



HAL
open science

Catalyse photorédox duale benzophénone/cuivre appliquée à l'alkylation de liaisons C-H par réaction de type Giese

Baptiste Abadie

► **To cite this version:**

Baptiste Abadie. Catalyse photorédox duale benzophénone/cuivre appliquée à l'alkylation de liaisons C-H par réaction de type Giese. Chimie organique. Université de Bordeaux, 2021. Français. NNT : 2021BORD0368 . tel-03537451

HAL Id: tel-03537451

<https://theses.hal.science/tel-03537451>

Submitted on 20 Jan 2022

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.

THÈSE PRÉSENTÉE
POUR OBTENIR LE GRADE DE
DOCTEUR DE
L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES CHIMIQUES
SPÉCIALITÉ
CHIMIE ORGANIQUE

Par Baptiste ABADIE

**Catalyse photorédox duale benzophénone/cuivre appliquée
à l'alkylation de liaisons C–H par réaction de type Giese**

Sous la direction de : Jean-Marc VINCENT et Patrick TOULLEC

Soutenue le 16 décembre 2021

Membres du jury :

M. Riant, Olivier	Professeur, Université catholique de Louvain	Rapporteur
M. POISSON, Thomas	Professeur, INSA Rouen	Rapporteur
M. LAKHDAR, Sami	Chargé de recherche, CNRS, Toulouse	Examinateur
M. LANDAIS, Yannick	Professeur, Université de Bordeaux	Président
M. VINCENT, Jean-Marc	Directeur de recherche, CNRS, Bordeaux	Directeur de thèse
M. TOULLEC, Patrick	Professeur, Université de Bordeaux	Co-directeur de thèse

REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier le professeur Olivier Riant de l'université catholique de Louvain et le professeur Thomas Poisson de l'INSA Rouen d'avoir accepté de juger mon manuscrit de thèse. J'aimerais également remercier Dr. Sami Lakhdar de l'université de Toulouse et le professeur Yannick Landais d'avoir accepté d'évaluer mes travaux.

Je tiens particulièrement à remercier mes directeurs de thèse Jean-Marc Vincent et Patrick Toullec, pour m'avoir donné l'opportunité de travailler sur ce projet de thèse. Mes plus sincères remerciements pour Jean-Marc, je n'aurais pas pu imaginer un meilleur encadrement pour cette thèse. Tu m'as laissé beaucoup d'autonomie, mais tu venais également quasi-quotidiennement me donner de nouvelles idées, qui marchaient à chaque fois. C'est grâce à toi que j'ai pu obtenir ces résultats, merci pour tout. Merci à Patrick, c'est en grande partie grâce au stage de Master 2 que j'ai eu envie de rester dans l'équipe de recherche pour trois ans de plus. Merci pour toutes les anecdotes partagées, que ce soit au laboratoire, ou avec un cigare au bord de la piscine.

Un grand merci à tous les membres permanents de l'équipe NEO : Clothilde pour sa bonne humeur au labo et pour m'avoir écouté râler de temps en temps, Damien et Pascale pour les sessions mots fléchés du matin, ainsi que Guillaume et tous les autres membres du groupe. J'aimerais également remercier Dr. Dario Bassani pour son cours de photonique moléculaire qui aura été d'une aide précieuse pour ma thèse et pour la rédaction.

J'aimerais également remercier tous les membres de l'équipe CSH : Fred, Philippe H., Philippe P. (dont le conseil du Clayden en M1 m'a bien aidé), Eric, Magali et surtout Mumu pour ta bonne humeur (même si tu râles à chaque fois que je viens aux gouters), pour les HPLC chirales et pour m'avoir rappelé de mettre la blouse quand il fait froid.

Un grand merci au docteur Redouane Beniazza, mon encadrant lors de mon premier stage en laboratoire dans le groupe NEO. Tu m'as énormément appris juste en l'espace de deux mois, ce qui m'a poussé à continuer dans la recherche. J'espère qu'on se recroisera un jour, je te souhaite plein de réussite au Maroc.

Je tiens à remercier Nathan McClenaghan (NEO) et Gediminas Jonusauskas (LOMA) pour les analyses d'absorption transitoire. Merci également à Raphael Méreau (THEO, ISM) pour les calculs réalisés, et à tout le service CESAMO pour les analyses de masse (Claire Mouche, Yann Rayssac, Christelle Absalon) et RMN (Yannick Chollet, Cybille Rossi et Zidane Mdarhri). Merci Zidane d'être toujours présent pour aller boire un verre (et d'être le dernier debout).

J'aimerais remercier toutes les personnes avec qui j'ai pu passer du temps pendant cette thèse, en commençant par les anciens. Merci à Julien et Nicolas, notamment pour ces vendredis après-midi Skyrock au labo, la meilleure façon de finir la semaine, mais aussi pour toutes les soirées passées ensemble. Merci également à Jonathan (le poireau), tu m'auras fait rêver dans les quelques soirées qu'on a pu passer ensemble, notamment pour tes 30 ans (il me tarde les 40 (bientôt)). Merci également à Alexis pour m'avoir montré comment joue un vrai n°9, sûrement la touche lyonnaise. J'aimerais aussi remercier Vincent, c'était toujours un plaisir d'entendre cet accent mélodieux qui me donnait l'impression de parler avec François l'embrouille. Merci à Khalyan « je t'aime » et Obi « c'est dommage » pour votre sourire à toute épreuve, je vous souhaite que du bonheur pour la suite.

Du côté de NEO, j'aimerais remercier Dorian et Zhen, partenaires de bureau pendant quelques temps (merci pour cette bonne odeur de cuisine asiatique tous les midis dans le bureau !). Je tiens particulièrement à remercier Maxime, que j'ai eu le plaisir de côtoyer depuis mon stage de L3, toujours partant pour une soirée, et dont j'apprécie énormément les conversations de cinéma et musique jusqu'à l'aube. Merci à Amaury et Alex pour le petit weekend à Amsterdam bien sympathique !

Je tiens à remercier Laura, que je côtoie depuis maintenant un moment. Depuis les barathons en début de Master, aux cours improvisés de chimie orga où tu testais ma patience, jusqu'au jour de la soutenance. Tu es une des personnes les plus passionnée et motivée que j'ai pu rencontrer, et je me fais aucun souci pour la suite de ta carrière, tu mérites plein de succès.

J'aimerais également remercier Axel, mon voisin de bureau, notamment pour m'avoir beaucoup aidé pendant la rédaction, mais aussi tout le long de la thèse. Je me rappellerai toujours cette soirée chez Borja (le retour surtout), en espérant que tu te rappelleras des prochaines. Je te souhaite plein de réussite pour la suite !

Merci à Kevin pour ses précieux conseils aux échecs (tu l'achètes ou pas ???!), à Quentin (et ses pieds de Patagonie) pour son transfert d'énergie quotidien, Morgan et Alex, la relève (le labo est entre de bonnes mains (ou pas!)), et à Mama pour toutes les soirées, et pour la musique incroyable que tu mets quand je passe dans ton labo.

Tengo que cambiar de idioma para ti Borja, sabes que me encanta mucho hablar castellano. Muchas gracias por todo el tiempo que hemos pasado juntos : el futbol, las fiestas (en la ciudad o clandestinas), y el que queda. Siempre seras el bienvenido en Bordeaux o en el pais basco de

francia (el mejor). Esperando que lleguen (ya) tu defensa y las varias fiestas del futuro. Es un verdadero placer conocerte, te deseo mucho éxito para el futuro.

Victor (Dr. Dubois), alias le rouquin, beaucoup de choses à dire pour toi mais je vais être bref (c'est une vaste blague j'espère !). Merci pour les quelques pauses clopes passées ensemble, les brainstormings de chimie, les innombrables trajets en voiture pour aller au foot. Je n'avais jamais vu de geyser avant de te rencontrer, et c'est toujours un plaisir de déchiffrer ce que tu dis après quelques verres. J'attends avec impatience qu'on aille monter un labo en argentine (ou notre bar à tapas tant qu'à faire !).

Merci à Guillaume Clermont (Guigui), pour m'avoir inclus dans votre routine de kebabs mensuels, mais surtout pour les blagues de haute volée que tu nous sors sans relâche, toujours avec le même espoir (vain) de me faire décrocher un sourire (aucune n'arrivera au niveau du zwitterion). Il me tarde de fêter ton diplôme !

Merci à tous les footballeurs du jeudi midi, un des moments les plus importants de la semaine, qui permettait de décompresser quand c'était nécessaire, même si les jeudis après-midi étaient rudes.

J'aimerais également remercier tous les doctorants et post-doctorants avec qui j'ai eu le plaisir d'échanger pendant ces 3 ans : Avicit, Matthieu, Mattéo et Victor (la relève chez NEO), Axelle, Damien, Rongyu, Iman, Lisa, Claire et tous les stagiaires passés dans l'équipe, mais particulièrement Alexandre et Murat que j'ai eu le plaisir d'encadrer.

Merci à tous mes amis tarnosiens. Malgré la distance ces dernières années, vous avez toujours été là pour moi, hâte de vous revoir !

Un grand merci à ma famille : mes parents qui m'auront toujours poussé à faire de longues études, c'est grâce à vous que j'en suis là, merci pour tout. Merci à ma sœur de m'avoir montré la voie de la science, et à mon frère pour m'avoir montré à quoi je ressemblerai chauve. Merci à Lee pour les quelques parties de Fifa, et à Dédé pour les verres partagés à Bordeaux.

Le dernier remerciement revient à Mélissa, my darling, tia buena, pour m'avoir soutenu tout le long de la thèse, et surtout supporté quand ça n'allait pas au labo, je sais que ce n'était pas facile. Ces soirées passées les deux seuls sur la piste de danse m'ont fait oublier tout le reste quand j'en avais besoin. Je n'ai pas les mots pour te dire à quel point je suis reconnaissant pour tout ce que tu m'as apporté depuis qu'on s'est rencontrés.

TABLE DES MATIERES

ABREVIATIONS.....	9
INTRODUCTION GENERALE.....	13
CHAPITRE I : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE.....	15
I-La chimie radicalaire en synthèse organique.....	17
I – 1 – Structure et réactivité d'un radical.....	18
I – 1 – A – Structure.....	18
I – 1 – B – Méthode de génération de radicaux.....	21
I – 1 – C – Réactivité générale d'espèces radicalaires.....	21
I – 2 – Principales réactions radicalaires en synthèse organique.....	23
I – 2 – A – Réaction radicalaire en chaîne.....	23
I – 2 – B – Réaction d'ATRA.....	25
I – 2 – C – Hydroalkylation d'alcènes : Réaction de Giese.....	26
II-Catalyse photorédox.....	28
II – 1 – Principes fondamentaux.....	29
II – 1 – A – Interaction lumière-matière.....	29
II – 1 – B – Absorption d'énergie.....	31
II – 1 – C – Processus de désactivation radiatifs.....	32
II – 1 – C – a) Fluorescence :.....	32
II – 1 – C – b) Phosphorescence :.....	33
II – 2 – Désexcitation non-radiative : Réactivité de l'état excité.....	34
II – 2 – A – Réactions photochimiques unimoléculaires.....	34
II – 2 – A – a) Photoisomérisation.....	34
II – 2 – A – b) Réaction de type Norrish de type I :.....	35
II – 2 – A – c) Réaction de Norrish de type II :.....	36
II – 2 – B – Réactions photochimiques bimoléculaires.....	37
II – 2 – B – a) Transfert d'énergie :.....	37
II – 2 – B – b) Transfert d'électron :.....	39
II – 2 – B – c) Transfert d'atome d'hydrogène :.....	43
II – 3 – Les différents types de photocatalyseur.....	44
II – 3 – A - Photocatalyseurs (organo)métalliques.....	44
II – 3 – B - Photocatalyseurs organiques.....	48
II – 3 – C - Benzophénone et autres cétones aromatiques.....	50
III-Hydroalkylation d'alcènes par catalyse photorédox.....	53
III – 1 – Activation du donneur par transfert d'électron (SET).....	54
III – 1 – A – Photocatalyseurs organométalliques :.....	54
III – 1 – B – Photocatalyseurs organiques :.....	63
III – 2 – Activation du donneur par transfert d'atome d'hydrogène (HAT).....	69
III – 2 – A – HAT direct.....	69
III – 2 – A – a) Photocatalyseurs organiques :.....	69
III – 2 – A – b) Photocatalyseurs métalliques :.....	77
III – 2 – 2 – HAT indirect.....	82
CHAPITRE II : HYDROALKYLATION D'ALCENES PAR ACTIVATION C(sp³)-H PHOTOINDUITE 91	
I – Etat de l'art.....	93
II – Photocatalyse dual benzophénone/cuivre.....	99
II – 1 – Méthodologie / Optimisation des conditions réactionnelles.....	99
II – 1 – A – Catalyseur métallique.....	100
II – 1 – B – Ratio photocatalyseur / métal.....	102
II – 1 – C – Photocatalyseur.....	103
II – 1 – D – Stœchiométrie donneur/accepteur.....	103

II – 1 – D – Groupement protecteur des amines.....	104
II – 1 – E – Solvant, concentration (en acrylate) et source d’irradiation.....	105
II – 2 – Etude de la réaction d’hydroalkylation d’alcènes par photocatalyse duale BP/Cu(OAc) ₂	107
II – 2 – A – Champ d’application de la réaction.....	107
II – 2 – B – Limitations.....	111
II – 3 – Etude mécanistique.....	114
II – 3 – A – Suivi RMN ¹ H.....	114
II – 3 – B – Spectroscopie UV-Visible.....	117
II – 3 – C – Incorporation de deutérium.....	122
II – 3 – D – Mécanisme réactionnel proposé.....	125
CHAPITRE III : HYDROACYLATION D’ALCENES PAR ACTIVATION C(sp²)-H PHOTOINDUITE D’ALDEHYDES AROMATIQUES.....	129
I – Etat de l’art.....	131
II – Etude de l’hydroacylation d’alcène par photocatalyse duale carbonyle/Cu(OAc)₂.....	134
II – 1 – Optimisation.....	134
II – 2 – Champ d’application et limitations de la réaction.....	136
II – 3 – Réaction d’ATRA vs hydroacylation : résultats préliminaires.....	139
CHAPITRE IV : ALKYLATION D’ANILINES PHOTOCATALYSEE PAR UN COMPLEXE (DMEDA)Cu^{II}-BP.....	145
I – Etat de l’art.....	147
II – Alkylation des liaisons C(sp³)-H des N-alkyl anilines photocatalysée par le complexe [Cu(DMEDA)₂(BPCO₂)₂(H₂O)₂].....	148
II – 1 – Etude de la sélectivité / Optimisation.....	148
II – 2 – Etude du champ d’application de la réaction.....	150
II – 3 – Sélectivité et limitations :.....	154
II – 4 – Multi-catalyse.....	157
II – 5 – Alkylation de thioéthers.....	160
III – Etude du mécanisme :.....	161
III – 1 – Piégeage du radical α-amino.....	162
III – 2 – Incorporation de deutérium.....	164
III – 3 – Spectroscopie UV-Visible.....	165
III – 3 – A – Spectroscopie à l’état stationnaire.....	165
III – 3 – B – Spectroscopie d’absorption transitoire.....	167
III – 6 – Impact de la nature du ligand sur la réactivité.....	172
III – 7 – Modélisation.....	174
IV – Hydroalkylations énantiosélectives : études préliminaires.....	177
V – Hydroalkylations d’imines : résultats préliminaires.....	180
CONCLUSION GENERALE - PERSPECTIVES.....	185
PARTIE EXPERIMENTALE.....	189
I – General information.....	191
II – Irradiation setups.....	191
III– General procedures.....	193
IV – Products characterization.....	195
ANNEXES.....	249
REFERENCES.....	253

ABBREVIATIONS

2-CIAQ : 2-chloroanthraquinone

4CzIPN : 1,2,3,5-Tetrakis(carbazol-9-yl)-4,6-dicyanobenzene

Ac : Acétyle

AcOH : Acide acétique

AIBN : Azobisisobutyronitrile

Alk : Alkyle

APG : Acide phénylglyoxylique

APTS : Acide *para*-toluène sulfonique

Ar : Argon

Ar (substituant) : Aryle

ATRA : Atom Transfer Radical Addition

ATRP : Atom Transfer Radical Polymerization

BHT : 2,6-di-*tert*-butyl-4-méthylphénol

Boc : *tert*-butoxycarbonyle

BP : Benzophénone

BPSS : disodium benzophenonedisulfonate

BV : Basse Valente

CCM : Chromatographie sur Couche Mince

Cf. : *Confer*

CFL : Compact Fluorescent Light

CLOA : Combinaisons Linéaire d'Orbitales Atomiques

CTC : Complexe de Transfert de Charge

CuAAC : Copper Azide-Alkyne Cycloaddition

Cz : Carbazole

DBU : 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène

DCM : Dichlorométhane

DFT : Density Functional Theory

Dha : Déhydroalanine

DMA : *N,N*-diméthylaniline

DMAP : Diméthylaminopyridine

DMEDA : Diméthyl éthylène diamine

DMSO : Diméthylsulfoxyde
dr : Ratio diastéréoisomérique
EA : Acétate d'éthyle
EDA : Ethylène diamine
EDG : Electron-Donating Group
EDL : Energie de Dissociation de Liaison
ee : Excès énantiomérique
EnT : Energy Transfer
Eq : équivalent(s)
Etc. : *et caetera*
er : Ratio énantiomérique
ET : Etat de transition
ETBE : Ethyl *tert*-butylether
et coll. : et collaborateurs
EWG : Electron-Withdrawing Group
Fmoc : Fluorénylméthoxycarbone
FRET : Förster Resonance Energy Transfer
HAT : Hydrogen Atom Transfer
HO : Haute Occupée
HOMO : Highest Occupied Molecular Orbital
HRMS : High Resolution Mass Spectroscopy
IC : Conversion interne
ie : *Id Est*
ISC : Croisement inter-système
LED : Light-Emitting Diode
LMCT : Ligand to Metal Charge Transfer
LUMO : Lowest Occupied Molecular Orbital
Met : Méthionine
MLCT : Metal to Ligand Charge Transfer
MVK : Methyl Vinyl Ketone
Ox : Oxydation
PC : Photocatalyseur

PCET : Proton-Coupled Electron Transfer
PE : Ether de pétrole
PET : Photoinduced Electron Transfer
PG : Protecting Group
PMP : Paraméthoxyphényl
POM : Polyoxométallate
Rdt : Rendement
Red : Réduction
RHAT : Reverse Hydrogen Atom Transfer
RMN : Résonance Magnétique Nucléaire
RPE : Résonance Paramagnétique Electronique
rr : ratio régioisomérique
SCE : Saturated Calomel Electrode
SET : Single Electron Transfer
S_H2 : Substitution Homolytique d'ordre 2
SMFT : Stop-Flow Microtubing
SOMO : Singularly Occupied Molecular Orbital
ta : Température Ambiante
TBADT : TetraButylAmmonium DecaTungstate
TEMPO : (2,2,6,6-Tétraméthylpipéridin-1-yl)oxy
Tf : Triflate
TFA : Acide trifluoroacétique
THF : Tétrahydrofurane
THP : Tétrahydropyrane
TMEDA : Tétraméthyléthylènediamine
TsOH : Acide Tosylique
UV : Ultra-Violets
vs : *Versus*

INTRODUCTION GENERALE

La réaction de Giese par catalyse photorédox est devenue récemment une des méthodes de formation de liaisons C–C les plus étudiées en chimie radicalaire. L'utilisation d'un catalyseur photorédox permet de générer des radicaux dans des conditions douces, en comparaison avec l'approche décrite par Giese, laquelle impliquait l'utilisation de composés toxiques comme des hydrures d'étain. Cette approche photochimique est ainsi très attractive. Parmi les limitations de la réaction de Giese « classique » on peut citer l'utilisation de réactifs toxiques tels que les hydrures d'étain, mais également les difficultés liées à l'utilisation d'accepteurs hautement polymérisables, tels les acrylates, qui mène majoritairement à une polymérisation radicalaire.

Dans la première partie de ce manuscrit, des notions de chimie radicalaire, de photochimie et de la catalyse photorédox sont introduites. L'état de l'art de l'hydroalkylation d'alcènes par activation C(sp³)–H photocatalysée est également développé dans le premier chapitre. Cette partie regroupe des travaux réalisés en majorité durant ces 10 dernières années, accentuant l'importance actuelle de la catalyse photorédox en synthèse organique.

Dans ce contexte, le développement d'un système de photocatalyse duale benzophénone/cuivre est décrit dans le chapitre II de cette thèse. L'utilisation de la benzophénone permet de générer des radicaux sur une grande gamme de substrats (alcane, amines, alcools...), et divers accepteurs de Michael ont pu être efficacement hydroalkylés par cette méthode. L'étude du mécanisme réactionnel de cette transformation, dans lequel sont impliquées des espèces de cuivre de basse valence générées *in situ*, est également décrite dans ce chapitre.

Le chapitre III de ce manuscrit décrit l'hydroacylation d'alcène par photocatalyse duale aldéhyde aromatique/cuivre. L'utilisation d'aldéhydes aromatiques, comme le benzaldéhyde, permet de réaliser cette réaction sans utiliser de photocatalyseur, les aldéhydes jouant ce rôle. Une quantité catalytique d'acétate de cuivre (II) permet de fonctionnaliser des alcènes hautement polymérisables. Dans ce même chapitre, des résultats préliminaires sur une réaction d'ATRA entre des aldéhydes aromatiques substitués d'un atome d'halogène (Br, I) en para et des accepteurs de Michael sont également décrits.

Enfin, le chapitre IV décrit la fonctionnalisation d'anilines photocatalysée par le complexe photoréductible [Cu^{II}(DMEDA)₂(benzophénone-CO₂)₂(H₂O)₂] **1**.

Ce complexe, précédemment utilisé au laboratoire dans des réactions de CuAAC et de trifluorométhylation d'alcènes, montre une sélectivité drastiquement différente du couple BP/Cu(OAc)₂ pour la fonctionnalisation d'anilines. Une étude mécanistique, impliquant notamment de la spectroscopie d'absorption électronique à l'état stationnaire et transitoire, a été réalisée afin d'identifier les intermédiaires clés de la transformation. Ce complexe a également été utilisé en tant que catalyseur multitâche dans des réactions combinant l'hydroalkylation d'alcène et la CuAAC.

CHAPITRE I : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

I- La chimie radicalaire en synthèse organique

La chimie radicalaire, bien qu'elle soit connue de tous les chimistes aujourd'hui, a connu une émergence bien plus tardive que la chimie dite ionique. Au XIX^e siècle, le concept même d'espèces radicalaires est étranger à la majorité de la communauté scientifique, et seuls quelques chimistes tentent de définir le terme de radical. Les travaux de Gay-Lussac en 1815, notamment, ont établi les prémices de l'étude des radicaux.¹ En 1848, Edward Frankland and Herman Kolbe ont fourni de nombreux efforts afin de préparer et d'isoler ce qu'ils appelaient des radicaux organiques (l'électron n'étant pas connu à cette époque, le terme radical avait un tout autre sens qu'actuellement).²⁻⁴ Même si leurs travaux se sont révélés infructueux dans ce sens, ils sont tout de même à la base de la chimie organométallique actuelle, et ont inspiré d'autres chimistes à s'intéresser aux radicaux organiques. C'est surtout en 1900 que la chimie radicalaire prendra son essor, avec la découverte par Gomberg du radical triphénylméthyle lors de la réaction du triphénylchlorométhane avec du Zinc : « *The experimental evidence presented above forces me to the conclusion that we have to deal here with a free radical, triphenylmethyl [...] The action of zinc results, as it seems to me, in the mere abstraction of the halogen, leaving the free radical* ». ⁵

Les radicaux libres ont par la suite été considérés comme des intermédiaires réactionnels trop instables pour la synthèse organique, et ont donc peu été utilisés pendant le début du XX^e siècle. On peut tout de même noter des travaux importants dans les années 1930, comme la production de plastiques par polymérisation radicalaire (découverte révolutionnaire dans ces temps de guerre), ainsi que la réaction d'hydrobromation anti-Markovnikov d'alcène par mécanisme radicalaire décrite par Karash *et coll.*^{6,7}

C'est dans la 2^{ème} moitié du XX^e siècle, particulièrement grâce au développement et à la maîtrise de techniques analytiques (RPE) que la chimie radicalaire a été rationalisée par les scientifiques.⁸ C'est cette compréhension de la nature et de la réactivité des radicaux qui a permis le développement de la chimie radicalaire en synthèse, la rendant complémentaire à la chimie ionique.

[1] Gay-Lussac, H. L., *Ann. Chim.*, **1815**, 95, 172.

[2] Kolbe, H., Frankland, E., *Ann.*, **1848**, 65, 288.

[3] Frankland, E., *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1849**, 71, 171–213.

[4] Kolbe, H., *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1849**, 69, 257–294.

[5] Gomberg, M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1900**, 22, 757–771.

[6] Kharasch, M. S., Mayo, F. R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1933**, 55, 2648.

[7] Walling, C., Kharasch, M. S., Mayo, F. R., *J. Am. Chem. Soc.* **1936**, 61, 1711–1713.

[8] Barton, D., Parekh, S. I., *Half a Century of Free Radical Chemistry*, Cambridge University Press, **1993**.

I – 1 – Structure et réactivité d'un radical

I – 1 – A – Structure

La définition actuelle d'un radical est un composé (molécule ou ion) comportant un électron célibataire, c'est-à-dire un électron non apparié dans une orbitale moléculaire.^{9,10} Ces radicaux sont paramagnétiques, et sont très réactifs : ils présentent des temps de demi-vie très courts (généralement inférieurs à la milliseconde) et sont donc dits transitoires. Au contraire, certains radicaux sont bien plus stables du fait de leur structure particulière, et sont donc appelés radicaux persistants. C'est notamment le cas du radical triphénylméthyle.

Les radicaux ont une structure différente de leurs homologues ioniques (carbanions et carbocations). Les radicaux carbonés présentent trois formes de structures, suivant le nombre de substituants portés par l'atome de carbone. Pour les radicaux carbonés portant trois substituants, la structure majoritaire adoptée est une structure de type plan, où l'électron célibataire est localisé dans l'orbitale p orthogonale au plan ; on parle donc de radicaux à caractère π . Des exceptions, dues à des effets électroniques (pour le radical $F_3C\cdot$ par exemple) ou des effets stériques (radical adamantyle), présentent une structure pyramidale (sp^3) et sont appelés radicaux σ , mais sont assez rares. Une conséquence de cette structure plan adoptée est la perte de stéréochimie sur le carbone où le radical est généré (figure 1). C'est une des limitations importantes de la chimie radicalaire en synthèse organique.

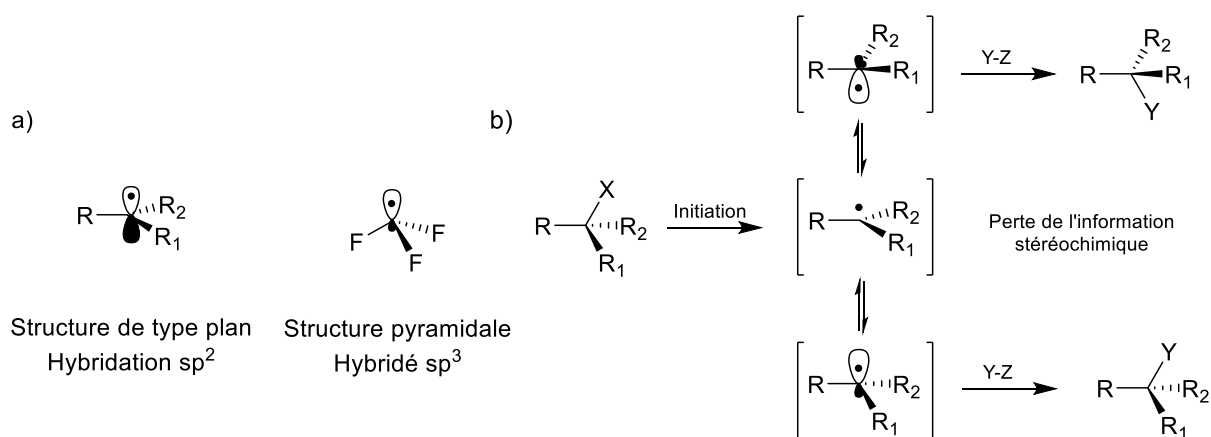


Figure 1 : a) Structure de radicaux trivalents b) Perte de l'information stéréochimique après génération du radical

[9] Clayden J., Greeves N., Warren S., Wothers P., *Organic Chemistry*, OUP Oxford, 2000

[10] Sherburn, M., *Basic Concepts on Radical Chain Reactions*, Encyclopedia of Radicals in Chemistry, Biology and Materials, Wiley, 2012.

Dans le cas des radicaux divalents (vinyles, aryles et acyles principalement), l'électron célibataire est localisé dans l'orbitale sp^2 qui est perpendiculaire au système π (figure 2). Si le composé ne comporte pas de contraintes stériques (comme pour le radical phényle), une inversion entre les deux formes est observée, semblablement aux radicaux alkyles.

Enfin, les radicaux monovalents (radical acétylénique) présentent une forme linéaire, l'électron célibataire étant dans l'orbitale sp .

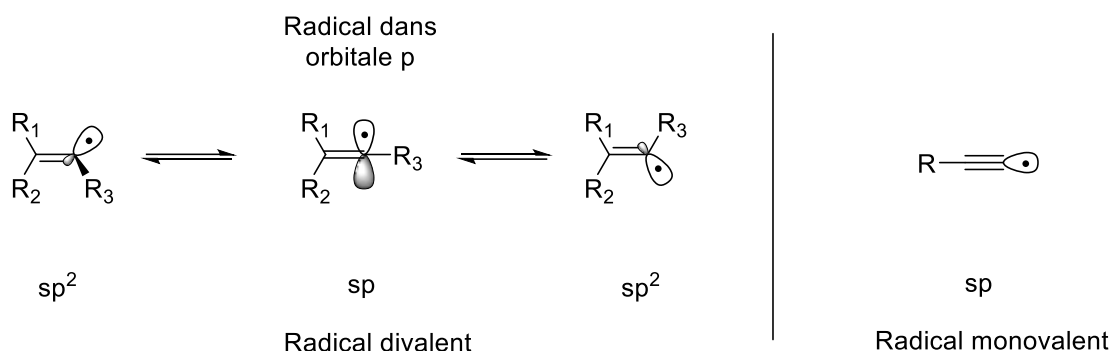


Figure 2 : Structures des radicaux di- et monovalents

Sans tenir compte des paramètres environnementaux (solvant, concentration ...), la stabilité relative des radicaux peut être étudiée. Les effets électroniques (inductifs, mésomères) et stériques, le phénomène d'hyperconjugaison ainsi que l'hybridation du radical sont les facteurs qui régissent cette stabilité. Celle-ci peut être reliée à l'énergie de dissociation de liaison (EDL) des composés R-H correspondants : plus cette énergie sera faible, plus le radical sera stable (figure 3).

Les radicaux carbonés suivent la même tendance que les carbocations vis-à-vis de leur stabilité. En effet, plus le radical sera substitué, plus il sera stable (primaire < secondaire < tertiaire). Deux facteurs sont à l'origine de cette tendance : (i) les effets inductifs (+I) des substituants permettent de stabiliser le radical, (ii) le phénomène d'hyperconjugaison. En effet, l'interaction des électrons d'une liaison σ alignée avec l'orbitale p comportant le radical permet également la stabilisation du composé.

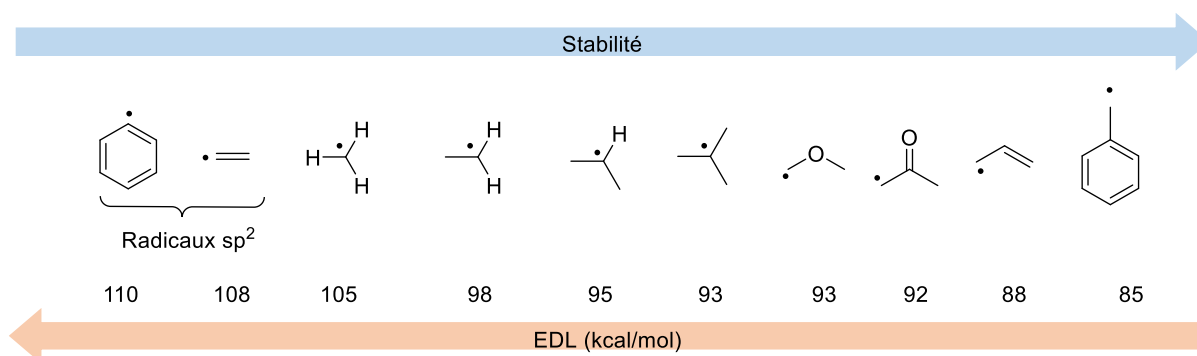


Figure 3 : Stabilité relative de radicaux carbonés

Tout comme les carbocations et les carbanions, les effets mésomères exercent une influence sur la stabilité des radicaux par résonance (figure 4). Plus le radical est délocalisé, plus il sera stable. La liaison benzylique présente ainsi une EDL plus faible que la liaison allylique.

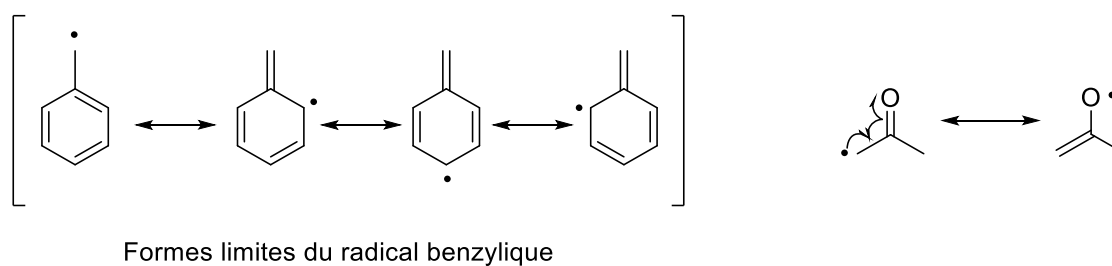


Figure 4 : Stabilisation de radicaux par effets mésomères

L'hybridation du radical (sp , sp^2 , sp^3) est également importante vis-à-vis de la stabilisation du radical. Plus le caractère s est prononcé, plus l'électron est proche du noyau, et l'EDL sera ainsi élevée. Les radicaux alkyles (p) sont donc plus stables que les radicaux vinyles et aryles (sp^2).

Enfin, les effets stériques contribuent également à la stabilisation d'un radical. Si l'encombrement autour de l'électron célibataire est très important, la réaction de dimérisation par recombinaison sera plus difficile. Le paramètre stérique joue donc sur la stabilité cinétique du radical. C'est le cas des radicaux persistants, dont l'exemple historique est le radical triphénylméthyle, décrit par Gomberg. Ces composés ont des temps de demi-vie supérieurs à la seconde, et peuvent être dans certains cas stables vis-à-vis de l'air. Ces radicaux peuvent notamment être utilisés comme piège à radicaux, comme le TEMPO par exemple.

CHAPITRE I : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

I – 1 – B – Méthode de génération de radicaux

Afin de générer un radical neutre, une rupture homolytique d'une liaison covalente doit avoir lieu. Cette homolyse est la scission d'une liaison σ et peut être initiée par activation thermique (thermolyse), lumineuse (photolyse) ou par réaction d'oxydo-réduction, entre autres. Historiquement, et dans une grande majorité des méthodologies, un amorceur est utilisé pour générer le radical (schéma 1). Un amorceur est donc défini comme un composé qui forme des radicaux libres sous *stimuli* externes, et est donc en conséquence instable sous conditions « dures ». Les amorceurs les plus courants sont les peroxydes et les composés halogénés et diazo.

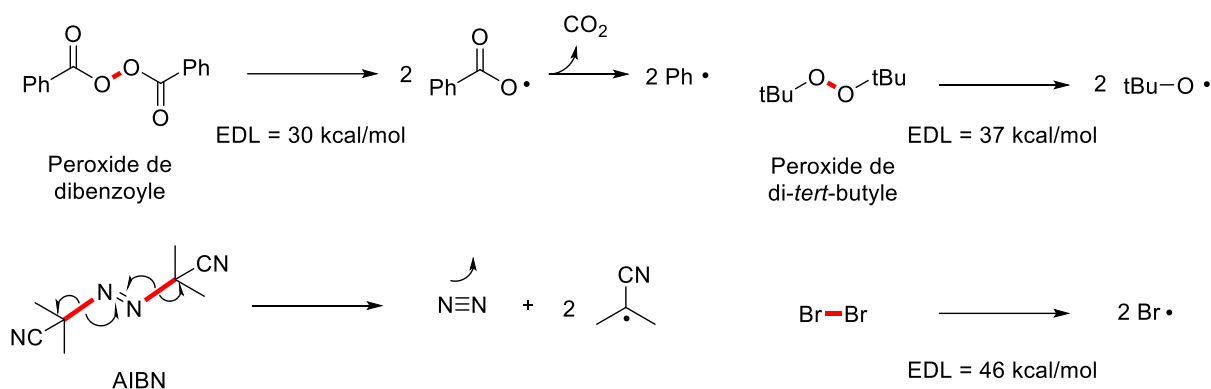


Schéma 1 : Exemples d'amorceurs communs

Le choix de l'amorceur utilisé sera déterminé par la réactivité du ou des radicaux générés, ainsi que son temps de demi-vie à la température désirée. Ce choix est primordial pour une réaction radicalaire, car la concentration de radicaux en solution a un énorme impact sur la cinétique et la sélectivité de la réaction.

I – 1 – C – Réactivité générale d'espèces radicalaires

La réactivité d'un radical carboné est déterminée par la nature de ces substituants. Les substituants donateurs d'électrons (alkyles, aryles, hétéroatomes...) vont augmenter la densité électronique sur le radical, le rendant ainsi nucléophile. En revanche, un radical portant des groupements électro-attracteurs est électrophile et a donc tendance à vouloir récupérer un électron. La théorie des CLOA (Combinaison Linéaire d'Orbitales Atomiques) permet de visualiser ces effets de substituants sur la réactivité du radical (figure 5).

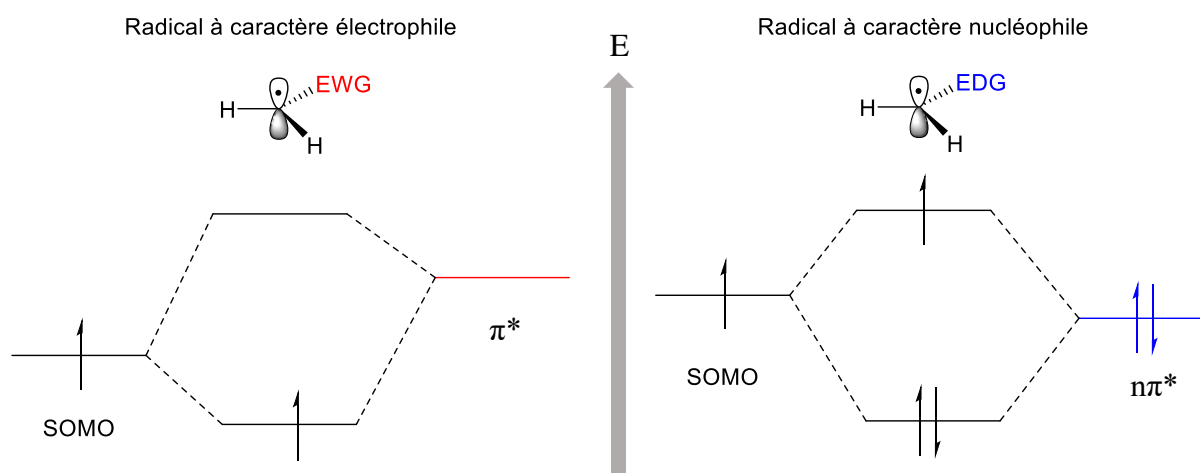


Figure 5 : Profils énergétiques de radicaux nucléophiles et électrophiles

Les substituants électro-donneurs (NR_2 , $\text{OR}\dots$) augmentent l'énergie de la SOMO (*Singularly-Occupied Molecular Orbital*) par interaction intramoléculaire avec l'orbitale non-liante $n\pi^*$ d'un hétéroatome généralement, menant à la baisse du niveau d'énergie globale. A l'inverse, les groupements attracteurs d'électrons (CO_2R , $\text{CN}\dots$), par interaction intramoléculaire avec l'orbitale antiliante π^* , abaissent l'énergie de la SOMO.

La théorie des orbitales frontières est très utile pour déterminer le type de réactivité qu'adoptera le radical (figure 6). Si l'on prend l'exemple d'une réaction entre un radical et un alcène, la SOMO peut interagir avec l'HOMO (*Highest Occupied Molecular Orbital*, appelée HO en français pour Haute Occupée) ou la LUMO (*Lowest Occupied Molecular Orbital*, appelée BV en français pour Basse Vacante) de l'alcène :

- (i) Un radical électrophile dont la SOMO est abaissée par des substituants électro-attracteurs peut interagir avec l'HOMO d'un alcène enrichi en électrons (énol, énamine, styrène...)
- (ii) Un radical nucléophile dont la SOMO est plus haute en énergie peut interagir avec la LUMO d'un alcène appauvri en électrons (acrylate, acroléine...) car elles sont proches au niveau énergétique

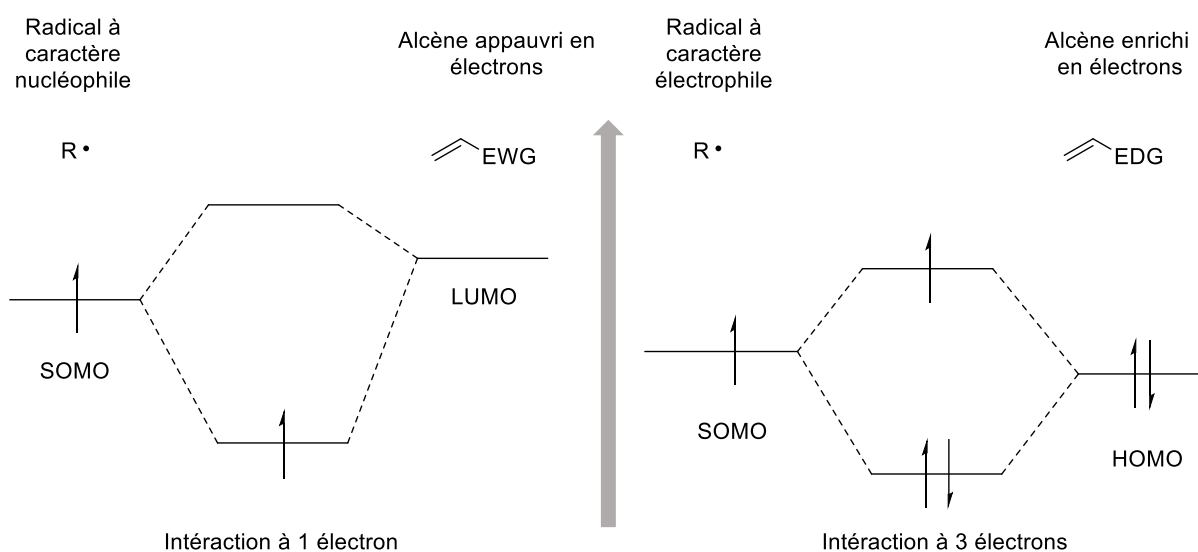


Figure 6 : Interactions des orbitales frontières de radicaux et alcènes

I – 2 – Principales réactions radicalaires en synthèse organique

I – 2 – A – Réaction radicalaire en chaîne

Afin d'introduire les différents types de réaction qu'un radical peut subir, il est primordial de présenter le mécanisme de réaction radicalaire en chaîne (schéma 2).^{11,12} Un radical étant une espèce très réactive, la probabilité pour que deux radicaux réagissent entre eux est très élevée. Les réactions radicalaires sont donc a priori peu sélectives. Du moins, c'était le cas avant le développement de réactions radicalaires en chaîne. Cette avancée a permis aux chimistes de contrôler la concentration de ces radicaux en solution, et ainsi développer des méthodologies radicalaires complexes d'une grande sélectivité.

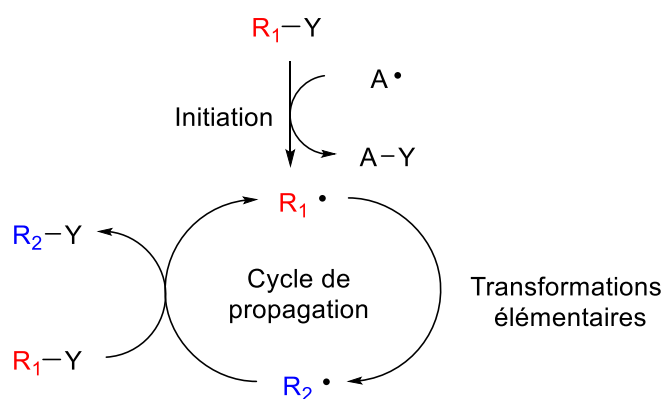


Schéma 2 : Schéma général de réaction radicalaire en chaîne

[11] Carey, F. A., Sundberg, R. J., *Advanced Organic Chemistry*, 5th ed., Springer, New York, 2007.

[12] Renaud P., Sibi M. K., *Radicals in organic synthesis*, Wiley, 2008.

Le mécanisme d'une réaction radicalaire en chaîne peut être divisé en trois parties :

- (i) L'étape d'**initiation** de radicaux (ou amorçage) : l'utilisation d'un amorceur va permettre la génération de radicaux après thermo- ou photolyse notamment. Ces radicaux peuvent ensuite interagir avec le substrat d'intérêt pour générer le radical R• désiré.
- (ii) La deuxième étape de ce mécanisme est la **propagation** : le radical généré interagit avec un ou plusieurs substrats par des réactions radicalaires élémentaires : addition radicalaire, fragmentation... A la fin du cycle de propagation, le produit désiré est obtenu, et le radical R• est dans le même temps régénéré et s'insère donc dans un autre cycle de propagation.
- (iii) La **terminaison** de chaînes (schéma 3) : ce processus non-désiré consiste en la réaction de deux radicaux entre eux, par recombinaison ou dismutation, entre autres. Ceci a pour conséquence l'arrêt du cycle de propagation.

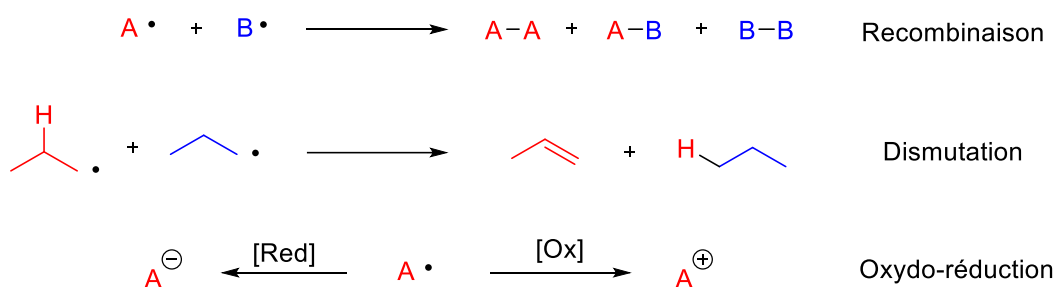


Schéma 3 : Représentation des principaux mécanismes de terminaison de chaînes

Dans une réaction radicalaire en chaîne optimale, le processus de terminaison est minimisé au maximum, l'amorceur est utilisé en très faible quantité, et le cycle de propagation de chaîne est efficace. Si l'étape de propagation est peu efficace, une grande quantité d'amorceur est nécessaire, afin de conserver une concentration en radicaux satisfaisante dans le milieu.

Durant le cycle de propagation, le radical peut subir diverses transformations, les principales étant la substitution homolytique (S_H2), l'addition radicalaire et les processus de fragmentation (schéma 4).

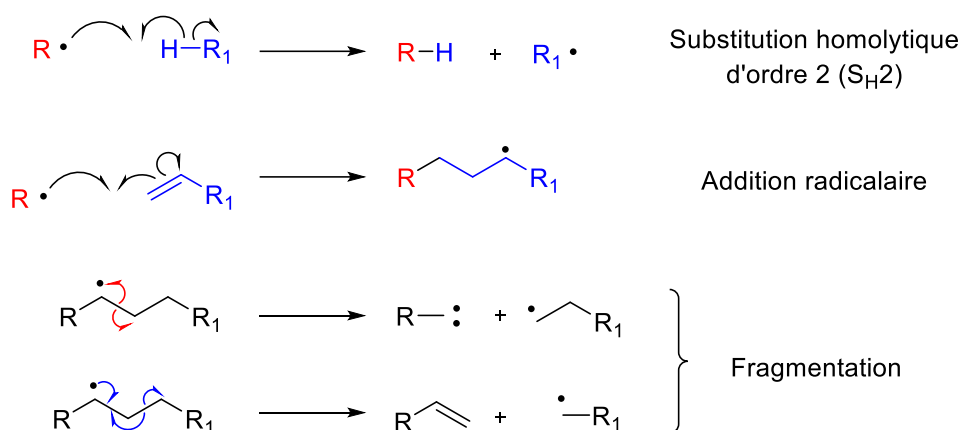


Schéma 4 : Réactions élémentaires communes

I – 2 – B – Réaction d'ATRA

Depuis sa découverte par Karash dans les années 1940, la réaction d'ATRA (*Atom Transfer Radical Addition*) s'est avérée être une méthode efficace pour la formation de liaisons C–C et C–X (schéma 5).¹³⁻¹⁶

Un des premiers exemples de cette réaction décrit par Curran *et coll.* est l'addition d'iodomalonates sur des alcènes riches en électrons.¹⁷⁻¹⁹ Ces procédés sont efficaces mais restent relativement sensibles à la nature de l'alcène. En effet, la polymérisation radicalaire peut devenir majoritaire dans certains cas.

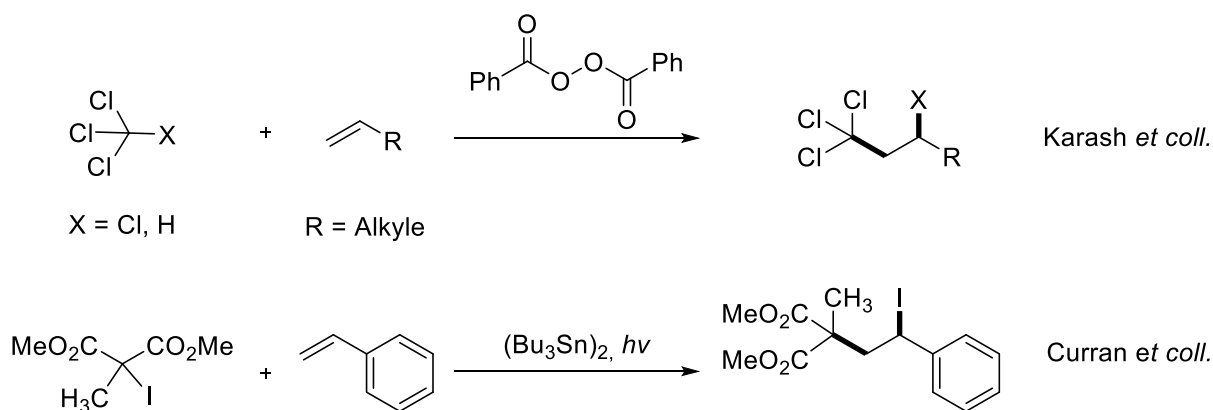


Schéma 5 : Exemples représentatifs de la réaction d'ATRA

[13] Muñoz-Molina, J. M., Belderrain, T. R., Pérez, P. J., *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2011**, 2011, 3155–3164.

[14] Studer, A., Curran, D. P., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, 55, 58–102.

[15] Kharasch, M. S., Jensen, E. V., Urry, W. H., *Science*, **1945**, 102, 128.

[16] Kharasch, M. S., Skell, P. S., Fisher, P., *J. Am. Chem. Soc.*, **1948**, 70, 1055–1059.

[17] Curran, D. P., Kim, D., *Tetrahedron*, **1991**, 47, 6171–6188.

[18] Curran, D. P., Seong, C. M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 9401–9403.

[19] Curran, D. P., Tamine, J., *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 2746–2750.

Dans une tentative de contrôler l'addition, c'est-à-dire diminuer au maximum le processus de polymérisation, des méthodologies comprenant des métaux de transition ont été développées. Minisci *et coll.* ont découvert, lors de leur étude de la polymérisation de l'acrylonitrile dans des solvants halogénés, qu'une quantité importante de sous-produits issus d'ATRA étaient formés. D'après les auteurs, des espèces à base de fer (provenant du réacteur) étaient responsables de la formation de ces produits.²⁰⁻²²

Ces observations sont à la base de la polymérisation radicalaire par transfert d'atome (ATRP), un type de polymérisation vivante, développée dans les années 1990 par les équipes de Matyjaszewski et Sawamoto.²³⁻²⁵

Des complexes de fer, ruthénium, osmium et nickel ont été utilisés dans des réactions d'ATRP, mais c'est le cuivre qui est le plus utilisé. Les complexes de cuivre sont en effet faciles à préparer et en général peu coûteux.²⁶

I – 2 – C – Hydroalkylation d'alcènes : Réaction de Giese

Historiquement, la réaction de Giese (une hydroalkylation d'alcènes par addition radicalaire) était basée sur l'utilisation d'hydruure d'étain, de conditions dures (hautes températures, irradiation) et d'un amorceur (AIBN, peroxydes...)²⁷⁻³¹

Dans ces conditions, c'est la rupture de la liaison Sn–H (EDL = 78 kcal/mol) qui initie la propagation. Comme pour la réaction d'ATRA, le radical **A** centré sur l'étain réalise une abstraction d'atome (iode, brome), et génère ainsi le radical **B** nucléophile qui s'additionne sur un alcène pauvre en électron (schéma 6). Enfin, contrairement à la réaction d'ATRA où le radical **C** récupère l'atome X, ici une abstraction d'atome d'hydrogène issu de la liaison Sn–H permet de former le produit.

[20] Minisci, F., *Gazz. Chim. Ital.*, **1961**, 91, 386–389.

[21] Minisci, F., *Chim. Ind.*, **1956**, 38, 371–382.

[22] Minisci, F., Galli, R., *Tetrahedron Lett.*, **1962**, 3, 533–538.

[23] Matyjaszewski, K., Xia, J., *Chem. Rev.*, **2001**, 101, 2921–2990.

[24] Kato, M., Kamigaito, M., Sawamoto, M., Higashimura, T., *Macromolecules*, **1995**, 28, 1721–1723.

[25] Wang, J.-S., Matyjaszewski, K., *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117, 5614–5615.

[26] Boyer C., Corrigan N. A., Jung K., Nguyen D., Nguyen T.-K., Adnan N. N. M., Oliver S., Shanmugam S., Yeow J., *Chem. Rev.*, **2016**, 116, 1803–1949.

[27] Crespi, S., Fagnoni, M., *Chem. Rev.*, **2020**, 120, 9790–9833.

[28] Gant Kanegusuku, A. L., Roizen, J. L., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2021**, 60, 21116–21149.

[29] Giese B., Lachein S., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1981**, 20, 967-967.

[30] Giese B., Dupuis J., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1983**, 22, 622-623.

[31] Giese B., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1983**, 22, 753-764.

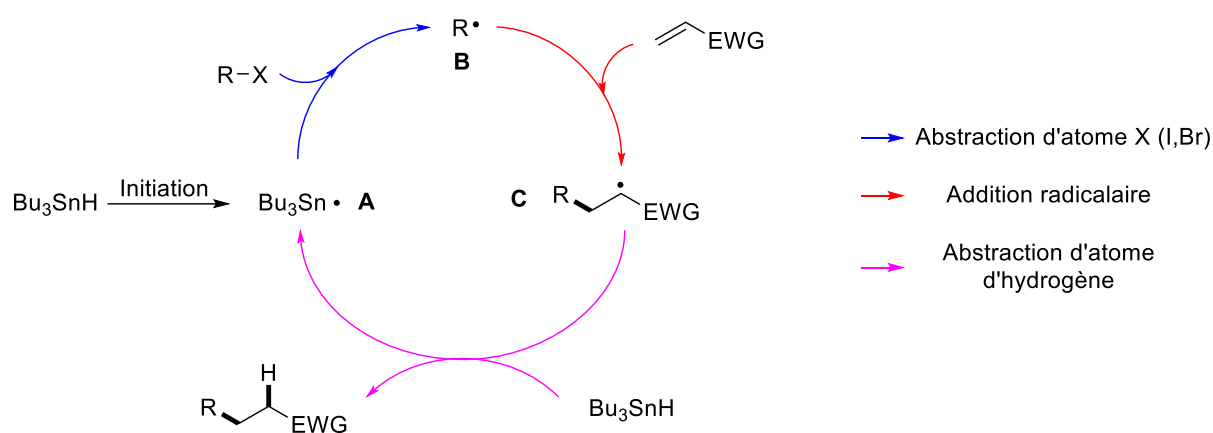


Schéma 6 : Schéma général d'une réaction de Giese médiée à l'étain

Le développement de cette réaction a notamment permis de rationaliser les cinétiques d'additions de radicaux sur des alcènes, en étudiant l'impact des effets électroniques et stériques des réactifs sur l'efficacité de la transformation. Des radicaux peuvent donc être générés à partir de composés halogénés, mais également à partir d'alcools, en utilisant la méthode de désoxygénation de Barton-McCombie.³²

Ces méthodes utilisant des composés stannylés sont certes très efficaces, mais comportent plusieurs désavantages : (i) les composés à base d'étain peuvent être très toxiques^{33,34} (ii) après réaction, les produits stannylés sont difficiles à séparer des produits d'hydroalkylation. Certaines méthodes, dont l'utilisation d'esters de Barton, ou de xanthates, ont permis de s'affranchir d'hydrures d'étain pour ces additions radicalaires, mais leurs applications étaient limitées.

La nécessité de pouvoir générer des radicaux à partir d'une grande variété de composés (alcools, amines, alcanes...), les principes de chimie verte ainsi que la démocratisation des diodes électroluminescentes (LED, *Light-Emitting Diode*) ont poussé la communauté scientifique à se tourner vers la catalyse photorédox.

[32] Barton, D. H. R., McCombie, S. W., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1975**, 16, 1574–1585.

[33] Davies A. G., *Organotin Chemistry, 2nd, Completely Revised and Updated Edition*, Wiley, **2004**.

[34] Sax's Dangerous Properties of Industrial Materials | Major Reference Works

II- Catalyse photorédox

Depuis la fin des années 2000, et les travaux de Nicewicz et Macmillan (2008),³⁵ Yoon (2008)³⁶ et Stephenson (2009)³⁷ décrits par la suite (partie II-3-A), le domaine de la catalyse photorédox a connu une renaissance en chimie organique. Les premières applications de catalyseurs photorédox en synthèse remontent aux années 1980 avec un complexe de ruthénium ($\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$),³⁸⁻⁴¹ mais c'est surtout depuis cette « renaissance » que ce domaine est en plein essor. En effet, une augmentation exponentielle est observée sur le nombre de publications dans ce domaine depuis une dizaine d'années. La catalyse photorédox est donc devenue un des domaines de recherche les plus étudiés en chimie organique.

L'utilisation de la lumière en tant qu'énergie est un défi primordial pour les chimistes, comme le décrivait Ciamician en 1912 :

*« And if in a distant future the supply of coal becomes completely exhausted, civilization will not be checked by that, for life and civilization will continue as long as the sun shines! If our black and nervous civilization, based on coal, shall be followed by a quieter civilization based on the utilization of solar energy, that will not be harmful to progress and to human happiness ».*⁴²

Les causes de ce regain d'intérêt sont nombreuses, mais la raison principale est la capacité des photocatalyseurs à convertir l'énergie de la lumière en énergie chimique, afin de générer des espèces radicalaires hautement réactives. En effet, lorsqu'il absorbe un photon, le photocatalyseur devient à la fois plus réducteur et plus oxydant que dans son état fondamental, permettant ainsi de réaliser des réactions rédox dans des conditions douces.^{43,44} L'énergie lumineuse permet de s'affranchir d'activation thermique par des températures élevées, et de l'utilisation de composés toxiques (à base d'étain notamment). De plus, les photocatalyseurs peuvent être utilisés en faible quantité, du fait de leur grande réactivité. Afin d'étudier la photochimie de ces photocatalyseurs, il est nécessaire de comprendre les principes de base de photophysique.

[35] Nicewicz, D. A., MacMillan, D. W. C., *Science*, **2008**, 322, 77–80.

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

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

[38] Pac, C., Ihama, M., Yasuda, M., Miyauchi, Y., Sakurai, H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, 103, 6495–6497.

[39] Cano-Yelo, H., Deronzier, A., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1984**, 6, 1093–1098.

[40] Cano-Yelo, H., Deronzier, A., *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25, 5517–5520.

[41] Cano-Yelo, H., Deronzier, A., *J. Photochem.*, **1987**, 37, 315–321.

[42] Ciamician, G., *Science*, **1912**, 36, 385–394.

[43] McAtee, R. C., McClain, E. J., Stephenson, C. R. J., *Trends Chem.*, **2019**, 1, 111–125.

[44] Crisenza, G. E. M., Melchiorre, P., *Nat Commun.*, **2020**, 11, 803.

II – 1 – Principes fondamentaux

II – 1 – A – Interaction lumière-matière

La lumière peut être définie à la fois comme une onde électromagnétique et une particule, le photon. Cette onde est caractérisée par une longueur d'onde (λ), qui représente la distance parcourue au cours d'une période T , à une vitesse c (équation 1).

$$\lambda = c \times T = \frac{c}{\nu} \quad E = h \times \nu = h \times \frac{c}{\lambda} \quad \text{équation 1}$$

Le spectre électromagnétique est composé de radiations de nature différentes suivant la valeur de leur longueur d'onde, allant des rayons X (< 10 nm) jusqu'aux ondes radio ($> 10^7$ nm), en passant par le domaine du visible ($\sim 380 < \lambda < \sim 750$ nm), entre autres. Chaque photon est donc caractérisé par une énergie (équation 1), où h correspond à la constante de Planck ($6,62 \cdot 10^{-34}$ J.s⁻¹) et c la célérité de la lumière dans le vide ($2,998 \cdot 10^8$ m.s⁻¹).

L'énergie d'un rayonnement est proportionnelle à sa fréquence, donc à l'inverse de sa longueur d'onde. En d'autres termes, un rayonnement de longueur d'onde élevée aura une énergie faible, et inversement. Il est important de bien différencier l'énergie d'un rayonnement de sa puissance (en Watt) et de l'intensité de la lumière.

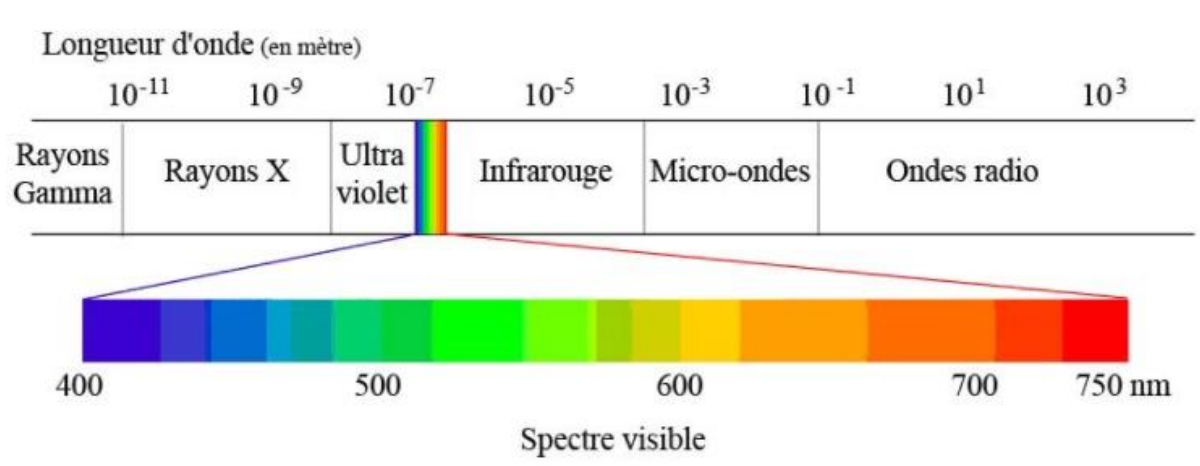


Figure 7 : Spectre électromagnétique

Les atomes et molécules, dans leur état fondamental, *ie* leur configuration électronique la plus basse en énergie, sont capables d'absorber un photon d'énergie donnée. Ces composés sont appelés des chromophores. L'énergie absorbée provoque le passage de la molécule de l'état fondamental (S_0) à un état excité (S_n).

Cette excitation est caractérisée par la promotion d'un électron localisé dans une orbitale de l'état fondamental vers une orbitale plus haute en énergie. Ce processus est défini comme une transition électronique. L'énergie nécessaire pour causer ces transitions varie du domaine de l'ultra-violet jusqu'aux infra-rouges, et seule la gamme UV-Visible sera décrite dans ce chapitre. En effet, les rayons X sont si énergétiques qu'ils causent l'ionisation d'atomes ou molécules. Ces transitions électroniques, ainsi que les différents états énergétiques d'une molécule peuvent être représentés par un diagramme de Jablonski-Perrin (figure 8).

Les lignes horizontales en trait plein représentent les différents états électroniques d'une molécule. Ils sont regroupés par leur multiplicité de spin de formule $M = 2S + 1$. L'état singulet est caractérisé par une multiplicité égale à 1 ($S = \frac{1}{2} + (-\frac{1}{2}) = 0$) et est noté S_n . L'état triplet en revanche présente une multiplicité égale à 3 ($S = 1$), les spins étant parallèles. Cet état est noté T_n .

Les lignes horizontales de traits fins représentent les différents états vibrationnels de chaque état électronique. Les états rotationnels ne sont pas représentés. Par simplicité, seuls les premiers états excités (S_1 , S_2 , T_1) sont représentés sur ce diagramme. Les différents états énergétiques sont alignés suivant l'axe vertical, correspondant à l'énergie relative entre ceux-ci. Les flèches pleines représentent les processus radiatifs de désexcitation, les autres flèches représentant des processus non-radiatifs.

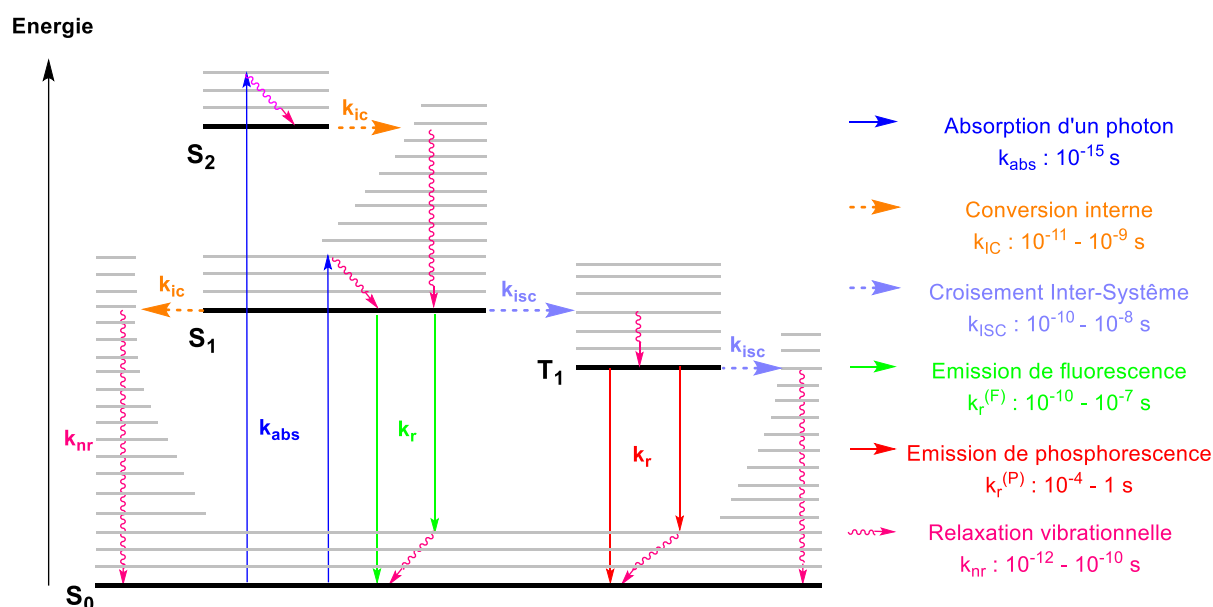


Figure 8 : Diagramme de Jablonski-Perrin

II – 1 – B – Absorption d'énergie

L'absorption d'un photon par un composé est régie par plusieurs principes fondamentaux :

- (i) Principe de Franck-Condon : Une transition électronique se produit sans changement de position des noyaux de l'entité moléculaire et de son environnement.⁴⁵
- (ii) Conservation de spin (Wigner) : Il ne peut pas y avoir de changement de multiplicité de spin ($\Delta S = 0$) lors d'une transition électronique.⁴⁶

La loi de Beer-Lambert établit que l'absorbance (A) est proportionnelle à la concentration du chromophore en solution (C), ainsi qu'au trajet de la lumière parcouru (l).

$$A = \varepsilon \times l \times C \quad T = I_T / I_0 = 10^{-A}$$

Cette loi, établie suivant les travaux de Bouguer, Beer et Lambert, décrit la perte d'intensité lumineuse lorsqu'un rayonnement monochromatique traverse une solution de chromophore de concentration C. La notion de transmittance est introduite, et correspond au rapport de l'intensité lumineuse transmise (I_T) et de l'intensité lumineuse initiale (I_0).^{47,48} La capacité d'un chromophore à absorber la lumière est caractérisée par son coefficient d'extinction molaire (ε). Cette valeur est indépendante de la concentration de l'échantillon et de sa longueur, mais dépend de la longueur d'onde du rayonnement ainsi que de la température. À la suite d'une transition électronique, la molécule se retrouve dans un état excité plus haut en énergie, et est donc instable. Le système cherche donc à retourner à l'état fondamental, par désexcitation. Dans la grande majorité des cas, le composé se désexcite jusqu'à l'état vibrationnel V_0 le plus bas en énergie de l'état électronique S_1 . Différents types de processus de désexcitation peuvent ensuite permettre au composé de retourner à l'état fondamental :

- (i) Désexcitation non radiative par émission de chaleur (relaxation vibrationnelle). L'état excité restitue simplement l'énergie absorbée par vibration moléculaire. Ce processus dépend de l'écart énergétique entre les niveaux électroniques (*Energy-Gap Law*)
- (ii) Désexcitation par émission d'un photon (fluorescence ou phosphorescence)

[45] Condon, E. U., *Phys. Rev.*, **1928**, 32, 858–872.

[46] Wigner, E. P. *Gruppentheorie und ihre Anwendung auf die Quantenmechanik der Atomspektren*, Vieweg Teubner Verlag, **1931**.

[47] Beer., *Ann. Phys.*, **1852**, 162, 78–88.

[48] I. H. Lambert, *Photometria sive de mensura et gradibus luminis, colorum et umbrae*, **1760**.

II – 1 – C – Processus de désactivation radiatifs

Le retour d'un composé dans son état fondamental par désactivation radiative est accompagné d'émission d'un photon. Ce processus peut être divisé en deux catégories : la fluorescence et la phosphorescence.

II – 1 – C – a) Fluorescence :

Ce phénomène a été décrit initialement par Herschel en 1845 lors de ces travaux sur le sulfate de quinine. Il observa un changement de couleur du composé sous une certaine incidence de la lumière, de transparent à bleu.⁴⁹⁻⁵¹

La fluorescence correspond à la transition électronique $S_1 \rightarrow S_0$, et est donc une transition à rétention de spin. Cette perte d'énergie est causée par une émission de photon, qui se produit sur échelle de temps de l'ordre de la nanoseconde. Tout comme le phénomène d'absorption d'énergie, l'émission de fluorescence est régie par des principes fondamentaux (figure 9).

La loi de Stokes établit que la longueur d'onde d'émission de fluorescence est supérieure à la longueur d'onde d'excitation.⁵² La différence d'énergie entre ces deux radiations est appelée déplacement de Stokes. Cette différence, liée au principe de Franck-Condon, est due à la perte d'énergie par relaxation vibrationnelle de S_1, V_n à S_1, V_0 . Également, la fluorescence émise correspond à une transition S_1, V_0 à S_0, V_n , puis le retour à S_0, V_0 est causé par relaxation non-radiative.

La règle de Kasha établit qu'une émission radiative (fluorescence ou phosphorescence) se fait depuis l'état excité le plus bas en énergie (S_1 ou T_1).^{53,54} Ce concept peut être étendu aux réactions chimiques, qui se produisent également depuis l'état excité le plus bas en énergie d'une multiplicité.

Bien que pour la grande majorité des fluorophores, la transition électronique mise en jeu soit la $S_1 \rightarrow S_0$, il existe certaines exceptions brisant la règle de Kasha (l'azulène notamment).

[49] Lakowicz, J. R., *Introduction to Fluorescence*. In *Principles of Fluorescence Spectroscopy*, Springer, **2006**, 1–26.
[50] Lakowicz, J. R., *Introduction to Fluorescence*. In *Principles of Fluorescence Spectroscopy*, Springer, **2006**, 63–95.
[51] Herschel, J. F. W., *Philos. Trans. R. Soc.*, **1845**, 135, 143–145.
[52] Stokes, G. G., *Philos. Trans. R. Soc.*, **1852**, 142, 463–562.
[53] Kasha, M., *Discuss. Faraday Soc.*, **1950**, 9, 14–19.
[54] Kasha, M., *J. Chem. Phys.*, **1952**, 20, 71–74.

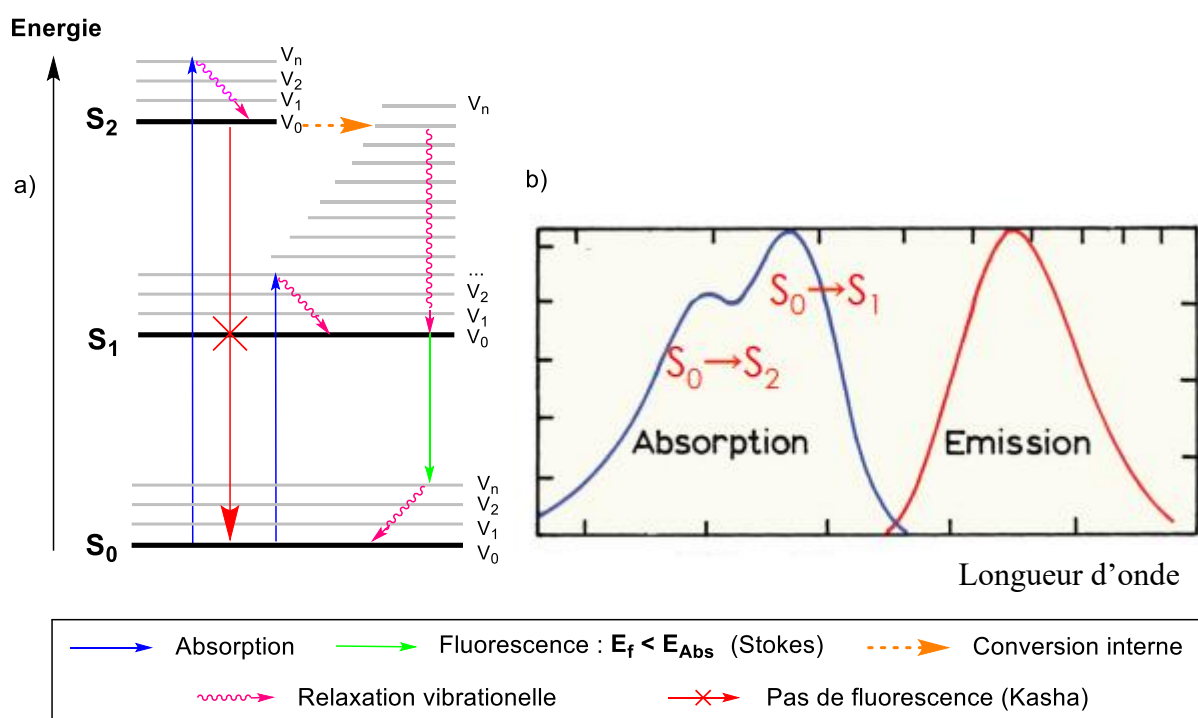


Figure 9 : Représentation des règles de Kasha et de Stokes par a) diagramme énergétique et b) spectres d'absorption et d'émission correspondants

II – 1 – C – b) Phosphorescence :

L'émission de phosphorescence correspond à une transition $T_1 \rightarrow S_0$, et est dite « interdite » de spin, d'après la loi de Wigner.⁵⁵ Ce processus est donc bien plus lent que l'émission de fluorescence, de l'ordre de 10^{-4} à 10^2 s.

Ce phénomène a été reconnu à la fin du XIXe siècle, mais c'est dans les années 1930 que l'on commence à le rationaliser.^{56,57}

Bien qu'elle soit interdite, cette transition $T_1 \rightarrow S_0$ est possible, dans le cas d'un couplage spin-orbite.

[55] Cowan, D., Drisko, R., *Elements of Organic Photochemistry*, Springer, **2012**.

[56] Bonner, J., *Science*, **1952**, 115, 273–274.

[57] Yuan, E. L., Evans, R. W., Daniels, F., *Biochim. Biophys. Acta*, **1955**, 17, 185–193.

II – 2 – Désexcitation non-radiative : Réactivité de l'état excité

La photochimie est l'étude des réactions qui peuvent survenir à l'excitation d'un système après absorption d'un photon, de l'état singulet ou triplet. La compréhension de ce phénomène est basée sur deux principes fondamentaux :

- (i) Loi de photo-activation (Grotthuss-Draper) : Seule la lumière absorbée par un système peut apporter un changement photochimique
- (ii) Loi de photo-équivalence (Stark-Einstein) : Pour une mole de photons absorbée, une mole de produit à l'état excité est obtenue

L'efficacité des différents processus photochimiques pouvant avoir lieu est déterminée par le rendement quantique Φ_P , qui peut être défini par le ratio du nombre d'événements P sur le nombre de photons absorbés.

Deux familles de réactions photochimiques peuvent être différenciées : les réactions unimoléculaires et les réactions bimoléculaires.

II – 2 – A – Réactions photochimiques unimoléculaires

Parmi les principales réactions photochimiques unimoléculaires, on retrouve des isomérisations et réarrangements d'alcènes, et des réactions de fragmentation.

II – 2 – A – a) Photoisomérisation

Le processus de photoisomérisation correspond à un changement de configuration Z/E d'une double liaison (schéma 7). Les composés présentant cette réactivité les plus représentatifs sont le stilbène **2** (double liaison C=C) et l'azobenzène **3** (double liaison N=N).^{58,59}

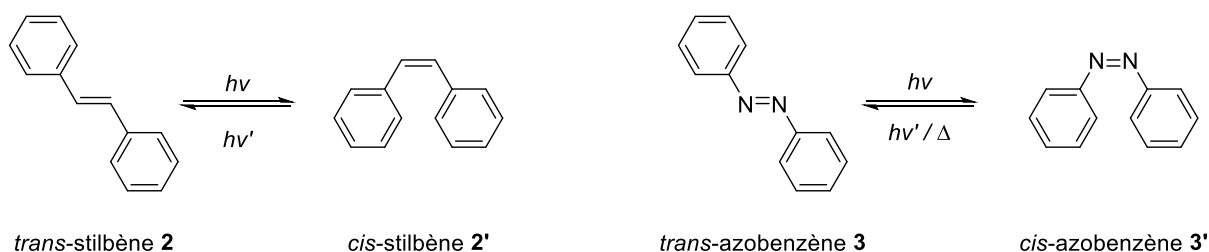


Schéma 7 : Photoisomérisation du stilbène **2** et de l'azobenzène **3**

[58] Klàn P., Wirz J., *Photochemistry of Organic Compounds*, Wiley, **2009**.

[59] Beharry, A. A., Woolley, G. A., *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, *40*, 4422–4437.

Ces molécules ont notamment trouvé des applications en chimie macromoléculaire, et chimie des matériaux (textiles, lunettes de soleil...).^{60,61}

Les réactions de fragmentation sont très courantes dans le cas des carbonyles. Ces réactions sont divisées en deux sous-familles : les réactions de type Norrish I ou II (schéma 8). Dans les deux cas, ces processus proviennent de l'état triplet T₁ du carbonyle (n → π*⁶²).

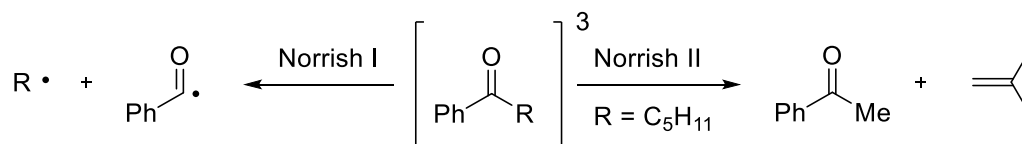


Schéma 8 : Réaction de Norrish

II – 2 – A – b) Réaction de type Norrish de type I :

Cette fragmentation consiste en l' α -scission d'une liaison C–C, et génère deux radicaux. C'est une réaction très courante, et présente généralement un rendement quantique élevé ($0,2 < \Phi < 0,4$). Ce processus peut mener à une variété de réactions différentes suivant la structure des molécules carbonylées (schéma 9).

La fragmentation de la pivalophénone **4** mène à la formation de benzaldéhyde **5** et d'isobutylène **6** après transfert d'atome d'hydrogène (HAT) intermoléculaire, par dismutation ((A) schéma 9). La 2,6-diphénylcyclohexanone **7** est un cas intéressant : après une première rupture homolytique de liaison C–C, deux radicaux benzyliques sont générés ((B) schéma 9). La force motrice de cette réaction est la perte de monoxyde de carbone, ainsi que la stabilité des radicaux benzyliques. Deux voies réactionnelles sont ensuite possibles : a) une recombinaison des deux radicaux pour générer le cyclopentane **8** et b) un HAT intramoléculaire pour former l'alcène **9** correspondant.

Enfin, un phénomène d'épimérisation peut être observé lorsque le carbone en α du carbonyle du composé **10** est un centre chiral ((C) schéma 9).

Il existe également d'autres types de réaction pouvant suivre une réaction de Norrish de type I, comme la formation de cétènes ou des réarrangements radicalaires, entre autres.

[60] Goulet-Hanssens, A., Eisenreich, F., Hecht, S., *Adv. Mater.*, **2020**, 32, 1–23.

[61] Russew, M.-M., Hecht, S., *Adv. Mater.*, **2010**, 22, 3348–3360.

[62] Anslyn E. V., Dougherty D. A., *Modern Physical Organic Chemistry*, Wiley, **2006**.

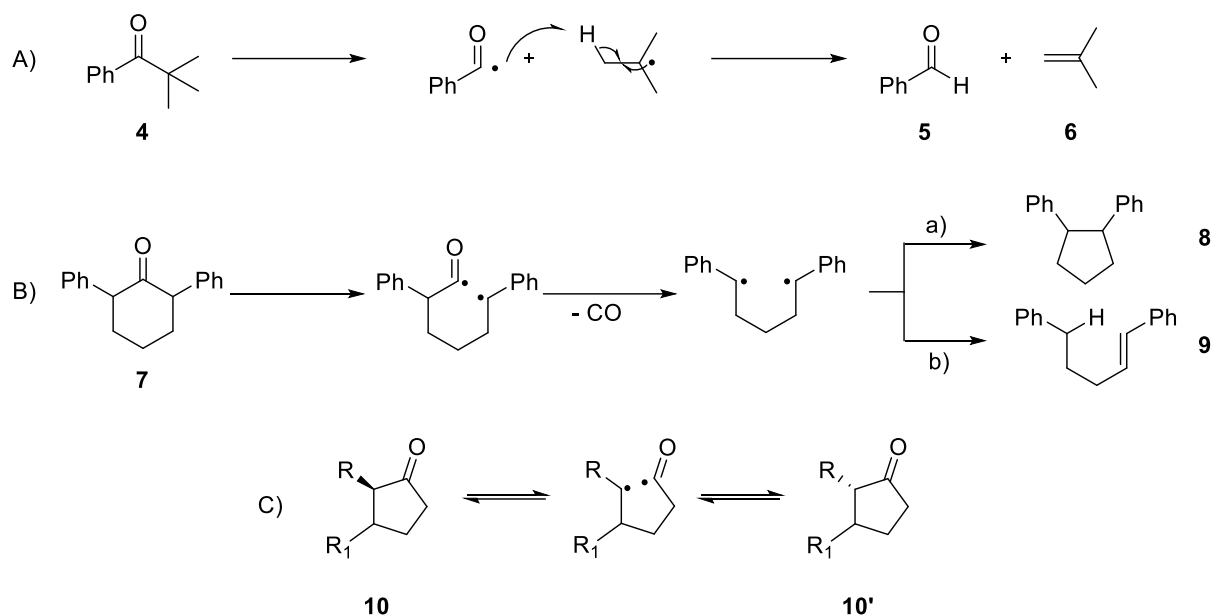


Schéma 9 : Différents exemples de réaction de Norrish de type I

II – 2 – A – c) Réaction de Norrish de type II :

Ces fragmentations sont issues d'une étape de HAT intramoléculaire [1,4], et ces réactions produisent une cétone et un alcène. Un exemple représentatif de cette réaction sera discuté dans la suite de ce manuscrit (partie III-2-B Chapitre I).

Parmi les réactions photochimiques unimoléculaires principales, les photoénolisations de cétones ont trouvé des applications intéressantes (schéma 10).^{63,64}

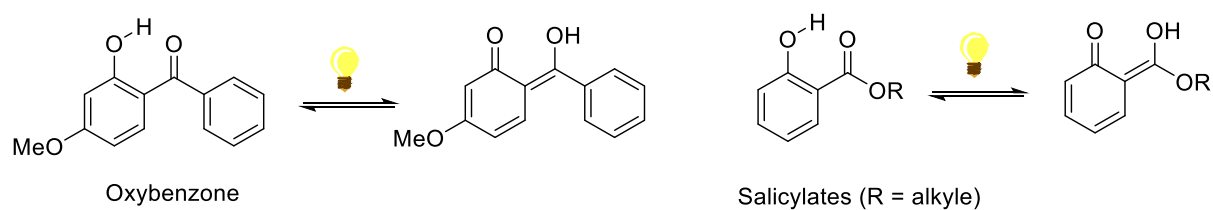


Schéma 10 : Exemples de photoénolisation

Si un carbonyle et un atome d'hydrogène sont conjugués par une double liaison ou un cycle aromatique, le diradical 1,4 généré après HAT intramoléculaire se relaxe rapidement par tautomérisation. Ces composés sont notamment utilisés comme filtres à rayonnement UV dans les plastiques et crèmes solaires.

[63] Iredale, T., *Nature*, **1942**, 150, 579–579.

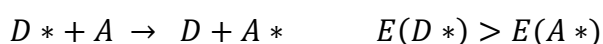
[64] Huffman, K. R., Loy, M., Ullman, E. F., *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, 87, 5417–5423.

Les réactions photochimiques ont trouvé des applications majeures en chimie des matériaux notamment dans les réactions de polymérisation avec les travaux de Yagci entre autres,⁶⁵ ainsi que dans les synthèses de nanoparticules, décrites par Scaiano.⁶⁶ En comparaison, peu de ces réactions ont trouvé des applications en synthèse organique pour la « chimie moléculaire ». La renaissance de la catalyse photorédox est donc due aux réactions photochimiques bimoléculaires.

II – 2 – B – Réactions photochimiques bimoléculaires

II – 2 – B – a) Transfert d'énergie :

Le transfert d'énergie peut être formellement défini comme un processus où une entité moléculaire dans un état excité (le donneur D*) est désactivée dans un niveau électronique plus bas en transférant son énergie à une seconde entité moléculaire (l'accepteur A) qui passe ainsi dans un état électronique plus élevé.^{67,68}



Un photocatalyseur peut, après absorption d'un photon, transférer son énergie à un substrat (l'accepteur), qui est donc indirectement excité (ou sensibilisé). Le catalyseur est dit « photosensibilisateur » dans le cadre d'un transfert d'énergie (contre catalyseur photorédox, ou photocatalyseur dans d'autres cas). Dans la grande majorité des cas, le transfert d'énergie se produit depuis l'état triplet T₁ du photosensibilisateur (car son temps de vie est élevé). Plusieurs types de transfert d'énergie sont à différencier : les processus non-radiatifs et les processus radiatifs. Ces derniers sont des mécanismes d'émission/absorption de photons et ne seront pas discutés dans ce manuscrit.⁶⁹ Deux mécanismes de transfert d'énergie ont été décrits, par interaction dipôle-dipôle (coulombique) ou par échange d'électrons (figure 10). Le premier mécanisme est appelé transfert d'énergie par résonance de Forster (FRET), où l'énergie est transférée *via* un mécanisme émetteur/antenne.^{70,71} L'oscillation électronique induite par l'état excité du donneur crée un dipôle, qui induit une oscillation électronique dans l'état fondamental de l'accepteur, par répulsion électronique. Le FRET a trouvé de nombreuses applications en chimie, notamment dans le développement de sondes en biochimie, ou encore pour déterminer une distance entre un donneur et un accepteur.

[65] Dadashi-Silab S., Doran S., Yagci Y., *Chem. Rev.*, **2016**, *116*, 10212–10275.

[66] Scaiano, J. C., Stampelcoskie, K. G., Hallett-Tapley, G. L., *Chem. Commun.*, **2012**, *48*, 4798–4808.

[67] Strieth-Kalthoff, F., James, M. J., Teders, M., Pitzer, L., Glorius, F., *Chem. Soc. Rev.*, **2018**, *47*, 7190–7202.

[68] Prier, C. K., Rankic, D. A., MacMillan, D. W. C., *Chem. Rev.*, **2013**, *113*, 5322–5363.

[69] Birks J. B., *Photophysics of aromatic molecules*, Wiley-Interscience, **1970**.

[70] Turro, N. J., *Modern Molecular Photochemistry*, University Science Books, **1991**.

[71] Förster, Th., *Ann. Phys.*, **1948**, *437*, 55–75.

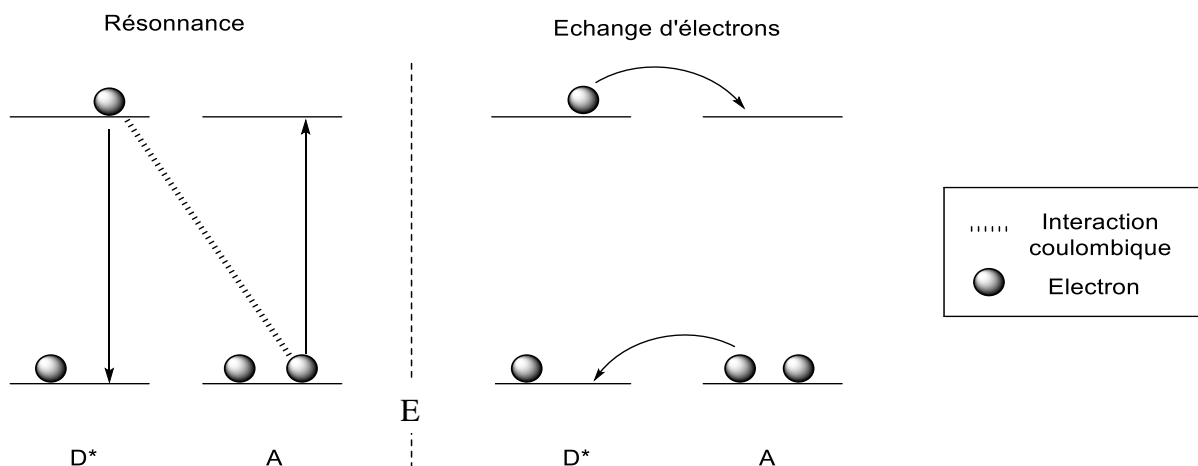


Figure 10 : Représentation schématique des processus de transfert d'énergie de Forster et de Dexter

L'autre mécanisme a été décrit par Dexter en 1953, et consiste en un échange d'électrons intermoléculaire simultané entre le donneur et l'accepteur.⁷² Tout comme le FRET, le transfert d'énergie de Dexter est extrêmement dépendant de la distance entre le donneur et l'accepteur. Le transfert d'énergie a trouvé de nombreuses applications en synthèse organique : photoisomérisation, cyclisation ou encore rupture de liaison. Un exemple très élégant de transfert d'énergie en synthèse a été décrit par T. Bach en 2014 (schéma 11).⁷³

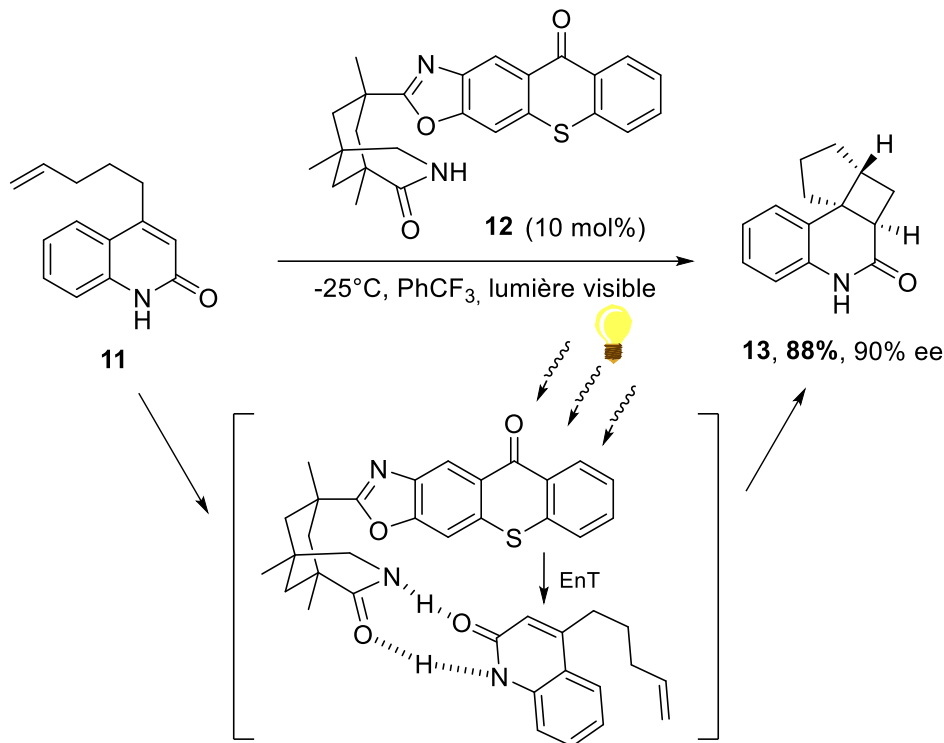


Schéma 11 : Photocyclisation [2+2] énantiosélective par transfert d'énergie

[72] Dexter, D. L., *J. Chem. Phys.*, **1953**, *21*, 836–850.

[73] Alonso R., Bach T., *Angew. Chem.*, **2014**, *126*, 4457–4460.

Il s'agit du premier exemple de photocycloaddition intramoléculaire énantiosélective. Ici, le photosensibilisateur **12** joue plusieurs rôles. Le motif lactame va permettre de rapprocher et « d'ancrer » le sensibilisateur du substrat **11** par liaisons hydrogène. Dans le même temps, l'approche du photosensibilisateur va totalement « bloquer » une des faces de la quinolone, et ainsi favoriser la formation d'un seul énantiomère. Le second rôle de **12** est, après absorption de lumière visible, de transférer l'énergie au substrat et ainsi initier la cycloaddition [2+2].

II – 2 – B – b) Transfert d'électron :

La redistribution des électrons associée à une transition électronique entraîne plusieurs conséquences, l'une étant de modifier les propriétés redox de la molécule en question.^{58,74,75} Les composés, dans leur état excité, deviennent à la fois des meilleurs oxydants et réducteurs, et peuvent donc s'engager dans des processus de transfert d'électron photoinduit (PET). Cet électron est transféré depuis l'état excité d'un photocatalyseur (PET oxydant), ou vers l'état excité de ce photocatalyseur (PET réducteur) (figure 11). Ce processus génère deux ions radicaux : un radical cation et un radical anion.

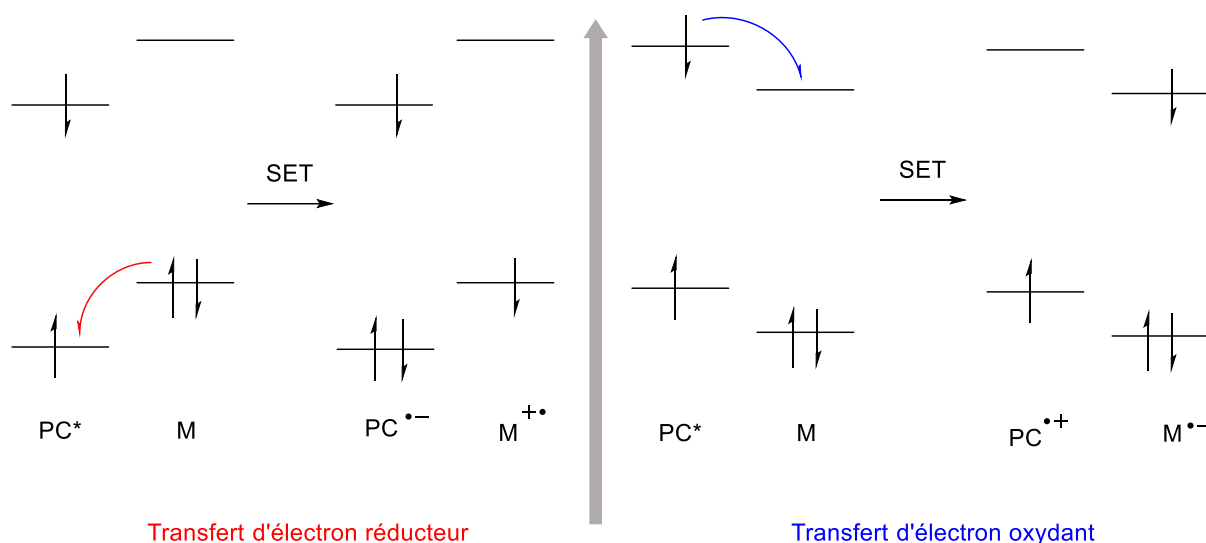


Figure 11 : Représentation schématique de transferts d'électron **oxydant** et **réducteur** entre un photocatalyseur (PC) et une molécule (M)

Comme toutes les réactions d'oxydo-réduction, un transfert d'électron entre un donneur (D) et un accepteur (A) peut être représenté par deux demi-réactions.^{68,74} La formule de la variation de l'énergie libre de ce processus (ΔG^0_{ET}) est représentée sur le schéma 12.

[74] Kavaros G. J., Turro N. J., *Chem. Rev.*, **1986**, 86, 401–449.

[75] Arias-Rotondo, D. M., McCusker, J. K., *Chem. Soc. Rev.*, **2016**, 45, 5803–5820.

E_{Ox} et E_{Red} correspondent aux énergies de demi-réduction des espèces A et D, et F est la constante de Faraday ($96\ 485\ C \cdot mol^{-1} = 23,061\ kcal \cdot V^{-1} \cdot mol^{-1}$).

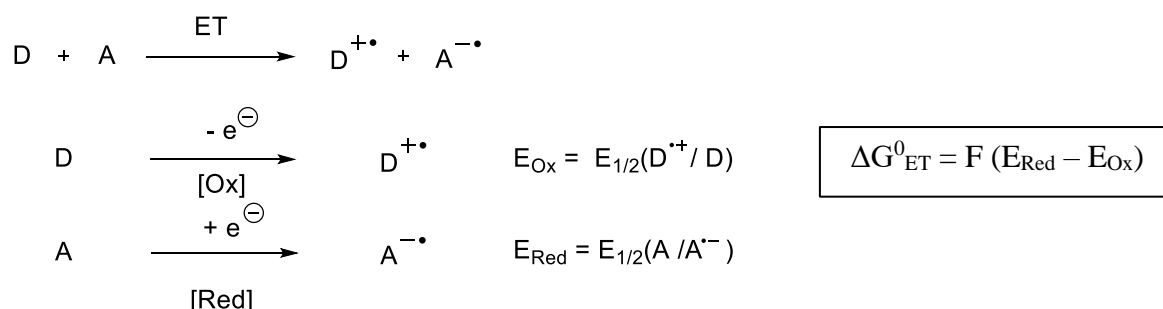


Schéma 12 : Réactions de transfert d'électron entre D et A

Pour un transfert photoinduit en revanche, l'énergie de l'état excité D^* (E_{D^*}) doit être prise en compte. La contribution des interactions électrostatiques entre les ions radicaux est également prise en compte lors d'études photophysiques poussées, mais sera ici négligée. Cette contribution est proportionnelle à l'inverse de la constante diélectrique du solvant ainsi qu'à la distance entre les ions, mais est quasi-nulle dans des solvants polaires (MeCN par exemple). La variation d'énergie libre lors d'un PET s'exprime donc ainsi :

$$\Delta G^0_{PET} = F (E_{Red} - E_{Ox}) - E_{D^*} = 23,061 [E(D^{+\bullet}/D) - E(A/A^{-\bullet})] - E_{D^*} \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$$

La faisabilité d'un PET est dictée par la variation d'énergie libre accompagnant la réaction, qui nécessite d'être exothermique ($\Delta G^0_{PET} < 0$).

La connaissance des potentiels redox ($E_{Red}^*(cat^*/cat^{\bullet-})$ et $E_{Ox}^*(cat^{\bullet+}/cat^*)$) d'un photocatalyseur est primordiale pour élaborer une réaction de PET. Ces potentiels sont exprimés par les formules suivantes :

$$E_{Red}^*(cat^*/cat^{\bullet-}) = E_{Red}(cat/cat^{\bullet-}) + E_{cat^*} \quad \text{et} \quad E_{Ox}^*(cat^{\bullet+}/cat^*) = E_{Ox}(cat^{\bullet+}/cat) - E_{cat^*}$$

L'énergie de l'état électronique excité du catalyseur E_{cat^*} (nommé également $E^{S^1}_{0,0}$ pour l'état singulet et $E^{T^1}_{0,0}$ pour l'état triplet) correspond à la transition électronique de S_0 dans son état vibrationnel le plus bas ($v=0$) à S_1 (ou T_1) dans leur état vibrationnel le plus bas ($v=0$).

Ces potentiels redox peuvent être mesurés par voltamétrie cyclique, et ainsi comparés aux potentiels redox des substrats afin de déterminer la faisabilité du processus de transfert d'électron. Pour l'oxydation d'un substrat par un photocatalyseur, la valeur de E_{Red}^* du photocatalyseur ($E_{Red}^* > 0$) doit être supérieure à celle de E_{Ox} du substrat.

De manière similaire, le potentiel E_{Ox^*} du photocatalyseur ($E_{Ox^*} < 0$) doit être inférieur à E_{Red} du substrat pour la réduction de ce dernier.

La plupart des réactions de catalyse photorédox par transfert d'électron suit le mécanisme général représenté en figure 12. Dans un cycle catalytique **oxydant**, le photocatalyseur excité PC^* donne un électron à un substrat (sub) et est ainsi oxydé. Le catalyseur photorédox est ensuite régénéré en acceptant un électron d'une molécule M_{EDG} . Dans un processus **réducteur**, le catalyseur excité PC^* est réduit par un substrat, puis réoxydé par une molécule M_{EWG} .

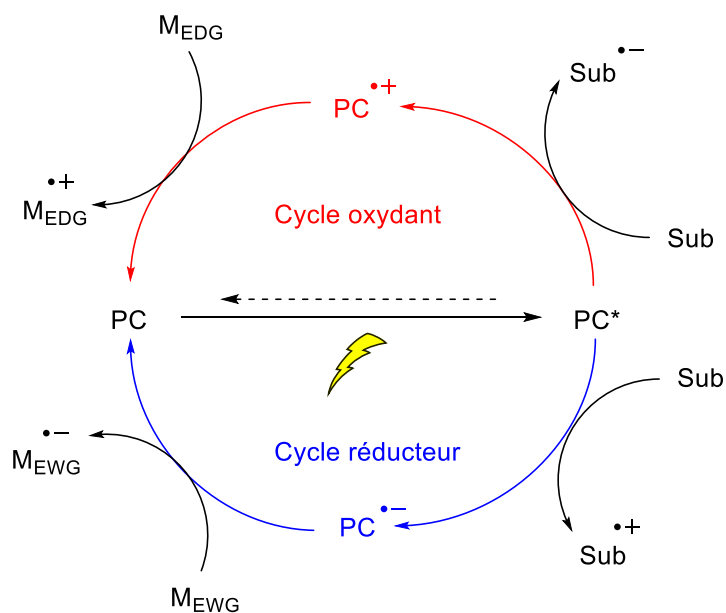


Figure 12 : Représentation générale d'un cycle catalytique de PET

La catalyse photorédox par transfert d'électron photoinduit a trouvé de nombreuses applications en synthèse organique. Parmi les premiers exemples, on retrouve notamment l'utilisation d'un photocatalyseur à base de ruthénium ($Ru(bpy)_3Cl_2$) **14**.

En 1981, Pac *et coll.* ont décrit l'utilisation de ce photocatalyseur et d'une quantité stœchiométrique de BNAH comme réducteur terminal dans la réduction d'alcènes (schéma 13).³⁸ Plusieurs alcènes substitués de groupements électro-attracteurs ont ainsi pu être réduits efficacement par cette méthodologie.

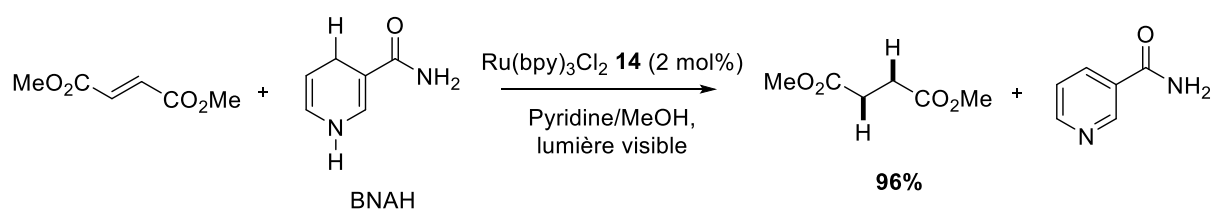


Schéma 13 : Réduction d'alcènes par catalyse photorédox

En 1984, Cano-Yelo et Deronzier ont également décrit l'utilisation de chlorure de tris(2,2'-bipyridyl)ruthénium (II) **14** pour la réduction de sels de diazonium en présence d'alcools (schéma 14).³⁹⁻⁴¹

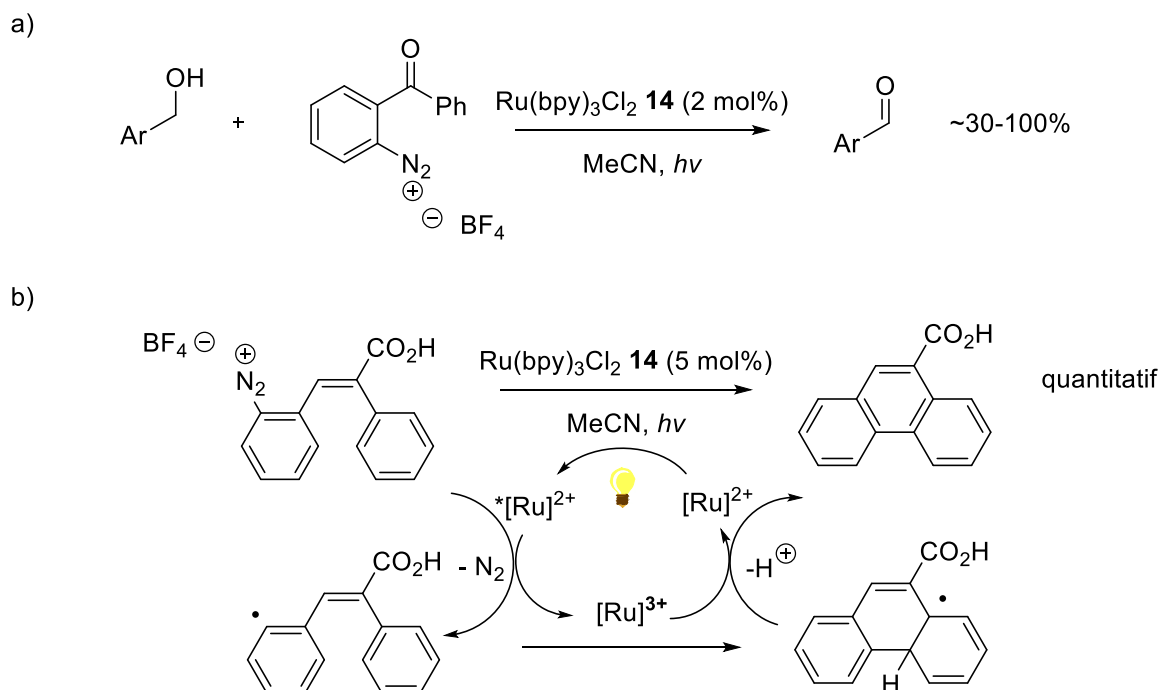


Schéma 14 : Réduction de diazoniums par catalyse photorédox appliquée à : a) l'oxydation d'alcools et b) la synthèse de phénanthrènes

Le transfert d'électron du ruthénium sur ces sels de diazonium a permis l'oxydation d'alcools benzyliques avec de bons rendements (schéma 14, a)), et les auteurs ont la même année utilisé ce processus de PET pour la synthèse de phénanthrènes (schéma 14, b)). Dans ce deuxième cas, le radical généré après réduction du diazonium ($E_{\text{Red}} = -0,1 \text{ V vs SCE}$), s'additionne de façon intramoléculaire (6-exo). Le radical résultant est ensuite oxydé par le ruthénium (III), régénérant l'aromaticité du substrat, ainsi que le photocatalyseur.

II – 2 – B – c) Transfert d'atome d'hydrogène :

Une réaction de HAT (*Hydrogen Atom Transfer*) est une transformation chimique dans laquelle se produit un transfert d'électron et un transfert de proton. C'est un terme très général, car il existe plusieurs types de réactions impliquant un HAT.⁷⁶⁻⁷⁸ Ces transferts peuvent être concertés ou séquentiels, et peuvent impliquer un ou plusieurs réactifs. Il est donc important de bien définir les diverses classes de réaction de la famille du HAT (figure 13).

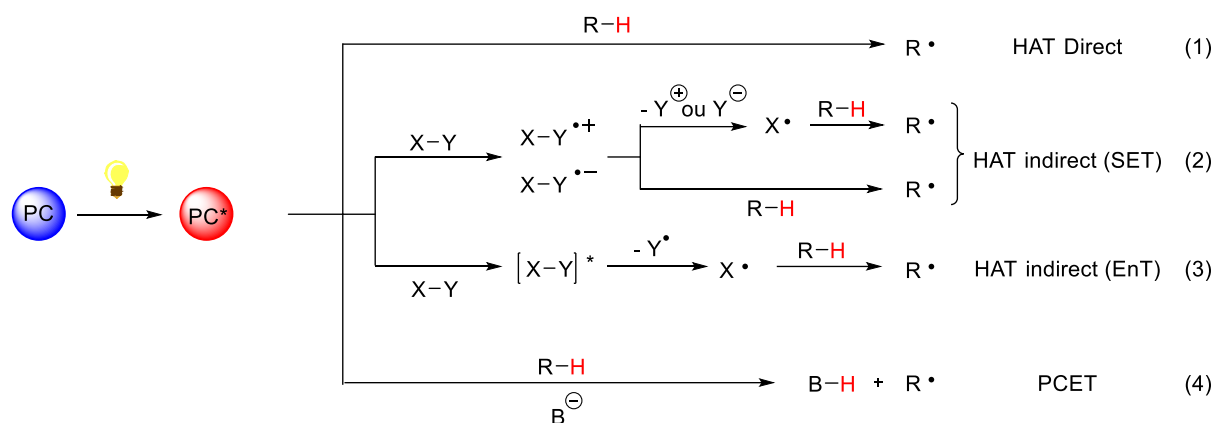


Figure 13 : Représentation des différentes classes de HAT photoinduites

Le processus le plus « simple » est le transfert d'atome d'hydrogène direct. Ce processus est une transformation chimique qui consiste au mouvement **concerté** d'un électron et d'un proton entre deux réactifs (figure 14 a)). Récemment, ce type de réaction a reçu un grand intérêt de la communauté scientifique en lien avec l'essor de la photocatalyse. En effet, certains photocatalyseurs dans leur état excité (généralement l'état triplet) sont capables de réaliser un transfert d'atome d'hydrogène directement sur le substrat R-H, puis de transférer l'atome d'hydrogène pour régénérer le photocatalyseur à l'état fondamental qui peut ainsi réaliser un nouveau cycle catalytique (figure 14, b) et (1) figure 13).

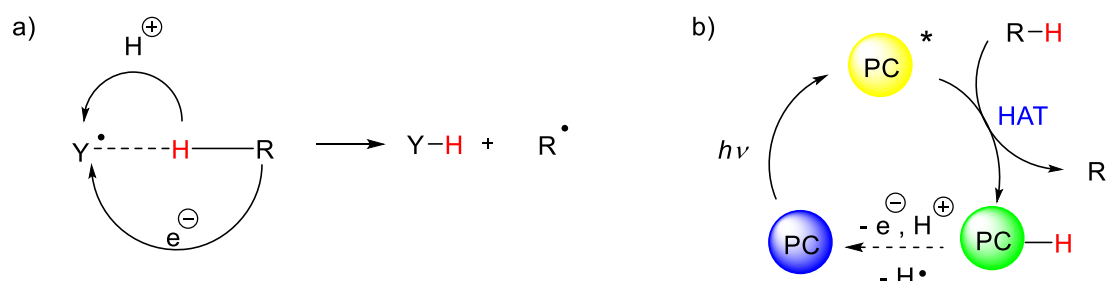


Figure 14 : a) Représentation générale d'un transfert d'atome d'hydrogène b) HAT direct photoinduit

[76] Hammes-Schiffer, S., Stuchebrukhov, A., *Chem. Rev.*, **2010**, *110*, 6939–6960.

[77] Lai, W., Li, C., Chen, H., Shaik, S., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, 5556–5578.

[78] Hammes-Schiffer, S., *Chemphyschem*, **2002**, *3*, 33–42.

Un photocatalyseur dans son état excité peut également interagir avec une molécule (X–Y) afin de générer indirectement une espèce (X^{*}) capable de réaliser un HAT. Deux processus permettent de générer l'abstracteur d'atome d'hydrogène. Par transfert d'électron (SET), le photocatalyseur transforme la molécule X–Y en ion radical, qui peut ensuite : (i) interagir directement avec le substrat par HAT et générer le radical d'intérêt ou (ii) perdre une charge (Y⁺ ou Y⁻) et générer un radical X^{*} qui réalise le HAT sur le substrat ((2) figure 13).

L'état excité du photosensibilisateur peut également activer X–Y par transfert d'énergie, provoquant une rupture homolytique de cette liaison et générant X^{*} qui réalise le HAT ((3) figure 13).

Enfin, l'utilisation d'un additif (une base généralement) permet de faciliter le transfert d'électron et de générer le radical désiré ((4) figure 13). Dans ce cas, l'électron et le proton ne sont pas transférés sur le même composé.

II – 3 – Les différents types de photocatalyseur

II – 3 – A - Photocatalyseurs (organo)métalliques

La plupart des photocatalyseurs employés dans le domaine de la synthèse organique sont des complexes polypyridyles à base de ruthénium et d'iridium dont les MLCT (*Metal to Ligand Charge Transfer*) absorbent dans le visible (figure 15).^{68,79} Un avantage conséquent de ces complexes est leur faculté d'absorber la lumière visible. En synthèse organique, la majorité des réactifs/substrats sont incolores, et ne sont donc pas excités par la lumière visible. L'utilisation de ces complexes permet donc d'éviter des réactions secondaires, qui peuvent être potentiellement causées par des sources d'irradiation plus énergétiques comme les UVA (315-400 nm), UVB (280-315 nm) ou UVC (100-280 nm).

Si la catalyse photorédox a connu une renaissance à la fin des années 2000, c'est particulièrement grâce à l'utilisation du tris(2,2'-bipyridyl)ruthénium (II). Le temps de vie de l'état excité de ce complexe métallique est particulièrement long (1100 ns), ce qui lui permet de s'engager dans des processus de désactivation bimoléculaires, notamment des transferts d'électrons.

[79] Shaw, M. H., Twilton, J., MacMillan, D. W. C., *J. Org. Chem.*, **2016**, *81*, 6898–6926.

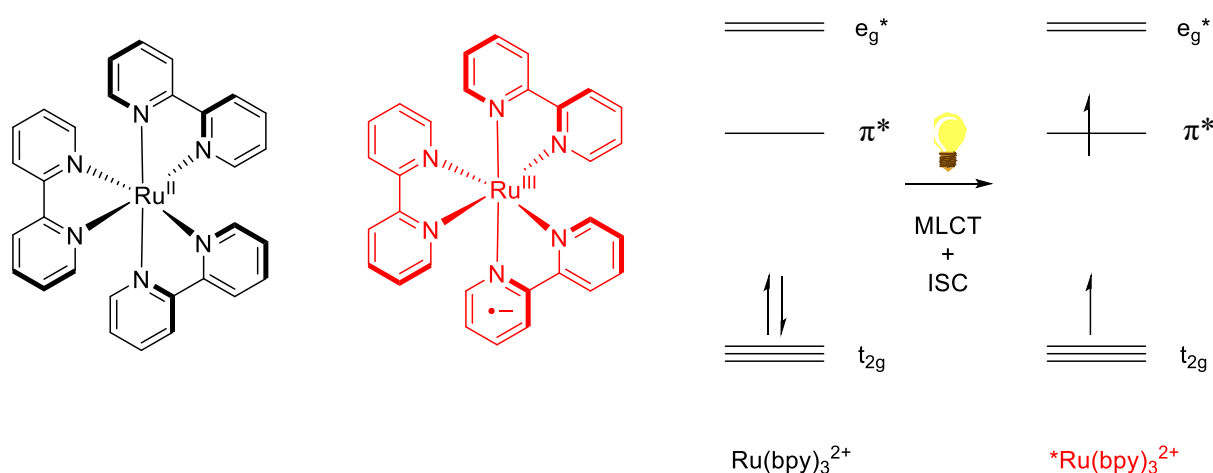


Figure 15 : Structure et représentation simplifiées des orbitales moléculaires de $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$

Après absorption de lumière visible ($\lambda_{\text{max}} = 452 \text{ nm}$), un électron d'une orbitale t_{2g} (localisée sur le ruthénium) est excité vers une orbitale π^* d'un ligand bipyridine. Cette transition est appelée MLCT. Le ruthénium est donc oxydé en Ru^{III} et le ligand réduit en radical anion. Une conversion Inter-Système rapide fait passer le composé dans son état triplet, qui est ainsi un bon réducteur ($E_{1/2}(\text{Ru}^{\text{III}}/\text{Ru}^{\text{II}*}) = -0,81 \text{ V vs SCE}$) et un bon oxydant ($E_{1/2}(\text{Ru}^{\text{II}*}/\text{Ru}^{\text{I}}) = +0,77 \text{ V vs SCE}$). L'utilisation d'autres ligands ou centres métalliques permet de modifier les propriétés photophysiques du complexe (absorption, émission, temps de vie de l'état excité...) ainsi que ses potentiels d'oxydoréduction.

En 2008 et 2009, les travaux des groupes de recherche de MacMillan, Yoon et Stephenson ont permis de remettre en lumière pour la communauté des chimistes organiciens les propriétés photochimiques du chlorure de tris(2,2'-bipyridyl)ruthénium (II) **14**.

Le premier exemple, décrit par MacMillan *et coll.*, couple la catalyse photorédox à l'organocatalyse énamine/iminium (schéma 15).³⁵

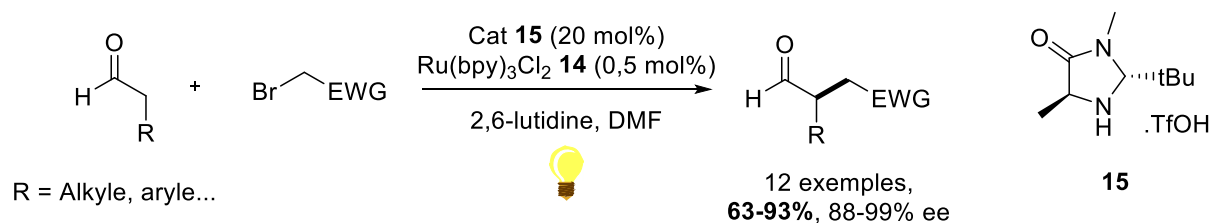


Schéma 15 : α -alkylation d'aldéhydes énantiosélective par organocatalyse/catalyse photorédox

Le ruthénium sert ici à la fois à générer le radical électrophile issu du composé halogéné par SET, et également à oxyder un radical α -amino intermédiaire en iminium. L'utilisation de l'organocatalyseur chiral **15** permet d'obtenir des produits de façon efficace avec de très bons excès énantiomériques.

Le deuxième exemple de cette « renaissance » de la catalyse photorédox est la cycloaddition d'énones, décrite par Yoon *et coll.* en 2008 (schéma 16).³⁶

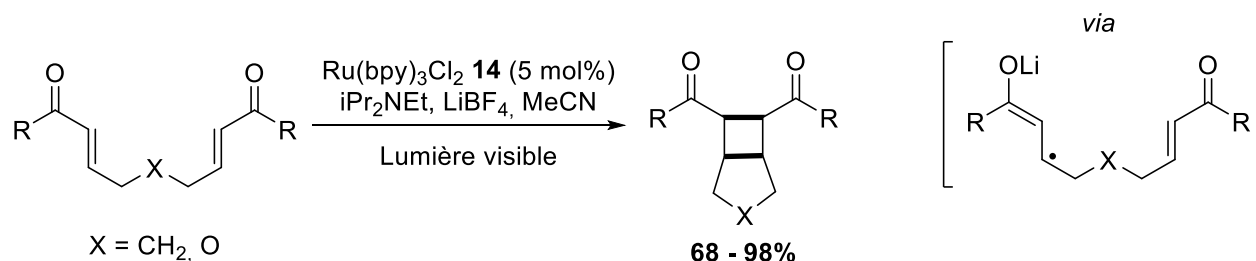


Schéma 16 : Cycloaddition [2+2] intramoléculaire d'énones par catalyse photorédox

L'année suivante, Stephenson *et coll.* décrivent la réduction de composés halogénés par catalyse photorédox au ruthénium (schéma 17).³⁷ Ce protocole a l'avantage de présenter une grande tolérance de groupements fonctionnels sur les substrats, et permet de s'affranchir de l'utilisation de composés toxiques (étain) généralement utilisés pour cette transformation.

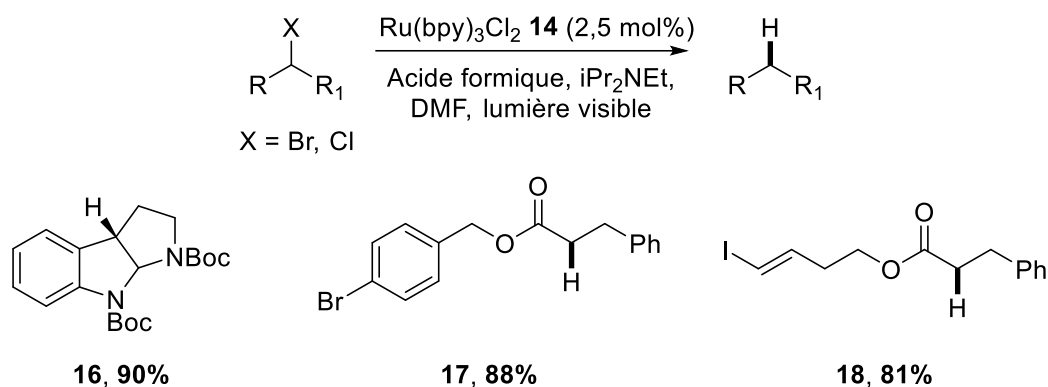


Schéma 17 : Réduction de composés halogénés par catalyse photorédox

L'utilisation de complexes métalliques à base de ruthénium, iridium et cuivre entre autres a donc permis le développement d'un grand nombre de réactions basées quasiment essentiellement sur le PET.⁸⁰ La diversité des catalyseurs photorédox, ainsi que la possibilité de pouvoir modifier leurs propriétés photophysiques en faisant varier la nature de leurs ligands offrent de nombreux outils pour le développement de nouvelles méthodologies de synthèse.

[80] Hossain, A., Bhattacharyya, A., Reiser, O., *Science*, **2019**, *364*, 6439.

Plusieurs limitations liées à l'utilisation de ces photocatalyseurs peuvent néanmoins être soulignées. Le coût des métaux précieux comme le ruthénium et l'iridium est fluctuant et peut être très cher (Ir : ~ 125 000 €/kg le 30/10/2021). Ils présentent également des masses molaires très élevées, et leur photostabilité peut être limitée.⁸¹

L'utilisation de composés métalliques inorganiques a également été décrite, tout particulièrement dans les processus de HAT photoinduit. Le catalyseur phare de ce type de réaction depuis une vingtaine d'année est le TBADT **19** (TetraButyle Ammonium DecaTungstate) de formule $[\text{W}_{10}\text{O}_{32}](\text{nBu}_4\text{N})_4$ (figure 16). Cet anion décatungstate fait partie de la famille des polyoxométalates (POMs).^{82,83}

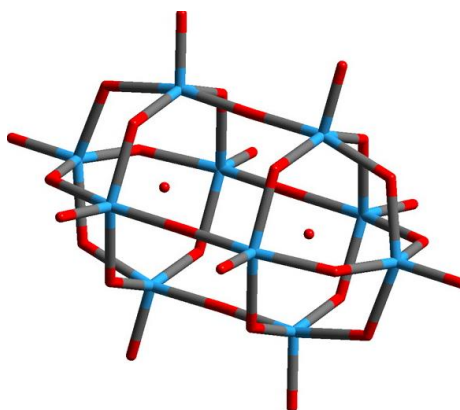


Figure 16 : Structure de l'anion décatungstate (atomes d'oxygène en rouge et tungstène en bleu)

Ce composé présente une bande d'absorption assez intense et large centrée à 324 nm ($\epsilon_{324} = 14100 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$).^{84,85} Cette transition est de type transfert de charge de ligand au métal (LMCT). L'état excité S_1 résultant est chimiquement inerte, et possède un temps de vie de l'ordre d'une dizaine de picosecondes. S'en suit un croisement inter-système qui génère l'état triplet, nommé wO ($\Phi_{ISC} \approx 0,5-0,6$). Cet état excité peut ensuite réagir avec un substrat par transfert d'électron ($E(wO/[\text{W}_{10}\text{O}_{32}]^{5-}) \approx + 2,26 \text{ V vs SCE}$) ou par HAT, suivant les propriétés redox du substrat (schéma 18).

Dans les deux cas, la forme monoréduite $[\text{W}_{10}\text{O}_{32}]^{5-}$ est générée (protonée dans le cas d'un HAT). Si deux de ces anions se rencontrent en solution, une réaction de dismutation régénère le TBADT à son état fondamental ainsi que la forme réduite $[\text{W}_{10}\text{O}_{32}]^{6-}$.

[81] Schmid, L., Kerzig, C., Prescimone, A., Wenger, O. S., *JACS Au*, **2021**, *1*, 819–832.

[82] Ravelli, D., Protti, S., Fagnoni, M., *Acc. Chem. Res.*, **2016**, *49*, 2232–2242.

[83] Tzirakis, M. D., Lykakis, I. N., Orfanopoulos, M., *Chem. Soc. Rev.*, **2009**, *38*, 2609–2621.

[84] De Waele V., Poizat O., Fagnoni M., Bagno A., Ravelli D., *ACS Catal.*, **2016**, *6*, 7174–7182.

[85] Ravelli D., Fagnoni M., Fukuyama T., Nishikawa T., Ryu I., *ACS Catal.*, **2018**, *8*, 701–713.

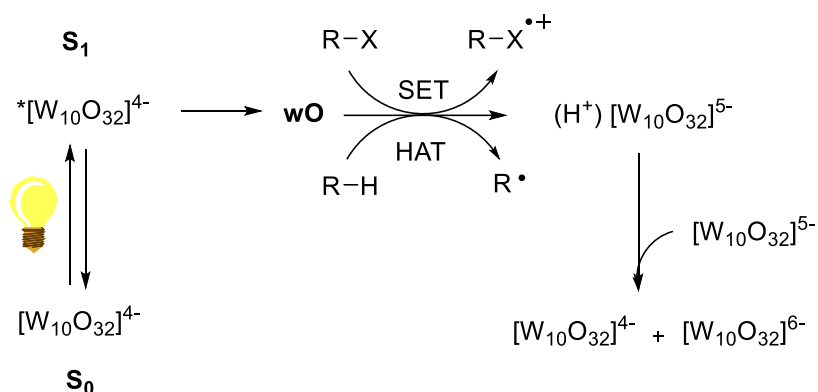


Schéma 18 : Réactivité générale de l'anion decatungstate après photoexcitation

Bien qu'ayant un fort potentiel oxydant à l'état excité, ce catalyseur a surtout été utilisé dans des réactions de HAT photoinduites.

II – 3 – B - Photocatalyseurs organiques

Bien que les complexes de ruthénium et d'iridium décrits auparavant soient à l'origine du regain d'intérêt des chimistes organiciens pour la catalyse photorédox, il existe une pléthore de photocatalyseurs organiques présentant des propriétés photophysiques intéressantes.⁸⁶ Une liste des principales familles de composés est présentée en figure 17, mais est loin d'être exhaustive. Comme décrit auparavant pour les catalyseurs métalliques, les espèces photoexcitées des catalyseurs organiques dans leur état triplet S_1 ou T_1 (transitions électroniques $\pi \rightarrow \pi^*$ ou $n \rightarrow \pi^*$) vont pouvoir réaliser des transferts d'électrons ou d'atome d'hydrogène.

Dans un désir de la communauté scientifique de respecter les principes de chimie verte, cette grande variété de chromophores aux propriétés différentes est un outil très utile pour les chimistes.

Le travail de cette thèse consistant au développement de méthodologies exploitant la benzophénone comme photocatalyseur, seule la famille des cétones aromatiques sera détaillée dans ce manuscrit.

[86] Romero, N. A., Nicewicz, D. A., *Chem. Rev.*, **2016**, *116*, 10075–10166.

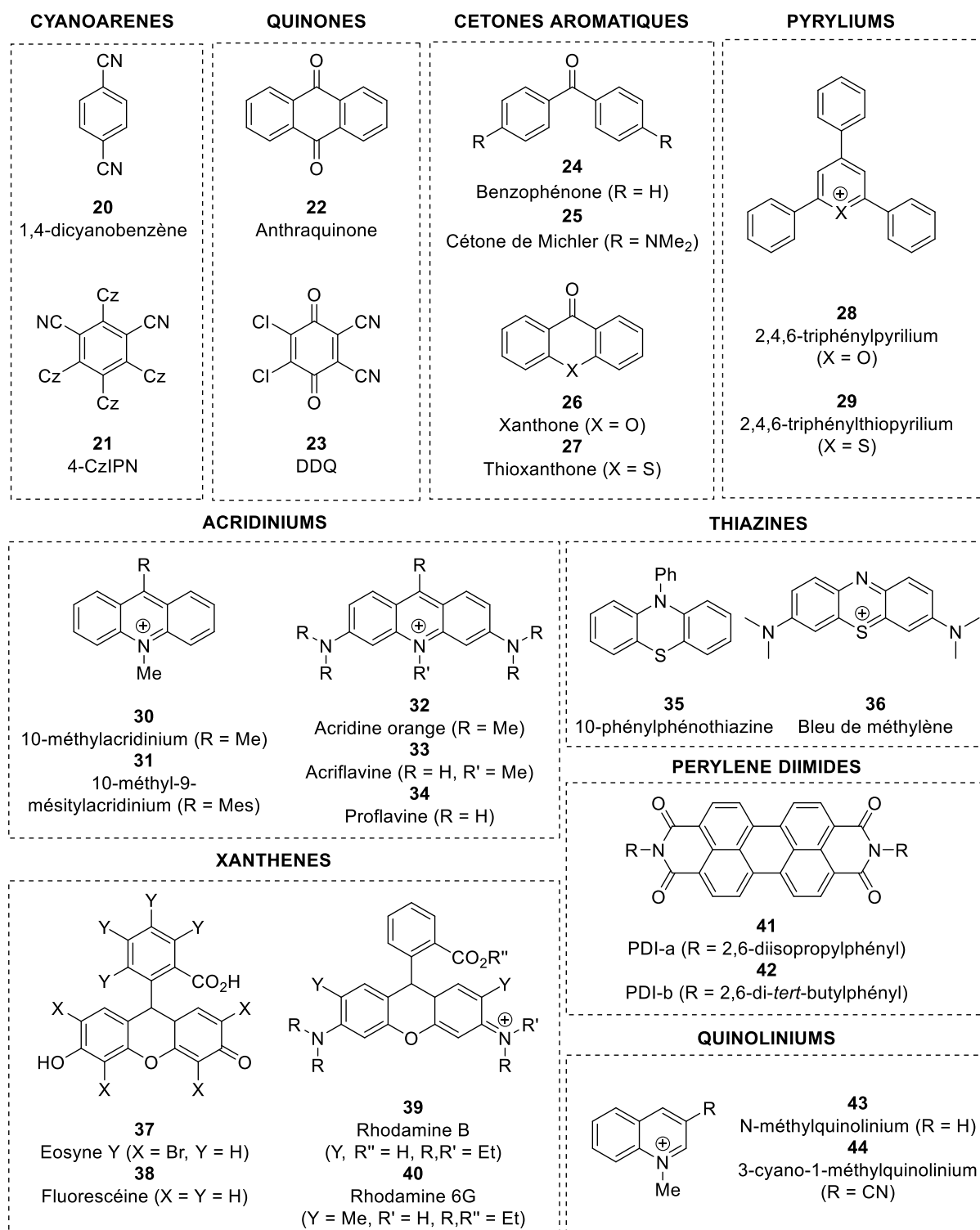


Figure 17 : Exemples de familles de photocatalyseurs organiques⁸⁶

II – 3 – C - Benzophénone et autres cétones aromatiques

La classe des cétones aromatiques est connue depuis la naissance de la photochimie. Dans sa présentation de 1908,⁸⁷ Ciamician présente la réaction entre une cétone aromatique et un alcool, et montre que le produit de couplage entre ces deux réactifs est obtenu sous irradiation (schéma 19).⁸⁸

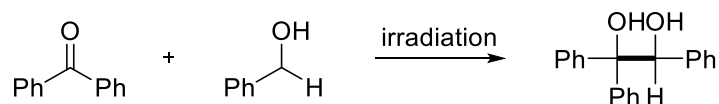


Schéma 19 : Couplage photochimique entre la benzophénone et l'alcool benzylique

D'autres chimistes, Paternò notamment, étudieront dans les années suivantes le comportement de ces cétones aromatiques sous irradiation.⁸⁹ Leurs propriétés chimiques et photophysiques ont depuis été bien étudiées, et les premières applications de ces composés en synthèse organique remontent aux années 1970.⁹⁰

Dans cette famille de composés, l'exemple le plus représentatif est celui de la benzophénone. Cette cétone substituée de deux groupements phényles est un des chromophores les plus utilisés dans le domaine de la synthèse, de la biochimie et de la polymérisation, entre autres. Cette versatilité provient de la large gamme de réactions dans lesquelles peut s'engager l'état excité de la benzophénone : abstraction d'atome d'hydrogène, transfert d'énergie, d'électrons...

L'absorption d'un photon UVA ($\lambda_{\text{max}} \approx 350\text{-}355 \text{ nm}$) provoque la promotion d'un électron localisé dans une orbitale non liante n de l'atome d'oxygène vers l'orbitale antiliante π^* de la liaison C=O (figure 18).

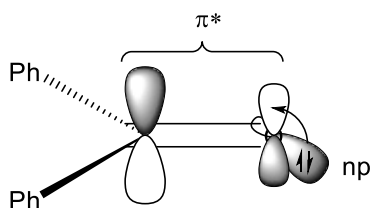


Figure 18 : Transition n→ π^* après irradiation de la benzophénone

[87] Albin, A., Fagnoni, M., *ChemSusChem*, **2008**, *1*, 63–66.

[88] Albin, A., Dichiarante, V., *Photochem. Photobiol. Sci.*, **2009**, *8*, 248–254.

[89] Ciamician, G., *Bull. Soc. Chim. France* **1908**, *4*.

[90] Galardy, R. E., Craig, L. C., Jamieson, J. D., Printz, M. P., *J. Biol. Chem.*, **1974**, *249*, 3510–3518.

La benzophénone peut également absorber des photons de plus haute énergie par une transition $\pi \rightarrow \pi^*$. La benzophénone, et autres cétones aromatiques, présentent des rendements quantiques de croisement inter-système (ISC) quasiment quantitatifs. En d'autres termes, pour chaque photon absorbé par la benzophénone, un état triplet T_1 sera généré. Cette caractéristique est due à la très faible différence d'énergie entre les états électroniques S_1 , T_2 et T_1 (figure 19). Ceci compense le faible coefficient d'absorption molaire pour la transition $n \rightarrow \pi^*$ ($\epsilon_{(350)} \approx 300-400 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{L} \cdot \text{cm}^{-1}$).^{70,91}

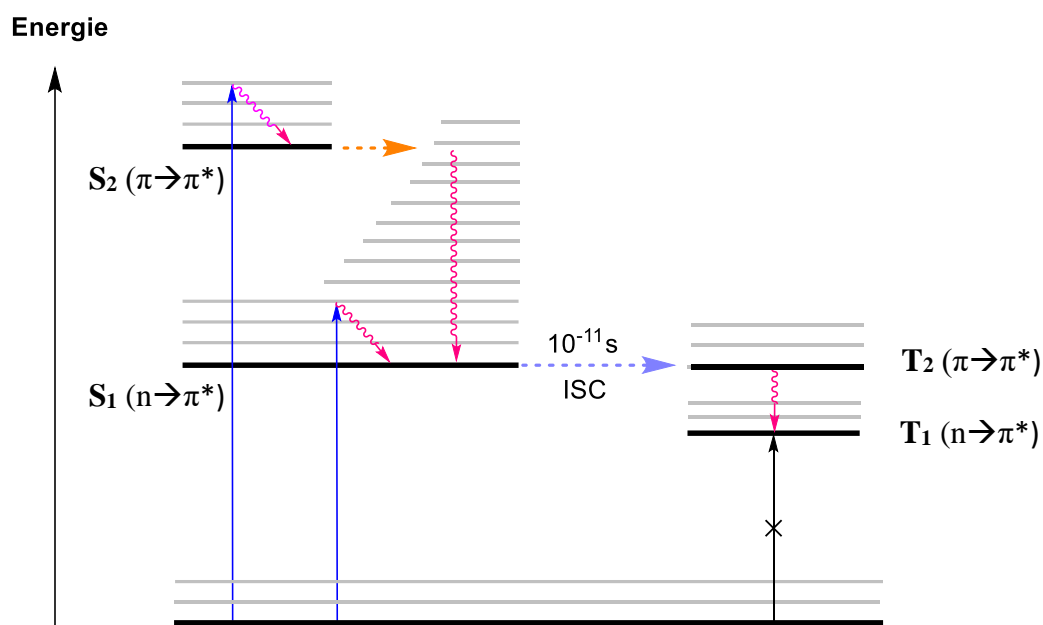


Figure 19 : Diagramme de Jablonski-Perrin de la benzophénone

Comme mentionné dans la partie II-1-B de ce manuscrit, un changement de spin est interdit lors d'une transition électronique. Toutefois, lorsque le croisement inter-système implique un changement de symétrie d'orbitale, la constante de vitesse de ce processus augmente. Cette règle qualitative est connue comme la règle d'El-Sayed, et explique en partie les rendements quantiques d'ISC élevés pour les cétones aromatiques (figure 20).

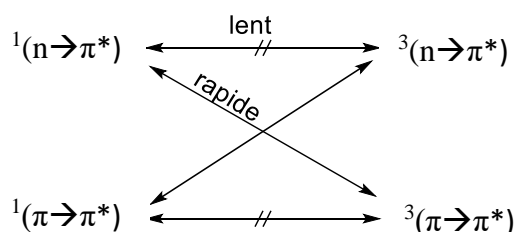


Figure 20 : Règle d'El-Sayed

[91] Turro, N. J., *Modern Molecular Photochemistry*, Benjamin/Cummings Pub. Co., Menlo Park, Calif., 1978.

Les cétones aromatiques peuvent présenter deux états triplets différents (figure 21). L'état T_1 ($n \rightarrow \pi^*$) est l'espèce la plus réactive, et est souvent représentée comme un diradical. L'état triplet T_2 ($\pi \rightarrow \pi^*$) présente dans la grande majorité des cas un temps de vie très court. Les paramètres pouvant influencer sur l'énergie de ces états électroniques sont nombreux, avec entre autres la nature du solvant, la nature et substitution des cycles aromatiques et la rigidité du système. Un exemple représentatif est la fluorénone, un analogue de la benzophénone totalement plan, dont l'état triplet le plus bas en énergie est de nature $\pi \rightarrow \pi^*$.⁹²

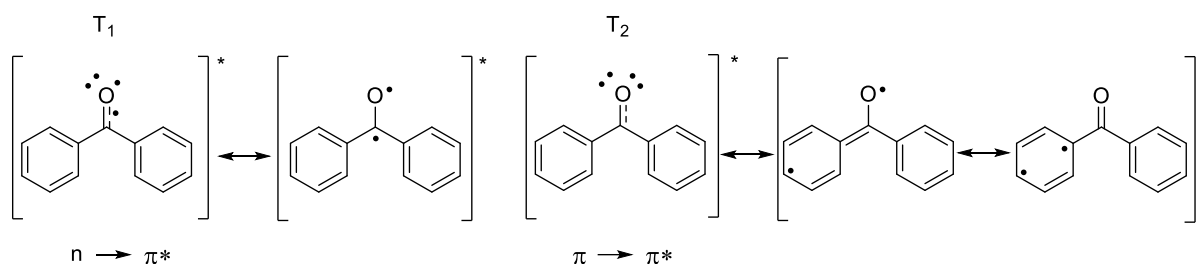


Figure 21 : Structures et résonance des états triplets T_1 et T_2 de la benzophénone

Les réactions principales pouvant se produire lorsque la cétone est dans son état triplet T_1 sont : (i) une abstraction d'atome d'hydrogène (ii) un transfert d'énergie (iii) un transfert d'électron (iv) une cycloaddition.

Historiquement, la benzophénone a beaucoup été utilisée en tant que sonde dans le domaine de la chimie protéomique, par « *cross-linking* ». ^{93,94} Après absorption d'un photon suivi d'un ISC, la cétone dans son état triplet réalise une abstraction d'atome d'hydrogène sur un site actif d'intérêt d'une protéine ou molécule biologique, puis forme une liaison covalente par recombinaison radicalaire (schéma 20).

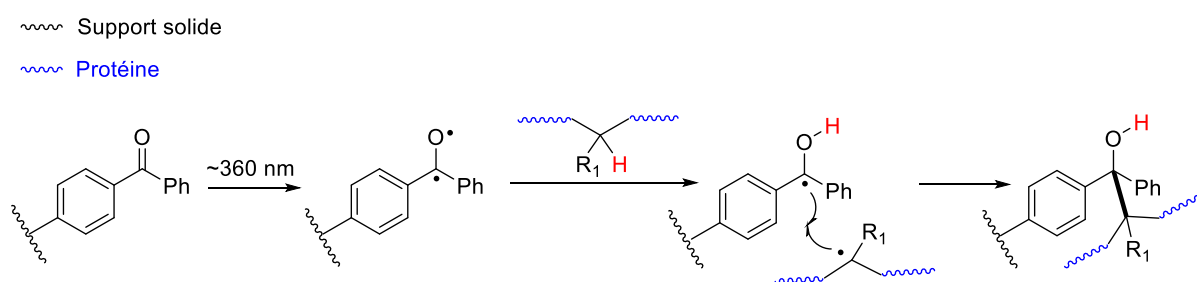


Schéma 20 : Représentation simplifiée de *cross-linking* d'un motif benzophénone sur un site d'intérêt d'une protéine

[92] Lathioor, E. C., Leigh, W. J., *Photochem. Photobiol.*, **2006**, 82, 291–300.

[93] Dormán, G., Prestwich, G. D., *Trends Biotechnol.*, **2000**, 18, 64–77.

[94] Lang, K., Chin, J. W., *Chem. Rev.*, **2014**, 114, 4764–4806.

La plupart des cétones aromatiques ne sont pas sujettes aux réactions de fragmentations radicalaires de type Norrish (I ou II), contrairement à leurs homologues aliphatiques.

Une des réactions phares de la chimie des cétones aromatiques est la réaction de Paternò-Büchi. C'est une cycloaddition [2+2] d'un carbonyle avec un alcène, et permet de générer les oxétanes correspondants (schéma 21).⁹⁵

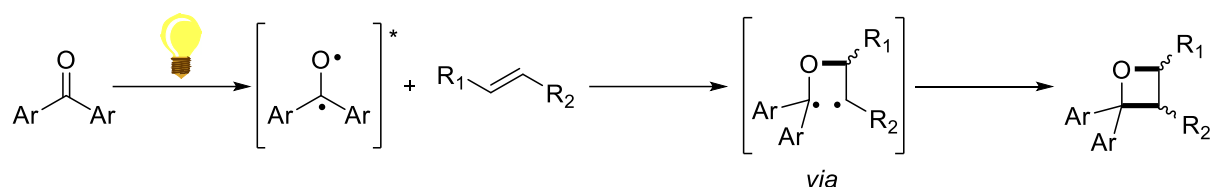


Schéma 21 : Réaction de Paternò-Büchi entre un carbonyle et un alcène

Il existe de très nombreux exemples d'utilisation de la benzophénone et ses dérivés en synthèse organique, surtout pour des réactions impliquant un transfert d'atome d'hydrogène.

III- Hydroalkylation d'alcènes par catalyse photorédox

La réaction d'hydroalkylation d'alcènes est une des méthodes de formation de liaisons C–C les plus étudiées en synthèse organique. La présence de groupements fonctionnels sur les produits formés permet également de nombreuses possibilités synthétiques après hydroalkylation.

Ces 10 dernières années, de très nombreuses méthodologies d'hydroalkylations d'alcènes radicalaires photoinduites ont été développées, avec des façons variées de générer le radical alkyle sur le donneur. Parmi tous ces procédés, un des plus avantageux est par activation de liaisons C(sp³)–H (schéma 22).²⁷ Ce type de réaction constituant le cœur du travail de cette thèse, l'état de l'art présenté ci-après sera donc focalisé sur ce type d'activation et ne décrira pas les méthodologies photochimiques dans lesquelles les radicaux alkyles sont générés par décarboxylation,^{96,97} réduction de composés halogénés,⁹⁸ ou utilisation de groupements partants.^{99–102}

[95] D'Auria, M., *Photochem. Photobiol. Sci.*, **2019**, 18, 2297–2362.

[96] McMurray, L., McGuire, T. M., Howells, R. L., *Synthesis*, **2020**, 52, 1719–1737.

[97] Patra, T., Maiti, D., *Chem. Eur. J.*, **2017**, 23, 7382–7401.

[98] Ye, S., Xiang, T., Li, X., Wu, J., *Org. Chem. Front.*, **2019**, 6, 2183–2199.

[99] van Leeuwen, T., Buzzetti, L., Perego, L. A., Melchiorre, P., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2019**, 58, 4953–4957.

[100] Cai, Y., Tang, Y., Fan, L., Lefebvre, Q., Hou, H., Rueping, M., *ACS Catal.*, **2018**, 8, 9471–9476.

[101] Uchikura, T., Moriyama, K., Toda, M., Mouri, T., Ibáñez, I., Akiyama, T., *Chem. Commun.*, **2019**, 55, 11171–11174.

[102] Miyake, Y., Ashida, Y., Nakajima, K., Nishibayashi, Y., *Chem. Commun.*, **2012**, 48, 6966–6968.

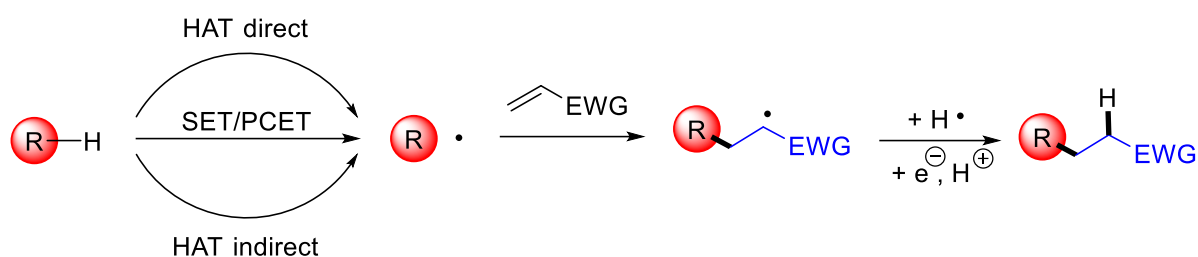


Schéma 22 : Hydroalkylation d'alcènes par activation de liaison C-H photoinduite

Les trois méthodes principales de génération photoinduite de radicaux à partir de liaisons C-H sont par transfert d'électron (SET/PCET) et par transfert d'atome d'hydrogène (HAT direct ou indirect) et sont détaillées dans la partie ci-après.

III – 1 – Activation du donneur par transfert d'électron (SET)

III – 1 – A – Photocatalyseurs organométalliques :

Les amines sont des substrats de choix pour des réactions impliquant des transferts d'électrons photoinduits. En effet, leur doublet non-liant est facilement oxydable, et de nombreuses méthodologies photocatalytiques en ont tiré profit pour fonctionnaliser les liaisons C(sp³)-H en α d'amines (schéma 23).^{103–105}

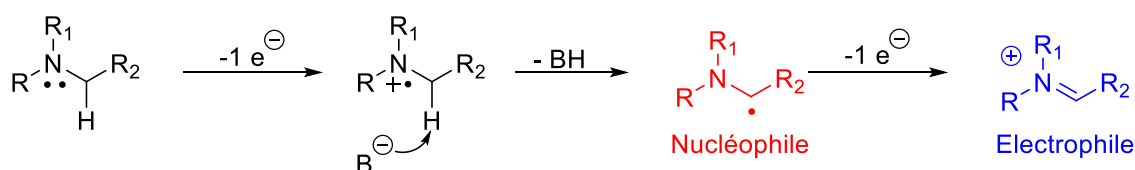


Schéma 23 : Oxydation d'amines tertiaires à 1 ou 2 électrons

Suivant les conditions d'oxydation, un radical α-amino nucléophile peut être généré après une première oxydation monoélectronique suivi d'une déprotonation. Cet intermédiaire radicalaire peut interagir avec des espèces électrophiles comme des alcènes appauvris en électron, ou subir un deuxième SET pour générer l'iminium électrophile correspondant.

[103] Condie, A. G., González-Gómez, J. C., Stephenson, C. R. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 1464–1465.

[104] Hari, D. P., König, B., *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 3852–3855.

[105] Rueping, M., Zhu, S., Koenigs, R. M., *Chem. Commun.*, **2011**, *47*, 12709–12711.

Les groupes de O. Reiser et de Y. Nishibayashi ont décrit en 2012 l'utilisation de photocatalyseurs au ruthénium et iridium pour la génération de radicaux α -amino et leur addition sur des accepteurs de Michael.^{106,107}

Reiser *et coll.* se sont intéressés à la fonctionnalisation de tétrahydroquinolines par catalyse photorédox, en comparant l'efficacité des complexes **14** et **45** (schéma 24).¹⁰⁶ Les réactions durent de 20 à 24 heures sous lumière bleue (LED, 455 nm) et les produits d'hydroalkylation **46-50** ont pu être isolés avec des rendements modérés à bons.

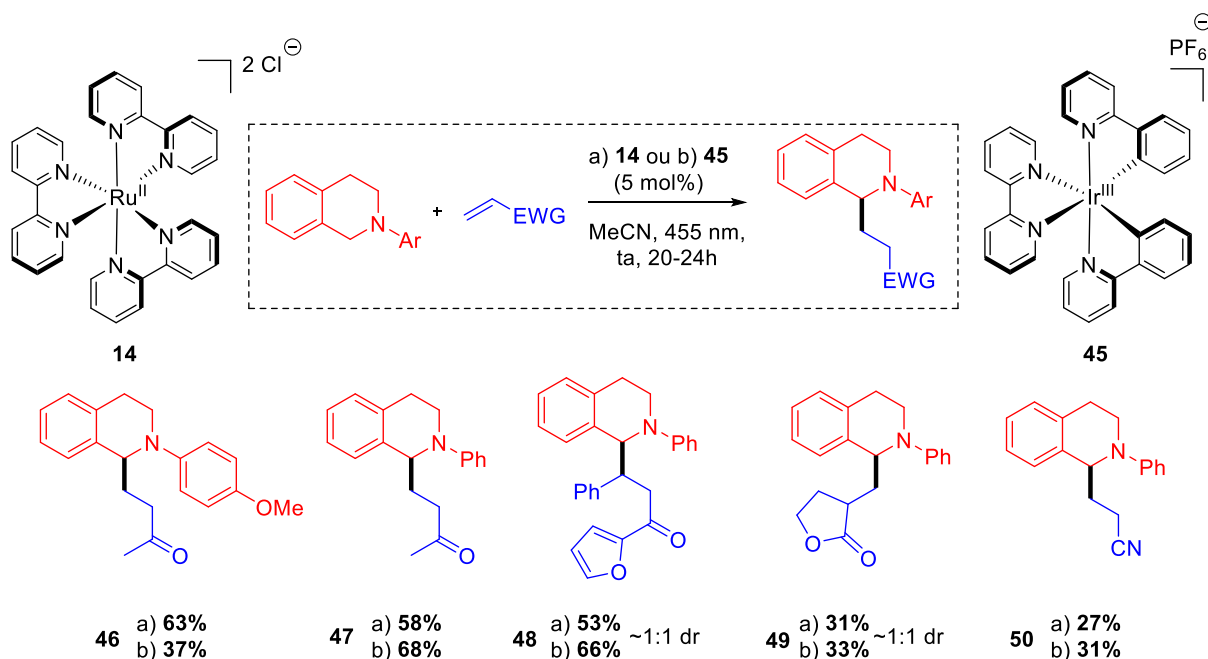


Schéma 24 : Fonctionnalisation de tétrahydroquinolines par catalyse photorédox

L'addition du radical α -amino sur l'exo-méthylène- γ -butyrolactone et sur l'acrylonitrile conduit à des rendements faibles du fait de la polymérisation radicalaire compétitive de ces accepteurs de Michael.

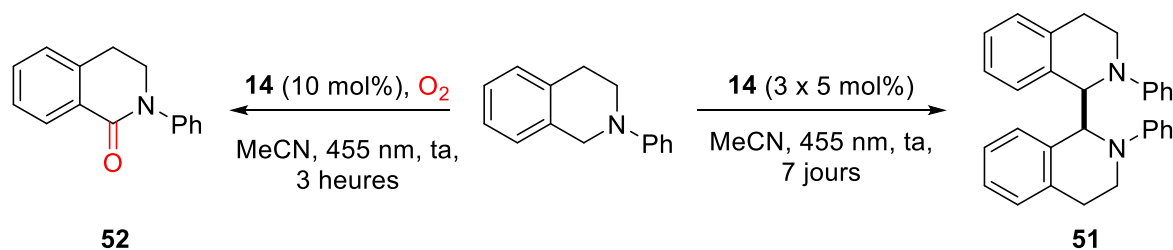


Schéma 25 : Expériences pour la mise en évidence du radical α -amino

[106] Kohls, P., Jadhav, D., Pandey, G., Reiser, O., *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 672–675.

[107] Miyake, Y., Nakajima, K., Nishibayashi, Y., *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 3338–3341.

Des expériences de contrôle ont permis de mettre en évidence la formation du radical α -amino (schéma 25) : le produit de dimérisation **51** a été isolé avec un rendement de 10% lors de la réaction sans accepteur de Michael. Également, lorsque le milieu réactionnel n'est pas désoxygéné, le produit d'oxydation **52** est isolé avec 42% de rendement, provenant de la réaction du radical avec l'oxygène triplet, ou avec l'ion superoxo $O_2^{\cdot-}$ généré *in situ* par le ruthénium.

La même année, Nishibayashi *et coll.* décrivent également la fonctionnalisation d'amines tertiaires par catalyse photorédox à l'iridium (schéma 26).¹⁰⁷ Le mécanisme de génération du radical α -amino est le même : le photocatalyseur **53** dans son état excité oxyde l'amine et génère le radical cation correspondant et le complexe réduit Ir^{II} . Après déprotonation le radical α -amino s'additionne sur l'alcène appauvri en électrons. Le radical généré est réduit par l' Ir^{II} et l'anion résultant protoné pour donner le produit et régénérer le catalyseur. Le champ d'application de la méthodologie décrite par Nishibayashi est plus important que celle de Reiser (qui se focalise sur les tetrahydroquinolines) : une plus grande gamme de groupements R, R₁ et R₂ sont tolérés sur l'amine, ainsi qu'une plus grande variété d'accepteurs.

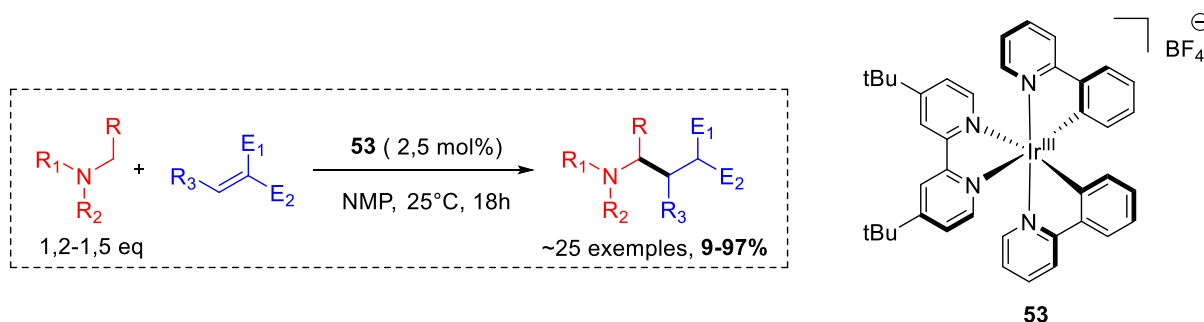


Schéma 26 : Fonctionnalisation d'amines tertiaires photocatalysée à l'iridium

Néanmoins, certaines limitations peuvent tout de même être soulevées. L'addition de la *N*-méthyldiphénylamine sur le crotonate d'éthyle est peu efficace, probablement pour cause de polymérisation radicalaire. Aucune formation de produit n'est observée dans le cas d'amines secondaires de type *N*-Méthylaniline. Enfin, des problèmes de sélectivité sont observés lors de la fonctionnalisation de la *N,N*-diméthylaniline, où les produits de mono- et de di-alkylation sont obtenus avec une faible sélectivité (3,6 : 1 respectivement).

Yoon *et coll.* montre l'année suivante que l'utilisation d'acide de Brønsted permet d'accélérer grandement l'alkylation des tetrahydroquinolines (schéma 27).¹⁰⁸

[108] Ruiz Espelt, L., Wiensch, E. M., Yoon, T. P., *J. Org. Chem.*, **2013**, *78*, 4107–4114.

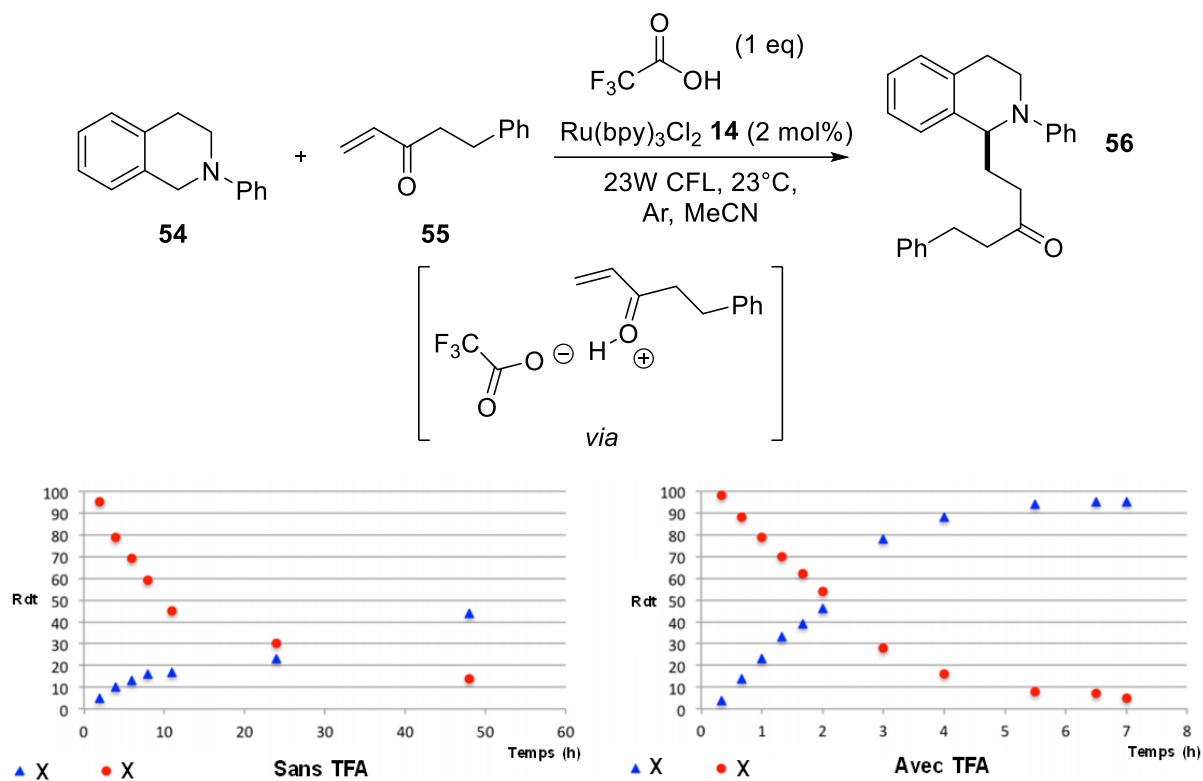


Schéma 27 : Fonctionnalisation de **54** par catalyse photorédox en présence d'acide de Brønsted

La réaction entre l'amine **54** et l'énone **55**, en présence ou non d'acide trifluoroacétique a été suivie par RMN ^1H . La réaction d'hydroalkylation en présence d'acide de Brønsted est terminée en moins de 6 heures avec un bon rendement et peu de sous-produits. En revanche, la réaction en absence de TFA est bien plus longue et moins sélective. L'acide trifluoroacétique présente donc plusieurs avantages : (i) il joue le rôle d'acide de Brønsted et augmente l'électrophilie de l'accepteur **55** (cf. état de transition schéma 27) (ii) il empêche la formation de sous-produits indésirables et (iii) il prévient la dégradation du catalyseur photorédox, permettant une conversion totale à la réaction.

Récemment, Vila *et coll.* ont montré que les 1,4-dihydroquinoxalin-2-ones peuvent également être fonctionnalisées que par le biais d'une co-catalyse par acide de Brønsted.¹⁰⁹

En 2013, Rueping *et coll.* ont étudié l'obtention de produits linéaires et cyclisés dans l'addition conjuguée d'anilines sur des alcènes, photocatalysée par un complexe d'iridium.¹¹⁰ Ils ont développé une méthodologie où la présence ou non d'oxygène dans le milieu permettrait d'obtenir sélectivement le produit cyclisé ou linéaire, avec de très bons rendements (schéma 28).

[109] Rostoll-Berenguer, J., Blay, G., Pedro, J. R., Vila, C., *Org. Lett.*, **2020**, 22, 8012–8017.

[110] Zhu, S., Das, A., Bui, L., Zhou, H., Curran, D. P., Rueping, M., *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, 135, 1823–1829.

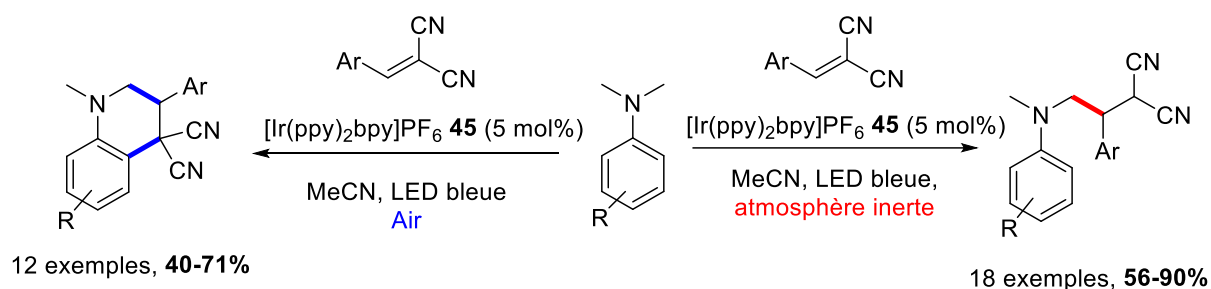


Schéma 28 : Réaction de diméthylanilines avec des alcènes par photocatalyse à l'iridium, avec ou sans oxygène dans le milieu

Les auteurs proposent le mécanisme représenté sur le schéma 29. Après irradiation, l'iridium (III) passe dans son état excité T_1 , qui est réduit par l'aniline, générant l'iridium (II) et le radical cation de l'aniline. Le radical α -amino obtenu après perte de proton s'additionne sur l'accepteur et génère le radical **57**, qui est en équilibre avec le produit cyclisé **58**. Sans oxygène dans le milieu, l'intermédiaire **57** est réduit par l'iridium (II), et le produit linéaire **59** est obtenu après protonation. Lorsque de l'oxygène est présent dans le milieu réactionnel, il peut être réduit par l'iridium (II) et ainsi générer l'ion superoxo $O_2^{\cdot-}$. Un transfert d'électron et de proton avec le radical **58** permet d'obtenir le produit cyclisé **60** et de l'eau oxygénée est formée après protonation.

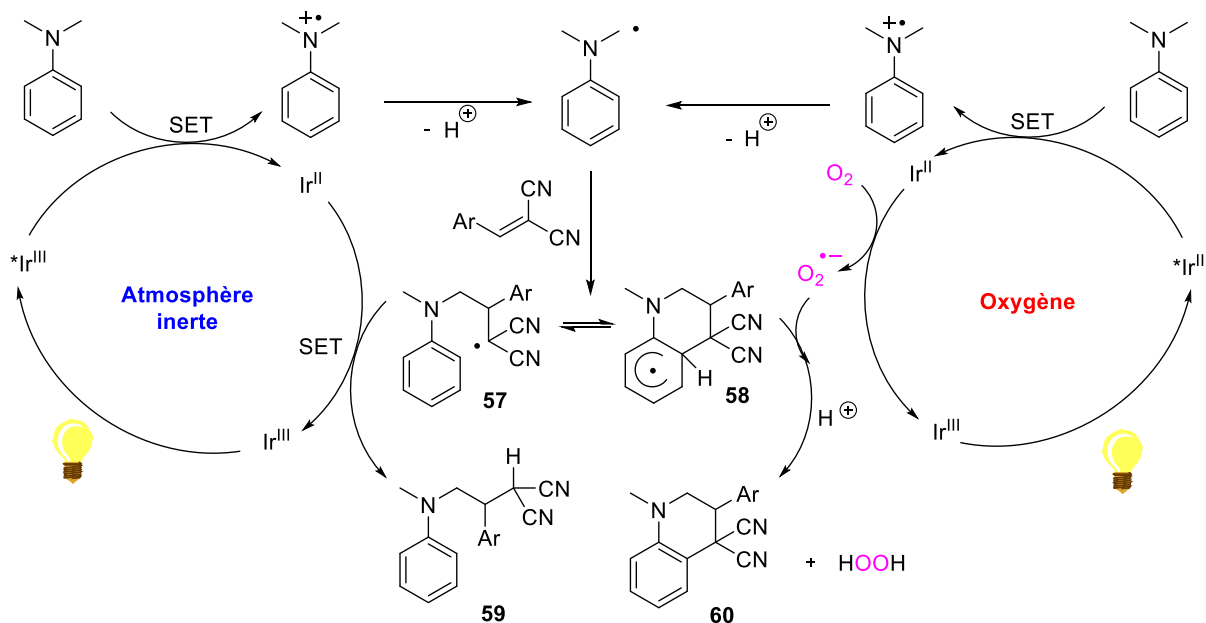


Schéma 29 : Mécanisme proposé pour l'hydroalkylation d'alcènes photocatalysée par un complexe d'iridium, avec et sans oxygène dans le milieu

L'année suivante, X. Li *et coll.* ont voulu étendre le champ d'application de cette méthodologie, en utilisant des accepteurs peu utilisés jusqu'alors, les acrylates (schéma 30).¹¹¹ Ces alcènes ont une forte propension à polymériser dans des conditions radicalaires. Le couplage d'anilines avec des acrylates photocatalysé par Ru(bpy)₃(BF₄)₂ a conduit à des rendements modérés, notamment pour les acrylates de méthyle (31%) ou d'éthyle (29 %) pour lesquels la polymérisation devient prépondérante.

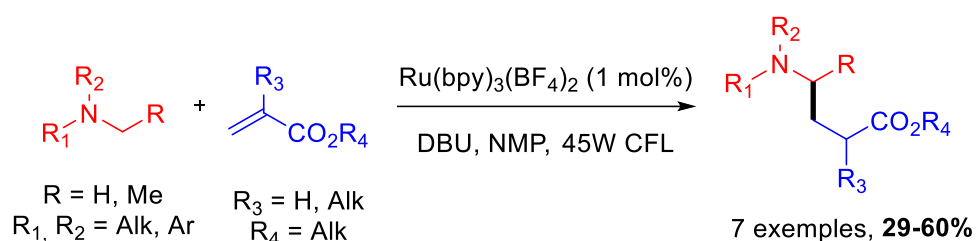


Schéma 30 : Couplages entre anilines et acrylates par catalyse photorédox

Les auteurs ont également réalisé la réaction en présence d'oxygène afin d'en étudier l'impact. Une réaction secondaire a alors été observée entre la *N,N*-diméthylaniline et l'acrylate d'éthyle, identique à celle décrite par Rueping précédemment.¹¹⁰ Le rendement global est faible, un mélange du produit attendu d'hydroalkylation **61** et du produit cyclisé **62** a été observé (schéma 31).

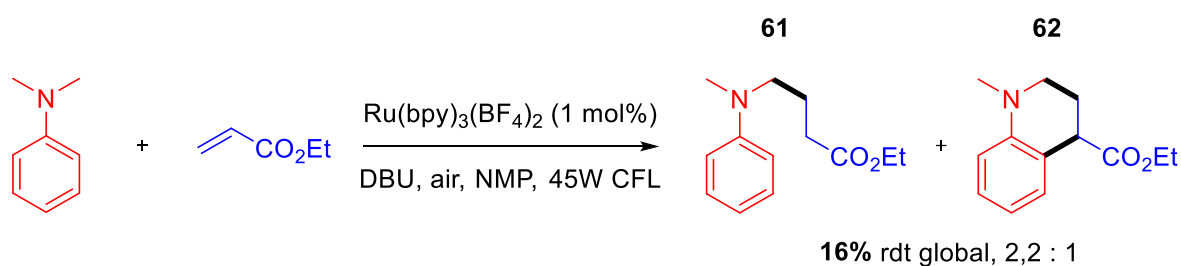


Schéma 31 : Réaction de la *N,N*-diméthylaniline et de l'acrylate d'éthyle en présence de O₂

Afin de valoriser leur méthodologie, Li *et coll.* ont également décrit l'addition des radicaux α -amino sur des adduits de Baylis-Hillman, en présence d'une base (schéma 32).

[111] Dai, X., Cheng, D., Guan, B., Mao, W., Xu, X., Li, X., *J. Org. Chem.*, **2014**, 79, 7212–7219.

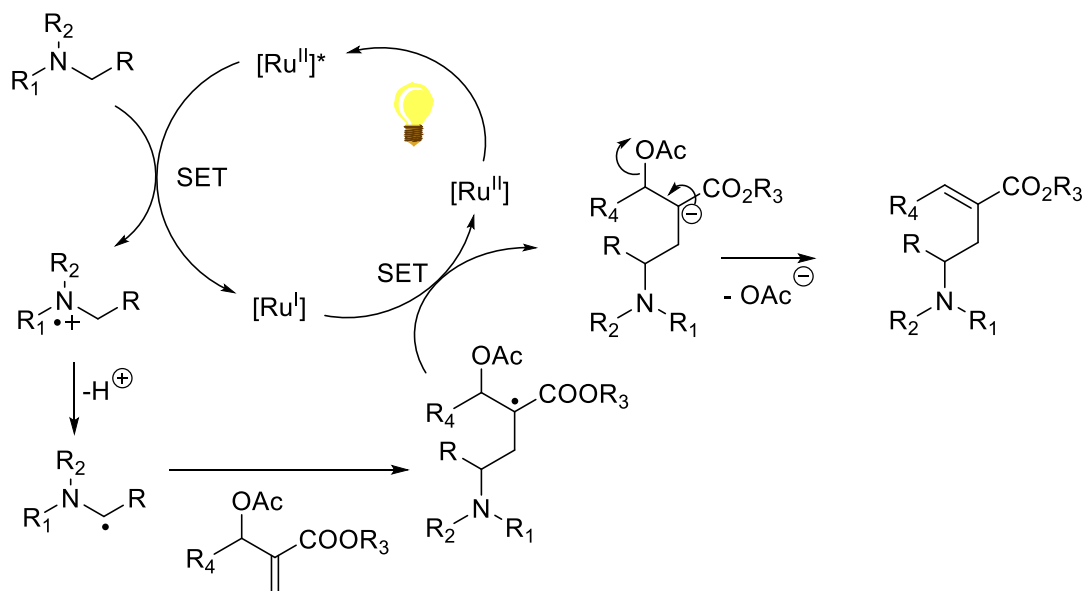
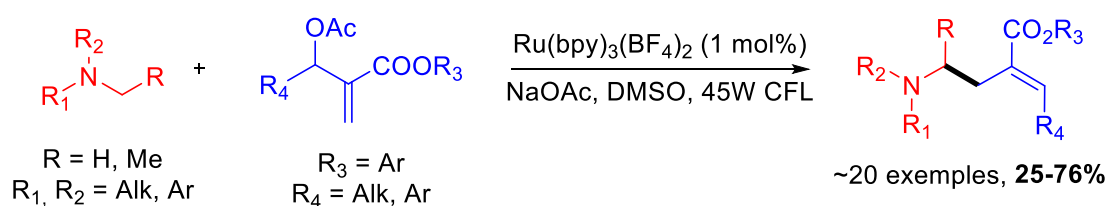


Schéma 32 : Mécanisme proposé pour l'addition conjuguée de radicaux sur des adduits de Baylis-Hillman photocatalysée par un complexe de ruthénium

Le mécanisme proposé est similaire à ceux décrits précédemment par Reiser, Nishibayashi, Yoon et Rueping, excepté que l'anion intermédiaire subit l'élimination du groupement acétate pour conduire à l'acrylate désiré, plutôt qu'une protonation qui conduirait au produit d'addition (schéma 32). Dans le cas où la fonction alcool n'est pas protégée par une fonction acétate, seul le produit d'addition de Giese est obtenu. Cette méthodologie permet donc l'accès à des produits variés selon la nature des groupements présents sur le substrat.

La formation de liaisons C–C en α d'un atome d'azote initiée par transfert d'électron a été valorisée en 2018 par Jui *et coll.* avec le développement d'une méthodologie de bioconjugaison.¹¹² Des amines tertiaires d'intérêt (strychnine, dilthiazem...) ont été couplées par une réaction de type Giese catalysée à l'iridium à des peptides incorporant un acide aminé non-naturel, la déhydroalanine (Dha, schéma 33).

[112] Aycock, R. A., Pratt, C. J., Jui, N. T., *ACS Catal.*, **2018**, *8*, 9115–9119.

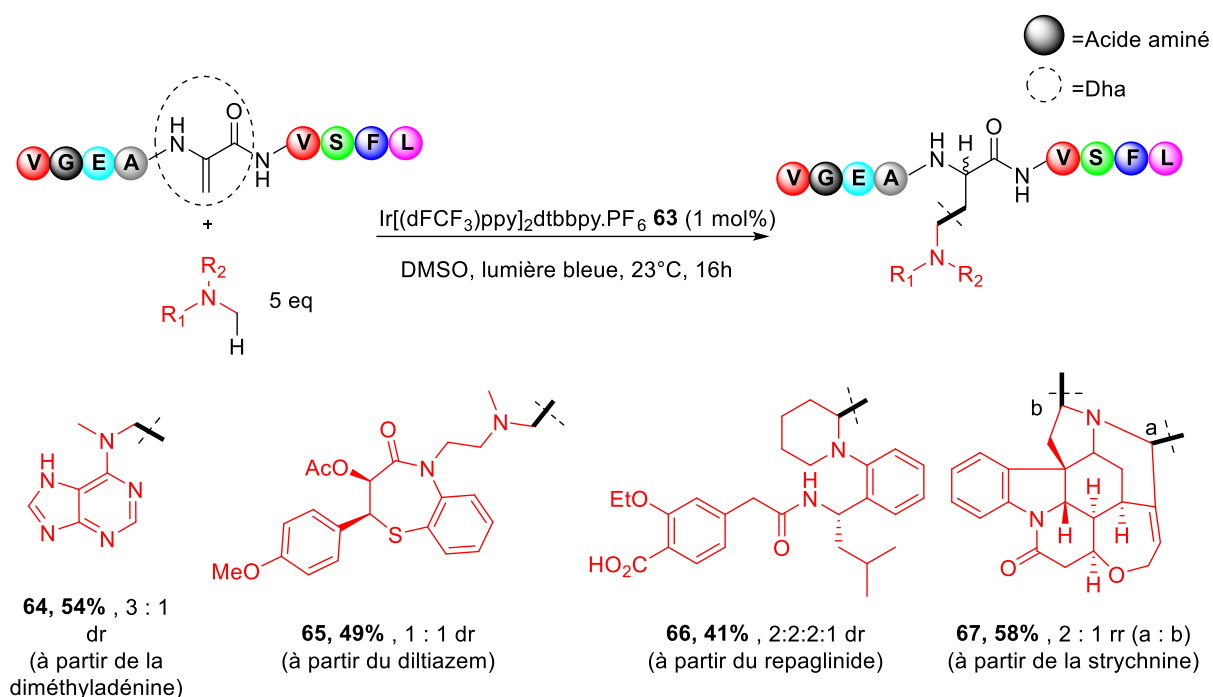


Schéma 33 : Bioconjugaison d'amines tertiaires à un peptide photocatalysée par un complexe d'iridium

Au vu de la complexité des substrats et de l'accepteur, les rendements obtenus pour les produits **64-67** sont très satisfaisants. Les réactifs présentent en effet de nombreuses fonctions (amide, thioéther, acide, alcool ...) pouvant générer des sous-produits parasites. La réaction d'hydroalkylation est donc très sélective.

Certains problèmes de sélectivité (diastéréo- ou même régiosélectivité dans le cas de la strychnine) ne peuvent en revanche être résolus par le biais de cette méthode. La régiosélectivité de ces méthodologies reste une des principales limitations, et semble inhérente à la réactivité mise en jeu. En 2020 Ready *et coll.* ont décrit une méthode permettant de contrôler la régiosélectivité en α d'amines suivant les conditions réactionnelles.¹¹³

Les auteurs ont montré que le solvant (*ie* acétonitrile *vs* dichlorométhane) avait un impact important sur la régiosélectivité de la fonctionnalisation d'une amine substituée d'un groupement méthyle et d'un groupement benzyle, photocatalysée par le complexe d'iridium **53** (schéma 34).

[113] Leng, L., Fu, Y., Liu, P., Ready, J. M., *J. Am. Chem. Soc.*, **2020**, *142*, 11972–11977.

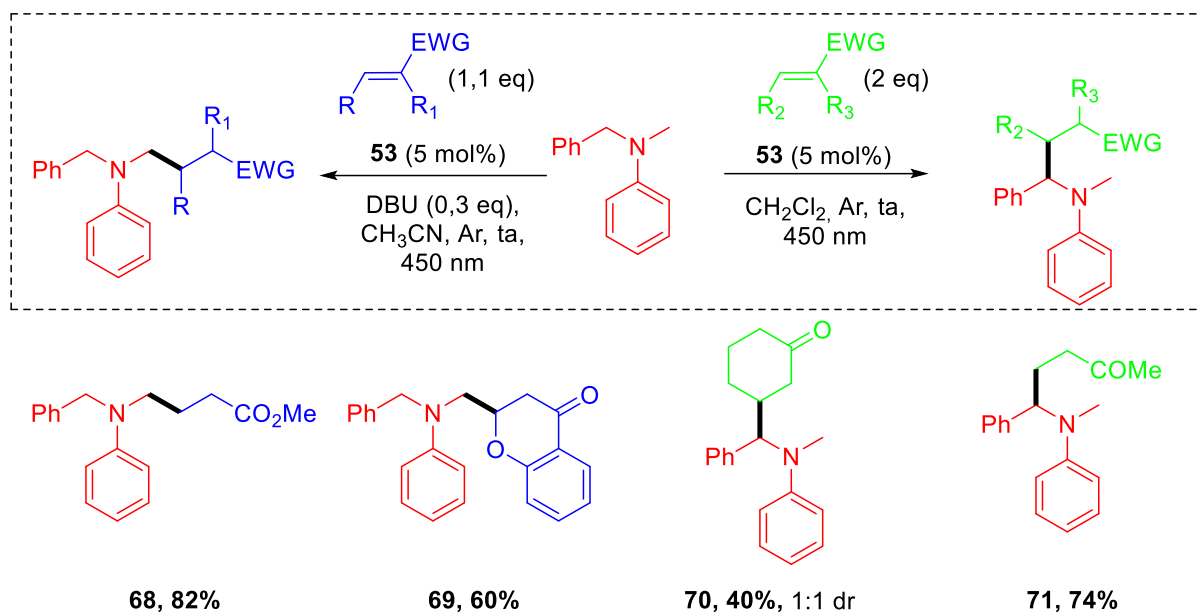


Schéma 34 : Exemples de fonctionnalisation régiosélective d'anilines

Dans le cas de la *N*-méthyl-*N*-benzylaniline, la fonctionnalisation a lieu soit en position benzylique lorsque le solvant est le dichlorométhane, soit sur le méthyle dans l'acétonitrile.

Des expériences de contrôle, des calculs théoriques ainsi que des marquages isotopiques ont permis aux auteurs d'avancer une explication pour cette différence de réactivité. Après formation du radical cation, la déprotonation de la liaison C–H benzylique ($pK_a \approx 2,4$) est favorisée à celle de la liaison C–H du méthyle ($pK_a \approx 8,2$). Dans un solvant polaire comme l'acétonitrile, cette étape est réversible, ainsi une faible quantité de radical méthyle peut être générée.

Des calculs DFT ont montré que l'addition de ce radical sur l'accepteur est plus rapide que l'étape de reprotonation, le produit de fonctionnalisation du méthyle est donc obtenu dans l'acétonitrile. En revanche dans le dichlorométhane, la reprotonation du radical benzylique est plus lente que son addition sur l'accepteur, l'aniline est donc fonctionnalisée en position benzylique.

Cette sélectivité a notamment pu être valorisée par la tri-fonctionnalisation de la *N*-méthyl-*N*-benzylaniline (schéma 35). Le produit **72** portant trois fonctions orthogonales a ainsi pu être obtenu avec un rendement global très satisfaisant de 38%.

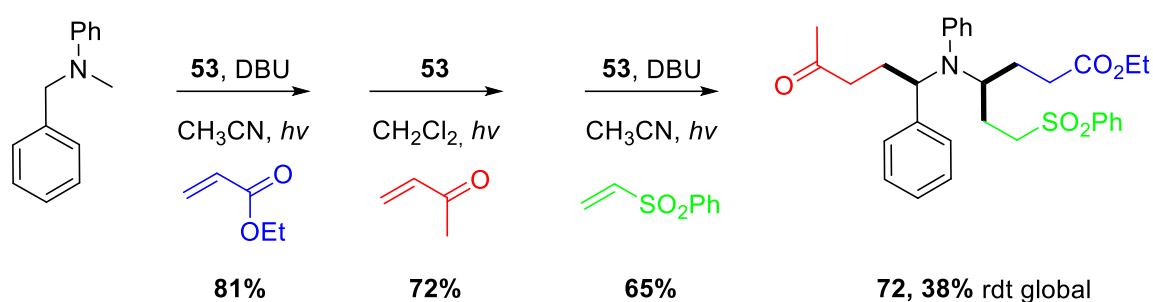


Schéma 35 : Tri-fonctionnalisation séquentielle d'une aniline par photocatalyse à l'iridium

III – 1 – B – Photocatalyseurs organiques :

Un des premiers exemples d'addition de radical α -amino sur un alcène initiée par transfert d'électron photoinduit a été décrit en 2000 par Hoffmann *et coll.*, avec l'utilisation de benzophénones en tant que catalyseurs photorédox.^{114,115} Les auteurs ont notamment étudié le couplage de diverses amines tertiaires et d'alcènes pauvres en électrons (schéma 36). Les conditions réactionnelles sont assez « dures » (irradiation dans l'UV, très large excès d'amine...) mais les réactions sont rapides (< 3 h) et très efficaces. Ils ont également appliqué cette méthodologie à la synthèse totale énantiosélective de nécines, dont la (+)-laburnine **73**. La première étape de cette synthèse est le couplage de la *N*-méthylpyrrolidine et de (5*R*)-5-menthyloxy-2(5*H*)-furanone photocatalysée par la 4,4'-diméthoxybenzophénone. Après séparation des diastéréoisomères suivi de transformations élémentaires, le produit naturel a été obtenu en 4 étapes avec un rendement global de 22%.

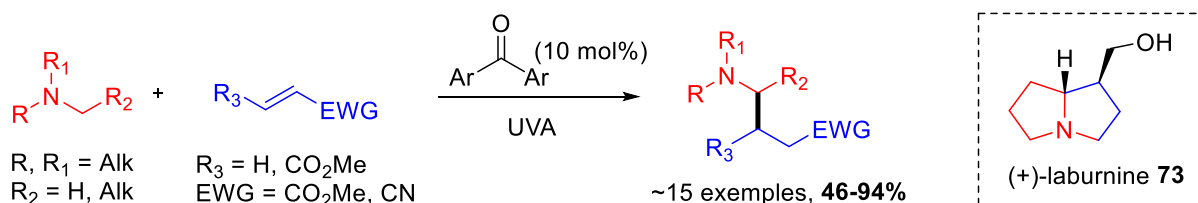


Schéma 36 : Fonctionnalisation d'amines tertiaires par PET

[114] Bertrand, S., Hoffmann, N., Humbel, S., Pete, J. P., *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 8690–8703.

[115] Bertrand, S., Hoffmann, N., Pete, J.-P., *Eur. J. Org. Chem.*, **2000**, *2000*, 2227–2238.

En 2018 Nicewicz *et coll.* ont décrit l'utilisation de l'acridinium **74** ($E_{red}^* = +2,15$ V vs SCE) pour réaliser des hydroalkylations en α de carbamates (schéma 37).¹¹⁶ Les carbamates présentent un potentiel d'oxydation bien plus élevé que les amines tertiaires, c'est-à-dire $\sim 1,95$ V et $0,70-0,95$ V vs SCE, respectivement. Les hydroalkylations réalisées sont globalement très efficaces et la génération du radical est sélective du carbamate, comme le montre l'exemple de la morpholine protégée, dont le produit **76** est obtenu avec un rendement satisfaisant de 62%. La fonctionnalisation d'un carbamate linéaire est moins efficace, avec un rendement de 39%. Le groupement protecteur de l'amine a peu d'influence sur l'efficacité de la réaction, les fonctions Cbz et Fmoc sont tolérées. Enfin, des accepteurs substitués sont également hydroalkylés de façon efficace.

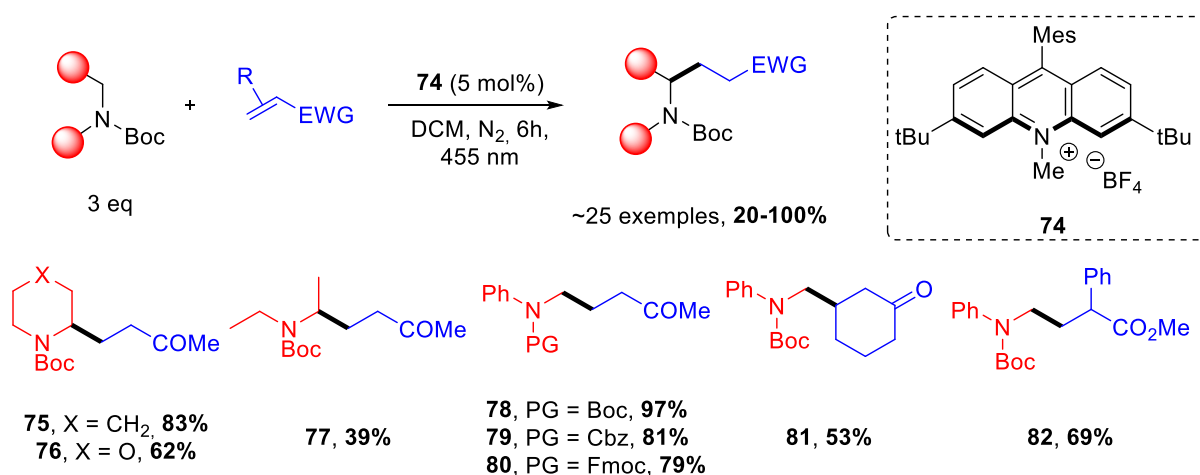


Schéma 37 : Exemples d'hydroalkylation de carbamates initiés par transfert d'électron photoinduit

Cette méthodologie est une des seules décrivant des hydroalkylations très efficaces avec des accepteurs de Michael monosubstitués (type MVK) facilement polymérisables en conditions radicalaires. La méthodologie a été appliquée à la synthèse totale d'un produit naturel, la (+)-monomorpine **83** (schéma 38).

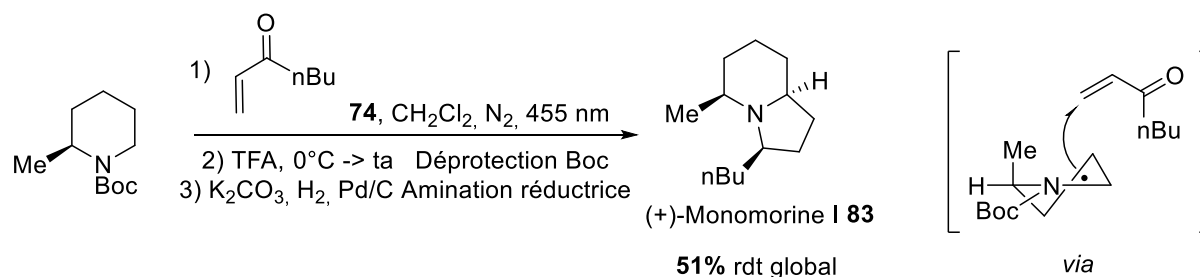


Schéma 38 : Hydroalkylation d'alcènes par catalyse photorédox appliquée à la synthèse de la (+)-monomorpine **83**

[116] McManus, J. B., Onuska, N. P. R., Nicewicz, D. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **2018**, *140*, 9056–9060.

En 2020 Li *et coll.* ont montré qu'à partir d'amines secondaires, les réactions d'hydroalkylations photocatalysées par le cyanoarène 4CzIPN **21** dans un mélange toluène/eau sous air et à 80 °C conduisaient à des composés 1,4-dicarbonylés (schéma 39).¹¹⁷ Le produit d'hydroalkylation est oxydé *in situ* en imine puis hydrolysé pour donner la cétone correspondante. Les rendements de ces transformations sont satisfaisants, la majorité des exemples étant des additions sur des acrylates monosubstitués.

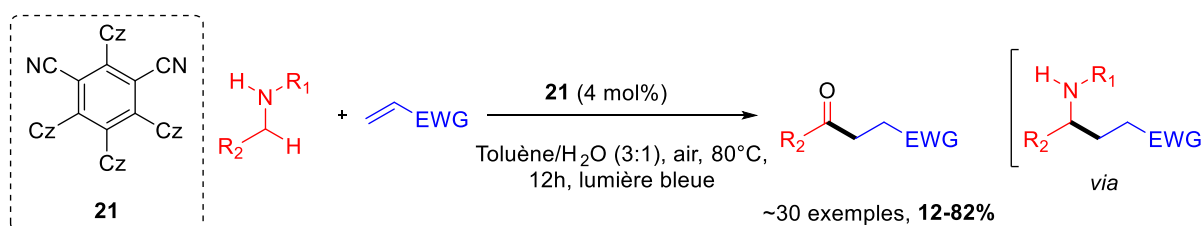


Schéma 39 : Synthèse de 1,4-dicarbonylés via une séquence hydroalkylation d'alcène/oxydation/hydrolyse « one-pot » par catalyse photorédox

La majorité des méthodologies fonctionnalisation de liaisons C(sp³)-H par réaction de Giese exploitant le transfert d'électron photoinduit implique les amines comme donneurs. Néanmoins les liaisons C(sp³)-H de fonctions allyle, benzyle ou thioéther plus difficilement oxydables ont pu être alkylées en exploitant un PET. En effet, des travaux de Albini *et coll.* décrivent en 1999 la génération de radicaux benzyliques à partir de toluène. Ces radicaux sont générés par SET à partir de l'état excité du 1,4-naphthalènedicarbonitrile (DCN).¹¹⁸

En 2017, Wu *et coll.* ont décrit une méthodologie exploitant la catalyse photorédox organique.¹¹⁹ Les auteurs se sont servis du perchlorate de 9-mesityl-10-methylacridinium **31** pour oxyder des motifs allyles et benzyles, et ont engagé les radicaux résultants dans des additions de Giese (schéma 40). De très nombreux produits d'hydroalkylation ont été synthétisés en faisant varier la nature des substituants sur les donneurs et accepteurs. Les rendements sont globalement très bons, et de nombreuses fonctions chimiques sont tolérées par le système catalytique. Le donneur (allyle ou benzyle) est en léger excès vis-à-vis de l'alcène, et une faible quantité de catalyseur photorédox permet d'obtenir les produits désirés en moins de 48 h d'irradiation.

[117] Zhang, Q., Huang, Y., Zhan, L.-W., Tang, W.-Y., Hou, J., Li, B.-D., *Org. Lett.*, **2020**, 22, 7460–7464.

[118] Mella, M., Fagnoni, M., Albini, A., *Eur. J. Org. Chem.*, **1999**, 1999, 2137–2142.

[119] Zhou, R., Liu, H., Tao, H., Yu, X., Wu, J., *Chem. Sci.*, **2017**, 8, 4654–4659.

Toutefois, l'accepteur nécessite d'être activé par deux groupements électroattracteurs, car l'addition de radicaux allyliques et benzyliques relativement stabilisés par mésomérie peut s'avérer lente.

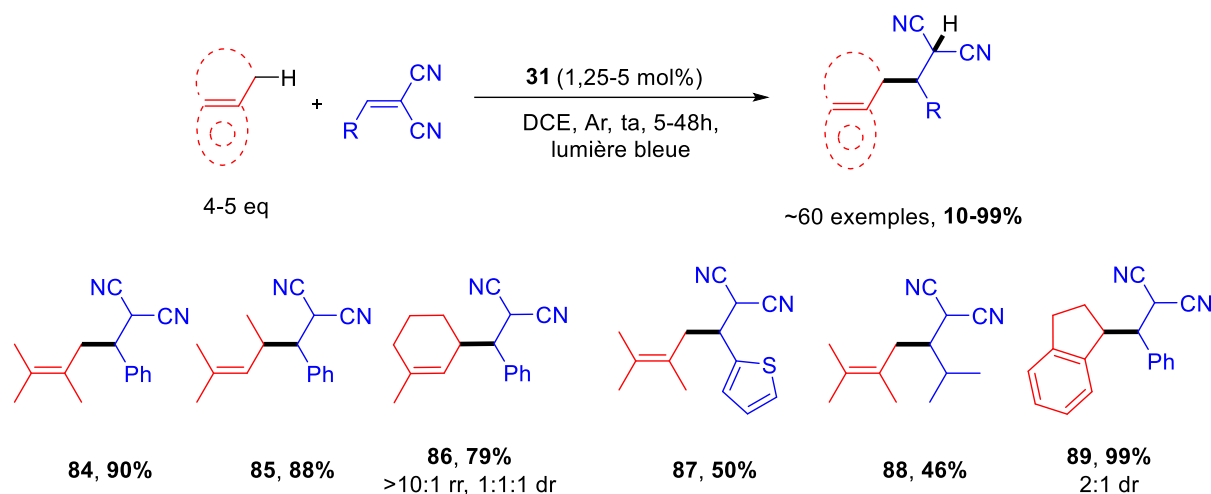


Schéma 40 : Alkylation de positions allyliques et benzyliques par catalyse photorédox organique

Le mécanisme réactionnel proposé (schéma 41) est basé, entre autres, sur des travaux de MacMillan et Nicewicz.^{120,121} Le photocatalyseur **31** dans son état excité est un bon oxydant ($E^{\text{red}}_{1/2} = +2,06 \text{ V vs SCE}$ dans MeCN) capable d'oxyder des alcènes et composés aromatiques.

Après déprotonation, le radical généré peut s'additionner sur l'alcène pour générer un radical qui est réduit par Mes-Acr-Me•, l'anion produit étant ensuite protoné.

Les acridiniums sont des chromophores présentant des potentiels de réductions très élevés dans leur état singulet excité. Suivant les substituants présents sur le chromophore, la gamme de ces potentiels s'étend de +1,67 V à 2,15 V vs SCE.¹²² Ces catalyseurs photorédox sont donc capables d'oxyder de nombreux substrats par PET : les amines tertiaires, les carbamates et composés allyliques et benzyliques comme décrit précédemment.

[120] Cuthbertson, J. D., MacMillan, D. W. C., *Nature*, **2015**, 519, 74–77.

[121] Romero, N. A., Margrey, K. A., Tay, N. E., Nicewicz, D. A., *Science*, **2015**, 349, 1326–1330.

[122] Joshi-Pangu, A., Lévesque, F., Roth, H. G., Oliver, S. F., Campeau, L.-C., Nicewicz, D., DiRocco, D. A., *J. Org. Chem.*, **2016**, 81, 7244–7249.

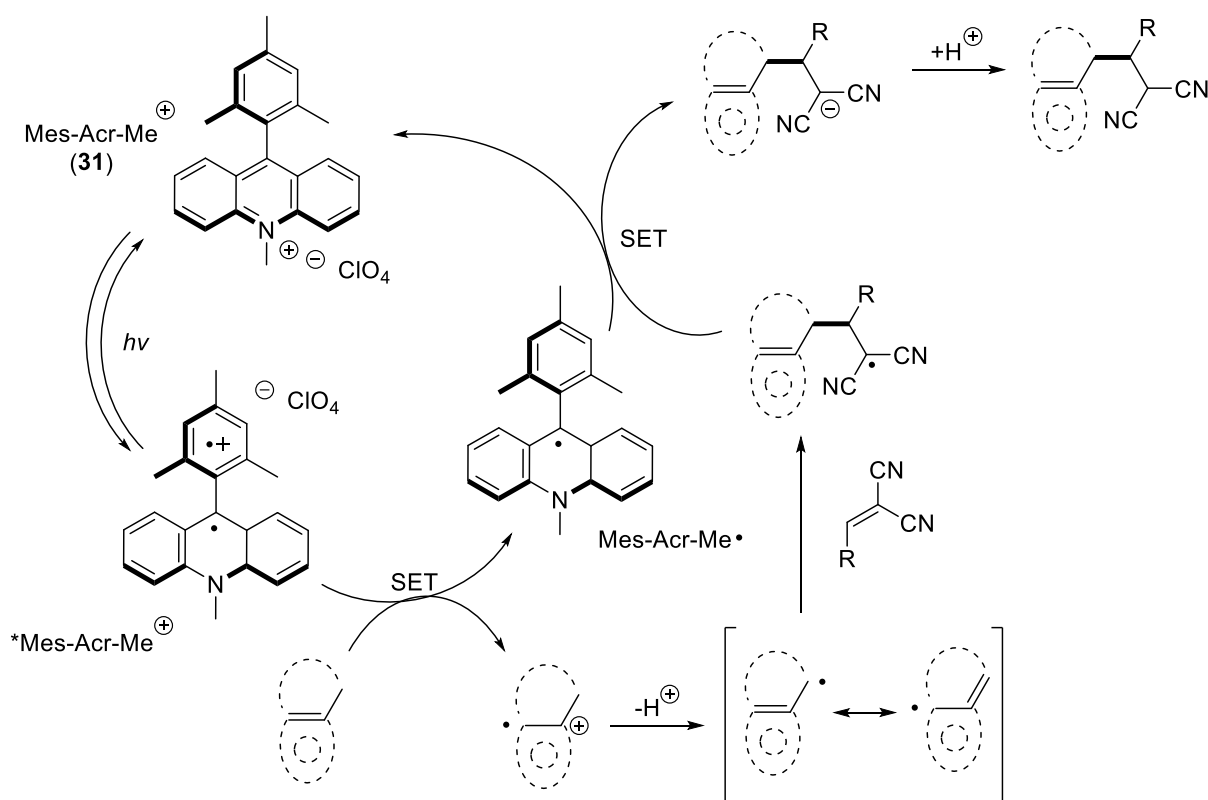


Schéma 41 : Mécanisme réactionnel proposé pour l'alkylation de liaisons allyliques et benzyliques

Il existe un grand nombre de produits pharmaceutiques comportant des atomes de soufre dans leur structure, sous forme de thioéthers, sulfoxides, sulfones etc. Le développement de méthodologies permettant de les synthétiser/fonctionnaliser revêt donc un intérêt certain.

Récemment, Hande *et coll.* ont développé un protocole général pour générer des radicaux α -thio dans des conditions douces.¹²³ Les thioéthers sont légèrement plus difficiles à oxyder par PET que leurs homologues aminés ($+0,85 \text{ V} < E^{\text{Ox}}_{1/2} < +2,15 \text{ V}$ vs SCE dans MeCN).¹²⁴ Les catalyseurs photorédox utilisés pour les amines peuvent donc potentiellement oxyder les thioéthers. L'utilisation de l'acridinium **90** couplé à une base de Brønsted faible sur des thioéthers aliphatiques, cycliques ou aromatiques (thioanisoles) a permis d'obtenir les produits d'hydroalkylation avec des rendements modérés à très bons (schéma 42). La plupart des groupements fonctionnels sont tolérés sur les substrats (acides, alcools, cétones...).

La chimiosélectivité de ce procédé est très bonne, les substrats comportant des fonctions *N*-Boc et éthers notamment ont été fonctionnalisés seulement en α de l'atome de soufre.

[123] Alfonzo, E., Hande, S. M., *ACS Catal.*, **2020**, *10*, 12590–12595.

[124] Cottrell, P. T., Mann, C. K., *J. Electrochem. Soc.*, **1969**, *116*, 1499–1503.

Une des limitations rapportées pour ce système concerne l'utilisation de thioéthers dissymétriques, où aucune régiosélectivité n'est observée. Étonnamment, l'acrylonitrile et des alcènes tétrasubstitués n'ont montré aucune réactivité. La base de Brønsted, le triflate de sodium, sert de « navette » à proton, et l'acide de Brønsted correspondant augmente l'électrophilie de l'accepteur.

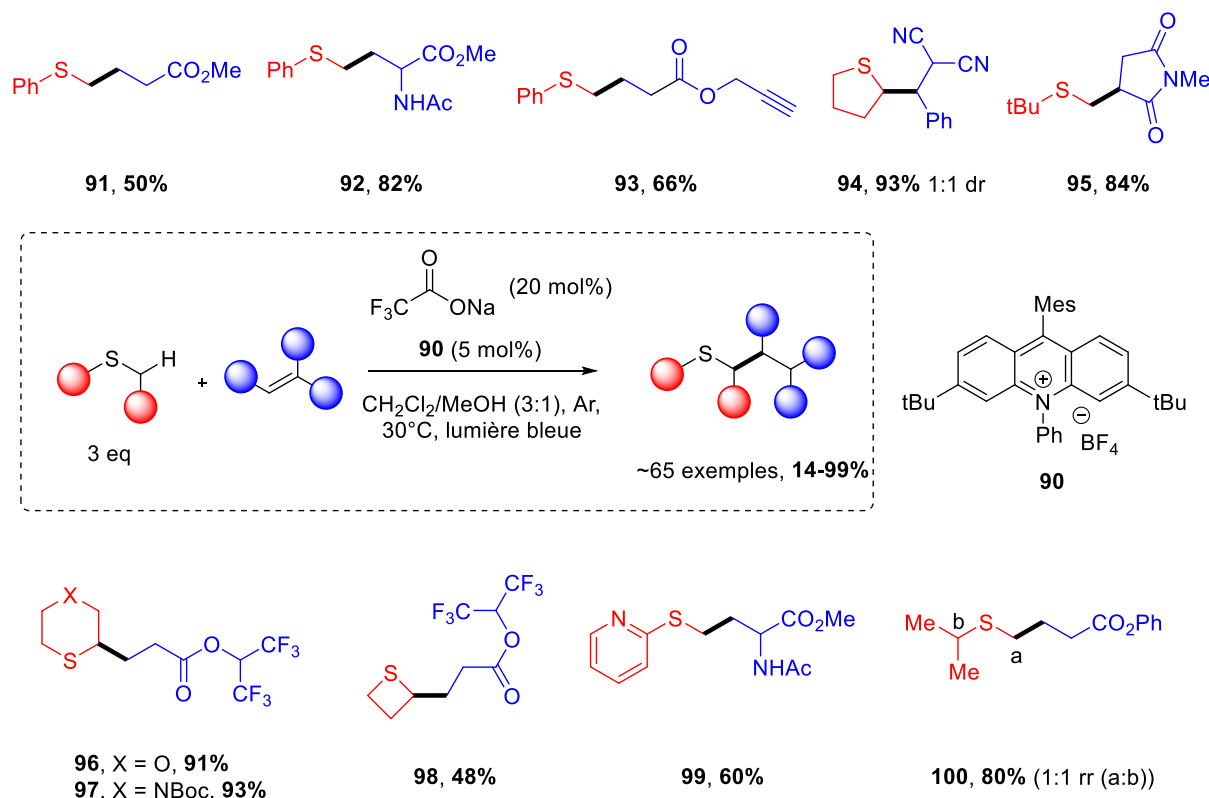


Schéma 42 : Hydroalkylation en α de thioéthers photocatalysée par l'acridinium **90**

Dans le même temps, MacMillan *et coll.* ont également décrit l'alkylation de thioéthers par photocatalyse organique.¹²⁵ Des résidus méthionine présents dans des peptides ont pu être efficacement fonctionnalisés, par l'utilisation de lumiflavine, un catalyseur photorédox de la famille des acridiniums.

Ces dernières années de nombreuses méthodes d'alkylation de liaisons $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ par réaction de Giese exploitant le transfert d'électron photoinduit ont donc été développées. Des méthodologies exploitant le transfert d'atome d'hydrogène applicables à des substrats moins facilement oxydables ont également été développées.

[125] Kim, J., Li, B. X., Huang, R. Y.-C., Qiao, J. X., Ewing, W. R., MacMillan, D. W. C., *J. Am. Chem. Soc.*, **2020**, *142*, 21260–21266.

III – 2 – Activation du donneur par transfert d'atome d'hydrogène (HAT)

La génération de radicaux à partir de substrats non activés, comme notamment les alcanes, est souvent perçue comme le « Saint-Graal » de la synthèse organique.¹²⁶ En effet, ces composés présentent des liaisons C–H très fortes (EDL ~ 90-105 kcal/mol), et des acidités pour les atomes d'hydrogène très faibles (pKa estimé de 45 à 60). Les alcanes sont également abondants et leur prix très faible, du fait de leur origine majoritairement pétrolière. Un des grands objectifs dans le domaine de la chimie organique est donc de développer des procédés permettant de fonctionnaliser aisément ces composés, mais aussi et surtout de développer des réactions sélectives des différentes liaisons C–H qu'ils comportent. Dans ce contexte, le transfert d'atome d'hydrogène (HAT) est une réaction de choix.

III – 2 – A – HAT direct

Dans un transfert d'atome d'hydrogène direct, le radical issu de cette réaction va directement interagir avec un substrat d'intérêt (un alcène dans une réaction de type Giese), et sera donc présent sur le produit désiré. Les principaux photocatalyseurs utilisés pour ce type de réactions sont la famille des cétones aromatiques, des polyoxométallates ou encore d'autres composés plus « rares », organiques ou organométalliques.

III – 2 – A – a) Photocatalyseurs organiques :

En 1999, Albini et *coll.* ont décrit une méthodologie permettant de synthétiser en 2 étapes des cyclobutanes fonctionnalisés, par une photocatalyse à base de cétones aromatiques comme la benzophénone ou l'antraquinone.¹²⁷ La première étape de ce protocole est une addition de type Giese du radical généré sur le 1,3-dioxolane, sur des énones α,β -insaturées (schéma 43).¹²⁸⁻¹³¹ L'utilisation de 40% de benzophénone permet d'obtenir les produits d'hydroalkylation avec des rendements satisfaisants, mais dans le cas des énones aromatiques ($R_2 = Ar$), l'antraquinone est plus efficace. Ces substrats absorbant l'énergie des rayons UVA, il est nécessaire d'utiliser un photocatalyseur présentant une valeur de coefficient d'absorption molaire élevée (à 330 nm : $\epsilon_{BP} = 150 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$; $\epsilon_{AQ} = 3600 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$).

[126] Arndtsen, B. A., Bergman, R. G., Mobley, T. A., Peterson, T. H., *Acc. Chem. Res.*, **1995**, 28, 154–162.

[127] Manfrotto, C., Mella, M., Freccero, M., Fagnoni, M., Albini, A., *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 5024–5028.

[128] Mann, J., Weymouth-Wilson, A. C., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1994**, 21, 3141–3148.

[129] Bundy, G. L., *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 16, 1957–1960.

[130] Fraser-Reid, B., Holder, N. L., Hicks, D. R., Walker, D. L., *Can. J. Chem.*, **1977**, 55, 3978–3985.

[131] Fraser-Reid, B., Anderson, R. C., Hicks, D. R., Walker, D. L., *Can. J. Chem.*, **1977**, 55, 3986–3995.

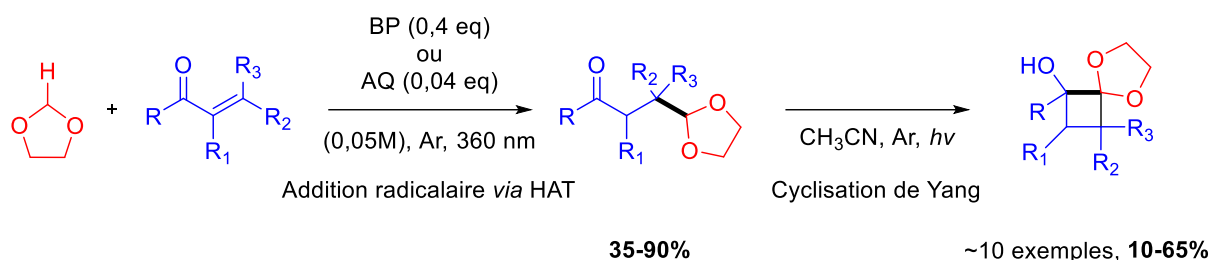


Schéma 43 : Hydroalkylation d'énones photocatalysée par des cétones aromatiques, et cyclisation de Yang

Les auteurs ont ensuite transformé les produits d'hydroalkylation en cyclobutanes, par cyclisation de Yang. Cette deuxième étape exploite également un HAT photoinduit.

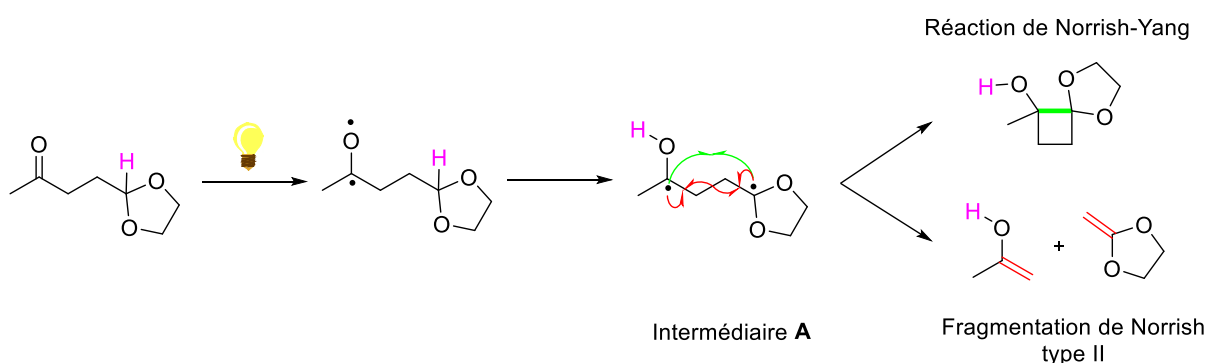


Schéma 44 : Mécanisme de formation des cyclobutanes

La cétone absorbe un photon ($n \rightarrow \pi^*$), passe à l'état triplet après ISC, puis réalise un HAT intramoléculaire [1,5] en position γ pour arriver à l'intermédiaire **A** (schéma 44). Hors RHAT (*Reverse Hydrogen Atom Transfer*), deux voies réactionnelles sont ensuite possibles. Une recombinaison radicalaire (flèches vertes) pour obtenir le cyclobutane correspondant (cyclisation de Yang), ou une fragmentation radicalaire (flèches rouges) pour obtenir l'énol et l'alcène correspondants (fragmentation de type Norrish II). La sélectivité entre ces deux voies réactionnelles dépend grandement des substituants présents sur l'énone de départ (R_1 , R_2 et R_3), et les rendements de ces transformations sont relativement faibles.

Il est possible de fonctionnaliser la benzophénone afin d'en modifier les propriétés photophysiques, mais également afin d'apporter des propriétés chimiques intéressantes. C'est notamment le cas de la BPSS **101** (*disodium benzophenonedisulfonate*), dont les groupements sulfonates augmentent grandement sa solubilité dans l'eau.

En 2009 Fagnoni et *coll.* ont tiré parti de cette propriété pour l'hydroalkylation d'alcènes activés et la synthèse de lactones (schéma 45).¹³² Dans ces réactions, le donneur d'atome d'hydrogène (dioxolane ou isopropanol) est utilisé comme co-solvant avec l'eau (1 : 1). Cette méthodologie présente l'avantage d'un *work-up* très simple. En effet, une extraction permet de séparer le produit désiré de la BPPS **101** et ses produits de dégradation qui restent dans la phase aqueuse. Ce procédé est également respectueux des principes de chimie verte, avec l'utilisation d'eau en co-solvant, d'une faible quantité de catalyseur et l'utilisation de la lumière du soleil comme source d'irradiation. Les produits d'hydroalkylation par le dioxolane sont obtenus avec des rendements modestes (**102** et **103**, schéma 45), mais la transformation de l'isopropanol en lactones et lactols d'intérêt est relativement efficace.¹³³ La benzophénone peut également être fonctionnalisée afin de la greffer sur un polymère permettant également de faciliter la purification des produits après la catalyse.¹³⁴

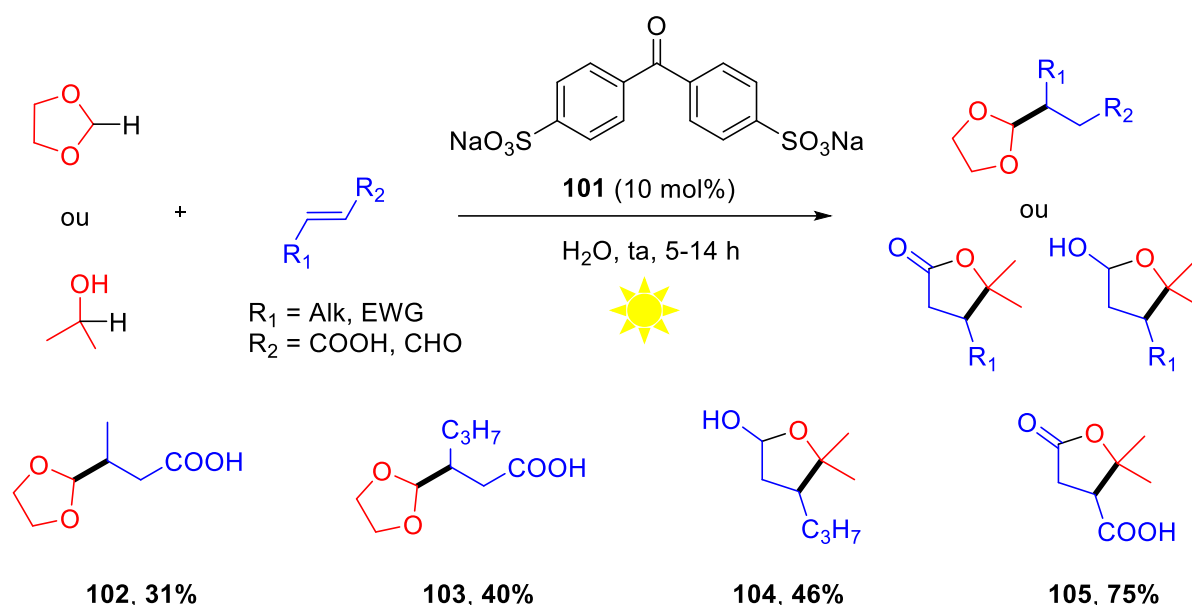


Schéma 45 : Hydroalkylation d'alcènes photocatalysée par la BPPS

Un protocole similaire a été décrit en 2017 par Kokotos et *coll.*, permettant d'étendre le champ d'application de cette réaction (schéma 46).¹³⁵ Les rendements obtenus par ce protocole sont globalement très bons, et de nombreux alcools et maléates sont tolérés. Les auteurs décrivent ici l'utilisation d'acide phénylglyoxylique **106** (APG) en tant que photocatalyseur.

[132] Dondi, D., Protti, S., Albini, A., Carpio, S. M., Fagnoni, M., *Green Chem.*, **2009**, *11*, 1653–1659.

[133] Dondi, D., Caprioli, I., Fagnoni, M., Mella, M., Albini, A., *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 947–957.

[134] A. Doohan, R., A. Geraghty, N. W., *Green Chem.*, **2005**, *7*, 91–96.

[135] Kaplaneris, N., Bisticha, A., Papadopoulos, G. N., Limnios, D., Kokotos, C. G., *Green Chem.*, **2017**, *19*, 4451–4456.

Dans le mécanisme réactionnel proposé, l'étape d'activation C–H n'est pas directement un HAT entre l'acide phénylglyoxylique excité et l'alcool, mais plutôt un HAT « facilité » par la formation d'un exciplexe (schéma 46) entre le APG et l'accepteur. En effet, aucun « quenching » de fluorescence du APG n'a été observé par l'isopropanol, un HAT direct est donc à exclure. Des expériences de spectroscopie UV-Visible et fluorescence tendent également à appuyer la formation de cet exciplexe.

Cette méthodologie présente néanmoins des limitations méritant d'être mentionnées. Comme c'est fréquemment le cas des réactions par HAT directs photoinduits, le donneur d'atome d'hydrogène (alcool) est utilisé en tant que solvant. Également, les accepteurs comprenant un groupement fonctionnel différent d'un ester (maléimide par exemple) ne sont pas réactifs. Enfin, les réactions impliquant l'acrylate ou le crotonate de méthyle mènent à la polymérisation de ces accepteurs.

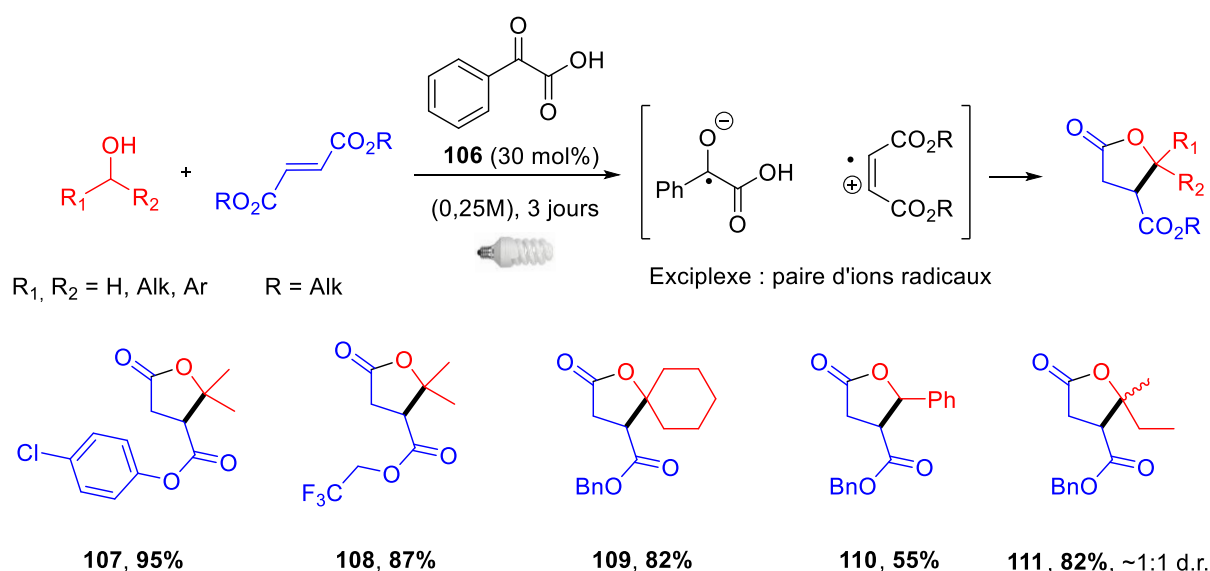


Schéma 46 : Synthèse de lactones par photocatalyse à l'acide phénylglyoxylique

En 2016, S. Kamijo et *coll.* ont démontré que la 2-Cl-Antraquinone **112** peut être utilisée dans des réactions d'hydroalkylation par HAT direct (schéma 47).¹³⁶

[136] Kamijo, S., Takao, G., Kamijo, K., Tsuno, T., Ishiguro, K., Murafuji, T., *Org. Lett.*, **2016**, *18*, 4912–4915.

Ce photocatalyseur présente une réactivité similaire à la benzophénone : il absorbe dans la région des UVA ($\lambda_{\text{max}} \approx 330$ nm dans CH_2Cl_2)¹³⁷, présente un rendement quantique d'ISC quasiment quantitatif, et son état triplet T_1 est capable de réaliser l'abstraction d'un atome d'hydrogène d'une gamme étendue de substrats.

De nombreux donneurs ont donc pu être fonctionnalisés : les produits issus de l'adamantane **113**, d'un dérivé de la proline **114**, du dioxane **115** et du cyclohexanol **116** entre autres, ont été obtenus avec de bons rendements. Ce système catalytique est donc très efficace, mais il est à noter qu'un seul exemple d'accepteur a été utilisé.

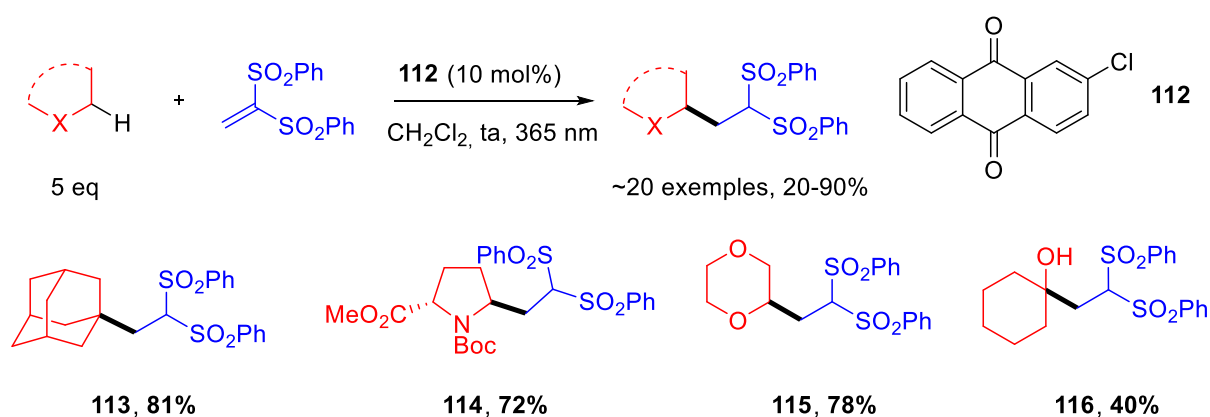


Schéma 47 : Hydroalkylation du 1,1-bis (phénylsulfonyl) éthylène photocatalysée par la 2-Cl-Anthranquinone **112**

Récemment, Wu et *coll.* ont décrit l'utilisation de l'éosine Y **37**, appartenant à la famille des xanthènes, pour la réaction d'hydroalkylation *via* HAT (schéma 48).¹³⁸ Ce photocatalyseur a montré une grande efficacité pour la fonctionnalisation d'une gamme étendue de substrats. En effet, les rendements obtenus à partir d'amides (**117**), thioéthers (**118**), alcools (**119**), et aldéhydes (**120**) sont très bons.

L'éosine Y est également capable d'abstraire un atome d'hydrogène sur des positions moins activées, comme les liaisons C–H benzyliques (**121**) et aliphatiques (**122**). Un excès de 5 équivalents du donneur d'hydrogène est néanmoins nécessaire pour atteindre ces bons rendements, ainsi qu'une température modérément élevée.

[137] Perpète, E. A., Wathélet, V., Preat, J., Lambert, C., Jacquemin, D., *J. Chem. Theory Comput.*, **2006**, 2, 434–440.

[138] Fan, X.-Z., Rong, J.-W., Wu, H.-L., Zhou, Q., Deng, H.-P., Tan, J. D., Xue, C.-W., Wu, L.-Z., Tao, H.-R., Wu, J., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2018**, 57, 8514–8518.

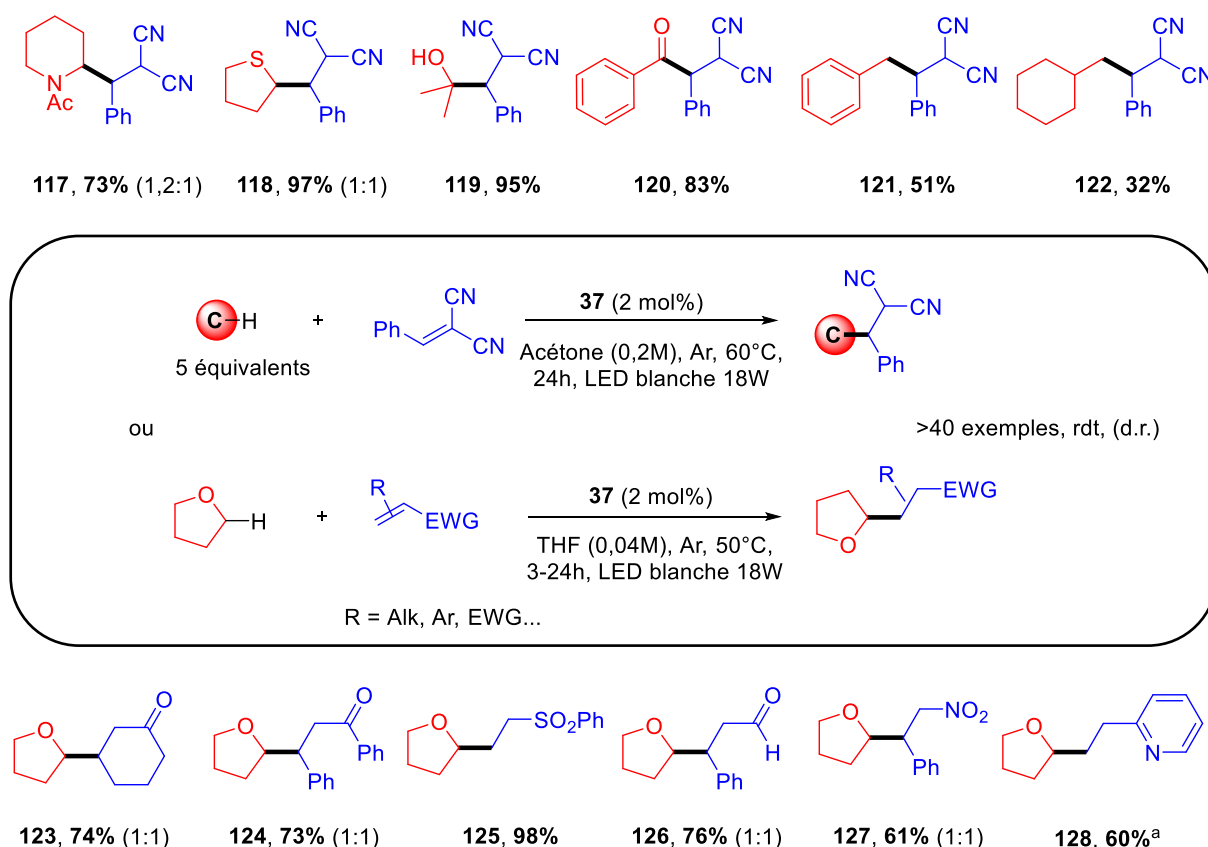


Schéma 48 : Exemples représentatifs de formation de liaisons carbone-carbone photocatalysée par l'éosine Y.

Il a également été démontré que des alcènes de structures variées pouvaient être fonctionnalisés dans le THF. Les énones (**123**, **124**), vinylsulfones (**125**), et énales (**126**) ont pu être fonctionnalisés très efficacement, tout comme un accepteur substitué par un groupement nitro (**127**) et la vinylpyridine (**128**).

Aucun alcène monosubstitué tel que l'acrylate d'éthyle ou la méthylvinylcétone (MVK) n'est mentionné dans cette publication.

Après des expériences d'absorption transitoire et de *quenching* de fluorescence, entre autres, un mécanisme réactionnel a été proposé (schéma 49). L'éosine Y neutre absorbe un photon ($\lambda_{\text{max}} = 473$ nm dans le THF, 471 nm dans l'acétone) puis passe à son état triplet par ISC. Cet état excité réalise le HAT sur le THF pour obtenir l'éosine Y-H et le radical carboné **A** qui réagit sur l'alcène.

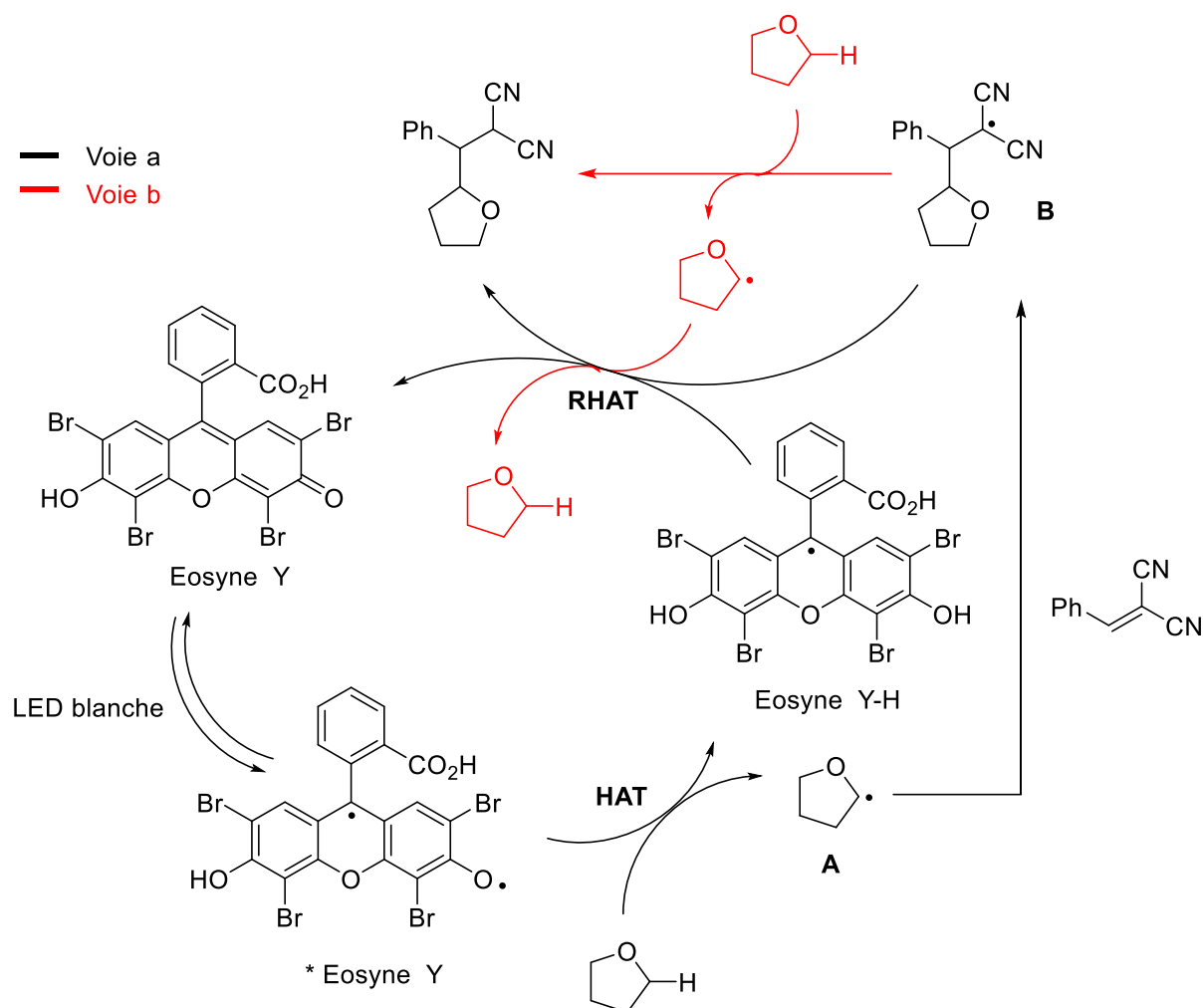


Schéma 49 : Mécanisme proposé pour la fonctionnalisation du THF photocatalysée par l'éosine Y

Deux voies réactionnelles sont proposées pour la formation du produit d'hydroalkylation : a) une réaction photocatalytique dans laquelle le radical intermédiaire **B** récupère un atome d'hydrogène sur l'éosine Y-H (RHAT) pour régénérer le photocatalyseur ou b) une réaction radicalaire en chaîne dans laquelle la formation du produit par HAT régénère le radical **A** du THF.

L'éosine Y a également été utilisée par Singh et *coll.* pour l'hydroalkylation d'alcènes riches en électrons de type styrène *via* la génération de radicaux en α d'amines non protégées.¹³⁹

Albini et *coll.* ont comparé l'efficacité du TBADT **19** et de la benzophénone **24** pour la réaction d'hydroalkylation d'énonnes α,β -insaturées par des alcanes (schéma 50).^{140,141} Dans les conditions réactionnelles optimales, les auteurs ont utilisé 100 mol% de benzophénone.

[139] Srivastava, V., Singh, P. K., Singh, P. P., *Tetrahedron Lett.*, **2019**, 60, 1333–1336.

[140] Dondi, D., Fagnoni, M., Molinari, A., Maldotti, A., Albini, A., *Chem. Eur. J.*, **2004**, 10, 142–148.

[141] Dondi, D., Cardarelli, A. M., Fagnoni, M., Albini, A., *Tetrahedron*, **2006**, 62, 5527–5535.

Dans ces conditions, les produits d'hydroalkylation ont pu être isolés avec des rendements variant de 32 à 80%, avec un temps d'irradiation allant jusqu'à 26 h. Le TBADT a pu être utilisé à seulement 2 mol% dans les conditions optimales, avec des rendements globalement plus élevés.

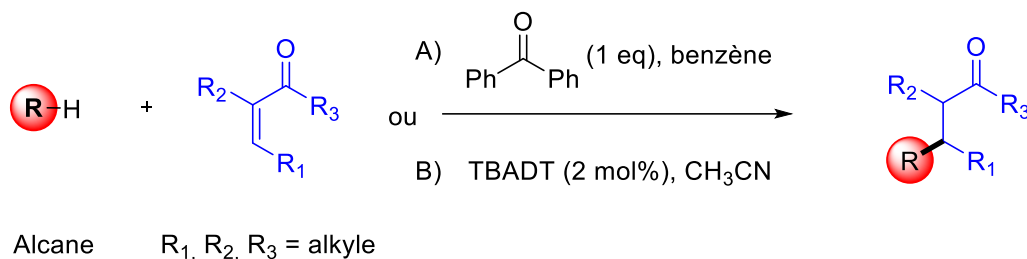


Schéma 50 : Comparaison entre la benzophénone et le TBADT pour la fonctionnalisation d'alcanes

Globalement, le TBADT présente un champ d'application plus important que la benzophénone. En effet, son coefficient d'absorption molaire élevé ($\epsilon_{323} \approx 1,35 \times 10^4 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$) lui permet d'absorber la majorité de l'irradiation, même si les énonés absorbent également dans cette région. L'abstraction d'atome d'hydrogène est également plus rapide dans le cas du TBADT que celui de la benzophénone ($K_H = 3,7 \times 10^7 \text{ M}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$ contre $7,5 \times 10^5 \text{ M}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$ sur le cyclohexane dans CH_3CN , respectivement).¹⁴²⁻¹⁴⁴

Dans ce cas précis, la plus grande différence entre la BP et le TBADT est que la réaction d'hydroalkylation d'énonés par des alcanes nécessite une quantité stœchiométrique de benzophénone, alors que le TBADT est utilisé en quantité catalytique.

Une différence conséquente entre ces deux photocatalyseurs est leur prix : une mole de TBADT coûte 1 175 280 €, contre ~ 18 € pour une mole de benzophénone (moyenne sur 5 sources commerciales). Le TBADT peut néanmoins être préparé à partir du tungstate de sodium dihydraté (~ 150 € / mole).^{141,145}

[142] Tanielian, C., Seghrouchni, R., Schweitzer, C., *J. Phys. Chem. A*, **2003**, *107*, 1102–1111.

[143] Giering, L., Berger, M., Steel, C., *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 953–958.

[144] Johnston, L. J., Loughnot, D. J., Wintgens, Veronique., Scaiano, J. C., *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 518–524.

[145] Protti, S., Ravelli, D., Fagnoni, M., Albini, A., *Chem. Commun.*, **2009**, *47*, 7351–7353.

III – 2 – A – b) Photocatalyseurs métalliques :

Le TBADT est de loin le photocatalyseur le plus utilisé dans les réactions d'hydroalkylation d'alcènes. Il a été employé notamment pour la fonctionnalisation d'amides¹⁴⁶, de benzyles¹⁴⁷, d'oxétanes¹⁴⁸, de pyridines alkylées¹⁴⁹, de nitriles aliphatiques¹⁵⁰, d'alcane fluorés¹⁵¹, et plus classiquement pour la fonctionnalisation d'éthers, d'alcools et d'alcane.^{152,153} En 2014, Fagnoni et *coll.* se sont intéressés à la fonctionnalisation de cétones cycliques par abstraction d'un atome d'hydrogène en position β du carbonyle réalisée par le TBADT **19** (schéma 51).¹⁵⁴ Les produits d'hydroalkylation d'alcènes ont pu être obtenus avec de bons rendements par irradiation à la lumière du soleil, ou par le biais d'une Solarbox®.

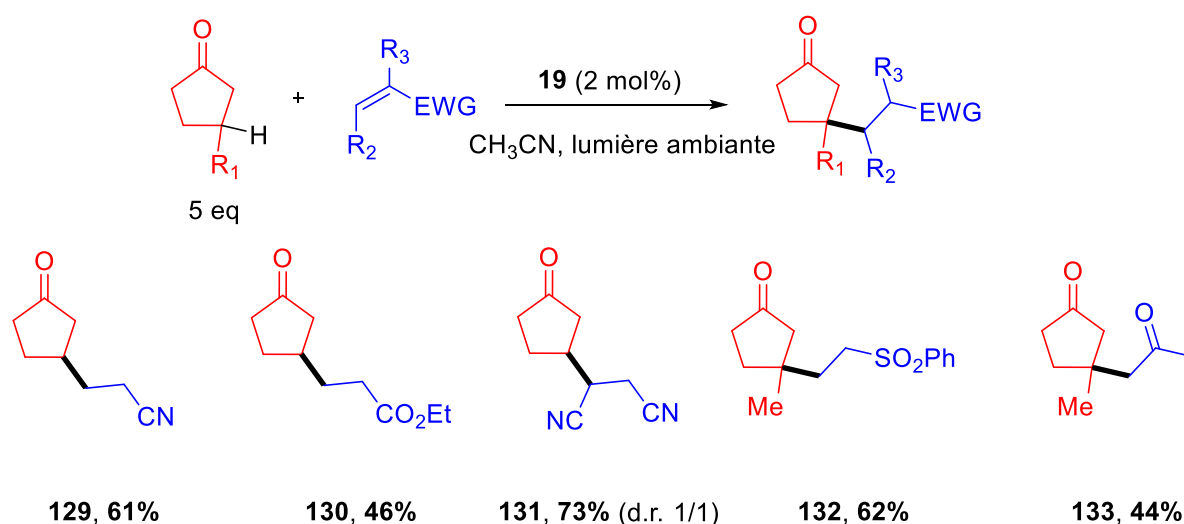


Schéma 51 : Exemples de β -alkylations de cyclopentanones

La problématique principale de ces travaux est la sélectivité du processus de HAT. En effet, dans le cas de la cyclopentanone, l'EDL de la liaison C–H en α est plus faible (88 kcal.mol⁻¹)¹⁵⁵ que celle de la liaison en position β , on peut donc s'attendre à une faible sélectivité en faveur de la position α . Or, le transfert d'atome d'hydrogène passe par un état de transition de type SH₂ (substitution homolytique d'ordre 2).

[146] Angioni, S., Ravelli, D., Emma, D., Dondi, D., Fagnoni, M., Albini, A., *Adv. Synth. Catal.*, **2008**, 350, 2209–2214.

[147] Qrareya, H., Ravelli, D., Fagnoni, M., Albini, A., *Adv. Synth. Catal.*, **2013**, 355, 2891–2899.

[148] Ravelli D., Zoccolillo M., Mella M., Fagnoni M., *Adv. Synth. Catal.*, **2014**, 356, 2781 – 2786.

[149] Fukuyama, T., Nishikawa, T., Yamada, K., Ravelli, D., Fagnoni, M., Ryu, I., *Org. Lett.*, **2017**, 19, 6436–6439.

[150] Yamada, K., Okada, M., Fukuyama, T., Ravelli, D., Fagnoni, M., Ryu, I., *Org. Lett.*, **2015**, 17, 1292–1295.

[151] Fukuyama, T., Nishikawa, T., Ryu, I., *Eur. J. Org. Chem.*, **2020**, 2020, 1424–1428.

[152] Dondi D., Fagnoni M., Albini A., *Chem. Eur. J.*, **2006**, 12, 4153 – 4163.

[153] Fukuyama, T., Yamada, K., Nishikawa, T., Ravelli, D., Fagnoni, M., Ryu, I., *Chem. Lett.*, **2018**, 47, 207–209.

[154] Okada, M., Fukuyama, T., Yamada, K., Ryu, I., Ravelli, D., Fagnoni, M., *Chem. Sci.*, **2014**, 5, 2893–2898.

[155] Bordwell, F. G., Ji, G. Z., *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 8398–8401.

Pour un transfert d'atome d'hydrogène favorable, il est nécessaire d'avoir un état de transition fortement polarisé, où la charge positive serait relativement stabilisée sur le carbone portant l'hydrogène (figure 22). Lors de la réaction de la cyclopentanone avec un alcène activé, aucune trace de produit de fonctionnalisation de la position α du carbonyle n'a été observée. Afin d'étudier plus amplement la sélectivité du processus de HAT, les auteurs ont également utilisé d'autres cétones comme donneurs d'atomes d'hydrogène.

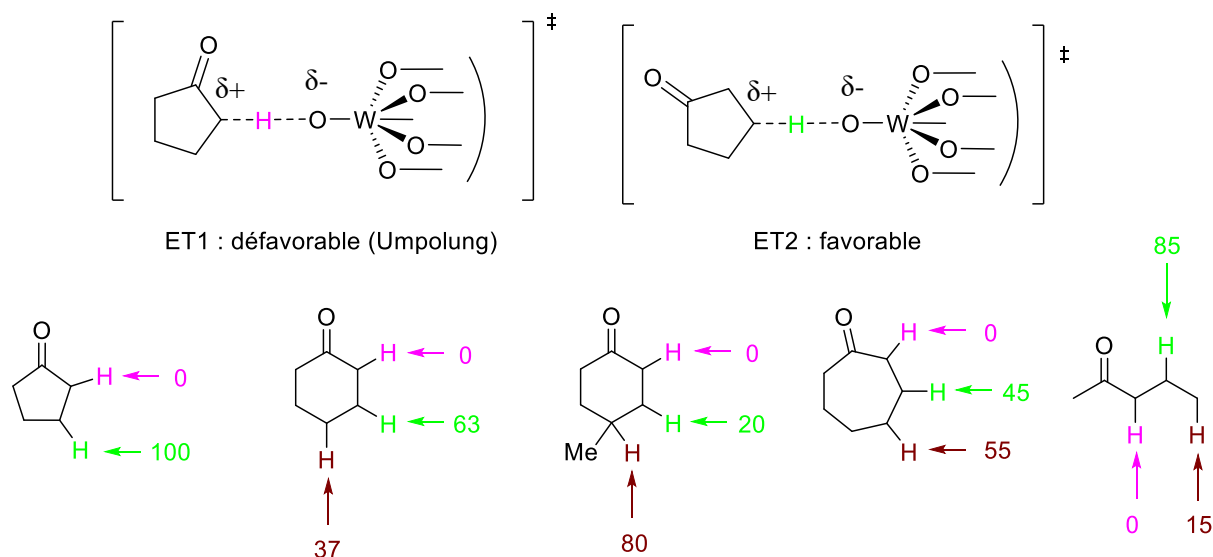


Figure 22 : Régiosélectivité α , β et γ de cétones fonctionnalisées par la MVK

Si aucun transfert d'atome d'hydrogène ne se passe en position α , ce processus peut tout de même générer un radical en position γ . La cyclohexanone est ainsi fonctionnalisée avec très peu de sélectivité entre les positions β et γ (ratio de $\sim 0,8 : 1$, respectivement). La sélectivité est également quasi nulle pour la cycloheptanone. En revanche, la présence d'un groupement méthyle (+I) sur la position γ améliore grandement la sélectivité, malgré l'encombrement stérique. Enfin, un ratio de $\sim 8,5 : 1$ ($\beta : \gamma$) est observé dans le cas de la pentan-2-one. Ceci confirme que le processus de HAT sera plus favorable quand la charge partielle positive durant l'état de transition est stabilisée (ici avec des groupements inductifs donneurs).

Toujours dans le but d'étudier exhaustivement la sélectivité du transfert d'atome d'hydrogène médié par le TBADT, cette équipe de recherche a publié en 2018 un article rassemblant de nombreuses données expérimentales.⁹¹ Ceci a notamment permis de rationaliser les effets électroniques mais également stériques régissant ce transfert d'atome d'hydrogène (en collaboration avec l'équipe de I. Ryu).¹⁵⁶

[156] Yamada, K., Fukuyama, T., Fujii, S., Ravelli, D., Fagnoni, M., Ryu, I., *Chem. Eur. J.*, **2017**, *23*, 8615–8618.

En effet, le TBADT étant un complexe métallique très volumineux, la gêne stérique ne peut être négligée. Les auteurs ont donc réalisé la fonctionnalisation par HAT d'une série d'alcools, esters et lactones aliphatiques pour déterminer l'impact de ces effets stériques.

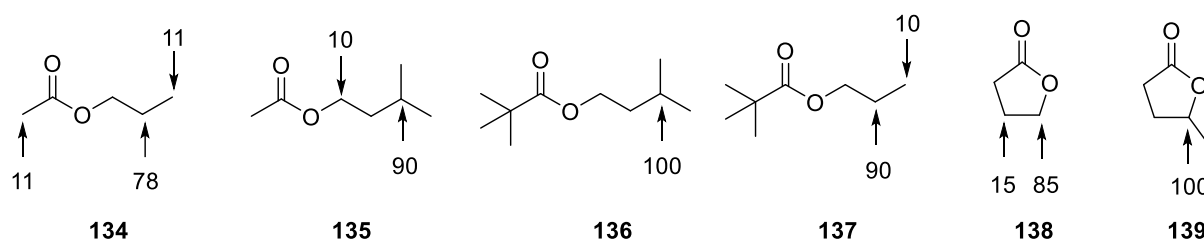


Figure 23 : Sélectivité du HAT réalisé par le TBADT sur des esters et lactones

Dans les exemples présentés sur la figure 23 la sélectivité est surtout régie par les effets électroniques. En effet, les positions aliphatiques majoritairement fonctionnalisées sont celles présentant le plus d'effets inductifs donneurs (+I) : $R_3C-H > R_2HC-H > RH_2C-H$. Une différence se dégage tout de même entre les composés **135** et **136**, où la présence du groupement *tert*-butyle en α du carbonyle bloque l'approche du TBADT en α de l'atome d'oxygène, menant à une sélectivité totale sur le carbone tertiaire. Pour les composés **140–142**, les effets stériques sont tels qu'aucune réactivité n'est observée (figure 24). Le groupement gem-diméthyle de la 5-méthyl- γ -valérolactone **140** bloque l'approche de l'anion décatungstate de la position β du carbonyle. La même gêne stérique est observée dans le cas de la cyclohexanone **142**. Enfin, l'encombrement du groupement *tert*-butyle en position γ du carbonyle sur la cétone **141** empêche également le HAT par le TBADT.

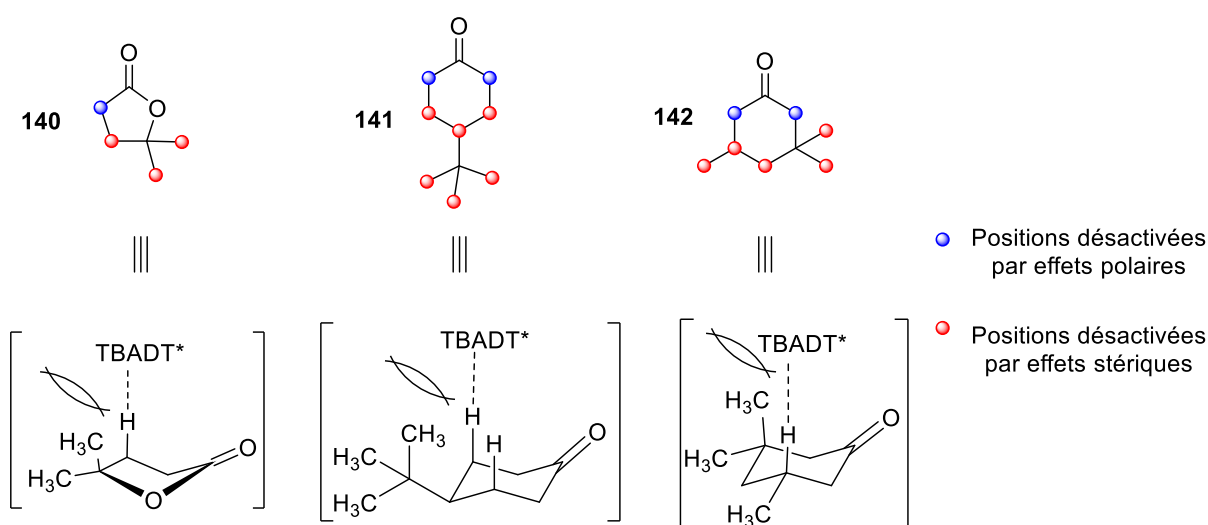


Figure 24 : Rationalisation des échecs de fonctionnalisation des composés **140**, **141** et **142** par le TBADT

Récemment, l'utilisation conjuguée de photocatalyse au TBADT et d'un acide phosphorique chiral (S)-**143** a permis d'obtenir des produits d'hydroalkylation avec des bons rendements et de très bons excès énantiomériques (schéma 52).^{157,158} En tirant profit de la réactivité du decatungstate, de nombreux donneurs ont pu être fonctionnalisés efficacement. Le produit **144** issu du cyclohexane et du phénylméthyle 2-(benzoylamino)-2-propenoate est obtenu avec 69% de rendement et un très bon ratio énantiomérique de 95:5. En revanche, lorsque le groupement amide de l'accepteur est remplacé par un groupement méthyle, le rendement et l'excès du produit **149** baissent significativement (39%, 86:14 er). Entre autres, cette méthodologie permet de fonctionnaliser des amines secondaires protégées (**145**) et des aldéhydes (**146**) efficacement, mais également des liaisons benzyliques comme le méthyle thiophène (**147**), et des alcanes comme le dichlorométhane (**148**).

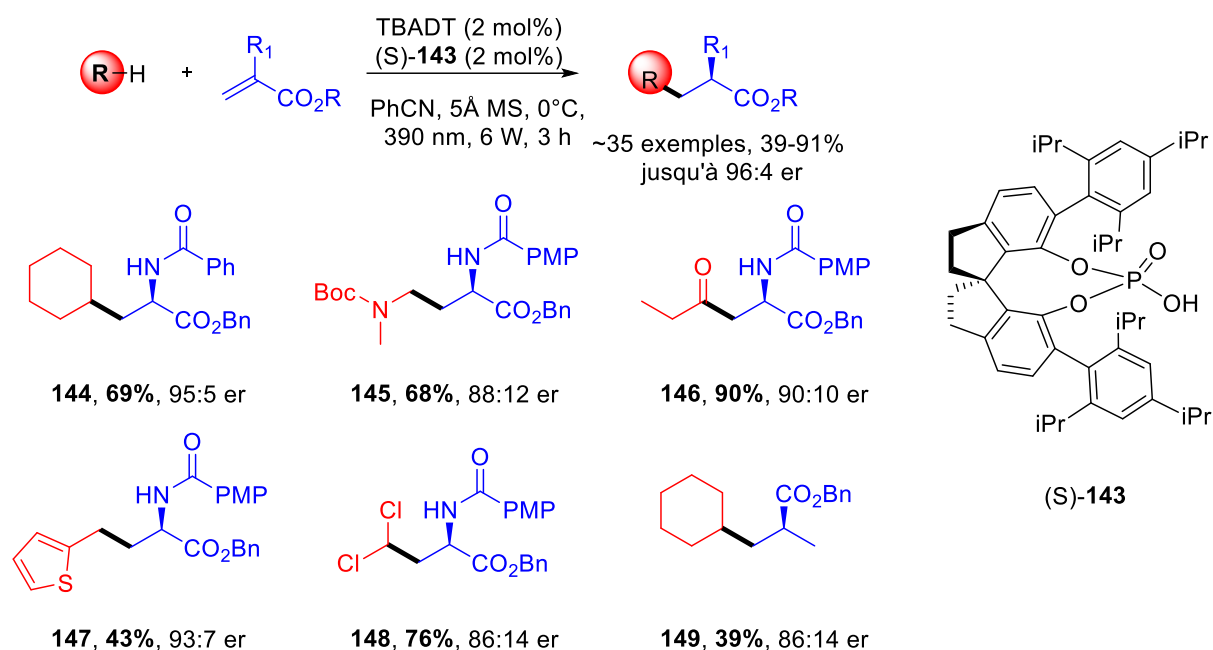


Schéma 52 : Hydroalkylation d'alcènes énantiosélective par co-catalyse au TBADT et acide de Brønsted chiral

Le mécanisme réactionnel de cette réaction est similaire aux mécanismes de HAT décrits précédemment. Le radical issu du HAT réalisé par le photocatalyseur à l'état excité s'additionne sur l'alcène, puis le radical résultant récupère par RHAT l'atome d'hydrogène sur le decatungstate. Le produit résultant sous forme énol (figure 25), va ensuite subir une protonation énantiosélective par l'acide phosphorique chiral (qui joue ici le rôle de « navette à proton ») et ainsi générer l'énantiomère désiré.

[157] Dai, Z.-Y., Nong, Z.-S., Wang, P.-S., *ACS Catal.*, **2020**, *10*, 4786–4790.

[158] Dai, Z.-Y., Nong, Z.-S., Song, S., Wang, P.-S., *Org. Lett.*, **2021**, *23*, 3157–3161.

Ce transfert de proton [1,3] est régi par l'interaction entre la poche chirale de l'acide de Brønsted et le groupement aryle porté par l'énol (figure 25), l'énantiomère obtenu majoritairement est donc issu de l'état de transition comprenant le moins de gêne stérique. Dans le cas des accepteurs comportant un groupement amide, des liaisons hydrogène interviennent également dans l'état de transition de l'étape de protonation énantiosélective.

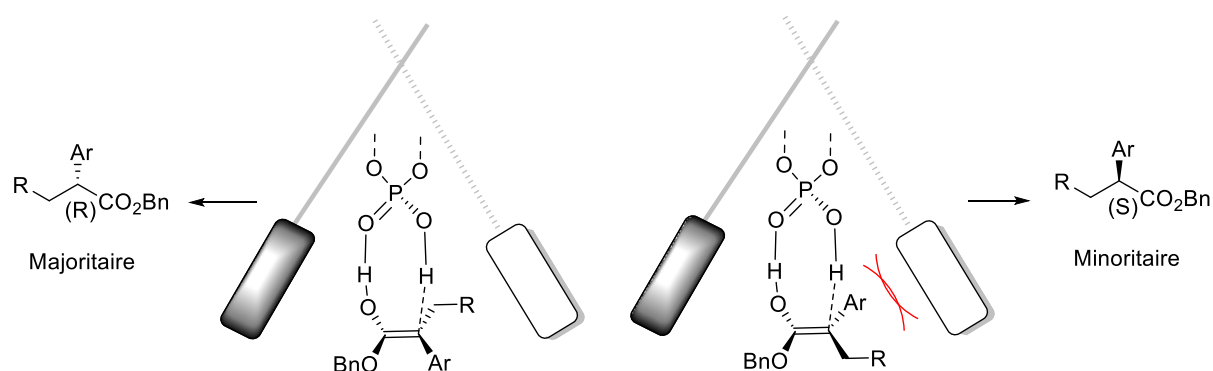


Figure 25 : Etats de transition proposés pour l'étape de protonation énantiosélective

Durant leur recherche visant à exploiter des polyoxométallates, Ravelli et *coll.* ont récemment développé une méthode utilisant le nitrate d'uranyle hexahydrate **150**, un photocatalyseur encore peu utilisé à ce jour (schéma 53).¹⁵⁹ Le cation uranyle $[\text{UO}_2]^{2+}$ présente une bande d'absorption peu intense dans le bleu correspondant à l'excitation d'un électron π de la liaison $\text{U}=\text{O}$ dans une orbitale non liante du centre métallique. L'état triplet généré présente un comportement radicalaire, ainsi qu'un fort potentiel oxydant ($E([\text{U}^{\text{VI}}\text{O}_2]^{2+*}/[\text{U}^{\text{V}}\text{O}_2]^+) = +2,36$ V vs SCE). L'atome d'oxygène de l'état excité est également capable de réaliser un HAT sur des alcanes, alcools ou éthers. Les auteurs ont donc pu fonctionnaliser des alcanes et éthers avec des rendements bons à très bons, sans l'utilisation d'additifs et en réalisant les réactions sous air.

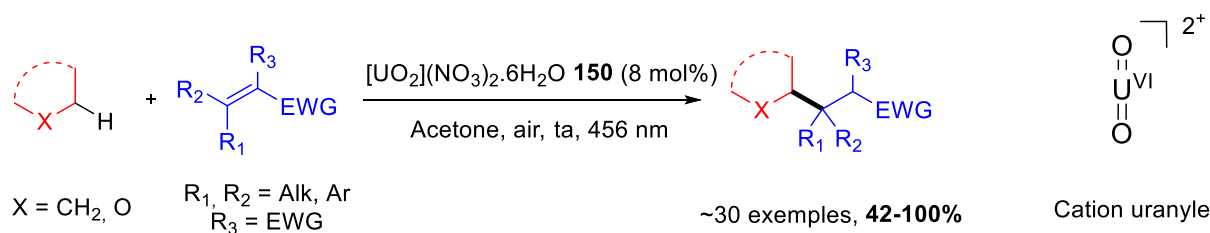


Schéma 53 : Hydroalkylation de liaisons C(sp³)-H par photocatalyse à l'uranyle

[159] Capaldo, L., Merli, D., Fagnoni, M., Ravelli, D., *ACS Catal.*, **2019**, 9, 3054–3058.

De nombreuses méthodologies à base de HAT direct photocatalysé ont donc été décrites, et particulièrement ces cinq dernières années. Les cétones aromatiques, polyoxométallates et l'éosine Y présentent tous leurs propres avantages et inconvénients, mais sont tous capables de fonctionnaliser une grande gamme de substrats, les rendant potentiellement très utiles en synthèse organique.

Néanmoins, plusieurs limitations se dégagent chez ces photocatalyseurs. L'irradiation par des UVA est nécessaire dans de nombreux cas pour les activer, et peu d'accepteurs de Michael monosubstitués ont été efficacement hydroalkylés du fait de la polymérisation radicalaire très favorable. La stabilité de certains de ces composés, notamment les cétones aromatiques, est également problématique. Des charges catalytiques importantes, voire des quantités stœchiométriques, sont donc souvent employées pour ces composés.

Enfin, le « faible » nombre de catalyseurs pouvant réaliser ce HAT direct offre peu d'alternatives aux chimistes. Dans ce sens, des méthodologies utilisant le transfert d'atome d'hydrogène indirect ont été développées, offrant de nouvelles possibilités synthétiques pour l'activation de liaisons C(sp³)-H.

III – 2 – 2 – HAT indirect

Un processus de transfert d'atome d'hydrogène indirect permet d'activer des liaisons C-H non accessibles par HAT direct du photocatalyseur. Le photocatalyseur PC* excité génère un radical sur l'espèce Y par transfert d'électron ou d'énergie, puis le radical Y• abstrait un atome d'hydrogène sur le carbone désiré (schéma 54). Le motif Y peut être localisé sur la même molécule portant la liaison R-H, le processus est donc intramoléculaire. En version intermoléculaire, l'abstracteur d'hydrogène peut être utilisé en quantité stœchiométrique ou catalytique.

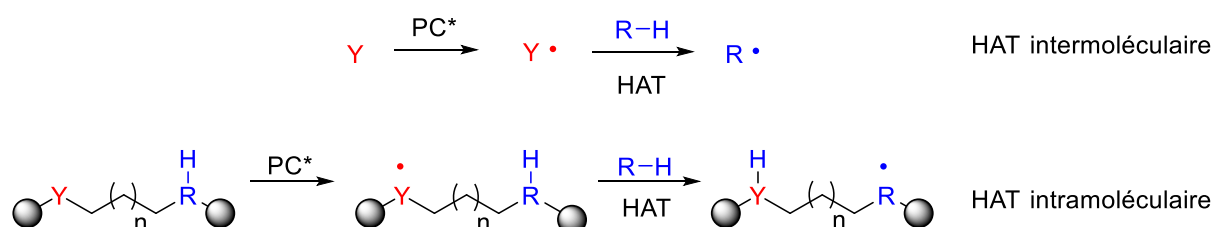


Schéma 54 : Processus de HAT indirect inter- et intramoléculaire

En 2016, Knowles *et coll.* décrivent une addition radicalaire de type Giese photocatalysée par un complexe d'iridium (schéma 55).¹⁶⁰ Cette réaction est initiée par l'homolyse d'une liaison N–H d'une fonction amide (EDL ≈ 107 kcal.mol⁻¹) par PCET médié par l'iridium et une base faible.¹⁵⁵ Le radical amyde résultant réalise ensuite un HAT intramoléculaire pour générer un radical carboné nucléophile, qui s'additionne sur un alcène appauvri en électrons. Le radical carboné est ainsi généré par HAT indirect intramoléculaire.

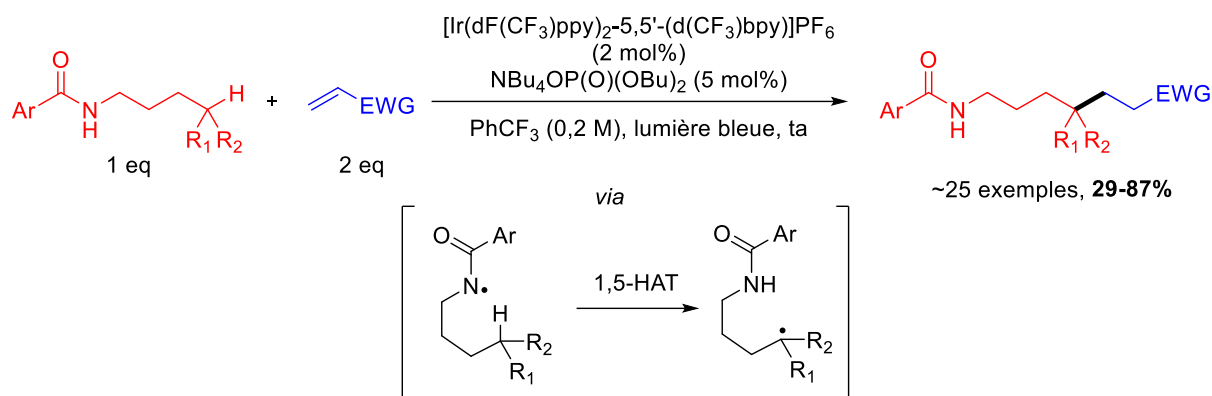


Schéma 55 : Addition de type Giese initiée par HAT indirect intramoléculaire photoinduit

Les réactions sont globalement efficaces, et divers groupements fonctionnels sont tolérés sur le donneur et l'accepteur, à l'exception d'acrylates ou acrylamides simples. Les auteurs ont également démontré qu'il est possible de réaliser cette fonctionnalisation C–H de façon intermoléculaire, lorsqu'un amide est ajouté dans le milieu réactionnel (schéma 56).

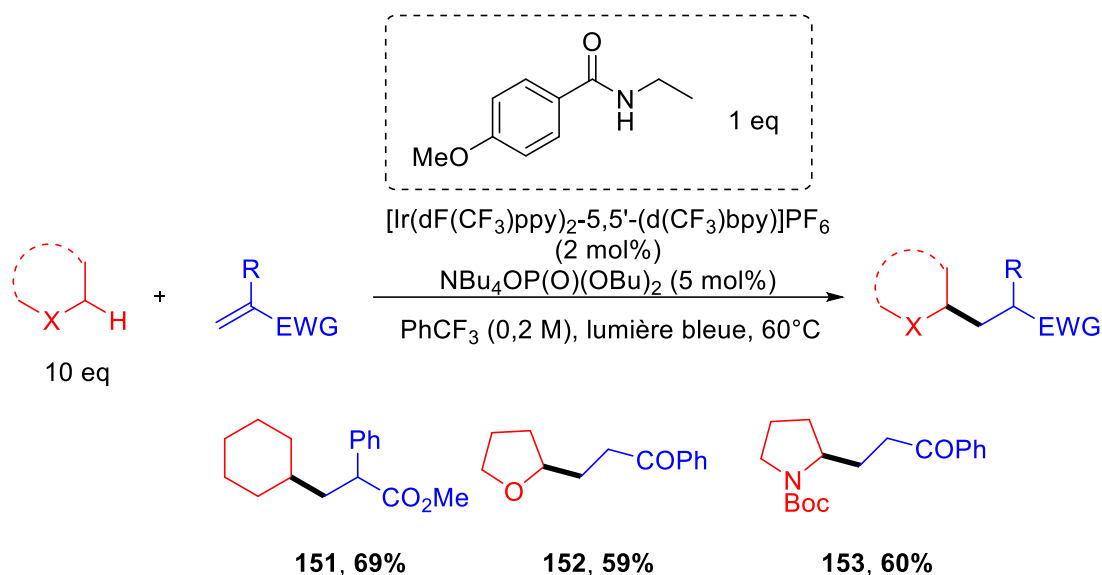


Schéma 56 : Addition de type Giese initiée par HAT indirect intermoléculaire photoinduit

[160] Choi, G. J., Zhu, Q., Miller, D. C., Gu, C. J., Knowles, R. R., *Nature*, **2016**, 539, 268–271.

Le cyclohexane, THF et N-Boc-pyrrolydine ont ainsi pu être efficacement fonctionnalisés, bien que les conditions requises pour ces transformations soient plus « dures » que celles décrites pour le HAT indirect intramoléculaire. En effet, un large excès de donneur, une température élevée et l'utilisation d'une quantité stœchiométrique d'amide sont nécessaires pour des transformations efficaces.

Des protocoles similaires ont été décrits dans le même temps par Rovis *et coll.* permettant d'accroître le champ d'applications, avec une étude poussée sur la sélectivité de la transformation.^{161,162}

Dans de nombreux processus de HAT indirects, l'abstracteur utilisé est un composé azoté, comme un amide décrit précédemment, ou une amine tertiaire plus généralement, comme la quinuclidine. En effet, un catalyseur photorédox peut aisément oxyder ces composés puis générer les radicaux α -amino après déprotonation.

Martin *et coll.* ont notamment décrit la fonctionnalisation sélective d'adamantanes, par une catalyse duale qui combine une catalyse HAT et une catalyse photorédox (schéma 57).¹⁶³

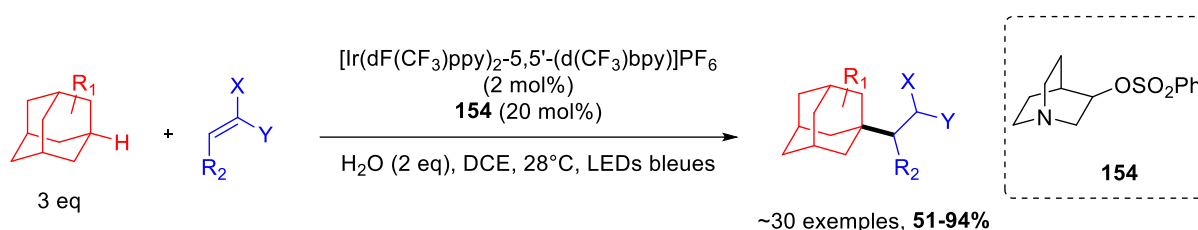


Schéma 57 : Fonctionnalisation sélective d'adamantanes par HAT indirect photoinduit

Ces alcanes peuvent être fonctionnalisés par HAT direct, mais l'utilisation de TBADT ou de cétones aromatiques conduit généralement à une faible sélectivité vis-à-vis des différentes liaisons C-H présentes sur l'adamantane.¹⁶⁴⁻¹⁶⁶ Une gamme étendue d'alcanes a pu être fonctionnalisée avec de bons rendements et une très bonne régiosélectivité (20 :1 rr), et une quantité catalytique d'abstracteur d'hydrogène **154** (20 mol%).

[161] Chen, D.-F., Chu, J. C. K., Rovis, T., *J. Am. Chem. Soc.*, **2017**, *139*, 14897–14900.

[162] Chu, J. C. K., Rovis, T., *Nature*, **2016**, *539*, 272–275.

[163] Yang, H.-B., Feceu, A., Martin, D. B. C., *ACS Catal.*, **2019**, *9*, 5708–5715.

[164] Perry, I. B., Brewer, T. F., Sarver, P. J., Schultz, D. M., DiRocco, D. A., MacMillan, D. W. C., *Nature*, **2018**, *560*, 70–75.

[165] Cardarelli, A. M., Fagnoni, M., Mella, M., Albini, A., *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 7320–7327.

[166] Ryu, I., Tani, A., Fukuyama, T., Ravelli, D., Fagnoni, M., Albini, A., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 1869–1872.

Le mécanisme de cette réaction commence par l'excitation du complexe d'iridium (III), qui oxyde ensuite la quinuclidine **154** afin de générer le radical cation **C** (schéma 58). Ce radical cation abstrait un atome d'hydrogène pour générer le quinuclidinium **D** et le radical adamantyle **A**, qui s'additionne sur l'accepteur (acrylate d'éthyle). L'abstracteur d'hydrogène est régénéré par perte de proton. Enfin, la réduction du radical intermédiaire **B** ($E^{1/2}_{\text{red}} = -0,66 \text{ V vs SCE}$ dans MeCN) par l'iridium (II) permet, après protonation, de former le produit d'addition et de régénérer le catalyseur photorédox.

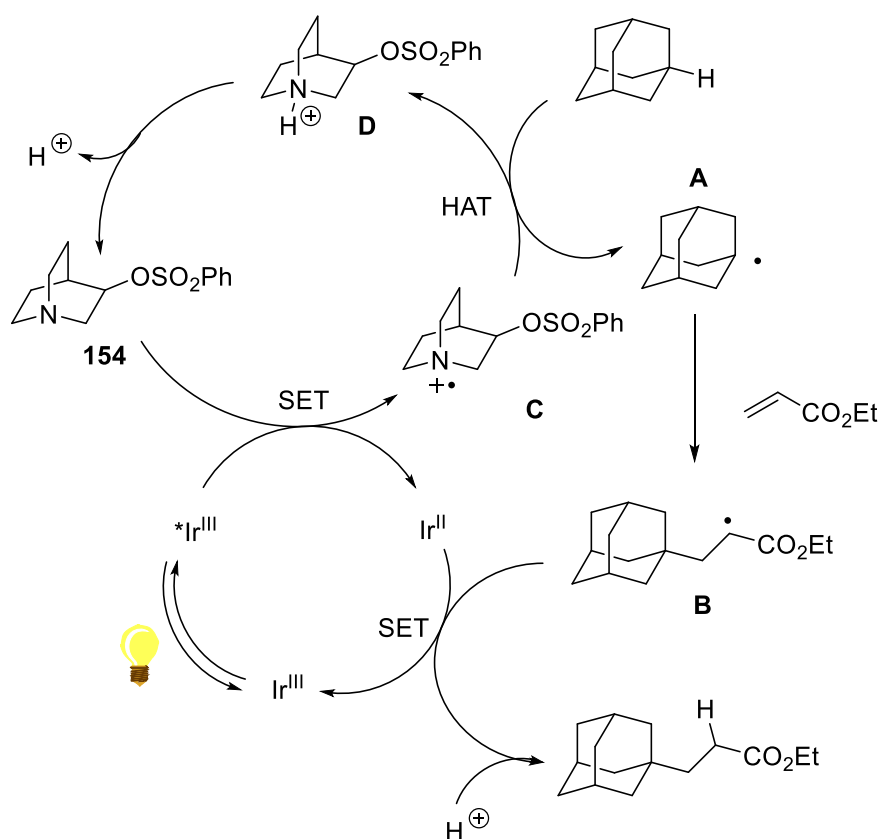


Schéma 58 : Mécanisme réactionnel pour la fonctionnalisation d'adamantane par HAT indirect photoinduit

Cette catalyse duale a également été exploitée par Rovis *et coll.* en 2019 pour la fonctionnalisation de liaison C–H en α d'amines secondaires (schéma 59).¹⁶⁷

[167] Ashley, M. A., Yamauchi, C., Chu, J. C. K., Otsuka, S., Yorimitsu, H., Rovis, T., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2019**, *58*, 4002–4006.

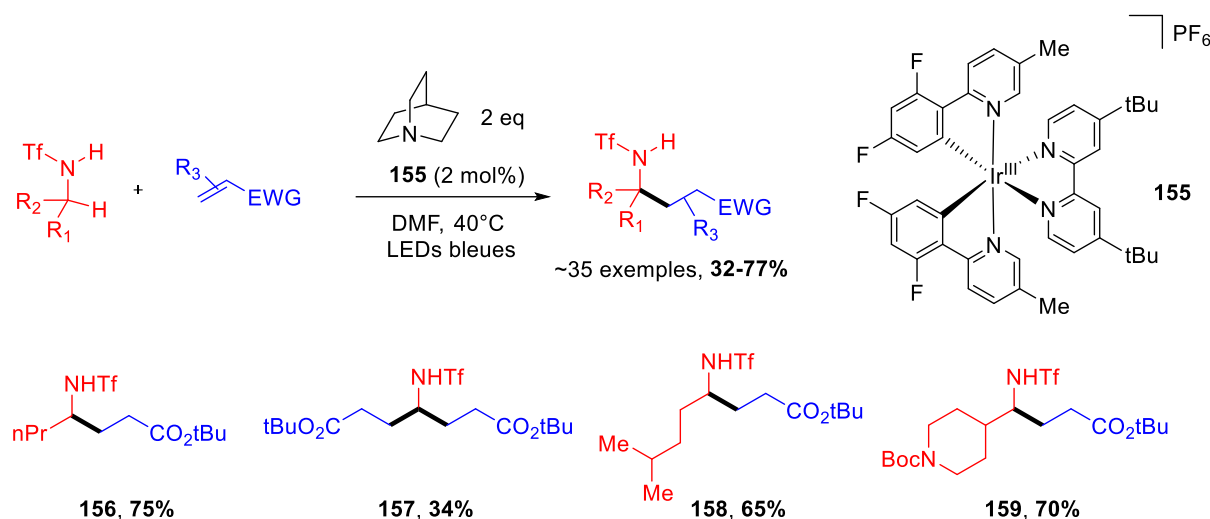


Schéma 59 : Formation de liaisons C–C en α d'amines secondaires par HAT indirect

L'addition des radicaux α -amino sur des alcènes monosubstitués comme le *tert*-butylacrylate est très efficace, le produit **156** étant obtenu avec 75% de rendement. Le seul cas de dialkylation a été observé avec une amine primaire, conduisant à **157** avec un rendement modéré de 34%. Les auteurs ont également étudié la sélectivité de la transformation : le produit **158** est obtenu avec un bon rendement de 65% malgré une compétition potentielle de 1,5-HAT intramoléculaire. Enfin, la réaction est sélective en α de l'amine secondaire lorsqu'une amine protégée par un groupement Boc est présente sur le substrat. Les auteurs postulent ici que la quinuclidine joue deux rôles : elle sert à la fois à déprotoner l'amide secondaire ($pK_a \approx 7,6$) et également à réaliser un HAT en α de l'anion amidure, générant ainsi un radical anion qui s'additionne sur l'alcène.¹⁶⁸

L'atout majeur de cette méthodologie est sa complémentarité vis-à-vis de leurs travaux précédents.^{161,162} En effet, la modification du groupement protecteur peut permettre une fonctionnalisation sélective en α ou en γ de l'amine, lorsque l'agent de HAT thermique est un phosphate (schéma 60).

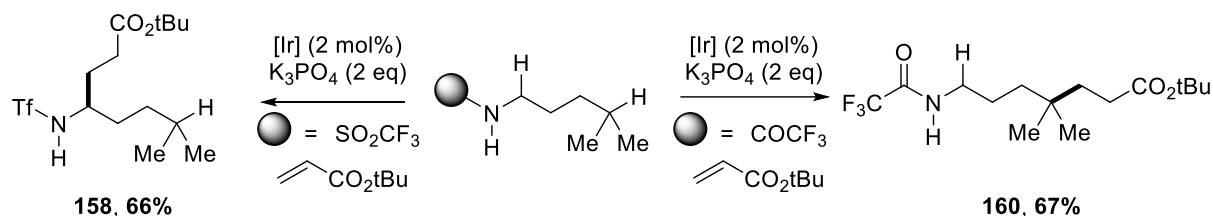


Schéma 60 : Différence de sélectivité observée en fonction du groupement protecteur de l'amine

[168] Roberts, B. P., *Chem. Soc. Rev.*, **1999**, 28, 25–35.

Lorsque l'amine est protégée par un groupement COCF_3 , la liaison C–H en γ de l'amide est fonctionnalisée efficacement, par un processus de 1,5-HAT intramoléculaire.¹⁶² En revanche, le même substrat, avec l'amine protégée par un groupement triflate, est fonctionnalisé seulement en position α . Cette différence de sélectivité est liée, d'après les auteurs, au pKa de l'amine et à la stabilité du radical α -amino. Dans les conditions réactionnelles, l'amine protégée par un triflate est majoritairement déprotonée, favorisant ainsi un HAT en α de l'amine. Inversement, l'amine protégée par un groupement COCF_3 est majoritairement protonée dans ces conditions (pKa \approx 13,6), le HAT intervient alors sur la liaison N–H. Le radical centré sur l'azote étant particulièrement instable, un 1,5-HAT se produit rapidement, menant ainsi à la fonctionnalisation en γ de l'amide.

L'application de conditions similaires, couplée à l'utilisation d'un spirosilane, a été décrite récemment pour la fonctionnalisation de liaisons C–H en α d'alcools.¹⁶⁹

Des photocatalyseurs organiques ont également été utilisés dans des processus de HAT indirects. Duan *et coll.* ont très récemment reporté l'utilisation du 4-CzIPN **21** couplé au sulfonamide **161** comme agent de HAT pour la fonctionnalisation de liaisons C–H (schéma 61).¹⁷⁰

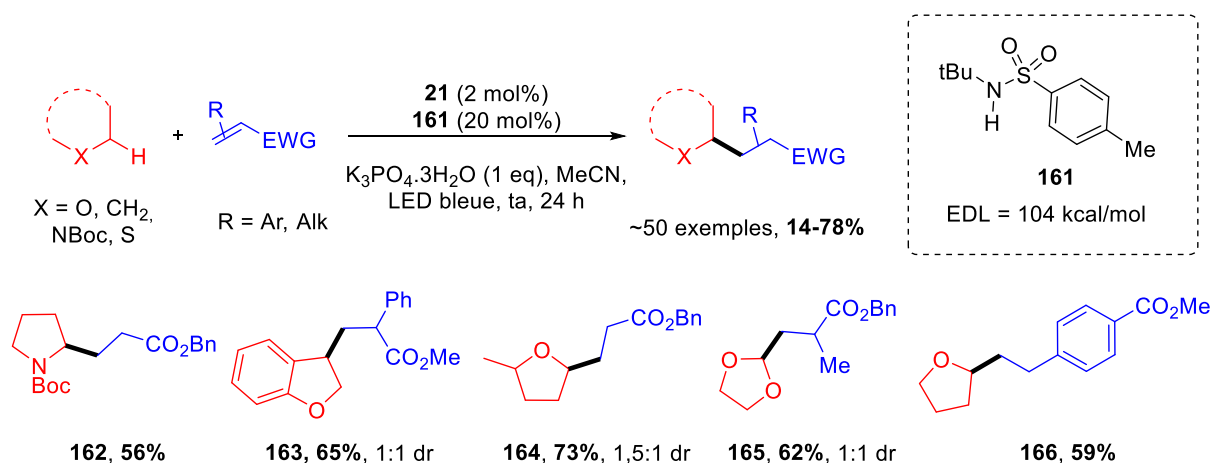


Schéma 61 : Fonctionnalisation de liaisons C–H par HAT indirect

La première étape de cette réaction est la génération du radical sulfonamidyle par PCET médié par l'état excité du cyanoarène et de la base (phosphate). Les sulfonamides sont des agents de HAT intéressants, car suivant leurs substituants, ils peuvent présenter une EDL de la liaison N–H variant de 95 à 105 kcal.mol⁻¹.

[169] Sakai K., Oisaki K., Kana M., *Adv. Synth. Catal.*, **2020**, 362, 337–343.

[170] Ma, Z.-Y., Li, M., Guo, L.-N., Liu, L., Wang, D., Duan, X.-H., *Org. Lett.*, **2021**, 23, 474–479.

Ce protocole permet de fonctionnaliser efficacement des éthers, amines protégées et alcanes, entre autres. La réaction est sélective des liaisons C–H benzyliques vis-à-vis des liaisons adjacentes à un hétéroatome, comme le montre l'exemple du produit **163**. Dans ces conditions réactionnelles, les radicaux peuvent également s'additionner sur des styrènes substitués de groupements électroattracteurs, comme pour le produit **166** obtenu avec 59% de rendement.

Les halogénures sont également des précurseurs d'agents de HAT. En effet, les radicaux Br• et Cl• notamment sont connus comme des abstraiteurs d'atome d'hydrogène de liaisons C(sp³)–H inactivées.^{171–173} En 2018, Wu *et coll.* ont décrit la génération de radicaux Cl• par catalyse photorédox à partir d'acide chlorhydrique (schéma 62).¹⁷⁴

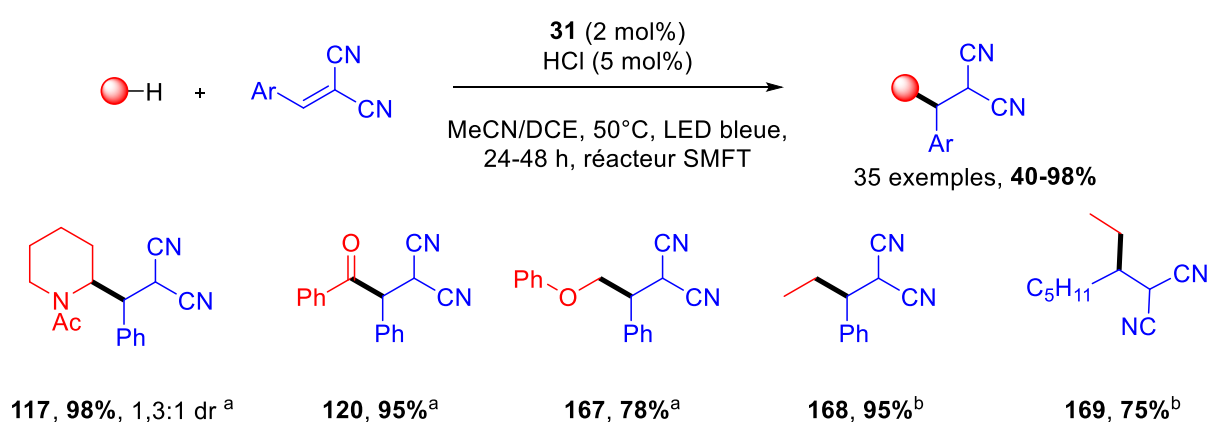


Schéma 62 : Hydroalkylation d'alcènes par HAT indirect photoinduit dans des réacteurs SMFT ^a2 eq de donneur ^b10 eq d'éthane

Un point clé de ce protocole est l'utilisation de réacteurs microfluidiques (SMFT, *Stop-Flow Microtubing*). En effet, les réactions réalisées en *batch* ont montré une faible reproductibilité, due à l'évaporation de HCl d'après les auteurs. Le procédé est très efficace pour fonctionnaliser des amines (**117**, 98%), des aldéhydes (**120**, 95%) et des éthers (**167**, 78%) entre autres, avec un léger excès de donneur. Cette méthodologie en flux permet également de fonctionnaliser des alcanes légers comme l'éthane avec de très bons rendements (**168**, **169**).

La même année, Barriault *et coll.* ont également décrit un protocole couplant la catalyse photorédox à l'utilisation de chlorure comme précurseur d'agent de HAT.¹⁷⁵

[171] Merenyi, G., Lind, J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 7872–7876.

[172] O'Reilly, R. J., Chan, B., Taylor, M. S., Ivanic, S., Bacskey, G. B., Easton, C. J., Radom, L., *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 16553–16559.

[173] Taylor, M. S., Ivanic, S. A., Wood, G. P. F., Easton, C. J., Bacskey, G. B., Radom, L., *J. Phys. Chem. A*, **2009**, *113*, 11817–11832.

[174] Deng, H.-P., Zhou, Q., Wu, J., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2018**, *57*, 12661–12665.

[175] Rohe S., Morris A. O., McCallum T., Barriault L., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2018**, *57*, 15664–15669.

Très récemment, Rovis *et coll.* ont décrit une méthode élégante de génération du radical $\text{Cl}\cdot$, par l'utilisation d'un complexe de cuivre (II) sous irradiation (schéma 63).¹⁷⁶

La combinaison de LiCl et CuCl_2 permet de générer l'espèce CuCl_3^- . Ce complexe présente une bande d'absorption de transfert de charge du ligand au métal dans le rayonnement UVA et le visible. Une irradiation dans cette transition électronique cause la génération du radical $\text{Cl}\cdot$ et de CuCl_2^- . $\text{Cl}\cdot$ abstrait un atome d'hydrogène d'un donneur (ici le cyclohexane) et le radical résultant s'additionne sur un accepteur (ici l'acrylate d'éthyle). La recombinaison du radical α -ester et de CuCl_2^- permet la formation de l'énolate-Cu (II) **170**. Enfin, une protodémétallation médiée par HCl permet de former le produit d'hydroalkylation et de régénérer l'espèce CuCl_3^- photoactive.

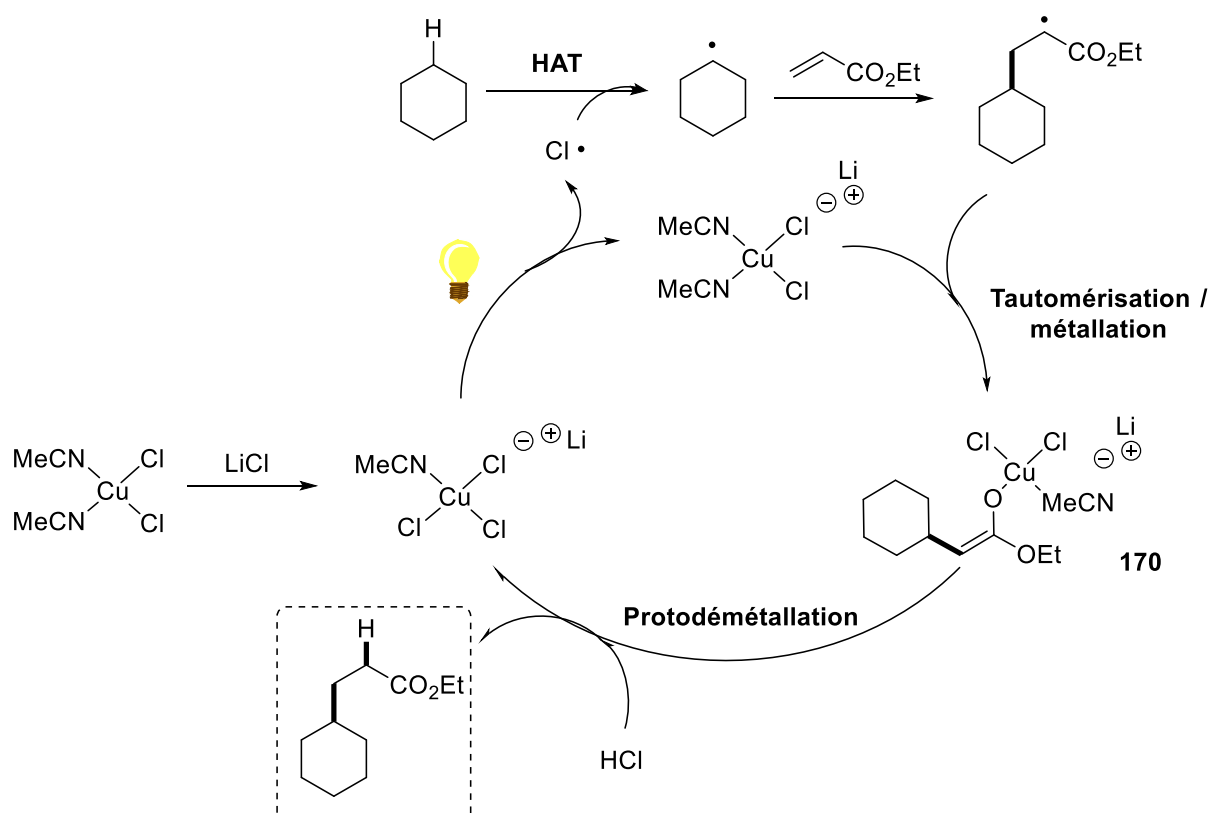


Schéma 63 : Mécanisme proposé de HAT indirect par photogénération de $\text{Cl}\cdot$

Les méthodes de formation de liaisons C–C par HAT indirect photoinduit sont assez récentes, mais sont prometteuses.¹⁷⁷ En effet, une grande variété d'agents de HAT est disponible, offrant de nombreuses possibilités synthétiques.

[176] Treacy, S. M., Rovis, T., *J. Am. Chem. Soc.*, **2021**, *143*, 2729–2735.

[177] Cao, H., Tang, X., Tang, H., Yuan, Y., Wu, J., *Chem Catalysis*, **2021**, *1*, 523–598.

Le développement de méthodes de fonctionnalisation de liaisons C–H efficaces et sélectives par HAT indirect est donc un domaine de recherche très étudié actuellement. Il existe ainsi plusieurs méthodes efficaces de générer des radicaux par activation C–H par photocatalyse (HAT direct et indirect, SET...). Depuis ces 5 dernières années, l'utilisation de co-catalyseurs métalliques a été décrite afin d'étendre le potentiel synthétique de la catalyse photorédox.¹⁷⁸

[178] Skubi, K. L., Blum, T. R., Yoon, T. P., *Chem. Rev.*, **2016**, *116*, 10035–10074.

**CHAPITRE II : HYDROALKYLATION D'ALCENES
PAR ACTIVATION C(sp³)-H PHOTOINDUITE**

I – Etat de l'art

Durant ces cinq dernières années, la combinaison de photocatalyse par des carbonyles aromatiques et de la catalyse métallique a reçu un intérêt grandissant.¹⁷⁹ En effet, l'utilisation de carbonyles aromatiques en tant que photocatalyseurs est avantageuse en termes de coût (en comparaison avec les complexes de ruthénium et d'iridium notamment), et ces photocatalyseurs sont capables de réaliser des processus de SET, d'HAT et de transfert d'énergie.

La catalyse duale cétone aromatique/métal amène ainsi de nombreuses possibilités synthétiques, dans des conditions douces (schéma 64). Les complexes métalliques principalement utilisés dans ces réactions sont le nickel et le cuivre.

A noter que la grande majorité des méthodologies ont été développées/publiées au cours de mon doctorat.

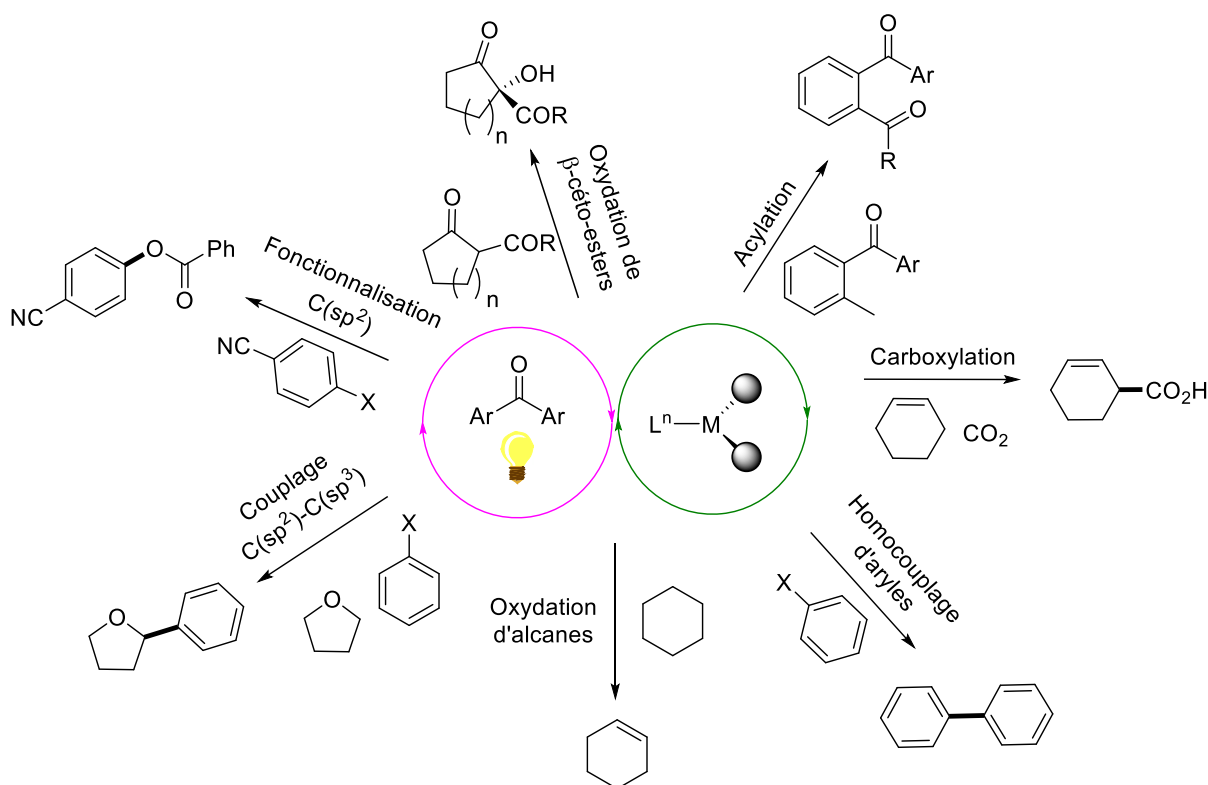


Schéma 64 : Exemples de catalyses duales cétone aromatique/métal

[179] Zhu, D.-L., Young, D. J., Li, H.-X., *Synthesis*, **2020**, 52, 3493–3510.

Le premier exemple de catalyse duale cétone aromatique/métal a été reporté par Parr *et coll.* en 1976.¹⁸⁰ L'utilisation de benzophénone couplée à un sel de cuivre (II) a permis la déshydrogénation du cyclohexane à température ambiante (schéma 65).

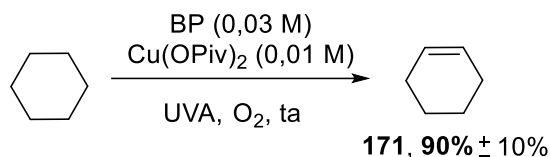


Schéma 65 : Premier exemple de catalyse duale cétone aromatique/métal appliquée à l'oxydation d'alcanes

Cette catalyse coopérative a ensuite été peu étudiée, jusqu'à ces dernières années (> 2015) où de nombreuses méthodologies ont été développées.¹⁸¹ La majorité de ces travaux consiste de catalyse à base de nickel, et concerne l'homocouplage d'halogénures d'aryles,¹⁸² de couplages C(sp³)-C(sp²),^{183,184} de couplages C(sp³)-C(sp³),¹⁸⁵⁻¹⁸⁷ de carboxylation et d'acylation de liaisons C(sp³)-H,^{188,189} l'estérification d'halogénures d'aryles,¹⁹⁰ et l'oxydation de β-céto-esters,¹⁹¹ entre autres.

La plupart de ces méthodologies tire profit de la capacité du nickel à réaliser une insertion oxydante dans une liaison C-X, et les produits sont généralement formés après élimination réductrice.

Un exemple représentatif de ce type de fonctionnalisation de liaisons C(sp³)-H a été décrit très récemment par Molander *et coll.* (schéma 66).¹⁹²

[180] Jones, G. H., Edwards, D. W., Parr, D., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1976**, 23, 969–970.

[181] Twilton, J., Le, C., Zhang, P., Shaw, M. H., Evans, R. W., MacMillan, D. W. C., *Nat. Rev. Chem.*, **2017**, 1, 0052.

[182] Mankad, N. P., *Chem. Eur. J.*, **2016**, 22, 5822–5829.

[183] Shaw, M. H., Shurtleff, V. W., Terrett, J. A., Cuthbertson, J. D., MacMillan, D. W. C., *Science*, **2016**, 352, 1304–1308.

[184] Dewanji, A., Krach, P. E., Rueping, M., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2019**, 58, 3566–3570.

[185] Zhang, L., Si, X., Yang, Y., Zimmer, M., Witzel, S., Sekine, K., Rudolph, M., Hashmi, A. S. K., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2019**, 58, 1823–1827.

[186] Si, X., Zhang, L., Hashmi, A. S. K., *Org. Lett.*, **2019**, 21, 6329–6332.

[187] Shen, Y., Gu, Y., Martin, R., *J. Am. Chem. Soc.*, **2018**, 140, 12200–12209.

[188] Ishida, N., Masuda, Y., Imamura, Y., Yamazaki, K., Murakami, M., *J. Am. Chem. Soc.*, **2019**, 141, 19611–19615.

[189] Krach, P. E., Dewanji, A., Yuan, T., Rueping, M., *Chem. Commun.*, **2020**, 56, 6082–6085.

[190] Zhu, D.-L., Li, H.-X., Xu, Z.-M., Li, H.-Y., Young, D. J., Lang, J.-P., *Org. Chem. Front.*, **2019**, 6, 2353–2359.

[191] Ding, W., Lu, L.-Q., Zhou, Q.-Q., Wei, Y., Chen, J.-R., Xiao, W.-J., *J. Am. Chem. Soc.*, **2017**, 139, 63–66.

[192] Campbell, M. W., Yuan, M., Polites, V. C., Gutierrez, O., Molander, G. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **2021**, 143, 3901–3910.

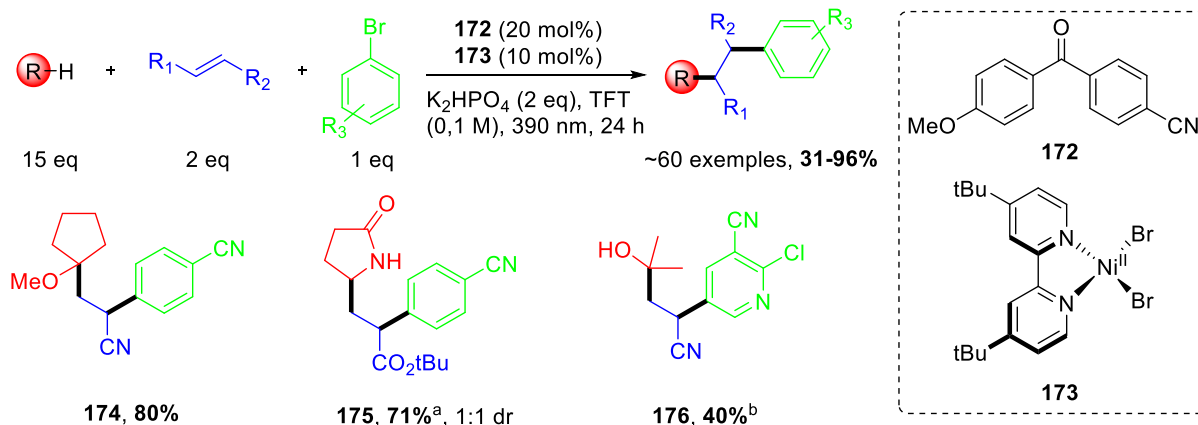


Schéma 66 : Réaction multi-composants par catalyse duale cétone aromatique/nickel ^a 4 eq d'alcène,

^b 1 :1 (v/v) *i*PrOH/TFT

La réaction de di-fonctionnalisation d'alcène est globalement efficace, et de nombreux donneurs d'hydrogène, alcènes, et composés aromatiques bromés ont été utilisés avec succès. Le mécanisme réactionnel proposé par les auteurs est représenté sur le schéma 67.

La cétone aromatique passe à son état triplet après absorption d'un photon, et réalise un HAT sur le donneur d'hydrogène pour donner les radicaux cétyle et alkyle **177**. Une addition radicalaire de **177** sur l'alcène donne le radical **178**. Deux voies réactionnelles sont ensuite possibles :

- (i) Ce radical peut être piégé par le nickel (0) **181** et ainsi former le complexe **179**. Ensuite, une addition oxydante du bromure d'aryle sur **179** génère le complexe de nickel (III) **180** (flèches violettes schéma 67).
- (ii) Une addition oxydante du bromure d'aryle sur le nickel (0) **181** permettrait de générer le nickel (II) **182**, qui pourrait piéger le radical **178** et ainsi générer le nickel (III) **180** (flèches jaunes schéma 67).

Dans les deux cas, une élimination réductrice depuis **180** permet de générer le produit de di-fonctionnalisation **184** ainsi que le nickel (I) **183**. Enfin, un transfert d'électron du radical cétyle à **183** permet de régénérer la cétone aromatique et l'espèce catalytique nickel (0) **181**.

Cet exemple illustre bien le potentiel synthétique d'une catalyse duale cétone aromatique/métal.

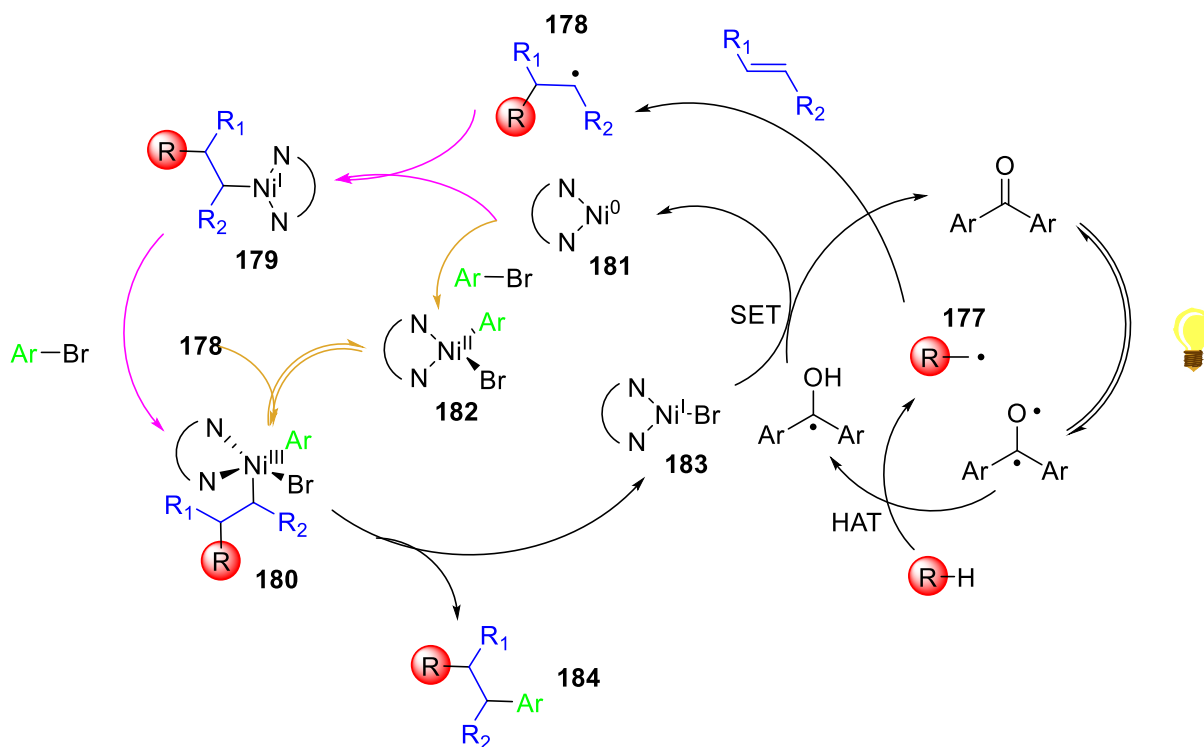


Schéma 67 : Mécanisme proposé pour la catalyse duale BP/Ni

Le cuivre a également été utilisé dans ce type de catalyse, particulièrement dans des réactions de carboxylation¹⁹³ mais reste sous-exploité par rapport au nickel.

Dès 2012, Vincent *et coll.* ont exploité la photochimie de la benzophénone pour développer des précatalyseurs au cuivre (II) photoréductibles tels que **1** exploitant le solvant comme source terminale d'électron. Ce système permet de générer *in situ*, par simple irradiation lumineuse (UVA ~ 350 nm) d'un précatalyseur au Cu^I catalytiquement inactif, une espèce au Cu^I extrêmement réactive appliquée à la cycloaddition de Huisgen catalysée au cuivre (schéma 68).¹⁹⁴⁻¹⁹⁶ Une des originalités de l'approche proposée est l'intégration du catalyseur photorédox dans la structure du précatalyseur *via* le contre-ion carboxylate. Des précatalyseurs au cuivre (II) de structures variées ont été développés permettant un recyclage aisé du catalyseur,¹⁹⁷ ou de réaliser des réactions click dans l'eau.¹⁹⁸

[193] Ishida, N., Masuda, Y., Uemoto, S., Murakami, M., *Chem. Eur. J.*, **2016**, *22*, 6524–6527.

[194] Harmand, L., Cadet, S., Kauffmann, B., Scarpantonio, L., Batat, P., Jonusauskas, G., McClenaghan, N. D., Lastécouères, D., Vincent, J.-M., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, 7137–7141.

[195] Beniazza, R., Lambert, R., Harmand, L., Molton, F., Duboc, C., Denisov, S., Jonusauskas, G., McClenaghan, N. D., Lastécouères, D., Vincent, J.-M., *Chem. Eur. J.*, **2014**, *20*, 13181–13187.

[196] L. Harmand, R. Lambert, L. Scarpantonio, N. D. McClenaghan, D. Lastécouères, J.-M. Vincent, *Chem. Eur. J.*, **2013**, *19*, 16231–16239.

[197] Jennah O., Beniazza R., Lozach C., Jardel D., Molton F., Duboc C., Buffeteau T., El Kadib A., Lastécouères D., Lahcini M., Vincent J.-M., *Adv. Synth. Catal.*, **2018**, *360*, 4615–4624.

[198] Beniazza, R., Bayo, N., Molton, F., Duboc, C., Massip, S., McClenaghan, N., Lastécouères, D., Vincent, J.-M., *Beilstein J. Org. Chem.*, **2015**, *11*, 1950–1959.

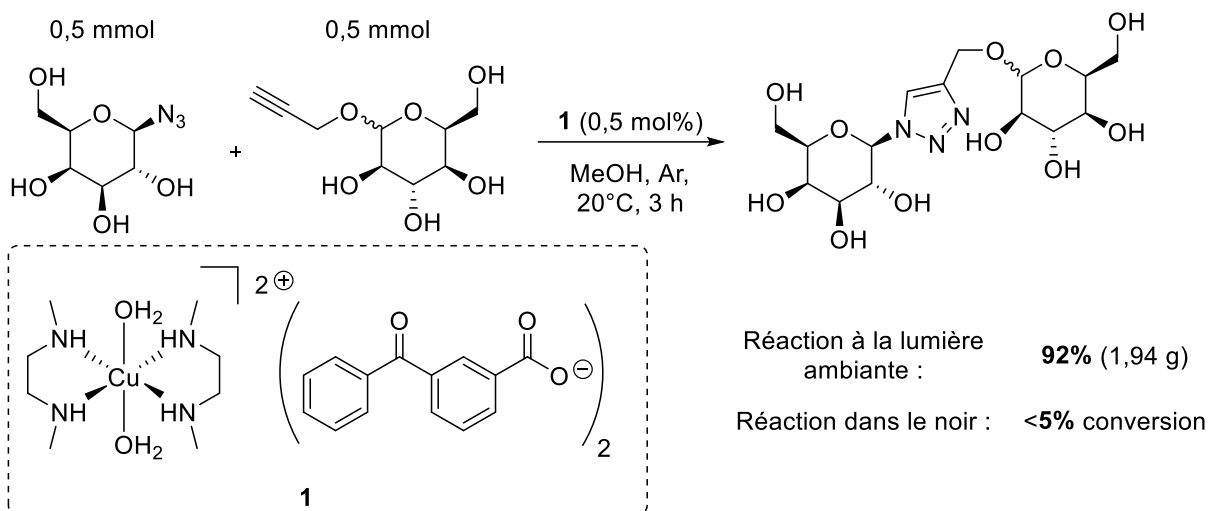


Schéma 68 : Exemple de réaction click catalysée par **1** et photoinduite par la lumière ambiante.

En 2015, un des tout premiers exemples de photocatalyse duale carbonyle aromatique/métal a exploité **1** comme photocatalyseur pour la trifluorométhylation d'alcènes conduisant aux alcènes trifluorométhylés allyliques (schéma 69).¹⁹⁹

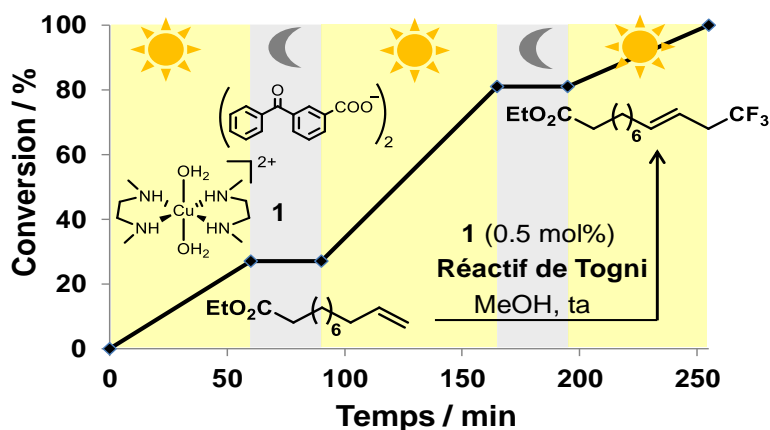


Schéma 69 : Trifluorométhylation allylique photocatalysée par **1** à la lumière ambiante.

Ce système photocatalytique tire profit, à la fois du côté réducteur des radicaux cétyles générés photochimiquement qui permettent de générer le radical CF₃• par réduction monoélectronique du réactif de TOGNI, mais également du caractère oxydant du cuivre (II) pour générer l'insaturation. L'utilisation de ce photocatalyseur combinée à la lumière du soleil permet de réduire la charge catalytique en cuivre de 100 à 200 fois par rapport aux systèmes existants.²⁰⁰⁻

[199] Beniazza, R., Molton, F., Duboc, C., Tron, A., McClenaghan, N. D., Lastécouères, D., Vincent, J.-M., *Chem. Commun.*, **2015**, 51, 9571–9574.

[200] Parsons A. T., Buchwald S. L., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, 50, 9120–9123.

[201] Wang, X., Ye, Y., Zhang, S., Feng, J., Xu, Y., Zhang, Y., Wang, J., *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, 133, 16410–16413.

[202] Shimizu, R., Egami, H., Hamashima, Y., Sodeoka, M., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, 51, 4577–4580.

En s'inspirant des méthodologies tirant profit d'une catalyse duale cétone aromatique/métal, nous avons postulé que la combinaison d'une cétone aromatique, d'un sel de cuivre (II) et de lumière pourrait être appliquée comme système catalytique pour l'hydroalkylation d'alcènes. En effet, la BP seule combinée à la lumière est connue pour amorcer efficacement la polymérisation radicalaire d'accepteurs de Michael.^{203–205}

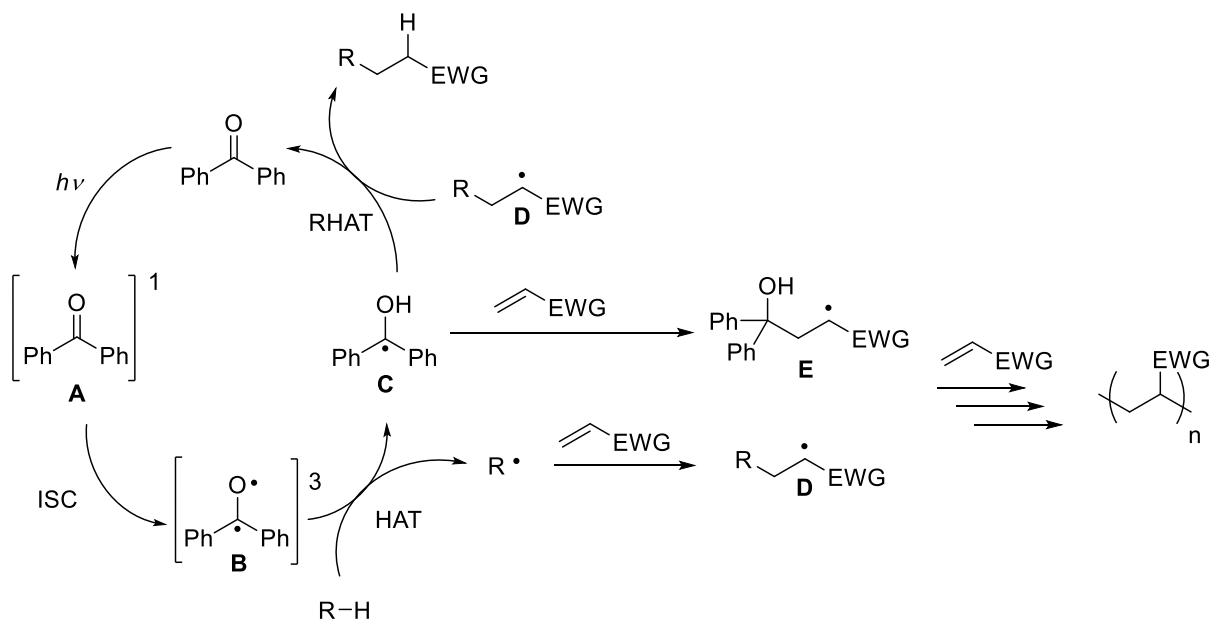


Schéma 70 : Hydroalkylation d'alcènes photocatalysée par la BP seule

Bien que d'un point de vue mécanistique la BP combinée à la lumière puisse catalyser la réaction d'hydroalkylation d'alcènes (schéma 70), la présence d'ions cuivriques ou cuivreux, du fait de leur aptitude à réagir efficacement avec les radicaux organiques (équations (1) et (2) schéma 71), devrait permettre de diminuer la concentration de radicaux tels que **D** ou **E** et donc de limiter la réaction de polymérisation de l'accepteur de Michael, mais également de limiter la photodégradation de la BP par dimérisation du radical cétyle (équation (3) schéma 71).

[203] Sanai, Y., Kagami, S., Kubota, K., *J. Polym. Sci. Pol. Chem.*, **2018**, *56*, 1545–1553.

[204] Yagci, Y., Jockusch, S., Turro, N. J., *Macromolecules*, **2010**, *43*, 6245–6260.

[205] Péter, Á., Agasti, S., Knowles, O., Pye, E., J. Procter, D., *Chem. Soc. Rev.*, **2021**, *50*, 5349–5365.

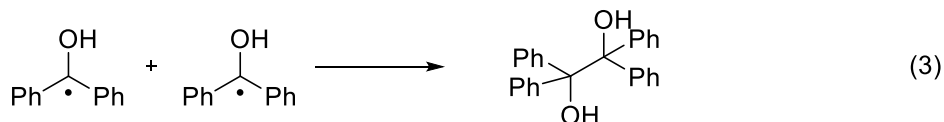
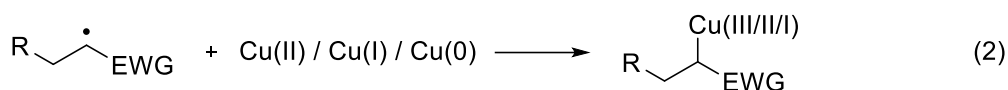
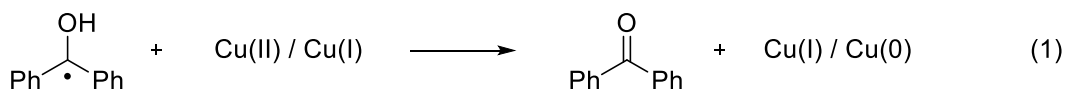


Schéma 71 : Réactions potentielles lors d'une photocatalyse BP/Cu

L'utilisation de cuivre pourrait donc permettre de « révéler » le potentiel de la benzophénone comme photocatalyseur pour les réactions d'alkylation de liaisons C(sp³)-H, la BP étant un des photocatalyseurs les moins coûteux, présent dans tous les laboratoires de chimie, et pouvant fonctionner efficacement à la lumière du soleil.

II – Photocatalyse duale benzophénone/cuivre

II – 1 – Méthodologie / Optimisation des conditions réactionnelles

La réaction modèle utilise comme donneur la *N*-Boc pipéridine, où le radical nucléophile est généré en α de l'atome d'azote (EDL = 96 kcal.mol⁻¹).¹¹⁶ et comme accepteur l'acrylate d'éthyle, un alcène appauvri en électrons sur lequel l'addition de radicaux nucléophiles est favorable (schéma 72).

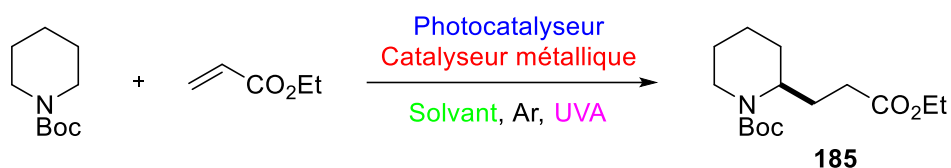


Schéma 72 : Réaction modèle choisie pour l'optimisation

Toutes les réactions réalisées lors de l'optimisation ont été réalisées dans un tube RMN avec CD₃CN comme solvant afin de suivre les cinétiques par RMN du proton, et déterminer des rendements RMN. Les rendements indiqués seront ceux à conversion totale du réactif limitant (en général l'alcène), ou lorsque le photocatalyseur est totalement dégradé. Les exceptions seront précisées le cas échéant. A noter également que les irradiations sont en général réalisées par une lampe à 365 nm servant à révéler les plaques CCM.

Ce type de lampe à mercure basse pression qui émet entre 320 et 390 nm, est présente dans tous les laboratoires, est peu puissante (4-6 W) et particulièrement bien adaptée à la photochimie de la BP. Des CFLs (*Compact Fluorescent Light*, 24W) pourront être également utilisées.

II – 1 – A – Catalyseur métallique

Le métal, et particulièrement le cuivre, joue un rôle primordial dans cette réaction (tableau 1). En effet, lorsque la réaction est réalisée seulement en présence de BP, seule la polymérisation de l'acrylate est observée (entrée 1). De manière remarquable, l'ajout de seulement 2 mol% d'acétate de cuivre (II) monohydrate ou anhydre permet d'obtenir le produit désiré **185** avec un rendement de 61% (entrées 2-3). A noter également que dans ces conditions la BP est peu dégradée (figure 26).

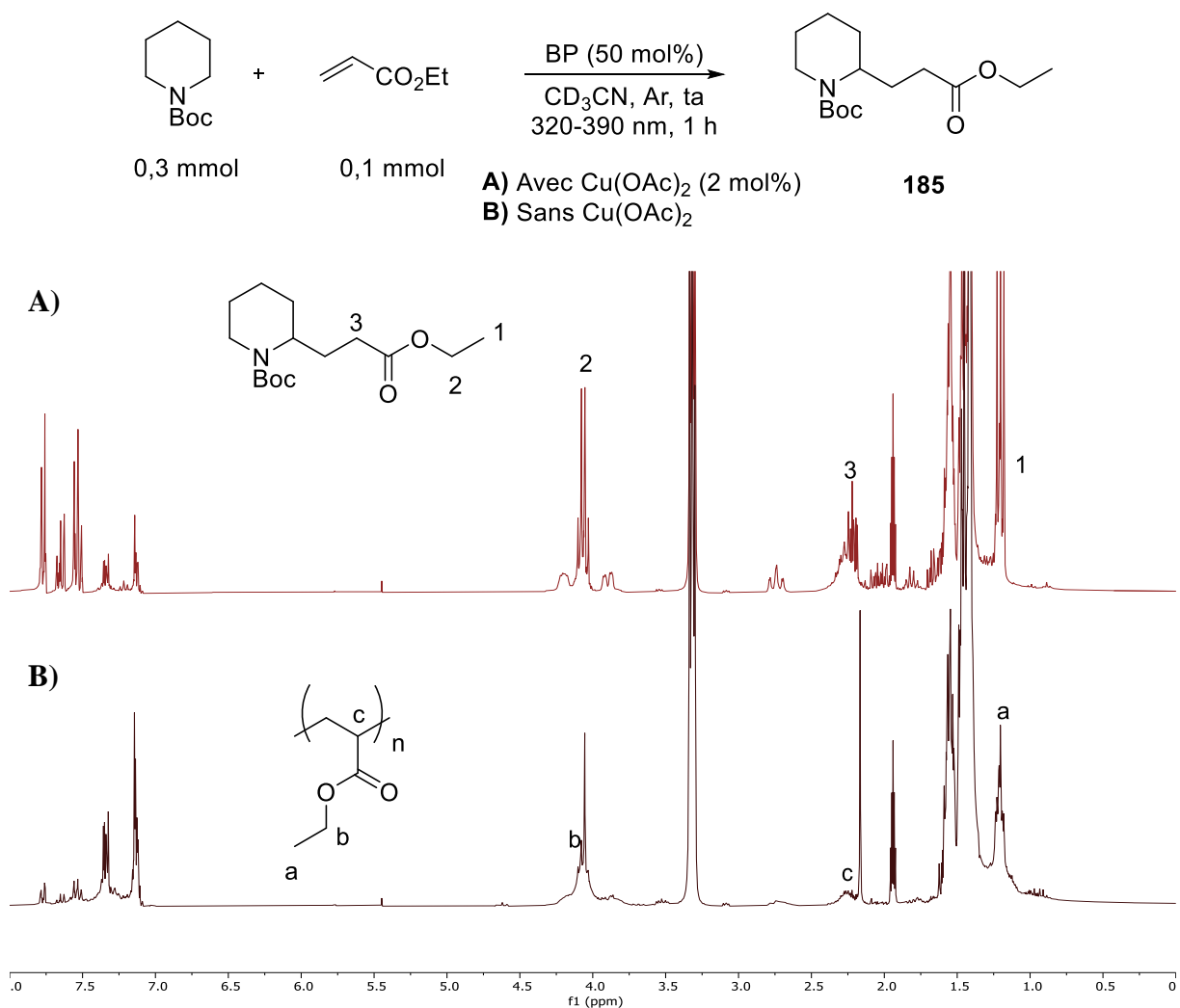
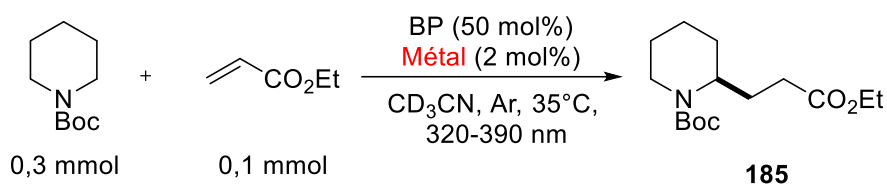


Figure 26 : Spectres RMN ¹H du brut réactionnel **A)** avec Cu(OAc)₂ **B)** Sans Cu(OAc)₂

Parmi les autres sels de cuivre (II) testés, seuls Cu(OTf)₂ et CuCl₂ ont permis la formation du produit, avec 28 et 42% de rendement respectivement (entrées 4 et 7). La polymérisation de l'acrylate est majoritaire lorsque CuSO₄.5H₂O et CuBr₂ sont utilisés (entrées 5 et 6), avec l'obtention de traces de **185**. C'est également le cas lorsque les complexes de cuivre (I) [(CH₃CN)₄Cu]PF₆ et CuI sont utilisés (entrées 8 et 10). En revanche, un rendement de 30% de produit d'hydroalkylation est obtenu avec l'acétate de cuivre (I) (entrée 9). Enfin, d'autres métaux ont été testés : l'utilisation d'acétate de nickel (II) mène à la complète polymérisation de l'accepteur, alors que le chlorure de nickel (II) hexahydrate a permis d'obtenir un rendement de 25% (entrées 11 et 12). Enfin, Co(OAc)₂.4H₂O est peu efficace pour cette transformation, avec seulement 14% de rendement et l'obtention majoritaire du polymère (entrée 13).

Cette réaction est donc très sensible à la nature du métal utilisé, ainsi qu'à ces ligands. Cu(OAc)₂ est de loin le complexe le plus efficace pour cette transformation, et est ainsi retenu pour la suite du processus d'optimisation.

Tableau 1 : Optimisation du complexe métallique

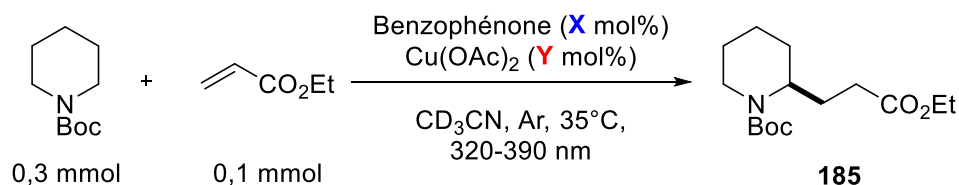


Entrée	Métal	Temps	Rendement ^a
1	/	1 h	<5%
2	Cu(OAc) ₂	1 h	61%
3	Cu(OAc) ₂ .H ₂ O	1 h	61%
4	Cu(OTf) ₂	3 h	28%
5	CuSO ₄ .5H ₂ O	1 h	< 5%
6	CuBr ₂	1 h	< 5%
7	CuCl ₂	2 h	42%
8	[(CH ₃ CN) ₄ Cu]PF ₆	1 h	< 5%
9	CuOAc	1 h	30%
10	CuI	1 h	< 5%
11	Ni(OAc) ₂	1 h	< 5%
12	NiCl ₂ .6H ₂ O	3 h	25%
13	Co(OAc) ₂ .4H ₂ O	1 h	14%

^a Rendement déterminé par RMN ¹H

II – 1 – B – Ratio photocatalyseur / métal

Lorsque la benzophénone est utilisée à 50 mol%, l'augmentation de la charge catalytique en cuivre entraîne une diminution de l'activité catalytique, principalement due au ralentissement des réactions (tableau 2). A 5 mol% de Cu(OAc)₂ la réaction est terminée après 1 heure d'irradiation avec un rendement de 55% au lieu de 61% à 2 mol% (entrées 1 et 2). La réaction nécessite 3 heures d'irradiation avec 10 mol% de cuivre (entrée 3), et seulement 18% de rendement est observé après 6 heures d'irradiation lorsqu'un équivalent de cuivre est utilisé (~70% de conversion de l'acrylate) (entrée 4). La même tendance est observée lorsque 20 mol% de benzophénone est utilisée (entrées 5 et 6). La baisse de la charge catalytique de BP à 10 mol% entraîne une légère baisse de rendement après 2 heures d'irradiation (entrée 7). Enfin, la réaction est moins efficace avec des quantités stœchiométriques de benzophénone et cuivre à 10, 5 et 2 mol% (entrées 8, 9 et 10). Deux jeux de conditions sont retenus après ces tests, l'utilisation de 2 mol% de cuivre avec (i) 50 mol% de BP et une réaction terminée en 1 heure ; (ii) 20 mol% de BP et une irradiation de 2 heures. Pour la suite du processus d'optimisation, les conditions de l'entrée 1 sont retenues.

Tableau 2 : Optimisation du ratio BP / Cu(OAc)₂

Entrée	X	Y	Temps	Rendement ^a
1	50	2	1h	61%
2	50	5	1h	55%
3	50	10	3h	55%
4	50	100	6h	18%
5	20	10	3h	60%
6	20	2	2h	60%
7	10	2	1h	55%
8	10	10	2h	35%
9	5	5	2h	50%
10	2	2	1h	17%

^a Rendement déterminé par RMN ¹H

II – 1 – C – Photocatalyseur

Nous nous sommes ensuite intéressés à la nature du photocatalyseur (schéma 73).

Etonnamment, seules la benzophénone (**24**) et la xanthone (**27**) ont permis d'obtenir le produit **185** désiré (respectivement 61% et 40%), avec une réaction bien plus rapide pour la benzophénone. L'utilisation d'acide 2-benzoylbenzoïque (BP-2-CO₂H, **187**), acide 3-benzoylbenzoïque (BP-3-CO₂H, **188**), acide 4-benzoylbenzoïque (BP-4-CO₂H, **189**), acide phénylglyoxylique (**106**) ou de benzoylformate d'éthyle (**190**) a donné lieu à une conversion rapide de l'acrylate (1-2 h) et une polymérisation quantitative. Aucune trace du produit désiré n'a été observée par RMN ¹H. Une conversion de l'acrylate bien plus lente a été observée avec la thioxanthone (**28**), la fluorénone (**186**) ou la cétone de Michler (**25**) et seuls les produits de polymérisation ont pu être observés. Le photocatalyseur optimal pour cette réaction est donc la benzophénone.

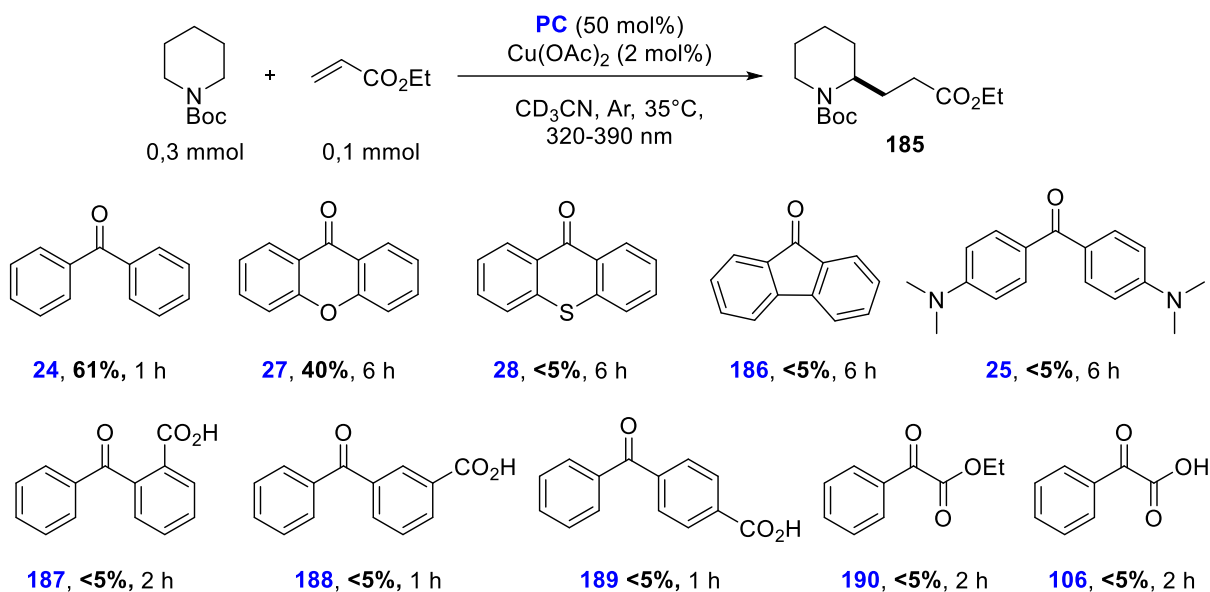


Schéma 73 : Photocatalyseurs utilisés lors de l'optimisation de la réaction d'hydroalkylation d'alcènes (rendements déterminés par RMN ¹H)

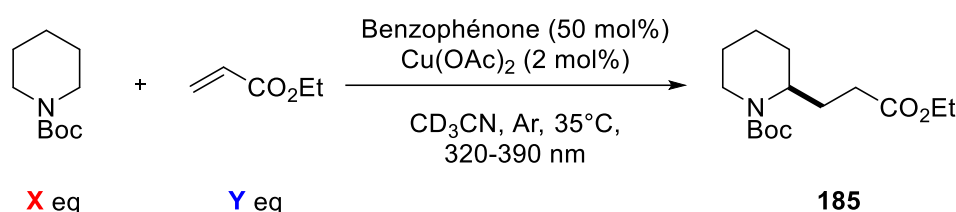
II – 1 – D – Stœchiométrie donneur/accepteur

La stœchiométrie des réactifs joue un rôle primordial dans ce type de réactions radicalaires. Elle influe sur la cinétique de la réaction, sur la sélectivité et l'efficacité de la transformation. Comme décrit dans l'état de l'art, le donneur d'atome d'hydrogène est souvent en large excès vis-à-vis de l'accepteur.

Il est même fréquent, lorsque les conditions le permettent, que le donneur soit utilisé en tant que solvant, spécialement dans les processus impliquant un transfert d'atome d'hydrogène *via* une cétone aromatique.

Un compromis doit donc être fait entre l'efficacité de la réaction et l'aspect environnemental (coût des réactifs, purification...). L'utilisation d'un excès du donneur a conduit aux meilleurs rendements (entrées 1 et 2, tableau 3). Une nette augmentation du taux de polymérisation a été observée en utilisant les réactifs en quantités stœchiométriques (entrée 4) ou avec un excès d'acrylate (entrées 5 et 6). L'utilisation d'un léger excès de donneur (3 eq) est donc nécessaire pour une réaction efficace.

Tableau 3 : Optimisation du ratio donneur/accepteur



Entrée	X	Y	Temps	Rendement ^a
1	5	1	1 h	60%
2	3	1	1 h	61%
3	1,5	1	6 h	44%
4	1	1	1 h	45%
5	1	2	6 h	23%
6	1	3	6 h	20%

^a Rendement déterminé par RMN ¹H

II – 1 – D – Groupement protecteur des amines

Les effets électroniques et l'encombrement stérique du groupement protecteur de l'amine vont avoir plusieurs impacts sur la réactivité du donneur (schéma 74). Tout d'abord, les effets électroniques inductifs du groupement protecteur vont modifier la force de la liaison C–H en α de l'atome d'azote, et ainsi modifier la concentration en radicaux à un instant *t*, ce qui peut impacter *in fine* le taux de polymérisation de l'acrylate. L'encombrement stérique du groupement protecteur peut également rendre l'approche du photocatalyseur plus difficile, et diminuer l'efficacité de l'abstraction d'atome d'hydrogène. Enfin, les effets électroniques mentionnés impactent également la nucléophilie du radical généré, qui peut par conséquent avoir plus ou moins d'affinités avec l'alcène appauvri en électrons.

Avec la pipéridine non protégée, le produit d'addition d'aza-Michael a été obtenu quantitativement avant irradiation. Un protocole décrivant cette réaction utilisait également de l'acétate de cuivre (II) (en tant qu'acide de Lewis) dans l'eau, avec une réaction de 15 h.²⁰⁶ En théorie, la réaction d'hydroalkylation radicalaire aurait pu être plus rapide que la réaction d'aza-Michael. La réaction avec la pipéridine acétylée a donné lieu à un fort taux de polymérisation, et le produit **193** issu de la pipéridine tosylée a été obtenu avec 35% de rendement après 6 h d'irradiation. Enfin, aucune réactivité n'a été observée avec la pipéridine protégée par un groupement benzyle.

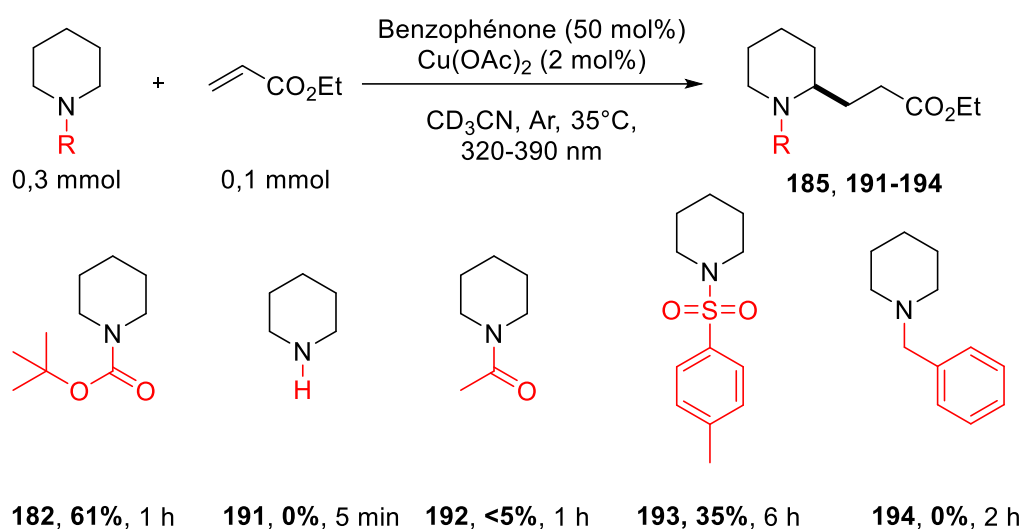


Schéma 74 : Evaluation de la nature du groupement protecteur sur la réactivité
(rendements déterminés par RMN ¹H)

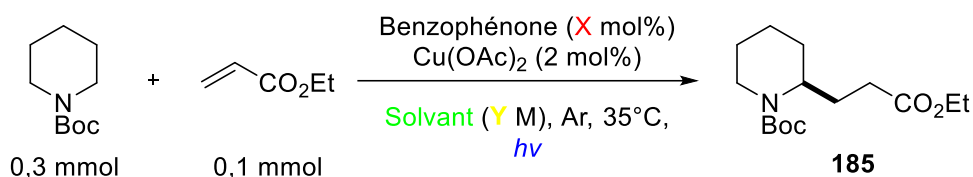
II – 1 – E – Solvant, concentration (en acrylate) et source d'irradiation

Enfin, le solvant réactionnel ainsi que la concentration des réactifs ont été étudiés (tableau 4).

Dans des solvants apolaires comme le chloroforme, dichlorométhane et benzène (entrées 1, 2 et 4, tableau 4), un changement de couleur a été observé (bleu→incolore→précipité noir), l'acrylate est totalement consommé après 1 heure d'irradiation pour donner exclusivement des oligomères/polymères. L'utilisation de solvants polaires comme l'acétone et le DMSO (entrées 3 et 6 respectivement) mène à la même réactivité, avec des oligomérisations plus lentes. Seule l'utilisation de méthanol (entrée 5) permet la formation de produit, avec 45% de rendement après 2 heures d'irradiation. L'acétonitrile est néanmoins le solvant optimal qui sera utilisé pour la suite de notre étude.

[206] Xu, L.-W., Li, L., Xia, C.-G., *Helv. Chim. Acta*, **2004**, *87*, 1522–1526.

Tableau 4 : Influence du solvant, de la concentration et du système d'irradiation



Entrée	X	Solvant	Y (M)	hv	Temps	Rdt ^a
1	50	Chloroforme	0,1	1 x CCM	1 h	< 5%
2	50	Dichlorométhane	0,1	1 x CCM	1 h	< 5%
3	50	Acétone	0,1	1 x CCM	2 h	0%
4	50	Benzène	0,1	1 x CCM	1 h	0%
5	50	Méthanol	0,1	1 x CCM	2 h	45%
6	50	Diméthylsulfoxyde	0,1	1 x CCM	6 h	0%
7	50	Acétonitrile	0,1	1 x CCM	1 h	61%
8	50	Acétonitrile	0,05	1 x CCM	2 h	43%
9	50	Acétonitrile	0,2	1 x CCM	6 h	55%
10	50	Acétonitrile	0,1	CFL 24W	20 h	56%
11	20	Acétonitrile	0,1	CFL 24W	20 h	50%
12	50	Acétonitrile	0,1	2 x CCM	1 h	61%
13	20	Acétonitrile	0,1	2 x CCM	1 h	60%

^a Rendement déterminé par RMN ¹H

La concentration du réactif limitant a ensuite été étudiée. La diminution de la concentration en acrylate (entrée 8) entraîne une baisse du rendement (43%) après 2 heures d'irradiation. Inversement, la réaction est bien plus lente avec 0,2 M d'acrylate (entrée 9), et un rendement de 55% du produit **185** est obtenu. La concentration optimale de 0,1 M pour le réactif limitant est donc retenue.

Le dernier paramètre optimisé est la source d'irradiation. L'utilisation de lampes CFL permet d'obtenir le produit désiré avec des rendements satisfaisants (entrées 10 et 11), mais les réactions sont bien plus lentes. En effet, l'intensité de l'émission de ces lampes à 365 nm est faible.²⁰⁷

L'utilisation de deux lampes CCM permet d'accélérer la réaction sans en impacter l'efficacité (entrées 12 et 13). Ainsi, la quantité de photocatalyseur peut être diminuée à 20 mol% (entrée 13).

[207] Arceo, E., Montroni, E., Melchiorre, P., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, 53, 12064–12068.

II – 2 – Etude de la réaction d'hydroalkylation d'alcènes par photocatalyse duale BP/Cu(OAc)₂

II – 2 – A – Champ d'application de la réaction

Il est important de préciser que pour les substrats testés ci-après, une expérience de contrôle sans Cu(OAc)₂ a également été réalisée, mettant en évidence l'importance de ce dernier. En effet, seule la polymérisation de l'accepteur a été observée dans ces réactions de « contrôle ». A noter que les réactions ont été réalisées sur une échelle de 0,5 mmol.

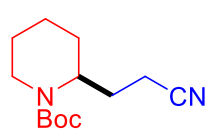
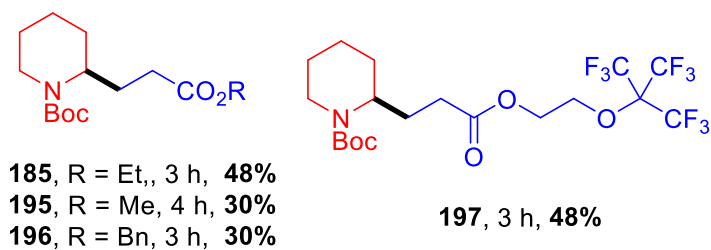
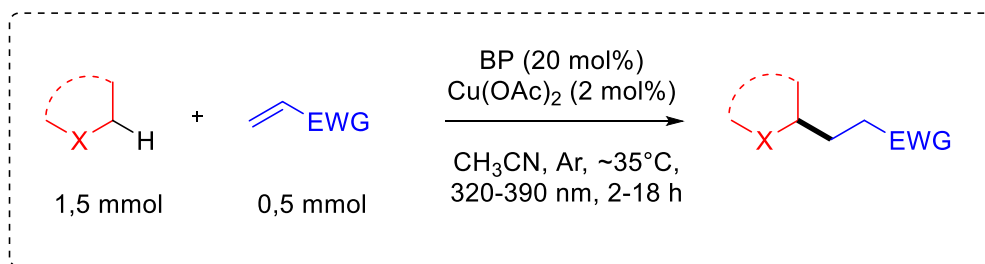
Nous nous sommes tout d'abord intéressés à la fonctionnalisation d'amines protégées par le groupement Boc (schéma 75). La taille du cycle aminé a peu d'influence sur l'efficacité de la réaction, le produit **199** étant obtenu avec 49% de rendement. Le cas de la morpholine est intéressant car le radical peut être généré en α de l'atome d'azote mais également en α de l'atome d'oxygène. Une très bonne régiosélectivité a été observée, le produit d'addition en α de l'oxygène n'étant pas observé en RMN ¹H. Le rendement modéré de 45% de **200** est principalement dû à la réaction d'oligomérisation de l'acrylate

Les acrylates de méthyle et benzyle peuvent être utilisés comme accepteurs mais conduisent aux produits **195** et **196** avec un rendement médiocre de 30%. Un acrylate portant un groupe perfluoro-*tert*-butoxy (synthétisé par Dr. Gianluca Pozzi, ISTM Milan), a été utilisé avec succès et a conduit au produit **197** avec un rendement satisfaisant de 48%.

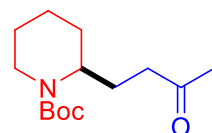
L'acrylonitrile et la méthylvinylcétone peuvent être utilisés dans ces réactions, les produits **198** et **75** ayant été obtenus avec des rendements de 59 et 49%, respectivement.

Les éthers cycliques comme le THP, THF et 3,3-diméthylloxétane ont été alkylés avec de bons rendements (produits **201**, **202** et **204** respectivement) avec un temps d'irradiation de 3 à 7 heures.

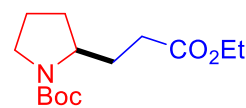
Dans le cas du 1,4-dioxane, seul le produit **203** mono-fonctionnalisé a été obtenu avec 64% de rendement. Enfin, l'ETBE (éthyl-*tert*-butyl-ether) a pu être fonctionnalisé efficacement par l'acrylate d'éthyle pour conduire à **205** avec 45% de rendement.



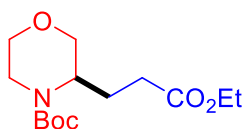
198, 7 h, **59%**



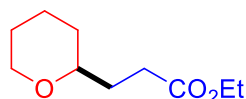
75, 16 h, **49%**



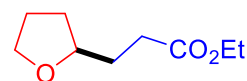
199, 2 h, **49%**



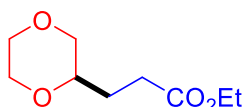
200, 2 h, **45%**



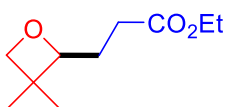
201, 7 h, **69%**



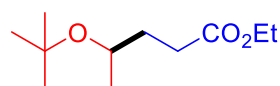
202, 3 h, **67%**



203, 18 h, **64%**



204, 7 h, **59%**



205, 7 h, **45%**

Schéma 75 : Champ d'application de la réaction d'hydroalkylation d'alcènes

La fonctionnalisation des alcools, notamment par les acrylates, est intéressante car des lactones d'intérêt peuvent être aisément synthétisées (schéma 76).

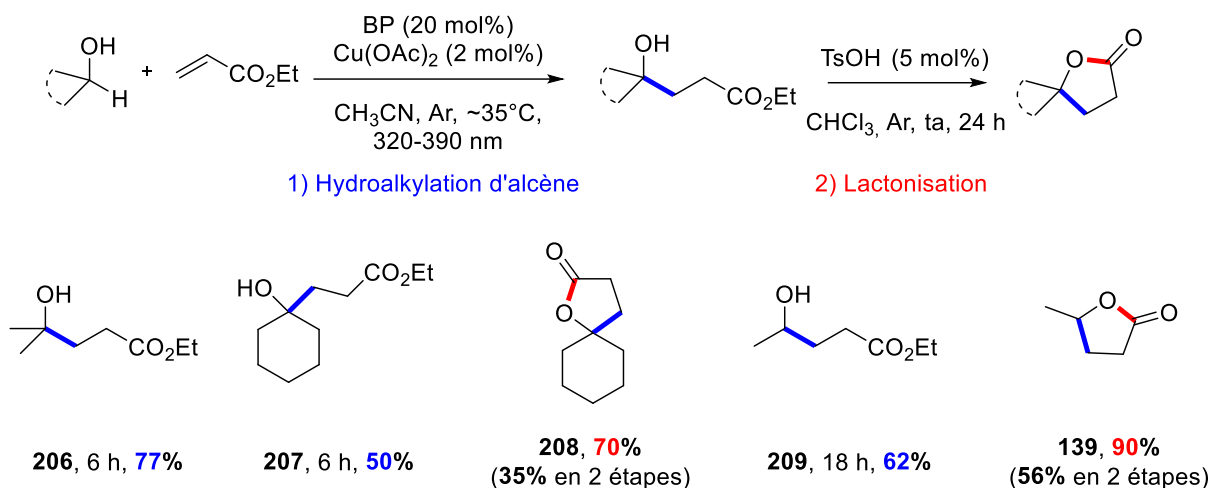


Schéma 76 : Alkylation d'alcools/lactonisation

Le produit d'addition de l'isopropanol sur l'acrylate d'éthyle (**206**) a pu être obtenu avec un rendement satisfaisant de 77%, confirmant ainsi la viabilité des alcools pour cette méthodologie. Le produit **207** a été transformé en la spiro-lactone **208** correspondante par catalyse acide avec un rendement de 70%. Dans les conditions optimales de catalyse (3 équivalents de donneur), l'utilisation de l'éthanol est problématique. En effet, le produit **209** étant un alcool secondaire, il peut également être fonctionnalisé. Un mélange 4 : 1 est donc obtenu entre le produit **209** et le produit de di-alkylation, qui n'ont pas pu être séparés efficacement. Ce problème a été résolu simplement en augmentant l'excès d'éthanol (5 équivalents), ce qui a permis d'isoler **209** avec 62% de rendement. La γ -valérolactone **139** a été obtenue à partir de **209** avec un rendement de 90%, soit un rendement de 56% à partir de l'éthanol et de l'acrylate d'éthyle.

La réactivité des alcanes a ensuite été étudiée dans ces conditions réactionnelles (schéma 77).

Lorsque le cyclohexane a été placé dans les conditions réactionnelles, le produit **210** attendu a pu être isolé avec 16% de rendement, mais de très nombreux sous-produits ont également été générés, la réaction est donc peu sélective. Dans le cas du cyclooctane, les produits **212** et **213** ont pu être isolés avec des rendements de 31% et 42%, respectivement, soit un rendement global très satisfaisant de fonctionnalisation du cyclooctane de 73%. De manière surprenante, ces deux alcanes cycliques sont les seuls exemples où le produit de dimérisation a pu être caractérisé lors de l'étude du champ d'application de la réaction.

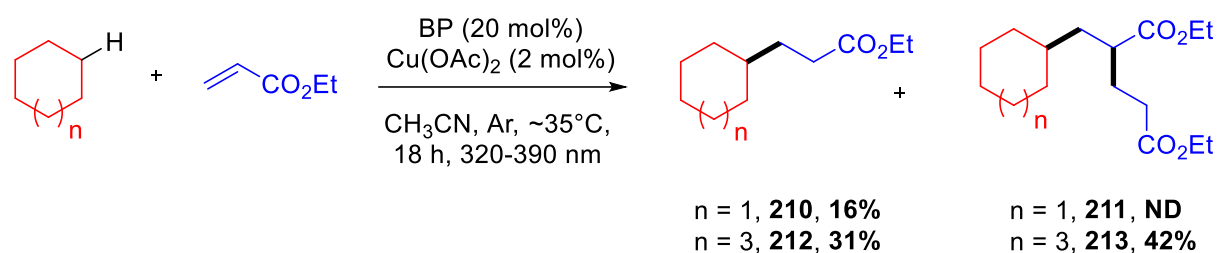


Schéma 77 : Alkylation d'alcanes

Enfin, la dernière famille de donneurs à laquelle nous nous sommes intéressés est celle des amines tertiaires (schéma 78). Pour ces composés, la génération du radical alkyle en α de l'azote implique très probablement un SET de l'amine vers ³BP suivi de la déprotonation du radical cation.^{137,208,209}

La *N,N*-diméthylbenzylamine a pu être fonctionnalisée avec un faible rendement de 28% (produit **214**), les sous-produits étant des chaînes oligomériques. Aucune activation de la position benzylique n'a été observée. Dans le cas de la *N,N*-diméthyléthanolamine, les produits d'alkylation des groupements méthyle et méthylène en α de l'atome d'azote ont été observés par RMN ¹H, mais seul le produit **215** a pu être isolé. Aucune réactivité en α de l'atome d'oxygène n'a été observée.

Les réactions de fonctionnalisation du tropane ont permis d'obtenir les produits d'alkylation sur le groupement méthyle avec de très bons rendements, en faisant varier l'accepteur (produits **216-219**). Le rendement global de la fonctionnalisation de la *N*-méthylpipéridine est très bon. On observe en revanche une sélectivité quasi-nulle entre le groupement méthylène (**220**) et le groupement méthyle (**221**), deux produits qui n'ont pu être isolés. Enfin, la *N,N*-diméthylaniline a montré un autre problème de sélectivité, ici entre le produit attendu (**61**) et le produit issu d'une cyclisation de type Povarov (**62**). Ce mélange de produits non séparables par chromatographie sur colonne de silice a été obtenu avec un faible rendement de 26%, un fort taux de polymérisation étant observé. Ce résultat est en accord avec ceux rapportés précédemment par Dai *et coll.*^{110,111}

[208] Peters, K. S., Cashin, A., *J. Phys. Chem. A*, **2000**, *104*, 4833–4838.

[209] Cohen, S. Gerald., Baumgarten, R. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 3471–3475.

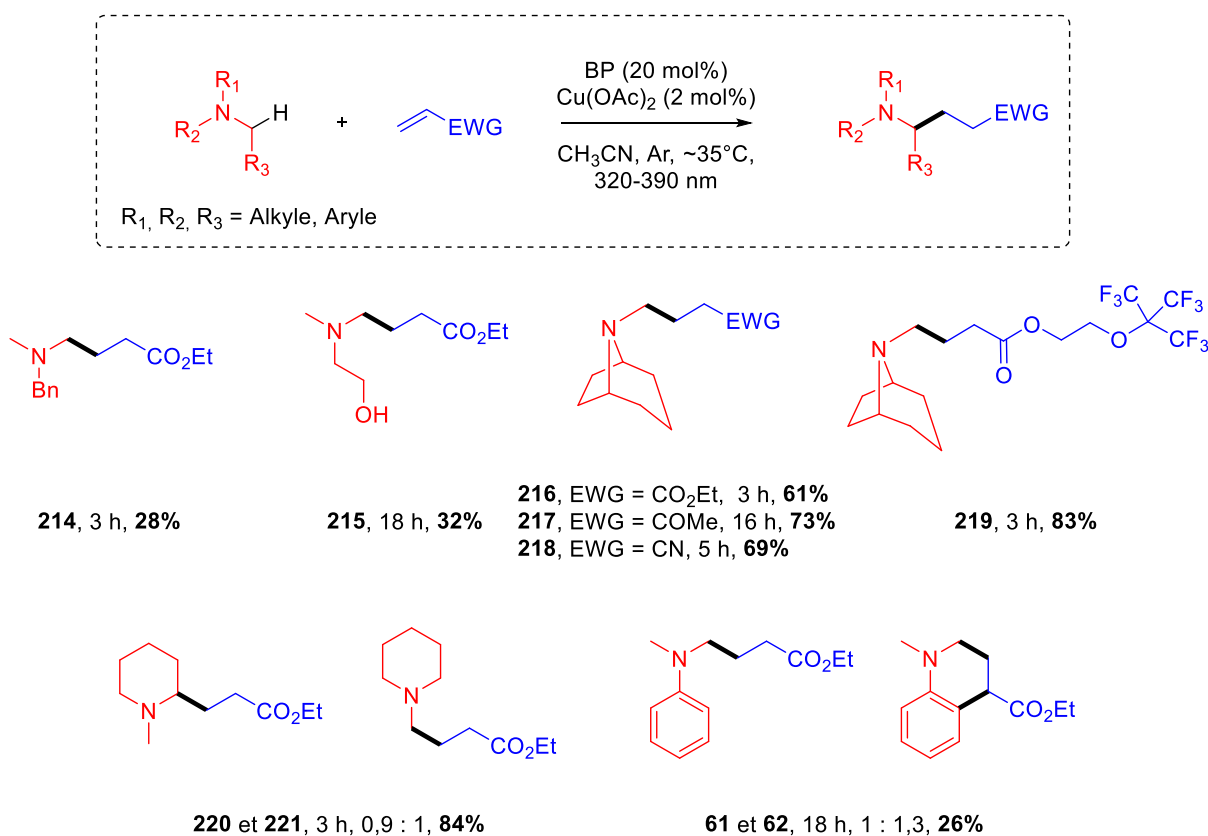


Schéma 78 : Fonctionnalisation d'amines tertiaires

Le système photocatalytique décrit dans ce chapitre a donc montré son efficacité pour la fonctionnalisation d'une grande variété de substrats. Il a en revanche montré des limitations qu'il est important de souligner.

II – 2 – B – Limitations

Certains substrats n'ont montré aucune réactivité, c'est-à-dire que ni l'hydroalkylation, ni la polymérisation de l'acrylate d'éthyle n'ont été observées (figure 27). Les composés présentant des liaisons C–H benzyliques (**221-225**) n'ont pu être fonctionnalisés par ce système catalytique. Ceci est potentiellement dû à la faible vitesse d'addition des radicaux benzyliques sur les alcènes appauvris en électrons, la vitesse d'addition du radical benzylique sur l'acrylate de méthyle ($k = 430 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$) étant ~ 80000 fois plus faible que celle du radical α -hydroxyisopropyle ($k = 3,5 \cdot 10^7 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$).²¹⁰

[210] Fischer, H., Radom, L., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, 40, 1340–1371.

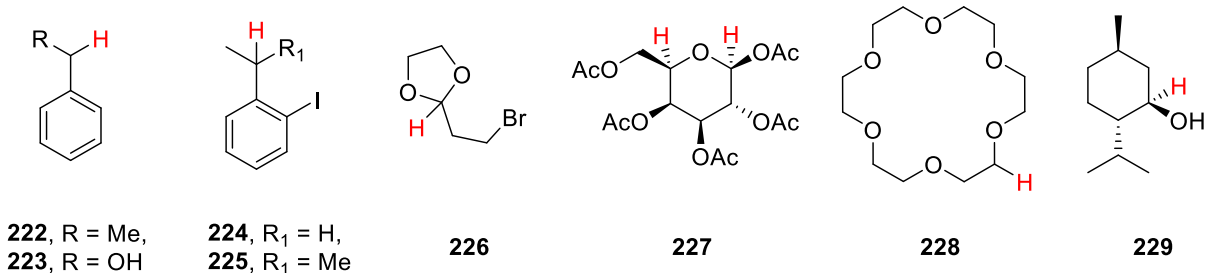


Figure 27 : Substrats inertes dans les conditions réactionnelles

Afin de « forcer » l'addition du radical benzylique sur l'acrylate d'éthyle, la réaction a été réalisée dans le toluène (0,04 M d'acrylate), mais aucune réactivité n'a été observée. L'acétal **226** et le sucre **227** qui présentent des liaisons C–H activées en α d'atomes d'oxygène n'ont pu être alkylés. L'éther couronne 18–C–6 **228** très peu soluble dans l'acétonitrile, s'est montré également non réactif. Enfin, l'échec de l'alkylation du L-menthol **229** peut être attribué à la gêne stérique du groupement isopropyle. Il est à noter que la réduction du cuivre (II), qui se caractérise par un changement de couleur du milieu réactionnel de bleu à incolore (suivi de l'apparition d'un précipité marron/noir), a été observée avec les substrats **223**, **228** et **229**. A l'inverse des substrats mentionnés précédemment, d'autres donneurs et accepteurs ont seulement conduit à la polymérisation radicalaire de l'accepteur (figure 28).

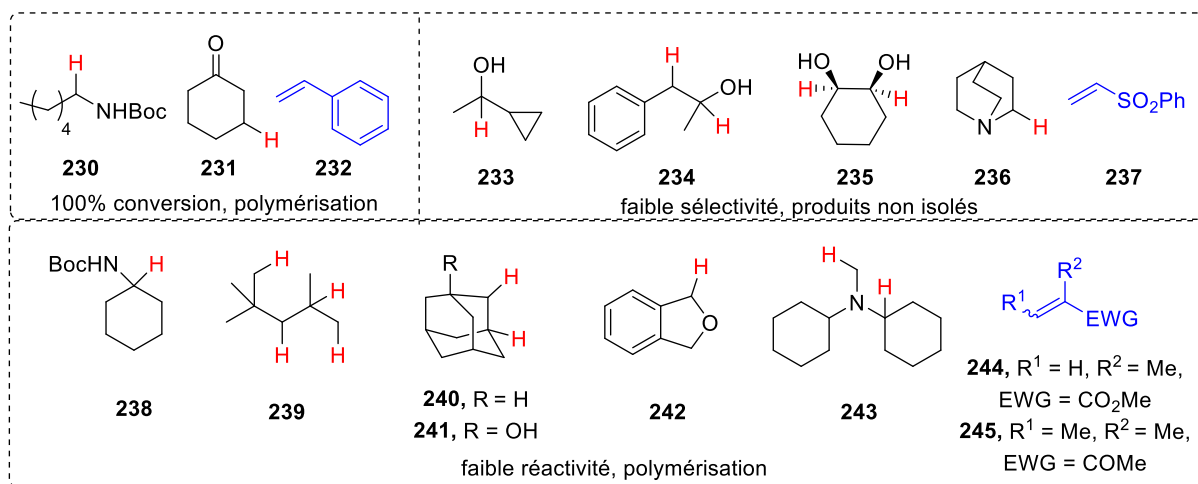


Figure 28 : Limitations du champ d'application de la réaction

L'amine **230**, et la cyclohexanone **231** ont donné lieu à la consommation totale de l'acrylate d'éthyle, et la formation de chaînes oligomériques. La formation quantitative de polystyrène a été observée dans la réaction entre la *N*-Boc pipéridine et le styrène **232**. Dans certains cas les produits d'hydroalkylation ont été observés par RMN du proton, mais ils sont accompagnés de très nombreux sous-produits non identifiés.

L'alcool **233** a été utilisé comme « horloge à radicaux » : en théorie, le radical α -hydroxyle généré cause l'ouverture du cyclopropyle, et le radical formé en bout de chaîne s'additionne sur l'accepteur. Dans les faits, de nombreux sous-produits ont été formés et n'ont pu être isolés et identifiés. Les composés **234** et **235** présentent plusieurs liaisons C-H pouvant être fonctionnalisées. Des mélanges de produits mono- et di-fonctionnalisés ont été obtenus, accompagnés de lactones, et probablement d'oligomères.

Enfin, la réaction entre la quinuclidine **236** et l'acrylate d'éthyle permet de former le produit désiré, mais la séparation du produit et de l'excès de quinuclidine s'est révélée difficile. Une très faible quantité de produit (1 mg) a pu être isolée et analysée par HRMS.

Le cas de la vinylsulfone **237** est intéressant, car l'utilisation de cet accepteur a été décrite pour générer le produit de vinylation de la liaison C-H du donneur.^{211,212} La réaction de la *N*-Boc pipéridine avec la vinylsulfone **237** mène à une faible conversion de l'accepteur, et des traces d'un mélange du produit de vinylation et d'hydroalkylation ont été obtenues.

Enfin, dans certains cas, une faible consommation de l'acrylate d'éthyle associée à la dégradation totale de la benzophénone est observée, les seuls produits obtenus étant des chaînes oligomériques. C'est le cas de l'amine protégée **238** et des alcanes **239**, **240** et **241**. L'isooctane **239** est donc moins réactif que le cyclooctane.

L'échec de la fonctionnalisation de l'adamantane **240** et de l'adamantanol **241** peut être attribué à leur faible solubilité dans l'acétonitrile. L'utilisation de propionitrile a conduit au même résultat, avec une solubilité accrue. Une faible quantité de chaînes oligomériques a été observée avec l'éther benzylique **242**. Étonnamment, l'amine tertiaire **243** a également montré une très faible réactivité.

Enfin, une des limitations principales de cette méthodologie concerne l'addition du radical α -amino de la *N*-Boc pipéridine sur les accepteurs substitués, comme le méthacrylate de méthyle **244** et l'énone **245**.

[211] Xiang, J., Fuchs, P. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 11986–11987.

[212] Chaambi, A., Kurtay, G., Abderrahim, R., Robert, F., Landais, Y., *Helv. Chim. Acta*, **2019**, *102*, e1900140.

II – 3 – Etude mécanistique

II – 3 – A – Suivi RMN ¹H

La photoréactivité de la benzophénone, vis-à-vis de donneurs d'atomes d'hydrogène (alcools, éthers...) ^{209,213} ou de donneurs d'électrons (amines) ²¹⁴ est à ce jour très bien documentée. C'est également le cas d'addition de radicaux sur des accepteurs de Michael.

L'objectif de cette étude est donc principalement d'essayer de comprendre le rôle du cuivre dans cette catalyse, et d'étudier la synergie entre les cycles catalytiques de la benzophénone et du cuivre. Il est également important de déterminer si un mécanisme radicalaire en chaîne régit la formation du produit d'hydroalkylation.

En premier lieu, la réaction entre l'isopropanol et l'acrylate d'éthyle a été suivie par RMN ¹H afin d'évaluer la cinétique de la réaction et identifier/quantifier des sous-produits de la réaction, notamment ceux liés à la dégradation de la BP (figure 29).

La conversion des réactifs et la formation de produits est représentée en figure 30.

Après 3 heures d'irradiation le produit **206** est formé à ~ 50% de rendement, alors que la consommation de l'acrylate d'éthyle est de ~ 70%. Cette différence est due à la formation du sous-produit de lactonisation (~ 10% après 3 heures).

Une faible quantité d'acétone est également observée après 3 heures d'irradiation (~ 2,5% vis-à-vis de **206**) (bleu clair, figure 29), et provient de l'oxydation à un électron du radical α -hydroxyisopropyle (schéma 79). On peut donc en conclure que ce radical n'est pas crucial pour la formation du produit **206**, ou pour la réduction du cuivre (II) en cuivre (I) observée durant la réaction.

[213] Naguib, Y. M. A., Steel, Colin., Cohen, S. G., Young, M. A., *J. Phys. Chem.*, **1987**, *91*, 3033–3036.

[214] Inbar, S., Linschitz, H., Cohen, S. G., *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 1048–1054.

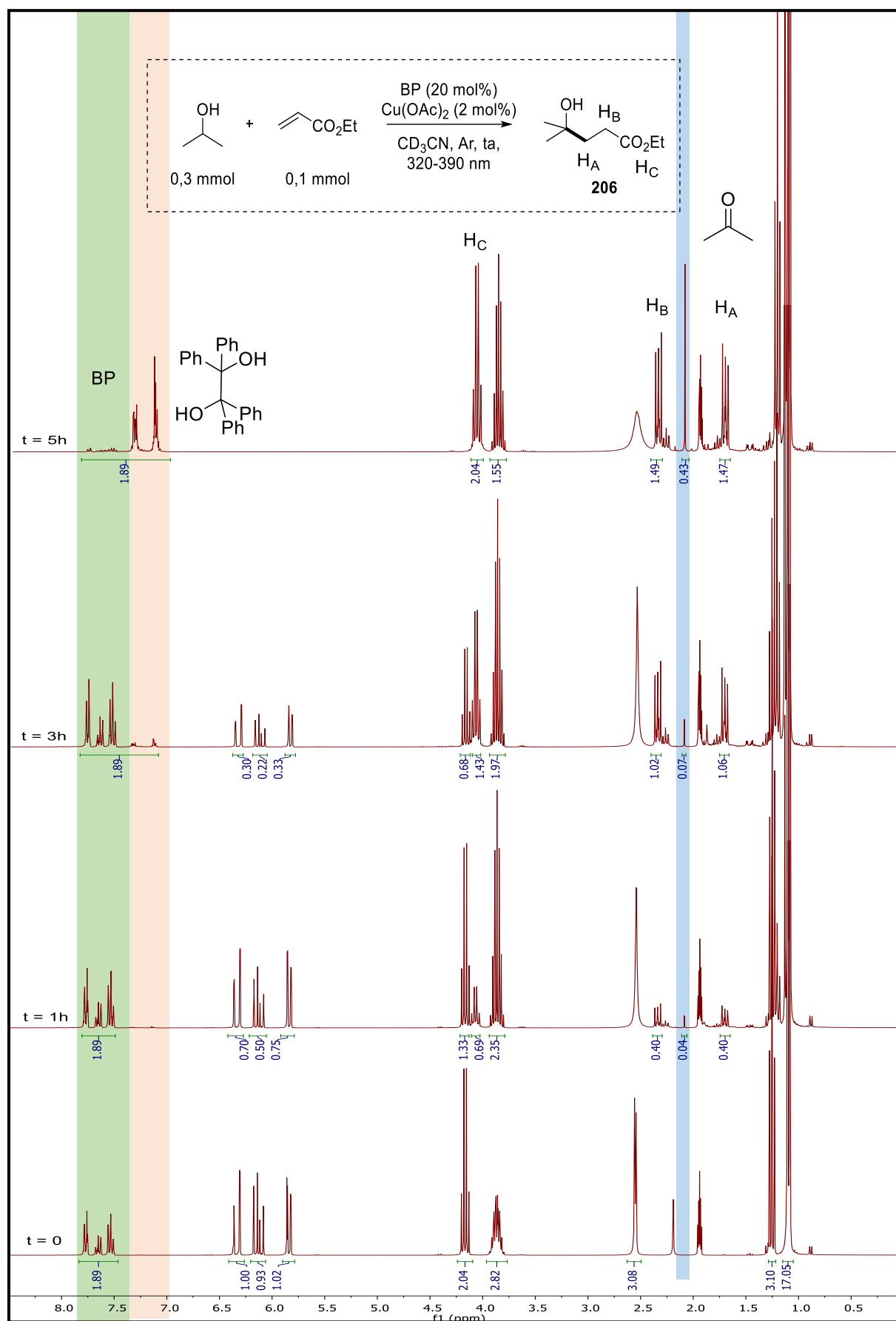


Figure 29 : Suivi RMN ¹H de l'addition de l'isopropanol sur l'acrylate d'éthyle (3 eq *i*PrOH, 1 eq acrylate, 20 mol% BP, 2 mol% Cu(OAc)₂)

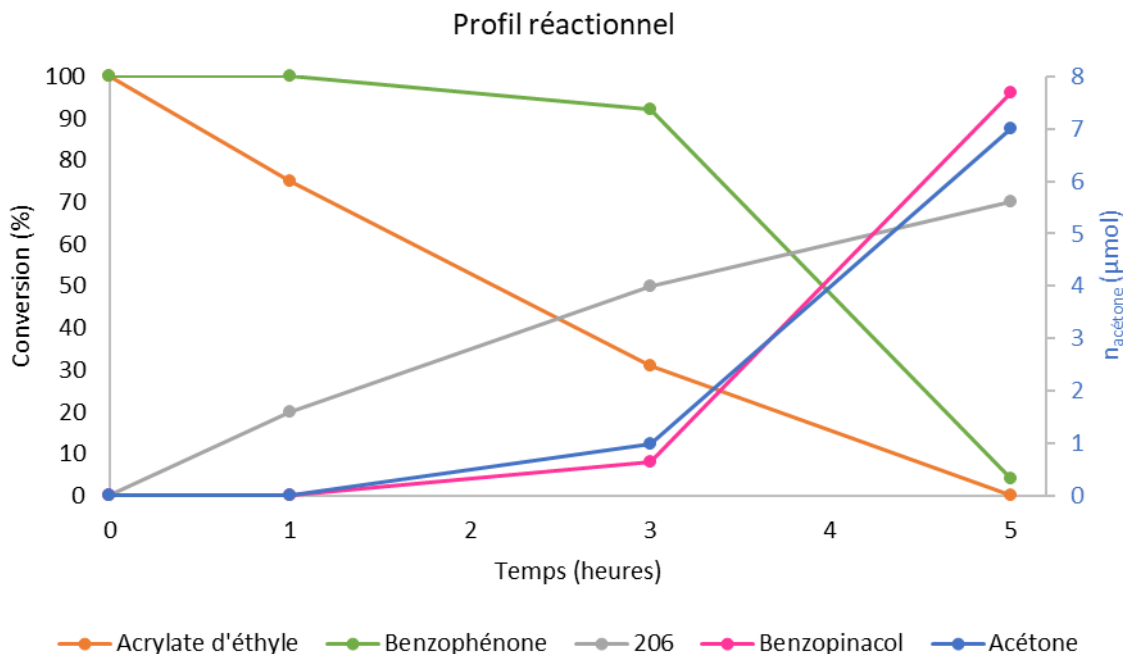


Figure 30 : Profil réactionnel de l'hydroalkylation de l'acrylate d'éthyle par l'isopropanol

A ce stade ($t = 3$ h), il reste $\sim 90\%$ de benzophénone intacte, et le produit de dimérisation du radical cétyle (benzopinacol, schéma 79) est formé à environ 10% . Ceci pourrait indiquer que le radical cétyle issu de la benzophénone est l'espèce réduisant le cuivre (II) en cuivre (I) (la benzophénone est régénérée après ce transfert d'électron).

La vitesse d'addition du radical α -hydroxyisopropyle sur l'acrylate de méthyle ($k_{\text{obs}} = 3,5 \cdot 10^7 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{L} \cdot \text{s}^{-1}$) est environ 4000 fois plus rapide que celle du radical cétyle ($k_{\text{obs}} = 9 \cdot 10^3 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{L} \cdot \text{s}^{-1}$).²¹⁵ Ainsi, tant que l'acrylate est présent en solution, le radical cétyle de la BP est probablement l'agent réducteur de Cu^{II} principal, le radical α -hydroxyisopropyle étant rapidement piégé par l'accepteur.

Après 5 heures d'irradiation, l'acrylate est totalement consommé, et les vitesses de dégradation de la benzophénone ($\sim 95\%$ de formation de benzopinacol) et de formation d'acétone ($\sim 10\%$ vis-à-vis de **206**) ont grandement augmenté. Dans le même temps, la formation d'un dépôt métallique sur les parois de la cuve et d'un précipité noir est observée. Ceci est en accord avec le fait que lorsque l'acrylate est totalement consommé, les radicaux α -hydroxyisopropyles photogénérés réduisent probablement le cuivre (I) en cuivre (0), et que les radicaux cétyles de la BP dimérisent du fait de la disparition du cuivre (I).

[215] Lalevée, J., Allonas, X., Fouassier, J.-P., *J. Phys. Chem. A*, **2004**, *108*, 4326–4334.

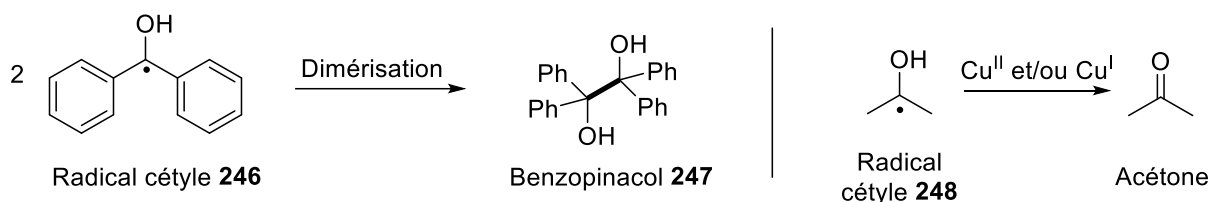


Schéma 79 : Formation de sous-produits favorisée en fin de réaction

II – 3 – B – Spectroscopie UV-Visible

Comme décrit dans la partie optimisation (tableau 1), l'acétate de cuivre (II), ainsi que l'acétate de cuivre (I) dans une moindre mesure, permettent de limiter la polymérisation de l'accepteur. Les espèces de cuivre de haute et basse valences sont donc potentiellement impliquées dans le mécanisme réactionnel. La spectroscopie UV-visible est une technique qui peut permettre de déterminer le degré d'oxydation d'espèces cuivrées. L'acétate de cuivre (II) présente une large bande d'absorption dans le rouge (transition électronique d-d) centrée à 675 nm, alors que l'acétate de cuivre (I), de configuration d¹⁰, ne montre aucune absorption dans cette région du spectre électromagnétique. Des suivis ont été réalisés dans les conditions de la catalyse (avec et sans accepteur) dans une cuve en quartz, sous argon (cf partie expérimentale) et avec trois donneurs différents : la *N*-Boc pipéridine, le tropane et l'isopropanol. Des résultats similaires ayant été observés dans ces trois cas, seul le suivi avec l'isopropanol est présenté en figure 31.

En absence d'acrylate (conditions A figure 31), la disparition totale de la bande d'absorption du cuivre (II) correspondant à la transition d-d est observée après 4 minutes d'irradiation. Visuellement, la solution passe de bleue à incolore. Cette vitesse de réduction du cuivre (II) est en accord avec d'autres études de réductions d'ions métalliques (Cu^{II}, Au^{III}, Co^{II}...) par des radicaux cétyles.^{216,217}

Une bande d'absorption large apparaît ensuite rapidement (7 minutes d'irradiation). Cette absorption est caractéristique de la présence de particules diffusant la lumière, et peut être attribuée à la formation de nanoparticules de cuivre qui, en l'absence de ligands les stabilisant, s'agrègent et forment un précipité gris/noir.

[216] Marin, M. L., McGilvray, K. L., Scaiano, J. C., *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 16572–16584.

[217] Scaiano, J. C., Stampleskoskie, K. G., Hallett-Tapley, G. L., *Chem. Commun.*, **2012**, *48*, 4798–4808.

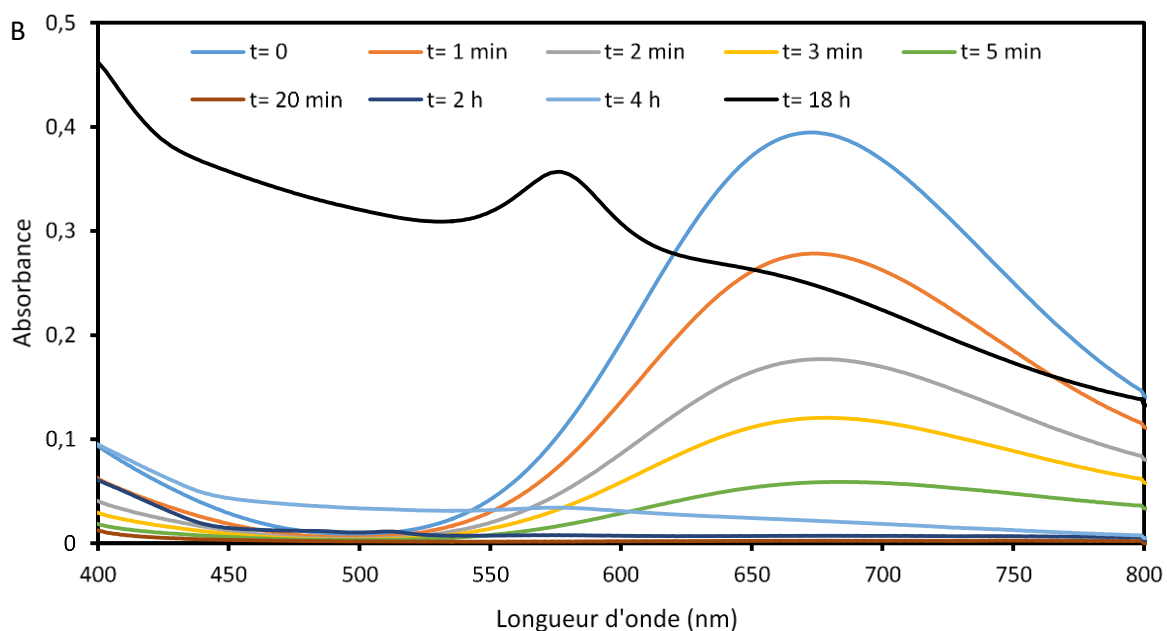
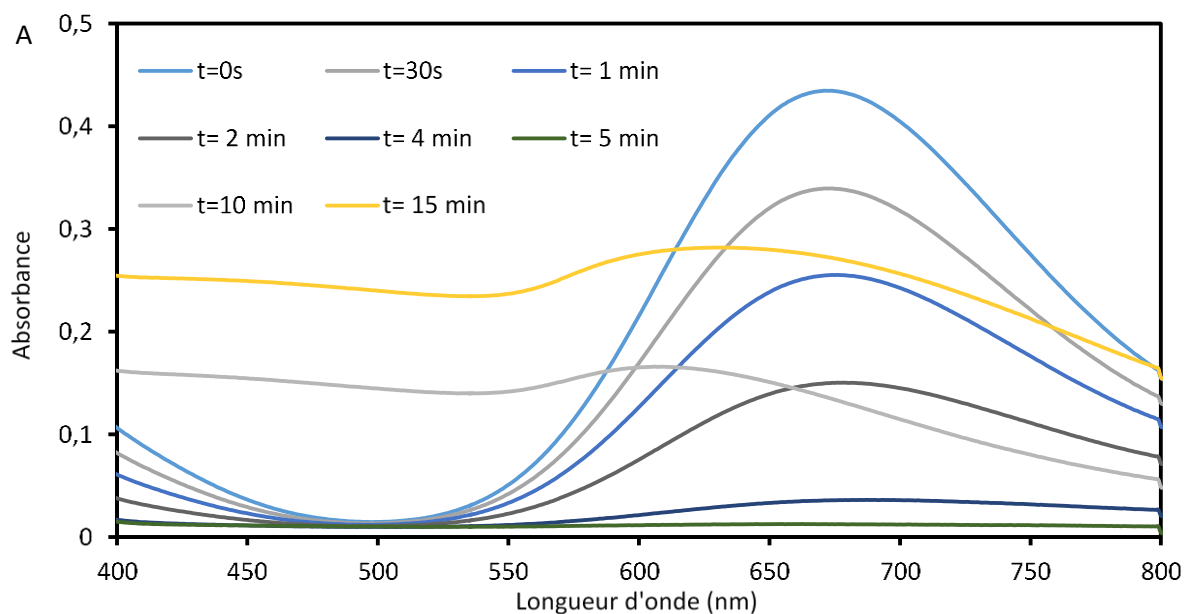
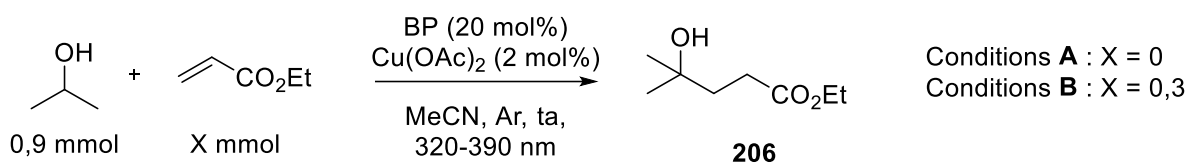


Figure 31 : Suivi UV-Visible de la réduction du cuivre sans acrylate (A) et en présence d'acrylate (B)

En présence d'accepteur, la réduction du cuivre (II) en cuivre (I) est significativement plus lente (~ 15-20 minutes). La bande d'absorption large observée après 15 minutes d'irradiation sans l'acrylate (conditions A) n'est pas observée, même après deux heures d'irradiation (conditions B). Un suivi RMN ¹H mené en parallèle de ce suivi UV indique que l'acrylate d'éthyle est totalement consommé après 8 heures d'irradiation (en absence de Cu(OAc)₂, la polymérisation de l'acrylate est complète après 2,5 heures d'irradiation). Durant cette période, la solution reste très peu colorée, une très faible absorption étant observée.

Le suivi RMN révèle également qu'après 30 minutes d'irradiation, et la réduction totale du cuivre (II) en cuivre (I), l'acrylate, l'isopropanol et la benzophénone sont intacts, aucunes traces de **206** ou de chaînes oligomériques ne sont observées. Après 90 minutes d'irradiation, **203** commence à se former, et la benzophénone est encore intacte. Après 8 heures d'irradiation, l'acrylate est totalement consommé, et un spectre d'absorption très large avec une bande centrée à 580 nm apparaît, une bande caractéristique de la résonance plasmon de nanoparticules de cuivre (0). La formation d'un « miroir » métallique sur les parois de la cuve est également observée.

Les suivis UV réalisés pour la *N*-Boc pipéridine et le tropane ont mené à des observations similaires : en présence de l'accepteur, la réduction de Cu^{II} est plus lente, et la formation d'un dépôt métallique sur les parois de la cuve est observée après une irradiation prolongée.

Afin de déterminer si le cuivre (0) est formé par une réduction du cuivre (I) impliquant un processus photochimique, ou par dismutation entre deux ions Cu^I, une réaction a été réalisée dans une cuve scellée à la flamme après dégazage par gel/dégel. Cette technique permet de s'assurer qu'aucune entrée d'air ne se fait sur des périodes prolongées. La solution est irradiée jusqu'à réduction totale du cuivre (II) (30 minutes d'irradiation) puis la cuve est placée à l'abri de la lumière pendant 24 heures (figure 32). Le spectre mesuré après ce laps de temps ne montre aucune augmentation de l'absorbance à 580 nm et 675 nm, caractéristique de la formation de nanoparticules de cuivre (0) et d'espèces de cuivre (II) respectivement.

On peut donc en conclure que le cuivre (I) photogénéré ne se dismute pas, et donc que le cuivre (0) est généré par un processus de photoréduction du cuivre (I) impliquant très probablement les radicaux cétyles.

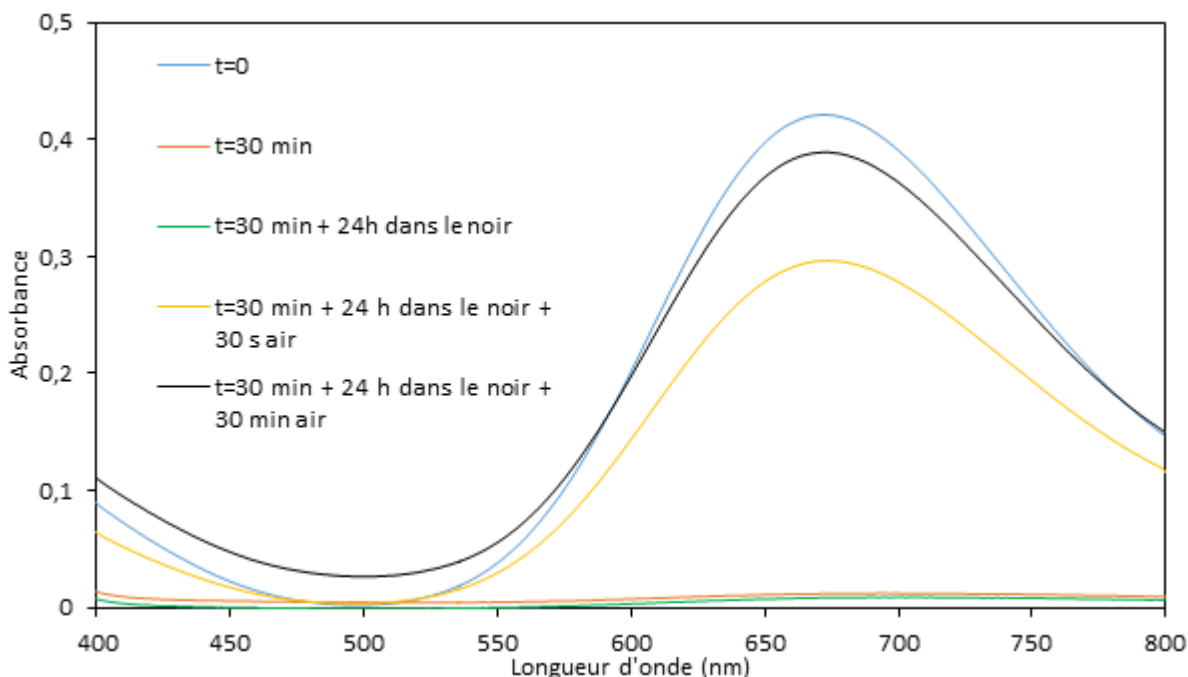


Figure 32 : Etude de la dismutation du cuivre (I) photogénéré lors de la réaction entre l'isopropanol et l'acrylate d'éthyle

La présence d'espèces de cuivre réactives de basse valence, probablement du cuivre (I), est confirmée lors de l'ouverture de la cuve à l'air, avec une recoloration immédiate de la solution en bleu, signe de la formation de Cu^{II} par réaction de Cu^I avec O₂. La réduction de Cu(OAc)₂ ($E_{1/2}^{\text{red}} = -0.2 \text{ V}$ and -0.4 V (pour CuOAc) *vs.* SCE dans CH₃CO₂H/MeOH)²¹⁸, peut être réalisée par le radical cétyle de la BP **246** (schéma 79) ($E_{1/2}^{\text{Ox}} = -0.25 \text{ V}$ *vs.* SCE dans CH₃CN)²¹⁹ et/ou par le radical α -hydroxyisopropyle **248** ($E_{1/2}^{\text{Ox}} = -0.61 \text{ V}$ *vs.* SCE dans CH₃CN), et ainsi former de l'acétate de cuivre (I), de l'acide acétique, de l'acétone et/ou de la benzophénone.

L'acétonitrile étant connu pour être un ligand pouvant fortement stabiliser le cuivre (I), il est probable que le cuivre (I) tetrakis [(CH₃CN)₄Cu]⁺ soit formé en solution. Cette espèce présente un potentiel de réduction de $-0,12 \text{ V}$ *vs* SCE dans H₂O/CH₃CN, et peut donc être réduit à la fois par le radical α -hydroxyisopropyle **248** et par le radical cétyle de la BP **246**.²²⁰

La formation de cuivre (0) dans les réactions impliquant les amines protégées par un groupement Boc confirme la capacité du radical cétyle de la BP **246** à pouvoir réduire le cuivre (II) en cuivre (I) puis en cuivre (0).

[218] Toledo, I., Arancibia, M., Andrade, C., Crivelli, I., *Polyhedron*, **1998**, *17*, 173–178.

[219] Lund, T., Wayner, D. D. M., Jonsson, M., Larsen, A. G., Daasbjerg, K., *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 12590–12595.

[220] Kochi, J. K., Bemis, A., Jenkins, C. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 4616–4625.

Les résultats obtenus lors de l'optimisation de la réaction (tableau 1) montrent que la nature du contre-anion du cuivre joue un rôle important dans l'efficacité de la transformation. En effet, l'utilisation de Cu(OTf)₂, CuSO₄.5H₂O, CuBr₂, CuI, [(CH₃CN)₄Cu]PF₆ a mené à la polymérisation de l'acrylate. L'utilisation de bases permet d'augmenter le pouvoir réducteur du radical cétyle.²¹⁶ La basicité de l'ion acétate (pKa(CH₃CO₂H/CH₃CO₂⁻) ≈ 4,7), bien supérieure à celle des ions TfO⁻ (pKa(TfOH/TfO⁻) ≈ -14), SO₄²⁻ (pKa(HSO₄/SO₄²⁻) ≈ 1,9), Br⁻ (pKa(HBr/Br⁻) ≈ -9), I⁻ (pKa(HI/I⁻) ≈ -10) et PF₆⁻ (pKa(HPF₆/PF₆⁻) ≈ -20), pourrait donc permettre de favoriser la réduction du cuivre et en particulier du cuivre (I) en cuivre (0) (figure 33).

Cette hypothèse est confortée par le suivi de réduction de Cu(OAc)₂ et de [(CH₃CN)₄Cu]PF₆ par la benzophénone en présence de *N*-Boc pipéridine (figure 34). L'apparition d'une bande centrée à 580 nm correspondant à la formation de nanoparticules de Cu⁰ est bien plus rapide pour Cu(OAc)₂ (~ 30 minutes pour une absorbance de 1,25 à 580 nm) que pour [(CH₃CN)₄Cu]PF₆ (~ 90 minutes pour une absorbance de 0,22). Finalement, il est probable que la réduction du cuivre soit réalisée via un PCET du radical cétyle de la BP assisté par l'acétate (figure 33).

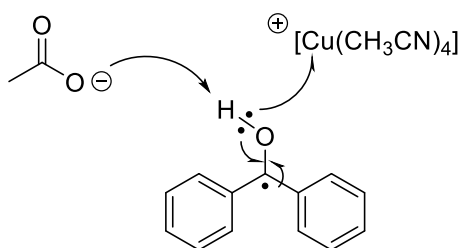


Figure 33 : Mécanisme proposé pour la réduction de Cu^I par PCET assisté par l'ion acétate

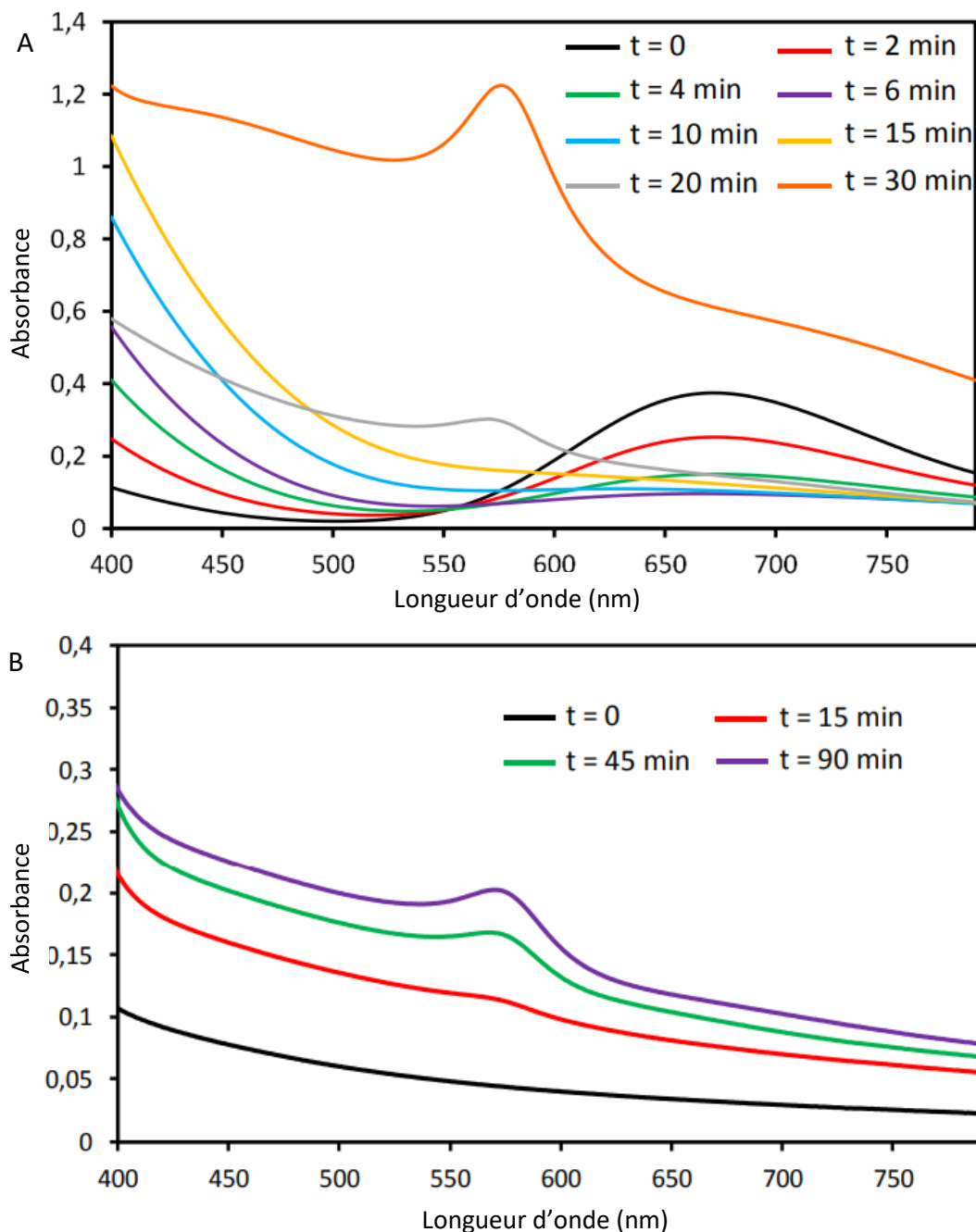


Figure 34 : Réduction de $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (A) et $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}_6$ (B) (0,006 mmol) en présence de *N*-Boc pipéridine (0,9 mmol) et de benzophénone (0,06 mmol) dans CH_3CN (3 mL) sous argon

II – 3 – C – Incorporation de deutérium

Un des points à élucider dans un mécanisme de catalyse photorédox est de déterminer si un mécanisme radicalaire en chaîne est impliqué dans la formation du produit (schéma 80). Ce qui caractérise ce mécanisme est l'abstraction de l'atome d'hydrogène sur le substrat **C** par l'intermédiaire **B** pour donner le produit d'hydroalkylation **D** et le radical **A**.

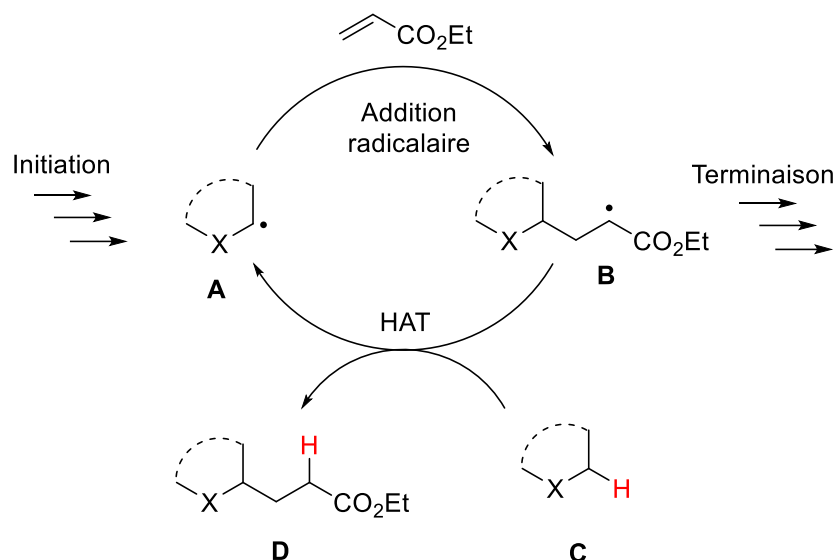


Schéma 80 : Formation du produit d'hydroalkylation par un mécanisme radicalaire en chaîne

Il existe plusieurs méthodes afin d'élucider ce point du mécanisme. On peut tout d'abord calculer le rendement quantique Φ de la réaction : si celui-ci est supérieur à 1, un mécanisme radicalaire en chaîne est impliqué.²²¹ Nous avons pour notre part choisi une expérience de deutération qui avait été employée par Albini *et coll.* pour ce type de réaction photocatalysée par le TBADT.¹⁵² Le principe de cette expérience est d'ajouter une faible quantité d'eau deutérée dans le milieu réactionnel et dont les atomes de deutérium vont pouvoir s'échanger avec des espèces comportant des protons labiles, tels les radicaux cétyles ou l'acide acétique générés au cours de la réaction. Si l'incorporation de deutérium dans le produit d'hydroalkylation est importante, alors le mécanisme radicalaire en chaîne de la réaction peut être considéré comme minoritaire.

Le test a été réalisé sur la réaction entre la *N*-Boc pipéridine et l'acrylate d'éthyle et dans laquelle a été ajouté 0,5% v/v de D₂O (schéma 81). Sur le spectre RMN du proton du produit isolé (figure 35), le signal correspondant à la position en α du carbonyle intègre pour 1,13 proton, alors qu'une intégration de 2 est attendue si le produit est non deutéré. Cela correspond à un taux de deutération de 87%. Le couplage carbone-deutérium est également visible sur le spectre RMN ¹³C du produit (figure 36). Ce résultat a été confirmé par HRMS où il a été calculé que 83% du produit a été mono-deutééré. On peut donc conclure que le processus de formation du produit n'implique pas, majoritairement, un mécanisme radicalaire en chaîne.

[221] Cismesia, M. A., Yoon, T. P., *Chem. Sci.*, **2015**, *6*, 5426–5434.

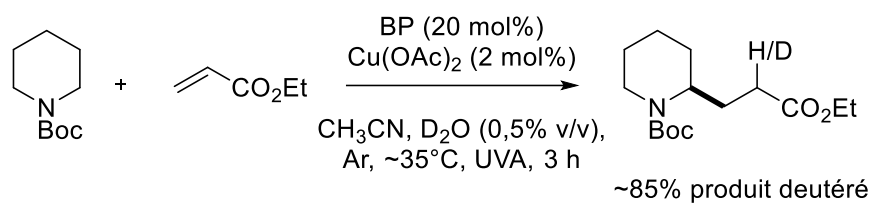


Schéma 81 : Incorporation de deutérium dans le produit d'hydroalkylation **185**

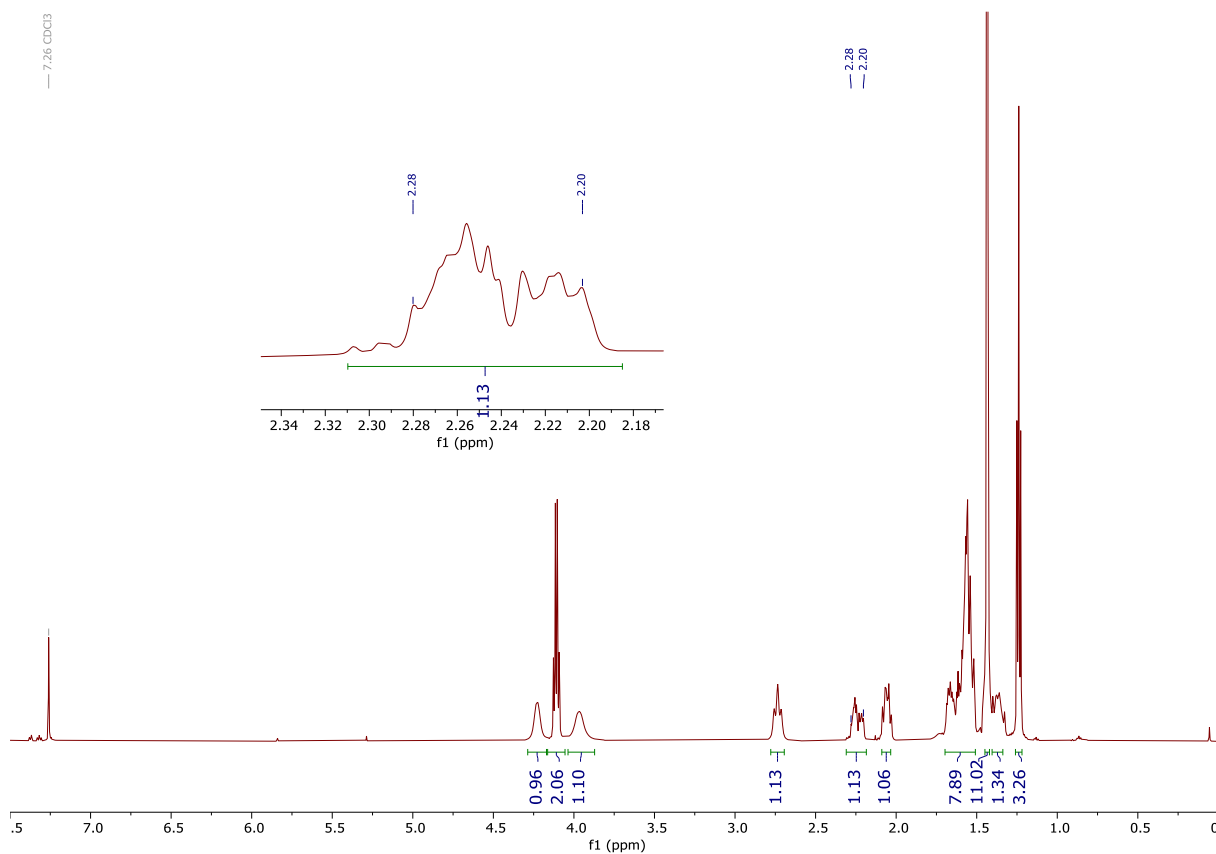


Figure 35 : Spectre RMN ¹H du produit **185** isolé après réaction contenant 0,5% v/v de D₂O

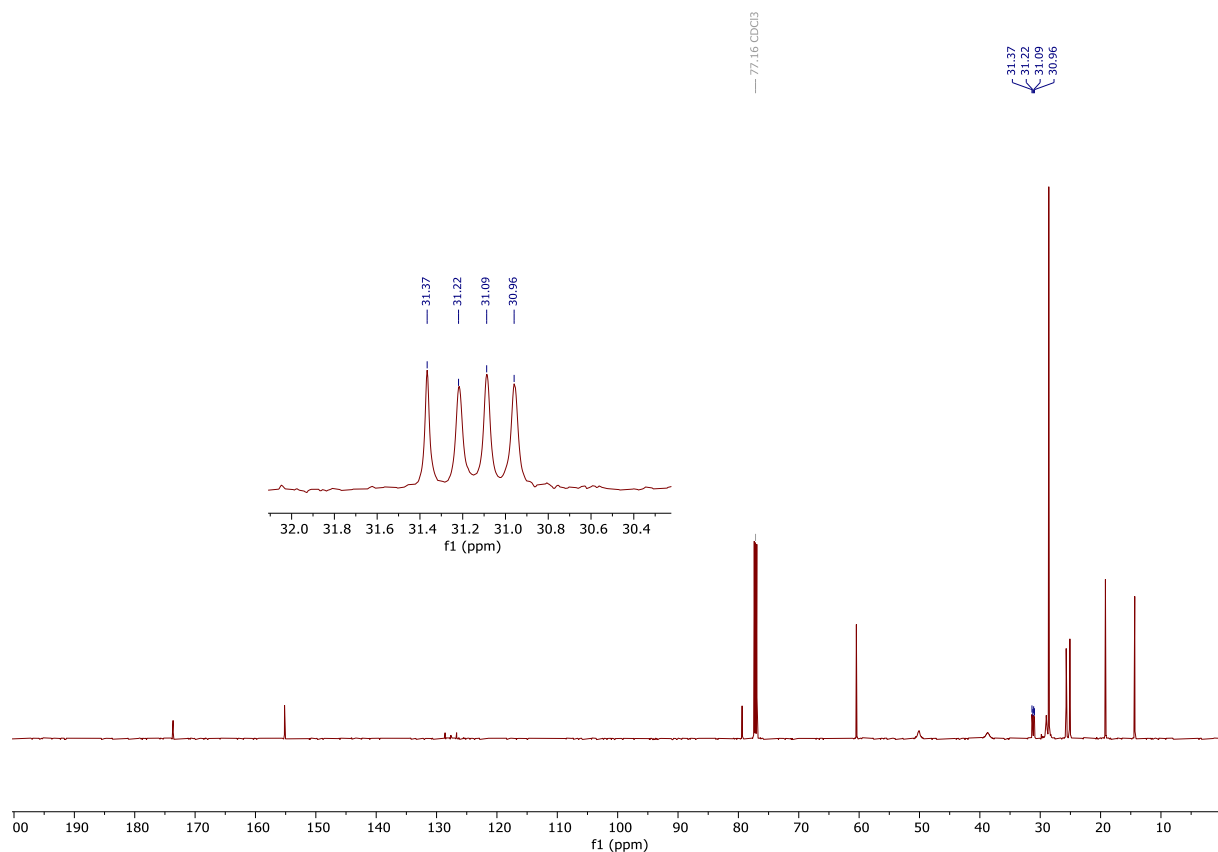


Figure 36 : Spectre RMN ¹³C du produit **185** isolé après réaction contenant 0,5% v/v de D₂O

II – 3 – D – Mécanisme réactionnel proposé

Des expériences de contrôle ont permis de déterminer qu'aucune réactivité n'est observée sans benzophénone, ou dans le noir.

Avec tous les résultats décrits précédemment, ainsi que des données décrites dans la littérature, un mécanisme réactionnel est proposé (schéma 82). En premier lieu, la benzophénone absorbe un photon UVA et passe à son état excité singulet S₁, qui subit immédiatement une conversion inter-système (ISC) pour arriver à l'état triplet T₂, puis T₁ après relaxation vibrationnelle. Cet état triplet réalise une abstraction d'atome d'hydrogène sur le donneur (ou un PCET dans le cas des amines tertiaires),²¹⁴ et génère ainsi le radical alkyle **A**, ainsi que le radical cétyle **B**. Le radical nucléophile **A** s'additionne sur l'accepteur et forme le radical intermédiaire **C**. Cet intermédiaire peut éventuellement réagir avec le cuivre (II) en formant un complexe de cuivre (III), communément appelé radical masqué (**D**).

Kochi *et coll.* ont notamment décrit cette espèce « alkyle de cuivre » métastable lors de l'étude d'oxydation de radicaux par Cu(OAc)₂.^{220,222} Plus récemment, des intermédiaires de cuivre (III) obtenus après addition de radicaux nucléophiles sur du cuivre (II) ont été décrit dans certains cycles catalytiques.^{80,223–225} La formation de ce radical masqué pourrait ralentir le processus de polymérisation en début de transformation, lorsque la concentration en Cu(OAc)₂ est importante.

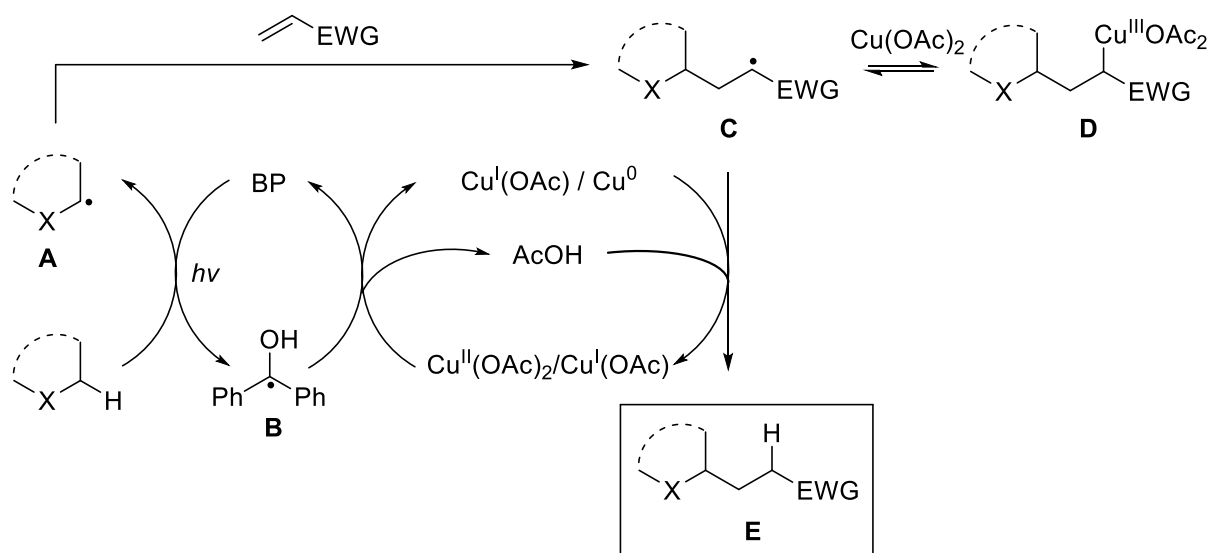


Schéma 82 : Mécanisme réactionnel proposé pour l'hydroalkylation d'alcènes photocatalysée par BP/Cu(OAc)₂

Dans le même temps, le radical cétylé **B** réduit le cuivre (II) en cuivre (I), et éventuellement le cuivre (I) en cuivre (0). Enfin, une réduction de **C** par transfert d'électron de Cu^I ou Cu⁰, suivi d'une protonation, permet d'obtenir le produit d'hydroalkylation **E**. Cette dernière étape peut également procéder par la formation d'un intermédiaire organométallique, suivi d'une protodémétallation. Nous proposons que le cycle catalytique du cuivre dominant est Cu^I/Cu⁰ plutôt que Cu^I/Cu^{II} d'après les observations suivantes : (i) le suivi UV-visible indique qu'il y a peu, ou pas, de Cu(OAc)₂ au cours des réactions (ii) Cu⁰ est un meilleur réducteur que Cu^I dans les conditions réactionnelles (iii) des études UV-visibles montrent que la réduction de Cu^I en Cu⁰ est efficace (iv) des nanoparticules de cuivre s'agrègent rapidement une fois l'accepteur totalement consommé, l'oxydation de Cu⁰ en Cu^I ne pouvant plus être réalisée par le radical **C**.

[222] Jenkins, C. L., Kochi, J. K., *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 843–855.

[223] Ye, Y., Sanford, M. S., *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 9034–9037.

[224] Le, C., Chen, T. Q., Liang, T., Zhang, P., MacMillan, D. W. C., *Science*, **2018**, *360*, 1010–1014.

[225] Tlahuext-Aca, A., Candish, L., Garza-Sanchez, R. A., Glorius, F., *ACS Catal.*, **2018**, *8*, 1715–1719.

La méthodologie décrite dans ce chapitre permet donc de réaliser l'hydroalkylation d'alcènes monosubstitués avec une gamme de donneurs variés. Les rendements sont satisfaisants, et le système catalytique a l'avantage d'être peu coûteux et de ne pas employer de métaux précieux. La présence d'une quantité catalytique de Cu(OAc)₂ permet donc d'exploiter le potentiel de la BP comme photocatalyseur pour l'alkylation de liaisons C(sp³)-H *via* une réaction de type Giese, en particulier par l'aptitude de l'état triplet à réaliser des abstractions d'atomes d'hydrogène de manière directe ou *via* un transfert d'électron suivi d'une déprotonation. Nous avons montré que la réactivité était extrêmement sensible à la nature de la cétone aromatique employée, ainsi qu'à la nature du métal et du contre-ion/ligand. Nous avons également montré que les espèces basses-valences du cuivre photogénérées au cours de la réaction jouaient un rôle important pour limiter la polymérisation radicalaire, probablement en diminuant la concentration en radicaux libres dans le milieu réactionnel.

Afin d'étendre le champ d'application de ce système de catalyse duale, nous nous sommes ensuite intéressés à l'hydroacylation d'alcènes par activation de liaisons C(sp²)-H d'aldéhydes

**CHAPITRE III : HYDROACYLATION D'ALCENES
PAR ACTIVATION C(sp²)-H PHOTOINDUITE
D'ALDEHYDES AROMATIQUES**

I – Etat de l'art

L'hydroacylation d'alcènes est une réaction attractive en termes d'économie d'atomes, permettant de former une liaison C(sp²)-C(sp³) ainsi qu'une liaison C(sp³)-H.²²⁶ En chimie radicalaire, cette transformation consiste en l'addition d'un radical acyle sur un alcène.²²⁷ Il existe de nombreux procédés photochimiques pour générer ces radicaux acyles : une fragmentation de type Norrish I, l'addition d'un radical alkyle sur du monoxyde de carbone, une fragmentation d'oxymes, de liaisons C(sp²)-Si etc. (schéma 83).^{166, 228-232}

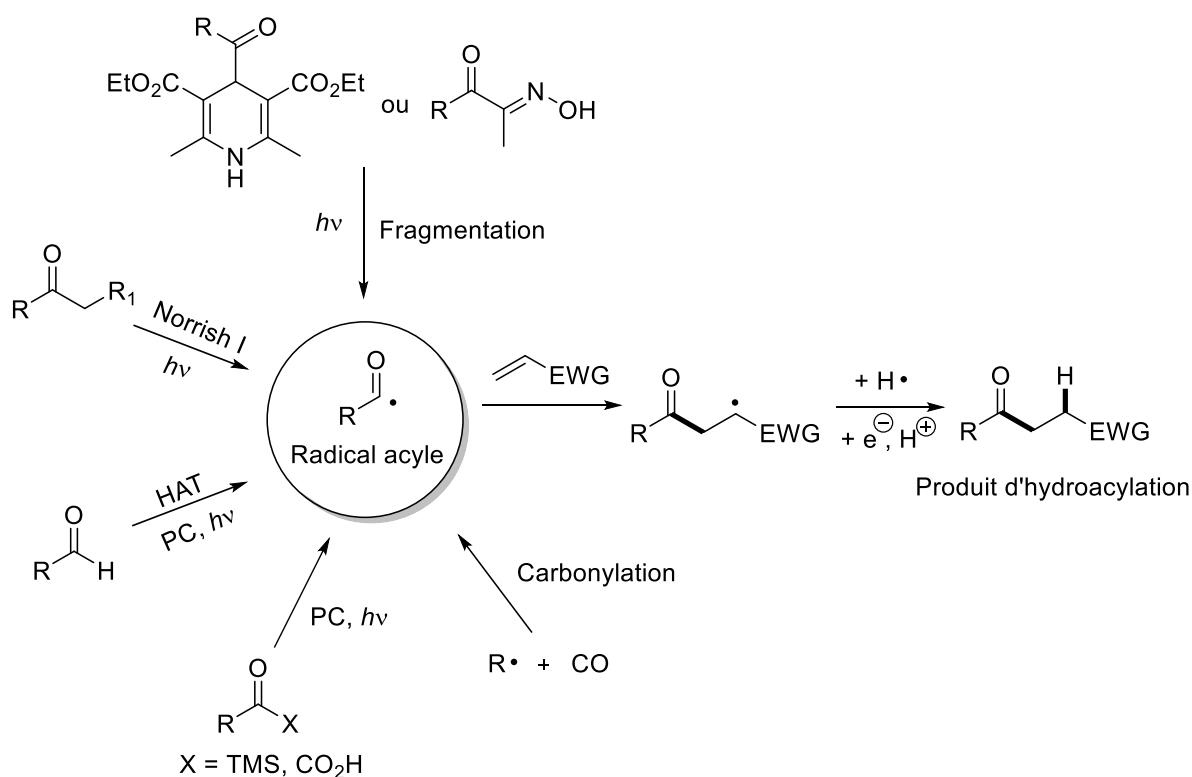


Schéma 83 : Exemples de méthodes de génération de radicaux acyles photoinduite employées dans des hydroacylations d'alcènes²²⁷

[226] Willis, M. C., *Chem. Rev.*, **2010**, *110*, 725–748.

[227] Raviola, C., Protti, S., Ravelli, D., Fagnoni, M., *Green Chem.*, **2019**, *21*, 748–764.

[228] Okada, M., Yamada, K., Fukuyama, T., Ravelli, D., Fagnoni, M., Ryu, I., *J. Org. Chem.*, **2015**, *80*, 9365–9369.

[229] Zhao, X., Li, B., Xia, W., *Org. Lett.*, **2020**, *22*, 1056–1061.

[230] Merckens, K., Aguilar Troyano, F. J., Anwar, K., Gómez-Suárez, A., *J. Org. Chem.*, **2021**, *86*, 8448–8456.

[231] Wang, G.-Z., Shang, R., Cheng, W.-M., Fu, Y., *Org. Lett.*, **2015**, *17*, 4830–4833.

[232] Capaldo, L., Riccardi, R., Ravelli, D., Fagnoni, M., *ACS Catal.*, **2018**, *8*, 304–309.

CHAPITRE III : HYDROACYLATION D'ALCÈNES PAR ACTIVATION C(sp²)-H PHOTOINDUITE D'ALDÉHYDES AROMATIQUES

L'EDL de la liaison C(sp²)-H d'un aldéhyde est de ~ 86-88 kcal.mol⁻¹,^{233,234} et varie peu suivant le substituant du carbonyle. C'est donc un substrat de choix pour des réactions de HAT photoinduits. Ainsi, de nombreuses méthodologies tirant profit de la capacité de photocatalyseurs à réaliser un HAT sur les aldéhydes ont été développées pour des réactions d'hydroacylations d'alcènes. Les principaux photocatalyseurs utilisés dans ces réactions sont le TBADT,^{145,227,235-239} et la benzophenone.^{131,240}

Un exemple d'hydroacylation d'alcènes par HAT direct photoinduit a été décrit en 2007 par Albini *et coll.*²³⁸ Ces travaux décrivent l'utilisation de 2 mol% de TBADT pour la fonctionnalisation d'aldéhydes aliphatiques dans l'acétonitrile ($\lambda_{exc} = 310$ nm) (schéma 84). Les produits de fonctionnalisation d'aldéhydes aliphatiques primaires **249–252** ont ainsi pu être obtenus avec de bons rendements. En revanche, dans le cas d'aldéhydes aliphatiques secondaires, une réaction intramoléculaire de fragmentation du radical acyle est observée. Des mélanges de produits d'hydroacylation et d'hydroalkylation (après décarbonylation) sont ainsi obtenus. Les auteurs ont ainsi réalisé les réactions à basse température (-20°C, -50°C) afin de ralentir ce processus de fragmentation.

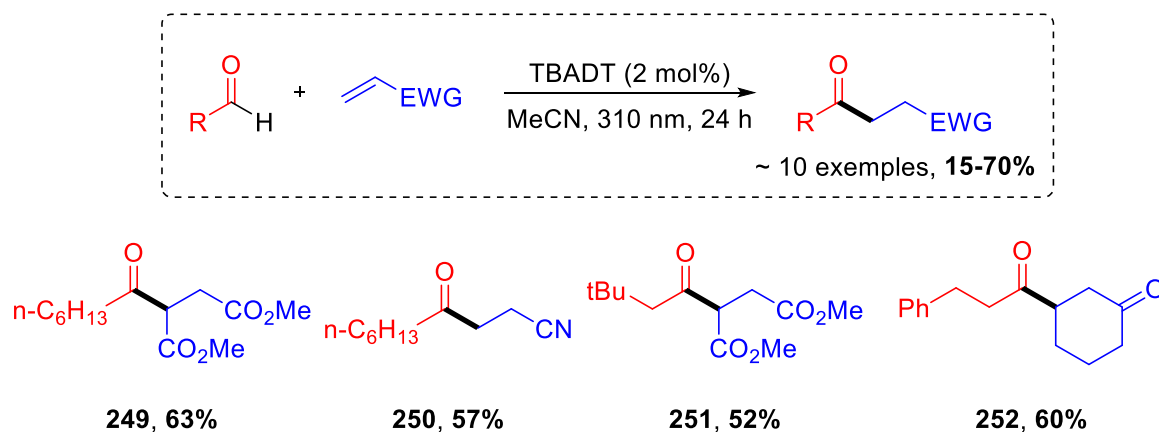


Schéma 84 : Exemples d'hydroacylation d'alcènes photocatalysée par le TBADT

[233] Solly, R. K., Benson, S. W., *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, 93, 1592–1595.

[234] Alfassi, Z. B., Golden, D. M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, 95, 319–323.

[235] Parodi, A., Jorea, A., Fagnoni, M., Ravelli, D., Samorì, C., Torri, C., Galletti, P., *Green Chem.*, **2021**, 23, 3420–3427.

[236] Bonassi, F., Ravelli, D., Protti, S., Fagnoni, M., *Adv. Synth. Catal.*, **2015**, 357, 3687–3695.

[237] Ravelli, D., Montanaro, S., Zema, M., Fagnoni, M., Albini, A., *Adv. Synth. Catal.*, **2011**, 353, 3295–3300.

[238] Esposti, S., Dondi, D., Fagnoni, M., Albini, A., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, 46, 2531–2534.

[239] Ravelli, D., Zema, M., Mella, M., Fagnoni, M., Albini, A., *Org. Biomol. Chem.*, **2010**, 8, 4158.

[240] Cerfontain, H., Van Noort, P. C. M., *Synthesis*, **1980**, 1980, 490–492.

*CHAPITRE III : HYDROACYLATION D'ALCÈNES PAR ACTIVATION C(sp²)-H
PHOTOINDUITE D'ALDÉHYDES AROMATIQUES*

Une des limitations de cette méthodologie concerne l'utilisation d'aldéhydes aromatiques. En effet, certains de ces composés absorbent les UVA, ce qui peut empêcher la formation efficace des produits d'hydroacylation. Kokotos *et coll.* ont particulièrement étudié ces réactions d'hydroacylations photoinduites, dans lesquelles ils utilisent l'acide phénylglyoxylique (**106**) en tant que photocatalyseur.²⁴¹⁻²⁴⁵ Ils ont décrit en 2018 l'hydroacylation photocatalysée d'accepteurs variés à partir d'aldéhydes aliphatiques et aromatiques (schéma 85).²⁴² Cette méthodologie, qui exploite la lumière visible comme source d'énergie (irradiation par lampes CFL 16 W), permet d'alkyler efficacement les aldéhydes aliphatiques, les produits **253** et **254** étant par exemple obtenus avec de bons rendements. Les aldéhydes aromatiques sont également des substrats viables, le produit **255** issu du *p*-anisaldéhyde est obtenu avec un rendement modéré de 58%. Enfin, des accepteurs comme la cyclohexénone (produit **256**) et le diéthyle benzylidènemalonate (produit **257**) ont été utilisés avec succès. Les réactions sont réalisées dans l'eau ou l'éther de pétrole (solvants dans lesquels les substrats décrits sont peu solubles).

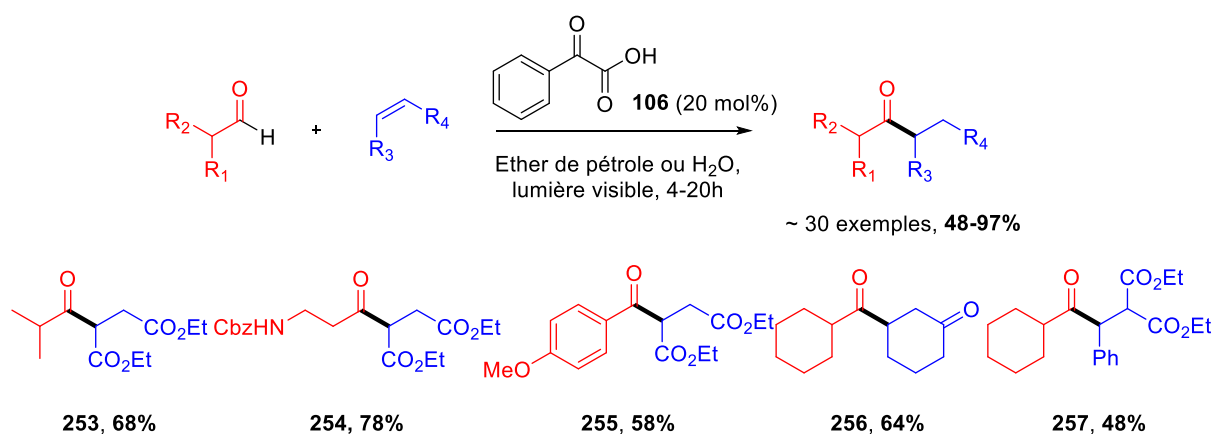


Schéma 85 : Exemples d'hydroacylation d'alcènes appauvris en électrons

Une des limitations principales de ce système catalytique est l'utilisation d'accepteurs comme l'acrylate de méthyle ou le crotonate de méthyle, pour lesquels la polymérisation radicalaire devient la réaction majoritaire.

Nous nous sommes donc demandé si le système photocatalytique BP/Cu(OAc)₂ pouvait être appliqué à la fonctionnalisation d'aldéhydes afin de limiter ce processus de polymérisation.

[241] Sideri, I. K., Voutyritsa, E., Kokotos, C. G., *Org. Biomol. Chem.*, **2018**, *16*, 4596–4614.

[242] Papadopoulos, G. N., Voutyritsa, E., Kaplaneris, N., Kokotos, C. G., *Chem. Eur. J.*, **2018**, *24*, 1726–1731.

[243] Sideri, I. K., Voutyritsa, E., Kokotos, C. G., *ChemSusChem*, **2019**, *12*, 4194–4201.

[244] Voutyritsa, E., Kokotos, C. G., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2020**, *59*, 1735–1741.

[245] Theodoropoulou, M. A., Nikitas, N. F., Kokotos, C. G., *Beilstein J. Org. Chem.*, **2020**, *16*, 833–857.

II – Etude de l'hydroacylation d'alcène par photocatalyse duale carbonyle/Cu(OAc)₂

II – 1 – Optimisation

Deux aldéhydes ont été engagés dans les conditions réactionnelles optimales décrites dans le chapitre II, le pivaldéhyde et le benzaldéhyde (schéma 86).

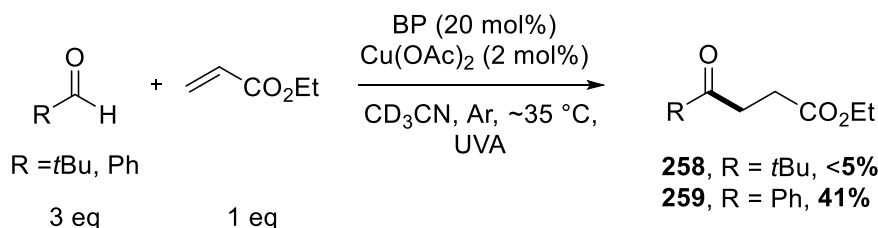


Schéma 86 : Résultats préliminaires d'hydroacylation de l'acrylate d'éthyle par le pivaldéhyde et le benzaldéhyde

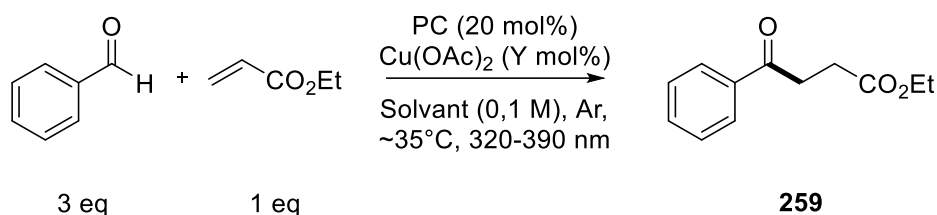
La tentative d'alkylation du pivaldéhyde a seulement donné lieu à la polymérisation quantitative de l'acrylate, alors que le produit **259** d'hydroacylation de l'acrylate par le benzaldéhyde a été obtenu avec un rendement modéré de 41%. Ce résultat étant encourageant, un processus d'optimisation de cette réaction a été entrepris (tableau 5). Lors de cette étude, les réactions sont réalisées dans des tubes RMN (exceptée l'entrée 2) sous atmosphère inerte (bullage à l'argon pendant 10 minutes), et le système d'irradiation utilisé est une lampe au mercure basse pression type CCM (320-390 nm, $\lambda_{\text{max}} = 365$ nm, 6 W).

En premier lieu, l'acide phénylglyoxylique (**106**) a été utilisé en tant que photocatalyseur, afin d'étudier l'impact d'une quantité catalytique de Cu(OAc)₂ sur l'efficacité de la transformation. Dans l'éther de pétrole, l'eau ou l'acétonitrile, seule la polymérisation de l'acrylate d'éthyle est observée (entrées 1–3). Le même résultat est obtenu lorsque la réaction est réalisée sans cuivre, avec 20 mol% de benzophénone (entrée 4). L'augmentation de la charge catalytique de Cu(OAc)₂ à 10 et 20 mol% mène à des rendements similaires qu'avec 2 mol%, mais nécessite un temps d'irradiation plus élevé (entrées 5–7).

*CHAPITRE III : HYDROACYLATION D'ALCENES PAR ACTIVATION C(sp²)-H
PHOTOINDUITE D'ALDEHYDES AROMATIQUES*

Le benzaldéhyde présente des propriétés photophysiques et photochimiques similaires à la benzophénone.²⁴⁶ Il a ainsi été utilisé comme photosensibilisateur,²⁴⁷ ou en tant qu'agent de HAT direct.^{245,185} Une réaction de contrôle a ainsi été réalisée sans photocatalyseur « externe » (BP), afin de déterminer si le benzaldéhyde pouvait jouer à la fois le rôle de substrat et de photocatalyseur. Ainsi, la réaction réalisée sans benzophénone a permis d'obtenir le produit **259** avec un bon rendement de 80% après 2,5 h d'irradiation (entrée 8), c'est-à-dire un rendement deux fois plus élevé qu'en présence de 20 mol% de benzophénone. Ces résultats montrent : 1) que la présence d'APG **106** ou de BP dans le milieu réactionnel est néfaste à la réaction en favorisant la polymérisation de l'acrylate par rapport à l'hydroacylation, 2) que la présence de 2 mol% de Cu(OAc)₂ permet là encore de fortement limiter la polymérisation et 3) que l'aldéhyde, et potentiellement le produit d'hydroacylation, sont des photocatalyseurs de la réaction.

Tableau 5 : Optimisation de l'alkylation du benzaldéhyde par l'acrylate d'éthyle



Entrée	PC	Y	Solvant	Temps	Rdt
1	APG	2	D ₂ O	2 h	<5%
2	APG	2	PE	2 h	<5%
3	APG	2	CD ₃ CN	2 h	<5%
4	BP	0	CD ₃ CN	2 h	<5%
5	BP	2	CD ₃ CN	2 h	41%
6	BP	10	CD ₃ CN	10 h	40%
7	BP	20	CD ₃ CN	10 h	35%
8	/	2	CD ₃ CN	2,5 h	80%

Réactions réalisées sur une échelle de 0,1 mmol d'acrylate

Encouragés par ces résultats, nous avons ensuite entamé un processus d'optimisation de cette réaction (tableau 6). Les temps d'irradiation indiqués correspondent à la conversion totale de l'acrylate (exceptée l'entrée 6).

[246] Berger, Michael., Goldblatt, I. L., Steel, Colin., *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, 95, 1717–1725.

[247] Ravello, D., Fagnoni, M., *ChemCatChem*, **2015**, 7, 735–737.

*CHAPITRE III : HYDROACYLATION D'ALCÈNES PAR ACTIVATION C(sp²)-H
PHOTOINDUITE D'ALDÉHYDES AROMATIQUES*

Concernant les accepteurs, l'acrylonitrile et le *N,N*-diméthylacrylamide ont été hydroacylés par le benzaldéhyde avec de bons rendements (**266-267**). Tout comme cela a été réalisé pour le système BP/Cu(OAc)₂ présenté au chapitre précédent, chaque réaction a également été réalisée en absence de Cu(OAc)₂.

Dans tous les cas, la polymérisation de l'accepteur a été la seule réaction observée. A noter également que pour toutes les réactions conduisant à **259-267**, un changement de couleur de la solution est observé durant l'irradiation : celle-ci est bleu clair à t₀, puis se décolore (entre 10 minutes et une heure suivant les aldéhydes), indiquant la réduction du cuivre (II). Enfin, un dépôt métallique de cuivre (0) se forme sur les parois des tubes au cours de la réaction.

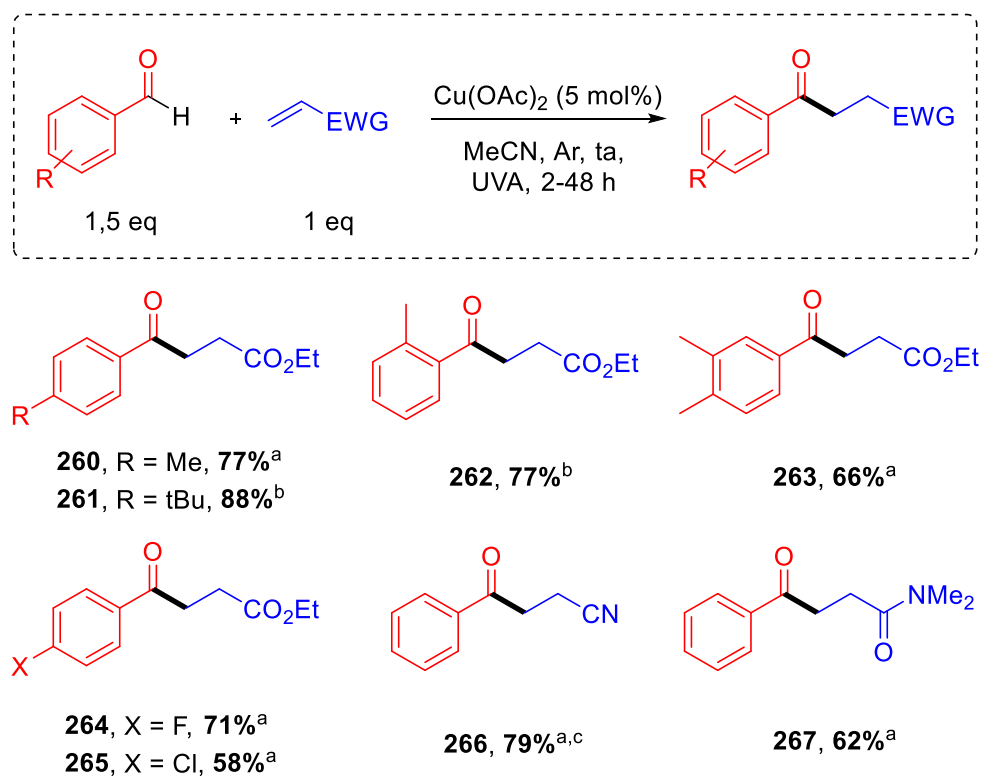


Schéma 87 : Hydroacylation d'alcènes photoinduite ^aLED Luzchem[®] 365 nm ^b320-390 nm ^c 2 eq de benzaldéhyde

Comme le montre la figure 37, les groupements fortement donneurs ou attracteurs sur le benzaldéhyde affectent très fortement la réactivité, puisqu'aucun produit d'hydroalkylation de l'acrylate d'éthyle n'a été obtenu avec les substituants Ph, OMe, OH, NO₂, alcyne, aldéhyde, Me₂N, CN, CO₂Me et B(OH)₂. Pour les aldéhydes **268-278** aucune réactivité n'a été observée, c'est-à-dire que ni l'aldéhyde ni l'acrylate n'ont été consommés (suivi RMN ¹H).

CHAPITRE III : HYDROACYLATION D'ALCENES PAR ACTIVATION C(sp²)-H
PHOTOINDUITE D'ALDEHYDES AROMATIQUES

A noter néanmoins une différence entre les composés **268-274** et **275-278**, la réduction du cuivre (II) étant observée pour le premier groupe (décoloration de la solution puis apparition de cuivre métallique sur les parois du tube), alors qu'aucune réduction n'a été observée visuellement avec le deuxième groupe d'aldéhydes.

Cela indique probablement que pour les aldéhydes **275-278**, une activité photochimique impliquant des processus de transfert d'atome d'hydrogène ou d'électron ont lieu vers l'état triplet des aldéhydes, générant des radicaux cétyles capables de réduire le cuivre. En revanche, les radicaux acyles qui seraient générés conjointement ne s'additionneraient pas, ou bien très lentement, sur l'alcène. Pour les aldéhydes **268-274**, aucune réduction du cuivre n'est observée. On peut postuler que les états triplets de ces aldéhydes ne sont pas générés à ces longueurs d'onde. Pour les aldéhydes **279-283**, en plus de la réduction du cuivre (II), la polymérisation complète de l'acrylate est observée. Cela semblerait indiquer qu'avec ces aldéhydes, les espèces de basses valences du cuivre photogénérées réagissent moins efficacement avec le radical alkyle intermédiaire. La formation trop rapide d'un dépôt métallique de cuivre (0) non réactif sur la paroi du tube est également une piste à considérer.

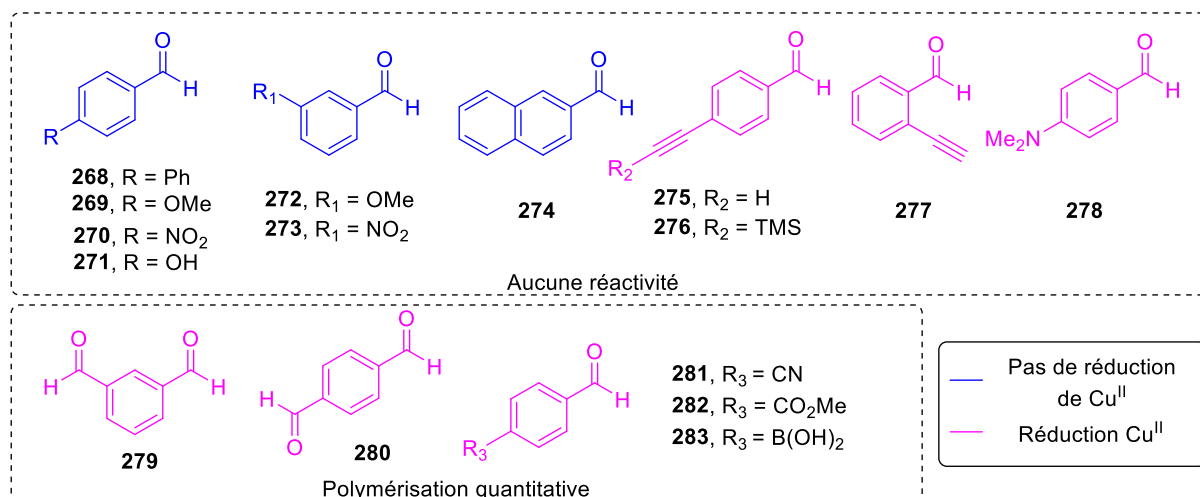


Figure 37 : Limitations de la méthodologie

Enfin, la photosensibilisation des aldéhydes aliphatiques nécessite en général des photons de haute énergie, ils ne peuvent ainsi être fonctionnalisés par ce protocole comme l'a montrée la réaction avec le butanal, inerte dans ces conditions. Ils sont également sujets à des fragmentations de type Norrish I, causant la formation de radicaux alkyles après dégagement de monoxyde de carbone, pouvant entraîner une faible sélectivité.

II – 3 – Réaction d'ATRA vs hydroacylation : résultats préliminaires

Lors de l'étude du champ d'application de la réaction d'hydroacylation d'alcènes, nous avons testé le 4-bromobenzaldéhyde et le 4-iodobenzaldéhyde. Après 1 heure d'irradiation, aucune trace des produits attendus **284** et **286** n'a été observée. En revanche, les produits **285** et **287** résultants d'une réaction d'ATRA (*Atom-Transfer Radical Addition*) ont été générés de manière quantitative alors que les conversions des aldéhydes et de l'acrylate sont d'environ 25-30% (schéma 88). Malheureusement, la prolongation de l'irradiation ne permet pas d'augmenter cette conversion, mais conduit à la dégradation des produits d'ATRA **285** et **287**. La réaction est donc arrêtée après 2 heures d'irradiation, les produit d'ATRA ont pu être isolés avec 18% et 20% de rendement.

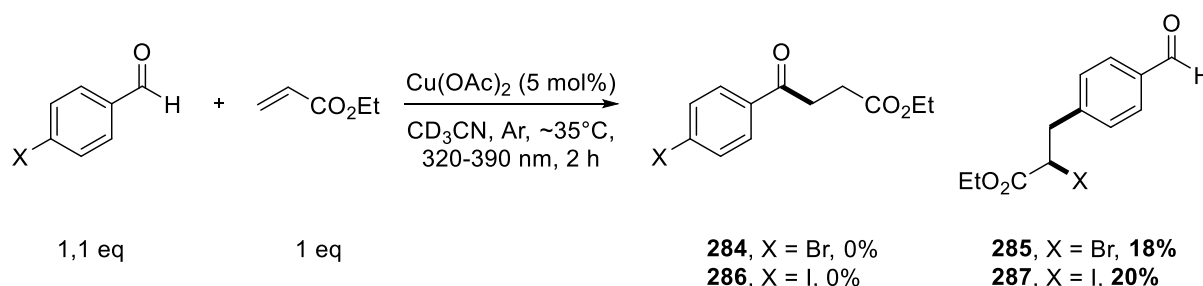


Schéma 88 : Fonctionnalisation du 4-bromobenzaldéhyde et 4-iodobenzaldéhyde

Des réactions de contrôle réalisées sans cuivre mènent à une réactivité identique, indiquant que le cuivre n'est pas impliqué dans cette réaction d'ATRA. Il est important de préciser que lorsque Cu(OAc)₂ est utilisé, aucun dépôt métallique n'est formé après une irradiation prolongée. Néanmoins, un changement de couleur est observé au cours de la réaction. Dans la première heure d'irradiation la solution passe de incolore (sans Cu(OAc)₂) à une couleur orange/marron très prononcée. La réaction entre le 4-iodobenzaldéhyde et l'acrylate d'éthyle a ainsi été suivie par spectroscopie UV-visible (figure 38).

Le suivi est réalisé dans l'acétonitrile (3 mL), dans une cuve dégazée à l'argon pendant 10 minutes et le système d'irradiation utilisé est une lampe mercure basse pression type CCM (320-390 nm).

CHAPITRE III : HYDROACYLATION D'ALCENES PAR ACTIVATION C(sp²)-H
PHOTOINDUITE D'ALDEHYDES AROMATIQUES

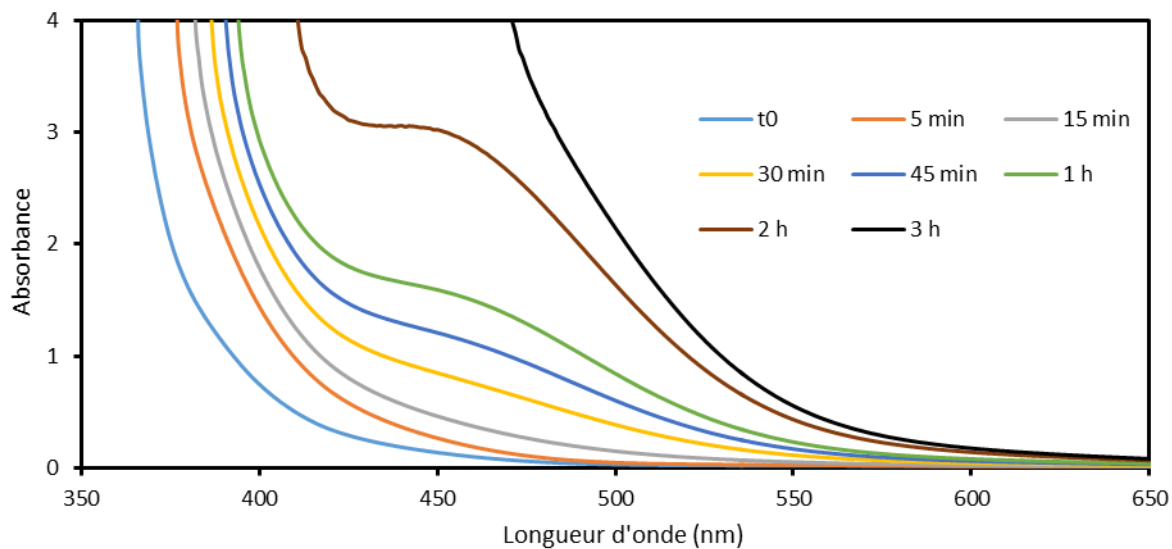
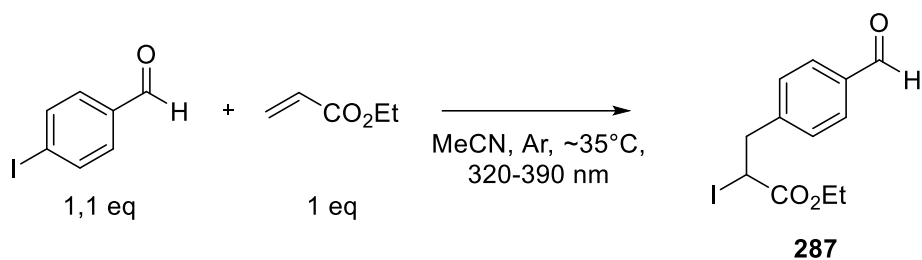


Figure 38 : Suivi de la réaction du 4-iodobenzaldéhyde et de l'acrylate d'éthyle

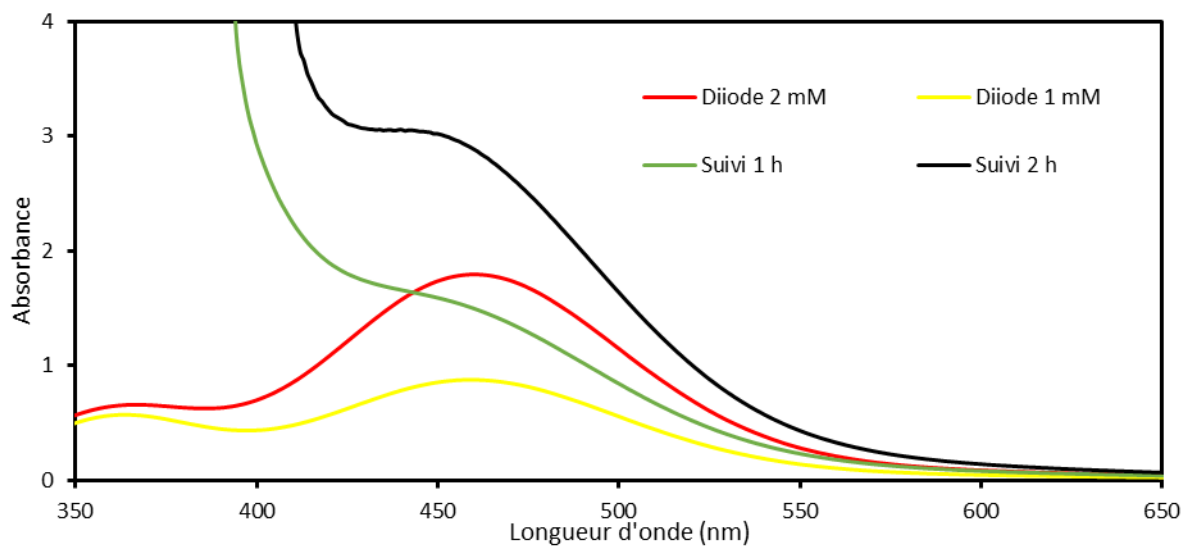


Figure 39 : Spectre d'absorption de I₂ dans l'acétonitrile à différentes concentrations, comparaison avec le suivi de la réaction entre le 4-iodobenzaldéhyde et l'acrylate d'éthyle

CHAPITRE III : HYDROACYLATION D'ALCENES PAR ACTIVATION C(sp²)-H
PHOTOINDUITE D'ALDEHYDES AROMATIQUES

Rapidement une bande très large (~ 400-550 nm) apparaît, le spectre d'absorption rappelant fortement celui de I₂, comme le montrent les spectres de la figure 39. Il est également possible que I³⁻ soit formé, dont le spectre d'absorption présente une bande avec un maximum à 350 nm.²⁴⁸ L'accumulation de I₂ au cours de la réaction, 1 à 2 mM étant formé au bout d'une 1 h d'irradiation d'après les spectres de la figure 39, est donc très probablement à l'origine de l'arrêt prématuré de la réaction d'ATRA.

Des observations similaires avaient été faites au laboratoire lors du développement de réactions de iodoperfluoroalkylations d'alcènes photoinduites par la benzophénone.²⁴⁹ Lorsque les réactions étaient réalisées dans le DCM, elles s'arrêtaient prématurément en raison de l'accumulation de I₂. Cela s'explique par le fait qu'I₂ soit un piègeur puissant de l'état triplet des carbonyles aromatiques,²⁵⁰ mais également un excellent inhibiteur des mécanismes radicalaires en chaîne.²⁰⁷ Or le mécanisme de la réaction conduisant à **287** procède potentiellement par un mécanisme radicalaire en chaîne (schéma 89).

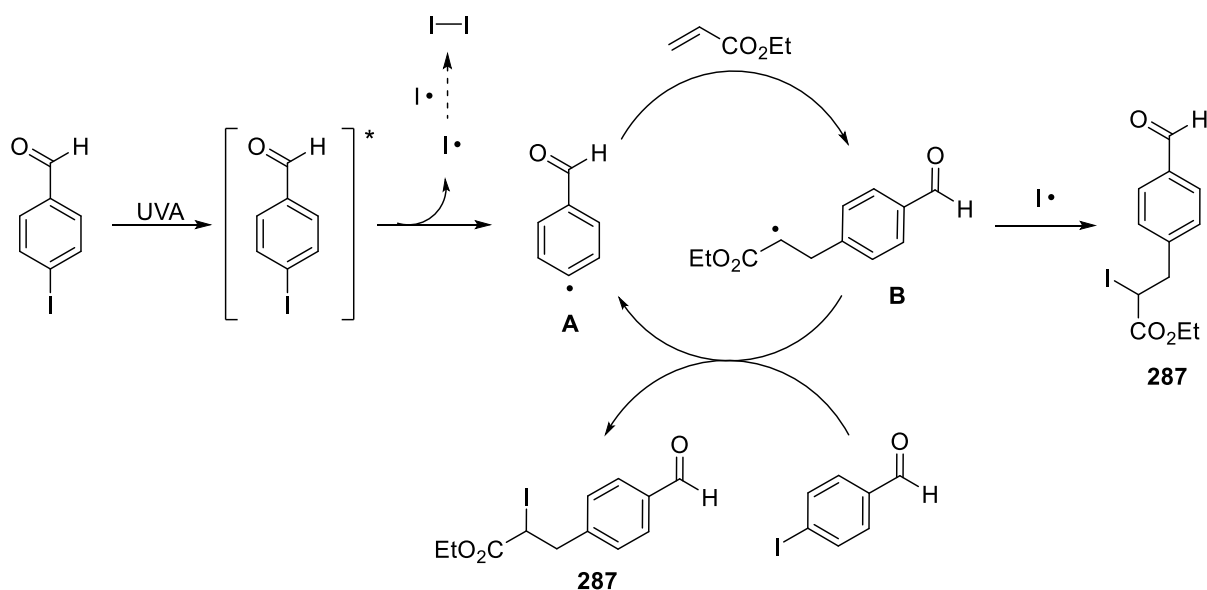


Schéma 89 : Mécanisme potentiel de la réaction d'ATRA photoinduite entre le 4-iodobenzaldéhyde et l'acrylate d'éthyle

[248] Li, N., Shi, L., Wang, X., Guo, F., Yan, C., *Int. J. Anal. Chem.*, **2011**, 2011, 1–7.

[249] Beniazza, R., Atkinson, R., Absalon, C., Castet, F., Denisov, S. A., McClenaghan, N. D., Lastécouères, D., Vincent, J.-M., *Adv. Synth. Catal.*, **2016**, 358, 2949–2961.

[250] Muñoz-Molina, J. M., Belderraín, T. R., Pérez, P. J., *Inorg. Chem.*, **2010**, 49, 642–645.

*CHAPITRE III : HYDROACYLATION D'ALCÈNES PAR ACTIVATION C(sp²)-H
PHOTOINDUITE D'ALDÉHYDES AROMATIQUES*

Nous proposons que l'étape d'amorçage se fasse par photolyse directe de la liaison C-I, générant le radical aryle **A** et I[•]. Le spectre d'absorption du 4-iodobenzaldéhyde (comparé au benzaldéhyde) montre en effet une absorbance significative entre 320 nm et 370 nm due aux transitions n→σ* de la liaison C-I et n→π* du carbonyle. I[•] en homodimérisant génère I₂, et le radical aryle s'additionne sur l'oléfine pour générer le radical **B** qui va abstraire I[•] sur le substrat pour générer le produit de iodoarylation et régénérer le radical aryle **A**. Le radical **B** peut également réagir avec I[•] (ou I₂) pour former le produit **287**.

Afin d'essayer de limiter la formation de I₂ et/ou le piéger, et ainsi envisager de mener la réaction à conversion totale, des réactions ont été réalisées dans différents solvants et en présence d'additifs (tableau 7). Comme observé dans l'acétonitrile (entrée 1), la conversion d'acrylate s'arrête à environ 25-30% dans le dichlorométhane (entrée 2) et l'acétone (entrée 3), alors que dans le DMSO, seules des traces de produit d'ATRA sont observées après 5 heures d'irradiation (entrée 4). Dans le méthanol l'acétalisation quantitative de l'aldéhyde est observée et l'acrylate d'éthyle reste intact après 16 heures d'irradiation (entrée 5). Ce résultat semble indiquer que l'aldéhyde joue un rôle dans la rupture de la liaison C-I.

L'utilisation d'acétylacétone pour piéger des traces de I₂ a un très faible impact sur la réactivité observée dans l'acétonitrile, avec ~20% de formation du produit **287** (entrées 6 et 7). A noter que la solution obtenue est jaune-marron.

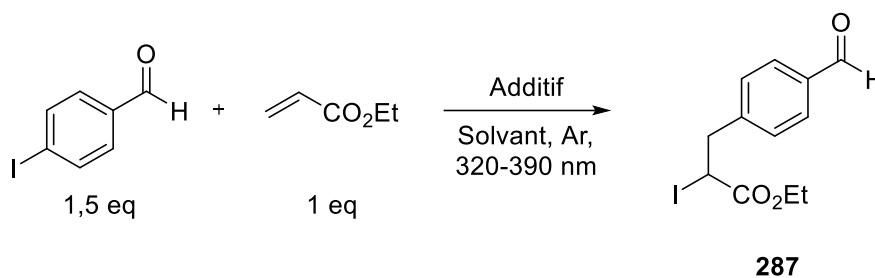
L'utilisation de 50 mol% de thiosulfate de sodium mène à la formation de traces de **287** dans l'acétonitrile, et à ~30% de rendement dans le DCM (entrées 8 et 9 respectivement). Là encore la solution est fortement colorée. Inspirés par des travaux décrivant la iodoperfluoroalkylation d'alcènes par photocatalyse à l'éosine Y, la réaction a également été réalisée dans un mélange MeCN/H₂O avec 5 équivalents de thiosulfate de sodium (entrée 10).²⁵¹ Dans ces conditions, des traces de benzaldéhyde ont pu être observées, ainsi que la polymérisation quantitative de l'acrylate.

Enfin, la polymérisation de l'acrylate est observée lorsque la réaction est réalisée en présence de DBU (entrée 11). Cette réaction a été réalisée afin de piéger des traces de HI potentiellement générées au cours de l'irradiation.

[251] Yajima, T., Ikegami, M., *Eur. J. Org. Chem.*, **2017**, 2017, 2126–2129.

*CHAPITRE III : HYDROACYLATION D'ALCENES PAR ACTIVATION C(sp²)-H
PHOTOINDUITE D'ALDEHYDES AROMATIQUES*

Tableau 7 : Optimisation de la réaction d'ATRA entre le 4-iodobenzaldéhyde et l'acrylate d'éthyle



Entrée	Additif	Solvant	Temps	Rendement ^a
1	/	CD ₃ CN	18 h	26%
2	/	CD ₂ Cl ₂	17 h	22%
3	/	Acétone-d ₆	15 h	27%
4	/	DMSO-d ₆	5 h	< 5%
5	/	MeOH-d ₄	16 h	0%
6	Acétylacétone (0,2 eq)	CD ₃ CN	18 h	18%
7	Acétylacétone (0,5 eq)	CD ₃ CN	18 h	17%
8	Na ₂ S ₂ O ₃ (0,5 eq)	CD ₃ CN	18 h	< 5%
9	Na ₂ S ₂ O ₃ (0,5 eq)	CD ₂ Cl ₂	17 h	30%
10	Na ₂ S ₂ O ₃ (5 eq)	MeCN/H ₂ O (5 : 1)	2 h	< 5%
11	DBU (1,1 eq)	CD ₃ CN	16 h	< 5%

^a Rendement déterminé par RMN ¹H

L'impact de la nature du cycle aromatique a également été étudié. La 4-iodoacétophénone, ainsi que le iodobenzène, ont été engagés dans les conditions réactionnelles (schéma 90). La réactivité observée avec la 4-iodoacétophénone est similaire à celle du 4-iodobenzaldéhyde, le produit **288** a pu être isolé avec 21% de rendement après 4 heures d'irradiation. En revanche, seules des traces du produit **289** issu du iodobenzène ont pu être observées après 16 heures d'irradiation, confirmant la nécessité d'une fonction carbonyle sur le cycle aromatique.

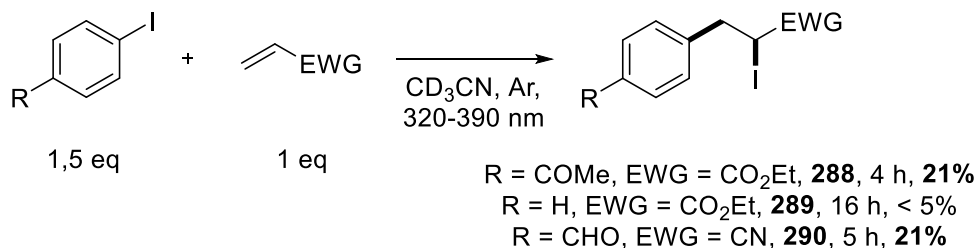


Schéma 90 : Etude de l'impact du donneur et de l'accepteur sur la réactivité d'ATRA photoinduite

CHAPITRE III : HYDROACYLATION D'ALCENES PAR ACTIVATION C(sp²)-H PHOTOINDUITE D'ALDEHYDES AROMATIQUES

En ce qui concerne l'accepteur, l'acrylonitrile présente la même réactivité que l'acrylate d'éthyle, le produit **290** ayant été isolé avec 21% de rendement. Dans toutes ces réactions, la solution devient rapidement jaune/marron.

Finalement, la photoréactivité inattendue du 4-bromobenzaldéhyde et du 4-iodobenzaldéhyde en présence d'acrylate d'éthyle qui conduit aux produits de bromo- et iodoarylation est très intéressante. En effet, les produits d'ATRA obtenus, s'ils sont traités par une base, produisent un cinnamate d'éthyle qui est typiquement obtenu par un couplage de Mizoroki-Heck par catalyse au palladium (à partir des mêmes substrats).²⁵²⁻²⁵³ Le développement d'une réaction photochimique efficace de bromo- et/ou iodoarylation d'acrylate par réaction d'ATRA à partir d'halogénures d'aryles présenterait un intérêt synthétique certain. A notre connaissance cette réactivité n'a jamais été rapportée. Bien que les résultats préliminaires soient encourageants, les produits d'ATRA **285** et **287** sont formés sélectivement avec un rendement de ~ 20-30% en 2 h d'irradiation, une solution n'a pas encore été trouvée pour limiter l'accumulation de I₂ qui inhibe la réaction. Également, la réaction semble pour l'instant limitée aux carbonyles aromatiques iodés ou bromés comme donneurs. Cette réaction nécessite un processus d'optimisation exhaustif, mais reste prometteuse.

Nous avons donc décrit dans ce chapitre une méthode d'hydroacylation d'accepteurs de Michael photoinduite qui n'emploie pas de photocatalyseur « externe ». Le champ d'application de cette réaction semble plutôt limité, l'efficacité de la transformation étant très sensible aux substituants présents sur le cycle aromatique de l'aldéhyde. Néanmoins, grâce à l'utilisation de Cu(OAc)₂ comme co-catalyseur, des benzaldéhydes substitués de groupements alkyles ou halogènes (Cl, F) ont pu être efficacement alkylés par des accepteurs de Michael hautement polymérisable par voie radicalaire. Des études supplémentaires seront nécessaires afin de surmonter les limitations décrites précédemment.

Dans le cas de benzaldéhydes substitués par un atome de brome ou d'iode en para, nous avons montré qu'une réaction de iodoarylation de l'acrylate d'éthyle se produit à la place de l'hydroacylation. Des résultats préliminaires ont montré que le diiode photogénéré au cours de la réaction limitait la conversion à ~ 25-30%. Si ce problème est résolu, cette méthodologie devrait permettre de synthétiser des cinnamates typiquement obtenus par couplage au palladium

[252] Gholivand, K., Kahnouji, M., Latifi, R., Fadaei, F. T., Gholami, A., Schenk, K. J., *Inorg. Chim. Acta*, **2016**, 448, 61-69.

[253] Heck, R. F., Nolley, J. P., *J. Org. Chem.*, **1972**, 37, 2320-2322.

**CHAPITRE IV : ALKYLATION D'ANILINES
PHOTOCATALYSEE PAR UN COMPLEXE
(DMEDA)Cu^{II}-BP**

I – Etat de l'art

Les anilines sont des composés organiques constitués d'un cycle aromatique substitué d'une amine. Elles constituent une part importante des amines présentes dans de nombreux produits naturels, agrochimiques et pharmaceutiques (figure 40).^{254,255}

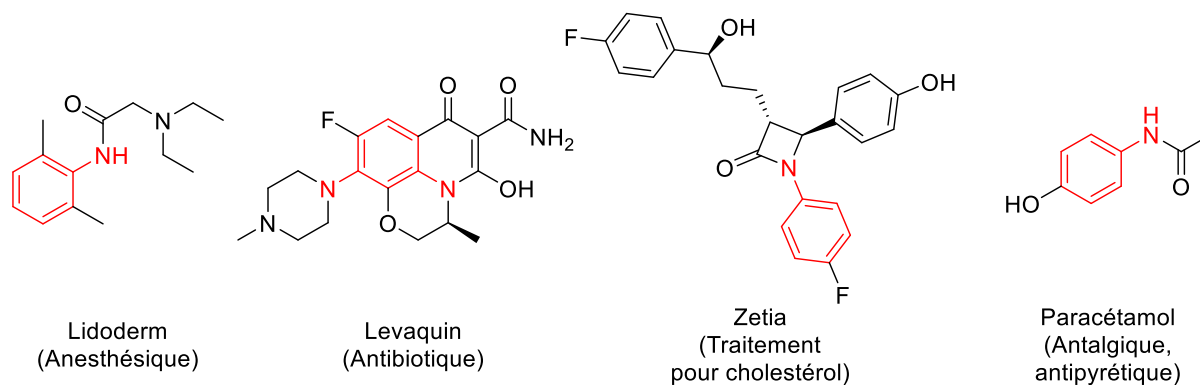


Figure 40 : Exemples de produits pharmaceutiques contenant un motif aniline

Comme décrit dans le chapitre I (partie III-I), des photocatalyseurs à base de ruthénium^{256–258}, de rhodium²⁵⁹ et d'iridium^{106–108,110,113} peuvent oxyder les anilines afin de générer le radical α -amino après déprotonation, et ainsi former des liaisons C–C par addition radicalaire sur un alcène. Suivant les systèmes catalytiques et conditions réactionnelles employées, les produits d'hydroalkylation et/ou de cyclisation intramoléculaire peuvent être obtenus avec de bons rendements (schéma 91).

Les catalyseurs étant le plus souvent à base de métaux précieux, nous nous sommes intéressés au développement d'une méthode efficace et sélective de fonctionnalisation d'anilines exploitant des catalyseurs facilement accessibles et plus respectueux de l'environnement.

[254] Anjalini, M., Kanagathara, N., Baby Suganthi, A. R., *Mater. Today: Proc.*, **2020**, 33, 4751–4755.

[255] McGrath, N. A., Brichacek, M., Njardarson, J. T., *J. Chem. Educ.*, **2010**, 87, 1348–1349.

[256] Enyong, A. B., Moasser, B., *J. Org. Chem.*, **2014**, 79, 7553–7563.

[257] Dai, X., Mao, R., Guan, B., Xu, X., Li, X., *RSC Adv.*, **2015**, 5, 55290–55294.

[258] Pandey, G., Jadhav, D., Tiwari, S. K., Singh, B., *Adv. Synth. Catal.*, **2014**, 356, 2813–2818.

[259] Lin, S.-X., Sun, G.-J., Kang, Q., *Chem. Commun.*, **2017**, 53, 7665–7668.

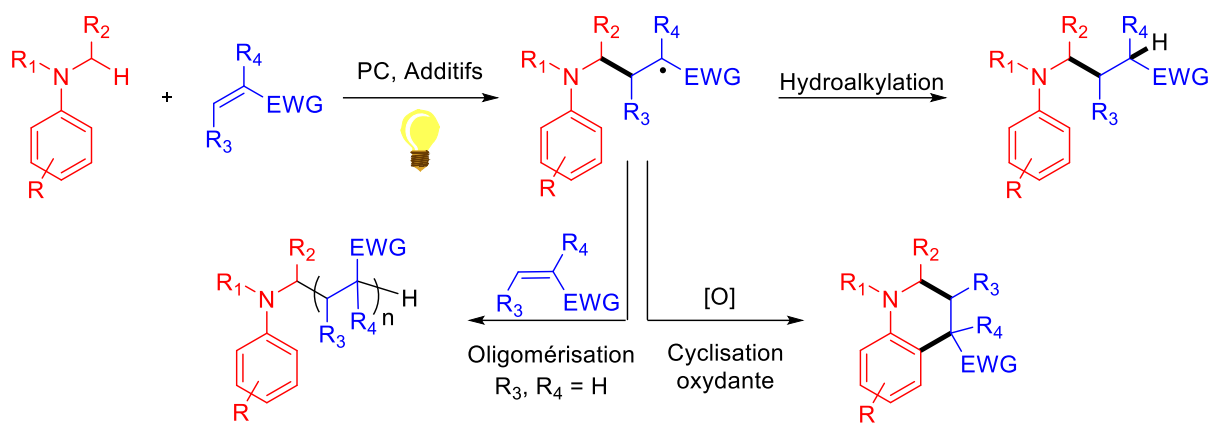
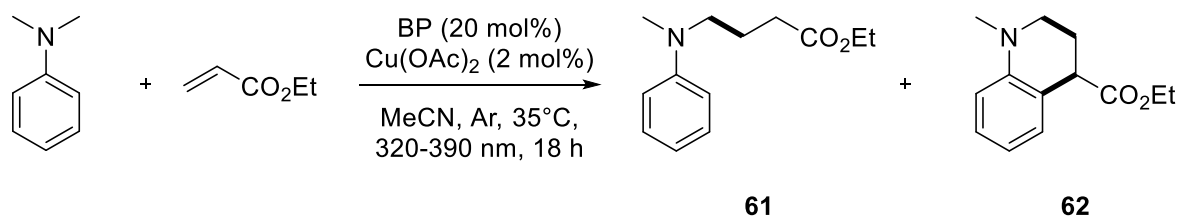


Schéma 91 : Fonctionnalisation d'anilines par catalyse photorédox

II – Alkylation des liaisons C(sp³)-H des *N*-alkyl anilines photocatalysée par le complexe [Cu(DMEDA)₂(BPCO₂)₂(H₂O)₂]

II – 1 – Etude de la sélectivité / Optimisation

La réaction de de la *N,N*-diméthylaniline (DMA) avec l'acrylate d'éthyle a été étudiée dans le chapitre II, lors de l'étude du champ d'application du système BP/Cu(OAc)₂ (schéma 92). Cette réaction avait conduit à un mélange équimolaire des produits **61** et **62** (non séparables par colonne de chromatographie) avec 26% de rendement, et à l'obtention d'une quantité importante d'oligomères.



Rendement global : 26%, (~ 1 : 1)

Schéma 92 : Résultat préliminaire obtenu avec le système BP/Cu(OAc)₂

Dans l'objectif d'améliorer l'efficacité de cette transformation, en particulier la sélectivité, la réaction a également été tentée avec le complexe **1** disponible au laboratoire et introduit dans le chapitre II (schéma 93). Cette réaction est réalisée avec une LED UVA (Luzchem[®], 365 nm). Etonnamment, aucune trace du produit de cyclisation **62** n'a pu être observée, le produit d'hydroalkylation de l'acrylate d'éthyle **61** étant obtenu avec un rendement très satisfaisant de 91%.

*CHAPITRE IV : ALKYLATION D'ANILINES PHOTOCATALYSEE PAR UN COMPLEXE
(DMEDA)Cu^{II}-BP*

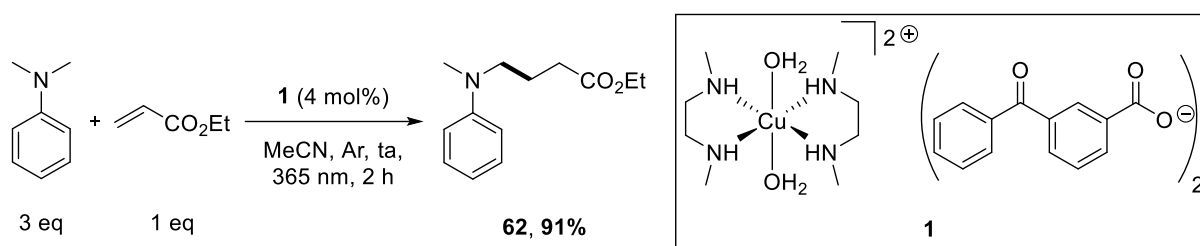


Schéma 93 : Réaction entre la *N,N*-diméthylaniline et l'acrylate d'éthyle photocatalysée par le complexe de cuivre (II) photoréductible **1**

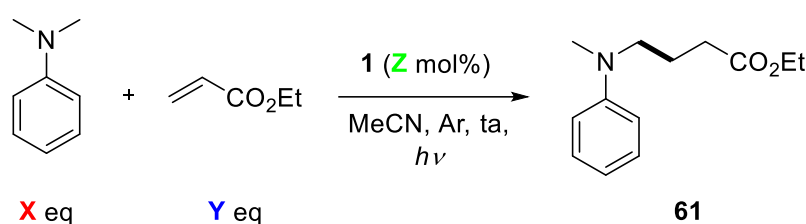
Ce résultat très encourageant nous a amenés à optimiser cette réaction (tableau 7). Ces réactions sont réalisées à une concentration de 0,1 M en réactif limitant.

En baissant la charge catalytique de **1** à 2 mol%, une réaction plus lente et une baisse significative de rendement sont observées (entrée 2). L'utilisation de la benzophénone seule mène à une polymérisation de l'accepteur après 2 heures d'irradiation. La benzophénone est totalement dégradée, et une conversion de ~ 50% de l'acrylate est observée (entrée 3).

L'utilisation du couple BP/Cu(OAc)₂ avec une charge catalytique analogue à celle de **1** à 4 mol% mène à l'obtention d'un mélange de **61** et **62** (entrée 4) avec un rendement de 18%, la benzophénone étant totalement dégradée après 2 heures d'irradiation. Une réactivité similaire est observée avec l'utilisation de BP-3-CO₂H, un ratio équimolaire de **61** et **62** est obtenu avec un faible rendement (entrée 5). L'utilisation de LEDs Kessil® (370 et 390 nm) permet d'obtenir le produit **61** efficacement (entrées 6 et 7), avec des temps de réaction significativement plus longs que l'irradiation à 365 nm avec la LED Luzchem® (cf partie expérimentale). Également, des rendements satisfaisants sont obtenus après irradiation par une lampe CCM (320-390 nm) et une ampoule CFL (entrées 9 et 10).

Le sous-produit majoritaire observé lors de ces réactions est le produit de di-alkylation symétrique (fonctionnalisation du deuxième groupement méthyle). Une formation d'environ 30% de ce produit est observée lorsque la quantité d'aniline est diminuée de 3 à 2 équivalents, avec un rendement de 68% pour le produit **61** (entrée 10). Lorsqu'un excès d'acrylate est engagé (2 équivalents), **61** est obtenu avec un faible rendement de 38% après 20 heures d'irradiation, et ~ 40% du produit di-fonctionnalisé est observé (entrée 11). Enfin, des contrôles ont été réalisés. Lorsque le milieu n'est pas dégazé (baudruche d'air, agitation magnétique), aucune réactivité n'est observée (entrée 12). Il en est de même lorsque la réaction est réalisée à l'abri de la lumière, ou sans photocatalyseur (entrées 13 et 14).

Tableau 7 : Optimisation de la réaction entre la *N,N*-diméthylaniline et l'acrylate d'éthyle



Entrée	X	Y	Z	$h\nu$	Temps	Rdt ^a
1	3	1	4	365 nm	2 h	91%
2	3	1	2	365 nm	19 h	43%
3	3	1	BP (8 mol%)	365 nm	2 h	<5%
4	3	1	BP (8 mol%), Cu(OAc) ₂ (4 mol%)	365 nm	4 h	18% ^b
5	3	1	BP-3-CO ₂ H (8 mol%), Cu(OAc) ₂ (4 mol%)	365 nm	4 h	10% ^c
6	3	1	4	370 nm	4 h	86%
7	3	1	4	390 nm	7 h	85%
8	3	1	4	CFL 24W	17 h	68%
9	3	1	4	1 x CCM	7 h	90%
10	2	1	4	365 nm	2 h	68%
11	1	2	4	365 nm	20 h	38%
12	3	1	4	365 nm	18 h	0% ^d
13	3	1	4	/	24 h	0%
14	3	1	0	365 nm	1 h	0%

^a rendement isolé sur une échelle de 0,1 mmol ^b mélange de **61** et **62** (~ 1 : 2,8) ^c mélange de **61** et **62** (~ 1 : 1) ^d réaction réalisée avec agitation magnétique sous air

II – 2 – Etude du champ d'application de la réaction

Les conditions réactionnelles optimales ayant été déterminées, l'étude du champ d'application de la méthodologie a été entreprise. Toutes les réactions réalisées lors de cette étude ont été réalisées sur 0,2 mmol d'alcène, le réactif limitant. En premier lieu, différents accepteurs de Michael ont été hydroalkylés par la *N,N*-diméthylaniline (schéma 94).

Les produits d'hydroalkylation d'acrylates ont été obtenus avec de bons rendements (produits **291** à **293**), la nature de la chaîne portée par l'ester ayant peu d'influence sur l'efficacité de la transformation. Une montée en échelle sur 1 mmol d'acrylate d'éthyle a permis d'obtenir le produit **61** avec 75% de rendement.

CHAPITRE IV : ALKYLATION D'ANILINES PHOTOCATALYSEE PAR UN COMPLEXE
(DMEDA)Cu^{II}-BP

La réaction avec un accepteur substitué (méthacrylate de benzyle) est moins efficace, le produit **294** est obtenu avec un rendement modéré de 46%. Des signaux complexes observés dans la région de 5 ppm sur le spectre RMN ¹H du brut réactionnel semblent indiquer la formation de sous-produits issus d'une fonctionnalisation de la liaison C-H benzylique de l'acrylate, mais ces produits n'ont pu être isolés. Les fonctions amides sur l'accepteur sont bien tolérées par le système catalytique, les produits **295** et **296** ont pu être obtenus avec de bons rendements.

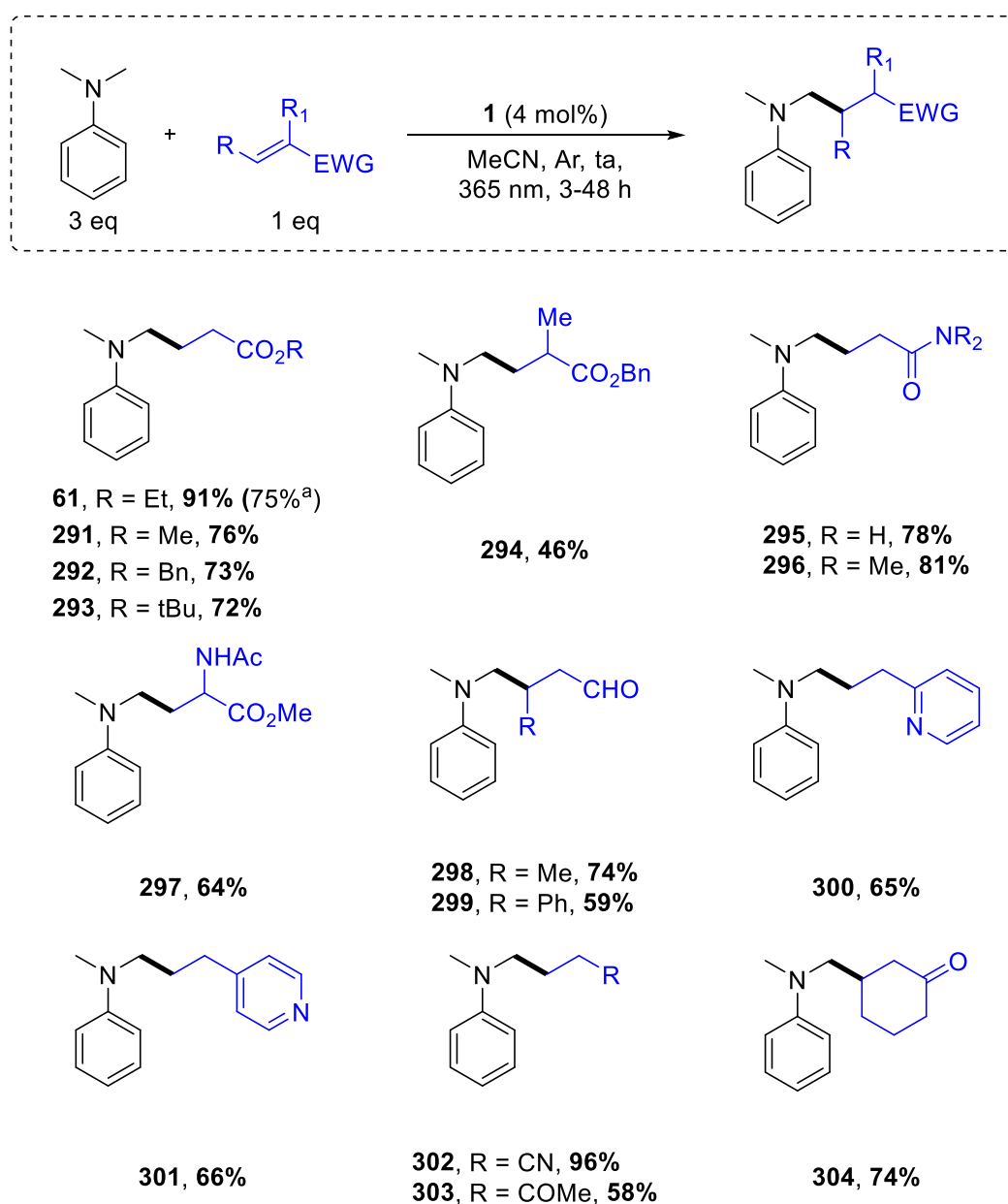


Schéma 94 : Hydroalkylation d'accepteurs variés photocatalysée par le complexe **1**

CHAPITRE IV : ALKYLATION D'ANILINES PHOTOCATALYSEE PAR UN COMPLEXE
(DMEDA)Cu^{II}-BP

L'addition de la DMA sur le motif déhydroalanine est également efficace, le produit **297** a été obtenu avec un rendement satisfaisant de 64%. Les produits d'hydroalkylation d'aldéhydes α,β -insaturés **298** et **299** ont été obtenus avec des rendements satisfaisants. L'addition du radical α -amino sur des vinylpyridines est également efficace (**300**, **301**). L'hydroalkylation de l'acrylonitrile est quasiment quantitative (**302**), alors que les produits d'addition sur les énones sont obtenus avec de bons rendements (**303**, **304**).

Après avoir étudié l'impact des substituants des accepteurs sur la réactivité, diverses anilines ont été testées (schéma 95).

La nature des substituants en position para de l'aniline semble avoir peu d'impact sur l'efficacité de la transformation. Les produits **305** et **306** issus d'anilines substituées d'un groupement électrodonneur ont été obtenus avec de bons rendements. L'alkylation d'anilines portant un groupement fortement électroattracteur en position para est également très efficace (produits **307** et **308**). En position ortho, un groupement méthyle est bien toléré (**306**), mais la présence de groupements électroattracteurs ou électrodonneurs provoque une forte baisse de rendement (**310-312**). En comparant les réactions permettant d'obtenir les produits **308** et **310**, cette baisse de rendement peut être attribuée à la gêne stérique causée par la fonction ester. De manière intéressante, les diméthylaminopyridines (DMAP) peuvent être directement fonctionnalisées. Dans le cas de la 4-DMAP les réactions sont très efficaces. En revanche, des problèmes surviennent lors de l'étape de purification. En effet, l'excès de 4-DMAP est difficile à séparer du produit d'hydroalkylation, les rendements modérés des composés **313** et **314** sont attribués à une perte de produit lors de la purification. Dans le cas de la 2-DMAP en revanche, le produit d'hydroalkylation **315** a pu être isolé avec un rendement satisfaisant de 76%. La *N*-phényl-*N*-méthylaniline et la *N*-méthylaniline sont alkylées efficacement, les produits **313** et **317** étant obtenus avec 74% et 79% de rendement. La présence d'un atome de fluor (**318**) ou d'une cétone (**320**) en position para de la *N*-méthylaniline provoque une nette baisse de rendement. En revanche, la 4-cyano-*N*-méthylaniline a pu être efficacement fonctionnalisée (**319**). Enfin, le produit **321** issu de la *N*-phénylpipéridine est obtenu avec un rendement modéré de 54%.

Afin de valoriser le potentiel synthétique de l'alkylation de liaisons C(sp³)-H d'anilines, une tentative de di-fonctionnalisation de la *N,N*-diméthylaniline a été entreprise (schéma 96).

CHAPITRE IV : ALKYLATION D'ANILINES PHOTOCATALYSEE PAR UN COMPLEXE
(DMEDA)Cu^{II}-BP

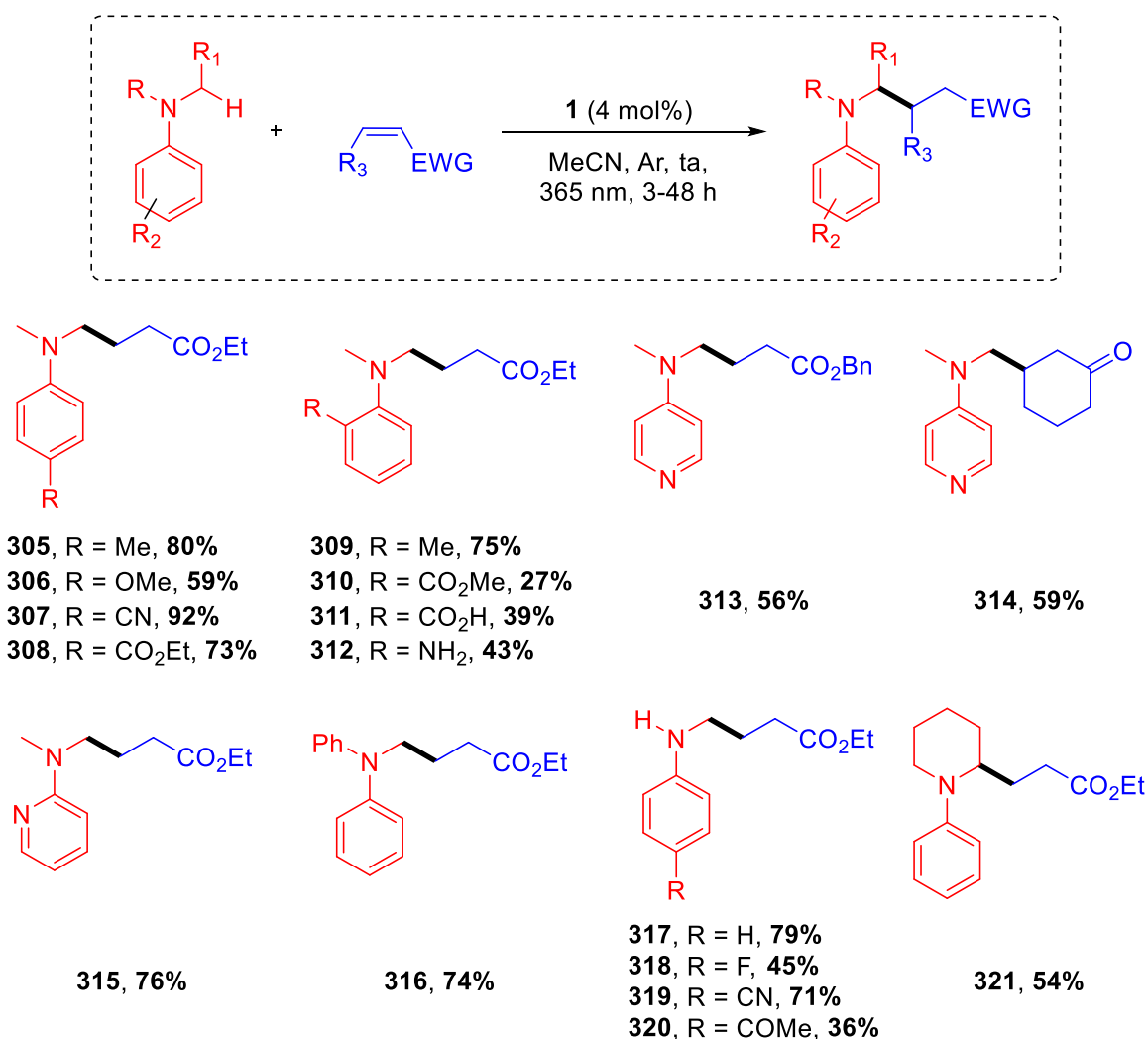


Schéma 95 : Alkylation d'anilines photocatalysée par le complexe **1**

Le produit **61**, isolé après une première fonctionnalisation par l'acrylate d'éthyle, est réengagé dans les conditions réactionnelles en présence d'acrylonitrile. La réaction est rapide (2 heures d'irradiation), et le mélange d'isomères **322** et **323** est obtenu. Le rendement global de la transformation est bon (77%), mais les deux isomères n'ont pu être séparés par chromatographie sur colonne de silice.

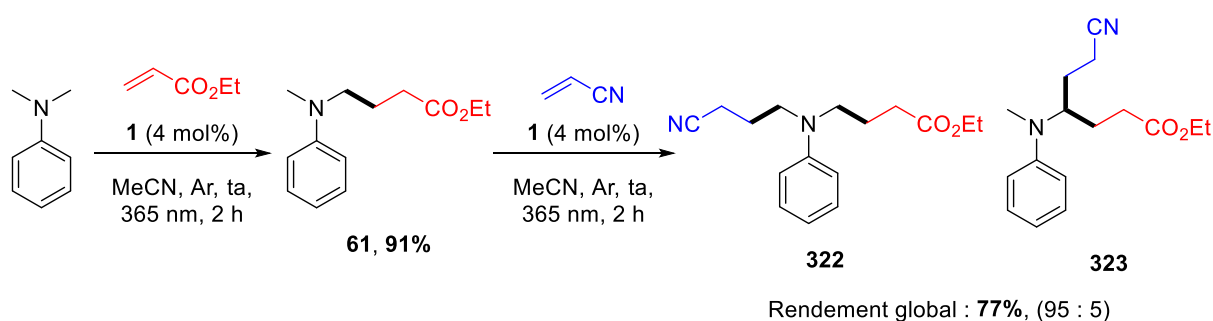


Schéma 96 : Di-fonctionnalisation séquentielle de la *N,N*-diméthylaniline

II – 3 – Sélectivité et limitations :

Des problèmes de chimiosélectivité ont pu être observés, dans le cas d'anilines substituées d'un atome d'halogène en position para (schéma 97).

La réaction de la 4-chloro-*N,N*-diméthylaniline avec l'acrylate d'éthyle a permis d'obtenir le produit d'hydroalkylation **324** attendu, contaminé par environ 5% du produit d'ATRA **325**. Les deux isomères n'ont pu être séparés, et le rendement global est faible, en raison de la formation d'oligomères. Dans le cas de la 4-bromo-*N,N*-diméthylaniline, un mélange non-séparable des produits **326**, **327** et **328** a été obtenu (le ratio n'a pas pu être déterminé par RMN). Comme observé précédemment, des oligomères ont également été formés durant la transformation. L'utilisation d'une LED à 390 nm (afin de limiter la photolyse directe de la liaison C-Br) a mené à la même réactivité.

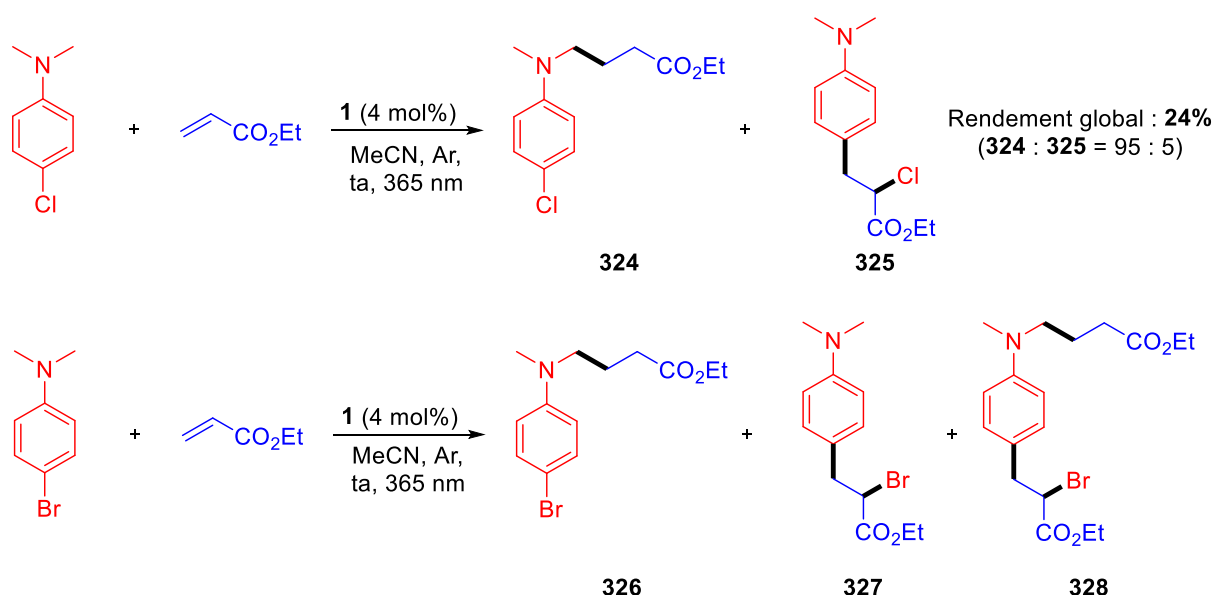


Schéma 97 : Alkylation d'anilines halogénées

Afin d'étudier la régiosélectivité de la transformation, des anilines comportant des motifs CH₂ et CH₃ en α de l'atome d'azote ont été engagées dans la réaction (schéma 98).

La réaction entre la 1-méthyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline et l'acrylate d'éthyle est globalement efficace, mais peu sélective. En effet, le produit **329** de fonctionnalisation de la position CH₂ et le produit **330** de fonctionnalisation du méthyle n'ont pu être séparés, et le mélange est obtenu avec un rendement global de 65%. La fonctionnalisation est tout de même favorisée sur le méthylène (CH₂/CH₃ : 2/1). Le produit **331** issu d'une di-alkylation a pu être isolé avec un rendement de 21%.

CHAPITRE IV : ALKYLATION D'ANILINES PHOTOCATALYSEE PAR UN COMPLEXE
(DMEDA) Cu^{II} -BP

La régiosélectivité de la réaction est différente dans le cas de la *N*-méthyl-*N*-éthylaniline. Le mélange des produits **332** et **333** a pu être isolé avec un bon rendement global de 79%, avec seulement ~ 10% de fonctionnalisation de la position CH₂. En revanche, les deux isomères n'ont pu être séparés.

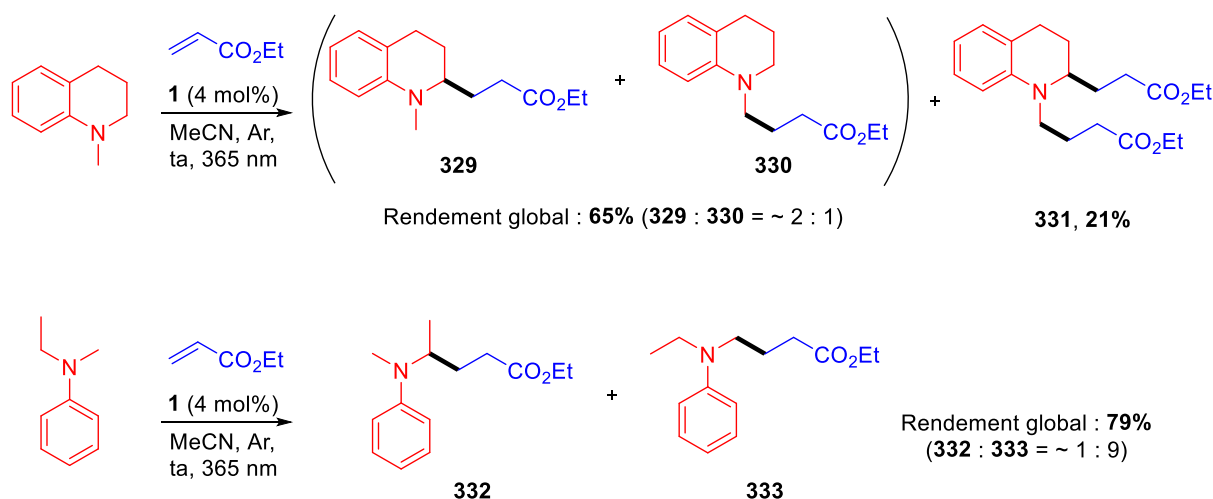


Schéma 98 : Etude de la régiosélectivité d'alkylation d'anilines

Un autre problème de sélectivité est observé lors de la réaction entre la *N,N*-diéthylaniline et l'acrylate d'éthyle (schéma 99). Le produit **334** attendu a été obtenu avec un bon rendement, mais n'a pu être séparé d'une faible quantité de produit **336** issu de la cyclisation intramoléculaire, le mélange étant obtenu avec un ratio d'environ 95 : 5. Cette aniline est le seul substrat où cette cyclisation a pu être observée dans les conditions réactionnelles optimales. Ce résultat peut être directement comparé à celui obtenu lors de la fonctionnalisation de la *N*-phénylpipéridine pour laquelle aucune trace de produit cyclisé n'a pu être observée.

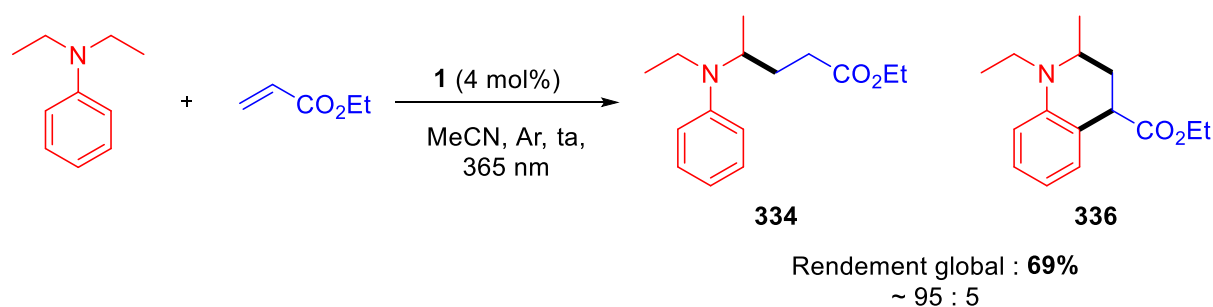


Schéma 99 : Alkylation de la *N,N*-diéthylaniline

CHAPITRE IV : ALKYLATION D'ANILINES PHOTOCATALYSEE PAR UN COMPLEXE
(DMEDA)Cu^{II}-BP

De nombreux tests réalisés lors de l'étude du champ d'application ont été infructueux. Les différentes anilines testées ont été engagées avec l'acrylate d'éthyle, et les accepteurs avec la *N,N*-diméthylaniline (figure 41).

Dans le cas de l'éponge à proton **336** et du *methyl yellow* **337**, aucune réactivité n'a été observée. Avec **336** aucune réduction du cuivre n'est observée (pas de changement de couleur), alors que toutes les autres réactions ont mené à la formation d'un dépôt métallique de cuivre sur les parois de la verrerie utilisée. L'absence de réactivité peut être attribuée à un effet de « filtre interne » dû à la très forte absorbance de **336** dans les UVA. Le composé **338** a été testé afin d'étudier la régiosélectivité de la réaction, et la comparer aux travaux de Ready *et coll.* décrits dans le chapitre I.¹¹³ Etonnamment, aucune réactivité n'a été observée dans l'acétonitrile ou dans le dichlorométhane. Le composé **339** est inerte dans les conditions réactionnelles, la fonction anilide étant plus difficile à oxyder qu'une alkyle-aniline. Les composés **340** et **341**, dont les cycles ou hétérocycles aromatiques sont riches en électrons, se sont avérés non réactifs. Il est intéressant de noter que le produit **309** avec la fonction NH₂ positionnée en ortho (schéma 95) avait pu être isolé avec 43% de rendement.

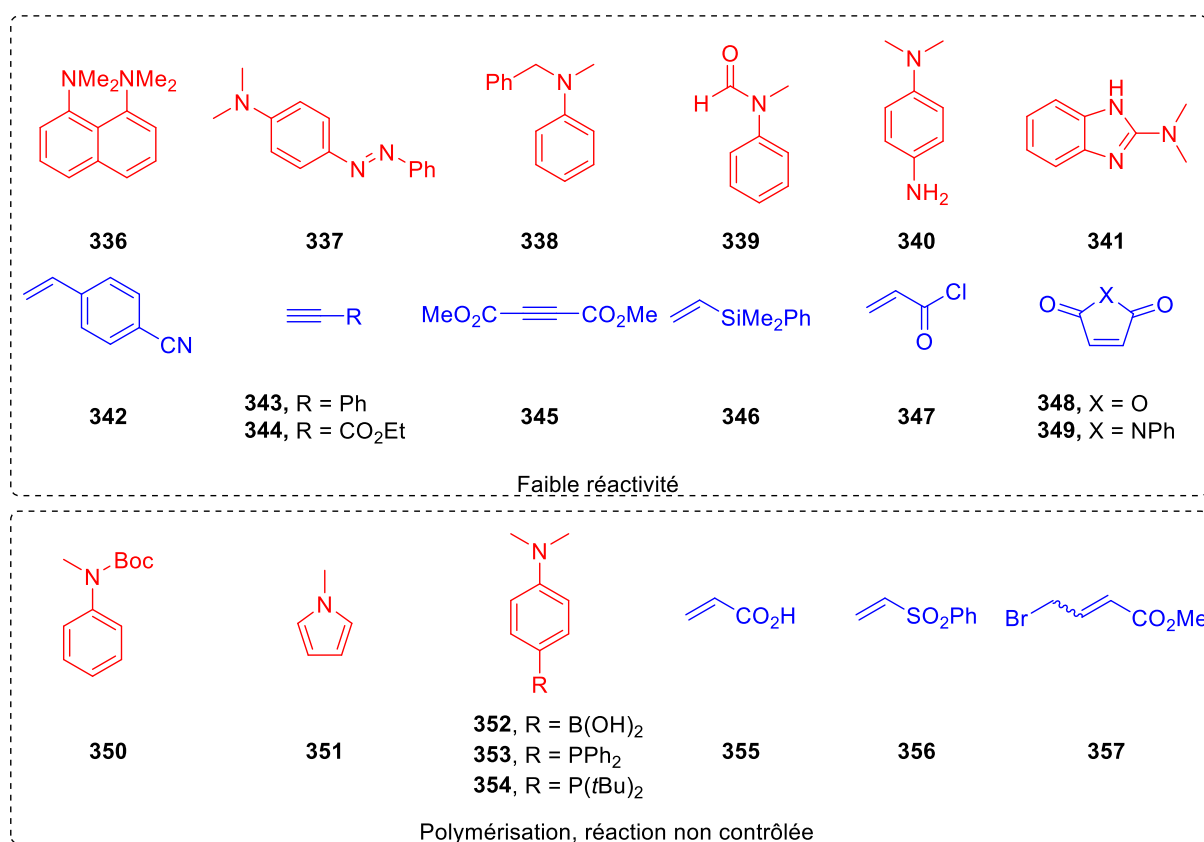


Figure 41 : Limitations de la fonctionnalisation d'anilines photocatalysée par 1

En ce qui concerne les accepteurs, l'alcène **342** n'est à priori pas assez activé pour subir l'addition du radical α -amino. C'est également le cas des alcynes **343**, **344** et **345**. L'utilisation de 10 équivalents de DMA par rapport au composé **344** pour « forcer » l'addition a mené la conversion totale de l'alcyne, et la formation de chaînes oligomériques. L'alcène **346** est nucléophile, ainsi aucune addition n'a été observée. L'alcène **347** est également inerte dans les conditions réactionnelles. Enfin, aucune réactivité n'a pu être observée avec les accepteurs cycliques **348** et **349**.²⁶⁰

L'autre limitation observée avec ce système catalytique est la polymérisation de l'acrylate d'éthyle avec certains donneurs. C'est le cas avec la *N*-Boc-méthylaniline **350**, un composé efficacement fonctionnalisé en utilisant un acridinium comme photocatalyseur.¹¹⁶ Le *N*-méthylpyrrole **351**, et les anilines **352**, **353** et **354** ont tous donné lieu à une polymérisation quantitative de l'acrylate. Il est important de préciser que la solubilité de ces anilines dans l'acétonitrile est faible.

Pour les accepteurs **355** et **356**, les mêmes observations que celles décrites avec le système BP/Cu(OAc)₂ (chapitre II) sont tirées, seules des traces des produits d'hydroalkylation ont été observées. Enfin, la réaction avec le crotonate **357** a mené à la formation de nombreux produits dont les structures n'ont pu être identifiées.

II – 4 – Multi-catalyse

Le concept de multi-catalyse englobe une grande variété de réactions, qui permettent d'obtenir des produits de haute valeur ajoutée à partir de substrats simples. On peut retrouver dans ces réactions des processus impliquant plusieurs cycles catalytiques pour une transformation, ou encore des réactions cascades (ou domino) impliquant une seule espèce catalytique.²⁶¹ L'utilisation d'un catalyseur dit « multitâche », c'est-à-dire capable de catalyser différents types de réactions, est également englobée dans le domaine de la multi-catalyse.

En considérant que le complexe **1** était un excellent catalyseur photolatent pour la CuAAC mais également un bon photocatalyseur pour l'alkylation de liaisons C(sp³)-H, il a été envisagé d'utiliser **1** comme catalyseur multitâche pour développer une méthodologie permettant, dans des conditions douces et photocatalytiques, de lier deux molécules possédant des liaisons C(sp³)-H et une fonction azoture (schéma 100).

[260] Hsu, C.-W., Sundén, H., *Org. Lett.*, **2018**, *20*, 2051–2054.

[261] Martínez, S., Veth, L., Lainer, B., Dydio, P., *ACS Catal.*, **2021**, *11*, 3891–3915.

CHAPITRE IV : ALKYLATION D'ANILINES PHOTOCATALYSEE PAR UN COMPLEXE (DMEDA)Cu^{II}-BP

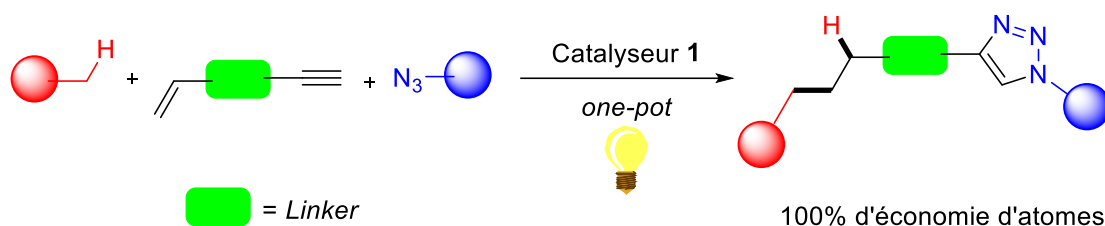


Schéma 100 : Schématisation d'un procédé photocatalytique « click-click » catalysé par **1**

Ce type de procédé pourrait être intéressant dans le domaine de la bioconjugaison, en particulier pour la fonctionnalisation directe et sélective de liaisons C(sp³)-H de peptides. Des travaux très récents de MacMillan *et coll.* ont d'ailleurs montré que la fonctionnalisation de liaisons C(sp³)-H de la méthionine par catalyse photorédox combinée à la CuAAC (*Copper-catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition*) était une séquence réactionnelle particulièrement performante pour la bioconjugaison des peptides (schéma 101).¹²⁵

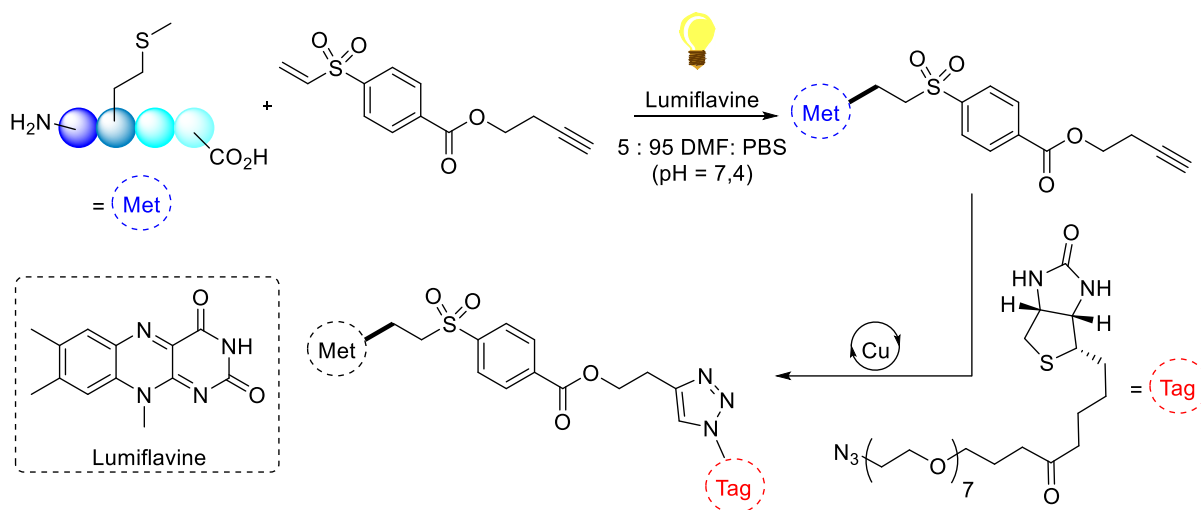


Schéma 101 : Bioconjugaison de résidus méthionine par séquence hydroalkylation d'alcène/CuAAC

Nous avons tout d'abord postulé que l'acrylate de propargyle pouvait être le lien de choix pour ce procédé et nous l'avons donc fait réagir avec la *N,N*-diméthylaniline (schéma 102). La réaction est efficace mais le produit **358** n'a pu être totalement séparé d'impuretés non identifiées (~ 5%).

CHAPITRE IV : ALKYLATION D'ANILINES PHOTOCATALYSEE PAR UN COMPLEXE (DMEDA)Cu^{II}-BP

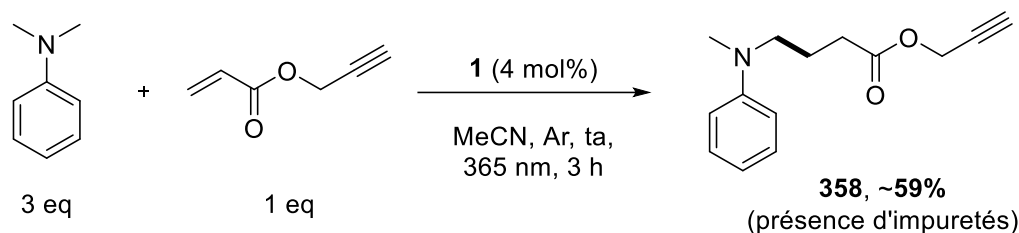


Schéma 102 : Hydroalkylation de l'acrylate de propargyle photocatalysée par **1**

Une réaction d'hydroalkylation combinée à une réaction de CuAAC a ensuite été réalisée en ajoutant un équivalent d'azoture de benzyle au milieu réactionnel (schéma 103). Comme décrit dans le chapitre II, le complexe **1** a déjà montré sa capacité à catalyser efficacement ces réactions.¹⁹⁵ Après 4 heures d'irradiation, le produit **359** attendu a pu être isolé avec un bon rendement de 73%. L'utilisation de la 2-DMAP ou de l'azoture d'adamantyle a permis d'obtenir les produits **360** et **361** avec des rendements respectifs de 66% et 78%.

L'utilisation du THF comme donneur dans la réaction de Giese a conduit au produit **362** avec un rendement modéré de 43% après 16 heures d'irradiation.

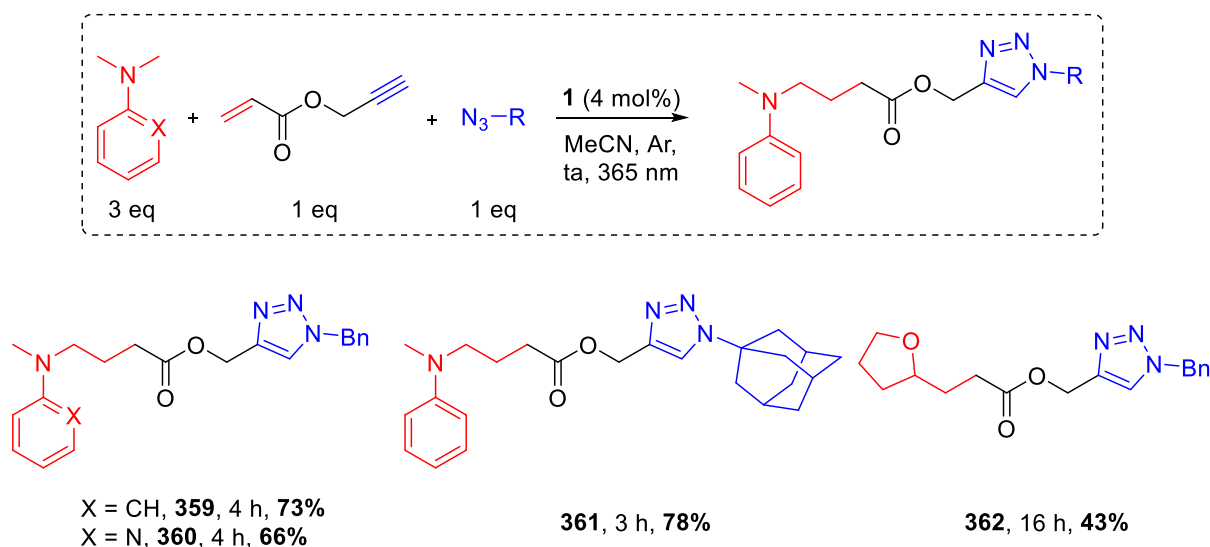


Schéma 103 : Multi-catalyse hydroalkylation d'alcène/CuAAC photocatalysée par **1** (échelle de 0,2 mmol)

Cette multi-catalyse a également été appliquée avec succès en exploitant la réaction d'hydroacylation de l'acrylate de propargyle et en utilisant seulement 2 mol% de Cu(OAc)₂ comme catalyseur (schéma 104). Avec 1,5 équivalent de benzaldéhyde, le produit d'hydroacylation/CuAAC **363** a pu être isolé avec un rendement satisfaisant de 49% après 2 heures d'irradiation.

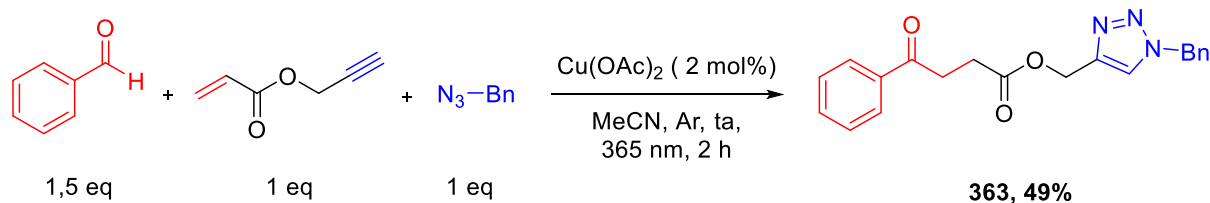


Schéma 104 : Multi-catalyse hydroacylation/CuAAC par catalyse au cuivre

Ces résultats très encourageants montrent que la photocatalyse duale Cu/carbonyle aromatique a un fort potentiel pour réaliser les réactions d'hydroalkylation d'alcènes et CuAAC « *in one-pot* » qui pourraient être exploitées pour la bioconjugaison. Les résultats d'une étude préliminaire visant à évaluer la réactivité des thioéthers comme donneurs dans la réaction de Giese, et en particulier de la méthionine, sont présentés ci-dessous.

II – 5 – Alkylation de thioéthers

Afin d'étendre le champ d'application du complexe photoréductible **1**, nous nous sommes ensuite intéressés à la fonctionnalisation de thioéthers. Comme décrit dans le chapitre I, ils présentent des potentiels d'oxydation sensiblement similaires à ceux des anilines.¹²⁴ Le thioanisole notamment présente un potentiel d'oxydation ($E_{Ox} = + 1.21 \text{ V vs SCE}$ dans H_2O)²⁶² accessible à l'état triplet de la benzophénone ($E_{red}^{T1} = + 1.28 \text{ V vs SCE}$).⁸⁶ Ce substrat a ainsi été engagé dans les conditions réactionnelles avec l'acrylate d'éthyle, et le produit **364** a pu être isolé avec un rendement satisfaisant de 49% après 7 heures d'irradiation (schéma 105).

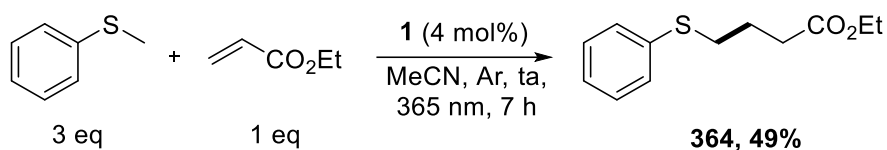


Schéma 105 : Alkylation du thioanisole photocatalysée par **1**

La fonction thioéther étant présente dans la méthionine, il serait intéressant de pouvoir la fonctionnaliser directement, ce qui ouvrirait des perspectives très intéressantes pour des applications en bioconjugaison.^{125,123}

[262] Jonsson, M., Lind, J., Merényi, G., Eriksen, T. E., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1995**, 1, 67–70.

La méthionine a ainsi été engagée dans les conditions de catalyse, avec divers groupements protecteurs (schéma 106).

Lorsque la fonction acide n'est pas protégée, seule la polymérisation de l'acrylate est observée. Dans le cas de la (L)-Boc-Met-CO₂Et, aucune réactivité n'a pu être observée. L'utilisation de la thioxanthone, dont l'état triplet ($E_{\text{red}}^{\text{T1}} = +1.57 \text{ V vs SCE}$)⁸⁶ est plus oxydant que celui de la benzophénone, combinée à 4 mol% de Cu(OAc)₂ a mené à la même observation.

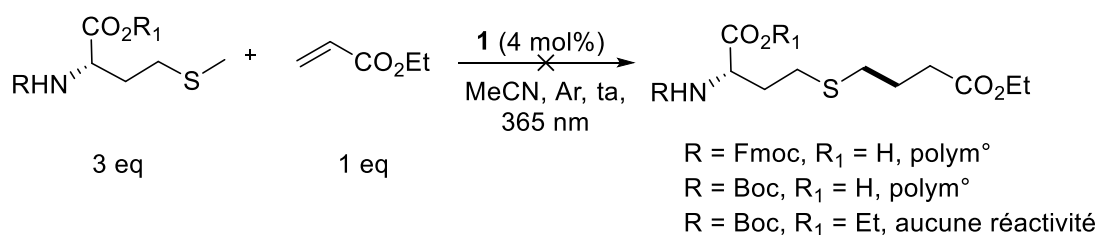


Schéma 106 : Tentatives d'alkylation de dérivés de la méthionine photocatalysée par 1

III – Étude du mécanisme :

En se basant sur des travaux décrits dans la littérature, ainsi que sur les résultats décrits dans le chapitre II, un mécanisme réactionnel peut être proposé (schéma 107).

La réaction commence par l'absorption d'un photon par BPCO₂⁻ qui passe à l'état excité singulet puis à l'état triplet par ISC ($\Phi_{\text{ISC}} \sim 1$). Cet état triplet ($E_{\text{red}}^{\text{T1}} = +1,28 \text{ V vs SCE}$ pour la BP)²⁶³ est réduit par l'aniline ($E_{\text{ox}} = +1,122 \text{ V vs SCE}$ dans MeCN pour la 4-cyano-*N,N*-diméthylaniline), générant le radical dianion BP⁻CO₂⁻ et le radical cation **A**. Un transfert de proton entre BP⁻CO₂⁻ et **A** ($pK_a = 6$ dans MeCN pour la 4-cyano-*N,N*-diméthylaniline) mène à la formation du radical cétyle BPH⁻CO₂⁻ et du radical **B**, qui s'additionne sur l'acrylate. Le radical **C** résultant ($E_{\text{red}} \approx -0,6 \text{ V vs SCE}$ dans MeCN)²⁶⁴ est ensuite réduit par des espèces de Cu^I et/ou Cu⁰, générées *in situ* par la réduction de Cu^{II} et Cu^I par BPH⁻CO₂⁻ ($E_{\text{ox}} = -0,25 \text{ V vs SCE}$ dans MeCN pour la BP) ou BP⁻CO₂⁻ ($E_{\text{ox}} = -1,72 \text{ V vs SCE}$ dans MeCN pour la BP). Cette réduction peut se faire par transfert d'électron de la sphère externe du cuivre, suivi d'une protonation pour former le produit, ou par un processus en sphère interne impliquant la formation d'une espèce alkyle-cuivre ou énoilate-cuivre suivie d'une protodémétallation.

[263] Timpe, H.-J., Kronfeld, K.-P., *J. Photochem. Photobiol.*, **1989**, 46, 253–267.

[264] Bortolamei, N., Isse, A. A., Gennaro, A., *Electrochim. Acta*, **2010**, 55, 8312–8318.

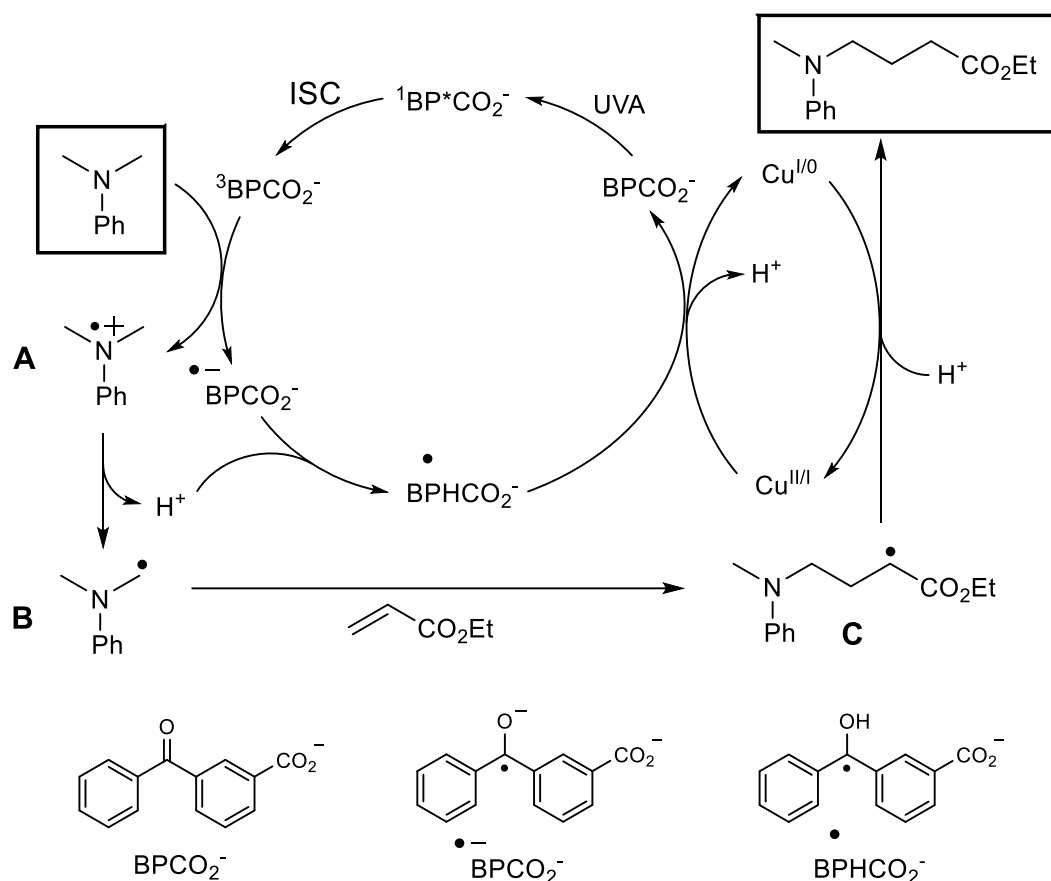


Schéma 107 : Mécanisme réactionnel proposé pour l'alkylation de la *N,N*-diméthylaniline photocatalysée par le complexe **1**

Afin de confirmer ou réfuter ce mécanisme réactionnel, diverses expériences ont été réalisées et sont présentées ci-après.

III – 1 – Piégeage du radical α-amino

Les radicaux sont des espèces présentant en général des faibles temps de vie. Une méthode fréquemment employée lors d'études mécanistiques en chimie radicalaire consiste à les piéger avec des radicaux persistants (TEMPO et BHT notamment) par recombinaison radicalaire. Afin de mettre en évidence la formation du radical α-amino de l'aniline, deux équivalents de TEMPO ont été ajoutés au milieu réactionnel dans les conditions optimales (figure 42). Cette réaction a été suivie par RMN du proton.

CHAPITRE IV : ALKYLATION D'ANILINES PHOTOCATALYSEE PAR UN COMPLEXE
(DMEDA)Cu^{II}-BP

Après 1 heure d'irradiation, le produit d'hydroalkylation de l'alcène n'est pas observé, confirmant l'impact du TEMPO sur la réactivité. Une analyse HRMS (*Field Ionization*) du milieu réactionnel après 1 heure d'irradiation a confirmé la formation du produit **365** issu du piégeage du radical α -amino par le TEMPO ($M_{\text{théo}} = 276,22016$ g/mol ; $M_{\text{obt}} = 276,22122$ g/mol).

Le produit **365** n'a pu être isolé par des méthodes conventionnelles (chromatographie sur colonne de silice ou par exclusion stérique), mais le produit a pu être identifié sur le spectre RMN ¹H du milieu réactionnel après 1 heure d'irradiation (figure 42).

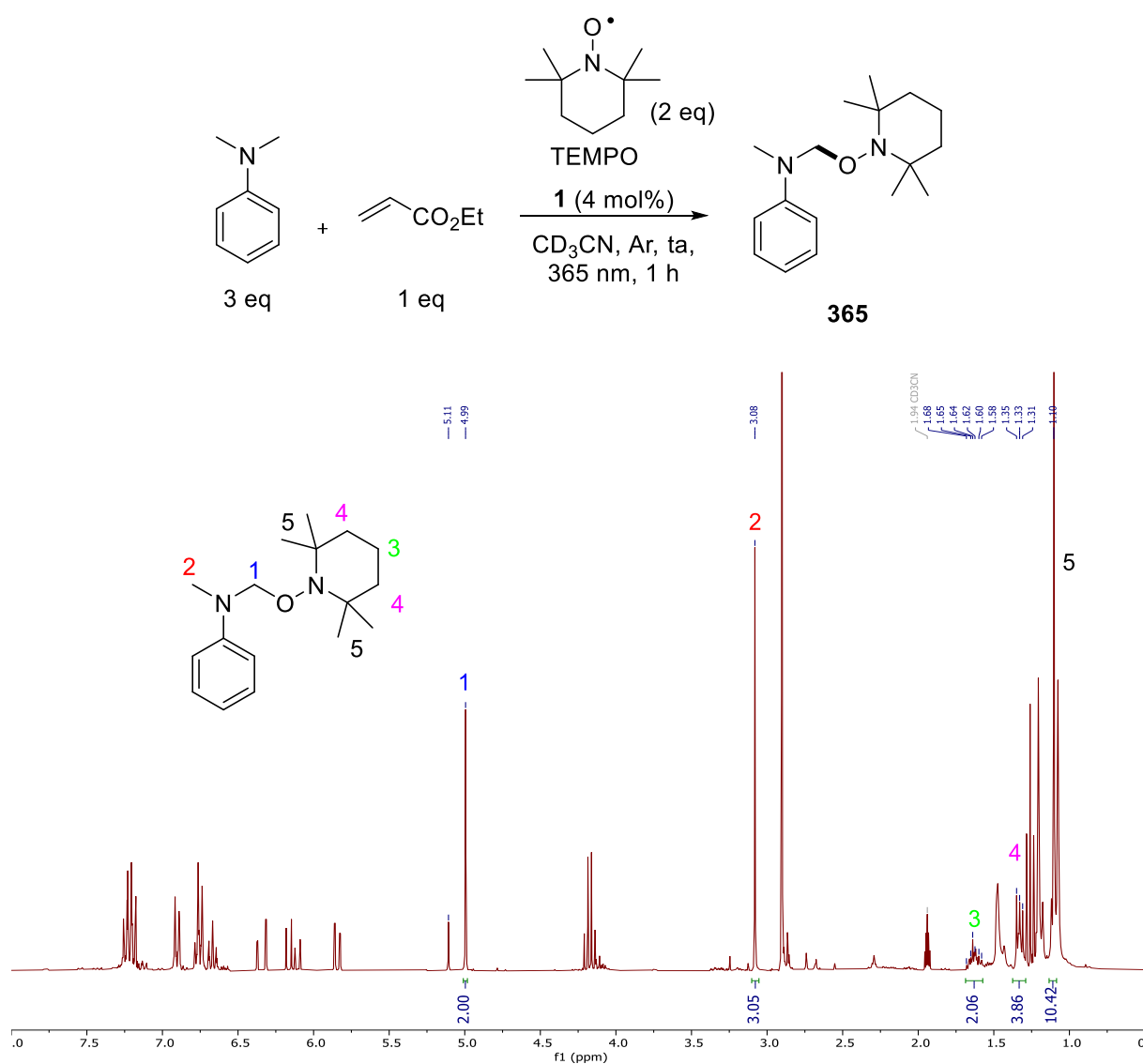


Figure 42 ; Suivi RMN ¹H de la réaction de la *N,N*-diméthylaniline et de l'acrylate d'éthyle photocatalysée par **1** en présence de TEMPO (2 eq) après 1 heure d'irradiation

III – 2 – Incorporation de deutérium

Tout comme pour le système BP/Cu(OAc)₂ décrit dans le chapitre II, une expérience d'incorporation de deutérium a été réalisée afin de réfuter ou non un mécanisme radicalaire en chaîne (figure 43).

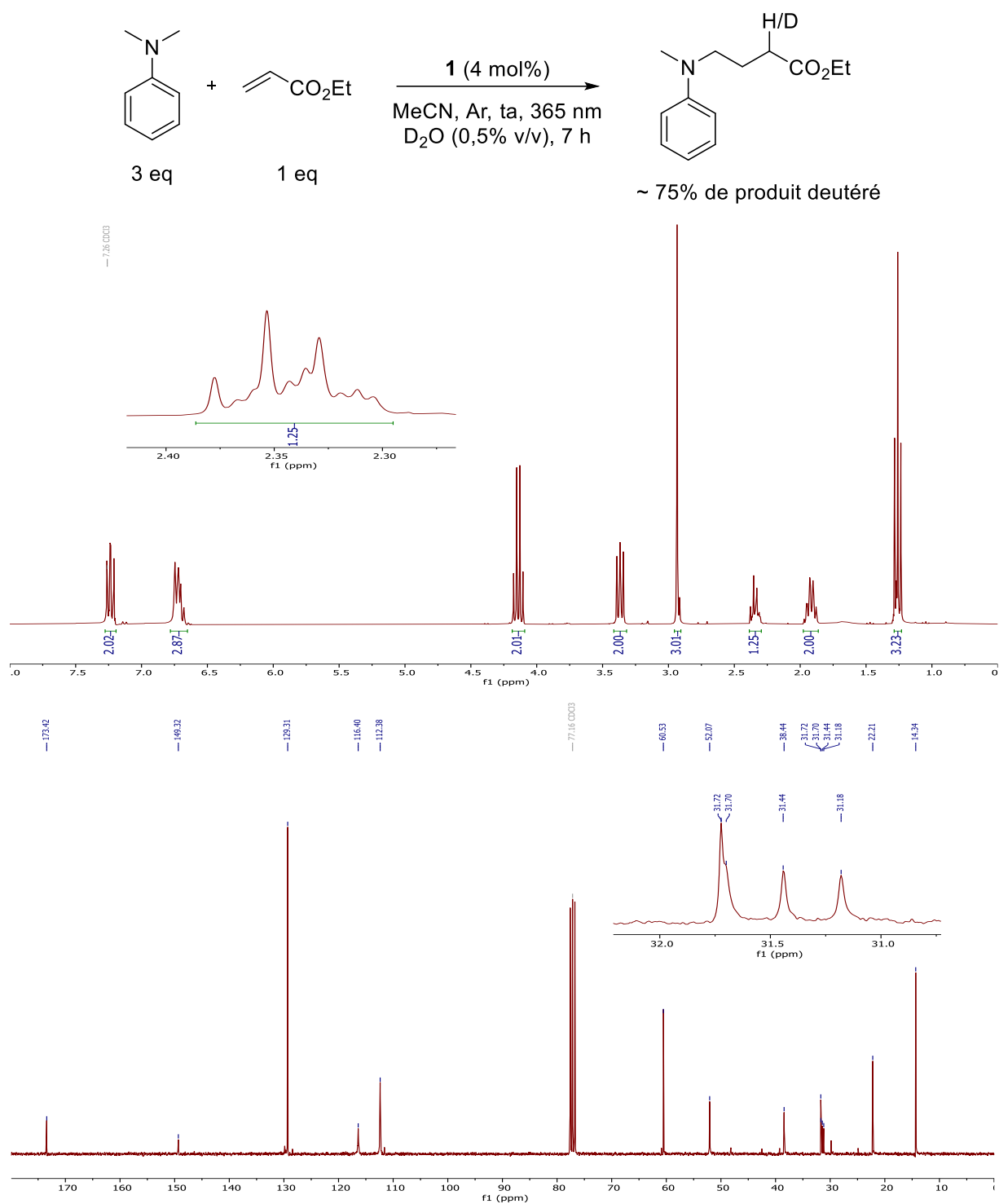


Figure 43 : Spectres RMN ¹H et ¹³C du produit **61** isolé après réaction contenant 0,5% v/v de D₂O

CHAPITRE IV : ALKYLATION D'ANILINES PHOTOCATALYSEE PAR UN COMPLEXE (DMEDA)Cu^{II}-BP

Lorsque 0,5% v/v de D₂O est ajouté à la réaction entre la *N,N*-diméthylaniline et l'acrylate d'éthyle, le produit isolé est mono-deutééré en α de l'ester à 75%, comme le montrent les spectres RMN (figure 43) et l'analyse HRMS.

Le mécanisme de formation du produit **61** n'implique donc pas majoritairement un mécanisme radicalaire en chaîne, dans lequel le radical intermédiaire **C** (schéma 107) viendrait arracher un atome d'hydrogène d'un des groupements méthyles de l'aniline.

III – 3 – Spectroscopie UV-Visible

III – 3 – A – Spectroscopie à l'état stationnaire

Trois suivis UV-visible de la photoréduction du complexe **1** ont été réalisés (figure 44) : **1** seul en solution (A), **1** en présence de DMA (B) et **1** en présence de DMA et d'acrylate d'éthyle dans les conditions réactionnelles (C). Les suivis ont été réalisés dans des cuvettes (trajet optique 1 cm) bouchées par un septum en caoutchouc, les solutions (3 mL) étant dégazées par bullage d'argon (10 min).

Lorsque le complexe **1** est seul en solution dans l'acétonitrile, la réduction totale du Cu^{II} est rapidement observée (~ 4 minutes), par la disparition de la bande centrée à 630 nm, correspondant à la transition d-d du complexe d⁹ (A, figure 44). Après 5 minutes d'irradiation, une bande d'absorption large apparaît, indiquant la formation de particules diffusant la lumière et pouvant correspondre à des espèces de Cu⁰ ($A_{(500\text{ nm})} = 1,6$ après 10 minutes d'irradiation).

La photoréduction de **1** en présence d'aniline (B, figure 44) est bien plus rapide (~ 1 minute), et l'apparition d'une bande large avec un maximum à 600 nm est observée après ~ 5 minutes. Cette absorption augmente après une irradiation prolongée, et un dépôt métallique se forme sur les parois de la cuve.

L'augmentation de la vitesse de réduction de **1** est attribuée à la réduction très rapide de l'état triplet de la BP par l'aniline conduisant à la formation des espèces pouvant réduire le cuivre, c'est-à-dire le radical anion et/ou le radical cétyle de la BP.

CHAPITRE IV : ALKYLATION D'ANILINES PHOTOCATALYSEE PAR UN COMPLEXE
(DMEDA)Cu^{II}-BP

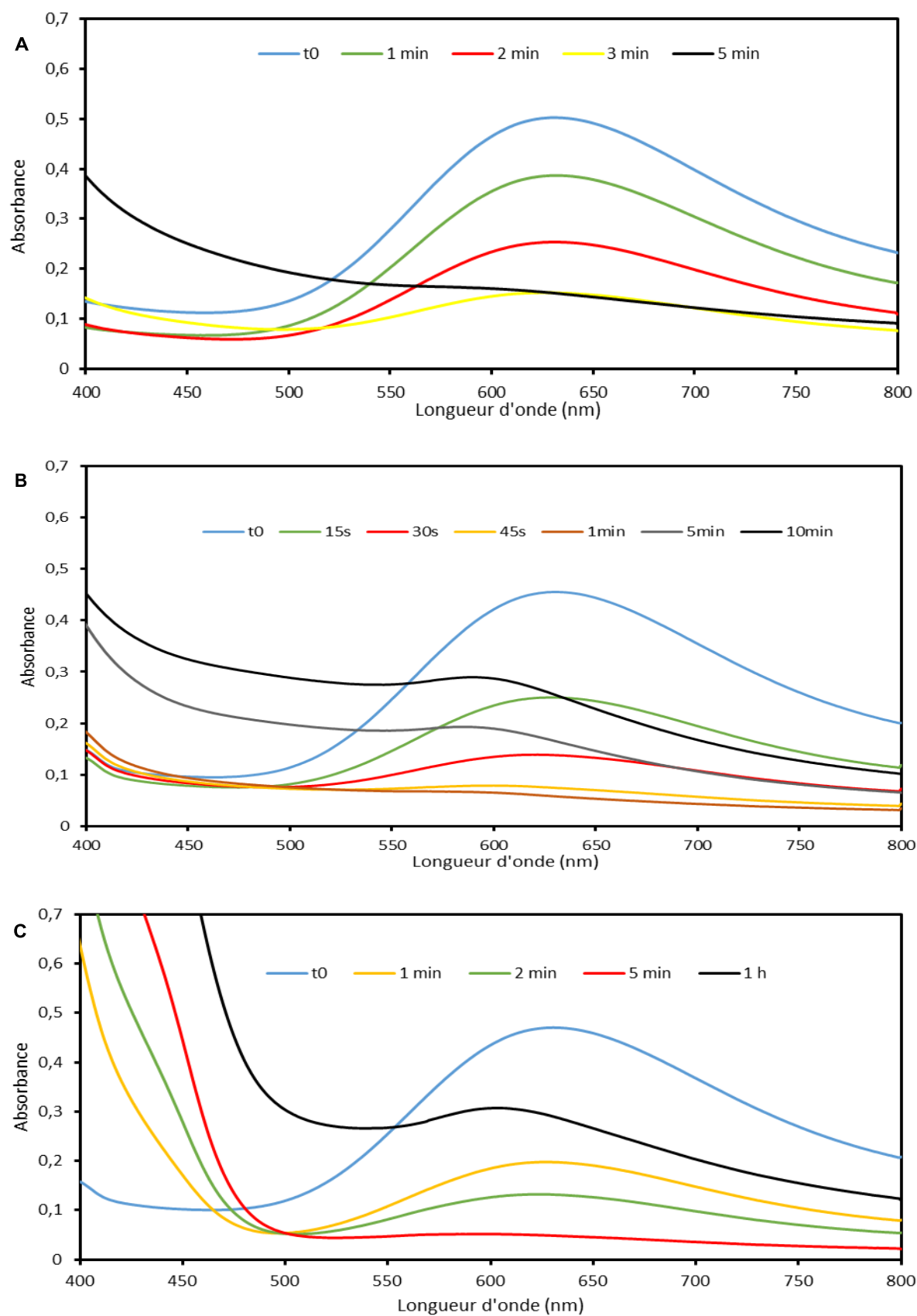


Figure 44 : Suivis UV-visible de la photoréduction de **1**

CHAPITRE IV : ALKYLATION D'ANILINES PHOTOCATALYSEE PAR UN COMPLEXE (DMEDA)Cu^{II}-BP

Enfin, dans les conditions réactionnelles (C, figure 44), **1** est totalement réduit après 5 minutes d'irradiation. L'apparition de la bande large à ~ 600 nm est plus lente que sans acrylate (~ 1 heure). A noter qu'une absorption dans la région 400-460 nm, dont l'origine est inconnue, apparaît durant et après la réduction du Cu^{II}. Un dépôt métallique se forme sur les parois de la cuve après une irradiation prolongée.

Tout comme pour le système BP/Cu(OAc)₂, l'apparition de la bande large et du dépôt métallique est plus lente en présence d'acrylate d'éthyle. On peut donc en conclure que les espèces de cuivre de basse valence sont impliquées dans le mécanisme de formation du produit d'hydroalkylation.

Afin d'identifier des intermédiaires réactionnels avec des faibles temps de vie, des expériences par spectroscopie d'absorption transitoire ont été réalisées dans le cadre d'une collaboration avec Gediminas Jonusauskas (LOMA, Université de Bordeaux) et Nathan McClenaghan (ISM, Université de Bordeaux).

III – 3 – B – Spectroscopie d'absorption transitoire

La spectroscopie d'absorption transitoire est une technique qui permet de suivre l'évolution de chromophores générés par une excitation instantanée (pulse laser). Cette technique repose sur le principe pompe-sonde (*pump-probe*), où l'échantillon est excité par un pulse laser monochromatique, et par une deuxième source d'excitation (lumière blanche) qui « sonde » les états excités générés après le pulse (figure 45).^{265,266}

Avant le pulse ($t < 0$), la plupart des molécules sont dans leur état fondamental (E_0), ainsi le détecteur mesure l'absorption des composés à l'état fondamental ($E_0 \rightarrow E_1$). Lorsque le pulse de la pompe atteint l'échantillon ($t = 0$), des composés passent dans l'état excité E_1 , puis la sonde détecte l'absorption $E_1 \rightarrow E_2$ (absorption de l'état excité) ainsi que $E_1 \rightarrow E_0$ (*ground state bleach*) ($t > 0$). Le spectre obtenu par absorption transitoire correspond ainsi à la différence $\Delta A_t = A_t - A_0$ en fonction de la longueur d'onde et du temps.

[265] Porter G., *Proc. R. Soc. Lond. A*, **1950**, 200, 284–300.

[266] Berera, R., van Grondelle, R., Kennis, J. T. M., *Photosynth. Res.*, **2009**, 101, 105–118.

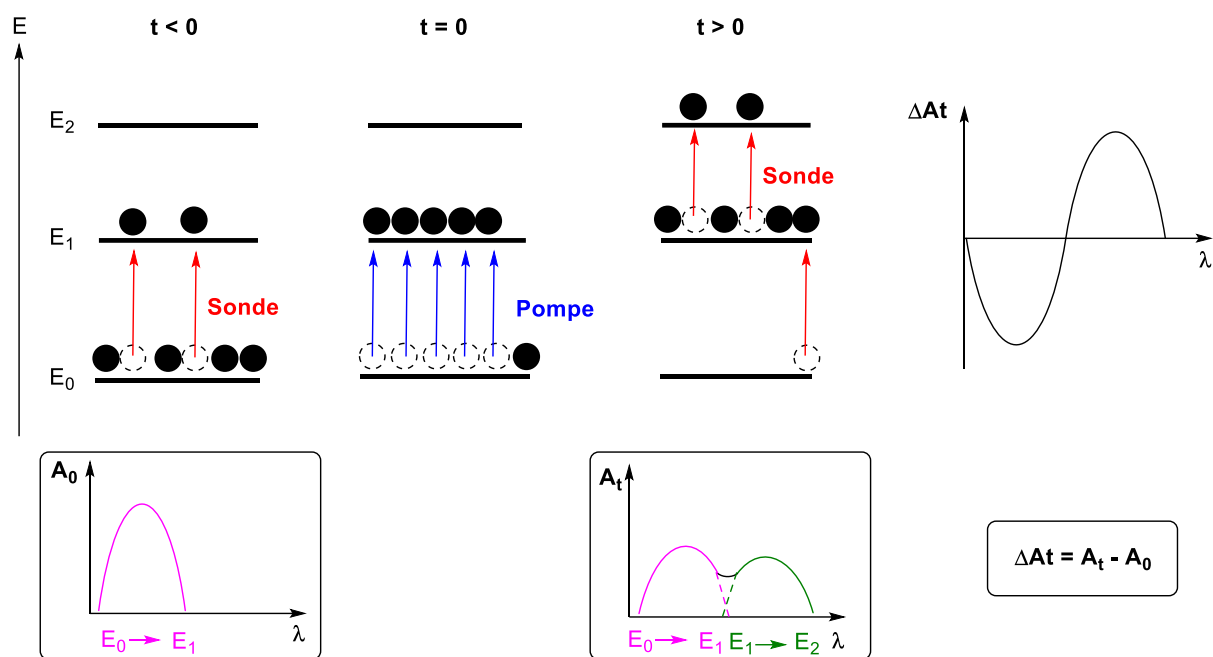


Figure 45 : Schéma simplifié du principe de la spectroscopie d'absorption transitoire (adapté de <https://www.edinst.com/fr/blog/30906-2/>)

Les spectres d'absorption transitoire de trois échantillons ont été mesurés (cf. partie expérimentale pour l'instrumentation) : DMA + BP, DMA + **1**, DMA + **1** + acrylate d'éthyle. Ces mesures ont été réalisées aux concentrations des réactions catalytiques avec des solutions désoxygénées par des cycles gel/vide/dégel. La longueur d'onde d'excitation du pulse laser est de 355 nm, c'est-à-dire dans la transition électronique $n \rightarrow \pi^*$ de la BP. Les spectres obtenus sont tridimensionnels : le temps en ordonnée, la longueur d'onde (sonde) en abscisse et ΔA en échelle de couleur.

L'expérience impliquant la benzophénone et la DMA a été réalisée comme contrôle du *set-up*, cette expérience ayant été décrite par Mataga *et coll.*²⁶⁷ Les signaux observés sont similaires à ceux décrits par Mataga (figure 46). L'absorption à ~ 470 nm correspond au radical cation de la DMA, l'état triplet de la BP absorbe à ~ 525 nm, le radical cétyle à ~ 550 nm et le radical anion de la BP à ~ 670 nm. L'observation du radical cation de la DMA et du radical anion de la BP est en accord avec la présence d'un transfert d'électron photoinduit de la DMA vers l'état triplet de la BP. L'évolution temporelle à 460 nm et 670 nm du radical cation de la DMA et du radical anion de la BP (figures 49-50) révèle qu'au moins deux processus réactionnels en compétition sont à l'œuvre, lié au fait qu'aux concentrations de l'expérience (similaires à celles de la catalyse), une partie de la DMA et de la BP forment un complexe à l'état fondamental.

[267] Miyasaka, H., Morita, K., Kamada, K., Mataga, N., *Bull. Chem. Soc. Jap.*, **1990**, 63, 3385–3397.

Mataga *et coll.* ont ainsi mis en évidence deux types de PET, un « statique » dans le complexe, et un « dynamique » entre la BP et la DMA qui diffusent séparément. Le processus rapide de décroissance de l'absorbance à 460 nm et 670 nm ($\tau = 0,6$ ns) est attribué à la recombinaison des charges du radical cation de la DMA et du radical anion de la BP générés par photoexcitation du complexe à l'état fondamental. Le processus lent ($\tau_{460} > 200$ ns, $\tau_{670} = 63$ ns) correspond à la disparition des radicaux générés par photoexcitation de la DMA et BP non-associées à l'état fondamental et donc diffusant séparément.

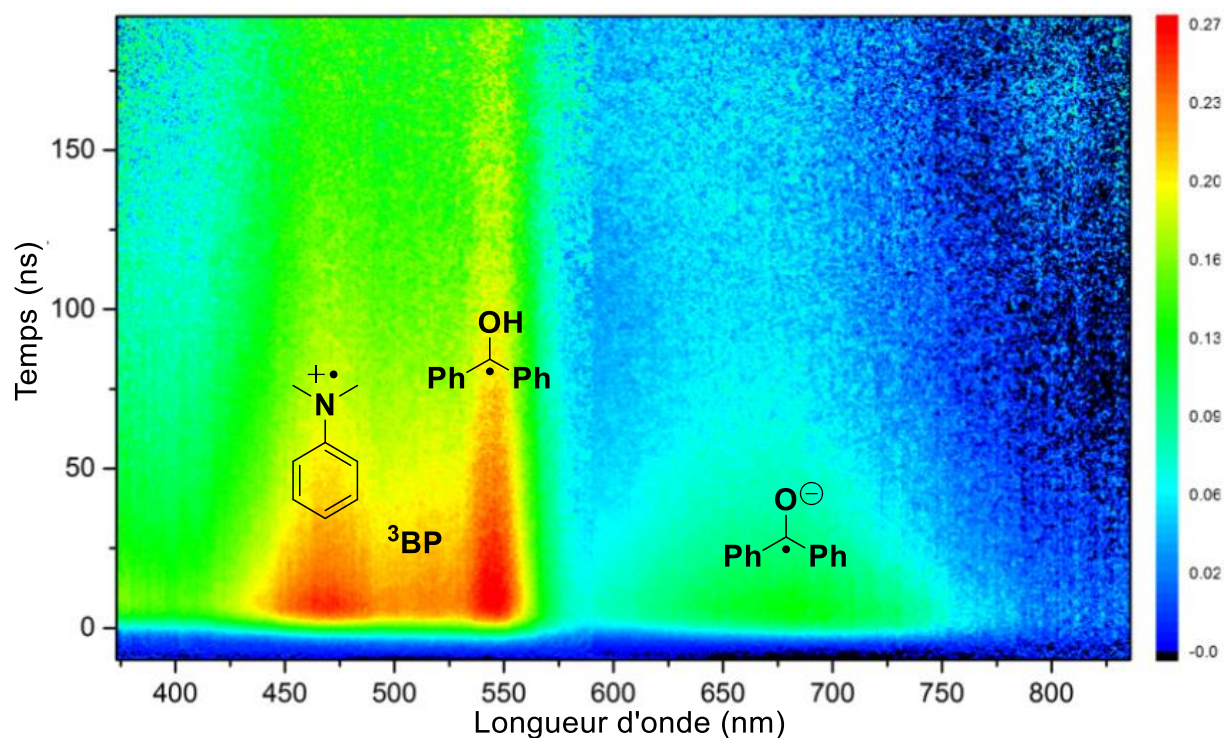


Figure 46 : Spectre d'absorption transitoire (échelle de 200 ns) d'une solution (CH₃CN) de
DMA (0,3 M) + BP (0,01 M)

La disparition rapide du signal à 670 nm pourrait être attribuée à un transfert d'électron du radical anion de BP-CO₂⁻ vers Cu^{II}. A noter que la présence d'acrylate d'éthyle n'influe pas sur les temps de vie de ces espèces transitoires (figures 49-50). Les signaux caractéristiques des différentes espèces sont également observés pour les échantillons composés de DMA et **1** (figure 47), et DMA, **1** et l'acrylate d'éthyle (figure 48). Les cinétiques de disparition du radical cation de la DMA sont similaires à celles observées avec la BP, avec un processus rapide et un lent (figure 49). Cela montre qu'en présence du complexe **1**, il est probable qu'une partie de la BP de BP-CO₂⁻ forme un complexe à l'état fondamental avec la DMA. La présence du cuivre (II) semble avoir un impact plus important sur la cinétique de décroissance du radical anion de la BP avec une composante rapide qui devient majoritaire (figure 50).

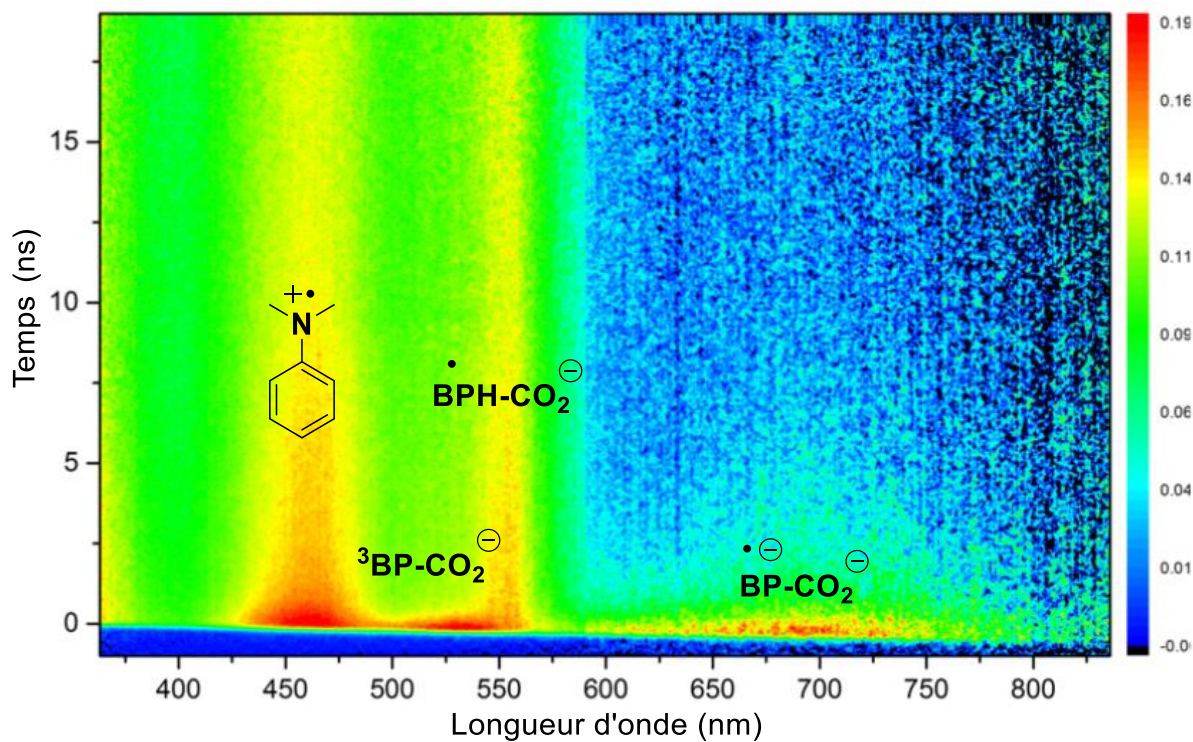


Figure 47 : Spectre d'absorption transitoire (échelle de 20 ns) d'une solution (CH₃CN) de
DMA (0,3 M) + **1** (0,04 M)

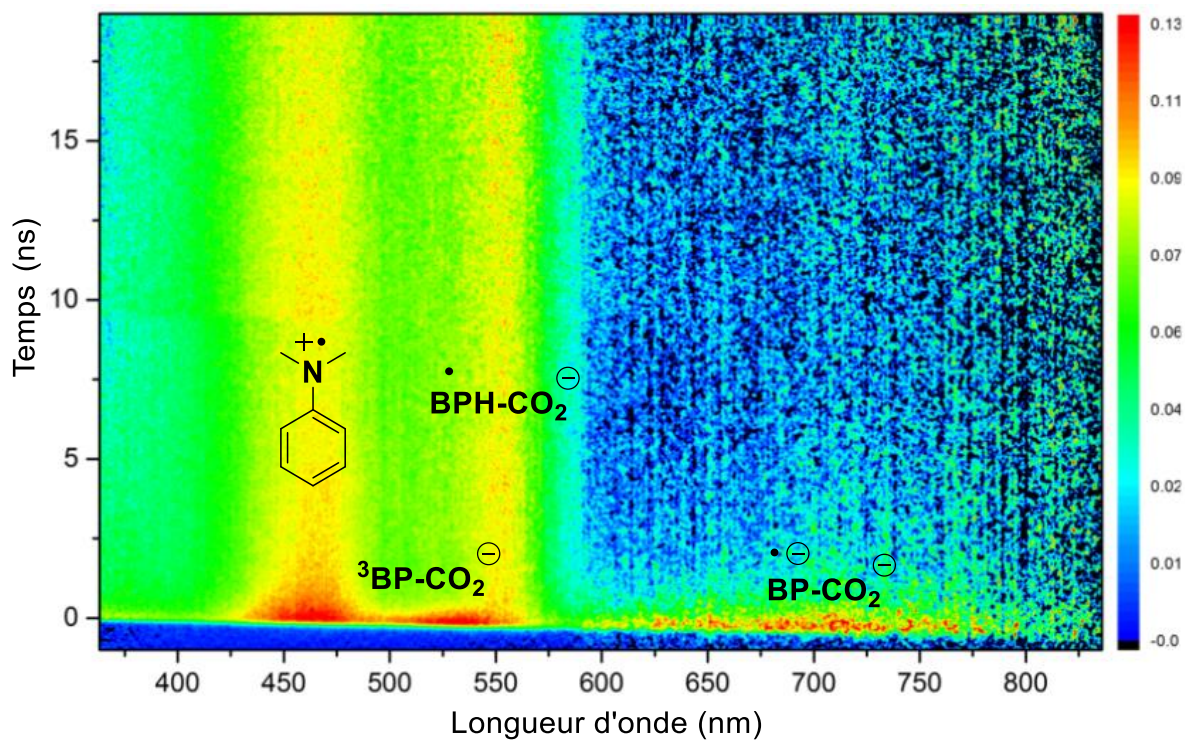


Figure 48 : Spectre d'absorption transitoire (échelle de 20 ns) d'une solution (CH₃CN) de
DMA (0,3 M) + **1** (0,04 M) + acrylate d'éthyle (0,1 M)

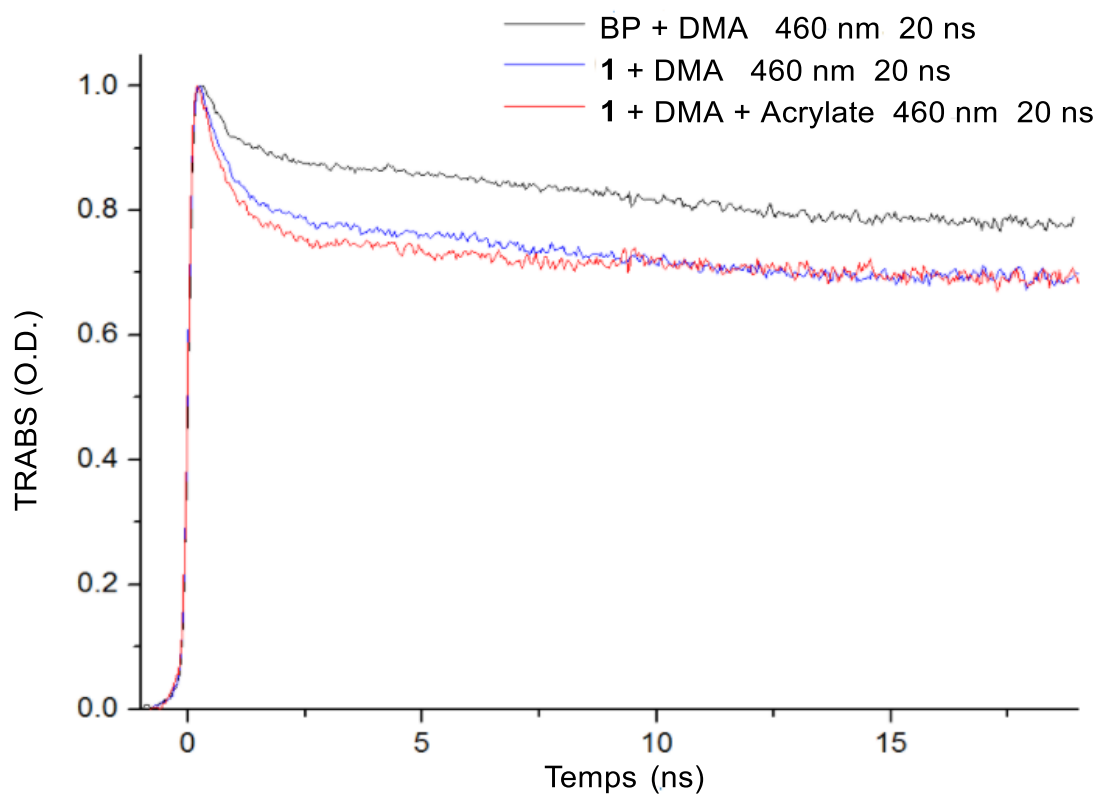


Figure 49 : Evolution temporelle de l'absorption mesurée à 460 nm (échelle de 20 ns) correspondant au radical cation de la DMA

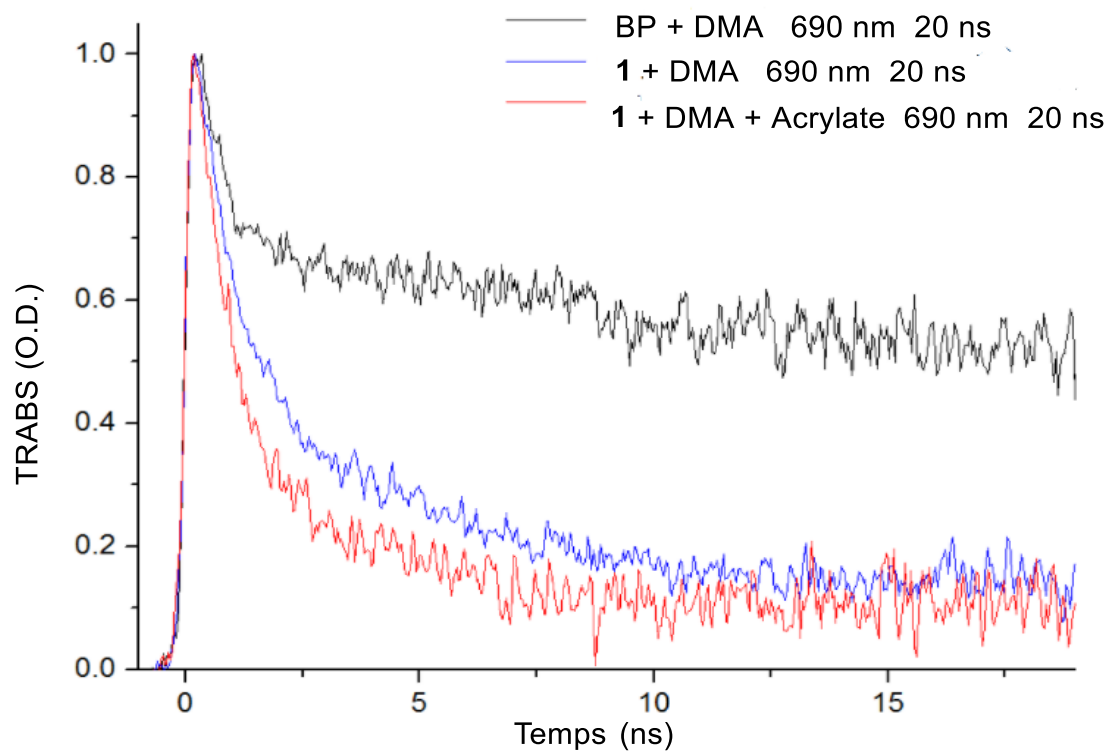


Figure 50 : Evolution temporelle de l'absorption mesurée à 690 nm (échelle de 20 ns) correspondant au radical anion de $BPCO_2^-$

III – 6 – Impact de la nature du ligand sur la réactivité

Le mécanisme proposé est ainsi supporté par les expériences décrites précédemment. Néanmoins, elles ne permettent pas de répondre à une question centrale : pourquoi la réaction photocatalysée par le complexe **1** est bien plus efficace et sélective que lorsque le couple BP/Cu(OAc)₂ est utilisé ?

Une différence évidente entre **1** et BP/Cu(OAc)₂ étant la présence du ligand DMEDA dans **1**, nous avons comparé l'activité des complexes de cuivre (II) photoréductibles **366-369** (préalablement synthétisés par le Dr Redouane Beniazza et disponibles au laboratoire) (schéma 108).

A noter que tous les complexes ont été caractérisés par diffraction des rayons X, que la synthèse et la caractérisation des complexes **366** et **369** a été préalablement décrite,^{198,268} et que les synthèses et caractérisations de **367** et **368** ne seront pas décrites dans ce manuscrit.

La principale conclusion de cette étude est que les complexes **1**, **366** et **367** dans lesquels le cuivre est ligandé par une diamine avec des liaisons N–H (DMEDA, EDA) sont très actifs, alors que les complexes **365** et **366** dans lesquels il n'y a pas de ligand diamine ou alors une diamine sans liaison N–H (TMEDA) sont inactifs, c'est-à-dire que des traces d'un mélange de **61**, du produit cyclisé **62** et d'oligomères sont observées. Il semblerait donc que la présence ou l'absence de liaisons N–H sur le ligand joue un rôle prépondérant dans l'activité catalytique.

Nous proposons que l'espèce intermédiaire Cu-alkyle ou Cu-énolate formée par réaction de Cu^I ou Cu⁰ avec l'intermédiaire radicalaire soit stabilisée par une liaison hydrogène intramoléculaire impliquant les N–H du ligand DMEDA conduisant à un piégeage plus efficace du radical **C** (schéma 107).

[268] Jochyms, Q., Guillot, P., Mignard, E., Vincent, J.-M., *Dalton Trans.*, **2015**, 44, 19700–19707.

CHAPITRE IV : ALKYLATION D'ANILINES PHOTOCATALYSEE PAR UN COMPLEXE
(DMEDA)Cu^{II}-BP

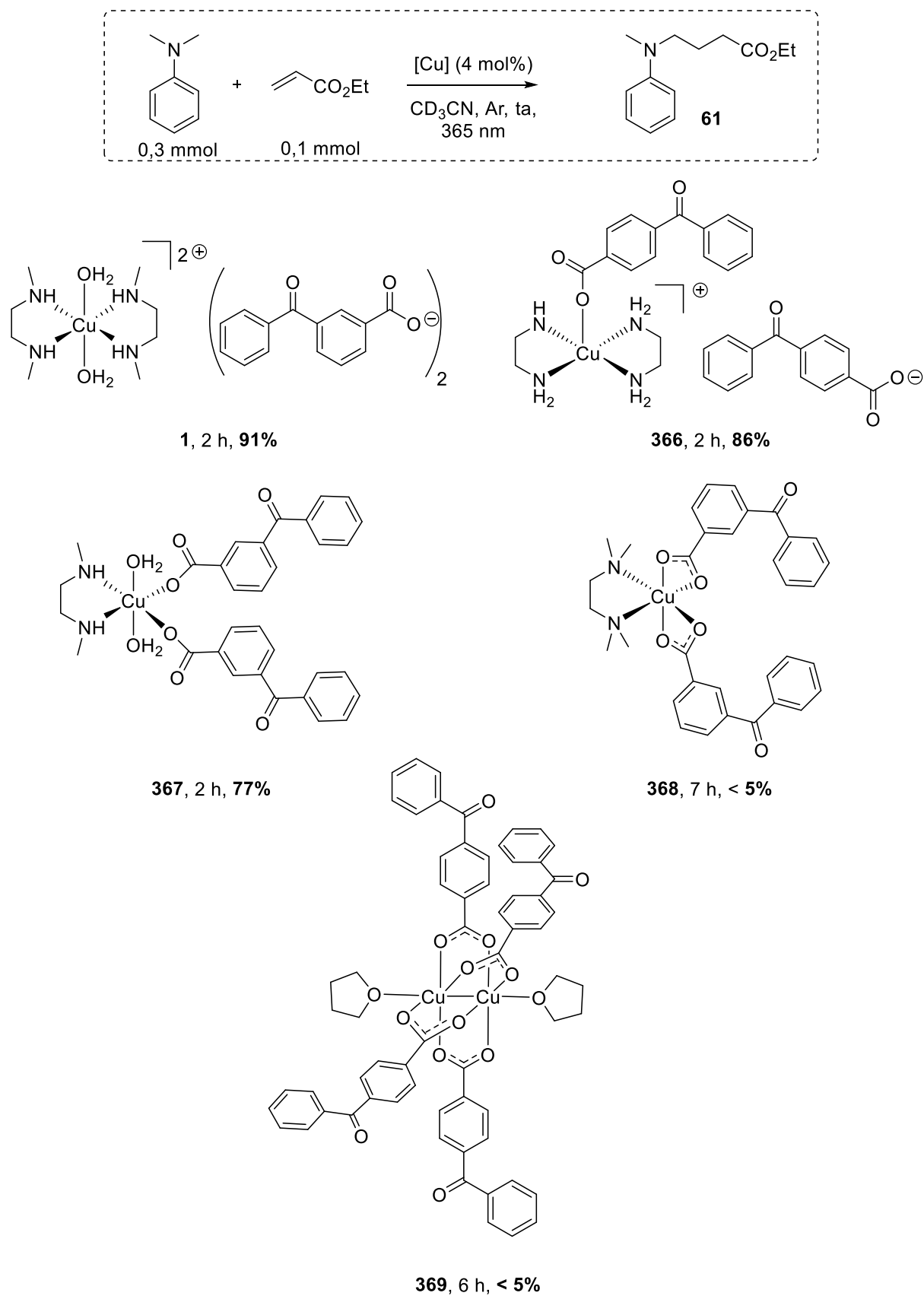


Schéma 108 : Comparaison de l'activité catalytique des complexes photoréductibles pour la réaction de la *N,N*-diméthylaniline et l'acrylate d'éthyle

III – 7 – Modélisation

En collaboration avec R. Méreau (groupe Chimie Théorique, ISM) une étude visant à modéliser et calculer les énergies de stabilisation de complexes [Cu^{II}(DMEDA)₂(radical **C**)]⁺ a été entreprise. Les résultats préliminaires obtenus pour deux structures qui résulteraient de la réaction de [Cu^I(DMEDA)₂]⁺ avec le radical **C** sont présentés dans la figure 51.

Dans **371** une liaison Cu^{II}-C est présente alors que dans **370** c'est une liaison Cu^{II}-O correspondant à la coordination de la forme mésomère du radical **C**. Dans la structure minimisée de **370**, Cu^{II} se trouve dans une géométrie pyramidale à base carrée similaire à celle trouvée à l'état solide pour le complexe **366** (figure 51).¹⁹⁸ Les 4 atomes d'azote sont dans le plan carré, alors que l'atome d'oxygène occupe la position axiale ($d_{\text{Cu-O}} = 2.13 \text{ \AA}$). Une liaison H est présente entre un N-H et l'atome d'oxygène du OEt dans **370** ($d_{\text{N-O}} = 2.91 \text{ \AA}$). Les distances Cu-N sont d'environ 2.10 Å. Il est à noter l'analogie remarquable entre la structure calculée pour **370** et celle de **366** déterminée par diffraction des RX dans laquelle un des atomes d'oxygène du carboxylate occupe la position axiale ($d_{\text{Cu-O}} = 2.30 \text{ \AA}$) alors que l'autre atome d'oxygène interagit par liaison hydrogène avec un des N-H de la diamine ($d_{\text{N-O}} = 2.92 \text{ \AA}$). Les distances Cu-N sont d'environ 2.01 Å.

Pour **371**, la sphère de coordination se rapproche plus d'une bipyramide trigonale distordue avec une liaison Cu-C de 2.14 Å et des liaisons Cu-N ayant des longueurs très différentes de 2.14, 2.51, 2.22 et 2.10 Å. A noter que dans cette géométrie deux liaisons H sont présentes, c'est-à-dire entre les N-H d'un même ligand et les atomes d'oxygène du OEt ($d_{\text{N-O}} = 3.40 \text{ \AA}$) et d'azote de l'aniline ($d_{\text{N-N}} = 3.11 \text{ \AA}$).

Enfin, les valeurs de $\Delta G(\text{stab})$ indiquent que **370** ($\Delta G(\text{stab}) = -38.7 \text{ kcal/mol}$) serait significativement plus stable que **371** ($\Delta G(\text{stab}) = -24.5 \text{ kcal/mol}$), faisant de **370** un intermédiaire potentiel entre le radical **C** et le produit hydroalkylé. Des calculs sont en cours sur des complexes de cuivre (I).

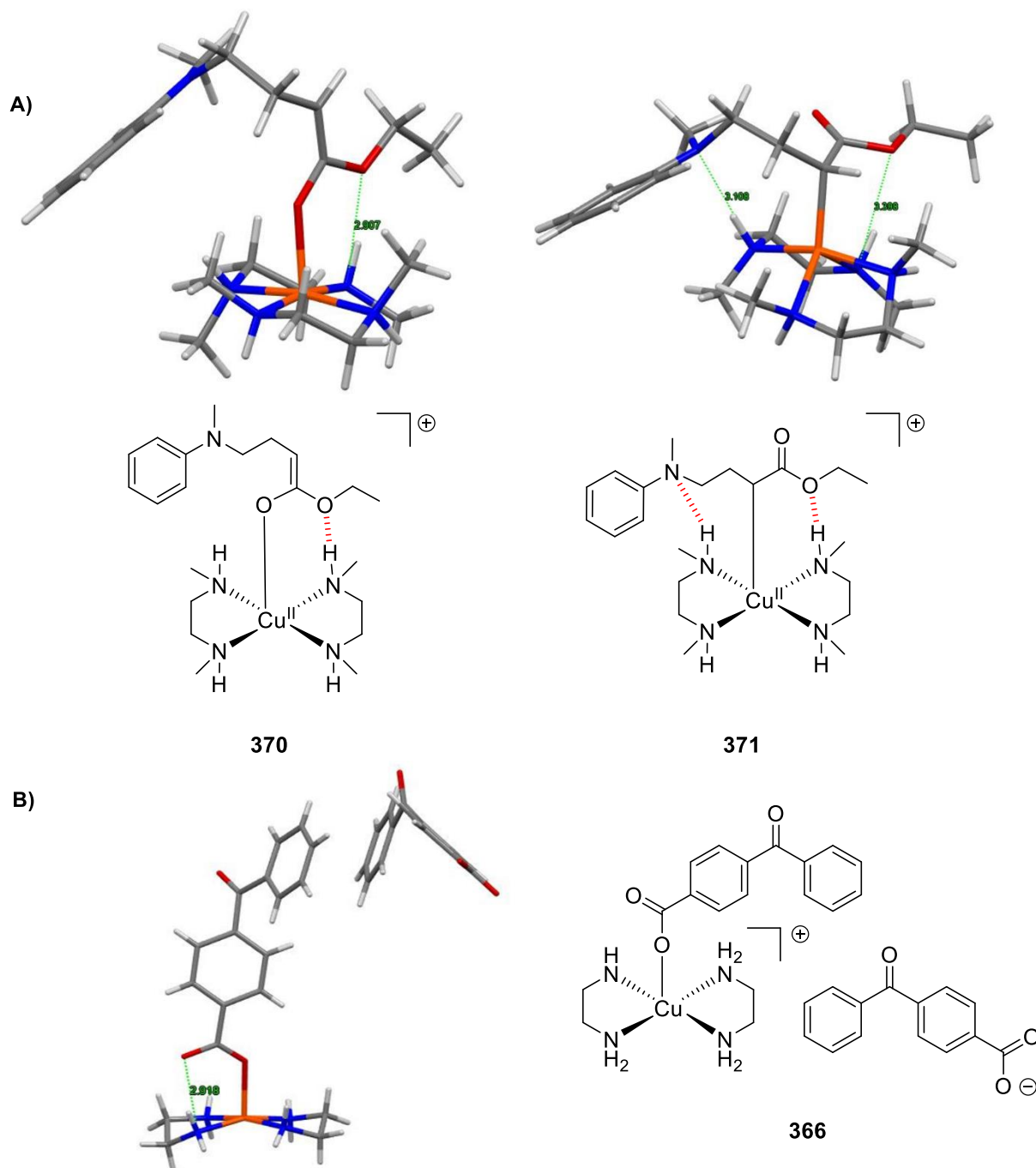


Figure 51 : A) Modélisation de complexes de Cu(II) comme intermédiaires potentiels entre le radical **C** et les produits d'hydroalkylation B) Structure cristallographique du complexe **366**

Afin d'étudier plus en détail l'impact des ligands diamine sur la sélectivité de la fonctionnalisation d'anilines, des réactions contrôlées impliquant d'autres accepteurs de Michael ont été réalisées. L'efficacité de **1** est comparée au système BP/Cu(OAc)₂ et au complexe **368** (schéma 109).

CHAPITRE IV : ALKYLATION D'ANILINES PHOTOCATALYSEE PAR UN COMPLEXE (DMEDA)Cu^{II}-BP

De manière très différente de l'acrylate d'éthyle, l'acrylonitrile, la méthylvinylcétone, la cyclohexénone et la 4-vinylpyridine réagissent efficacement lorsque BP/Cu(OAc)₂ ou **368** sont utilisés comme catalyseurs. Les meilleurs rendements sont néanmoins obtenus avec le complexe **1**.

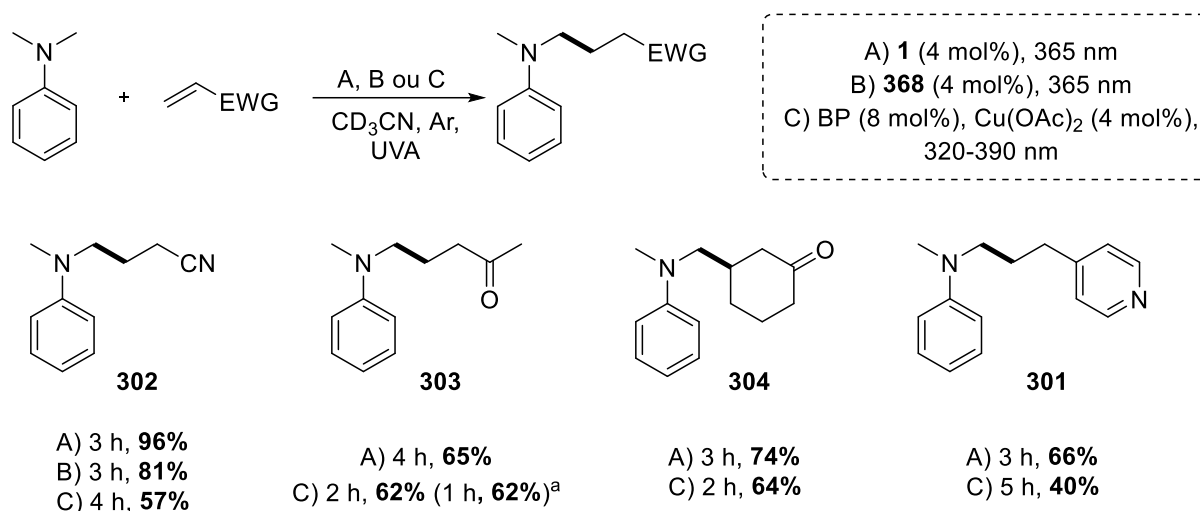


Schéma 109 : Comparaison de systèmes catalytiques pour l'hydroalkylation de divers accepteurs de Michael ^a irradiation par LED 365 nm

La différence de réactivité importante observée avec l'acrylate d'éthyle comparée aux autres accepteurs de Michael peut être attribuée à sa plus grande réactivité dans les réactions de polymérisation radicalaire en chaîne. En effet, les constantes de vitesse de propagation des acrylates ($K_p(60^\circ\text{C}) = 3.14 \cdot 10^4 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$ pour l'acrylate de méthyle, $K_p(60^\circ\text{C}) = 3.45 \cdot 10^4 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$ pour l'acrylate de butyle)^{269,270} sont plus élevées que celle de l'acrylonitrile par exemple ($K_p(60^\circ\text{C}) = 6890 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$)²⁷¹

L'utilisation du complexe **1** est donc particulièrement favorable pour l'hydroalkylation d'alcènes hautement polymérisables comme les acrylates. Pour les alcènes moins réactifs, le système BP/Cu(OAc)₂ peut être utilisé, bien qu'une baisse significative de rendement soit observée par rapport au complexe **1**.

[269] Junkers, T., Schneider-Baumann, M., Koo, S. S. P., Castignolles, P., Barner-Kowollik, C., *Macromolecules*, **2010**, *43*, 10427–10434.

[270] Asua, J. M., Beuermann, S., Buback, M., Castignolles, P., Charleux, B., Gilbert, R. G., Hutchinson, R. A., Leiza, J. R., Nikitin, A. N., Vairon, J.-P., van Herk, A. M., *Macromol. Chem. Phys.*, **2004**, *205*, 2151–2160.

[271] Junkers, T., Koo, S. P. S., Barner-Kowollik, C., *Polym. Chem.*, **2010**, *1*, 438–441.

IV – Hydroalkylations énantiosélectives : études préliminaires

Si des intermédiaires tels que **370** ou **371** (figure 51) sont formés lors de l'étape du transfert d'atome d'hydrogène sur le radical **C**, il peut être envisagé de réaliser des hydroalkylations énantiosélectives, notamment en utilisant des ligands du cuivre chiraux. Pour ce faire, le précatalyseur **372** (un intermédiaire de la préparation du complexe **1**)¹⁹⁵ a été synthétisé à partir du triflate de cuivre (II) (schéma 110).

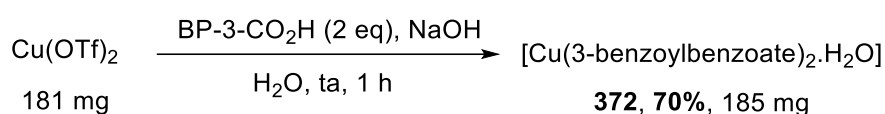


Schéma 110 : Préparation du précatalyseur **369**

Les premiers tests ont été réalisés sur la réaction entre la DMA et le 2-méthylacetamidoacrylate, en présence de 4 mol% du précatalyseur **372** et de 8 mol% d'un des ligands chiraux **373-375** (schéma 111). Un changement d'aspect de la solution de bleu clair trouble à bleu/violet limpide est observé après ajout du ligand. L'utilisation du ligand **373** permet d'obtenir le produit **297** efficacement (76%), mais un excès énantiomérique quasi-nul est mesuré. Un rendement plus faible (42%) et un mélange racémique sont obtenus avec le ligand **374** diméthylé.

Le complexe généré *in situ* après addition de la 1,2-diphényléthane-1,2-diamine **375** n'étant pas soluble dans l'acétonitrile, la réaction a été réalisée dans le benzonitrile. A température ambiante, la réaction est efficace et un très faible excès énantiomérique est obtenu (65%, 6,4% ee). Afin d'améliorer la sélectivité de la transformation, la réaction a été réalisée à 0°C, mais une diminution du rendement et de l'excès est observée. Enfin, l'utilisation des ligands bisoxazoline **376** et Pybox **377** mènent à de très faibles rendements et excès énantiomériques.

Les excès obtenus sont globalement très faibles, une optimisation de cette réaction est nécessaire : l'utilisation de ligands et/ou accepteurs plus encombrés notamment pourrait permettre une meilleure induction de chiralité. Ces résultats préliminaires ne permettent pas de confirmer la formation d'intermédiaires tels que **370** ou **371**.

CHAPITRE IV : ALKYLATION D'ANILINES PHOTOCATALYSEE PAR UN COMPLEXE
(DMEDA)Cu^{II}-BP

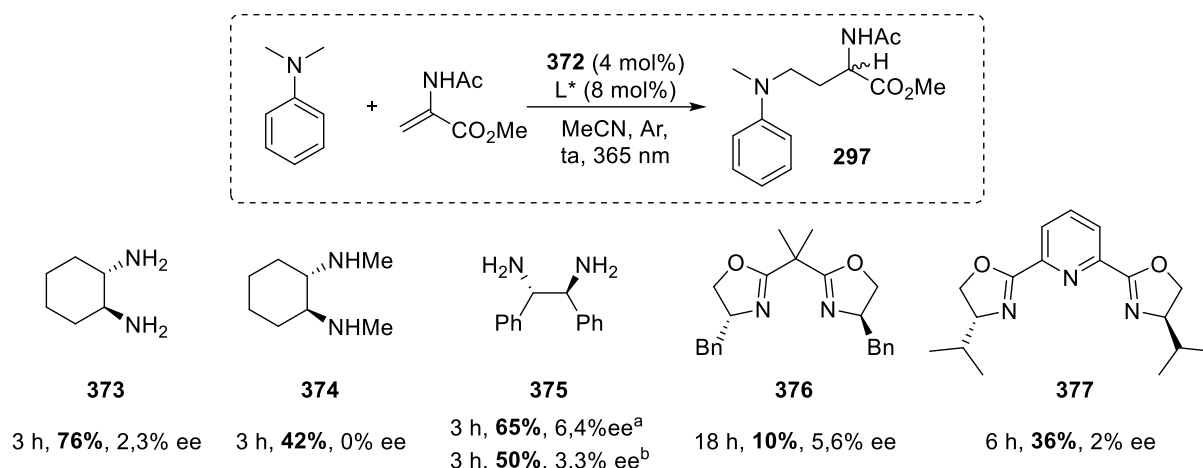


Schéma 111 : Tests d'hydroalkylation énantiosélective du 2-méthylacétamidoacrylate ^aPhCN comme solvant ^bPhCN, 0°C

Dans un second temps, la cyclohexénone a été utilisée en tant qu'accepteur, afin de vérifier si l'addition du radical α -amino sur l'alcène peut être contrôlée par l'environnement chiral du complexe de cuivre (schéma 112). En effet, le complexe de cuivre (II) pourrait jouer le rôle d'acide de Lewis, et interagir avec l'accepteur.

Les ligands **373**, **375** (dans le benzonitrile) et **377** ont été testés : les rendements obtenus sont modérés/bons, en revanche, des mélanges racémiques sont obtenus.

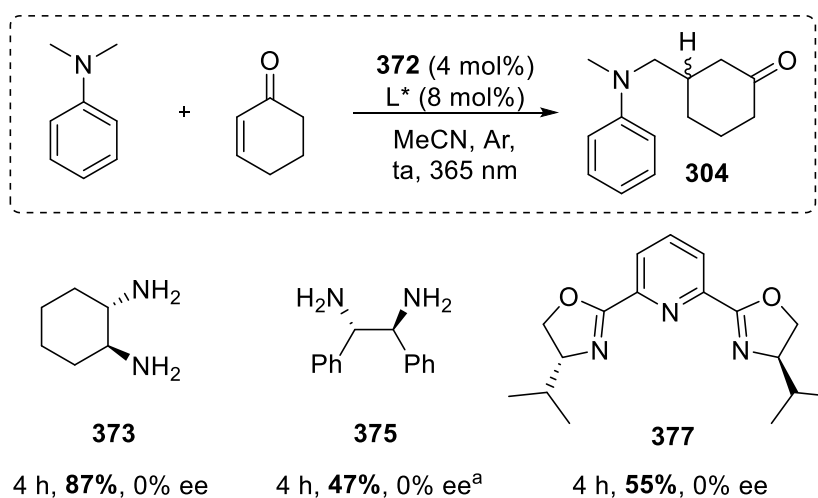


Schéma 112 : Tests d'hydroalkylation énantiosélective de la cyclohexénone ^aPhCN utilisé

CHAPITRE IV : ALKYLATION D'ANILINES PHOTOCATALYSEE PAR UN COMPLEXE
(DMEDA)Cu^{II}-BP

Ces résultats préliminaires semblent indiquer que l'étape d'addition du radical α -amino sur l'accepteur ne peut être contrôlée par l'environnement du complexe de cuivre, mais cette étude nécessite une étude plus poussée afin de confirmer cette hypothèse.

Inspirés par des travaux utilisant une combinaison de catalyse photorédox et d'un acide de Brønsted chiral, décrits dans le chapitre I (partie III-2-A-b, schéma 52 et figure 25),^{157,158} la réaction de la DMA avec le 2-méthylacétamidoacrylate ou la cyclohexénone a été réalisée en présence d'une quantité catalytique de **143** (schéma 113). Cet acide phosphorique a été synthétisé par Kalyan Dhara (post-doctorant, CSH, Université de Bordeaux).

Le produit **297** a été obtenu avec un faible rendement (28% dans MeCN, 27% dans PhCN) et un mélange racémique a été obtenu. Dans le cas de la cyclohexénone, la réaction est efficace, mais aucun excès énantiomérique n'a été mesuré.

Ces résultats sont peu prometteurs, mais ils nécessitent tout de même une optimisation au niveau de la charge catalytique ainsi que de la nature de l'acide de Brønsted chiral.

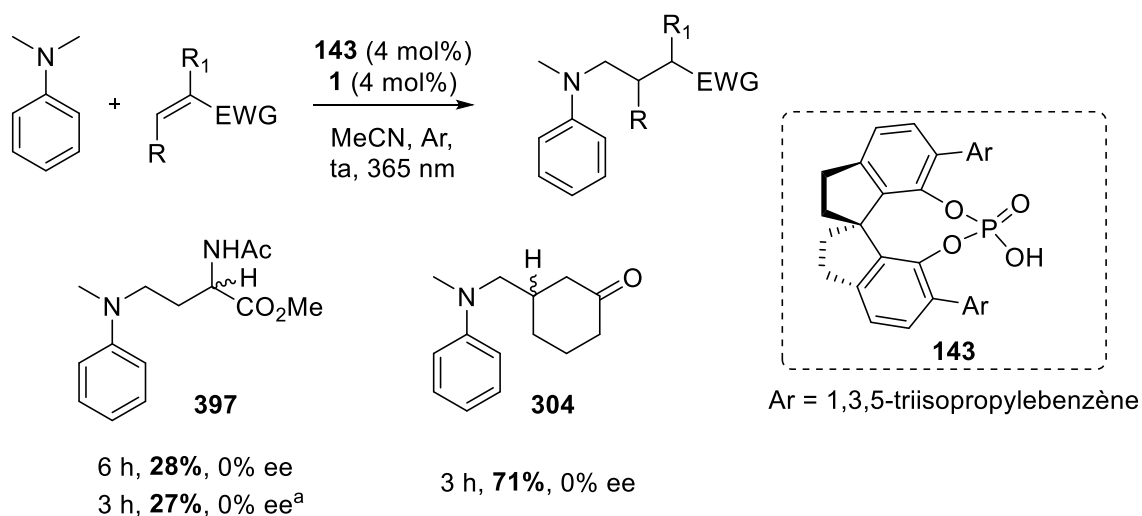


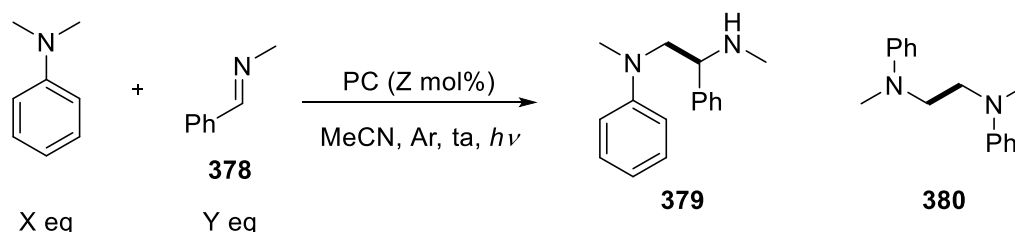
Schéma 113 : Tests d'hydroalkylation énantiosélective par co-catalyse acide ^aPhCN utilisé

V – Hydroalkylations d'imines : résultats préliminaires

Au cours de l'étude du champ d'application de la fonctionnalisation d'anilines photocatalysée par **1**, les liaisons C=C d'accepteurs de Michael variés ont pu être efficacement hydroalkylées. Afin de valoriser cette méthodologie, la fonctionnalisation d'insaturations C=N d'imines a également été étudiée.

Dans les conditions usuelles d'alkylation des anilines, la réaction entre la *N,N*-diméthylaniline et la benzyldène méthylamine **378** a conduit à la 1,2-diamine **379** avec un rendement modéré de 49% (tableau 8, entrée 1). Après ce résultat encourageant, un processus d'optimisation a été entrepris. A noter que le sous-produit majoritaire **380** issu d'une recombinaison radicalaire de deux radicaux α -amino est observé. L'utilisation de l'imine en excès conduit au produit **376** avec seulement 23% de rendement (entrée 2). En revanche, lorsque l'aniline est utilisée en large excès (entrée 3), le produit est obtenu avec un rendement satisfaisant de 61%. Lorsque la réaction est réalisée avec 8 mol% de benzophénone à la place de **1**, une baisse de rendement de **379** est observée (entrées 4 et 5).

Tableau 8 : Optimisation de l'hydroalkylation de **375** par la *N,N*-diméthylaniline



Entrée	X	Y	PC	Z	$h\nu$	Temps	Rdt
1	3	1	1	4	LED 365 nm	4 h	49%
2	1	2	1	4	LED 365 nm	20 h	23%
3	5	1	1	4	LED 365 nm	15 h	61%
4	3	1	BP	8	1 x CCM	1 h	40%
5	1	1,5	BP	8	1 x CCM	1 h	24%
6	3	1	/	/	1 x CCM	7 h	49%
7	3	1	/	/	LED 370 nm	22 h	< 5%

De nombreux travaux décrivent les propriétés photochimiques des imines aromatiques, qui peuvent être comparées à celles des cétones aromatiques.^{272,273}

[272] Kandappa, S. K., Valloli, L. K., Ahuja, S., Parthiban, J., Sivaguru, J., *Chem. Soc. Rev.*, **2021**, 50, 1617–1641.

[273] Padwa, Albert., *Chem. Rev.*, **1977**, 77, 37–68.

Une réaction de contrôle a donc été réalisée en absence de photocatalyseur (entrées 6 et 7), contrôle qui a conduit à l'obtention de **379** avec un rendement de 49% lorsque le système d'irradiation utilisé est une lampe CCM (320-390 nm, entrée 6). En revanche, aucune réactivité n'est observée lorsqu'une LED Kessil® centrée à 370 nm est utilisée (entrée 7). Cette réaction est photocatalysée par l'imine, et nécessite une irradiation de haute énergie (< 360 nm).

Le spectre d'absorption de l'imine **378** (0,1 M dans MeCN) présenté en figure 52 révèle que ce composé possède une absorbance significative entre 330 et 360 nm correspondant probablement au pied de bande de la transition électronique n→π* de l'imine.

Deux mécanismes peuvent être proposés (schéma 114). Dans le mécanisme A, l'activation des réactifs se ferait *via* un transfert d'électron photoinduit dans un complexe à transfert de charge (CTC) de l'aniline vers l'imine, alors que dans le mécanisme B l'activation serait réalisée par un transfert d'électron de l'aniline vers l'état triplet de l'imine. La paire radical anion/radical cation photogénérée évoluerait par mésomérie, transfert de proton et couplage radicalaire croisé pour conduire au produit d'hydroalkylation **379**.

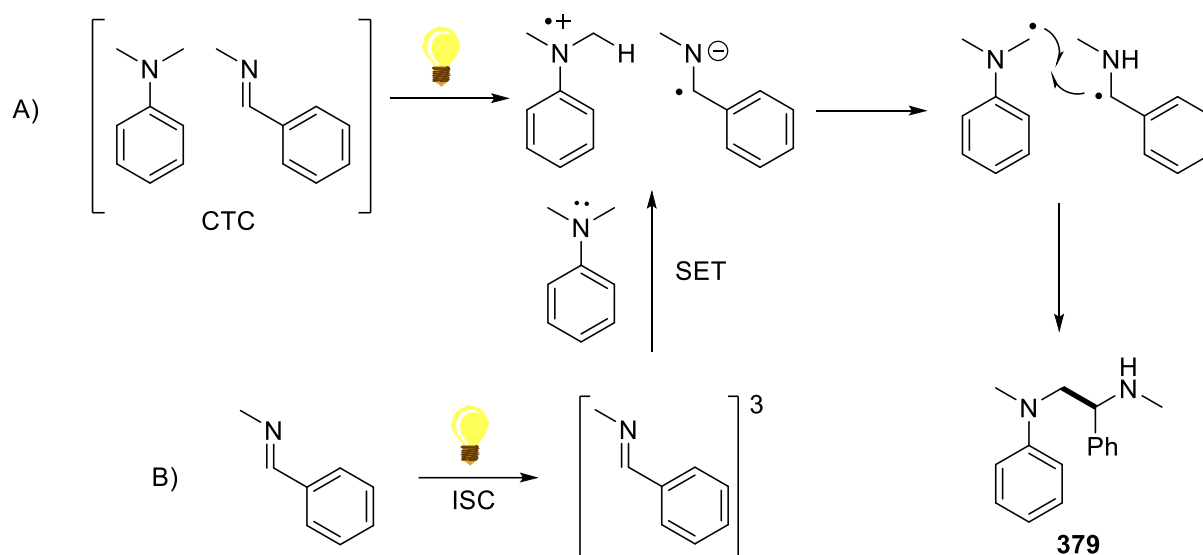


Schéma 114 : Hypothèse préliminaire pour le mécanisme d'hydroalkylation d'imines

Afin de déterminer si un complexe de transfert de charge entre l'aniline et l'imine se forme en solution, des analyses par spectroscopie UV-Visible ont été réalisées (figure 52). Les spectres d'absorption de l'aniline (bleu clair), l'imine (bleu foncé) et d'un mélange 1 : 1 (orange) ont été mesurés. Le spectre mesuré pour le mélange correspond à l'addition des absorbances de l'aniline et de l'imine, indiquant qu'un complexe de transfert de charge n'est pas formé. La réactivité observée est donc probablement liée à la photochimie de l'état triplet de l'imine.

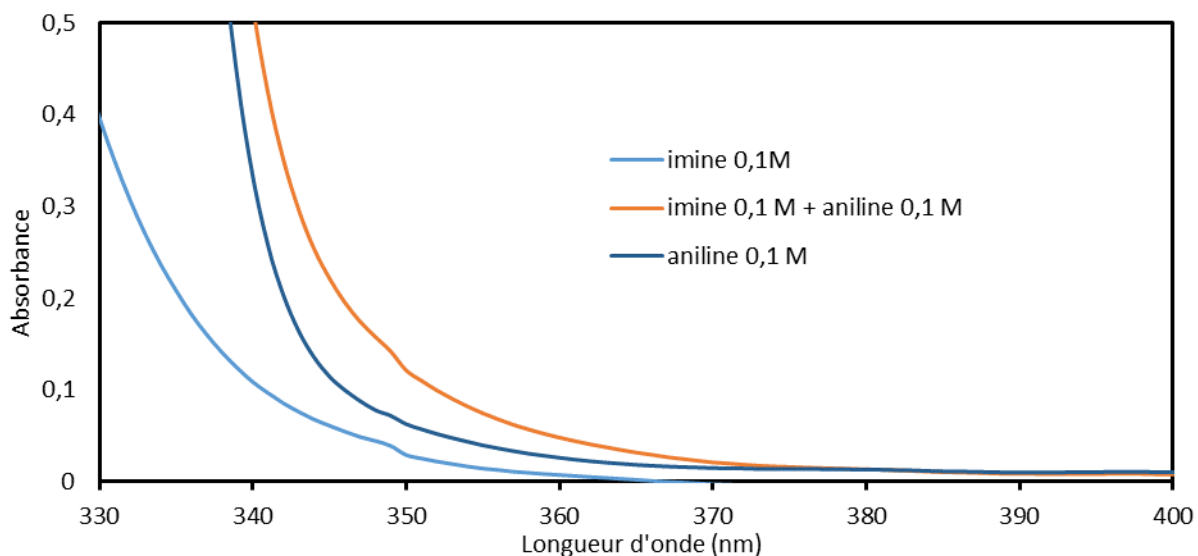


Figure 52 : Tentative de mise en évidence de la formation d'un complexe de transfert de charge entre la DMA et l'imine **378** dans l'acétonitrile

Dans une tentative de favoriser un complexe de transfert de charge entre l'aniline et l'imine, l'effet d'un ajout d'un acide de Brønsted a été étudié. Les spectres d'absorption présentés dans la figure 53 montrent en effet que l'ajout d'APTS au mélange aniline + imine entraîne l'apparition d'une bande d'absorption très large dans le visible, la solution se colorant en jaune, en accord avec la formation d'un CTC.

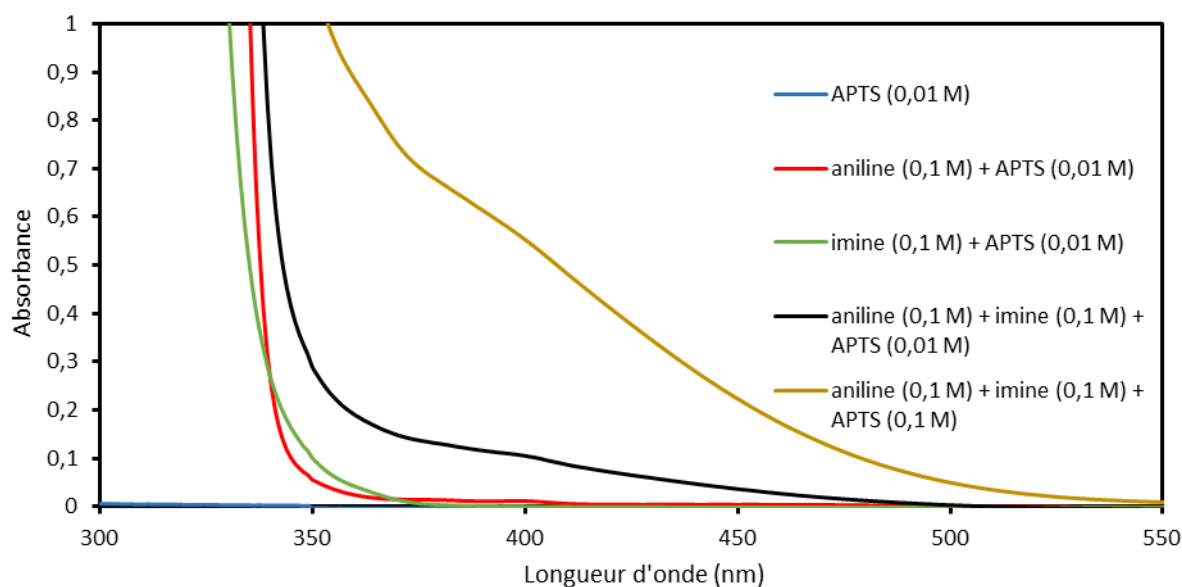


Figure 53 : Etude de la formation d'un complexe de transfert de charge en présence d'un acide de Brønsted

*CHAPITRE IV : ALKYLATION D'ANILINES PHOTOCATALYSEE PAR UN COMPLEXE
(DMEDA)Cu^{II}-BP*

Nous avons montré dans ce chapitre que l'utilisation d'un complexe photoréductible Cu^{II}/BP permet de fonctionnaliser efficacement et sélectivement une grande gamme d'anilines par réaction de type Giese photoinduite. Ce système catalytique a également été appliqué à une multi-catalyse hydroalkylation d'alcène/CuAAC. L'hydroalkylation d'imines, sans utiliser de photocatalyseur, a également été étudiée. Le mécanisme réactionnel proposé est basé sur des expériences de deutération, piégeage de radicaux et absorption transitoire, où les intermédiaires réactionnels ont pu être identifiés. Des résultats préliminaires indiquent que les ligands diamines sur le cuivre, et en particulier la présence de liaisons N-H, jouent un rôle clé dans la sélectivité observée pour l'hydroalkylation d'alcènes hautement polymérisables.

De nombreuses perspectives s'offrent après ces résultats : (i) l'optimisation et étude de la réaction d'hydroalkylation d'imines (ii) l'extension du champ d'application du complexe **1** comme catalyseur multitâche (iii) la suite de l'étude mécanistique impliquant des calculs théoriques (iv) l'optimisation d'une version énantiosélective de la réaction d'hydroalkylation d'alcènes.

CONCLUSION GENERALE - PERSPECTIVES

L'objectif principal de cette thèse était de développer des méthodologies efficaces de formation de liaisons C–C, par photocatalyse duale benzophénone/cuivre. La benzophénone, capable dans son état triplet de générer des radicaux sur une multitude de substrats, a pu être combinée à du cuivre (II), dans le premier exemple de photocatalyse duale BP/Cu pour l'alkylation de liaisons C(sp³)–H.

Dans le deuxième chapitre de ce manuscrit, une réaction d'hydroalkylation d'alcènes a été développée, permettant de fonctionnaliser une gamme de donneurs variés (amines, alcools, éthers...). La polymérisation d'accepteurs monosubstitués (acrylate d'éthyle, acrylonitrile, MVK...), majoritaire lorsque la benzophénone est utilisée seule, est fortement limitée grâce au cuivre. La méthodologie développée est facile à mettre en œuvre et repose sur l'utilisation de catalyseurs (BP, Cu(OAc)₂) et système d'irradiation (lampe type CCM) à faible coût disponibles dans tous les laboratoires de chimie. L'étude mécanistique a révélé que des espèces de basse valence du cuivre, générées *in situ*, permettent de limiter le processus de polymérisation radicalaire. Cette méthodologie s'inscrit dans un contexte où de nombreux systèmes photocatalytiques ont très récemment été développés pour la formation de liaisons C–C, en particulier *via* des réactions d'alkylation de liaisons C(sp³)–H. Du fait de ses avantages décrits précédemment, le système catalytique développé dans le chapitre II est complémentaire aux travaux existants.

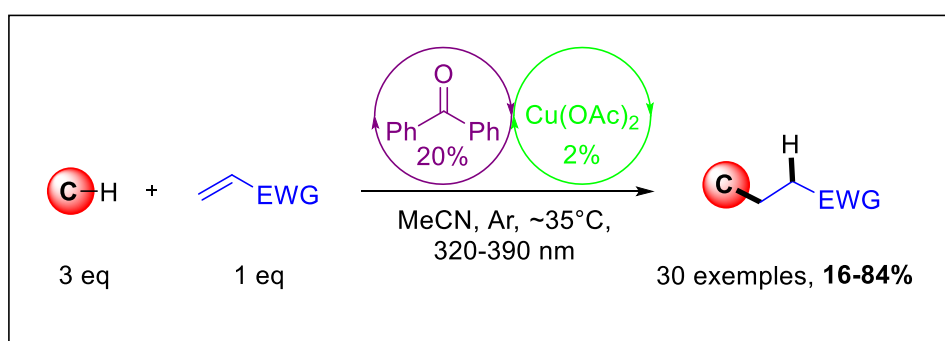


Schéma 116 : Hydroalkylation d'alcènes par catalyse duale BP/Cu(OAc)₂

Dans la deuxième partie de ce manuscrit, des résultats préliminaires sur l'hydroacylation d'alcènes photoinduite ont été décrits. Ce système de catalyse duale cuivre/aldéhyde aromatique permet de fonctionnaliser des aldéhydes aromatiques par activation C(sp²)–H, sans utiliser de photocatalyseur externe.

L'étendue du champ d'application de cette méthodologie semble limitée, mais des aldéhydes substitués de groupements alkyles ou halogènes (Cl, F) ont pu être efficacement alkylés en conditions douces.

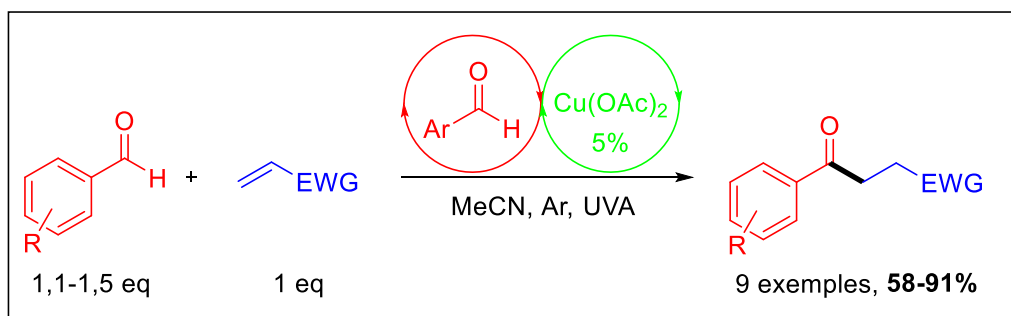


Schéma 117 : Hydroacylation d'alcènes par photocatalyse duale aldéhyde aromatique/ $\text{Cu}(\text{OAc})_2$

Dans le cas de cycles aromatiques substitués d'un atome de brome ou d'iode, une réaction d'ATRA photoinduite a été observée. Une conversion de ~ 20-30 % en produit d'ATRA a été atteinte, avant qu'une ou plusieurs espèces photogénérées ne bloquent la réaction. Des résultats préliminaires semblent indiquer que ces composés proviennent de la rupture homolytique de la liaison C–X. Une étude mécanistique doit être réalisée afin de confirmer la nature des espèces photogénérées, et ainsi tenter de les piéger afin de permettre une conversion totale de l'accepteur.

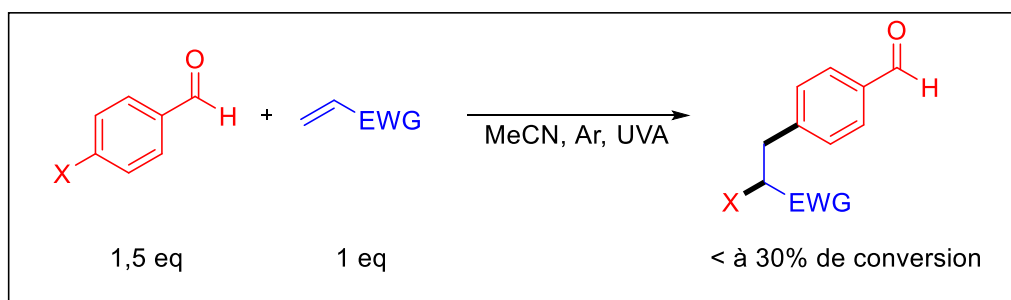


Schéma 118 : Réaction d'ATRA photoinduite

Enfin, toujours dans le but de développer des méthodes de formation de liaisons C–C en couplant la photochimie de carbonyles aromatiques avec la catalyse au cuivre, des anilines ont pu être efficacement fonctionnalisées par le complexe **1**. De nombreux anilines et accepteurs ont pu être fonctionnalisés par ce complexe photoréductible, et l'étude mécanistique réalisée a permis d'identifier les intermédiaires clés de la réaction. Des calculs théoriques semblent appuyer la formation d'un intermédiaire alkyle-cuivre ou énoate-cuivre, stabilisé par liaison hydrogène avec les ligands DMEDA du cuivre.

Cette stabilisation pourrait être la cause de la différence de sélectivité observée avec le couple BP/Cu(OAc)₂, ou avec le complexe **365** (ligand TMEDA) pour l'hydroalkylation d'acrylates.

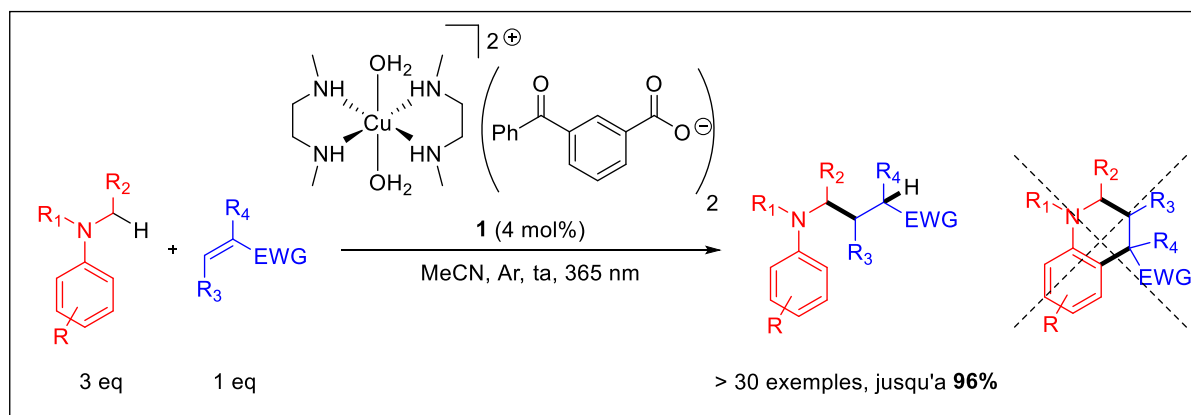


Schéma 119 : Alkylation de la liaison C–H α -amino d'anilines par le complexe photoréductible **1**

Le complexe photoréductible **1** a également été utilisé avec succès comme catalyseur multitâche, dans des réactions d'hydroalkylation d'alcène/CuAAC. L'étude du champ d'application de cette réaction est une perspective intéressante, notamment dans le domaine de la bioconjugaison. La fonctionnalisation de thioéthers, après une optimisation et l'étude du champ d'application de cette réaction, pourrait être couplée à cette réaction de CuAAC. Des processus d'optimisation de la version énantiosélective de la réaction d'hydroalkylation d'alcènes, ainsi que de l'hydroalkylation d'imines, sont également envisagés.

Globalement, des méthodologies tirant profit d'une catalyse duale carbonyle aromatique/cuivre ont pu être développées au cours de cette thèse. Le potentiel de cette catalyse duale en synthèse organique ouvre de nombreuses perspectives, et de nombreuses équipes de recherche se tournent actuellement vers cette catalyse duale pour développer de nouvelles transformations. Dans le cadre de cette thèse, l'utilisation de cuivre a permis de « révéler » le potentiel synthétique de la benzophénone en tant que photocatalyseur.

PARTIE EXPERIMENTALE

I – General information

All reagents were obtained from commercial sources and used as received, except when specified. NMR analyses were carried out on a Bruker AvanceII-300 spectrometer (300 MHz for ^1H , 75 MHz for ^{13}C and 282 MHz for ^{19}F). The chemical shifts (δ) for carbon and proton resonances are given compared to the residual solvent peak and are expressed in ppm. The following abbreviations were used to explain the multiplicities : s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet, br = broad. Mass spectra were recorded at the CESAMO (ISM, University of Bordeaux, France, <http://cesamo.ism.u-bordeaux1.fr/>) using electrospray ionisation (ESI), field ionization (FI) or electron impact ionization (EI). HRMS ESI spectra were obtained on a QStar Elite mass spectrometer (Applied Biosystems) using positive polarity electrospray ionization mode. Electron impact ionization (EI) mass spectra were obtained on an ISQ mass spectrometer (Thermo Scientific), and HRMS EI spectra were obtained on an Accutof GCv mass spectrometer (JEOL). Thin layer chromatography (TLC) was performed on Merck silica gel 60 F254 aluminum plaques with visualization by UV light (254 nm) or potassium permanganate, and column chromatography was performed on MachereyNagel silica gel 60 (40-63 μm). Electronic absorption spectra were recorded on a Varian Cary 5000 spectrophotometer in 1 cm pathlength quartz cells. Analytical chiral HPLC were performed on a JASCO LC-NetII/ADC with a JASCO MD-2010-Plus diode array detector using CHIRAL PAK IB column (5 μm , 4.6*250mm) and (R,R) Whelko-02 (1.8 μm , 4.6*250mm) and analyzed using the JASCO ChromNAV 1.12.01 software.

II – Irradiation setups

- **IRR-A** : Fisher Bioblock® low pressure mercury lamp (type “TLC”, Thin layer Chromatography) with a power of 6 watts ; sample situated at ~ 1 cm from the light source

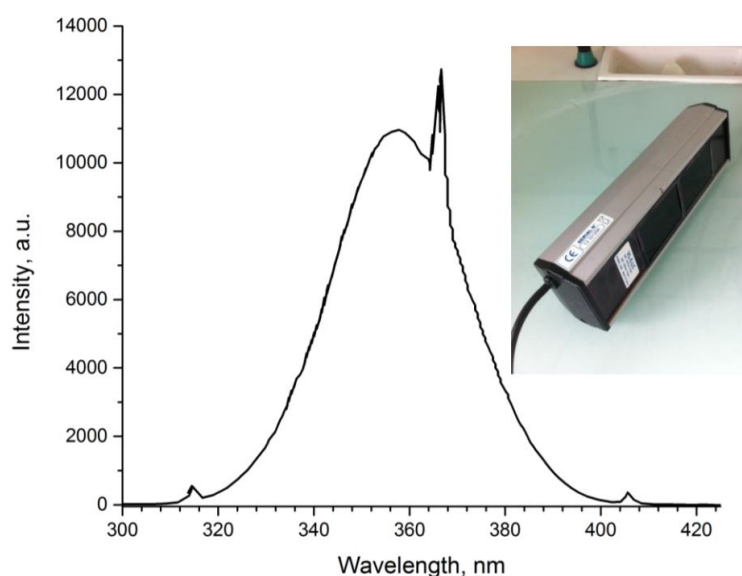


Figure S1 : Emission spectrum of **IRR-A** and photograph of the lamp

- **IRR-B** : Luzchem® HUV LED/illuminator setup (<https://www.luzchem.com>); λ_{max} em 365 nm; Sample situated at ~ 3 cm from the light source

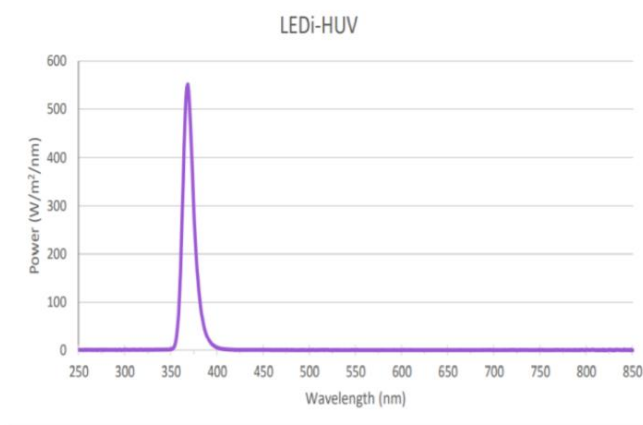


Figure S2 : Photograph and emission spectrum of **IRR-B**

- **IRR-C** and **IRR-D** : PR160L Kessil® LEDs (<https://www.kessil.com>); λ_{max} em 370 nm (**IRR-C**, 43 W) or 390 nm (**IRR-D**, 52 W); Sample situated at ~ 15 cm from the light source

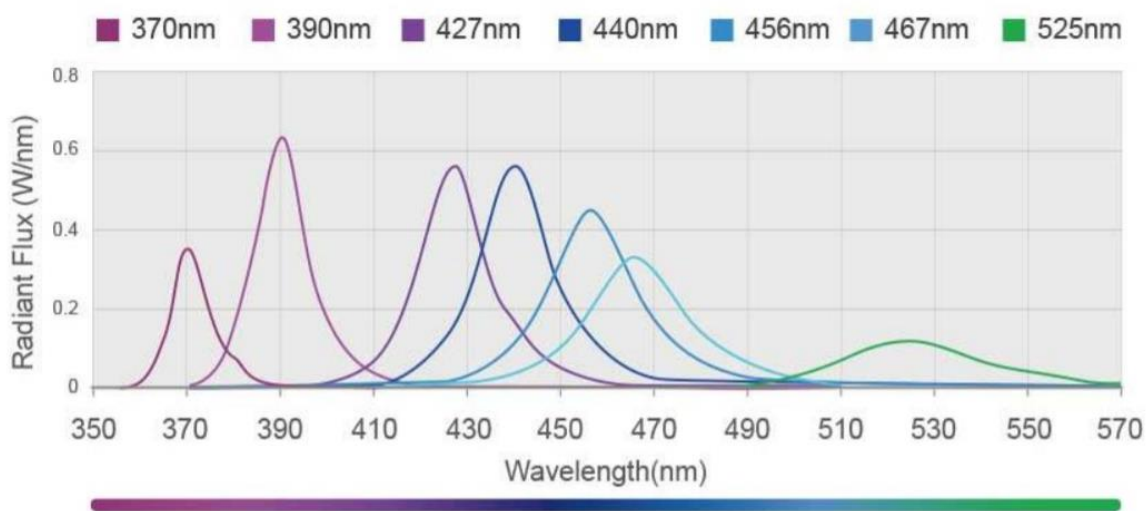


Figure S3 : Emission spectra of **IRR-C** (370 nm) and **IRR-D** (390 nm)

- **IRR-E** : Compact Fluorescent Light (CFL) bulb (24 W); Sample situated at ~ 1 cm from the lamp.

III– General procedures

General procedures of chapter II

General procedure II-A for the optimization of reaction conditions : In a vial (2 mL) protected of light by aluminum foil, the metal complex (0.002 mmol, 0.02 eq), the photosensitizer (0.02 mmol, 0.2 eq) and *N*-Boc piperidine (0.3 mmol, 57.7 μ L) are dissolved in a deuterated solvent (1 mL). Then the acrylate (0.1 mmol, 10.9 μ L) is added, and the solution is transferred into a NMR tube capped with a rubber septum. The reaction medium is put under gentle argon bubbling during 10 minutes. The reaction is initiated by irradiation with the chosen irradiation setup. The reaction medium is let under irradiation at room temperature during 1 to 18 hours. The conversion and yields are determined by ^1H NMR using the benzophenone resonances as an internal standard.

General procedure II-B for photocatalyzed Giese addition : In a test tube (pyrex, 1.2 cm diameter, 10 cm length, 0.8-1 mm wall thickness, VWR International) protected of light by aluminum foil, equipped with a magnetic stirrer, $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (0.01 mmol, 1.82 mg), benzophenone (0.1 mmol, 18.2 mg) and the C–H donor (1.5 mmol, 3 eq) were dissolved in acetonitrile (5 mL). Then the Michael acceptor (0.5 mmol, 1 eq) was added, and the tube was capped with a rubber septum. The reaction medium was put under gentle argon bubbling during 10 minutes. The reaction was initiated by irradiation with 2 x **IRR-A** (two lamps, one on each side of the sample). In such conditions, the temperature of the reaction mixture was 33 °C. The reaction was stirred under irradiation for 3 to 18 hours, the volatiles evaporated under reduced pressure, and the crude purified by column chromatography over silica gel.

General procedure II-C for UV-Vis experiments : $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (0.006 mmol, 1.09 mg) and benzophenone (0.06 mmol, 10.93 mg) were added in a small vial (5 mL). The C–H donor (*N*-Boc piperidine, tropane or isopropanol) (0.9 mmol, 3 eq) was added and the reagents were dissolved in acetonitrile CH_3CN (3 mL). The mixture was sonicated for 2 minutes to dissolve the copper complex. Ethyl acrylate was added (0.3 mmol, 32.61 μ L), the solution was transferred to a quartz cuvette closed by a rubber septum followed by gentle argon bubbling for 10 minutes. The cuvette is then irradiated with **IRR-A**.

General procedures of chapter III

General procedure III-D for the optimization of reaction conditions : In a vial (2 mL) protected of light by aluminum foil, $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, the photosensitizer and benzaldehyde are dissolved in a deuterated solvent (1 mL). Then ethyl acrylate (0.1 mmol, 10.9 μ L) is added, and the solution is transferred into a NMR tube capped with a rubber septum. The reaction medium is put under gentle argon bubbling during 10 minutes. The reaction is initiated by irradiation with **IRR-A**. The reaction medium is let under irradiation at room temperature during 1 to 22 hours. After solvent evaporation, the crude product was purified by column chromatography over silica gel with petroleum ether/ethyl acetate (90/10, v/v) as the eluent.

General procedure III-E for the alkene hydroacylation : In a vial (2 mL) protected of light by aluminum foil, $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, (0.005 mmol, 0.05 eq) and the aldehyde (0.15 mmol, 1.5 eq) are dissolved in a CD_3CN (1 mL). Then the acceptor (0.1 mmol, 1 eq) is added, and the solution is transferred into a NMR tube capped with a rubber septum. The reaction medium is put under gentle argon bubbling during 10 minutes. The reaction is initiated by irradiation with **IRR-A** or **IRR-B**. The reaction medium is let under irradiation during 2 to 48 hours. After solvent evaporation, the crude product was purified by column chromatography over silica gel.

General procedure III-F for the ATRA reaction : In a vial (2 mL) protected of light by aluminum foil, the iodo- or bromoaryl (0.15 mmol, 1.5 eq) is dissolved in a CD₃CN (1 mL). Then the acceptor (0.1 mmol, 1 eq) is added, and the solution is transferred into a NMR tube capped with a rubber septum. The reaction medium is put under gentle argon bubbling during 10 minutes. The reaction is initiated by irradiation with **IRR-A**. The reaction medium is let under irradiation during 2 to 5 hours. After solvent evaporation, the crude product was purified by column chromatography over silica gel.

General procedures of chapter IV

General procedure IV-G for the optimization of reaction conditions : In a vial (2 mL) protected from light by aluminum foil, complex **1** (0.004 mmol, 0.04 eq), *N,N*-dimethylaniline (0.3 mmol, 38.0 μ L) and ethyl acrylate (0.1 mmol, 10.9 μ L) were dissolved in CD₃CN (1 mL). The solution was transferred into a NMR tube, and the tube was capped with a rubber septum. The reaction medium was deaerated by gentle argon bubbling during 10 minutes. The reaction was initiated by irradiating the tube with the chosen irradiation setup. After solvent evaporation, the crude product was purified by column chromatography over silica gel with petroleum ether/ethyl acetate (95/5 to 90/10, v/v) as the eluent.

General procedure IV-H for anilines and thioethers C(sp³)-H alkylation : In a test tube (pyrex, 1 cm diameter, 10 cm length) protected from light by aluminum foil, equipped with a magnetic stirrer, complex **1** (0.008 mmol, 5.81 mg) was dissolved in dry acetonitrile (2 mL) and sonicated for 1 minute. Then the acceptor (0.2 mmol, 1 eq) and the aniline (0.6 mmol, 3 eq) were added, and the tube was capped with a rubber septum. The reaction medium was deaerated by gentle argon bubbling during 10 minutes. The reaction was then initiated by irradiation with **IRR-B**. After stirring under irradiation at room temperature for 3-48 h, the solvent was removed under reduced pressure, and the crude product was purified by column chromatography over silica gel.

General procedure IV-I for C(sp³)-H alkylation/CuAAC reactions : In a test tube (pyrex, 1 cm diameter, 10 cm length) protected from light by aluminum foil, equipped with a magnetic stirrer, complex **1** (0.008 mmol, 5.81 mg) was dissolved in dry acetonitrile (2 mL) and sonicated for 1 minute. Then the propargyl acrylate (0.2 mmol, 1 eq), the azide (0.2 mmol, 1 eq) and the C-H donor (0.6 mmol, 3 eq) were added, and the tube was capped with a rubber septum. The reaction medium was deaerated by gentle argon bubbling during 10 minutes. The reaction was then initiated by irradiation with **IRR-B**. After stirring under irradiation at room temperature for 3 to 16 hours, the solvent was removed under pressure, and the crude product was purified by column chromatography over silica gel.

General procedure IV-I for enantioselective alkene hydroalkylation with the use of chiral ligands : In a 5 mL round bottom flask protected from light by aluminum foil, equipped with a magnetic stirrer, precatalyst **369** (0.004 mmol, 2.1 mg) was dissolved in CD₃CN (1 mL) and sonicated for 1 minute. The chiral ligand (0.008 mmol, 0.08 eq) is then added to the solution, and the medium is left to stir for 10 minutes. The solution goes from light blue to dark blue/purple. The aniline (0.3 mmol, 3 eq) and the acceptor (0.1 mmol, 1 eq) are added to the solution, which is transferred to a NMR tube, capped with a rubber septum. The reaction medium is put under gentle argon bubbling for 10 minutes. The reaction is then initiated by irradiation with **IRR-B**. The reaction medium is let under irradiation at room temperature during 3 to 18 hours. After solvent evaporation, the crude product was purified by column chromatography over silica gel. The isolated products were analyzed by chiral HPLC.

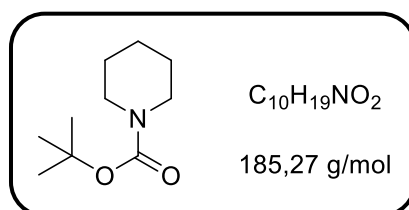
General procedure IV-K for enantioselective alkene hydroalkylation with the use of chiral Brønsted acid : In a vial (2 mL) protected from light by aluminum foil, complex **1** (0.004 mmol, 0.04 eq), Brønsted acid **143** (0.004 mmol, 2.9 mg), *N,N*-dimethylaniline (0.3 mmol, 38.0 μ L) and the acceptor (0.1 mmol, 10.9 μ L) were dissolved in CD₃CN (1 mL). The solution was transferred into a NMR tube, and the tube was capped with a rubber septum. The reaction medium was deaerated by gentle argon bubbling during 10 minutes. The reaction was initiated by irradiation with **IRR-B**. The reaction medium is let under irradiation at room temperature during 3 to 6 hours After solvent evaporation, the crude product was purified by column chromatography over silica gel. The isolated products were analyzed by chiral HPLC.

General procedure IV-L for imine photocatalyzed imine hydroalkylation : In a vial (2 mL) protected from light by aluminum foil, the aniline (3 eq, 0.3 mmol) and the imine (1 eq, 0.1 mmol) were dissolved in CD₃CN (1 mL). The solution was transferred into a NMR tube, and the tube was capped with a rubber septum. The reaction medium was deaerated by gentle argon bubbling during 10 minutes. The reaction was initiated by irradiation with **IRR-A**. After solvent evaporation, the crude product was purified by column chromatography over silica gel.

IV – Products characterization

Chapter II :

tert-butyl piperidine-1-carboxylate :



In a 100 mL flask under argon atmosphere equipped with a magnetic stirrer, Boc₂O (10 mmol, 2.18 g) is dissolved in freshly distilled dichloromethane (34 mL). At room temperature, piperidine (11 mmol, 1.09 mL) is added dropwise to the mixture. After the addition, the reaction is left to stir at room temperature for 1 hour. The solvent is removed under reduced pressure, and the crude is purified by column chromatography over silica gel with petroleum ether/ethyl acetate (95/5) as the eluant to afford the product as a yellowish oil (1.83g, quant.).

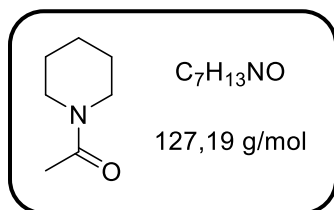
R_f (Hex/EtOAc : 95/5) = 0.38

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 3.36-3.33 (m, 4H), 1.60-1.47 (m, 6H), 1.45 (s, 9H) ppm.

The data matched those of the literature.²⁷⁴

[274] M.-X. Sun, Y.-F. Wang, B.-H. Xu, X.-Q. Ma, S.-J. Zhang, *Org. Biomol. Chem.*, **2018**, *16*, 1971–1975.

1-(piperidin-1-yl)ethan-1-one :

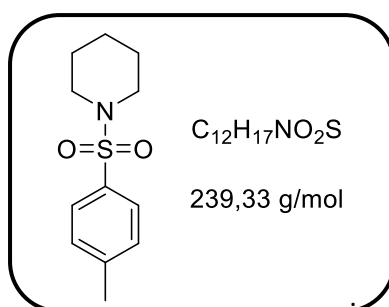


To a solution of piperidine (0.988 mL, 10 mmol) in CH₂Cl₂ (4 mL) at 0°C was added anhydride acetic (0.50 mL, 5 mmol). The reaction mixture was allowed to warm up to room temperature and was stirred for 15 h. 2 N HCl (2 mL) was added and the solution was extracted with CH₂Cl₂ (3x2 mL), the organic phase was washed with brine (3x5 mL) and dried over Na₂SO₄. The solvent was then removed under reduced pressure to afford the product as a yellowish oil (628 mg, quantitative).

¹H NMR : (300 MHz, CDCl₃) δ 3.53 (m, 2H), 3.38 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.68-1.50 (m, 6H) ppm.

The data matched those of the literature.²⁷⁵

1-Tosylpiperidine :



To a stirred solution of piperidine (2 mmol) in water (20 mL) was added TsCl (2.4 mmol) at room temperature and stirring was continued for 2 hours (monitored by TLC). The reaction mixture was extracted with ethyl acetate, dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. The crude was purified by column chromatography over silica gel with hexane/ethyl acetate (95/5) as the eluent to afford the product as a white solid (390 mg, 81%).

R_f (Hex/EtOAc : 95/5) = 0.35

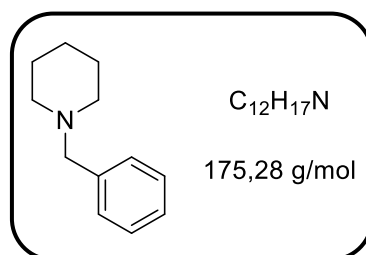
¹H NMR : (300 MHz, CDCl₃) δ 7.62 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 2.95 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 1.66-1.58 (m, 4H), 1.43-1.36 (m, 2H) ppm.

The data matched those of the literature.²⁷⁶

[275] A. Romanens, G. Bélanger, *Org. Lett.*, **2015**, 17, 322–325.

[276] a) A. Kamal, J. S. Reddy, E. V. Bharathi, D. Dastagiri, *Tetrahedron Lett.*, **2008**, 49, 348–353 b) D. Wilden, L. Geldeard, C. C. Lee, D. B. Juddb, S. Caddick, *Chem. Commun.*, **2007**, 1074–1076.

N-benzylpiperidine :



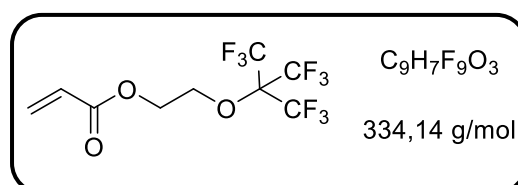
In a 25 mL round bottom flask, benzyl bromide (2 mmol, 0.238 mL) was dissolved in 4 mL of ethyl acetate and cooled with an ice bath. Piperidine (0.988 mL, 10 mmol) was added dropwise wherein a white precipitate was formed. The reaction was stirred at room temperature for 20 min. The mixture was then diluted with ethyl acetate and washed with water (2x10 mL). The combined aqueous layers were extracted with ethyl acetate (2x10 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 . The solvent was evaporated and the residue was purified by column chromatography with petroleum ether/ethyl acetate as the eluent (50/50) to afford the product as a yellowish oil (287 mg, 82%).

Rf (Hex/EtOAc : 50/50) = 0. 29

1H NMR : (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34-7.21 (m, 5H), 3.48 (s, 2H), 2.40-2.36 (m, 4H), 1.62-1.54 (m, 4H), 1.47-1.41 (m, 2H) ppm.

The data matched those of the literature.²⁷⁷

2-(Nonafluoro-*tert*-butoxy)ethyl acrylate :



This acrylate was synthesized by Dr. Gianluca Pozzi, ISTM Milano.

To a solution of 2-(nonafluoro-*tert*-butoxy)ethanol[1] (2.80 g, 10.00 mmol) and triethylamine (1.21 g, 12 mmol) in dry CH_2Cl_2 (40 mL) cooled at 0 °C, a solution of acryloyl chloride (4.9 mL, 60 mmol) in dry DCM (10 mL) was added dropwise under nitrogen over 20 minutes. The reaction mixture was stirred at 0 °C for 30 minutes, then warmed to room temperature and stirred overnight. After 18 h, the solvent was removed at ambient pressure and the residue was subjected to column chromatography (silica gel, PE/EtOAc 24/1) to yield the desired product (1.60 g, 48%) as a yellowish oil.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.44 (dd, $J = 17.3, 1.3$ Hz, 1H), 6.14 (dd, $J = 17.3, 10.5$ Hz, 1H), 5.88 (dd, $J = 10.5, 1.3$ Hz, 1H), 4.41–4.36 (m, 2H), 4.29–4.23 (m, 2H) ppm.

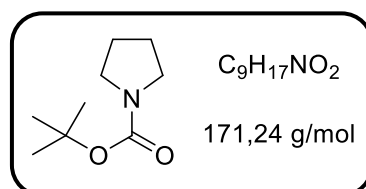
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 165.77, 131.59, 127.79, 120.25 (q, $J = 293$ Hz), 67.60, 62.30 ppm.

[277] a) A. Hauser, R. Bohlmann, *Synlett*, **2016**, 27, 1870-1872. b) G. Barbe, A. B. Charrette, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130, 18–19.

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -70.79 (s) ppm.

FT-IR (KBr): 2983, 2933, 1726, 16340, 1253, 1156, 999, 973 cm^{-1} .

tert-butyl pyrrolidine-1-carboxylate :



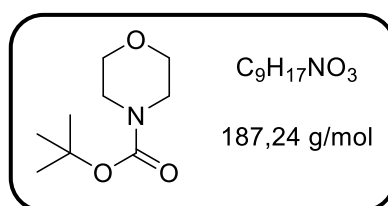
In a 100 mL flask equipped with a magnetic stirrer, Pyrrolidine (10 mmol, 0.906 mL) and 4-DMAP (1 mmol, 12.2 mg) are dissolved in dichloromethane (30 mL) under argon atmosphere. The flask is put at 0°C with an ice bath. Then, a solution of Boc_2O (11 mmol, 2.40 g) in dichloromethane (5 mL) is added dropwise to the mixture at 0°C . The medium is left to stir for 10 minutes at 0°C , then the temperature is left to rise to room temperature, and the stirring goes on for 24h. The solution is washed with water (3 x 10 mL) and brine (3 x 10 mL), the organic phase is dried over Na_2SO_4 , and the solvent removed under reduced pressure. The resulting crude is purified by column chromatography with petroleum ether/ethyl acetate (90/10) as the eluent, to afford the product as a colorless oil in a quantitative manner (1.705 g).

Rf (Hex/EtOAc : 95/5) = 0.36

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 3.31-3.26 (m, 4H), 1.88-1.75 (m, 4H), 1.44 (s, 9H) ppm.

The data matched those of the literature.²⁷⁸

tert-butyl morpholine-4-carboxylate :



A mixture of morpholine (5 mmol, 0.436 mL) and Boc_2O (5 mmol, 1.09 g) in glycerol (10.0 mL) was vigorously stirred at room temperature for 5 minutes until the complete disappearance of morpholine was observed by the TLC monitoring. After completion of the reaction, the reaction mixture was extracted with a mixture of petroleum ether/ethyl acetate (9 : 1). The combined organic layer was dried over Na_2SO_4 and the solvent removed under reduced pressure to obtain the product as a white solid (824 mg, 88%).

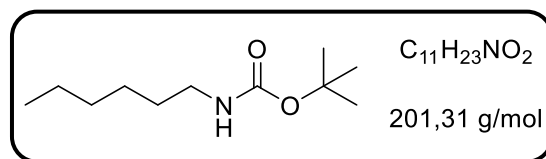
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ 3.63 (br t, $J=5.1$ Hz, 4H), 3.40 (br t, $J=5.1$ Hz, 4H), 1.46 (s, 9H) ppm.

The data matched those of the literature.²⁷⁹

[278] J. Dong, Q. Xia, X. Lv, C. Yan, H. Song, Y. Liu, Q. Wang, *Org. Lett.*, **2018**, 20, 5661–5665.

[279] A. P. Ingale, V. K. More, U. S. Gangarde, S. V. Shinde, *New. J. Chem.*, **2018**, 42, 10142–10147.

tert-butyl hexylcarbamate 230 :

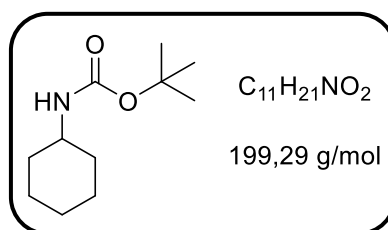


In a 10 mL flask, 1.33 mL (10 mmol) of hexylamine, 1.09 g (5 mmol) of Boc_2O and 4 mL of water were stirred at room temperature. After 12 hours, the mixture was dissolved in 5 mL chloroform and washed with water (3×5 mL). The organic layer was then dried over anhydrous sodium sulfate and evaporated to obtain **230** as a colorless oil (171.1 mg, 85%).

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.13-3.06 (m, 2H), 1.47-1.40 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.32-1.22 (m, 6H), 0.90-0.85 (m, 3H) ppm.

The data matched those of the literature.²⁸⁰

tert-butyl cyclohexylcarbamate 238 :

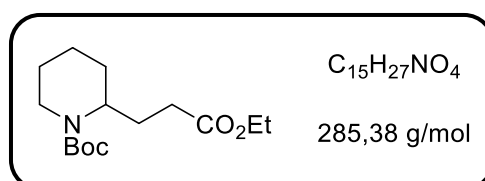


A mixture of cyclohexylamine (5 mmol, 0.572 mL) and Boc_2O (5 mmol, 1.09 g) in glycerol (10.0 mL) was vigorously stirred at room temperature for 5 minutes until the complete disappearance of cyclohexylamine was observed by the TLC monitoring. After completion of the reaction, the reaction mixture was extracted with a mixture of petroleum ether/ethyl acetate (9 : 1). The combined organic layer was dried over Na_2SO_4 and the solvent removed under reduced pressure to obtain **238** as a white solid (907 mg, 91%).

1H NMR : (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.40 (br s, 1H), 3.40 (br s, 1H), 1.96-1.89 (m, 2H), 1.75-1.64 (m, 2H), 1.62-1.54 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.38-1.24 (m, 2H), 1.15-1.00 (m, 2H) ppm.

The data matched those of the literature.²⁷⁹

tert-butyl 2-(3-ethoxy-3-oxopropyl)piperidine-1-carboxylate 185



[280] S. Ma, H. Zhang, R. J. Sablong, C. E. Koning, R. A. T. M. van Benthem, *Macromol. Rapid Commun.*, **2018**, 39, 1800004.

Synthesized according to the general procedure **II-B** with *N*-Boc piperidine (1.5 mmol, 288.3 μ L) and ethyl acrylate (0.5 mmol, 54.4 μ L). The mixture was stirred under irradiation for 3 h. The crude was purified by column chromatography over silica gel with hexane/ethyl acetate (90/10) as the eluent to afford **185** as a yellowish oil (69 mg, 48% yield).

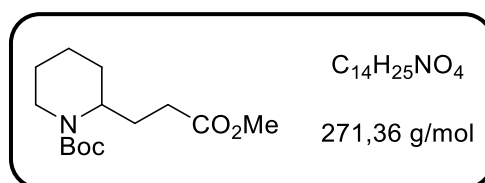
Rf (Hex/EtOAc : 95/5) = 0.17

$^1\text{H NMR}$: (300 MHz, CDCl_3) δ 4.21 (s (br), 1H), 4.10 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.96 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.73 (t (br), $J = 12.0$ Hz, 1H), 2.34-2.16 (m, 2H), 2.12-1.99 (m, 1H), 1.77-1.50 (m, 6H), 1.43 (s, 9H), 1.42-1.35 (m, 1H), 1.23 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$: (75 MHz, CDCl_3): δ 173.6, 155.2, 79.4, 60.4, 50.1, 38.7, 31.3, 29.0, 28.6, 25.7, 25.1, 19.2, 14.3 ppm.

HRMS (ESI): Calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{N}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 286.2013; Found : 286.2009.

tert-butyl 2-(3-(*tert*-butoxy)-3-oxopropyl)piperidine-1-carboxylate **195**



Synthesized according to the general procedure **II-B** with *N*-Boc piperidine (1.5 mmol, 288.3 μ L) and methyl acrylate (0.5 mmol, 45.0 μ L). The mixture was stirred under irradiation for 4 h. The crude was purified by flash chromatography over silica gel with cyclohexane/ethyl acetate (90/10) as the eluent to afford **195** as a yellowish oil (34 mg, 30% yield).

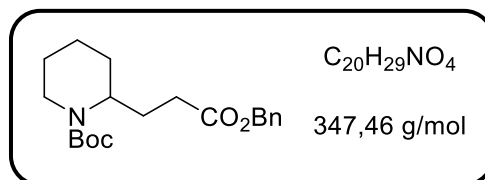
Rf (Cy/EtOAc : 90/10) = 0.27

$^1\text{H NMR}$: (300 MHz, CDCl_3) δ 4.22 (br s, 1H), 3.97 (br d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.74 (t, $J = 12.5$ Hz, 1H), 2.37-2.22 (m, 2H), 2.17-2.02 (m, 1H), 1.73-1.51 (m, 6H), 1.44 (s, 9H), 1.41-1.32 (m, 1H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$: (75 MHz, CDCl_3): δ 174.0, 155.2, 79.4, 51.7, 31.1, 29.0, 28.6, 25.7, 25.1, 19.2 ppm.

HRMS (ESI): Calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{O}_4\text{NNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 294.1676; Found : 294.1662.

tert-butyl 2-(3-(benzyloxy)-3-oxopropyl)piperidine-1-carboxylate **196**



Synthesized according to the general procedure **II-B** with *N*-Boc piperidine (1.5 mmol, 288.3 μ L) and benzyl acrylate (0.5 mmol, 73.7 μ L). The mixture was stirred under irradiation for 3 h. The crude was purified by flash chromatography over silica gel with cyclohexane/ethyl acetate (90/10) as the eluent to afford **196** as a yellowish oil (52 mg, 30% yield).

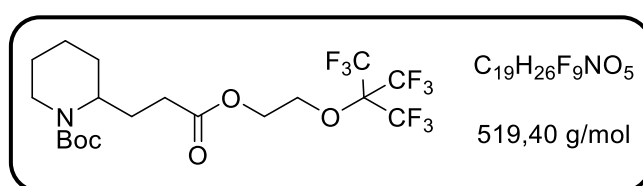
Rf (Cy/EtOAc : 90/10) = 0.32

¹H NMR : (300 MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.30 (m, 5H), 5.11 (s, 2H), 4.25 (br s, 1H), 3.97 (br d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.74 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.41-2.27 (m, 2H), 2.14-2.05 (m, 1H), 1.75-1.66 (m, 1H), 1.64-1.52 (m, 6H), 1.43 (s, 9H) ppm.

¹³C NMR : (75 MHz, CDCl₃): δ 173.4, 155.2, 136.1, 128.7, 128.4, 128.3, 79.4, 66.4, 31.3, 28.6, 25.7, 25.1, 19.2 ppm.

HRMS (ESI): Calcd. for C₂₀H₂₉O₄NNa [M+Na]⁺ : 370.1989; Found : 370.1980.

tert-butyl 2-(5-(((1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(trifluoromethyl)propan-2-yl)oxy)-3-oxopentyl)piperidine-1-carboxylate **197**



Synthesized according to the general procedure **II-B** with *N*-Boc piperidine (1.2 mmol, 230.6 μL) and the 2-(nonafluoro-*tert*-butoxy)ethyl acrylate (0.4 mmol, 127.3 mg). The mixture was stirred under irradiation for 3 h. The crude was purified by column chromatography over silica gel with petroleum ether/ethyl acetate (90/10) as the eluent to afford **197** as a yellow oil (97 mg, 48% yield).

Rf (PE/EtOAc : 90/10) = 0.40

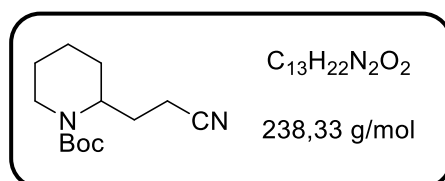
¹H NMR : (300 MHz, CDCl₃) δ 4.30-4.26 (m, 2H), 4.25-4.21 (m, 1H), 4.19 (br t, *J* = 4.5 Hz, 2H), 3.97 (br d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.71 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.37-2.22 (m, 2H), 2.12-2.02 (m, 1H), 1.70-1.50 (m, 6H), 1.42 (s, 9H), 1.39-1.31 (m, 1H) ppm.

¹³C NMR : (75 MHz, CDCl₃) : δ 173.2, 155.2, 121.8, 118.9, 79.4, 67.7, 62.2, 50.0, 38.7, 31.1, 29.0, 28.5, 25.7, 25.0, 19.1 ppm.

¹⁹F NMR : (282 MHz, CDCl₃) δ -70.5 ppm.

HRMS (ESI): Calcd. for C₁₉H₂₆O₅NF₉Na [M+Na]⁺ : 542.1560; Found : 542.1545.

tert-butyl 2-(2-cyanoethyl)piperidine-1-carboxylate **198**



Synthesized according to the general procedure **II-B** with *N*-Boc piperidine (1.5 mmol, 288.3 μL) and acrylonitrile (0.5 mmol, 32.8 μL). The mixture was stirred under irradiation for 7 h.

The crude was purified by flash chromatography with cyclohexane/ethyl acetate (85/15) as the eluent to afford **198** as a colorless oil (70 mg, 59%).

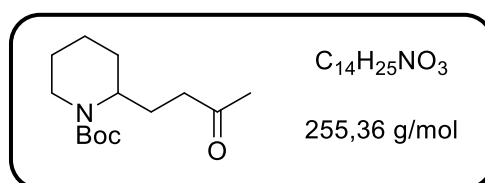
Rf (Cy/EtOAc : 85/15) = 0.35

¹H NMR : (300 MHz, CDCl₃) δ 4.35-4.29 (m, 1H), 4.03 (br d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 2.70 (t, *J* = 12.5 Hz, 1H), 2.30 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.20-2.10 (m, 1H), 1.73-1.53 (m, 6H), 1.46 (s, 9H), 1.43-1.35 (m, 1H) ppm.

¹³C NMR : (75 MHz, CDCl₃): δ 155.2, 119.8, 80.1, 49.7, 28.8, 28.5, 26.3, 25.5, 19.2, 14.5 ppm.

HRMS (ESI): Calcd. for C₁₃H₂₂O₂N₂Na [M+Na]⁺ : 261.1574; Found : 261.1569.

tert-butyl 2-(3-oxobutyl)piperidine-1-carboxylate **75** :



Synthesized according to the general procedure **II-B** with *N*-Boc piperidine (1.5 mmol, 288.3 μL) and freshly distilled methyl vinyl ketone (0.5 mmol, 41.7 μL). The mixture was stirred under irradiation for 16 h. The crude was purified by column chromatography over silica gel with petroleum ether/ethyl acetate (90/10) as the eluent to afford **75** as a yellowish oil (62 mg, 49% yield).

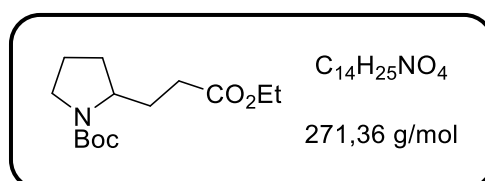
Rf (PE/EtOAc : 90/10) = 0.18

¹H NMR : (300 MHz, CDCl₃) δ 4.20 (br s, 1H), 3.94 (br d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.71 (br t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.50-2.30 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.08-1.95 (m, 1H), 1.67-1.51 (m, 6H), 1.44 (s, 9H), 1.39-1.31 (m, 1H) ppm.

¹³C NMR : (75 MHz, CDCl₃): δ 208.5, 155.3, 79.4, 49.9, 40.4, 38.8, 30.2, 29.1, 28.6, 25.7, 23.7, 19.2 ppm.

HRMS (ESI): Calcd. for C₁₄H₂₅O₃NNa [M+Na]⁺ : 278.1727; Found : 278.1720.

tert-butyl 2-(3-ethoxy-3-oxopropyl)pyrrolidine-1-carboxylate **199**



Synthesized according to the general procedure **II-B** with *N*-Boc pyrrolidine (1.5 mmol, 262.9 μL) and ethyl acrylate (0.5 mmol, 54.4 μL). The mixture was stirred under irradiation for 2 h. The crude was purified by column chromatography over silica gel with hexane/ethyl acetate (80/20) as the eluent to afford **199** as a yellowish oil (67 mg, 49% yield).

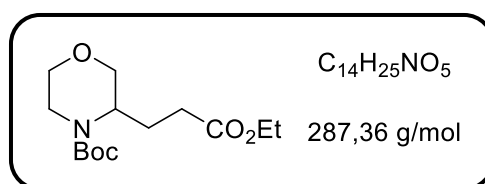
Rf (Hex/EtOAc : 80/20) = 0.38

¹H NMR : (300 MHz, CDCl₃) δ 4.14 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.78 (br s, 1H), 3.46-3.26 (m, 2H), 2.28 (br s, 2H), 1.96-1.57 (m, 6H), 1.44 (s, 9H), 1.23 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm.

¹³C NMR : (75 MHz, CDCl₃) : δ 173.5, 154.8, 79.2, 60.4, 56.7, 46.5, 46.2, 31.5, 30.9, 30.0, 29.8, 28.6, 23.8, 23.2, 14.3 ppm.

HRMS (ESI): Calcd. for C₁₄H₂₅NO₄Na [M+Na]⁺ : 294.1676; Found : 294.1672.

tert-butyl 3-(3-ethoxy-3-oxopropyl)morpholine-4-carboxylate **200**



Synthesized according to the general procedure **II-B** with *N*-Boc morpholine (1.5 mmol, 281 μg) and ethyl acrylate (0.5 mmol, 54.4 μL). The mixture was stirred under irradiation for 2 h. The crude was purified by column chromatography over silica gel with hexane/ethyl acetate (85/15) as the eluent to afford compound **200** as a yellowish oil (65 mg, 45% yield).

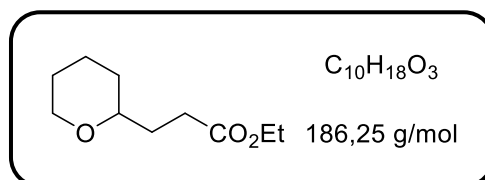
Rf (Hex/EtOAc : 85/15) = 0.30

¹H NMR : (300 MHz, CDCl₃) δ 4.11 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.96 (br s, 1H), 3.82-3.67 (m, 3H), 3.53 (dd, *J* = 8.5, 3.5 Hz, 1H), 3.40 (td, *J* = 12.0, 3.0 Hz, 1H), 3.09 (br t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.39-2.12 (m, 3H), 1.91-1.80 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.23 (t, *J* = 7 Hz, 3H) ppm.

¹³C NMR : (75 MHz, CDCl₃) : δ 173.1, 154.7, 80.1, 69.6, 67.1, 60.5, 30.9, 29.8, 28.5, 24.2, 14.3 ppm.

HRMS (ESI): Calcd. for C₁₄H₂₅NO₅Na [M+Na]⁺ : 310.1625; Found : 310.1621.

Ethyl 3-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)propanoate **201**



Synthesized according to the general procedure **II-B** with THP (1.5 mmol, 146.8 μL) and ethyl acrylate (0.5 mmol, 54.4 μL). The mixture was stirred under irradiation for 7 h. The crude was purified by column chromatography over silica gel with hexane/ethyl acetate (95/15 to 90/10) as the eluent to afford **201** as a pale yellow oil (64 mg, 69% yield).

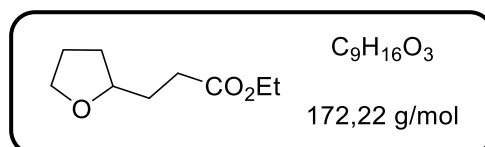
Rf (Hex/EtOAc : 95/5) = 0.19

¹H NMR : (300 MHz, CDCl₃) δ 4.11 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.96-3.91 (m, 1H), 3.36 (td, *J* = 12.0, 3.0 Hz, 1H), 3.27-3.19 (m, 1H), 2.48-2.30 (m, 2H), 1.83-1.70 (m, 3H), 1.60-1.40 (m, 4H), 1.31-1.19 (m, 1H), 1.23 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm.

¹³C NMR : (75 MHz, CDCl₃) : δ 173.9, 76.9, 68.6, 60.3, 31.9, 31.6, 30.5, 26.2, 23.6, 14.4 ppm.

HRMS (ESI): Calcd. for C₁₀H₁₈O₃Na [M+Na]⁺ : 209.1148; Found : 209.1147.

Ethyl 3-(tetrahydrofuran-2-yl)propanoate **202**



Synthesized according to the general procedure **II-B** with THF (1.5 mmol, 121.5 μL) and ethyl acrylate (0.5 mmol, 54.4 μL). The mixture was stirred under irradiation for 3 h. The crude was purified by column chromatography over silica gel with hexane/ethyl acetate (85/15) as the eluent to afford **202** as a colorless oil (58 mg, 67% yield).

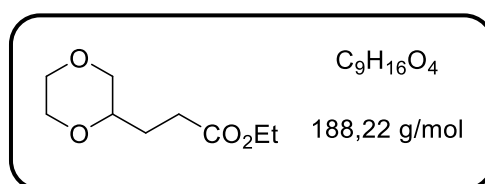
R_f (Hex/EtOAc : 90/10) = 0.21

¹H NMR : (300 MHz, CDCl₃) δ 4.11 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.86-3.81 (m, 2H), 3.74-3.66 (m, 2H), 2.49-2.30 (m, 2H), 2.01-1.77 (m, 5H), 1.52-1.40 (m, 1H), 1.24 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm.

¹³C NMR : (75 MHz, CDCl₃): δ 173.7, 78.3, 67.8, 60.4, 31.3, 30.9, 25.8, 14.4 ppm.

HRMS (ESI): Calcd. for C₉H₁₆O₃ [M+H]⁺ : 195.0992; Found: 195.0991.

Ethyl 3-(1,4-dioxan-2-yl)propanoate **203**



Synthesized according to the general procedure **II-B** with 1,4-dioxane (1.5 mmol, 128.3 μL) and ethyl acrylate (0.5 mmol, 54.4 μL). The mixture was stirred under irradiation for 18h. The crude was purified by column chromatography over silica gel with hexane/ethyl acetate (80/20) as the eluent to afford **203** as a pale yellow oil (60 mg, 64% yield).

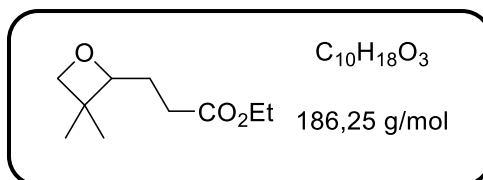
R_f (Hex/EtOAc : 80/20) = 0.33

¹H NMR : (300 MHz, CDCl₃) δ 4.11 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.74-3.62 (m, 4H), 3.59-3.48 (m, 2H), 3.24 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 2.49-2.29 (m, 2H), 1.72-1.60 (m, 2H), 1.22 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm.

¹³C NMR : (75 MHz, CDCl₃) : δ 173.4, 74.4, 71.4, 68.8, 68.7, 60.5, 29.9, 26.7, 14.3 ppm.

HRMS (EI): Calcd. for C₉H₁₆O₄ : 188.1049; Found : 188.1094.

Ethyl 3-(3,3-dimethyloxetan-2-yl)propanoate **204**



Synthesized according to the general procedure **II-B** with 3,3-dimethyloxetane (1.5 mmol, 154.7 μ L) and ethyl acrylate (0.5 mmol, 54.4 μ L). The mixture was stirred under irradiation for 7 h. The crude was purified by column chromatography over silica gel with hexane/ethyl acetate (80/20) as the eluent to afford **204** as a colorless oil (55 mg, 59% yield).

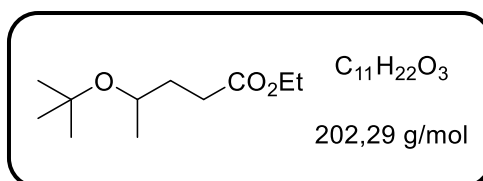
R_f (Hex/EtOAc : 80/20) = 0.38

¹H NMR : (300 MHz, CDCl₃) δ 4.37 (dd, J = 5.2, 4.5 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.16-4.09 (m, 3H), 2.44-2.33 (m, 2H), 2.09-1.99 (m, 1H), 1.91-1.81 (m, 1H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.18 (s, 3H) ppm.

¹³C NMR : (75 MHz, CDCl₃) : δ 173.4, 90.1, 81.2, 60.6, 38.1, 29.8, 27.6, 26.8, 21.0, 14.4 ppm.

HRMS (ESI): Calcd. for C₁₀H₁₉O₃ [M+H]⁺ : 187.1329; Found : 187.1327.

Ethyl-4-(*tert*-butoxy)pentanoate **205**



Synthesized according to the general procedure **II-B** with ethyl *tert*-butyl ether (1.5 mmol, 207.1 μ L) and ethyl acrylate (0.5 mmol, 54.4 μ L). The mixture was stirred under irradiation for 7 h. The crude was purified by column chromatography over silica gel with hexane/ethyl acetate (95/15) as the eluent to afford **205** with benzopinacol as an impurity. This fraction was then purified by column chromatography over silica gel with dichloromethane as the eluent to afford **205** as a colorless oil (45 mg, 45% yield).

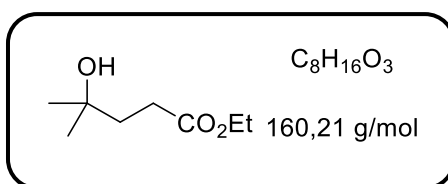
R_f (Hex/EtOAc : 95/5) = 0.36

¹H NMR : (300 MHz, CDCl₃) δ 4.12 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.64 (m, 1H), 2.35 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.74-1.66 (m, 2H), 1.24 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.17 (s, 9H), 1.11 (d, J = 6.2 Hz, 3H) ppm.

¹³C NMR : (75 MHz, CDCl₃) : δ 174.0, 73.4, 66.3, 60.3, 33.6, 30.8, 28.7, 23.2, 14.4 ppm.

HRMS (ESI): Calcd. for C₁₁H₂₂O₃Na [M+Na]⁺ : 225.1461; Found : 225.1460.

Ethyl 4-hydroxy-4-methylpentanoate **206**



Synthesized according to the general procedure **II-B** with propan-2-ol (1.5 mmol, 114.8 μ L) and ethyl acrylate (0.5 mmol, 54.4 μ L). The mixture was stirred under irradiation for 6 h. The crude was purified by column chromatography over silica gel with hexane/ethyl acetate (75/25) as the eluent to afford **206** as a yellowish oil (62 mg, 77% yield).

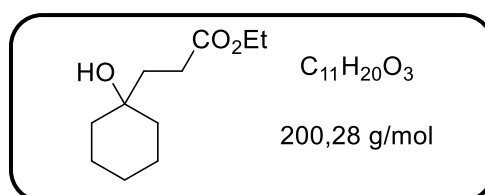
Rf (Hex/EtOAc : 75/25) = 0.34

$^1\text{H NMR}$: (300 MHz, CDCl_3) δ 4.13 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.43 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.82 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.58 (br s, 1H), 1.25 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.23 (s, 6H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$: (75 MHz, CDCl_3) : δ 174.6, 70.3, 60.7, 38.2, 29.7, 29.5, 14.4 ppm.

HRMS (ESI): Calcd. for $C_8H_{16}O_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 183.0992; Found : 183.0991.

Ethyl 3-(1-hydroxycyclohexyl)propanoate **207**



Synthesized according to the general procedure **II-B** with cyclohexanol (1.5 mmol, 156.1 μ L) and ethyl acrylate (0.5 mmol, 54.4 μ L). The mixture was stirred under irradiation for 6 h. The crude was purified by column chromatography over silica gel with hexane/ethyl acetate (80/20) as the eluent to afford **207** as a pale yellow oil (50 mg, 50% yield).

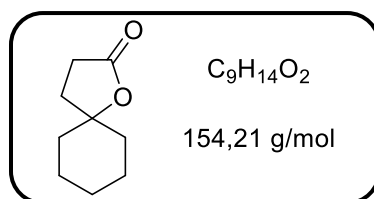
Rf (Hex/EtOAc : 80/20) = 0.29

$^1\text{H NMR}$: (300 MHz, CDCl_3) δ 4.13 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.42 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.79 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.61-1.39 (m, 10H), 1.25 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$: (75 MHz, CDCl_3) : δ 174.9, 70.8, 60.6, 37.9, 36.8, 28.5, 25.9, 22.3, 14.4 ppm.

HRMS (ESI): Calcd. for $C_{11}H_{20}O_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 223.1305; Found : 223.1304.

1-oxaspiro[4.5]decan-2-one 208



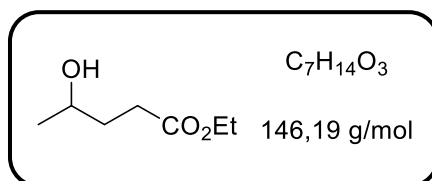
In a 5 mL flask equipped with a magnetic stirrer under argon atmosphere, compound **204** (48 mg, 0.24 mmol) and TsOH (5 mol%, 2.06 mg) were dissolved in chloroform (2 mL). The reaction was left to stir at room temperature for 24 h. A saturated solution of $NaHCO_3$ is added to the mixture, and the product is extracted with chloroform. The combined organic phases are dried over Na_2SO_4 , filtered, and the solvent is removed under reduced to afford **208** as a yellowish oil (27 mg, 73%, 35% from cyclohexanol).

1H NMR : (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.59 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 2.01 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 1.84-1.67 (m, 4H), 1.62-1.45 (m, 6H) ppm.

^{13}C NMR : (75 MHz, $CDCl_3$) : δ 176.9, 86.5, 37.1, 32.9, 28.7, 25.1, 22.7 ppm.

The data match those of the literature.²⁸¹

Ethyl 4-hydroxypentanoate 209



Synthesized according to the general procedure **II-B** with a larger excess of ethanol (2.5 mmol, 145.9 μ L) to avoid difunctionalization on the alcohol α -position, and ethyl acrylate (0.5 mmol, 54.4 μ L). The mixture was stirred under irradiation for 18 h. The crude was purified by column chromatography over silica gel with hexane/ethyl acetate (70/30) as the eluent to afford **209** as a colorless oil (45 mg, 62% yield).

Rf (PE/EtOAc : 70/30) = 0.25

1H NMR : (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.11 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.81 (m, 1H), 2.41 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.87-1.67 (m, 2H), 1.23 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.19 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H) ppm.

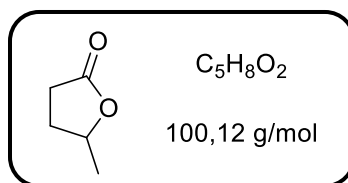
^{13}C NMR : (75 MHz, $CDCl_3$) : δ 174.3, 67.4, 61.0, 33.9, 30.9, 23.6, 14.3 ppm.

The data matched those of the literature.²⁸²

[281] S. K. Taylor, N. H. Chmiel, E. E. Mann, M. E. Silver, J. R. Vyvyan, *Synthesis*, **1998**, 7, 1009–1014.

[282] Y. Cen, S. Zhu, J. Guo, J. Chai, W. Jiao, J. Wang, W. Fan, *RSC Adv.*, **2018**, 8, 9152-9160.

5-methyldihydrofuran-2(3H)-one (γ -valerolactone) **139** :



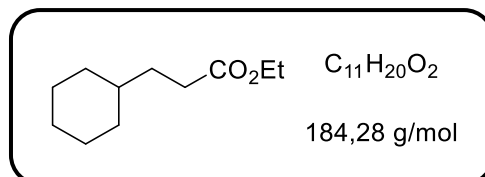
In a 5 mL flask equipped with a magnetic stirrer under argon atmosphere, compound **206** (0.31 mmol, 45 mg) and TsOH (5 mol%, 3.04 mg) were dissolved in chloroform (2 mL). The reaction was left to stir at room temperature for 24 h. A saturated solution of $NaHCO_3$ was added to the mixture, and the product was extracted with chloroform. The combined organic phases were dried over Na_2SO_4 , filtered, and the solvent was removed under reduced pressure to afford **139** as a colorless liquid (28 mg, 90%, 56% from ethanol).

1H NMR : (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.59-4.68 (m, 1H), 2.57-2.51 (m, 2H), 2.41-2.30 (m, 1H), 1.89-1.76 (m, 1H), 1.40 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H) ppm.

^{13}C NMR : (75MHz, $CDCl_3$) : δ 171.1, 76.7, 29.6, 29.0, 20.1 ppm.

The data match those of the literature.²⁸³

Ethyl 3-cyclohexylpropanoate **210**



Synthesized according to the general procedure **II-B** with cyclohexane (1.5 mmol, 162.1 μ L) and ethyl acrylate (0.5 mmol, 54.4 μ L). The mixture was stirred under irradiation for 18 h. The crude was purified by column chromatography over silica gel with hexane/ethyl acetate (95/5) as the eluent to afford **210** as a colorless oil (15 mg, 16% yield).

Rf (Hex/EtOAc : 95/5) = 0.25

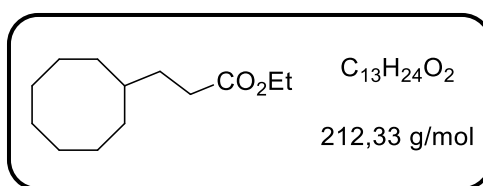
1H NMR : (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.12 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.30 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 1.75-1.61 (m, 5H), 1.56-1.48 (m, 2H), 1.25 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.28-1.14 (m, 4H), 0.94-0.83 (m, 2H) ppm.

^{13}C NMR : (75 MHz, $CDCl_3$) : δ 174.4, 60.3, 37.4, 33.1, 32.5, 32.1, 26.7, 26.4, 14.4 ppm.

HRMS (ESI): Calcd. for $C_{11}H_{20}O_2Na$ $[M+Na]^+$: 207.1556; Found : 207.1351.

[283] T. Ohta, Y. Kataoka, A. Miyoshi, Y. Oe, I. Furukawa, Y. Ito, *J. Organomet. Chem.*, **2007**, 692, 671-677.

Ethyl 3-cyclooctylpropanoate **212**



Synthesized according to the general procedure **II-B** with cyclooctane (1.5 mmol, 201.6 μ L) and ethyl acrylate (0.5 mmol, 54.4 μ L). The mixture was stirred under irradiation for 18 h. The crude was purified by column chromatography over silica gel with hexane/ethyl acetate (95/15 to 90/10) as the eluent to afford **212** as a colorless oil (31 mg, 31% yield). This reaction was performed three times affording yields of 29%, 30% and 33%.

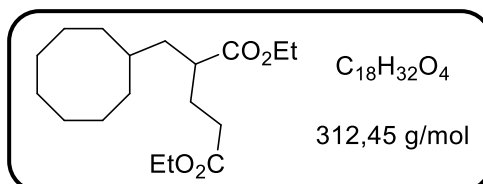
R_f (Hex/EtOAc : 95/5) = 0.22

¹H NMR : (300 MHz, CDCl₃) δ 4.12 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.29 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.72-1.37 (m, 16H), 1.32-1.19 (m, 1H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H) ppm.

¹³C NMR : (75 MHz, CDCl₃) : δ 174.3, 60.3, 36.9, 33.2, 32.7, 32.2, 27.4, 26.4, 25.6, 14.4 ppm.

HRMS (ESI): Calcd. for C₁₂H₂₄O₂ [M+H⁺]⁺ : 212.1776; Found : 212.1767.

Diethyl 2-(cyclooctylmethyl)pentanedioate **213**



Synthesized according to the general procedure **II-B** with cyclooctane (1.5 mmol, 201.6 μ L) and ethyl acrylate (0.5 mmol, 54.4 μ L). The mixture was stirred under irradiation for 18 hours. The crude was purified by column chromatography over silica gel with hexane/ethyl acetate (95/15 to 90/10) as the eluent to afford **213** along with impurities. This fraction was purified by column chromatography over silica gel with dichloromethane as the eluent to afford **213** as a colorless oil (45 mg, 58%). This reaction was performed three times affording yields of 58%, 37% and 32%.

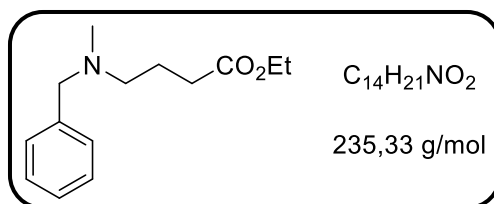
R_f (DCM) = 0.39

¹H NMR : (300 MHz, CDCl₃) δ 4.13 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.12 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.51-2.41 (m, 1H), 2.33-2.26 (m, 2H), 1.94-1.72 (m, 2H), 1.6-1.55 (m, 15H), 1.34-1.19 (m, 2H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H) ppm.

¹³C NMR : (75 MHz, CDCl₃) : δ 176.1, 173.2, 60.5, 60.3, 42.9, 40.9, 35.1, 33.0, 32.2, 31.6, 27.9, 27.5, 27.3, 26.4, 25.6, 25.3, 14.5, 14.4 ppm.

HRMS (ESI): Calcd. for C₁₈H₃₄O₄Na [M+Na]⁺ : 335.2193; Found : 335.2190.

Ethyl 4-(benzyl(methyl)amino)butanoate **214**



Synthesized according to the general procedure **II-B** with *N,N*-dimethylbenzylamine (1.5 mmol, 225.4 μ L) and ethyl acrylate (0.5 mmol, 54.4 μ L). The mixture was stirred under irradiation for 3 h. The crude was purified by column chromatography over silica gel with hexane/ethyl acetate (70/30) as the eluent to afford **214** as an orange oil (33 mg, 28% yield).

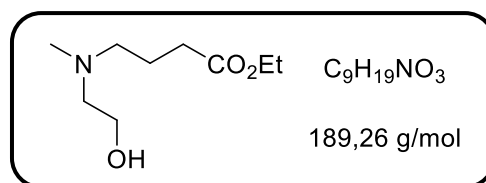
Rf (Hex/EtOAc : 70/30) = 0.25

$^1\text{H NMR}$: (300 MHz, CDCl_3) δ 7.34-7.58 (m, 4H), 7.25-7.19 (m, 1H), 4.11 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.48 (s, 2H), 2.39 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.35 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.83 (m, 2H), 1.24 (t, $J = 1.24$ Hz, 3H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$: (75 MHz, CDCl_3) : δ 173.7, 139.21, 128.9, 128.2, 126.9, 62.4, 60.2, 56.4, 42.0, 32.1, 22.5, 14.3 ppm.

HRMS (ESI): Calcd. for $C_{14}H_{21}NO_2[M+H]^+$: 236.1645; Found : 236.1642.

Ethyl 4-((2-hydroxyethyl)(methyl)amino)butanoate **215**



Synthesized according to the general procedure **II-B** with *N,N*-dimethylethanolamine (1.5 mmol, 150.2 μ L) and ethyl acrylate (0.5 mmol, 54.4 μ L). The mixture was stirred under irradiation for 18 h. The crude was purified by column chromatography over silica gel with hexane/ethyl acetate/triethylamine (30/68/2) as the eluent to afford **215** as a yellow oil (48 mg, 32% yield).

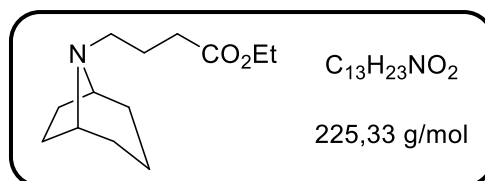
Rf (Hex/EtOAc/ NEt_3 : 30/68/2) = 0.21

$^1\text{H NMR}$: (300 MHz, CDCl_3) δ 4.11 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.55 (t, $J = 4.9$ Hz, 2H), 2.50 (t, $J = 4.9$ Hz, 2H), 2.42 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.34-2.27 (m, 2H), 2.21 (s, 3H), 1.85-1.75 (m, 2H), 1.24 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$: (75 MHz, CDCl_3) : δ 173.9, 60.5, 59.3, 58.6, 56.9, 41.5, 32.3, 22.8, 14.3 ppm.

HRMS (ESI): Calcd. for $C_9H_{20}O_3N [M+H]^+$: 190.1438; Found : 190.1433.

Ethyl 4-(8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)butanoate **216**



Synthesized according to the general procedure **II-B** with tropane (1.5 mmol, 202.8 μ L) and ethyl acrylate (0.5 mmol, 54.4 μ L). The mixture was stirred under irradiation for 3 h. The crude was purified by column chromatography over silica gel with hexane/ethyl acetate/triethylamine (80/18/2) as the eluent to afford **216** as a yellow oil (68 mg, 61% yield).

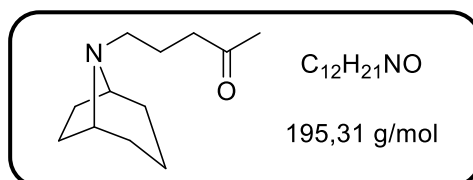
Rf (Hex/EtOAc/ NEt_3 : 80/10/10) = 0.15

1H NMR : (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.12 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.14 (br s, 2H), 2.39-2.30 (m, 4H), 1.91-1.84 (m, 2H), 1.82-1.63 (m, 4H), 1.58-1.38 (m, 4H), 1.34-1.26 (m, 2H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H) ppm.

^{13}C NMR : (75 MHz, $CDCl_3$) : δ 173.9, 60.3, 59.7, 52.0, 32.7, 30.1, 26.5, 24.4, 16.9, 14.4 ppm.

HRMS (ESI): Calcd. for $C_{13}H_{24}NO_2$ $[M+H]^+$: 226.1802; Found : 226.1797.

5-(8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)pentan-2-one **217**



Synthesized according to the general procedure **II-B** with tropane (1.5 mmol, 202.8 μ L) and freshly distilled methyl vinyl ketone (0.5 mmol, 41.7 μ L). The mixture was stirred under irradiation for 16 h. The crude was purified by column chromatography over silica gel with petroleum ether/ethyl acetate/triethylamine (50/48/2) as the eluent to afford **217** as a strong yellow oil (71 mg, 73% yield).

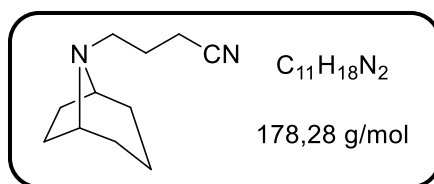
Rf (PE/EtOAc/ NEt_3 : 50/48/2) = 0.25

1H NMR : (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3.11 (br s, 2H), 2.43 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.26 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.92-1.78 (m, 2H), 1.75-1.60 (m, 4H), 1.54-1.35 (m, 4H), 1.31-1.20 (m, 2H) ppm.

^{13}C NMR : (75 MHz, $CDCl_3$) : δ 209.2, 59.5, 51.8, 41.8, 30.7, 30.2, 26.4, 23.1, 16.7 ppm.

HRMS (ESI): Calcd. for $C_{12}H_{22}ON$ $[M+H]^+$: 196.1696; Found : 196.1689.

4-(8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)butanenitrile **218**



Synthesized according to the general procedure **II-B** with tropane (1.5 mmol, 202.8 μ L) and acrylonitrile (0.5 mmol, 33.2 μ L). The mixture was stirred under irradiation for 5 h. The crude was purified by column chromatography over silica gel with hexane/ethyl acetate/triethylamine (50/48/2) as the eluent to afford **218** as a strong yellow oil (61 mg, 69% yield).

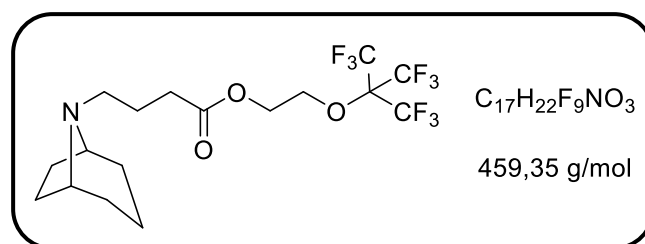
Rf (Hex/EtOAc/NEt₃ : 95/5) = 0.24

¹H NMR : (300 MHz, CDCl₃) δ 3.09 (br s, 2H), 2.48 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.40 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.91-1.83 (m, 2H), 1.75-1.39 (m, 8H), 1.36-1.27 (m, 2H) ppm.

¹³C NMR : (75 MHz, CDCl₃) : δ 120.3, 60.0, 51.1, 31.3, 26.5, 25.0, 16.8, 15.0 ppm.

HRMS (ESI): Calcd. for C₁₁H₁₉N₂ [M+H]⁺ : 179.1543; Found : 179.1540.

6-(8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)-1-((1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-(trifluoromethyl)propan-2-yl)oxy)hexan-3-one **219**



Synthesized according to the general procedure **II-B** with tropane (1.5 mmol, 202.8 μ L) and the 2-(nonafluoro-*tert*-butoxy)ethyl acrylate (0.5 mmol, 167.1 mg). The mixture was stirred under irradiation for 3 h. The crude was purified by column chromatography over silica gel with petroleum ether/ethyl acetate//triethylamine (50/48/2) as the eluent to afford **219** as a light yellow oil (189 mg, 83%).

Rf (PE/EtOAc/NEt₃ : 95/5) = 0.30

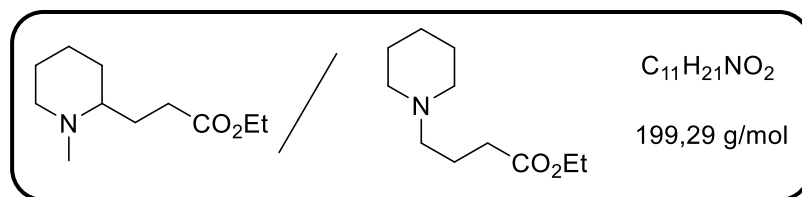
¹H NMR : (300 MHz, CDCl₃) δ 4.30 (br t, J = 4.8 Hz, 2H), 4.20 (br t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.14 (br s, 2H), 2.41 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.34 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.90-1.86 (m, 2H), 1.83-1.74 (m, 2H), 1.74-1.64 (m, 2H), 1.56-1.38 (m, 4H), 1.32-1.27 (m, 2H) ppm.

¹³C NMR : (75 MHz, CDCl₃) : δ 173.7, 122.3, 118.5, 67.8, 62.2, 59.7, 51.8, 32.2, 30.9, 26.5, 24.1, 16.8 ppm.

¹⁹F NMR : (282 MHz, CDCl₃) δ -70.42 ppm.

HRMS (ESI): Calcd. for C₁₇H₂₃O₃NF₉ [M+H]⁺ : 460.1529; Found : 460.1513.

Ethyl 3-(1-methylpiperidin-2-yl)propanoate **220** / Ethyl 4-(piperidin-1-yl)butanoate **221**



Synthesized according to the general procedure X with *N*-methylpiperidine (1.5 mmol, 182.3 μ L) and ethyl acrylate (0.5 mmol, 54.4 μ L). The mixture was stirred under irradiation for 3 h. The crude was purified by column chromatography over silica gel with dichloromethane/triethylamine (98/2) as the eluent to afford a mixture of **220** and **221** with impurities as an orange oil (84 mg, 84% approximated cumulated yield).

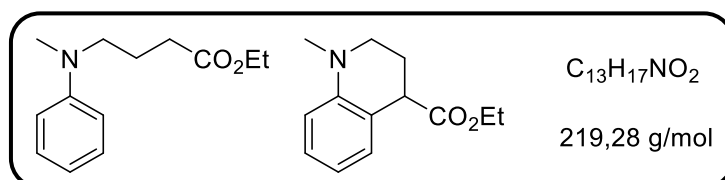
Rf (DCM/ NEt_3 : 98/2) = 0.27

220 : 1H NMR : (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.12 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.84 (br d, J = 10.7 Hz, 1H), 2.44-2.25 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 1.99-1.80 (m, 4H), 1.75-1.50 (m, 4H), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H) ppm.

221 : 1H NMR : (300 MHz, $CDCl_3$) δ 4.12 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.40-2.26 (m, 4H), 1.83-1.73 (m, 2H), 1.64-1.53 (m, 4H), 1.46-1.41 (m, 2H), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H) ppm.

The data match those of the littérature.²⁸⁴

Ethyl 4-(methyl(phenyl)amino)butanoate **61** / Ethyl 1-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-4-carboxylate **62** :



Synthesized according to the general procedure **II-B** with *N,N*-dimethylaniline (1.5 mmol, 190.1 μ L) and ethyl acrylate (0.5 mmol, 54.4 μ L). The mixture was stirred under irradiation for 18 hours. The crude was purified by column chromatography over silica gel with hexane/ethyl acetate (90/10) as the eluent to afford a mixture of **61** and **62** as a yellow oil (29 mg, 26% cumulated yield).

Rf (Hex/EtOAc : 95/5) = 0.19

61 : 1H NMR : (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.28-7.21 (m, 2H), 6.76-6.69 (m, 3H), 4.15 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.38-3.34 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.35 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.96-1.88 (m, 2H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H) ppm.

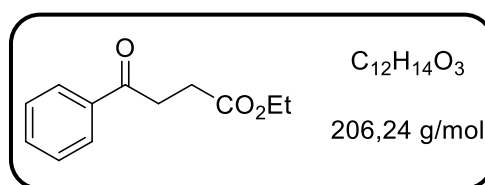
62 : 1H NMR : (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.18-7.11 (m, 2H), 6.68-6.62 (m, 2H), 4.18 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.77 (t, J = 5.1 Hz, 1H), 3.45-3.39 (m, 1H), 3.21-3.14 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.32-2.23 (m, 1H), 2.12-2.04 (m, 1H), 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3H) ppm.

The data match those of the littérature.¹¹¹

[284] M. M. Saleh, C. A. Laughton, T. D. Bradshaw, C. J. Moody, *RSC Adv.*, **2017**, 7, 49056-49056.

Chapter III :

Ethyl 4-oxo-4-phenylbutanoate 259



Synthesis was carried out according to the general procedure **III-E (IRR-B)** with benzaldehyde (0.11 mmol, 11.2 mg) and ethyl acrylate (0.1 mmol, 10.9 μ L). The mixture was stirred under irradiation for 22 hours. The crude product was purified by column chromatography over silica gel with petroleum ether/ethyl acetate (90/10, v/v) as the eluent to afford **259** as a colorless oil (18.7 mg, 91% yield).

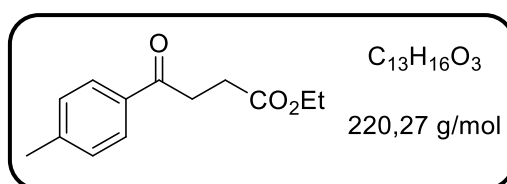
R_f (PE/EtOAc : 90/10) = 0.40

¹H NMR : (300 MHz, CDCl₃) δ 8.01-7.97 (m, 2H), 7.60-7.54 (m, 1H), 7.49-7.44 (m, 2H), 4.16 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.32 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.76 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3H) ppm.

¹³C NMR : (75 MHz, CDCl₃) δ 198.3, 173.1, 136.7, 133.4, 128.8, 128.2, 60.8, 33.6, 28.5, 14.4 ppm.

HRMS (ESI): Calcd. for C₁₂H₁₄O₃Na [M+Na]⁺ : 229.0835; Found : 229.0827.

Ethyl 4-oxo-4-(p-tolyl)butanoate 260



Synthesis was carried out according to the general procedure **III-E (IRR-B)** with *para*-tolualdehyde (0.15 mmol, 17.7 μ L) and ethyl acrylate (0.1 mmol, 10.9 μ L). The mixture was stirred under irradiation for 36 hours. The crude product was purified by column chromatography over silica gel with petroleum ether/ethyl acetate (95/5 to 90/10, v/v) as the eluent to afford **260** as a colorless oil (17.1 mg, 77% yield).

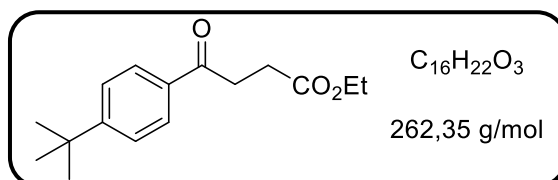
R_f (PE/EtOAc : 95/5) = 0.23

¹H NMR : (300 MHz, CDCl₃) δ 7.88 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.16 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.29 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.74 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.26 (t, J = 7.1 Hz, 3H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$: (75 MHz, CDCl_3) δ 197.9, 173.1, 144.1, 134.3, 129.4, 128.3, 60.8, 33.4, 28.5, 21.8, 14.3 ppm.

HRMS (ESI): Calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 243.0992; Found : 243.0990.

Ethyl 4-(4-(tert-butyl)phenyl)-4-oxobutanoate **2561**



Synthesis was carried out according to the general procedure **III-E (IRR-A)** with 4-*tert*-butylbenzaldehyde (0.15 mmol, 25.3 μL) and ethyl acrylate (0.1 mmol, 10.9 μL). The mixture was stirred under irradiation for 36 hours. The crude product was purified by column chromatography over silica gel with pentane/ethyl acetate (95/5, v/v) as the eluent to afford **261** as a colorless oil (23.0 mg, 88% yield).

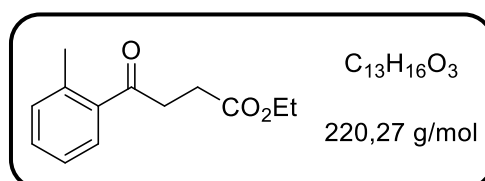
R_f (PE/EtOAc : 95/5) = 0.34

$^1\text{H NMR}$: (300 MHz, CDCl_3) δ 7.92 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.16 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.29 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.75 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 1.34 (s, 9H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$: (75 MHz, CDCl_3) δ 197.9, 173.1, 157.1, 134.2, 128.1, 125.7, 60.8, 35.3, 33.4, 31.2, 28.5, 14.3 ppm.

HRMS (ESI): Calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 285.1461; Found : 285.1456.

Ethyl 4-oxo-4-(*o*-tolyl)butanoate **262**



Synthesis was carried out according to the general procedure **III-E (IRR-A)** with 2-tolualdehyde (0.15 mmol, 17.3 μL) and ethyl acrylate (0.1 mmol, 10.9 μL). The mixture was stirred under irradiation for 22 hours. The crude product was purified by column chromatography over silica gel with pentane/ethyl acetate (90/10, v/v) as the eluent to afford **262** as a colorless oil (17.1 mg, 77% yield).

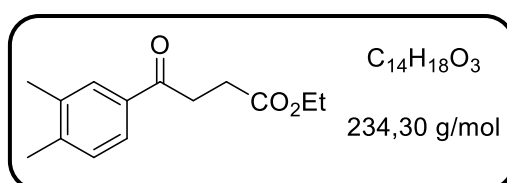
R_f (PE/EtOAc : 90/10) = 0.40

¹H NMR : (300 MHz, CDCl₃) δ 7.72-7.69 (m, 1H), 7.40-7.35 (m, 1H), 7.29-7.23 (m, 2H), 4.16 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.21 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.74 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H) ppm.

¹³C NMR : (75 MHz, CDCl₃) δ 202.2, 173.0, 138.3, 137.7, 132.0, 131.5, 128.6, 125.8, 60.8, 36.2, 28.7, 21.4, 14.3 ppm.

The data match those of the literature.²⁸⁵

Ethyl 4-(3,4-dimethylphenyl)-4-oxobutanoate **263**



Synthesis was carried out according to the general procedure **III-E (IRR-B)** with 3,4-dimethylbenzaldehyde (0.3 mmol, 38.8 μL) and ethyl acrylate (0.2 mmol, 21.7 μL) in CH₃CN. The mixture was stirred under irradiation for 16 hours. The crude product was purified by column chromatography over silica gel with petroleum ether/ethyl acetate (90/10 to 85/15, v/v) as the eluent to afford **263** as a colorless oil (30.8 mg, 66% yield).

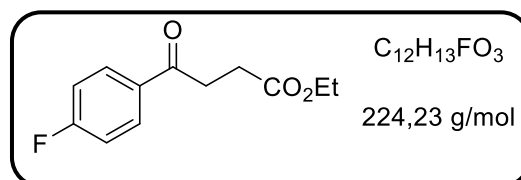
R_f (PE/EtOAc : 90/10) = 0.20

¹H NMR : (300 MHz, CDCl₃) δ 7.76-7.70 (m, 2H), 7.22-7.19 (m, 1H), 4.15 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.28 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.73 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.31 (s, 6H), 1.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H) ppm.

¹³C NMR : (75 MHz, CDCl₃) δ 198.1, 173.2, 142.8, 137.0, 134.7, 129.9, 129.3, 125.9, 60.7, 33.4, 28.5, 20.1, 19.9, 14.3 ppm.

HRMS (ESI): Calcd. for C₁₄H₁₉O₃ [M+H]⁺ : 235.1329; Found : 235.1328.

Ethyl 4-(4-fluorophenyl)-4-oxobutanoate **264**



Synthesis was carried out according to the general procedure **III-E (IRR-B)** with 4-fluorobenzaldehyde (0.15 mmol, 16.1 μL) and ethyl acrylate (0.1 mmol, 10.9 μL). The mixture was stirred under irradiation for 17 hours. The crude product was purified by column chromatography over silica gel with petroleum ether/ethyl acetate (90/10, v/v) as the eluent to afford **264** as a colorless oil (16.0 mg, 77% yield).

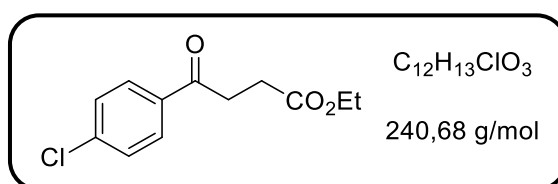
Rf (PE/EtOAc : 90/10) = 0.32

$^1\text{H NMR}$: (300 MHz, CDCl_3) δ 8.04-7.99 (m, 2H), 7.17-7.11 (m, 2H), 4.16 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.28 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.75 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$: (75 MHz, CDCl_3) δ 196.7, 173.0, 166.0 ($^1J_{\text{C-F}} = 256$ Hz), 133.2 ($^4J_{\text{C-F}} = 3.0$ Hz), 130.8 ($^3J_{\text{C-F}} = 9.7$ Hz), 115.9 ($^2J_{\text{C-F}} = 22.4$ Hz), 60.9, 33.4, 28.4, 14.3 ppm.

HRMS (ESI): Calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{O}_3\text{FNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 247.0741; Found : 247.0737.

Ethyl 4-(4-chlorophenyl)-4-oxobutanoate **265**



Synthesis was carried out according to the general procedure **III-E (IRR-B)** with 4-chlorobenzaldehyde (0.15 mmol, 21.1 mg) and ethyl acrylate (0.1 mmol, 10.9 μL). The mixture was stirred under irradiation for 24 hours. The crude product was purified by column chromatography over silica gel with petroleum ether/ethyl acetate (90/10, v/v) as the eluent to afford **265** as a white solid (14.0 mg, 58% yield).

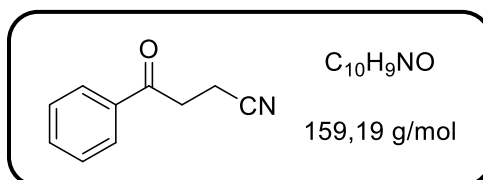
Rf (PE/EtOAc : 90/10) = 0.27

$^1\text{H NMR}$: (300 MHz, CDCl_3) δ 7.95-7.90 (m, 2H), 7.46-7.42 (m, 2H), 4.16 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.27 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.75 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 1.27 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$: (75 MHz, CDCl_3) δ 197.1, 172.9, 139.8, 135.1, 129.6, 129.1, 60.9, 33.5, 28.4, 14.3 ppm.

HRMS (ESI): Calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{O}_3\text{ClNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 263.0445; Found : 263.0441.

4-oxo-4-phenylbutanenitrile **266**



Synthesis was carried out according to the general procedure **III-E (IRR-B)** with benzaldehyde (0.2 mmol, 20.4 μL) and acrylonitrile (0.1 mmol, 6.6 μL). The mixture was stirred under irradiation for 48 hours. The crude product was purified by column chromatography over silica gel with petroleum ether/ethyl acetate (75/25, v/v) as the eluent to afford **266** as a white solid (12.6 mg, 79% yield).

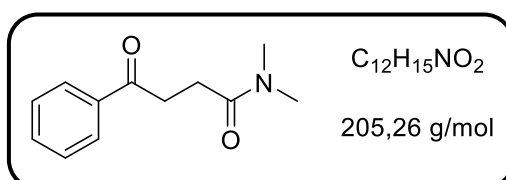
Rf (PE/EtOAc : 75/25) = 0.34

¹H NMR : (300 MHz, CDCl₃) δ 8.00-7.98 (m, 1H), 7.98-7.96 (m, 1H), 7.67-7.60 (m, 1H), 7.55-7.58 (m, 2H), 3.41 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.80 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H) ppm.

¹³C NMR : (75 MHz, CDCl₃) δ 195.3, 135.6, 133.9, 128.9, 128.0, 119.2, 34.3, 11.8 ppm.

HRMS (ESI): Calcd. for C₁₀H₉ONNa [M+Na]⁺ : 182.0576; Found : 182.0574.

N,N-dimethyl-4-oxo-4-phenylbutanamide **267**



Synthesis was carried out according to the general procedure **III-E (IRR-B)** with benzaldehyde (0.3 mmol, 30.5 μL) and *N,N*-dimethylacrylamide (0.2 mmol, 20.6 μL) in CH₃CN. The mixture was stirred under irradiation for 48 hours. The crude product was purified by column chromatography over silica gel with petroleum ether/ethyl acetate (20/80, v/v) as the eluent to afford **267** as a colorless oil (25.4 mg, 65% yield).

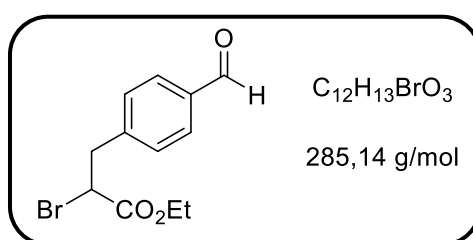
R_f (PE/EtOAc : 20/80) = 0.31

¹H NMR : (300 MHz, CDCl₃) δ 8.03-7.99 (m, 2H), 7.57-7.51 (m, 1H), 7.48-7.41 (m, 2H), 3.35 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.78 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H) ppm.

¹³C NMR : (75 MHz, CDCl₃) δ 199.5, 171.9, 137.0, 133.2, 128.7, 128.3, 37.3, 35.7, 33.8, 27.4 ppm.

HRMS (ESI): Calcd. for C₁₂H₁₆O₂N [M+H]⁺ : 206.1176; Found : 206.1172.

Ethyl 2-bromo-3-(4-formylphenyl)propanoate **285**



Synthesis was carried out according to the general procedure **III-F** with 4-bromobenzaldehyde (0.11 mmol, 20.4 mg) and ethyl acrylate (0.1 mmol, 10.9 μL). The mixture was stirred under irradiation for 2 hours. The crude product was purified by column chromatography over silica gel with petroleum ether/ethyl acetate (90/10 to 85/15, v/v) as the eluent to afford **285** as a white solid (5.8 mg, 20%).

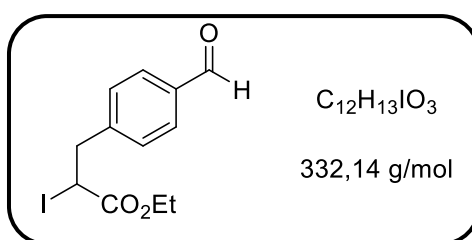
R_f (PE/EtOAc : 90/10) = 0.19

¹H NMR : (300 MHz, CDCl₃) δ 10.00 (s, 1H), 7.86-7.81 (m, 2H), 7.43-7.37 (m, 2H), 4.42 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.25-4.15 (m, 2H), 3.54 (dd, *J* = 14.2, 7.9 Hz, 1H), 3.32 (dd, *J* = 14.2, 7.4 Hz, 1H), 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm.

¹³C NMR : (75 MHz, CDCl₃) δ 191.9, 169.2, 143.8, 135.7, 130.2, 130.1, 62.4, 44.7, 41.3, 14.0 ppm.

HRMS (ESI): not found for X. Cinnamate (elimination product) : C₁₂H₁₃O₃ [M+H]⁺ : 204.1.

Ethyl 3-(4-formylphenyl)-2-iodopropanoate **287**



Synthesis was carried out according to the general procedure **III-F** with 4-iodobenzaldehyde (0.11 mmol, 25.5 mg) and ethyl acrylate (0.1 mmol, 10.9 μL). The mixture was stirred under irradiation for 2 hours. The crude product was purified by column chromatography over silica gel with petroleum ether/ethyl acetate (90/10 to 85/15, v/v) as the eluent to afford **287** as a white solid (7.2 mg, 22% yield).

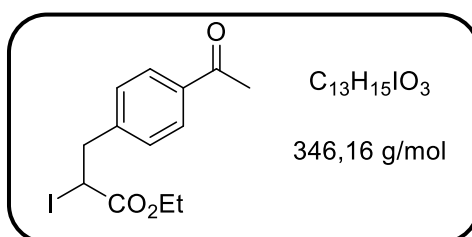
R_f (PE/EtOAc : 90/10) = 0.21

¹H NMR : (300 MHz, CDCl₃) δ 9.99 (s, 1H), 7.86-7.80 (m, 2H), 7.40-7.34 (m, 2H), 4.52 (dd, *J* = 8.8, 7.1 Hz, 1H), 4.22-4.12 (m, 2H), 3.54 (dd, *J* = 14.3, 8.8 Hz, 1H), 3.33 (dd, *J* = 14.3, 7.1 Hz, 1H), 1.22 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm.

¹³C NMR : (75 MHz, CDCl₃) δ 191.9, 170.8, 145.4, 135.6, 130.3, 129.8, 62.2, 42.4, 19.2, 13.9 ppm.

HRMS (FI): Calcd. for C₁₂H₁₃IO₃ : 331.9909; Found : 331.9916.

Ethyl 3-(4-acetylphenyl)-2-iodopropanoate **288**



Synthesis was carried out according to the general procedure **III-F** with 4-iodoacetophenone (0.15 mmol, 36.9 mg) and ethyl acrylate (0.1 mmol, 10.9 μL). The mixture was stirred under

irradiation for 4 hours. The crude product was purified by column chromatography over silica gel with petroleum ether/ethyl acetate (90/10 to 80/20, v/v) as the eluent to afford **288** as a yellowish oil (7.4 mg, 21% yield).

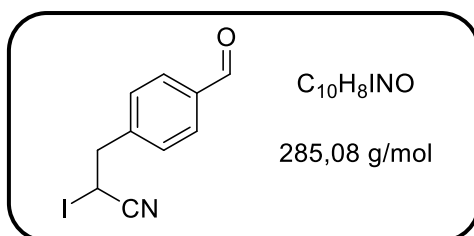
Rf (PE/EtOAc : 80/20) = 0.40

¹H NMR : (300 MHz, CDCl₃) δ 7.93-7.87 (m, 2H), 7.33-7.27 (m, 2H), 4.51 (dd, *J* = 8.8, 7.7 Hz, 1H), 4.22-4.11 (m, 2H), 3.52 (dd, *J* = 14.3, 8.8 Hz, 1H), 3.30 (dd, *J* = 14.3, 7.1 Hz, 1H), 2.59 (s, 3H), 1.22 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm.

¹³C NMR : (75 MHz, CDCl₃) δ 197.8, 170.9, 14.9, 136.2, 129.3, 128.9, 62.1, 42.3, 26.8, 19.5, 13.8 ppm.

HRMS (ESI): Calcd. for C₁₃H₁₆IO₃ [M+H]⁺ : 347.0139; Found : 347.0129.

3-(4-formylphenyl)-2-iodopropanenitrile **290**



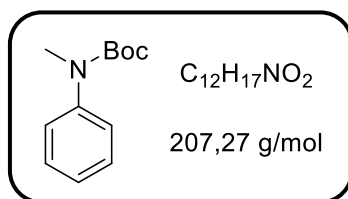
Synthesis was carried out according to the general procedure **III-F** with 4-iodobenzaldehyde (0.15 mmol, 34.8 mg) and acrylonitrile (0.1 mmol, 6.6 μL). The mixture was stirred under irradiation for 5 hours. The crude product was purified by column chromatography over silica gel with cyclohexane/ethyl acetate (80/20, v/v) as the eluent to afford **290** as a yellowish oil (6.0 mg, 21% yield).

Rf (Cy/EtOAc : 80/20) = 0.30

¹H NMR : (300 MHz, CDCl₃) δ 10.03 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.46 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 4.39 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.44 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H) ppm.

Chapter IV :

tert-butyl methyl(phenyl)carbamate **350**



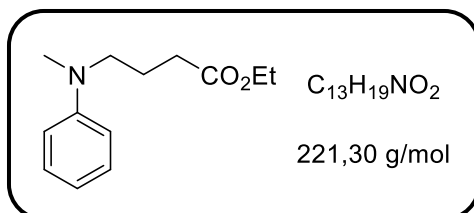
To $(Boc)_2O$ (2.0 mmol, 437 mg), was added *N*-methylaniline (1.0 mmol, 217 μ L) and the mixture was stirred at room temperature for 30 minutes. The progress of the reaction was monitored by TLC. The crude was purified by column chromatography with petroleum ether/ethyl acetate as the eluent (90/10, v/v) to afford **350** as a colorless oil (355 mg, 86%).

R_f (PE/EtOAc : 90/10) = 0.50

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) : δ 7.38-7.26 (m, 2H), 7.27-7.18 (m, 2H), 7.22-7.18 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 1.45 (s, 9H) ppm.

The data matched those of the literature.²⁸⁶

Ethyl 4-[methyl(phenyl)amino]butanoate **61** :



Synthesis was carried out according to the general procedure **IV-H** with *N,N*-dimethylaniline (0.6 mmol, 76.1 μ L) and ethyl acrylate (0.2 mmol, 21.7 μ L). The mixture was stirred under irradiation for 3 hours. The crude product was purified by column chromatography over silica gel with petroleum ether/ethyl acetate (95/5 to 90/10; v/v) as the eluent to afford **61** as a colorless oil (40.3 mg, 91 % yield).

Synthesis on a 1 mmol scale : In a test tube (1.5 cm diameter, 16 cm length) protected from light by aluminum foil, equipped with a magnetic stirrer, complex **1** (0.04 mmol, 29.1 mg) was dissolved in dry acetonitrile (10 mL) and sonicated for 1 minute. Then ethyl acrylate (1 mmol, 1 eq) and *N,N*-dimethyl aniline (3 mmol, 3 eq) were added, and the tube was capped with a rubber septum. The reaction medium was deaerated by gentle argon bubbling during 10 minutes. The reaction was initiated by irradiating the tube with **IRR-B** (tube placed at ~ 10 cm from the LED). After stirring under irradiation at room temperature for 17 h, the solvent was removed under reduced pressure, and the crude purified by column chromatography over silica gel with petroleum ether/ethyl acetate (95/5 to 90/10, v/v) to afford **61** (167 mg, 75% yield).

R_f (Hex/EtOAc : 95/5) = 0.19

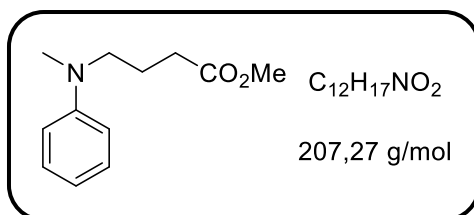
[286] a) M. M. Mojtahedi, N. Niknejad, H. Veisi, *Lett. Org. Chem.*, **2013**, *10*, 121–125. b) S. Sadula, S. Kanjilal, P. S. Reddy R. B. N. Prasad, *Tetrahedron Lett.*, **2008**, *49*, 2527–2532.

¹H NMR : (300 MHz, CDCl₃) δ 7.26-7.21 (m, 2H), 6.75-6.68 (m, 3H), 4.13 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.37 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.35 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.97-1.87 (m, 2H), 1.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H) ppm.

¹³C NMR : (75 MHz, CDCl₃): δ 173.4, 149.3, 129.3, 116.4, 112.4, 60.5, 52.1, 38.5, 31.7, 22.3, 14.3 ppm.

HRMS (ESI): Calcd. for C₁₃H₂₀O₂N [M+H]⁺ : 222.1489; Found : 222.1484.

Methyl 4-[methyl(phenyl)amino]butanoate, **291**



Synthesis was carried out according to the general procedure **IV-H** with *N,N*-dimethylaniline (0.6 mmol, 76.1 μL) and methyl acrylate (0.2 mmol, 18.0 μL). The mixture was stirred under irradiation for 4 hours. The crude product was purified by column chromatography over silica gel with petroleum ether/ethyl acetate (95/5 to 90/10, v/v) as the eluent to afford **291** as a colorless oil (31.5 mg, 76% yield).

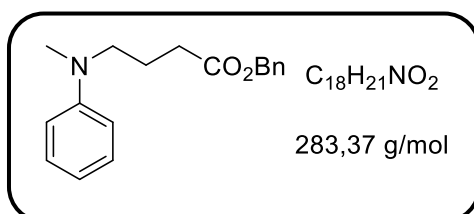
R_f (PE/EtOAc : 95/5) = 0.36

¹H NMR : (300 MHz, CDCl₃) δ 7.27-7.20 (m, 2H), 6.77-6.67 (m, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.37 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.37 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.97-1.87 (m, 2H) ppm.

¹³C NMR : (75 MHz, CDCl₃): δ 173.9, 149.3, 129.3, 116.4, 112.4, 52.1, 51.7, 38.5, 31.4, 22.3 ppm.

HRMS (ESI): Calcd. for C₁₂H₁₈O₂N [M+H]⁺ : 208.1332; Found : 208.1330.

Benzyl 4-[methyl(phenyl)amino]butanoate **292**



Synthesis was carried out according to the general procedure **IV-H** with *N,N*-dimethylaniline (0.6 mmol, 76.1 μL) and benzyl acrylate (0.2 mmol, 30.6 μL). The mixture was stirred under irradiation for 4 hours. The crude product was purified by column chromatography over silica gel with petroleum ether/ethyl acetate (95/5, v/v) as the eluent to afford **292** as a colorless oil (41.4 mg, 73% yield).

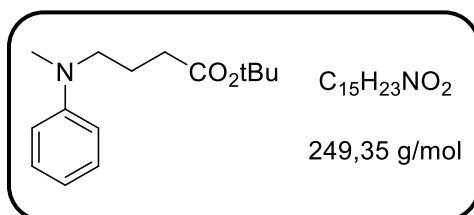
R_f (PE/EtOAc : 95/5) = 0.34

¹H NMR : (300 MHz, CDCl₃) δ 7.42-7.33 (m, 5H), 7.26-7.21 (m, 2H), 6.74-6.69 (m, 3H), 5.14 (s, 2H), 3.37 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.43 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.01-1.91 (m, 2H) ppm.

¹³C NMR : (75 MHz, CDCl₃): δ 173.2, 149.3, 136.0, 129.3, 128.7, 128.4, 128.4, 116.4, 112.4, 66.4, 52.0, 38.4, 31.7, 22.3 ppm.

HRMS (ESI): Calcd. for C₁₈H₂₂O₂N [M+H]⁺ : 284.1645; Found : 284.1636.

tert-butyl 4-[methyl(phenyl)amino]butanoate 293



Synthesis was carried out according to the general procedure **IV-H** with *N,N*-dimethylaniline (0.6 mmol, 76.1 μL) and *tert*-butyl acrylate (0.2 mmol, 29.3 μL). The mixture was stirred under irradiation for 3 hours. The crude product was purified by column chromatography over silica gel with petroleum ether/ethyl acetate (95/5, v/v) as the eluent to afford **293** as a colorless oil (36 mg, 72 % yield).

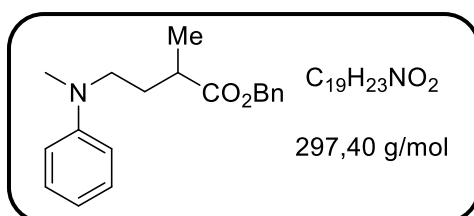
R_f (PE/EtOAc : 95/5) = 0.26

¹H NMR : (300 MHz, CDCl₃) δ 7.26-7.21 (m, 2H), 6.75-6.68 (m, 3H), 3.36 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.93-1.83 (m, 2H), 1.46 (s, 9H) ppm.

¹³C NMR : (75 MHz, CDCl₃): δ 172.8, 149.4, 129.3, 116.3, 112.3, 80.5, 52.1, 38.4, 33.0, 28.2, 22.4 ppm.

HRMS (ESI): Calcd. for C₁₅H₂₄O₂N [M+H]⁺ : 250.1802; Found : 250.1799.

Benzyl 2-methyl-4-[methyl(phenyl)amino]butanoate 294



Synthesis was carried out according to the general procedure **IV-H** with *N,N*-dimethylaniline (0.6 mmol, 76.1 μL) and benzyl methacrylate (0.2 mmol, 33.9 μL). The mixture was stirred under irradiation for 9 hours. The crude product was purified by column chromatography over silica gel with petroleum ether/ethyl acetate (95/5, v/v) as the eluent to afford **294** as a colorless oil (27.1 mg, 46 % yield).

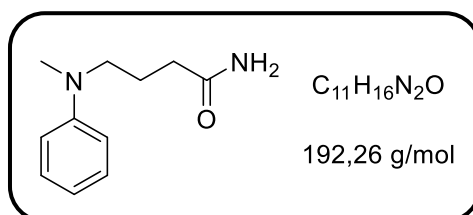
R_f (PE/EtOAc : 95/5) = 0.31

¹H NMR : (300 MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.30 (m, 5H), 7.24-7.18 (m, 2H), 6.73-6.63 (m, 3H), 5.12 (s, 2H), 3.38-3.25 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.61-2.49 (m, 1H), 2.04-1.91 (m, 1H), 1.76-1.67 (m, 1H), 1.23 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H) ppm.

¹³C NMR : (75 MHz, CDCl₃): δ 176.1, 149.2, 136.2, 129.3, 128.7, 128.4, 128.4, 116.5, 112.5, 66.4, 50.8, 38.4, 37.6, 30.6, 17.7 ppm.

HRMS (ESI): Calcd. for C₁₉H₂₄O₂N [M+H]⁺ : 298.1802; Found : 298.1798.

4-[Methyl(phenyl)amino]butanamide **295**



Synthesis was carried out according to the general procedure **IV-H** with *N,N*-dimethylaniline (0.6 mmol, 76.1 μL) and acrylamide (0.2 mmol, 14.2 mg). The mixture was stirred under irradiation for 4 hours. The crude product was purified by column chromatography over silica gel with ethyl acetate as the eluent to afford **295** as a colorless oil (29.9 mg, 78 % yield).

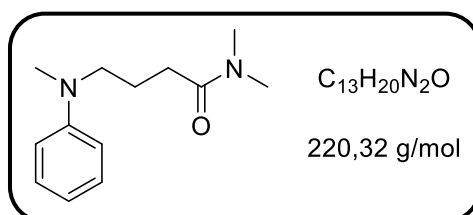
R_f (EtOAc) = 0.27

¹H NMR : (300 MHz, CDCl₃) δ 7.25-7.19 (m, 2H), 6.76-6.67 (m, 3H), 5.74-5.52 (m, 2H), 3.37 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.97-1.87 (m, 2H) ppm.

¹³C NMR : (75 MHz, CDCl₃): δ 175.1, 149.4, 129.3, 116.6, 112.5, 52.0, 38.4, 33.0, 22.8 ppm.

HRMS (ESI): Calcd. for C₁₁H₁₇ON₂ [M+H]⁺ : 193.1335; Found : 193.1333.

N,N-Dimethyl-4-[methyl(phenyl)amino]butanamide **296**



Synthesis was carried out according to the general procedure **IV-H** with *N,N*-dimethylaniline (0.6 mmol, 76.1 μL) and *N,N*-dimethylacrylamide (0.2 mmol, 20.6 μL). The mixture was stirred under irradiation for 4 hours. The crude product was purified by column chromatography over silica gel with petroleum ether/ethyl acetate (30/70, v/v) as the eluent to afford **296** as a colorless oil (35.9 mg, 81 % yield).

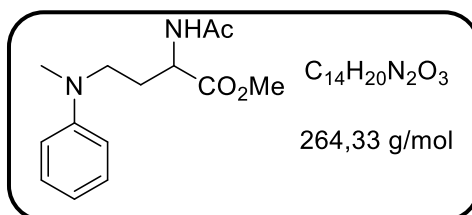
R_f (PE/EtOAc : 30/70) = 0.23

¹H NMR : (300 MHz, CDCl₃) δ 7.25-7.19 (m, 2H), 6.82-6.61 (m, 3H), 3.39 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.93 (s, 6H), 2.33 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.98-1.88 (m, 2H) ppm.

¹³C NMR : (75 MHz, CDCl₃): δ 172.5, 149.5, 129.2, 116.2, 112.4, 52.1, 38.2, 37.2, 35.9, 30.3, 22.3 ppm.

HRMS (ESI): Calcd. for C₁₃H₂₁ON₂ [M+H]⁺ : 221.1648 ; Found : 221.1644.

Methyl 2-acetamido-4-[methyl(phenyl)amino]butanoate **297**



Synthesis was carried out according to the general procedure **IV-H** with *N,N*-dimethylaniline (0.6 mmol, 76.1 μL) and methyl-2-acetamidoacrylate (0.2 mmol, 28.6 mg). The mixture was stirred under irradiation for 24 hours. The crude product was purified by column chromatography over silica gel with petroleum ether/ethyl acetate (30/70, v/v) as the eluent to afford **297** as a colorless oil (33.8 mg, 64 % yield). Chiral HPLC analysis conditions : CHIRAL PAK IB Column, heptane/isopropanol 80/20, flow rate : 1.0 mL/min, retention times : 8.7 min and 13.5 min.

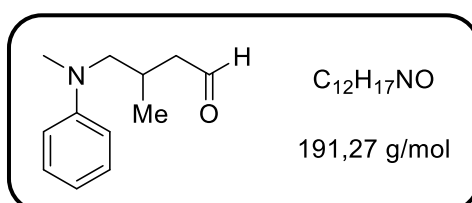
R_f (PE/EtOAc : 30/70) = 0.25

¹H NMR : (300 MHz, CDCl₃) δ 7.26-7.22 (m, 2H), 6.77-6.71 (m, 3H), 6.28 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.67-4.61 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.45-3.37 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.24-2.12 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 2.04-1.91 (m, 1H) ppm.

¹³C NMR : (75 MHz, CDCl₃): δ 172.8, 170.1, 149.0, 129.4, 117.4, 113.1, 52.5, 50.9, 49.6, 39.0, 29.4, 23.3 ppm.

HRMS (ESI): Calcd. for C₁₄H₂₁O₃N₂ [M+H]⁺ : 265.1547; Found : 265.1542.

3-Methyl-4-[methyl(phenyl)amino]butanal **298**



Synthesis was carried out according to the general procedure **IV-H** with *N,N*-dimethylaniline (0.6 mmol, 76.1 μL) and *trans*-crotonaldehyde (0.2 mmol, 16.6 μL). The mixture was stirred under irradiation for 4 hours. The crude product was purified by column chromatography over

silica gel with petroleum ether/ethyl acetate (95/5 to 90/10, v/v) as the eluent to afford **298** as a colorless oil (28.2 mg, 74 % yield).

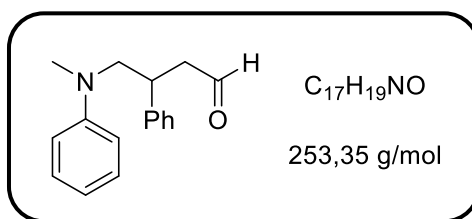
R_f (PE/EtOAc : 90/10) = 0.25

¹H NMR : (300 MHz, CDCl₃) δ 9.61 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.28-7.22 (m, 2H), 6.80-6.67 (m, 3H), 3.25-3.07 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.67-2.56 (m, 1H), 2.50-2.25 (m, 2H), 1.01 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H) ppm.

¹³C NMR : (75 MHz, CDCl₃): δ 201.7, 149.7, 129.4, 117.0, 112.7, 59.7, 49.3, 39.9, 28.3, 18.1 ppm.

HRMS (ESI): Calcd. for C₁₂H₁₈ON [M+H]⁺ : 192.1383; Found : 192.1385.

4-[Methyl(phenyl)amino]-3-phenylbutanal **299**



Synthesis was carried out according to the general procedure **IV-H** with *N,N*-dimethylaniline (0.6 mmol, 76.1 μL) and *trans*-cinnamaldehyde (0.2 mmol, 25.2 μL). The mixture was stirred under irradiation for 17 hours. The crude product was purified by column chromatography over silica gel with petroleum ether/ethyl acetate (90/10, v/v) as the eluent to afford **299** as a colorless oil (30.1 mg, 59% yield).

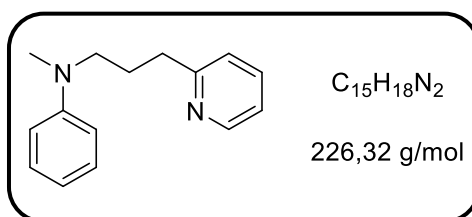
R_f (PE/EtOAc : 90/10) = 0.27

¹H NMR : (300 MHz, CDCl₃) δ 9.59 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.37-7.32 (m, 2H), 7.31-7.23 (m, 5H), 6.80-6.74 (m, 3H), 3.80-3.72 (m, 1H), 3.58-3.40 (m, 2H), 2.88-2.79 (m, 2H), 2.76 (s, 3H) ppm.

¹³C NMR : (75 MHz, CDCl₃): δ 200.7, 149.1, 141.7, 129.4, 129.0, 127.7, 127.3, 117.1, 112.7, 59.9, 47.6, 40.0, 39.2 ppm.

HRMS (ESI): Calcd. for C₁₇H₂₀ON [M+H]⁺ : 254.1539; Found : 254.1538.

N-Methyl-*N*-[3-(pyridin-2-yl)propyl]aniline **300**



Synthesis was carried out according to the general procedure **IV-H** with *N,N*-dimethylaniline (0.6 mmol, 76.1 μL) and 2-vinylpyridine (0.2 mmol, 21.0 mg) - (purified by column

chromatography with petroleum ether/ethyl acetate (80/20, v/v) as the eluent prior to use). The mixture was stirred under irradiation for 14 hours. The crude product was purified by column chromatography over silica gel with petroleum ether/ethyl acetate (60/40 to 50/50, v/v) as the eluent to afford **300** as a colorless oil (29.6 mg, 65% yield).

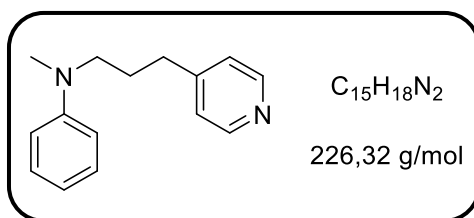
Rf (PE/EtOAc : 50/50) = 0.34

¹H NMR : (300 MHz, CDCl₃) δ 8.55-8.52 (m, 1H), 7.59 (td, *J* = 7.8 Hz, 1.8 Hz, 1H), 7.25-7.18 (m, 2H), 7.16-7.09 (m, 2H), 6.72-6.65 (m, 3H), 3.40 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.84 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.09-1.99 (m, 2H) ppm.

¹³C NMR : (75 MHz, CDCl₃): δ 161.6, 149.3, 136.6, 129.3, 122.9, 121.3, 116.2, 116.2, 112.4, 52.4, 38.5, 35.8, 26.9 ppm.

HRMS (ESI): Calcd. for C₁₅H₁₉N₂ [M+H]⁺ : 227.1543; Found : 227.1538.

N-Methyl-*N*-[3-(pyridin-4-yl)propyl]aniline **301**



Synthesis was carried out according to the general procedure **IV-H** with *N,N*-dimethylaniline (0.6 mmol, 76.1 μL) and 4-vinylpyridine (0.2 mmol, 21.6 μL). The mixture was stirred under irradiation for 3 hours. The crude product was purified by column chromatography over silica gel with petroleum ether/ethyl acetate (50/50 to 40/60, v/v) as the eluent to afford **301** as a colorless oil (29.7 mg, 66% yield).

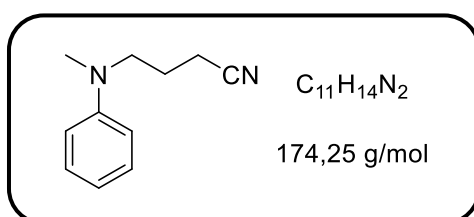
Rf (PE/EtOAc : 50/50) = 0.29

¹H NMR : (300 MHz, CDCl₃) δ 8.50 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 7.26-7.19 (m, 2H), 7.13 (d, *J* = 5.5 Hz, 2H), 6.73-6.62 (m, 3H), 3.35 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.66 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.98-1.88 (m, 2H) ppm.

¹³C NMR : (75 MHz, CDCl₃): δ 151.2, 149.6, 149.3, 129.3, 124.0, 116.6, 112.5, 52.2, 38.5, 32.8, 27.3 ppm.

HRMS (ESI): Calcd. for C₁₅H₁₉N₂ [M+H]⁺ : 227.1543; Found : 227.1538.

4-[Methyl(phenyl)amino]butanenitrile **302**



Synthesis was carried out according to the general procedure **IV-H** with *N,N*-dimethylaniline (0.6 mmol, 76.1 μ L) and acrylonitrile (0.2 mmol, 13.1 μ L). The mixture was stirred under irradiation for 3 hours. The crude product was purified by column chromatography over silica gel with petroleum ether/ethyl acetate (90/10 to 85/15, v/v) as the eluent to afford **302** as a colorless oil (33.5 mg, 96 % yield).

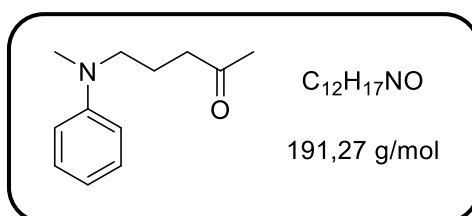
R_f (PE/EtOAc : 90/10) = 0.16

¹H NMR : (300 MHz, CDCl₃) δ 7.29-7.24 (m, 2H), 6.78-6.74 (m, 3H), 3.47 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.39 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.01-1.91 (m, 2H) ppm.

¹³C NMR : (75 MHz, CDCl₃): δ 149.0, 129.4, 119.5, 117.2, 112.8, 51.4, 38.9, 23.2, 14.8 ppm.

HRMS (ESI): Calcd. for C₁₁H₁₅N₂ [M+H]⁺ : 175.1230 ; Found : 175.1229.

5-[Methyl(phenyl)amino]pentan-2-one **303**



Synthesis was carried out according to the general procedure **IV-H** with *N,N*-dimethylaniline (0.6 mmol, 76.1 μ L) and methyl vinyl ketone (0.2 mmol, 16.5 μ L) - (methyl vinyl ketone was dried over K₂CO₃, then filtered and distilled under reduced pressure prior to use). The mixture was stirred under irradiation for 4 hours. The crude product was purified by column chromatography over silica gel with petroleum ether/ethyl acetate (90/10, v/v) as the eluent to afford **303** as a colorless oil (22.2 mg, 58% yield).

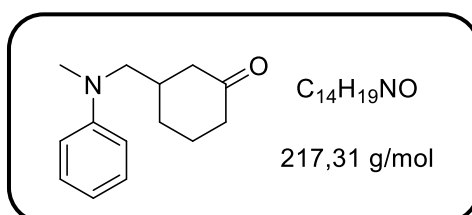
R_f (PE/EtOAc : 90/10) = 0.22

¹H NMR : (300 MHz, CDCl₃) δ 7.28-7.19 (m, 2H), 6.77-6.66 (m, 3H), 3.32 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.47 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.92-1.82 (m, 2H) ppm.

¹³C NMR : (75 MHz, CDCl₃): δ 208.5, 149.4, 129.3, 116.4, 112.4, 51.9, 40.8, 38.3, 30.1, 21.1 ppm.

HRMS (ESI): Calcd. for C₁₂H₁₈ON [M+H]⁺ : 192.1383; Found : 192.1379.

3-[[Methyl(phenyl)amino]methyl]cyclohexan-1-one **304**



Synthesis was carried out according to the general procedure **IV-H** with *N,N*-dimethylaniline (0.6 mmol, 76.1 μ L) and cyclohexen-2-one (0.2 mmol, 19.4 μ L). The mixture was stirred under irradiation for 3 hours. The crude product was purified by column chromatography over silica gel with petroleum ether/ethyl acetate (90/10 to 85/15, v/v) as the eluent to afford **304** as a colorless oil (32.2 mg, 74 % yield). Chiral HPLC analysis conditions : (R,R) Whelko-02 column, heptane/isopropanol 95/5, flow rate : 1.0 mL/min, retention times : 10.4 min and 12.9 min.

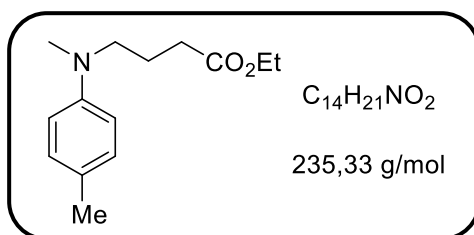
R_f (PE/EtOAc : 90/10) = 0.23

¹H NMR : (300 MHz, CDCl₃) δ 7.26-7.20 (m, 2H), 6.73-6.67 (m, 3H), 3.33-3.20 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.48-2.19 (m, 4H), 2.14-2.03 (m, 2H), 2.00-1.95 (m, 1H), 1.70-1.57 (m, 1H), 1.47-1.34 (m, 1H) ppm.

¹³C NMR : (75 MHz, CDCl₃): δ 211.0, 149.2, 129.4, 116.5, 112.2, 58.8, 46.1, 41.6, 39.9, 38.4, 29.6, 25.3 ppm.

HRMS (ESI): Calcd. for C₁₂H₁₉ONNa [M+Na]⁺ : 240.1359 ; Found : 240.1356.

Ethyl 4-[methyl(p-tolyl)amino]butanoate **305**



Synthesis was carried out according to the general procedure **IV-H** with 4,*N,N*-trimethylaniline (0.6 mmol, 86.6 μ L) and ethyl acrylate (0.2 mmol, 21.7 μ L). The mixture was stirred under irradiation for 24 hours. The crude product was purified by column chromatography over silica gel with petroleum ether/ethyl acetate (95/5 to 90/10, v/v) as the eluent to afford **305** as a colorless oil (37.7 mg, 80% yield).

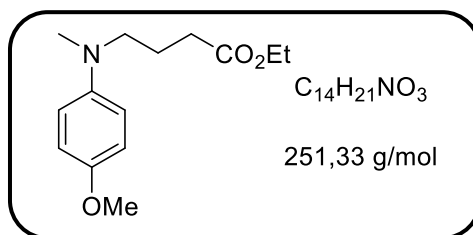
R_f (PE/EtOAc : 90/10) = 0.45

¹H NMR : (300 MHz, CDCl₃) δ 7.04 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.65 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.13 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.32 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.34 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.95-1.85 (m, 2H), 1.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H) ppm.

¹³C NMR : (75 MHz, CDCl₃): δ 173.4, 147.4, 129.8, 125.8, 112.9, 60.5, 52.5, 38.6, 31.8, 22.2, 20.3, 14.4 ppm.

HRMS (ESI): Calcd. for C₁₄H₂₂O₂N [M+H]⁺ : 236.1645; Found : 236.1644.

Ethyl 4-[(4-methoxyphenyl)(methyl)amino]butanoate **306**



Synthesis was carried out according to the general procedure **IV-H** with 4-(dimethylamino)anisole (0.6 mmol, 90.3 mg) and ethyl acrylate (0.2 mmol, 21.7 μ L). The mixture was stirred under irradiation for 24 hours. The crude product was purified by column chromatography over silica gel with petroleum ether/ethyl acetate (90/10, v/v) as the eluent to afford **306** as a colorless oil (29.9 mg, 59% yield).

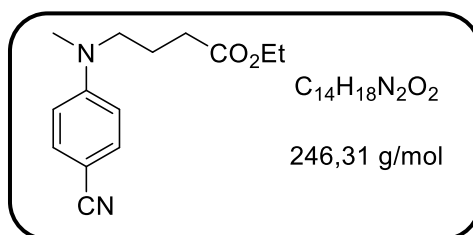
Rf (PE/EtOAc : 90/10) = 0.33

1H NMR : (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.86-6.81 (m, 2H), 6.76-6.70 (m, 2H), 4.12 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.26 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.34 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.93-1.83 (m, 2H), 1.25 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H) ppm.

^{13}C NMR : (75 MHz, $CDCl_3$): δ 173.5, 152.0, 144.3, 114.9, 60.5, 55.9, 53.4, 39.2, 31.8, 22.2, 14.4 ppm.

HRMS (ESI): Calcd. for $C_{14}H_{22}O_3N$ $[M+H]^+$: 252.1594; Found : 252.1587.

Ethyl 4-[(4-cyanophenyl)(methyl)amino]butanoate **307**



Synthesis was carried out according to the general procedure **IV-H** with 4-(dimethylamino)benzotrile (0.6 mmol, 87.7 mg) and ethyl acrylate (0.2 mmol, 21.7 μ L). The mixture was stirred under irradiation for 24 hours. The crude product was purified by column chromatography over silica gel with petroleum ether/ethyl acetate (80/20, v/v) as the eluent to afford **307** as a colorless oil (45.5 mg, 92 % yield).

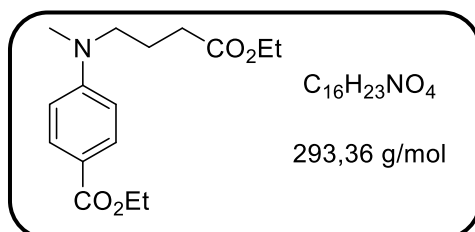
Rf (PE/EtOAc : 80/20) = 0.35

1H NMR : (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.47-7.42 (m, 2H), 6.69-6.64 (m, 2H), 4.12 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.41 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.33 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.95-1.85 (m, 2H), 1.26 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H) ppm.

^{13}C NMR : (75 MHz, $CDCl_3$): δ 173.0, 151.5, 133.6, 120.7, 111.6, 97.7, 60.7, 51.5, 38.4, 31.3, 22.0, 14.3 ppm.

HRMS (ESI): Calcd. for $C_{14}H_{18}O_2N_2Na$ $[M+Na]^+$: 269.1261; Found : 269.1258.

Ethyl 4-[(4-ethoxy-4-oxobutyl)(methyl)amino]benzoate **308**



Synthesis was carried out according to the general procedure **IV-H** with ethyl 4-dimethylaminobenzoate (0.6 mmol, 115.9 mg) and ethyl acrylate (0.2 mmol, 21.7 μ L). The mixture was stirred under irradiation for 17 hours. The crude product was purified by column chromatography over silica gel with petroleum ether/ethyl acetate (90/10 to 80/20, v/v) as the eluent to afford **308** as a colorless oil (42.8 mg, 73% yield).

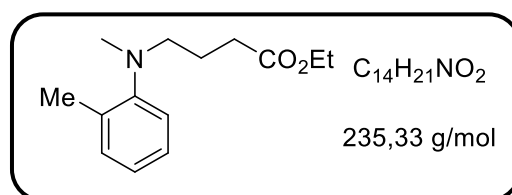
Rf (PE/EtOAc : 90/10) = 0.18

1H NMR : (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.89 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.65 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 4.30 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.12 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.42 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.33 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.96-1.87 (m, 2H), 1.35 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.24 (t, J = 7.2 Hz, 3H) ppm.

^{13}C NMR : (75 MHz, $CDCl_3$): δ 173.1, 167.0, 152.2, 131.4, 117.5, 110.7, 60.6, 60.2, 51.6, 38.5, 31.4, 22.2, 14.6, 14.3 ppm.

HRMS (ESI): Calcd. for $C_{16}H_{24}O_4N$ $[M+H]^+$: 294.1699; Found : 294.1696.

Ethyl 4-[methyl(o-tolyl)amino]butanoate **309**



Synthesis was carried out according to the general procedure **IV-H** with *N,N*,2-trimethylaniline (0.6 mmol, 87.3 mg) and ethyl acrylate (0.2 mmol, 21.7 μ L). The mixture was stirred under irradiation for 3 hours. The crude product was purified by column chromatography over silica gel with petroleum ether/ethyl acetate (95/5, v/v) as the eluent to afford **309** as a colorless oil (35.3 mg, 75% yield).

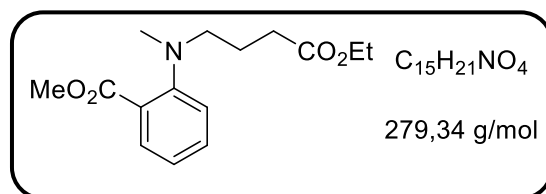
Rf (PE/EtOAc : 95/5) = 0.27

1H NMR : (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.18-7.13 (m, 2H), 7.06 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.99-6.94 (m, 1H), 4.12 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 2.92 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.36 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.91-1.81 (m, 2H), 1.25 (t, J = 7.4 Hz, 3H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$: (75 MHz, CDCl_3): δ 173.8, 152.3, 133.5, 131.2, 126.5, 123.2, 120.2, 60.4, 55.3, 42.0, 31.9, 23.0, 18.3, 14.4 ppm.

HRMS (ESI): Calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 258.1465; Found : 258.1457.

Methyl 2-[(4-ethoxy-4-oxobutyl)(methyl)amino]benzoate **310**



Synthesis was carried out according to the general procedure **IV-H** with methyl 2-(dimethylamino)benzoate (0.6 mmol, 107.5 mg) and ethyl acrylate (0.2 mmol, 21.7 μL). The mixture was stirred under irradiation for 17 hours. The crude product was purified by column chromatography over silica gel with petroleum ether/ethyl acetate (90/10 to 80/20, v/v) as the eluent to afford **310** as a colorless oil (15.0 mg, 27% yield).

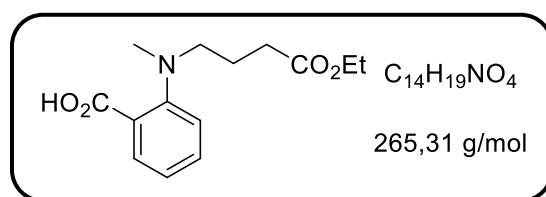
R_f (PE/EtOAc : 90/10) = 0.18

$^1\text{H NMR}$: (300 MHz, CDCl_3) δ 7.62 (dd, $J = 7.5, 1.7$ Hz, 1H), 7.38-7.30 (m, 1H), 7.01 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.88 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.10 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.14 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.32 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.94-1.85 (m, 2H), 1.23 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$: (75 MHz, CDCl_3): δ 173.6, 169.1, 151.9, 132.2, 131.4, 123.0, 119.7, 118.8, 60.5, 54.9, 52.2, 41.3, 31.6, 22.7, 14.3 ppm.

HRMS (ESI): Calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{N}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 280.1543; Found : 280.1538.

2-[(4-Ethoxy-4-oxobutyl)(methyl)amino]benzoic acid **311**



Synthesis was carried out according to the general procedure **IV-H** with 2-dimethylaminobenzoic acid (0.6 mmol, 99.1 mg) and ethyl acrylate (0.2 mmol, 21.7 μL). The mixture was stirred under irradiation for 48 hours. The crude product was purified by column chromatography over silica gel with ethyl acetate as the eluent to afford **311** as a yellowish oil (20.6 mg, 39% yield).

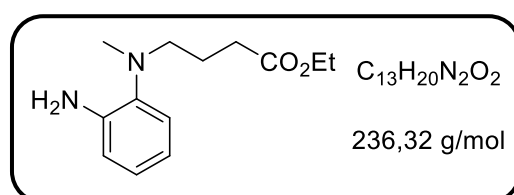
R_f (EtOAc) = 0.25

¹H NMR : (300 MHz, CDCl₃) δ 8.30 (dd, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.64-7.59 (m, 1H), 7.44-7.39 (m, 2H), 4.10 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.13 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.31 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.84-1.74 (m, 2H), 1.22 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H) ppm.

¹³C NMR : (75 MHz, CDCl₃): δ 172.5, 167.5, 150.0, 134.2, 132.3, 128.0, 125.9, 122.2, 60.8, 57.2, 44.7, 31.5, 22.3, 14.3 ppm.

HRMS (ESI): Calcd. for C₁₄H₂₀NO₄ [M+H]⁺ : 266.1387; Found : 266.1384.

Ethyl 4-((2-aminophenyl)(methyl)amino)butanoate **312**



Synthesis was carried out according to the general procedure **IV-H** with *N,N*-dimethylbenzene-1,2-diamine (0.3 mmol, 37.1 μL) and ethyl acrylate (0.1 mmol, 21.7 μL). The mixture was stirred under irradiation for 48 hours. The crude product was purified by column chromatography over silica gel with petroleum ether/ethyl acetate (90/10 to 80/20, v/v) as the eluent to afford **312** as a yellow oil (10.2 mg, 43%).

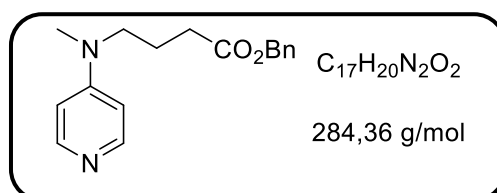
R_f (PE/EtOAc : 90/10) = 0.22

¹H NMR : (300 MHz, CDCl₃) δ 7.02 (dd, *J* = 8.2 Hz, 1.5 Hz, 1H), 6.96-6.91 (m, 1H), 6.75-6.68 (m, 2H), 4.12 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.93 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.34 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.90-1.80 (m, 2H), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm.

¹³C NMR : (75 MHz, CDCl₃): δ 173.7, 142.4, 125.2, 121.1, 118.5, 115.6, 60.5, 55.1, 41.9, 32.0, 22.9, 14.4 ppm.

HRMS (ESI): Calcd. for C₁₃H₂₁O₂N₂ [M+H]⁺ : 237.1598; Found : 237.1591.

Benzyl 4-[methyl(pyridin-4-yl)amino]butanoate **313**



Synthesis was carried out according to the general procedure **IV-H** with 4-dimethylaminopyridine (0.6 mmol, 73.3 mg) and benzyl acrylate (0.2 mmol, 30.6 μL). The mixture was stirred under irradiation for 9 hours. The crude product was purified by column chromatography over silica gel with ethyl acetate/triethylamine (98/2, v/v) as the eluent to afford **313** as a colorless oil (31.7 mg, 56% yield).

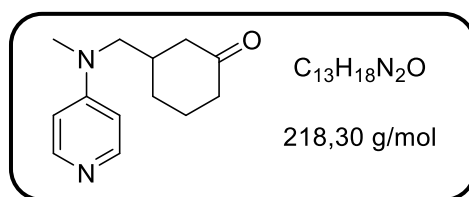
Rf (EtOAc/NEt₃ : 98/2) = 0.22

¹H NMR : (300 MHz, CDCl₃) δ 8.16 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 7.40-7.30 (m, 5H), 6.47 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 5.12 (s, 2H), 3.38 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.40 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.97-1.87 (m, 2H) ppm.

¹³C NMR : (75 MHz, CDCl₃): δ 172.8, 153.6, 149.6, 135.8, 128.8, 128.5, 128.5, 106.6, 66.6, 50.6, 37.5, 31.3, 22.0 ppm.

HRMS (ESI): Calcd. for C₁₇H₂₁O₂N₂ [M+H]⁺ : 285.1598; Found : 285.1590.

3-[(Methyl(pyridin-4-yl)amino)methyl]cyclohexan-1-one **314**



Synthesis was carried out according to the general procedure **IV-H** with 4-dimethylaminopyridine (0.6 mmol, 73.3 mg) and cyclohexen-2-one (0.2 mmol, 19.4 μL). The mixture was stirred under irradiation for 3 hours. The crude product was purified by column chromatography over silica gel with ethyl acetate/triethylamine (95/5, v/v) as the eluent to afford **314** as a yellowish oil (25.9 mg, 59% yield).

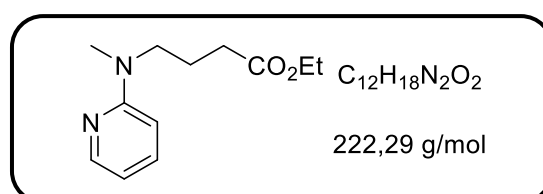
Rf (EtOAc/NEt₃ : 95/5) = 0.31

¹H NMR : (300 MHz, CDCl₃) δ 8.19 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 6.47 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.38-3.23 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.43-2.35 (m, 2H), 2.33-2.17 (m, 2H), 2.12-2.03 (m, 2H), 1.95-1.88 (m, 1H), 1.72-1.56 (m, 1H), 1.48-1.34 (m, 1H) ppm.

¹³C NMR : (75 MHz, CDCl₃): δ 220.1, 153.7, 149.3, 106.7, 57.2, 45.8, 41.4, 39.0, 38.1, 29.4, 25.1 ppm.

HRMS (ESI): Calcd. for C₁₃H₁₉ON₂ [M+H]⁺ : 219.1492; Found : 219.1487.

Ethyl 4-[methyl(pyridin-2-yl)amino]butanoate **315**



Synthesis was carried out according to the general procedure **IV-H** with 2-dimethylaminopyridine (0.6 mmol, 72.6 μL) and ethyl acrylate (0.2 mmol, 21.7 μL). The mixture was stirred under irradiation for 4 hours. The crude product was purified by column

chromatography over silica gel with petroleum ether/ethyl acetate (90/10 to 80/20, v/v) as the eluent to afford **315** as a colorless oil (33.8 mg, 76% yield).

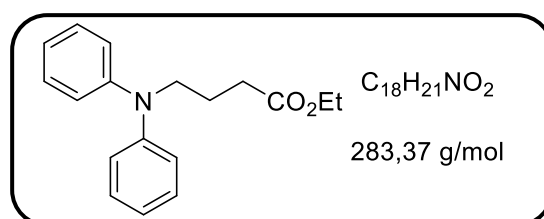
R_f (PE/EtOAc : 90/10) = 0.17

¹H NMR : (300 MHz, CDCl₃) δ 8.14-8.12 (m, 1H), 7.45-7.39 (m, 1H), 6.54-6.48 (m, 2H), 4.11 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.57 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.34 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.97-1.88 (m, 2H), 1.23 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H) ppm.

¹³C NMR : (75 MHz, CDCl₃): δ 173.5, 158.6, 147.9, 137.4, 111.5, 105.8, 60.9, 49.3, 36.5, 31.7, 22.7, 14.4 ppm.

HRMS (ESI): Calcd. for C₁₂H₁₉O₂N₂ [M+H]⁺ : 223.1441; Found : 223.1438.

Ethyl 4-(diphenylamino)butanoate **316**



Synthesis was performed according to the general procedure **IV-H** with *N*-methyl-*N*-phenylaniline (0.6 mmol, 104.7 μL) and ethyl acrylate (0.2 mmol, 21.7 μL). The mixture was stirred under irradiation for 17 hours. The crude product was purified by column chromatography over silica gel with petroleum ether/ethyl acetate (95/5 to 90/10, v/v) as the eluent to afford **316** as a colorless oil (42.1 mg, 74% yield).

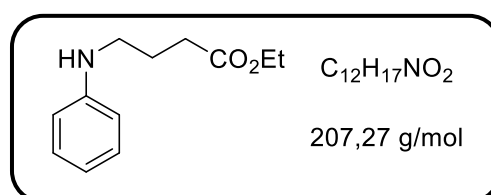
R_f (PE/EtOAc : 95/5) = 0.27

¹H NMR : (300 MHz, CDCl₃) δ 7.31-7.25 (m, 4H), 7.04-6.98 (m, 4H), 6.98-6.94 (m, 2H), 4.15 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.80-3.74 (m, 2H), 2.39 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.06-1.96 (m, 2H), 1.27 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm.

¹³C NMR : (75 MHz, CDCl₃): δ 173.3, 148.0, 129.4, 121.5, 121.1, 61.0, 51.6, 31.7, 22.8, 14.4 ppm.

HRMS (ESI): Calcd. for C₁₈H₂₂O₂N [M+H]⁺ : 284.1645; Found : 284.1641.

Ethyl 4-(phenylamino)butanoate **317**



Synthesis was performed according to the general procedure **IV-H** with *N*-methylaniline (0.6 mmol, 65.0 μ L) and ethyl acrylate (0.2 mmol, 21.7 μ L). The mixture was stirred under irradiation for 18 hours. The crude product was purified by column chromatography over silica gel with petroleum ether/ethyl acetate (90/10 to 80/20, v/v) as the eluent to afford **317** as a colorless oil (33 mg, 79% yield).

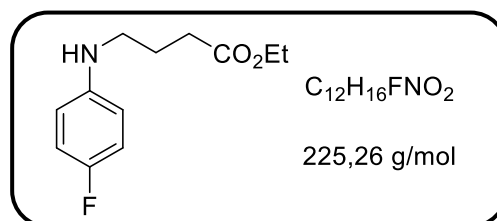
R_f (PE/EtOAc : 80/20) = 0.39

¹H NMR : (300 MHz, CDCl₃) δ 7.21-7.14 (m, 2H), 6.71 (tt, *J* = 7.3, 1.1 Hz, 1H), 6.64-6.60 (m, 2H), 4.14 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.19 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.43 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.00-1.91 (m, 2H), 1.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H) ppm.

¹³C NMR : (75 MHz, CDCl₃): δ 173.5, 148.1, 129.4, 117.6, 113.0, 60.6, 43.5, 32.1, 24.8, 14.4 ppm.

HRMS (ESI): Calcd. for C₁₂H₁₈O₂N [M+H]⁺ : 208.1332; Found : 208.1332.

Ethyl 4-[(4-fluorophenyl)amino]butanoate **318**



Synthesis was performed according to the general procedure **IV-H** with 4-fluoro-*N*-methylaniline (0.6 mmol, 72.2 μ L) (purified by column chromatography with petroleum ether/ethyl acetate (90/10, v/v) as the eluent prior to use) and ethyl acrylate (0.2 mmol, 21.7 μ L). The mixture was stirred under irradiation for 24 hours. The crude product was purified by column chromatography over silica gel with petroleum ether/ethyl acetate (90/10 to 85/15, v/v) as the eluent to afford **318** as a colorless oil (20.4 mg, 45% yield).

R_f (PE/EtOAc : 85/15) = 0.25

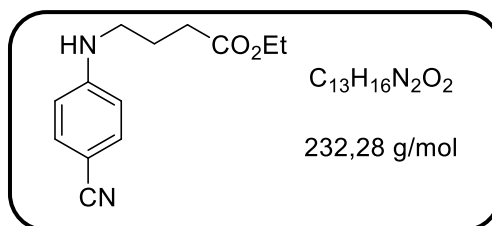
¹H NMR : (300 MHz, CDCl₃) δ 6.92-6.84 (m, 2H), 6.58-6.51 (m, 2H), 4.14 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.13 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.42 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.98-1.89 (m, 2H), 1.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H) ppm.

¹³C NMR : (75 MHz, CDCl₃): δ 173.6, 156.0 (d, ¹*J*_{C-F} = 230 Hz), 144.5, 115.8 (d, ²*J*_{C-F} = 22 Hz), 113.8 (d, ³*J*_{C-F} = 8 Hz), 60.7, 44.2, 32.0, 24.7, 14.4 ppm.

¹⁹F NMR : (282 MHz, CDCl₃) : -128.1 ppm.

HRMS (ESI): Calcd. for C₁₂H₁₇O₂NF [M+H]⁺ : 226.1238; Found : 226.1230.

Ethyl 4-[(4-cyanophenyl)amino]butanoate 319



Synthesis was performed according to the general procedure **IV-H** with 4-(methylamino)benzotrile (0.6 mmol, 79.3 mg) and ethyl acrylate (0.2 mmol, 21.7 μ L). The mixture was stirred under irradiation for 20 hours. The crude product was purified by column chromatography over silica gel with petroleum ether/ethyl acetate (75/25 to 70/30, v/v) as the eluent to afford **319** as a white solid (33 mg, 71% yield).

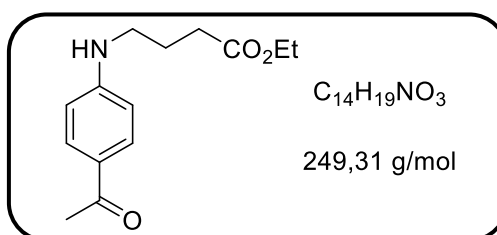
Rf (PE/EtOAc : 75/25) = 0.41

1H NMR : (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42-7.37 (m, 2H), 6.58-6.53 (m, 2H), 4.13 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.21 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.42 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.99-1.90 (m, 2H), 1.24 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H) ppm.

^{13}C NMR : (75 MHz, $CDCl_3$): δ 173.4, 151.3, 133.8, 120.6, 112.6, 98.7, 60.8, 42.8, 31.8, 24.2, 14.3 ppm.

HRMS (ESI): Calcd. for $C_{13}H_{17}O_2N_2$ $[M+H]^+$: 233.1285; Found : 233.1280.

Ethyl 4-[(4-acetylphenyl)amino]butanoate 320



Synthesis was performed according to the general procedure **IV-H** with (4-(methylamino)phenyl)ethanone (0.6 mmol, 90.0 mg) and ethyl acrylate (0.2 mmol, 21.7 μ L). The mixture was stirred under irradiation for 16 hours. The crude product was purified by conducting two successive column chromatographies over silica gel with petroleum ether/ethyl acetate (70/30, v/v) as the eluent to afford **320** as a yellowish oil (18.2 mg, 36% yield).

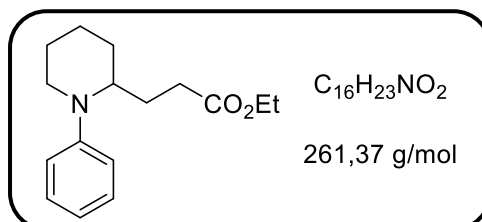
Rf (PE/EtOAc : 70/30) = 0.28

1H NMR : (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.85-7.78 (m, 2H), 6.59-6.53 (m, 2H), 4.13 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.25 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.42 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.01-1.94 (m, 2H), 1.25 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$: (75 MHz, CDCl_3): δ 196.5, 173.5, 152.0, 131.0, 127.0, 111.6, 60.8, 43.0, 31.9, 26.1, 24.4, 14.4 ppm.

HRMS (ESI): Calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{N}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 250.1438; Found : 250.1436.

Ethyl 3-(1-phenylpiperidin-2-yl)propanoate **321**



Synthesis was performed according to the general procedure **IV-H** with *N*-phenylpiperidine (0.6 mmol, 96.7 mg) (purified by column chromatography with petroleum ether/ethyl acetate (95/5) as the eluent prior to use) and ethyl acrylate (0.2 mmol, 21.7 μL). The mixture was stirred under irradiation for 24 hours. The crude product was purified by conducting two successive column chromatographies over silica gel with petroleum ether/ethyl acetate (90/10, v/v) as the eluent to afford **321** as a colorless oil (28.1 mg, 54% yield).

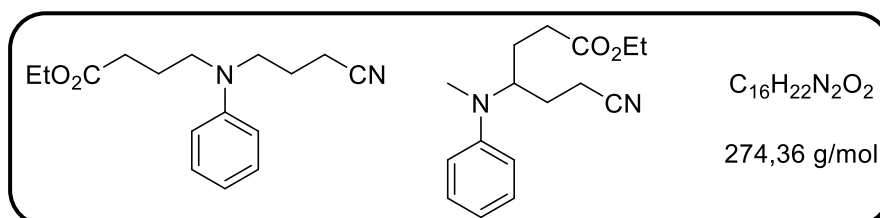
R_f (PE/EtOAc : 90/10) = 0.28

$^1\text{H NMR}$: (300 MHz, CDCl_3) δ 7.25-7.18 (m, 2H), 6.88 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.76 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.08 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.90-3.80 (m, 1H), 3.40-3.31 (m, 1H), 3.09-2.97 (m, 1H), 2.29-2.23 (m, 2H), 2.03-1.91 (m, 1H), 1.87-1.75 (m, 2H), 1.71-1.56 (m, 5H), 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 3H) ppm.

$^{13}\text{C NMR}$: (75 MHz, CDCl_3): δ 173.7, 151.2, 129.3, 118.4, 116.5, 60.5, 43.6, 31.8, 28.0, 25.2, 23.6, 19.6, 14.3 ppm.

HRMS (ESI): Calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{N}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 262.1802; Found : 262.1799.

Ethyl 4-((3-cyanopropyl)(phenyl)amino)butanoate **322** / Ethyl 6-cyano-4-(methyl(phenyl)amino)hexanoate **323**



Synthesis was performed according to the general procedure **IV-H** with compound **61** (0.2 mmol, 44.3 mg) and acrylonitrile (0.1 mmol, 6.7 μL). The mixture was stirred under irradiation for 3 hours. The crude product was purified by column chromatography over silica gel with

petroleum ether/ethyl acetate (80/20, v/v) as the eluent to afford **322** as a colorless oil, contaminated with ~5% of isomer **323** (21.1 mg, 77% global yield).

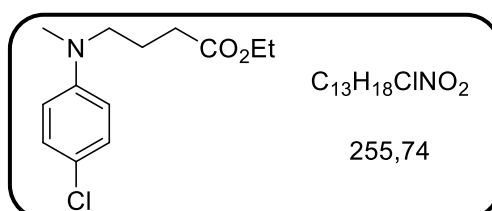
R_f (PE/EtOAc : 80/20) = 0.28

¹H NMR : (300 MHz, CDCl₃) δ 7.27-7.20 (m, 2H), 6.78-6.70 (m, 3H), 4.14 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.43 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.38-3.25 (m, 2H), 2.40 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.34 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 1.99-1.85 (m, 4H), 1.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H) ppm.

¹³C NMR : (75 MHz, CDCl₃): δ 173.2, 147.5, 129.6, 119.5, 117.2, 113.1, 60.6, 51.0, 49.6, 31.6, 23.3, 22.4, 14.8, 14.4 ppm.

HRMS (ESI): Calcd. for C₁₆H₂₃O₂N₂ [M+H]⁺ : 275.1754; Found : 275.1740.

Ethyl 4-((4-chlorophenyl)(methyl)amino)butanoate **324**



Synthesis was performed according to the general procedure **IV-H** with 4-chloro-*N,N*-dimethylaniline (0.6 mmol, 93.4 mg) and ethyl acrylate (0.2 mmol, 21.7 μL). The mixture was stirred under irradiation for 7 hours. The crude product was purified by column chromatography over silica gel with petroleum ether/ethyl acetate (95/5 to 90/10, v/v) as the eluent to afford **324** as a colorless oil, contaminated with ~5% of ATRA product (12.2 mg, 24% global yield).

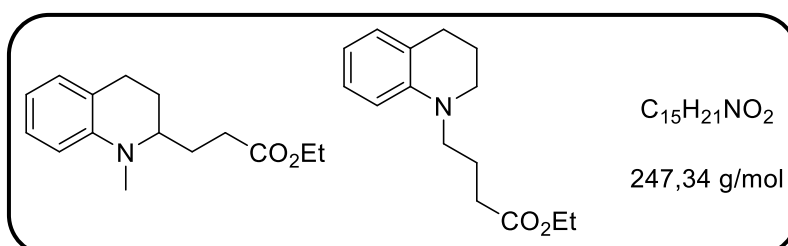
R_f (PE/EtOAc : 95/5) = 0.24

¹H NMR : (300 MHz, CDCl₃) δ 7.20-7.14 (m, 2H), 6.66-6.60 (m, 2H), 4.13 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.33 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.33 (t, *J* = 7.21 Hz, 2H), 1.94-1.84 (m, 2H), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm.

¹³C NMR : /

HRMS (ESI): Calcd. for C₁₆H₂₃O₂N₂ [M+H]⁺ : 275.1754; Found : 275.1740.

Ethyl 4-(3,4-dihydroquinolin-1(2*H*)-yl)butanoate **329** / Ethyl 3-(1-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-yl)propanoate **330**



Synthesis was performed according to the general procedure **IV-H** with 1-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (0.6 mmol, 88.3 mg) and ethyl acrylate (0.2 mmol, 21.7 μ L). The mixture was stirred under irradiation for 16 hours. The crude product was purified by column chromatography over silica gel with petroleum ether/ethyl acetate (95/5 to 90/10, v/v) as the eluent to afford a mixture of **329** and its isomer **330** (~ 2:1) as a colorless oil (32.9 mg, 65% global yield).

Rf (PE/EtOAc : 90/10) = 0.44

The overlapping of the signals prevents the attribution, except for the singlet signal at 2.97 ppm, corresponding to the CH₃ position of isomer **330**. The ratio was determined with the intensity of the quartet signal of the ester at 4.15 ppm compared to this singlet. The ratio is confirmed with the ¹³C NMR spectrum.

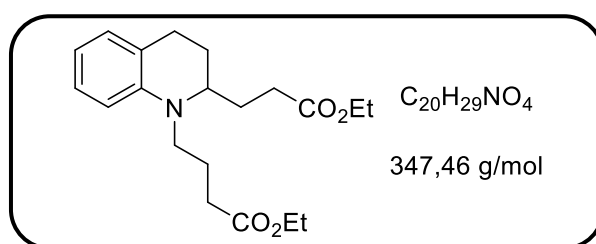
329 : ¹H NMR : (300 MHz, CDCl₃) δ 7.12-7.04 (m, 1H), 7.02-6.92 (m, 1H), 6.64-6.54 (m, 2H), 4.15 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.35-3.25 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.88-2.63 (m, 2H), 2.45-2.25 (m, 2H), 2.08-1.82 (m, 4H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H) ppm.

330 : ¹H NMR : (300 MHz, CDCl₃) δ 7.12-7.04 (m, 1H), 7.02-6.92 (m, 1H), 6.64-6.54 (m, 2H), 4.15 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.35-3.25 (m, 4H), 2.88-2.63 (m, 2H), 2.45-2.25 (m, 2H), 2.08-1.82 (m, 2H), 1.81-1.65 (m, 2H), 1.27 (t, J = 7.1 Hz, 3H) ppm.

¹³C NMR : (75 MHz, CDCl₃): δ 173.5 (**330**), 173.4 (**329**), 145.3, 129.3 (**329**), 128.8 (**330**), 127.3 (**330**), 127.2 (**329**), 122.4 (**329**), 121.8 (**330**), 115.8, 111.0 (**330**), 110.7 (**329**), 60.6 (**330**), 60.5, 58.1, 50.8, 49.7, 38.3, 31.8, 31.0, 28.2, 26.8, 24.4, 23.6, 22.3, 21.9, 14.4 (**330**), 14.2 (**329**) ppm.

HRMS (ESI): Calcd. for C₁₆H₂₄O₂N [M+H]⁺ : 262.1802; Found : 262.1799.

Ethyl 4-(2-(3-ethoxy-3-oxopropyl)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)butanoate **331**



Synthesis was performed according to the general procedure **IV-H** with 1-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (0.6 mmol, 88.3 mg) and ethyl acrylate (0.2 mmol, 21.7 μ L). The mixture was stirred under irradiation for 16 hours. The crude product was purified by column chromatography over silica gel with petroleum ether/ethyl acetate (95/5 to 90/10, v/v) as the eluent to afford **331** as a colorless oil (7.2 mg, 21% yield).

Rf (PE/EtOAc : 95/5) = 0.15

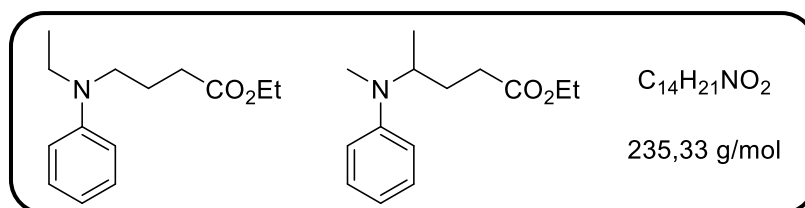
¹H NMR : (300 MHz, CDCl₃) δ 7.06 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.66-6.57 (m, 2H), 4.13 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.12 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.58-3.48 (m, 1H), 3.35-3.28 (m,

1H), 3.17-3.07 (m, 1H), 2.86-2.62 (m, 2H), 2.42-2.24 (m, 4H), 1.97-1.81 (m, 5H), 1.79-1.65 (m, 1H), 1.26 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.25 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H) ppm.

^{13}C NMR : (75 MHz, CDCl_3): δ 173.5, 173.8, 142.6, 129.5, 127.3, 121.9, 116.0, 111.9, 60.7, 60.6, 56.8, 50.2, 32.3, 31.8, 31.0, 27.2, 23.4, 22.7, 14.4, 14.4 ppm.

HRMS (ESI): Calcd. for $\text{C}_{29}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{NNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 370.1989; Found : 370.1980.

Ethyl 4-(ethyl(phenyl)amino)butanoate **332** / ethyl 4-(methyl(phenyl)amino)pentanoate **333**



Synthesis was performed according to the general procedure **IV-H** with *N*-methyl-*N*-ethylaniline (0.6 mmol, 85.7 μL) and ethyl acrylate (0.2 mmol, 21.7 μL). The mixture was stirred under irradiation for 15 hours. The crude product was purified by column chromatography over silica gel with petroleum ether/ethyl acetate (95/5, v/v) as the eluent to afford **332** as a colorless oil, contaminated with ~ 10% of isomer **333** (37.0 mg, 79% global yield).

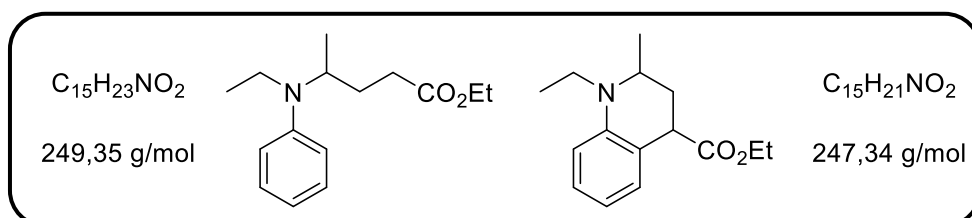
R_f (PE/EtOAc : 90/10) = 0.41

^1H NMR : (300 MHz, CDCl_3) δ 7.26-7.19 (m, 2H), 6.74-6.65 (m, 3H), 4.16 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.04-3.30 (m, 4H), 2.37 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.97-1.87 (m, 2H), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.16 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H) ppm.

^{13}C NMR : (75 MHz, CDCl_3): δ 173.4, 148.0, 129.4, 115.8, 112.1, 60.5, 53.5, 45.1, 31.7, 22.9, 14.3, 12.3 ppm.

HRMS (ESI): Calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{N}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 236.1645; Found : 236.1638.

Ethyl 4-(ethyl(phenyl)amino)pentanoate **334** / Ethyl 1-ethyl-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline-4-carboxylate **335**



Synthesis was performed according to the general procedure **IV-H** with *N,N*-diethylaniline (0.6 mmol, 96.3 μL) and ethyl acrylate (0.2 mmol, 21.7 μL). The mixture was stirred under irradiation for 5 hours. The crude product was purified by column chromatography over silica

gel with petroleum ether/ethyl acetate (95/5, v/v) as the eluent to afford **334** as a colorless oil contaminated with ~10% of the cyclized product **335** (34.8 mg, ~69% global yield).

R_f (PE/EtOAc : 95/5) = 0.31

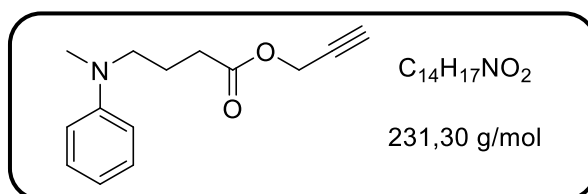
¹H NMR : (300 MHz, CDCl₃) δ 7.25-7.17 (m, 2H), 6.92-6.73 (m, 2H), 6.70-6.65 (m, 1H), 4.10 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.99-3.84 (m, 1H), 3.22 (qd, *J* = 7.1, 3.1 Hz, 2H), 2.35 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 2H), 2.01-1.88 (m, 1H), 1.87-1.72 (m, 1H), 1.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.19-1.12 (m, 6H) ppm.

¹³C NMR : (75 MHz, CDCl₃): δ 173.8, 148.9, 129.3, 116.4, 113.8, 60.5, 53.3, 37.5, 31.7, 30.0, 18.1, 14.4, 14.3 ppm.

HRMS (ESI): Calcd. for C₁₅H₂₄O₂N [M+H]⁺ : 250.1802; Found : 150.1800.

The mass found at 248.1646 could correspond to product X for C₁₅H₂₂O₂N [M+H]⁺.

Prop-2-yn-1-yl 4-(methyl(phenyl)amino)butanoate **358**



Synthesis was performed according to the general procedure **IV-H** with *N,N*-dimethylaniline (0.6 mmol, 76.1 μL) and propargyl acrylate (0.2 mmol, 22.1 μL). The mixture was stirred under irradiation for 3 hours. The crude product was purified by column chromatography over silica gel with petroleum ether/ethyl acetate (90/10, v/v) as the eluent to afford **358** as a colorless oil (27.1 mg, ~59% yield) along with impurities.

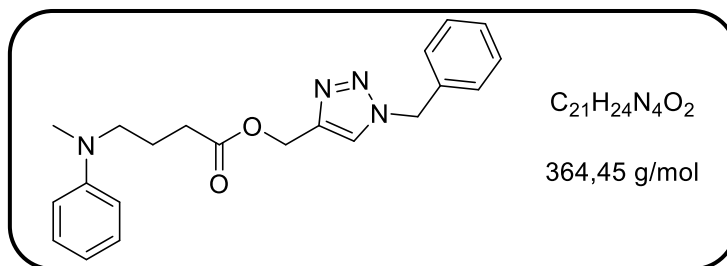
R_f (PE/EtOAc : 90/10) = 0.33

¹H NMR : (300 MHz, CDCl₃) δ 7.26-7.20 (m, 2H), 6.76-6.68 (m, 3H), 4.68 (d, *J* = 2.5 Hz, 2H), 3.37 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.47 (t, *J* = 2.5 Hz, 1H), 2.41 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.99-1.89 (m, 2H) ppm.

¹³C NMR : (75 MHz, CDCl₃): δ 172.5, 149.2, 129.4, 116.5, 112.5, 77.8, 75.0, 52.4, 52.0, 38.5, 31.4, 22.1 ppm.

HRMS (ESI): Calcd. for C₁₄H₁₈O₂N [M+H]⁺ : 232.1335; Found : 232.1328.

(1-Benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl 4-[methyl(phenyl)amino]butanoate **359**



Synthesis was performed according to the general procedure **IV-I** with *N,N*-dimethylaniline (0.6 mmol, 76.1 μ L), propargyl acrylate (0.2 mmol, 22.1 μ L) and benzyl azide (0.2 mmol, 25.0 μ L). The mixture was stirred under irradiation for 4 hours. The crude product was purified by column chromatography over silica gel with petroleum ether/ethyl acetate (70/30 to 60/40, v/v) as the eluent to afford **359** as a colorless oil (53.1 mg, 73% yield).

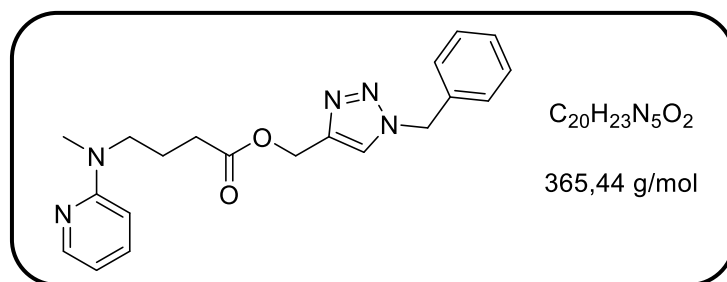
R_f (PE/EtOAc : 70/30) = 0.15

¹H NMR : (300 MHz, CDCl₃) δ 7.45 (s, 1H), 7.39-7.33 (m, 3H), 7.28-7.16 (m, 4H), 6.72-6.63 (m, 3H), 5.50 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 3.30 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.35 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.94-1.84 (m, 2H) ppm.

¹³C NMR : (75 MHz, CDCl₃): δ 173.2, 149.3, 143.3, 134.5, 129.3, 129.3, 129.0, 128.3, 123.7, 116.4, 112.4, 57.7, 54.3, 52.0, 38.5, 31.6, 22.2 ppm.

HRMS (ESI): Calcd. for C₂₂H₂₄O₂N₄ [M+H]⁺ : 365.1972; Found : 365.1960.

(1-Benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl 4-[methyl(pyridin-2-yl)amino]butanoate **360**



Synthesis was performed according to the general procedure **IV-I** with 2-dimethylaminopyridine (0.6 mmol, 72.6 μ L), propargyl acrylate (0.2 mmol, 22.1 μ L) and benzyl azide (0.2 mmol, 25.0 μ L). The mixture was stirred under irradiation for 4 hours. The crude product was purified by column chromatography over silica gel with petroleum ether/ethyl acetate (50/50, v/v) as the eluent to afford **360** as a colorless oil (48.3 mg, 66% yield).

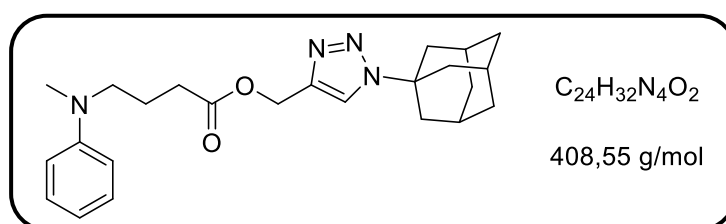
R_f (PE/EtOAc : 50/50) = 0.30

¹H NMR : (300 MHz, CDCl₃) δ 8.10-8.07 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.43-7.32 (m, 4H), 7.28-7.23 (m, 2H), 6.53-6.46 (m, 2H), 5.50 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 3.53 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.35 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.95-1.85 (m, 2H) ppm.

¹³C NMR : (75 MHz, CDCl₃): δ 173.3, 158.4, 147.7, 143.4, 137.5, 134.5, 129.3, 129.0, 128.3, 123.7, 111.6, 105.8, 57.7, 54.4, 49.2, 36.5, 31.5, 22.7 ppm.

HRMS (ESI): Calcd. for C₂₀H₂₄O₂N₅ [M+H]⁺ : 366.1925; Found : 366.1913.

((1-adamantan-1-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl 4-(methyl(phenyl)amino)butanoate **361**:



Synthesis was performed according to the general procedure **IV-I** with *N,N*-dimethylaniline (0.6 mmol, 76.1 μL), propargyl acrylate (0.2 mmol, 22.1 μL) and 1-adamantyl azide (0.2 mmol, 25.0 μL). The mixture was stirred under irradiation for 3 hours. The crude product was purified by column chromatography over silica gel with petroleum ether/ethyl acetate (70/30, v/v) as the eluent to afford **361** as a colorless oil (63.5 mg, 78% yield).

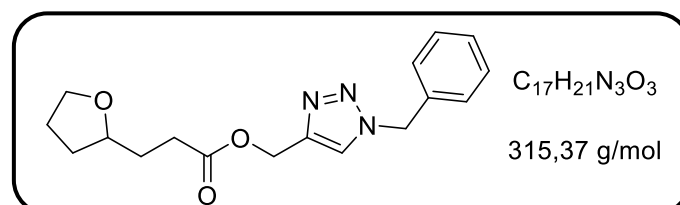
R_f (PE/EtOAc : 70/30) = 0.28

¹H NMR : (300 MHz, CDCl₃) δ 7.61 (s, 1H), 7.23-7.19 (m, 2H), 6.71-6.66 (m, 3H), 5.20 (s, 2H), 3.33 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.37 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.28-2.19 (m, 9H), 1.96-1.84 (m, 2H), 1.81-1.73 (m, 6H) ppm.

¹³C NMR : (75 MHz, CDCl₃): δ 173.2, 149.3, 141.8, 129.3, 120.3, 116.3, 112.3, 59.8, 57.9, 52.0, 43.0, 38.4, 35.9, 32.0, 29.5, 22.2 ppm.

HRMS (ESI): Calcd. for C₂₄H₃₃O₂N₄ [M+H]⁺ : 409.2598; Found : 409.2583.

(1-benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl 3-(tetrahydrofuran-2-yl)propanoate **362**



Synthesis was performed according to the general procedure **IV-I** with THF (0.6 mmol, 48.6 μL), propargyl acrylate (0.2 mmol, 22.1 μL) and benzyl azide (0.2 mmol, 25.0 μL). The mixture was stirred under irradiation for 16 hours. The crude product was purified by column

chromatography over silica gel with petroleum ether/ethyl acetate (50/50 to 30/70, v/v) as the eluent to afford **362** as a white oil (27.0 mg, 43% yield).

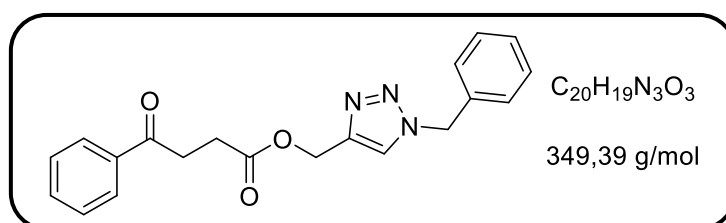
R_f (PE/EtOAc : 50/50) = 0.20

¹H NMR : (300 MHz, CDCl₃) δ 7.50 (s, 1H), 7.41-7.34 (m, 3H), 7.29-7.25 (m, 2H), 5.51 (s, 2H), 5.19 (s, 2H), 3.83-3.74 (m, 2H), 3.69-3.62 (m, 1H), 2.50-2.32 (m, 2H), 2.00-1.76 (m, 5H), 1.49-1.39 (m, 1H) ppm.

¹³C NMR : (75 MHz, CDCl₃): δ 173.5, 143.5, 133.5, 129.3, 129.0, 128.3, 123.7, 78.2, 67.8, 57.7, 54.4, 31.3, 31.1, 30.7, 25.8 ppm.

HRMS (ESI): Calcd. for C₁₇H₂₂O₃N₃ [M+H]⁺ : 316.1656; Found : 316.1647.

(1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl 4-oxo-4-phenylbutanoate **363**



Synthesis was performed with general procedure **III-E (IRR-B)** with benzaldehyde (0.15 mmol, 15.5 μL), propargyl acrylate (0.1 mmol, 11.0 μL), benzyl azide (0.1 mmol, 12.5 μL) and Cu(OAc)₂ (0.002 mmol, 0.36 mg). The mixture was stirred under irradiation for 24 hours. The crude product was purified by column chromatography over silica gel with petroleum ether/ethyl acetate (50/50, v/v) as the eluent to afford **363** as a yellowish oil (17.0 mg, 49% yield).

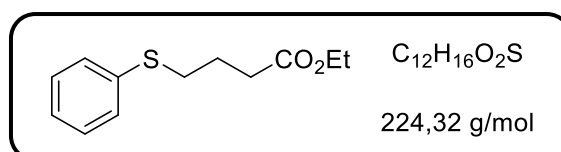
R_f (PE/EtOAc : 50/50) = 0.32

¹H NMR : (300 MHz, CDCl₃) δ 7.99-7.92 (m, 2H), 7.59-7.53 (m, 2H), 7.48-7.42 (m, 2H), 7.39-7.33 (m, 3H), 7.28-7.25 (m, 2H), 5.50 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 3.29 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 2.75 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H) ppm.

¹³C NMR : (75 MHz, CDCl₃): δ 198.0, 172.8, 143.4, 136.5, 134.5, 133.4, 129.3, 128.9, 128.7, 128.3, 128.1, 123.7, 58.1, 54.3, 33.4, 28.3 ppm.

HRMS (ESI): Calcd. for C₂₀H₂₀O₃N₃ [M+H]⁺ : 350.1499; Found : 350.1497.

Ethyl 4-(phenylthio)butanoate **364**



Synthesis was performed according to the general procedure **IV-H** with thioanisole (0.6 mmol, 70.7 μ L) and ethyl acrylate (0.2 mmol, 21.7 μ L). The mixture was stirred under irradiation for 7 hours. The crude product was purified by column chromatography over silica gel with petroleum ether/ethyl acetate (95/5, v/v) as the eluent to afford **364** as a colorless oil (21.7 mg, 49% yield).

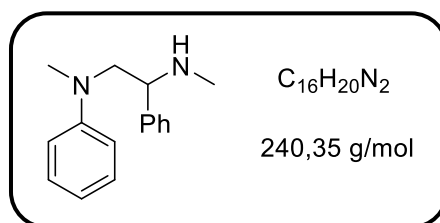
R_f (PE/EtOAc : 95/5) = 0.29

¹H NMR : (300 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.32 (m, 2H), 7.31-7.25 (m, 2H), 7.21-7.15 (m, 1H), 4.13 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.97 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.46 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.00-1.91 (m, 2H), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H) ppm.

¹³C NMR : (75 MHz, CDCl₃): δ 173.1, 136.2, 129.5, 129.1, 126.2, 60.6, 33.1, 24.5, 14.4 ppm.

HRMS (ESI): Calcd. for C₁₂H₂₆O₂SNa [M+Na]⁺ : 247.0763; Found : 247.0759.

N¹,N²-dimethyl-N²,1-diphenylethane-1,2-diamine **379**



Synthesis was performed according to the general procedure **IV-L** with *N,N*-dimethylaniline (0.3 mmol, 38.0 μ L) and *N*-methyl-1-phenylmethanimine (0.1 mmol, 12.4 μ L). The mixture was stirred under irradiation for 7 hours. The crude product was purified by column chromatography over silica gel with petroleum ether/ethyl acetate (30/70, v/v) as the eluent to afford **379** as a colorless oil (11.7 mg, 49% yield).

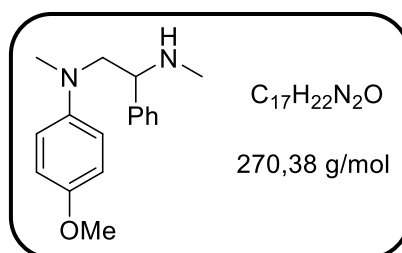
R_f (PE/EtOAc : 30/70) = 0.28

¹H NMR : (300 MHz, CDCl₃) δ 7.42-7.34 (m, 4H), 7.32-7.23 (m, 3H), 6.85-6.80 (m, 2H), 6.77-6.72 (m, 1H), 3.92 (dd, *J* = 8.8, 5.2 Hz, 1H), 3.58 (dd, *J* = 14.6, 8.8 Hz, 1H), 3.33 (dd, *J* = 14.6, 5.2 Hz, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.30 (s, 3H) ppm.

¹³C NMR : (75 MHz, CDCl₃): δ 149.9, 141.7, 129.3, 128.7, 127.6, 116.9, 112.7, 64.0, 61.2, 39.4, 34.8 ppm.

HRMS (ESI): Calcd. for C₁₆H₂₁N₂ [M+H]⁺ : 241.1699; Found : 241.1691.

N²-(4-methoxyphenyl)-N¹,N²-dimethyl-1-phenylethane-1,2-diamine **381**



Synthesis was performed according to the general procedure **IV-L** with 4-(dimethylamino)anisole (0.3 mmol, 45.4 mg) and *N*-methyl-1-phenylmethanimine (0.1 mmol, 12.4 μ L). The mixture was stirred under irradiation for 17 hours. The crude product was purified by column chromatography over silica gel with petroleum ether/ethyl acetate (30/70, v/v) as the eluent to afford **381** as a yellowish oil (8.5 mg, 31% yield).

R_f (PE/EtOAc : 30/70) = 0.31

¹H NMR : (300 MHz, CDCl₃) δ 7.42-7.28 (m, 5H), 6.87-6.79 (m, 4H), 3.92-3.83 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.48 (dd, *J* = 14.3, 9.1 Hz, 1H), 3.24 (dd, *J* = 14.3, 4.9 Hz, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.30 (s, 3H) ppm.

¹³C NMR : (75 MHz, CDCl₃): δ 152.3, 144.9, 141.1, 128.8, 127.8, 115.3, 114.9, 63.9, 62.1, 55.9, 40.2, 34.5 ppm.

HRMS (ESI): Calcd. for C₁₇H₂₃ON₂ [M+H]⁺ : 271.1805; Found : 271.1798.

ANNEXES

Transient absorption

The transient absorption / time-resolved luminescence set-up was built as follows : a frequency tripled Nd:YAG amplified laser system (30 ps, 30 mJ @1064 nm, 20 Hz, Ekspla model PL 2143) output was used to pump an optical parametric generator (Ekspla model PG 401) producing tunable excitation pulses in the range 410 – 2300 nm. For longer timescales, a tunable nanosecond laser (5 ns, 135 mJ @355 nm from Nd:YAG amplified laser pumping OPO, 10 Hz, Ekspla model NT342B-10-WW); produced tunable excitation pulses in the range 410-2300 nm. The residual fundamental laser radiation was focused in a high pressure Xe filled breakdown cell where a white light pulse for sample probing was produced. All light signals were analyzed by a spectrograph (Princeton Instruments Acton model SP2300) coupled with a high dynamic range streak camera (Hamamatsu C7700, 1ns-1ms). Accumulated sequences (sample emission, probe without and with excitation) of pulses were recorded and treated by HPDTA (Hamamatsu) software to produce two-dimensional maps (wavelength vs delay) of transient absorption intensity in the range 300 – 800 nm. Typical measurement error was better than 10-3 O. D. Data were analysed using home-made software developed in LabVIEW 2014 system design platform and development environment. The trust-region dogleg algorithm (supported by S9 LabVIEW 2014) was applied to determine the set of parameters that best fit the set of input data. The trust-region dogleg algorithm was used instead of Levenberg-Marquardt algorithm, the latter being less stable in most cases during optimization process, because trust region methods are robust, and can be applied to ill-conditioned problems.

DFT calculations :

DFT calculations were performed with the Gaussian16 software package²⁸⁷ using functional BHLYP^{288,289} with the def-SVP base^{290,291} (BHLYP/def-SVP), according to the recent works on copper-water complexes.²⁹² Optimisation of **370** and **371** structures was performed in presence of acetonitrile, using solvation model SMD.^{293,294}

The complexes stabilization free enthalpy ($\Delta G(\text{stab})$) was evaluated as follows :

$$\Delta G(\text{stab}) = [G(\text{Cu}^{\text{II}})^+ + \Sigma G(\text{ligands})] - G(\text{complex})$$

[287] Gaussian 16, Revision (author ,names shown in part : references)

[288] C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B*, **1988**, 37, 785.

[289] A. D. Becke, *J. Chem. Phys.*, **1993**, 98, 1372–1377.

[290] A. Schäfer, H. Horn, R. Ahlrichs, *J. Chem. Phys.*, **1992**, 97, 2571–2577.

[291] K. Eichkorn, F. Weigend, O. Treutler, R. Ahlrichs, *Theor. Chem. Acc.*, **1997**, 97, 119–124.

[292] E. A. Galván-García, E. Agacino-Valdés, M. Franco-Pérez, R. Gómez-Balderas, *Theor. Chem. Acc.*, **2017**, 136, 29.

[293] A. V. Marenich, C. J. Cramer, D. G. Truhlar, *J. Phys. Chem. B*, **2009**, 113, 6378–6396.

[294] R. F. Ribeiro, A. V. Marenich, C. J. Cramer, D. G. Truhlar, *J. Phys. Chem. B*, **2011**, 115, 14556–14562.

Optimized structure of **370** coordinates :

C	3,213	2,209	-1,496	N	-2,713	0,267	1,372
C	1,854	1,847	-2,108	H	-2,344	1,139	0,995
H	3,316	3,297	-1,473	C	-2,205	0,099	2,732
H	4,016	1,848	-2,147	H	-2,426	0,977	3,351
C	0,667	2,456	-1,426	H	-2,716	-0,753	3,187
H	1,907	2,158	-3,162	C	0,741	-2,589	-1,007
H	1,746	0,759	-2,118	H	1,124	-3,352	-1,694
H	0,578	3,536	-1,456	H	1,1	-1,609	-1,319
C	3,159	2,61	0,959	C	-0,713	-0,141	2,685
H	2,95	3,608	0,576	H	-0,318	-0,296	3,694
H	2,29	2,292	1,548	H	-0,217	0,734	2,261
H	4,013	2,685	1,643	C	-0,544	-2,575	2,485
N	3,438	1,729	-0,146	H	-1,573	-2,735	2,811
C	-0,252	1,719	-0,742	H	-0,277	-3,377	1,796
O	-0,281	0,459	-0,602	H	0,11	-2,638	3,362
O	-1,309	2,341	-0,103	Cu	-1,624	-1,025	0,116
C	-1,463	3,739	-0,111	N	-3,022	-1,036	-1,458
C	-2,687	4,094	0,694	H	-3,943	-1,101	-1,042
H	-1,565	4,097	-1,142	N	-0,718	-2,579	-0,984
H	-0,574	4,217	0,315	H	-1,039	-3,435	-0,544
H	-2,829	5,178	0,698	C	-1,296	-2,518	-2,327
H	-3,585	3,634	0,27	H	-1,104	-3,441	-2,884
H	-2,585	3,762	1,731	C	-4,167	0,309	1,321
C	3,796	0,429	0,1	H	-4,573	1,044	2,025
C	3,9	-0,063	1,419	H	-4,499	0,584	0,319
C	4,094	-0,478	-0,941	H	-4,583	-0,67	1,571
C	4,294	-1,369	1,671	C	-2,781	-2,265	-2,221
H	3,676	0,58	2,259	H	-3,232	-2,209	-3,217
C	4,489	-1,777	-0,669	H	-3,256	-3,093	-1,687
H	4,018	-0,167	-1,973	C	-2,981	0,176	-2,273
C	4,598	-2,245	0,637	H	-2,006	0,272	-2,749
H	4,365	-1,703	2,702	H	-3,129	1,049	-1,639
H	4,715	-2,437	-1,501	H	-3,754	0,155	-3,049
H	4,907	-3,264	0,84	H	1,129	-2,804	-0,011
N	-0,419	-1,284	1,817	H	-0,807	-1,703	-2,865
H	0,527	-1,182	1,473				

Optimized structure of **371** coordinates :

C	-1,762	-1,946	-1,56	N	2,44	0,156	1,788
C	-0,719	-0,952	-2,075	H	2,75	-0,632	1,232
H	-1,302	-2,929	-1,508	C	1,574	-0,329	2,845
H	-2,55	-2,01	-2,319	H	2,068	-1,085	3,473
C	0,657	-0,805	-1,411	H	1,334	0,511	3,503
H	-0,566	-1,26	-3,12	C	-1,285	3,014	-0,722
H	-1,175	0,04	-2,145	H	-1,648	4,048	-0,702
H	1,318	-0,31	-2,119	H	-1,187	2,708	-1,766
C	-2,264	-2,783	0,692	C	0,308	-0,929	2,274
H	-1,308	-3,276	0,536	H	-0,311	-1,314	3,092
H	-2,284	-2,421	1,722	H	0,561	-1,774	1,631
H	-3,073	-3,52	0,579	C	-1,191	0,985	2,298
N	-2,377	-1,692	-0,257	H	-0,509	1,677	2,795
C	1,332	-1,989	-0,925	H	-1,878	1,564	1,683
O	0,836	-3,012	-0,494	H	-1,775	0,47	3,069
O	2,683	-1,863	-0,934	Cu	0,813	0,806	-0,006
C	3,451	-2,961	-0,473	N	2,511	1,813	-0,846
C	4,907	-2,635	-0,671	H	3,284	1,358	-0,379
H	3,17	-3,861	-1,028	N	0	2,871	-0,051
H	3,229	-3,153	0,581	H	-0,116	3,121	0,924
H	5,524	-3,471	-0,333	C	1,031	3,737	-0,623
H	5,125	-2,451	-1,726	H	0,951	4,763	-0,248
H	5,194	-1,747	-0,1	C	3,608	0,851	2,292
C	-3,521	-0,903	-0,197	H	4,183	0,249	3,009
C	-4,362	-0,92	0,932	H	4,279	1,117	1,471
C	-3,886	-0,044	-1,25	H	3,31	1,774	2,798
C	-5,485	-0,109	1,004	C	2,402	3,177	-0,325
H	-4,143	-1,571	1,767	H	3,176	3,827	-0,749
C	-5,015	0,757	-1,165	H	2,557	3,14	0,756
H	-3,283	0,01	-2,145	C	2,772	1,756	-2,281
C	-5,827	0,74	-0,039	H	1,885	2,037	-2,85
H	-6,104	-0,153	1,895	H	3,05	0,74	-2,558
H	-5,259	1,405	-2,001	H	3,592	2,427	-2,561
H	-6,708	1,369	0,021	H	-2,033	2,377	-0,251
N	-0,455	0,033	1,472	H	0,876	3,781	-1,703
H	-1,123	-0,491	0,91				

REFERENCES

- [1] Gay-Lussac, H. L., *Ann. Chim.*, **1815**, 95, 172.
- [2] Kolbe, H., Frankland, E., *Ann.*, **1848**, 65, 288.
- [3] Frankland, E., *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1849**, 71, 171–213.
- [4] Kolbe, H., *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1849**, 69, 257–294.
- [5] Gomberg, J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1900**, 22, 757–771.
- [6] Kharasch, M. S., Mayo, F. R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1933**, 55, 2648.
- [7] Walling, C., Kharasch, M. S., Mayo, F. R., *J. Am. Chem. Soc.* **1936**, 61, 1711–1713.
- [8] Barton, D., Parekh, S. I., *Half a Century of Free Radical Chemistry*, Cambridge University Press, **1993**.
- [9] Clayden J., Greeves N., Warren S., Wothers P., *Organic Chemistry*, OUP Oxford, **2000**
- [10] Sherburn, M., *Basic Concepts on Radical Chain Reactions*, Encyclopedia of Radicals in Chemistry, Biology and Materials, Wiley, **2012**.
- [11] Carey, F. A., Sundberg, R. J., *Advanced Organic Chemistry*, 5th ed., Springer, New York, **2007**.
- [12] Renaud P., Sibi M. K., *Radicals in organic synthesis*, Wiley, **2008**.
- [13] Muñoz-Molina, J. M., Belderrain, T. R., Pérez, P. J., *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2011**, 2011, 3155–3164.
- [14] Studer, A., Curran, D. P., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, 55, 58–102.
- [15] Kharasch, M. S., Jensen, E. V., Urry, W. H., *Science*, **1945**, 102, 128.
- [16] Kharasch, M. S., Skell, P. S., Fisher, P., *J. Am. Chem. Soc.*, **1948**, 70, 1055–1059.
- [17] Curran, D. P., Kim, D., *Tetrahedron*, **1991**, 47, 6171–6188.
- [18] Curran, D. P., Seong, C. M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 9401–9403.
- [19] Curran, D. P., Tamine, J., *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 2746–2750.
- [20] Minisci, F., *Gazz. Chim. Ital.*, **1961**, 91, 386–389.
- [21] Minisci, F., *Chim. Ind.*, **1956**, 38, 371–382.
- [22] Minisci, F., Galli, R., *Tetrahedron Lett.*, **1962**, 3, 533–538.
- [23] Matyjaszewski, K., Xia, J., *Chem. Rev.*, **2001**, 101, 2921–2990.
- [24] Kato, M., Kamigaito, M., Sawamoto, M., Higashimura, T., *Macromolecules*, **1995**, 28, 1721–1723.
- [25] Wang, J.-S., Matyjaszewski, K., *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117, 5614–5615.
- [26] Boyer C., Corrigan N. A., Jung K., Nguyen D., Nguyen T.-K., Adnan N. N. M., Oliver S., Shanmugam S., Yeow J., *Chem. Rev.*, **2016**, 116, 1803–1949.
- [27] Crespi, S., Fagnoni, M., *Chem. Rev.*, **2020**, 120, 9790–9833.
- [28] Gant Kanegusuku, A. L., Roizen, J. L., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2021**, 60, 21116–21149.
- [29] Giese B., Lachein S., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1981**, 20, 967–967.
- [30] Giese B., Dupuis J., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1983**, 22, 622–623.
- [31] Giese B., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1983**, 22, 753–764.
- [32] Barton, D. H. R., McCombie, S. W., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1975**, 16, 1574–1585.
- [33] Davies A. G., *Organotin Chemistry, 2nd, Completely Revised and Updated Edition*, Wiley, **2004**.
- [34] Sax's Dangerous Properties of Industrial Materials | Major Reference Works
- [35] Nicewicz, D. A., MacMillan, D. W. C., *Science*, **2008**, 322, 77–80.
- [36] Ischay, M. A., Anzovino, M. E., Du, J., Yoon, T. P., *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130, 12886–12887.
- [37] Narayanam, J. M. R., Tucker, J. W., Stephenson, C. R. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, 131, 8756–8757.

- [38] Pac, C., Ihama, M., Yasuda, M., Miyauchi, Y., Sakurai, H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 6495–6497.
- [39] Cano-Yelo, H., Deronzier, A., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1984**, *6*, 1093–1098.
- [40] Cano-Yelo, H., Deronzier, A., *Tetrahedron Lett.*, **1984**, *25*, 5517–5520.
- [41] Cano-Yelo, H., Deronzier, A., *J. Photochem.*, **1987**, *37*, 315–321.
- [42] Ciamician, G., *Science*, **1912**, *36*, 385–394.
- [43] McAtee, R. C., McClain, E. J., Stephenson, C. R. J., *Trends Chem.*, **2019**, *1*, 111–125.
- [44] Crisenza, G. E. M., Melchiorre, P., *Nat Commun.*, **2020**, *11*, 803.
- [45] Condon, E. U., *Phys. Rev.*, **1928**, *32*, 858–872.
- [46] Wigner, E. P. *Gruppentheorie und ihre Anwendung auf die Quantenmechanik der Atomspektren*, Vieweg Teubner Verlag, **1931**.
- [47] Beer., *Ann. Phys.*, **1852**, *162*, 78–88.
- [48] I. H. Lambert, *Photometria sive de mensura et gradibus luminis, colorum et umbrae*, **1760**.
- [49] Lakowicz, J. R., *Introduction to Fluorescence. In Principles of Fluorescence Spectroscopy*, Springer, **2006**, 1–26.
- [50] Lakowicz, J. R., *Introduction to Fluorescence. In Principles of Fluorescence Spectroscopy*, Springer, **2006**, 63–95.
- [51] Herschel, J. F. W., *Philos. Trans. R. Soc.*, **1845**, *135*, 143–145.
- [52] Stokes, G. G., *Philos. Trans. R. Soc.*, **1852**, *142*, 463–562.
- [53] Kasha, M., *Discuss. Faraday Soc.*, **1950**, *9*, 14–19.
- [54] Kasha, M., *J. Chem. Phys.*, **1952**, *20*, 71–74.
- [55] Cowan, D., Drisko, R., *Elements of Organic Photochemistry*, Springer, **2012**.
- [56] Bonner, J., *Science*, **1952**, *115*, 273–274.
- [57] Yuan, E. L., Evans, R. W., Daniels, F., *Biochim. Biophys. Acta*, **1955**, *17*, 185–193.
- [58] Klàn P., Wirz J., *Photochemistry of Organic Compounds*, Wiley, **2009**.
- [59] Beharry, A. A., Woolley, G. A., *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, *40*, 4422–4437.
- [60] Goulet-Hanssens, A., Eisenreich, F., Hecht, S., *Adv. Mater.*, **2020**, *32*, 1–23.
- [61] Russew, M.-M., Hecht, S., *Adv. Mater.*, **2010**, *22*, 3348–3360.
- [62] Anslyn E. V., Dougherty D. A., *Modern Physical Organic Chemistry*, Wiley, **2006**.
- [63] Iredale, T., *Nature*, **1942**, *150*, 579–579.
- [64] Huffman, K. R., Loy, M., Ullman, E. F., *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, *87*, 5417–5423.
- [65] Dadashi-Silab S., Doran S., Yagci Y., *Chem. Rev.*, **2016**, *116*, 10212–10275.
- [66] Scaiano, J. C., Stamplecoskie, K. G., Hallett-Tapley, G. L., *Chem. Commun.*, **2012**, *48*, 4798–4808.
- [67] Strieth-Kalthoff, F., James, M. J., Teders, M., Pitzer, L., Glorius, F., *Chem. Soc. Rev.*, **2018**, *47*, 7190–7202.
- [68] Prier, C. K., Rankic, D. A., MacMillan, D. W. C., *Chem. Rev.*, **2013**, *113*, 5322–5363.
- [69] Birks J. B., *Photophysics of aromatic molecules*, Wiley-Interscience, **1970**.
- [70] Turro, N. J., *Modern Molecular Photochemistry*, University Science Books, **1991**.
- [71] Förster, Th., *Ann. Phys.*, **1948**, *437*, 55–75.
- [72] Dexter, D. L., *J. Chem. Phys.*, **1953**, *21*, 836–850.
- [73] Alonso R., Bach T., *Angew. Chem.*, **2014**, *126*, 4457–4460.
- [74] Kavarnos G. J., Turro N. J., *Chem. Rev.*, **1986**, *86*, 401–449.
- [75] Arias-Rotondo, D. M., McCusker, J. K., *Chem. Soc. Rev.*, **2016**, *45*, 5803–5820.
- [76] Hammes-Schiffer, S., Stuchebrukhov, A., *Chem. Rev.*, **2010**, *110*, 6939–6960.
- [77] Lai, W., Li, C., Chen, H., Shaik, S., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, 5556–5578.
- [78] Hammes-Schiffer, S., *Chemphyschem*, **2002**, *3*, 33–42.
- [79] Shaw, M. H., Twilton, J., MacMillan, D. W. C., *J. Org. Chem.*, **2016**, *81*, 6898–6926.
- [80] Hossain, A., Bhattacharyya, A., Reiser, O., *Science*, **2019**, *364*, 6439.

- [81] Schmid, L., Kerzig, C., Prescimone, A., Wenger, O. S., *JACS Au*, **2021**, *1*, 819–832.
- [82] Ravelli, D., Protti, S., Fagnoni, M., *Acc. Chem. Res.*, **2016**, *49*, 2232–2242.
- [83] Tzirakis, M. D., Lykakis, I. N., Orfanopoulos, M., *Chem. Soc. Rev.*, **2009**, *38*, 2609–2621.
- [84] De Waele V., Poizat O., Fagnoni M., Bagno A., Ravelli D., *ACS Catal.*, **2016**, *6*, 7174–7182.
- [85] Ravelli D., Fagnoni M., Fukuyama T., Nishikawa T., Ryu I., *ACS Catal.*, **2018**, *8*, 701–713.
- [86] Romero, N. A., Nicewicz, D. A., *Chem. Rev.*, **2016**, *116*, 10075–10166.
- [87] Albin, A., Fagnoni, M., *ChemSusChem*, **2008**, *1*, 63–66.
- [88] Albin, A., Dichiarante, V., *Photochem. Photobiol. Sci.*, **2009**, *8*, 248–254.
- [89] Ciamician, G., *Bull. Soc. Chim. France* **1908**, *4*.
- [90] Galardy, R. E., Craig, L. C., Jamieson, J. D., Printz, M. P., *J. Biol. Chem.*, **1974**, *249*, 3510–3518.
- [91] Turro, N. J., *Modern Molecular Photochemistry*, Benjamin/Cummings Pub. Co., Menlo Park, Calif., **1978**.
- [92] Lathioor, E. C., Leigh, W. J., *Photochem. Photobiol.*, **2006**, *82*, 291–300.
- [93] Dormán, G., Prestwich, G. D., *Trends Biotechnol.*, **2000**, *18*, 64–77.
- [94] Lang, K., Chin, J. W., *Chem. Rev.*, **2014**, *114*, 4764–4806.
- [95] D’Auria, M., *Photochem. Photobiol. Sci.*, **2019**, *18*, 2297–2362.
- [96] McMurray, L., McGuire, T. M., Howells, R. L., *Synthesis*, **2020**, *52*, 1719–1737.
- [97] Patra, T., Maiti, D., *Chem. Eur. J.*, **2017**, *23*, 7382–7401.
- [98] Ye, S., Xiang, T., Li, X., Wu, J., *Org. Chem. Front.*, **2019**, *6*, 2183–2199.
- [99] van Leeuwen, T., Buzzetti, L., Perego, L. A., Melchiorre, P., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2019**, *58*, 4953–4957.
- [100] Cai, Y., Tang, Y., Fan, L., Lefebvre, Q., Hou, H., Rueping, M., *ACS Catal.*, **2018**, *8*, 9471–9476.
- [101] Uchikura, T., Moriyama, K., Toda, M., Mouri, T., Ibáñez, I., Akiyama, T., *Chem. Commun.*, **2019**, *55*, 11171–11174.
- [102] Miyake, Y., Ashida, Y., Nakajima, K., Nishibayashi, Y., *Chem. Commun.*, **2012**, *48*, 6966–6968.
- [103] Condie, A. G., González-Gómez, J. C., Stephenson, C. R. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 1464–1465.
- [104] Hari, D. P., König, B., *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 3852–3855.
- [105] Rueping, M., Zhu, S., Koenigs, R. M., *Chem. Commun.*, **2011**, *47*, 12709–12711.
- [106] Kohls, P., Jadhav, D., Pandey, G., Reiser, O., *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 672–675.
- [107] Miyake, Y., Nakajima, K., Nishibayashi, Y., *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 3338–3341.
- [108] Ruiz Espelt, L., Wiensch, E. M., Yoon, T. P., *J. Org. Chem.*, **2013**, *78*, 4107–4114.
- [109] Rostoll-Berenguer, J., Blay, G., Pedro, J. R., Vila, C., *Org. Lett.*, **2020**, *22*, 8012–8017.
- [110] Zhu, S., Das, A., Bui, L., Zhou, H., Curran, D. P., Rueping, M., *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, *135*, 1823–1829.
- [111] Dai, X., Cheng, D., Guan, B., Mao, W., Xu, X., Li, X., *J. Org. Chem.*, **2014**, *79*, 7212–7219.
- [112] Aycocock, R. A., Pratt, C. J., Jui, N. T., *ACS Catal.*, **2018**, *8*, 9115–9119.
- [113] Leng, L., Fu, Y., Liu, P., Ready, J. M., *J. Am. Chem. Soc.*, **2020**, *142*, 11972–11977.
- [114] Bertrand, S., Hoffmann, N., Humbel, S., Pete, J. P., *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 8690–8703.
- [115] Bertrand, S., Hoffmann, N., Pete, J.-P., *Eur. J. Org. Chem.*, **2000**, *2000*, 2227–2238.
- [116] McManus, J. B., Onuska, N. P. R., Nicewicz, D. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **2018**, *140*, 9056–9060.

- [117] Zhang, Q., Huang, Y., Zhan, L.-W., Tang, W.-Y., Hou, J., Li, B.-D., *Org. Lett.*, **2020**, *22*, 7460–7464.
- [118] Mella, M., Fagnoni, M., Albini, A., *Eur. J. Org. Chem.*, **1999**, 1999, 2137–2142.
- [119] Zhou, R., Liu, H., Tao, H., Yu, X., Wu, J., *Chem. Sci.*, **2017**, *8*, 4654–4659.
- [120] Cuthbertson, J. D., MacMillan, D. W. C., *Nature*, **2015**, *519*, 74–77.
- [121] Romero, N. A., Margrey, K. A., Tay, N. E., Nicewicz, D. A., *Science*, **2015**, *349*, 1326–1330.
- [122] Joshi-Pangu, A., Lévesque, F., Roth, H. G., Oliver, S. F., Campeau, L.-C., Nicewicz, D., DiRocco, D. A., *J. Org. Chem.*, **2016**, *81*, 7244–7249.
- [123] Alfonzo, E., Hande, S. M., *ACS Catal.*, **2020**, *10*, 12590–12595.
- [124] Cottrell, P. T., Mann, C. K., *J. Electrochem. Soc.*, **1969**, *116*, 1499–1503.
- [125] Kim, J., Li, B. X., Huang, R. Y.-C., Qiao, J. X., Ewing, W. R., MacMillan, D. W. C., *J. Am. Chem. Soc.*, **2020**, *142*, 21260–21266.
- [126] Arndtsen, B. A., Bergman, R. G., Mobley, T. A., Peterson, T. H., *Acc. Chem. Res.*, **1995**, *28*, 154–162.
- [127] Manfrotto, C., Mella, M., Freccero, M., Fagnoni, M., Albini, A., *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 5024–5028.
- [128] Mann, J., Weymouth-Wilson, A. C., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1994**, *21*, 3141–3148.
- [129] Bundy, G. L., *Tetrahedron Lett.*, **1975**, *16*, 1957–1960.
- [130] Fraser-Reid, B., Holder, N. L., Hicks, D. R., Walker, D. L., *Can. J. Chem.*, **1977**, *55*, 3978–3985.
- [131] Fraser-Reid, B., Anderson, R. C., Hicks, D. R., Walker, D. L., *Can. J. Chem.*, **1977**, *55*, 3986–3995.
- [132] Dondi, D., Protti, S., Albini, A., Carpio, S. M., Fagnoni, M., *Green Chem.*, **2009**, *11*, 1653–1659.
- [133] Dondi, D., Caprioli, I., Fagnoni, M., Mella, M., Albini, A., *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 947–957.
- [134] A. Doohan, R., A. Geraghty, N. W., *Green Chem.*, **2005**, *7*, 91–96.
- [135] Kaplaneris, N., Bisticha, A., Papadopoulos, G. N., Limnios, D., Kokotos, C. G., *Green Chem.*, **2017**, *19*, 4451–4456.
- [136] Kamijo, S., Takao, G., Kamijo, K., Tsuno, T., Ishiguro, K., Murafuji, T., *Org. Lett.*, **2016**, *18*, 4912–4915.
- [137] Perpète, E. A., Wathelet, V., Preat, J., Lambert, C., Jacquemin, D., *J. Chem. Theory Comput.*, **2006**, *2*, 434–440.
- [138] Fan, X.-Z., Rong, J.-W., Wu, H.-L., Zhou, Q., Deng, H.-P., Tan, J. D., Xue, C.-W., Wu, L.-Z., Tao, H.-R., Wu, J., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2018**, *57*, 8514–8518.
- [139] Srivastava, V., Singh, P. K., Singh, P. P., *Tetrahedron Lett.*, **2019**, *60*, 1333–1336.
- [140] Dondi, D., Fagnoni, M., Molinari, A., Maldotti, A., Albini, A., *Chem. Eur. J.*, **2004**, *10*, 142–148.
- [141] Dondi, D., Cardarelli, A. M., Fagnoni, M., Albini, A., *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 5527–5535.
- [142] Tanielian, C., Seghrouchni, R., Schweitzer, C., *J. Phys. Chem. A*, **2003**, *107*, 1102–1111.
- [143] Giering, L., Berger, M., Steel, C., *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 953–958.
- [144] Johnston, L. J., Lougnot, D. J., Wintgens, V., Scaiano, J. C., *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 518–524.
- [145] Protti, S., Ravelli, D., Fagnoni, M., Albini, A., *Chem. Commun.*, **2009**, *47*, 7351–7353.
- [146] Angioni, S., Ravelli, D., Emma, D., Dondi, D., Fagnoni, M., Albini, A., *Adv. Synth. Catal.*, **2008**, *350*, 2209–2214.

- [147] Qrareya, H., Ravelli, D., Fagnoni, M., Albini, A., *Adv. Synth. Catal.*, **2013**, 355, 2891–2899.
- [148] Ravelli D., Zoccolillo M., Mella M., Fagnoni M., *Adv. Synth. Catal.*, **2014**, 356, 2781 – 2786.
- [149] Fukuyama, T., Nishikawa, T., Yamada, K., Ravelli, D., Fagnoni, M., Ryu, I., *Org. Lett.*, **2017**, 19, 6436–6439.
- [150] Yamada, K., Okada, M., Fukuyama, T., Ravelli, D., Fagnoni, M., Ryu, I., *Org. Lett.*, **2015**, 17, 1292–1295.
- [151] Fukuyama, T., Nishikawa, T., Ryu, I., *Eur. J. Org. Chem.*, **2020**, 2020, 1424–1428.
- [152] Dondi D., Fagnoni M., Albini A., *Chem. Eur. J.*, **2006**, 12, 4153 – 4163.
- [153] Fukuyama, T., Yamada, K., Nishikawa, T., Ravelli, D., Fagnoni, M., Ryu, I., *Chem. Lett.*, **2018**, 47, 207–209.
- [154] Okada, M., Fukuyama, T., Yamada, K., Ryu, I., Ravelli, D., Fagnoni, M., *Chem. Sci.*, **2014**, 5, 2893–2898.
- [155] Bordwell, F. G., Ji, G. Z., *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 8398–8401.
- [156] Yamada, K., Fukuyama, T., Fujii, S., Ravelli, D., Fagnoni, M., Ryu, I., *Chem. Eur. J.*, **2017**, 23, 8615–8618.
- [157] Dai, Z.-Y., Nong, Z.-S., Wang, P.-S., *ACS Catal.*, **2020**, 10, 4786–4790.
- [158] Dai, Z.-Y., Nong, Z.-S., Song, S., Wang, P.-S., *Org. Lett.*, **2021**, 23, 3157–3161.
- [159] Capaldo, L., Merli, D., Fagnoni, M., Ravelli, D., *ACS Catal.*, **2019**, 9, 3054–3058.
- [160] Choi, G. J., Zhu, Q., Miller, D. C., Gu, C. J., Knowles, R. R., *Nature*, **2016**, 539, 268–271.
- [161] Chen, D.-F., Chu, J. C. K., Rovis, T., *J. Am. Chem. Soc.*, **2017**, 139, 14897–14900.
- [162] Chu, J. C. K., Rovis, T., *Nature*, **2016**, 539, 272–275.
- [163] Yang, H.-B., Feceu, A., Martin, D. B. C., *ACS Catal.*, **2019**, 9, 5708–5715.
- [164] Perry, I. B., Brewer, T. F., Sarver, P. J., Schultz, D. M., DiRocco, D. A., MacMillan, D. W. C., *Nature*, **2018**, 560, 70–75.
- [165] Cardarelli, A. M., Fagnoni, M., Mella, M., Albini, A., *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 7320–7327.
- [166] Ryu, I., Tani, A., Fukuyama, T., Ravelli, D., Fagnoni, M., Albini, A., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, 50, 1869–1872.
- [167] Ashley, M. A., Yamauchi, C., Chu, J. C. K., Otsuka, S., Yorimitsu, H., Rovis, T., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2019**, 58, 4002–4006.
- [168] Roberts, B. P., *Chem. Soc. Rev.*, **1999**, 28, 25–35.
- [169] Sakai K., Oisaki K., Kana M., *Adv. Synth. Catal.*, **2020**, 362, 337–343.
- [170] Ma, Z.-Y., Li, M., Guo, L.-N., Liu, L., Wang, D., Duan, X.-H., *Org. Lett.*, **2021**, 23, 474–479.
- [171] Merenyi, G., Lind, J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116, 7872–7876.
- [172] O'Reilly, R. J., Chan, B., Taylor, M. S., Ivanic, S., Bacskay, G. B., Easton, C. J., Radom, L., *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, 133, 16553–16559.
- [173] Taylor, M. S., Ivanic, S. A., Wood, G. P. F., Easton, C. J., Bacskay, G. B., Radom, L., *J. Phys. Chem. A*, **2009**, 113, 11817–11832.
- [174] Deng, H.-P., Zhou, Q., Wu, J., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2018**, 57, 12661–12665.
- [175] Rohe S., Morris A. O., McCallum T., Barriault L., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2018**, 57, 15664 –15669.
- [176] Treacy, S. M., Rovis, T., *J. Am. Chem. Soc.*, **2021**, 143, 2729–2735.
- [177] Cao, H., Tang, X., Tang, H., Yuan, Y., Wu, J., *Chem Catalysis*, **2021**, 1, 523–598.
- [178] Skubi, K. L., Blum, T. R., Yoon, T. P., *Chem. Rev.*, **2016**, 116, 10035–10074.
- [179] Zhu, D.-L., Young, D. J., Li, H.-X., *Synthesis*, **2020**, 52, 3493–3510.

- [180] Jones, G. H., Edwards, D. W., Parr, D., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1976**, 23, 969–970.
- [181] Twilton, J., Le, C., Zhang, P., Shaw, M. H., Evans, R. W., MacMillan, D. W. C., *Nat. Rev. Chem.*, **2017**, 1, 0052.
- [182] Mankad, N. P., *Chem. Eur. J.*, **2016**, 22, 5822–5829.
- [183] Shaw, M. H., Shurtleff, V. W., Terrett, J. A., Cuthbertson, J. D., MacMillan, D. W. C., *Science*, **2016**, 352, 1304–1308.
- [184] Dewanji, A., Krach, P. E., Rueping, M., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2019**, 58, 3566–3570.
- [185] Zhang, L., Si, X., Yang, Y., Zimmer, M., Witzel, S., Sekine, K., Rudolph, M., Hashmi, A. S. K., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2019**, 58, 1823–1827.
- [186] Si, X., Zhang, L., Hashmi, A. S. K., *Org. Lett.*, **2019**, 21, 6329–6332.
- [187] Shen, Y., Gu, Y., Martin, R., *J. Am. Chem. Soc.*, **2018**, 140, 12200–12209.
- [188] Ishida, N., Masuda, Y., Imamura, Y., Yamazaki, K., Murakami, M., *J. Am. Chem. Soc.*, **2019**, 141, 19611–19615.
- [189] Krach, P. E., Dewanji, A., Yuan, T., Rueping, M., *Chem. Commun.*, **2020**, 56, 6082–6085.
- [190] Zhu, D.-L., Li, H.-X., Xu, Z.-M., Li, H.-Y., Young, D. J., Lang, J.-P., *Org. Chem. Front.*, **2019**, 6, 2353–2359.
- [191] Ding, W., Lu, L.-Q., Zhou, Q.-Q., Wei, Y., Chen, J.-R., Xiao, W.-J., *J. Am. Chem. Soc.*, **2017**, 139, 63–66.
- [192] Campbell, M. W., Yuan, M., Polites, V. C., Gutierrez, O., Molander, G. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **2021**, 143, 3901–3910.
- [193] Ishida, N., Masuda, Y., Uemoto, S., Murakami, M., *Chem. Eur. J.*, **2016**, 22, 6524–6527.
- [194] Harmand, L., Cadet, S., Kauffmann, B., Scarpantonio, L., Batat, P., Jonusauskas, G., McClenaghan, N. D., Lastécouères, D., Vincent, J.-M., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, 51, 7137–7141.
- [195] Beniazza, R., Lambert, R., Harmand, L., Molton, F., Duboc, C., Denisov, S., Jonusauskas, G., McClenaghan, N. D., Lastécouères, D., Vincent, J.-M., *Chem. Eur. J.*, **2014**, 20, 13181–13187.
- [196] L. Harmand, R. Lambert, L. Scarpantonio, N. D. McClenaghan, D. Lastécouères, J.-M. Vincent, *Chem. Eur. J.*, **2013**, 19, 16231–16239.
- [197] Jennah O., Beniazza R., Lozach C., Jardel D., Molton F., Duboc C., Buffeteau T., El Kadib A., Lastécouères D., Lahcini M., Vincent J.-M., *Adv. Synth. Catal.*, **2018**, 360, 4615–4624.
- [198] Beniazza, R., Bayo, N., Molton, F., Duboc, C., Massip, S., McClenaghan, N., Lastécouères, D., Vincent, J.-M., *Beilstein J. Org. Chem.*, **2015**, 11, 1950–1959.
- [199] Beniazza, R., Molton, F., Duboc, C., Tron, A., McClenaghan, N. D., Lastécouères, D., Vincent, J.-M., *Chem. Commun.*, **2015**, 51, 9571–9574.
- [200] Parsons A. T., Buchwald S. L., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, 50, 9120–9123.
- [201] Wang, X., Ye, Y., Zhang, S., Feng, J., Xu, Y., Zhang, Y., Wang, J., *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, 133, 16410–16413.
- [202] Shimizu, R., Egami, H., Hamashima, Y., Sodeoka, M., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, 51, 4577–4580.
- [203] Sanai, Y., Kagami, S., Kubota, K., *J. Polym. Sci. Pol. Chem.*, **2018**, 56, 1545–1553.
- [204] Yagci, Y., Jockusch, S., Turro, N. J., *Macromolecules*, **2010**, 43, 6245–6260.
- [205] Péter, Á., Agasti, S., Knowles, O., Pye, E., J. Procter, D., *Chem. Soc. Rev.*, **2021**, 50, 5349–5365.
- [206] Xu, L.-W., Li, L., Xia, C.-G., *Helv. Chim. Acta*, **2004**, 87, 1522–1526.

- [207] Arceo, E., Montroni, E., Melchiorre, P., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53*, 12064–12068.
- [208] Peters, K. S., Cashin, A., *J. Phys. Chem. A*, **2000**, *104*, 4833–4838.
- [209] Cohen, S. Gerald., Baumgarten, R. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 3471–3475.
- [210] Fischer, H., Radom, L., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, *40*, 1340–1371.
- [211] Xiang, J., Fuchs, P. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 11986–11987.
- [212] Chaambi, A., Kurtay, G., Abderrahim, R., Robert, F., Landais, Y., *Helv. Chim. Acta*, **2019**, *102*, e1900140.
- [213] Naguib, Y. M. A., Steel, Colin., Cohen, S. G., Young, M. A., *J. Phys. Chem.*, **1987**, *91*, 3033–3036.
- [214] Inbar, S., Linschitz, H., Cohen, S. G., *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 1048–1054.
- [215] Lalevée, J., Allonas, X., Fouassier, J.-P., *J. Phys. Chem. A*, **2004**, *108*, 4326–4334.
- [216] Marin, M. L., McGilvray, K. L., Scaiano, J. C., *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 16572–16584.
- [217] Scaiano, J. C., Stamplecoskie, K. G., Hallett-Tapley, G. L., *Chem. Commun.*, **2012**, *48*, 4798–4808.
- [218] Toledo, I., Arancibia, M., Andrade, C., Crivelli, I., *Polyhedron*, **1998**, *17*, 173–178.
- [219] Lund, T., Wayner, D. D. M., Jonsson, M., Larsen, A. G., Daasbjerg, K., *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 12590–12595.
- [220] Kochi, J. K., Bemis, A., Jenkins, C. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 4616–4625.
- [221] Cismesia, M. A., Yoon, T. P., *Chem. Sci.*, **2015**, *6*, 5426–5434.
- [222] Jenkins, C. L., Kochi, J. K., *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 843–855.
- [223] Ye, Y., Sanford, M. S., *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 9034–9037.
- [224] Le, C., Chen, T. Q., Liang, T., Zhang, P., MacMillan, D. W. C., *Science*, **2018**, *360*, 1010–1014.
- [225] Tlahuext-Aca, A., Candish, L., Garza-Sanchez, R. A., Glorius, F., *ACS Catal.*, **2018**, *8*, 1715–1719.
- [226] Willis, M. C., *Chem. Rev.*, **2010**, *110*, 725–748.
- [227] Raviola, C., Protti, S., Ravelli, D., Fagnoni, M., *Green Chem.*, **2019**, *21*, 748–764.
- [228] Okada, M., Yamada, K., Fukuyama, T., Ravelli, D., Fagnoni, M., Ryu, I., *J. Org. Chem.*, **2015**, *80*, 9365–9369.
- [229] Zhao, X., Li, B., Xia, W., *Org. Lett.*, **2020**, *22*, 1056–1061.
- [230] Merkens, K., Aguilar Troyano, F. J., Anwar, K., Gómez-Suárez, A., *J. Org. Chem.*, **2021**, *86*, 8448–8456.
- [231] Wang, G.-Z., Shang, R., Cheng, W.-M., Fu, Y., *Org. Lett.*, **2015**, *17*, 4830–4833.
- [232] Capaldo, L., Riccardi, R., Ravelli, D., Fagnoni, M., *ACS Catal.*, **2018**, *8*, 304–309.
- [233] Solly, R. K., Benson, S. W., *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 1592–1595.
- [234] Alfassi, Z. B., Golden, D. M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 319–323.
- [235] Parodi, A., Jorea, A., Fagnoni, M., Ravelli, D., Samorì, C., Torri, C., Galletti, P., *Green Chem.*, **2021**, *23*, 3420–3427.
- [236] Bonassi, F., Ravelli, D., Protti, S., Fagnoni, M., *Adv. Synth. Catal.*, **2015**, *357*, 3687–3695.
- [237] Ravelli, D., Montanaro, S., Zema, M., Fagnoni, M., Albini, A., *Adv. Synth. Catal.*, **2011**, *353*, 3295–3300.
- [238] Esposti, S., Dondi, D., Fagnoni, M., Albini, A., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, 2531–2534.
- [239] Ravelli, D., Zema, M., Mella, M., Fagnoni, M., Albini, A., *Org. Biomol. Chem.*, **2010**, *8*, 4158–4164.
- [240] Cerfontain, H., Van Noort, P. C. M., *Synthesis*, **1980**, *1980*, 490–492.
- [241] Sideri, I. K., Voutyritsa, E., Kokotos, C. G., *Org. Biomol. Chem.*, **2018**, *16*, 4596–4614.

- [242] Papadopoulos, G. N., Voutyritsa, E., Kaplaneris, N., Kokotos, C. G., *Chem. Eur. J.*, **2018**, *24*, 1726–1731.
- [243] Sideri, I. K., Voutyritsa, E., Kokotos, C. G., *ChemSusChem*, **2019**, *12*, 4194–4201.
- [244] Voutyritsa, E., Kokotos, C. G., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2020**, *59*, 1735–1741.
- [245] Theodoropoulou, M. A., Nikitas, N. F., Kokotos, C. G., *Beilstein J. Org. Chem.*, **2020**, *16*, 833–857.
- [246] Berger, Michael., Goldblatt, I. L., Steel, Colin., *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 1717–1725.
- [247] Ravelli, D., Fagnoni, M., *ChemCatChem*, **2015**, *7*, 735–737.
- [248] Li, N., Shi, L., Wang, X., Guo, F., Yan, C., *Int. J. Anal. Chem.*, **2011**, *2011*, 1–7.
- [249] Beniazza, R., Atkinson, R., Absalon, C., Castet, F., Denisov, S. A., McClenaghan, N. D., Lastécouères, D., Vincent, J.-M., *Adv. Synth. Catal.*, **2016**, *358*, 2949–2961.
- [250] Muñoz-Molina, J. M., Belderráin, T. R., Pérez, P. J., *Inorg. Chem.*, **2010**, *49*, 642–645.
- [251] Yajima, T., Ikegami, M., *Eur. J. Org. Chem.*, **2017**, *2017*, 2126–2129.
- [252] Gholivand, K., Kahnouji, M., Latifi, R., Fadaei, F. T., Gholami, A., Schenk, K. J., *Inorg. Chim. Acta*, **2016**, *448*, 61–69.
- [253] Heck, R. F., Nolley, J. P., *J. Org. Chem.*, **1972**, *37*, 2320–2322.
- [254] Anjalin, M., Kanagathara, N., Baby Suganthi, A. R., *Mater. Today: Proc.*, **2020**, *33*, 4751–4755.
- [255] McGrath, N. A., Brichacek, M., Njardarson, J. T., *J. Chem. Educ.*, **2010**, *87*, 1348–1349.
- [256] Enyong, A. B., Moasser, B., *J. Org. Chem.*, **2014**, *79*, 7553–7563.
- [257] Dai, X., Mao, R., Guan, B., Xu, X., Li, X., *RSC Adv.*, **2015**, *5*, 55290–55294.
- [258] Pandey, G., Jadhav, D., Tiwari, S. K., Singh, B., *Adv. Synth. Catal.*, **2014**, *356*, 2813–2818.
- [259] Lin, S.-X., Sun, G.-J., Kang, Q., *Chem. Commun.*, **2017**, *53*, 7665–7668.
- [260] Hsu, C.-W., Sundén, H., *Org. Lett.*, **2018**, *20*, 2051–2054.
- [261] Martínez, S., Veth, L., Lainer, B., Dydio, P., *ACS Catal.*, **2021**, *11*, 3891–3915.
- [262] Jonsson, M., Lind, J., Merényi, G., Eriksen, T. E., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1995**, *1*, 67–70.
- [263] Timpe, H.-J., Kronfeld, K.-P., *J. Photochem. Photobiol.*, **1989**, *46*, 253–267.
- [264] Bortolamei, N., Isse, A. A., Gennaro, A., *Electrochim. Acta*, **2010**, *55*, 8312–8318.
- [265] Porter G., *Proc. R. Soc. Lond. A*, **1950**, *200*, 284–300.
- [266] Berera, R., van Grondelle, R., Kennis, J. T. M., *Photosynth. Res.*, **2009**, *101*, 105–118.
- [267] Miyasaka, H., Morita, K., Kamada, K., Mataga, N., *Bull. Chem. Soc. Jap.*, **1990**, *63*, 3385–3397.
- [268] Jochyms, Q., Guillot, P., Mignard, E., Vincent, J.-M., *Dalton Trans.*, **2015**, *44*, 19700–19707.
- [269] Junkers, T., Schneider-Baumann, M., Koo, S. S. P., Castignolles, P., Barner-Kowollik, C., *Macromolecules*, **2010**, *43*, 10427–10434.
- [270] Asua, J. M., Beuermann, S., Buback, M., Castignolles, P., Charleux, B., Gilbert, R. G., Hutchinson, R. A., Leiza, J. R., Nikitin, A. N., Vairon, J.-P., van Herk, A. M., *Macromol. Chem. Phys.*, **2004**, *205*, 2151–2160.
- [271] Junkers, T., Koo, S. P. S., Barner-Kowollik, C., *Polym. Chem.*, **2010**, *1*, 438–441.
- [272] Kandappa, S. K., Valloli, L. K., Ahuja, S., Parthiban, J., Sivaguru, J., *Chem. Soc. Rev.*, **2021**, *50*, 1617–1641.
- [273] Padwa, Albert., *Chem. Rev.*, **1977**, *77*, 37–68.
- [274] M.-X. Sun, Y.-F. Wang, B.-H. Xu, X.-Q. Ma, S.-J. Zhang, *Org. Biomol. Chem.*, **2018**, *16*, 1971–1975.
- [275] A. Romanens, G. Bélanger, *Org. Lett.*, **2015**, *17*, 322–325.

- [276] a) A. Kamal, J. S. Reddy, E. V. Bharathi, D. Dastagiri, *Tetrahedron Lett.*, **2008**, *49*, 348–353 b) D. Wilden, L. Geldeard, C. C. Lee, D. B. Juddb, S. Caddick, *Chem. Commun.*, **2007**, 1074–1076.
- [277] a) A. Hauser, R. Bohlmann, *Synlett*, **2016**, *27*, 1870–1872. b) G. Barbe, A. B. Charrette, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 18–19.
- [278] J. Dong, Q. Xia, X. Lv, C. Yan, H. Song, Y. Liu, Q. Wang, *Org. Lett.*, **2018**, *20*, 5661–5665.
- [279] A. P. Ingale, V. K. More, U. S. Gangarde, S. V. Shinde, *New. J. Chem.*, **2018**, *42*, 10142–10147.
- [280] S. Ma, H. Zhang, R. J. Sablong, C. E. Koning, R. A. T. M. van Benthem, *Macromol. Rapid Commun.*, **2018**, *39*, 1800004.
- [281] S. K. Taylor, N. H. Chmiel, E. E. Mann, M. E. Silver, J. R. Vyvyan, *Synthesis*, **1998**, *7*, 1009–1014.
- [282] Y. Cen, S. Zhu, J. Guo, J. Chai, W. Jiao, J. Wang, W. Fan, *RSC Adv.*, **2018**, *8*, 9152–9160.
- [283] T. Ohta, Y. Kataoka, A. Miyoshi, Y. Oe, I. Furukawa, Y. Ito, *J. Organomet. Chem.*, **2007**, *692*, 671–677.
- [284] M. M. Saleh, C. A. Laughton, T. D. Bradshawa, C. J. Moody, *RSC Adv.*, **2017**, *7*, 49056–49056.
- [285] J. Jiang, J. Liu, L. Yang, Y. Shao, J. Cheng, X. Bao, X. Wan, *Chem. Commun.*, **2015**, *51*, 14728–1473.
- [286] a) M. M. Mojtahedi, N. Niknejad, H. Veisi, *Lett. Org. Chem.*, **2013**, *10*, 121–125. b) S. Sadula, S. Kanjilal, P. S. Reddy R. B. N. Prasad, *Tetrahedron Lett.*, **2008**, *49*, 2527–2532.
- [287] Gaussian 16, Revision B.01, 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. V. Marenich, J. Bloino, B. G. Janesko, 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. J. Bearpark, J. J. Heyd, E. N. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. A. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. P. 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., Wallingford CT, 2016.
- [288] C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B*, **1988**, *37*, 785.
- [289] A. D. Becke, *J. Chem. Phys.*, **1993**, *98*, 1372–1377.
- [290] A. Schäfer, H. Horn, R. Ahlrichs, *J. Chem. Phys.*, **1992**, *97*, 2571–2577.
- [291] K. Eichkorn, F. Weigend, O. Treutler, R. Ahlrichs, *Theor. Chem. Acc.*, **1997**, *97*, 119–124.
- [292] E. A. Galván-García, E. Agacino-Valdés, M. Franco-Pérez, R. Gómez-Balderas, *Theor. Chem. Acc.*, **2017**, *136*, 29.
- [293] A. V. Marenich, C. J. Cramer, D. G. Truhlar, *J. Phys. Chem. B*, **2009**, *113*, 6378–6396.
- [294] R. F. Ribeiro, A. V. Marenich, C. J. Cramer, D. G. Truhlar, *J. Phys. Chem. B*, **2011**, *115*, 14556–14562.

Catalyse photorédox duale benzophénone/cuivre appliquée à l'alkylation de liaisons C–H par réaction de type Giese

La formation de liaisons carbone-carbone à partir de liaisons C(sp³)-H est toujours perçue comme le "Saint Graal" en synthèse organique. Durant cette dernière décennie, la catalyse photorédox a permis de nombreuses avancées dans ce domaine, grâce à la capacité des photocatalyseurs combinés à la lumière de générer des espèces radicalaires dans des conditions douces, à partir de substrats peu ou non-activés. Une approche traditionnelle de formation de liaisons C–C par chimie radicalaire est la réaction de Giese, consistant en l'addition d'un radical alkyle sur un alcène activé suivie d'un transfert d'atome d'hydrogène, générant ainsi le produit d'hydroalkylation. Parmi les limitations de cette réaction on peut citer l'utilisation de réactifs toxiques tels que les hydrures d'étain, mais également les difficultés liées à l'utilisation d'accepteurs hautement polymérisables, tels les acrylates, qui mène majoritairement à une polymérisation radicalaire. Dans ce contexte, nous avons développé un système de photocatalyse duale benzophénone/cuivre qui permet de réaliser de manière efficace des réactions d'alkylation de liaisons C(sp³)-H via une réaction de type Giese en limitant la polymérisation des accepteurs hautement réactifs. Dans des conditions douces (UVA, température ambiante), les produits d'hydroalkylation ont été obtenus avec des rendements modérés à bons, à partir d'une large gamme de substrats, impliquant des amines, alcools, éthers et alcanes comme donneurs, et des acrylates ou énonés comme accepteurs de Michael. Des études mécanistiques, notamment par RMN et spectroscopie UV-visible ont permis de proposer un mécanisme dans lequel un cycle photocatalytique de la benzophénone est combiné à un cycle catalytique rédox du cuivre. Les espèces de basse valence du cuivre générées *in situ* permettraient de limiter la polymérisation de l'accepteur. Ce concept de photocatalyse duale a également été appliqué à la fonctionnalisation directe de liaisons C(sp²)-H d'aldéhydes aromatiques par réaction de type Giese, mais sans utiliser de photocatalyseur externe, les aldéhydes jouant ce rôle. Cette méthodologie « auto-catalytique » étant prometteuse, les limites du champ d'application de la réaction ont été établies. La fonctionnalisation des *N*-alkylanilines présente un enjeu particulier du fait de leur importance en chimie pharmaceutique, agrochimie, chimie des matériaux et des colorants. Nous nous sommes donc intéressés à l'alkylation des liaisons C(sp³)-H de *N*-méthylanilines. Nous avons découvert que l'utilisation d'un complexe [Cu^{II}(DMEDA)₂(benzophénone-CO₂)₂(H₂O)₂] photoréductible, améliore grandement l'efficacité et la sélectivité de la transformation par rapport au système Cu(OAc)₂/benzophénone précédemment employé. Des études mécanistiques, impliquant la spectroscopie UV-visible à l'état stationnaire et l'absorption transitoire, ont permis d'identifier les intermédiaires clés de la réaction dans les conditions catalytiques. Ce complexe photoréductible a également été utilisé avec succès comme photocatalyseur dans un procédé impliquant une multi-catalyse hydroalkylation d'alcène/CuAAC, procédé qui permet de créer un lien « in one-pot » entre des composés comportant une liaison C(sp³)-H et une fonction azoture. Enfin, des résultats préliminaires portant sur le développement d'une version énantiosélective de l'hydroalkylation d'alcène sont également présentés dans ce manuscrit.

Mots clés : Chimie Organique. Photochimie. Catalyse. Benzophénone

Dual benzophenone/copper photocatalyzed Giese-type alkylation of C–H bonds

Carbon-carbon bond formation involving C(sp³)-H activation is still regarded as one of the "holy grails" of organic synthesis. In the last decade, photoredox catalysis has led to major achievements in this domain, due to the ability of photocatalysts to generate radical species under mild irradiation conditions from unactivated substrates. One traditional way to form C–C bonds by radical chemistry is the Giese reaction, consisting in the addition of an alkyl radical onto an activated olefin followed by H-atom trapping to generate the hydroalkylated product. Among the limiting aspects of this reaction lies the use of toxic reagents such as tin hydrides, but also the use of highly polymerizable acceptors such as acrylates, that often leads to radical polymerization as the main reaction pathway. In this context, we have developed a dual benzophenone/copper photocatalytic system which allows to efficiently perform C(sp³)-H bond alkylations by a Giese type reaction, limiting the polymerization of reactive acceptors. Under mild and operationally simple conditions (UVA, room temperature), hydroalkylated products were obtained in moderate to good yields from a wide range of substrates involving amines, alcohols, ethers and alkanes as donors, and acrylates or enones as Michael acceptors. Mechanistic studies, involving NMR and UV-Vis spectroscopy, showed a synergy between the photocatalytic cycle of the benzophenone and the redox catalytic cycle of copper. It is proposed that *in situ* generated low-valent copper species are playing a key role to limit the polymerization pathway. This dual catalysis was also applied to the direct C(sp²)-H bond functionalization of aromatic aldehydes by Giese type reaction, without the use of external photocatalysts, the aldehyde being used as both the substrate and the photocatalyst. This "self-catalysis" process being promising, the limitations of the scope of this reaction were established. *N*-alkylanilines functionalization is of particular interest, due to their ubiquity in pharmaceutical and agrochemical products, as well as in dyes and materials. We therefore investigated the C(sp³)-H alkylation of *N*-methylanilines. We discovered that using the photoreducible [Cu^{II}(DMEDA)₂(benzophenone-CO₂)₂(H₂O)₂] complex enhances both the efficiency and selectivity of this transformation, compared to the previously exploited benzophenone/Cu(OAc)₂ catalytic system. Mechanistic studies involving steady-state and transient absorption spectroscopy have been performed, and key intermediates were identified. This photoreducible complex was also successfully used in a one-pot alkene hydroalkylation/CuAAC process, allowing to link two compounds bearing a C(sp³)-H bond and an azide group. Preliminary attempts to develop an enantioselective version of the photoinduced alkene hydroalkylation are also presented in the manuscript.

Keywords : Organic chemistry, Photochemistry, Catalysis, Benzophenone