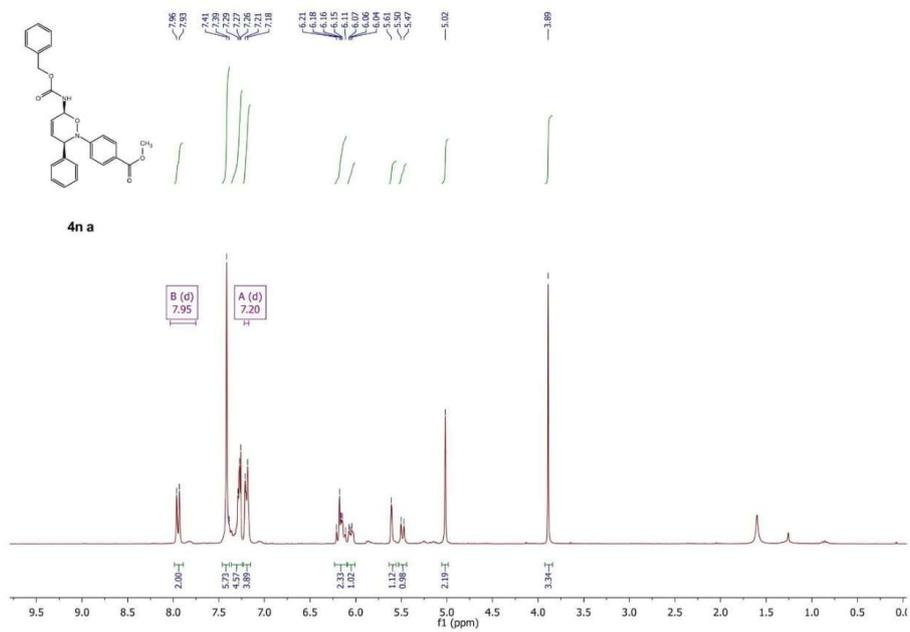


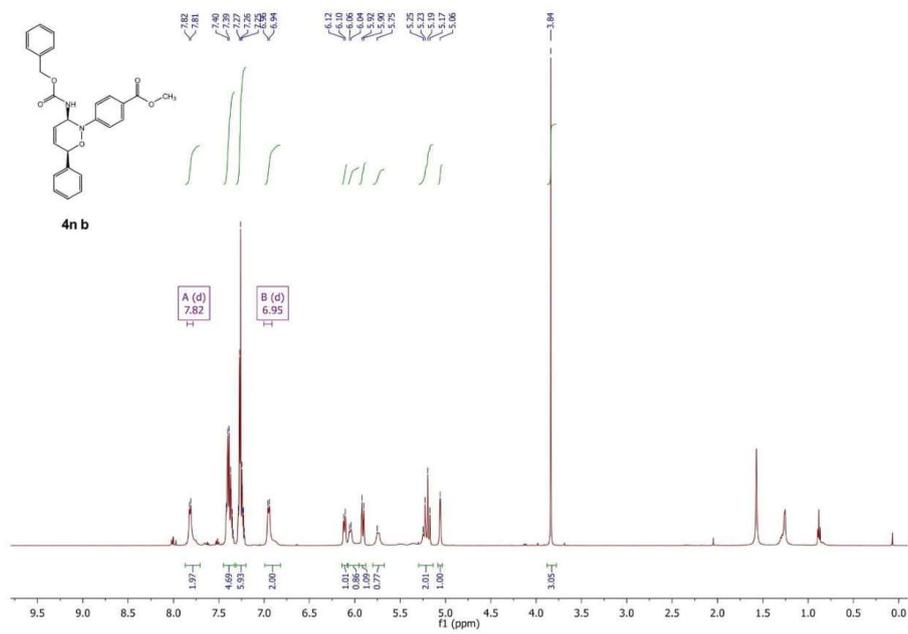
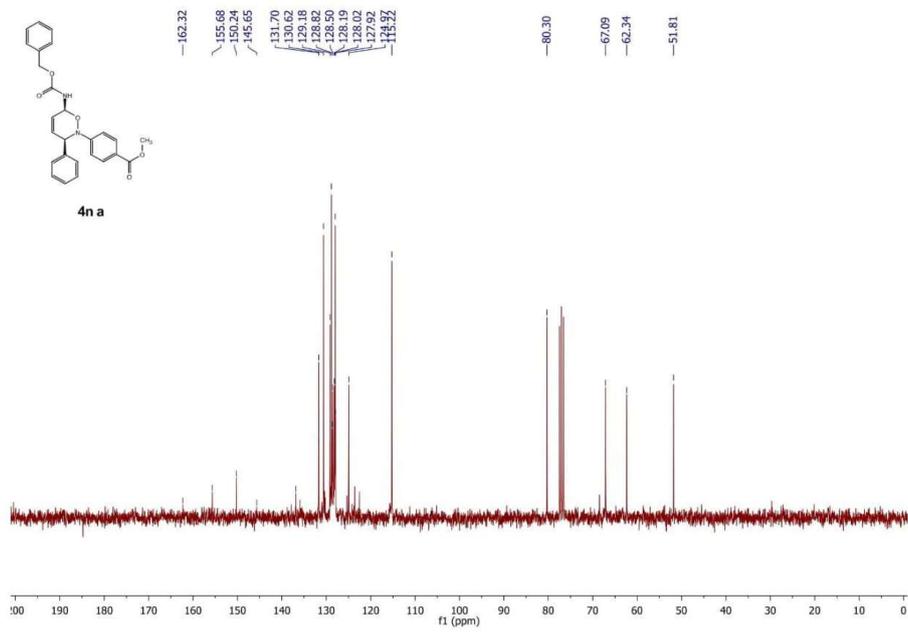
methyl 4-((6-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-3-isopropyl-3,6-dihydro-2H-1,2-oxazin-2-yl)benzoate
(4m)

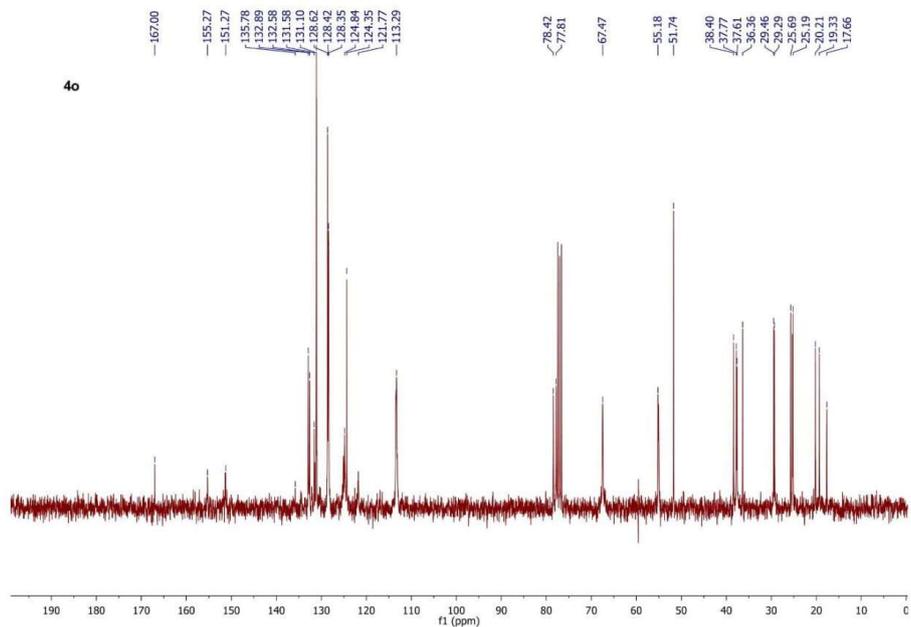




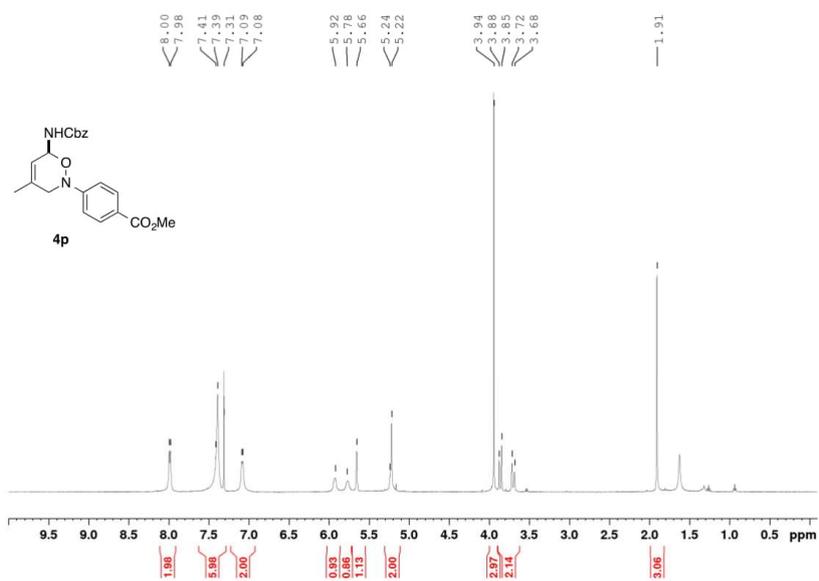
methyl 4-(6-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-3-phenyl-3,6-dihydro-2H-1,2-oxazin-2-yl)benzoate (**4n**)

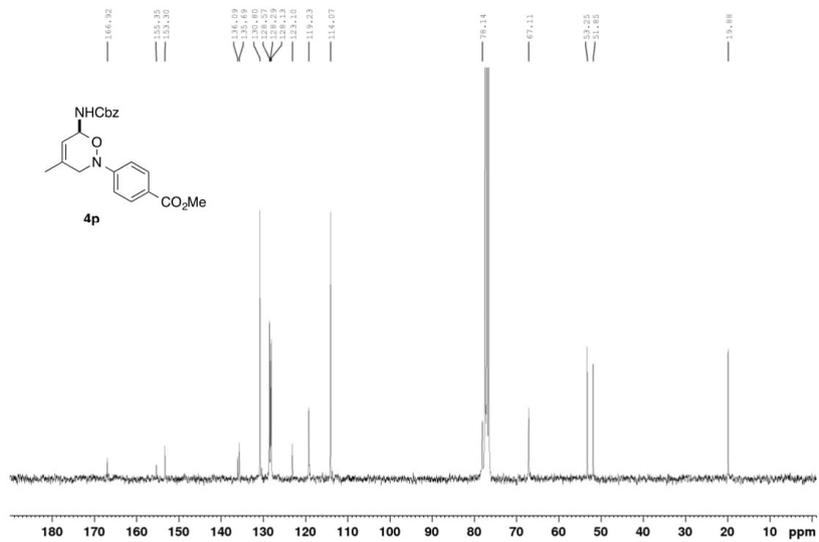




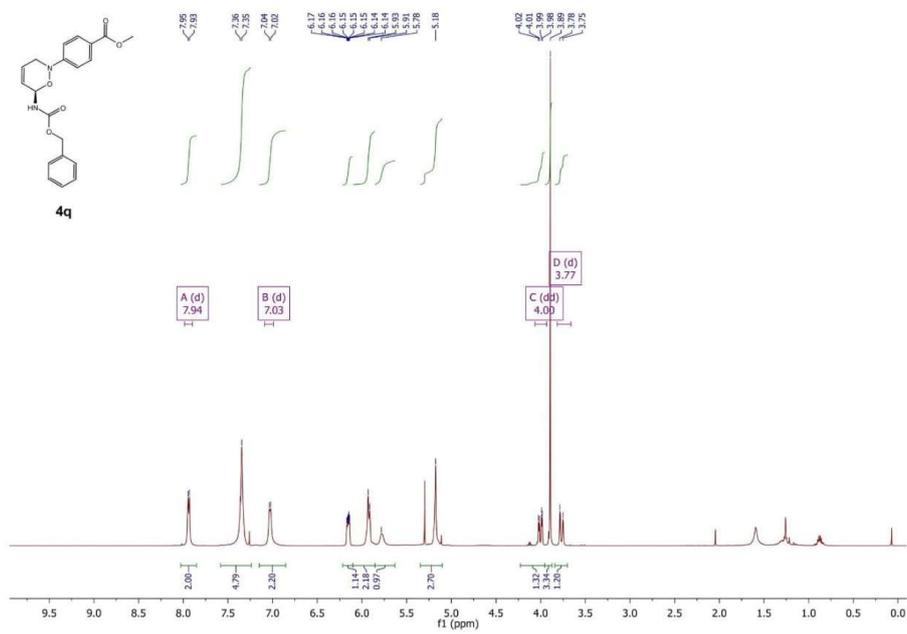


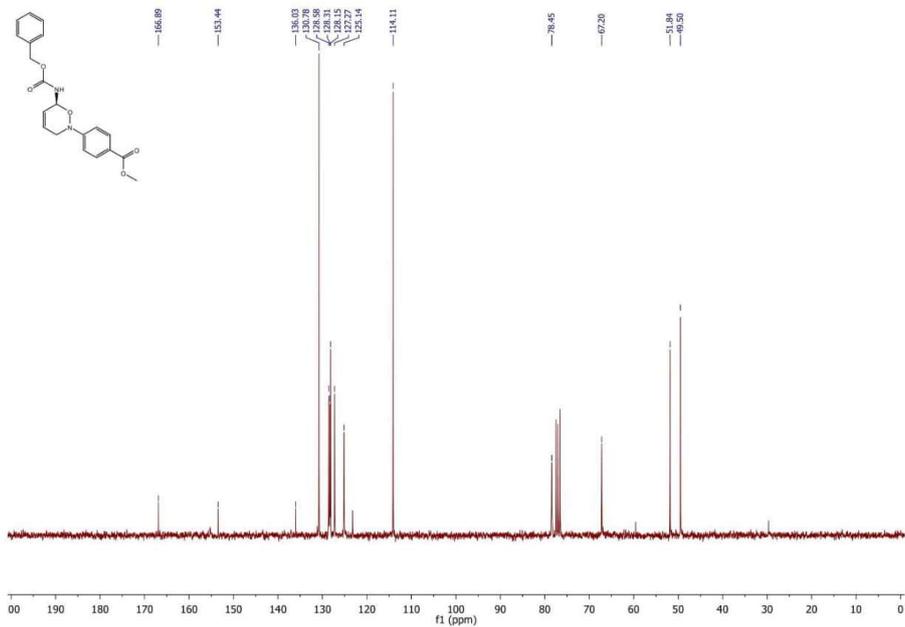
methyl 4-(6-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-4-methyl-3,6-dihydro-2H-1,2-oxazin-2-yl)benzoate (**4p**)



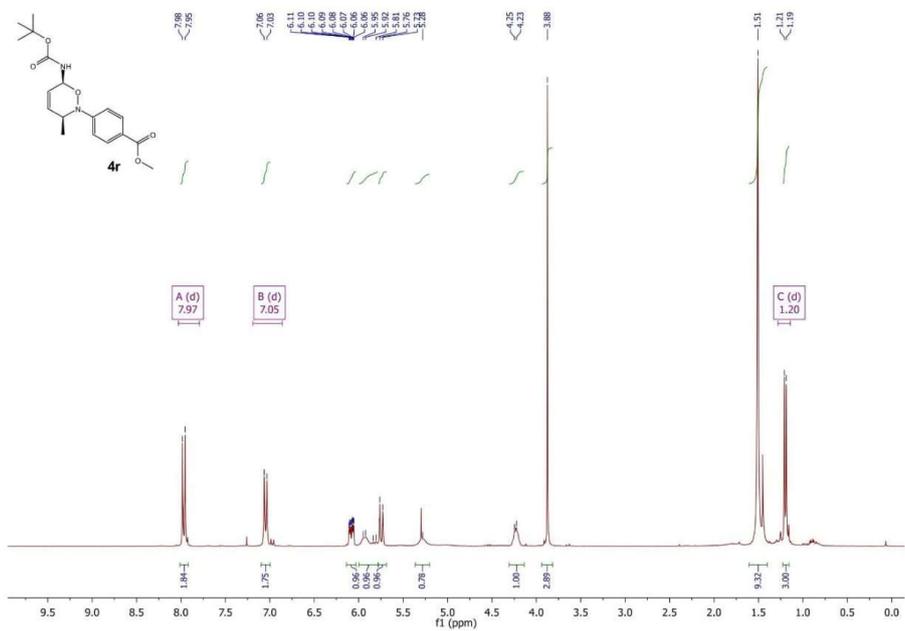


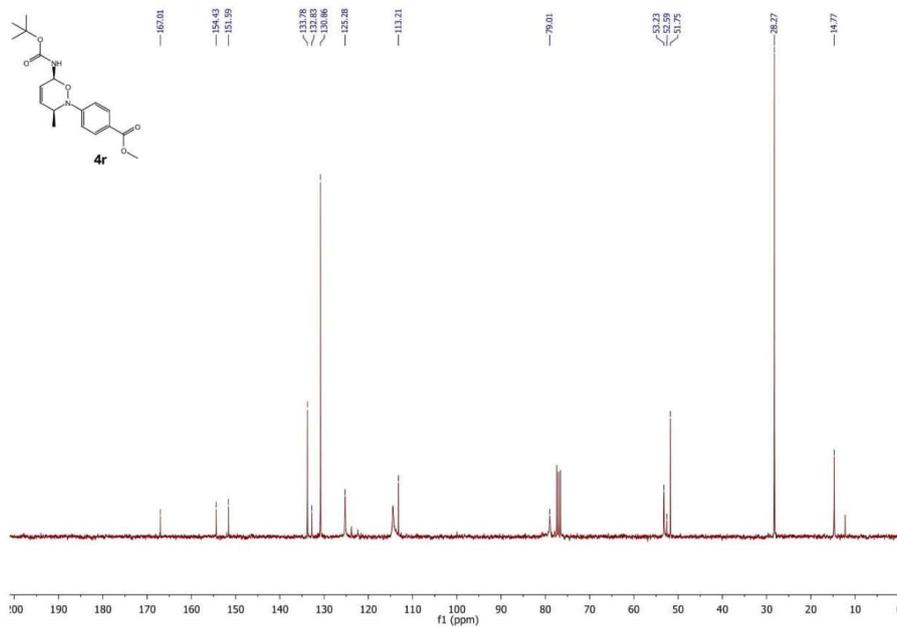
methyl 4-(6-(((benzyloxy)carbonyl)amino)-3,6-dihydro-2H-1,2-oxazin-2-yl)benzoate (**4q**)



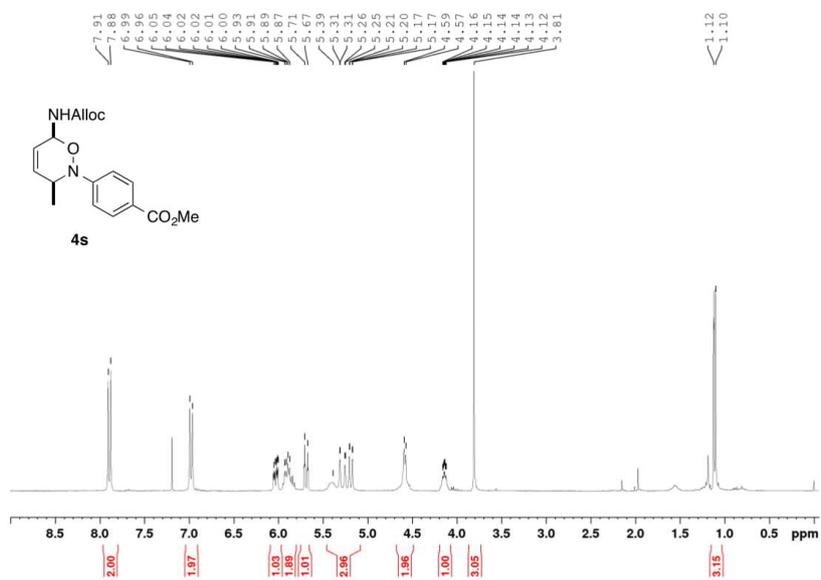


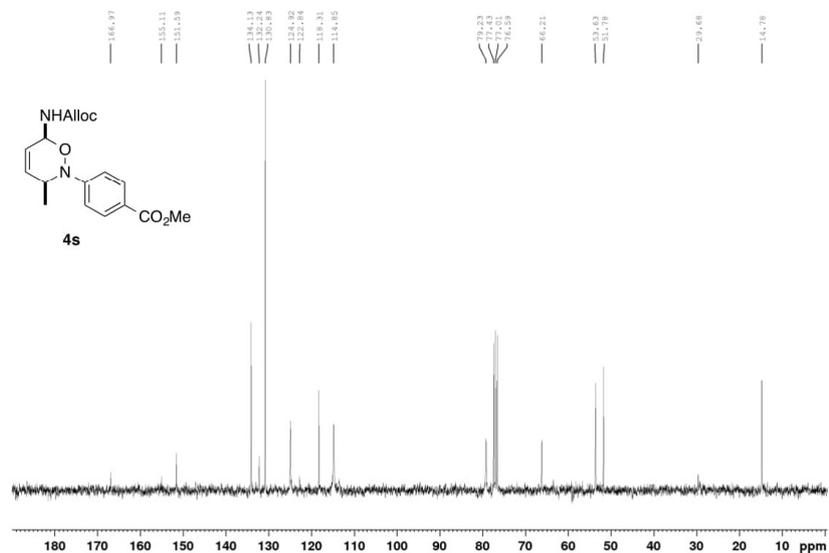
methyl 4-(6-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-methyl-3,6-dihydro-2H-1,2-oxazin-2-yl)benzoate (**4r**)



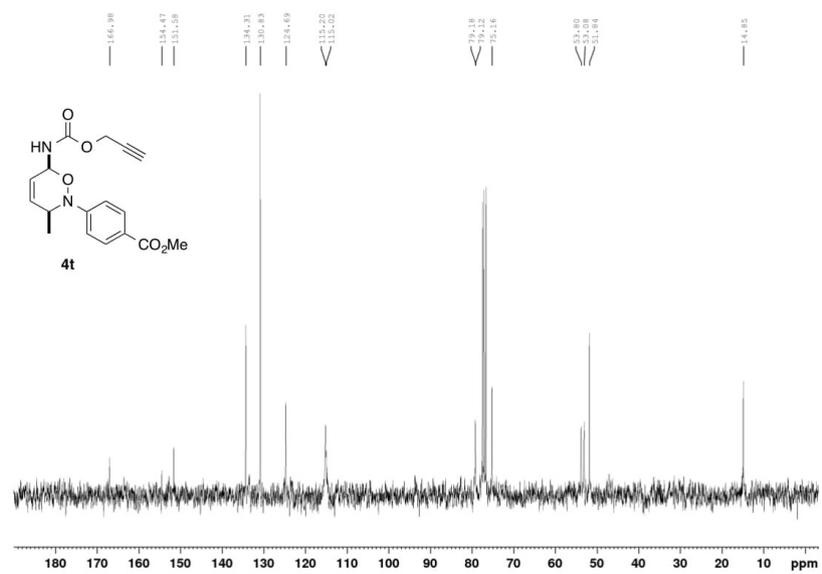
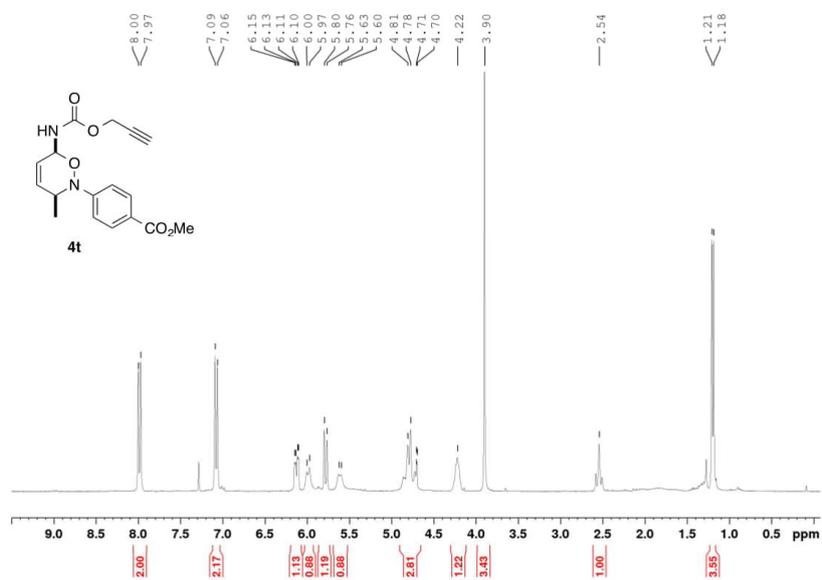


methyl 4-(6-(((allyloxy)carbonyl)amino)-3-methyl-3,6-dihydro-2H-1,2-oxazin-2-yl)benzoate (**4s**)

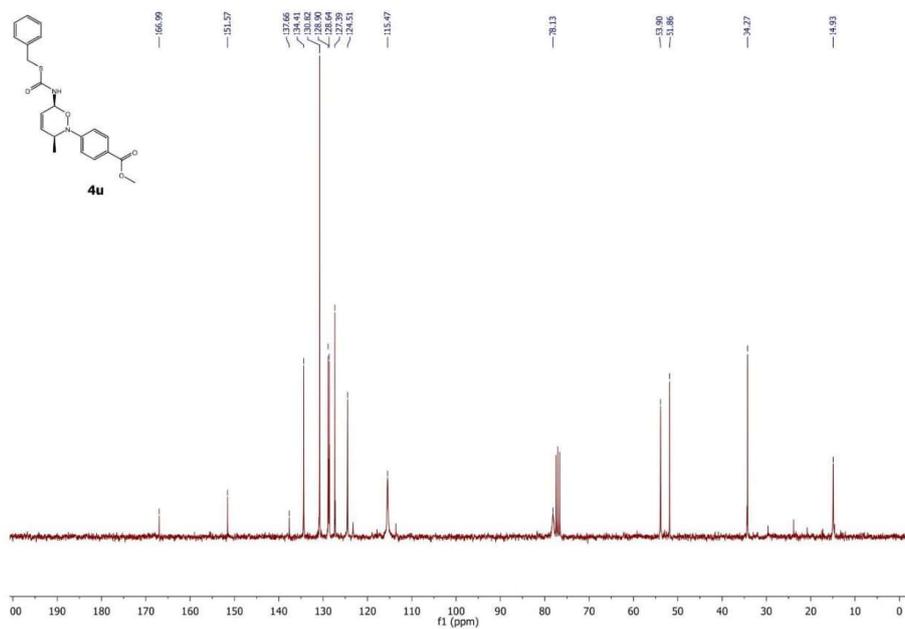
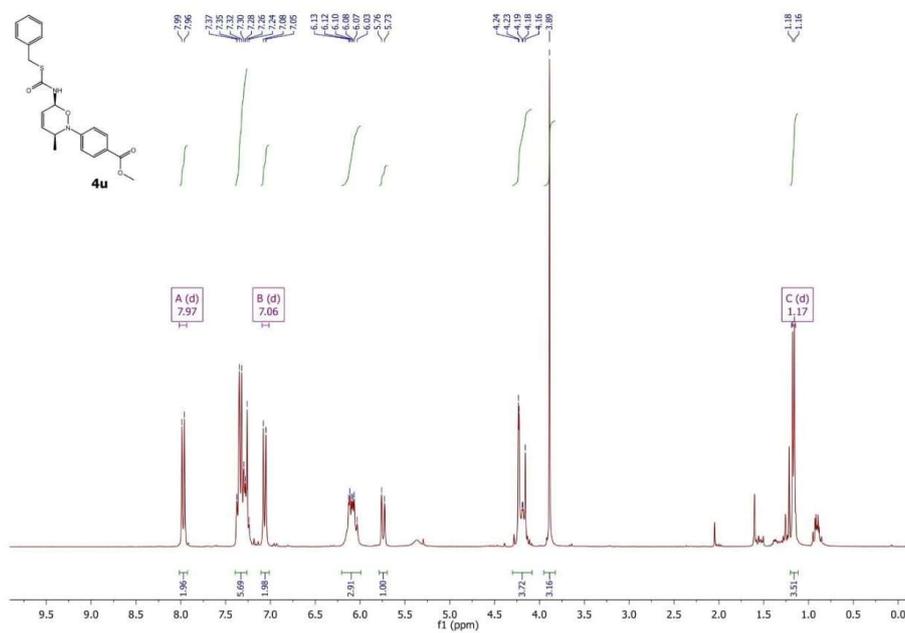




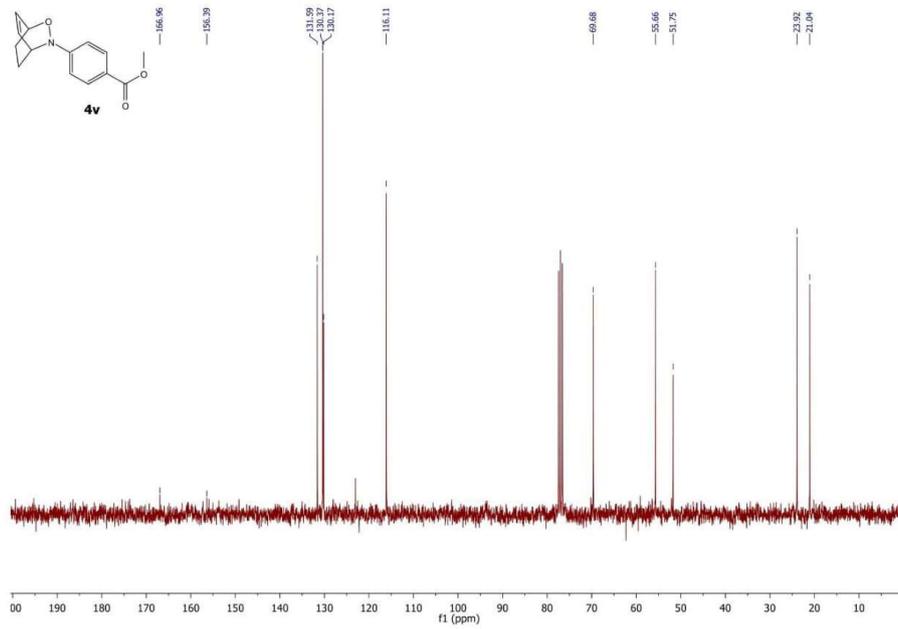
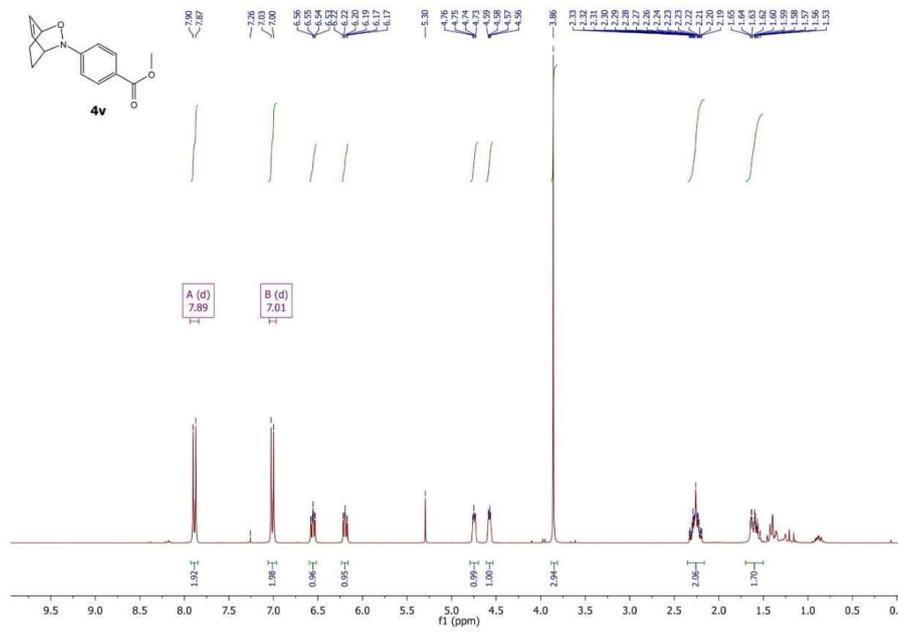
methyl 4-(3-methyl-6-(((prop-2-yn-1-yloxy)carbonyl)amino)-3,6-dihydro-2H-1,2-oxazin-2-yl)benzoate (**4t**)



methyl 4-((3S,6S)-6-((benzylthio)carbonyl)amino)-3-methyl-3,6-dihydro-2H-1,2-oxazin-2-yl)benzoate (**4u**)



methyl 4-(2-oxa-3-azabicyclo[2.2.2]oct-5-en-3-yl)benzoate (**4v**)



Chapitre 4. Photo-oxydation d'hydroxylamines en nitrones

I. Rappel bibliographique

1. Généralités sur les nitrones

Il existe deux types de nitrones : les aldonitrones (nitrones dérivées d'aldéhydes) et les cétonitrones (nitrones dérivées de cétones). Elles peuvent exister sous la forme de deux isomères *Z* ou *E*. Dans le cas des aldonitrones non cycliques, seul l'isomère *Z*, le plus stable, est isolé (**Fig. 29**).

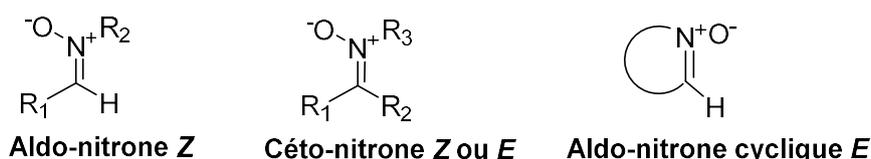


Figure 29. Différents types de nitrones

En général, les nitrones sont des composés cristallins, stables, faciles à manipuler et à préparer. Il existe de nombreuses méthodes de synthèse pour accéder aux nitrones, que ce soit à partir d'oximes, d'imines, d'amines, de *N*-hydroxylamines ou encore de composés nitro.

Les nitrones sont particulièrement utiles en comparaison avec les imines correspondantes en raison de leur stabilité, leur disponibilité et leur réactivité. Les réactions d'addition énantiosélective et diastéréosélectives aux nitrones peuvent être réalisées avec facilité en raison de la stabilité de configuration de nitrones et, dans certains cas, de l'effet de chélation de l'oxygène, d'où le rôle important des nitrones dans la synthèse des composés azotés.

2. Réactivité vis-à-vis de nucléophiles et dipolarophiles

2.1. Réactions avec des nucléophiles

Les nitrones participent à des réactions d'addition avec un large éventail de nucléophiles (des composés organométalliques, des carbonyles...) pour donner des hydroxylamines *N,N*-disubstituées (**Schéma 45**).

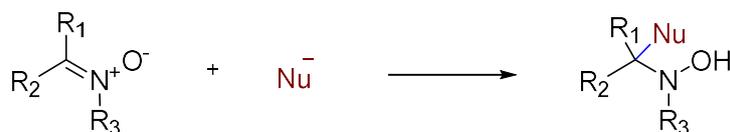


Schéma 45. Réaction entre des nitrones et des nucléophiles

i) Avec des composés organométalliques

Des complexes organométalliques tels que les réactifs de Grignard et les composés organozinciques réagissent facilement avec les nitrones pour former de façon sélective une liaison C-C en position α de l'azote.

Des travaux de Merino et Tejero ont montré que l'induction diastéréofaciale de nucléophiles en nitrones chirales peut être contrôlée efficacement. La *N*-benzyl-2,3-*O*-isopropylidène-*D*-glycéraldéhyde nitrone (**88**), dérivé du *D*-glycéraldéhyde, conduit à des adduits de type *syn*, lorsqu'elle réagit avec une variété de réactifs organométalliques. La même tendance est

observée lorsque le bromure de zinc (II) **ZnBr₂** et le triflate de triméthylsilyle ont été utilisés comme promoteurs de la réaction. D'autre part, une inversion complète du cours stéréochimique de la réaction était observée, lorsque le chlorure de diéthylaluminium **Et₂AlCl** ou l'éthérate du trifluorure de bore **BF₃.Et₂O** ont été utilisés comme agents de précomplexation (**Schéma 46**).^{117,118,119}

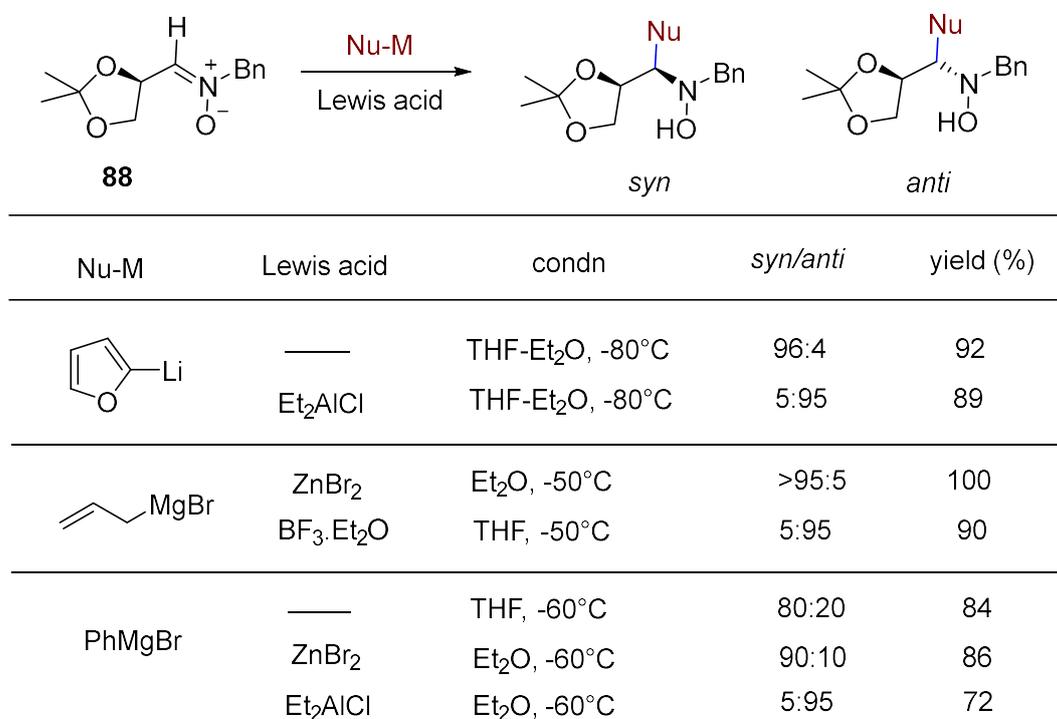


Schéma 46. Addition nucléophile diastéréosélective des organométalliques aux nitrones chirales

Le résultat stéréochimique de la réaction de la nitrone **88** avec **PhMgBr** est rationalisé en supposant le schéma 47. L'attaque nucléophile de la face moins encombrée de la nitrone (**A**) donne des hydroxylamines *syn*. La précomplexation de la nitrone avec **ZnBr₂** au niveau de l'atome d'oxygène α (**B**) conduit au même produit *syn*. En revanche la précomplexation de la nitrone avec **Et₂AlCl** au niveau de l'atome d'oxygène β conduit à une inversion totale de la sélectivité diastéréofaciale (**C**).

¹¹⁷ A. Dondoni, S. Franco, F. L. Merchán, P. Merino, T. Tejero, *Stereocontrol by Diethylaluminum Chloride in the Addition of 2-Lithiofuran and N-Methyl-2-Lithioimidazole to α -Alcoxy Nitrones. Total Synthesis of 5-O-Carbamoylpolyoxamic Acid. Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 5479–5482.

¹¹⁸ P. Merino, E. Castillo, S. Franco, F. L. Merchán, T. Tejero, *Nucleophilic Additions of Grignard Reagents to N-Benzyl-2,3-Isopropylidene-D-glyceraldehyde Nitron (BIGN). Synthesis of (2S,3R) and (2S,3S)-3-Phenylisoserine. Tetrahedron*, **1998**, 54, 12301–12322.

¹¹⁹ P. Merino, V. Mannucci, T. Tejero, *Exploring Nitron Chemistry : Towards the Enantiodivergent Synthesis of 6-Substituted 4-Hydroxypipericolic Acid Derivatives. Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2008, 3943–3959.

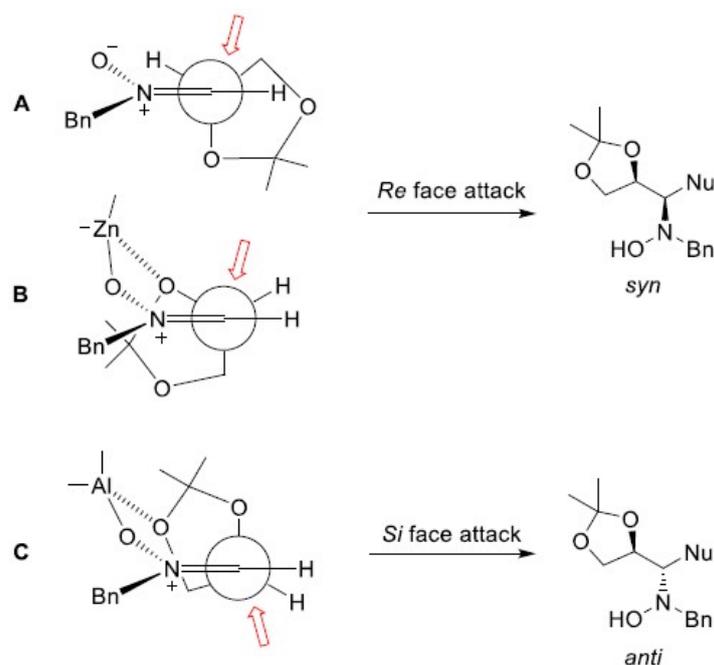


Schéma 47. Attaque diastéréofaciale des nucléophiles sur l' α -alcoxy nitrone¹²⁰

ii) Avec des composés carbonyles

Le premier exemple d'addition nucléophile stéréocontrôlée de l'énolate de sodium préparé à partir de méthyle acétate et **NaHMDS**, a été rapporté. Le produit dérivant de la nitrone **88** est formé dans un système complètement *syn*-sélectif (**Schéma 48 A**).¹²¹ Les cétones forment des énoles silanes et s'ajoutent aux *N*-phénylnitrones en présence de **TMSOTf** et de trialkylamine (**Schéma 48 B**).¹²² La réaction de type Mannich asymétrique de nitrones cycliques avec des méthylcétones donne des β -*N*-hydroxylaminocétones avec une énantiosélectivité élevée. Un catalyseur chiral de type thiourée est utilisé (**Schéma 48 C**).¹²³

¹²⁰ S. Murahashi, Y. Imada, *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 4684–4716.

¹²¹ P. Merino, S. Franco, N. Garces, F. L. Merchan, T. Tejero, *Modified Nucleosides from Nitrones: A New and Efficient Stereoselective Approach to Isoxazolidinyl Thymidine Derivatives*. *Chem. Commun.* **1998**, 493–494.

¹²² C. W. Downey, C. M. Dombrowski, E. N. Maxwell, C. L. Safran, O. A. Akomah, *One-Pot Enol Silane Formation/Mukaiyama–Mannich Addition of Ketones, Amides, and Thioesters to Nitrones in the Presence of Trialkylsilyl Trifluoromethanesulfonates*. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 5716–5720.

¹²³ V. G. Lisnyak, T. Lynch-Colameta, S. A. Snyder, *Mannich-type Reactions of Cyclic Nitrones: Effective Methods for the Enantioselective Synthesis of Piperidine-containing Alkaloids*. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 15162–15166.

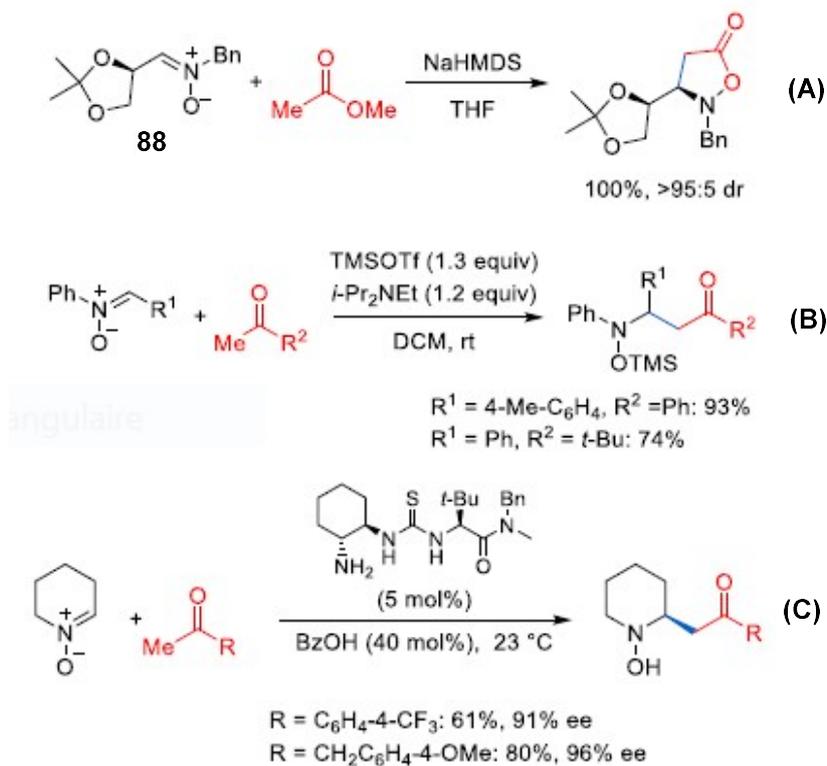


Schéma 48. Réaction de type Mannich entre des nitrones et des énolates¹²⁰

Murahashi et ses collègues ont réussi à générer l'espèce de *N*-acyloxyiminium hautement réactive lors du traitement des nitrones avec des halogénures d'acyle. Les *N*-acyloxyiminiums subissent un réarrangement pour donner l'amide correspondant à température ambiante. Cependant, à -78°C , le réarrangement ne se reproduit pas et les *N*-acyloxyiminiums peuvent participer à diverses réactions avec différents nucléophiles mous tels que les énolates. Cette procédure offre un attrayant procédé de synthèse des β -acides aminés chiraux et des composés chiraux azotés.¹²⁴

La réaction de l'espèce *N*-acyloxyiminium **89** avec l'énolate de bore chiral et l'énolate de titane chiral donnent des isomères *anti*- et *syn*-, respectivement. L'effet chélatant de l'énolate de bore et l'énolate de titane sont opposés et une diastéréosélectivité inverse a été observée. Ainsi, quatre stéréoisomères des β -acides aminés ont été obtenus sélectivement (**Schéma 49**).¹²⁵

¹²⁴ T. Kawakami, H. Ohtake, H. Arakawa, T. Okachi, Y. Imada, S.-I. Murahashi, *Asymmetric Synthesis of β -Amino Acids by Addition of Chiral Enolates to Nitrones via *N*-Acyloxyiminium Ions*. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2000**, *73*, 2423–2444.

¹²⁵ T. Kawakami, H. Ohtake, H. Arakawa, T. Okachi, Y. Imada, S.-I. Murahashi, *Reversal of Diastereoselectivity of the Reaction of Chiral Boron and Titanium Enolates with Nitrones via *N*-Acyloxyiminium Intermediates*. *Asymmetric Synthesis of Diastereomeric α -Substituted β -Amino Acids*. *Chem. Lett.* **1999**, *28*, 795–796.

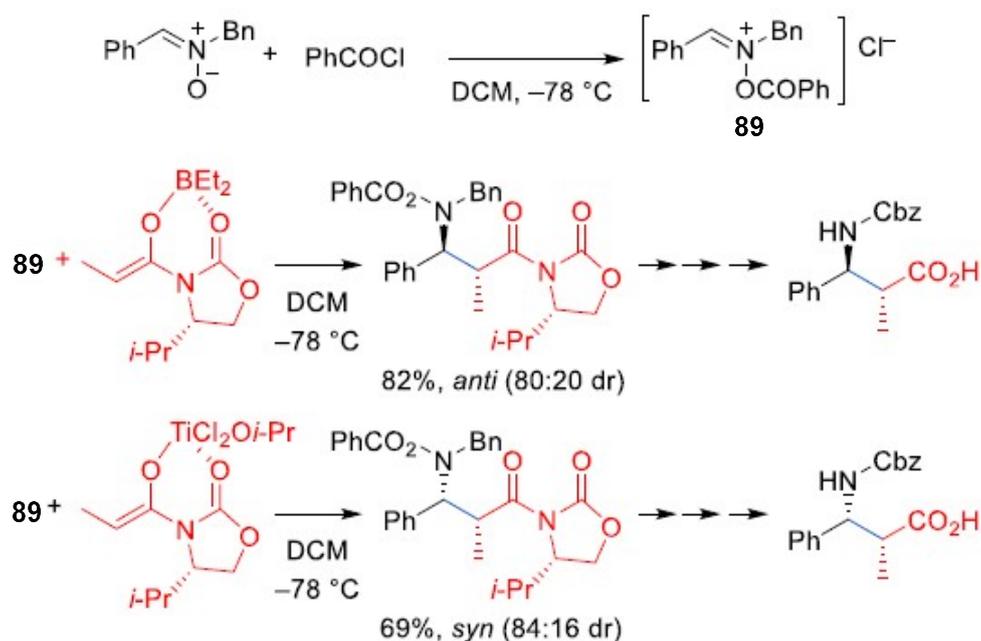


Schéma 49. Réaction entre *N*-acyloxyiminium **89** et l'énolate de bore et l'énolate de titanium(IV)¹²⁰

iii) Cyanation

Murahashi et ses collègues ont constaté que les α -cyano-hydroxylamines sont généralement préparées par oxydation des amines secondaires avec du peroxyde d'hydrogène en présence du catalyseur **Na₂WO₄·2H₂O** suivie d'un traitement au cyanure de potassium et de l'acide chlorhydrique 4 N dans l'eau. L'acide chlorhydrique est utilisé pour ajuster le pH à 7–8. Si le chlorure d'hydrogène n'est pas utilisé, l'élimination du **HCN** a lieu, donnant les nitrones. L'hydrolyse des α -cyano-hydroxylamines sous conditions acides donne des *N*-hydroxyaminoacides. En outre, l'hydrogénation des *N*-hydroxyaminoacides produit les acides aminés correspondants (**Schéma 50**).¹²⁶

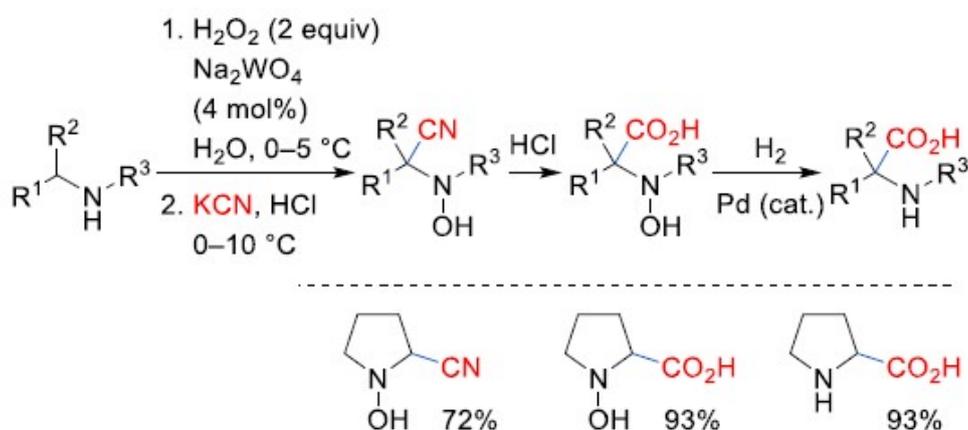


Schéma 50. Synthèse des α -cyano-hydroxylamines par cyanation des nitrones

¹²⁶ S.-I. Murahashi, T. Shiota, *Short-step synthesis of amino acids and N-hydroxyamino acids from amines*. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 6469–6472.

iv) Réduction des nitrones

La réduction des nitrones donne des *N*-hydroxylamines (**Schéma 51**). Généralement, les réductions avec **NaBH₄** se produisent facilement¹²⁷ et une hydrogénation catalytique sous haute pression fournit directement des amines¹²⁸. Synthétiquement, la réduction la plus importante est la réduction asymétrique catalytique de cétonitrones avec des sources d'hydrogène telles que les hydrosilanes et l'hydrogène moléculaire.

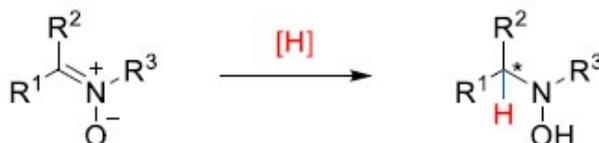


Schéma 51. Réduction de nitrones en *N*-hydroxylamines

v) D'autres nucléophiles

L'introduction d'un groupe polyhalométhyle tel que **CF₃**, **CF₂H**, et **CCl₂H** en position α des *N*-hydroxylamines peut être effectuée efficacement. La trifluorométhylation des nitrones par le traitement avec **TMSCF₃** et **t-BuOK** donne l'hydroxylamine correspondant (**Schéma 52, A**).¹²⁹ Une addition nucléophile du **TMSCF₂SPh** sur les *N*-oxydes de pyrroline chiraux suivie d'un clivage réducteur des groupes **-OTMS** et **-SPh** fournit les polyhydroxypyrrolidines α -difluorométhylées asymétriques (**Schéma 52, B**).¹³⁰ L' α -dichlorométhylation des nitrones peut être réalisée après un traitement avec **TMSCF₃** et le fluorure de tétraméthylammonium (**TMAF**) dans le **DCM**, où l'espèce hautement basique [**CF₃⁻**] génère du dichlorométhide (**CHCl₂⁻**) à partir du **DCM** (**Schéma 52, C**).¹³¹

¹²⁷ A. M. Palmer, V. Jäger, *Pyrrolidine N-Oxides by Stereoselective Addition of Grignard and Lithium Compounds to 4,5-Dideoxy-2,3-Oisopropylidene-D-erythro-4-pentenose N-Benzyl Nitrone and Subsequent Cope-House Cyclization*. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 2001, 1293–1308.

¹²⁸ M. Marradi, S. Cicchi, J. I. Delso, L. Rosi, T. Tejero, P. Merino, A. Goti, *Straightforward Synthesis of Enantiopure 2-Aminomethyl and 2-Hydroxymethyl Pyrrolidines with Complete Stereocontrol*. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 1287–1290.

¹²⁹ D. W. Nelson, J. Owens, D. Hiraldo, *α -(Trifluoromethyl)-amine Derivatives via Nucleophilic Trifluoromethylation of Nitrones*. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 2572–2582.

¹³⁰ K. Korvorapun, D. Soorukram, C. Kuhakarn, P. Tuchinda, V. Reutrakul, M. Pohmakotr, *Stereoselective Nucleophilic Addition of PhSCF₂SiMe₃ to Chiral Cyclic Nitrones: Asymmetric Synthesis of gem-Difluoromethylenated Polyhydroxypyrrolidines and -indolizidines*. *Chem. - Asian J.* **2015**, 10, 948–968.

¹³¹ J.-B. Behr, D. Chavaria, R. Plantier-Royon, *Trifluoromethide as a Strong Base: [CF₃⁻] Mediates Dichloromethylation of Nitrones by Proton Abstraction from the Solvent*. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 11477–11482.

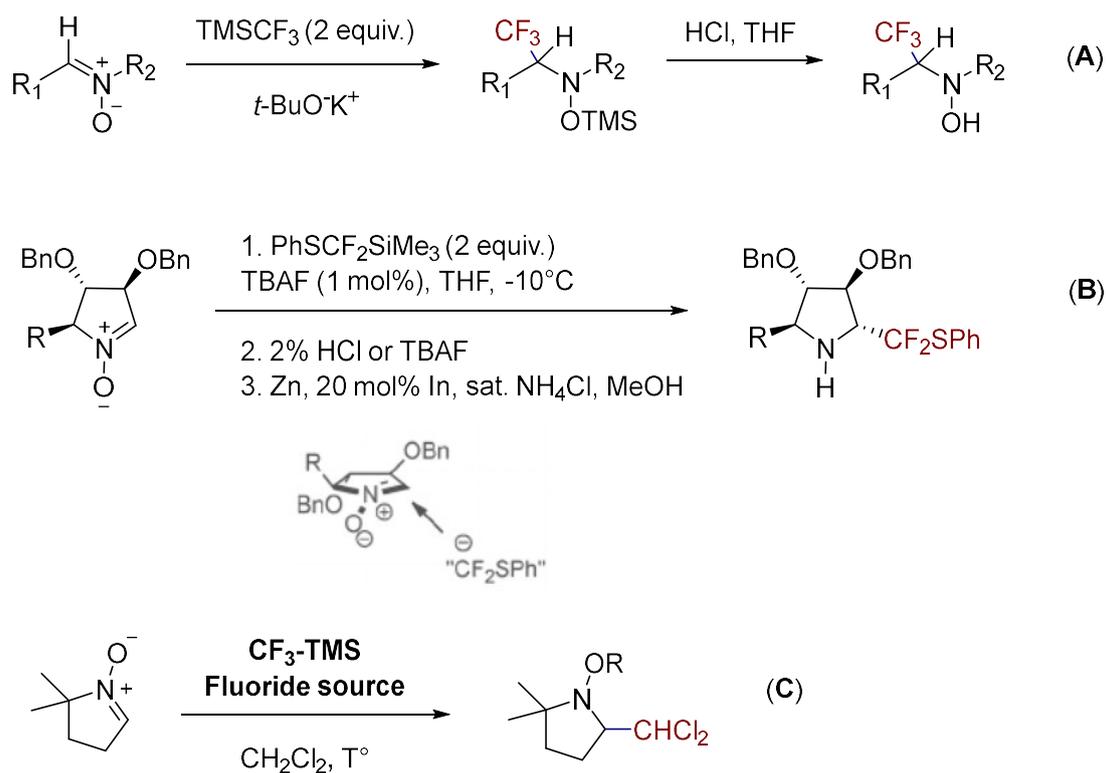


Schéma 52. L'addition d'un groupe polyhalométhyle en position α des nitrones

2.2. Réactions avec des dipolarophiles

La cycloaddition 1,3-dipolaire de nitrones est l'une des méthodes de synthèse utiles pour préparer des dérivés d'isoxazole, de dihydro- et de tétrahedron-isoxazole. Dans le cas où des dipolarophiles utilisés sont des oléfines, cette transformation constitue un outil de synthèse puissant qui peut créer jusqu'à trois nouveaux stéréocentres contigus en une seule étape.

A titre d'exemple, Kita et ses collègues ont rapporté une synthèse totale asymétrique de la (-)-rosmarinécine basée sur une résolution cinétique des α -hydroxynitrones catalysée par la lipase couplée d'une cycloaddition 1,3-dipolaire intramoléculaire. Les produits correspondants sont donnés sous forme d'énantio- et de diastéromère uniques (91% ee) (**Fig. 30**).¹³²

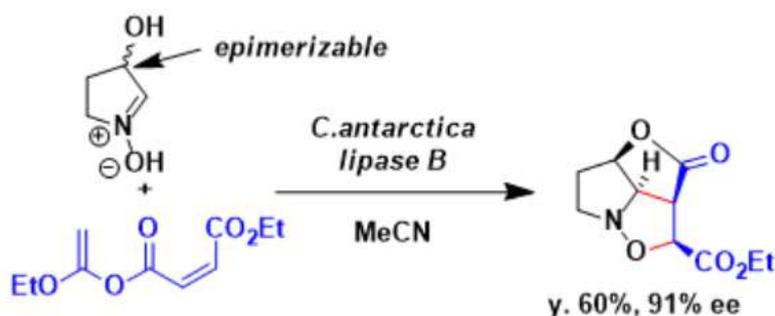


Figure 30. Synthèse totale de la (-)-rosmarinécine¹³²

¹³² S. Akai, K. Tanimoto, Y. Kanao, S. Omura, Y. Kita, *Chem. Commun.* **2005**, 2369.

Nagasawa et ses collègues ont rapporté une synthèse totale énantiosélective de la batzelladine A basée sur une stratégie impliquant des cycloadditions 1,3-dipolaires successives.¹³³ La réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire entre la nitrone et l'ester s'est déroulée de manière stéréosélective pour donner l'isoxazolidine sous la forme d'un diastéréoisomère unique (**Fig. 31**).

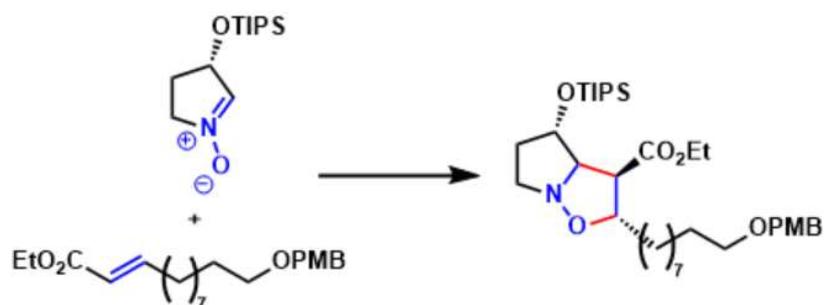


Figure 31. Synthèse énantiosélective de la batzelladine A¹³³

A côté des oléfines, bon nombre de cycloadditions 1,3-dipolaires de nitrones impliquent des alcynes. En 1972, Kinugasa et Hashimoto ont rapporté que le cuivre favorisait la réaction des nitrones avec le phénylacétylide, produisant des β -lactames, une structure bien connue pour ses propriétés antibactériennes. Cette réaction implique une cascade de processus allant d'une cycloaddition 1,3-dipolaire, puis un réarrangement (**Schéma 53**).¹³⁴

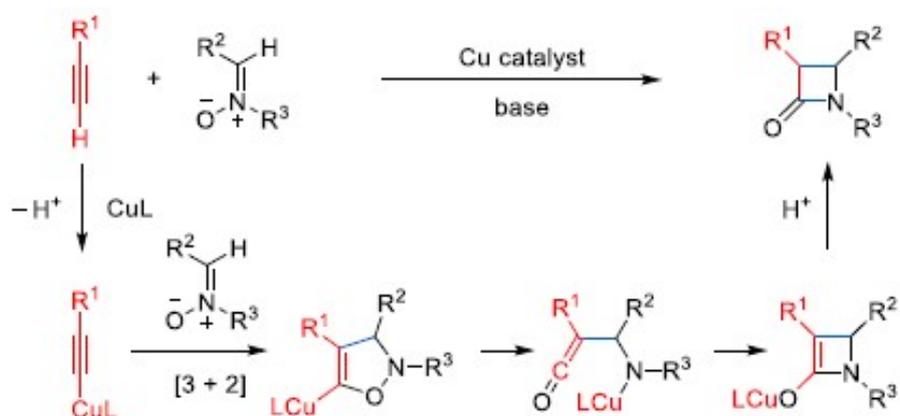


Schéma 53. Réaction de Kinugasa¹¹⁸

En 1993, Miura et Nomura ont présenté la première version modifiée de la réaction de Kinugasa. En présence de **CuI** et de ligand chiral bisoxazoline (**BOX**), le β -lactame sous forme de différents diastéréoisomères est formé avec une proportion *cis* / *trans* de 66:34, et un excès énantiomérique de 57% pour le *trans*-diastéréoisomère (**Schéma 54**).¹³⁵

¹³³ J. Shimokawa, K. Shirai, A. Tanatani, Y. Hashimoto, K. Nagasawa, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1559.

¹³⁴ M. Kinugasa, S. Hashimoto, *The Reaction of Copper(I) Phenylacetylide with Nitrones*. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 466–467.

¹³⁵ K. Okuro, M. Enna, M. Miura, M. Nomura, *Copper-Catalysed Reaction of Arylacetylenes with C,N-Diarylnitrones*. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1107–1108.

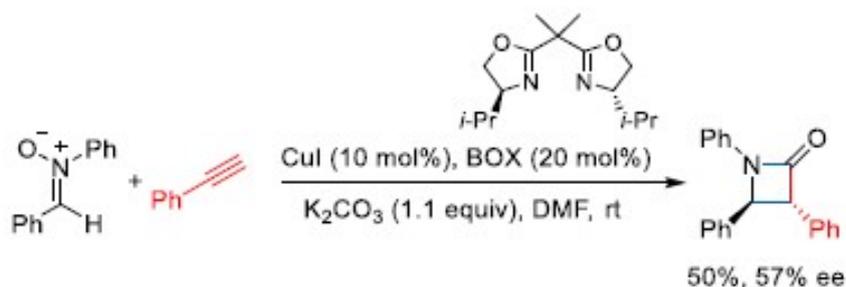


Schéma 54. Réaction de Kinugasa modifiée

Par la suite, divers processus employant d'autres ligands chiraux ont été appliqués à une grande variété d'alcynes terminaux.

Fu et Shintani ont proposé la version intramoléculaire catalytique de la transformation. En utilisant le ligand chiral planaire phosphaférocène-oxazoline avec **CuBr** et la dicyclohexylméthylamine, les β -lactames tricycliques ont été obtenus avec une énantiosélectivité élevée (**Schéma 55**).¹³⁶

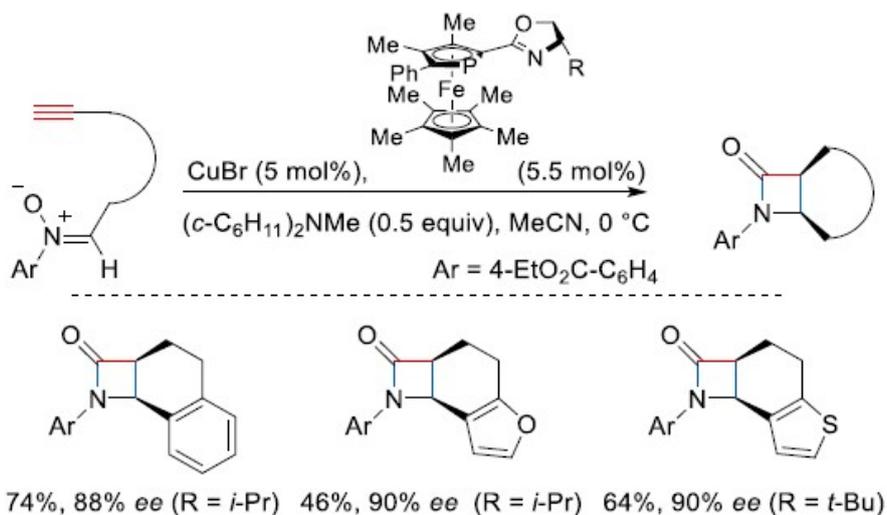


Schéma 55. Réaction de Kinugasa intramoléculaire énantiosélective¹¹⁸

3. Synthèse des nitrones

Les nitrones peuvent être préparées selon différentes méthodes (**Schéma 56**). Elles peuvent notamment être préparées par oxydation d'imines (**a-1**, **Schéma 56**), de *N*-hydroxylamines (**a-2**, **Schéma 56**) ou d'amines (**a-3**, **Schéma 56**) en présence de peroxyde d'hydrogène avec un catalyseur (tungstate de sodium, dioxyde de sélénium), d'oxyde de mercure ou de dioxyde de manganèse.

¹³⁶ R. Shintani, G. C. Fu, *Catalytic Enantioselective Synthesis of β -Lactams : Intramolecular Kinugasa Reactions and Interception of an Intermediate in the Reaction Cascade*. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 4082–4085.

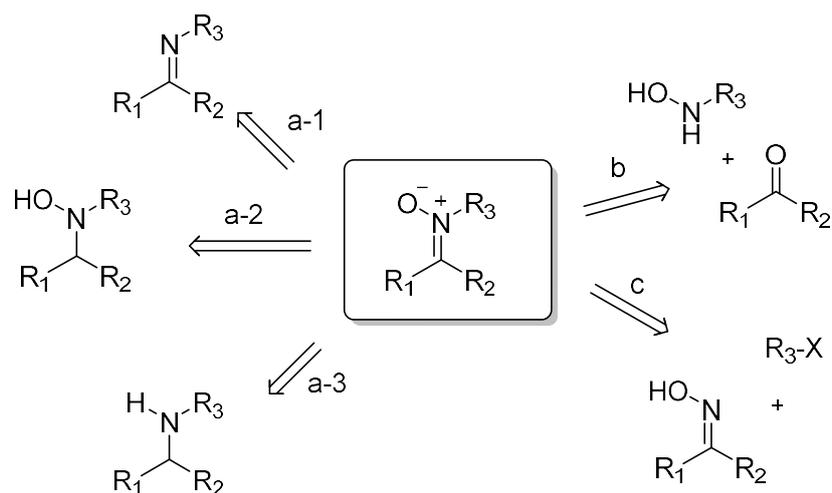


Schéma 56. Différentes voies de synthèse de nitrones¹³⁷

A partir d'amines et de *N*-hydroxylamines secondaires non symétriques, ces oxydations peuvent conduire à deux régioisomères et perdent ainsi leur intérêt. Dans ces cas, la condensation d'aldéhydes ou cétones avec des *N*-alkyl hydroxylamines monosubstituées en présence d'un agent desséchant est préférable. L'élimination de l'eau du produit intermédiaire conduit à un seul isomère de nitrones (**b**, **Schéma 56**)¹³⁸. Enfin, la *N*-alkylation intramoléculaire d'oximes (**c**, **Schéma 56**)¹³⁹ initialement rapportée par Holzapfel et Crous est effectuée pour préparer la nitrosonium dérivée de sucre **90** (**Schéma 57**).

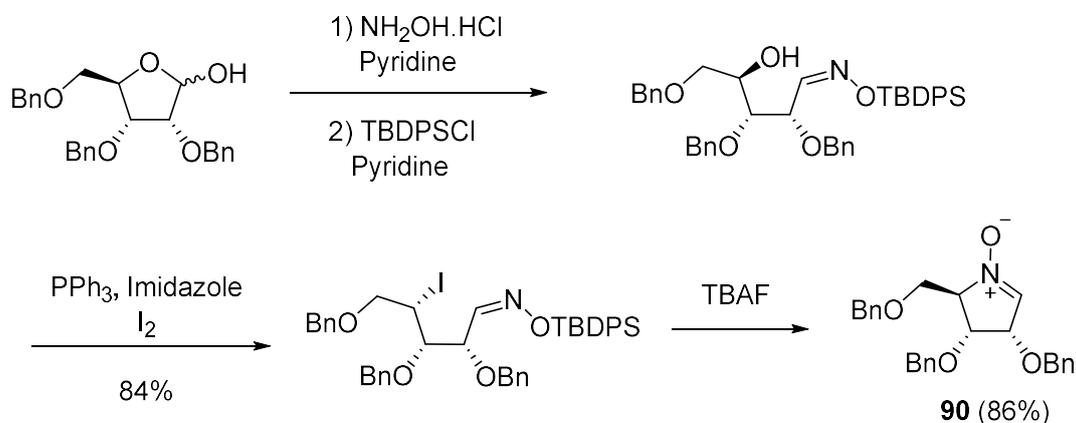


Schéma 57. *N*-alkylation intramoléculaire d'oximes

3.1. Oxydation d'imines

Goti et ses collègues ont trouvé un procédé pratique pour l'oxydation des imines benzyliques et cycliques en nitrones correspondantes lors du traitement avec **UHP** (Urea- Hydrogen Peroxide adduct) en présence d'une quantité catalytique de **MTO** (methyltrioxorhenium)

¹³⁷ P. Merino, *C. R. Chim.* **2005**, *8*, 775-788.

¹³⁸ A. Dondoni, S. Franco, F. Junquera, F. Merchan, P. Merino, T. Tejero, *Synth. Commun.* **1994**, *24*, 2537-2550.

¹³⁹ C. W. Holzapfel, R. Crous, *Heterocycles* **1998**, *48*, 1337-1342.

(Schéma 58).¹⁴⁰ Des imines énantiomériquement pures peuvent être converties en nitrones sans perte d'énantiopureté.¹⁴¹

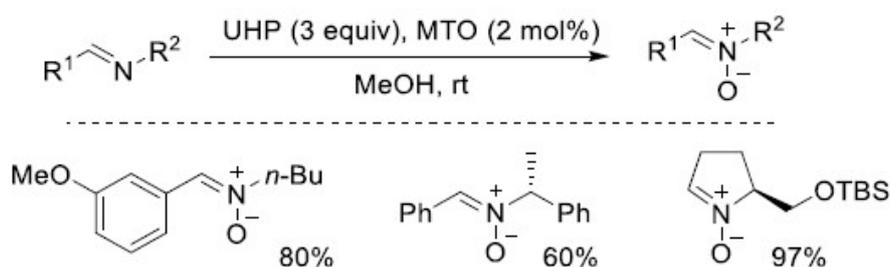


Schéma 58. Oxydation des imines en nitrones

3.2. Oxydation d'amines

L'oxydation directe des amines secondaires est la méthode la plus convenable pour la synthèse de nitrones. Elle a été découverte en 1984 par Murahashi et ses collègues par oxydation catalytique avec de l'hydrogène peroxyde aqueux à 30% dans le méthanol en présence de **Na₂WO₄·2H₂O**.¹⁴² Cette méthode est très utile pour la synthèse de nitrones à grande échelle. Néanmoins, la séparation des produits hydrosolubles pose un problème.

Depuis, plusieurs modifications ont été apportées comme montré dans le tableau 2 qui résume différentes méthodes d'oxydation de 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline en nitrones.

¹⁴⁰ G. Soldaini, F. Cardona, A. Goti, *Catalytic Oxidation of Imines Based on Methyltrioxorhenium/Urea Hydrogen Peroxide : A Mild and Easy Chemo- and Regioselective Entry to Nitrones*. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 473–476.

¹⁴¹ A. Diez-Martinez, Z. Gultekin, I. Delso, T. Tejero, P. Merino, *Synthesis of N-(Benzyloxyethyl)- and N-(Alcoxy carbonylmethyl)-nitrones*. *Synthesis* **2010**, *2010*, 678–688.

¹⁴² H. Mitsui, S. Zenki, T. Shiota, S.-I. Murahashi, *Tungstate Catalysed Oxidation of Secondary Amines with Hydrogen Peroxide. A Novel Transformation of Secondary Amines into Nitrones*. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 874–875.



method	catalyst	oxidant and conditions	yield (%)
A	Na ₂ WO ₄	aq. 30% H ₂ O ₂ , MeOH, 0 °C to rt	85
B	Na ₂ WO ₄	UHP, MeOH, rt	80
C	SeO ₂	aq. 30% H ₂ O ₂ , MeOH, 0 °C	89
D	MTO	UHP, MeOH, rt	82
E	MTO	50% H ₂ O ₂ , EtOH, rt	90
F	Ti(IV)	aq. 70% H ₂ O ₂ , CD ₃ OD, 60 °C	99
G	Pt(II)	aq. 35% H ₂ O ₂ , DCM, 50 °C	55
H	Ti(IV)	CHP, CHCl ₃ , 60 °C	65
I	TS-1	aq. 30% H ₂ O ₂ , MeOH, 60 °C	85
J	PCWP	aq. 35% H ₂ O ₂ , CHCl ₃ , rt	90
K		Oxone, MeCN—THF, 5 °C	79
L	FlEt ⁺ ClO ₄ ⁻	O ₂ , NH ₂ NH ₂ ·H ₂ O, CF ₃ CH ₂ OH, 60 °C	85

Tableau 2. Différentes méthodes d'oxydation de 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline en nitrones¹²⁰

L'oxydation des amines secondaires en nitrones a été effectuée dans bon nombre de processus de synthèse de produits naturels. A titre d'exemple, le composé anticancéreux stéphaclidine **B** était synthétisé par Baran et ses collaborateurs par dimérisation de l'avrainvillamide, obtenue par oxydation d'amine correspondante avec du peroxyde d'hydrogène en présence du catalyseur **SeO₂**.¹⁴³

3.3. Condensation de *N*-hydroxylamines monosubstituées avec des aldéhydes ou des cétones

Comme précédemment indiqué, la condensation d'hydroxylamines *N*-monosubstituées avec des aldéhydes ou des cétones donnent les nitrones correspondantes sans affecter les groupes fonctionnels, ainsi un seul régioisomère est formé (**Fig. 32**).

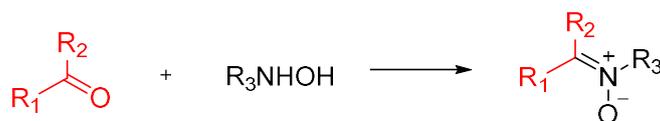


Figure 32. Condensation de *N*-hydroxylamines monosubstituées avec des aldéhydes ou des cétones

La condensation de *N*-alkyl-, *N*-alcényl- et *N*-arylsubstitués hydroxylamines avec des aldéhydes d'alkyle peut être effectuée en présence de **MgSO₄** comme agent desséchant pour donner des isomères *Z*. Typiquement, la *N*-benzyl-2,3-*O*-isopropylidène-*D*-glycéraldéhyde nitronium **91** est préparée par condensation des aldéhydes chiraux dérivés du *D*-mannitol.¹⁴⁴ De

¹⁴³ P. S. Baran, B. D. Hafensteiner, N. B. Ambhaikar, C. A. Guerrero, J. D. Gallagher, *Enantioselective Total Synthesis of Avrainvillamide and the Stephacidins*. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8678–8693.

¹⁴⁴ F. Degiorgis, M. Lombardo, C. Trombini, *Synthesis of Four Stereoisomers of 5-Amino-2,5-dideoxyheptono-1,5-lactams*. *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 11721–11730.

même, la nitrone **92** est préparée à partir de la *L*-sérine.¹⁴⁵ Sans agent desséchant, les nitrones sont préparés à une température plus élevée dans un broyeur à billes sans solvant¹⁴⁶, ou dans un appareil à micro-ondes¹⁴⁷ (**Fig. 33**).

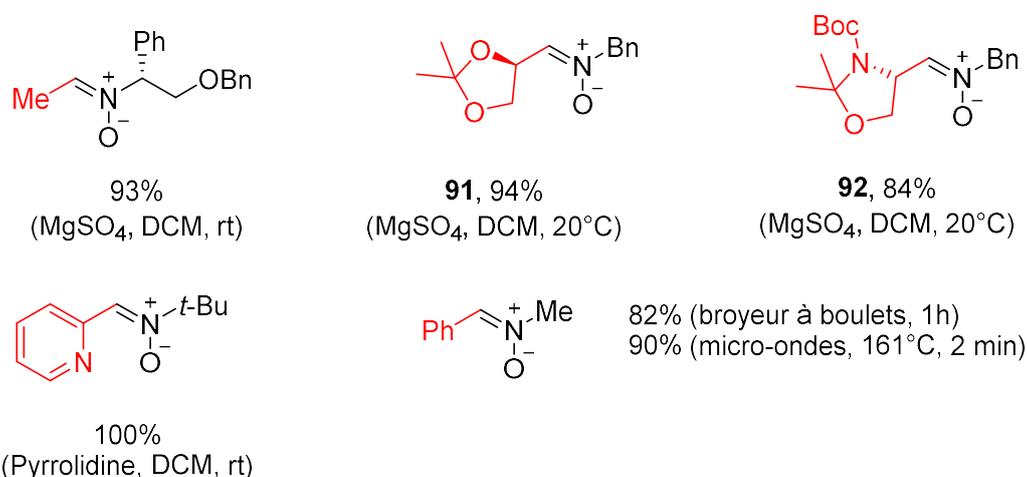
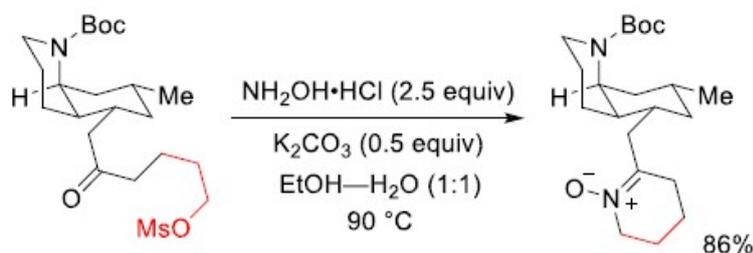


Figure 33. Synthèse de nitrones par condensation

3.4. Synthèse de nitrones à partir d'oximes

La réaction des oximes avec une variété d'électrophiles donne des nitrones en principe. L'alkylation intramoléculaire des oximes a été utilisée pour la synthèse de produit naturel de lycoposerramine-Z (**Schéma 59**).¹⁴⁸



Anderson et ses collègues ont démontré que la réaction d'oximes avec les acides alcénylboroniques catalysée par le **Cu(OAc)₂** donne divers types de nitrones. Par exemple, les *N*-vinylnitrones ont été préparées à partir de fluorénone oxime (**Schéma 60, A**)¹⁴⁹ et la réactions des oximes dérivés du malonate avec les acides vinylboronique donnent des *N*-

¹⁴⁵ P. Merino, A. Lanaspá, F. L. Merchan, T. Tejero, *Totally Stereocontrolled Synthesis of α,β -Diamino Acids by Addition of Grignard Reagents to Nitrones Derived from *L*-Serine*. *Tetrahedron : Asymmetry*, **1998**, *9*, 629–646.

¹⁴⁶ E. Colacino, P. Nun, F. M. Colacino, J. Martinez, F. Lamaty, *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 5569–5576.

¹⁴⁷ M. M. Andrade, M. T. Barros, R. C. Pinto, *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 10521–10530.

¹⁴⁸ L.-D. Zhang, L.-R. Zhong, J. Xi, X.-L. Yang, Z.-J. Yao, *Enantioselective Total Synthesis of Lycoposerramine-Z Using Chiral Phosphoric Acid Catalyzed Intramolecular Michael Addition*. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 1899–1904.

¹⁴⁹ D.-L. Mo, D. A. Wink, L. L. Anderson, *Preparation and Rearrangement of *N*-Vinyl Nitrones: Synthesis of Spiroisoxazolines and Fluorene-Tethered Isoxazoles*. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5180–5183.

alcénylnitrones, qui subissent une 4π -électrocyclisation pour former des nitrones d'azétidine (**Schéma 60, B**).¹⁵⁰

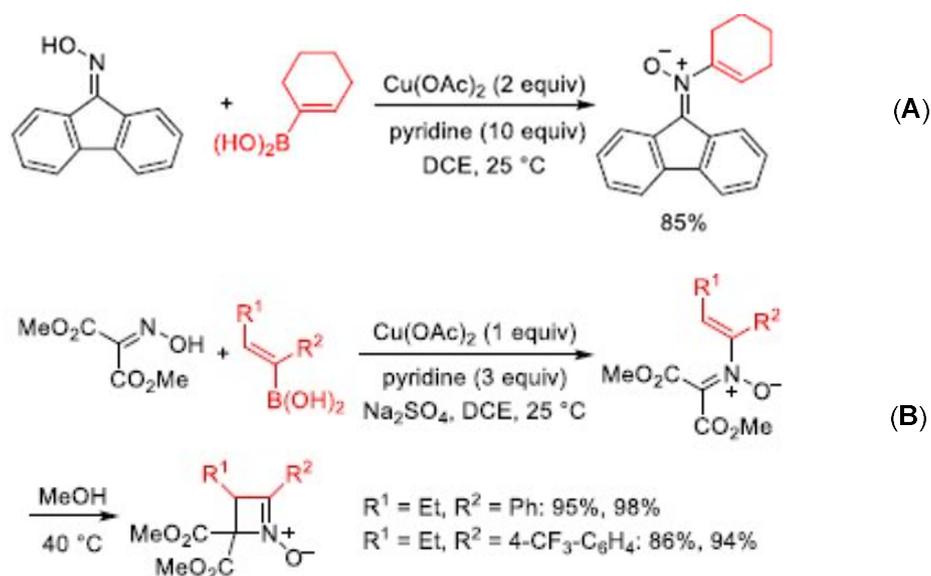


Schéma 60. Préparation de *N*-vinylnitrones, *N*-acétylnitrones et nitrones d'azétidine

3.5. Oxydation de *N*-hydroxylamines

Les hydroxylamines *N,N*-disubstituées sont facilement oxydées par une variété de réactifs oxydants. Ces derniers sont généralement utilisés de manière stœchiométrique. L'oxydation avec de l'oxyde mercurique jaune (**HgO**) a été effectuée pour la synthèse de produits naturels en raison de la haute régiosélectivité obtenue en présence de substituants appropriés.¹⁵¹ Cependant, le **HgO** est toxique et des méthodes alternatives ont été développées. L'oxydation avec **MnO₂** est aussi efficace que celle avec **HgO** en terme de régiosélectivité.¹⁵² L'oxydation avec l'hypochlorite de sodium (**NaOCl**) est pratique et respectueuse de l'environnement, par conséquent, une production de nitrones à grande échelle peut être effectuée.¹⁵³ Un réactif iodé hypervalent, l'acide iodoxybenzoïque (**IBX**), est l'oxydant le plus régiosélectif pour la préparation d'aldonitrones en l'absence de substituants directs (**Schéma 61**).¹⁵⁴

¹⁵⁰ T. W. Reidl, J. Son, D. J. Wink, L. L. Anderson, *Facile Synthesis of Azetidine Nitrones and Diastereoselective Conversion into Densely Substituted Azetidines*. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 11579–11583.

¹⁵¹ A. Goti, S. Cicchi, V. Fedi, L. Nannelli, A. Brandi, *Synthesis of Enantiopure 3-Substituted Pyrroline *N*-Oxides by Highly Regioselective Oxidation of the Parent Hydroxylamines: A Mechanistic Rationale*. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3119–3125.

¹⁵² S. Cicchi, M. Marradi, A. Goti, A. Brandi, *Manganese Dioxide Oxidation of Hydroxylamines to Nitrones*. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6503–6505.

¹⁵³ S. Cicchi, M. Corsi, A. Goti, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7243–7245.

¹⁵⁴ C. Matassini, C. Parmeggiani, F. Cardona, A. Goti, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4082–4085.

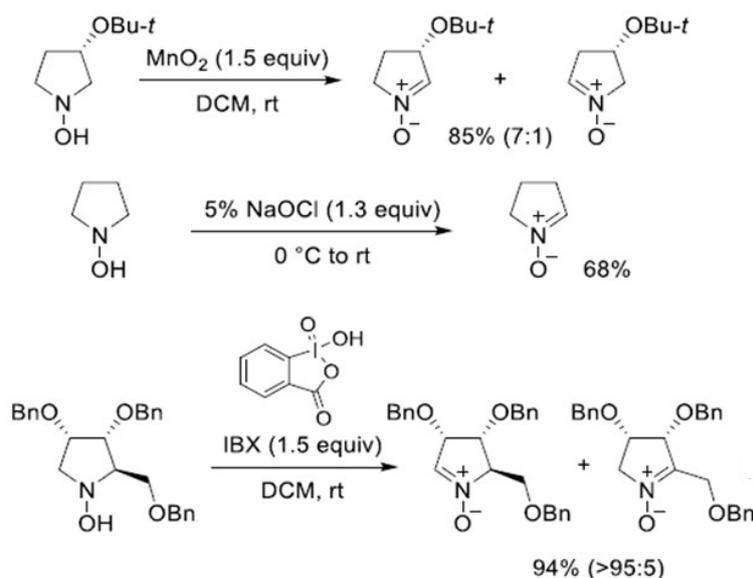


Schéma 61. Oxydation de *N*-hydroxylamines en nitrones par divers oxydants

Divers processus d'oxydation catalytique ont été également développés. Ils sont recensés dans le tableau 3.

oxidant	catalyst	condn	yield (%)
air	Pd	H ₂ O, 80 °C	95
air	Au/SiO ₂	MeOH, reflux	100
air	Rh/CNT	MeOH, rt	89
O ₂	TPAP	DCM, rt	94
NMO	TPAP	MeCN, rt	100
H ₂ O ₂	MTO, py	EtOH, rt	98
H ₂ O ₂	PS/MTO	EtOH, rt	98

Tableau 3. Oxydation catalytique de *N,N*-hydroxylamines disubstituées¹²⁰

3.6. Premier exemple de synthèse de nitrones par oxydation de *N*-hydroxylamines via un processus photorédox

En 2014, Magnus Rueping et ses collègues ont développé pour la première fois une réaction de cycloaddition [3 + 2] oxydante entre des *N*-alkyl arylhydroxylamines et des alcènes par la catalyse photorédox à la lumière visible pour la préparation d'isoxazolidines. La transformation passe d'abord par l'oxydation aérobie des *N*-hydroxylamines en nitrones via un processus photorédox. Puis, les isoxazolidines sont formées à travers une cyclisation [3+2] entre les

nitrones et des alcènes. Ce nouveau protocole fournit un accès rapide, doux et efficace à d'importants hétérocycles d'isoxazolidine à cinq chaînons (**Schéma 62**).¹⁵⁵

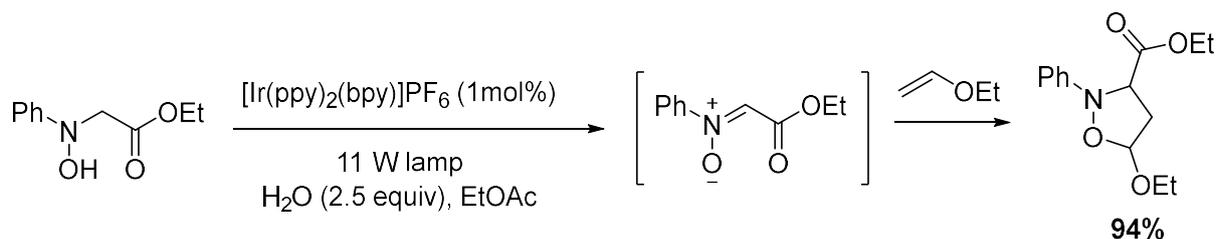


Schéma 62. Cyclisation oxydante [3+2] entre des N-alkyl arylhydroxylamines et des alcènes

Un mécanisme réaction peut être proposé comme montré dans la figure 34. Sous l'irradiation à la lumière visible, Ir^{3+} est excité en Ir^{3+*} puis désactivé de manière réductrice par l'hydroxylamine **A** via un transfert monoélectronique (SET) pour produire Ir^{2+} et le radical cation ammonium **B**. Ir^{2+} est oxydé par O_2 pour régénérer le catalyseur Ir^{3+} et produire $\text{O}_2^{\bullet-}$. L'eau peut être dissociée par des catalyseurs photoactifs, fournissant des espèces actives qui peuvent favoriser ou être impliquées dans la réaction (HO^{\bullet} , HO^- , H_2O_2). Cependant, cela ne semble pas être la voie principale car l'augmentation de la quantité d'eau n'a pas amélioré le taux de conversion pendant 24 h. En revanche, en l'absence d'oxygène, le produit est donné avec un rendement de 11% seulement. La déprotonation du radical cation ammonium **B** entraîne la formation du C-radical **F** ou du O-radical **C**. Le transfert d'électron de **F** fournit l'intermédiaire **G**, qui peut être facilement déprotoné par HOO^- pour donner la nitrone **H**. La réaction de la nitrone **H** avec le dipolarophile **I** donne le produit de cycloaddition [3 + 2] **J**. Le nitroxyde **C** possède un α -proton qui peut subir une réaction de disproportionation pour donner l'hydroxylamine **A** et la nitrone **H** ($2\text{C} \rightarrow \text{H} + \text{A}$). Comme la troisième alternative possible, le nitroxyde **C** peut subir un transfert d'électrons et de protons pour donner la nitrone **H**, qui est essentielle pour la réaction de cycloaddition. Cependant, les auteurs ne peuvent pas exclure l'éventualité que la réaction de cycloaddition soit également catalysée par l'une des espèces (par exemple, H_3O^+ , H_2O) présentes dans le milieu réactionnel.

¹⁵⁵ H. Hou, S. Zhu, F. Pan, M. Rueping, *Visible-Light Photoredox-Catalyzed Synthesis of Nitrones : Unexpected Rate Acceleration by Water in the Synthesis of Isoxazolidines*. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2872–2875.

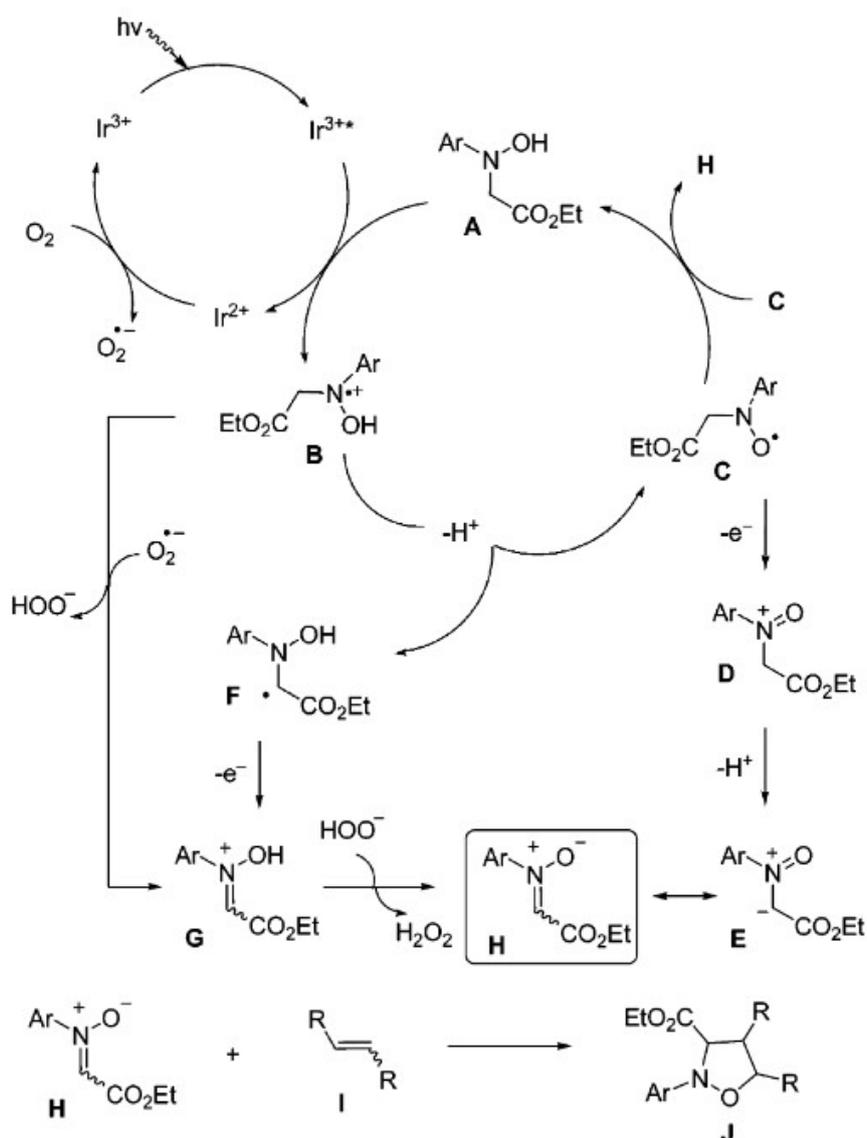


Figure 34. Mécanisme de la cyclisation oxydante [3+2] entre des *N*-alkyl arylhydroxylamines et des alcènes¹⁵⁵

Il a été bien montré que les nitrones peuvent être préparées selon différentes méthodes. Cependant, les protocoles basés sur la formation oxydative de nitrones à partir d'imines et d'amines s'effectuent des conditions difficiles et utilisent des excès d'oxydants. Par conséquent, les stratégies courantes utilisées pour préparer les nitrones sont basées sur l'alkylation d'oximes, la synthèse à partir de composés nitro et nitroso, la formation de liaisons C=N (y compris la condensation d'hydroxylamines *N*-substituées avec des composés carbonylés) et enfin l'oxydation des hydroxylamines correspondantes. La dernière méthode est essentiellement la méthode d'oxydation la plus douce par rapport à l'oxydation d'imines ou d'amines. Elle nécessite pour autant dans la majorité des cas un excès de sels métalliques, d'oxydes ou d'oxydants organiques complexes.

Les travaux de Rueping ont apporté une grande amélioration au processus existant car ils ont montré pour la première fois la possibilité d'utiliser les catalyseurs photorédox pour effectuer

l'oxydation des hydroxylamines. Dans le cadre de cette partie de thèse, nous nous sommes intéressés à savoir si les *s*-tétrazines avec une propriété photorédox remarquable déjà prouvée dans nos travaux précédents pouvaient elles-aussi entreprendre cette transformation.

II. Résultats et discussions

Le premier test a été effectué avec la tétrazine **76f** en tenant compte des propriétés photocatalytiques et de bons résultats qu'elle a donnés dans les travaux précédents. Comme prévu, avec l'irradiation par des LED vertes sous atmosphère d'oxygène dans le dichlorométhane en présence de 2,6-lutidine, cette tétrazine catalyse efficacement l'oxydation de l'hydroxylamine **93** en nitrone **94** (entrée 1 de la figure 35).

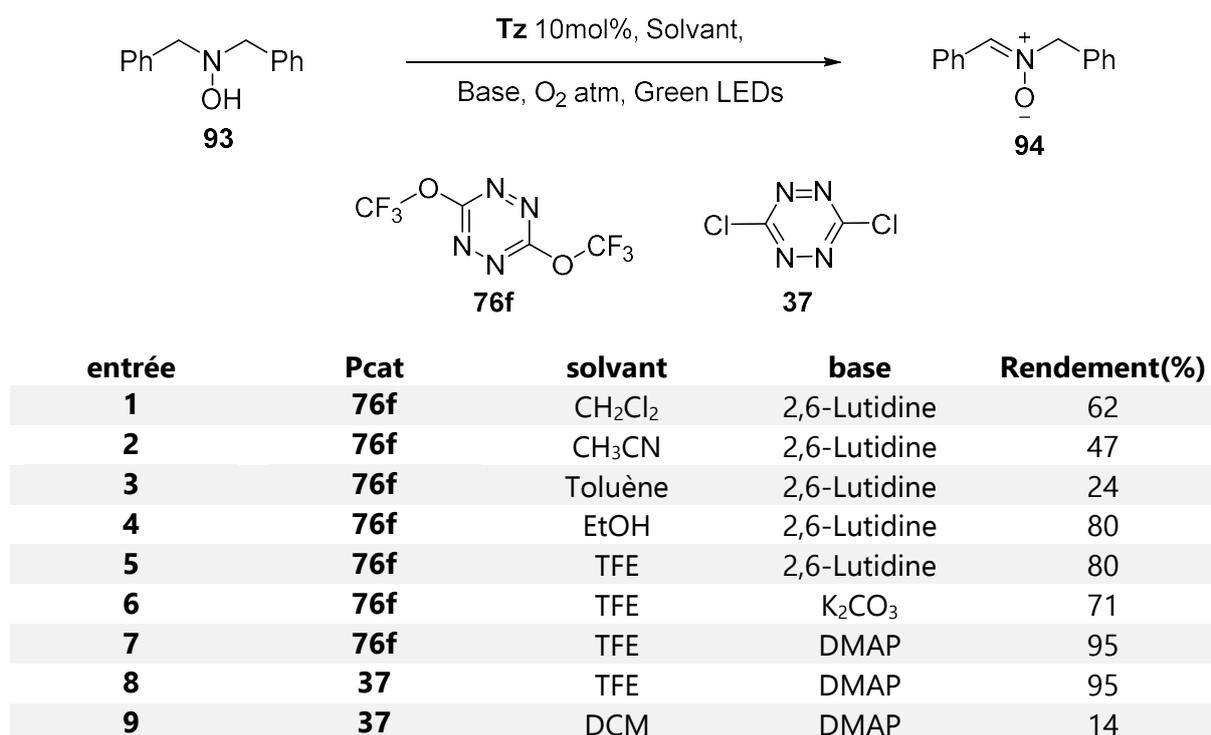


Figure 35. Optimisation d'oxydation de *N,N*-dibenzylhydroxylamine en nitrone

Une série de solvants organiques dont les polarités sont différentes ont été testés. Il s'est avéré que l'oxydation de l'hydroxylamine est plus efficace dans le **TFE** et l'éthanol (entrée 4,5 de la figure 35). L'utilisation des bases inorganiques comme K₂CO₃ conduit à une légère perte de rendement (entrée 6) alors que le **DMAP**, une base organique bien plus forte que la lutidine, entraîne une augmentation considérable de l'efficacité de la réaction. Enfin, comme dans les travaux précédents, la tétrazine active **76f** peut être générée *in situ* à partir de la tétrazine commercialisée **37**. Cette dernière offre la même efficacité que la tétrazine **76f** lorsque la réaction est effectuée dans le **TFE** mais seulement un piètre rendement de 14% lorsque le solvant utilisé est le **DCM** (entrée 8,9).

Avec les conditions optimales à la disposition, plusieurs hydroxylamines ont été donc testées. Les motifs *N*-alkyl benzylhydroxylamines sont plus susceptibles d'être oxydés pour donner des nitrones correspondantes avec un très bon rendement (**95-101**, **Fig. 36**). Deux régioisomères peuvent être séparés dans certains cas (**97**, **101**). Les *N*-phényl hydroxylamines sont plus difficiles à oxyder (41% de rendement pour **102**). Enfin, la procédure peut être appliquée pour

oxyder la *N*-phényl-*N*-(thiophen-2-ylmethyl)hydroxylamine. La nitronne correspondante **103** est formée avec un rendement de 81%.

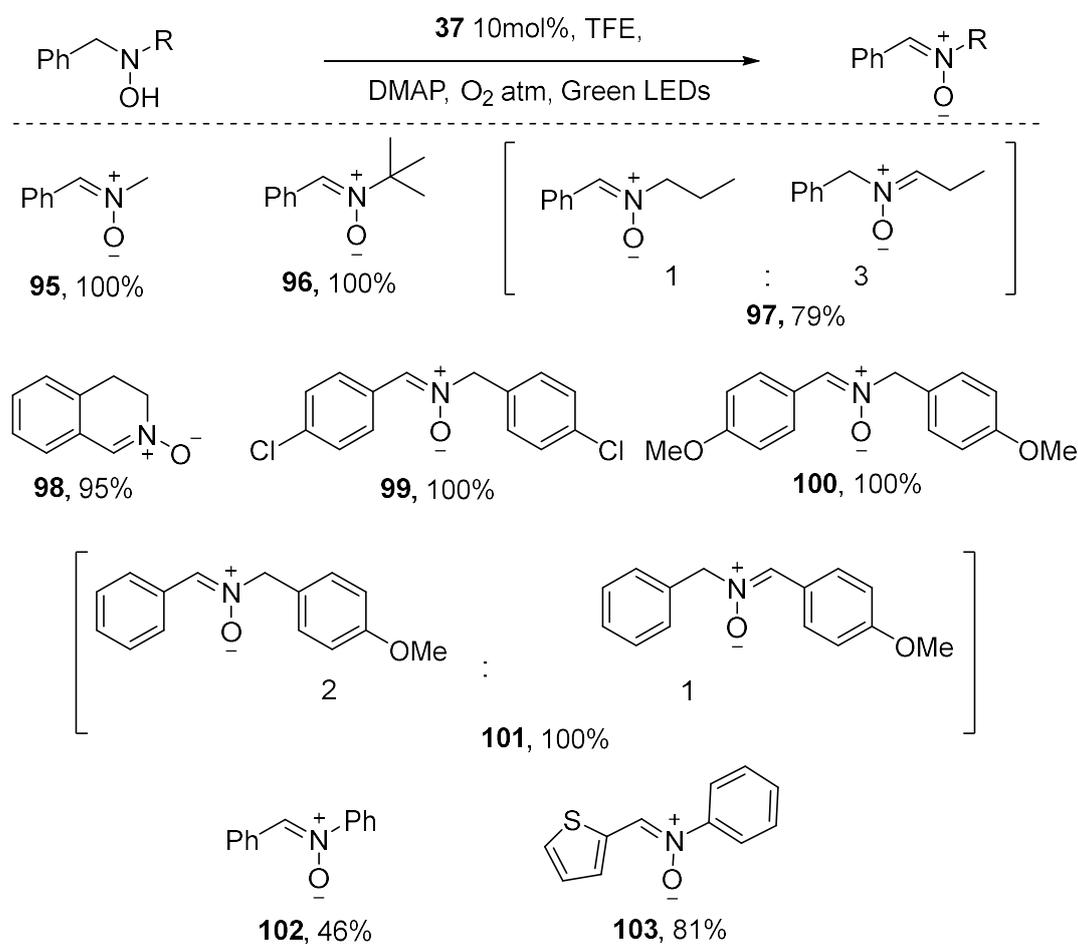


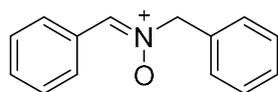
Figure 36. Oxydation de différentes hydroxylamines en nitrones

En conclusion, des résultats préliminaires ont bien montré que des tétrazines sont des photooxydants puissants qui peuvent catalyser efficacement l'oxydation des hydroxylamines en nitrones. Cela ouvre une nouvelle voie à la synthèse de nitrones en se basant sur un processus photorédox simple, respectueux de l'environnement et peu coûteux. Il reste à tester ce modèle réactionnel sur une plus grande échelle de substrats pour établir un aperçu global sur l'efficacité de tétrazines sur différents motifs d'hydroxylamines.

III. Partie expérimentale

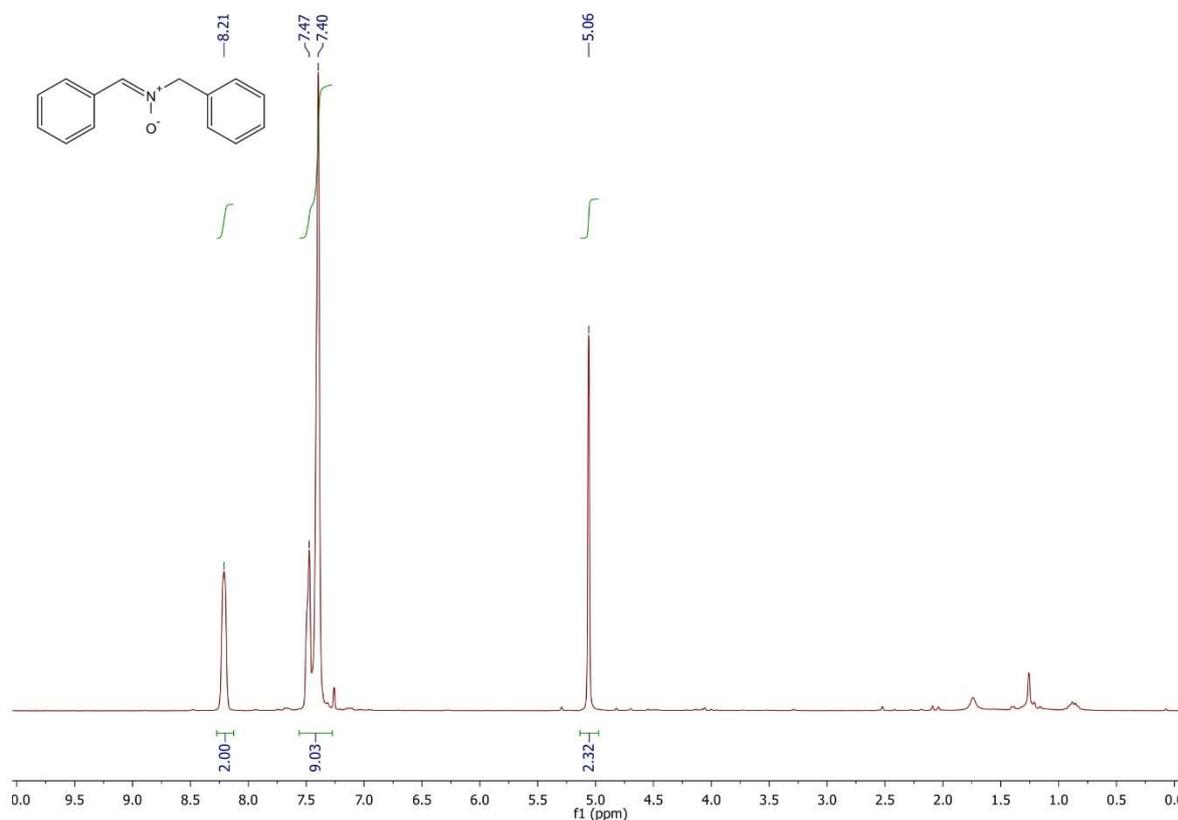
Procédure A : In a flame-dried tube ($\varnothing = 10$ mm) were placed hydroxylamine (0.10 mmol, 1 equiv.) and tetrazine **37** (0.01 equiv.). Then **DMAP** (26 mg, 2.1 equiv) and **TFE** (1 mL) were added and the solution was bubbled with O₂ for 1 min. The balloon was left on the top of the tube to maintain the O₂ atmosphere and the solution was stirred at rt for 24 hours. The reaction was quenched by careful addition of a solution 1M of **HCl**. The solution was extracted with **DCM** (3 times) and the combined organic phases were dried with **MgSO₄**, filtered and concentrated under vacuum. The residue was purified by silica gel flash chromatography (**P.E/EtOAc** gradient).

N-benzyl-*N*-phenylmethyleamine *N*-Oxide **94**

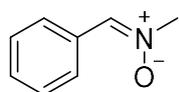


White solid, **procedure A** (16 mg, 80% yield).

¹H NMR (300 MHz, CD₃CN) δ (ppm): 8.21 (m, 2H), 7.47 (m, 2H), 7.40 (m, 7H), 5.06 (s, 2H). According to literature data.¹⁵⁶



(Z)-*N*-methyl-1-phenylmethanimine oxide **95**

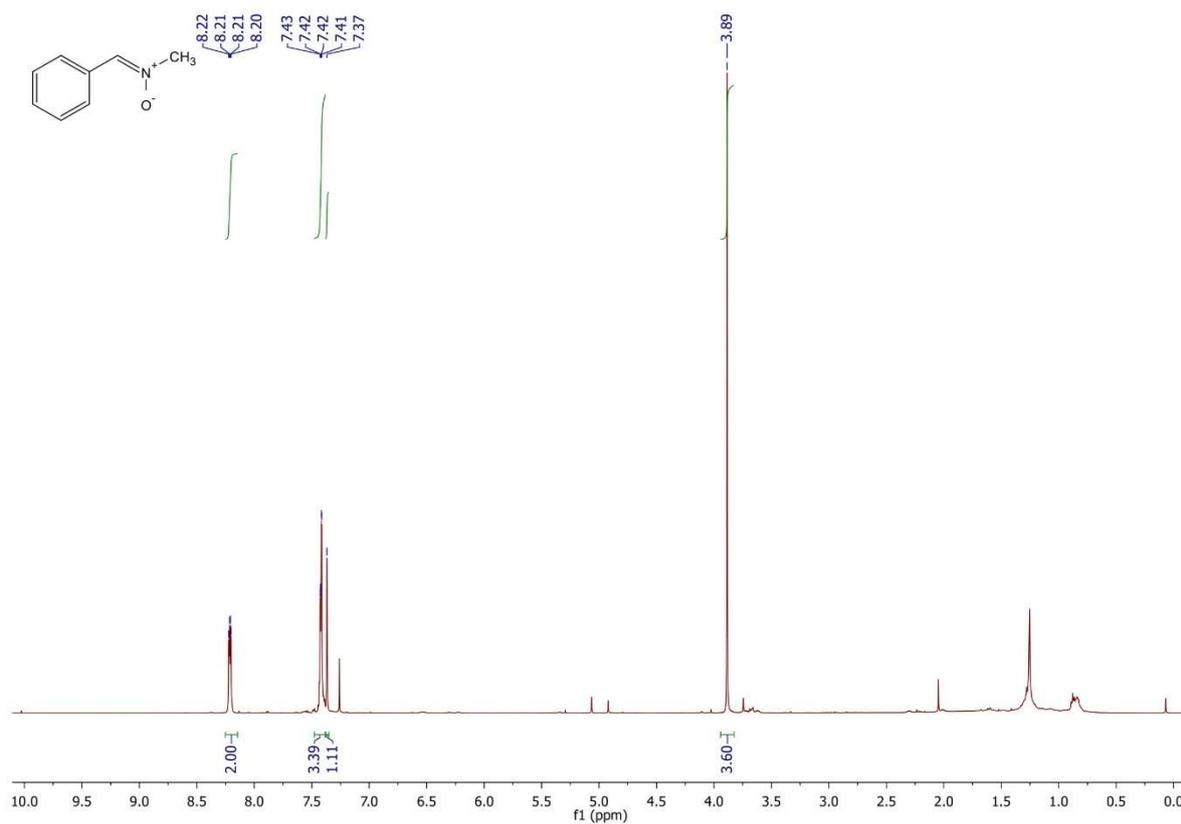


White solid, **procedure A** (14 mg, 100% yield).

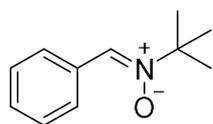
¹H NMR (500 MHz, CD₃CN) δ (ppm): 8.22-8.20 (m, 2H), 7.43-7.41 (m, 3H), 7.37 (s, 1H), 3.89 (s, 3H). According to literature data.¹⁵⁷

¹⁵⁶ K. Yanai, H. Togo, *Tetrahedron*, **2019**, *75*, 25, 3523-3529.

¹⁵⁷ A. Hosseini, P. Schreiner, *Org. Lett.*, **2019**, *21*, 10, 3746 – 3749.



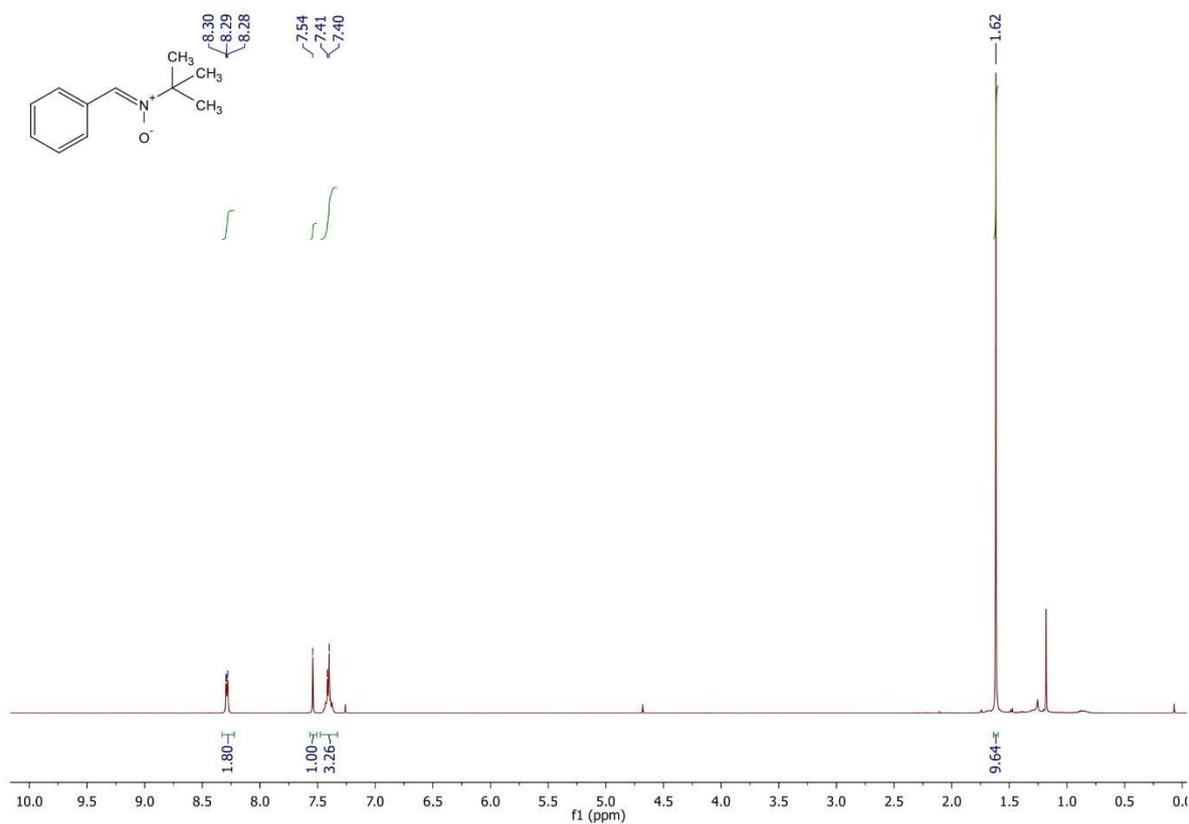
(Z)*-N-tert-butyl-1-phenylmethanimine oxide **96*



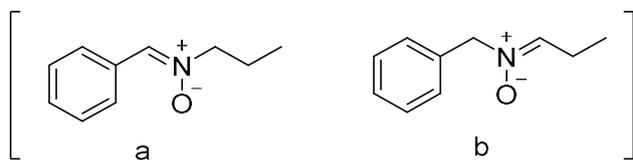
White solid, **procedure A** (18 mg, 100% yield).

¹H NMR (500 MHz, CD₃CN) δ (ppm): 8.30-8.28 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.41-7.40 (m, 3H), 1.62 (s, 9H). According to literature data.¹⁵⁸

¹⁵⁸ X. Song, Y. Qian, R. Ben, X. Lu, H.-L. Zhu, H. Chao, J. Zhao, *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 16, 6531 – 6535.



(Z)*-1-phenyl-*N*-propylmethanimine oxide **97*

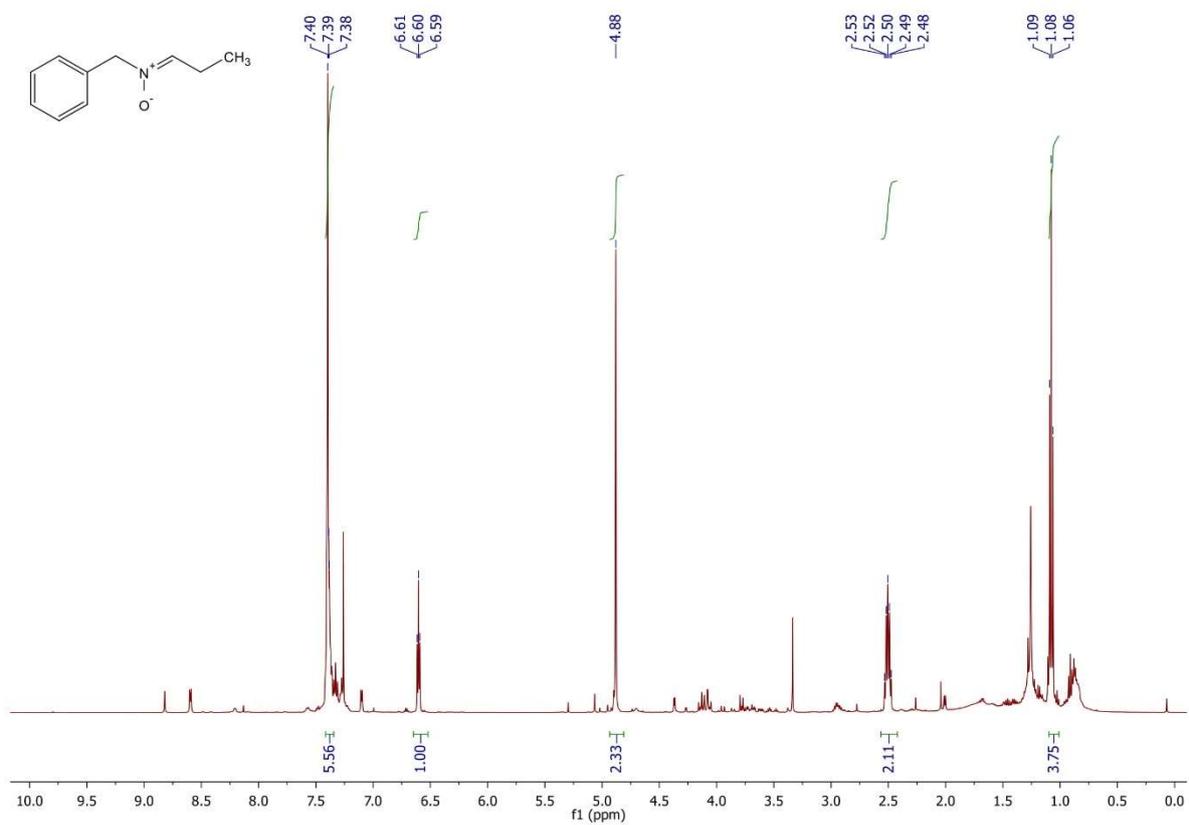
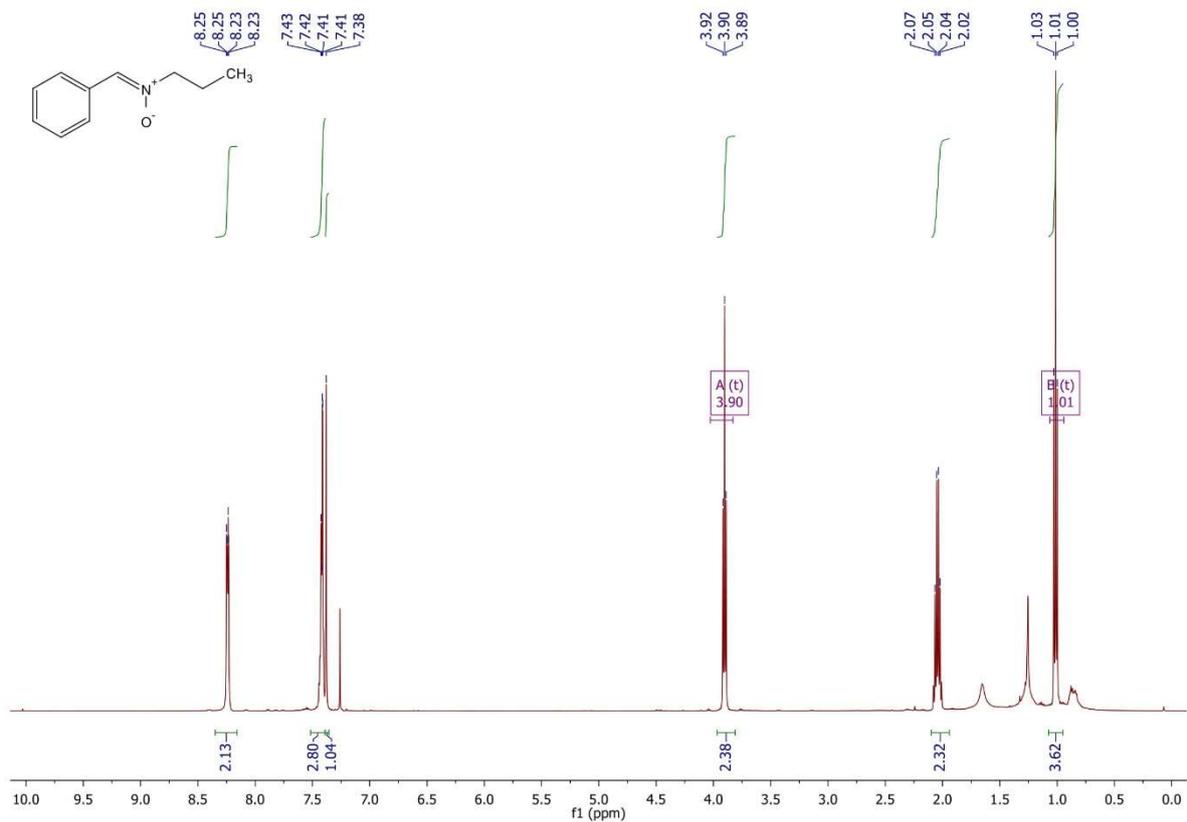


White solid, **procedure A** (22 mg, 79% yield, a : b = 1 : 3).

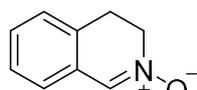
a : $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CD_3CN) δ (ppm): 8.25-8.23 (m, 2H), 7.43-7.41 (m, 3H), 7.38 (s, 1H), 3.90 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.07-2.02 (m, 2H), 1.01 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). According to literature data.

b : $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CD_3CN) δ (ppm): 7.40-7.38 (m, 5H), 6.60 (t, $J = 5.08$ Hz, 1H), 4.88 (s, 2H), 2.53-2.48 (m, 2H), 1.08 (t, $J = 7.7$ Hz, 3H). According to literature data.¹⁵⁹

¹⁵⁹ Sk. A. Ali, S. M. A. Hashmi, M. N. Siddiqui, M. I. M. Wazeer, *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 47, 14917 – 14928.

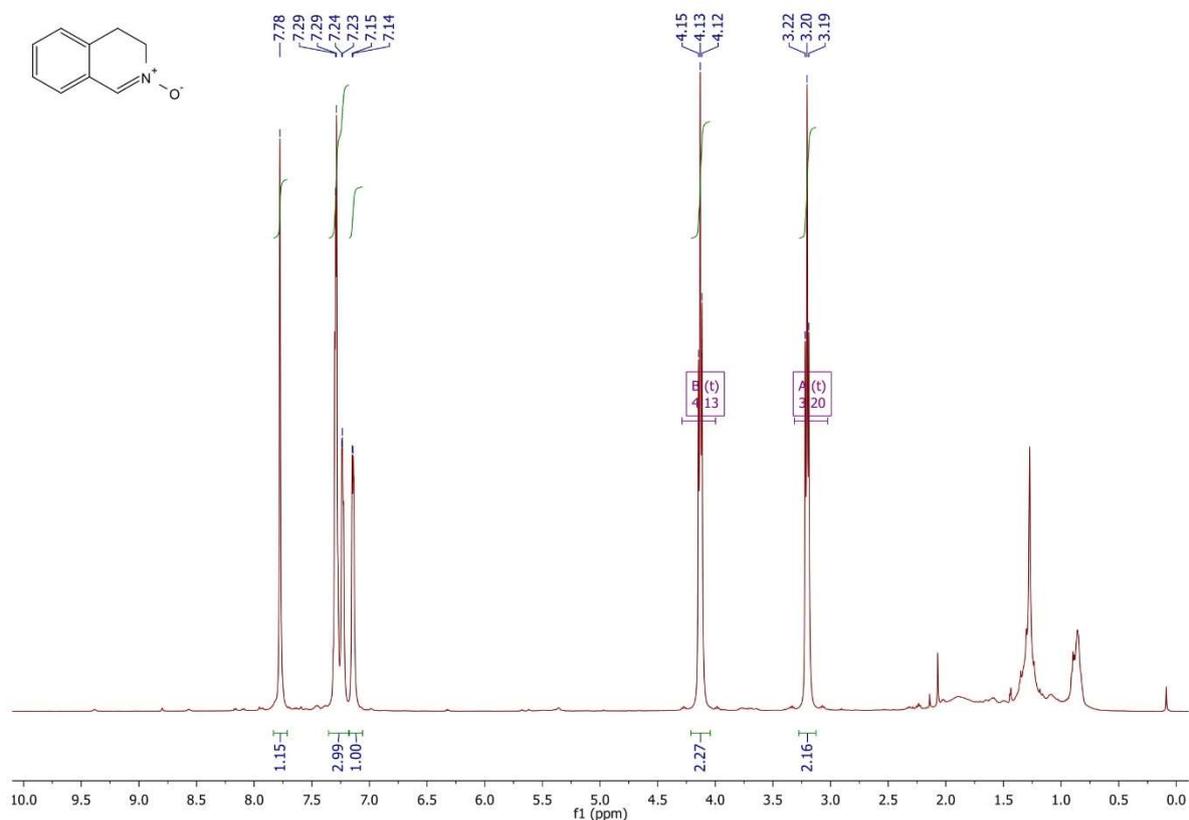


3,4-dihydroisoquinoline 2-oxide **98**

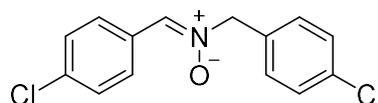


White solid, **procedure A** (14 mg, 95% yield).

¹H NMR (500 MHz, CD₃CN) δ (ppm): 7.78 (s, 1H), 7.29-7.23 (m, 3H), 7.15-7.14 (m, 1H), 4.13 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 3.20 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H). According to literature data.¹⁶⁰



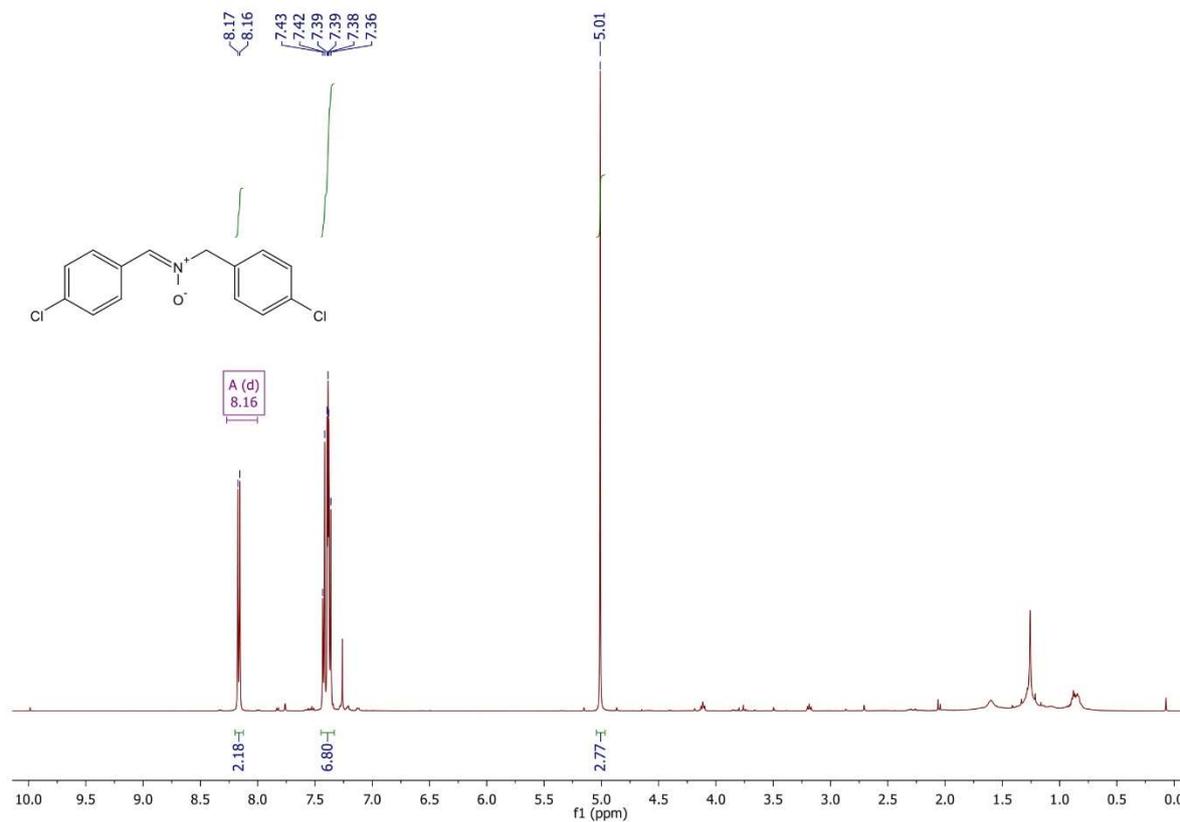
(Z)-N-(4-chlorobenzyl)-1-(4-chlorophenyl)methanimine oxide **99**



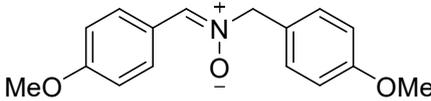
White solid, **procedure A** (36 mg, 100% yield).

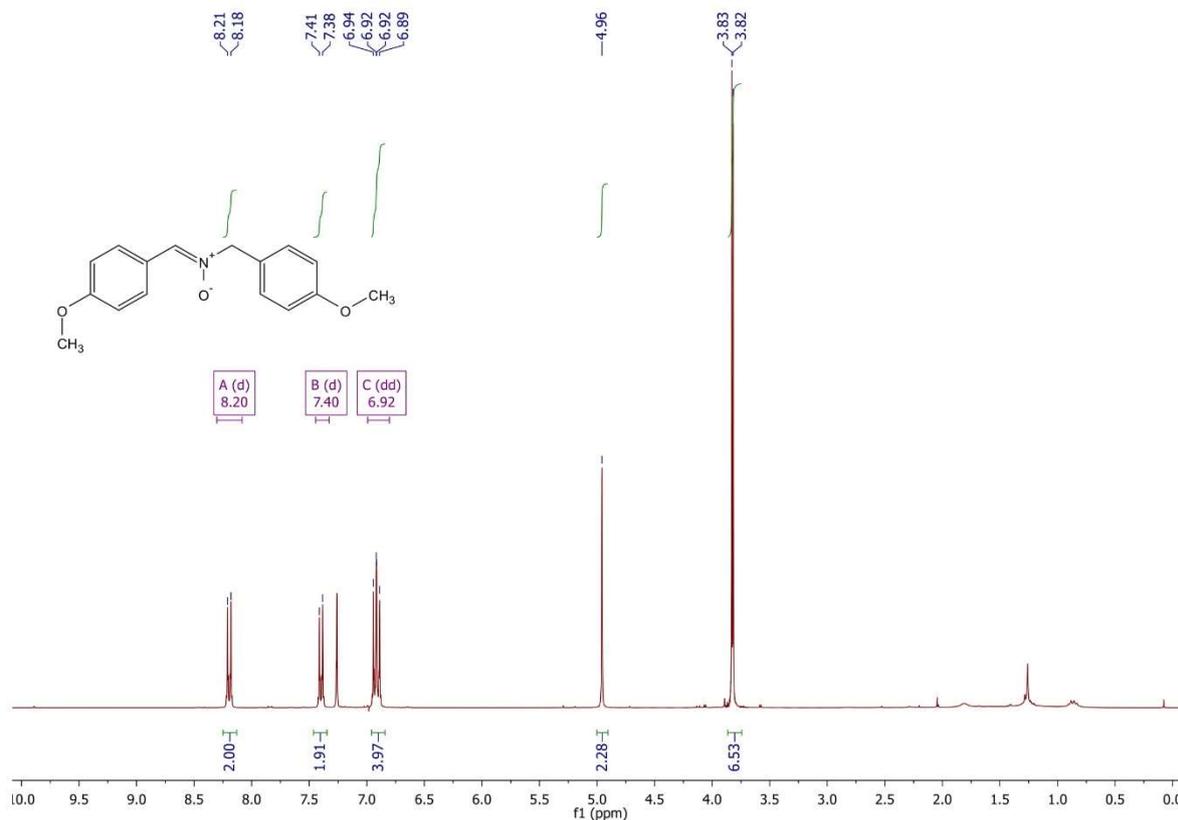
¹H NMR (500 MHz, CD₃CN) δ (ppm): 8.16 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.43-7.36 (m, 7H), 5.01 (s, 2H). According to literature data.¹⁵⁶

¹⁶⁰ Y. Arakawa, Y. Imada, K. Minagawa, T. Okamoto, S. Ueta, *Synlett*, **2020**, 31, 9, 866 – 870.

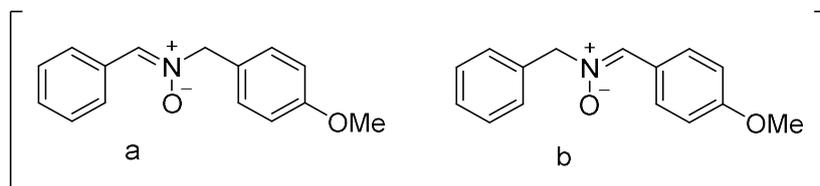


N-(4-Methoxyphenyl)methyl-N-(4-methoxyphenyl)methyleneamine N-Oxide 100


 White solid, **procedure A** (28 mg, 100% yield). **¹H NMR (300 MHz, CD₃CN) δ (ppm):** 8.20 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.40 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.93 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.91 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 4.96 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.82 (s, 3H). According to literature data.¹⁵⁶



***(Z)*-*N*-(4-methoxybenzyl)-1-phenylmethanimine oxide 101**

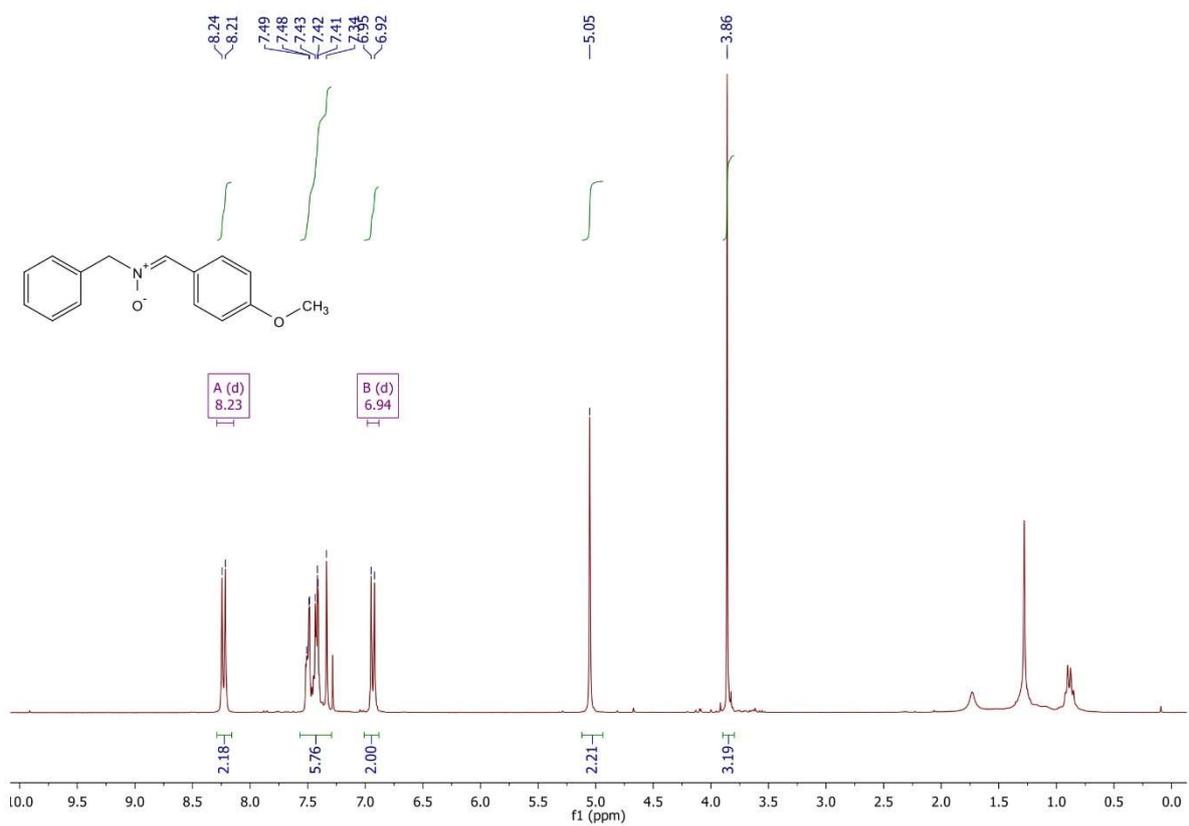
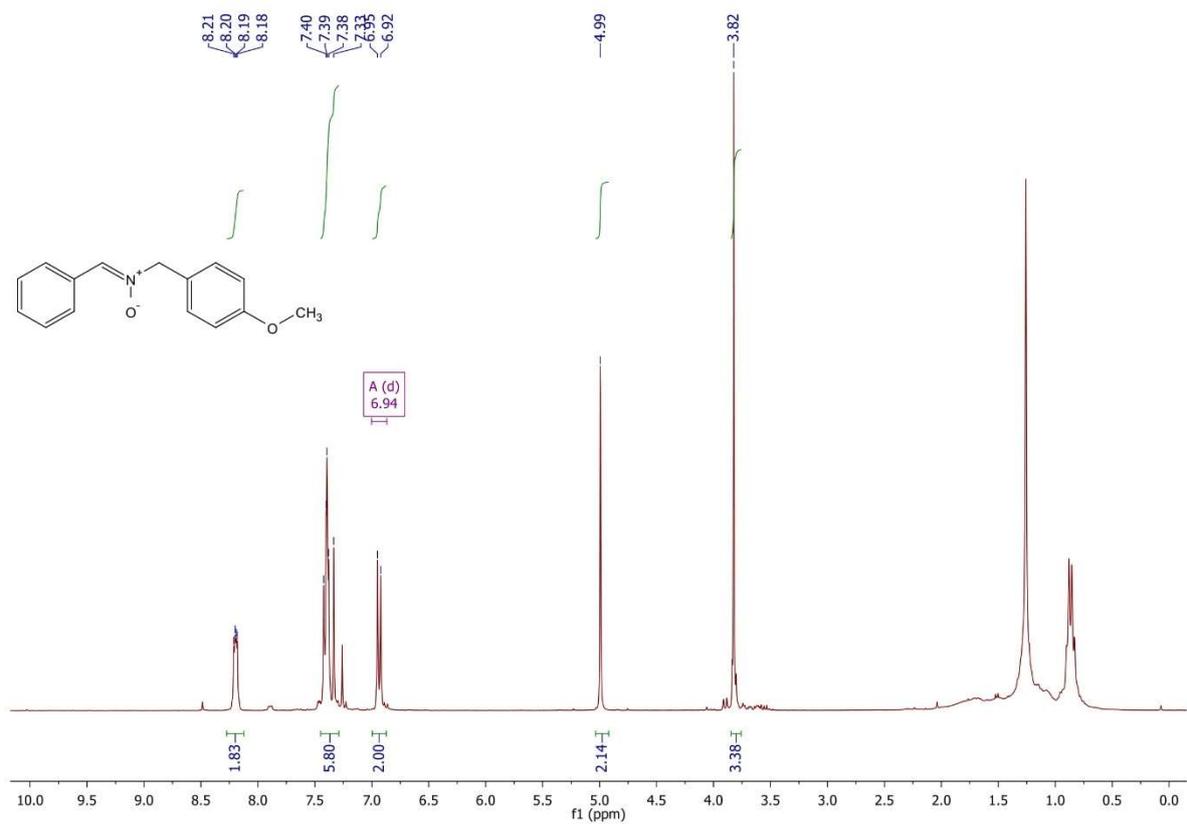


White solid, **procedure A** (24 mg, 100% yield, a : b = 2 : 1).

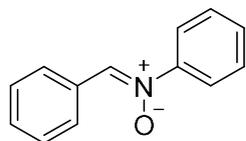
a : ¹H NMR (500 MHz, CD₃CN) δ (ppm): 8.21-8.18 (m, 2H), 7.42-7.33 (m, 6H), 6.94 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.99 (s, 2H), 3.82 (s, 3H). According to literature data.

b : ¹H NMR (500 MHz, CD₃CN) δ (ppm): 8.23 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.51-7.34 (m, 6H), 6.94 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 5.05 (s, 2H), 3.86 (s, 3H). According to literature data.¹⁶¹

¹⁶¹ Smith and Gloyer, *J. Org. Chem.*, **1975**, *40*, 2504.

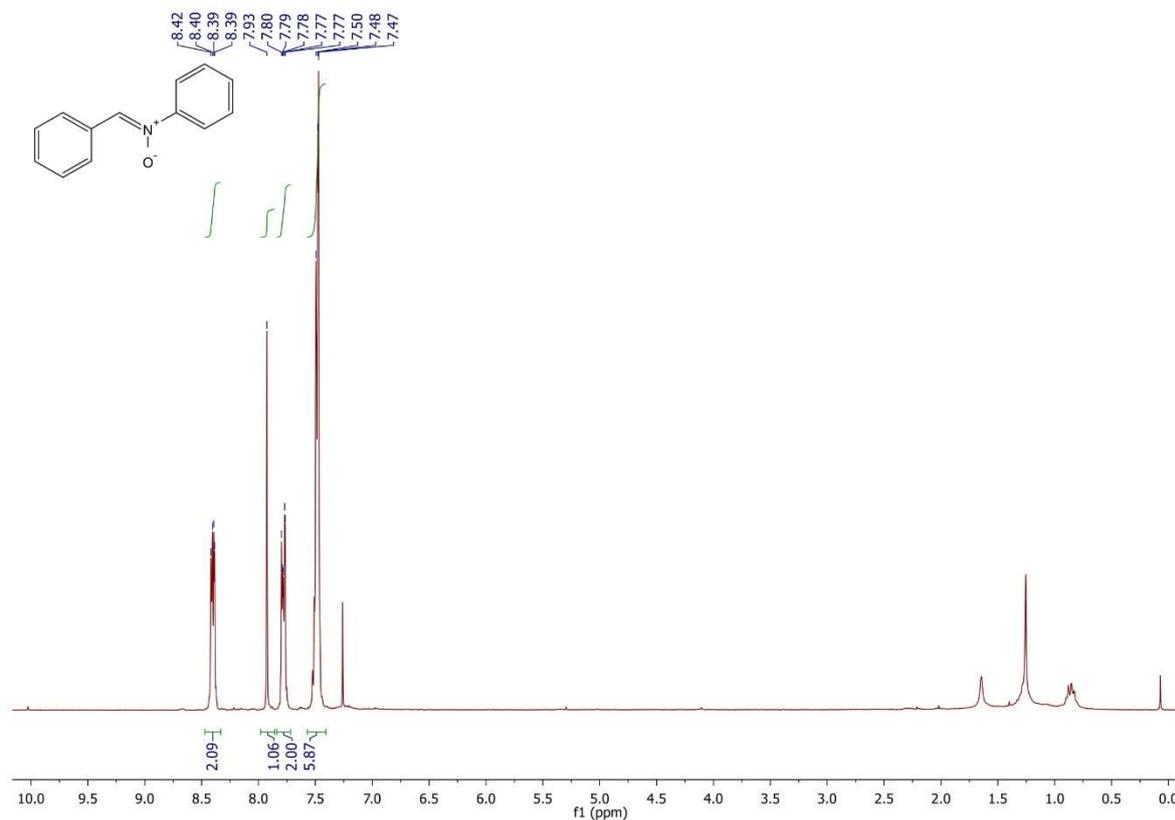


(Z)-N,1-diphenylmethanimine oxide 102

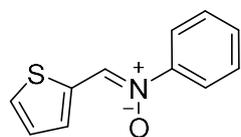


Yellow-white solid, **procedure A** (9 mg, 46% yield).

¹H NMR (300 MHz, CD₃CN) δ (ppm): 8.42-8.39 (m, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.80-7.77 (m, 2H), 7.77-7.47 (m, 6H). According to literature data.¹⁶²



(Z)-N-phenyl-1-(thiophen-2-yl)methanimine oxide 103

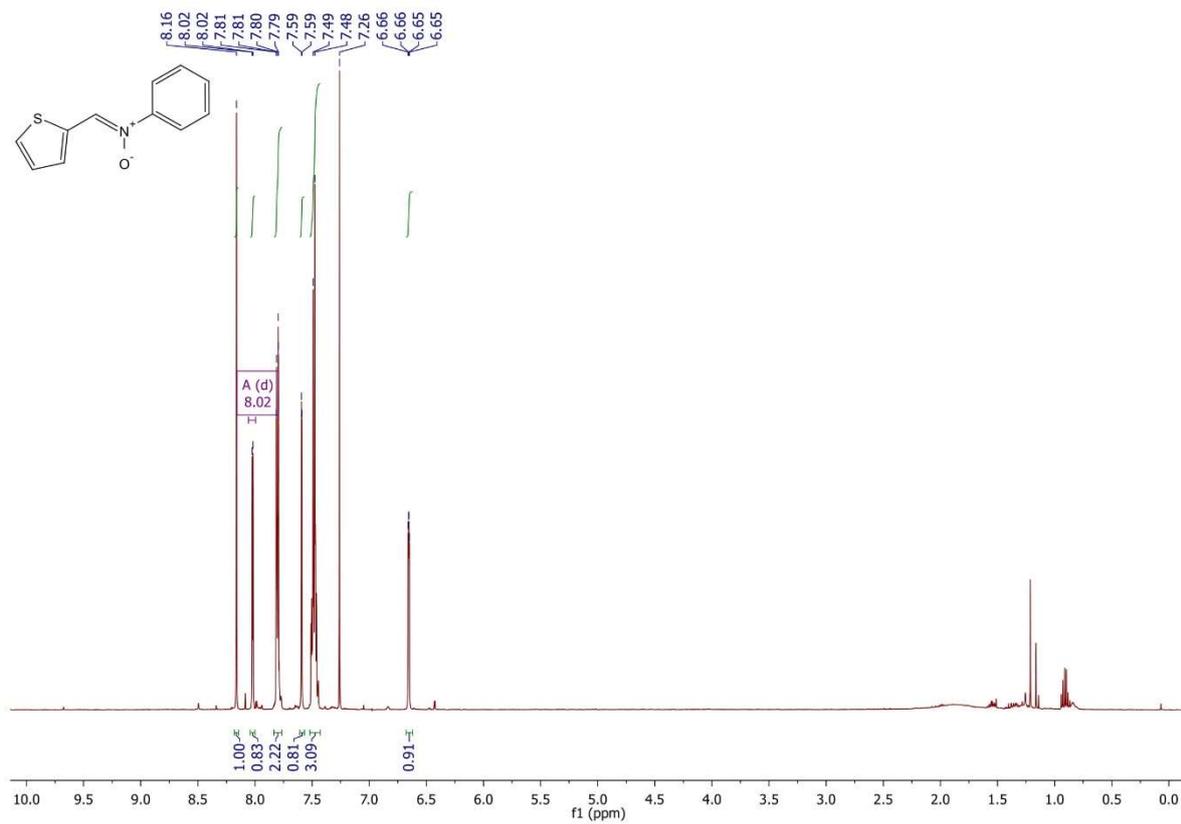


Yellow solid, **procedure A** (16 mg, 81% yield).

¹H NMR (500 MHz, CD₃CN) δ (ppm): 8.16 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 7.81-7.79 (m, 2H), 7.59 (m, 1H), 7.49-7.48 (m, 3H), 6.66-6.65 (m, 1H).

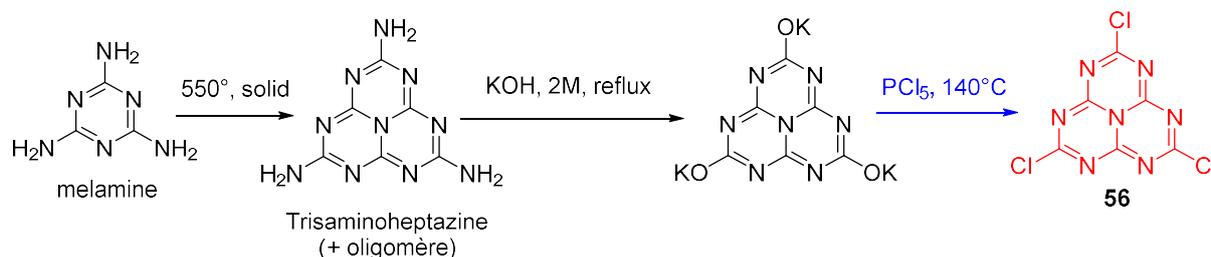
According to literature data.¹⁶²

¹⁶² Z. Tian, J. Xu, B. Liu, Q. Tan, B. Xu, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 9, 2603 – 2606.



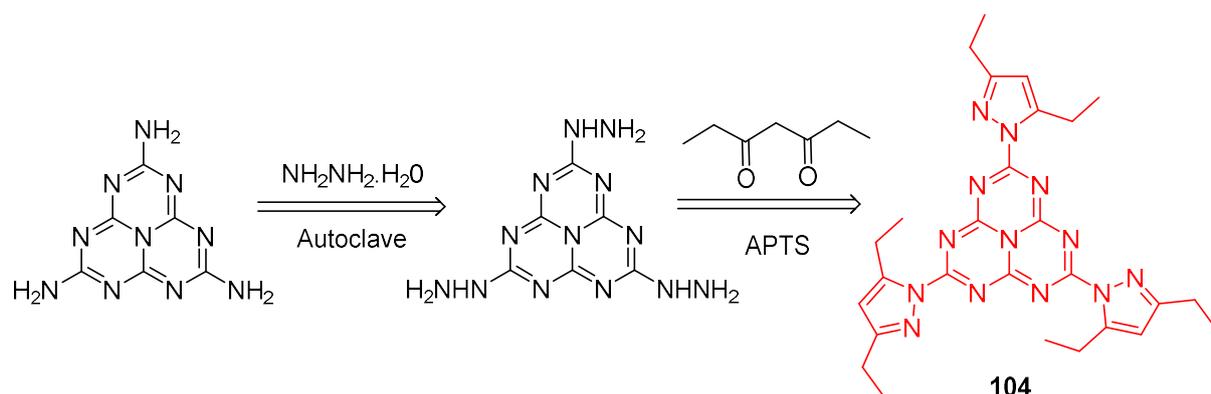
Chapitre 5. Développement de nouveaux photocatalyseurs à base d'heptazines

L'heptazine est une famille de molécules aromatiques fluorescentes qui sont fortement électrodéficientes grâce à une proportion élevée d'azote. La possibilité d'être réduite de manière réversible à haut potentiel fait de l'heptazine un potentiel photocatalyseur efficace. Cependant, La synthèse classique des heptazines dont le passage par la trichloroheptazine **56** est obligatoire est très délicate et dangereuse (**Fig. 37**)¹⁶³, à savoir la formation de HCl, les traces de chlore provenant de la dégradation de PCl₅, l'ultime étape de purification du produit final par sublimation ou extraction avec benzène... De plus la trichloroheptazine n'est pas très soluble dans la plupart des solvants communs et est très sensible à l'hydrolyse.



Pour étudier les heptazines, il est nécessaire avant tout de mettre un nouveau processus de synthèse qui soit à la fois plus efficace et moins dangereux.

On propose dans ces travaux une nouvelle voie de synthèse donnant accès à la tri(diéthylpyrazolo)heptazine **104**. Ce dernier composé est assez soluble et porte trois groupes partants de type diéthylpyrazolyl (**Fig. 38**). De ce fait, il sert de point de départ pour la synthèse d'une large chimiothèque d'heptazines via la substitution nucléophile.



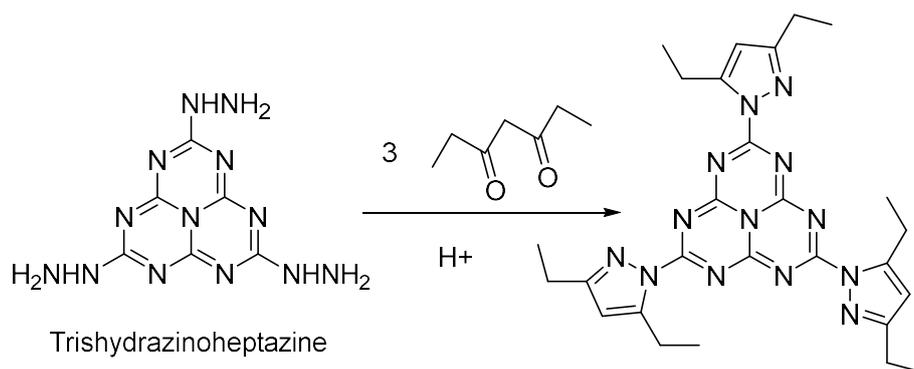
La dernière étape de cette voie consiste dans une condensation. Le processus conventionnel dans le solvant à reflux avec l'assistance de base se montre inefficace. Un piètre rendement inférieur de 3 % a été obtenu malgré toute tentative d'optimisation. Cela s'explique en partie

¹⁶³ E. Kroke, M. Schwarz, E. Horath-Bordon, P. Kroll, B. Noll, A. D. Norman, *New Journal of Chemistry*, **2002**, 26, 508-512.

du fait que le produit de départ, le 2,5,8-trihydrazino-*s*-heptazine, est insoluble à température ambiante. Bien que lorsque la réaction ait été réalisée à température plus élevée, la solubilité du composé a été améliorée mais des problèmes de polymérisation ont été observés.

Pour résoudre ce problème, notre attention s'est tournée vers la mécano-chimie qui consiste à faire la réaction chimique sous effet mécanique sans aucun solvant. L'absence de solvant réduit ainsi la polymérisation de produit de départ. En résumé, la trihydrazinoheptazine et le dicétone en excès sont placés dans un broyeur d'agate de 80 ml avec quinze boules d'agate de 1 cm de diamètre. Le tout est broyé pendant 8 min (2 fois, 4 min) à 500 rpm. La pâte obtenue est extraite trois fois avec 30 ml de dichlorométhane et soumise à la chromatographie.

Nous avons ensuite essayé d'optimiser les conditions de synthèse en modifiant certains paramètres, ce qui nous a conduit à observer trois tendances : (1) Un temps de 8 min est suffisant pour atteindre le rendement approprié ; une augmentation du temps de broyage à 16 min ne conduit pas à une meilleure efficacité. Cependant, nous n'avons pas essayé des temps plus courts. (2) L'ajout de silice améliore légèrement le rendement, bien qu'il ne soit pas évident s'il s'agit d'un effet mécanique, ou s'il fonctionne comme co-catalyseur. (3) le produit ne devrait pas être trop chargé dans le broyeur (par exemple plus de 1,5 à 2 g, pour un bol de broyage de 80 ml). Sinon, les rendements diminuent progressivement. Nous avons vérifié que le rendement peut être augmenté en utilisant un bol de broyage de 250 mL (**Tableau 4**).

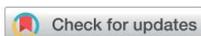


Tris(hydrazino)-heptazine quantité (g)	Temps de broyage (mn)	Quantité de silice (g)	Rendement (%)
4	8	0	15
2,5	8	0	25
1,25	8	0	31
1,25	16	0	31
1,25	8	1,25	36
4 ^a	8	0	30

^a Dans un bol de broyage de 250 mL

Tableau 4. Optimisation de broyage

A partir de la tri(diéthylpyrazolo)heptazine **104**, nous avons procédé à la substitution nucléophile aromatique pour synthétiser certaines heptazines dérivées (*cf* article joint). Les propriétés physicochimiques de ces dernières ont été évaluées. Les heptazines absorbent la lumière dans le domaine UV proche et émettent dans la zone visible. Ils se distinguent ainsi des tétrazines qui absorbent et émettent tout dans la zone visible, ce qui permet de conclure que le gap énergétique entre l'état fondamental et l'état excité est plus important dans le cas des heptazines par rapport aux tétrazines. Par contre, la valeur du potentiel d'oxydation n'est que légèrement plus basse pour l'heptazine. On rappelle aussi que le potentiel d'oxydation à l'état excité est la somme entre le potentiel d'oxydation à l'état fondamental et le gap énergétique. De ce fait, on pourrait espérer un plus grand potentiel d'oxydation chez les heptazines, ce qui les placerait parmi les meilleurs organophotocatalyseurs.

Cite this: *Chem. Sci.*, 2019, 10, 5513

All publication charges for this article have been paid for by the Royal Society of Chemistry

Renewing accessible heptazine chemistry: 2,5,8-tris(3,5-diethyl-pyrazolyl)-heptazine, a new highly soluble heptazine derivative with exchangeable groups, and examples of newly derived heptazines and their physical chemistry†

Laurent Galmiche,^a Clémence Allain,^a Tuan Le,^a Régis Guillot^b and Pierre Audebert^{b*}

We have prepared 2,5,8-tris(3,5-diethyl-pyrazolyl)-heptazine, the first highly soluble heptazine derivative possessing easily exchangeable leaving groups. We present its original synthesis employing mechanochemistry, along with a few examples of its versatile reactivity. It is, in particular, demonstrated that the pyrazolyl leaving groups can be replaced by several secondary or primary amino substituents or by three aryl- or benzyl-thiol substituents. In addition to being a synthetic platform, 2,5,8-tris(3,5-diethyl-pyrazolyl)-heptazine is fluorescent and electroactive, and its attractive properties, as well as those of the derived heptazines, are briefly presented.

Received 7th February 2019
Accepted 23rd April 2019

DOI: 10.1039/c9sc00665f

rsc.li/chemical-science

Introduction

Heptazines (Fig. 1) are a fascinating family of high nitrogen aromatic compounds that have already aroused the special interest of Linus Pauling 80 years ago.¹ Indeed, there are still few heptazines fully described in the literature,² but those known to date already present desirable properties.^{3–5} They have

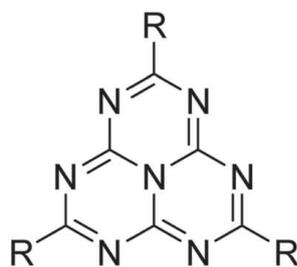


Fig. 1 General chemical structure of heptazines.

a high nitrogen to carbon ratio, making them strongly electron-deficient rings. Because of this reason, heptazines can be reversibly reduced at relatively high potentials,⁶ which makes them interesting compounds in view of applications for photovoltaic devices. They are also fluorescent,⁷ and heptazines displaying delayed fluorescence have been described.^{8,9} Most of them display a very high thermal stability,² which is highly desirable for the development of light-emitting or photovoltaic devices. A recent review on their synthesis highlights the interest in these molecules.¹⁰

Finally, even more attractively, heptazine polymers have demonstrated outstanding photocatalytic properties^{11–13} for hydrogen evolution^{14,15} and for CO₂ reduction¹⁶ and might be one of the rare molecular platforms which could give rise to molecular catalysts able to perform water splitting. They now constitute an extremely interesting class of materials.^{17,18}

However, a major drawback in heptazine synthetic chemistry lies in the fact that almost all derivatives that have already been reported are prepared starting from the only heptazine known to date to have exchangeable side groups, 2,5,8-trichloroheptazine, (sometimes designated as cyameluric chloride). The Kroke group and other groups have indeed shown that the chlorides could be efficiently replaced by various nucleophiles, like amines,^{6,7} thiols,¹⁹ selenols¹⁹ and phosphines.²⁰ This very useful synthon has, however, two major drawbacks. (1) It is only sparingly soluble in most common solvents and (2) more challenging, the original synthetic route reported by Kroke²¹ requires heating the intimate solid mixture of the tris potassium salt of cyameluric acid and phosphorus pentachloride, with cautious multi-step extraction of the gaseous hydrochloric

^aPPSM, ENS Cachan, CNRS, Université Paris-Saclay, 94235 Cachan, France. E-mail: pierre.audebert@ens-paris-saclay.fr

^bICMMO, Université Paris Sud, CNRS, Université Paris-Saclay, 91405 Orsay, France

† Electronic supplementary information (ESI) available: Detailed synthetic protocols, spectroscopic properties, DFT optimization, and X-ray diffraction analyses CCDC. CCDC 1843875. For ESI and crystallographic data in CIF or other electronic format see DOI: 10.1039/c9sc00665f



acid formed (along with traces of chlorine gas), followed by sublimation or Soxhlet extraction with dry toluene; variants of this synthesis are slightly better but do not really solve the problem.^{15,22} This synthetic route is delicate and dangerous to some extent, which probably explains the relatively low number of publications on heptazines except for the discovery (again by Kroke) that amino groups could be exchanged for hydrazino groups,²³ which can be converted to azide, and then imino-phosphorane groups.²³ However, again 2,5,8-triazidoheptazine is an unstable compound. We felt that 2,5,8-trihydrazinoheptazine would be a better starting point than cyameluric acid salts, and we decided to convert it into another derivative bearing easily exchangeable pyrazolyl groups.

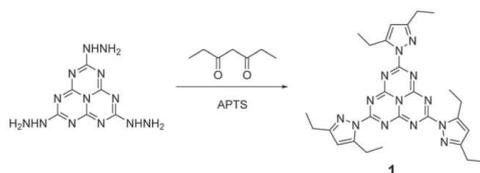
Results and discussion

Synthesis

We describe in this article the facile synthesis of a heptazine derivative possessing exchangeable diethylpyrazolyl leaving groups (Scheme 1), along with several examples of new heptazines derived by nucleophilic exchange of these groups, to illustrate the versatility of this new synthetic pathway.

As previously mentioned, we preferred trihydrazinoheptazine to the weakly reactive potassium salt of cyameluric acid, as a starting point for new heptazines. We were able to prepare it according to Kroke's method.²³ After careful drying in a desiccator in the presence of phosphoric anhydride, the trihydrazinoheptazine is processed without further purification. We found out that, although elegant, the purification method published by Kroke *et al.* was tedious (**Caution:** Kroke's procedure uses hydrazine hydrate, a compound which is stable but toxic. We recommend the use of a cautiously tightly sealed Teflon-lined pressure reaction vessel inserted into a very resistant shielded stainless steel fitted mantle).

Therefore, we found it more convenient to use the carefully dried crude trihydrazinoheptazine. Since mechanochemistry has been recently demonstrated to improve the facileness and the yields in organic synthesis,^{24–27} especially in heterocyclic synthesis,^{28,29} we developed a mechanochemical route for preparing **1**. The trihydrazinoheptazine is reacted with 3,5-heptanedione to provide the desired 2,5,8-tris(3,5-diethylpyrazolyl)-heptazine **1** using mechanochemistry (see Synthesis details in the ESI section†). As a quick summary, the crude trihydrazinoheptazine is placed with 50% excess diketone in an 80 mL agate mixer with fifteen 1 cm diameter agate balls, and



Scheme 1 Synthesis of 2,5,8-tris(3,5-diethyl-pyrazolyl)-heptazine **1** bearing three pyrazolyl leaving groups.

Table 1 Recapitulative table of the mechanochemical conditions used for heptazine **1** production, with corresponding yields

Entry	Trihydrazinoheptazine quantity (g)	Milling time (min)	Silica amount (g)	Yield (%)
1	4	8	0	15
2	2.5	8	0	25
3	1.25	8	0	31
4	1.25	16	0	31
5	1.25	8	1.25	36
6	4 ^a	8	0	30

^a In a 250 mL milling bowl.

crushed for 8 min (2 times, 4 min) at 500 rpm. The resulting paste is extracted three times with 30 mL dichloromethane and subjected to chromatography. Although the yields are average, the work-up and purification processes are extremely simple and scalable, and allow routine preparation of 1–2 g batches of the compound, after simple flash chromatography.

We have investigated to some extent the influence of a few (empirical) parameters for mechanical milling (Table 1), which leads to 3 tendencies. (1) A time of 8 min is sufficient to reach the appropriate yield; increasing the milling time to 16 min does not lead to better efficiency (entry 4). However, we did not try shorter times. (2) Addition of silica³⁰ slightly improves the yields, though it is not obvious if this is a mechanical effect, or if it works as a co-catalyst (entry 5). (3) It is better if the product load is not in excess (*e.g.* over 1.5–2 g, for an 80 mL milling bowl). Otherwise the yields progressively decrease (entry 3). We checked that the reaction can be scaled-up using a 250 mL milling bowl (entry 6) and probably further.

We have been able to obtain an X-ray structure of heptazine **1** (Fig. 2). Details of refinement data and crystal packing are provided in the ESI section.† In the crystal, the heptazine core is almost coplanar with the pyrazole substituents. The molecules are organized in shifted columnar packing, with stacking interactions between pyrazole substituents.

We have tested the facileness of exchanging the pyrazolyl groups on heptazine **1**. Actually, we found out that exchange with mild nucleophiles like amines and thiols was straightforward. Concerning amines, cyclic amines such as morpholine, piperidine and pyrrolidine or primary amines such as 2-ethylhexylamine can be used as nucleophiles to give the corresponding tris-substituted heptazines **2a–d** in good yields after three hours at 60 °C or under gentle reflux and simple recrystallization for purification. For the substitution with thiols, adding a non-nucleophilic base in the reaction mixture, such as 2,4,6-trimethylpyridine, is necessary. Under reflux in acetonitrile, the reaction proceeds to completion using benzylthiol as a nucleophile (compound **3c**), while with arylthiols (compounds **3a–b**) partial substitution products are also observed but can be separated by flash chromatography. Thus, the reactivity of heptazine **1** appears to be similar to that of 3,6-bis(3,5-dimethylpyrazolyl)-tetrazine, a major synthon of tetrazine chemistry.³¹ Scheme 2 summarizes the reaction sequence.



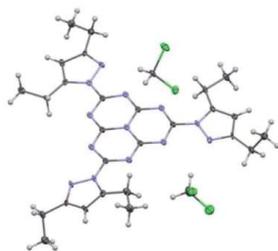
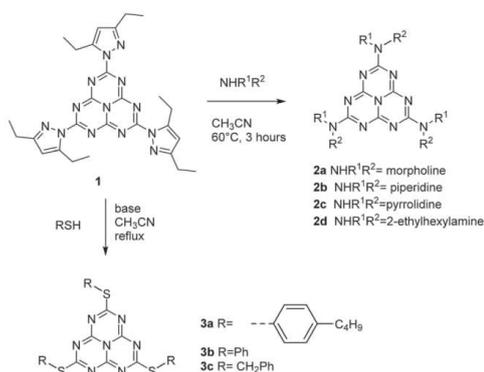


Fig. 2 ORTEP diagram of 2,5,8-tris(3,5-diethyl-pyrazolyl)-heptazine 1, showing 30% probability ellipsoids. N atoms are depicted in blue and Cl atoms (from the DCM molecules co-crystallized with heptazine 1) in green.



Scheme 2 Synthetic pathways for the new heptazines prepared.

It should, however, be noted that pyrazolyl groups in **1** do not exactly mimic the reactivity of chlorine in cyameluric chloride, while the substitution chemistry of **1** is quite similar (and possibly wider); on the other hand electrophilic activated substitution, like with cyameluric trichloride, is not possible, a feature which distinguishes the reactivity of these two remarkable compounds.

Electrochemical studies

We have briefly investigated the electrochemical and photo-physical properties of the compounds prepared. All heptazines are electroactive, and can be reduced almost reversibly to their anion-radical at a relatively high potential, which stems from their high nitrogen content (Table 2). As an example, the CV of 2,5,8-tris(3,5-diethyl-pyrazolyl)-heptazine is represented in Fig. 3. It shows the almost reversible first reduction of this compound around -1.3 V (Ag/AgCl ref.) A second system likely corresponding to the dianion can be observed at around -1.9 V but it is completely irreversible under our conditions (DCM). Other heptazines all display a reduction peak, sometimes weakly reversible (thiol-substituted) or irreversible; this is in accordance with the reports of L. Dubois for related compounds.⁶

Photophysical studies

The photophysical properties of heptazine derivatives **1**, **2a-d** and **3a-c** were investigated in dichloromethane (Fig. 4 and Table 2). All heptazines prepared present a large UV band absorption: molar extinction coefficients are very high (8×10^4 to 9×10^4 $\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$) for heptazines substituted by pyrazole or amines, and slightly lower for heptazines substituted by thiols (Table 2). The position of the absorption maximum varies notably according to the electron-rich character of the substituent: while heptazines substituted with amino group have absorption maxima below 280 nm, the introduction of a thiol group shifts the absorption maximum to 300 nm (aryl thiol), or 320 nm (benzyl thiol). Interestingly, all heptazines studied feature a low intensity band at lower energy (see ESI Fig. S18†), which according to TD-DFT calculations (see below) corresponds to a transition between a NTO orbital located on the heptazine core to the LUMO. The absorption maxima do not vary significantly with the polarity of the solvent (ESI section, spectroscopy†).

All heptazines display fluorescence in the near UV to visible region, stemming from the previously mentioned low energy transition. The photophysical properties of heptazines **2a-d** are similar to those of the 2,5,8-tris(diisopropylamino)-heptazine provided by Dubois *et al.*⁶ Within the aminoheptazines, a small hypsochromic shift (-9 nm) is noted going from cyclic amine substituents **2a-c** to primary amine **2d**. For

Table 2 Spectroscopic data of synthesized heptazines in dichloromethane solution

Compound	$\lambda_{\text{abs max}}$ (nm)	ϵ , $\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$	$\lambda_{\text{em max}}$ (nm)	Stokes shift (cm^{-1})	Φ_f^a	E° (vs. SCE) (V)
1	302(sh), 314, 384(sh)	83 400	459	4300	0.15	-1.33
2a	251(sh), 273, 315(sh)	92 500	386	5800	0.15	—
2b	249(sh), 272, 310(sh)	92 100	384	6200	0.10	—
2c	249(sh), 272, 313(sh)	86 000	373	5100	0.10	—
2d	237(sh), 263, 314(sh)	83 400	372	5000	0.19	—
3a	301, 319(sh), 396(sh)	36 300	615	7700	0.03	-1.20
3b	301, 316(sh), 396(sh)	52 700	565	7600	0.07	-1.00
3c	300(sh), 320, 392(sh)	66 400	450	3300	0.16	-1.24

^a Reference: quinine sulphate in 0.5 N H₂SO₄; sh = shoulder.



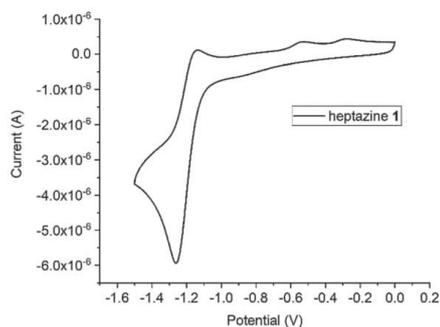


Fig. 3 Cyclic voltammogram for the reduction of 2,5,8-tris(3,5-diethyl-pyrazolyl)-heptazine **1**; electrolyte DCM/TBFP, El. C 2 mm diameter, scan rate 100 mV s⁻¹, C = 2 × 10⁻³ mol L⁻¹, Ag/AgCl ref., checked ca. -0.40 V vs. Fc/Fc⁺.

aminoheptazines **2a–d**, the maximum emission varies between 372 nm (**2d**) and 386 nm (**2a**) with fluorescence quantum yields between 0.10 (**2c**) and 0.19 (**2d**). Heptazines **1** and **3a–c** display

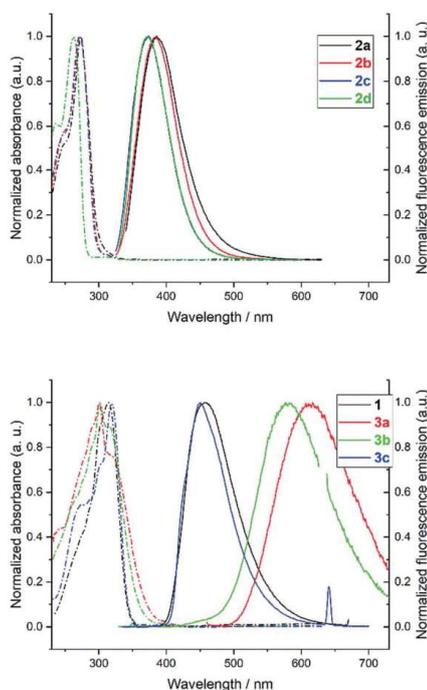


Fig. 4 Normalized absorption (dashed line) and fluorescence emission (plain line) of heptazines **1–3** in dichloromethane. Emission spectra were recorded at OD < 0.1 at the excitation wavelength (310 to 320 nm) and below; this corresponds to concentrations between 1 and 3 μM for heptazines **1** and **3a–c**, and between 35 and 45 μM for heptazines **2a–d**.

Table 3 Fluorescence lifetimes of synthesized heptazines in aerated and degassed DCM solutions^a

Compound	τ/ns (aerated)	τ/ns (degassed)
1	62.0/292	66.8/314
2a	18.6/88.3	19.4/198
2b	12.4/78.2	14.3/138
2c	14.5/65.0	18.1/106
2d	19.8/88.6	23.7/218
3a	<10/135	<10/148
3b	<10/367	<10/673
3c	21/90	26/101

^a Excitation: 300 nm for heptazines **1** and **2a–d**, 320 nm for heptazines **3a–c**. Fluorescence decays were recorded at the emission maximum for each compound.

fluorescence emission in the visible region. Heptazines **1** and **3c** display fluorescence emission quantum yields of 0.15 and 0.16, respectively, while the quantum yield is much lower for heptazine **3a** (0.03), and is intermediary for heptazine **3b** (0.07); it is also accompanied by a larger Stokes shift. The solvatochromic behaviour of heptazines **1**, **2a**, **3b** and **3c** was then investigated (see the ESI†). Heptazine **2a** does not show significant solvatochromism. Moderate solvatochromism is observed for heptazines **1** and **3c** except in ethanol where a strong hypsochromic shift can be noted, in absorption (−29 nm compared to DCM for **3c**) and in emission (−94 nm compared to DCM for **3c**) spectra. This shift could be attributed to specific interactions with the solvent; detailed studies are in progress. Heptazine **3b** also displays this hypsochromic shift in ethanol, and shows, in addition, strong positive solvatochromism in non protic solvents (see the ESI†).

All the compounds studied are also fluorescent in the solid state, unlike many other fluorophores. For heptazine **1**, **2a–d**, and **3c** the fluorescence emission spectra of thin films (drop-cast on a glass slide from the DCM solution) are relatively similar to the ones in DCM solution: the fwhm are similar and small shifts of the emission maxima are observed (from −16 to +25 nm, see ESI Fig. S19 to S26†). Contrariwise, heptazines **3a** and **3b** display large hypsochromic shifts when going from the solution to the solid state (−152 nm for **3a** and −129 nm for **3b**). Additionally, the emission spectrum of **3a** is significantly broadened in the solid state, revealing the coexistence of several emissive species.

The time-resolved fluorescence emission of the eight heptazines prepared was investigated, in DCM solutions, either aerated or degassed by Ar bubbling (Table 3). To our delight, all compounds display prompt and delayed fluorescence, the longest lifetimes being observed for heptazine **3b**. Further investigations on the TADF properties of these molecules are underway in our group, since they appear to be very promising blue (for heptazine **1**) or UV (for heptazines **2a–d**) TADF emitters which could find applications in OLED devices.

DFT and TD-DFT calculations

DFT calculations were performed on heptazine derivatives **1**, **2a–c**, **2d'** (an analog of compound **2d** with an ethyl chain), **3'** (an

analog of compound **3c** where the butyl chain is replaced by a methyl, and **3b-c**. Geometry optimizations (B3LYP, 6-31G(d) – see Fig. 5 and the ESI†) show that in 2,5,8-tris(3,5-diethylpyrazolyl)-heptazine **1** the three pyrazole groups are coplanar to the heptazine core. The geometry computed in the gas phase is similar to the one in the crystal structure for 2,5,8-tris(3,5-diethylpyrazolyl)-heptazine. Interestingly, in heptazines substituted by cyclic amines **2a-c**, the three carbons substituting the nitrogen of the amino substituents are also coplanar. In contrast, in 2,5,8-tris(*p*-tolylthio)heptazine **3'** and in 2,5,8-tris(phenylthio)heptazine **3b**, the phenyl groups are almost perpendicular to the heptazine core. In heptazine **3c**, the three SCH₂ moieties are coplanar with the heptazine core, while the three phenyl rings are orthogonal to the heptazine core.

Orbital energy levels were then computed at the B3LYP, 6-311G+(d,p) level, with an implicit solvent model (iefpcm, dichloromethane). In all cases the LUMO presents a contribution of the heptazine ring and of the heteroatoms linked to it (N or S, see Fig. 5 and the ESI†). The HOMO, HOMO–1 and HOMO–2 are close in energy ($\Delta E < 0.15$ eV), except for the heptazine **2'** ($\Delta E = 0.33$ eV). It is worth noting that in heptazine **1** the HOMO is located both on the heptazine and the pyrazole while the HOMO–1 and HOMO–2 are located only on the pyrazole substituents. In heptazines **2a-c** and **2'**, the HOMO–1 (**2a**), HOMO–2 (**2b**) or HOMO (**2c** and **2'**) is located purely on the heptazine core. In heptazine **3'**, similarly to heptazine **1**, the HOMO, HOMO–1 and HOMO–2 are located mostly on the thiophenol substituents. It is worth noting that this is not the case in heptazine **3b** in which the HOMO is located on the heptazine core. This indicates that introducing substituents on the thiophenol ring allows modulating the electronic properties of the phenylthio heptazines.

In terms of orbital energy levels, going from an diethylpyrazole substituent to an amino substituent increases the LUMO level (from -2.81 eV for **1** to -1.36 eV for **2b**) and to a smaller extent the HOMO level also (from -7.01 eV for **1** to -6.41 eV for **2b**). In contrast, HOMO and LUMO energy levels are similar for

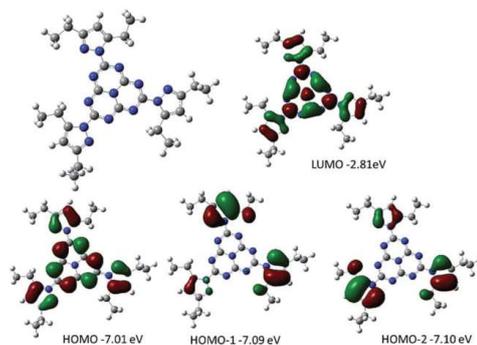


Fig. 5 Optimized geometry together with the representation and energy levels of HOMO–2, HOMO–1, HOMO and LUMO orbitals of 2,5,8-tris(3,5-diethylpyrazolyl)-heptazine **1** (B3LYP, 6.311G+(d,p)).

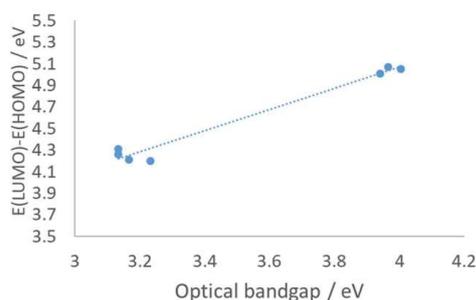


Fig. 6 Correlation between measured bandgaps and calculated HOMO–LUMO differences.

heptazines **1** and **3a-c** (see ESI, Fig. S34 to S40†). The optical bandgaps correlate well as expected with the calculated HOMO–LUMO differences, as shown in Fig. 6 (each point corresponds to a specific heptazine).

TD-DFT calculations were performed at the same level of theory. In all cases, computed transitions are in very good agreement with the experimental ones (see ESI Table S2 to S8†) and in most cases involve several transitions between occupied orbitals and the LUMO. It is worth noting that in all cases, transitions of very low or zero oscillator strengths can be found at low energies, and are followed by an intense transition which is in agreement with the tail in absorption observed experimentally. NTO analysis³² was then performed, which revealed that for the eight heptazines studied, for the first transition the hole is located purely on the heptazine core. Interestingly in heptazines **1** and **3'** a manifold of the three optical transitions very close in energy ($\Delta E < 450$ cm^{–1}) imply NTO orbitals that are spatially separated (see the ESI†) which is in good agreement with the delayed fluorescence observed. Similarly, TD-DFT calculations reveal a small energy gap (≤ 1200 cm^{–1}) between the S1 state and the closest triplet state, which is in good agreement with the TADF properties observed experimentally.

Conclusions

We have described in this article the second heptazine known to date bearing easily exchangeable leaving groups, and have given examples of its versatility, as a new platform for this highly interesting family. In particular, pyrazolyl-substituted heptazines are very easy to prepare at the multigram scale, with reasonable yields and only one easy chromatography step. Further work is ongoing to explore new examples of heptazines, along with their applications in various fields of physical chemistry, like photovoltaics and delayed fluorescence.

Conflicts of interest

There are no conflicts to declare.

Acknowledgements

P. A. would like to acknowledge the IUF (Institut Universitaire de France) for personal and financial support. C. A. would like to thank Arnaud Brosseau (PPSM) for his help with the TGA and the fluorescence lifetime measurements. This work was granted access to the computing resources of CINES (Montpellier, allocation A0050810547 awarded by GENCI).

Notes and references

- 1 L. Pauling and J. H. Sturdivant, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 1937, **23**, 615–620.
- 2 A. Schwarzer, T. Saplinova and E. Kroke, *Coord. Chem. Rev.*, 2013, **257**, 2032–2062.
- 3 V. W. Lau, M. B. Mesch, V. Duppel, V. Blum, J. Senker and B. V. Lotsch, *J. Am. Chem. Soc.*, 2015, **137**, 1064–1072.
- 4 J. Li, H. Nomura, H. Miyazaki and C. Adachi, *Chem. Commun.*, 2014, **50**, 6174–6176.
- 5 E. J. Rabe, K. L. Corp, A. L. Sobolewski, W. Domcke and C. W. Schlenker, *J. Phys. Chem. Lett.*, 2018, **9**, 6257–6261.
- 6 A. Zambon, J. M. Mouesca, C. Gheorghiu, P. A. Bayle, J. Pecaut, M. Claeys-Bruno, S. Gambarelli and L. Dubois, *Chem. Sci.*, 2016, **7**, 945–950.
- 7 I. Bala, H. Singh, V. R. Battula, S. P. Gupta, J. De, S. Kumar, K. Kailasam and S. K. Pal, *Chem.–Eur. J.*, 2017, **23**, 14718–14722.
- 8 J. Li, Q. Zhang, H. Nomura, H. Miyazaki and C. Adachi, *Appl. Phys. Lett.*, 2014, **105**, 013301.
- 9 J. Li, T. Nakagawa, J. MacDonald, Q. Zhang, H. Nomura, H. Miyazaki and C. Adachi, *Adv. Mater.*, 2013, **25**, 3319–3323.
- 10 S. Kumar, N. Sharma and K. Kailasam, *J. Mater. Chem. A*, 2018, **6**, 21719–21728.
- 11 G. Zhang, G. Li, T. Heil, S. Zafeiratos, F. Lai, A. Savateev, M. Antonietti and X. Wang, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2019, **58**, 3433–3437.
- 12 G. Zhang, L. Lin, G. Li, Y. Zhang, A. Savateev, S. Zafeiratos, X. Wang and M. Antonietti, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2018, **57**, 9372–9376.
- 13 A. Savateev, S. Pronkin, J. D. Epping, M. G. Willinger, C. Wolff, D. Neher, M. Antonietti and D. Dontsova, *ChemCatChem*, 2017, **9**, 167–174.
- 14 V. W. Lau, I. Moudrakovski, T. Botari, S. Weinberger, M. B. Mesch, V. Duppel, J. Senker, V. Blum and B. V. Lotsch, *Nat. Commun.*, 2016, **7**, 12165.
- 15 K. Kailasam, J. Schmidt, H. Bildirir, G. Zhang, S. Blechert, X. Wang and A. Thomas, *Macromol. Rapid Commun.*, 2013, **34**, 1008–1013.
- 16 F. Goettmann, A. Thomas and M. Antonietti, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2007, **46**, 2717–2720.
- 17 Q.-Q. Dang, Y.-F. Zhan, X.-M. Wang and X.-M. Zhang, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 2015, **7**, 28452–28458.
- 18 Y. Ke, D. J. Collins, D. Sun and H.-C. Zhou, *Inorg. Chem.*, 2006, **45**, 1897–1899.
- 19 C. Posern, U. Bohme, J. Wagler, C. C. Hohne and E. Kroke, *Chem.–Eur. J.*, 2017, **23**, 12510–12518.
- 20 C. Posern, U. Böhme and E. Kroke, *Z. Anorg. Allg. Chem.*, 2018, **644**, 121–126.
- 21 E. Kroke, M. Schwarz, E. Horath-Bordon, P. Kroll, B. Noll and A. D. Norman, *New J. Chem.*, 2002, **26**, 508–512.
- 22 I. Siva Kumar and S. Kumar, *Chem. Commun.*, 2017, **53**, 11445–11448.
- 23 T. Saplinova, V. Bakumov, T. Gmeiner, J. Wagler, M. Schwarz and E. Kroke, *Z. Anorg. Allg. Chem.*, 2009, **635**, 2480.
- 24 A. Stolle, T. Szuppa, S. E. Leonhardt and B. Ondruschka, *Chem. Soc. Rev.*, 2011, **40**, 2317–2329.
- 25 S. L. James, C. J. Adams, C. Bolm, D. Braga, P. Collier, T. Friscic, F. Grepioni, K. D. Harris, G. Hyett, W. Jones, A. Krebs, J. Mack, L. Maini, A. G. Orpen, I. P. Parkin, W. C. Shearouse, J. W. Steed and D. C. Waddell, *Chem. Soc. Rev.*, 2012, **41**, 413–447.
- 26 J. Andersen and J. Mack, *Green Chem.*, 2018, **20**, 1435–1443.
- 27 J. L. Do and T. Friscic, *ACS Cent. Sci.*, 2017, **3**, 13–19.
- 28 R. M. Claramunt, C. López, D. Sanz and J. Elguero, in *Advances in Heterocyclic Chemistry*, ed. A. R. Katritzky, Academic Press, 2014, vol. 112, pp. 117–143.
- 29 P. K. Sahoo, C. Giri, T. S. Haldar, R. Puttreddy, K. Rissanen and P. Mal, *Eur. J. Org. Chem.*, 2016, **2016**, 1283–1291.
- 30 X. Zhu, Z. Li, C. Jin, L. Xu, Q. Wu and W. Su, *Green Chem.*, 2009, **11**, 163–165.
- 31 M. D. Coburn, G. A. Buntain, B. W. Harris, M. A. Hiskey, K. Y. Lee and D. G. Ott, *J. Heterocycl. Chem.*, 1991, **28**, 2049–2050.
- 32 R. L. Martin, *J. Chem. Phys.*, 2003, **118**, 4775–4777.



Electronic supporting information

Extending accessible heptazine chemistry; 2,5,8-tris(3,5-diethylpyrazolyl)-heptazine, a new highly soluble heptazine derivative with exchangeable groups, and examples of new derived heptazines with their physical chemistry.

L. Galmiche, T. Le, C. Allain, R. Guillot and P. Audebert.

Table of contents

1. Synthesis.....	2
Synthetic procedures.....	2
NMR spectra.....	6
Mass Spectrometry.....	14
2. X-Rays structure.....	20
3. Photophysical studies.....	22
Generalities.....	22
UV-Vis absorption spectra at 50µM in DCM.....	22
Solvatochromism.....	23
Solid-state fluorescence.....	23
4. Electrochemical studies.....	27
5. ATG analysis of heptazine 1	33
6. DFT calculations.....	34
7. References.....	49

1. Synthesis

All chemicals were of reagent grade and used without further purification. All reactions were monitored by thin-layer chromatography (TLC) using a Merck TCL silica gel 60 F254. NMR spectra were recorded on a JEOL JMS ECS 400 MHz spectrometer (100 MHz for ^{13}C). High resolution mass spectroscopy was performed using the CNRS Imaging platform.

Synthetic procedures.

2,5,8-tris(3,5-diethyl-pyrazolyl)-heptazine (1)

About 20 g of trishydrazinoheptazine are prepared according to Kroke^[1] (quickly reminded, it involves heating melem finely ground powder for 24 h at 140°C in an autoclave with a large excess of pure hydrazine hydrate (Acros chemicals); however, as mentioned in the main article text, we did not perform the purification steps and used the crude product). The crude product is then filtered off, rinsed three times with distilled water, and let dry two days in a closed dessicator with phosphoric anhydride before being used without further purification.

Then 2 g (7.6 mmol) of 2,5,8-trihydrazinoheptazine powder are introduced in a 80 mL agate planetary milling bowl with 2.7 g (34.2 mmol, 4.5 eq.) of 3,5-heptanedione c.a. 0.5 g of p-toluenesulfonic acid monohydrate (3 mmol, 0.4 eq) and 2 g of silica powder (40-70 nm) along with 15 agate 1 cm diameter milling balls. The milling bowl is fitted to a planetary mixer (Fritsch, Pulverisette, model 6 classic) and operated 8 minutes at 500 rpm. The resulting paste extracted 3 times with dichloromethane (DCM, ca 50 mL each time). The fractions are gathered, the silica initially in the mixture is filtered off, and the solvent is evaporated. The product is purified on a flash chromatography set up (prepacked 80 g silica column, eluent petroleum ether (PE)/ethyl acetate (EA) with a gradient over 30 mn from pure PE to pure EA (for perfect elimination of excess ketone and traces of ketone coupling products). In a typical experiment about 1.2 g (31 % yield) are produced (white powder, bluish white fluorescence). Please note that the yield is calculated from the amount of trihydrazinoheptazine which was not purified at the start.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 1.29 (6 H, 2 t, 2 x $-\text{CH}_3$, J = 7.2 Hz, J = 8 Hz), 2.73 (2 H, $-\text{CH}_2$, q, J = 8 Hz), 3,27 (2 H, $-\text{CH}_2$, q, J = 7.2 Hz), 6.2 (1 H, $-\text{CH}$, s), in ppm.

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): 12.7, 13.0, 22.1, 23.7, 110.1, 153.0, 158.6, 161.0, 163.2, in ppm.

HRMS calculated for $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_{13}$ ($\text{M} + \text{H}^+$): 540.3015, found: 540.3063

2,5,8-trimorpholino-heptazine (2a)

2,5,8-tris(3,5-diethyl-pyrazolyl)-heptazine (1 g, 1.8 mmol) is dissolved in 50 mL acetonitrile. 0.52 g (6 mmol, 3.3 eq.) of morpholine (Acros Chemicals) are added with the help of a syringe. The reaction starts immediately, then slows down; after 5 mn, the mixture is brought to reflux for 2 hours. The solvent is then evaporated, and the crude product is purified by a flash chromatography (40 g silica column, pure EA) which allows to separate 550 mg of 2,5,8-trimorpholinoheptazine as a white powder with a violin fluorescence (71 % yield).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 3.71 (4 H, t, $-\text{CH}_2\text{N}$, $J = 4.8$ Hz), 3.94 (4 H, $-\text{CH}_2\text{O}$, t, $J = 4.8$ Hz), in ppm.

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): 44.7, 66.9, 155.2, 162.1, in ppm.

HRMS calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_{10}\text{O}_2$ ($\text{M} + \text{H}^+$): 429.2066, found: 429.2116

2,5,8-tri(piperidin-1-yl)-heptazine (2b)

2,5,8-tris(3,5-diethyl-pyrazolyl)-heptazine (405 mg, 0.75 mmol) is dissolved in 10 mL acetonitrile. 211 mg (2.5 mmol, 3.3 eq.) of piperidine are added with the help of a syringe. The mixture is heated at 60°C for 3 hours. The solvent is then evaporated and the crude product is recrystallized in ethanol to give 232 mg of 2,5,8-tri(piperidin-1-yl)-heptazine as a white powder with a violin fluorescence (73 % yield).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 3.87 (4 H, t), 1.55-1.75 (6 H, m), in ppm.

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): 24.6, 26.2, 44.2, 155.2, 161.2, in ppm.

HRMS calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_{10}$ ($\text{M} + \text{H}^+$): 423.2733, found: 423.2731

2,5,8-tri(pyrrolidin-1-yl)-heptazine (2c)

2,5,8-tris(3,5-diethyl-pyrazolyl)-heptazine (405 mg, 0.75 mmol) is dissolved in 10 mL acetonitrile. 176 mg (2.5 mmol, 3.3 eq.) of pyrrolidine are added with the help of a syringe. The mixture is heated at 60°C for 3 hours. The solvent is then evaporated and the crude product is recrystallized in ethanol to give 180 mg of 2,5,8-tri(pyrrolidin-1-yl)-heptazine as a white powder with a violin fluorescence (63 % yield).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): 3.72 (4 H, q), 1.93 (4 H, q), in ppm.

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): 25.2, 47.4, 154.7, 160.9, in ppm.

HRMS calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_{10}$ ($\text{M} + \text{H}^+$): 381.2264, found: 381.2273

2,5,8-tris(2-ethylhexyl-1-amine)-heptazine (2d)

2,5,8-tris(3,5-diethyl-pyrazolyl)-heptazine (405 mg, 0.75 mmol) is dissolved in 10 mL acetonitrile. 320 mg (2.5 mmol, 3.3 eq.) of 2-ethylhexyl-1-amine are added with the help of a syringe. The mixture is brought to reflux for 3 hours. The solvent is then evaporated and the crude product is recrystallized in ethanol to give 205 mg of 2,5,8-tris(2-ethylhexyl-1-amine)-heptazine as a white powder with a violet fluorescence (49 % yield).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 0.89 (6 H, 2 x -CH₃, 2 t), 1.28 (6 H, 3 x -CH₂-, m), 1.34 (2 H, -CH₂-, dq), 1.51 (1 H, -CH-, m), 3.39-3.49 (2 H, -CH₂-NH-, m), 5.42-5.48 (1 H, -NH-, m) in ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): 10.9, 14.2, 23.1, 24.1, 28.8, 30.9, 39.2, 44.2, 155.4, 164.1 in ppm.

HRMS calculated for C₃₀H₅₄N₁₀ (M + H⁺): 555.4611, found: 555.4637

2,5,8-tris((4-butylphenyl)thio)-heptazine (3a)

2,5,8-tris(3,5-diethyl-pyrazolyl)-heptazine (1 g, 1.8 mmol) is dissolved in 50 mL acetonitrile. 1.06 g (5.95 mmol, 3.3 eq.) of 4-butylphenylthiol (Acros chemicals) are added in one portion. The mixture is brought to reflux overnight. The acetonitrile is then evaporated, and the reactional mixture subjected to flash chromatography (80 g silica column, pure EA) which allows to separate 950 mg of 2,5,8-tris((4-butylphenyl)thio)-heptazine as a white powder with a white-violet fluorescence (75 % yield).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 0.94 (3 H, t, -CH₃), 1.38 (2 H, -CH₂-, m), 1.59 (2 H, -CH₂-, m), 2.62 (2 H, Ph-CH₂-, t), 7.21 (2 H, Ph ring, d, J = 8 Hz), 7.39 (2 H, Ph ring, d, J = 8 Hz) in ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): 14.1, 22.5, 33.4, 35.0, 123.2, 129.6, 134.9, 145.6, 153.1 in ppm.

2,5,8-tris(phenylthio)-heptazine (3b)

2,5,8-tris(3,5-diethyl-pyrazolyl)-heptazine (500 mg, 0.93 mmol) is dissolved in 24 mL acetonitrile. 462 mg (4.19 mmol, 4.5 eq) of thiophenol (Acros Chemicals) are added with the help of a syringe, then 512 mg DMAP (4.5 eq) are added to the mixture which is brought to reflux for 2 hours. The solvent is then evaporated, and the crude product is purified by a flash chromatography (80 g silica column, PE/DCM (20/80)) which allows to separate 100 mg of 2,5,8-tris(phenylthio)heptazine as a white powder with a yellow fluorescence (22 % yield).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 7.37-7.44 (3 H, m), 7.50 (2 H, dd, J = 7.4, 1.9 Hz) in ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): 126.4, 129.4, 130.3, 135.0, 153.1, 188.3 in ppm.

HRMS calculated for C₂₇H₂₁N₇S₃ (M + H⁺): 498.0629, found: 498.0643.

2,5,8-tris(benzylthio)-heptazine (3c)

2,5,8-tris(3,5-diethyl-pyrazolyl)-heptazine (300 mg, 0.56 mmol) is dissolved in 15 mL acetonitrile. 230 mg (1.85 mmol, 3.3 eq) of benzylthiol (Acros Chemicals) are added with the help of a syringe, then 0.24 mL of 2,4,6-Collidine (3.3 eq) are added to the mixture which is brought to reflux for 2 hours. The solvent is then evaporated, and the crude product is purified by a flash chromatography (80 g silica column, PE 70/EtOAc 30) which allows to separate 205 mg of 2,5,8-tris(benzylthio)-heptazine as a yellow powder with a yellow fluorescence (68 % yield).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 4.44 (6 H, s, -CH₂), 7.28-7.41 (15 H, m) in ppm.

¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz): 36.1, 127.8, 128.8, 129.2, 135.5, 152.5, 187.6 in ppm.

HRMS calculated for C₂₇H₂₁N₇S₃ (M + H⁺): 540.1099, found: 540.1096.

NMR spectra

Figure S1: 2,5,8-tris(3,5-diethyl-pyrazolyl)-heptazine (**1**):

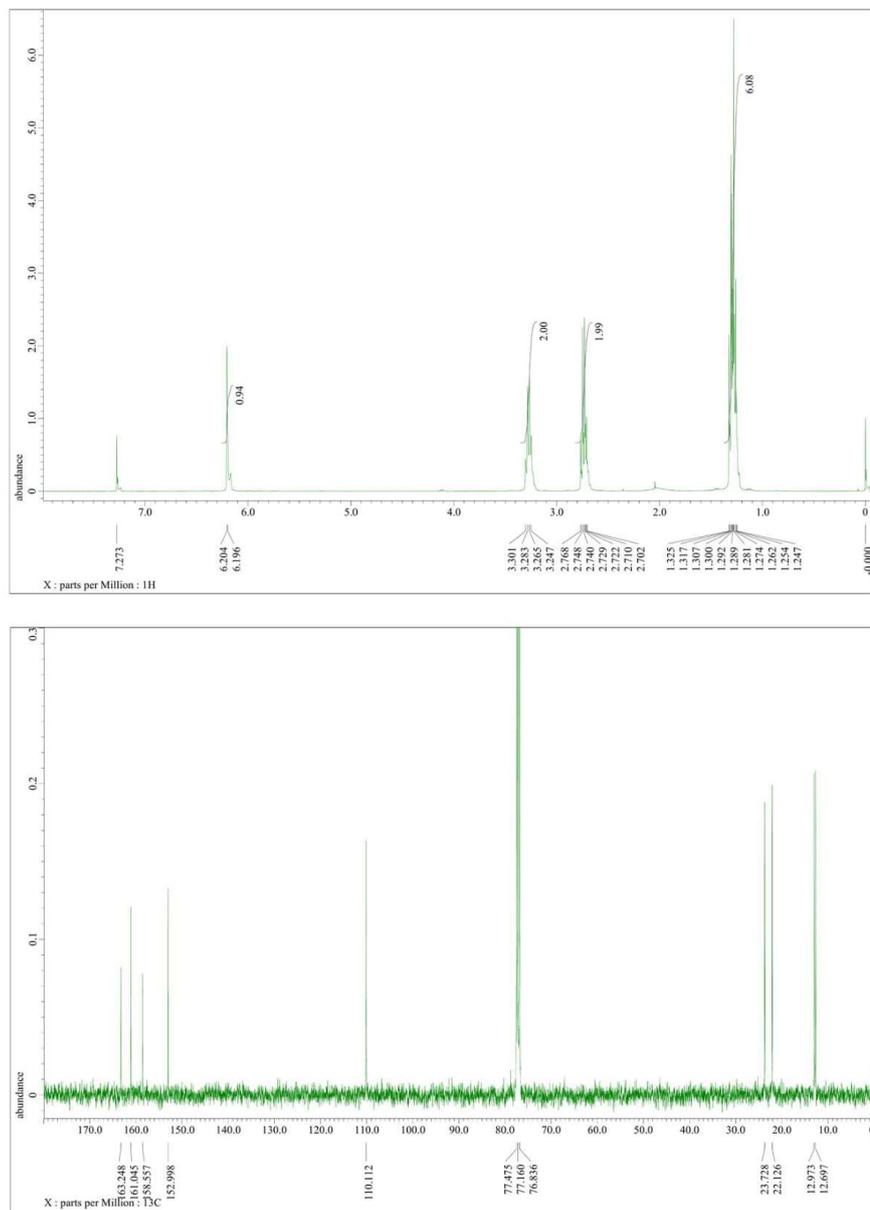


Figure S3: 2,5,8-tri(piperidin-1-yl)-heptazine (**2b**)

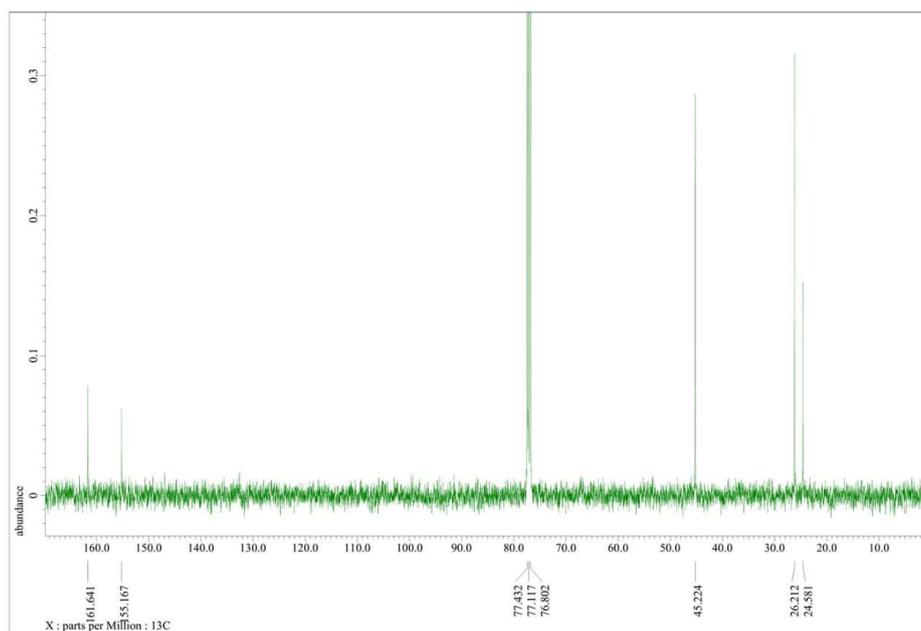
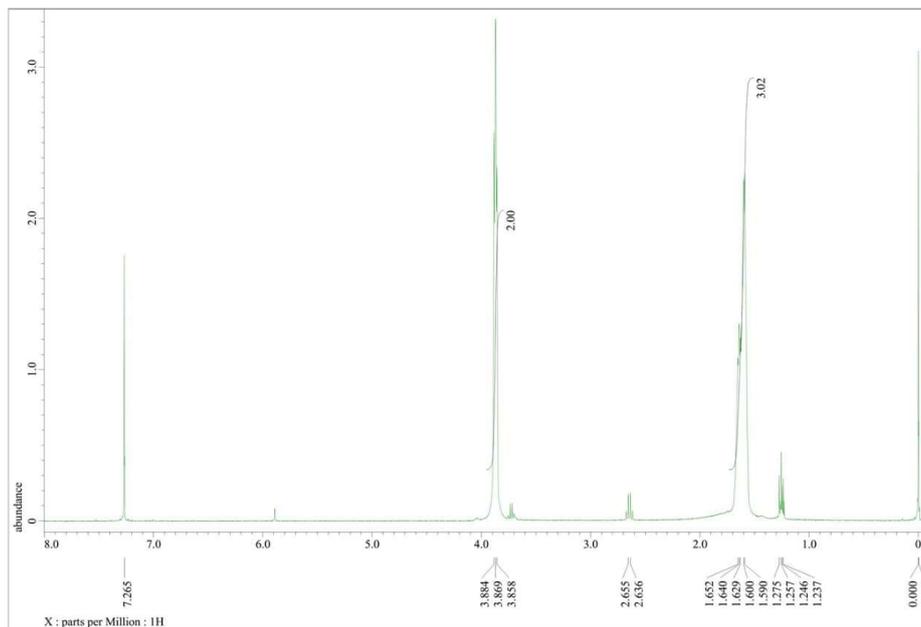


Figure S4: 2,5,8-tri(pyrrolidin-1-yl)-heptazine (**2c**)

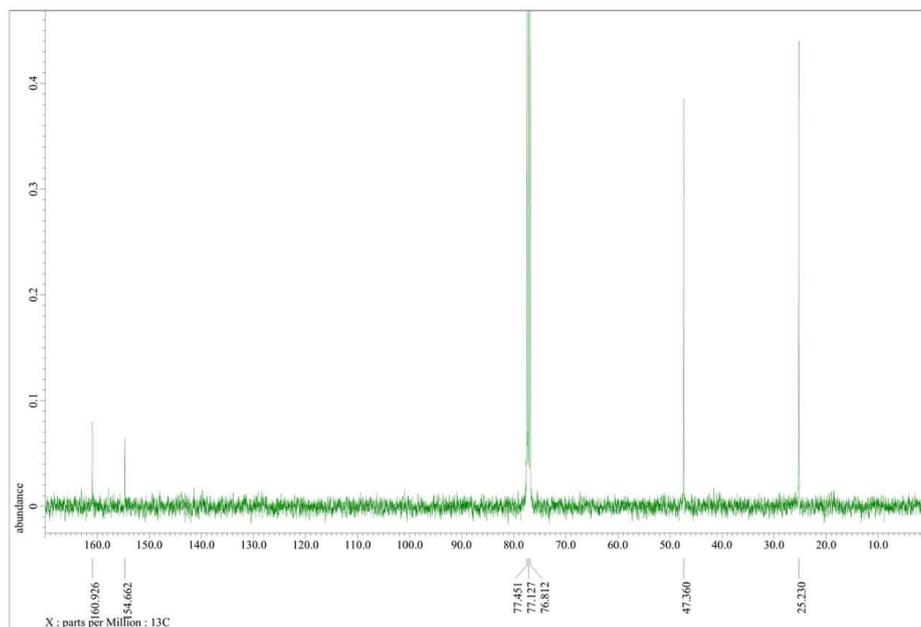
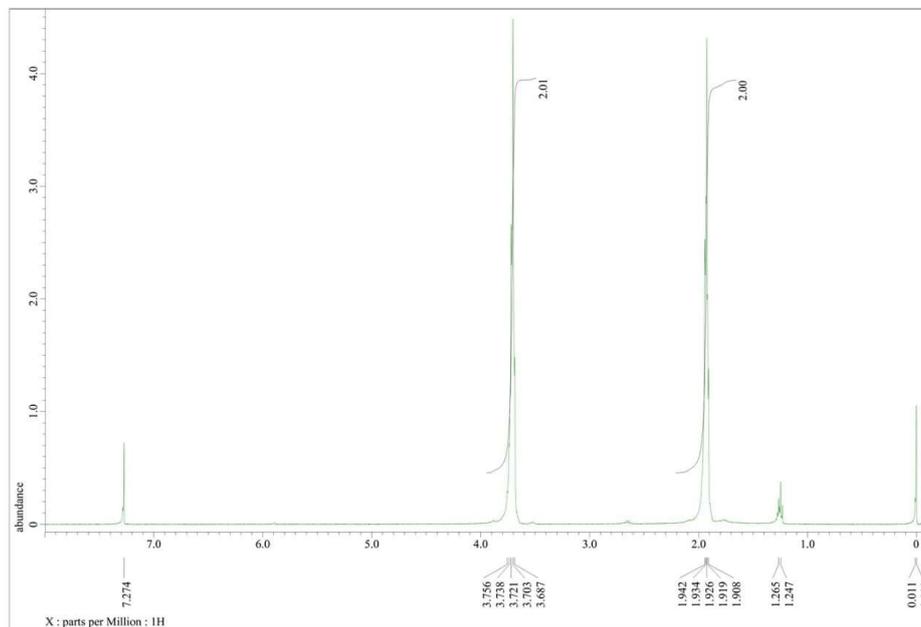


Figure S5 : 2,5,8-tris(2-ethylhexyl-1-amine)-heptazine (**2d**)

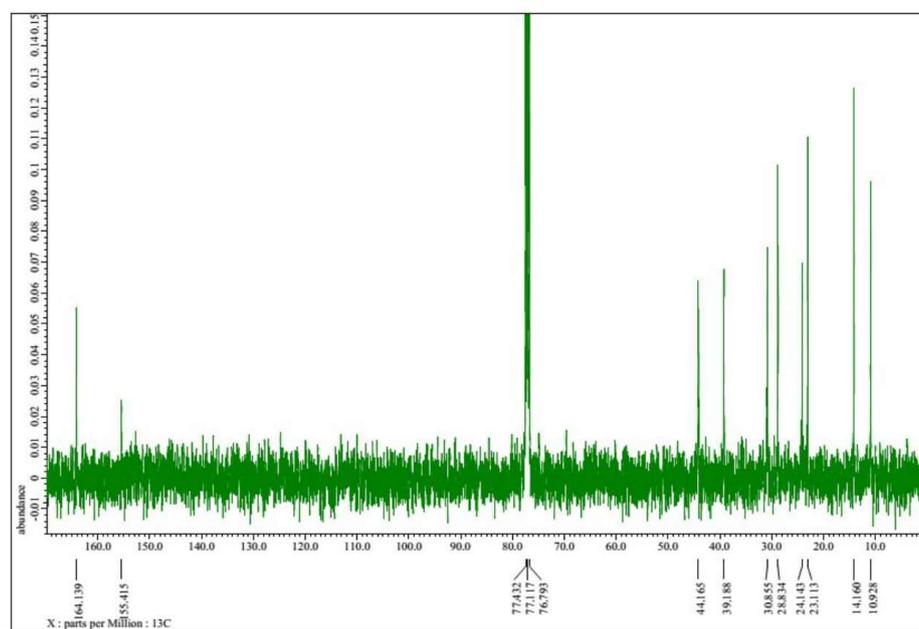
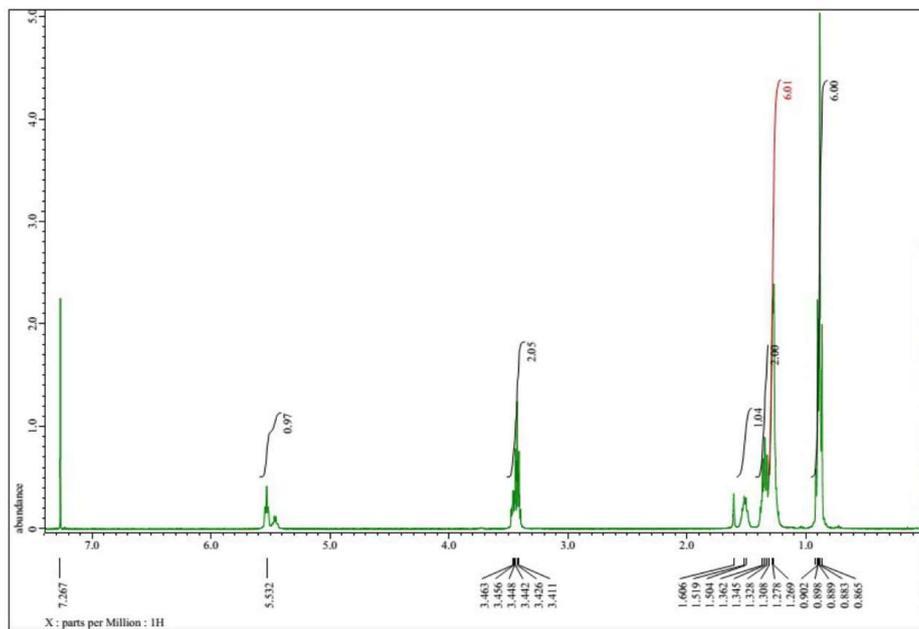


Figure S6: 2,5,8-tris((4-butylphenyl)thio)-heptazine (**3a**)

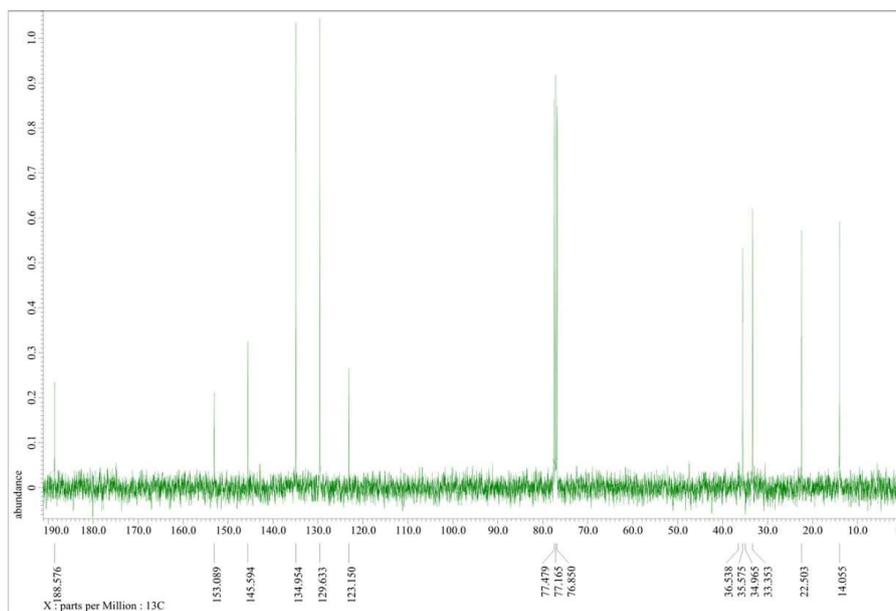
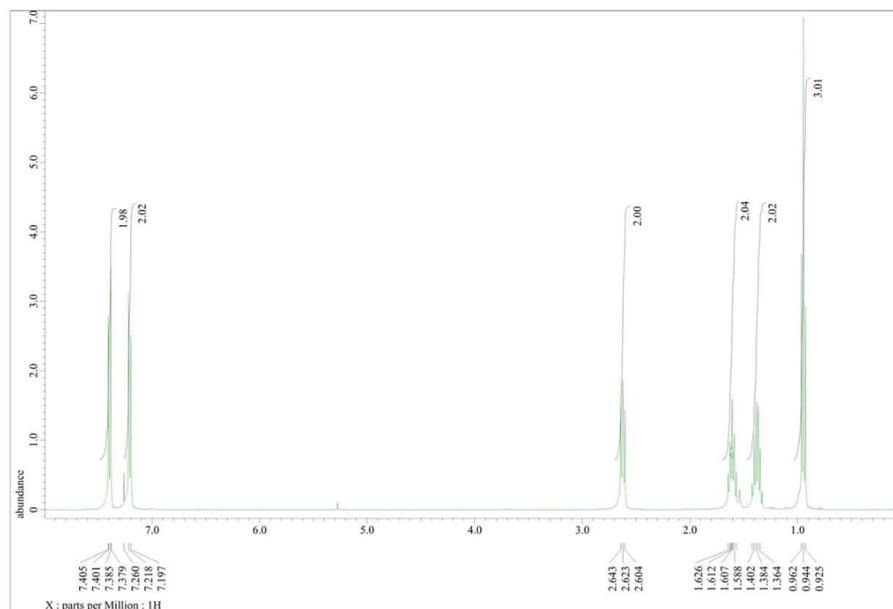


Figure S7: 2,5,8-tris(phenylthio)-heptazine (**3b**)

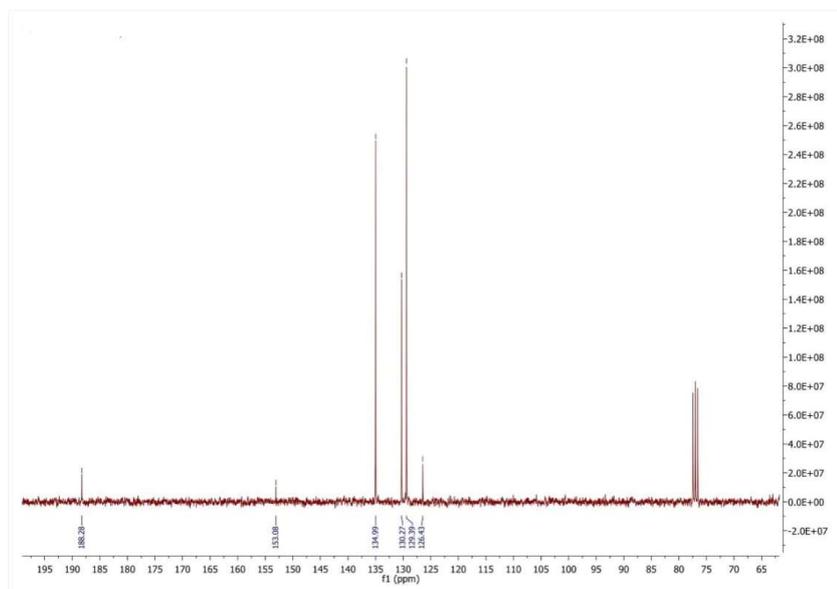
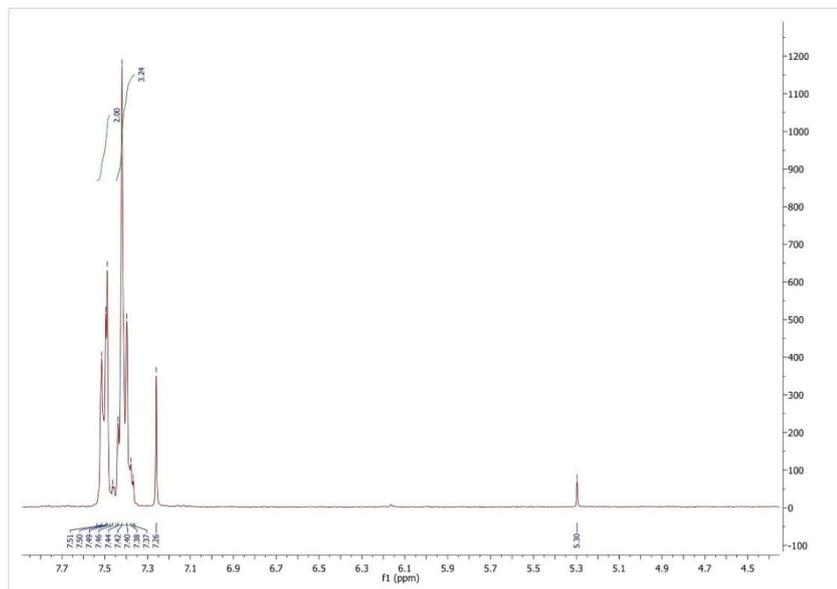
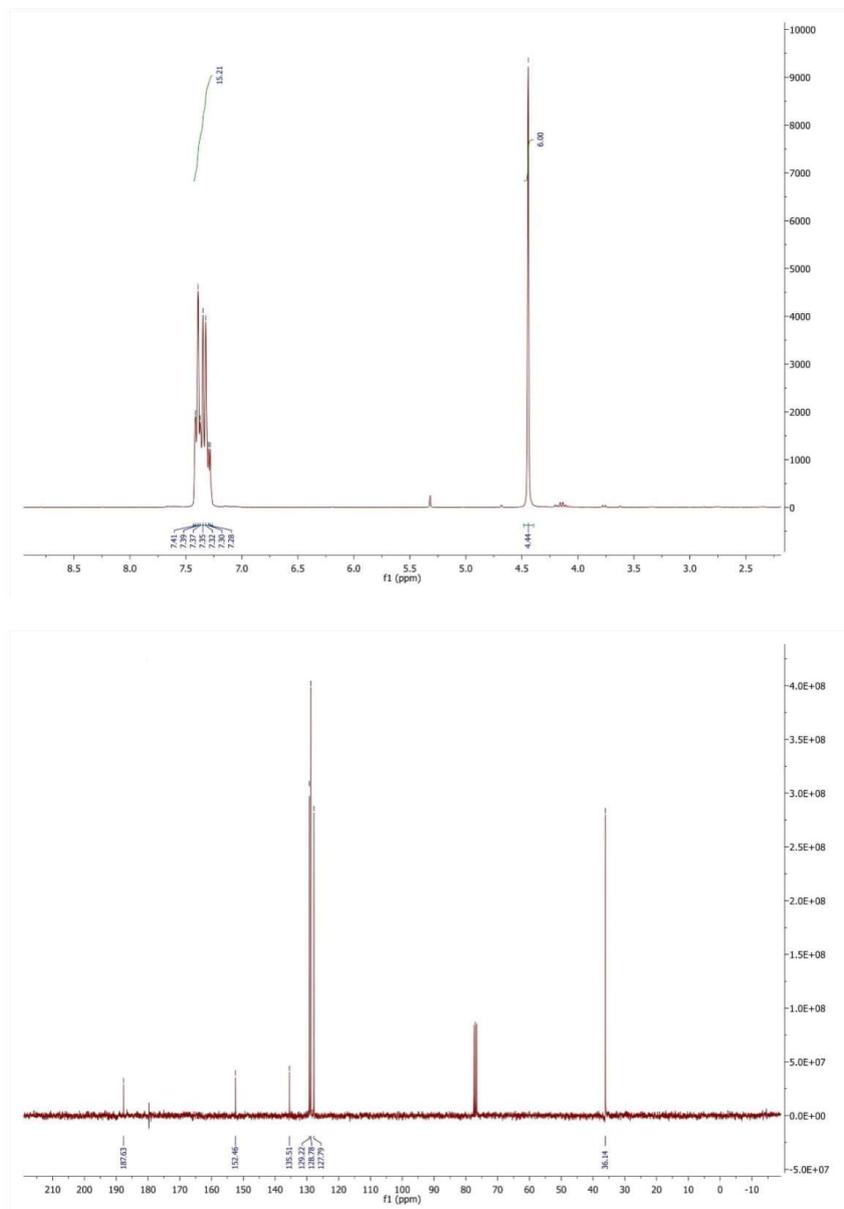
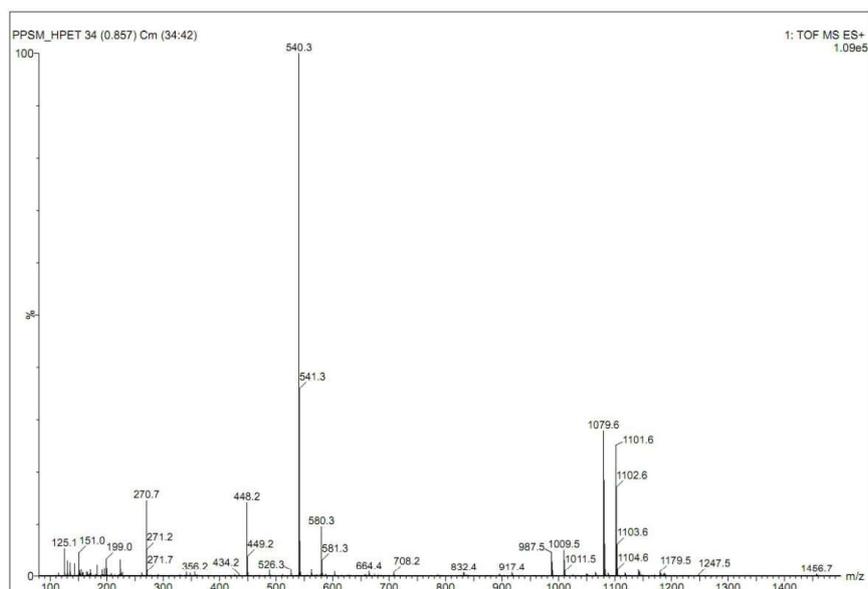


Figure S8: 2,5,8-tris(benzylthio)-heptazine (**3c**)



Mass Spectrometry

Figure S9: 2,5,8-tris(3,5-diethyl-pyrazolyl)-heptazine (1)



Elemental Composition Report

Page 1 of 1

Single Mass Analysis

Tolerance = 5.0 PPM / DBE: min = -1.5, max = 100.0
Element prediction: Off
Number of isotope peaks used for i-FIT = 9

Monoisotopic Mass, Even Electron Ions
1538 formula(e) evaluated with 6 results within limits (all results (up to 1000) for each mass)

Elements Used:

C: 1-120 H: 1-150 N: 0-15 O: 0-20

PPSM_HPET 34 (0.857) Cm (34:42)

1: TOF MS ES+

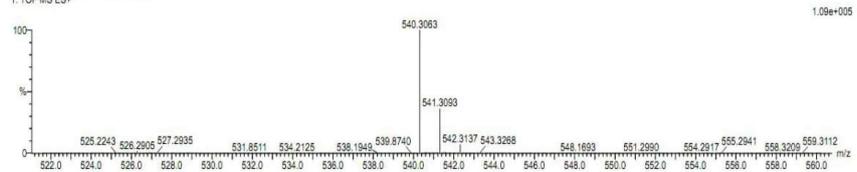
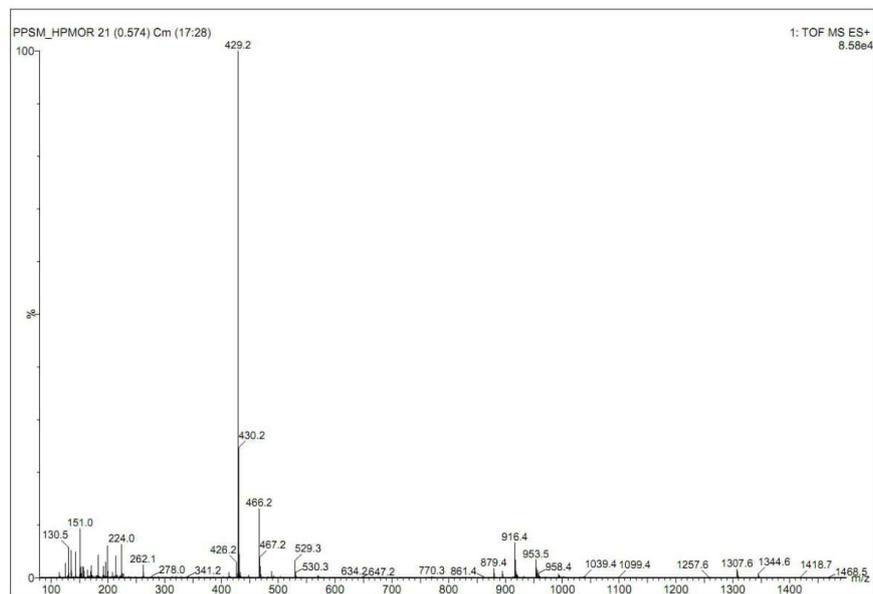


Figure S10: 2,5,8-trimorpholino-heptazine (2a)



Elemental Composition Report

Page 1 of 1

Single Mass Analysis

Tolerance = 5.0 PPM / DBE: min = -1.5, max = 100.0

Element prediction: Off

Number of isotope peaks used for i-FIT = 9

Monoisotopic Mass, Even Electron Ions

822 formula(e) evaluated with 3 results within limits (all results (up to 1000) for each mass)

Elements Used:

C: 1-120 H: 1-150 N: 0-10 O: 0-20

PSPM_HPMOR 21 (0.574) Cm (17.28)

1: TOF MS ES+

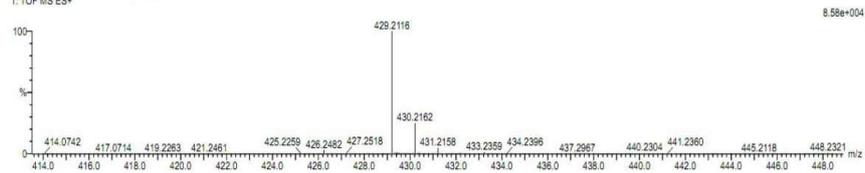


Figure S11: 2,5,8-tri(piperidin-1-yl)-heptazine (**2b**)

Single Mass Analysis

Tolerance = 5.0 PPM / DBE: min = -1.5, max = 100.0

Element prediction: Off

Number of isotope peaks used for i-FIT = 9

Monoisotopic Mass, Even Electron Ions

53 formula(e) evaluated with 1 results within limits (all results (up to 1000) for each mass)

Elements Used:

C: 0-36 H: 0-56 N: 0-10

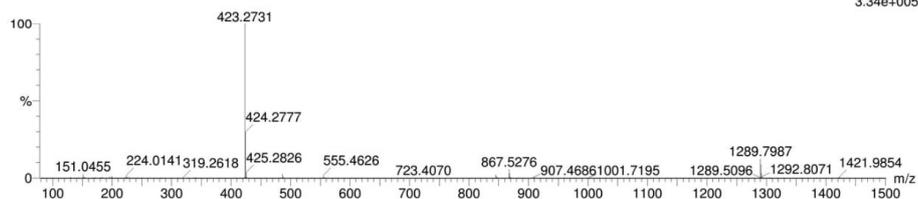
28-Jan-2019 14:02:20

LCT Premier XE KE483

MASSON_je27-3 20 (0.536) Cm (14:32)

1: TOF MS ES+

3.34e+005



Minimum: -1.5
Maximum: 100.0

Mass	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	i-FIT	i-FIT (Norm)	Formula
423.2731	423.2733	-0.2	-0.5	11.5	1327.0	0.0	C21 H31 N10

Figure S12: 2,5,8-tri(pyrrolidin-1-yl)-heptazine (**2c**)

Single Mass Analysis

Tolerance = 5.0 PPM / DBE: min = -1.5, max = 100.0

Element prediction: Off

Number of isotope peaks used for i-FIT = 9

Monoisotopic Mass, Even Electron Ions

38 formula(e) evaluated with 1 results within limits (all results (up to 1000) for each mass)

Elements Used:

C: 0-36 H: 0-40 N: 0-10

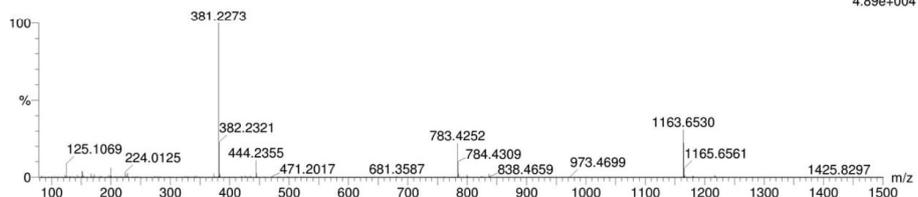
28-Jan-2019 13:55:47

LCT Premier XE KE483

MASSON_le27-1 21 (0.572) Cm (14:29)

1: TOF MS ES+

4.89e+004



Minimum: -1.5
Maximum: 10.0 5.0 100.0

Mass	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	i-FIT	i-FIT (Norm)	Formula
381.2273	381.2264	0.9	2.4	11.5	1018.0	0.0	C18 H25 N10

Figure S13 : 2,5,8-tris(2-ethylhexyl-1-amine)-heptazine (**2d**)

Single Mass Analysis

Tolerance = 5.0 PPM / DBE: min = -1.5, max = 100.0

Element prediction: Off

Number of isotope peaks used for i-FIT = 9

Monoisotopic Mass, Even Electron Ions

22 formula(e) evaluated with 1 results within limits (all results (up to 1000) for each mass)

Elements Used:

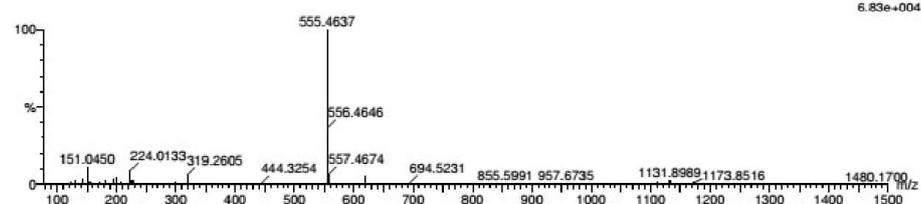
C: 0-36 H: 0-56 N: 0-10

28-Jan-2019 13:59:20

LCT Premier XE KE483

MASSON_1e27-2 22 (0.592) Cm (14:29)

1: TOF MS ES+



Minimum: 10.0 5.0 -1.5
Maximum: 100.0 100.0

Mass	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	i-FIT	i-FIT (Norm)	Formula
555.4637	555.4611	2.6	4.7	8.5	1088.5	0.0	C30 H55 N10

Figure S14 : 2,5,8-tris(phenylthio)-heptazine (**3b**)

Elemental Composition Report

Page 1

Single Mass Analysis

Tolerance = 5.0 PPM / DBE: min = -1.5, max = 100.0

Element prediction: Off

Number of isotope peaks used for i-FIT = 9

Monoisotopic Mass, Even Electron Ions

27 formula(e) evaluated with 1 results within limits (all results (up to 1000) for each mass)

Elements Used:

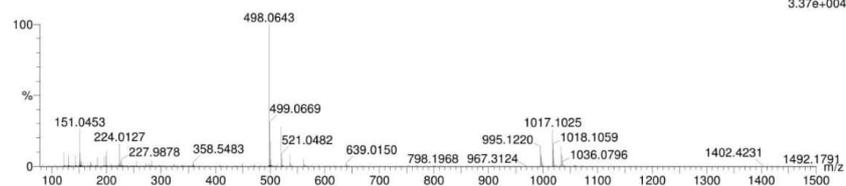
C: 0-24 H: 0-16 N: 0-7 S: 0-3

12-Dec-2018 16:09:25

LCT Premier XE KE483

MASSON_1e16-1 20 (0.535) Cm (12:33)

1: TOF MS ES+



Minimum: 10.0 5.0 -1.5
Maximum: 100.0 100.0

Mass	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	i-FIT	i-FIT (Norm)	Formula
498.0643	498.0629	1.4	2.8	20.5	1079.9	0.0	C24 H16 N7 S3

Figure S15: 2,5,8-tris(benzylthio)-heptazine (**3c**)

Elemental Composition Report

Page 1

Single Mass Analysis

Tolerance = 5.0 PPM / DBE: min = -1.5, max = 100.0

Element prediction: Off

Number of isotope peaks used for i-FIT = 9

Monoisotopic Mass, Even Electron Ions

27 formula(e) evaluated with 1 results within limits (all results (up to 1000) for each mass)

Elements Used:

C: 0-27 H: 0-22 N: 0-7 S: 0-3

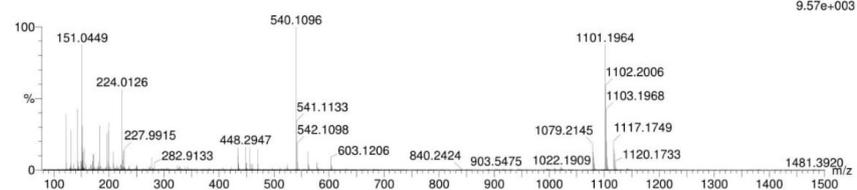
20-Dec-2018 11:35:05

LCT Premier XE KE483

MASSON_let19-1 19 (0.517) Cm (13:31)

1: TOF MS ES+

9.57e+003



Minimum: -1.5
Maximum: 100.0

Mass	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	i-FIT	i-FIT (Norm)	Formula
540.1096	540.1099	-0.3	-0.6	20.5	824.7	0.0	C27 H22 N7 S3

2. X-Rays structure

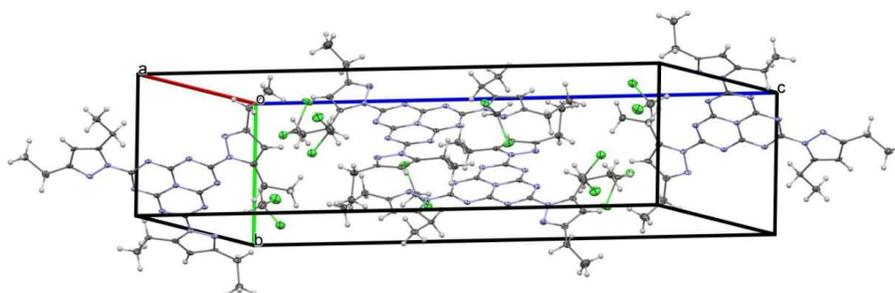


Fig. S16. View of crystal packing of RX in lattice.

Crystals of 2,5,8-tris(3,5-diethyl-pyrazolyl)-heptazine (**1**) suitable for single crystal X-ray diffraction were obtained from a concentrated dissolution in CH_2Cl_2 . The white color of the crystals is probably due to solvents loss on the surface.

X-ray diffraction data for compound **1** were collected by using a VENTURE PHOTON100 CMOS Bruker diffractometer with Micro-focus IuS source $\text{Mo K}\alpha$ radiation. Crystal was mounted on a CryoLoop (Hampton Research) with Paratone-N (Hampton Research) as cryoprotectant and then flashfrozen in a nitrogen-gas stream at 100 K. For compounds, the temperature of the crystal was maintained at the selected value by means of an N-Helix Cryosystem cooling device to within an accuracy of ± 1 K. The data were corrected for Lorentz polarization, and absorption effects. The structures were solved by direct methods using SHELXS-97¹ and refined against F^2 by full-matrix least-squares techniques using SHELXL-2018² with anisotropic displacement parameters for all non-hydrogen atoms. Hydrogen atoms were located on a difference Fourier map and introduced into the calculations as a riding model with isotropic thermal parameters. All calculations were performed by using the Crystal Structure crystallographic software package WINGX.³

The crystal data collection and refinement parameters are given in Table S1.

- 1) Sheldrick, G. M. SHELXS-97, Program for Crystal Structure Solution, University of Göttingen, Göttingen, Germany, **1997**.
- 2) G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.*, **2008**, 64, 112-122
- 3) Farrugia, L. J. *J. Appl. Cryst.*, **1999**, 32, 837.

CCDC 1843875 contains the supplementary crystallographic data for this paper. These data can be obtained free of charge from the Cambridge Crystallographic Data Centre via <http://www.ccdc.cam.ac.uk/Community/Requestastructure>.

Table S1. Crystallographic data and structure refinement details.

Compound	1
	CCDC 1843875
Empirical Formula	$C_{27}H_{33}N_{13}, 2(CH_2Cl_2)$
M_r	709.51
Crystal size, mm ³	0.14 x 0.10 x 0.08
Crystal system	monoclinic
Space group	$P 2_1/n$
a, Å	14.366(3)
b, Å	7.9689(17)
c, Å	30.185(6)
α , °	90
β , °	100.386(6)
γ , °	90
Cell volume, Å ³	3399.0(12)
Z ; Z'	4 ; 1
T, K	100(1)
Radiation type ; wavelength Å	MoK α ; 0.71073
F_{000}	1480
μ , mm ⁻¹	0.391
θ range, °	2.290 - 23.918
Reflection collected	57 618
Reflections unique	5 147
R_{int}	0.2313
GOF	1.084
Ref. obs. ($I > 2\sigma(I)$)	2 928
Parameters	349
wR ₂ (all data)	0.2120
R value ($I > 2\sigma(I)$)	0.0906
Largest diff. peak and hole (e ⁻ ·Å ⁻³)	0.454 ; -0.485

3. Photophysical studies

Generalities

Absorption spectra were recorded on a double beam CARY 100 spectrometer in 1cm cuvettes. Fluorescence emission spectra were obtained on a Fluoromax-3 from Horiba Jobin-Yvon, with xenon light source. The signal was collected at 90° with respect to the excitation beam. Fluorescence quantum yields were determined using a solution of quinine sulfate dissolved in H₂SO₄ 0.5M as reference. Fluorescence emission spectra were recorded using excitation wavelength varying between 300 and 320 nm, at concentrations ensuring that the OD is below 0.1 at the excitation wavelength and below, to avoid reabsorption artifacts. This corresponds to concentrations between 1 and 3 μM for heptazines **1** and **3a-3c** and to concentrations between 36 and 46 μM for heptazines **2a-2d**. Molar extinction coefficients measurements confirm a good solubility of all heptazines in dichloromethane up to 50μM (we suppose the solubility remains good at much higher concentrations but this corresponds to OD>3 where the detector of the UV spectrometer saturates).

UV-Vis absorption spectra at 50μM in DCM

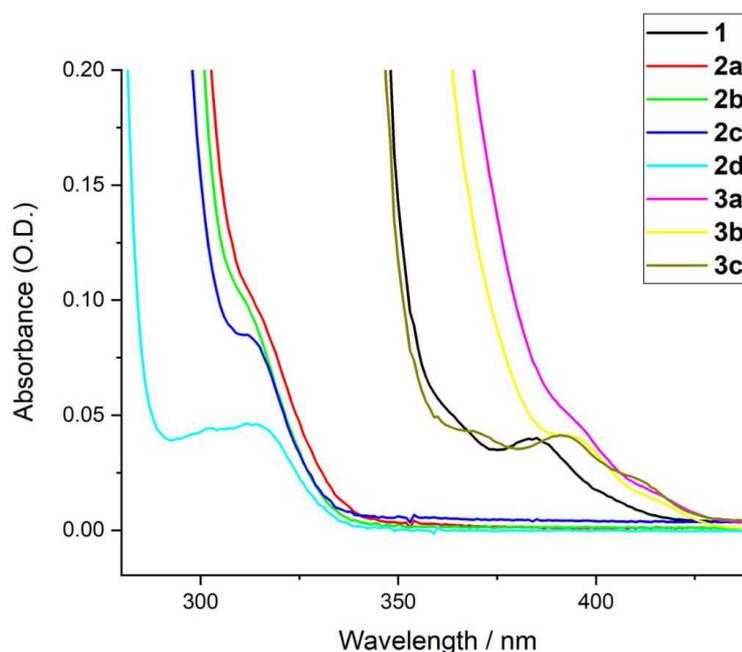


Figure S17: Low energy transitions for heptazines **1-3**. Spectra are recorded at 50μM in dichloromethane.

Solvatochromism

Table S2: influence of the solvent on the absorption and emission maxima of selected heptazines.

solvent	1		2a		3b		3c	
	$\lambda_{\text{max abs}}$ (nm)	$\lambda_{\text{max emiss}}$ (nm)						
DCM	314	459	272	386	301	578	319	450
CH ₃ CN	300	454	271	383	300	455/613	310	nd
EtOH	291	357	272	385	300	452	291	356
CHCl ₃	315	454	273	382	302	565	321	449
Dioxane	302	463	273	388	301	513	315	451
THF	302	463	273	391	302	556	312	452

Solid-state fluorescence

Solid state fluorescence emission spectra have been recorded on thin films obtained by dropcasting a DCM solution on a microscope glass slide cleaned by thorough rinsing with ethanol.

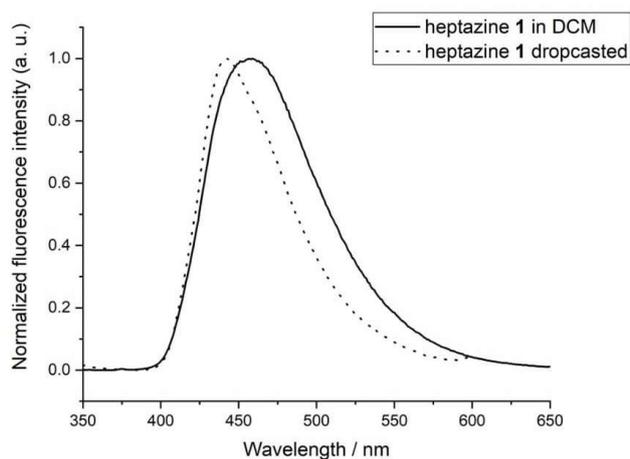


Figure S18: fluorescence emission of heptazine **1** in DCM solution (solid line) and dropcasted on a glass coverslide (dotted line). The shift of the emission maximum is -16nm between the solution and the solid state

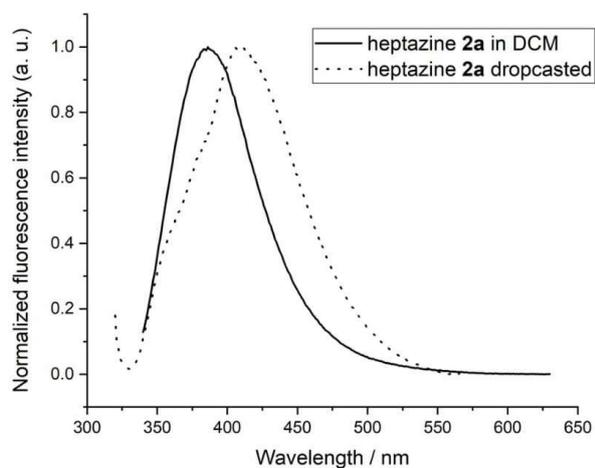


Figure S19: fluorescence emission of heptazine **2a** in DCM solution (solid line) and dropcasted on a glass coverslide (dotted line). The shift of the emission maximum is +25nm between the solution and the solid state.

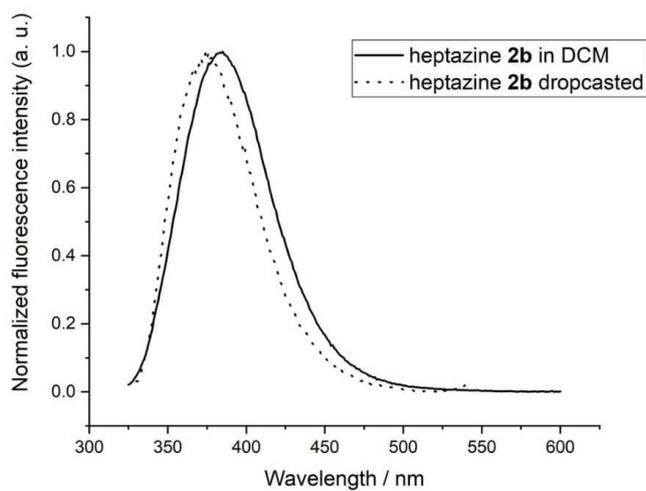


Figure S20: fluorescence emission of heptazine **2b** in DCM solution (solid line) and dropcasted on a glass coverslide (dotted line). The shift of the emission maximum is -9 nm between the solution and the solid state.

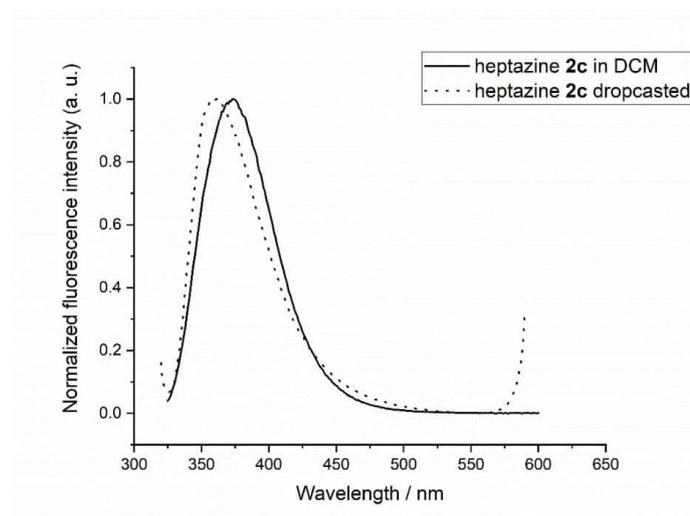


Figure S21: fluorescence emission of heptazine **2c** in DCM solution (solid line) and dropcasted on a glass coverslide (dotted line). The shift of the emission maximum is -13 nm between the solution and the solid state.

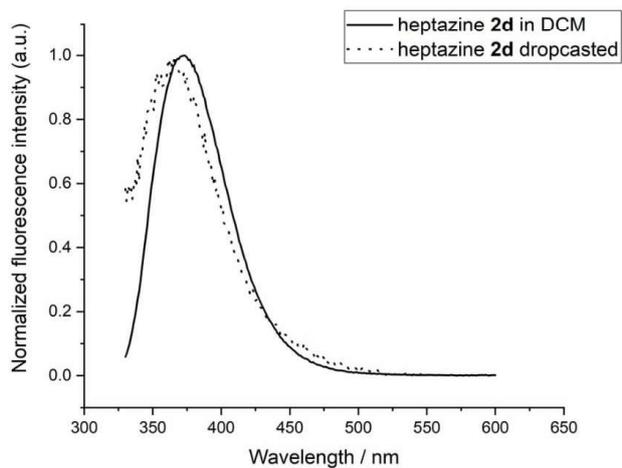


Figure S22: fluorescence emission of heptazine **2d** in DCM solution (solid line) and dropcasted on a glass coverslide (dotted line). The shift of the emission maximum is -7 nm between the solution and the solid state.

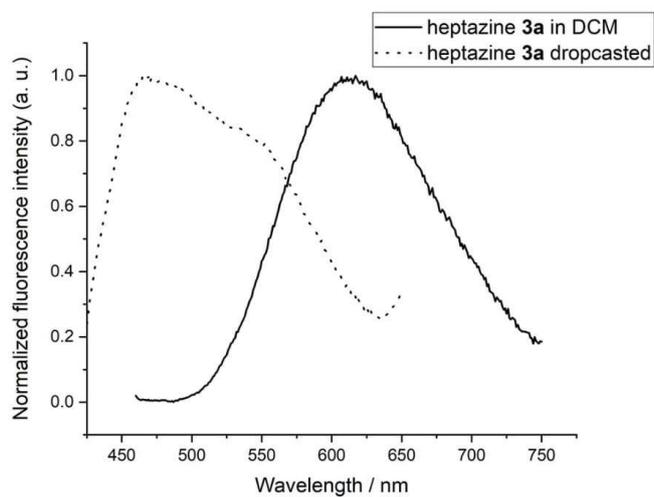


Figure S23: fluorescence emission of heptazine **3a** in DCM solution (solid line) and dropcasted on a glass coverslide (dotted line). The shift of the emission maximum is -152 nm between the solution and the solid state.

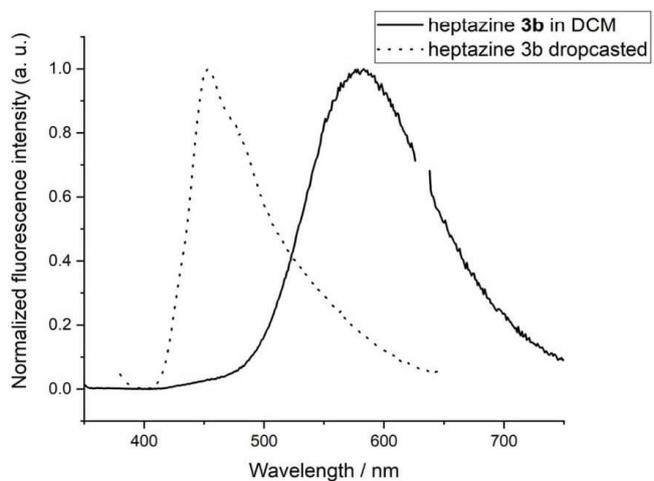


Figure S24: fluorescence emission of heptazine **3b** in DCM solution (solid line) and dropcasted on a glass coverslide (dotted line). The shift of the emission maximum is -129nm between the solution and the solid state.

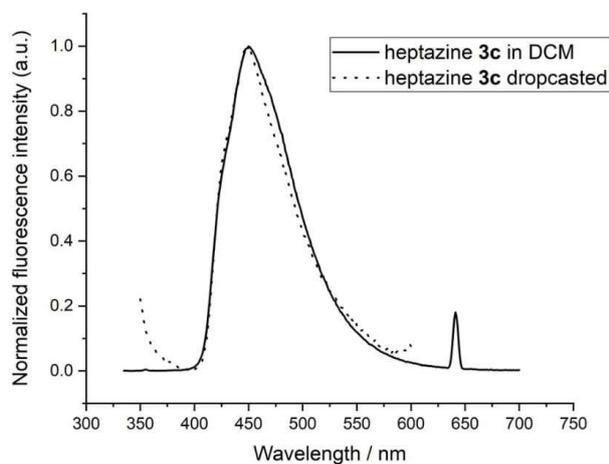


Figure S25: fluorescence emission of heptazine **3c** in DCM solution (solid line) and dropcasted on a glass coverslide (dotted line). The shift of the emission maximum is 0 nm between the solution and the solid state.

4. Electrochemical studies

Electrochemical studies were performed using DCM as a solvent, with *N*-tetrabutylammonium hexafluorophosphate (Fluka, puriss.) as the supporting electrolyte. The substrate concentration was ca. 2 mM. A 2 mm glassy carbon electrode was used as the working electrode, along with a Ag/AgCl pseudo-reference electrode and a Pt wire counter electrode. The cell was connected to a PAR 273A potentiostat. The reference electrode was checked vs. ferrocene as recommended by IUPAC. All solutions were degassed by argon bubbling prior to each experiment.

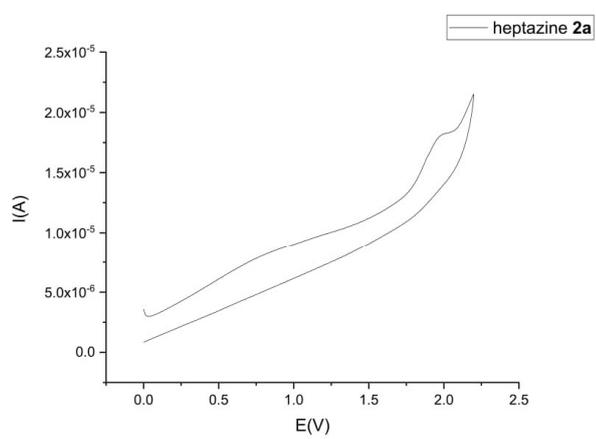
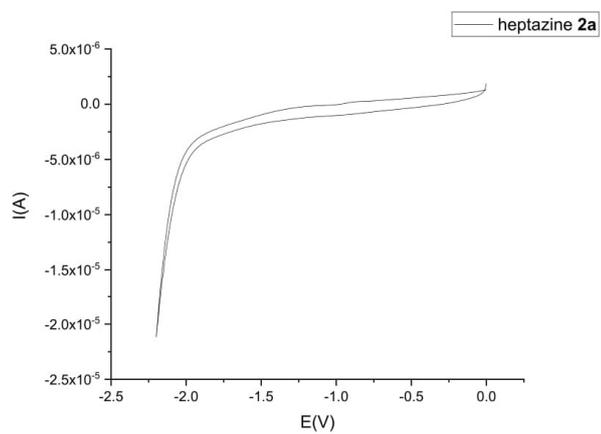


Figure S26: cyclic voltammograms of heptazine 2a ($E^\circ(\text{Fc}^+/\text{Fc})=0.38\text{V}$)

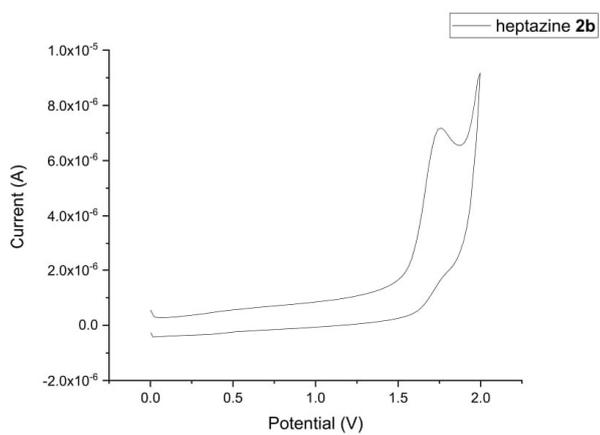
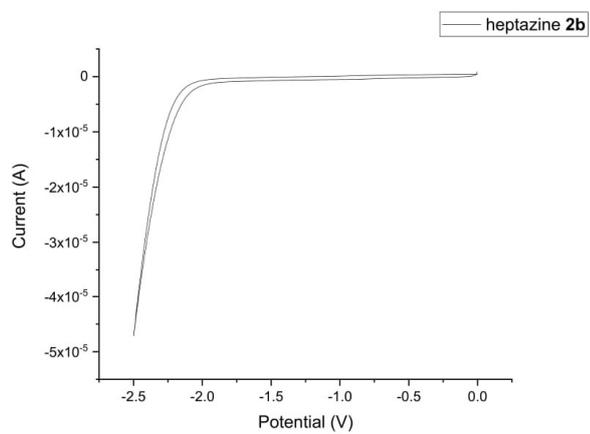


Figure S27: cyclic voltammograms of heptazine **2b** ($E^{\circ}(\text{Fc}^+/\text{Fc})=0.40\text{V}$)

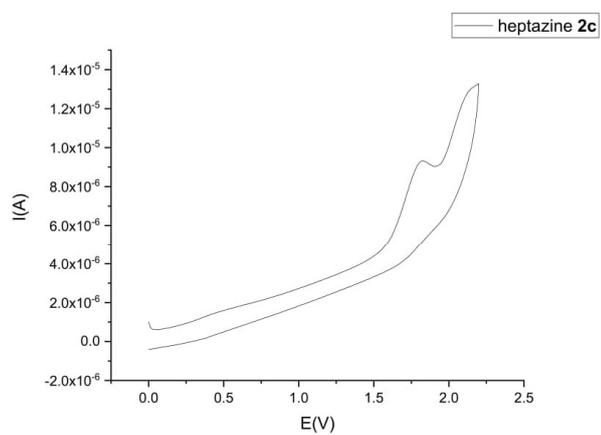
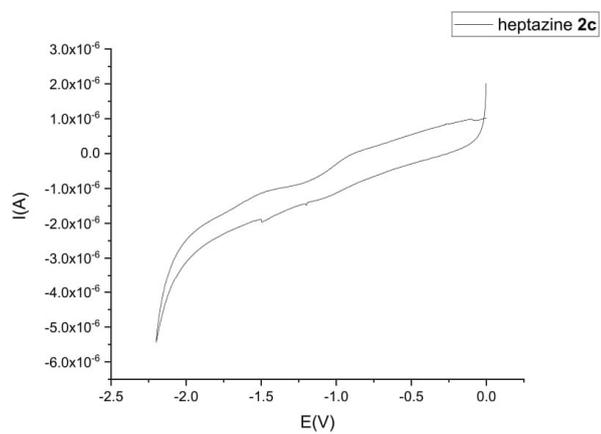


Figure S28: cyclic voltammograms of heptazine 2c ($E^\circ(\text{Fc}^+/\text{Fc})=0.38\text{V}$).

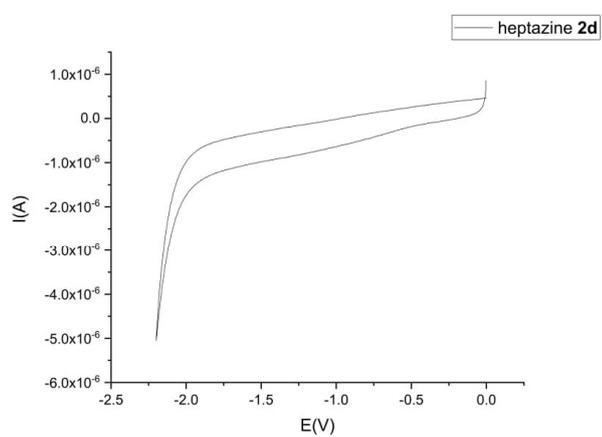
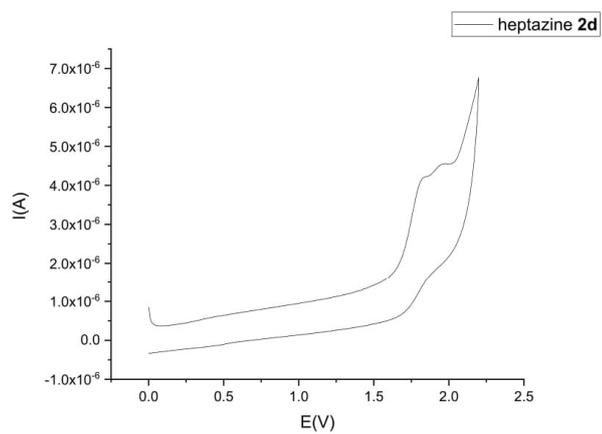


Figure S29: cyclic voltammograms of heptazine 2d ($E^\circ(\text{Fc}^+/\text{Fc})=0.38\text{V}$).

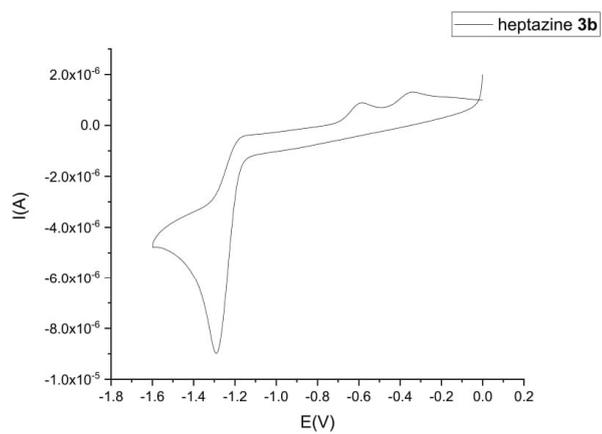


Figure S30: cyclic voltammogram of heptazine **3b** ($E^\circ(\text{Fc}^+/\text{Fc})=0.40\text{V}$)

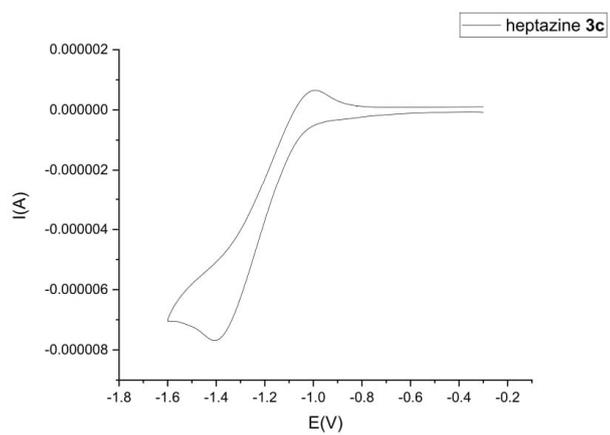
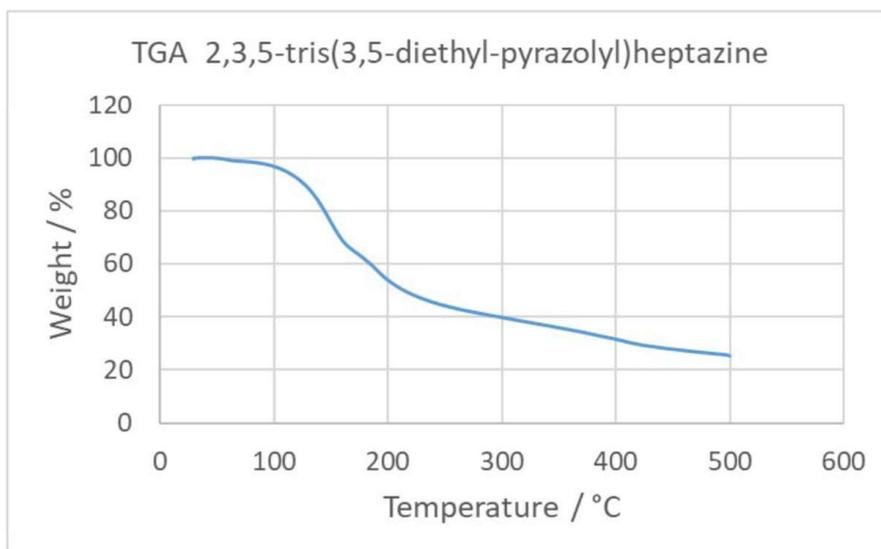


Figure S31: cyclic voltammograms of heptazine **3c** ($E^\circ(\text{Fc}^+/\text{Fc})=0.65\text{V}$).

5. ATG analysis of heptazine **1**

Figure S32: The thermal stability was measured by using Thermogravimetric Analysis (TGA, Perkin Elmer, Pyris 6 TGA) in alumina crucible under a nitrogen flow of 150 mL min⁻¹ with a heating scan rate of 10°C min⁻¹ over the temperature range [30°C – 500°C].



6. DFT calculations

Calculations were performed using the hybrid B3LYP functional, as implemented in Gaussian 09 software package.^[2] A 6-31G(d) basis set was used. For geometry optimizations, all minima were verified via a calculation of vibrational frequencies, ensuring that no imaginary frequencies were present.

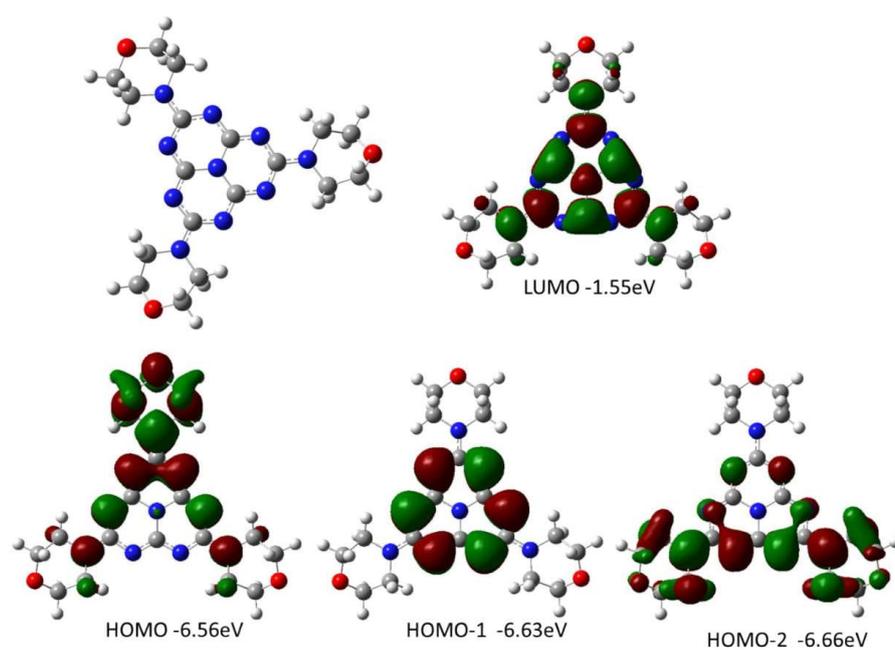


Figure S33: Optimized geometry (B3LYP 6-31G-(d)) together with the representation and energy levels of HOMO-2, HOMO-1, HOMO and LUMO orbitals of 2,5,8-tris(morpholino)heptazine **2a** (B3LYP 6.311G+(d,p)).

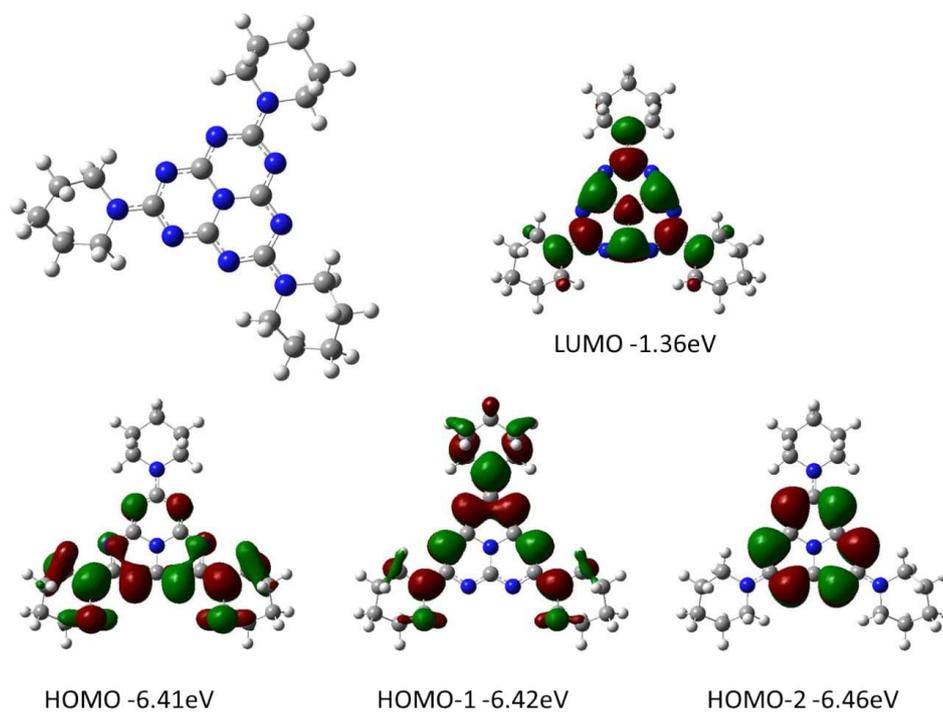


Figure S34: Optimized geometry (B3LYP 6-31G-(d)) together with the representation and energy levels of HOMO-2, HOMO-1, HOMO and LUMO orbitals of 2,5,8-tris(piperidino)heptazine **2b** (B3LYP 6.311G+(d,p)).

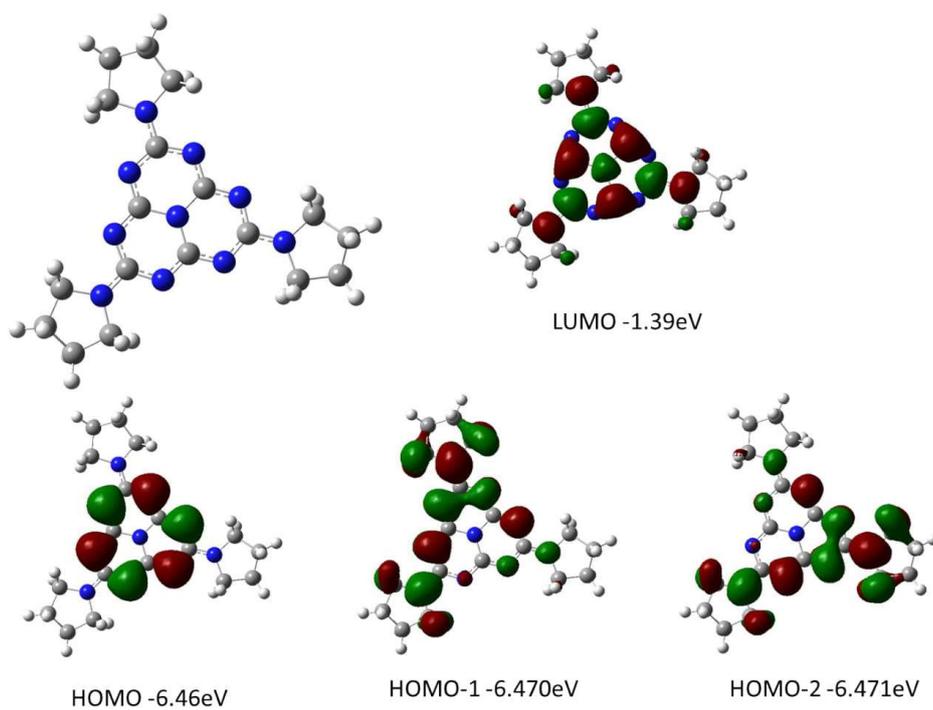


Figure S35: Optimized geometry (B3LYP 6-31G-(d)) together with the representation and energy levels of HOMO-2, HOMO-1, HOMO and LUMO orbitals of 2,5,8-tris(piperidino)heptazine **2c** (B3LYP 6.311G+(d,p)).

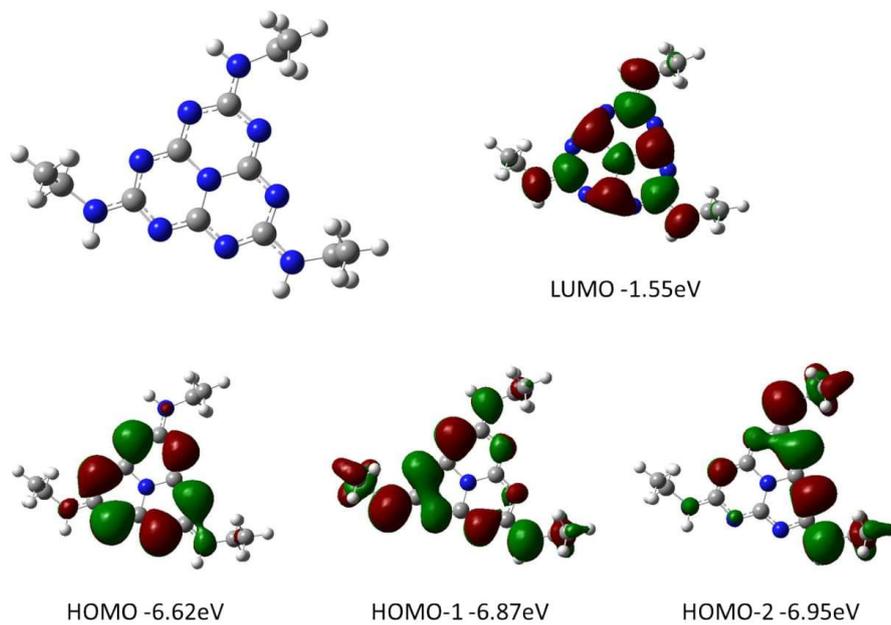


Figure S36: Optimized geometry (B3LYP 6-31G-(d)) together with the representation and energy levels of HOMO-2, HOMO-1, HOMO and LUMO orbitals of 2,5,8-tris(ethylamino)heptazine **2'** (B3LYP 6.311G+(d,p)).

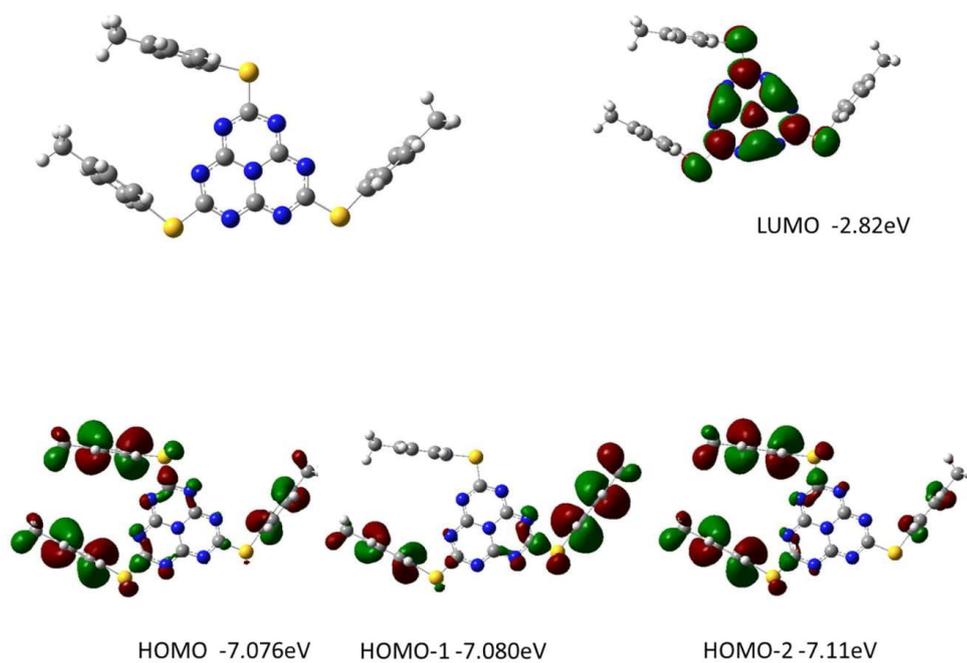


Figure S37: Optimized geometry (B3LYP 6-31G-(d)) together with the representation and energy levels of HOMO-2, HOMO-1, HOMO and LUMO orbitals of 2,5,8-tris(p-tolylthio)heptazine **3'** (B3LYP 6.311G+(d,p)).

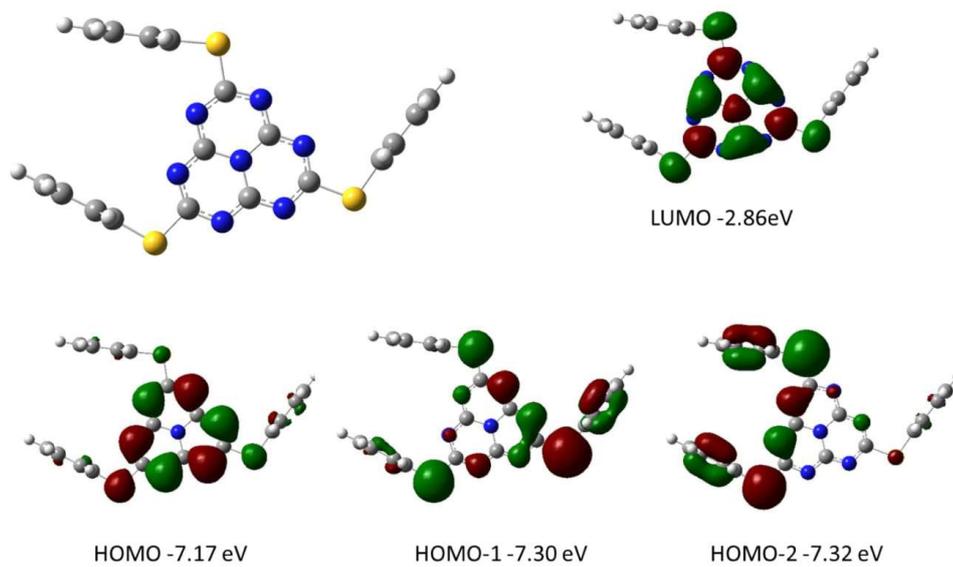


Fig. S38: Optimized geometry (B3LYP 6-31G-(d)) together with the representation and energy levels of HOMO-2, HOMO-1, HOMO and LUMO orbitals of 2,5,8-tris(phenylthio)heptazine **3b** (B3LYP 6.311G+(d,p)).

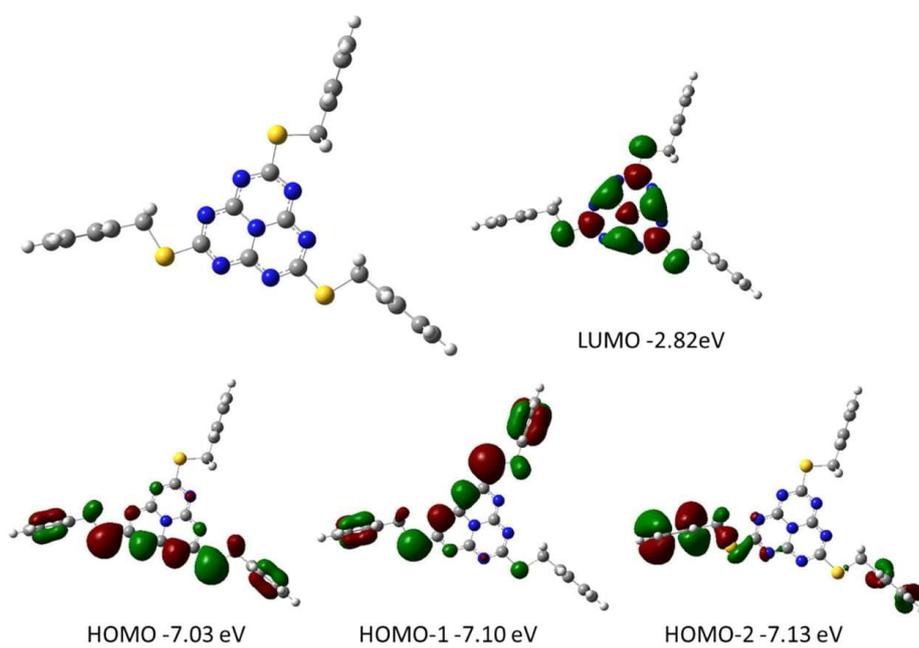


Fig. S39: Optimized geometry (B3LYP 6-31G-(d)) together with the representation and energy levels of HOMO-2, HOMO-1, HOMO and LUMO orbitals of 2,5,8-tris(benzylthio)heptazine **3c** (B3LYP 6.311G+(d,p)).

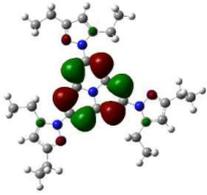
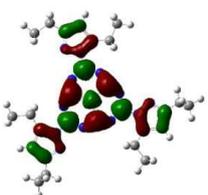
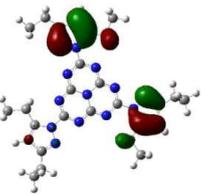
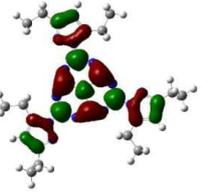
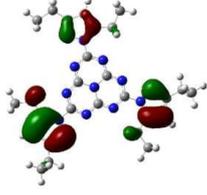
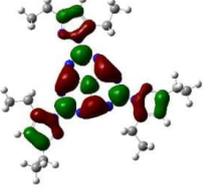
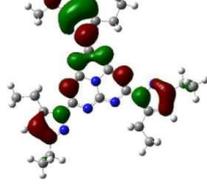
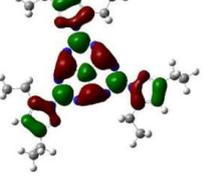
Compound	Excited state	NTO hole	NTO electron
1	1 375 nm f=0		
1	2 333.0 nm f=0.0028		
1	3 332.8 nm f=0.0044		
1	4 331 nm f=0.0007		
1	5 317 nm f=0.8017		

Table S3: vertical absorption transitions computed by TD-DFT and corresponding Natural Transition Orbitals for heptazine **1**.

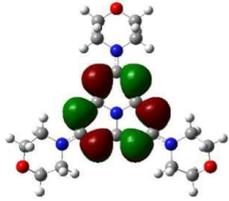
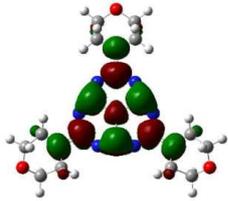
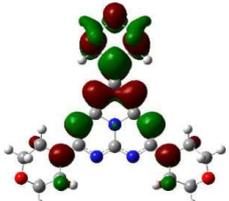
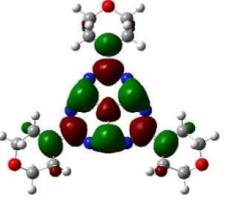
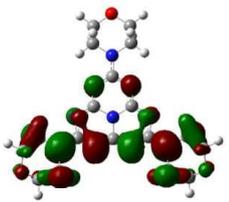
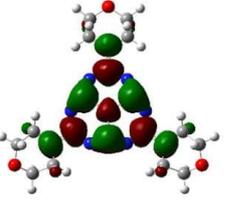
Compound	Excited state	NTO hole	NTO electron
2a	1 308 nm f=0		
2a	2 ^a 276 nm f=0.5215	 HOMO	
2a	3 ^a 271 nm f=0.4706	 HOMO-2	

Table S4: vertical absorption transitions computed by TD-DFT and corresponding Natural Transition Orbitals for heptazine **2a**.

^a these transitions imply only one orbital for the hole and one for the electron so NTO analysis was not necessary

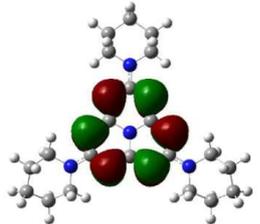
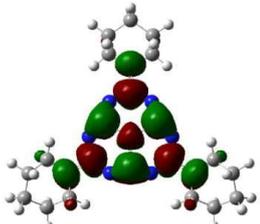
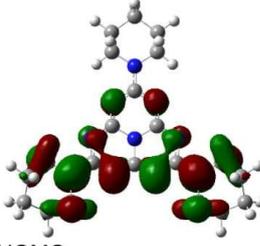
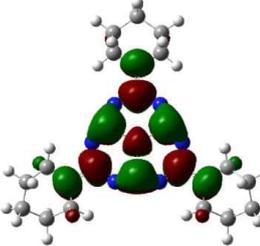
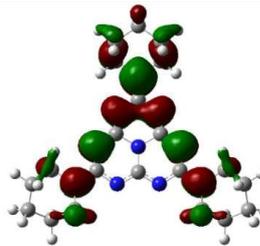
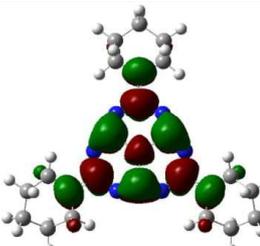
Compound	Excited state	NTO hole	NTO electron
2b	1 308 nm f=0		
2b	2 ^a 274.2 nm f=0.482	 HOMO	 LUMO
2b	3 ^a 273.5 nm f=0.546	 HOMO-1	

Table S5: vertical absorption transitions computed by TD-DFT and corresponding Natural Transition Orbitals for heptazine **2b**.

^a these transitions imply only one orbital for the hole and one for the electron so NTO analysis was not necessary

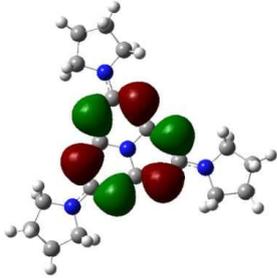
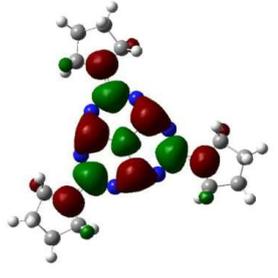
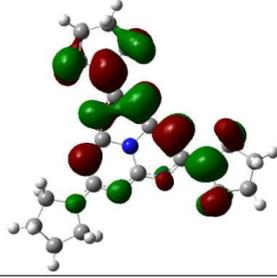
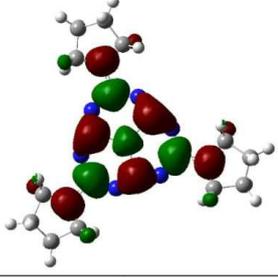
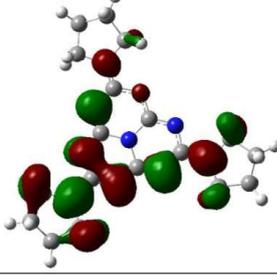
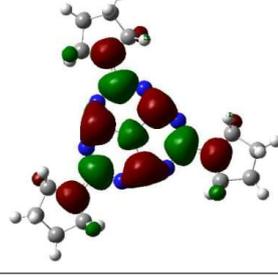
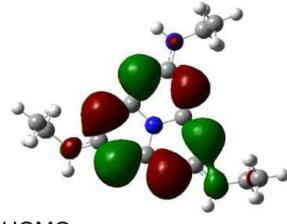
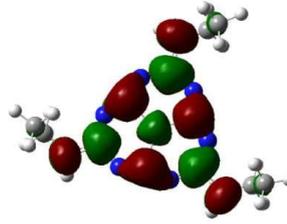
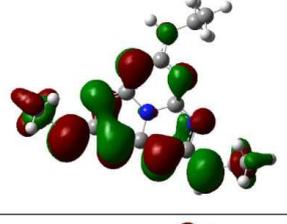
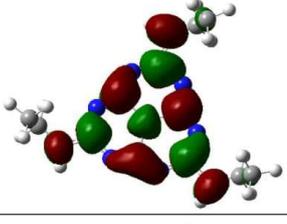
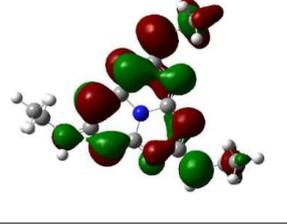
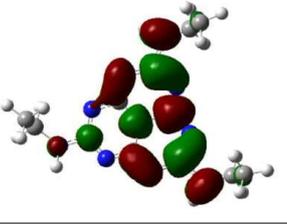
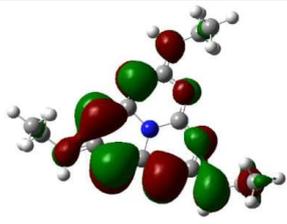
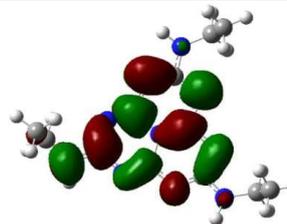
Compound	Excited state	NTO hole	NTO electron
2c	1 308 nm f=0		
2c	2 272.36 nm f=0.5043		
2c	3 273.35 nm f=0.5045		

Table S6: vertical absorption transitions computed by TD-DFT and corresponding Natural Transition Orbitals for heptazine **2c**.

Compound	Excited	NTO hole	NTO electron
----------	---------	----------	--------------

	state		
2'	1 ^a 308 nm f=0.001	 HOMO	 MO LU
2'	2 261 nm f=0.337		
2'	3 257 nm f=0.093		
2'	4 255 nm f=0.350		

^a this transition implies only one orbital for the hole and one for the electron so NTO analysis was not necessary.

Table S7: vertical absorption transitions computed by TD-DFT and corresponding Natural Transition Orbitals for heptazine **2'**.

Compound	Excited state	NTO hole	NTO electron
----------	---------------	----------	--------------

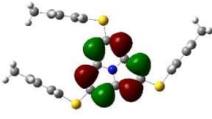
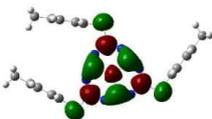
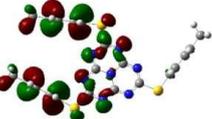
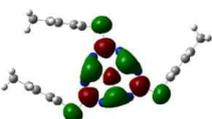
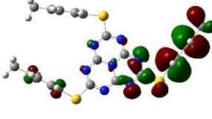
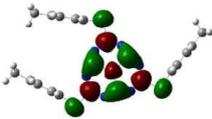
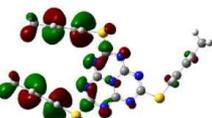
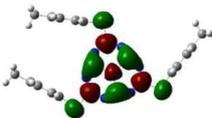
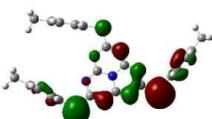
3'	1 374 nm f=0.0016		
3'	2 336 nm f=0.0000		
3'	3 334 nm f=0.0001		
3'	4 331 nm f=0.0000		
3'	5 318 nm f=0.5827		

Table S8: vertical absorption transitions computed by TD-DFT and corresponding Natural Transition Orbitals for heptazine **3'**.

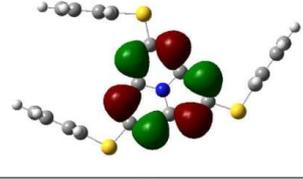
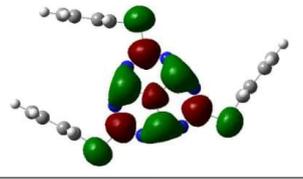
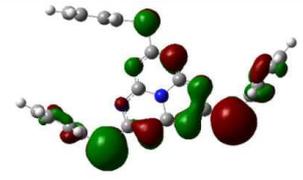
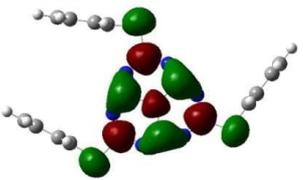
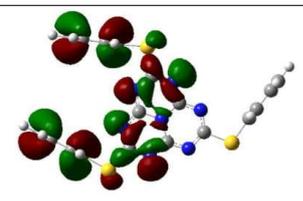
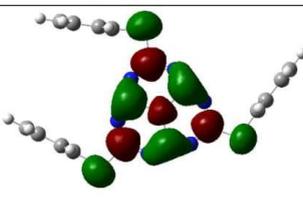
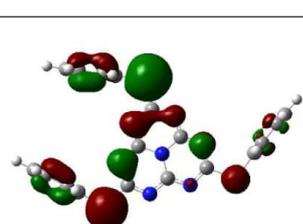
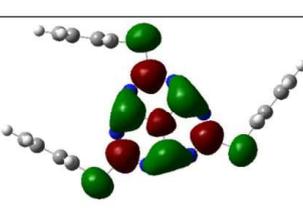
Compound	Excited state	NTO hole	NTO electron
3b	1 374 nm f=0.0015		
3b	2 316.7 nm f=0.553		
3b	3 316.5 nm f=0.0051		
3b	4 314.6 nm f=0.3249		

Table S9: vertical absorption transitions computed by TD-DFT and corresponding Natural Transition Orbitals for heptazine **3b**

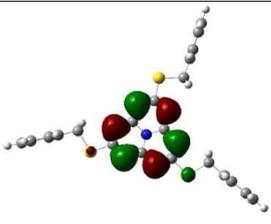
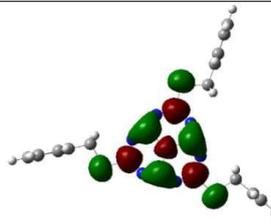
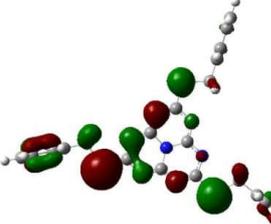
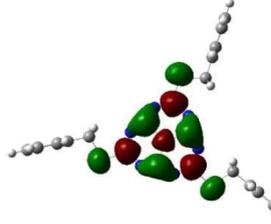
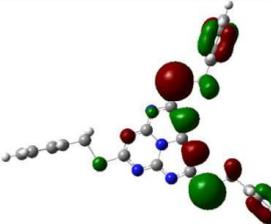
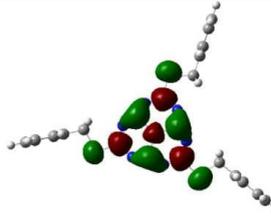
Compound	Excited state	NTO hole	NTO electron
3c	1 373 nm f=0.0016		
3c	2 330 nm f=0.5785		
3c	3 324 nm f=0.4580		

Table S10: vertical absorption transitions computed by TD-DFT and corresponding Natural Transition Orbitals for heptazine **3c**.

	S1 level /nm	Tn level /nm	T1 level /nm	ΔE S1-T1(cm-1)	ΔE S1-Tn(cm-1)
1	375.2	376.2	397.1	1470	71
2a	307.9	314.4	330.8	2248	671
2b	305.9	306.6	333.1	2669	75
2c	308.5	315.3	330.9	2194	699
2d	307.8	315.6	317.5	993	803
3a	373.7	391.2	391.2	1197	1197
3b	373.9	391.6	391.6	1209	1209
3c	373.2	377.3	393.9	1408	291

Table S11: singlet and triplet energy level computed at the TD-DFT level (B3LYP 311G+(d,p)). S1 and T1 are the lowest singlet and triplet levels, Tn is the triplet level closest in energy to S1.

7. References

- [1] T. Saplinova, V. Bakumov, T. Gmeiner, J. Wagler, M. Schwarz, E. Kroke, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **2009**, NA-NA.
- [2] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, X. Li, M. Caricato, A. Marenich, B. G. J. J. Bloino, R. Gomperts, B. Mennucci, H. P. Hratchian, J. V. Ortiz, A. F. Izmaylov, J. L. Sonnenberg, D. Williams-Young, F. Ding, F. Lipparini, F. Egidi, J. Goings, B. Peng, A. Petrone, T. Henderson, D. Ranasinghe, V. G. Zakrzewski, J. Gao, N. Rega, G. Zheng, W. Liang, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, K. Throssell, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, J. M. Millam, M. Klene, C. Adamo, R. Cammi, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, O. Farkas, J. B. Foresman, and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallington CT, **2009**.

Chapitre 6. Synthèse et application des 2,5,8-trialcoxyheptazines dans la catalyse photorédox

Dans les travaux précédents, nous avons rapporté la synthèse d'un nouveau dérivé d'heptazine, la 2,5,8-tris(3,5-diéthyl-pyrazol-1-yl)-heptazine **104**, possédant des groupes partants diéthylpyrazolyne échangeables. Ce composé est un nouvel intermédiaire pour accéder à plusieurs nouveaux dérivés d'heptazines par substitution nucléophile, avec par exemple des amines ou des thiols.

En partant toujours du **104**, dans cet article, nous rapportons la synthèse de nouvelles heptazines portant divers groupes alcoxy. La famille de molécules résultante, les 2,5,8-trialcoxyheptazines, était presque inconnue jusqu'à présent. Ces molécules émettent une fluorescence bleue, avec des rendements quantiques raisonnables de l'ordre de 20% en solution dans le dichlorométhane, et présentent des états excités légèrement à fortement oxydants, selon la déficience électronique de l'alcool substitué. En conséquence, quelques exemples préliminaires de l'activité photocatalytique sur des exemples sans précédent avec des photocatalyseurs organiques ont été également rapportés avec la molécule qui affiche le caractère oxydant le plus fort.

La synthèse des trialcoxyheptazines se produit directement via une réaction de substitution nucléophile sur la 2,5,8-tris(3,5-diéthyl-pyrazol-1-yl)-heptazine **104**, qui est moins réactive que la trichloroheptazine. En conséquence, l'activation de la base est nécessaire pour favoriser la réaction de substitution des pyrazoles (**Fig. 39**). En utilisant la 2,4,6-collidine comme base, **104** réagit avec des alcools primaires linéaires (hexane-1-ol, butan-1-ol ou trifluoroéthanol) pour former les heptazines correspondantes **105b**, **105c** et **105e** avec de moyens à excellents rendements. Pour les alcools plus encombrés (volumineux ou ramifiés), du **DMAP** a été utilisé et les heptazines **105a** et **105d** ont pu être obtenues avec des rendements d'environ 40%.

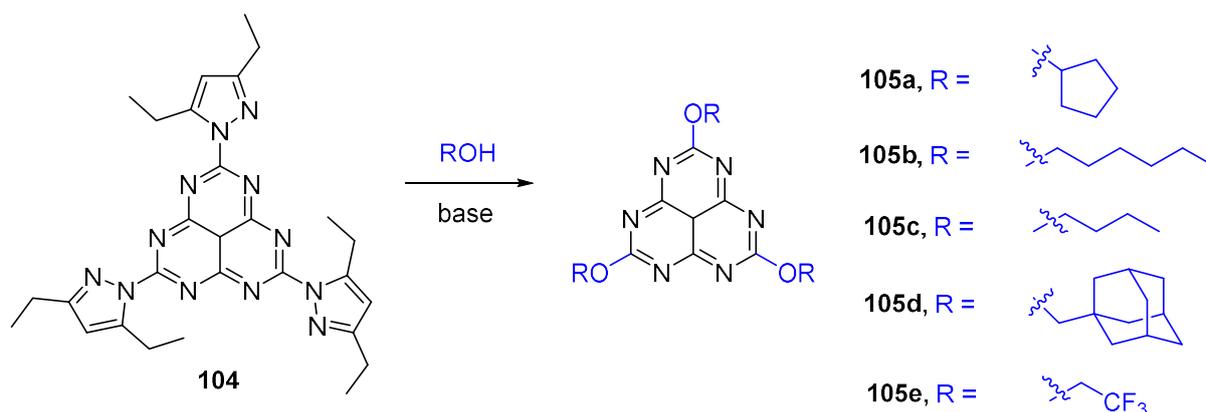


Figure 39. Synthèse de 2,5,8-trialcoxyheptazines

Les propriétés physicochimiques des molécules obtenues ont été investiguées. Leurs potentiels redox sont tous approximativement égaux à -2,2 V pour les alcools standards, à l'exception évidente de **105e** qui est réduit (réversiblement) à -1,55 V en raison du fort effet attracteur d'électrons des groupes trifluorométhyle, comme déjà observé avec les tétrazines. Le potentiel redox relativement faible des alcoxyheptazines standard suggèrent que ces molécules

pourraient se comporter comme des plates-formes intéressantes pour la substitution sur des heptazines avec des nucléophiles forts (par exemple, des réactifs de Grignard). Et cela puisque le transfert d'électrons avec des nucléophiles riches en électrons devrait être bloqué, tandis que la chimie de substitution pourrait rester possible. En revanche, le potentiel relativement élevé du **105e** est clairement prometteur pour les propriétés photocatalytiques.

Les caractéristiques spectroscopiques des heptazines ont été étudiées dans une solution de **DCM**. Tous les composés absorbent la lumière dans la région UV avec une bande d'absorption intense ($\epsilon 2 \times 10^4 \text{ L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) autour de 270 nm et une bande plus faible autour de 340 nm avec un coefficient d'extinction molaire ϵ compris entre 400 et 500 $\text{L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}$. Comme dans le cas des tétrazines, la nature des substituants n'a guère d'influence sur la position et l'intensité de ces bandes d'absorption.

Les calculs DFT et TD-DFT ont été réalisés pour les composés **105c** et **105e**. A partir des valeurs du potentiel redox à l'état fondamental et de l'écart énergétique qui sépare l'état fondamental et l'état excité de l'heptazine **105e** (environ 3,4 eV, calculée selon les données spectroscopiques), on estime un potentiel d'oxydation de +1,85 V (*vs Ag / AgCl*), soit environ +1,8 V *vs SCE*, pour son état excité. Ainsi, les heptazines présentent presque le même pouvoir oxydant que celui des tétrazines (**Fig. 40**).

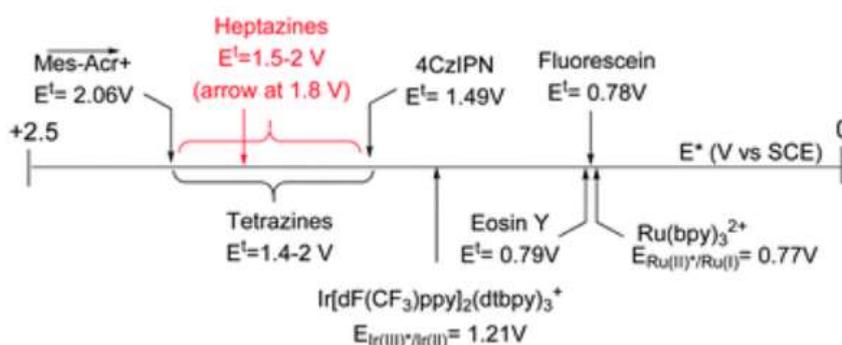
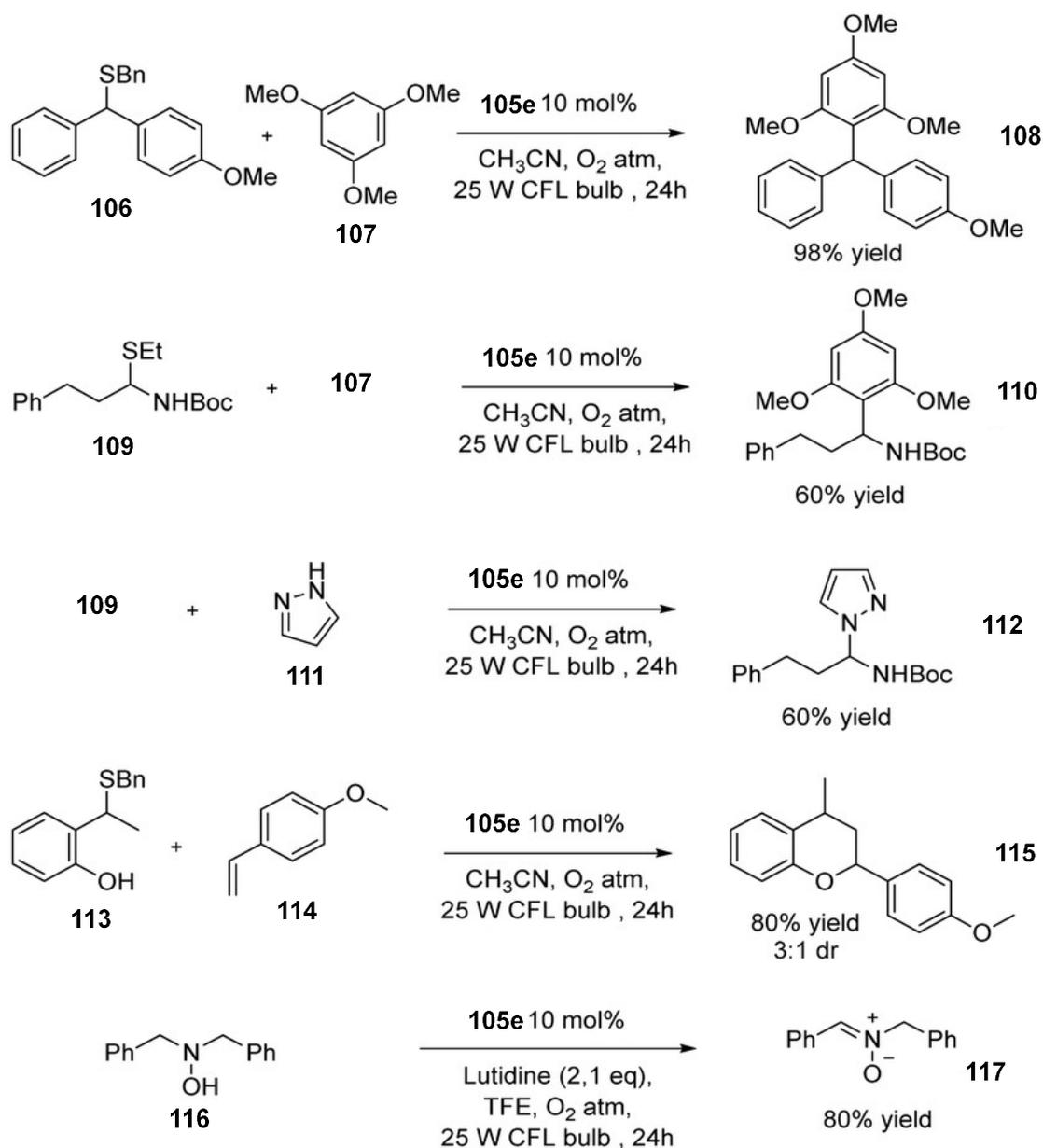


Figure 40. Potentiel d'oxydation des photocatalyseurs communs

Les *s*-tétrazines 3,6-disubstituées se sont montrées efficaces pour favoriser le clivage oxydatif de la liaison C – S. Pour évaluer les performances des heptazines dans cette réaction, on a soumis le dérivé benzylthioéther **106** à nos conditions préalablement établies en utilisant **105e** comme photocatalyseur et de l'oxygène comme co-oxydant dans l'acétonitrile à température ambiante. De manière satisfaisante, le produit triarylé souhaité **108** a été obtenu avec un rendement de 98% (**Fig. 41**). L'expérience de contrôle a montré que la réaction de **106** se déroulait avec une conversion de 9% en l'absence d'O₂.

Comme les tétrazines, les heptazines catalysent efficacement la réaction du clivage oxydatif du sulfure de carbamoylé **109** en présence de nucléophiles (le triméthoxybenzène **107** ou le pyrazole **111**), fournissant des produits (**110** et **112**) ce qui permet des applications potentielles en chimie médicinale. Encouragés par ce résultat, nous avons ensuite tenté de développer une réaction de Diels–Alder photocatalysée de **113** avec le styrène **114** en utilisant la même méthode de clivage oxydatif de liaison C – S. Un produit issu de la cycloaddition oxydant [4 +

2] hautement régiosélectif **115** a été isolé avec un rendement de 80% et un excès 3 : 1 dr. Enfin, nous avons cherché à savoir si ces nouveaux photocatalyseurs organiques seraient adaptés à l'oxydation des hydroxylamines en nitrones d'intérêt synthétique. Une courte étude d'optimisation a établi que **105e** dans le **TFE** était efficace pour cette oxydation, donnant la nitrone **117** avec un rendement de 70%.



ChemComm

Chemical Communications

Accepted Manuscript

This article can be cited before page numbers have been issued, to do this please use: P. Audebert, C. Allain, L. Galmiche, T. Le and G. Masson, *Chem. Commun.*, 2020, DOI: 10.1039/D0CC05118G.



This is an Accepted Manuscript, which has been through the Royal Society of Chemistry peer review process and has been accepted for publication.

Accepted Manuscripts are published online shortly after acceptance, before technical editing, formatting and proof reading. Using this free service, authors can make their results available to the community, in citable form, before we publish the edited article. We will replace this Accepted Manuscript with the edited and formatted Advance Article as soon as it is available.

You can find more information about Accepted Manuscripts in the [Information for Authors](#).

Please note that technical editing may introduce minor changes to the text and/or graphics, which may alter content. The journal's standard [Terms & Conditions](#) and the [Ethical guidelines](#) still apply. In no event shall the Royal Society of Chemistry be held responsible for any errors or omissions in this Accepted Manuscript or any consequences arising from the use of any information it contains.

COMMUNICATION

A Straightforward synthesis of a new family of molecules: 2,5,8-trialkoxyheptazines. Application to photoredox catalyzed transformationsReceived 00th January 20xx,
Accepted 00th January 20xxTuan Le^[a,b], Laurent Galmiche,^[a] Géraldine Masson,^[b] Clémence Allain^[a], and Pierre Audebert*^[a,c]

DOI: 10.1039/x0xx00000x

We have prepared several 2,5,8-trialkoxyheptazines starting from the soluble precursor 2,5,8-tris(3,5-diethylpyrazolyl)-heptazine. We present their syntheses along with their promising spectroscopic and electrochemical properties, which demonstrate large band gaps and high reduction potentials altogether. Following, we provide a short assessment of the promising ability of one of these molecules to perform catalytic oxidation test-reactions.

Heptazines (Scheme 1) are a fascinating family of high nitrogen aromatic fused tricyclic compounds because of their high nitrogen content, associated to their benzene-type aromaticity, which make them a unique case of electron deficient organic compounds. Their high electron deficiency lies between the triazines and the tetrazines, two other classes of analogous widely studied heterocycles. Because of this reason, heptazines can be reduced, sometimes reversibly, at a relatively high potentials¹, which opens interest in view of application for photovoltaic devices. Actually, despite their nitrogen to carbon (N/C) ratio of 1.15 is closer to triazines (equal to 1), their reduction potential is surprisingly closer to tetrazines than triazines.² Likely, the smaller contribution to the electron affinity linked to the N/C ratio is balanced by the electron delocalization over the three rings. However, the rare heptazines known to date present desirable properties. Especially, their fluorescence emission³ has been exploited in liquid crystalline materials⁴ and OLEDs devices.⁵ Finally, even more attracting, heptazine polymers have demonstrated outstanding photocatalytic properties,^{6,7} and the heptazine core might well be one of the rare molecular platforms which could give birth to molecular catalysts able to perform water splitting⁸⁻¹⁰, the holy Grail of all photocatalytic

processes. Two recent reviews have made a point on this highly interesting family of heterocyclic compounds^{11,12}. In line with these facts, organic photocatalysis also has recently known a fast regain of interest¹³⁻¹⁵, given the price and the scarcity of transition metals photocatalysts¹⁶. The use of heptazine derivatives as photooxidants appears therefore as an obvious alternative to classical organometallic photooxidants.¹⁷ These facts have therefore stimulated considerable interest in the preparation of novel heptazines. However, the synthetic chemistry of heptazines is much more challenging than the one of its parent aforementioned heterocycles¹⁸. Almost all the synthetic methodologies reported to date start only from the trichloroheptazine^{19,20}, (or cyameluric acid chloride). However, while effective, there are drawbacks to the use of trichloroheptazine: (1) Its high sensitivity to hydrolysis and poor solubility in common solvents and (2) its delicate synthetic route originally reported by Kroke *et al.*²¹ for which dedicated equipment is required. To overcome this limitation, we recently reported the facile synthesis of a new heptazine derivative, 2,5,8-tris(3,5-diethyl-pyrazol-1-yl)-heptazine² (Scheme 1, designed by **3PyHept** in the following), possessing exchangeable diethylpyrazolyl leaving groups which is a new intermediate to access several new heptazines derivatives by nucleophilic substitution, with e.g. amines, or thiols². In this article, we report the analogous synthesis of new heptazines bearing various alkoxy groups. The resulting family of molecules (**1a-e**, Scheme 1), outside the unique member 2,5,8-triphenoxyheptazine²², has been unknown until now. These molecules emit a blue fluorescence, with reasonable quantum yields in the 20% range in dichloromethane solution, and present mild to strongly oxidizing excited states, according to the electron deficiency of the alcohol substituted. As a consequence, we report along, with the molecule of this family displaying the strongest oxidant character, a couple of preliminary examples of their photocatalytic activity on unprecedented examples with organic photocatalysts.

^a T. Le, Dr L. Galmiche, Dr C. Allain, Prof. P. Audebert
PPSM, ENS Paris-Saclay, CNRS UMR 8531, 61, Avenue du Président Wilson, 94235
Cachan cedex, France. E-mail: audebert@ppsm.ens-cachan.fr

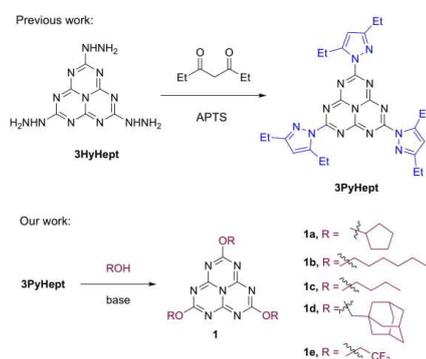
^b T. Le, G. Masson
Institut de Chimie des Substances Naturelles, CNRS, UPR2301, Université Paris
Saclay, 1 Avenue de la Terrasse, 91198 Gif-sur-Yvette cedex, France

^c Prof. P. Audebert, XLIM, UMR CNRS 7252 123, avenue Albert Thomas - 87060
LIMOGES CEDEX

† Footnotes relating to the title and/or authors should appear here.
Electronic Supplementary Information (ESI) available: [details of any supplementary
information available should be included here]. See DOI: 10.1039/x0xx00000x

COMMUNICATION

Journal Name



Scheme 1. Synthesis of alkoxyheptazines

The synthesis of trialkoxyheptazines occurs straightforwardly via a nucleophilic substitution reaction on 2,5,8-tris(3,5-diethylpyrazol-1-yl)-heptazine (**3PyHept**), which is less reactive than trichloroheptazine, and therefore base activation has to be used to promote the substitution reaction of pyrazoles. This is very similar than previously noticed by us with dichlorotetrazine.^{23–25} In dichlorotetrazine, the chlorines are less reactive than in trichloroheptazine; therefore, for substitution with alcohols, collidine is needed for the first substitution step, and DMAP for the second one. With **3PyHept**, all pyrazoles more or less display the same reactivity than chlorines with tetrazines, therefore collidine, or DMAP were found to be proper catalysts altogether. More specifically, we have been able to react **3PyHept** with linear primary alcohols (hexan-1-ol, butan-1-ol or trifluoroethanol) using 2,4,6-collidine as a base to obtain the corresponding heptazines **1b**, **1c** and **1e** with average to excellent yields. For more hindered alcohols (bulky or ramified), DMAP was used and heptazines **1a** and **1c** could be obtained with yields around 40% (see ESI for details).

We have performed electrochemical reduction of all the heptazines **1** (Ag/AgCl reference, checked vs ferrocene, E° (Fc/Fc+) = 0.325 V); the redox potentials are all equal to approximately -2.2 V for standard alcohols (estimation ± 50 mV, since reversible CV's were not obtainable for these compounds), with the obvious exception of **1e** which is reduced (reversibly) at -1.55 V. Not surprisingly, all derivatives from aliphatic alcohols are reduced at the same potentials, as a result of analogous electronic effects. The only exception is the trifluoroethyl (TFE) derivative, which is reduced at a potential about 0.7 V higher, as a result of the strong electron-withdrawing effect of the trifluoromethyl groups, as already observed with tetrazines²⁶. The relatively low redox potential of the standard alkoxyheptazines suggests that these molecules could behave as interesting platforms for substitution on heptazines with strong nucleophiles (e.g. Grignard reagents), since electron transfer with electron rich nucleophiles should be blocked, while substitution chemistry may remain possible. On the other hand, (see next part) the relatively high potential of

the TFE-heptazine is clearly promising for photocatalytic properties.

DOI: 10.1039/D0CC05118G

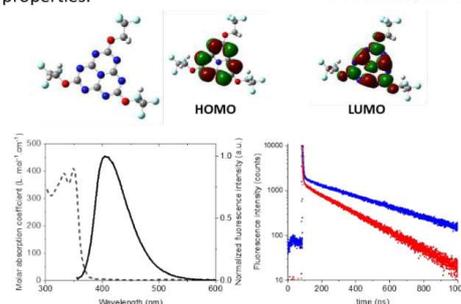
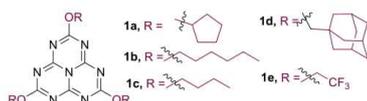


Figure 1: for heptazine **1e** optimized geometry, HOMO and LUMO representations (top), low energy UV-Vis absorption band (dashed line) and fluorescence emission (plain line) in dichloromethane (bottom left); fluorescence decay in aerated dichloromethane (in red) and after 5 min degassing with Ar (in blue) (bottom right)

The spectroscopic characteristics of heptazines have been investigated in DCM solution. All compounds absorb light in the UV with an intense (ϵ 2.10^4 L. mol⁻¹.cm⁻¹) absorption band around 270 nm and a low energy weaker band around 340 nm with a molar extinction coefficient ϵ between 400 and 500 L. mol⁻¹.cm⁻¹ (see figure 1 and table 1). As expected, the positions and intensities only weakly depend on the nature of the alkoxy substituent. The results are summarized on the Table 1 below. All trialkoxyheptazines display a broad fluorescence emission band in the visible with a maximum between 408 and 412 nm depending on the substituent. These compounds display (Table 1) the strongest emission of all reported heptazines to date, at the exception of the aryl heptazines reported by C. Adachi et al.^{3, 27}. To our delight, all the trialkoxyheptazines studied display very long fluorescent decay times (table 1), that significantly increase upon degassing the solution with argon (figure 1, bottom right), which suggests that these compounds are TADF emitters. In all cases, the fluorescent decays can be fitted with two exponentials. As expected for non-polar molecules, the emission is weakly sensitive to solvent effects (see ESI, Fig. S4).

DFT and TD-DFT calculations were conducted at the B3LYP 6-311G+(d, p) level of theory for compound **1c** and **1e**. Interestingly, the LUMO of compound **1e** (-2.79 eV) is significantly lower in energy than the LUMO of compound **1c** (-2.32 eV) which is in line with the reduction potentials experimentally measured. The absorption bands (see ESI) are correctly predicted by calculations, which allows us to attribute the lowest absorption band to a HOMO-LUMO transition. Examination of the frontier orbitals (see figure 1, top and ESI sect. 7) reveals that the HOMO is mainly associated with the sp²-hybridized N-atom in the heptazine core while the LUMO is mainly localized on the carbon atoms and on the central nitrogen atom, as already demonstrated for other heptazine derivatives.^{3, 28} Such a weak spatial overlap between HOMO and LUMO is fully consistent with the low molar extinction coefficient and long fluorescence lifetimes of the associated

transition, even in aerated solution. Furthermore, TD-DFT calculations reveal that for heptazine **1c** and **1e**, the first triplet and singlet excited states, are close enough in energy (energy gaps of 110 and 1040 cm⁻¹) to favour thermally activated delayed fluorescence. It is worth noting here that the singlet-triplet inversion described for heptazine derivatives by Domcke *et al.*²⁸ cannot be reproduced by the simpler and more computationally affordable TD-DFT methods used in our work.



Cpd.	ϵ / L.mol ⁻¹ .cm ⁻¹ (λ_{abs})	QY (λ_{em})	τ_1 (ai) (air)	τ_1 (ai) (Ar)
1a	19600 (272 nm); 490 (348 nm)	0.21 (412 nm)	150 ns (0.37); 27 ns (0.06); 2.1 ns (0.58)	394 ns (0.39); 35 ns (0.61)
1b	18200 (275 nm); 490 (331 nm)	0.15 (409 nm)	148 ns (0.82); 26 ns (0.18)	440 ns (0.35); 35 ns (0.65)
1c	21000 (270 nm); 510 (342 nm)	0.24 (408 nm)	144 ns (0.84); 35ns (0.16)	460 ns (0.50); 40 ns (0.50)
1d	19000 (270 nm); 470 (341 nm)	0.23 (410 nm)	149 ns (0.33); 16 ns (0.67)	430 ns (0.01); 21 ns (0.99)
1e	22000 (275 nm); 410 (356 nm)	0.22 (412 nm)	216 ns (0.16); 24 ns (0.84)	374 ns (0.39); 37 ns (0.61)

Table 1: Spectroscopic data for heptazines **1a-e** in DCM solution (molar absorption coefficient ϵ , absorption maxima λ_{abs} , fluorescence emission quantum yield QY determined using quinine sulphate as a reference, emission maxima λ_{em} , and fluorescence emission decay times τ_i (ns), together with their corresponding normalized preexponential factor a_i , measured on aerated and degassed solutions.

Combining the redox potential in the fundamental state with the bandgap of heptazine **1e** (c.a. 3.4 eV, from the spectroscopic data) allows to estimate (neglecting the solvent influence) a redox oxidation potential of + 1.85 V (vs Ag/AgCl), that is, about + 1.8 V vs the SCE, for its excited state (Figure 2).

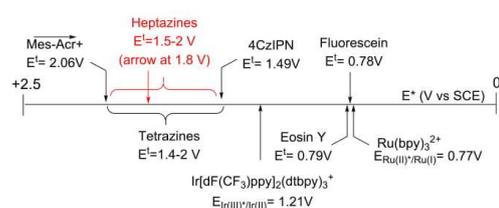


Figure 2. Electrochemical potentials estimated (beyond solvent effects) from the measurements of electrochemical and spectroscopic data for the excited states of various classical organic catalysts, including tetrazines and heptazines.

As aforementioned, heptazines are potentially excellent candidates for photocatalysis due to their increased light absorption across the near UV spectrum and longer excited-state lifetimes in comparison to other organic photocatalysts. To highlight their specific reactivity, we evaluated them on reactions requiring strongly oxidative potentials. The organic dyes were tested in three acid-photocatalyzed oxidative reactions, including the C-S bond functionalizations and the synthesis of nitrene.

Recently, we have demonstrated that 3,6-disubstituted s-tetrazines, were efficient organic photocatalysts to promote oxidative C-S bond cleavage.²⁹ To evaluate the performance of heptazines in this reaction, our initial reaction was carried out by subjecting benzylthioether derivative **2a** to our previous established conditions²⁸ utilizing **1e** as photocatalyst, oxygen as co-oxidant in acetonitrile at room temperature. Gratifyingly, the desired triarylated product **4** was obtained in 98% yield (figure 3). Control experiment showed that the reaction of **2a** proceeded in 9% conversion in the absence of O₂. Although the formation of oxygen singlet cannot of course be excluded³⁰, this result strongly supports a photocatalytic process, because otherwise only traces of products would have been observed, at best, in the absence of O₂. Furthermore, both experimental oxidations potentials (for **2a**, see ESI fig S12) and DFT calculations (see ESI fig S14) confirm that photooxidative C-S bonds cleavage by heptazine **1e** is thermodynamically favoured.

We have performed the comparison between the photophysics of heptazine **1e**, in the absence and in the presence of oxygen (ESI Fig. S5 and S7), as well as the Stern-Volmer analyses of the quenching, in the case of carbamoyl sulfide **5**. Both curves, in the absence or in the presence of oxygen, show that addition of **5** quenches the fluorescence, according to a dynamic quenching behaviour, which in both cases follows a Stern-Volmer type dependence (See Stern-Volmer plots in ESI Fig. S6 and S8). The rate constants K_{SV1} and K_{SV2} , resp. in the absence and in the presence of air (oxygen), are equal to 537 and 372 l.Mol⁻¹. We can immediately deduce the rate constant k_5 for the reaction between the excited state of **1e** and **5** to be $k_5 = K_{SV}/\tau$. (the K_{SV} being resp. K_{SV1} or K_{SV2} , and the values of τ being the ones reported in Table 1, resp. τ_1 or τ_1 in the absence or presence of air). The determination of k_5 in resp. the absence, and the presence of oxygen, leads to the resp. values of 1.45 10¹⁰ and 1.55 10¹⁰ L.mol⁻¹.s⁻¹ which are almost identical; this shows that intervention of singlet oxygen in the oxidation of **5** is at best marginal, if any. On the other hand, it is also known that the ratio of the Stern-Volmer constants in the absence and in the presence of oxygen, is equal to $(k_m + k_0[O_2])/k_m$ ³¹, where k_m represents the global deactivation rate of the excited state of the molecule alone, and k_0 its quenching rate by interaction with dissolved oxygen, when this compound alone is present in the solution with fluorophore. Given the oxygen concentration at saturation in air in DCM, of 7.1 10⁻⁴ M³², and the life-time of heptazine **1e** of 37 ns under argon, and 24 ns under air (Table 1), we can calculate $k_0 = 5.1 10^{10}$ L.mol⁻¹.s⁻¹. Both k_0 and k_5 are close to k_{diff} , though significantly different; this inclines to

believe that interaction radiuses are different, and thus the mechanisms too for the two processes.

Extension of this novel photo-catalysed protocol to a α -carbamoylsulfide **5** was also successful with trimethoxybenzene **3** or pyrazole **7** as nucleophiles, delivering products (**6** and **8**) that have potential applications in medicinal chemistry. Encouraged by the result, we next turned our attention to develop a photocatalyzed Diels-Alder reaction of **2b** with the styrene **9** by using the same C-S bond cleavage method. A highly regioselective [4 + 2] oxidative cycloaddition product **10** was isolated in 80% yield and 3:1 dr. Finally, we investigated whether these new organic dyes would be suitable for the oxidation of hydroxylamines into valuable nitrones. A short optimization study, established that **1e** in TFE was effective for this oxidation, giving the nitron **12** in 70% yield (figure 3). These selected reactions demonstrate the high potential of these catalysts to promote challenging oxidation reactions. Despite yields are not yet optimized, this constitutes a preliminary demonstration that **1e** heptazine is already amongst the most efficient purely organic photocatalysts known to date.

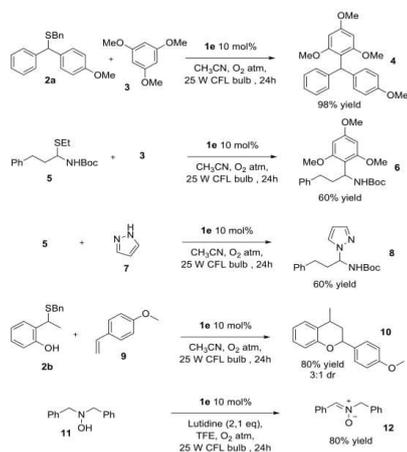


Figure 3. Selected examples of photocatalyzed transformations

In conclusion, we have demonstrated that, besides the already prepared thio- and amino- derivatives, the yet unknown stable alkoxy derivatives of heptazine can be prepared from the recently discovered 2,5,8-tris(3,5-diethylpyrazol-1-yl)-heptazine, thus extending further on the synthetic scope of this synthon. In addition, we have demonstrated the superior efficiency of the 2,5,8-tris(TFE)heptazine, which is already the most effective purely organic photooxidant known to date.

P. Audebert thanks the IUF (Institut Universitaire de France) for personal and financial support. T. Le thanks the Université Paris-Saclay for doctoral fellowship.

Keywords: Heptazines; Photocatalysis; Delayed Fluorescence

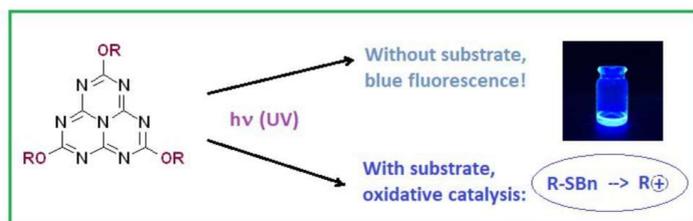
Conflicts of interest:

There are no conflicts to declare.

View Article Online
DOI: 10.1039/D0CC05118G

Notes and references

1. A. Zambon, J. M. Mouesca, C. Gheorghiu, P. A. Bayle, J. Pecaut, M. Claeys-Bruno, S. Gambarelli and L. Dubois, *Chem. Sci.*, 2016, **7**, 945-950.
2. L. Galmiche, C. Allain, T. Le, R. Guillot and P. Audebert, *Chem. Sci.*, 2019, **10**, 5513-5518.
3. J. Li, Q. Zhang, H. Nomura, H. Miyazaki and C. Adachi, *Appl. Phys. Lett.*, 2014, **105**, 013301.
4. I. Bala, H. Singh, V. R. Battula, S. P. Gupta, J. De, S. Kumar, K. Kailasam and S. K. Pal, *Chemistry - A European Journal*, 2017, **23**, 14718-14722.
5. J. Li, H. Nomura, H. Miyazaki and C. Adachi, *Chem. Commun.*, 2014, **50**, 6174-6176.
6. V. W. Lau, M. B. Mesch, V. Duppel, V. Blum, J. Senker and B. V. Lotsch, *J. Am. Chem. Soc.*, 2015, **137**, 1064-1072.
7. Y. Wang, X. Wang and M. Antonietti, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2012, **51**, 68-89.
8. J. Ehrmaier, T. N. V. Karsili, A. L. Sobolewski and W. Domcke, *J. Phys. Chem. A*, 2017, **121**, 4754-4764.
9. E. J. Rabe, K. L. Corp, A. L. Sobolewski, W. Domcke and C. W. Schlenker, *J. Phys. Chem. Lett.*, 2018, **9**, 6257-6261.
10. N. Ullah, S. Chen, Y. Zhao and R. Zhang, *J. Phys. Chem. Lett.*, 2019, **10**, 4310-4316.
11. A. Schwarzer, T. Saplinova and E. Kroke, *Coord. Chem. Rev.*, 2013, **257**, 2032-2062.
12. S. Kumar, N. Sharma and K. Kailasam, *J. Mater. Chem. A*, 2018, **6**, 21719-21728.
13. N. A. Romero and D. A. Nicewicz, *Chem. Rev.*, 2016, **116**, 10075-10166.
14. D. Ravelli, M. Fagnoni and A. Albini, *Chem Soc Rev*, 2013, **42**, 97-113.
15. S. Fukuzumi and K. Ohkubo, *Org. Biomol. Chem.*, 2014, **12**, 6059-6071.
16. C. K. Prier, D. A. Rankic and D. W. MacMillan, *Chem. Rev.*, 2013, **113**, 5322-5363.
17. V. Santacroce, R. Duboc, M. Malacria, G. Maestri and G. Masson, *Eur. J. Org. Chem.*, 2017, **2017**, 2095-2098.
18. P. Audebert, G. Clavier and C. Allain, in *Prog. Heterocycl. Chem.*, eds. G. W. Gribble and J. A. Joule, Elsevier, 2017, vol. 29, pp. 483-518.
19. C. Posern, U. Böhme and E. Kroke, *Z. Anorg. Allg. Chem.*, 2018, **644**, 121-126.
20. C. Posern, U. Böhme, J. Wagler, C. C. Hohne and E. Kroke, *Chemistry - A European Journal*, 2017, **23**, 12510-12518.
21. E. Kroke, M. Schwarz, E. Horath-Bordon, P. Kroll, B. Noll and A. D. Norman, *New J. Chem.*, 2002, **26**, 508-512.
22. M. R. Schwarz, H. Ehrenberg, M. A. Kloc and E. Kroke, *Heterocycles*, 2006, **68**, 2499-2507.
23. P. Audebert, F. Miomandre, G. Clavier, M. C. Vernieres, S. Badré and R. Meallet-Renault, *Chem. Eur. J.*, 2005, **11**, 5667-5673.
24. Y. H. Gong, F. Miomandre, R. Meallet-Renault, S. Badre, L. Galmiche, J. Tang, P. Audebert and G. Clavier, *European Journal of Organic Chemistry*, 2009, DOI: 10.1002/ejoc.200900964, 6121-6128.
25. G. Clavier and P. Audebert, *Chemical Reviews*, 2010, **110**, 3299-3314.
26. R. Ben Chaabane, R. Guerzazi, G. Clavier, P. Audebert and A. Hedhli, *Dyes and Pigments*, 2014, **108**, 64-69.
27. J. Li, T. Nakagawa, J. MacDonald, Q. Zhang, H. Nomura, H. Miyazaki and C. Adachi, *Advanced Materials*, 2013, **25**, 3319-3323.
28. J. Ehrmaier, E. J. Rabe, S. R. Pristash, K. L. Corp, C. W. Schlenker, A. L. Sobolewski and W. Domcke, *J. Phys. Chem. A*, 2019, **123**, 8099-8108.
29. T. Le, T. Courant, J. Merad, C. Allain, P. Audebert and G. Masson, *J. Org. Chem.*, 2019, **84**, 16139-16146.
30. This is all the more possible since heptazines' long emission is most probably linked to a TADF process, and this is favor of the participation of the triplet state to its photochemistry.
31. in *Molecular Fluorescence*, DOI: 10.1002/3527600248.ch4, pp. 72-124.
32. T. Sato, Y. Hamada, M. Sumikawa, S. Araki and H. Yamamoto, *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 2014, **53**, 19331-19337.



Supporting Information for:

A Straightforward synthesis of 2,5,8-alkoxyheptazines: Application to photoredox catalyzed transformations

Tuan Le, Laurent Galmiche, Géraldine Masson, Clémence Allain and Pierre Audebert*.

Table of Contents

List of Abbreviations	
1. General Remarks	S2
2. General Procedure for synthesis of compounds 1a to 1e	S2
3. Synthesis and analytical data for compounds 1a to 1e	S3
4. UV-vis absorption and fluorescence for compounds 1a to 1e	S4
5. Spectroscopic data for the photocatalysis of compound 5 by heptazine 1e	S8
6. Electrochemical data for compounds 1a to 1e , 2a and 5	S10
7. Details on theoretical calculations and orbital structures	S13
8. Selected examples of photocatalyzed transformations with heptazine 1e	S16
9. ¹ H and ¹³ C NMR spectra of compounds 1a to 1e	S18

List of Abbreviations

ACN	Acetonitrile
DCM	Dichloromethane
DMAP	4-Dimethylaminopyridine
EtOAc	Ethyl acetate
P.E	Petroleum Ether
TFE	1,1,1-trifluoroethanol

1. General Remarks

Unless otherwise stated, all reagents were obtained from commercial suppliers and used without further purification.

Analytical thin layer chromatography (TLC) plates were purchased from Merck KGaA (silica gel 60 F₂₅₄). Visualization was accomplished by irradiation with a UV light at 254 nm. Chromatography was performed using silica gel 60 (40–63 μm) from Merck.

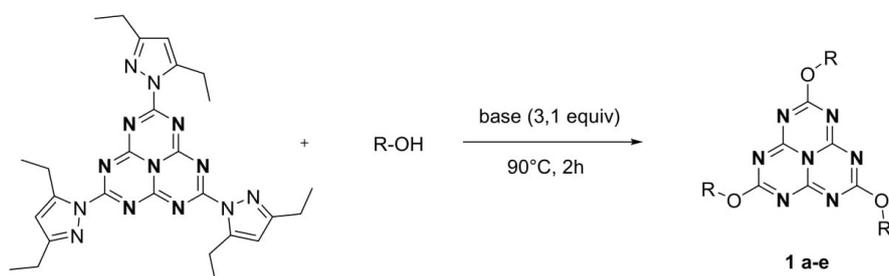
Proton (¹H) and carbon (¹³C) NMR spectra were recorded on Bruker spectrometers: Avance 300 MHz (QNP - ¹³C, ³¹P, ¹⁹F - probe or Dual ¹³C probe) and Avance 500 MHz (BBO - ATM probe or BBI - ATM probe). Proton chemical shifts (δ) are reported in parts per million (ppm) relative to tetramethylsilane (TMS) with the solvent resonance employed as the internal standard (CDCl₃ δ 7.26 ppm). Data are reported as follows: chemical shift, multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, p = pentet, s = sextet, h = heptet, m = multiplet, br = broad), coupling constants (*J*) and integration. Coupling constants (*J*) are reported in Hertz (Hz). Carbon chemical shifts are reported in ppm from tetramethylsilane (TMS) with the solvent resonance as the internal standard (CDCl₃ δ 77.0 ppm).

Infrared spectra were recorded on Perkin Elmer Spectrum 100 FT-IR spectrometer and absorption frequencies were reported in reciprocal centimeters (cm⁻¹).

Melting points, measured in capillary tubes on a Büchi B-540 apparatus, are uncorrected.

Mass spectra were obtained from a AEI MS-9 using electron spray ionization (ESI).

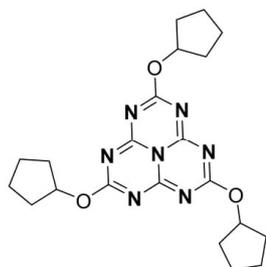
2. General Procedure for synthesis of compounds 1a to 1e



General procedure: In an Ace pressure tube (15 mL) was placed 2,5,8-tris(3,5-diethyl-pyrazolyl)-heptazine (0.56 mmol, 1 equiv). Then alcohol (5 mL, excess) and base (3.1 equiv) were added and the solution was stirred at 90°C for 2 hours. The reaction was quenched by careful addition of a solution 1M of HCl. The solution was extracted with DCM (3 times) and the combined organic phases were dried with MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum. The residue was purified by silica gel flash chromatography (P.E/EtOAc gradient).

3. Synthesis and analytical data for compounds 1a to 1e

2,5,8-tricyclopentyloxy-heptazine 1a



General procedure with DMAP as base, white solid, 43%.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 5.56-5.52 (m, 3H), 1.95-1.59 (m, 24H).

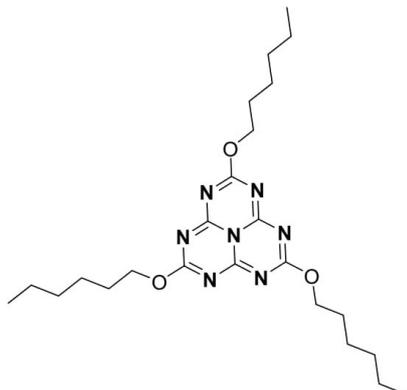
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 170.3 (3C), 159.3 (3C), 83.1 (3C), 32.8 (6C), 23.6 (6C).

IR (neat) ν (cm⁻¹): 2960, 1633, 1524, 1421, 1340, 1261, 1155, 1015, 958, 819, 734.

HRMS (ESI⁺, m/z): [M+H⁺] calculated for C₂₁H₂₈N₇O₃ 426.2254, found

426.2250. **Mp:** 184±2 °C

2,5,8-trihexyloxy-heptazine 1b



General procedure with 2,4,6-collidine as base, colourless liquid, 47%.

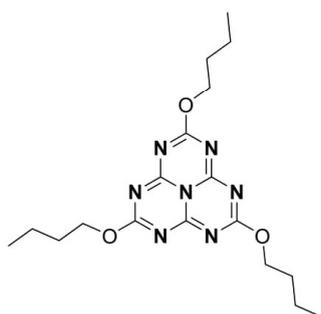
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 4.43 (t, *J* = 6.6 Hz, 6H), 1.77-1.72 (m, 6H), 1.42-1.28 (m, 18H), 0.87 (t, *J* = 6.6 Hz, 9H),

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 170.8 (3C), 159.5 (3C), 70.2 (3C), 31.3 (3C), 28.5 (3C), 25.3 (3C), 22.5 (3C), 14.0 (3C).

IR (neat) ν (cm⁻¹): 2928, 1636, 1531, 1428, 1343, 1261, 1025, 820, 735.

HRMS (ESI⁺, m/z): [M+H⁺] calculated for C₂₄H₄₀N₇O₃ 474.3193, found 474.3183. **Mp:** 58±2 °C

2,5,8-tributoxy-heptazine 1c



General procedure with 2,4,6-collidine as base, white solid, 95%.

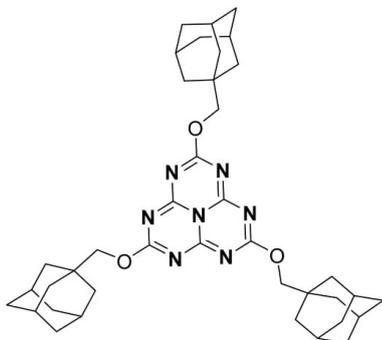
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 4.36 (t, *J* = 6.6 Hz, 6H), 1.68-1.63 (m, 6H), 1.39-1.32 (m, 6H), 0.85 (t, *J* = 7.3 Hz, 9H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 170.7 (3C), 159.5 (3C), 69.8 (3C), 30.4 (3C), 18.8 (3C), 13.5 (3C).

IR (neat) ν (cm⁻¹): 2960, 1635, 1534, 1427, 1364, 1264, 1063, 1032, 966, 819, 754.

HRMS (ESI⁺, m/z): [M+H⁺] calculated for C₁₈H₂₈N₇O₃ 390.2254, found 390.2245. **Mp:** 124±2 °C

2,5,8-tris((adamantan-1-yl)methoxy)-heptazine 1d



General procedure with DMAP as base, white solid, 40%.

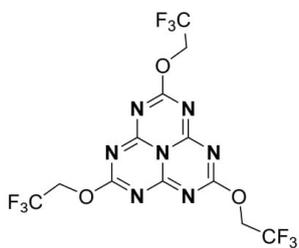
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 4.07 (s, 6H), 2.00 (s, 9H), 1.65-1.71 (m, 36H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 171.1 (3C), 159.4 (3C), 79.5 (3C), 39 (9C), 36.9 (9C), 33.6 (3C), 28 (9C).

IR (neat) ν (cm⁻¹): 2901, 2848, 1631, 1528, 1466, 1421, 1347, 1314, 1265, 1157, 1026, 821, 734.

HRMS (ESI⁺, m/z): [M+H⁺] calculated for C₃₉H₅₂N₇O₃ 665.4053, found 666,4133. Mp: 320±2 °C

2,5,8-tris(2,2,2-trifluoroethoxy)-heptazine 1e



General procedure with 2,4,6-collidine as base, white solid, 57%.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 4.85 (q, *J* = 8.1 Hz, 6H).

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ (ppm): -73.7.

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 170.3 (3C), 160.3 (3C), 122.2 (q, *J* = 277.6 Hz, 3C), 64.6 (q, *J* = 37.4 Hz, 3C).

IR (neat) ν (cm⁻¹): 2925, 1634, 1543, 1422, 1244, 1155, 1070, 956, 823, 738.

HRMS (ESI⁺, m/z): [M+H⁺] calculated for C₁₂H₇F₉N₇O₃ 468.0467, found 468.0439. Mp: 100±2 °C

Melting points of heptazines:

1a	184±2 °C
1b	58±2 °C
1c	124±2 °C
1d	320±2 °C
1e	100±2 °C

4. UV-vis absorption and fluorescence for compounds 1a to 1e

Spectroscopic measurements: UV-visible absorption spectra were recorded on a Cary 100 spectrophotometer in 1 cm optical length quartz cuvettes. Corrected emission spectra were obtained on a Jobin-Yvon Horiba Spex FluoroMax-3 spectrofluorometer. Dichloromethane (Aldrich, spectrometric grade or SDS, spectrometric grade) was employed as solvents for absorption and fluorescence measurements. The fluorescence quantum yields were determined by using quinine sulfate in H_2SO_4 0.1M as a standard ($\Phi_F=0.545$). The estimated experimental error is less than 10%. For the emission measurements, a right-angle configuration was used and the absorbance at the excitation wavelength are kept below 0.1 in order to avoid reabsorption artefacts.

Fluorescence decay profiles were obtained by time-correlated single-photon counting (TCSPC) method with titanium:sapphire laser (Tsunami, Spectra-Physics) pumped by a doubled Nd:YVO₄ laser (Millennia Xs, Spectra-Physics). Light pulses at 900 nm, were selected by an acousto-optic crystal at a repetition rate of 0.8 MHz, and then tripled at 300 nm by nonlinear crystals. Fluorescence photons were detected at 90° through a polarizer at the magic angle and monochromator, by means of a Hamamatsu MCP R3809U photomultiplier, connected to a SPC-630 TCSPC module from Becker&Hickl. The fluorescence data were analyzed using a tail-fit routine as implemented in the Origin software.

Fig.S1 Uv-vis absorption spectra of heptazines 1a to 1d in DCM (top: entire spectrum, bottom: zoom on the low energy absorption band >300 nm)

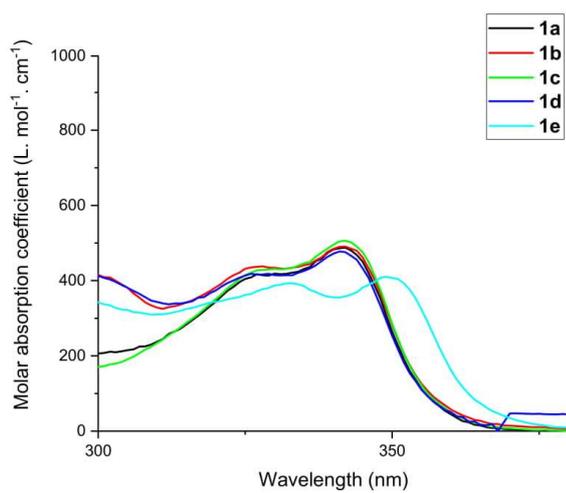
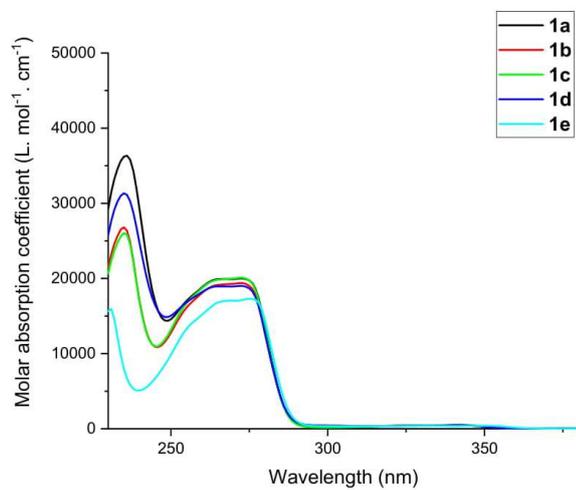


Fig.S2 Fluorescence emission spectra of compounds 1a to 1d in CH₂Cl₂.

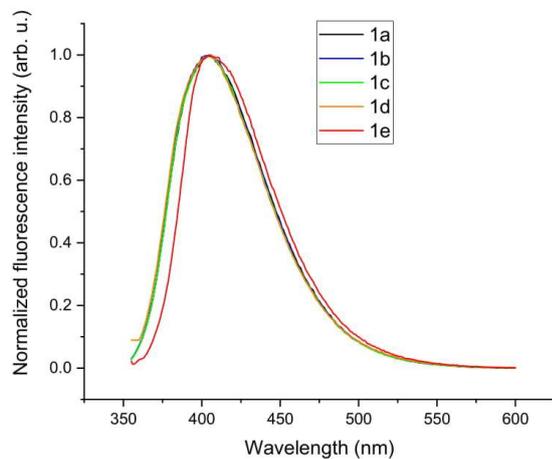


Fig. S3: Absorbance (low-energy band) in different solvents

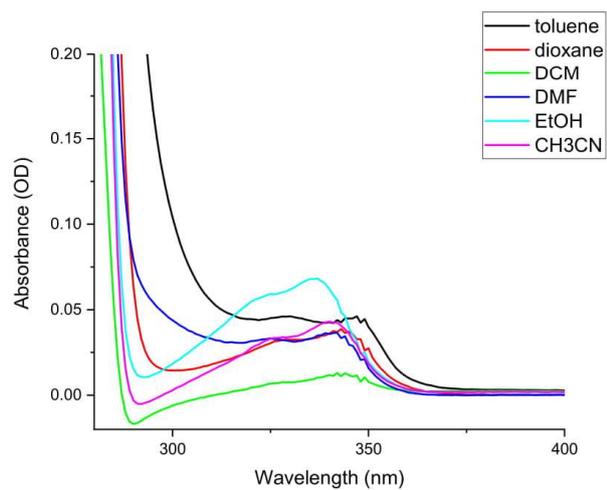
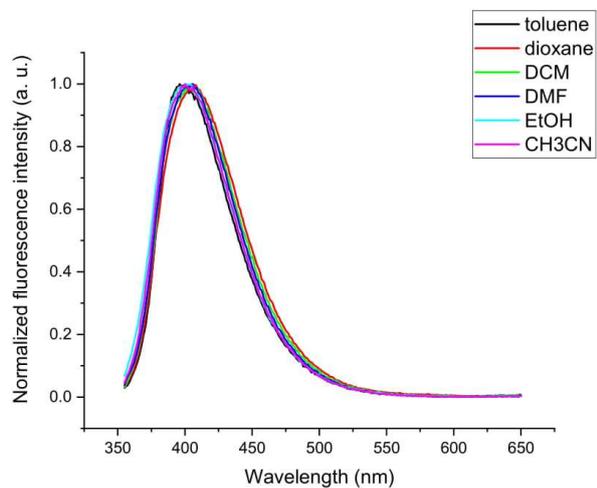


Fig. S4 Fluorescence emission in different solvents



5. Spectroscopic data for the photocatalysis of the oxidation of **5** by heptazine **1e**

Fig. S5: Steady-state fluorescence emission spectra for heptazine **1e** in solution in DCM, aerated (black curve) then degassed (red curve), and degassed with increasing amounts of compound **5** (see legend in the insert)

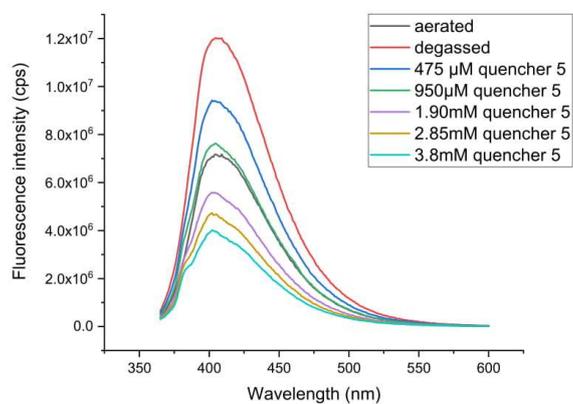


Fig. S6 Stern-Volmer analysis corresponding to the curves on Fig. 3 allowing to determine $K_{sv1} = 537 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}$.

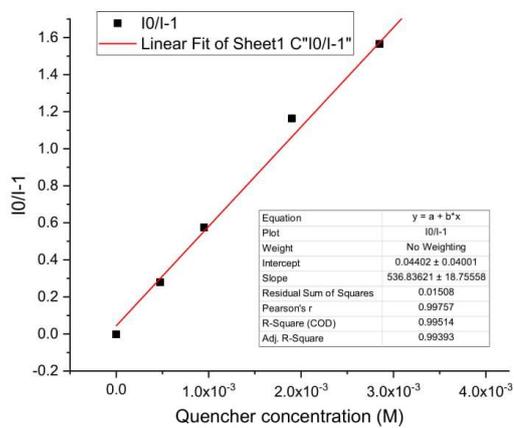


Fig. S7: Steady-state fluorescence emission spectra for heptazine **1e** in solution in DCM, aerated (black curve) then with increasing amounts of compound **5** (see legend in the insert)

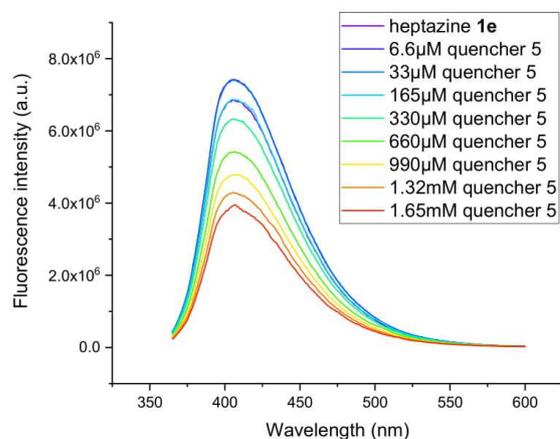
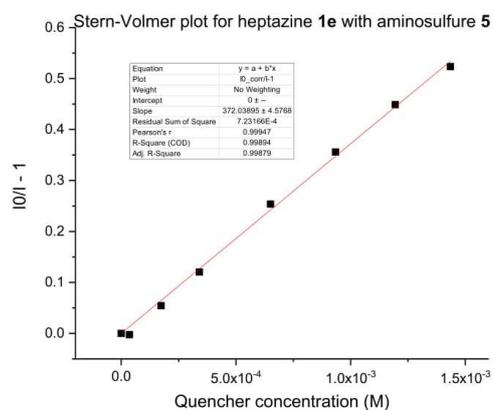


Fig. S8: Stern-Volmer analysis corresponding to the curves on Fig. S5 allowing to determine $K_{sv1} = 372L \cdot mol^{-1}$.



6. Electrochemical data for compounds 1a to 1e, 2a and 5

Electrochemical study of all compounds were performed by cyclic voltammetry, scan rate 200 mV/s, using CH_2Cl_2 as a solvent, tetrabutylammonium tetrafluoroborate (Fluka, puriss) as electrolyte salt, with a substrate concentration $C \approx 10^{-3} M$

Cyclic voltammetry curves :

S10

Fig. S9: Cyclic voltammogram Heptazine 1a (2,5,8-tricyclopentanoxyheptazine)

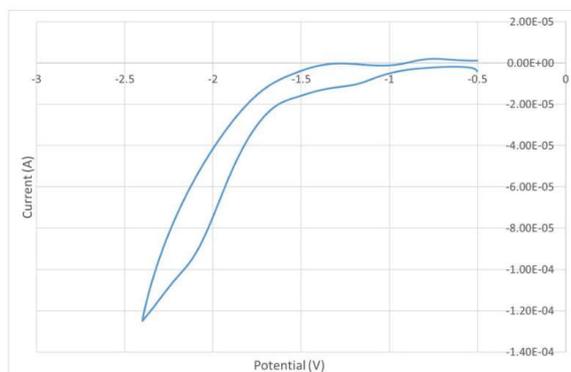
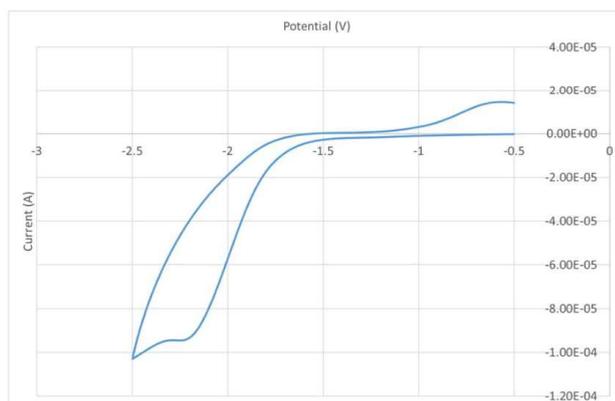
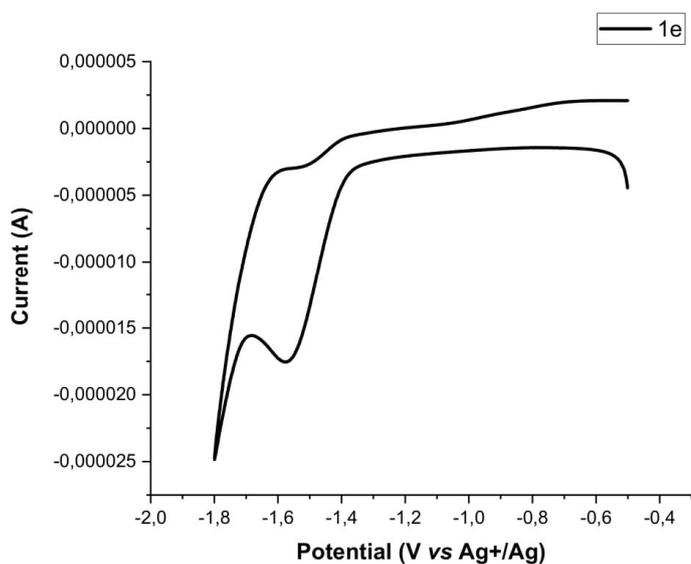


Fig. S10: Cyclic voltammogram of heptazine 1b (2,5,8-trihexyloxyheptazine) ()



Curves corresponding to compounds 1c and 1d were absolutely identical to 1b and were not registered.

Fig.S11 Cyclic voltammogram of heptazine 1e in CH₂Cl₂.



Electrochemical studies of substrates **2a** and **5** were performed using acetonitrile as a solvent, with N-tetrabutylammonium hexafluorophosphate (Fluka, puriss) as the supporting electrolyte. The substrate concentration was ca. 1mM. A 2 mm platinum electrode was used as the working electrode, along with an Ag⁺/Ag (10⁻² M) reference electrode and a Pt wire counter electrode. The cell was connected to a PAR 273A potentiostat. The reference electrode was checked vs. ferrocene as recommended by IUPAC: the oxidation potential of ferrocene was measured at +0.15 V. As a consequence, the values of oxidation potential are given vs Fc⁺/Fc, corresponding to the measured values – 0.15V. The oxidation of the compounds reported herein are uniformly irreversible processes and the oxidation potentials were then measured by taking the input of the curves.

Fig.S12 Cyclic voltammogram of compound **2a** in CH₃CN.

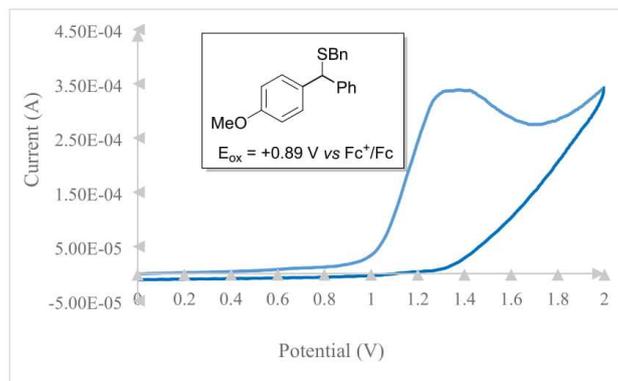
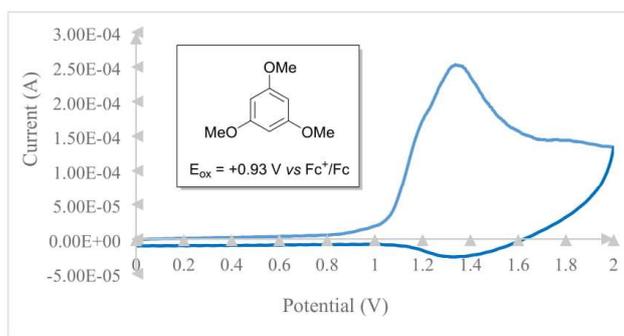


Fig.S13 Cyclic voltammogram of compound **3** in CH₃CN.



7. DFT and TD-DFT calculations

Calculations were performed using the hybrid B3LYP functional, as implemented in Gaussian 16 software package. For geometry optimizations, a 6-31+G(d,p) basis set was used. All minima were verified via a calculation of vibrational frequencies, ensuring that no imaginary frequencies were present. For TD-DFT calculations, a 6-311+G(d,p) basis set was used, and an implicit solvent model (iefpcm) was used for dichloromethane.

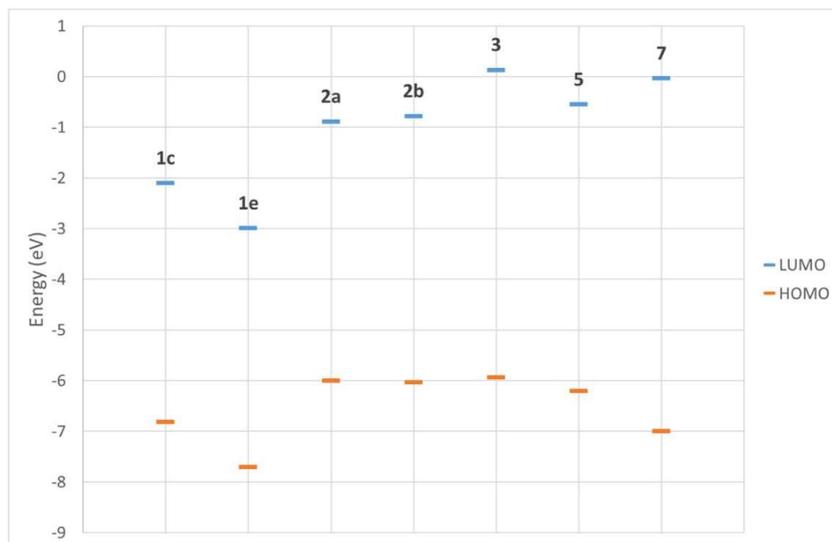


Fig S14. HOMO and LUMO energy levels (B3LYP 6-31G+(d,p)) for heptazine **1e** and the various substrates tested for photocatalytic reactions.

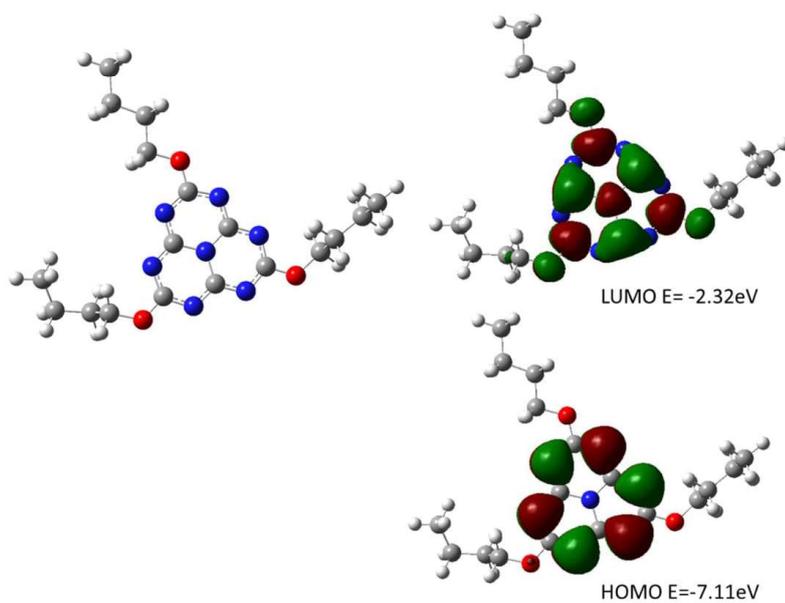


Fig.S15: Optimized geometry (B3LYP 6-31G+(d,p)) together with the representation and energy levels of HOMO and LUMO orbitals of 2,5,8-tris(butoxy)-heptazine **1c** (B3LYP 6.311G+(d,p)).

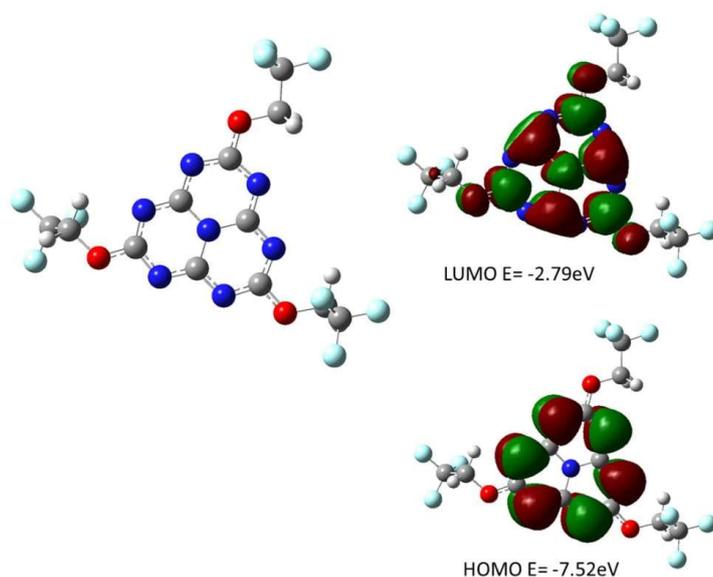


Fig.S16 Optimized geometry (B3LYP 6-31G+(d,p)) together with the representation and energy levels of HOMO and LUMO orbitals of 2,5,8-tris(fluoroethoxy)-heptazine **1e** (B3LYP 6.311G+(d,p)).

transition	energy	Oscillator strength	Orbitals involved
1	332nm (3.73eV)	$f=5.10^{-4}$	HOMO-LUMO
2	264nm (4.69eV)	$f=7.10^{-4}$	HOMO-4-LUMO HOMO-3-LUMO HOMO-2-LUMO HOMO-1-LUMO+1
3	258nm (4.81eV)	$f=0.1854$	HOMO-LUMO+1
4	253nm (4.91eV)	$f=0.1895$	HOMO-2-LUMO HOMO-LUMO+2

Table 2: vertical absorption transitions computed by TD-DFT for heptazine **1c**

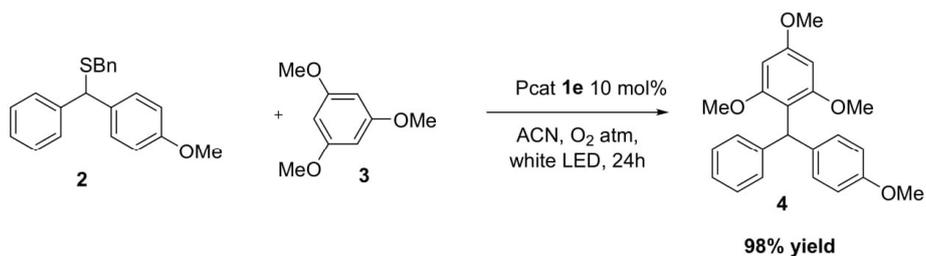
transition	energy	Oscillator strength	Orbitals involved
1	338nm (3.67eV)	$f=4.10^{-4}$	HOMO-LUMO
2	273nm (4.54eV)	$f=1.10^{-4}$	HOMO-2-LUMO+1 HOMO-1-LUMO
3	258nm (4.81eV)	$f=0.1984$	HOMO-LUMO+1
4	254nm 4.89(eV)	$f=0.2100$	HOMO-4-LUMO HOMO-LUMO+2

Table 3: vertical absorption transitions computed by TD-DFT for heptazine **1e**

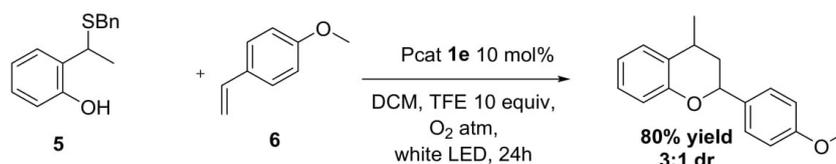
transition	energy	Oscillator strength	Orbitals involved
1	402nm (3.08eV)	$f=1.10^{-4}$	HOMO-LUMO

Table 4: calculated first singlet state computed by TD-DFT (B3LYP 6-31+G(d,p)) for heptazine **1e** in S1 state geometry using DCM as an implicit solvent.

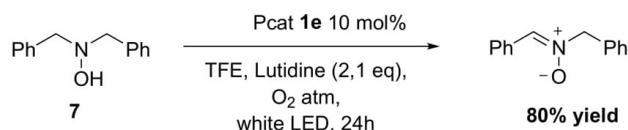
8. Selected examples of photocatalyzed transformations with heptazine 1e



In a flame-dried tube ($\varnothing = 10$ mm) were placed thioether **2** (0.1 mmol, 1 equiv) and 1,3,5-trimethoxybenzene **3** (0.15 mmol, 1.5 equiv). CH₃CN (1 mL) and heptazine **1e** (4.7 mg, 10 mol%) were successively added and the solution was degassed with O₂ for 1 minute. The balloon was left on the top of the tube to maintain the O₂ atmosphere and the solution was stirred under white LED irradiation at rt for 24 h. The solvent was then removed under reduced pressure and the residue was purified by silica gel flash chromatography (P.E./EtOAc 90/10) to give the triphenylmethane **4** in virtually quantitative yield.



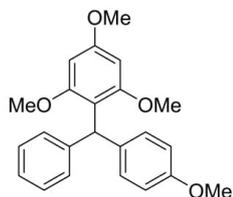
In a flame-dried tube ($\varnothing = 10$ mm) were placed thioether **5** (0.1 mmol, 1 equiv) and 4-methoxystyrene **6** (0.6 mmol, 6 equiv). DCM (1 mL), TFE (72 μ L, 10 equiv) and heptazine **1e** (4.7 mg, 10 mol%) were successively added and the solution was degassed with O₂ for 1 minute. The balloon was left on the top of the tube to maintain the O₂ atmosphere and the solution was stirred under white LED irradiation at rt for 24 h. The solvent was then removed under reduced pressure and the residue was purified by silica gel flash chromatography (P.E./EtOAc gradient). An inseparable mixture of diastereoisomers (due to the 2 asymmetry centers) is obtained, which explains the complexity of the NMR spectra.



In a flame-dried tube ($\varnothing = 10$ mm) were placed N,N-dibenzylhydroxylamine **7** (0.1 mmol, 1 equiv). TFE (1 mL), lutidine (25 μ L, 2.1 equiv) and heptazine **1e** (4.7 mg, 10 mol%) were successively added and the solution was degassed with O₂ for 1 minute. The balloon was left on the top of the tube to maintain the O₂ atmosphere and the solution was stirred under white LED irradiation at rt for 24 h. The solvent

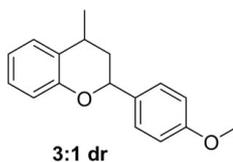
was then removed under reduced pressure and the residue was purified by silica gel flash chromatography (P.E/EtOAc 70/30).

1,3,5-trimethoxy-2-((4-methoxyphenyl)(phenyl)methyl)benzene



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.23-7.14 (m, 7H), 6.79 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.16 (s, 2H), 6.01 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.60 (s, 6H). According to literature data.¹

2-(4-methoxyphenyl)-4-methylchromane



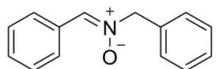
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.31-7.25 (m, 2H), 7.20-7.16 (m, 1H), 7.06-7.01 (m, 1H), 6.86-6.72 (m, 4H), [5.01-4.97, 4.96-4.92 (m, 1H)], [3.74, 3.70 (s, 3H)], [3.14-3.06, 2.94-2.92 (m, 1H)], 2.18-2.07 (m, 1H), 1.82-1.69 (m, 1H), [1.34-1.32, 1.30-1.28 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)].

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 159.4 (1C), 155.0 (1C), 133.9 (1C), 129.3 (1C), 127.5 (2C), 127.3 (1C), 127.1 (1C), 120.5 (1C), 117.0 (1C), 114.0 (2C), [77.7, 73.1 (1C)], [55.3, 47.8 (1C)], [39.8, 37.0 (1C)], [30.2, 26.0 (1C)], [24.0-20.2 (1C)].

IR (neat) ν (cm⁻¹): 2959, 1612, 1579, 1515, 1486, 1297, 1247, 1175, 1115, 1036, 979, 894, 823, 754.

HRMS (ESI⁺, m/z): [M+H⁺] calculated for C₁₇H₁₉O₂ 255.1385, found 255.1379.

(Z)-N-benzyl-1-phenylmethanimine oxide



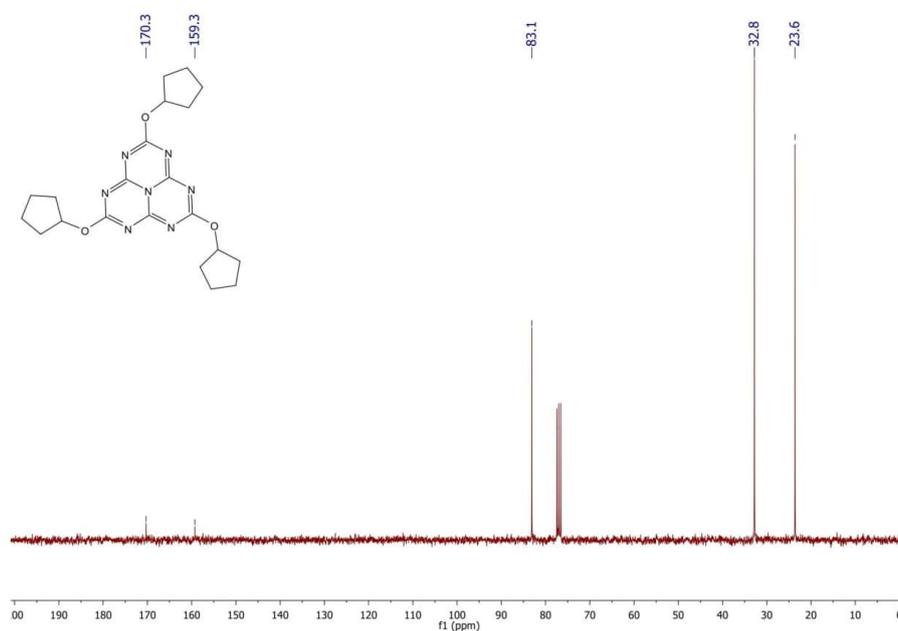
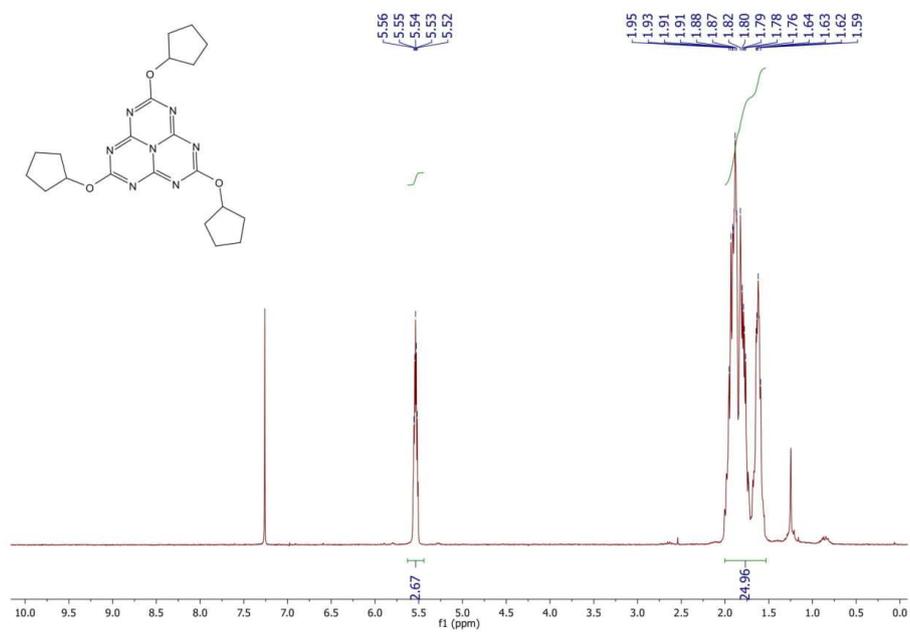
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.23-8.19 (m, 2H), 7.48-7.45 (m, 2H), 7.42-7.39 (m, 7H), 5.06 (s, 2H). According to literature data.²

¹ M. Lanzi, J. Merad, D. V. Boyarskaya, G. Maestri, C. Allain and G. Masson, *Org. Lett.* **2018**, 20, 17, 5247-5250.

² K. Yanai, H. Togo, *Tetrahedron* **2019**, 75, 25, 3523-3529.

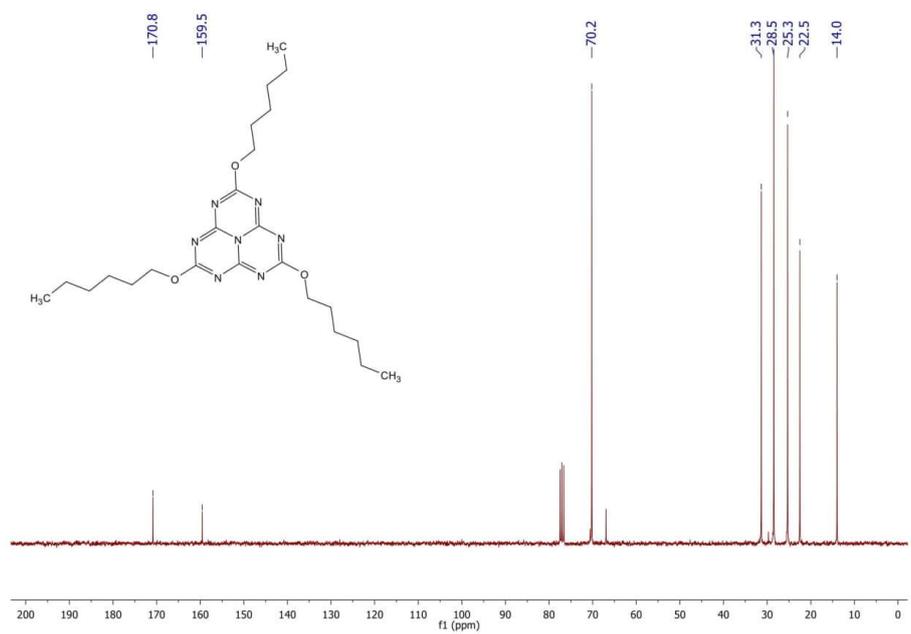
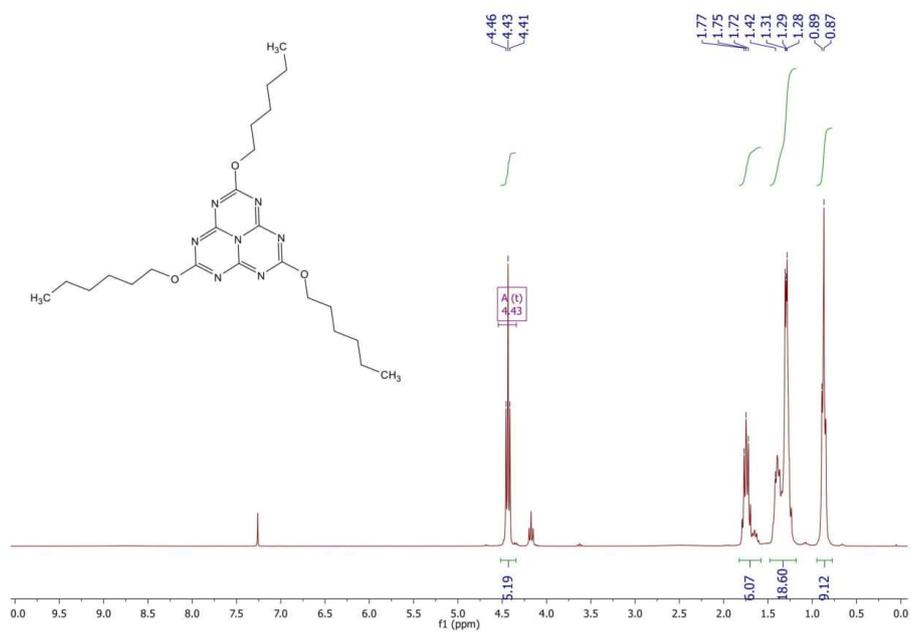
9. ¹H and ¹³C NMR spectra of compounds 1a-e

2,5,8-tris(cyclopentyloxy)-heptazine 1a

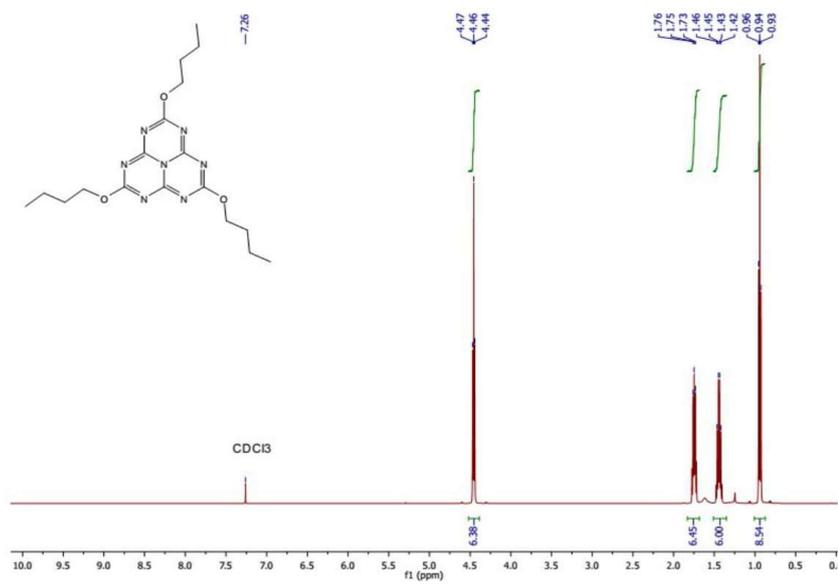


S18

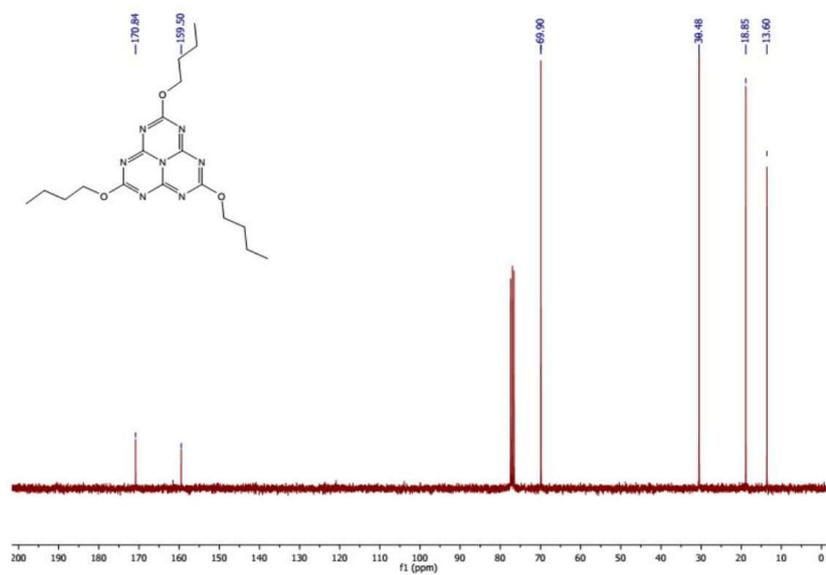
2,5,8-tris(hexyloxy)-heptazine **1b**



S19

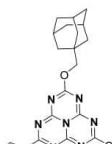
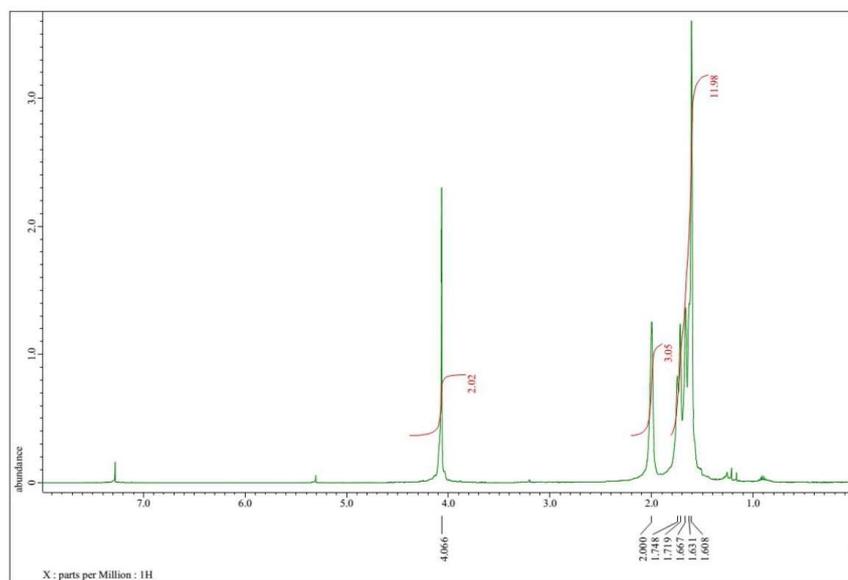
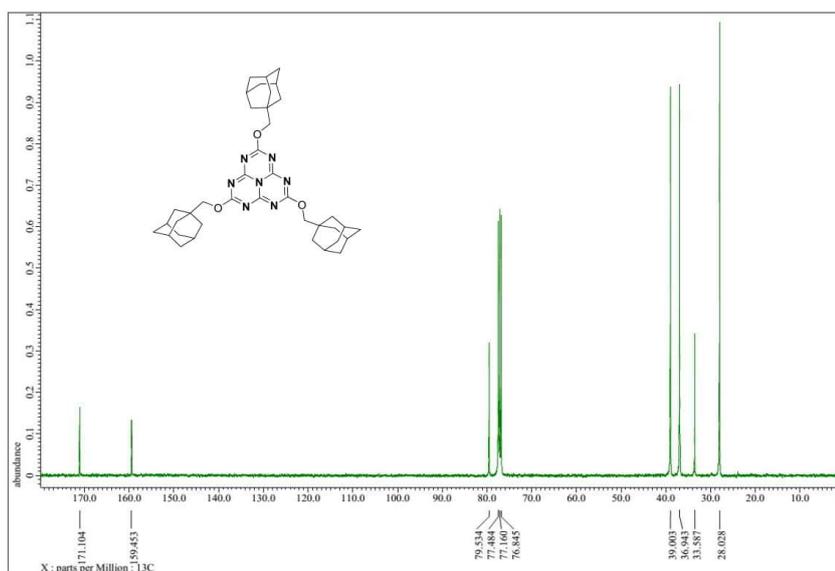


2,5,8-tributoxy-heptazine 1c



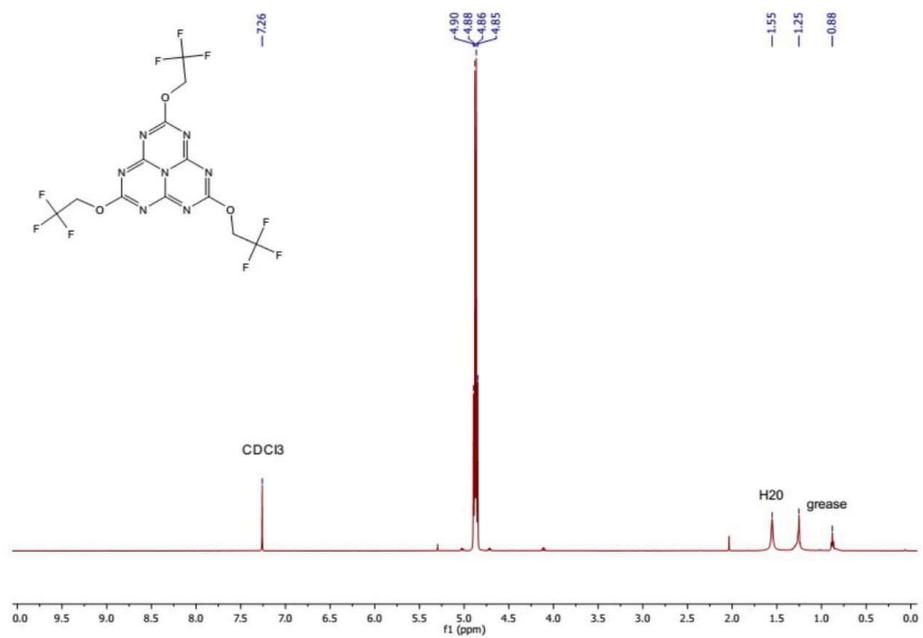
S20

2,5,8-tris((adamantan-1-yl)methoxy)-heptazine 1d

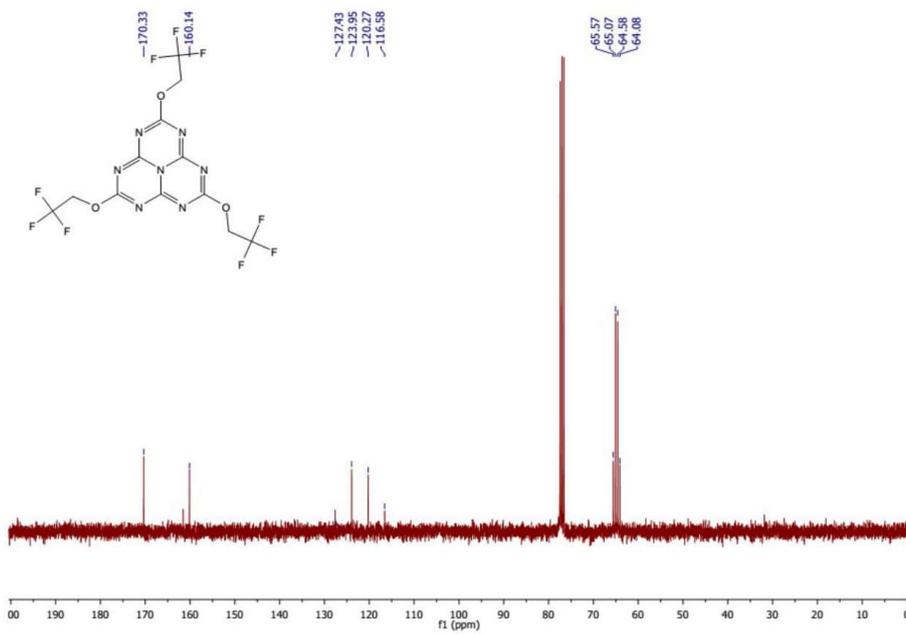
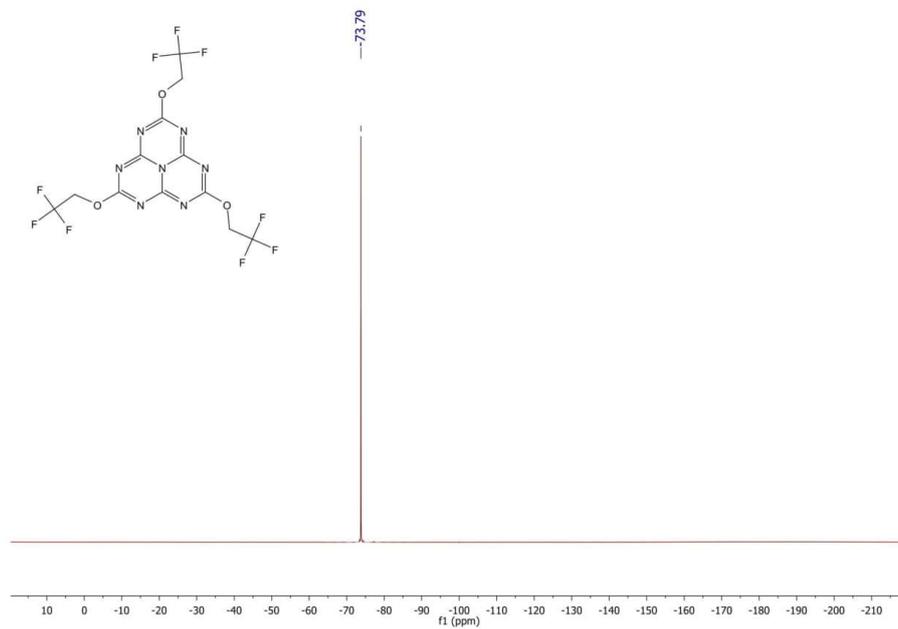


S21

2,5,8-tris(2,2,2-trifluoroethoxy)-heptazine 1e

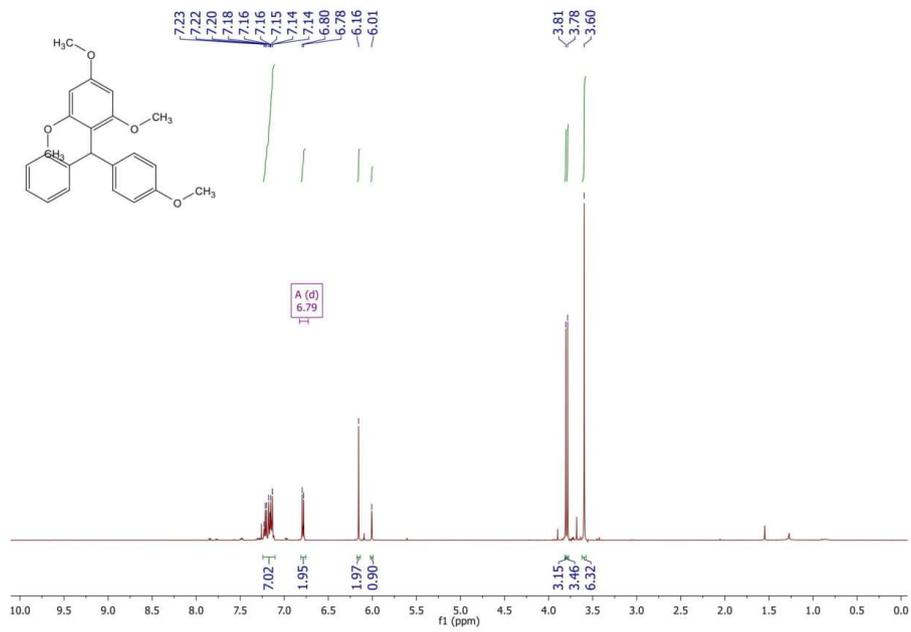


S22

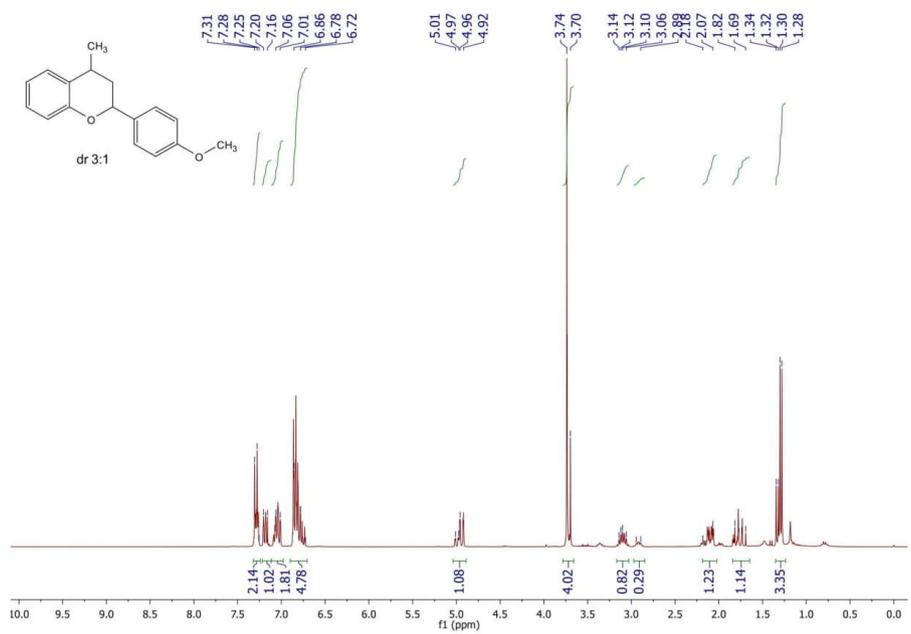


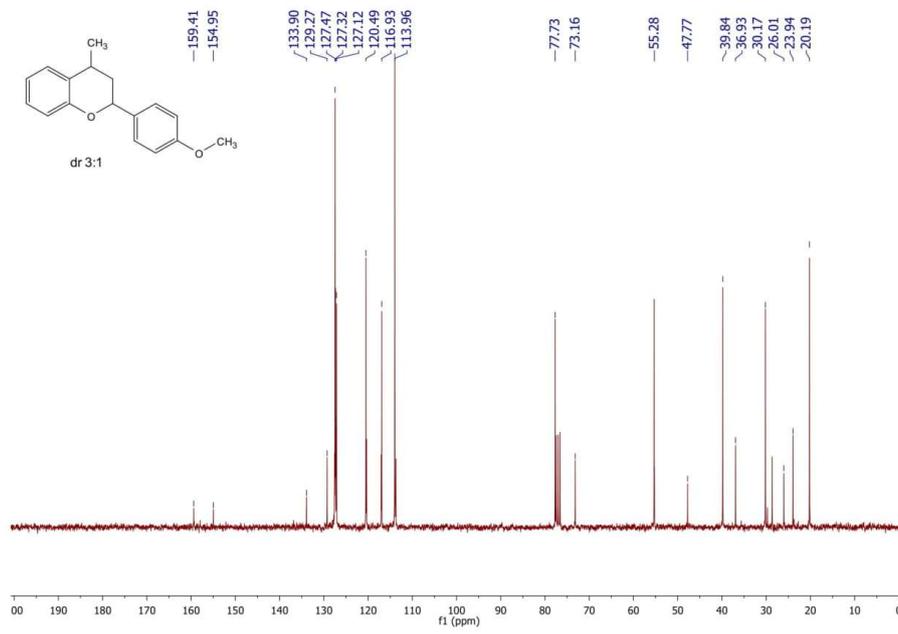
1,3,5-trimethoxy-2-((4-methoxyphenyl)(phenyl)methyl)benzene 4

S23



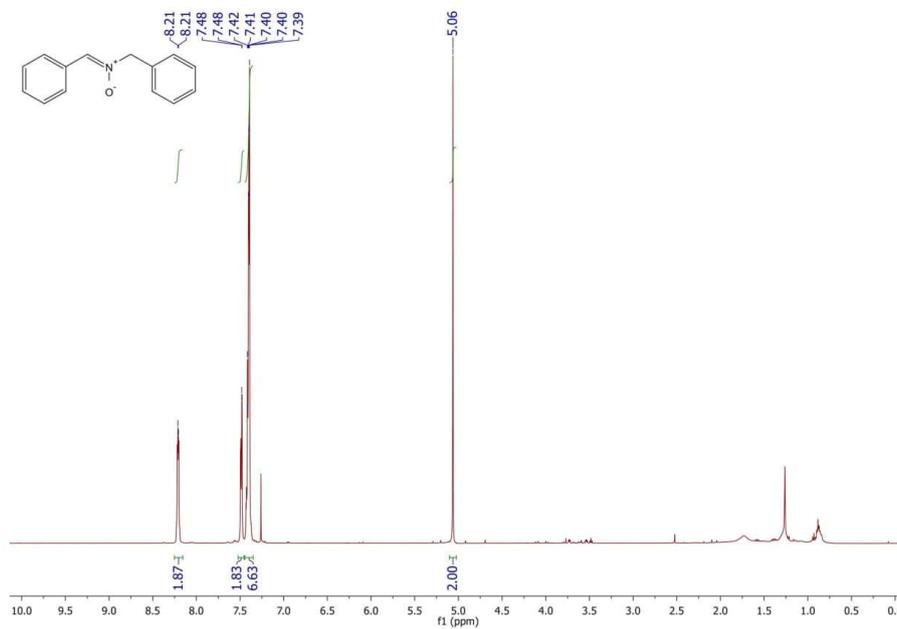
2-(4-methoxyphenyl)-4-methylchromane





S25

(Z)-N-benzyl-1-phenylmethanimine oxide



S26

Chapitre 7. Conclusion

En conclusion, dans le cadre de ces travaux, nous avons réussi à développer deux plateformes d'organophotocatalyse dont l'une se base sur des *s*-tétrazines et l'autre sur des heptazines.

Dans un premier temps, nous avons préparé une chimiothèque comportant des tétrazines de structure, et de potentiels de réduction divers. L'évaluation systématique des propriétés physicochimiques des composés obtenus nous permet d'établir une relation structure-activité. Nous avons porté une attention particulière aux motifs de 3,6-dialcoxy et 3,6-diaryloxy-*s*-tétrazines car ils présentent des rendements quantiques de fluorescence considérablement améliorés par rapport au **pytz**, la tétrazine employée par Biswas, et cela d'autant plus que la synthèse de ces composés, qui passe par la substitution nucléophile aromatique, est simple à effectuer. Nous avons ensuite évalué les propriétés photo-oxydantes des tétrazines dans des réactions photorédox connues, effectuées jusqu'alors par des catalyseurs organométalliques, à savoir : la réaction de nitroso-Diels-Alder oxydante, l'oxydation d' α -carbamoysulfides et la photo-oxydation d'hydroxylamine en nitrones.

A notre grande surprise, la réaction de **NDA** oxydante peut se produire en absence de lumière tout en conservant un bon rendement du produit cycloadduit quelle que soit la nature du solvant. Cette observation a suggéré que l'état fondamental de la tétrazine est suffisamment capable d'oxyder des hydroxylamines, en bénéficiant de l'aspect « downhill shifting » lié au caractère irréversible et exothermique de la réaction de cycloaddition subséquente. Pour les deux autres réactions, une irradiation lumineuse pour faire parvenir les tétrazines à leur état excité est indispensable, les espèces activées interagissent ensuite avec leurs substrats pour produire les produits finaux.

Plus intéressant encore, nous nous sommes aperçus que les tétrazines actives dans chacune des réactions précédemment mentionnées sont aisément formées *in situ* à partir de la 3,6-dichloro-*s*-tétrazine commercialisée. Cet aspect pratique s'ajoute à la liste déjà longue des avantages des tétrazines par rapport aux composés organométalliques en tant que photocatalyseurs.

Nous pensons que le nombre des modèles réactionnels photorédox qui prennent éventuellement des tétrazines comme photocatalyseurs pourrait largement dépasser celui des exemples cités dans ces travaux. Il ne reste qu'à trouver les tétrazines de structure et de potentiel de réduction appropriés pour une réaction précise.

Dans un second temps, nous avons mené une étude approfondie sur les heptazines, une famille des molécules aromatiques que l'on peut considérer comme parentes des tétrazines. Les unes comme les autres sont très électrodéficientes grâce à une proportion élevée d'azote. En nous appuyant sur la mécanochemie, nous avons réussi à établir une nouvelle procédure de synthèse d'heptazines plus rapide, plus efficace et moins dangereuse que celles employées auparavant. La difficulté synthétique liée à la préparation de la trichloroheptazine, le seul précurseur à groupes échangeables, était effet le principal obstacle qui décourageait jusqu'alors tous ceux qui s'intéressaient à étudier les heptazines. Nous préparons ainsi la

tris(diéthylpyrazolo)heptazine portant trois groupes partants diéthylpyrazolyl. Ce composé subit aisément une substitution nucléophile aromatique consistant en un remplacement des groupes partants pyrazolyl par divers nucléophiles. En utilisant différents types de nucléophiles allant des alcools aux thiols en passant par des amines, nous avons obtenu une large gamme de structures d'heptazines dont les 2,5,8-trialcoxyheptazines. Ces derniers ont fait objet d'une évaluation systématique de leurs propriétés physicochimiques. Ils ont été ensuite impliqués dans certaines réactions photorédox en tant que photooxydants.

Malgré un état fondamental moins oxydant que celui des tétrazines, les heptazines présentent (à minima) le même pouvoir oxydant à l'état excité, ce qui en fait, de même que les tétrazines, l'un des meilleurs photooxydants en théorie. Comme les tétrazines, les heptazines catalysent efficacement la réaction du clivage oxydatif du sulfure de carbamoyle avec des nucléophiles ou encore l'oxydation des hydroxylamines en nitrones. Nous avons montré que, non seulement les heptazines étaient des photooxydants très efficaces, mais qu'ils permettaient l'oxydation de thioéthers, et thioaminals en les carbocations correspondants, une occurrence encore jamais observée avec un photocatalyseur organique. L'heptazine substituée par trois restes trifluoroéthoxy, notamment, peut être considérée à ce jour comme sans doute l'un des plus puissants photocatalyseurs organiques. Associée à sa longue durée de vie à l'état excité, cette molécule est certainement très prometteuse pour les travaux futurs dans cette direction. Des travaux supplémentaires pourraient aussi être effectués en vue d'introduire de structures chirales au catalyseur, ce qui lui permet de conduire des processus photorédox de manière stéréosélective.

Pour résumer, nous avons, non seulement amené des développements remarquables dans la synthèse d'aromatiques fluorescents polyazotés mais également démontré leur exceptionnel potentiel en photocatalyse oxydante, une percée tout à fait remarquable dans un domaine émergent jusqu'à présent dominé par l'usage de composés organométalliques.

Titre : Développement de nouveaux photocatalyseurs à base de tétrazines et d'heptazines.

Mots clés : tétrazine, heptazine, photocatalyse, fluorescence

Résumé : L'application de la photocatalyse en synthèse organique a connu un grand essor depuis une décennie. Cependant, la majorité des photocatalyseurs actuellement utilisés sont des composés organométalliques qui, malgré une efficacité remarquable, sont toxiques et coûteux. Les travaux présentés dans ce manuscrit s'inscrivent dans le cadre d'un effort qui s'intensifie au cours de ces dernières années afin de trouver de nouvelles plateformes de catalyse photorédox efficaces et sans métaux. Deux familles de composés aromatiques azotés y ont été étudiées : les *s*-tétrazines et les heptazines. Ce sont des molécules fluorescentes qui sont réduites de manière réversible à un haut potentiel de réduction à l'état excité.

Les études sur les *s*-tétrazines, que ce soit sur leur synthèse, leurs propriétés physicochimiques, ou encore leur relation structure-activité, sont assez

complètes. Toutefois, celles sur les heptazines ne le sont pas, du fait de la synthèse assez délicate de leur précurseur principal.

La première partie de ce manuscrit est donc consacrée aux *s*-tétrazines. En particulier, leurs capacités photooxydantes ont été évaluées dans plusieurs modèles réactionnels qui étaient jusqu'alors réservés aux composés organométalliques.

La deuxième partie concerne les heptazines et commence par la mise en place d'une nouvelle voie de synthèse efficace et moins dangereuse. On a procédé à la synthèse de différentes heptazines, suivie d'une évaluation systématique de leurs propriétés physicochimiques. Quelques réactions photorédox ont été effectuées en présence d'heptazines afin d'avoir un aperçu préliminaire global sur leur activité photorédox.

Title : Development of new photocatalysts based on tetrazines and heptazines.....

Keywords : tetrazine, heptazine, photocatalysis, fluorescence

Abstract : The application of photocatalysis in organic synthesis has known a great growth over the past decade. However, the majority of photocatalysts currently used are organometallic compounds which, despite remarkable efficiencies, are toxic and expensive. The work presented in this manuscript is a part of an effort that has intensified in recent years to find new efficient, metal-free photoredox catalysis platforms. Two families of nitrogenous aromatic compounds were studied there : The *s*-tetrazines and the heptazines. They are fluorescent molecules which are reversibly reduced at a high reduction potential in the excited state.

While the studies on *s*-tetrazines, whether on their synthesis, their physicochemical properties, or their structure-activity relationship are quite complete,

those on heptazines are not. And this is likely because of rather delicate and dangerous overall synthesis procedures.

The first part of this manuscript is therefore devoted to *s*-tetrazines. In particular, their photooxidizing capacity has been evaluated using several reaction models which had been so far been used for organometallic compounds.

The second part concerns the heptazines and begins with the establishment of a new efficient and less dangerous synthetic route. Different heptazines have been synthesized, and followed by a systematic evaluation of their physicochemical properties. A few photoredox reactions have been carried out in the presence of heptazines in order to gain an overview of their photoredox activity.

