



Nouvelles approches photocatalytiques pour la formation de liaisons carbone-carbone et carbone-hétéroatome

Fatima Rammal

► To cite this version:

Fatima Rammal. Nouvelles approches photocatalytiques pour la formation de liaisons carbone-carbone et carbone-hétéroatome. Chimie organique. Normandie Université, 2020. Français. NNT : 2020NORMC235 . tel-03889369

HAL Id: tel-03889369

<https://theses.hal.science/tel-03889369>

Submitted on 8 Dec 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

Pour obtenir le diplôme de doctorat

Spécialité CHIMIE

Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie

Nouvelles approches photocatalytiques pour la formation de liaisons carbone-carbone et carbone-hétéroatome

**Présentée et soutenue par
Fatima RAMMAL**

**Thèse soutenue le 07/12/2020
devant le jury composé de**

M. NICOLAS BLANCHARD	Directeur de recherche, Université de Strasbourg	Rapporteur du jury
M. DIDIER GIGMES	Directeur de recherche, Aix-Marseille Université	Rapporteur du jury
Mme Annie-Claude GAUMONT	Professeur des universités, Université Caen Normandie	Membre du jury
M. OLIVIER RIAnt	Professeur, Université Catholique Louvain - Belgique	Membre du jury
Mme EMMANUELLE SCHULZ	Directeur de recherche au CNRS, Université Paris 11 Paris-Sud	Président du jury

Thèse dirigée par Sami LAKHDAR, Laboratoire de chimie moléculaire et thio-organique (Caen)



Normandie Université

THESE

Pour obtenir le diplôme de doctorat

Chimie

Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie

Nouvelles Approches Photocatalytiques pour la Formation de Liaisons Carbone-Carbone et Carbone-Hétéroatome

**Présentée et soutenue par
Fatima RAMMAL**

**Thèse soutenue publiquement le 7 décembre 2020
devant le jury composé de**

M. Didier GIGMES	Directeur de recherche, Université d'Aix-Marseille	Rapporteur
M. Nicolas BLANCHARD	Directeur de recherche, Université de Haute Alsace - Université de Strasbourg	Rapporteur
Mme Emmanuelle SCHULZ	Directrice de recherche, Université de Paris Saclay	Examineur
M. Olivier Riant	Professeur, Université Catholique de Louvain	Examineur
Mme Annie-Claude GAUMONT	Professeur, Université de Caen Normandie	Examineur
M. Sami LAKHDAR	Chargé de recherche, Université Paul Sabatier, Toulouse	Directeur de thèse

Thèse dirigée par Sami LAKHDAR, Laboratoire de Chimie Moléculaire et Thioorganique



UNIVERSITÉ
CAEN
NORMANDIE



Normande de Chimie



رَبِّ إِنِّي لَمَّا أَنْزَلْتَ إِلَيَّ مِنْ خَيْرٍ فَقِيرٌ

Remerciements :

Tout d'abord, je voudrais remercier le Dr. Didier Gignes de l'Université d'Aix-Marseille, le Dr. Nicolas Blanchard de l'Université de Haute Alsace - Université de Strasbourg, le Dr. Emmanuelle Schulz de l'Université de Paris Saclay, le Prof. Olivier Riant de l'Université Catholique de Louvain et le Prof. Annie-Claude Gaumont de l'Université de Caen Normandie qui m'ont fait l'honneur de bien vouloir accepter de participer à ce jury, et évaluer mon travail.

Je tiens à exprimer toute ma gratitude à mon directeur de thèse, Dr. Sami Lakhdar, qui a encadré et orienté les projets de la thèse. C'était une opportunité précieuse d'avoir travaillé avec toi. Je te remercie pour ta confiance en moi, pour les discussions scientifiques riches et pour tes conseils qui ont amplement contribué à l'aboutissement de ce travail.

Un grand merci au Dr. Emmanuelle Schulz avec qui j'ai eu la grande chance de travailler pendant mon stage de Master 2, et à mon professeur de chimie organique à l'université Libanaise, le Dr. Nada Jaber, à qui j'exprime ma reconnaissance d'avoir rejoint le domaine de la recherche scientifique.

Merci à la grande famille du LCMT pour leur accueil et surtout Marie-Cécile et Jeannine pour leur gentillesse et leur disponibilité. Merci Jean-François pour ta bonne humeur et les discussions variées qui ont rendu le travail dans le laboratoire un moment agréable.

Je tiens à remercier mes amis au LCMT qui sont le vrai gain de mon séjour à Caen. Merci Ronan pour ton amitié précieuse que je n'abandonnerai jamais. Nathalie, tu es une vraie sœur pour moi, je suis très reconnaissante de t'avoir rencontrée. Chère Alya, tu as été toujours là pour moi, et je serai toujours à ton côté. Merci Abdoul pour ton amitié et ta bonne humeur et merci Mallaury pour ta gentillesse et le brownie au patate douce.

Mes chaleureuses remerciements s'adressent à ma petite famille pour leur amour, leur soutien et leur confiance en moi. Merci pour tous les sacrifices que vous avez faits pour que je sois là maintenant.

Papa, ce qui compte le plus pour moi, c'est de te rendre fier en regardant mon travail de thèse. Maman, tu es la beauté de ma vie, quoi que je sois et tout ce que je veux être, je le dois à toi. Finalement, Ibrahim, mon fiancé à qui j'exprime mon amour infini, merci pour ton soutien et tes conseils durant ces années de thèse.

Table des matières

Liste des abréviations.....	7
Chapitre 1 : Introduction bibliographique sur la catalyse photoredox	10
1. La photocatalyse par irradiation à la lumière visible.....	12
1.1. Processus photophysiques	13
1.2. Processus photochimiques.....	14
2. Les photocatalyseurs.....	16
2.1. Photocatalyseurs organométalliques	17
2.1.1. Exemples des réactions catalysées par des photocatalyseurs métalliques	18
2.2. Les photocatalyseurs organiques.....	19
2.2.1. Exemples des réactions catalysées par des photocatalyseurs organiques	20
3. Objectifs de la thèse.....	21
4. Références	24
Chapitre 2 : Aromatisation photoinduite des 1,2 dihydronaphtalènes	27
1. Le catalyseur de Fukuzumi : 10-methyl-9-mesitylacridinium	28
1.1. Le catalyseur de Fukuzumi : un oxydant puissant	29
1.2. L'activité réductrice du catalyseur de Fukuzumi	34
2. La réaction d'aromatisation	38
2.1. La synthèse des molécules aromatiques.....	39
2.1.1. Les réactions de cyclisation	39
2.1.2. Déshydrogénation des composés hydroaromatiques	41
3. Résultats et discussion	45
3.1. Aromatisation photocatalytique des dihydronaphtalènes.....	45
3.2. Optimisation de la réaction	46
3.3. L'étendue de la réaction	48
3.4. Études mécanistiques	51

3.4.1.	Études cinétiques	51
3.4.2.	Rendement quantique :	52
3.4.3.	Mécanisme proposé	57
3.5.	Limitation de la méthode : la di-aromatisation du tétrahydronaphtalene.....	61
3.5.1.	Mécanisme de la réaction de di-aromatisation.....	64
4.	Perspectives : des résultats préliminaires sur la cyclisation intramoléculaire photocatalytique des alcynes.....	65
5.	Conclusion :.....	70
6.	Références	72
Chapitre 3 : La Fonctionnalisation Photocatalytique des <i>N</i>-hétéroarènes.....		79
1.	Introduction bibliographique	79
1.1.	Tolérance de la réaction	81
1.2.	Limitations de la méthode.....	81
1.3.	Mécanisme générale de l'attaque radicalaire de Minisci sur les hétéroarènes.....	82
1.4.	Les précurseurs radicalaires utilisés dans la réaction de Minisci.....	83
1.5.	La réaction de Minisci photocatalytique	85
1.5.1.	La décarboxylation des acides carboxyliques.....	85
1.5.2.	La génération des radicaux nucléophiles par voie photocatalytique	87
1.6.	Génération des radicaux alkyles à partir des alcanes non activés	89
1.6.1.	Le transfert d'hydrogène dans la réaction de Minisci.....	90
2.	Résultats et discussions de la réaction d'alkylation de Minisci.....	93
2.1.	Les <i>N</i> -hétéroarènes alkylés.....	93
2.2.	Notre approche photocatalytique pour l'alkylation des <i>N</i> -hétéroarènes	96
2.2.1.	Les sels de <i>N</i> -alcoypyridinium.....	97
2.3.	Optimisation de la réaction :	101
2.4.	Potentiel d'oxydation des sels de NMPs	105
2.5.	L'étendue de la réaction :	107

3.	Hydroxyméthylation des hétéroarènes :	114
3.1.	Les applications biologiques des <i>N</i> -hétéroarènes hydroxyméthylés.....	115
3.2.	L'hydroxyméthylation des hétéroarènes	117
4.	La silylation des <i>N</i> -hétéroarènes	124
4.1.	La formation de liaison carbone-hétéroatome sur les hétérocycles azotés	125
4.2.	Les <i>N</i> -hétérocycles silylés.....	126
4.3.	La silylation des hétéroarènes	128
4.3.1.	Substitution électrophile :	128
4.3.2.	Substitution nucléophile.....	129
4.3.3.	Silylation radicalaire :	130
4.4.	Silylation photocatalytique des <i>N</i> -hétéroarènes déficitaires en électrons	134
4.5.	Portée de la réaction de silylation	137
5.	Études mécanistiques :	144
5.1.	Rendement quantique de la réaction	144
5.1.1.	Détermination du rendement quantique.....	145
5.2.	Les études théoriques (DFT) de la réaction de Minisci :	145
5.3.1.	Caractérisation du radical méthoxyle.....	148
5.3.2.	Caractérisation des radicaux hydroxyméthyl et silyle	149
5.4.	Constante de quenching du photocatalyseur	152
5.5.	Mécanisme générale.....	154
6.	Limitations de la méthode.....	156
6.1.	L'oxydation des radicaux silyls.....	157
6.2.	L'oxydation des méthanol aryles	160
6.3.	L'oxydation des radicaux boryles.....	163
7.	Conclusion :	164
8.	Références :	167
	Chapitre 4 : Réaction de Minisci Multicomposant - Chimie du [1.1.1]propellane	183

1.	La réaction multicomposant de Minisci	183
1.1.	Principe générale de la réaction de Minisci multicomposant.....	183
1.2.	Exemples des réactions de Minisci multicomposants	185
1.2.1.	Réactions de Minisci multicomposants photocatalytiques	186
1.3.	Réaction de fonctionnalisation multicomposant des <i>N</i> -hétéroarènes sans alcènes .	188
2.	Les propellanes	190
2.1.	Propriétés du [1.1.1]propellane	191
2.2.	Les applications du [1.1.1]propellane en synthèse organique.....	192
2.2.1.	Les <i>[n]</i> -staffanes :	192
2.2.2.	Le [1.1.1]bicyclopentane, un bioisostère du benzène	193
2.3.	La chimie du [1.1.1]propellane	197
2.3.1.	Réactivité électrophile du [1.1.1]propellane	197
2.3.2.	Réactivité nucléophile du [1.1.1]propellane	199
2.3.3.	Réactivité radicalaire du [1.1.1]propellane	200
2.3.4.	Nouvelles approches radicalaires pour la synthèse des BCPs fonctionnalisés	202
2.3.5.	Arylation des BCPs par des dérivé <i>N</i> -hétérocycliques	207
3.	Résultats et discussions :	210
3.1.	Réarrangement du [1.1.1] propellane	210
3.1.1.	Mécanisme de la réaction de réarrangement.....	212
3.2.	Optimisation de la réaction de Minisci multicomposant.....	214
3.2.1.	Effet du solvant	214
3.2.2.	Effet du catalyseur	215
3.2.3.	Effet de la base :	217
3.3.	La portée de la réaction	218
3.4.	Limitations de la réaction.....	221
4.	Études mécanistiques.....	222
4.1.	Le complexe à transfert de charge.....	223

4.1.1.	Les complexes EDA en chimie organique.....	224
4.1.2.	Mise en évidence du complexe à transfert de charge	225
4.1.3.	La courbe de Job	227
4.2.	La détermination du rendement quantique de la réaction	229
4.3.	Mécanisme réactionnel.....	230
5.	Conclusion	232
6.	Références	232
	Conclusion Générale	240
	Partie expérimentale	244
1.	General Information	244
2.	Experimental part of chapter 1	245
2.1.	Synthesis of Starting Materials	245
2.1.1.	The preparation of diphenyl iodonium triflate:.....	245
2.1.2.	General procedure of the synthesis of iodonium salts:	246
2.1.3.	General procedures for the synthesis of alkynes:	248
2.1.4.	Procedure for the synthesis of (<i>E</i>)-hex-1-en-3-yne-1,6-diyl dibenzene.....	253
2.1.5.	Procedure for the synthesis of the <i>N</i> -benzyl-4-methyl- <i>N</i> -(4-phenylbut-1-yn-1-yl)benzenesulfonamide	254
2.1.6.	General procedure for the synthesis of dihydronaphthalenes	254
2.1.7.	Synthesis of tetrahydronaphthalenes.....	262
2.2.	General Procedure for the Synthesis of naphthalene from DHN	265
2.3.	General procedure of the di-aromatization reaction.....	273
2.4.	General procedure for the synthesis of naphthalene starting from alkynes	275
2.5.	General procedure for the trifluoromethylation of alkynes.....	277
3.	Experimental part of chapter 2	279
3.1.	General procedure for the synthesis of pyridine <i>N</i> -oxides.....	279
3.2.	General procedure for the synthesis of <i>N</i> -methoxy Pyridinium salts.....	280

3.3.	General procedure for the C-H alkylation.....	280
3.4.	General procedure for the C-H hydroxymethylation of heteroarenes.....	300
3.5.	General procedure for the silylation of heteroarenes	307
3.6.	DFT calculations	325
3.6.1.	Computational details	325
3.6.2.	Cartesian coordinates and absolute energies of the alkylation reaction compounds.....	326
3.6.3.	Cartesian coordinates and absolute energies of the hydroxymethylation reaction compounds.....	339
3.6.4.	Cartesian coordinates and absolute energies of the silylation reaction compounds.....	349
4.	Experimental part of chapter four.....	365
4.1.	The synthesis of [1.1.1] propellane	365
4.2.	General procedure of the multicomponent minisci reaction	365
4.2.1.	Characterization of isolated bicyclopentanes.....	366
4.2.2.	Characterization of no isolated bicyclopentanes.....	368
5.	Références	372

Liste des abréviations

AcOEt	Acétat d'éthyl
Acr	Acridinium
AIBN	Azobis(isobutyronitrile)
Ar	Aryle
BDE	Bond Dissociation Energy
BCP	Bicyclopentane
BINAP	2-2'-Bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle
Bn	Benzyle
bpy	2,2'-bipyridine
Bu	Butyle
°C	Degré Celcius
cal	Calorie
Cy	Cyclohexyle
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
DFT	Density Functional Theory
dFCF₃ppy	2-(2,4-difluorophenyl)-5-(trifluorométhyl)-pyridine
dtbbpy	4,4'-di-tert-butyl-2,2'-bipyridine
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
dmg	diméthylglyoxime
DMSO	diméthylsulfoxyde
dppp	1,3-bis(diphénylphosphino)propane
EDA	Electron donor acceptor complex
équiv.	Équivalents
Et	Éthyle
Et₂O	Diéthyl éther
ESI	Electrospray Ionisation
EWG	Electron withdrawing group

<i>fac</i>	Facial
g	Gramme
h	Heure
HAT	Hydrogen Atom Transfer
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital
HRMS	High Resolution Mass Spectrometry
Hz	Hertz
hν	Excitation photochimique d'énergie E
<i>J</i>	Constante de couplage
LED	Light Emitting Diode
L	Litres
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital
M	mol/L
Me	Méthyle
MeCN	Acétonitrile
Mes	Mésityle
Mes-Acr	9-mesityl-10-methylacridinium
<i>m</i>-CPBA	Acide méta-chloroperbenzoïque
NAP	<i>N</i> -alkoxypyridinium
NMP	<i>N</i> -méthoxypyridinium
Nu	Nucléophile
PCET	Proton-coupled electron transfer
ppm	Partie Par Million
ppy	2-phenylpyridine
PBN	<i>para</i> -phenyl- <i>N</i> - <i>tert</i> -butylnitrone
PC	Photocatalyseur
Ph	Phényle
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
RPE	Résonance Paramagnétique Électronique
r.t.	Room temperature

SET	Single Electron Transfer
TfOH	Acide trifluorométhanesulfonique
Tf₂O	Anhydride triflique
t.a.	Température ambiante
Uv	Ultraviolet
Vis	Visible

Chapitre 1 : Introduction bibliographique sur la catalyse photoredox

Les progrès scientifiques dans le domaine de la chimie organique s'appuient sur le développement de nouvelles stratégies et méthodes de synthèse de composés biologiques, pharmaceutiques, et industrielles. Cependant, la valorisation des projets de recherche actuels dépend des conditions réactionnelles de la synthèse et de l'énergie dépensée lors des réactions chimiques.

De toute évidence, la nature constitue le système écoresponsable le plus organisé, permettant la synthèse de composés complexes et la formation de liaisons chimiques *via* des mécanismes réactionnels s'appuyant sur des sources d'énergie disponibles.¹ Par exemple, les plantes synthétisent diverses molécules organiques telles que l'amidon, les acides gras, les acides aminés et les nucléotides en utilisant le glucose comme précurseur selon un processus de photosynthèse. Par ailleurs, le glucose est formé *via* une réaction photochimique dans laquelle la chlorophylle joue le rôle d'agent photosensibilisateur, permettant aux plantes vertes d'accumuler de l'énergie solaire et de la convertir en énergie chimique. Ainsi, cette énergie permet la production du glucose à partir du CO₂ minéral.

Dans ce contexte, les scientifiques se sont inspirés du monde végétal en employant la lumière visible comme source d'énergie renouvelable assurant l'activation des réactions chimiques. Cette stratégie de synthèse répond à des besoins scientifiques cruciaux tels que la réduction de la quantité d'énergie consommée ou encore l'utilisation des conditions réactionnelles dites plus « douces », comme le reporta Giacomo Ciamician, l'un des premiers scientifiques à avoir étudié les réactions photochimiques. L'idée fondamentale est donc d'utiliser l'énergie solaire comme source d'énergie durable pour produire de la photosynthèse artificielle (Figure 1).

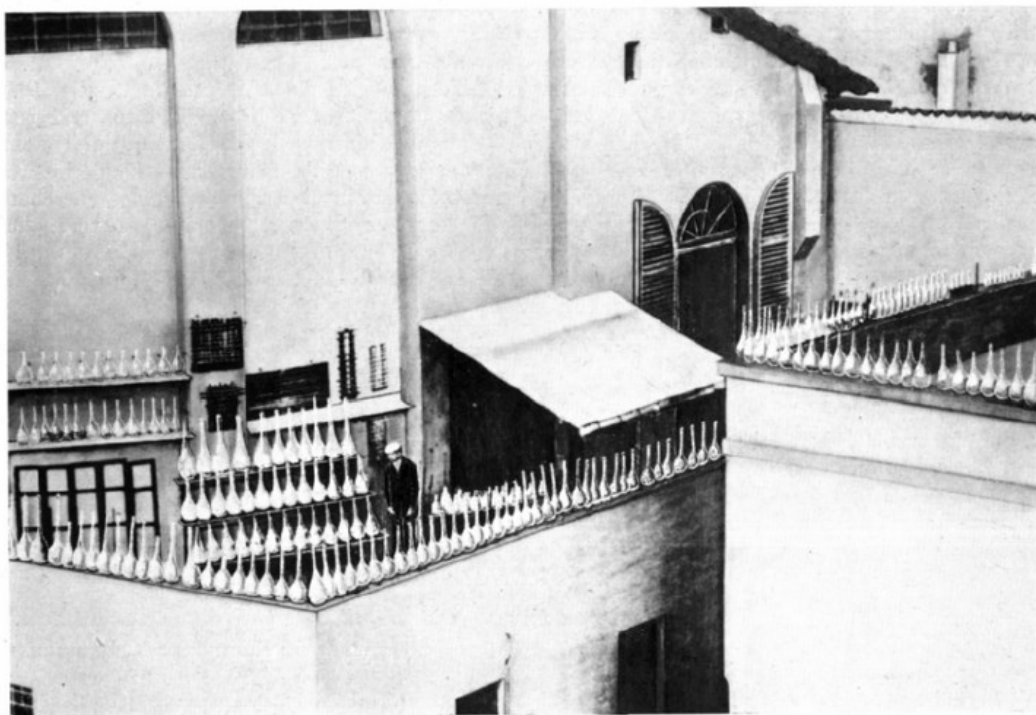


Figure 1 : Giacomo Ciamician examine sa collection de tubes et flacons exposés au soleil sur le toit de son laboratoire (université de Bologne, Italie).

En effet, Ciamician a développé les premières stratégies de synthèse photochimique en effectuant diverses transformations, telles que l'isomérisation des doubles liaisons, la cycloaddition [2 + 2] des oléfines, le clivage des cétones, etc.... De plus, il fut le premier à démontrer l'efficacité des irradiations lumineuses (bleue et rouge) dans l'initiation des réactions chimiques étudiées, excluant ainsi une quelconque implication d'un effet thermique.²

Dès lors, la photocatalyse induite par la lumière visible a connu un développement significatif en chimie organique, devenant ainsi une puissante méthode de synthèse. Notamment, les techniques photoredox facilitent les processus d'oxydation et de réduction par transfert d'électron (single electron transfer, noté SET), et favorisent la génération de radicaux dans des conditions réactionnelles douces.³

Pour cette raison, l'industrie chimique a récemment impliqué la catalyse par la lumière visible dans la synthèse à grande échelle des molécules d'intérêt.⁴ Ceci témoigne de l'importance de la

catalyse photoredox, tant au sein de la communauté scientifique académique que dans le milieu de la recherche industrielle.

1. La photocatalyse par irradiation à la lumière visible

Les réactions photochimiques se basent sur l'activation des molécules par irradiation lumineuse. Théoriquement, une molécule dans son état fondamental passe à son état excité suite à l'absorption d'un photon d'une énergie déterminée. Ainsi, la molécule activée devient capable d'effectuer soit un transfert d'énergie afin d'activer d'autres molécules présentes dans le milieu réactionnel, ou un transfert d'électron selon un processus oxydant ou réducteur (Schéma 1).

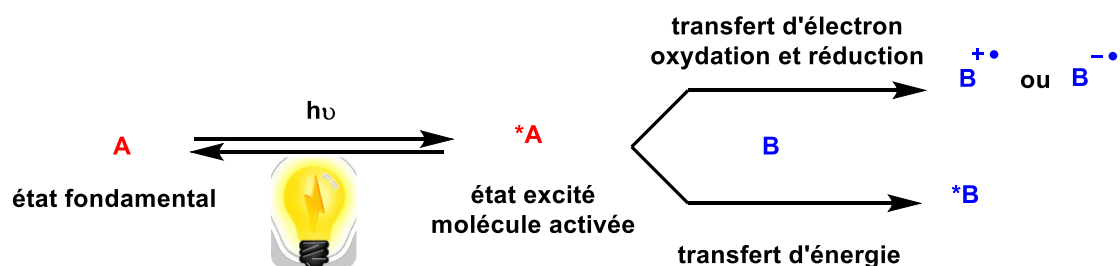


Schéma 1: Principe général de la photocatalyse

La condition primordiale dont dépend ce phénomène est la capacité de la molécule à absorber la lumière dans la zone d'irradiation. Étant donné que la plupart des molécules organiques absorbent dans la zone ultra-violet ($\lambda = 200-320$ nm), l'utilisation des photosensibilisateurs (colorants) qui absorbent dans la zone de la lumière visible ($\lambda = 400-700$ nm) rend les réactions photocatalysées par la lumière visible sélectives. (Schéma 2).

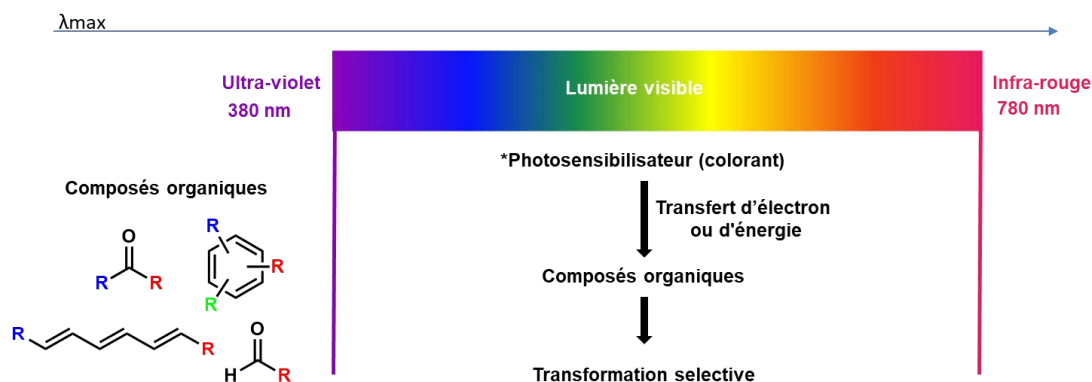


Schéma 2 : La catégorisation/classification des molécules selon leur spectre d'absorption.

1.1. Processus photophysiques

Lors de l'absorption d'un photon par une molécule, un électron de son état fondamental S_0 (niveau de plus basse énergie) passe à son état excité S_1 (niveau d'énergie supérieur), avec une vitesse de l'ordre de 10^{-15} s. Une fois excité, l'électron dissipera son énergie selon différentes manières.

En premier lieu, des processus non radiatifs peuvent intervenir tels que la relaxation vibrationnelle vers les niveaux de plus basse énergie, ou encore le croisement intersystème lors duquel la multiplicité de spin de l'électron mis en jeu évolue de l'état singulet S_1 vers l'état triplet T_1 (Figure 2). En général, les molécules à l'état triplet T_1 sont plus susceptibles d'initier une interaction avec d'autres composés présents dans leur environnement, étant donné le fait que, le temps de vie de l'état triplet est de l'ordre de quelques microsecondes, largement supérieur à celui de l'état singulet (quelques nanosecondes).⁵

En second lieu, l'électron peut dépenser l'énergie acquise par voie radiative en retournant vers l'état de plus basse énergie tout en émettant un photon. Dans ce contexte, deux processus différents sont identifiés : d'une part la fluorescence (retour de l'électron de son état singulet excité vers l'état fondamental) et d'autre part la phosphorescence (retour de l'état triplet excité vers l'état fondamental) (Figure 2)

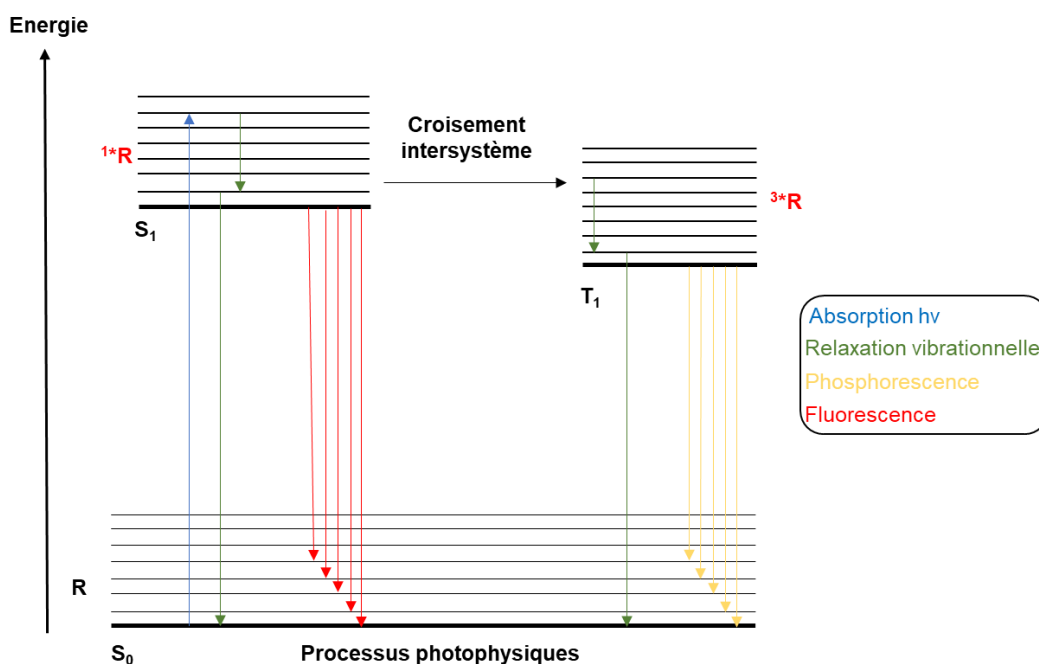


Figure 2 : Le diagramme de Jablonski illustrant les processus physiques de l'absorption et de l'émission

D'une façon générale, les photosensibilisateurs, possédant un état triplet accessible et un processus de croisement intersystème plus favorisé que la fluorescence, peuvent être employés dans des transformations chimiques en tant que photocatalyseurs.

1.2. Processus photochimiques

Lorsqu'un photocatalyseur absorbe un photon, un électron de son orbitale la plus haute occupée (HOMO) sera transféré vers l'orbitale la plus basse vacante (LUMO). Par conséquent, un croisement intersystème aura lieu vers l'état triplet T₁, permettant à la molécule de promouvoir des interactions avec d'autres espèces chimiques dans son entourage.

En effet, le photosensibilisateur dans son état triplet est capable d'effectuer soit un transfert d'énergie vers d'autres molécules inactives, soit un transfert monoélectronique dans des processus d'extinction oxydantes ou réductrices (Schéma 3).

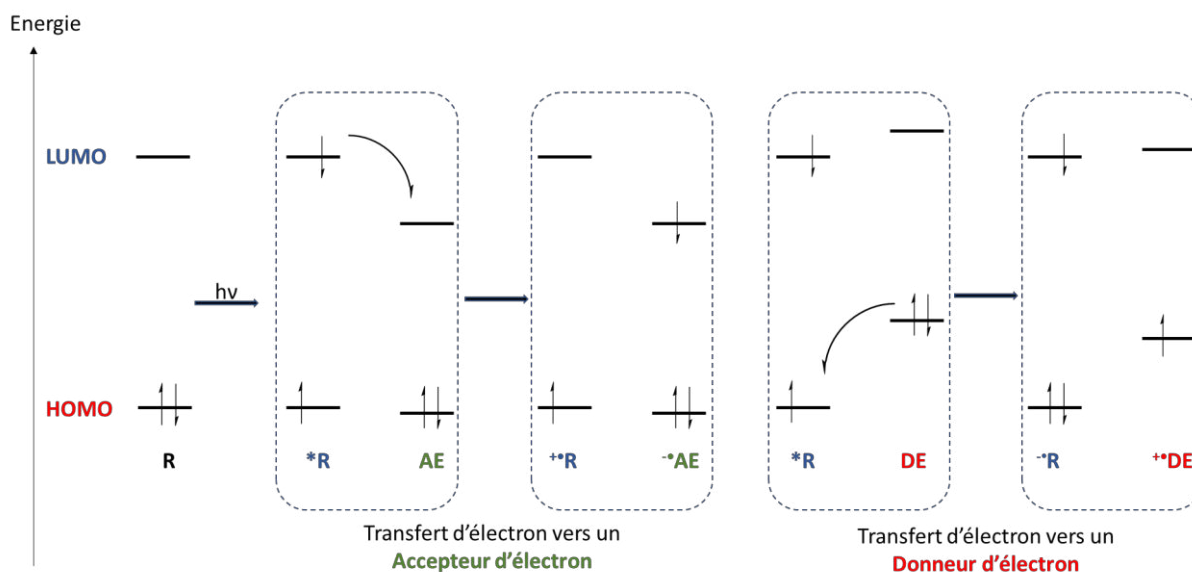


Schéma 3 : Transfert d'électron du photosensibilisateur vers une autre molécule dans son état fondamental.

Le transfert monoélectronique de l'état triplet d'un photosensibilisateur dépend principalement de la nature électronique des espèces chimiques présentes dans le milieu réactionnel, et de la différence entre les potentiels redox des deux partenaires.

En effet, le transfert d'électron peut avoir lieu soit de l'orbitale HOMO du photosensibilisateur vers l'orbitale LUMO d'un accepteur d'électron, soit de l'orbitale HOMO d'un donneur d'électron vers l'HOMO du photosensibilisateur. Ainsi, des espèces radicalaires hautement réactives, possédant des électrons célibataires dans leurs orbitales moléculaires, sont formées, favorisant par la suite les interactions chimiques dans le milieu réactionnel (Schéma 3).

Dans un scénario différent, les molécules excitées peuvent transmettre leur énergie vers une deuxième espèce inactive *via* un échange électronique simultané intermoléculaire (Schéma 4). Ce scénario est présent dans le mécanisme de la photosynthèse qui repose sur le transfert d'énergie lumineuse absorbée par la chlorophylle vers le centre de synthèse des glucides.

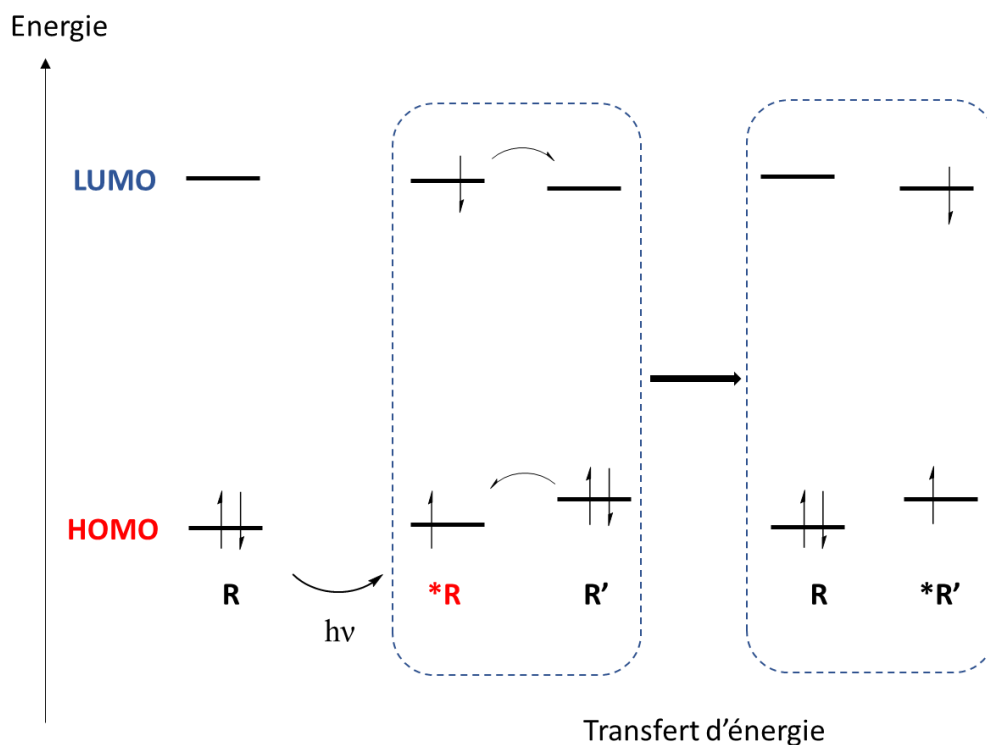


Schéma 4 : Transfert d'énergie du photosensibilisateur vers une autre molécule dans son état fondamental.

2. Les photocatalyseurs

En général, la réactivité d'un photocatalyseur dans son état excité dépend des potentiels redox des autres molécules présentes dans le milieu réactionnel.⁶ En présence d'un accepteur d'électron (AE), le photocatalyseur peut céder son électron célibataire pour se transformer en un radical cation, qui, à son tour, oxyde un donneur d'électron (DE) afin de revenir à son état électronique fondamental. De la même manière, le photocatalyseur se réduit en présence d'un DE et forme le radical anion correspond, qui effectuera par la suite la réduction monoélectronique d'un second AE réalisant ainsi un cycle photocatalytique complet (Schéma 5).

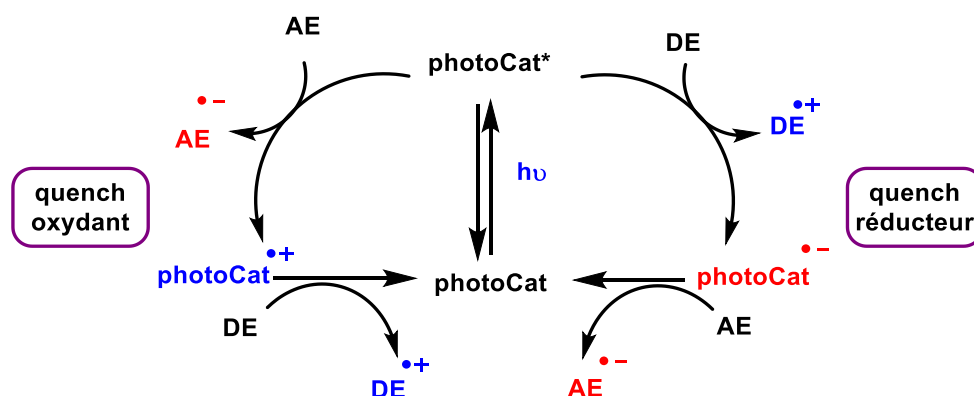


Schéma 5 : Cycle oxydatif et réducteur du photocatalyseur.

2.1. Photocatalyseurs organométalliques

Le domaine de la catalyse photorédox est largement dominé par l'utilisation de photocatalyseurs à base des métaux comme le ruthénium^{7,8} et l'iridium.⁹ Ces complexes possèdent des groupements polypyridyle comme ligands permettant l'absorption de la lumière visible grâce à leur système aromatique conjugué (Schéma 6).

Plus précisément, lors de l'absorption de la lumière, les complexes métalliques subissent un transfert de charge de l'« HOMO » du centre métallique vers le « LUMO » des ligands, produisant ainsi un état excité à longue durée de vie, et ainsi à forte réactivité.^{10,11}

En effet, ces photocatalyseurs ont été largement employés dans diverses procédures réactionnelles en chimie organique, inorganique, et chimie des matériaux. A titre d'exemples, l'oxydation de l'eau en dihydrogène et dioxygène,¹² la réduction du dioxyde de carbone en méthane.¹³ Par ailleurs, ces composés sont utilisés comme photosensibilisateurs dans les cellules solaires,¹⁴ et en tant que photo-amorceurs dans des réactions de polymérisation.^{15,16}

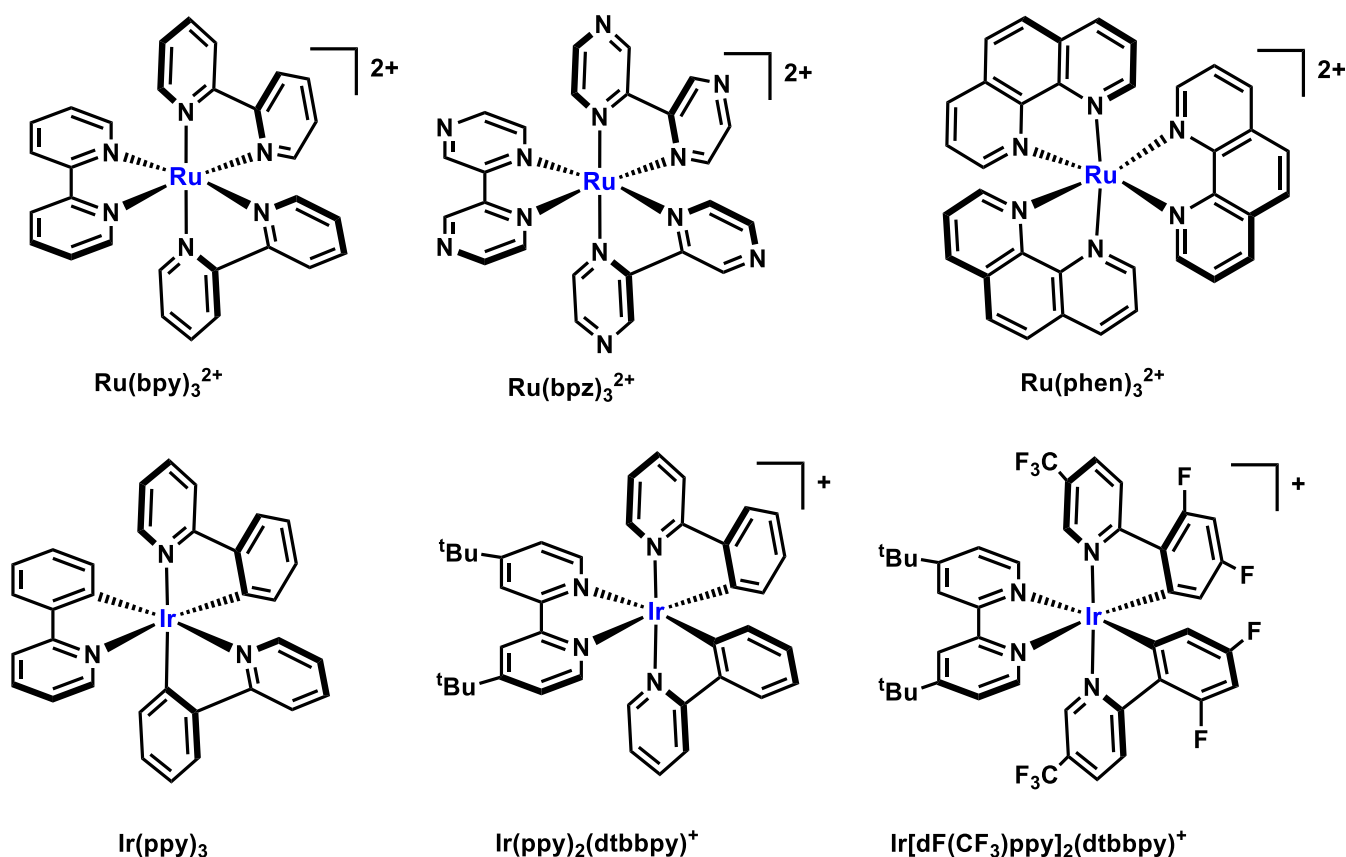


Schéma 6 : Exemples de photocatalyseurs à base des métaux de transition (Ru et Ir).

2.1.1. Exemples des réactions catalysées par des photocatalyseurs métalliques

Les photocatalyseurs métalliques ont été largement utilisés dans les réactions organiques par de nombreux groupes de recherche. Par exemple, Stephenson et ses collaborateurs ont développé en 2014 une réaction photocatalytique chimiosélective pour la synthèse d'alcaloïdes biologiquement actifs, comme la (-)-Pseudovincadifformine, à partir de son précurseur, la (+)-cathranthine (Schéma 7). Cette méthode douce remplace les procédures classiques exigeant des conditions réactionnelles dures (reflux, milieu acide, ...), et permet ainsi l'obtention des composés biologiques avec les rendements les plus élevés signalés à ce jour.

Les auteurs postulent que l'état excité du photocatalyseur $[Ir(dF(CF_3)ppy)_2(dtbbpy)PF_6]^*$ est capable d'oxyder la (+)-cathranthine par un transfert monoélectronique afin de favoriser la formation des structures moléculaires plus complexes.¹⁷

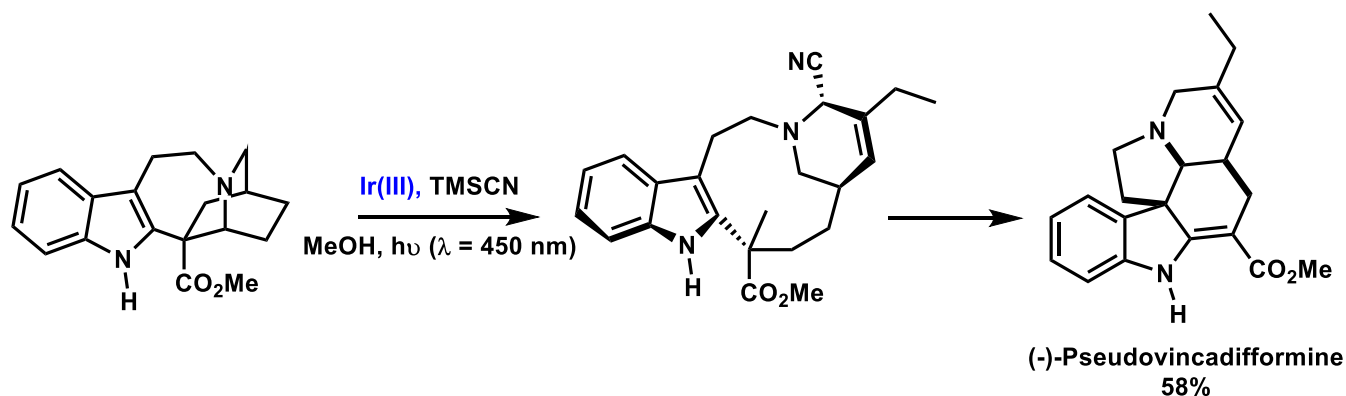


Schéma 7 : Synthèse de la (-)-Pseudovincadifformine.

En 2012, Zheng et ses collaborateurs ont utilisé le photocatalyseur $[\text{Ru}(\text{bpz})_3](\text{PF}_6)_2$ pour réaliser une cycloaddition régiosélective intermoléculaire [3+2] d'oléfines à partir d'amines mono- et bicycliques. Dans ce contexte, le Ru(II) s'est avéré efficace dans l'oxydation monoélectronique des amines en radical cations correspondants, et ce, en évitant à la fois l'utilisation d'un oxydant puissant tel que le nitrate d'ammonium et de cérium(IV), et l'irradiation UV habituellement nécessaire pour ce type d'activation (Schéma 8).¹⁸

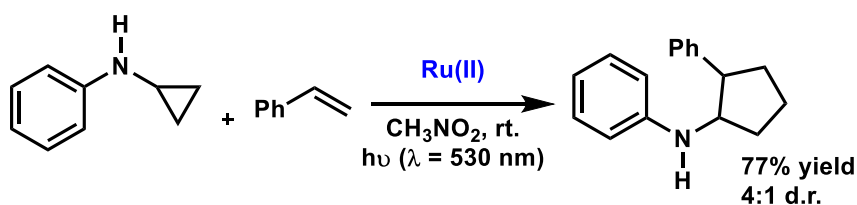


Schéma 8 : Cycloaddition [3+2] de la cyclopropylamine avec le phényléthylène.

2.2. Les photocatalyseurs organiques

Comme illustré dans les exemples précédents, les études récentes en catalyse photorédox portent principalement sur l'application de la réactivité des complexes métalliques dans les transformations chimiques. Cependant, le coût de ces catalyseurs métalliques reste élevé, ce qui les rend moins convenables pour des synthèses à grande échelle dans le cadre industriel. Par conséquent, l'attention des chercheurs s'est portée sur le développement des procédés

photocatalytiques basés sur l'utilisation des organo-photocatalyseurs comme outils alternatifs et écoresponsables.

Dès lors, les photocatalyseurs organiques présentent des propriétés photophysiques et électrochimiques permettant l'accès à des voies de synthèse inédites.¹⁹ Parmi ceux figurent le sel d'acridinium, le triphenylpyrylium, le 2,4,5,6-Tetrakis(3,6-dichloro-9H-carbazol-9-yl)isophthalonitrile (Cl-4CzIPN), l'Eosin Y, et encore le rose bengal (Schéma 9).²⁰

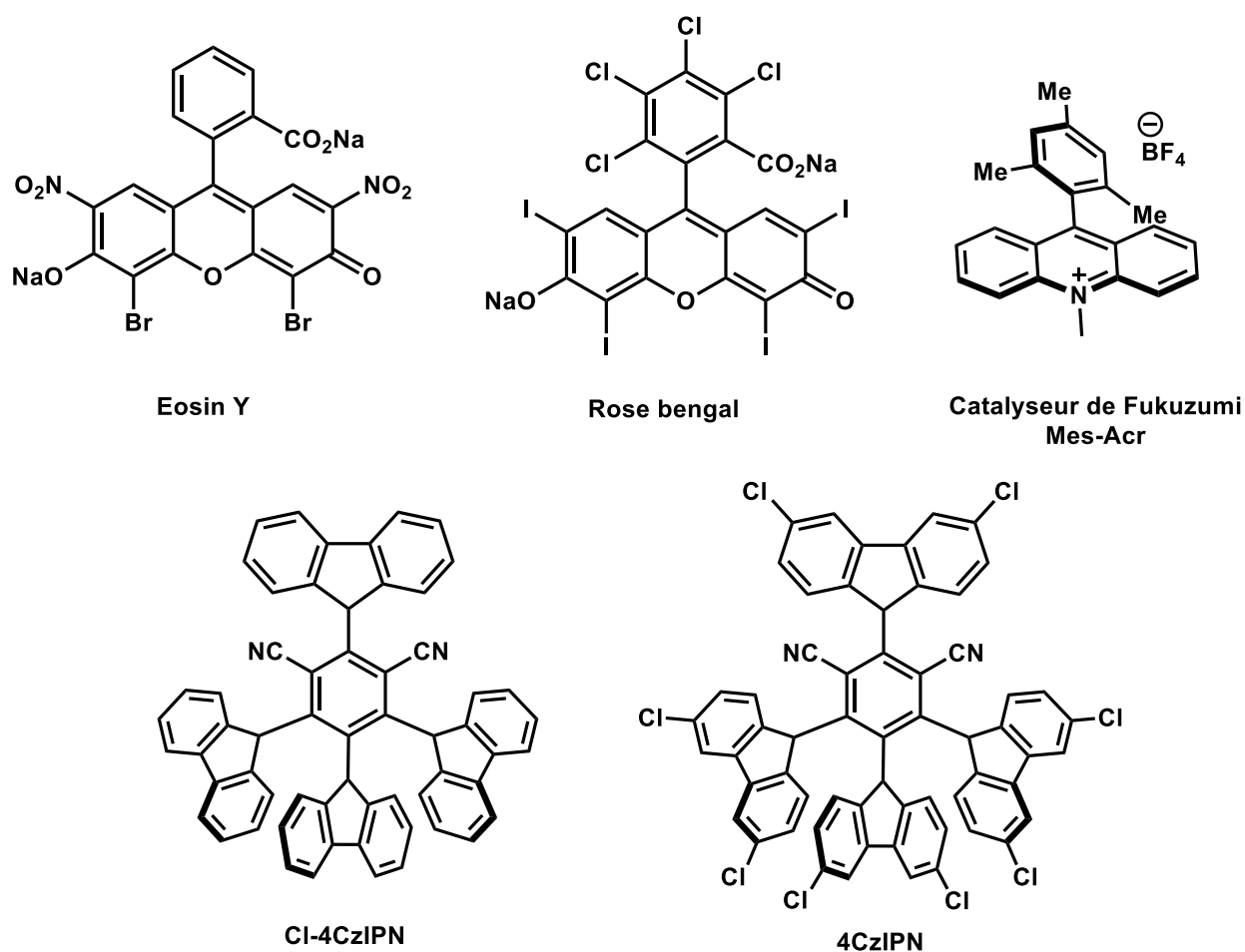


Schéma 9 : Photocatalyseurs organiques.

2.2.1. Exemples des réactions catalysées par des photocatalyseurs organiques

En 2015, le groupe de König a rapporté une méthode photochimique organique pour la préparation des vinyle sulfones. En effet, l'état excité du photocatalyseur [Eosine Y]* oxyde des aryles sulfinates et facilite ainsi le couplage du radical sulfonyle avec les alcènes. Cette

approche a permis le remplacement des méthodes traditionnelles faisant appel à l'emploi de catalyseurs organométalliques. (Schéma 10).²¹

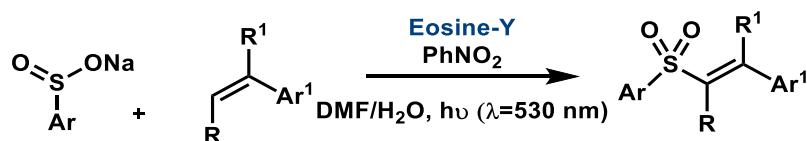


Schéma 10 : Photoaddition des radicaux sulfinyles sur les alcènes.

L'éosine Y s'est ainsi révélée être un photocatalyseur efficace, de plus, sa disponibilité commerciale et son faible coût ont fait appel à son utilisation dans divers procédés, tel que la trifluorométhylation des cétones avec des rendements de l'ordre de 80%, largement supérieurs à ceux obtenus en présence du photocatalyseur métallique $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ (Schéma 11).²²

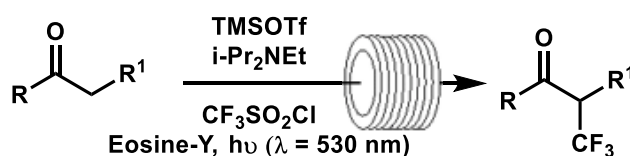


Schéma 11: Trifluorométhylation des cétones.

3. Objectifs de la thèse

En somme, la catalyse photoredox s'est montrée efficace dans le développement de plusieurs processus chimiques allant de la synthèse organique classique, à la synthèse de molécules complexes. Les travaux menés pendant ces trois années de thèse ont visé à tirer profit de cette technologie afin de développer de nouvelles méthodologies de synthèse.

Dans ce contexte nous avons dans un premier temps (chapitre 2) mis en évidence la réactivité réductrice inédite du catalyseur de Fukuzumi dans la synthèse des composés polyaromatiques (Schéma 12). Ces travaux ont fait l'objet d'une publication dans le périodique *European Journal of Organic Chemistry* dans un numéro spécial dédié à la photocatalyse.²³

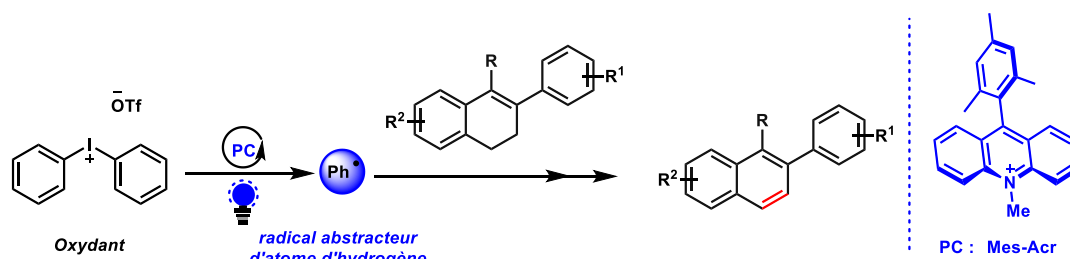


Schéma 12: La réaction d'aromatisation photocatalytique.

Dans un troisième chapitre, une nouvelle approche photocatalytique pour la fonctionnalisation des hétéroarènes azotés en l'absence d'oxydant et d'acide de Brønsted sera détaillée. La réaction est menée à température ambiante et utilise les sels de *N*-méthoxypyridiniums comme précurseurs radicalaires et partenaires électrophiles de la réaction de fonctionnalisation des hétéroarènes. La première partie de ce chapitre portera sur l'étude de la réaction d'alkylation de dérivés de pyridines et quinoléines (réaction de Minisci) par des cycloalcanes non activées (Schéma 13). Cette nouvelle méthodologie a fait l'objet d'une publication dans le journal *Organic Letters*.²⁴

Ce même concept a été également appliqué pour l'hydroxyméthylation et la silylation photocatalytique des hétérocycles azotés. Ces réactions sont peu développées dans la littérature malgré leur importance capitale dans la synthèse organique et en chimie médicinale (Schéma 13). Les résultats de ces travaux ont fait l'objet d'une publication dans le journal *ACS Catalysis*.

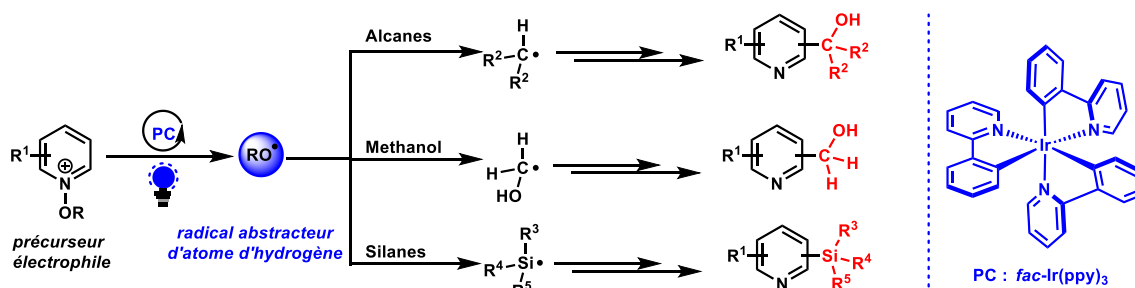


Schéma 13: La réaction de Minisci photocatalytique.

Enfin, le quatrième et dernier chapitre exposera des résultats préliminaires dans la chimie de Minisci multicomposant, constituant ainsi la première méthode de synthèse de bicyclopentanes hétéroarylés par voie photocatalytique. Dans ce contexte, la méthode décrite ne nécessite pas l'utilisation du photocatalyseur et s'appuie sur l'efficacité des complexes à transfert de charge dans la réalisation de cette réaction (Schéma 14).

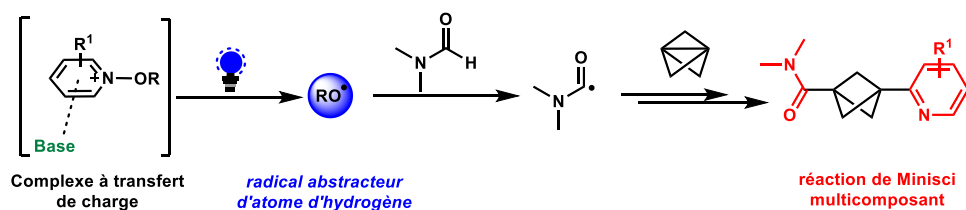


Schéma 14: La réaction de Minisci multicomposant photocatalytique.

4. Références

- (1) Pascolutti, M.; Quinn, R. J. Natural Products as Lead Structures: Chemical Transformations to Create Lead-like Libraries. *Drug Discovery Today* **2014**, *19* (3), 215–221. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2013.10.013>.
- (2) Albini, A.; Fagnoni, M. 1908: Giacomo Ciamician and the Concept of Green Chemistry. *ChemSusChem* **2008**, *1* (1–2), 63–66. <https://doi.org/10.1002/cssc.200700015>.
- (3) Sun, A.; McAtee, R.; McClain, E.; Stephenson, C. Advancements in Visible-Light-Enabled Radical C(Sp)²–H Alkylation of (Hetero)Arenes. *Synthesis* **2019**, *51* (05), 1063–1072. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1611658>.
- (4) Duncton, M. A. J. Minisci Reactions: Versatile CH-Functionalizations for Medicinal Chemists. *Med. Chem. Commun.* **2011**, *2* (12), 1135. <https://doi.org/10.1039/c1md00134e>.
- (5) Lakowicz, J. R. *Principles of Fluorescence Spectroscopy*; Springer Science & Business Media, 2013.
- (6) Shaw, M. H.; Twilton, J.; MacMillan, D. W. C. Photoredox Catalysis in Organic Chemistry. *J. Org. Chem.* **2016**, *81* (16), 6898–6926. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.6b01449>.
- (7) Juris, A.; Balzani, V.; Belser, P.; von Zelewsky, A. Characterization of the Excited State Properties of Some New Photosensitizers of the Ruthenium (Polypyridine) Family. *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64* (7), 2175–2182. <https://doi.org/10.1002/hlca.19810640723>.
- (8) Prier, C. K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W. C. Visible Light Photoredox Catalysis with Transition Metal Complexes: Applications in Organic Synthesis. *Chem. Rev.* **2013**, *113* (7), 5322–5363. <https://doi.org/10.1021/cr300503r>.

- (9) Narayanam, J. M. R.; Stephenson, C. R. J. Visible Light Photoredox Catalysis: Applications in Organic Synthesis. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40* (1), 102–113. <https://doi.org/10.1039/B913880N>.
- (10) Campagna, S.; Puntoriero, F.; Nastasi, F.; Bergamini, G.; Balzani, V. Photochemistry and Photophysics of Coordination Compounds: Ruthenium. In *Photochemistry and Photophysics of Coordination Compounds I*; Balzani, V., Campagna, S., Eds.; Topics in Current Chemistry; Springer: Berlin, Heidelberg, 2007; pp 117–214. https://doi.org/10.1007/128_2007_133.
- (11) Teegardin, K.; Day, J. I.; Chan, J.; Weaver, J. Advances in Photocatalysis: A Microreview of Visible Light Mediated Ruthenium and Iridium Catalyzed Organic Transformations. *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20* (7), 1156–1163. <https://doi.org/10.1021/acs.oprd.6b00101>.
- (12) Graetzel, M. Artificial Photosynthesis: Water Cleavage into Hydrogen and Oxygen by Visible Light. *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14* (12), 376–384. <https://doi.org/10.1021/ar00072a003>.
- (13) Takeda, H.; Ishitani, O. Development of Efficient Photocatalytic Systems for CO₂ Reduction Using Mononuclear and Multinuclear Metal Complexes Based on Mechanistic Studies. *Coordination Chemistry Reviews* **2010**, *254* (3–4), 346–354. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2009.09.030>.
- (14) Singh, A.; Kubik, J. J.; Weaver, J. D. Photocatalytic C–F Alkylation; Facile Access to Multifluorinated Arenes. *Chem. Sci.* **2015**, *6* (12), 7206–7212. <https://doi.org/10.1039/C5SC03013G>.
- (15) Lowry, M. S.; Bernhard, S. Synthetically Tailored Excited States: Phosphorescent, Cyclometalated Iridium(III) Complexes and Their Applications. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12* (31), 7970–7977. <https://doi.org/10.1002/chem.200600618>.

- (16) Zivic, N.; Bouzrati-Zerelli, M.; Kermagoret, A.; Dumur, F.; Fouassier, J.-P.; Gigmes, D.; Lalevée, J. Photocatalysts in Polymerization Reactions. *ChemCatChem* **2016**, 8 (9), 1617–1631. <https://doi.org/10.1002/cctc.201501389>.
- (17) Beatty, J. W.; Stephenson, C. R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136 (29), 10270–10273. <https://doi.org/10.1021/ja506170g>.
- (18) Maity, S.; Zhu, M.; Shinabery, R. S.; Zheng, N. Intermolecular [3+2] Cycloaddition of Cyclopropylamines with Olefins by Visible-Light Photocatalysis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51 (1), 222–226. <https://doi.org/10.1002/anie.201106162>.
- (19) Romero, N. A.; Nicewicz, D. A. Organic Photoredox Catalysis. *Chem. Rev.* **2016**, 116 (17), 10075–10166. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.6b00057>.
- (20) Turro, N. J.; Ramamurthy, V.; Ramamurthy, V.; Scaiano, J. C. *Principles of Molecular Photochemistry: An Introduction*; University Science Books, 2009.
- (21) Meyer, A. U.; Jäger, S.; Prasad Hari, D.; König, B. Visible Light-Mediated Metal-Free Synthesis of Vinyl Sulfones from Aryl Sulfinates. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357 (9), 2050–2054. <https://doi.org/10.1002/adsc.201500142>.
- (22) Cantillo, D.; de Frutos, O.; Rincón, J. A.; Mateos, C.; Kappe, C. O. Continuous Flow α -Trifluoromethylation of Ketones by Metal-Free Visible Light Photoredox Catalysis. *Org. Lett.* **2014**, 16 (3), 896–899. <https://doi.org/10.1021/ol403650y>.
- (23) Rammal, F.; Gaumont, A.-C.; Lakhdar, S. Metal-Free Visible-Light-Mediated Aromatization of 1,2-Dihydronaphthalenes. *European Journal of Organic Chemistry* **2020**, 2020 (10), 1482–1485. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201901410>.
- (24) Rammal, F.; Gao, D.; Boujnah, S.; Gaumont, A.; Hussein, A. A.; Lakhdar, S. Visible-Light-Mediated C–H Alkylation of Pyridine Derivatives. *Org. Lett.* **2020**. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.0c02863>

Chapitre 2 : Aromatisation photoinduite des 1,2-dihydronaphtalènes

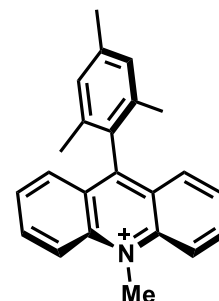
Les naphtalènes polyaromatiques sont des structures moléculaires privilégiées présentes dans de nombreuses molécules biologiquement actives et dans des matériaux fonctionnels.¹ À cet égard, l'élaboration de protocoles simples et pratiques pour accéder à ces molécules a été et reste l'objet de nombreuses études. En général, la plupart des méthodologies de synthèses de ces molécules reposent sur la formation d'un ou deux anneaux à six membres par des méthodes classiques (Diels-Alder ou Friedel-Crafts) ou par des cyclisations métallocatalysées.² On peut également y accéder par l'aromatisation des 1,2-dihydronaphtalènes. Cette dernière approche a suscité un intérêt remarquable, évidemment en raison du développement de méthodes simples pour la synthèse d'une grande variété de 1,2-dihydronaphtalènes.³

Compte tenu de l'importance de ces molécules aromatiques, notamment en science des matériaux, le développement d'une méthode simple, douce et efficace est nécessaire. Étant donné que la déshydrogénation des DHNs implique un processus à deux protons et deux électrons, nous avons estimé que cela pourrait être réalisé d'une façon photocatalytique par l'association d'un oxydant et d'un photocatalyseur sous irradiation par la lumière visible.⁴

Dans ce contexte, nous avons étudié dans ce chapitre, la réactivité photocatalytique du catalyseur de Fukuzumi en présence du diphényliodonium triflate dans la réaction d'aromatisation des dihydronaphtalènes.

1. Le catalyseur de Fukuzumi : 10-methyl-9-mesithylacridinium

Les sels d'acridinium sont connus par le fort pouvoir oxydant de leurs états excités,⁵ on cite à titre d'exemple : 10-methylacridinium, 10-methyl-9-phenylacridinium, acridine orange et acriflavin. En particulier, le 10-methyl-9-mesithylacridinium (Mes-Acr), synthétisé et caractérisé en 2004 par le groupe de Fukuzumi,⁶ était largement employé durant ces dernières années dans diverses réactions



catalyseur de Fukuzumi
Mes-Acr
 λ_{max} 430 nm

organiques en raison de ses propriétés photophysiques intéressantes. Plus précisément, une partie donneuse d'électron (le groupe mesityl) est liée directement à la partie accepteuse d'électron (l'acridinium). Or, ces deux fragments se trouvent dans des plans géométriques perpendiculaires, ce qui inhibe la délocalisation électronique entre les deux parties et augmente la durée de vie de l'état excité.

Par ailleurs, lors de l'absorption d'un photon dans la zone de lumière bleu ($\lambda \approx 450$ nm), un transfert monoélectronique aura lieu de l'état excité triplet de la partie mesityl, vers l'état excité singulet de la partie acridinique. Ceci entraîne la formation du $\text{Mes}^{\bullet}\text{-Acr}^{+}$, caractérisé par un pouvoir oxydant très puissant ($E_{\text{ox}} = +2.07$ V vs. SCE dans le MeCN), capable d'oxyder des oléfines ainsi que des noyaux aromatiques comme le montre le Schéma 1.

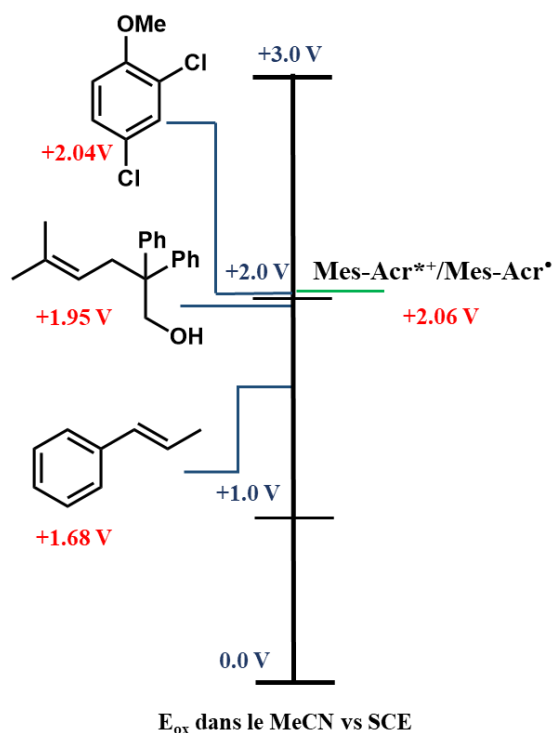
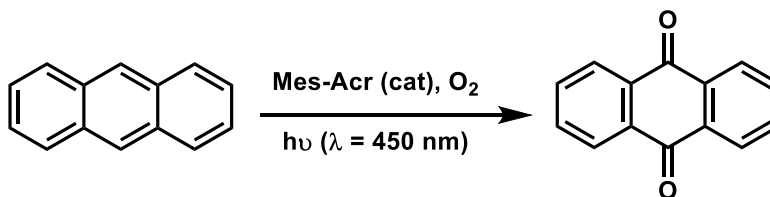


Schéma 1 : Comparaison des potentiels d'oxydation des différents composés par rapport au $(Mes-Acr)^{*\bullet}$ dans le MeCN vs. SCE.

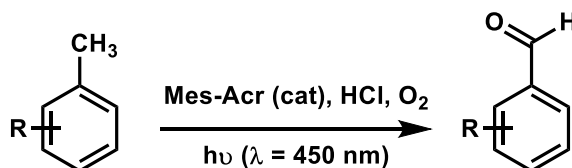
1.1. Le catalyseur de Fukuzumi : un oxydant puissant

Fukuzumi *et al.* ont démontré la réactivité oxydante du Mes-Acr (**1**) en réalisant de nombreuses transformations chimiques. Par exemple, l'oxydation de noyaux aromatiques,⁷ la production de dihydrogène à partir de l'eau,⁸ l'oxydation du toluène,⁹ la chloration des méthylbenzène¹⁰ et autres réactions (Schéma 2).

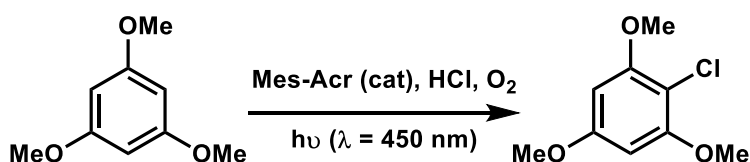
Oxydation des aromatiques



Oxydation du toluène



Chloration des aromatiques



Production de dihydrogène

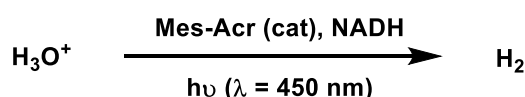
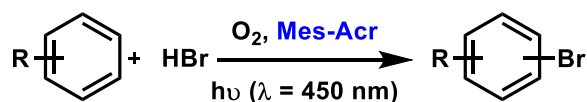


Schéma 2: La multiréactivité du photocatalyseur de Fukuzumi

En 2011, le groupe de Fukuzumi a impliqué le **1** dans la réaction de mono-bromination sélective des cycles aromatiques en présence du HBr. Cela a permis de remplacer les agents de bromination classiques tel que le brome élémentaire et le *N*-bromosuccinimide (NBS), connues pour leur faible sélectivité (Schéma 3).¹¹

L'état excité du (Mes-Acr)* s'est révélé puissante pour induire une oxydation monoélectronique des dérivés aromatiques, générant ainsi le radical cation correspondant. Ce dernier est piégé par l'anion bromure pour former l'intermédiaire radicalaire aromatique qui, après un transfert d'hydrogène (HAT) du radical HO₂•, produit l'arène bromé souhaité.



Mécanisme proposé

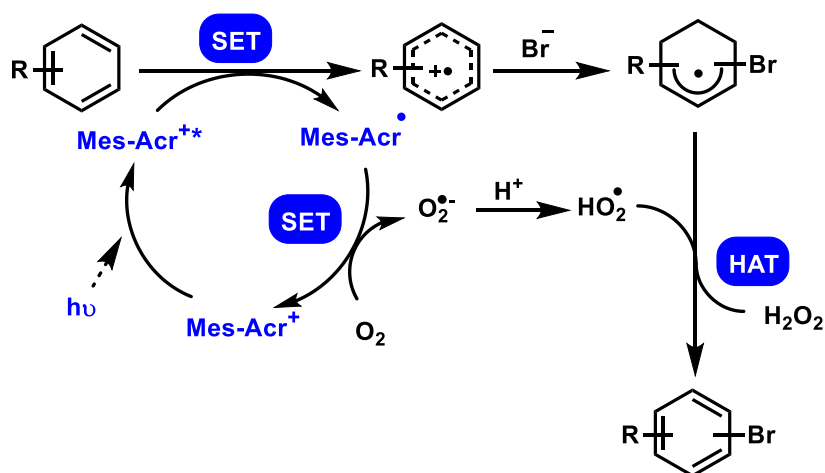


Schéma 3 : Bromination des noyaux aromatiques.

Suite à ces travaux, les auteurs ont décrit la première oxydation aérobie des cyclohexanes non activés sans métaux, en présence du Mes-Acr et de l'ion chlorure comme source d'agent de transfert d'hydrogène.¹²

En effet, le photocatalyseur excité Mes-Acr* subit une réduction monoélectronique par l'anion chlorure afin de générer le radical chloré correspond Cl[•], capable d'extraire un hydrogène du cyclohexane pour former le radical cyclohexyle. Ce dernier est piégé ensuite par l'oxygène de l'air pour donner lieu à un radical peroxyde, qui, lors d'un réarrangement intramoléculaire, aboutit à la formation des produits oxygénés en question (cyclohexanol, cyclohexanone) (Schéma 4).



Mécanisme proposé

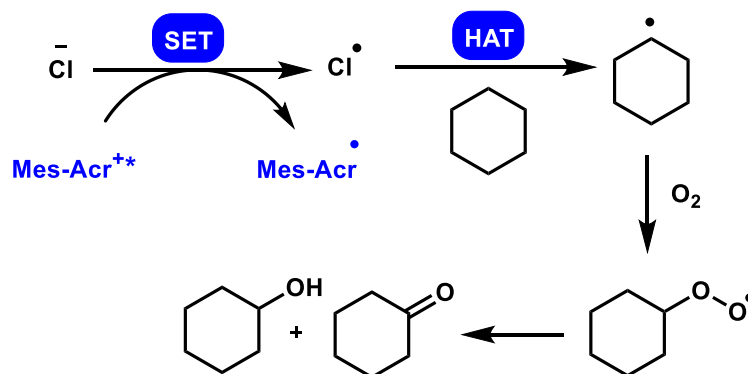
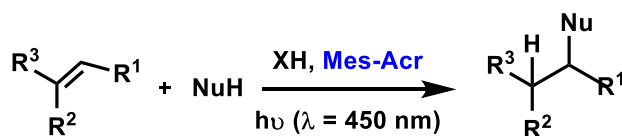


Schéma 4 : Oxydation photocatalytique du cycloalcane.

Dans le même contexte, Nicewicz *et al.* ont décrit une série des réactions d'hydro fonctionnalisation *anti*-Markovnikov des oléfines catalysés par Mes-Acr.^{13, 14, 15, 16, 17}

En particulier, le catalyseur de Fukuzumi oxyde la double liaison, afin de former l'intermédiaire radical cation correspondant (Schéma 5). Par conséquent, le nucléophile présent dans le milieu réagit sur le carbocation, et le radical formé effectue un transfert d'hydrogène à partir d'un donneur d'hydrogène XH (alcools, amines, hydrosilanes) afin de fournir l'alcène fonctionnalisé et le radical X $^\bullet$. Ce dernier pourra servir comme oxydant pour assurer la fermeture du cycle catalytique.



(XH : donneur d'hydrogène)

Mécanisme proposé

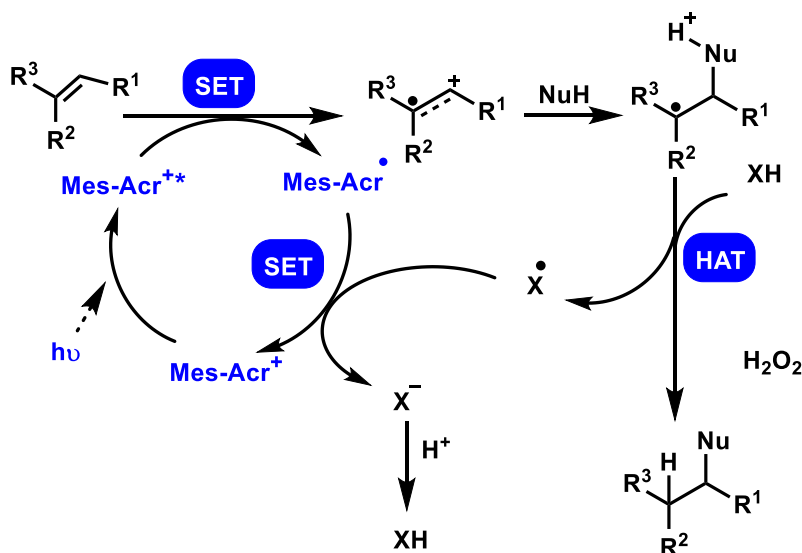
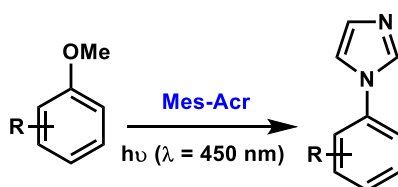


Schéma 5 : Hydrofonctionnalisation photocatalytique des alcènes.

En 2017, le même groupe a démontré l'efficacité du Mes-Acr dans la substitution nucléophile aromatique des anisoles impliquant le clivage d'une liaison carbone-oxygène.¹⁸

Comme discuter auparavant, l'état excité du photocatalyseur peut oxyder le noyau aromatique (anisole) en radical cation **2**. Cependant, le radical aromatique **3** résultant lors de l'attaque du nucléophile (imidazole) subit une réaromatisation réductrice à l'aide de la forme réduite du catalyseur, suivie par une libération du méthanol, afin de fournir l'arène fonctionnalisé désiré (Schéma 6).



Mécanisme proposé

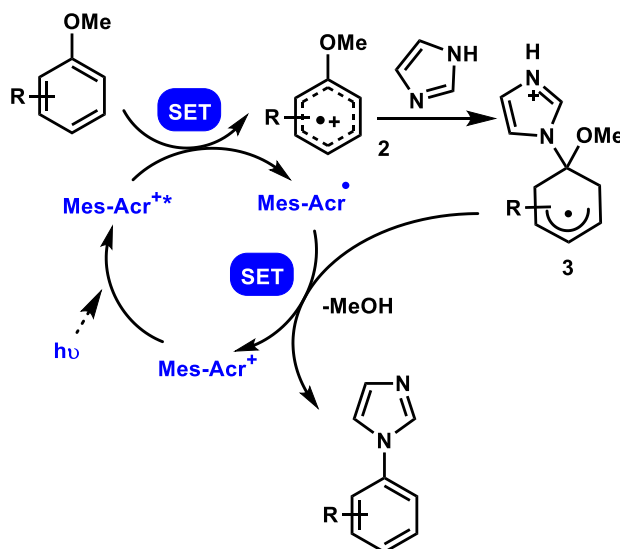


Schéma 6 : La réaction de fonctionnalisation des anisoles.

D'un point de vue mécanistique, toutes les réactions décrites précédemment se déroulent selon un mécanisme de type « quench » réducteur, dont le photocatalyseur de Fukuzumi est réduit après un transfert monoélectronique oxydatif.

1.2. L'activité réductrice du catalyseur de Fukuzumi

En 2016, notre équipe a mis en évidence le pouvoir réducteur du Mes-Acr lors de la réaction d'hydroposphination des alcènes activés. Cette nouvelle réactivité était observée après avoir associé le Mes-Acr à des composés ayant un potentiel rédox inférieur, tel que le diphenyliodonium triflate $E^\circ_{\text{red}} (-0.2 \text{ V vs SCE})$ (Schéma 7).¹⁹

Notamment, les auteurs ont employé le diphenyliodonium triflate (Ph_2IOTf) comme source de radical phényle, un agent de transfert d'hydrogène puissant, qui peut induire une hydroposphination des alcènes à partir des phosphonates (Schéma 7).

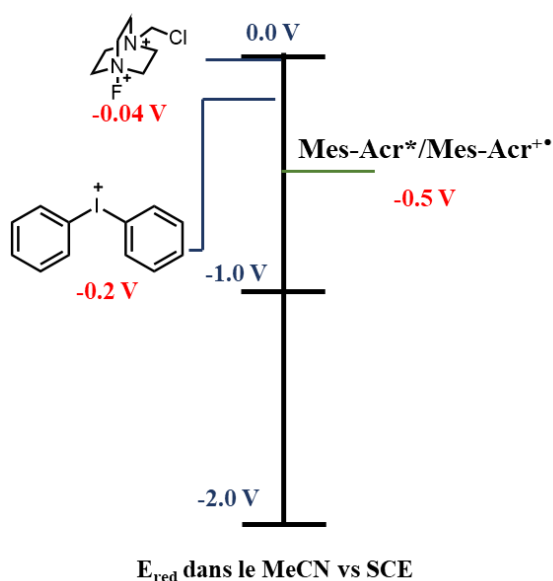
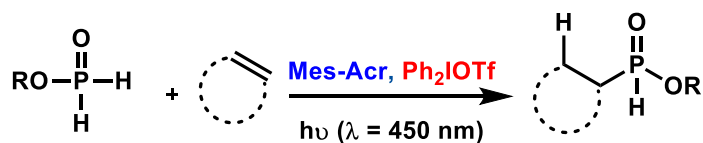


Schéma 7 : Comparaison des potentiels de réduction (vs. SCE) de différents composés par rapport au Mes-Acr dans MeCN.

En se basant sur les études mécanistiques effectuées (fluorescence, RPE, et détermination du rendement quantique) un mécanisme a été proposé (Schéma 8) :

Sous irradiation par une LED bleu, l'état excité du Mes-Acr^{•+} (Mes[•]-Acr⁺) effectue une réduction monoélectronique du Ph₂IOTf (**4**) pour générer le radical phényle Ph[•] ainsi que la forme oxydée du catalyseur Mes-Acr²⁺ (Mes⁺-Acr⁺). Ensuite, le radical Ph[•] réagit avec le phosphinate selon un processus à transfert d'hydrogène et fournit le radical phosphinoyle, qui sera piégé par l'alcène présent dans le milieu formant ainsi le radical carboné correspondant **5**. Un second transfert d'hydrogène aura lieu entre **5** et une autre molécule de phosphinate afin d'aboutir à la formation du produit désiré ainsi qu'un deuxième radical phosphinoyle selon un mécanisme radicalaire en chaîne.

Pour boucler le cycle catalytique, une oxydation de toluène a lieu produisant ainsi l'arène radical cation correspondant. Suite à une déprotonation, ce dernier se transforme en radical benzyle qui réagit avec l'oxygène de l'air pour former le benzaldéhyde.



Mécanisme proposé

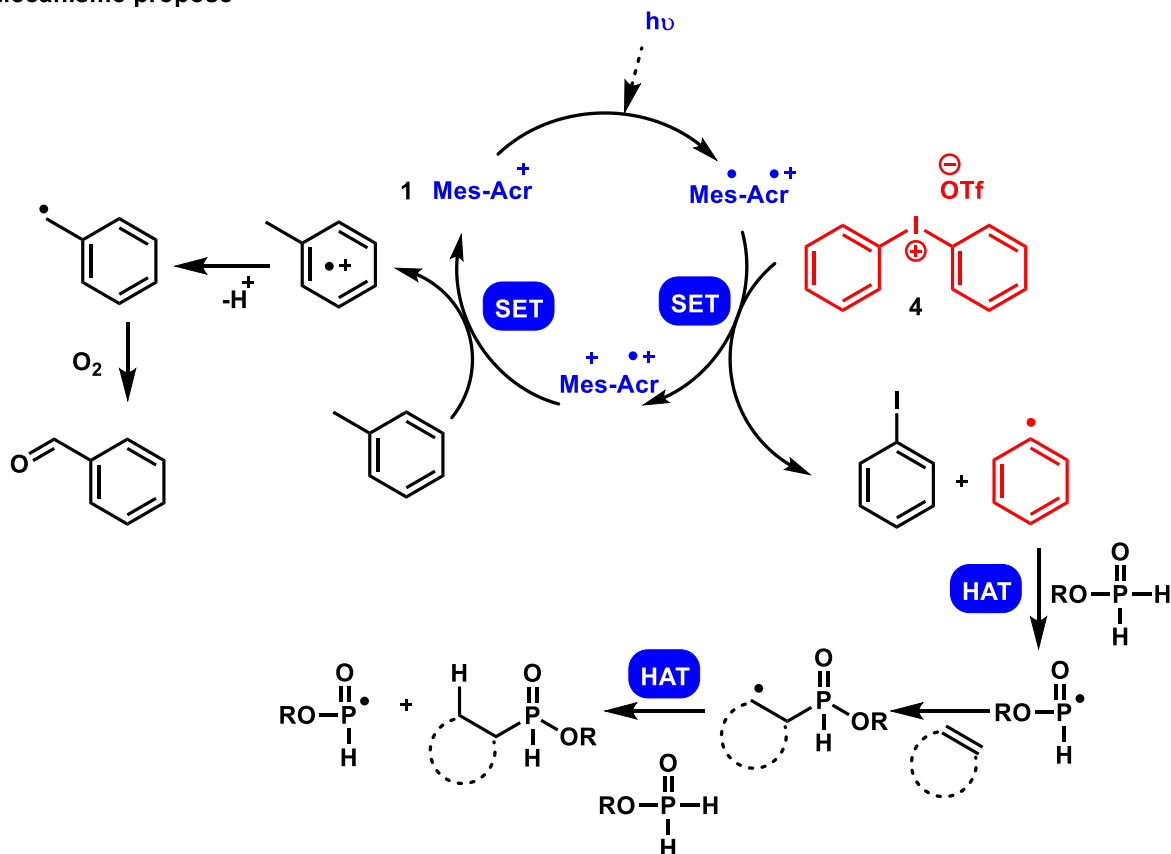


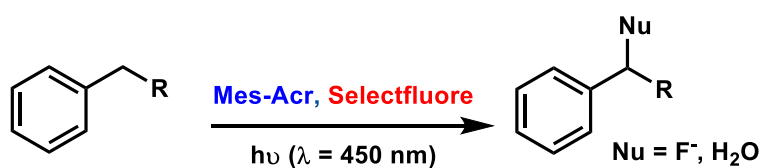
Schéma 8 : Hydrophosphination photocatalytique des alcènes.

Dans le même contexte, le groupe de Wu a confirmé cette hypothèse par des études photophysiques détaillées en montrant la capacité réductrice du photocatalyseur **1** en présence du selectfluore comme oxydant ($E_{\text{red}}^\circ = -0.04 \text{ V vs SCE}$) dans le but de fonctionnaliser des substrats benzyliques (Schéma 7).²⁰

En partant du même principe, le selectfluore est réduit par le catalyseur de Fukuzumi en ion fluorure et le radical cation centré sur l'azote (**6**). Ce dernier est un agent d'abstraction d'hydrogène puissant, capable d'abstraire un hydrogène benzylique pour former le radical correspondant, qui est ensuite oxydé monoélectroniquement par la forme oxydée du

photocatalyseur (Mes-Acr^{2+}) afin de former le carbocation benzylique souhaité. En présence de nucléophile (l'anion fluorure), ce carbocation est piégé pour donner le produit de substitution en question.

En raison de sa réactivité élevée, l'anion fluorure est compétitif avec tout autre nucléophile utilisé, à l'exception de l'eau qui peut solvater l'anion F^- et attaquer le carbocation benzylique pour former le carbonyle benzylique, ce qui limite la portée de la méthode (Schéma 9).



Mécanisme proposé

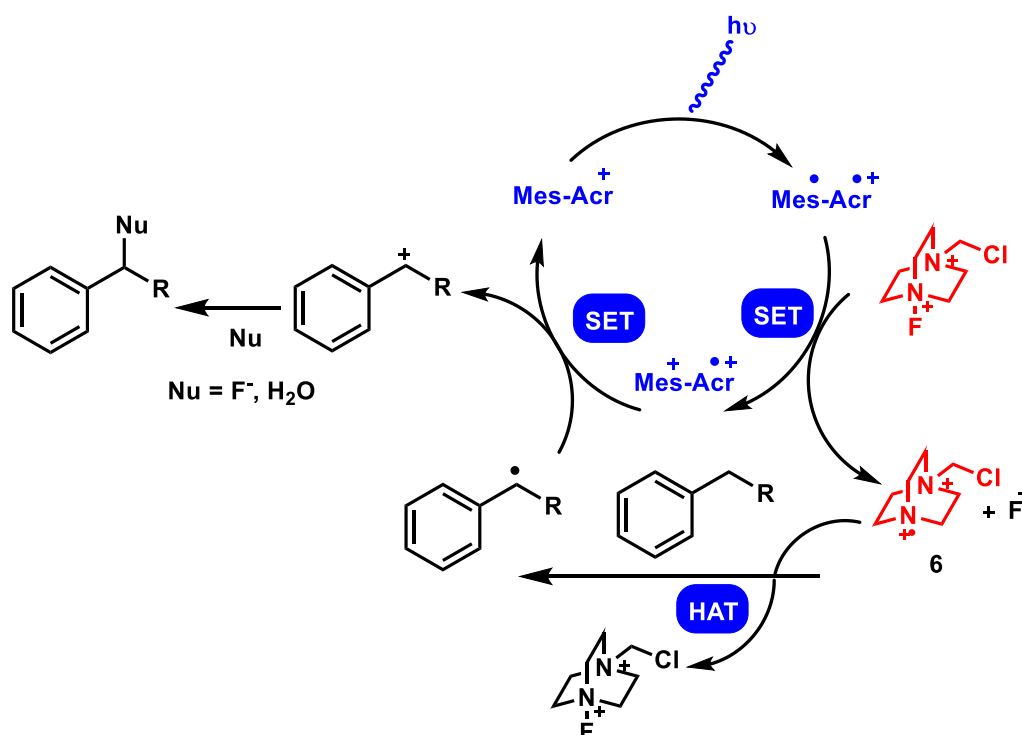


Schéma 9 : Mécanisme proposé pour la fluoration photocatalytique de composés benzyliques.

Il convient de noter qu'à part ces résultats, aucune autre réaction qui implique l'utilisation de catalyseur de Fukuzumi en tant que réducteur n'a été rapportée.

Cependant, nous avons estimé que le pouvoir oxydant caractéristique du $\text{Mes}^+-\text{Acr}^{++}$ produit lors de l'utilisation du catalyseur du Fukuzumi dans un processus réductif, peut promouvoir la génération de carbocations comme intermédiaires. Dans ce contexte, nous avons d'abord testé cette approche dans la réaction d'aromatisation des dihydronaphtalène, tenant compte de la capacité de **1** à générer de carbocations benzyliques et de favoriser la déshydrogénation (Schéma 10).

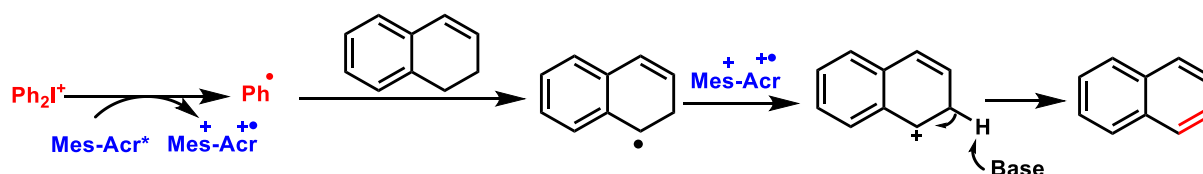


Schéma 10 : Approche proposée pour la réaction d'aromatisation des dihydronaphtalènes.

2. La réaction d'aromatisation

Les dérivés de naphthalènes substitués forment des motifs moléculaires essentiels dans les matériaux fonctionnalisés, tel que les fullerènes, les nanotubes de carbone (CNTs), et les graphènes connues pour leurs propriétés physiques et chimiques attrayantes (Schéma 11).¹

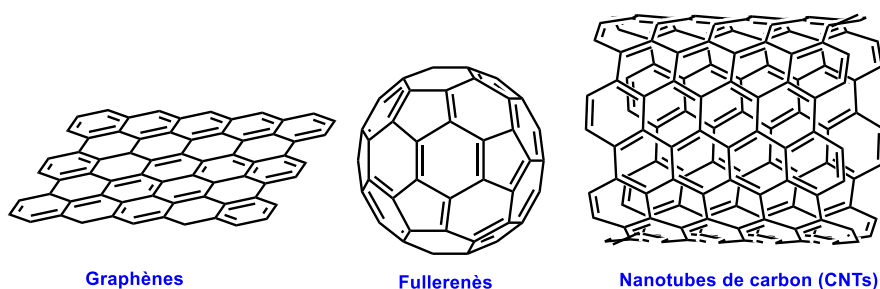


Schéma 11 : Des matériaux composés de molécules polyaromatiques.

Également, les naphthalènes peuvent être utilisés comme précurseurs pour la synthèse des systèmes cycliques aromatiques polynucléaires plus complexes, tels que les produits naturels biologiquement actifs (Schéma 12). Par exemple :

La Nanaomycine A : une molécule qui appartient à la famille des antibiotiques pyranonaphtoquinone et qui possède un squelette naphthoquinone.²¹

La Rifampicine : un dérivé synthétique de la Rifamycine B d'origine naturelle, est à la fois un agent antibactérien et antiviral largement utilisé dans le traitement de la tuberculose.^{22,23}

Le Gossypol racémique : un agent anti-fertilité oral chez les hommes et les animaux mâles. Il présente un potentiel pour le traitement des infections à VIH, des complications du diabète et du cancer. Cependant, il est intéressant de noter que le (R)-gossypol est plus efficace que son énantiomère (S)-gossypol contre les cellules tumorales et le VIH-1, alors que le résultat inverse est observé pour l'activité contre les virus de l'herpès simplex, de la grippe et du parainfluenza.²⁴

Molécules bioactives

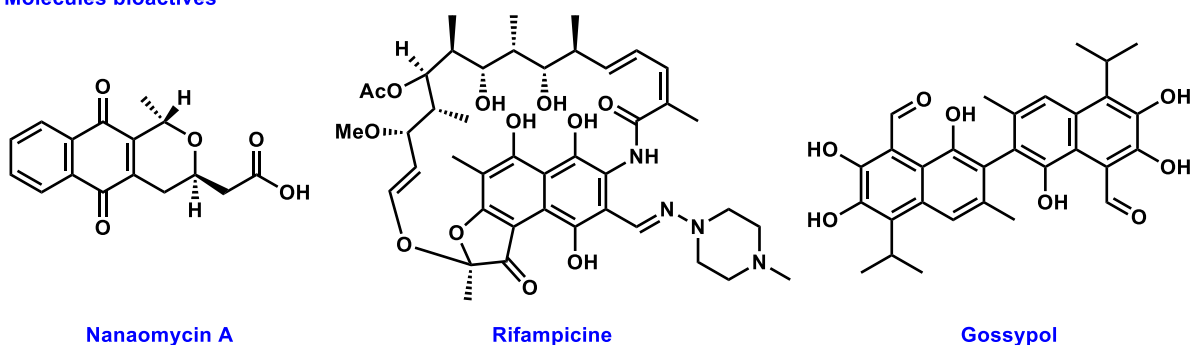


Schéma 12 : Molécules bioactives à base des composés polyaromatiques.

À cet égard, le développement d'un protocole simple pour accéder à ces molécules a toujours fait l'objet de nombreuses études. En effet, la synthèse de molécules aromatiques se fait principalement par déshydrogénation des dihydronaphtalène, ou par des réactions de cyclisation.

2.1. La synthèse des molécules aromatiques

2.1.1. Les réactions de cyclisation

La cyclisation intramoléculaire est l'une des premières méthodes développées pour la formation de composés aromatiques. En 1948, Reppe *et al.* ont décrit la cyclotrimérisation [2+2+2] des

alcynes afin d'accéder à des cycles aromatiques poly-fonctionnalisés (Schéma 13).²⁵ Au cours de cette réaction, trois liaisons sont formées en une seule étape grâce à l'utilisation des divers catalyseurs métalliques, comme les catalyseurs du Ni(0), Ni(acac)₂, catalyseur de Wilkinson « à base de Rh », CpCo(CO)₂, Pd(PPh₃)₄.²

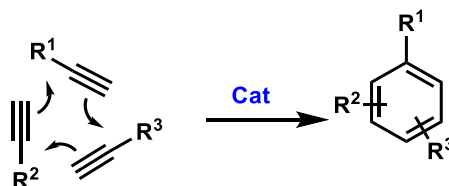


Schéma 13 : Réaction de cycloaddition [2+2+2].

La réaction de Diels-Alder a été largement utilisée dans la synthèse des cycles aromatiques. Théoriquement, les arènes sont générées suite à une cyclisation [2+4] entre un diène conjugué et un diénophile sous activation thermique ou photochimique.

À ce propos, Brassard et Danishefsky ont reporté il y a 30 ans, l'utilisation de divers acétals de vinyle comme diènes dans les réactions de cycloaddition de Diels-Alder afin de préparer des produits naturels bioactifs tels que les dérivés de rhodolamprometrin et rhodocomatulin.^{26,27} Cette méthodologie a été ensuite élaborée par le groupe de Suzuki dans la synthèse du Pradimicinone, connue pour son activité antibiotique antifongique (Schéma 14).^{28,29}

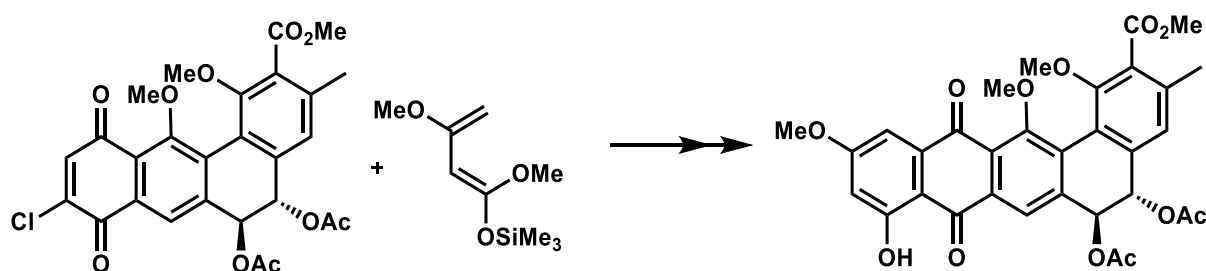


Schéma 14 : Cyclisation de Diels-Alder dans la synthèse totale du pradimicinone.

Une autre méthode assez répandue pour la synthèse des naphthalènes est la benzannulation catalysée par le chrome, développée par Dötz et ses collaborateurs (Schéma 15).³⁰

Cette réaction permet l'accès à des arènes fonctionnalisés et a été employée dans la synthèse de produits naturels à base de naphtoquinone.³¹ En outre, plusieurs catalyseurs organométalliques ont été utilisés pour la cyclisation, tels que le manganèse,³² palladium,³³ ruthénium,³⁴ cobalt, nickel, cuivre, zinc et l'étain.²

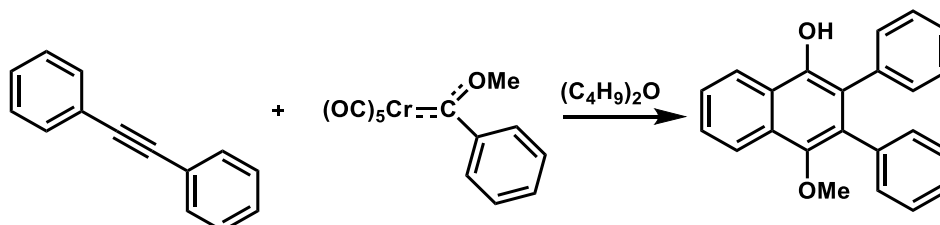


Schéma 15 : Synthèse de composés polyaromatiques médiée par le chrome.

2.1.2. Déshydrogénation des composés hydroaromatiques

Les dihydronaphtalènes (DHN) sont des motifs présents dans une large variété de produits naturels et de molécules biologiquement actives, à savoir : la cannabisine, la négundine, la phyltétraline, l'aldéhyde podophyllique, le pycnanthulignenes, et autres...³⁴

Les DHN existent aussi comme intermédiaires facilitant l'accès aux produits naturels, tels que la podophyllotoxine et l'épipodophyllotoxine. Plus important encore, les DHN sont principalement employés comme précurseurs pour la synthèse des dérivés de naphthalène par réactions de déshydrogénation.

La déshydrogénation catalytique des composés hydroaromatiques est l'une des méthodes classiques de synthèse des molécules aromatiques polycycliques. Le catalyseur le plus utilisé est le palladium supporté sur charbon actif Pd/C. Cette méthode nécessite une activation thermique allant de 90°C à 320°C, en fonction de la structure de la molécule en question (Schéma 16)³⁵.

Des conditions plus dures (des températures plus élevées ($220^{\circ}\text{C} \leq T \leq 340^{\circ}\text{C}$) ont été établies dans le cas d'autres métaux comme le platine, le nickel et le cuivre.

Cependant, la tolérance de cette méthode reste restreinte compte tenu des températures élevées utilisées. Ceci est souvent associée à des décompositions thermiques des molécules de départ dans le milieu réactionnel ainsi qu'à d'autres réactions secondaires.³⁶

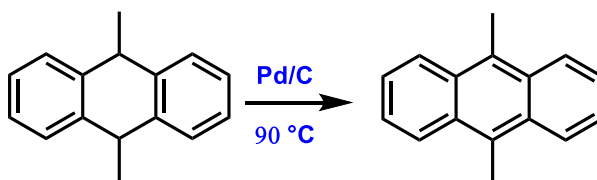


Schéma 16 : Aromatisation catalysée par le palladium.

D'autre part, et dans le but d'améliorer les conditions réactionnelles, et d'étendre la portée de la méthode, les groupes de Ciar et John ont mis en évidence en 1930 la réactivité des quinones en tant qu'oxydants dans les réactions d'aromatisation (Schéma 17).³⁷ Contrairement aux réactions métallocatalysées, cette méthode est applicable à une plus large gamme de composés, y compris des produits naturels et des composés instables sous les conditions requises par les anciennes méthodes.³⁸

Notamment, le 2,3-Dichloro-5,6-DicyanobenzoQuinone (DDQ) connu pour sa réactivité oxydante,³⁹ est capable de provoquer un transfert d'hydrure du composé hydroaromatique pour former l'anion (DDQH) correspondant, et construire ainsi une paire d'ion avec le cation hydroaromatique résultant. Ce complexe subit une déprotonation à l'aide du DDQH pour fournir le produit aromatique désiré ainsi que le DDQH₂ (Schéma 17).

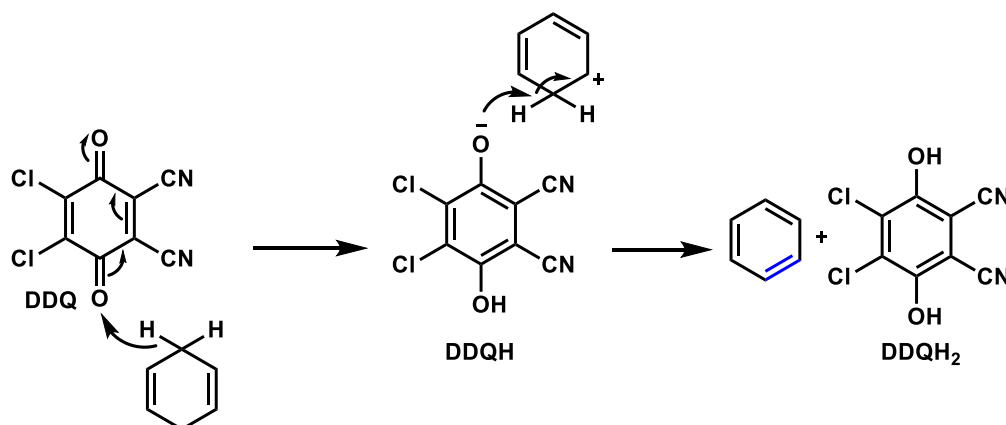


Schéma 17 : La déshydrogénation par le DDQ.

Le protocole est largement utilisé pour l'aromatisation des molécules hydroaromatiques en faisant varier le solvant, la température, et l'équivalence du DDQ selon la réactivité de l'adduit de départ.^{40,41,42} Également, d'autres oxydants puissants ont été utilisés dans la réaction de déshydrogénation des composés hydroaromatiques tel que le MnO_2 ,⁴³ et le cation tritylium (Schéma 18).⁴⁴

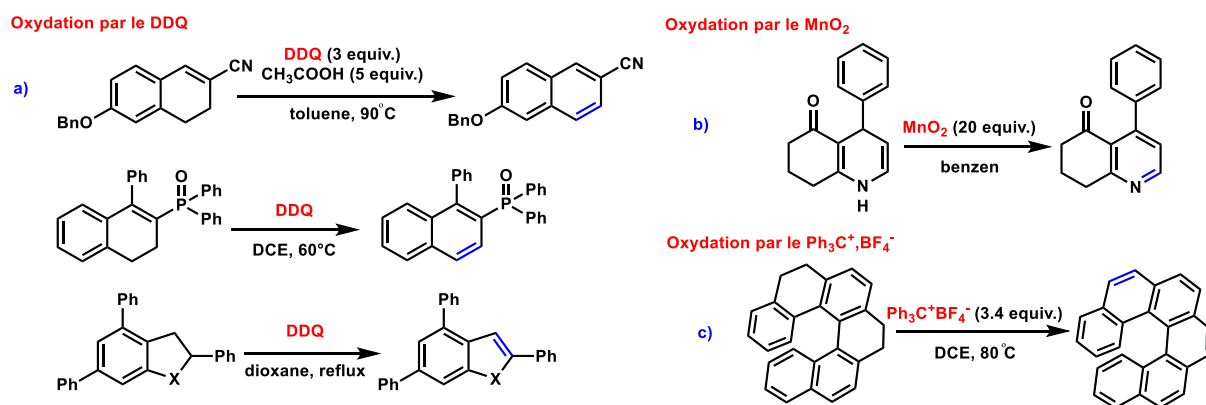


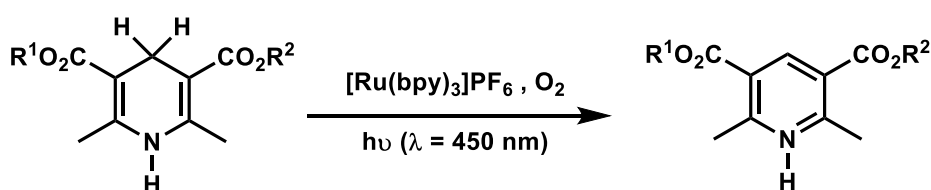
Schéma 18 : Exemples des réactions d'aromatisation par des oxydants organiques.

En résumé, la synthèse de molécules aromatiques constitue depuis longtemps un centre d'intérêt pour les chimistes. C'est pourquoi, plusieurs méthodes basées sur divers mécanismes ont été développés allant des cyclisations inter et intramoléculaires, jusqu'à la déshydrogénation des composés hydroaromatiques.

Cependant, toutes les procédures discutées ci-dessus nécessitent l'utilisation soit de catalyseurs métalliques, soit d'oxydants puissants. En outre, la majorité des protocoles se déroulent à des températures élevées, ce qui limite le champ d'application de la réaction.

Ainsi, il est essentiel de développer des méthodes plus douces, qui permettent l'oxydation sélective des noyaux aromatiques. Dans ce contexte, nous avons estimé que l'élaboration de la catalyse photoredox dans la formation des molécules aromatiques peut apporter davantage à la synthèse organique, notamment l'aromatisation tardive des composés à haute valeur ajoutée. À notre humble connaissance, seules les réactions d'aromatisation des hydroaromatiques azotés ont été réalisées par catalyse photoredox. Par exemple, la synthèse photocatalytique des pyridines à partir des 1,4-dihydropyridines correspondantes, et la déshydrogénation des hétérocycles azotés développée par le groupe de Li (Schéma 19).^{45,46,47,48}

Lu et al. 2016



Li et al. 2017

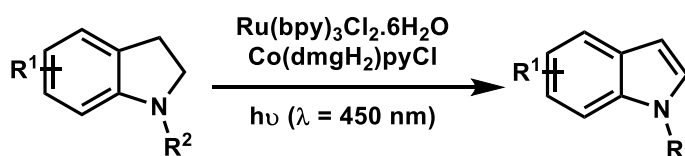


Schéma 19: La déshydrogénation des hétérocycles azotés

De ce fait, nous nous sommes intéressés dans cette partie de la thèse, à développer la première approche photocatalytique qui permet l'aromatisation des dihydronaphtalènes (DHN), notamment, la synthèse de composés polyaromatiques de type 7 ayant des applications considérables en chimie des matériaux (Schéma 20).

3. Résultats et discussion

3.1. Aromatisation photocatalytique des dihydronaphtalènes

Récemment, Itami *et al.* ont montré que l'aromatisation des dérivés de dihydronaphtalène **7** conduit à de nouvelles architectures moléculaires susceptibles d'être utilisées dans la technologie LED.¹ C'est dans ce contexte que, le groupe de Gaunt a développé en 2013 une élégante carboarylation d'alcynes catalysée par le cuivre pour un accès direct aux DHNs de type **7**.⁴⁹ En utilisant une quantité stœchiométrique de DDQ à 110 °C, ces dihydronaphtalènes ont ensuite été convertis en naphthalènes de type **8**.

Bien que la réaction aboutie à la formation de dérivé de naphthalène avec un bon rendement (78%), les conditions de cette réaction restent dures (température élevée, oxydant puissant) (Schéma 20).

Gaunt *et al.*

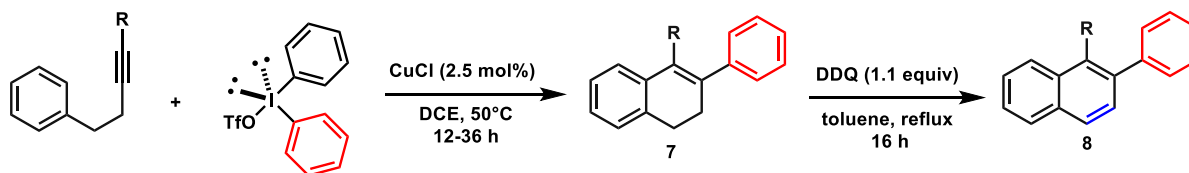


Schéma 20 : Aromatisation de dihydronaphtalènes de type 5

Dans ce contexte, nous avons estimé que le recours au Mes-Acr dans cette réaction, grâce à sa réactivité réductive en présence du diphenyliodonium triflate, serait une voie raisonnable pour l'aromatisation de DHN de type **7** (Schéma 21).

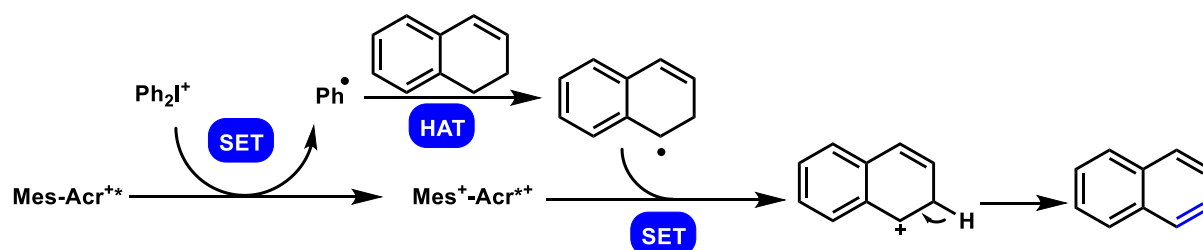
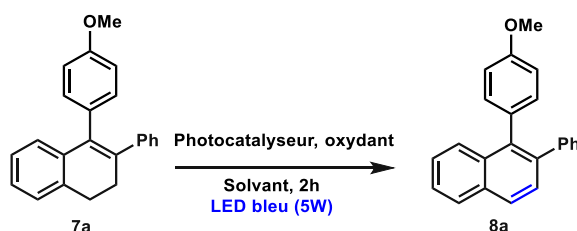


Schéma 21 : Approche photocatalytique pour l'aromatisation des dihydronaphtalènes.

3.2. Optimisation de la réaction

Afin de confirmer cette hypothèse, nous avons d'abord testé l'aromatisation de **7a** en présence du photocatalyseur et d'oxydant sous irradiation à la lumière visible (Tableau 1).

Tableau 1: Optimisation des conditions réactionnelles



	Oxydant	Photocatalyseur	charge catalytique (mol %)	Solvant	Rendement [%] ^[a]
1	Ph ₂ I ⁺ ^[b]	Mes-Acr	5	AcOEt	99
2	Ph ₂ I ⁺ ^[b]	Eosin Y	5	AcOEt	41
3	Ph ₂ I ⁺ ^[b]	Ru(bpy) ₃ ²⁺	5	AcOEt	45
4	Ph ₂ I ⁺ ^[b]	Rose Bengal	5	AcOEt	6
5	O ₂	Mes-Acr	5	AcOEt	81
6	PhN ₂ ⁺ ^[c]	Mes-Acr	5	AcOEt	72
7	Ph ₂ I ⁺ ^[b]	Mes-Acr	2.5	AcOEt	99
8	Ph ₂ I ⁺ ^[b]	Mes-Acr	2.5	DCM	42
9	Ph ₂ I ⁺ ^[b]	Mes-Acr	2.5	MeCN	48
10	Ph ₂ I ⁺ ^[b]	Mes-Acr	2.5	Toluene	70
11	Ph ₂ I ⁺ ^[b]	Mes-Acr	2.5	DCE	72
12	Ph ₂ I ⁺ ^[b]	Mes-Acr	2.5	DMF	57

13	$\text{Ph}_2\text{I}^{+ [b]}$	Mes-Acr	2.5	THF	23
14	$\text{Ph}_2\text{I}^{+ [b]}$	—	—	AcOEt	16
15	$\text{PhN}_2^{+ [c]}$	—	—	AcOEt	11

^[a] Rendement déterminés par ^1H NMR, ^[b] le contreion : triflate, ^[c] le contreion : trifluoroborate.

Bien que l'utilisation de différents photocatalyseurs (5 mol%) tels que l'éosine Y (entrée 2, 41%), $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ (entrée 3, 45%) et Rose Bengal (entrée 4, 6%) dans l'acétate d'éthyle permet la formation du naphthalène souhaité avec des rendements modérés à faible, le photocatalyseur de Fukuzumi a donné une conversion quantitative vers le produit désiré (99%, entrée 1). Cela démontre l'efficacité du Mes-Acr à générer des carbocations benzyliques et à favoriser la déshydrogénation. Il est intéressant de souligner que la diminution de la charge catalytique à 2,5 mol% n'a pas affecté l'efficacité de la réaction (99%, entrée 7).

Ensuite, et dans le but d'utiliser un oxydant plus écoresponsable, nous avons testé le dioxygène E_{red} (+1.21 V vs SCE).⁵⁰ Bien qu'un bon rendement a été isolé (81%, entrée 5), la réaction s'est avérée moins efficace avec d'autres dihydronaphtalènes. De même, les résultats obtenus avec le sel de phényldiazonium (72%, entrée 6) n'étaient pas reproductibles dans les cas des dihydronaphtalènes substitués.

D'autre part, le criblage de solvants a confirmé la compatibilité de l'acétate d'éthyle en tant que solvant avec la réaction d'aromatisation, étant donné que de faibles rendements ont été obtenus avec le dichlorométhane (entrée 8, 42%), l'acétonitrile (entrée 9, 48%), le toluène (entrée 10, 70%), le dichloroéthane (entrée 11, 72%), le DMF, (tableau 1, entrée 12, 57%) et le THF (tableau 1, entrée 13, 23%). Cela est vraisemblablement dû à la forte énergie de dissociation de

la liaison C–H de l'acétate d'éthyle, ce qui empêche la formation de produits secondaires liée au transfert d'hydrogène entre le solvant et radical phényle.

Finalement, l'absence du photocatalyseur (entrées 14 et 15) entraîne la formation du composé **8a** en faibles rendements (16%, 11%) ce qui confirme le rôle primordial du Mes-Acr à initier la réaction et générer le carbocation benzylique souhaité.

Cependant, l'obtention du produit aromatique **8a** en l'absence du photocatalyseur peut être expliqué par la formation d'un complexe à transfert de charge **7a** entre le dihydronaphtalène (donneur d'électron) et le diphenyliodonium triflate (accepteur d'électron), ce qui assure la réduction monoélectronique de ce dernier et la libération du radical phényle (Schéma 22)..⁵¹

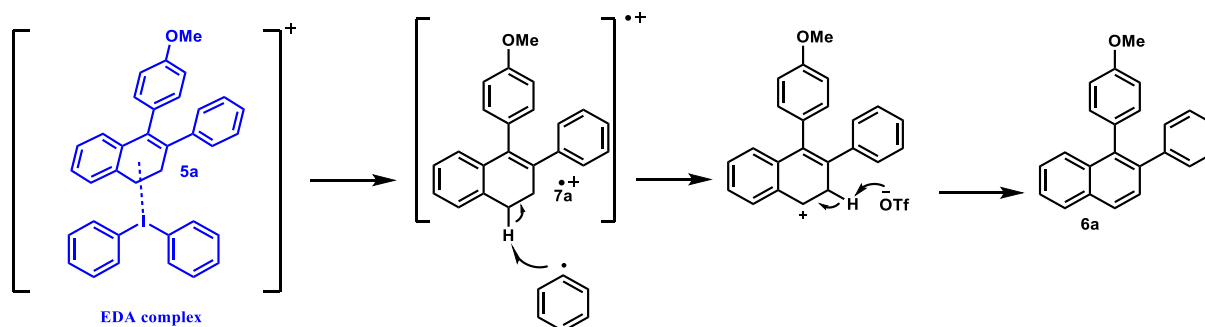


Schéma 22: Formation d'un complexe à transfert de charge entre le dihydronaphtalène et le diphenyliodonium triflate

3.3. L'étendue de la réaction

A la lumière de ces résultats, nous nous sommes intéressés par la suite à explorer l'applicabilité de la méthodologie développée en testant divers dihydronaphtalènes. C'est pourquoi, le DHN a été mélangé avec 1 équivalent de Ph₂IOTf en présence de 2.5 mol% de Mes-Acr, dans 0.1 M d'acétate d'éthyle sous irradiation par un LED bleu (5W) pendant deux heures.

Comme le montre le schéma 23, de bons à excellents rendements (67 – 99%) ont été obtenus avec des diarylnaphtalènes portant des groupements électro attracteurs en position C2 tels que

les 4-halogéno phényles, le phényle cétone (**8b – f**) et le 3-trifluorométhyl phényle **8h**. Également, les naphtalènes substitués par des donneurs d'électrons en position C2 (4-ester, 4-méthoxy phényle) (**8f, 8g**), ont été formés avec des rendements quantitatifs.

Comme indiqué auparavant, la nature électronique du substituant n'affecte pas la performance de la réaction. Ainsi les naphtalènes (**6i – k**) portant des fonctions méthyl, halogène ou trifluorométhyl sur la position C3 ont aussi été isolés avec de bons rendements (55 – 86%).

De plus, la méthode a été compatible avec des DHNs portant d'autres substituants que le para-méthoxyphényle en position **R**, d'où les naphtalènes polyaromatiques (**8l – 8m**) ont été isolés avec de bons rendements (60 – 99%).

Finalement, des structures polyaromatiques plus complexes ont été synthétisés selon le protocole développé en partant des alcynes correspondants (**8n – 8o**) (56 - 99%).

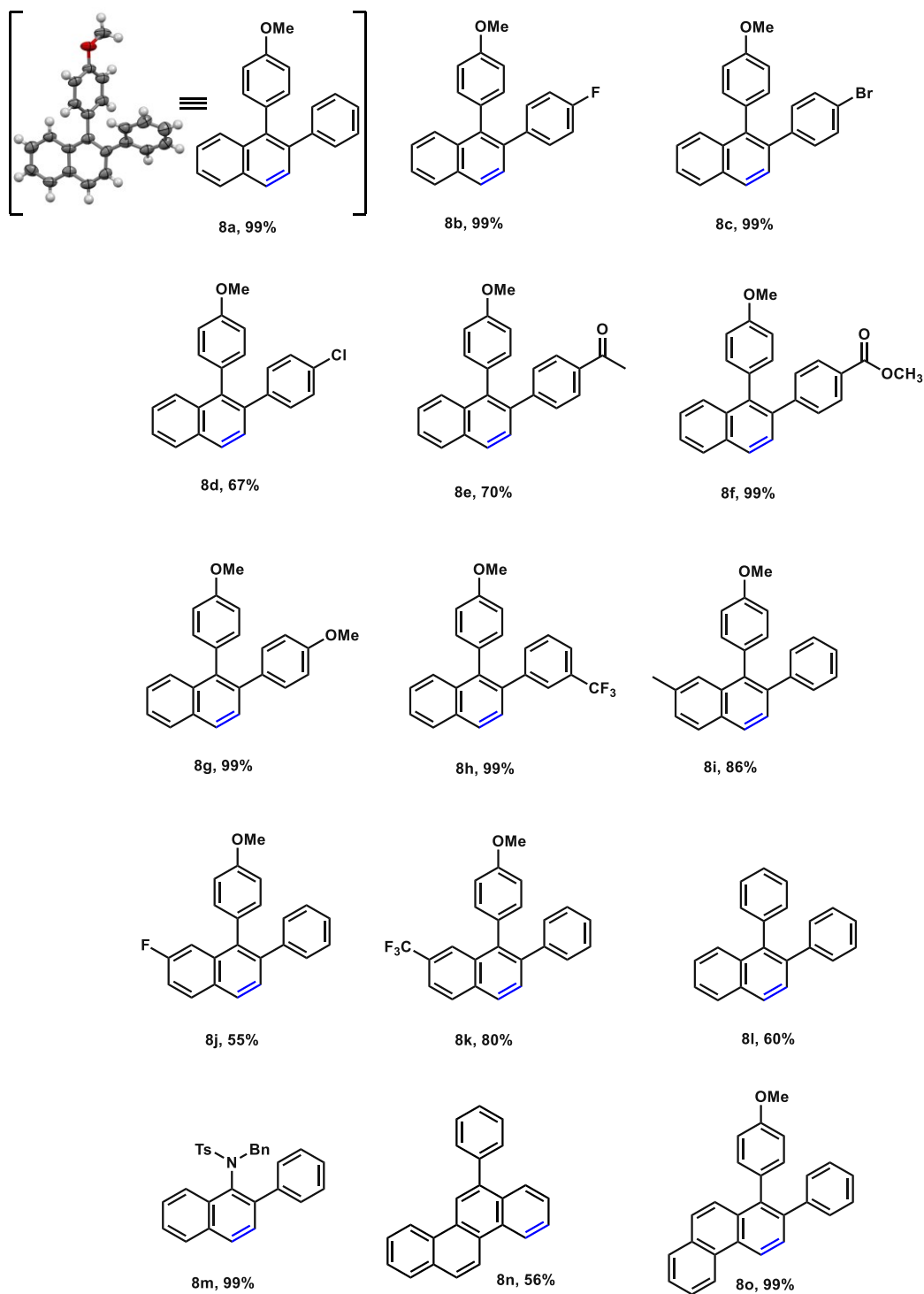
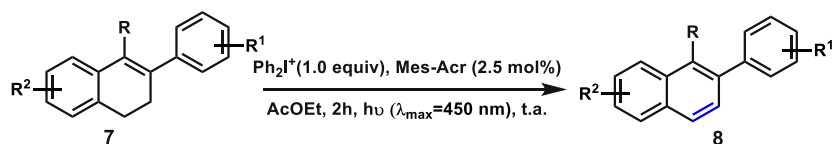


Schéma 23: L'étendue de la réaction d'aromatisation photocatalytique

3.4. Études mécanistiques

3.4.1. Études cinétiques

Dans un second lieu, nous avons mené des études mécanistiques. À ce propos, un suivie cinétique de l'avancement de la réaction a été effectué afin de comparer l'activité catalytique du Mes-Acr à d'autres photocatalyseurs (Figure 1).

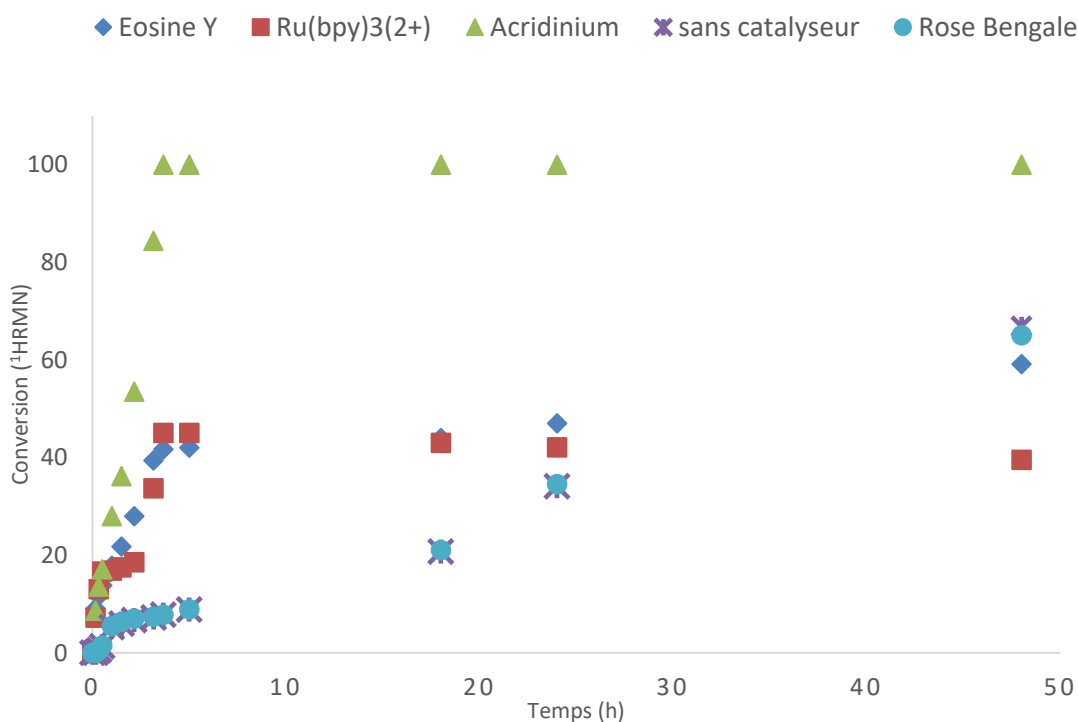


Figure 1: Suivies cinétiques par ^1H RMN des réactions catalysées par différents photocatalyseurs

Les rendements sont déterminés par ^1H NMR en utilisant le tetrachloroéthane comme étalon interne ; les réactions sont réalisées en utilisant 2.5 mol % du photocatalyseur, 1 equiv. de Ph_2I^+ , dans l'AcOEt, durant 48 h.

D'une façon intéressante, une conversion totale vers le produit **8a** a été obtenue dans le cas de la réaction catalysée par le Mes-Acr (ligne verte), tandis que, des rendements de 20 à 44% ont été observés avec les trois autres photocatalyseurs durant la même durée d'irradiation (3.6 h).

Ensuite, les réactions ont été irradiées pour une durée supplémentaire jusqu'à 48 h, afin de déterminer le temps de réaction nécessaire pour obtenir une conversion totale en présence d'autres photocatalyseurs. Cependant, aucune réaction n'a abouti à la formation quantitative du composé **8a**. En revanche, l'Eosin Y (ligne bleu foncé) entraîne la formation de produits secondaires, et le Ru(bpy)₃²⁺ (ligne rouge) provoque la dégradation du naphthalène obtenue après 18h d'irradiation. D'autre part, le Rose Bengale (ligne bleue) montre aucune activité catalytique, étant donné que des résultats comparables à ceux de la réaction non catalysée ont été obtenus.

Il est important de noter que, dans le cas de la réaction catalysée par le Mes-Acr, le naphthalène **8a** était stable pendant les 48 heures d'irradiation supplémentaire. Ainsi, aucun produit secondaire n'a été observé dans le milieu réactionnel. Ceci atteste de la haute performance du Mes-Acr dans le processus de déshydrogénation des composés polyaromatiques.

3.4.2. Rendement quantique :

De toute évidence, la détermination du rendement quantique des réactions photocatalytique est indispensable pour mieux comprendre le mécanisme réactionnel mis en jeu. Plus précisément, le rendement quantique détermine la quantité de matière du produit obtenue en fonction du nombre de photons absorbés par le photocatalyseur.

Ainsi, si la valeur du rendement quantique est inférieure ou égale à 1, cela indique que la formation d'une molécule du produit finale nécessite l'absorption d'un photon par le photocatalyseur qui, après un cycle catalytique complet, revient à son état fondamental afin d'absorber un deuxième photon et recommencer le processus radicalaire de nouveau.

Cependant, si cette valeur est supérieure à 1, cela signifie que l'activation du photocatalyseur par un photon entraîne la formation d'un premier radical, qui peut amorcer à son tour la génération successive d'autres radicaux et aboutir à la formation de plusieurs molécules de

produit final. Ainsi, le mécanisme réactionnel se déroule selon un processus radicalaire en chaîne.

Dans ce contexte, nous avons effectué des mesures du rendement quantique en se référant à la réaction de photo décomposition de ferrioxalate de potassium, un actinomètre chimique valable pour plusieurs longueurs d'onde.⁵²

Ayant la valeur du rendement quantique de la réaction de décomposition de ferrioxalate de potassium à $\lambda_{\text{max}} = 455 \text{ nm}$ et sachant que le Mes-Acr absorbe fortement dans cette zone (Figure 2), nous avons choisi cette longueur d'onde pour réaliser les expériences. C'est pourquoi, nous avons utilisé la lampe « Dicroica LED GU10 » ($\lambda_{\text{max}} = 455 \text{ nm}$) comme source d'irradiation (Figure 3).

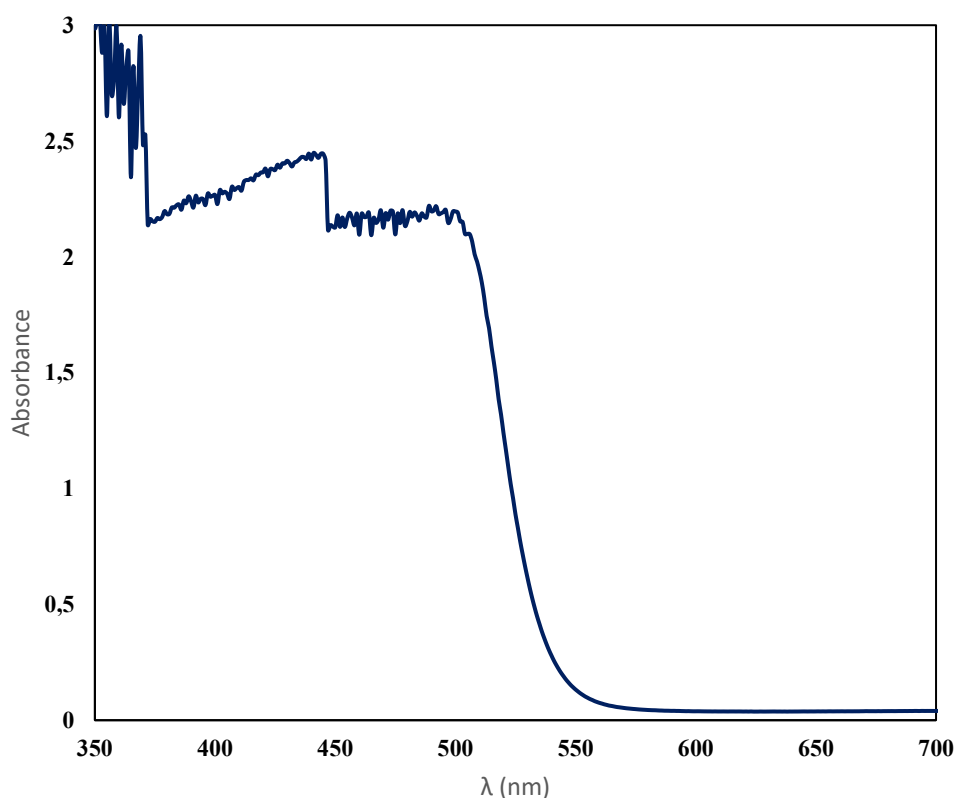


Figure 2: Spectre d'absorption du Mes-Acr (0.001 M) dans l'AcOEt

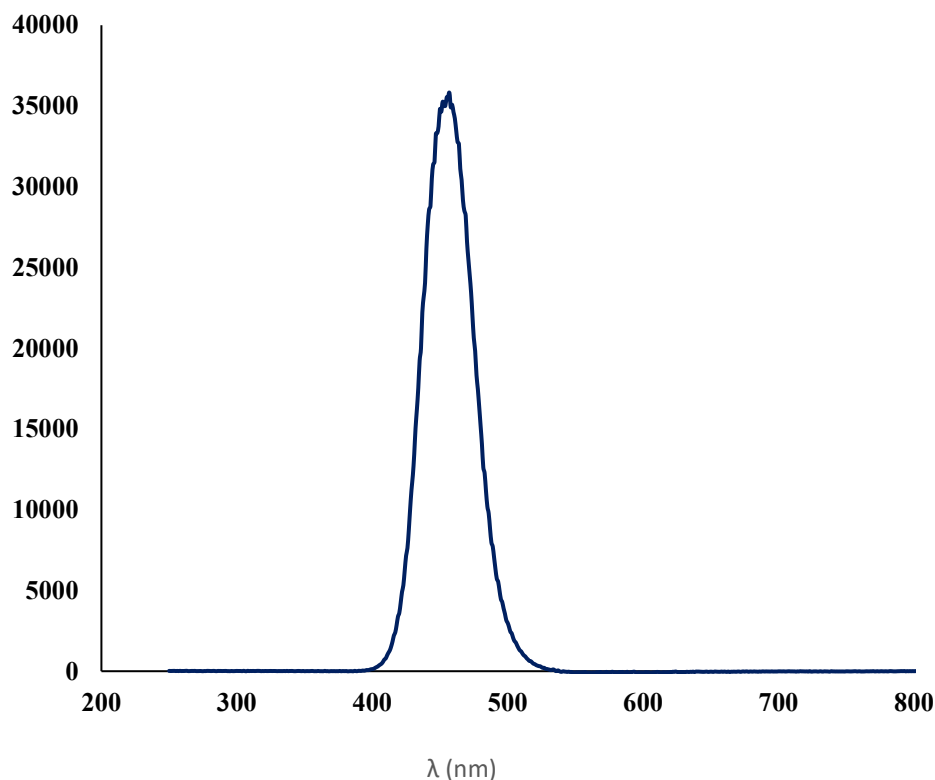


Figure 3: Spectre d'émission de la lampe bleu « Dicroica LED GU10 »

En premier lieu, le flux de photons émis par la lampe a été déterminé en quantifiant l'apparence des ions Fe(II) par mesure de l'absorbance en UV-Vis. Pour cette raison, nous avons préparé une solution irradiée contenant une concentration connue de ferrioxalate, et une autre non irradiée, afin de comparer l'absorbance des deux solutions après leur complexation avec le phénanthroline (Schéma 24).

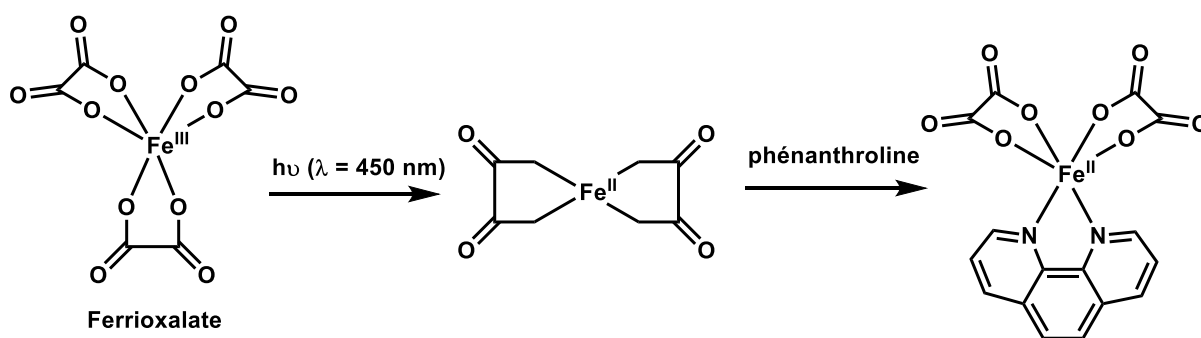


Schéma 24: La complexation des ions ferrioxalate en présence du phénanthroline

Plus précisément, une solution de 0,15 M de ferrioxalate a été préparée en dissolvant 0,737 g de ferrioxalate de potassium hydraté dans 10 ml de H_2SO_4 (0,05 M). Par ailleurs, une solution

tamponnée de phénanthroline a été préparée en dissolvant 5,0 mg de phénanthroline et 1,13 g d'acétate de sodium dans 5,0 ml de 0,5 M de H₂SO₄. Les deux solutions ont été stockées dans le noir.

Pour déterminer le flux de photons de la lampe, 2,0 ml de la solution de ferrioxalate ont été placés dans une cuvette et irradiés pendant 90 secondes à $\lambda = 455$ nm. Après irradiation, 0,35 ml de la solution de phénanthroline a été ajouté à la cuvette. La solution a ensuite été laissée au repos pendant 1h pour permettre aux ions ferreux de se coordonner à la phénanthroline. Également, un échantillon non irradié a été préparé et les absorbances des deux solutions ont été mesurée à 510 nm (Figure 4).

La conversion est donc calculée en utilisant **l'équation 1**.

$$n Fe^{2+} = \frac{V \cdot \Delta A}{l \cdot \epsilon} \quad (1)$$

$$n Fe^{2+} = \frac{(0.00235L)(0.492)}{1 \text{ cm} \cdot 11100 \frac{\text{L}}{\text{mol}} \text{cm}^{-1}} = 1.041 \times 10^{-7} \text{ mol}$$

Dans cette équation, **V** désigne le volume total (0,00235 L) de la solution après l'ajout de phénanthroline, **ΔA** est la différence d'absorbance à 510 nm entre les solutions irradiées et non irradiées, **l** est la longueur du trajet de la lumière (1.000 cm) et **ϵ** est le coefficient d'extinction molaire à 510 nm (11 100 L.mol⁻¹.cm⁻¹). Le flux photonique peut être calculé à l'aide de **l'Eq 2**

$$Photon \text{ flux} = \frac{n Fe^{2+}}{\Phi \cdot t \cdot f} \quad (2)$$

Où **Φ** est le rendement quantique pour l'actinomètre à base de ferrioxalate (0,84 à $\lambda = 455$ nm),⁵³ **t** est le temps (90 s) et **f** est la fraction de lumière absorbée calculée à l'aide de **l'Eq 3**, où **A** est l'absorbance mesurée à 456 nm

$$f = 1 - 10^{-A} = 0.951 \quad (3)$$

$$\text{Photon flux} = \frac{1.041 \cdot 10^{-7} \text{ mol}}{0.84 \cdot 90 \text{ s} \cdot 0.951} = 1.448 \cdot 10^{-9} \text{ Einstein/s}$$

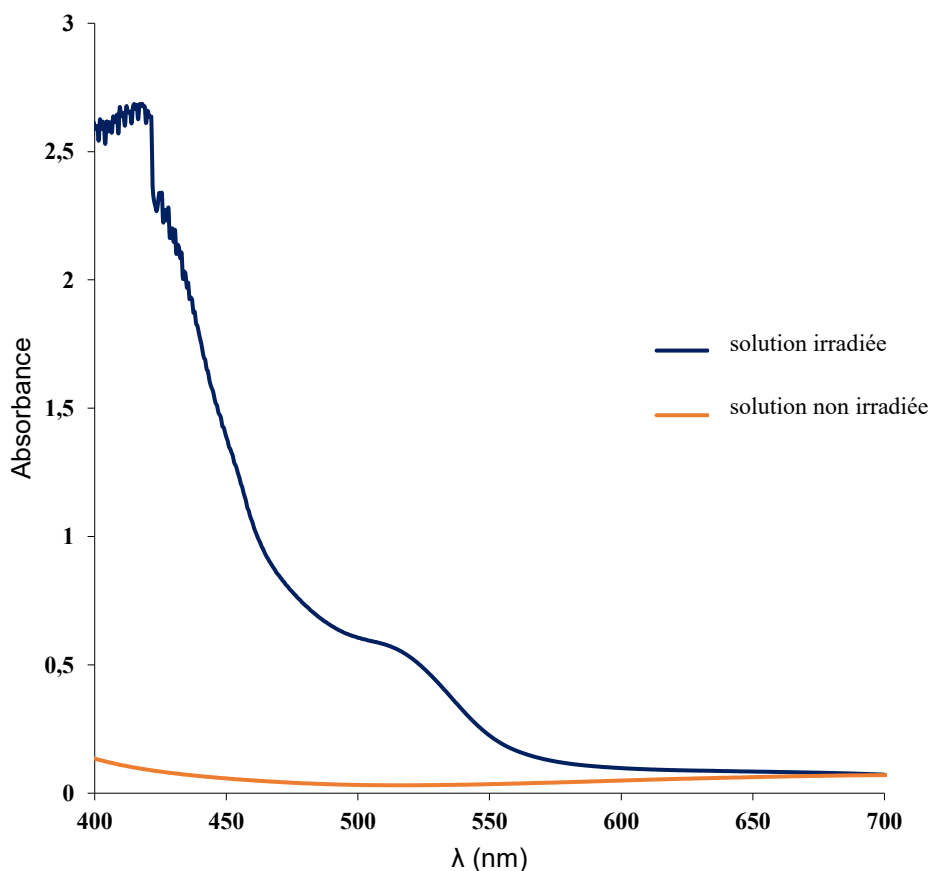


Figure 4: Spectre d'absorption des solutions irradiée et non irradiée de ferrioxalate de Potassium

Ensuite, le rendement quantique global pour la réaction d'aromatisation de dihydronaphtalène est calculé en divisant la quantité de produit final formé par le nombre des photons émis (Einstein) **Eq (1)**. Pour cette raison, le diphényliodonium triflate (1,0 équiv.) et le Mes-Acr (2,5 mol%) ont été ajoutés à la solution de dihydronaphtalène (1,0 équiv.) dans l'acétate d'éthyle (0,1 M). Le mélange réactionnel a été agité à température ambiante pendant 80 min sous irradiation par la même lampe utilisée pour la mesure de flux (Dicroica LED GU10, $\lambda_{\text{max}} = 455 \text{ nm}$). Un rendement de 61% (0,078 mmol) de produit formé a été déterminé par ^1H RMN en se basant sur le tétrachloréthane comme étalon interne.

Finalement le rendement quantique a été déterminé en utilisant l'**Eq 4**.

$$\Phi = \frac{\text{mol product}}{\text{flux} \cdot t \cdot f} \quad (4)$$

$$\Phi = \frac{7.8 \cdot 10^{-5}}{1.448 \cdot 10^{-9} \cdot 4800 \cdot 0.975} = 11.5$$

f est la fraction de lumière absorbée par le catalyseur calculée en utilisant **Eq 3**, où **A** est l'absorbance mesurée à 456 nm indiquant que la fraction de lumière absorbée par le photocatalyseur **f = 0,975**.

En d'autres termes, 11 équivalents de produit sont formés pour chaque photon absorbé par le photocatalyseur.

3.4.3. Mécanisme proposé

A la lumière de ces études et en se référant aux travaux effectués précédemment par notre groupe,¹⁹ et à la contribution récente de Wu *et al.*,²⁰ nous proposons le mécanisme donné au schéma 25.

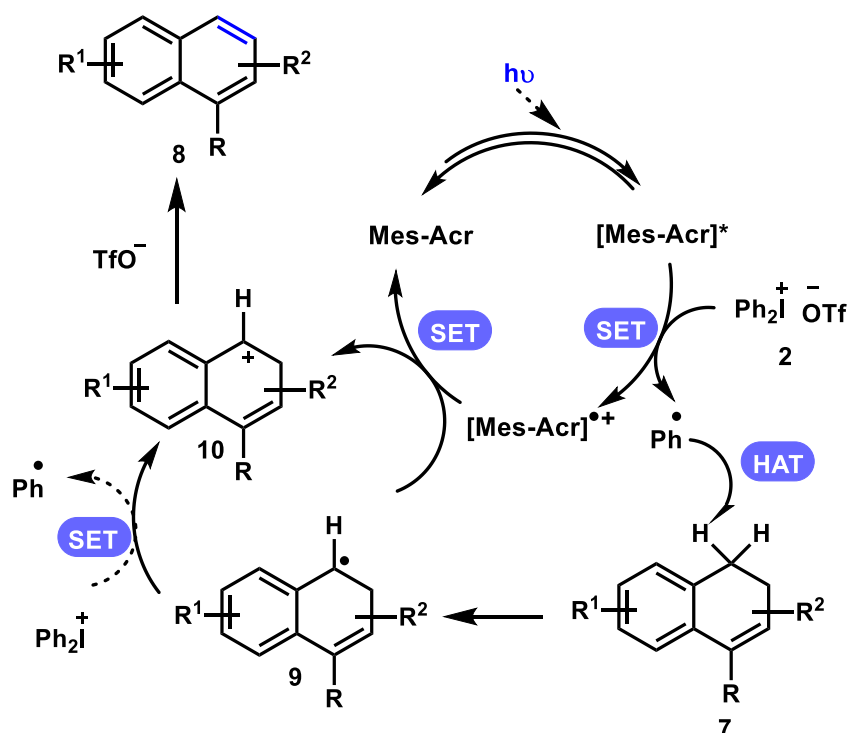


Schéma 25: Mécanisme proposé de la réaction d'aromatisation photocatalytique

Sous irradiation par la lumière bleue, l'état excité du photocatalyseur $[\text{Mes-Acr}^+]^*$ effectue une réduction monoélectronique du sel d'iodonium afin de générer la forme oxydée $\text{Mes}^+-\text{Acr}^{\bullet+}$ ainsi que le radical phényle correspondant $\text{Ph}^\bullet$. Ce dernier abstrait un hydrogène du 1,2-dihydronaphtalène formant le radical benzylique correspondant **9**. Ainsi, le radical **9** subit une oxydation monoélectronique par la forme oxydante du catalyseur $\text{Mes}^+-\text{Acr}^{\bullet+}$ ou par le Ph_2I^+ afin de former le carbocation **10**. Finalement, une déprotonation rapide du carbocation **10** prend lieu pour produire le naphthalène souhaité **8**.

Dans le but de mettre en évidence l'étape de régénération du photocatalyseur, et confirmer le mécanisme catalytique proposé, un suivi réactionnel *in situ* de l'avancement de la réaction a été réalisé (Figure 5).

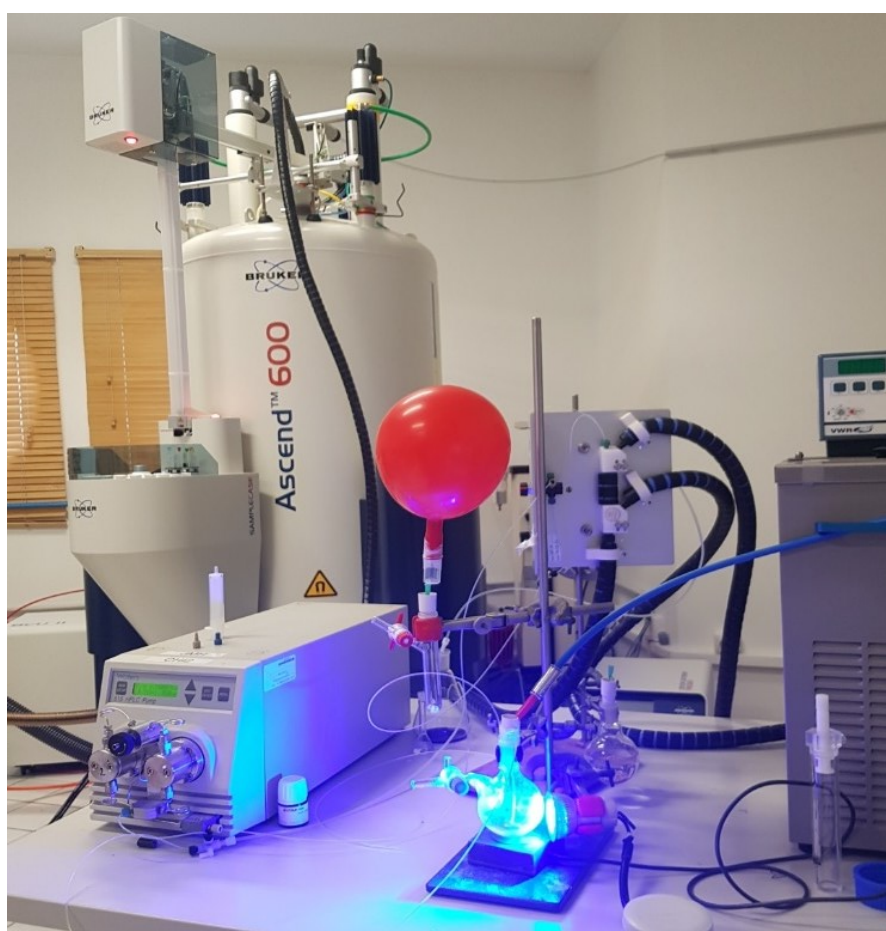


Figure 5: Montage de suivi RMN *in situ*

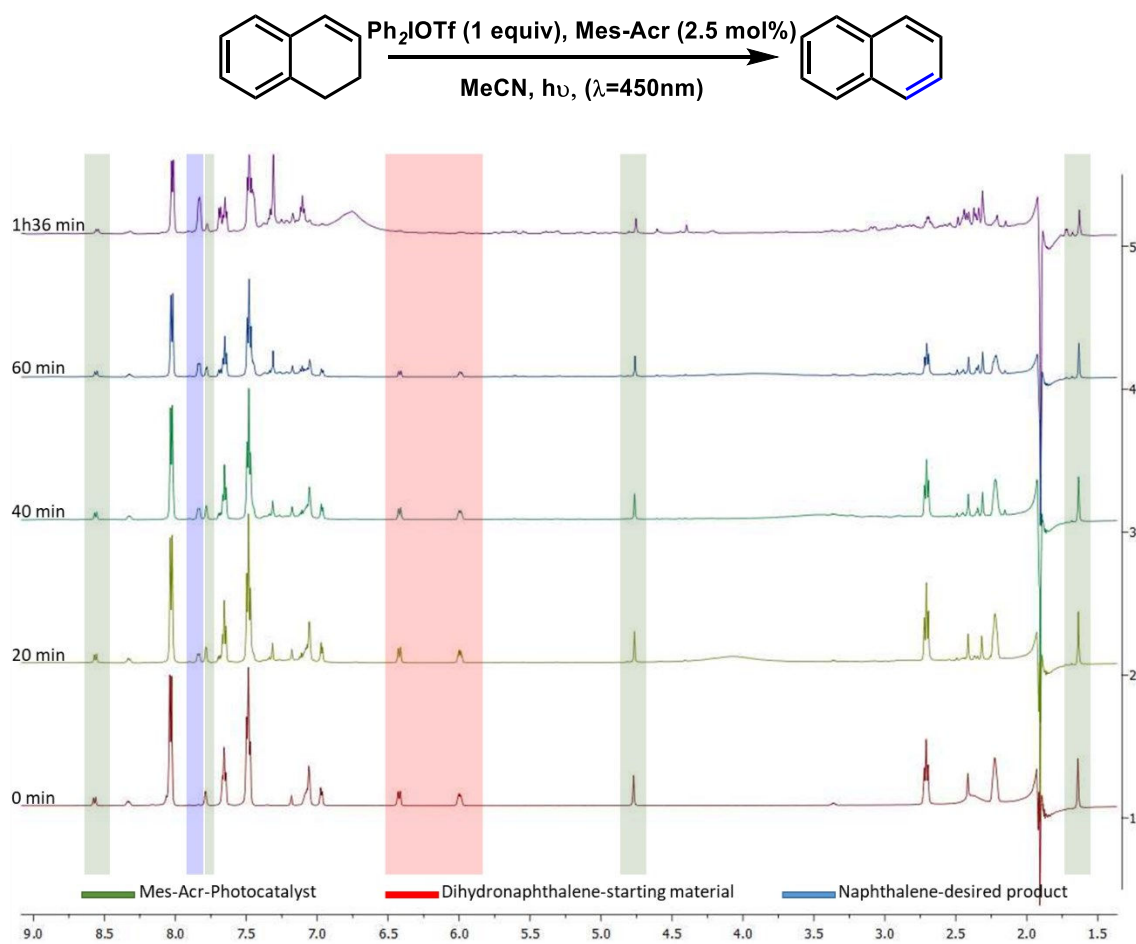


Figure 6: Spectres ^1H RMN montrant l'avancement de la réaction en fonction du temps d'irradiation

En se référant aux signaux appartenant aux protons du Mes-Acr, le photocatalyseur s'est avéré stable durant la réaction, ce qui justifie sa régénération et prouve ainsi le mécanisme catalytique proposé (Figure 6).

D'autre part, nous nous sommes intéressés à confirmer le passage par un carbocation benzylique comme intermédiaire réactionnel, c'est pourquoi, nous avons cherché à piéger cet intermédiaire. Malheureusement, et en raison du temps de vie court du carbocation **10**, toutes les tentatives à piéger ce dernier en présence de différents nucléophiles (alcools, amides, thiol, etc...) ont échoués.

Pour cette raison, nous avons tourné l'attention vers la génération des carbocations plus stables, qui peuvent être caractérisés par les méthodes spectroscopiques classiques.

En effet, la soumission du 1,3,5-cycloheptatriène dans les conditions de la réaction d'aromatisation a conduit à la formation du cation tropylium dont la structure a été confirmée par spectroscopie RMN ^1H (9.33 ppm) (Figure 7)

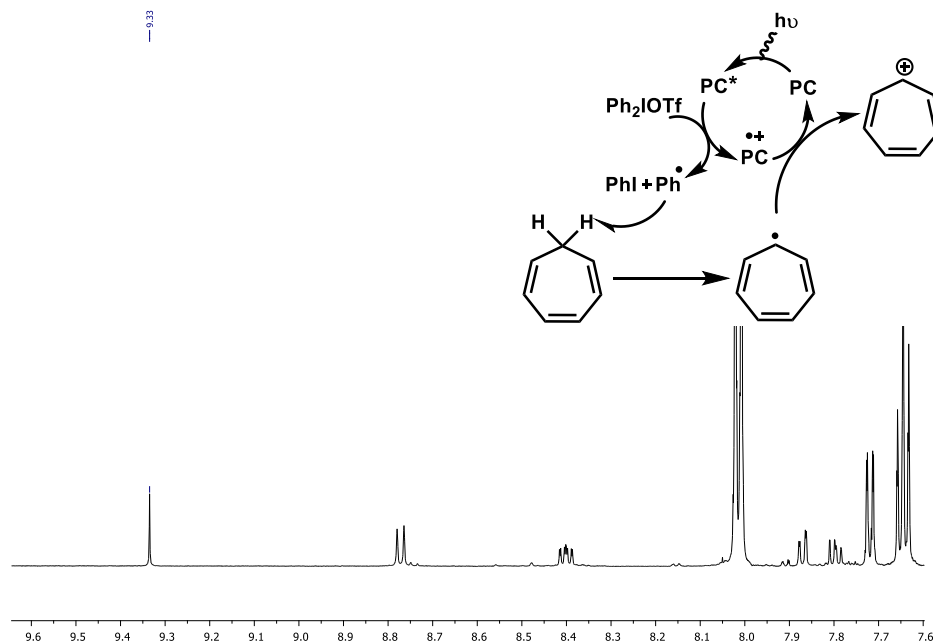


Figure 7: Caractérisation de l'ion tropylium par la spectroscopie ^1H RMN dans le CDCl_3

Également, le 4,4'-méthylène-bis(*N,N*-diméthylaniline) s'est avéré réactif en présence du photocatalyseur acridinique et du diphenyliodonium triflate comme agent de transfert d'hydrogène. Plus précisément, une bande d'absorption correspondant au carbocation diarylé **9** (603 nm) apparaît après 10 min d'irradiation du milieu réactionnel (courbe noire).⁵⁴ Ainsi, l'ajout du nucléophile (NaN_3) provoque un piégeage immédiat du cation **9**, et entraîne la disparition complète de la bande d'absorption respective (ligne orange) (Figure 8).

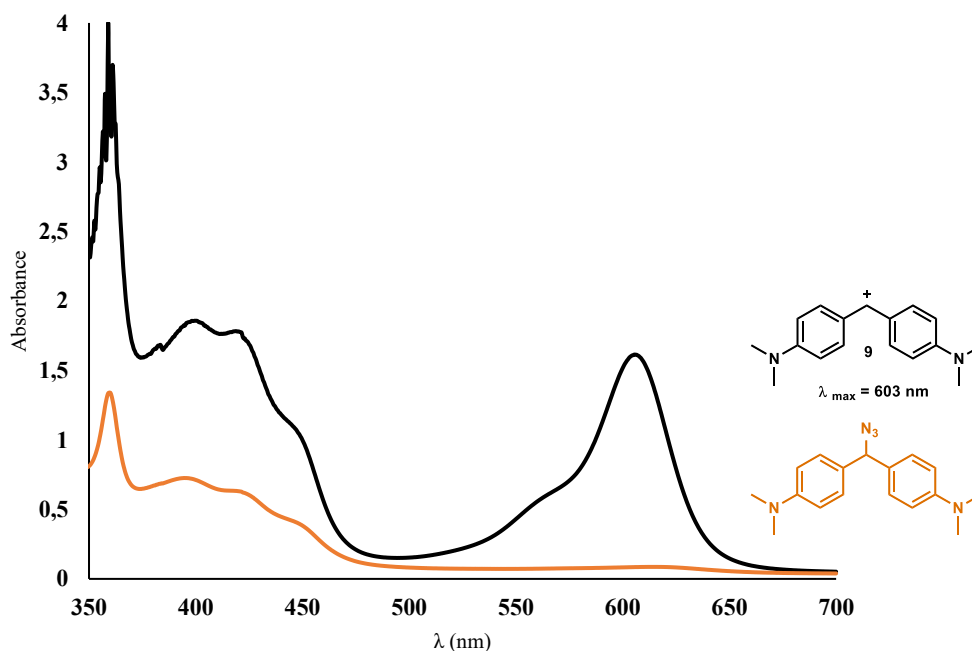


Figure 8: Spectre UV-Vis du cation Benzhydrylium, et sa réaction avec le NaN_3 dans le MeCN à 20°C

3.5. Limitation de la méthode : la di-aromatisation du tétrahydronaphtalène

A la base des résultats présentés ci-dessus et dans le but d'étendre la réaction vers la synthèse des composés plus complexes, nous avons testé notre méthodologie dans la diaromatisation de dérivés de tétrahydronaphtalène (THN).

Théoriquement, une double déshydrogénation (-2 H_2) doit avoir lieu pour promouvoir ce processus. Or, le défi essentiel de cette réaction, est la réalisation de la première étape qui consiste à générer un carbocation benzylique non favorisé, suivi par une élimination d'hydrogène afin de former le DHN comme intermédiaire. Ainsi, une deuxième déshydrogénation procède plus rapidement afin de former le produit aromatique souhaité.

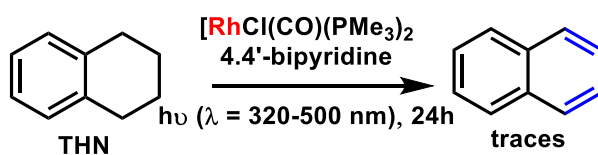
Il convient de noter que, même les catalyseurs métalliques à base du rhodium⁵⁵ et du fer,⁵⁶ connues pour leur efficacité remarquable dans le domaine de déshydrogénation des alcanes, cycloalcanes, ect..., restent incapable d'effectuer l'aromatisation des THN (Schéma 26 **a,b**).

Dans ce contexte, le groupe de Kanai a développé en 2017, une méthode multicatalytique hybride pour réaliser la déshydrogénation des *N*-hétérocycles et des THN (Schéma 26 **c**).

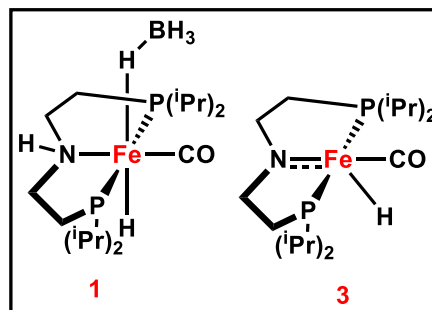
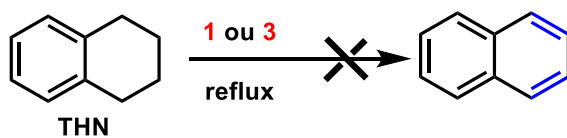
Notamment, un système catalytique binaire composé du photocatalyseur d'acridinium et un catalyseur au palladium a été employé pour la déshydrogénation des *N*-hétérocycles, tandis qu'un système ternaire comprenant le Mes-Acr, un catalyseur métallique au palladium et un organocatalyseur thiophosphorique a été nécessaire pour la déshydrogénation des tétrahydronaphtalènes.

Cependant, la méthode montre une efficacité inférieure dans le cas des THN par rapport aux résultats obtenu pour l'aromatisation des hétérocycle azotés.

a) Beller *et al*, 2015: Catalyseur au Rh



b) Jones *et al*, 2014: Catalyseur au Fe



c) Kanai *et al*, 2017: Système multicatalytique

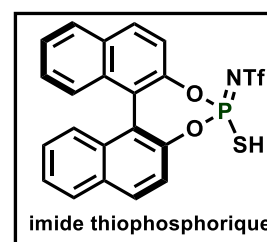
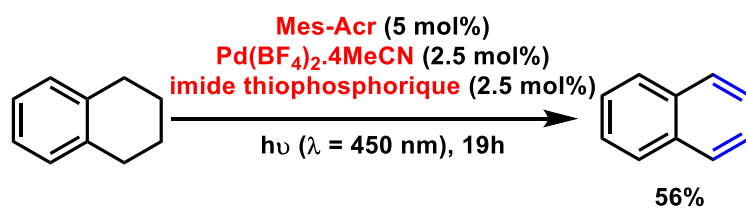


Schéma 26: Exemples des réactions d'aromatisation de THN.

A la base de ces études, nous avons proposé que l'application de nos conditions réactionnelles qui permet l'aromatisation des DHN, peut former une approche adéquate pour effectuer une diaromatisation des THN.

En effet, lorsque deux équivalents de diphenyliodonium triflate sont utilisés en présence de 2,5% mole du Mes-Acr, dans l'acétate d'éthyle sous irradiation bleue, des conversions variante de 23 à 65% (Schéma 27, 10 p-s) ont été obtenues. Ces résultats, bien que modestes, sont comparables à ceux récemment rapportés par Kanai et ses collaborateurs lors de l'utilisation de leur système catalytique hybride (Schéma 27, c).⁵⁷

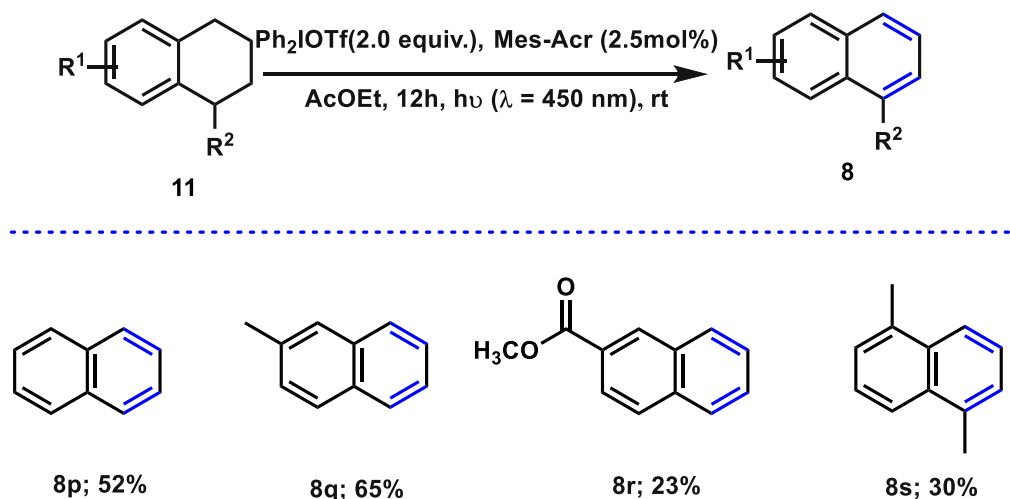


Schéma 27: Scope de la réaction d'aromatisation photocatalytique des tétrahydronaphtalènes

3.5.1. Mécanisme de la réaction de di-aromatisation

Par analogie avec le mécanisme postulé auparavant, nous proposons que la réduction du diphenyliodonium triflate par le Mes-Acr entraîne la formation du radical phényle, qui abstrait l'hydrogène benzylique du tétrahydronaphtalène, afin de générer le radical correspondant **12**. Ce dernier, s'oxyde en carbocation benzylique **13** suite à la réduction de la forme oxydante du photocatalyseur, produisant ainsi le dihydronaphtalène respectif. Un autre cycle catalytique prend lieu en présence d'excès du diphenyliodonium, pour aboutir à la formation du naphthalène désiré (Schéma 28).

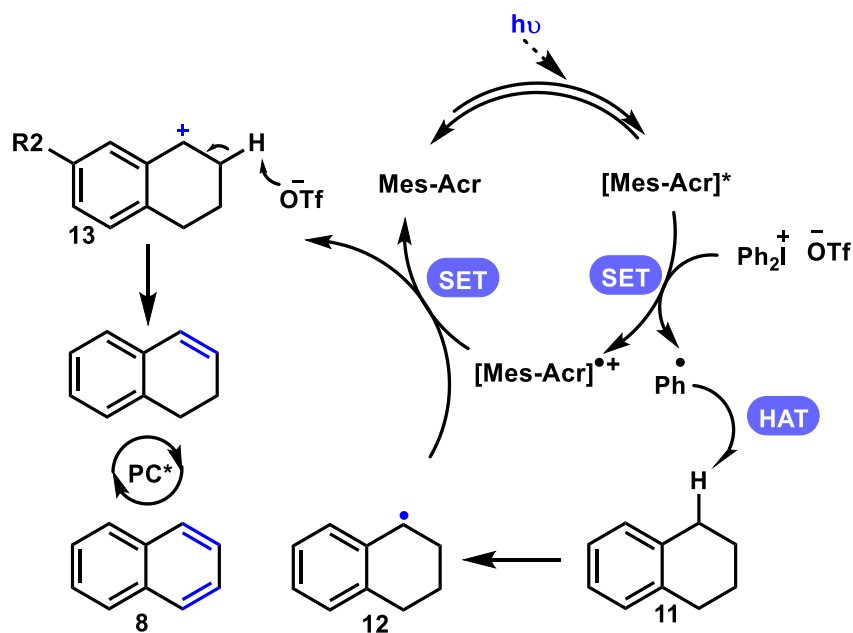


Schéma 28: Mécanisme de la réaction de di-aromatisation

Cette réaction reste en cours d'optimisation dans notre laboratoire afin de trouver des conditions pouvant améliorer la réactivité.

4. Perspectives : des résultats préliminaires sur la cyclisation intramoléculaire photocatalytique des alcynes

En se basant sur notre hypothèse principale qui consiste à générer des carbocations en utilisant le système photocatalytique (Mes-Acr/Ph₂IOTf), et sachant que le radical phényle généré à partir de Ph₂IOTf peut s'additionner sur une triple liaison,⁴⁹ il serait intéressant de générer des carbocations vinyliques à partir des alcynes, afin de réaliser des réactions de cyclisation type Friedel-Crafts (Schéma 29). L'avantage de cette réaction est donc la synthèse des dihydronaphtalènes de type 7 par voie photocatalytique.

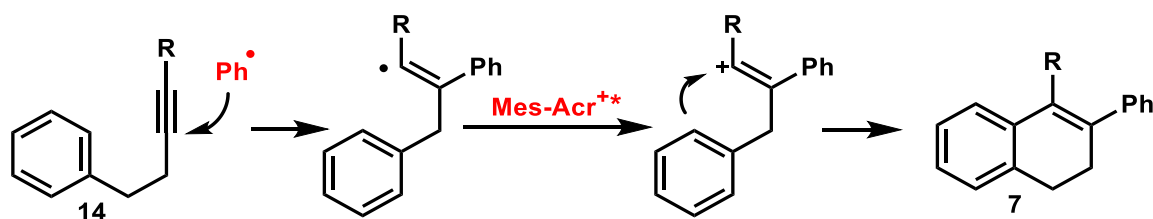
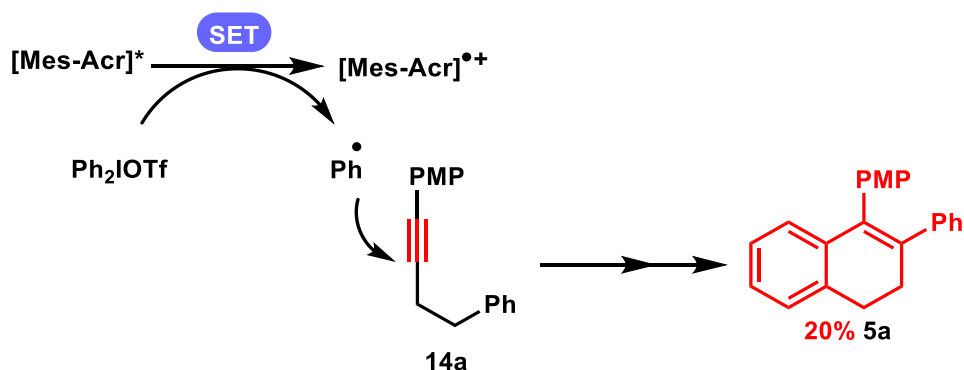


Schéma 29: Approche proposée pour la réaction de cyclisation intramoléculaire type Friedel-Craft à partir des alcynes

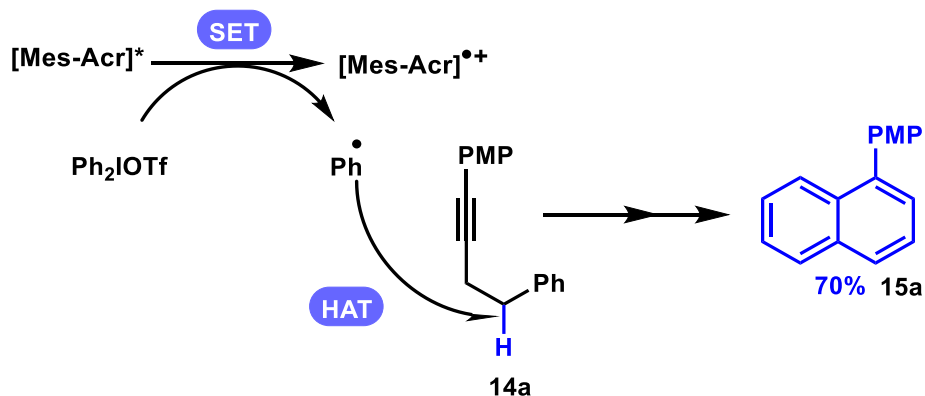
Comme résultats préliminaires, nous avons testé la cyclisation de l'alcynes **14a** en présence du Ph_2I^+ et du Mes-Acr sous irradiation par la lumière bleue. Effectivement, le composé **15a** a été obtenu majoritairement avec un rendement de 70%, tandis que la molécule **7a** désirée a été isolée avec un rendement faible de 20%.

Ces observations peuvent être expliquées par le fait que le radical phényle dispose d'une double réactivité en présence de **14a**, puisqu'il est capable d'effectuer une addition radicalaire sur la triple liaison selon la procédure mentionnée dans le Schéma 30a, soit de réagir en tant qu'un agent de transfert d'hydrogène de la position benzylique de **14a**, pour aboutir à la formation des composés polyaromatiques correspondant **15a** (Schéma 30, b).

a) Addition sur une triple liaison



b) Abstraction d'hydrogène

Schéma 30: La double réactivité du radical $\text{Ph}^\bullet$

En effet, les dérivés des composés polyaromatiques **15** possèdent des applications considérables dans les matériaux électroluminescents, et se trouvent dans de nombreuses molécules biologiquement actives.⁵⁸ C'est ainsi que nous avons démontré, suite à la synthèse de quelques exemples, que cette nouvelle méthode peut constituer une alternative photocatalytique aux protocoles de couplage métalliques, classiquement utilisés dans ce domaine (Schéma 31, **15a-15d**).^{59,60,61}

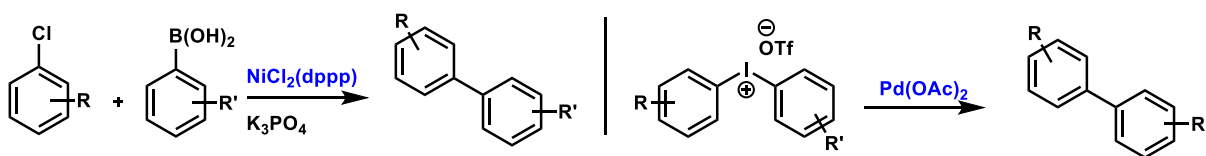
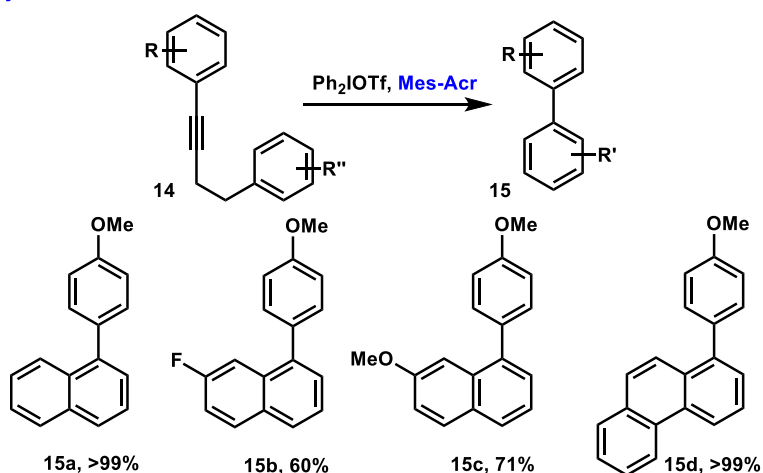
Liao *et al.* 2019Kumar *et al. Eur.* 2016Notre approche **Cyclisation et aromatisation direct**

Schéma 31: Réaction de formation des composés polyaromatiques.

Une autre réaction intéressante à étudier est la trifluorométhylation des alcynes en remplaçant le radical phényle par le radical $\text{CF}_3^\bullet$, afin de résoudre le problème d'abstraction d'hydrogène lié à l'utilisation du radical phényle.

En effet, les dihydronaphtalènes trifluorométhylés **16** sont connus pour leur applications en chimie pharmaceutiques,⁶² agrochimie et dans l'industrie des matériaux,⁶³ et sont généralement obtenues en utilisant des catalyseurs métalliques tel que le cuivre et le palladium.^{64,65,66,67}

À cet égard, nous avons tester la trifluorométhylation des alcynes **14** en utilisant le 4-cyano-(trifluorométhyl)sulfonyl pyridinium **17**, récemment introduit par Qing *et al.*,⁶⁸ comme source de radical $\text{CF}_3^\bullet$ et oxydant puissant (E°_{ox} (-0,785 V vs SCE)). Notamment, le sel de pyridinium **17** est formé *in situ*, par l'action de l'anhydride triflique sur la 4-cyanopyridine (Schéma 32).

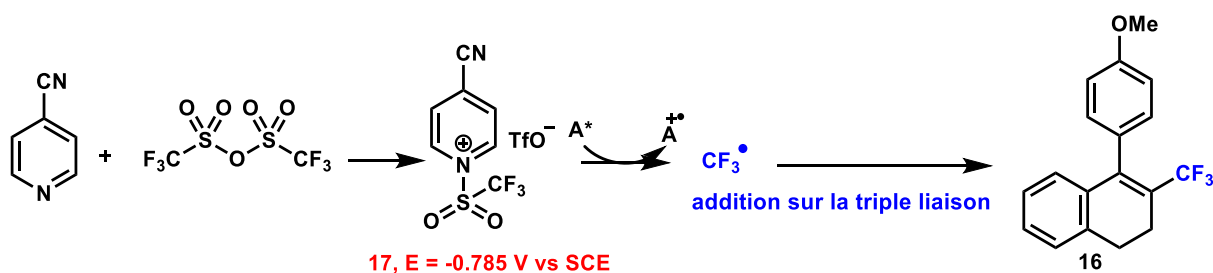


Schéma 32: Génération du radical $\text{CF}_3^\bullet$ à partir de sel de pyridinium formé in situ par l'action de l'anhydride triflique sur la pyridine

Nous proposons que le radical trifluorométhyle, généré suite à la réduction du pyridinium 17 par l'état excité du Mes-Acr, s'additionne sur la triple liaison afin de former le radical vinylique correspondant 18. Ce dernier sera oxydé en carbocation correspondant 19 en présence du $\text{Mes}^+ - \text{Acr}^{*\bullet}$. Par conséquent, une réaction de type Friedel-Craft intramoléculaire prend lieu pour aboutir à la formation de dihydronaphtalène trifluorométhylé souhaité 16 (Schéma 33).

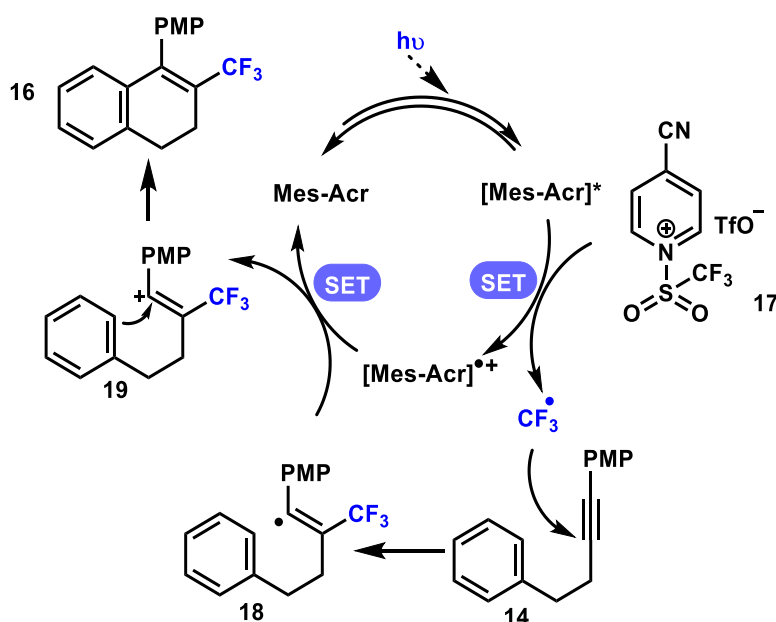


Schéma 33: Mécanisme proposé pour la réaction de trifluorométhylation photocatalytique des alcynes

Notre hypothèse initiale a été validée par l'obtention de quatre molécules trifluorométhylées avec de bons rendements (Schéma 34). Cependant, cette méthodologie présente des limitations

de purification, c'est pourquoi, des études supplémentaires sont nécessaires afin de limiter la formation de sous-produits.

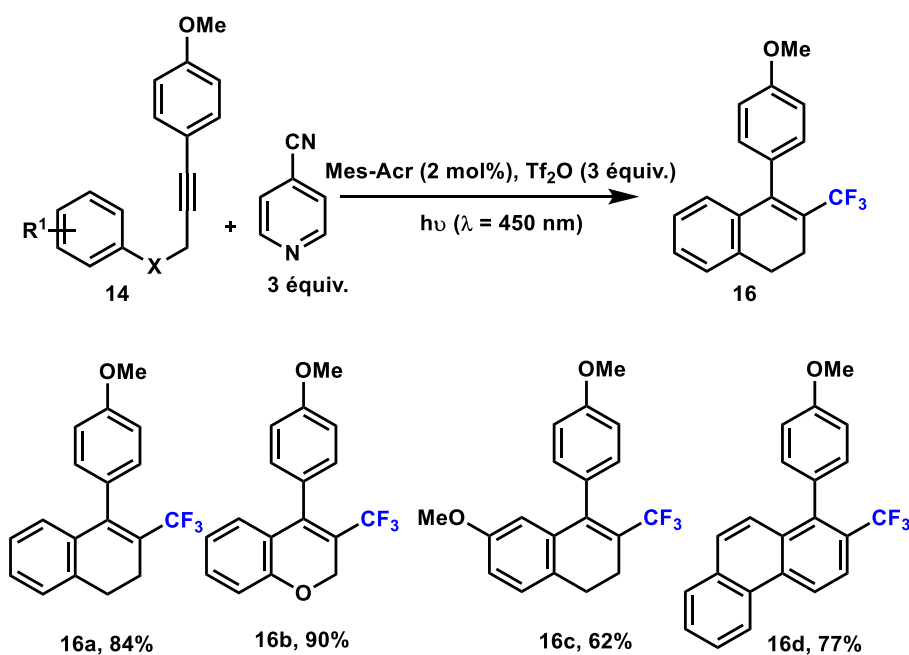


Schéma 34: Scope de la réaction de formation des composés aromatiques trifluorométhylés par voie photochimique

5. Conclusion :

En somme, nous avons mis en évidence dans ce chapitre de thèse, la réactivité inédite de catalyseur de Fukuzumi en présence d'un oxydant ayant un potentiel de réduction faible tel que le diphenyliodonium triflate.

En effet, l'oxydation de l'état excité du Mes-Acr entraîne la génération de la forme oxydée du photocatalyseur, ayant une efficacité remarquable dans la génération de carbocations.

Dans ce contexte, nous avons tout d'abord développé la réaction d'aromatisation photocatalysée qui a permis l'accès à des structures polyaromatiques ayant des applications considérables dans la chimie des matériaux. La réaction opère dans des conditions réactionnelles douces, en absence des métaux, et tolère une variété des groupes fonctionnels

De plus, la diaromatisation des tétrahydronaphtalènes s'est montrée opérationnelle dans nos conditions réactionnelles, ce qui confirme l'efficacité de cette méthode dans des réactions énergétiquement difficiles.

Les études mécanistiques réalisées ont permis de proposer un mécanisme raisonnable de la réaction, où la formation d'un carbocation benzylique comme intermédiaire réactionnel est confirmée.

Cette nouvelle approche de génération des carbocations hautement réactifs, ouvre des perspectives pour la réaction d'hydroarylation intramoléculaire des alcynes, qui permet l'obtention de molécules cycliques polyaromatiques en une seule étape. Également, la trifluorométhylation des alcynes a été testée sous les conditions réactionnelles de la réaction d'aromatisation, en utilisant le sel de 4-cyano- (trifluorométhyl)sulfonyl pyridinium comme oxydant et source de radical $\text{CF}_3^\bullet$.

6. Références

- (1) Itami, K. Toward Controlled Synthesis of Carbon Nanotubes and Graphenes. *Pure Appl. Chem.* **2012**, *84* (4), 907–916. <https://doi.org/10.1351/PAC-CON-11-11-15>.
- (2) Saito, S.; Yamamoto, Y. Recent Advances in the Transition-Metal-Catalyzed Regioselective Approaches to Polysubstituted Benzene Derivatives. *Chem. Rev.* **2000**, *100* (8), 2901–2916. <https://doi.org/10.1021/cr990281x>.
- (3) Yang, F.; Chen, J.; Xu, J.; Ma, F.; Zhou, Y.; Shinde, M. V.; Fan, B. Palladium/Lewis Acid Co-Catalyzed Divergent Asymmetric Ring-Opening Reactions of Azabenzonorbornadienes with Alcohols. *Org. Lett.* **2016**, *18* (19), 4832–4835. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.6b02300>.
- (4) Skubi, K. L.; Blum, T. R.; Yoon, T. P. Dual Catalysis Strategies in Photochemical Synthesis. *Chem. Rev.* **2016**, *116* (17), 10035–10074. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.6b00018>.
- (5) Romero, N. A.; Nicewicz, D. A. Organic Photoredox Catalysis. *Chem. Rev.* **2016**, *116* (17), 10075–10166. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.6b00057>.
- (6) Fukuzumi, S.; Kotani, H.; Ohkubo, K.; Ogo, S.; Tkachenko, N. V.; Lemmetyinen, H. Electron-Transfer State of 9-Mesityl-10-Methylacridinium Ion with a Much Longer Lifetime and Higher Energy Than That of the Natural Photosynthetic Reaction Center. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126* (6), 1600–1601. <https://doi.org/10.1021/ja038656q>.
- (7) Ohkubo, K.; Fukuzumi, S. Selective Oxygenation by Electron Transfer. *Yuki Gosei Kagaku Kyokaishi* *Journal Synth. Org. Chem.* **2012**, *70* (4), 343–353. <https://doi.org/10.5059/yukigoseikyokaishi.70.343>.
- (8) Fukuzumi, S. Artificial Photosynthetic Systems for Production of Hydrogen. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2015**, *25*, 18–26. <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2014.12.008>.

- (9) Ohkubo, K.; Mizushima, K.; Fukuzumi, S. Oxygenation and Chlorination of Aromatic Hydrocarbons with Hydrochloric Acid Photosensitized by 9-Mesityl-10-Methylacridinium under Visible Light Irradiation. *Res. Chem. Intermed.* **2013**, 39 (1), 205–220. <https://doi.org/10.1007/s11164-012-0643-5>.
- (10) Ohkubo, K.; Mizushima, K.; Fukuzumi, S. Oxygenation and Chlorination of Aromatic Hydrocarbons with Hydrochloric Acid Photosensitized by 9-Mesityl-10-Methylacridinium under Visible Light Irradiation. *Res. Chem. Intermed.* **2013**, 39 (1), 205–220. <https://doi.org/10.1007/s11164-012-0643-5>.
- (11) Ohkubo, K.; Mizushima, K.; Iwata, R.; Fukuzumi, S. Selective Photocatalytic Aerobic Bromination with Hydrogen Bromide via an Electron-Transfer State of 9-Mesityl-10-Methylacridinium Ion. *Chem. Sci.* **2011**, 2 (4), 715. <https://doi.org/10.1039/c0sc00535e>.
- (12) Ohkubo, K.; Fujimoto, A.; Fukuzumi, S. Metal-Free Oxygenation of Cyclohexane with Oxygen Catalyzed by 9-Mesityl-10-Methylacridinium and Hydrogen Chloride under Visible Light Irradiation. *Chem. Commun.* **2011**, 47 (30), 8515. <https://doi.org/10.1039/c1cc12534f>.
- (13) Hamilton, D. S.; Nicewicz, D. A. Direct Catalytic Anti-Markovnikov Hydroetherification of Alkenols. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134 (45), 18577–18580. <https://doi.org/10.1021/ja309635w>.
- (14) Nguyen, T. M.; Nicewicz, D. A. Anti-Markovnikov Hydroamination of Alkenes Catalyzed by an Organic Photoredox System. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135 (26), 9588–9591. <https://doi.org/10.1021/ja4031616>.
- (15) Perkowski, A. J.; Nicewicz, D. A. Direct Catalytic Anti-Markovnikov Addition of Carboxylic Acids to Alkenes. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135 (28), 10334–10337. <https://doi.org/10.1021/ja4057294>.

- (16) Grandjean, J.-M. M.; Nicewicz, D. A. Synthesis of Highly Substituted Tetrahydrofurans by Catalytic Polar-Radical-Crossover Cycloadditions of Alkenes and Alkenols. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52 (14), 3967–3971. <https://doi.org/10.1002/anie.201210111>.
- (17) Margrey, K. A.; Nicewicz, D. A. A General Approach to Catalytic Alkene Anti-Markovnikov Hydrofunctionalization Reactions via Acridinium Photoredox Catalysis. *Acc. Chem. Res.* **2016**, 49 (9), 1997–2006. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.6b00304>.
- (18) Tay, N. E. S.; Nicewicz, D. A. Cation Radical Accelerated Nucleophilic Aromatic Substitution via Organic Photoredox Catalysis. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139 (45), 16100–16104. <https://doi.org/10.1021/jacs.7b10076>.
- (19) Fausti, G.; Morlet-Savary, F.; Lalevée, J.; Gaumont, A.-C.; Lakhdar, S. How Do Phosphinates React with Unactivated Alkenes Under Organic Photocatalyzed Conditions? Substrate Scope and Mechanistic Insights. *Chem. - Eur. J.* **2017**, 23 (9), 2144–2148. <https://doi.org/10.1002/chem.201604683>.
- (20) Xiang, M.; Xin, Z.-K.; Chen, B.; Tung, C.-H.; Wu, L.-Z. Exploring the Reducing Ability of Organic Dye (Acr⁺-Mes) for Fluorination and Oxidation of Benzylic C(Sp³)-H Bonds under Visible Light Irradiation. *Org. Lett.* **2017**, 19 (11), 3009–3012. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.7b01270>.
- (21) Kometani, T.; Takeuchi, Y.; Yoshii, E. An Efficient Synthetic Route to (+-)-Nanaomycin A. *J. Org. Chem.* **1983**, 48 (15), 2630–2632. <https://doi.org/10.1021/jo00163a051>.
- (22) Lester, W. Rifampin: A Semisynthetic Derivative of Rifamycin-A Prototype for the Future. *Annu. Rev. Microbiol.* **1972**, 26 (1), 85–102. <https://doi.org/10.1146/annurev.mi.26.100172.000505>.

- (23) Rinehart, K. L. Antibiotics with Ansa Rings. *Acc. Chem. Res.* **1972**, 5 (2), 57–64. <https://doi.org/10.1021/ar50050a003>.
- (24) Meyers, A. I.; Willemsen, J. J. The Synthesis of (S)-(+)-Gossypol via an Asymmetric Ullmann Coupling. *Chem. Commun.* **1997**, No. 16, 1573–1574. <https://doi.org/10.1039/a703043f>.
- (25) Cyclisierende Polymerisation von Acetylen. III Benzol, Benzolderivate und hydroaromatische Verbindungen. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1948**, 560 (1), 104–116. <https://doi.org/10.1002/jlac.19485600104>.
- (26) Banville, J.; Brassard, P. Reactions of Keten Acetals. Part 7. Total Syntheses of the Tetramethyl Ethers of the 1-Acyl-2,4,5,7-Tetrahydroxyanthraquinones Rhodolamprometrin and Rhodocomatulins. *J. Chem. Soc. Perkin 1* **1976**, No. 17, 1852. <https://doi.org/10.1039/p19760001852>.
- (27) Danishefsky, S.; Kitahara, T. Useful Diene for the Diels-Alder Reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96 (25), 7807–7808. <https://doi.org/10.1021/ja00832a031>.
- (28) Kitamura, M.; Ohmori, K.; Kawase, T.; Suzuki, K. Total Synthesis of Pradimicinone, the Common Aglycon of the Pradimicin–Benanomycin Antibiotics. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38 (9), 1229–1232. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1521-3773\(19990503\)38:9<1229::AID-ANIE1229>3.0.CO;2-B](https://doi.org/10.1002/(SICI)1521-3773(19990503)38:9<1229::AID-ANIE1229>3.0.CO;2-B).
- (29) Hauser, F. M.; Liao, H.; Sun, Y. Regiospecific Synthesis of a Benanomycinone/Pradimicinone Analogue. *Org. Lett.* **2002**, 4 (13), 2241–2243. <https://doi.org/10.1021/ol026106b>.
- (30) Dötz, K. H. Synthesis of the Naphthol Skeleton from Pentacarbonyl-[Methoxy(Phenyl)Carbene]Chromium (O) and Tolan. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1975**, 14 (9), 644–645. <https://doi.org/10.1002/anie.197506442>.

- (31) Merlic, C. A.; Xu, D. Cyclization Reactions of Chromium Dienylcarbene Complexes. Entry to Ortho-Substituted Aromatic Alcohols via a Designed Photoreaction. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113* (19), 7418–7420. <https://doi.org/10.1021/ja00019a047>.
- (32) Snider, B. B.; Zhang, Q. Synthesis of (+-)-Okicenone and (+-)-Aloesaponol III. *J. Org. Chem.* **1993**, *58* (11), 3185–3187. <https://doi.org/10.1021/jo00063a049>.
- (33) Yoshikawa, E.; Radhakrishnan, K. V.; Yamamoto, Y. Palladium-Catalyzed Controlled Carbopalladation of Benzyne. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122* (30), 7280–7286. <https://doi.org/10.1021/ja001205a>.
- (34) Webster, R.; Böing, C.; Lautens, M. Reagent-Controlled Regiodivergent Resolution of Unsymmetrical Oxabicyclic Alkenes Using a Cationic Rhodium Catalyst. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131* (2), 444–445. <https://doi.org/10.1021/ja807942m>.
- (35) Linstead, R. P.; Thomas, S. L. S. 208. Dehydrogenation. Part II. The Elimination and Migration of Methyl Groups from Quaternary Carbon Atoms during Catalytic Dehydrogenation. *J. Chem. Soc. Resumed* **1940**, 1127. <https://doi.org/10.1039/jr9400001127>.
- (36) Fu, P. P.; Harvey, R. G. Dehydrogenation of Polycyclic Hydroaromatic Compounds. *Chem. Rev.* **1978**, *78* (4), 317–361. <https://doi.org/10.1021/cr60314a001>.
- (37) Clar, E.; John, Fr. Über Eine Neue Klasse Tiefgefärbter Radikalischer Kohlenwasserstoffe Und Über Das Vermeintliche Pentacen von E. Philippi; Gleichzeitig Erwiderung Auf Bemerkungen von Roland Scholl Und Oskar Boettger. (Zur Kenntnis Mehrkerniger Aromatischer Kohlenwassersto. *Berichte Dtsch. Chem. Ges. B Ser.* **1930**, *63* (11), 2967–2977. <https://doi.org/10.1002/cber.19300631109>.
- (38) Fu, P. P.; Lee, H. M.; Harvey, R. G. Novel Synthesis of the Dihydroarene Precursors of Carcinogenic Arene Dihydrodiols and Diolepoxides. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19* (6), 551–554. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)85329-6](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)85329-6).

- (39) Zhang, Q.; Yang, F.; Wu, Y. DDQ: The Chlorinating Reagent and Oxidant for the Ligand-Directed Ortho-Chlorination of 2-Arylpyridines. *Org. Chem. Front.* **2014**, *1* (6), 694–697. <https://doi.org/10.1039/C4QO00076E>.
- (40) Yang, X.; Hu, F.; Wang, Y.; Yang, C.; Zou, X.; Liu, J.; Zhang, Q. Base-Catalyzed Cascade Synthesis of 2,3-Dihydrofuro[2,3-b]Pyridines and 2,3-Dihydro-1H-Pyrrolo[2,3-b]Pyridines from N-Propargylic β -Enaminones. *Chem. Commun.* **2017**, *53* (54), 7497–7500. <https://doi.org/10.1039/C7CC03308G>.
- (41) Unoh, Y.; Hirano, K.; Miura, M. Metal-Free Electrophilic Phosphination/Cyclization of Alkynes. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139* (17), 6106–6109. <https://doi.org/10.1021/jacs.7b02977>.
- (42) Wang, P.; Zhao, B.; Yuan, Y.; Shi, Z. Radical-Induced Ring-Opening and Reconstruction of Cyclobutanone Oxime Esters. *Chem. Commun.* **2019**, *55* (13), 1971–1974. <https://doi.org/10.1039/C8CC10109D>.
- (43) Quinonero, O.; Jean, M.; Vanthuyne, N.; Roussel, C.; Bonne, D.; Constantieux, T.; Bressy, C.; Bugaut, X.; Rodriguez, J. Combining Organocatalysis with Central-to-Axial Chirality Conversion: Atroposelective Hantzsch-Type Synthesis of 4-Arylpyridines. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55* (4), 1401–1405. <https://doi.org/10.1002/anie.201509967>.
- (44) Teplý, F.; Stará, I. G.; Starý, I.; Kollárovič, A.; Šaman, D.; Vyskočil, Š.; Fiedler, P. Synthesis of 3-Hexahelicenol and Its Transformation to 3-Hexahelicenylamines, Diphenylphosphine, Methyl Carboxylate, and Dimethylthiocarbamate. *J. Org. Chem.* **2003**, *68* (13), 5193–5197. <https://doi.org/10.1021/jo034369t>.
- (45) Wei, X.; Wang, L.; Jia, W.; Du, S.; Wu, L.; Liu, Q. Metal-Free-Mediated Oxidation Aromatization of 1,4-Dihydropyridines to Pyridines Using Visible Light and Air. *Chin. J. Chem.* **2014**, *32* (12), 1245–1250. <https://doi.org/10.1002/cjoc.201400521>.

- (46) Lu, Z.; Yang, Y.-Q.; Li, H.-X. Photoinduced Aromatization of Dihydropyridines. *Synthesis* **2016**, 48 (23), 4221–4227. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1560562>.
- (47) He, K.-H.; Tan, F.-F.; Zhou, C.-Z.; Zhou, G.-J.; Yang, X.-L.; Li, Y. Acceptorless Dehydrogenation of N-Heterocycles by Merging Visible-Light Photoredox Catalysis and Cobalt Catalysis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56 (11), 3080–3084. <https://doi.org/10.1002/anie.201612486>.
- (48) Muralirajan, K.; Kancherla, R.; Rueping, M. Dehydrogenative Aromatization and Sulfonylation of Pyrrolidines: Orthogonal Reactivity in Photoredox Catalysis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57 (45), 14787–14791. <https://doi.org/10.1002/anie.201808427>.
- (49) Walkinshaw, A. J.; Xu, W.; Suero, M. G.; Gaunt, M. J. Copper-Catalyzed Carboarylation of Alkynes via Vinyl Cations. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135 (34), 12532–12535. <https://doi.org/10.1021/ja405972h>.
- (50) Pegis, M. L.; Roberts, J. A. S.; Wasylenko, D. J.; Mader, E. A.; Appel, A. M.; Mayer, J. M. Standard Reduction Potentials for Oxygen and Carbon Dioxide Couples in Acetonitrile and *N,N*-Dimethylformamide. *Inorg. Chem.* **2015**, 54 (24), 11883–11888. <https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.5b02136>.
- (51) Fearnley, A. F.; An, J.; Jackson, M.; Lindovska, P.; Denton, R. M. Synthesis of Quaternary Aryl Phosphonium Salts: Photoredox-Mediated Phosphine Arylation. *Chem. Commun.* **2016**, 52 (28), 4987–4990. <https://doi.org/10.1039/C6CC00556J>.
- (52) Cismesia, M. A.; Yoon, T. P. Characterizing Chain Processes in Visible Light Photoredox Catalysis. *Chem. Sci.* **2015**, 6 (10), 5426–5434. <https://doi.org/10.1039/C5SC02185E>.
- (53) A New Sensitive Chemical Actinometer - II. Potassium Ferrioxalate as a Standard Chemical Actinometer. *Proc. R. Soc. Lond. Ser. Math. Phys. Sci.* **1956**, 235 (1203), 518–536. <https://doi.org/10.1098/rspa.1956.0102>.

- (54) Bug, T.; Mayr, H. Nucleophilic Reactivities of Carbanions in Water: The Unique Behavior of the Malodinitrile Anion. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125* (42), 12980–12986. <https://doi.org/10.1021/ja036838e>.
- (55) Chowdhury, A. D.; Weding, N.; Julis, J.; Franke, R.; Jackstell, R.; Beller, M. Towards a Practical Development of Light-Driven Acceptorless Alkane Dehydrogenation. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53* (25), 6477–6481. <https://doi.org/10.1002/anie.201402287>.
- (56) Chakraborty, S.; Brennessel, W. W.; Jones, W. D. A Molecular Iron Catalyst for the Acceptorless Dehydrogenation and Hydrogenation of N-Heterocycles. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136* (24), 8564–8567. <https://doi.org/10.1021/ja504523b>.
- (57) Kato, S.; Saga, Y.; Kojima, M.; Fuse, H.; Matsunaga, S.; Fukatsu, A.; Kondo, M.; Masaoka, S.; Kanai, M. Hybrid Catalysis Enabling Room-Temperature Hydrogen Gas Release from N-Heterocycles and Tetrahydronaphthalenes. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139* (6), 2204–2207. <https://doi.org/10.1021/jacs.7b00253>.
- (58) Dal Zotto, C.; Wehbe, J.; Virieux, D.; Campagne, J.-M. FeCl₃-Catalyzed Intramolecular Hydroarylation of Alkynes. *Synlett* **2008**, *2008* (13), 2033–2035. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1077954>.
- (59) Liao, Y.; Yang, W.; Wei, T.; Cai, M. A Highly Efficient and Recyclable NiCl₂ (Dppp)/PEG-400 System for Suzuki-Miyaura Reaction of Aryl Chlorides with Arylboronic Acids. *Synth. Commun.* **2019**, *49* (9), 1134–1142. <https://doi.org/10.1080/00397911.2019.1584318>.
- (60) Tao, J.-L.; Wang, Z.-X. Pincer-Nickel-Catalyzed Cross-Coupling of Aryl Sulfamates with Arylzinc Chlorides: Cross-Coupling of Aryl Sulfamates with Arylzinc Chlorides. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015* (29), 6534–6540. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201500987>.

- (61) Arun, V.; Reddy, P. O. V.; Pilania, M.; Kumar, D. Ligand- and Base-Free Access to Diverse Biaryls by the Reductive Coupling of Diaryliodonium Salts. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 2016 (12), 2096–2100. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201600242>.
- (62) Voets, M.; Antes, I.; Scherer, C.; Müller-Vieira, U.; Biemel, K.; Marchais-Oberwinkler, S.; Hartmann, R. W. Synthesis and Evaluation of Heteroaryl-Substituted Dihydronaphthalenes and Indenes: Potent and Selective Inhibitors of Aldosterone Synthase (CYP11B2) for the Treatment of Congestive Heart Failure and Myocardial Fibrosis. *J. Med. Chem.* **2006**, 49 (7), 2222–2231. <https://doi.org/10.1021/jm060055x>.
- (63) Egami, H.; Sodeoka, M. Trifluoromethylation of Alkenes with Concomitant Introduction of Additional Functional Groups. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53 (32), 8294–8308. <https://doi.org/10.1002/anie.201309260>.
- (64) Parsons, A. T.; Buchwald, S. L. Copper-Catalyzed Trifluoromethylation of Unactivated Olefins. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50 (39), 9120–9123. <https://doi.org/10.1002/anie.201104053>.
- (65) Xu, J.; Fu, Y.; Luo, D.-F.; Jiang, Y.-Y.; Xiao, B.; Liu, Z.-J.; Gong, T.-J.; Liu, L. Copper-Catalyzed Trifluoromethylation of Terminal Alkenes through Allylic C–H Bond Activation. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133 (39), 15300–15303. <https://doi.org/10.1021/ja206330m>.
- (66) Mu, X.; Wu, T.; Wang, H.; Guo, Y.; Liu, G. Palladium-Catalyzed Oxidative Aryltrifluoromethylation of Activated Alkenes at Room Temperature. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134 (2), 878–881. <https://doi.org/10.1021/ja210614y>.
- (67) Xu, J.; Wang, Y.-L.; Gong, T.-J.; Xiao, B.; Fu, Y. Copper-Catalyzed Endo-Type Trifluoromethylation of Alkynes. *Chem Commun* **2014**, 50 (85), 12915–12918. <https://doi.org/10.1039/C4CC05692B>.

- (68) Ouyang, Y.; Xu, X.-H.; Qing, F.-L. Trifluoromethanesulfonic Anhydride as a Low-Cost and Versatile Trifluoromethylation Reagent. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57 (23), 6926–6929. <https://doi.org/10.1002/anie.201803566>.

Chapitre 3 : La Fonctionnalisation Photocatalytique des *N*-hétéroarènes

1. Introduction bibliographique

La première fonctionnalisation radicalaire des *N*-hétéroarènes par les radicaux carbonés a été réalisée par le groupe de Minisci en 1968.¹ Minisci et ses collaborateurs ont démontré que, sous conditions acides, la protonation des composés hétéroaromatiques azotés engendre une diminution de l'énergie de leurs niveaux LUMO, en les rendant suffisamment actifs pour favoriser l'attaque d'un radical nucléophile.

Par ailleurs, cette réaction peut facilement produire des régioisomères de raison que les positions C2 et C4 de noyaux aromatiques disposent des coefficients d'énergie « LUMO » équivalents (Schéma 1).²

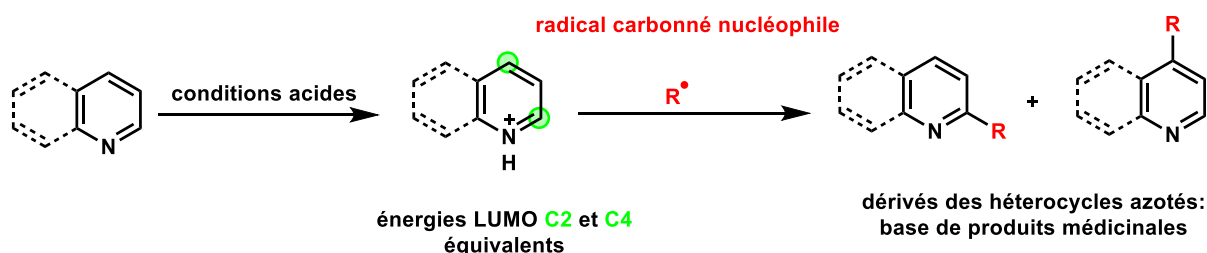


Schéma 1: Illustration de la réaction de Minisci.

Les hétérocycles azotés sont largement présents dans un grand nombre de molécules précieuses comme les colorants, les pesticides, les matériaux fonctionnels, et surtout les molécules biologiques et pharmaceutiques.³ En particulier, la richesse de la chimie de Minisci est illustrée par l'introduction de groupements fonctionnels privilégiés tels que les groupes

trifluorométhyles, alkyles, hydroxyméthyles, oxétanes, et silyles sur les N-hétéroarènes, afin d'élargir leurs domaines d'application.⁴

Partant des nombreuses preuves surlignant l'importance de la réaction du Minisci dans le domaine de la chimie médicinale, cette réaction a été intensivement étudiée durant la dernière décennie, afin de développer des stratégies de synthèse tolérantes.⁵ En effet, le protocole original de Minisci consiste à générer des radicaux nucléophiles centrés sur le carbone, suite à une décarboxylation oxydative des acides carboxyliques, en utilisant une combinaison d'un catalyseur à base d'argent et de persulfate ($S_2O_8^{2-}$) comme oxydant (Schéma 2). Le sel d'argent généré effectue une oxydation monoélectronique de l'acide carboxylique tout en libérant le CO_2 et le radical alkyle souhaité. L'addition de ce dernier à l'hétéroarène protoné entraîne la formation du radical cation azoté correspondant. Ce dernier subit une réaromatisation oxydative pour aboutir à la formation de l'hétérocyclique alkylé (Schéma 2).^{6,7}

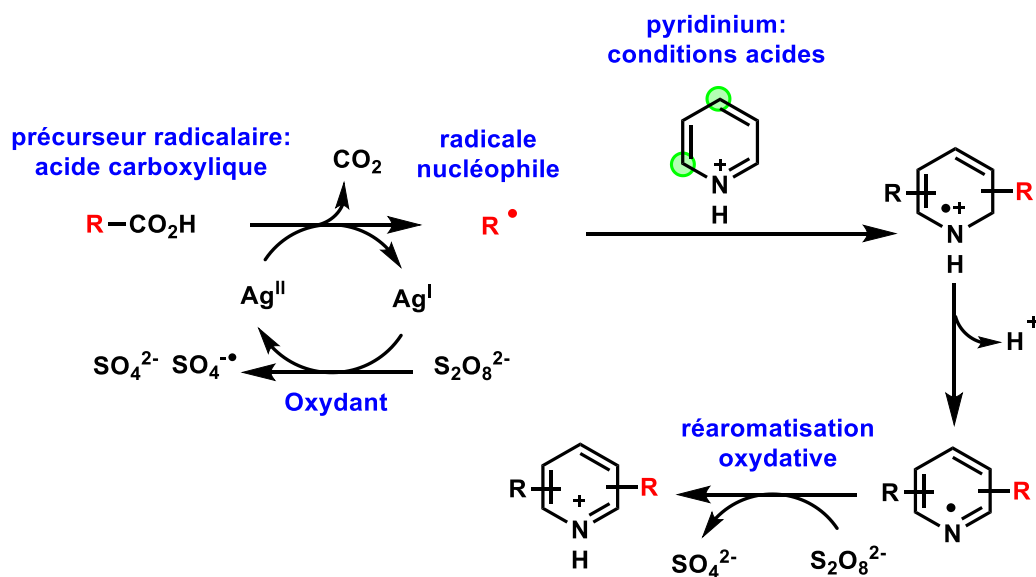


Schéma 2: Mécanisme de la réaction de Minisci.

1.1. Tolérance de la réaction

Pour la chimie de Minisci, une grande variété des noyaux hétérocycliques déficitaires ou riches en électrons a été tolérée, allant des composés cycliques à cinq ou six chaînons, jusqu'aux systèmes polycycliques contenant une combinaison des cycles aromatiques à cinq et/ou six chaînons. De plus, un large éventail des radicaux peut être efficacement couplé avec les hétéroarènes dans les conditions des réactions de Minisci à pourvu qu'une position appropriée pour son attaque soit libre.⁸

1.2. Limitations de la méthode

Bien que le champ d'application de la réaction de Minisci soit considérable, cette méthode souffre de plusieurs limitations. Tout d'abord : la possibilité d'obtenir un mélange de régioisomères si plusieurs positions sont susceptibles à la substitution par la base hétéroaromatique.²

Ainsi, dans de nombreux cas, les rendements isolés peuvent être modestes même lorsqu'un excès du partenaire réactif le moins précieux (base hétéroaromatique ou précurseur radicalaire) est employé.⁹

Dans la mesure où, ces réactions ne sont généralement pas quantitatives, et que plusieurs produits régioisomères peuvent être obtenus, la purification des composés cibles à un niveau approprié pour les tests biologiques s'avère difficile.¹⁰

Toutefois, il reste important de noter que la chimie de Minisci vise des fonctionnalisations C-H sélectives, ainsi qu'elle permet la synthèse de la majorité des hétéroarènes fonctionnalisés, de fait qu'une grande variété de partenaire radicalaire alkyle ou aryle peut être impliqué dans

le couplage de différents types d'hétérocycles azotés. Dans l'ensemble, les avantages de la réaction de Minisci l'emportent certainement sur ces limites.

1.3. Mécanisme général de l'attaque radicalaire de Minisci sur les hétéroarènes

Le principe général suivi dans les réactions de type Minisci implique une étape initiale durant laquelle un radical nucléophile est généré soit par un transfert d'électron à l'aide d'un catalyseur, ou à la suite d'un transfert d'hydrogène du précurseur radicalaire par un abstracteur d'hydrogène. Ensuite, ce radical réagit sur la base hétéroaromatique protonée en présence d'un acide utilisé comme additif stœchiométrique (Schéma 3).

Par conséquent, un intermédiaire radical cation **1** est formé, et abouti à la formation du produit final selon différents scénarios. Le premier se fait par transfert d'hydrogène du radical cation **1** et la formation du cation correspondant **2**, qui, suite à une délocalisation de doublet libre de l'azote, produit le pyridinium souhaité (Schéma 3).

Le second scénario nécessite une déprotonation du radical cation **1** aboutissant à une espèce radicalaire neutre **2**. Une oxydation monoélectronique est nécessaire à ce stade pour assurer la réaromatisation du pyridinium fonctionnalisé en passant par le cation **3** (Schéma 3). La voie par laquelle le mécanisme procède dépend de l'oxydant utilisé, de la nature du catalyseur, ainsi que du processus de génération de radicaux.

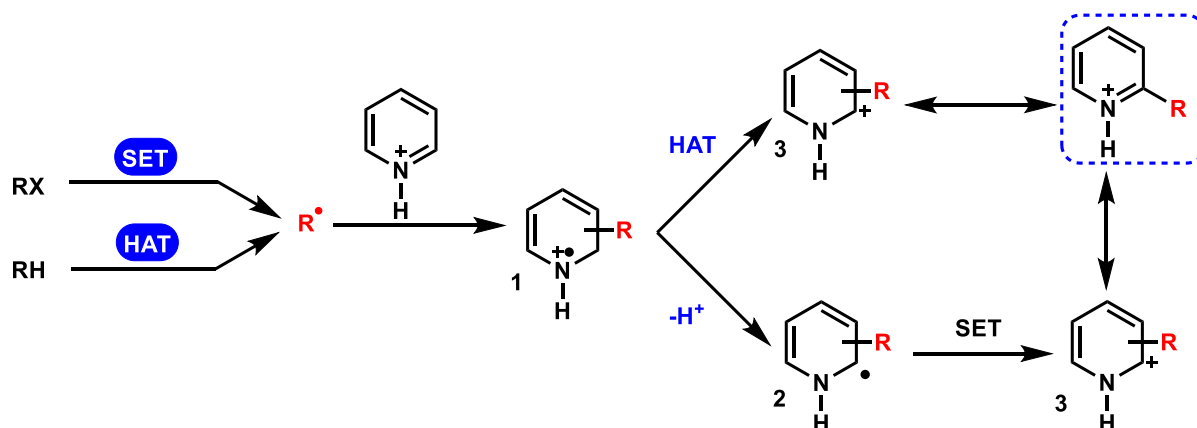


Schéma 3: Mécanisme générale de la fonctionnalisation radicalaire des N-hétéroarènes.

1.4. Les précurseurs radicalaires utilisés dans la réaction de Minisci

Dans le but d'élargir le champ d'application de la réaction de Minisci, et améliorer la tolérance de la méthode, les groupes de recherche ont employé durant cette dernière décennie, une large variété des précurseurs radicalaires permettant la fonctionnalisation des hétéroarènes azotés selon différents modes d'activation. Dans ce contexte les carbonyles, les alcools, les éthers, les esters, les acides carboxyliques, les peroxydes, les halogénures d'alkyle ou d'aryle, les composés boroniques, les sulfinates, les sels de diazonium ainsi que les alcanes non activés ont démontré une réactivité importante dans le processus de substitution radicalaire des hétérocycles azotés (Schéma 4).

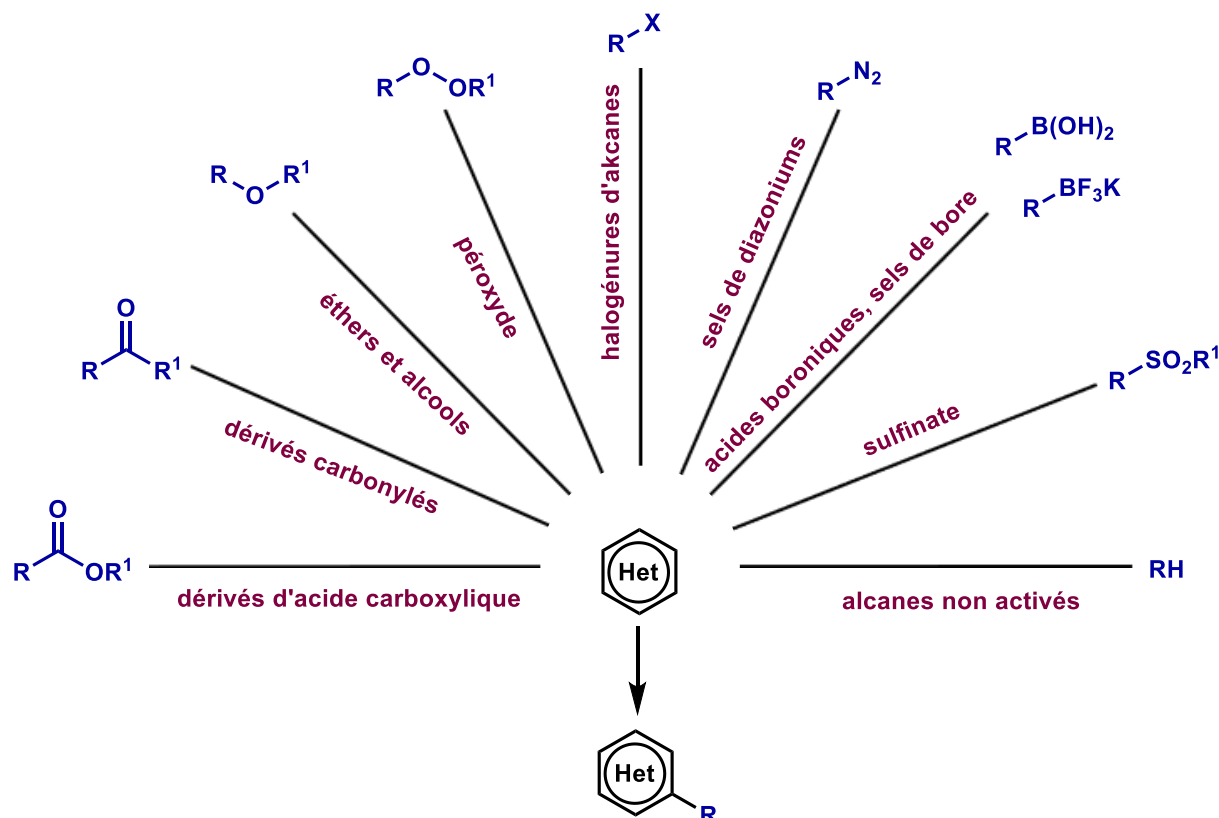


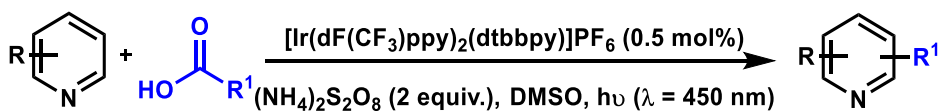
Schéma 4: Différents précurseurs radicalaires impliqués dans la réaction de Minisci.

Cependant, la plupart des protocoles rapportés pour la génération des radicaux font appel à des méthode d'activation thermique ou par irradiation UV, ainsi qu'un excès d'oxydant et de précurseur radicalaire.¹¹ D'où, la catalyse photorédox a été élaborée dans ce domaine, étant une méthodologie qui se base sur des sources d'énergie durables et qui favorise le processus de transfert d'électrons (SET) à l'origine de la génération des radicaux.^{12,13,14}

1.5. La réaction de Minisci photocatalytique

1.5.1. La décarboxylation des acides carboxyliques.

Comme cité avant, la génération du radical alkyle *via* décarboxylation directe des acides carboxyliques était la première méthode développée par Minisci et ses collaborateurs en 1968. À ce propos, plusieurs groupes de recherche ont développé ultérieurement ce protocole afin d'améliorer les conditions réactionnelles, et élargir l'étendue de la méthode. En 2017, Glorius et ses collaborateurs ont décrit la première approche médiée par la lumière visible pour la génération des radicaux alkylés *via* décarboxylation des acides carboxyliques, en utilisant le $\text{Ir}(\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy})_2(\text{dtbbpy})\text{PF}_6$ comme photocatalyseur, et le $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ comme oxydant. Plus précisément, suite à une oxydation monoélectronique de l'ion persulfate par l'état excité du photocatalyseur Ir (III), le radical $\text{SO}_4^{\cdot-}$ est formé. Ce radical subit un transfert d'atome d'hydrogène (HAT) de l'acide carboxylique afin de provoquer la décarboxylation de ce dernier, produisant ainsi le radical alkyle désiré.¹⁵ Ensuite, l'hétéroarène est piégé par le radical alkyle pour former le radical neutre intermédiaire, qui réduit le photocatalyseur et fournit le produit souhaité suite à une déshydrogénation.^{16,17} Bien que l'étendue de la réaction est large, une quantité surstöchiométrique d'oxydant ainsi que de l'acide carboxylique était indispensable (Schéma 5).



Mécanisme proposé

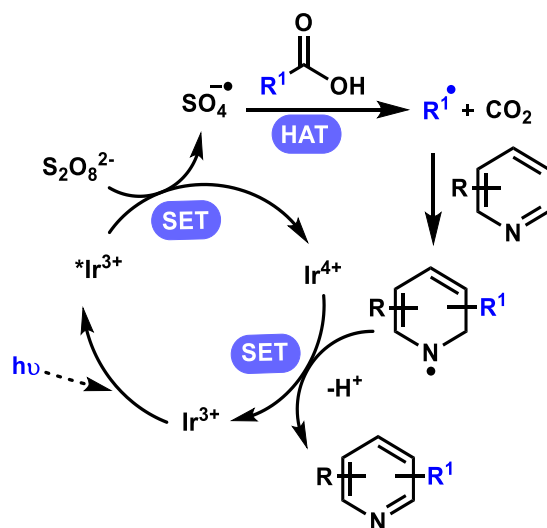


Schéma 5: Réaction d'alkylation par décarboxylation photocatalytique.

En outre, une autre approche de la réaction de Minisci a été ensuite publiée par le groupe de Stephenson en 2019, qui a utilisé le sel de pyridinium pour activer des dérivés d'acides carboxyliques riches en électrons tel que le chlorure d'acyle, sous forme d'un complexe *N*-acyloxypyridinium **4**. Suite à une réduction monoélectronique par le catalyseur d'Irididium(III), **4** génère un radical acyle qui subit une décarboxylation réductrice et forme le radical alkyle souhaité.¹⁸ (Schéma 6).

mécanisme proposé

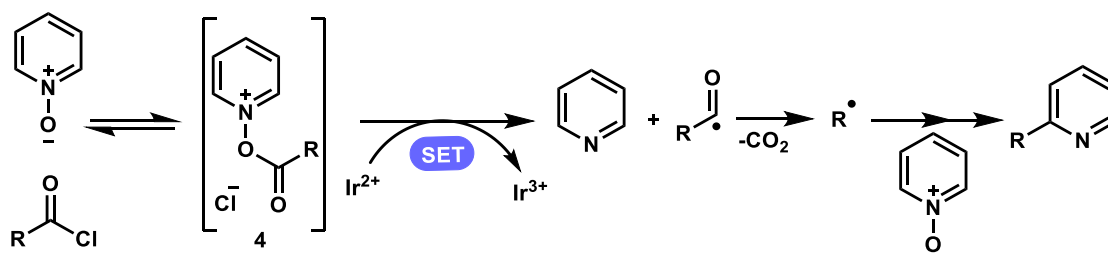


Schéma 6: Décarboxylation photocatalytique médié par l'oxyde de pyridine.

Finalement, Wang et ses collaborateurs ont rapporté en 2020, une nouvelle technique pour la génération des radicaux via une décarboxylation réductive en utilisant le 1,3-dioxoisindolin-2-yl 2,2-diéthoxyacetate comme agent de formylation des hétérocycles azotés.¹⁹

En résumé, la catalyse photoredox a démontré une efficacité remarquable dans la génération des radicaux carbonés par décarboxylation, assurant ainsi l'alkylation d'une large étendue des hétéroarènes, inaccessibles par les méthodes classiques.

1.5.2. La génération des radicaux nucléophiles par voie photocatalytique

La génération des radicaux carbonés procède selon différents modes d'activation selon la nature du précurseur utilisé. Dès lors, des approches photocatalytiques qui étudient la réactivité de différents précurseurs radicalaires dans la réaction de Minisci ont été développées pour assurer des conditions de réaction douces et des procédures plus écoresponsables. Par exemple, les molécules carbonées ont été utilisées pour générer, *via* des mécanismes à transfert d'hydrogène, des radicaux acyles ou cétyles sous irradiation par la lumière visible. Ainsi, les radicaux alkyle peuvent être également formés suite à une decarbonylation des radicaux acyle,³ ou *via* un « spin-center shift (SCS) »²⁰ qui permet une élimination radicalaire d'une molécule d'eau des cétyle (Schéma 7, I).¹⁹

D'autre part, les alcools et les éthers sont utilisés comme source des radicaux α -hydroxy et α -oxy, respectivement.^{21,22} De même, un SCS peut intervenir dans les cas des radicaux α -hydroxy pour désoxygéner la fraction radicalaire ajoutée et garder la fonction alkyle sur le noyau hétérocyclique, tandis que, dans la majorité des cas, les radicaux α -oxy sont maintenus afin de générer une fonction éther dans la molécule finale (Schéma 7, II).²³

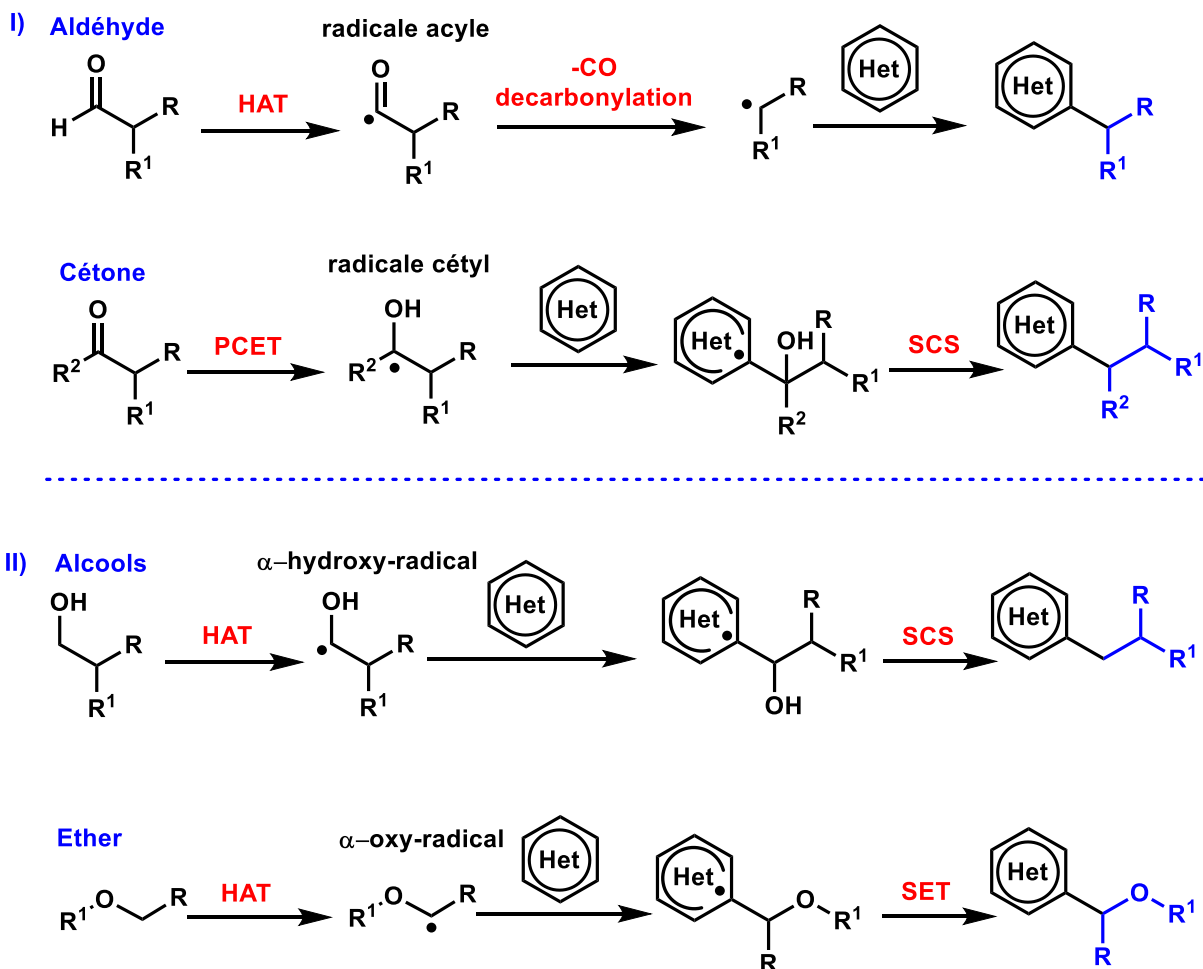


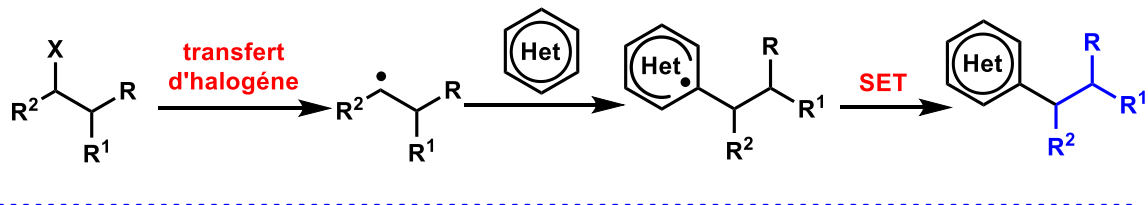
Schéma 7: Génération des radicaux à partir des précurseurs oxygénés.

Compte tenu de la réactivité et la disponibilité des halogénures d'alkyles, de nombreuses méthodes ont été développées depuis 1978 jusqu'à présent afin de générer les radicaux alkyle correspondants via un transfert d'halogène.²⁴ Ainsi, l'utilisation des radicaux abstracteurs d'halogène tels que les peroxydes est nécessaire dans la réaction.²⁵ Jusqu'à présent, de nombreuses réactions photocatalysées ont été décrites impliquant divers halogénures d'alkyles, ainsi qu'une variété des abstracteurs d'halogène (Schéma 8, **III**).^{11,26,27}

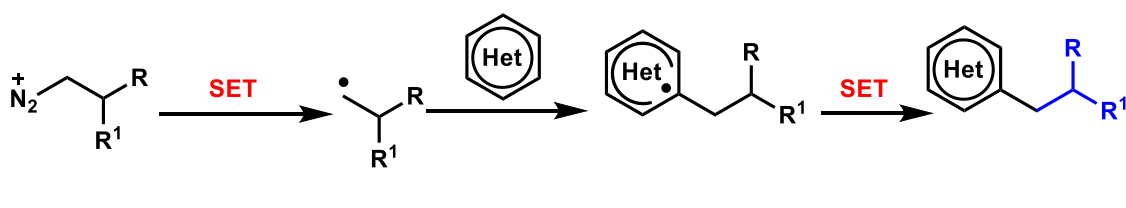
Considérablement, les sels de diazonium et les composés Borés (acide boronique et sel de borate) sont largement employés en tant que précurseurs radicalaires dans les réactions photocatalytiques de Minisci. Ces composés sont capables de générer des radicaux alkyles et

surtout les aryles suite à une décomposition induite par un transfert d'électron à l'aide du photocatalyseur (Schéma 8, IV).^{28,29,30}

III) Halogénures d'alkyles



IV) Sels de diazonium



V) Sels de bore, Acides boriques

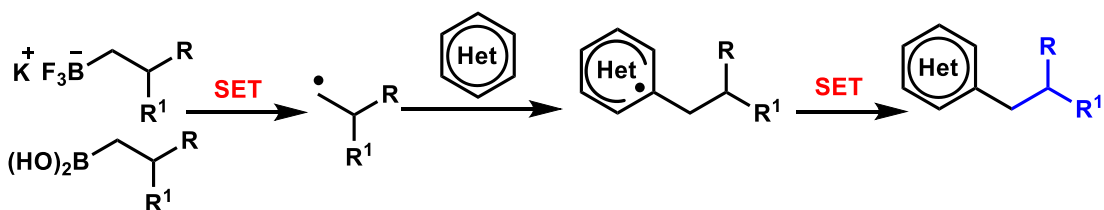


Schéma 8: Précurseurs radicalaires non oxygénés.

1.6. Génération des radicaux alkyles à partir des alcanes non activés

En outre, les alcanes non activés ont été utilisés dans les réactions de Minisci en tant que source de radicaux disponible et pas chère, permettant l'alkylation directe des hétéroarènes. Cette réactivité est devenue un enjeu substantiel dans la synthèse organique,³¹ en raison qu'une économie d'atome élevée est assurée lorsque la formation du radical alkyle à partir du précurseur respective n'entraîne pas la formation des sous-produits.³² Notamment, la génération des radicaux alkyles à partir des alcanes inactivés procède selon un mécanisme de transfert d'atome d'hydrogène (HAT).³³

1.6.1. Le transfert d'hydrogène dans la réaction de Minisci

Le transfert d'atomes d'hydrogène (HAT) est un processus chimique qui consiste à un échange d'hydrogène et d'un électron en une seule étape entre les deux substrats. De ce fait, le HAT est considéré comme une sous classe des processus de transfert d'électron couplés aux protons (PCET).³⁴ En plus des transformations organiques, le HAT est impliqué dans plusieurs réactions atmosphériques, ainsi que dans les mécanismes enzymatiques et les réactions des antioxydants dans le système biologique.³⁵

Abstraction directe d'hydrogène

L'abstraction directe d'hydrogène repose sur la capacité de l'état excité du photocatalyseur à extraire un atome d'hydrogène directement à partir d'un substrat. Le cycle catalytique est donc bouclé suite à une étape inverse (back-HAT) vers l'un des intermédiaires formés au cours de la réaction.³⁶ Par exemple, Ravelli, Ryu et leurs collaborateurs ont rapporté en 2017 l'utilisation du photocatalyseur déca-tungstate TBADT en tant qu'abstracteur d'hydrogène de différents composés (éthers, amides, aldéhydes, cycloalcanones, et cycloalcanes) dans le but de réaliser la réaction de Minisci des quinoléines. Le photocatalyseur réduit est régénéré en présence de $K_2S_2O_8$ comme oxydant (Schéma 9).³⁷

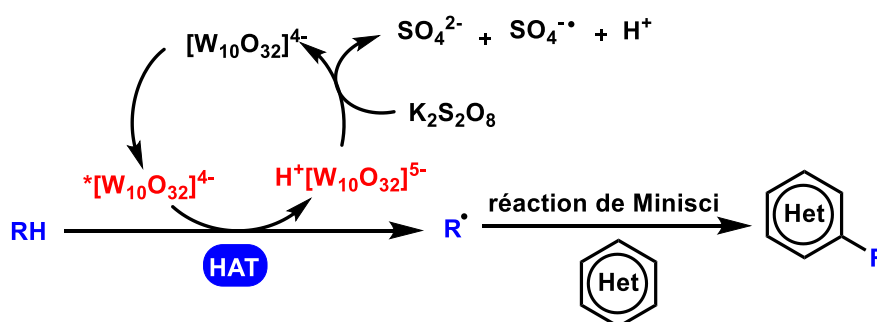


Schéma 9: Réaction de Minisci via un transfert d'hydrogène photocatalytique.

Abstraction indirecte d'hydrogène

Le mécanisme d'abstraction indirecte d'hydrogène peut avoir lieu selon différents processus catalytiques. Notamment, le photocatalyseur peut générer un abstracteur d'hydrogène $X^\bullet$ par interaction avec une espèce XY selon trois mécanismes différents. La première possibilité est un transfert monoélectronique (SET) convertissant XY en ion radicalaire correspondant ($XY^{+\bullet}$ ou $XY^{\bullet-}$). Cet intermédiaire pourrait être engagé directement dans une étape HAT avec le substrat RH ou subir une perte d'un groupement chargé (Y^+ ou Y^-) afin de libérer l'agent de transfert d'hydrogène $X^\bullet$ (Schéma 10, I).

L'autre possibilité, consiste à un transfert d'énergie (ET) entre le PC^* et XY . L'espèce excitée résultante XY^* subit ensuite le clivage homolytique d'une liaison labile, générant à nouveau un extracteur d'hydrogène ($X^\bullet$) (Schéma 10, II). Enfin, le PC^* peut favoriser un PCET avec un additif $X-H$, en présence d'une base (B^-). En conséquence, le radical $X^\bullet$ se forme et est à son tour capable de promouvoir l'étape de HAT souhaitée (Schéma 10, III).

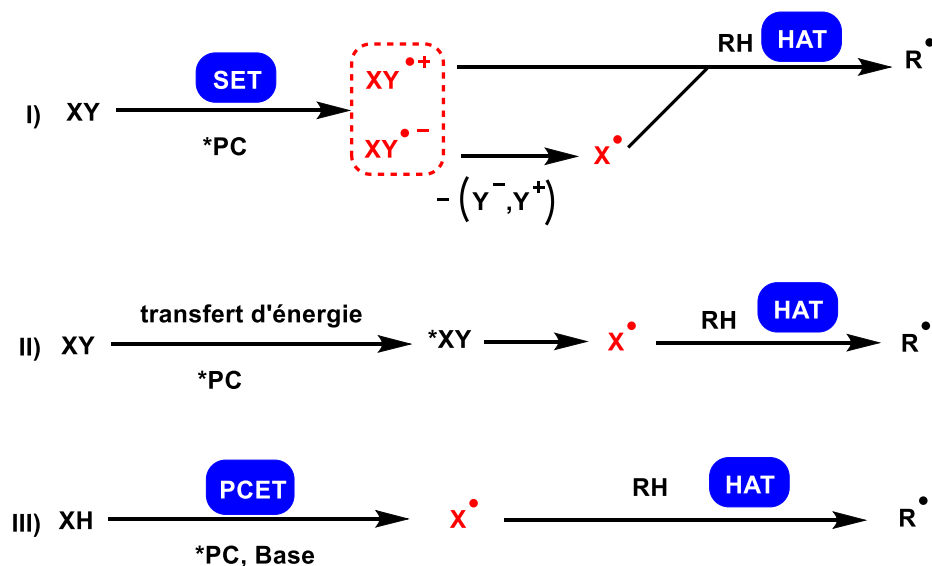
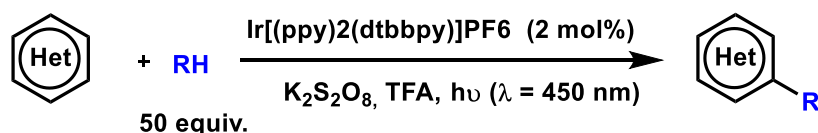


Schéma 10: Transfert indirecte d'hydrogène.

À ce propos, Wu et ses collègues ont décrit en 2019 une nouvelle approche photocatalytique pour l'alkylation des *N*-hétéroarènes, en employant le radical anion sulfate comme agent de transfert d'hydrogène (HAT). Ce dernier pourra être obtenu lors de la réduction de l'anion

persulfate par l'état excité de $[\text{Ir}(\text{ppy})_2(\text{dtbbpy})]\text{PF}_6$.³⁸ Cette stratégie a montré une bonne tolérance envers des groupes fonctionnels variables, néanmoins, elle nécessite un oxydant externe et un large excès du précurseur radicalaire (50 equiv.) (Schéma 11).



Mécanisme proposé

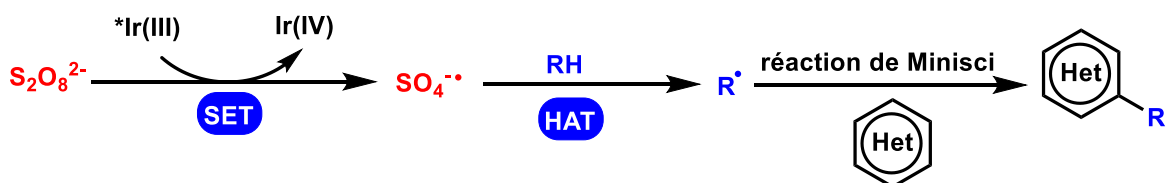


Schéma 11: Transfert d'hydrogène médié par le persulfate.

Finalement, un dernier exemple décrivant le transfert d'hydrogène indirect intramoléculaire a été reporté par le groupe de Yuan et Yu en 2019. En effet, les auteurs ont réalisé le couplage des amides avec des hétéroarènes, via un processus de transfert intramoléculaire 1,5 d'un atome d'hydrogène (1,5 HAT) vers le radical centré sur l'azote (NCR).³⁹ Notamment, le radical amidyle **6** peut être formé lors de la réduction de l'hydroxyamide par l'état excité du photocatalyseur 3CzClIPN, ensuite, un transfert d'hydrogène d'un atome de carbone vers l'atome d'azote portant le radical prend lieu pour céder le radical **7** centré sur le carbone. Ce dernier réagit sur l'hétéroarène et produit les amides hétéroarylés via une réduction du catalyseur et une déshydrogénation simultanée de l'intermédiaire en jeu (Schéma 12).

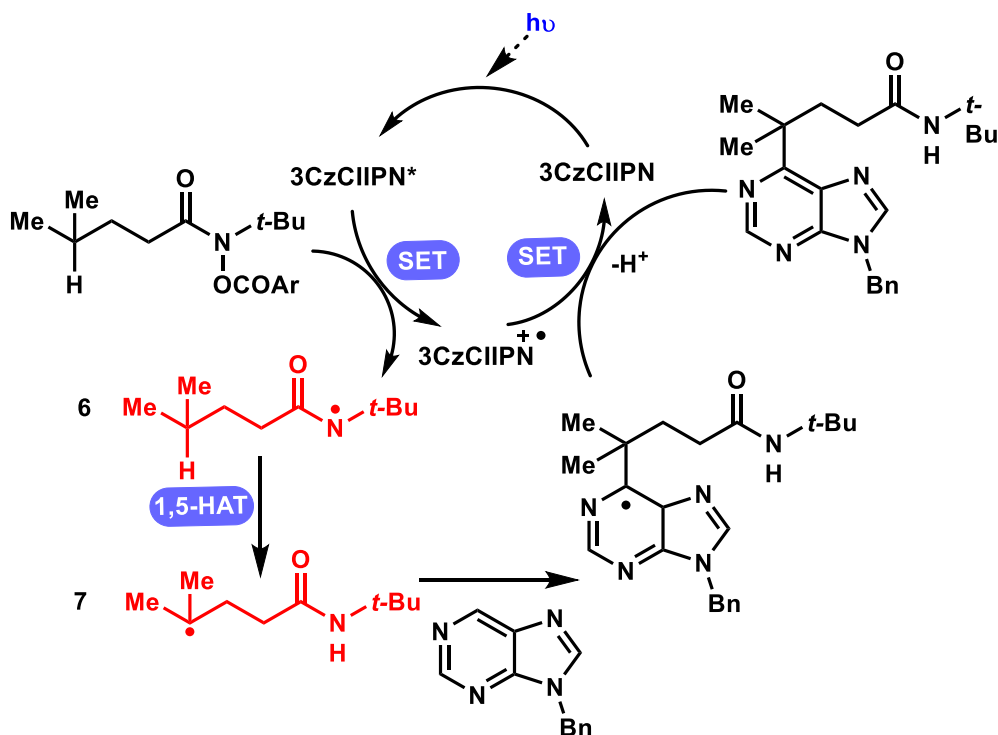


Schéma 12: Réaction de Minisci impliquant un transfert 1,5 d'hydrogène.

2. Résultats et discussions de la réaction d'alkylation de Minisci

2.1. Les N-hétéroarènes alkylés

L'alkylation des N-hétérocycliques a été largement utilisée dans la préparation des dérivés anticancéreux de la camptothécine. Ces composés sont d'importance significative pour la science médicale, en raison de leur utilisation pour traiter une variété de cancers, grâce à leur rôle comme inhibiteurs de la topoisomérase I.⁴⁰ Notamment, la réaction de Minisci a été utilisée par Sawada et ses collaborateurs dans la synthèse de l'Irinotecan analogue de la camptothécine. Plus précisément, le (S)-camptothécine non protégée est couplé avec un radical éthyle (généralisé à partir d'un précurseur d'aldéhyde) afin de fournir la 7-éthyl camptothécine (le précurseur de l'Irinotecan) avec un rendement de 77% (Schéma 13).⁴¹

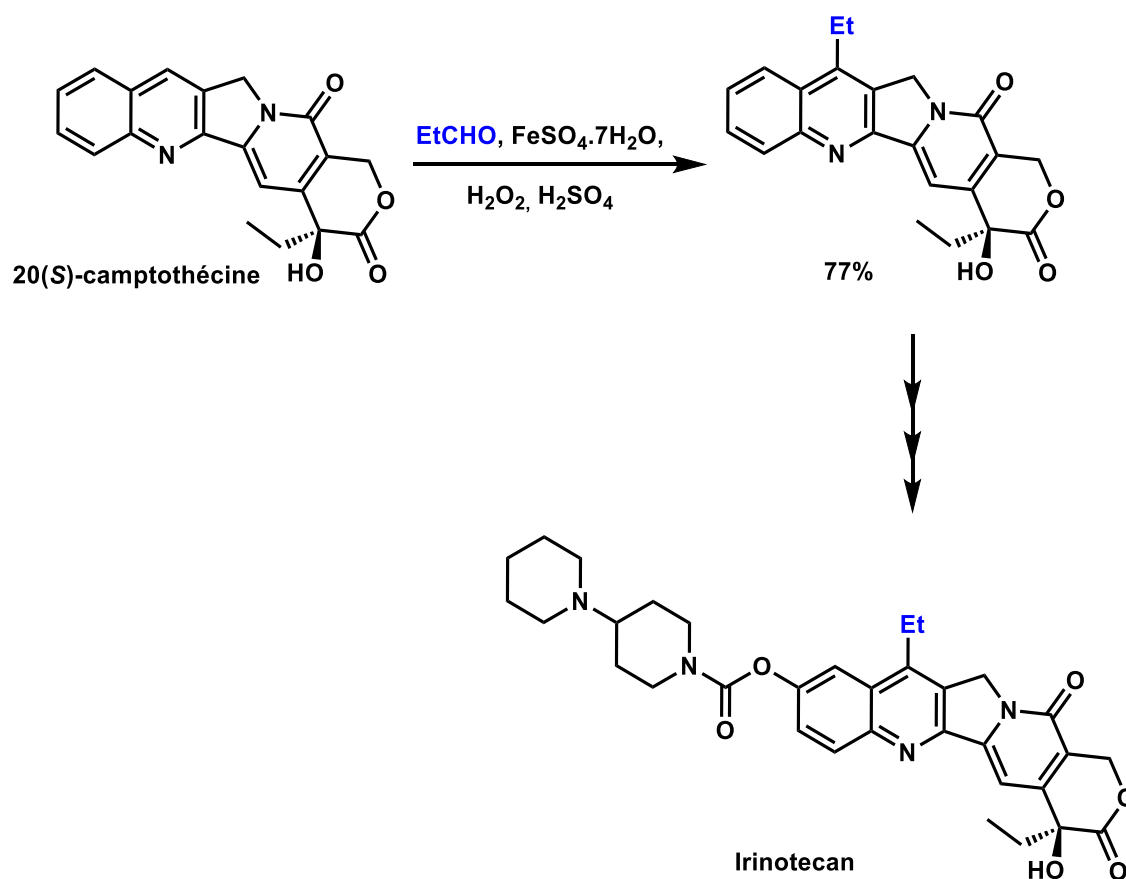


Schéma 13: La synthèse de Minisci de l'Irinotecan.

Également, une méthylation par un dérivé d'acide carboxylique, une addition d'un cycloheptyl, et autres exemples ont été réalisés dans ce contexte afin d'obtenir d'autres molécules biologiques à base de la camptothécine (Schéma 14).^{42,43,44,45}

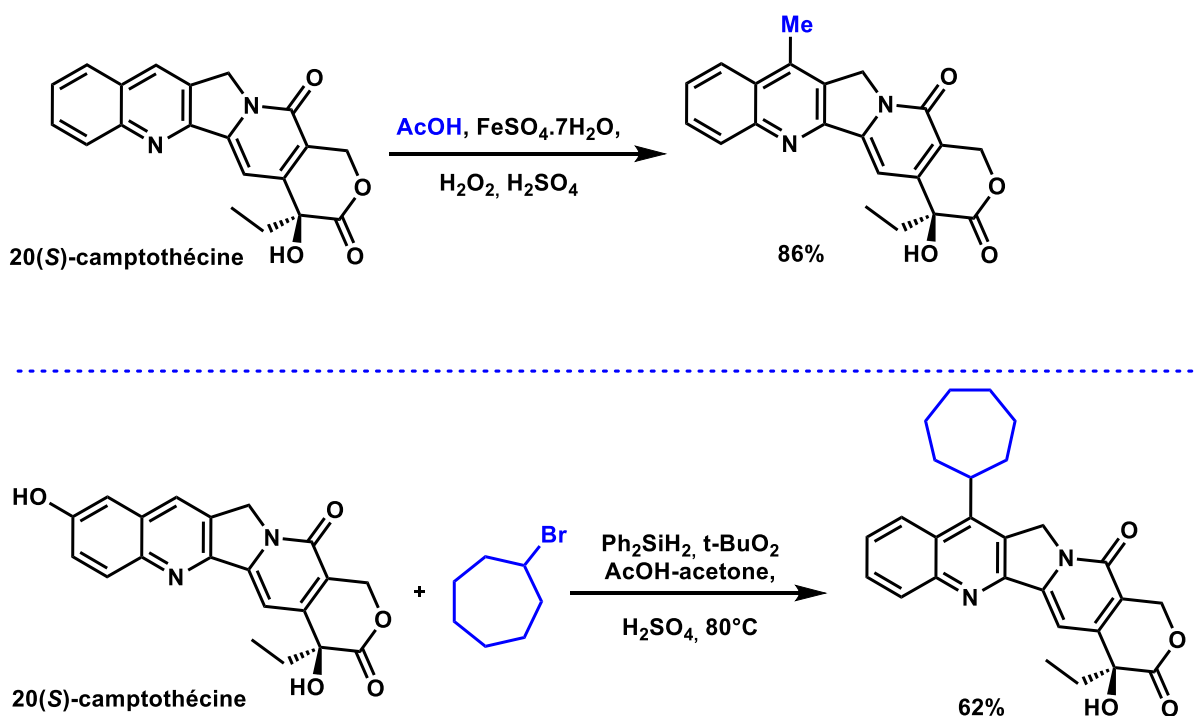


Schéma 14: L'alkylation des dérivés de la camptothécine.

De plus, le groupe de Jain a appliqué le protocole de la réaction de Minisci pour introduire des groupes alkyle et cycloalkyle dans les histidines et les histamines,^{46,47,48} pour synthétiser des molécules biologiques tel que l'agoniste des récepteurs THR-2 (Schéma 15).⁴⁹

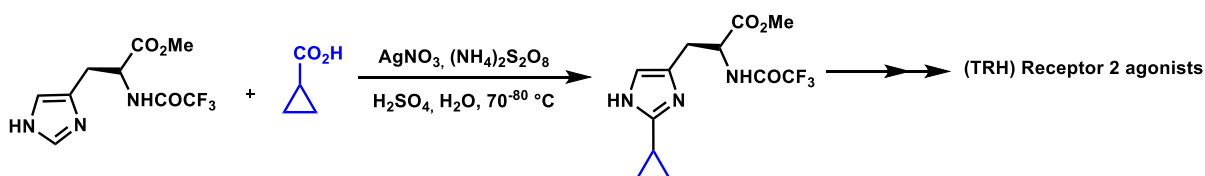


Schéma 15: L'alkylation de l'histidine.

Ainsi, le couplage des cyclopentanes avec des dérivés quinoléiques permet la préparation des antituberculeuses (Schéma 16).^{50,51}

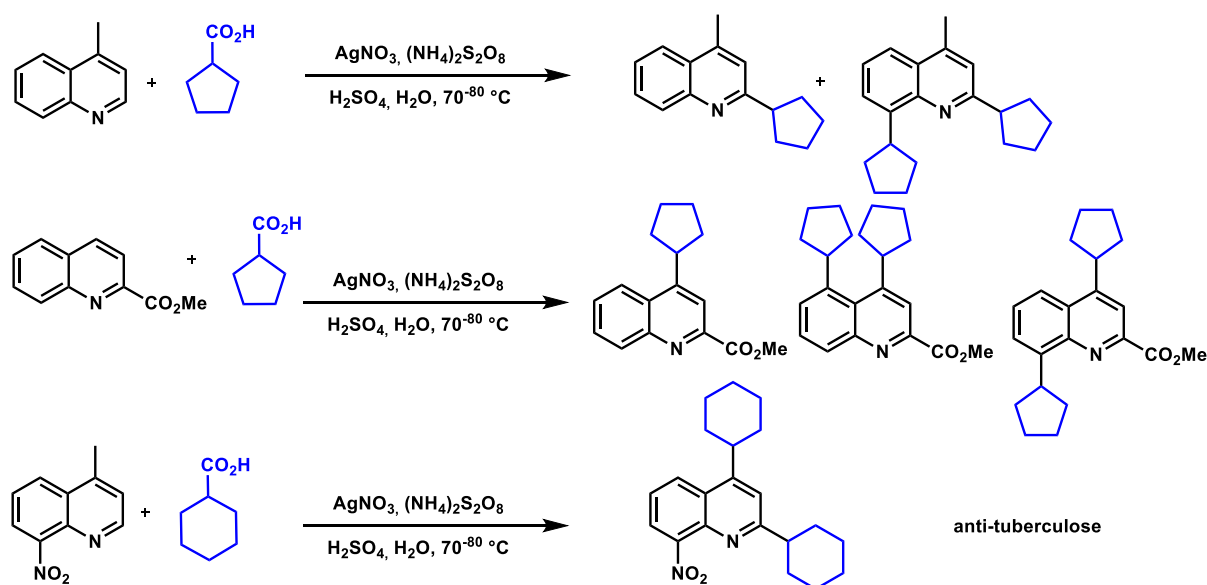


Schéma 16: Préparation des anti-tuberculose via l'alkylation de Minisci.

2.2. Notre approche photocatalytique pour l'alkylation des N-hétéroarènes

En sommes, les réactions de Minisci constituent une méthodologie synthétique inestimable pour les chimistes cherchant à alkyler des composés hétéroromantiques ayant des applications médicales. Toutefois, cette réaction souffre toujours des limitations tel que la faible réactivité des dérivés pyridiniques et les problèmes de polyalkylation. Ainsi, l'utilisation des oxydants externes et d'un large excès de précurseurs radicalaires ont été observé dans la majorité des protocoles décrits, ce qui restreint la tolérance de la méthodologie.

Afin de contourner les limitations liées aux protocoles développés précédemment, nous avons développé une nouvelle approche photocatalytique, sans oxydant externe, qui permet l'alkylation des hétéroarènes azotés, notamment les pyridines, en employant des alcanes non activés (en particulier les cycloalcanes) en tant que précurseurs radicalaires disponibles à faible coût. Ceci a pour avantage d'empêcher la génération des sous-produits formés lors de l'obtention des radicaux à partir des alcanes activés par des groupement fonctionnels tels que les halogènes, les acides carboxyliques, les sels de diazonium, etc.

À ce propos, nous avons utilisé les sels des *N*-méthoxy pyridiniums (NMPs) comme produits de départ de la réaction, en se basant sur la double réactivité de ces derniers comme précurseurs de radical méthoxy (un agent d'abstraction d'hydrogène puissant), et en tant que partenaires électrophiles dans les réactions Minisci, ce qui permet d'éviter l'usage des acides de Brønsted forts qui sont généralement incompatibles avec quelques groupes fonctionnels (Schéma 17).⁵²

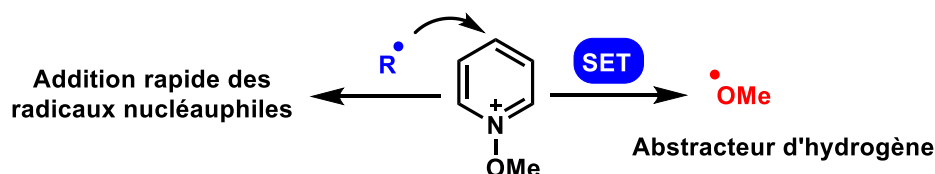


Schéma 17: La double réactivité des NMPs.

2.2.1. Les sels de *N*-alcooxypyridinium

Durant la dernière décennie, les sels de pyridinium **9** ont largement intégré le domaine de la catalyse photoredox, en tenant compte de leur activité oxydante. En effet, Le transfert d'électrons vers les sels de *N*-alcooxypyridinium peut être induit par les états excités singulets ou triplets des photocatalyseurs afin de provoquer la fragmentation rapide de la liaison N-O. Par conséquent, un radical hautement réactif **10** est généré, promouvant ainsi divers transformations organiques tel que l'oxydation des alcools en cétones ou aldéhydes décrites par le groupe de Farid (Schéma 18).^{53,53}

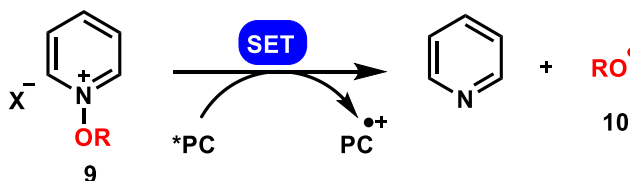
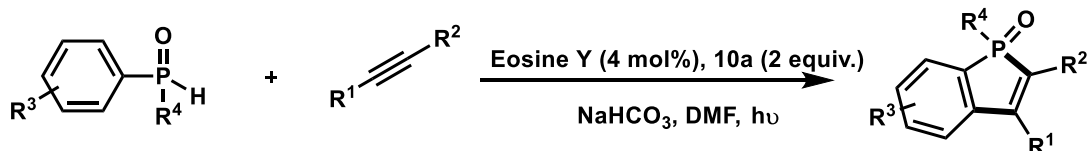


Schéma 18: La génération du radical alcoxy.

Dans ce contexte, notre group a reporté en 2016 une approche photocatalytique pour la synthèse des benzophospholes oxide fonctionnalisés, qui se repose sur l'utilisation des NAPs comme

agents de transfert d'hydrogène indirect et capable d'extraire un atome d'hydrogène des phosphines secondaires.⁵⁴

Des études mécanistiques poussées (RMN, RPE et UV-Vis), ont mis en évidence la formation d'un complexe donneur accepteur d'électrons entre l'éosine Y et le *N*-ethoxy-2-methylpyridinium. Ce complexe EDA passe à son état excité lors de l'absorption d'un photon, et libère le radical éthoxy suite à un transfert électronique intramoléculaire (SET). Le radical généré effectue un transfert d'hydrogène de l'oxyde de diphenylphosphine en produisant le radical phosphoré respectif **12**, qui réagit sur l'alcyne afin de former le radical vinylique **13**. Ce dernier effectue un attaque radicalaire intramoléculaire sur la phosphine pour générer le radical **14**. Une réaromatisation oxydative à l'aide du photocatalyseur aura ensuite lieu pour donner le produit désiré (Schéma 19).



Mécanisme proposé

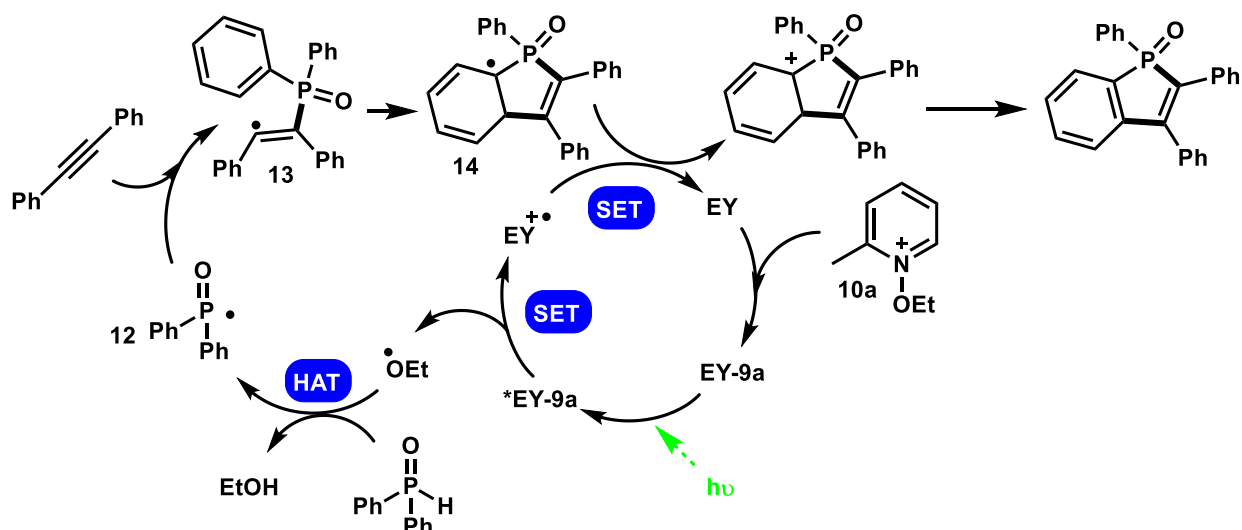
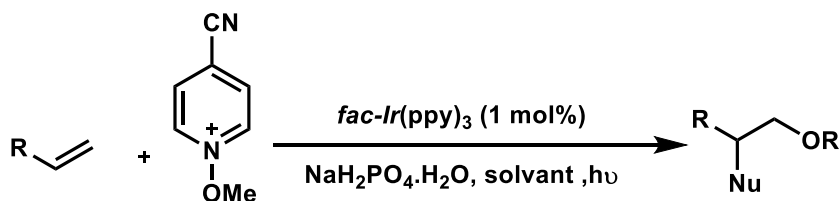


Schéma 19: La synthèse photocatalytique des oxydes des benzophospholes.

En 2019, Dagousset et collaborateurs ont décrit une fonctionnalisation *anti* Markovnikov des oléfines en utilisant les *N*-alcoxypyridiniums comme source de radicaux oxygénés.^{55,56} En effet, les auteurs ont utilisé le *fac*-Ir(ppy)₃ en tant qu'un réducteur puissant, capable de réduire le 4-cyano-*N*-methoxy pyridinium afin de produire le radical alcoxyl, qui, s'additionne sur la double liaison pour former le radical carboné **15**. Ce radical est ensuite oxydé par l'action du photocatalyseur pour aboutir à la formation du carbocation qui sera piégé par la suite par divers nucléophiles (Schéma 20).



Mécanisme proposé

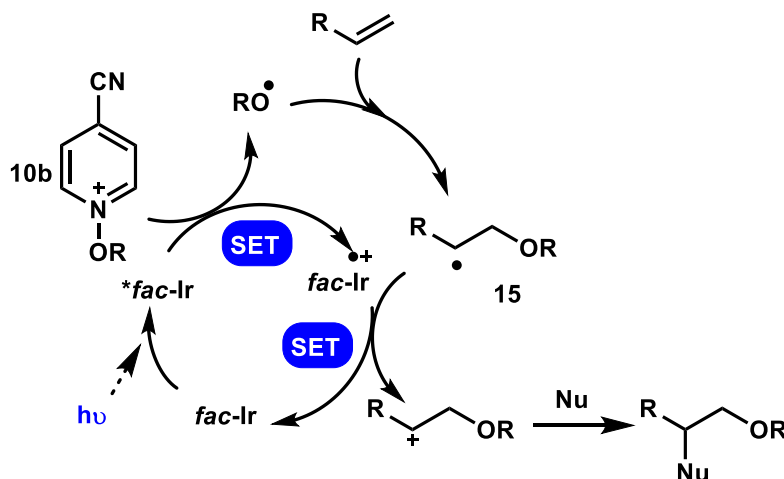


Schéma 20: Fonctionnalisation des oléfines en utilisant les NMPs comme source radicalaire.

En résumé, les N -alcoxypyridiniums constituent une source efficace des radicaux alcoyles, qui peuvent soit s'additionner sur des oléfines riches en électrons, ou alors servir comme abstracteur d'atome d'hydrogène.^{57,58}

En se basant sur cette dernière réactivité, et en tenant compte de l'énergie relativement faible de la liaison C-H des cycloalcanes (BDE entre 96.4 et 109.2 kcal/mol), nous avons proposé que la combinaison des sels de pyridinium **11** avec les cycloalcanes génère des radicaux carbonés nucléophiles qui peuvent s'additionner sur les NAPs et former le produit de Minisci souhaité **16** (Schéma 21).

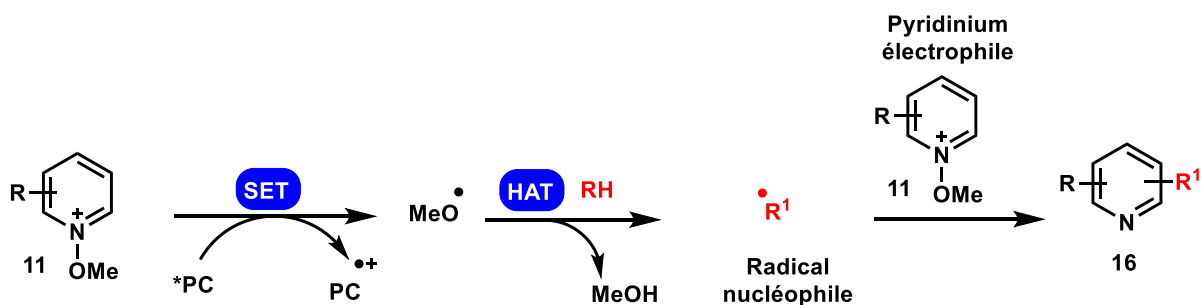
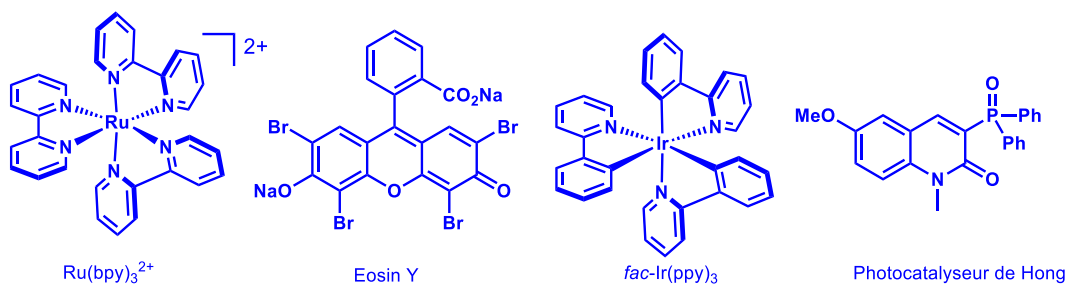
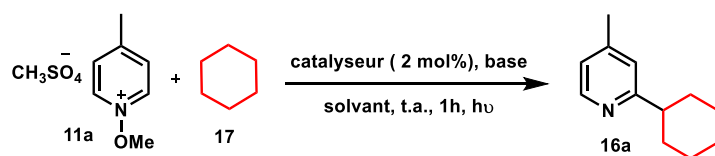


Schéma 21: Approche proposée pour l'alkylation photocatalytique des hétéroarènes via les NMPs.

2.3. Optimisation de la réaction :

Pour commencer, l'alkylation du 4-méthyl pyridine a été testé en utilisant le cyclohexane **17** comme source de radical et le sel du *N*-methoxy-4-picolinium sulfate **11a**, en présence d'une base et d'un photocatalyseur sous irradiation à la lumière bleue. Etant donnée que l'étape clé de la réaction proposée est la réduction du sel de pyridinium, nous avons choisi de tester la réaction de Minisci en présence du $[fac\text{-Ir(ppy)}_3]^*$ ($E^\circ_{\text{ox}} : -1.7 \text{ V vs SCE}$) dont la réduction du pyridinium **11a** ($E^\circ_{\text{red}} : -0.98 \text{ V vs SCE}$) est thermodynamiquement favorable.

Tableau 1: Optimisation de la réaction d'alkylation photocatalytique entre le NMP **11a** et le cyclohexane **17**.

	Photocatalyseur (2 mol%)	Base	Solvant	Rendement [%] ^a
1 ^b	<i>fac</i> -Ir(ppy) ₃	NaHCO ₃	MeCN (0.1 M)	30

2	<i>fac</i> -Ir(ppy) ₃	NaHCO ₃	MeCN	95
3	Eosin Y	NaHCO ₃	MeCN	traces
4	Ru(bpy) ₃	NaHCO ₃	MeCN	traces
5	PC de Hong	NaHCO ₃	MeCN	64
6	<i>fac</i> -Ir(ppy) ₃	NaHCO ₃	DCM	traces
7	<i>fac</i> -Ir(ppy) ₃	NaHCO ₃	AcOEt	traces
8	<i>fac</i> -Ir(ppy) ₃	NaHCO ₃	DMSO	traces
9	<i>fac</i> -Ir(ppy) ₃	NaHCO ₃	CHCl ₃	traces
10	<i>fac</i> -Ir(ppy) ₃	NaHCO ₃	HFIP	traces
11	<i>fac</i> -Ir(ppy) ₃	NaHCO ₃	THF	traces
12	<i>fac</i> -Ir(ppy) ₃	NaHCO ₃	DMF	traces
13 ^c	<i>fac</i> -Ir(ppy) ₃	NaHCO ₃	MeCN	40
14	<i>fac</i> -Ir(ppy) ₃	Na ₂ CO ₃	MeCN	30
15	<i>fac</i> -Ir(ppy) ₃	K ₂ HPO ₄	MeCN	55
16	<i>fac</i> -Ir(ppy) ₃	K ₂ CO ₃	MeCN	41
17	—	NaHCO ₃	MeCN	traces
18 ^d	<i>fac</i> -Ir(ppy) ₃	NaHCO ₃	MeCN	0
19	<i>fac</i> -Ir(ppy) ₃	—	MeCN	33

^[a] Rendements déterminés par ¹H NMR en utilisant le tetrachloroéthane comme étalon interne, ^[b] la réaction est réalisée en utilisant 1 équiv. de cyclohexane et une concentration molaire 0.1 mol/L dans l'acétonitrile, ^[c] le N-ethoxy pyridinium tetrafluoroborate est utilisé comme précurseur de la réaction, ^[d] réaction effectuée dans le noir.

L'alkylation du sel de N-methoxy-4-picolinium methylsulfate **11a** par le cyclohexane **17** (1 equiv.) a été testé avec 2 mol% du *fac*-Ir(ppy)₃ en présence du (1.2 équiv.) de NaHCO₃ dans l'acétonitrile (0.1 M). D'une manière intéressante, une conversion totale du **11a** a abouti à la

formation du 2-cyclohexylpyridine **16a** avec un rendement relativement faible (Tableau 1, entrée 1, 30%) au bout d'une heure d'irradiation. Cette réactivité a été améliorée en augmentant la quantité de cyclohexane utilisé (5 équiv.) et en diluant le milieu réactionnel à 0.05 mol/l (Tableau 1, entrée 2, 95%).

a. L'effet du photocatalyseur

Cependant, des résultats décevantes sont observés avec l'éosine Y (tableau 1, entrée 3) et le $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ (tableau 1, entrée 4) ce qui reflète l'efficacité du *fac*-Ir(ppy)₃ en tant que donneur d'électron dans cette réaction.

L'utilisation de la quinolinone phosphonée, connue comme l'organophotocatalyseur de Hong, et ayant un potentiel redox de l'ordre de (E°_{ox} : -1.29 V vs SCE) a permis la formation de 64% de **16a** (tableau 1, entrée 5).⁵⁹

À la lumière de ces résultats, notre choix a porté sur le *fac*-Ir(ppy)₃ qui donne un excellent rendement.

b. L'effet du solvant

En utilisant ce photocatalyseur, nous avons par la suite examiné l'effet du solvant. En effet, le DCM (tableau 1, entrée 6), l'AcOEt (tableau 1, entrée 7), DMSO (tableau 1, entrée 8), CHCl_3 (tableau 1, entrée 9), et le HFIP (tableau 1, entrée 10) se sont avérés non adaptés pour la réaction, puisque seulement des traces du produit souhaité ont été obtenues.

Il convient de noter, que lors de l'utilisation du THF (tableau 1, entrée 11) ou DMF (tableau 1, entrée 12) comme solvant, des produits de substitution de la pyridine par le solvant ont été observés. Comme le montre le schéma 22, le radical méthoxy généré peut réagir avec le DMF

ou le THF selon un mécanisme HAT pour former les radicaux carbonés correspondants. Au vu du caractère nucléophile de ces derniers, ils peuvent réagir avec le pyridinium pour donner les produits de substitution respectifs (Schéma 22).

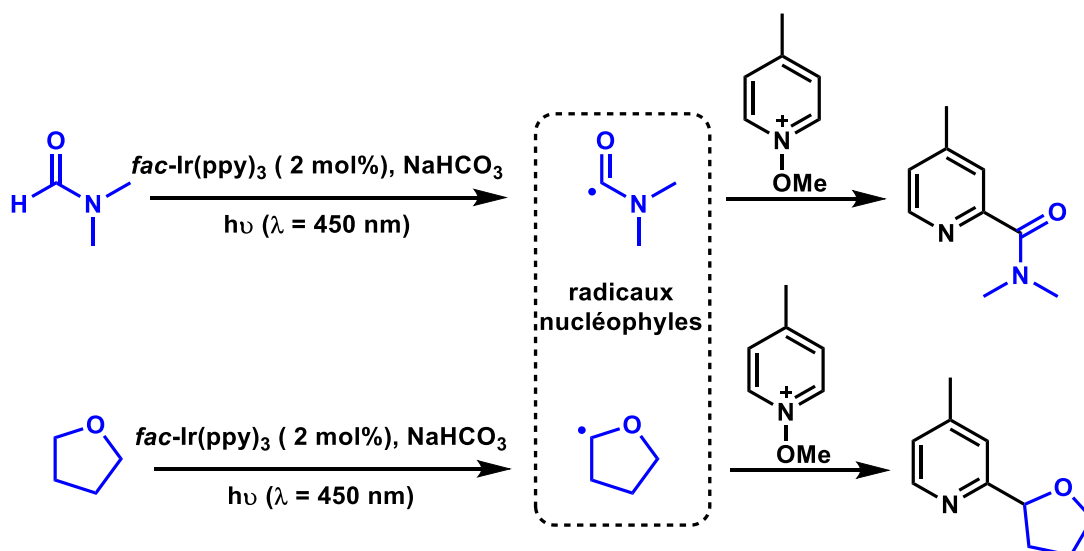


Schéma 22: Réactivité radicalaire du DMF et THF sur les NMPs.

c. L'effet du sel de pyridinium

Nous avons aussi examiné l'effet du sel de pyridinium en remplaçant le **15a** par le sel de *N*-ethoxy pyridinium tétrafluoroborate. Ce dernier a montré une réactivité inférieure (Tableau 1, entrée 13, 40%), ce qui prouve l'efficacité des radicaux méthoxyle dans l'exécution du transfert d'hydrogène à partir de **17**.

d. L'effet de la base

D'autre part, l'effet de la base sur la réaction a été aussi examiné, et nous avons constaté une conversion modeste (30-55%) avec les bases inorganiques Na_2CO_3 (tableau 1, entrée 14), K_2HPO_4 (tableau 1, entrée 15), et K_2CO_3 (tableau 1, entrée 16).

e. L'effet de la lumière bleue

Le photocatalyseur (tableau 1, entrée 17) et l'irradiation à la lumière visible (tableau 1, entrée 18) sont primordiales à l'alkylation C-H parce qu'aucun produit n'est observé en leur absence. Finalement, 33% de **16a** ont été observés lorsque la base n'était pas utilisée dans les conditions optimisées (tableau 1, entrée 19). Ce résultat observé pourrait être attribué à la réactivité du contre ion de pyridinium (méthyl sulfate) qui peut jouer le rôle de la base dans ces conditions.

A la lumière de ces travaux d'optimisation, on retient les conditions suivantes : *fac*-Ir(ppy)₃ (2 mol%) comme photocatalyseur, en présence du sel de *N*-méthoxy pyridinium, cycloalcane (5 equiv.), et du NaHCO₃, dans le MeCN (0.05 mol/l), sous irradiation par la lumière bleue (5 W) pendant une heure.

2.4. Potentiel d'oxydation des sels de NMPs

Dans le but d'examiner l'étendue de la réaction, un large panel de *N*-hétéroarènes ont été oxydés puis méthylés afin de synthétiser les sels de *N*-méthoxy pyridinium correspondants. Ensuite, des mesures voltamétriques ont été effectuées afin de prouver que la réduction des composés **15** par le *fac*-Ir(ppy)₃ est thermodynamiquement favorisée.

Plus précisément, les mesures de potentiels rédox ont été réalisées par voltamétrie cyclique dans l'acétonitrile, à une concentration de l'ordre de $2 \cdot 10^{-3}$ mol/L, en utilisant une électrode de travail en carbone graphite ($d = 3\text{ mm}$), une électrode de référence en calomel saturé (SCE) et une contre électrode en platine. Le tetrabutylammonium tétrafluoroborate *n*Bu₄NBF₄ (0,1 mol/L) a été utilisé comme sel de fond (Schéma 23). Ces travaux ont été réalisés dans le département de chimie à l'école normale supérieure de Paris, dans l'équipe du Dr. Laurence Grimaund.

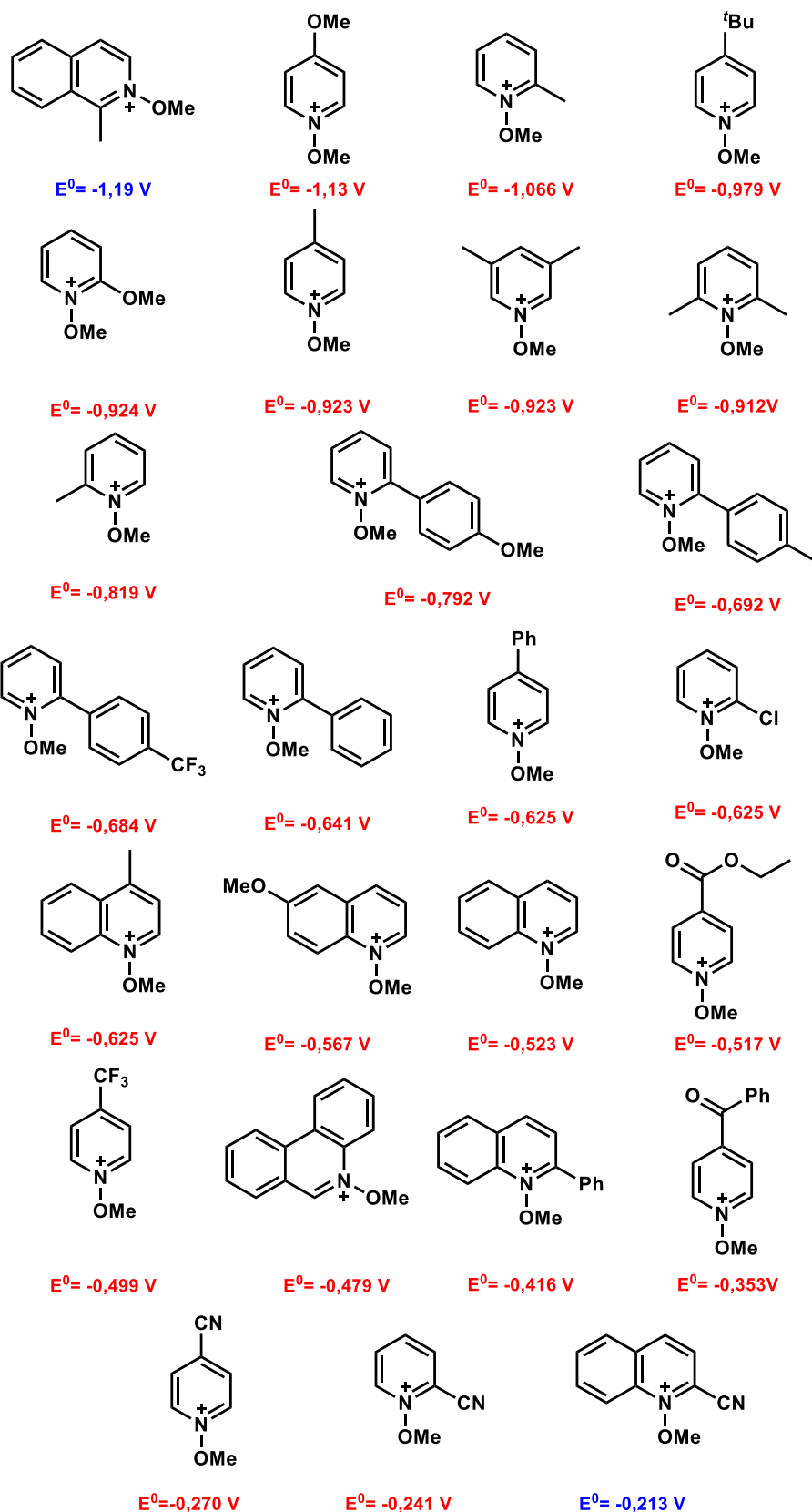


Schéma 23: Potentiels rédox des sels de N-méthoxy-hétéoarènes.

Comme le montre le Schéma 23, les valeurs des potentiels de réduction des sels de pyridines déterminées sont comprises entre -1.19 et -0.27 V vs SCE.

Tenant compte du potentiel d'oxydation de l'état excité du *fac*-Ir(ppy)₃ (E°_{ox} : -1.7 V vs SCE), et en se référant sur la formule de Gibbs pour la détermination de la valeur de ΔG (ΔG (transfert d'électron) = E^{ox} (donneur d'électron) - E^{red} (accepteur d'électron) + ΔE , avec ΔE désigne l'interaction entre les ions chargés), nous avons estimé que la réduction monoélectronique des NMPs par le *fac*-Ir(ppy)₃ est thermodynamiquement favorable.

2.5. L'étendue de la réaction :

Dans un second lieu, l'alkylation photocatalytique d'une série des sels de *N*-methoxypyridinium par le cyclohexane **17** a été étudiée. Ainsi, une large gamme de *N*-hétéroarènes alkylées, en particulier des dérivés de la pyridine ont été obtenues.

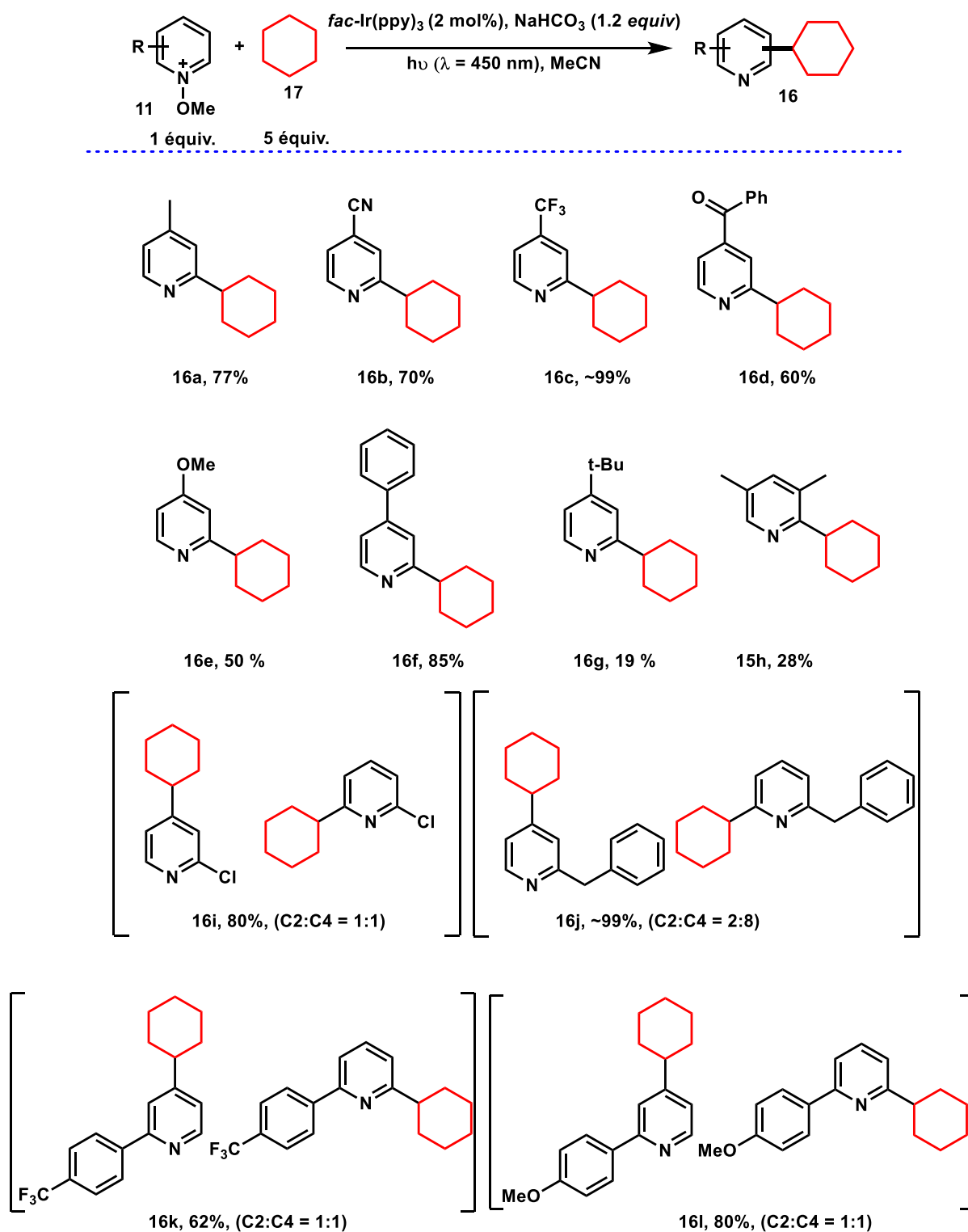


Schéma 24: La réaction d'alkylation des pyridines par le cyclohexane.

Les pyridines portant des groupements électroattracteurs sur la position C4 tels que le cyano, le trifluorométhyl, et la cétone, ont subi une alkylation sur la position C2 avec des bons rendements (**16b** : 60%, **16d** : 99%) (Schéma 24).

Également, la réaction tolère les pyridines ayant des substituants électrodonneurs en position C4 comme le méthoxy et le phényle (**16e** : 50%, **16f** : 85%). Cependant, une réactivité modeste a été observée dans le cas des pyridines encombrées tel que le 4-tertbutyl pyridine (**16g**, 19%) et le 3,5-dimethylpyridine (**16h** : 28%), (Schéma 24)

D'autre part, les pyridines substituées en position *ortho* tel que le dérivé chloré (**15i** : 80%) et benzylé (**15j** : >99%), ainsi que les pyridines portant un phénylefonctionnalisé soit par un donneur d'électrons, soit par un accepteur d'électrons (**15k** : 62%, **15l** : 80%) ont été alkylé avec des bons rendement (Schéma 24).

D'une façon intéressante, les produit de bis alkylation n'ont pas été observé dans la réaction. En outre, dans les cas des molécules contenant deux positions accessibles à l'attaque radicalaire de Minisci, la régiosélectivité n'était pas contrôlée.

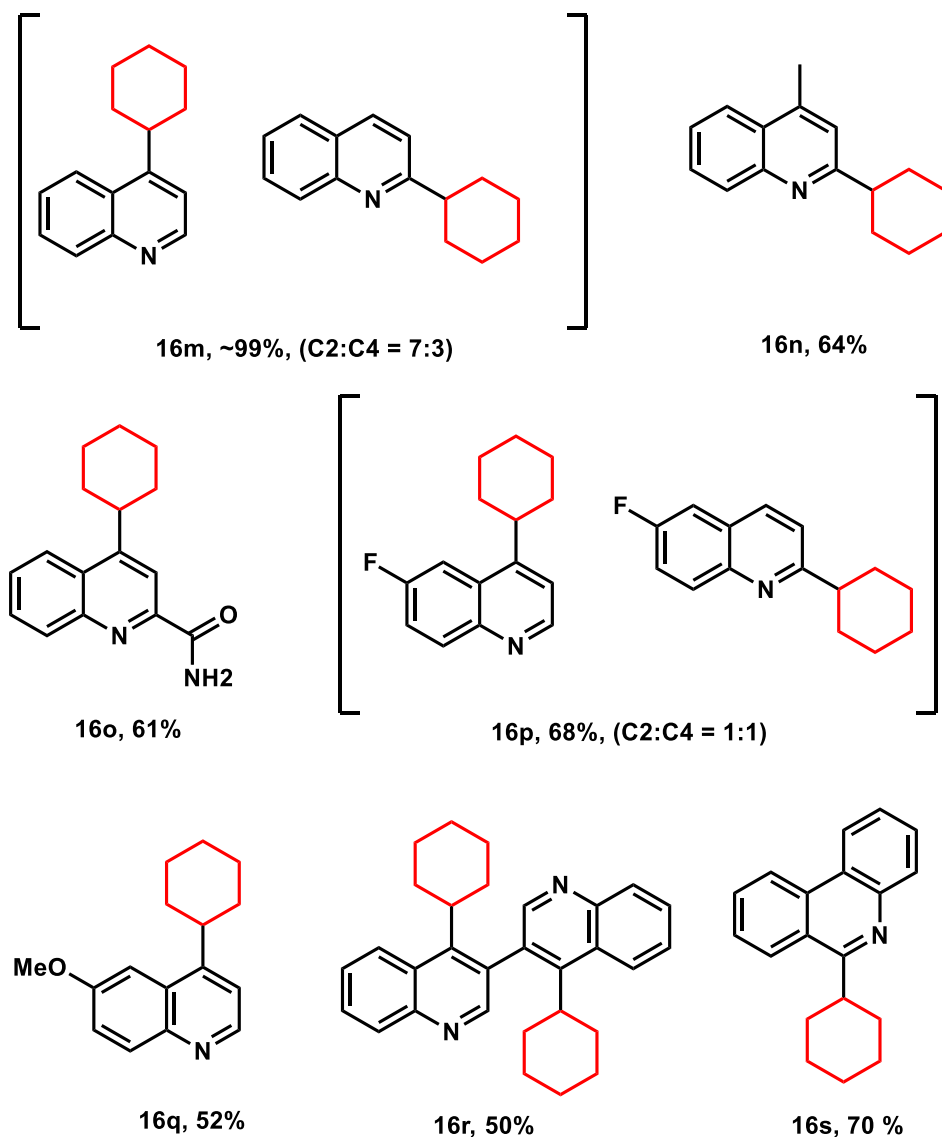
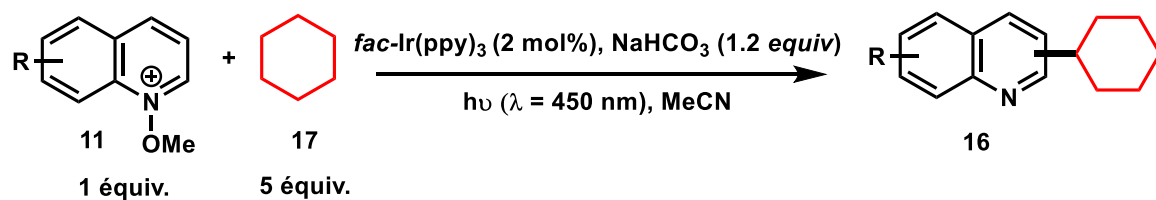


Schéma 25: La réaction d'alkylation des dérivés de quinoléines par le cyclohexane.

De plus, les quinoléines alkylées ont été obtenues dans des bons rendements dans les mêmes conditions réactionnelles. En particulier, la quinoléine non substituée a montré une excellente réactivité avec le cyclohexane (**16m**, >99%), tandis que la 4-méthyl quinoléine **16n** a été isolée avec un rendement de 64% (Schéma 25).

D'une manière surprenante, lors de l'application de ce protocole en présence de sel de 2-cyanoquinolinium, ce dernier a été alkylé et hydrolysé et l'amide correspondante a été obtenue avec un bon rendement (**16o**, 61%) (Schéma 25).

D'autre part, les quinoléines substituées par un fluor (**16p**, 68%) ou par un groupement méthoxy (**16q**, 52%) en position C7 ont été également fonctionnalisées. Par ailleurs, le phenanthridine (**16r**, 50%) et bisquinoléine (**16s**, 70%) ont été tolérées, fournissant ainsi les produits fonctionnalisés correspondants (Schéma 25).

Dans ce même contexte, nous nous sommes intéressés à démontrer l'applicabilité de la méthode en testant d'autre cycloalcanes.

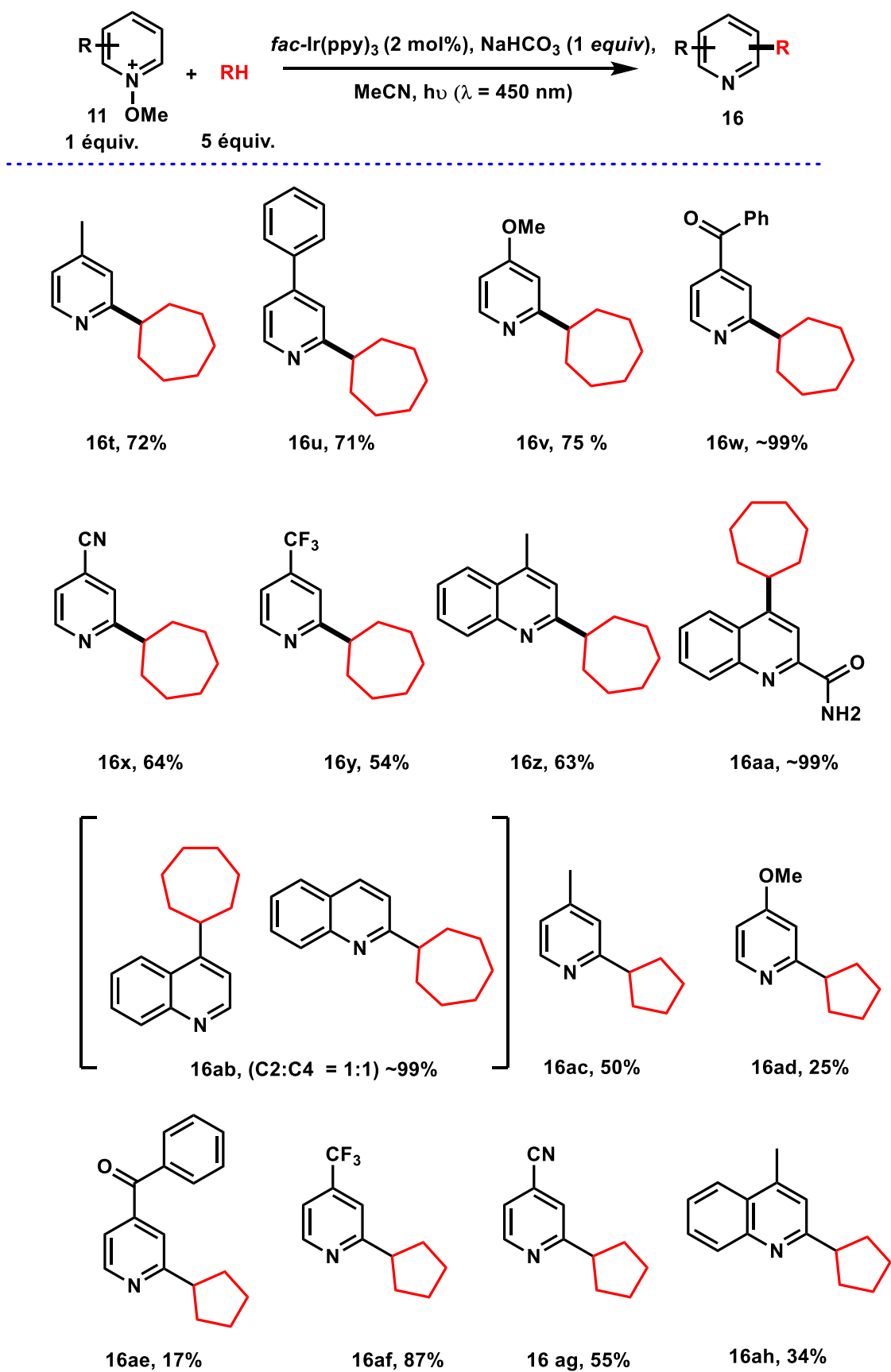


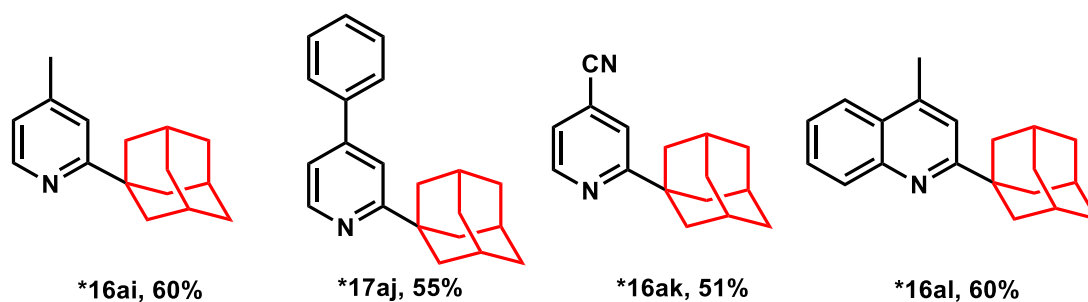
Schéma 26: Réaction de Minisci en présence des cycloalcanes comme précurseurs radicalaires.

Par conséquent, le cycloheptane s'est avéré très efficace comme source de radicaux non activés en favorisant la fonctionnalisation d'une variété des pyridine et quinoléine, sans être affecté par la nature électronique des substituants (Schéma 26). Par exemple, les pyridines portant des groupements donneurs d'électrons tel que le phényle **16u**, le methoxy **16v**, ainsi que les pyridines substituées par un carbonyle **16w**, carbonitrile **16x**, ou un groupement trifluorométhyl **16y**, ont été obtenues avec des bons rendements (54 - 99%).

De même, les quinoléines constituent des très bons candidats pour la substitution radicalaire par le cycloheptane (**16z-16ab**). Par analogie aux résultats observés avec le cyclohexane, la 2-cyano quinoléine a été oxydée au cours de la réaction pour former l'amide correspondante avec un rendement quantitatif (Schéma 26).

Également, les cyclopentanes ont été aisément couplés avec différents hétérocycles azotés. La réaction avec le cycloheptane a permis l'obtention de plusieurs arènes fonctionnalisées (**16 ac-16ag** (17%- 87%)) comportant des pyridines substituées par des groupements électro donneurs ou accepteurs, ainsi qu'un agent anti-tuberculose **16h** (34%).

Finalement, nous avons testé la réaction de Minisci en présence de l'adamantane comme précurseur radicalaire. Bien que des bonnes conversions vers les produits souhaités ont été observés, la difficulté de les séparer de l'excès d'adamantane utilisé dans la réaction a limité le champ d'application de la méthode (**16ai-16al** : 51%-60%) (Schéma 27)



**Rendement déterminés par ^1H RMN en utilisant le tétrachloroéthane comme étalon interne*

Schéma 27: La réactivité de l'adamantane dans l'alkylation de Minisci.

3. Hydroxyméthylation des hétéroarènes :

Lors des tests d'optimisation de la réaction de Minisci décrits ci-dessus, nous avons observé l'apparition d'un produit minoritaire issu de l'attaque d'un méthanol sur l'hétéroarène en jeu (Schéma 28). Cette réactivité observée nous a mené vers le développement de la réaction d'hydroxyméthylation des N-hétéroarènes.

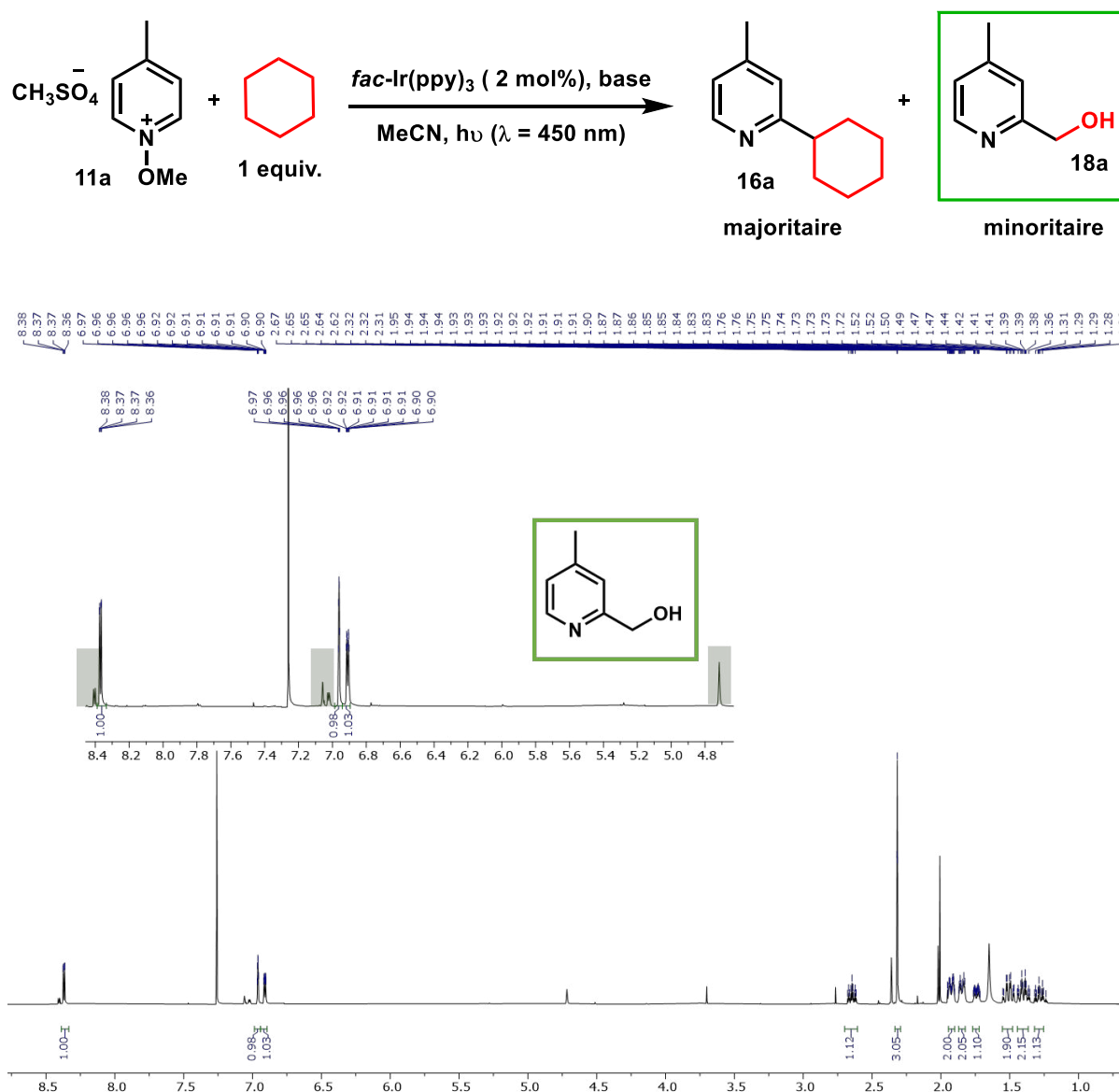


Schéma 28: La réaction du méthanol sur les NMPs.

3.1. Les applications biologiques des N-hétéroarènes hydroxyméthylés

L'arylation du méthanol constitue une thématique attrayante dans la synthèse organique du fait que les N-hétéroarènes fonctionnalisés par des alcools possèdent diverses applications biologiques, ainsi qu'ils constituent des précurseurs pour la synthèse des hétéroarènes méthylés.⁶⁰ Par exemple, le (4-chloropyridin-2-yl)méthanol est utilisé comme inhibiteur de la sécrétion d'acide gastrique.⁶¹ La première synthèse de ce produit a été reportée par Mitchell et ses collaborateurs afin de procéder à la mono-hydroxyméthylation de la 4-chloropyridine avec

un rendement de 20 à 30 %. Néanmoins, cette réaction était contaminée par le produit de bis-hydroxyméthylation. Ainsi, et dans le but de contourner ce problème, les auteurs ont remplacé la pyridine par le sel de méthoxy pyridinium correspondant, en présence d'une quantité substœchiométrique d'ammonium persulfate dans le méthanol à reflux, enfin un rendement de 71% a été obtenu (Schéma 29).

Dans le même contexte, la réaction du méthanol sur la purine ribonucléoside sous irradiation UV a permis l'obtention d'un mélange des inhibiteurs réversibles d'adenosine deaminase (Schéma 29).⁶²

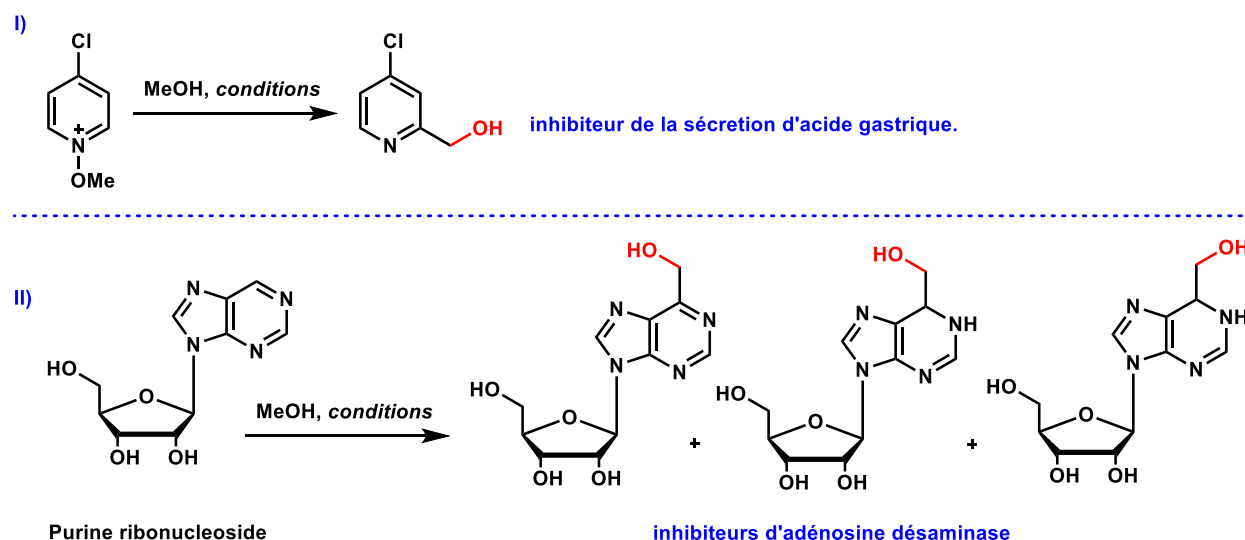


Schéma 29: L'hydroxyméthylation de la 4-chloropyridine et de la purine ribonucleoside.

D'autre part, les analogues tétrahydro-1,8-naphtyridol de α -tocopherol, jouant un rôle important en tant qu'antioxydants de la peroxydation lipidique, peuvent être préparés *via* une réaction d'hydroxyméthylation des naphtyridine en présence de l'ammonium persulfate et un catalyseur à l'argent dans le méthanol à reflux.⁶³ Plus précisément, la peroxydation lipidique a été associée à des pathologies telles que les maladies cardiovasculaires, la neurodégénérescence, et le cancer. De ce fait les dérivés hydroxyméthylés des naphtyridines peuvent être considérés comme composés très précieux.

De plus, la réaction d'hydroxyméthylation a été aussi employée en chimie de la camptothécine menant à la synthèse du gimatecan, un agent antitumoral utilisé contre le cancer gastrique (Schéma 30).⁶⁴

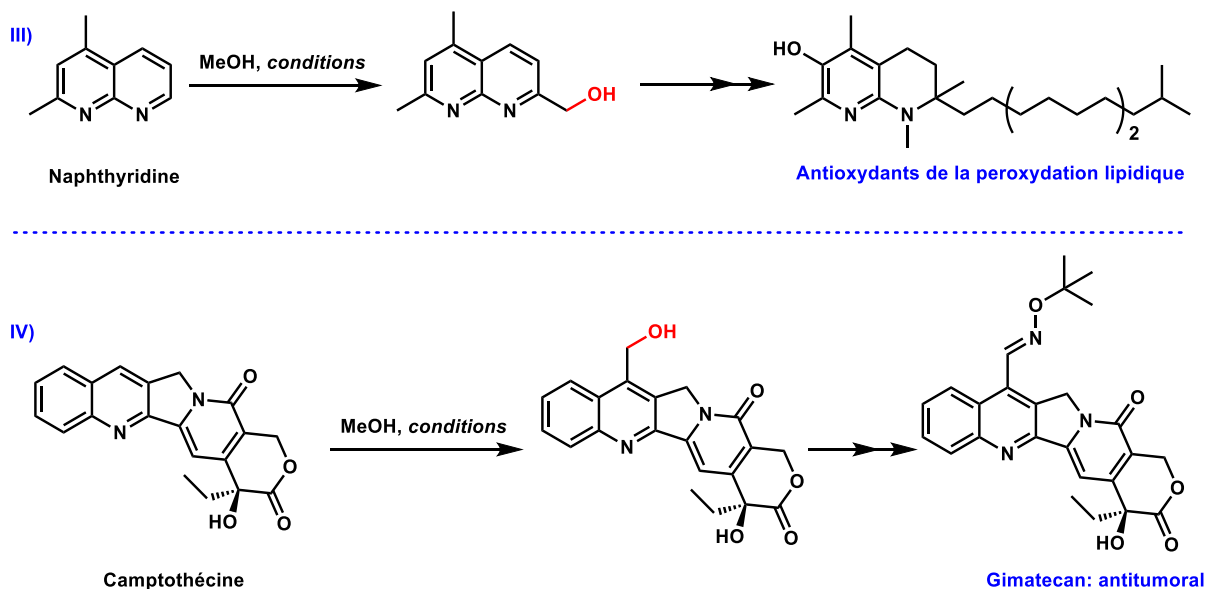


Schéma 30: La chimie de Minisci dans la préparation des composés antioxydants et antitumorales.

3.2. L'hydroxyméthylation des hétéroarènes

La réaction d'hydroxyméthyle de Minisci se réalise principalement *via* un transfert d'hydrogène du méthanol formant ainsi le radical $\cdot\text{CH}_2\text{OH}$ de caractère nucléophile. Ce dernier réagit facilement sur les *N*-hétéroarènes déficitaires en électron pour donner le méthanol arylé correspondant.

À ce propos, Minisci *et al.* ont démontré pour la première fois en 1970, que les alcools pourraient être couplés avec divers hétéroarènes en utilisant soit le peroxydisulfate à haute température soit un peroxyde avec un catalyseur au fer comme source des radicaux à transfert d'hydrogène (Schéma 31).⁶⁰

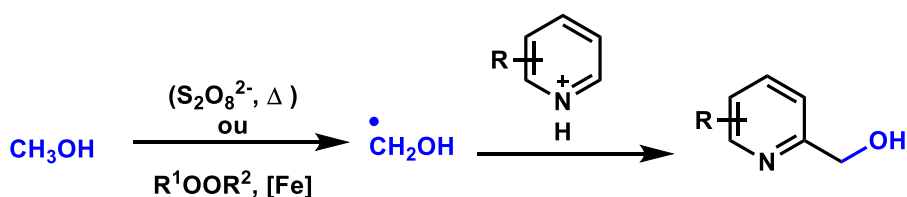
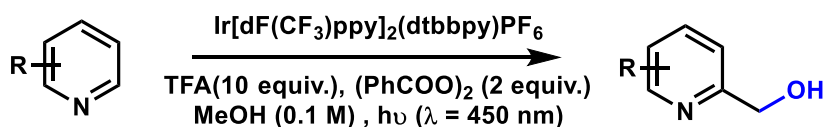


Schéma 31: Hydroxyméthylation des hétéroarènes décrite par Minisci, 1970.

Cependant, la réaction souffre de certaines limitations, à savoir la formation d'aldéhyde comme produit secondaire en quantités importantes, ou la polyhydroxyméthylation lorsque plusieurs positions libres sont disponibles sur la base hétérocyclique. De ce fait, de nombreuses études ultérieures ont apporté des améliorations à cette méthode en employant divers abstraiteurs d'hydrogène.

Par exemple, DiRocco et Kersa ont démontré en 2016 que la catalyse photoredox assure la réduction du peroxyde et la génération du radical abstracteur d'hydrogène correspondant dans des conditions douces. Bien que dix équivalents d'acide triflique ont été nécessaire pour l'activation de la pyridine, et que le méthanol a été utilisé en large excès (solvent), cette méthode a montré une bonne tolérance envers différentes fonctions chimiques, et a étendu le champ d'application vers la fonctionnalisation des molécules biologiques (Schéma 32).⁶⁵



mécanisme proposé

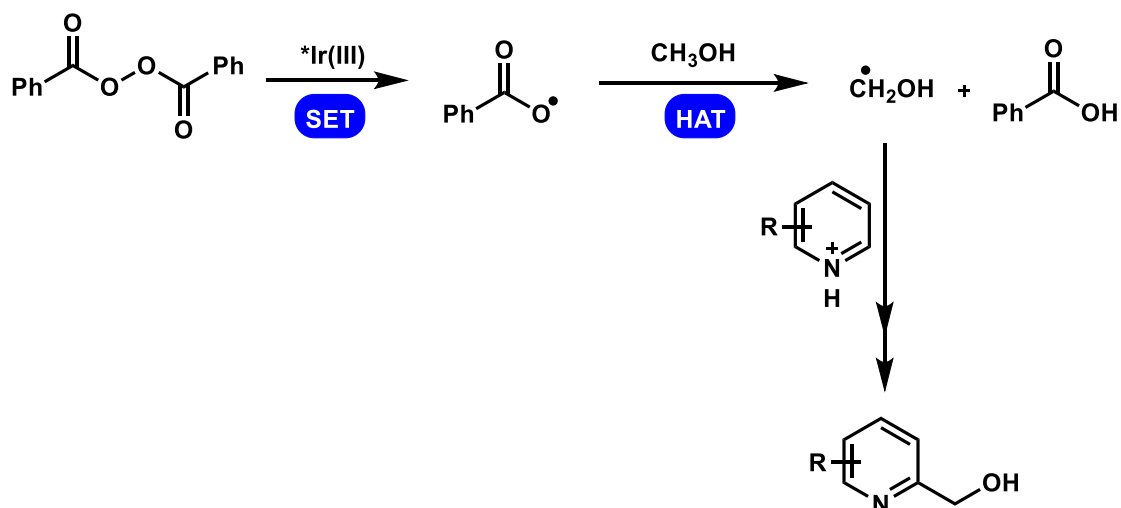
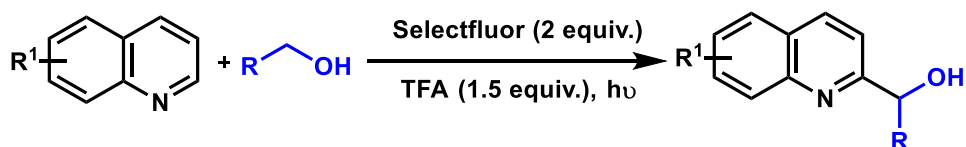


Schéma 32: Hydroxyméthylation photocatalytique en présence de peroxyde.

En 2019, Lei et ses collègues ont rapporté une autre approche sans photocatalyseur pour l'arylation d'alcools en présence du selectfluore.²² Ce dernier subit un homolyse suite à l'absorption d'un photon, afin de libérer le radical fluor ainsi que le radical cation azoté correspondant (Schéma 33). Étant un abstracteur d'hydrogène, le radical cation azoté effectue un transfert d'hydrogène des alcools pour aboutir à la formation du α -hydroxy radical souhaité. Toutefois, cette méthode exige la présence d'un large excès d'alcool et s'avère incompatible avec les dérivés pyridiniques (Schéma 33).



Mécanisme proposé

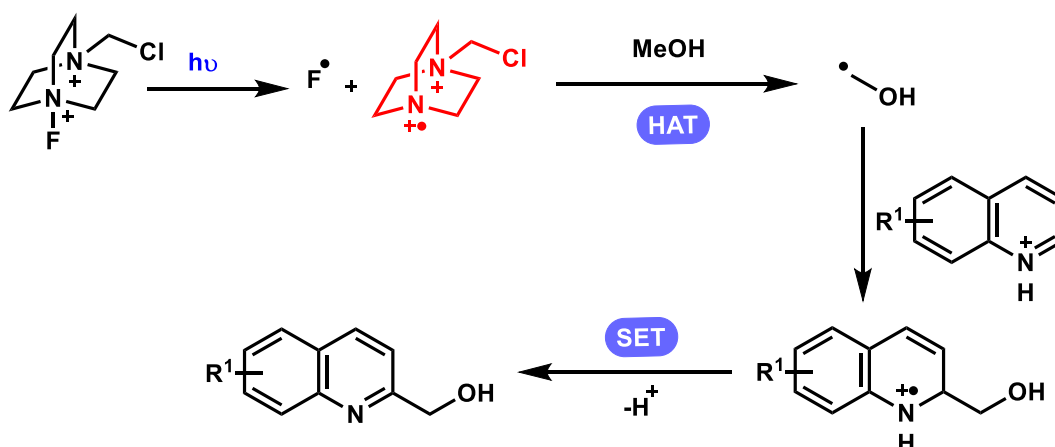


Schéma 33: L'arylation des alcools par le selectfluore.

À la lumière de ces études, nous nous sommes intéressés à explorer l'hydroxyméthylation des N-hétéroarènes, notamment les pyridines, afin de développer une approche complémentaire aux méthodes décrites ci-dessus.

Pour cette raison, différents sels de N-méthoxypyridinium ont été mélangés avec le méthanol et la base (NaHCO₃), en présence de 2 % molaire de *fac*-Ir(ppy)₃ sous irradiation bleue (Schéma 34).

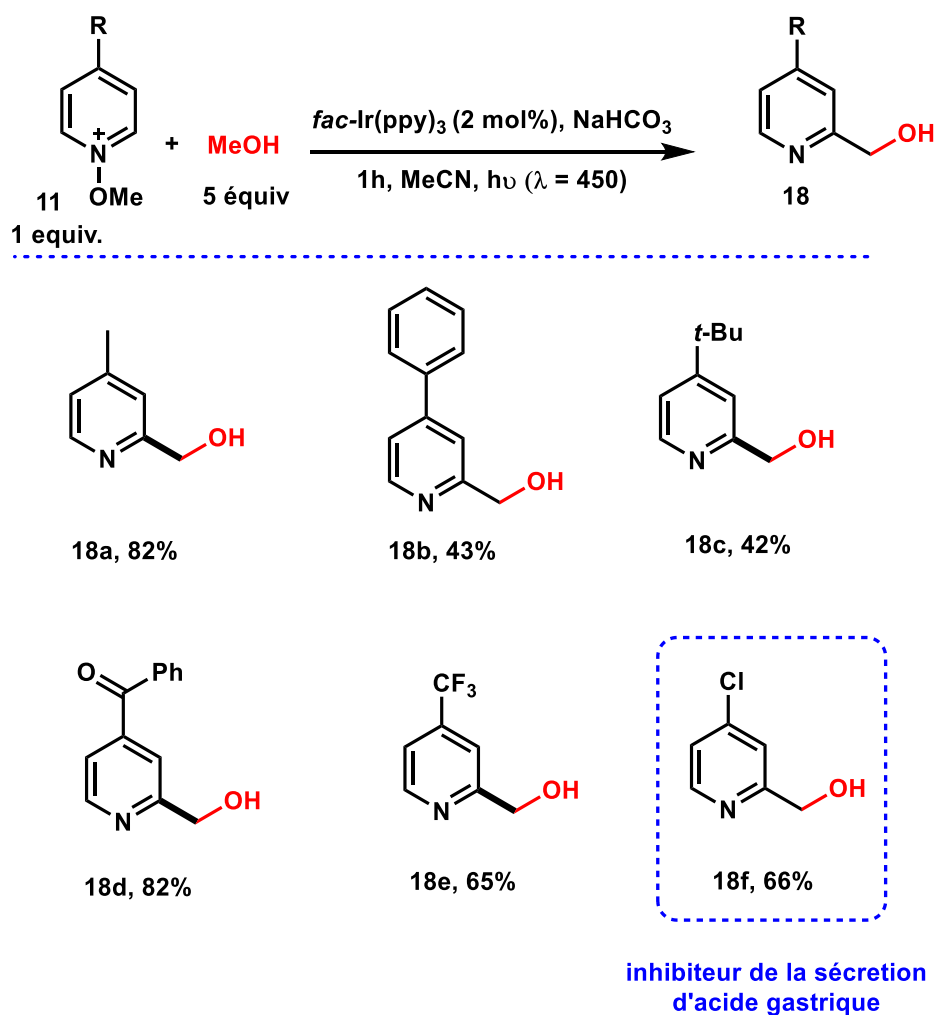


Schéma 34: La portée des pyridines méthanol substitués en C4.

En similarité avec les résultats observé dans la partie alkylation, la réaction s'est avérée efficace avec une large portée des pyridines portant des groupements donneurs ou accepteurs d'électrons.

Les pyridines substituées en position C4 par des fonctions donneuses d'électrons tel que le méthyl **18a**, phényle **18b**, tert-butyle **18c**, ou des attracteurs d'électrons comme la cétone **18d** et le trifluorométhyl **18e** ont été fonctionnalisées avec des bons rendements (43 – 82%) (Schéma 34).

Il est à noter que le (4-chloro-2-pyridinyl)méthanol **18f**, connu pour son activité biologique en tant qu'inhibiteur de la sécrétion d'acide gastrique a été isolé sous ces conditions avec un

rendement de 66%, dans une durée de réaction qui ne dépasse pas 1 heure d'irradiation (Schéma 34).

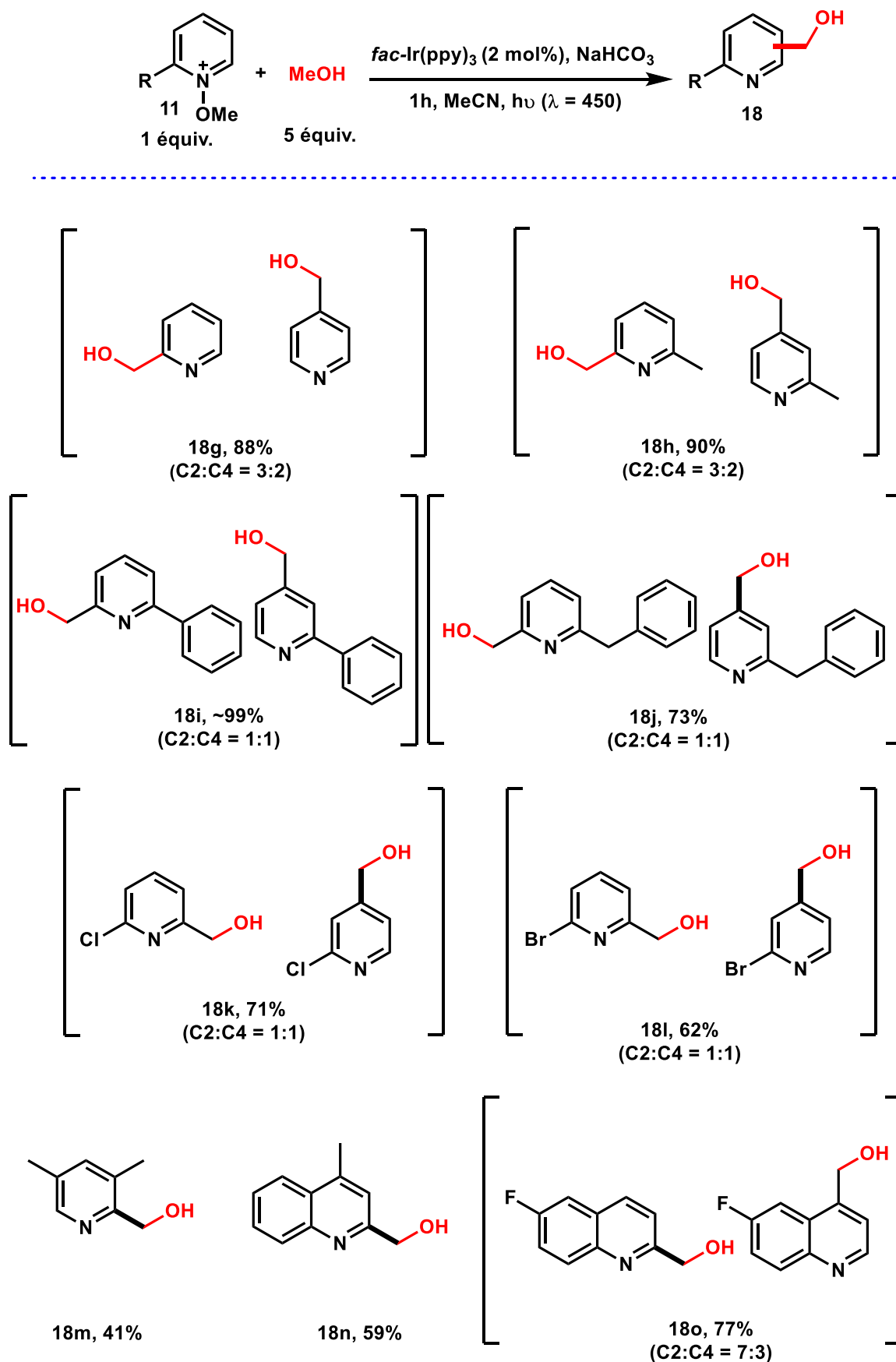


Schéma 35: La portée des pyridines méthanol substitués en C2 ainsi que des quinoléines méthanol.

D'autre part, la pyridine non substituée, ainsi que les pyridines substituées en C2 tels que la 2-méthyl pyridine **18h**, 2-phénylpyridine **18i**, 2-benzyl pyridine **18j**, ainsi que les pyridines chlorée **18k** et bromée **18l** ont été hydroxyméthylées avec des bons rendements (62 - 99%) (Schéma 35).

Par ailleurs, la 3,5diméthylpyridine **18m** a été sélectivement fonctionnalisée en position C2 pour donner l'alcool respectif en 41% de rendement.

Ainsi, la méthode tolère les quinoléines, du fait que des bons rendements ont été obtenues dans le cas du 4-méthyl (**18n**, 59%) et du 7-fluoro-quinoléine (**18o**, 77%) (Schéma 35).

Bien qu'aucun produit de polyhydroxyméthylation n'ait été observé, des mélanges des régioisomères sont obtenues dans les cas des composés ayant deux sites d'attaque accessibles.

Il est important de noter que, ce protocole développé permet l'arylation du méthanol sous conditions douces, tout en évitant l'utilisation d'un oxydant externe, un large excès d'alcools, un acide de Brønsted, ou des températures élevées. Cette nouvelle méthode constitue une alternative importante et efficace des autres réactions décrites précédemment, étant donné qu'elle tolère principalement les pyridines.

4. La silylation des *N*-hétéroarènes

Compte tenu de l'efficacité démontré et la vaste portée obtenue en employant différents radicaux carbonés dans la réaction de Minisci développée auparavant dans ce chapitre, nous nous sommes intéressés à étendre le champ d'application de la méthodologie vers la substitution carbone hétéroatome des *N*-hétéroarènes.

4.1. La formation de liaison carbone-hétéroatome sur les hétérocycles azotés

La recherche scientifique en chimie organique vise principalement à développer des nouveaux paradigmes synthétiques qui favorisent la formation des composés organiques à haute valeur ajoutée. Cependant, la réactivité ciblée de ces composés dépend surtout de la présence des hétéroatomes dans le squelette carbonée de la molécule.⁶⁶ Plus précisément, une grande majorité des *N*-hétéroarènes constituant des molécules de base pour les produits pharmaceutiques et agrochimiques, sont généralement liés à des hétéroatomes tels que le phosphore, l'azote, le soufre, le silicium etc...

De ce fait, le développement des méthodologies de couplage carbone-hétéroatomes des *N*-hétéroarènes a été largement étudié au cours de la dernière décennie, invoquant des substitutions nucléophiles et des réactions de couplage croisé catalysées par des métaux.⁶⁷

À ce propos, un grand nombre de réactions photocatalytiques ont été développées, afin de faciliter la génération des radicaux hétéroatomes par des processus de transfert monoélectronique favorisé, sous conditions douces.^{68,69} On cite à titre d'exemple l'amination, l'amidation, ainsi que la phosphorylation photocatalytique des *N*-hétéroarènes par les radicaux respectives (Schéma 36).^{70,72,71}

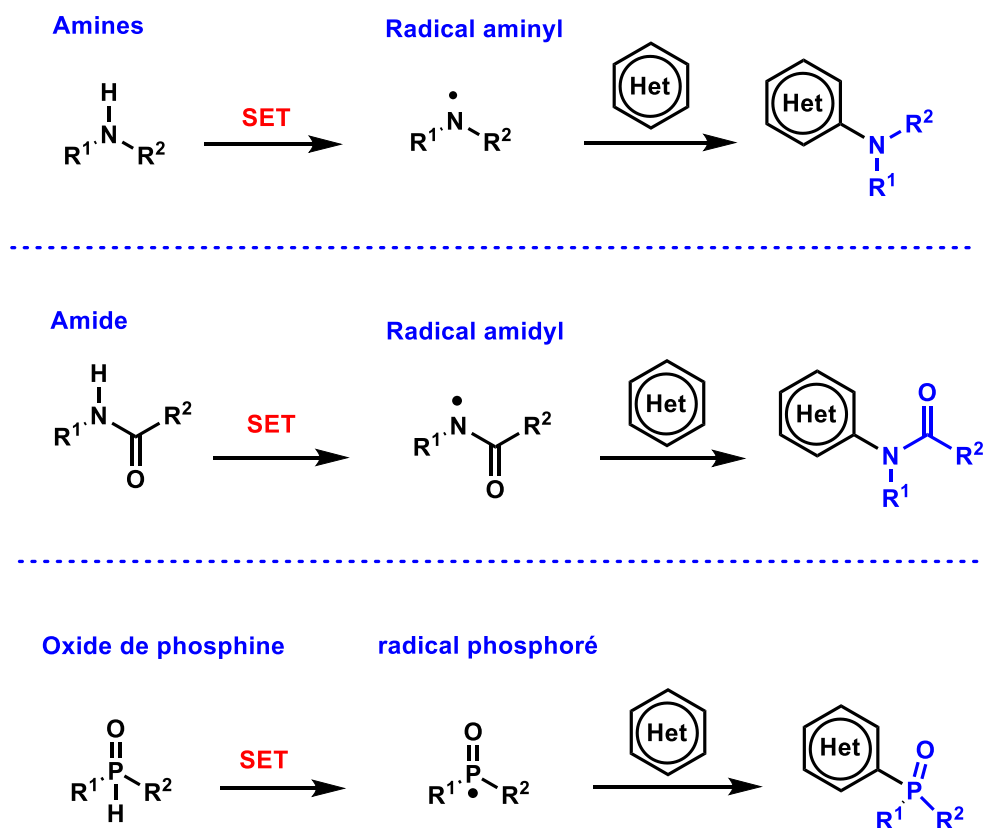


Schéma 36: Amination, amidation et phosphorilation des hétéroarènes.

4.2. Les N-hétérocycles silylés

Les hétéroarène silylés constituent un centre d'intérêt académique et industriel en raison de leurs nombreuses applications en chimie médicinale et en science des matériaux, ainsi que leur utilisation comme synthons dans la synthèse des molécules complexes.⁷³

Dû à la grande similitude avec le carbone, le silicium est introduit dans les molécules biologiques en tant qu'un bioisostère de carbone afin d'améliorer les propriétés pharmaceutiques des médicaments.⁷⁴ En effet, le silicium forme une liaison plus longue avec le carbone, ce qui entraîne des modifications dans la conformation de la molécule ainsi que sa réactivité envers les récepteurs respectifs. De plus, la présence du silicium augmente la lipophilicité des molécules en assurant une meilleure absorption par les cellules.⁷⁵

Des exemples de composés pharmaceutiques à base des N-hétéroarènes silylés sont les Silatecans qui constituent une classe importante de dérivés hydrophobes de la camptothécine, tel que le DB-67, le DB-91 et le Karenitecan (BNP1350). D'une manière intéressante, ces hétéroarènes silylés sont utilisés pour le traitement du cancer du système nerveux central.

Plus précisément, le caractère hydrophobe apporté aux silatecans offre des avantages par rapport à d'autres dérivés de camptothécine, tels que la stabilité élevée de ces molécules dans le plasma ainsi qu'un profil pharmacocinétique amélioré (Schéma 37).⁷⁶

Ainsi, le DB-67, le DB-91 et le Karenitecan (BNP1350) ont été synthétisés selon le protocole général de la réaction de Minisci en utilisant le thiol ou la peroxyde comme source des radicaux abstraiteurs d'hydrogène, afin d'assurer le transfert d'hydrogène à partir du silane et la génération du radical silyle correspondant. Ce dernier est de caractère nucléophile, capable d'effectuer une attaque radicalaire sur la base hétérocyclique souhaitée.⁷⁷

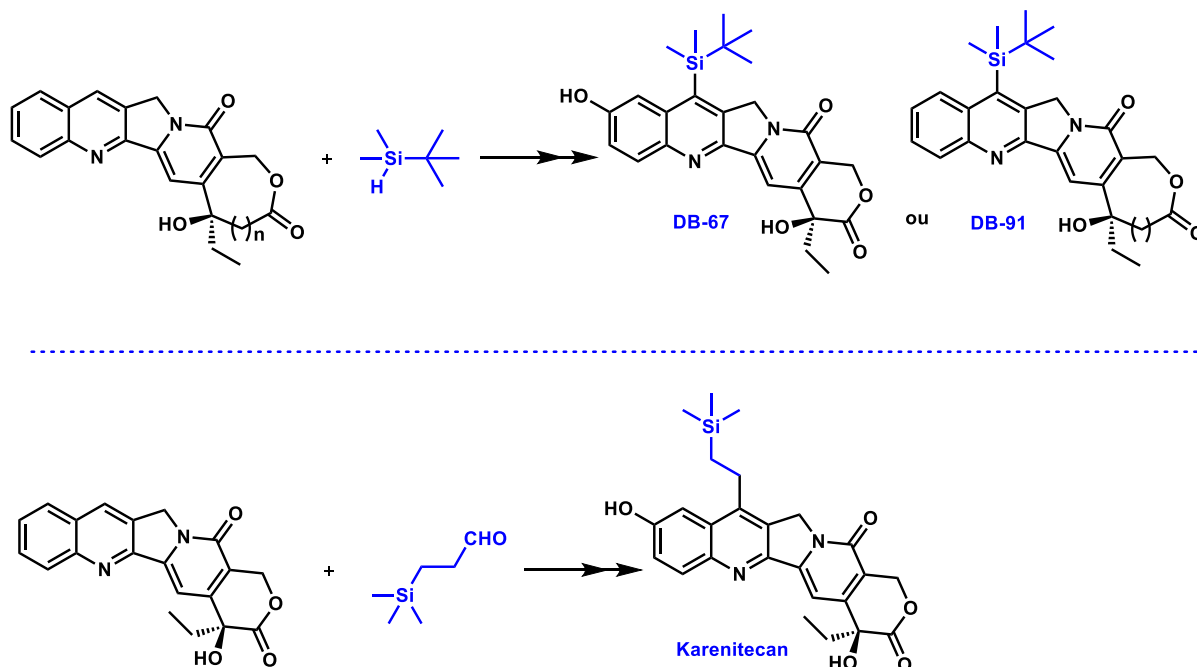


Schéma 37: La synthèse des anticancéreux silylés : le DB-67, le DB91 et le karenitecan.

En outre, les composés organosilylés constituent des synthons pour la préparation des molécules plus complexes via un couplage croisé des dérivés silylés, en présence de différents catalyseurs métalliques. Cette méthode a été employée dans l'arylation régiosélective des pyridines (Schéma 38).⁷⁸

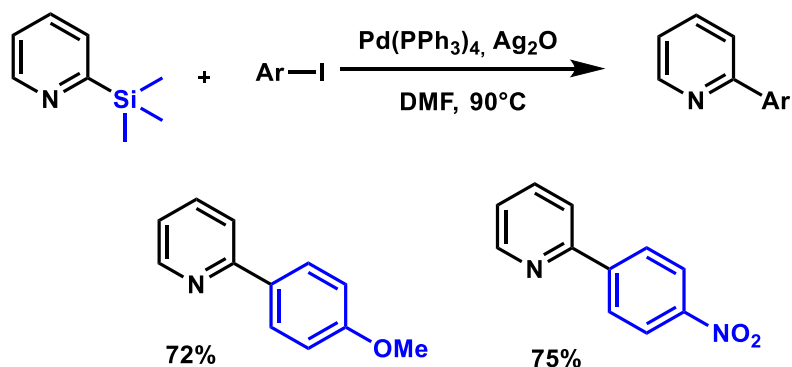


Schéma 38: Arylation des pyridines à partir des pyridines silanes correspondant.

4.3. La silylation des hétéroarènes

La silylation des hétéroarènes azotés peut procéder selon différents protocoles : soit par des réactions de couplage catalysées par des métaux de transition,⁷⁹ soit via des substitutions électrophiles, nucléophiles, ou radicalaires des arènes.

4.3.1. Substitution électrophile :

Cette réaction se base sur la génération d'un intermédiaire silylé de caractère électrophile, capable de réagir sur les arènes riches en électrons (Schéma 39).

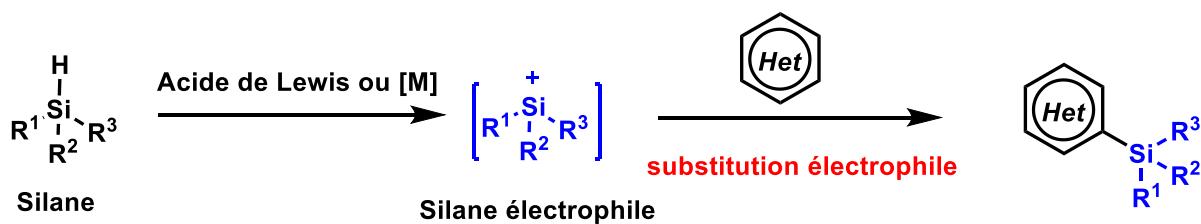


Schéma 39: Substitution électrophile des arènes par les cations silyle.

Par exemple, les groupe de Ohki, Tatsumi et Oestreich ont décrit en 2011 un complexe organométallique au ruthénium, qui permet l'activation de la liaison silicium-hydrogène, formant ainsi le silicium électrophile.⁸⁰ Ainsi, ce protocole est dédié à la fonctionnalisation des hétéroarènes riches en électrons, tels que les indoles⁸¹ (Schéma 40).

Ohki, Tatsumi et Oestreich, 2011

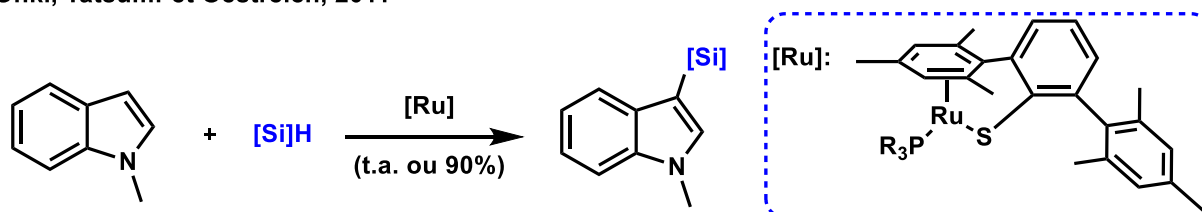


Schéma 40: Approches développées pour la silylation des arènes via une substitution électrophile.

4.3.2. Substitution nucléophile

Une autre stratégie de silylation est la substitution nucléophile aromatique, qui favorise la fonctionnalisation des hétéroarènes déficitaires en électrons tels que les dérivés de pyridine et de quinoléine (Schéma 41).

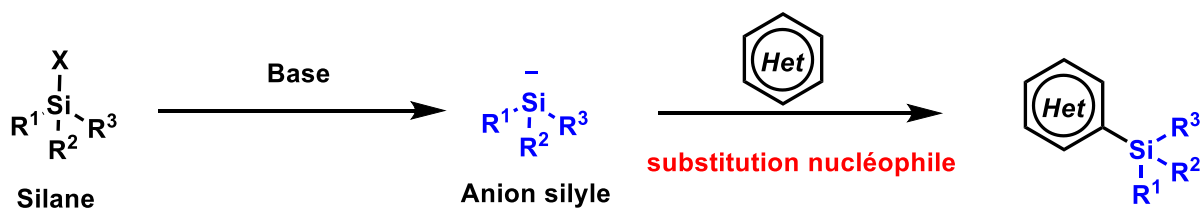


Schéma 41: Substitution nucléophile des silanes.

Dans ce contexte, le groupe de Rossi a décrit en 2001 la génération de l'anion silyle à partir de l'hexamethyldisilane en présence du NaOMe comme base forte. Par conséquent, l'anion silyle généré réagit facilement sur l'arène déficitaire en électrons afin de donner le produit de silylation souhaité (Schéma 42).⁸²

De même, Martin et son groupe ont rapporté récemment l'utilisation de l'acide (triethylsilyl)boronique (Et_3SiBPin) en tant que source de silane nucléophile en présence de l'amide bis(trimethylsilyl) (KHMDs) comme base, afin de réaliser la silylation régiosélective des *N*-hétéroarènes (Schéma 42).⁸³

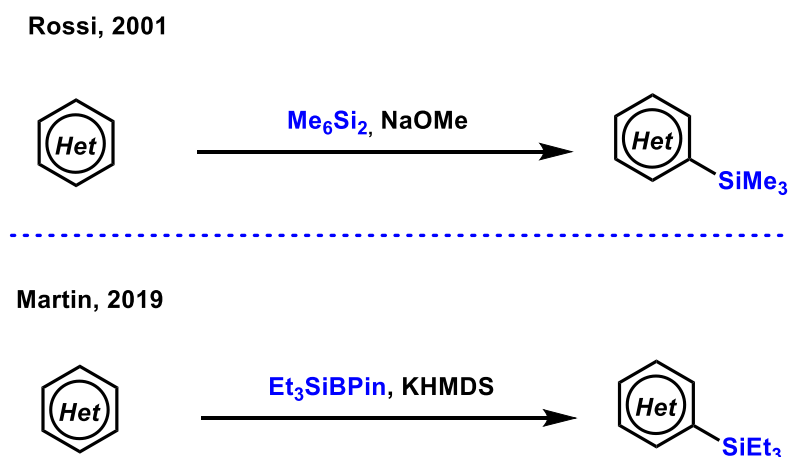


Schéma 42: Exemple sur la substitution nucléophile des arènes par l'anion silyle.

4.3.3. Silylation radicalaire :

Les silanes sont des précurseurs radicalaires efficaces (BDE Si-H = 318 kJ/mol), capables de promouvoir les réactions de type Minisci sur divers hétérocycles azotés. C'est ainsi que, Hosomi et Sakurai ont démontré en 1971 que l'activation thermique d'un mélange équimolaire d'hydrosilane et du peroxyde de di-tert-butyle (DTBP) entraîne la génération du radical peroxyde, qui, lors d'un transfert d'hydrogène du silane, forme le radical silyle, capable de réagir sur les hétéroarènes déficitaires en électrons.⁸⁴ En utilisant ce processus, le groupe de Curran a décrit la silylation radicalaire tardive de la camptothécine afin de synthétiser le composé anti tumorale DB-67 (Schéma 43).⁸⁵

Hosomi et Sakurai, 1971

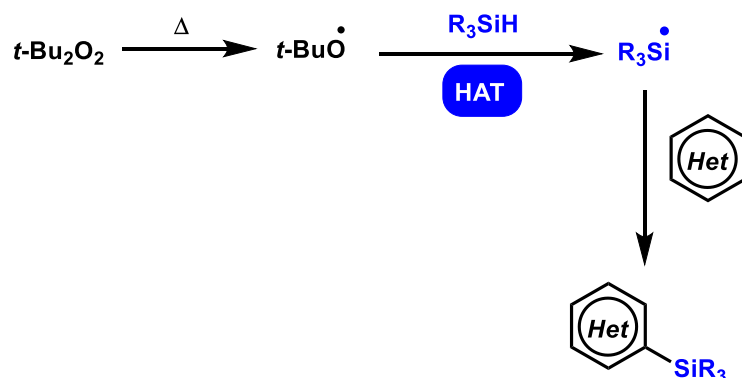


Schéma 43: La synthèse radicalaire du DB-67.

Par ailleurs, le groupe de Grubbs et Stoltz ont développé en 2015 un nouveau protocole pour la silylation des hétéroarènes en utilisant le *tert*-butoxyde (KOtBu) de potassium comme base en présence d'un excès d'hydrosilane. Les auteurs postulent la génération du radical silyl suite à un clivage homolytique de la liaison Si-H affaiblie en présence de la base, sans donner une évidence mécanistique. Bien qu'une large gamme de composés hétérocycliques ont été régiosélectivement silylés, cette méthode est incompatible avec les *N*-hétéroarènes déficitaires en électrons tel que les pyridines et les quinoléines (Schéma 44).⁸⁶

Grubbs et Stoltz, 2015

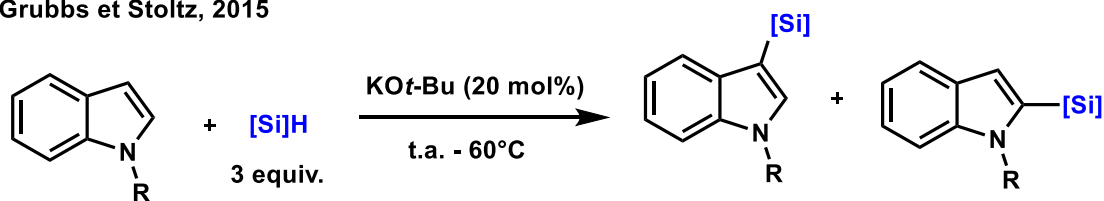


Schéma 44: La silylation des hétéroarènes riches en électrons.

En 2018, Maruoka *et al.* ont réalisé la silylation des hétéroarènes déficitaires en électrons, en employant le di-*tert*-butyle peroxyde DTBP en tant qu'oxydant en présence d'une quantité catalytique de *tert*-butyl mercaptan. Plus précisément, le DTBP utilisé en excès subit un clivage homolytique à haute température pour donner le radical oxygéné correspondant, qui effectue un transfert d'hydrogène du mercaptan afin de générer le radical soufré. Ce dernier abstrait un

hydrogène du l'hydrosilane présent en excès, formant ainsi le radical silylé souhaité. L'attaque radicalaire prend lieu alors sur le pyridinium activé par l'acide acétique.

A part de l'utilisation d'une quantité surstœchiométrique de silane et d'oxydant, ainsi que des températures élevées, des faibles rendements et des produits de bis-silylation ont souvent été observés (Schéma 45).⁸⁷

Maruoka, 2018

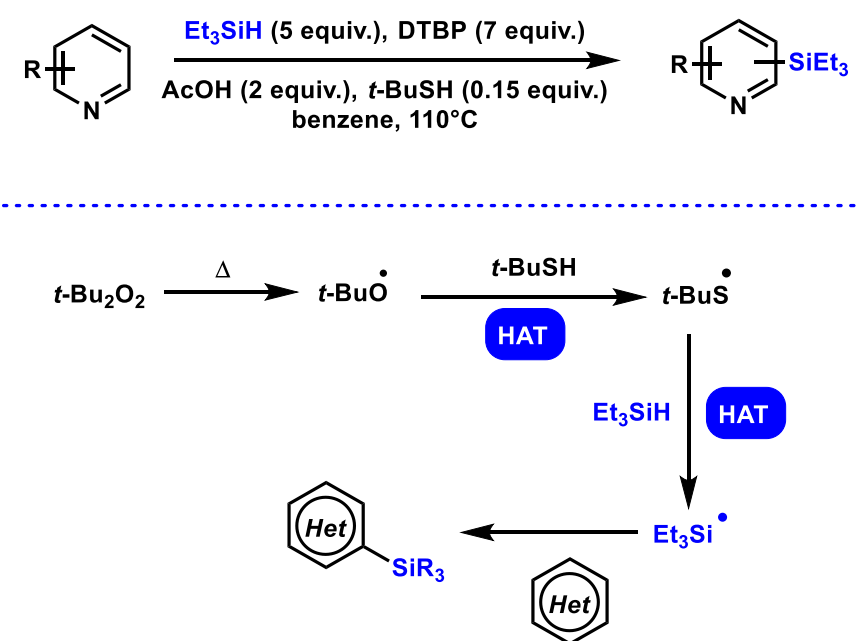
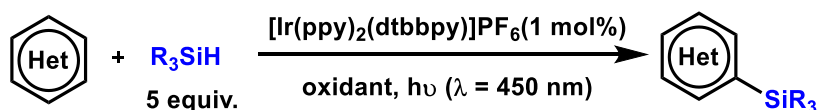


Schéma 45: la silylation des hétéroarènes en présence du mercaptan.

4.3.4. Réaction de silylation photocatalysée

La première silylation photo-induite des hétéroarènes a été publiée en 2019 par Wang, Zhang et leurs collègues. En effet, la réaction nécessite l'utilisation d'un excès (2 équiv.) de peroxyde en tant qu'oxydant. Plus précisément, le $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8$ a été utilisé pour effectuer la silylation des N-hétéroarènes déficitaires en électrons, tandis que le BTMSPO s'est avéré efficace dans les cas des hétéroarènes riches et déficitaires en électrons.

Ainsi, le photocatalyseur $[\text{Ir}(\text{ppy})_2(\text{dtbbpy})]\text{PF}_6$ est employé dans la réaction afin de réduire le peroxyde en radical anion correspondant, qui effectue un transfert d'hydrogène de l'hydrosilane en produisant le radical alkylsilyle souhaité. Ce dernier s'additionne sur l'hétéroarène protoné pour donner le produit de silylation après d'une réaromatisation oxydative. Fait intéressant, les auteurs ont amélioré la régiosélectivité de la méthode en impliquant le dioxygène atmosphérique en tant qu'oxydant en combinaison avec le $^t\text{Pr}_3\text{SiSH}$ comme initiateur de la réaction. L'étendue de cette réaction est vaste, comportant des *N*-hétéroarènes à six et cinq chaînons, or, peu d'exemples de pyridines ont été tolérés par cette méthode (Schéma 46).⁸⁸



Mécanisme proposé

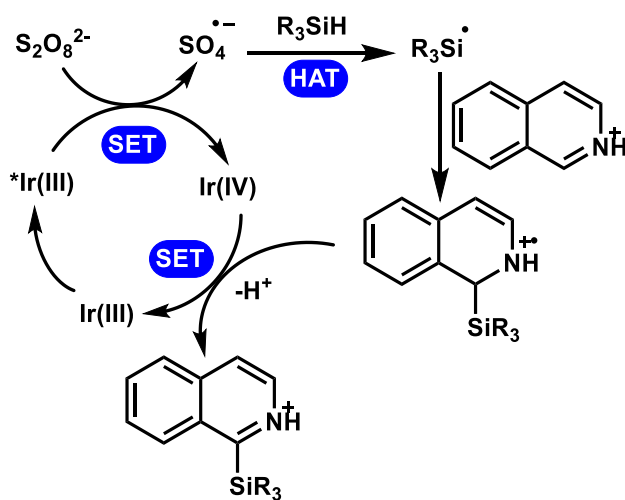


Schéma 46: Réaction de silylation photocatalytique.

4.4. Silylation photocatalytique des N-hétéroarènes déficitaires en électrons

À la lumière des méthodes décrites auparavant, et tenant compte de la réactivité des radicaux silyles en présence des hétéroarènes déficitaires en électrons, nous avons appliqué les conditions de la réaction de Minisci en remplaçant les alcanes par les hydrosilanes.

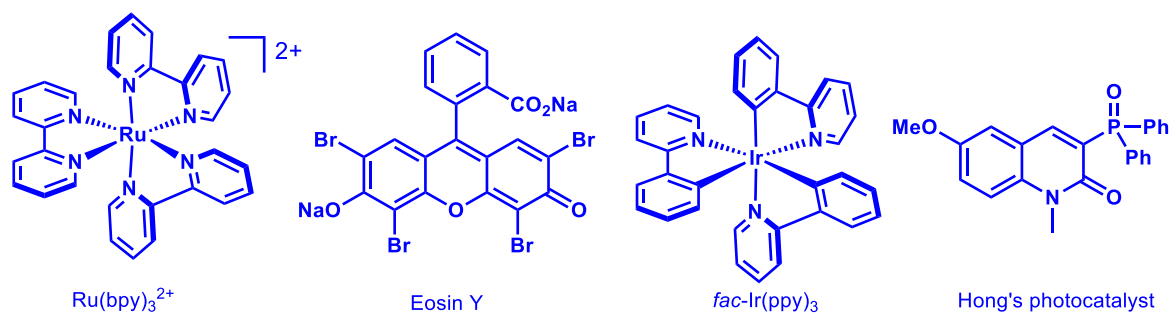
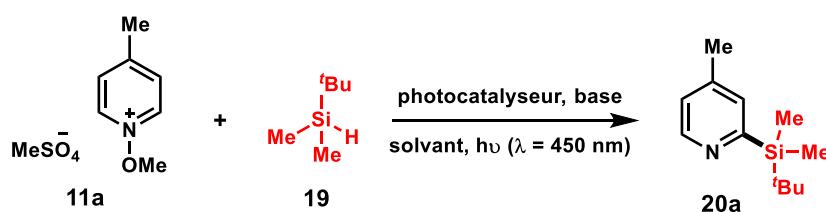


Tableau 2: Optimisation de la réaction de silylation des N-hétéroarènes.

	Photocatalyseur	Base	solvant	Rendement % ^a
1 ^b	<i>fac</i> -Ir(ppy) ₃	NaHCO ₃	MeCN	42
2 ^c	<i>fac</i> -Ir(ppy) ₃	NaHCO ₃	MeCN	34
3	<i>fac</i> -Ir(ppy) ₃	NaHCO ₃	MeCN	75
4	Eosin Y	NaHCO ₃	MeCN	traces
5	Ru(bpy) ₃	NaHCO ₃	MeCN	0%
6	benzophenone	NaHCO ₃	MeCN	0%

7	Hong's PC	NaHCO ₃	MeCN	62
8	<i>fac</i> -Ir(ppy) ₃	NaHCO ₃	THF	8
9	<i>fac</i> -Ir(ppy) ₃	NaHCO ₃	DMF	3
10	<i>fac</i> -Ir(ppy) ₃	NaHCO ₃	DCM	Traces
11	<i>fac</i> -Ir(ppy) ₃	K ₂ HPO ₄	MeCN	63
12	<i>fac</i> -Ir(ppy) ₃	Na ₂ CO ₃	MeCN	23
13	<i>fac</i> -Ir(ppy) ₃	K ₃ PO ₄	MeCN	24
14	<i>fac</i> -Ir(ppy) ₃	Cs ₂ CO ₃	MeCN	6
15	<i>fac</i> -Ir(ppy) ₃	—	MeCN	0
16	—	NaHCO ₃	MeCN	9
17 ^d	<i>fac</i> -Ir(ppy) ₃	NaHCO ₃	MeCN	0

^[a] Rendements déterminés par ¹H NMR en se référant sur le tetrachlororéthane comme étalon interne, ^[b] la réaction est réalisée en utilisant un ratio [NMP /silane 1 :1], ^[c] la réaction est réalisée en utilisant un ratio [NMP /silane 1 :5], ^[d] réaction effectuée dans l'obscurité

Dans un premier lieu, le sel *N*-méthoxy 4-picolinium a été mélangé avec 1 équivalent du *tert*-butyldiméthylsilane (tBuMe₂SiH) en tant que précurseur radicalaire, en présence de NaHCO₃ et du *fac*-Ir(ppy)₃ comme photocatalyseur sous irradiation par la lumière bleue. Par conséquent, un rendement de 43% a été obtenu ce qui vérifie l'hypothèse initialement proposée. (Tableau 2, entrée 1).

Dans le but d'améliorer le rendement, un excès de silane (5 equiv.) a été utilisé. Toutefois un faible rendement de 34% a été obtenu (Tableau 2, entrée 2). En revanche, une augmentation de la quantité du sel de pyridinium (2 equiv.) s'est traduite par une amélioration du rendement (Tableau 2, entrée 3, 65%), alors qu'un plus large excès de pyridinium avait un effet négatif sur la réaction (52%).

Par analogie avec les conditions de la réaction d'alkylation, l'efficacité du *fac*-Ir(ppy)₃ a été démontré étant donné que la formation du produit désiré n'a pas été observée lors de l'utilisation de l'éosine Y (Tableau 2, entrée 5), [Ru(bpy)₃]Cl₂ (tableau 2, entrée 6) ou du benzophenone (Tableau 2, entrée 7) comme photocatalyseurs. Fait intéressant, le catalyseur de Hong (la quinolinone 3-phosphonée) a montré une bonne conversion (Tableau 2, entrée 8, 62%). Cependant, des faibles rendements ont été observés avec d'autre pyridiniums

Ensuite, un criblage des solvants, y compris le THF (Tableau 2, entrée 9, 8%), le DMF (Tableau 2, entrée 10, 3%) et le DCM (Tableau 2, entrée 11, traces) a été effectué et a donné des résultats décevants.

L'effet de la base a été également évalué et seul le K₂HPO₄ a donné une bonne conversion (Tableau 2, entrée 12, 63%), alors que des faibles rendements ont été obtenus en utilisant le Na₂CO₃ (Tableau 2, entrée 13, 23%), le K₃PO₄ (Tableau 2, entrée 14, 24%), et le Cs₂CO₃ (Tableau 2, entrée 15, 6%).

Le test de la silylation en l'absence de base a entraîné une chute du rendement par rapport à la réaction en présence du NaHCO₃ (65-9%) (entrée 16). Ceci indique le rôle essentiel joué par la base dans le mécanisme réactionnel.

Enfin, la présence du photocatalyseur ainsi que de la lumière bleue étaient cruciales pour la réaction de silylation, du fait qu'aucune réactivité n'a été observée en leur absence. (Tableau 2, entrées 17, 18).

L'analyse approfondie des conditions de la réaction, y compris le photocatalyseur, la base, et le solvant a permis d'identifier les conditions optimales suivantes : 2 équivalents du *N*-méthoxy pyridinium avec 1 équivalent de l'hydrosilane, en présence de 2 équivalents de NaHCO₃ catalysée par 2 moles % de *fac*-Ir(ppy)₃, sous irradiation par un LED bleu pendant 16h.

4.5. Portée de la réaction de silylation

En se basant sur les résultats obtenus ci-dessus nous avons ensuite examiné l'étendue de la réaction en faisant varier la nature de l'hétérocycle azoté ainsi que celle du groupement silane utilisé.

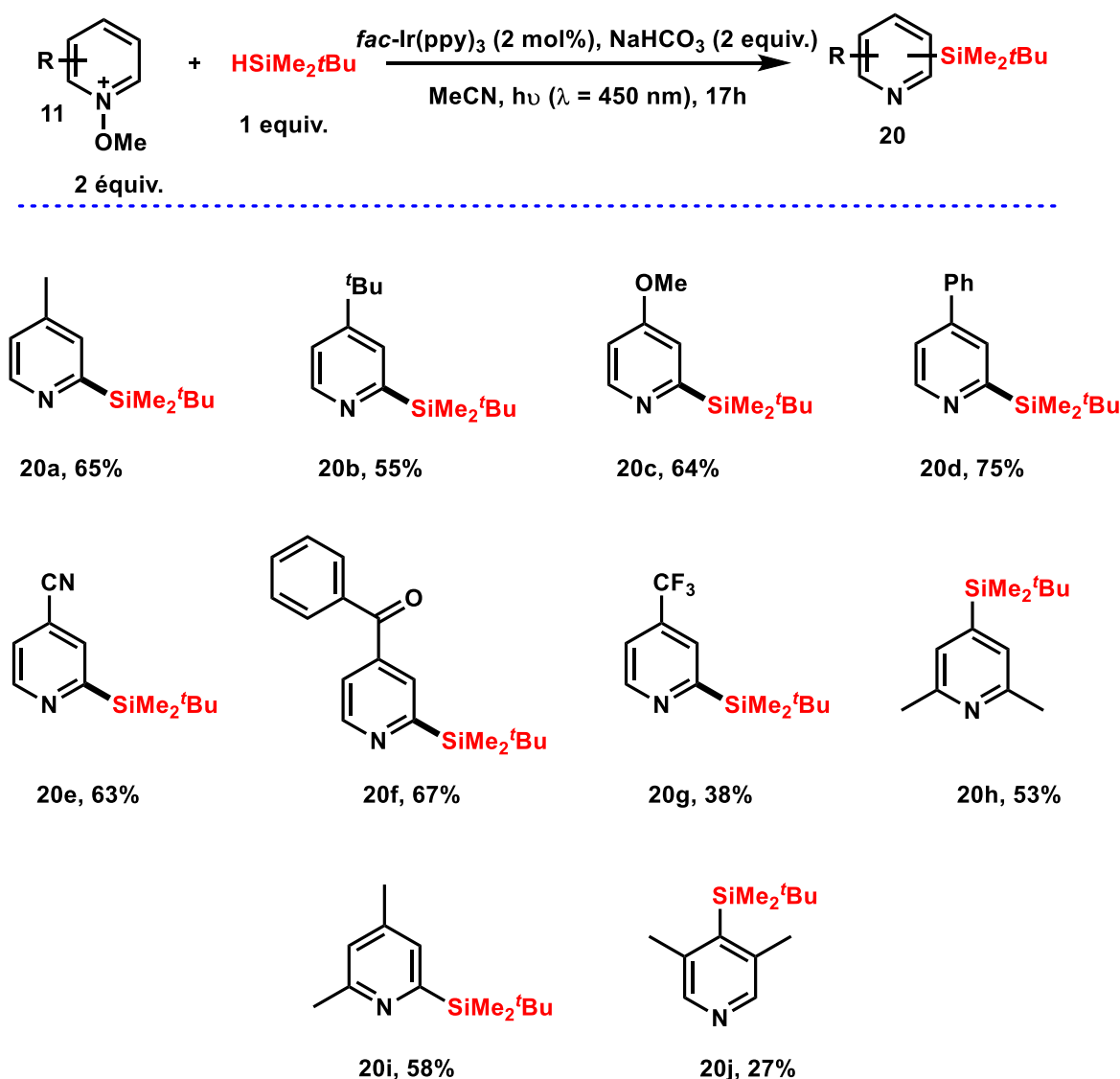


Schéma 47: L'étendu des pyridines silylées.

En effet, la silylation des substrats pyridiniques portant des groupements électrodonneurs en positions C4 comme le *tert*-butyl **20b**, le méthoxy **20c**, ou le phényle **20d** a permis la synthèse des composés monosilylés correspondants avec des bons rendements (55 – 75%) (Schéma 47).

Également, des pyridines monosilylées, substituées par des électroattracteurs tels que le cyano (**20e**, 63%), le carbonyle (**20f**, 67%), ou le trifluorométhyle (**20g**, 38%) ont été obtenues. Par ailleurs, la fonctionnalisation des pyridines -2,4 et -2,6 méthylées aboutit à la formation de **20h** et **20i** avec des rendement modérés (58% et 53%, respectivement).

Le couplage de la pyridine bisubstituée par deux groupes méthyles en position C3 et C5 avec la trialkylhydrosilane fournit le produit monosilylé régiosélectivement en position C2 avec un faible rendement (**20j**, 27%).

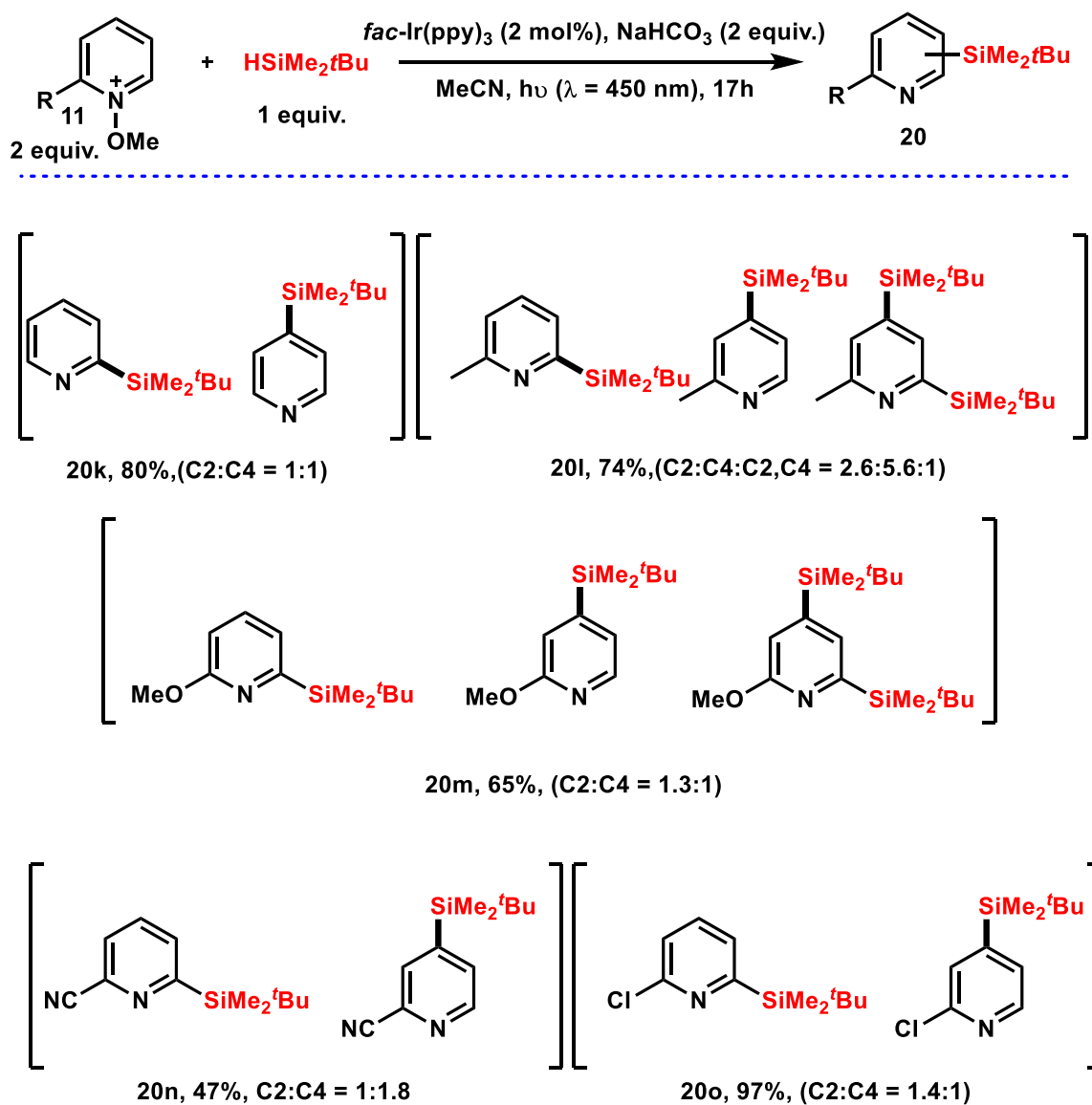


Schéma 48: L'étendue des pyridine substituées en C2.

D'autre part, un panel des pyridines fonctionnalisées en position C2 a été toléré. Plus précisément, la réaction s'est avérée indépendante de la nature électronique de substituants. Ainsi, la 2-méthyl **20l**, 2-méthoxy **20m**, et 2-cyanopyridine **20n** ont été silylées avec des bons rendements (Schéma 48) (47%- 97%).

La compatibilité de nos conditions avec la pyridine chlorée (**20o**, 97%) mérite d'être soulignée car elle peut mener à la synthèse des produits de couplage intéressants.

Cependant, des mélanges de régioisomères, ainsi que des produits de bi-silylation ont été observés lorsque des sels de pyridinium 2-substitués ont été utilisés.

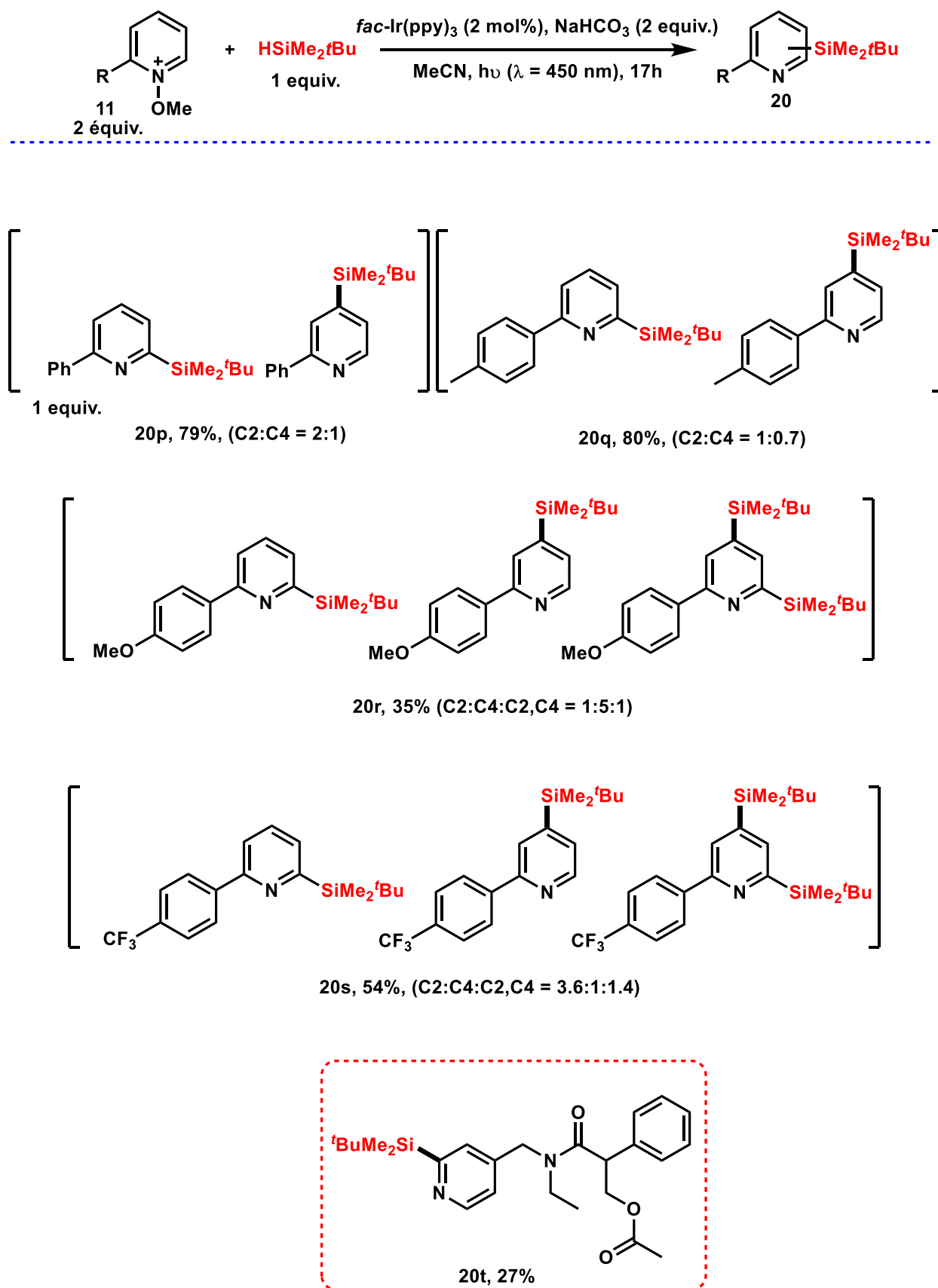


Schéma 49: La silylation des pyridines arylées.

Compte tenu de l'importance synthétique des pyridines 2-aryl-silylées comme précurseurs pour la synthèse de ligands, nous avons ensuite appliqué notre approche aux ions *N*-méthoxypyridinium 2-arylés. Notamment, les ions 2-phényle (**20p**) et *para*-méthylarylpyridinium (**20q**) ont fourni les deux isomères silylés à 79 % et 80 % respectivement. En revanche les ions *para*-méthoxy et *para*-trifluorométhyl-pyridinium (**20r** et **20s**) donnent les deux régioisomères ainsi que les produits bis-silylés (Schéma 49).

Étant donné que le couplage direct de molécules complexes avec des trialkylhydrosilanes peut produire des structures métaboliquement stables avec une lipophilicité et une perméabilité membranaire accrues, nous avons réalisé la silylation du tropicamide (un anticholinergique utilisé pour induire la mydriase) en obtenant un rendement de 27% (**20t**, Schéma 49).

Après avoir démontré l'efficacité du protocole dans l'insertion de groupes *t*-butyldiméthylsilyle sur des structures pyridiniques, nous avons ensuite tourné notre attention vers d'autres *N*-hétéroarènes telles que les quinoléines et les isoquinoléines. Par conséquent, des produits monosilylés sélectivement en position C2 ont été obtenues (**20u-20x**, 25%-64%) (Schéma 50). L'approche s'est avérée moins efficace avec les isoquinoléines comme le montre l'exemple **20y** obtenu avec un rendement faible de 13%. Au final, la silylation du bisquinoléine a mené la formation du produit souhaité **20z** en 32%.

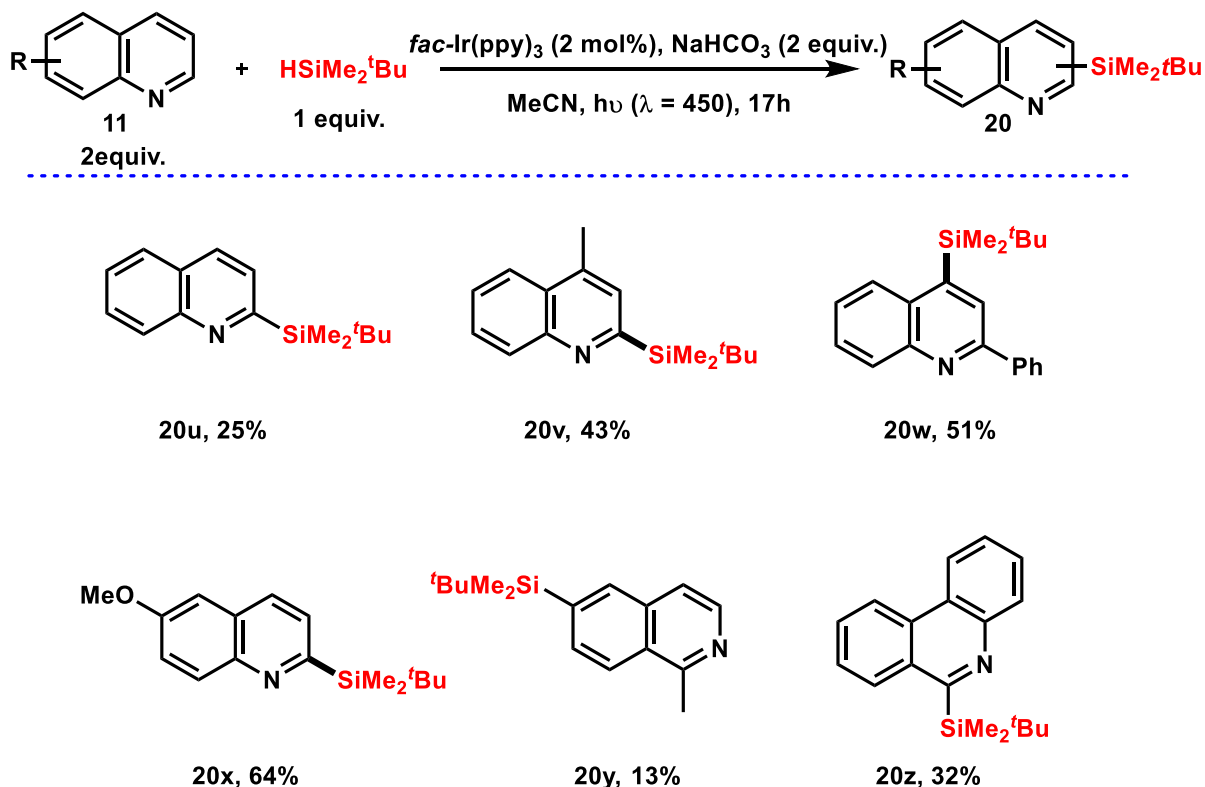


Schéma 50: La silylation des quinoléines.

Dans le but d'élargir le champ d'application de la méthode, différents hydrosilanes ont été élaborés dans la réaction. Cependant, des rendements moyens ont été obtenus.

Plus précisément, le triisopropylsilyl ($i\text{Pr}_3\text{Si}$) a été couplé avec la pyridine substituée en C4 par un groupement méthyl (**20aa**, 36%) ou cyano (**20ab**, 32%). De même, la 2-cyanopyridine **20ac**, a donné le produit de silylation attendu avec un rendement de 45%. Par ailleurs, la 4-méthyl quinoléine était également réactive en présence du ($i\text{Pr}_3\text{Si}$), ce qui a abouti à la formation du produit de silylation en question (**20ad**, 36%) (Schéma 51).

Cependant, un silane plus encombré, la triphényle silane **20ae**, montre une réactivité inférieure du fait que, seule la réaction en présence du 2,6 diméthyle pyridine a fourni 13% de l'aryle silylé correspondant (Schéma 51).

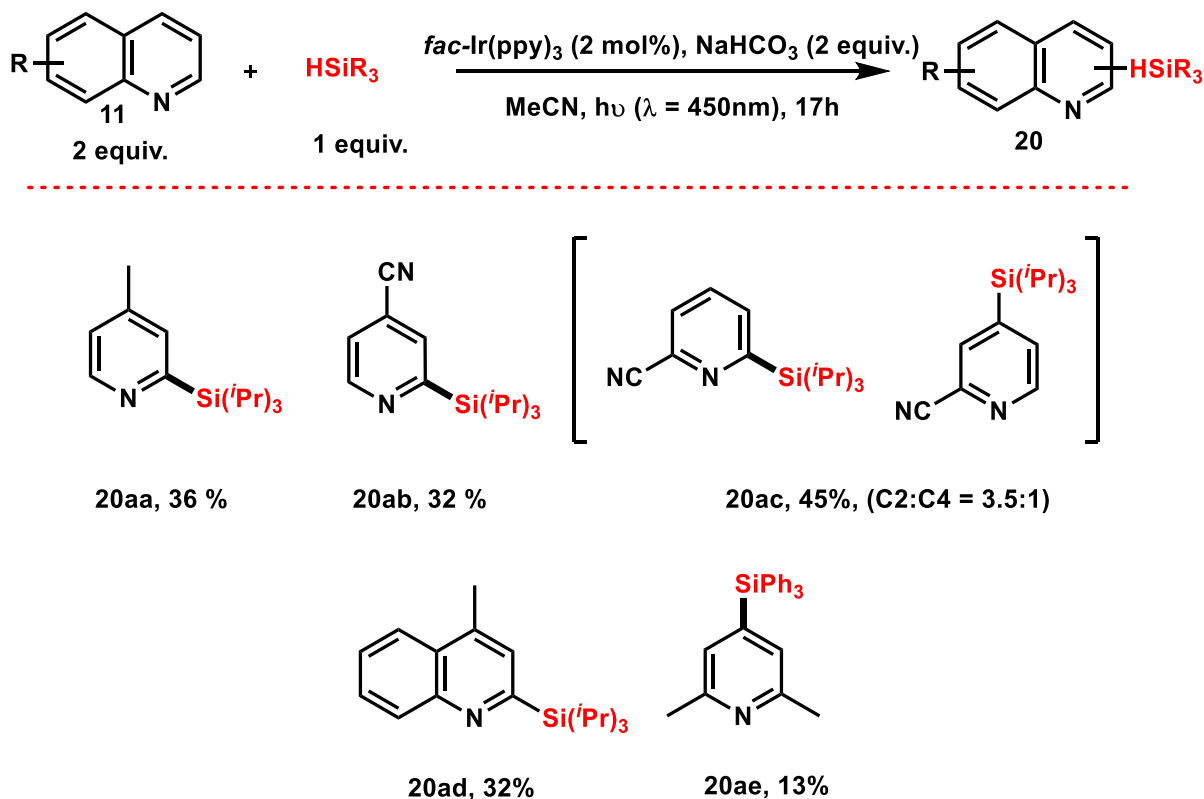


Schéma 51: L'étendue des trialkylsilanes.

5. Études mécanistiques :

Afin de mieux comprendre la réactivité et la sélectivité de cette approche développée, nous nous sommes intéressés à élucider le mécanisme de la réaction. Pour cette raison, différentes études ont été réalisées.

5.1. Rendement quantique de la réaction

Dans le but de définir le mécanisme par lequel les radicaux intermédiaires sont générés, la détermination de rendements quantiques des trois réactions décrites auparavant a été effectuée.

Comme montré précédemment dans le chapitre 1, le calcul du rendement quantique nous permet de distinguer si la réaction procède selon un mécanisme radicalaire en chaîne ou si la formation de chaque molécule finale dépend de l'étape l'excitation du photocatalyseur, donc exige un cycle catalytique complet.

5.1.1. Détermination du rendement quantique

Théoriquement, le rendement quantique correspond au rapport de la quantité de matière de produit formé pendant une durée Δt sur le nombre de photon reçu pendant cette durée Δt .

$$\Phi = n(\text{produit formé}) / n(\text{photon reçu})$$

Ainsi, et après 30 min d'irradiation par la lumière bleue, la quantité de photon reçu était de $2.447 \cdot 10^{-5}$ mol, et la quantité du produit désiré formé pour la réaction d'alkylation était de 0.154 mmol, pour l'hydroxyméthylation : 0.052 mmol, et pour la silylation : 0.024 mmol. Par conséquent, les rendements quantiques des réactions sont $\Phi = 62.9$, $\Phi = 21.2$ et $\Phi = 10$ respectivement, ce qui semble indiquer un processus radicalaire en chaîne

5.2. Les études théoriques (DFT) de la réaction de Minisci :

Dans le but de prouver le mécanisme proposé et comprendre l'origine de la faible régiosélectivité observée lors de la réaction de C-H alkylation, hydroxyméthylation et silylation des hétéroarènes, nous avons entrepris des études DFT en collaboration avec Dr. Aqeel A. Hussein de l'université de Southampton, Royaume Unis.

Comme le montre le schéma 52 les calculs mettent en évidence une étape d'abstraction plausible entre le radical méthoxy et la source radicalaire en question pour former le radical nucléophile correspondant. (**Int 17**: $\Delta G^\ddagger = 14,7$ kcal/mol, **Int 21**: $\Delta G^\ddagger = 14,5$ kcal/mol, **Int 19**: $\Delta G^\ddagger = 12,1$ kcal/mol). Au vu de la nucléophilicité supérieure du radical silyle, l'addition de ce dernier sur le pyridinium **11** se fait avec une barrière énergétique de 7,1 kcal/mol et une force motrice de 8,0 kcal/mol ce qui est plus favorable que l'attaque des radicaux alkyles et hydroxyméthyle (Tableau 3). Cependant, l'addition de chacun de ces radicaux sur la position C4 du pyridinium se fait avec une barrière énergétique proche de celle effectuée sur la position C2, ce qui explique la faible régiosélectivité observée.

Tableau 3: Barrières énergétiques de la réaction de Minisci.

$\Delta G^\ddagger$	HAT	Addition radicalaire de Minisci		Déshydrogénation par le NaHCO ₃		Clivage de la liaison N-O	
		C4	C2	C4	C2	C4	C2
Alkylation	14.7	14.4	14.8	0.2	0.3	2.5	3.7
Hydroxyméthylation	14.5	12.2	12	0.2	1.3	4.3	0.3
Silylation	12.1	7.1	7.7	4.1	3.1	4.8	1.9

Les calculs montrent que la déprotonation de l'intermédiaire radicalaire pyridinique à l'aide de la base HCO₃⁻ est favorisé par une force motrice élevée (**alkylation** : 22.8 kcal/mol, **hydroxyméthylation** : 20.9 kcal/mol, **silylation** : 12.4 kcal/mol) tout en passant par des états intermédiaires à faibles barrières énergétiques (Schéma 52).

Le clivage de la liaison N-O des intermédiaires formés ainsi est favorisé par la stabilité remarquable des produits finaux ciblés, ce qui entraîne la libération à nouveau du radical méthoxy dans un processus de propagation radicalaire en chaîne, comme le confirment les rendements quantiques des réactions.

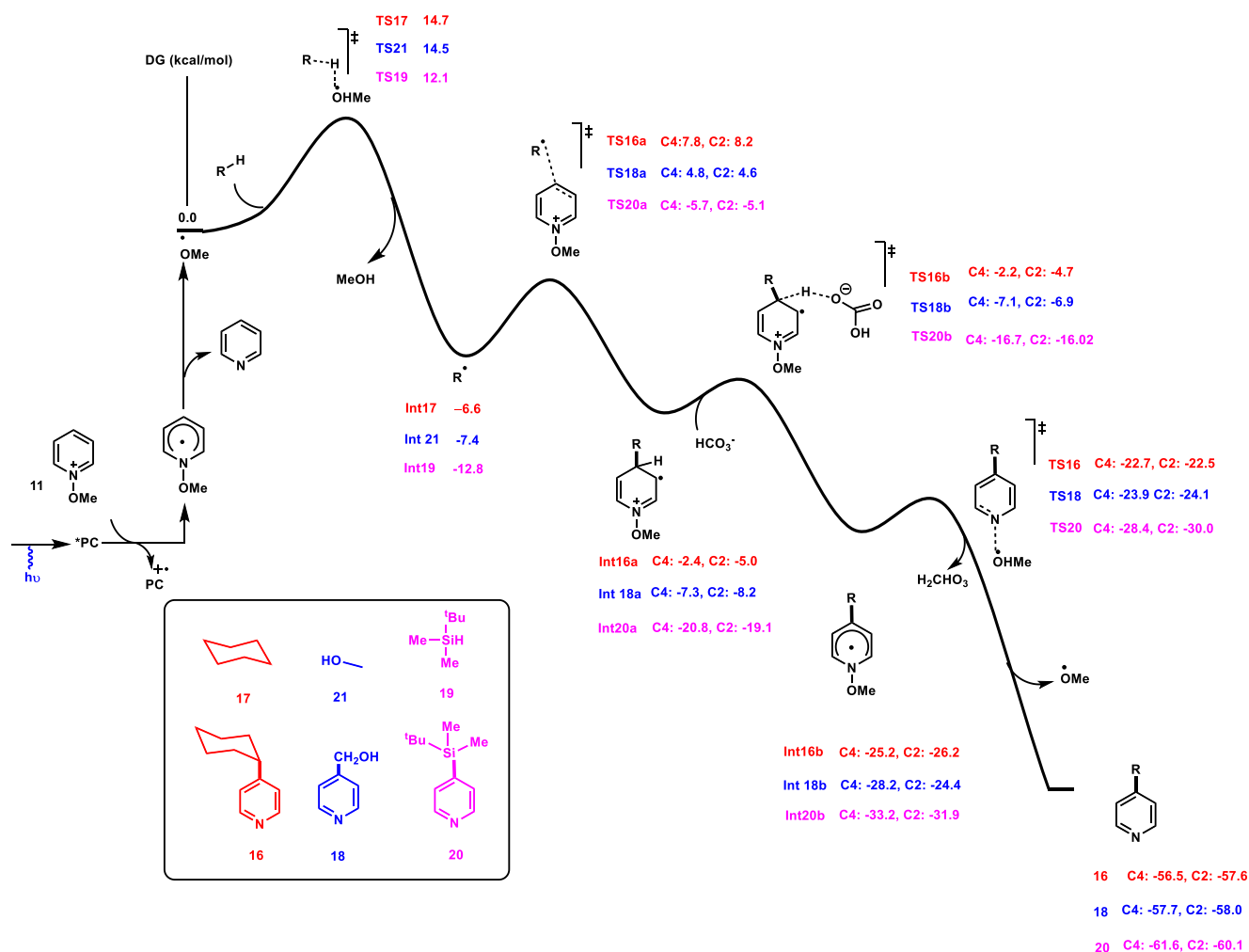


Schéma 52: Les calculs énergétiques des réactions de fonctionnalisation des N-hétéroarènes.

5.3. La résonance électro-paramagnétique

Dans un second lieu, nous avons tourné l'attention vers la caractérisation des espèces radicalaires impliqués dans la réaction par piégeage du spin/résonance paramagnétique électronique (ST/EPR). L'ensemble des analyses RPE a été réalisée en partenariat avec le Dr. Fabrice Morley-Savary et le Prof. Jacques Lalevée à l'IS2M de Mulhouse.

La RPE est une technique de résonance magnétique similaire à la RMN, qui permet l'observation de toute substance ayant des électrons célibataires comme les radicaux libres. Étant donné que les radicaux libres générés en tant qu'intermédiaires réactionnels sont d'une courte durée de vie, leur détection directe est difficile. De ce fait, une réaction entre le radical

en question et un autre composé à piège de spin (spin trap) tels que les nitrones est nécessaire afin de générer des radicaux oxygénés détectables par RPE.

La technique du piégeage de spin permet d'identifier la structure d'un intermédiaire radicalaire et discerner ainsi divers radicaux formés les uns des autres en fonction de leurs profils spectraux (multiplicités et constantes hyperfines).

5.3.1. Caractérisation du radical méthoxyle

En premier, nous avons confirmé l'étape de réduction du sel de méthoxy pyridinium et la génération du radical méthoxy à l'origine de transfert d'hydrogène de divers précurseurs radicalaires.

Dans ce contexte, lorsqu'un mélange de *fac*-Ir(ppy)₃ et du sel de 4-méthyl-*N*-méthoxypyridinium (**11a**) a été irradié par la lumière bleue en présence de *N*-tert-butyl-phénylnitron (PBN) comme piège de spin, un triplet de doublets dû aux couplages hyperfins avec le noyau d'azote ($a_N = 13.5$ G) et un proton en position β par rapport à l'azote du nitroxyde ($a_H = 1.9$ G) a été enregistré, ce qui correspond à l'espèce radicalaire PBN-OMe (Figure 1).

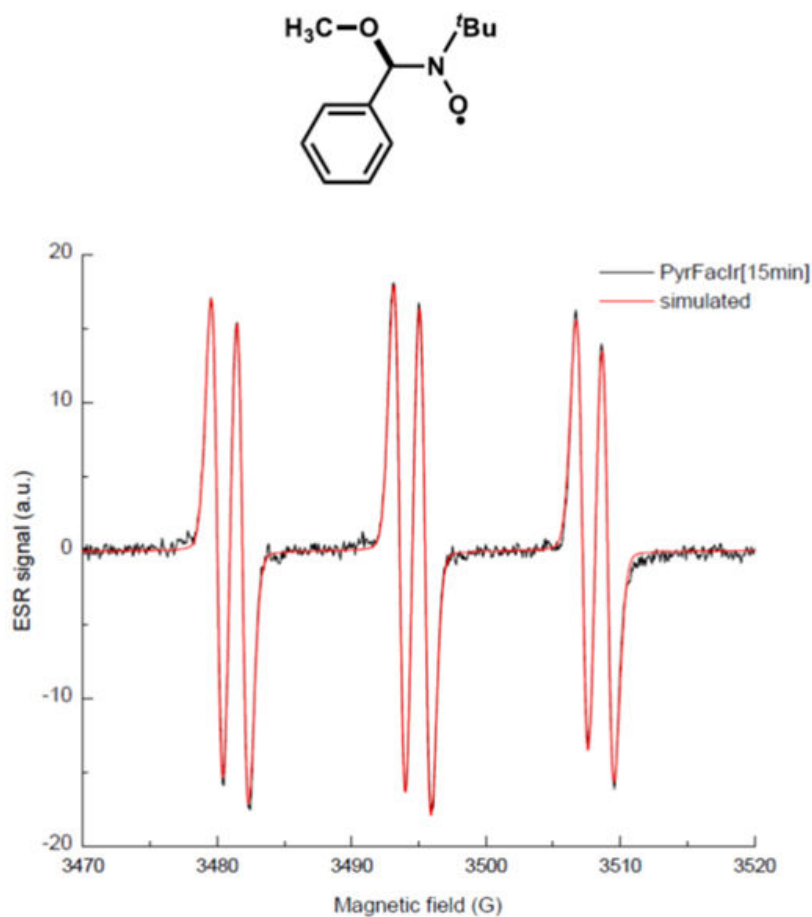
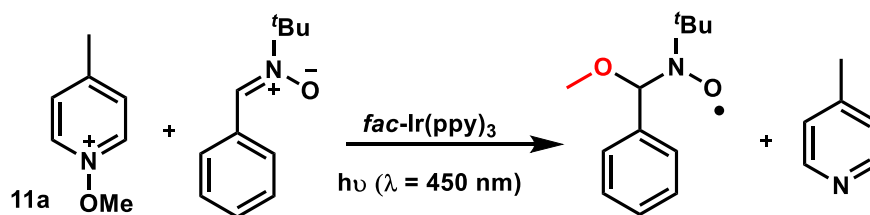


Figure 1: Spectre RPE du radical méthoxy.

5.3.2. Caractérisation des radicaux hydroxyméthyl et silyle

Conformément à nos calculs DFT qui ont révélé des réactions de transfert d'atomes d'hydrogènes viables entre le radical méthoxy et les précurseurs radicalaires utilisés, la formation des radicaux silyle et hydroxyméthyle ont été élucidés par la spectroscopie RPE.

En effet, l'irradiation d'un mélange de $fac\text{-Ir(ppy)}_3$ et d'ion 4-méthyl *N*-méthoxypyridinium avec du méthanol en présence de PBN a révélé un triplet de doublets ($a_N = 13,9\text{ G}$, $a_H = 2,1\text{ G}$), attribué à l'espèce radicalaire hydroxyméthyl-PBN (Figure 2).⁸⁹

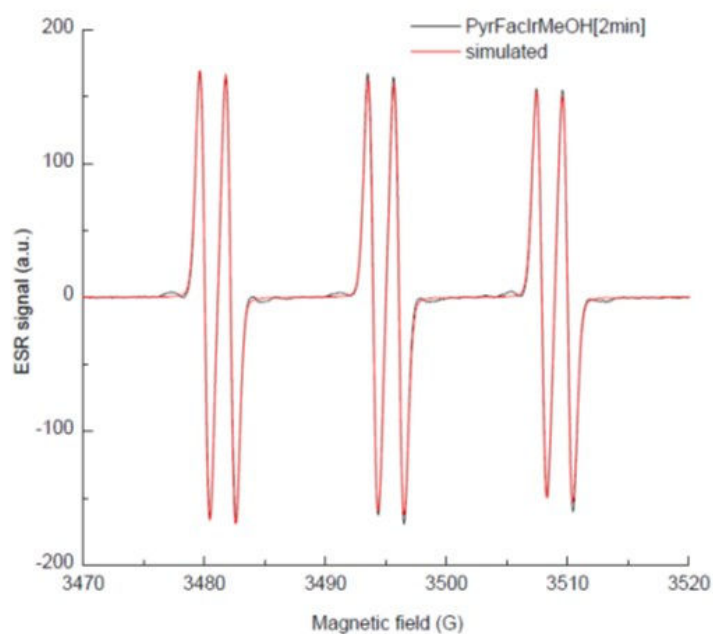
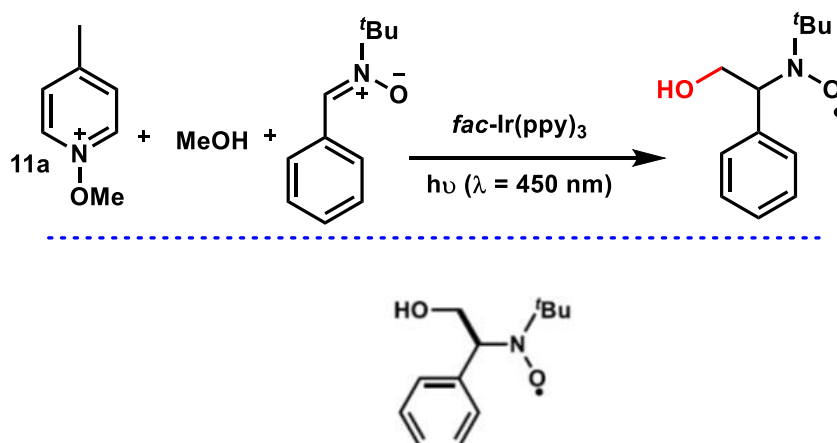


Figure 2: Spectre RPE du radical hydroxyméthyle.

Lorsque la même expérience RPE a été réalisée en remplaçant le méthanol par le silane **19**, le radical méthoxyl-PBN (86%, $a_N = 13.5 \text{ G}$ and $a_H = 1.8 \text{ G}$) a été détecté en mélange avec une nouvelle espèce radicalaire (14%, $a_N = 15.0 \text{ G}$ and $a_H = 4.3 \text{ G}$), ce qui pourrait être attribuée au radical PBN-Si(Me)₂tBu en question (Figure 3).

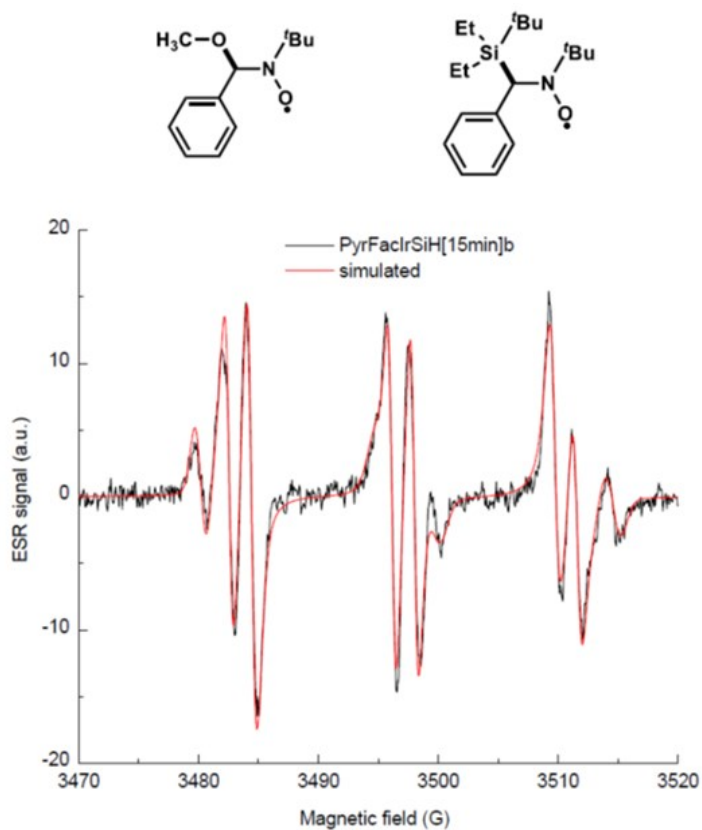
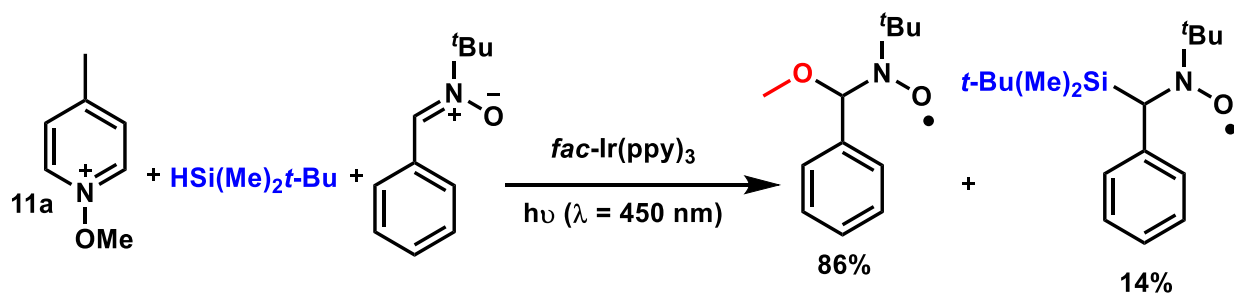


Figure 3: Spectre RPE confirme la génération du radical silylé.

La difficulté de piégeage du radical silylé est due à sa faible stabilité et sa réactivité importante envers le sel de pyridinium, ce qui rend la détection de ces radicaux difficile. Ceci a été démontré grâce à des calculs DFT, prouvant que l'addition du radical silylé au pyridinium se fait avec une barrière énergétique de 7,1 kcal/mol et une force motrice de 8,0 kcal/mol,

supérieure à celle obtenue dans le cas de la réaction du radical hydroxométhyle, qui s'est avérée moins favorable et plus lente ayant une barrière énergétique de 12,2 kcal/mol.

5.4. Constante de quenching du photocatalyseur

Dans le but de déterminer la constante d'oxydation de l'état excité du *fac*-Ir(ppy)₃ par le sel de *N*-méthoxy-pyridinium, nous avons procédé des mesures de type Stern-Volmer. De ce fait, la fluorescence du photocatalyseur a été mesurée en l'absence, ainsi qu'en présence de différentes concentrations d'oxydants (NMPs), afin d'obtenir une équation permettant le calcul de la constante de quenching du photocatalyseur (Figure 4).

Equation de stern-Volmer:

$$I_0/I = k_q \tau_0 [\text{quencher}] + 1$$

- I_0 et I sont les intensités de fluorescence du *fac*-Ir(ppy)₃ en l'absence et en présence du quencher respectivement.
- τ_0 représente la durée de vie de l'état excité du *fac*-Ir(ppy)₃ en l'absence de quencher
- $[Q]$ est la concentration du quencher

Le tracé de I_0/I en fonction de $[Q]$ a permis la détermination de la constante de quenching du *fac*-Ir(ppy)₃ par le NMP : $K_q = 1.12 \times 10^9 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ (Figure 5). Cette constante est très élevée et confirme l'efficacité du transfert d'électron entre le photocatalyseur et le quencher.

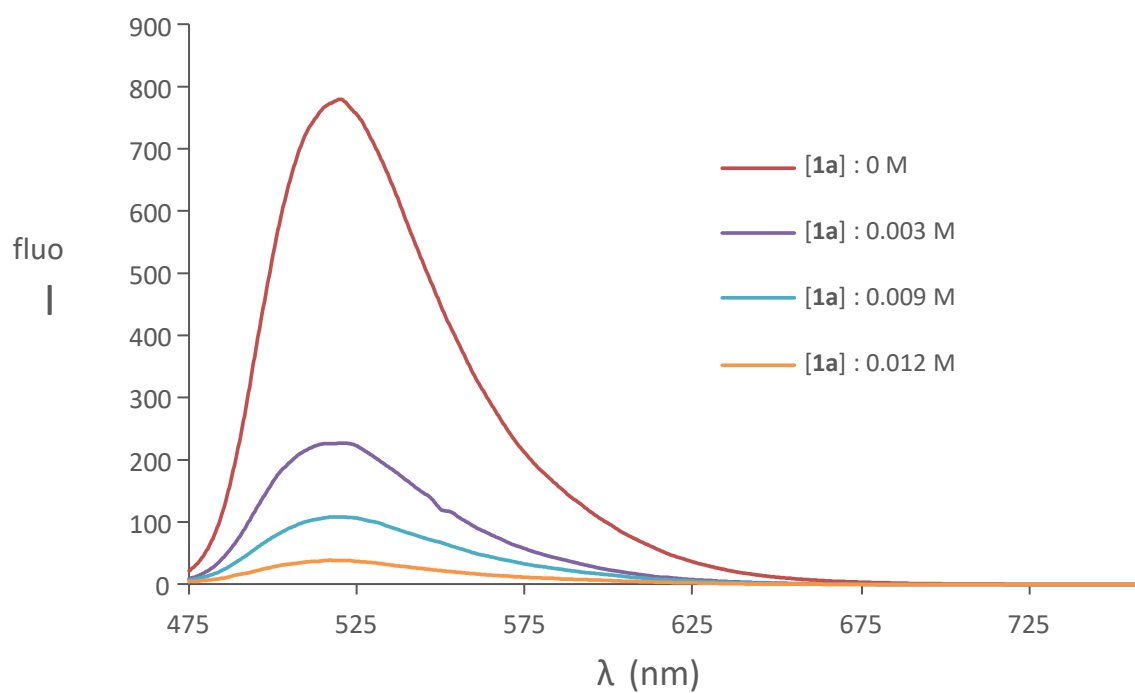


Figure 4: Spectres de fluorescence de solutions contenant 5×10^{-4} M de fac-Ir(ppy)_3 dans 3 ml d'acétonitrile et 0 M (rouge), 0,003 M (violet), 0,009 M (bleu), et 0,012 M (orange) du sulfate de méthyle de N-méthoxypyridinium **11a**.

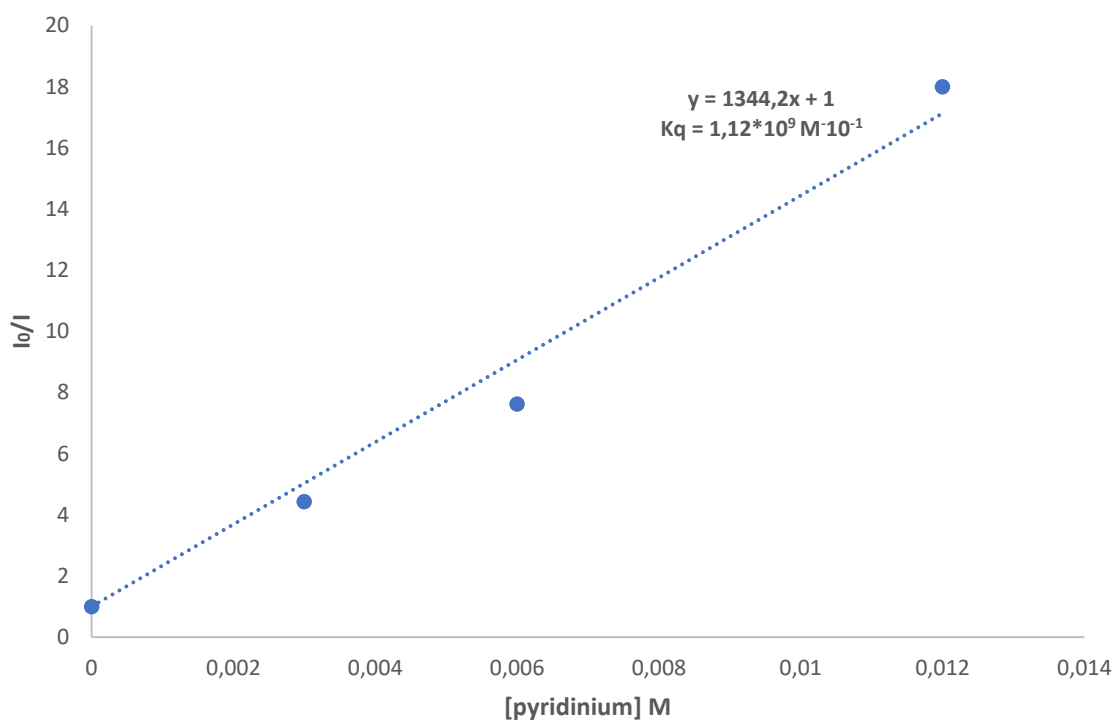
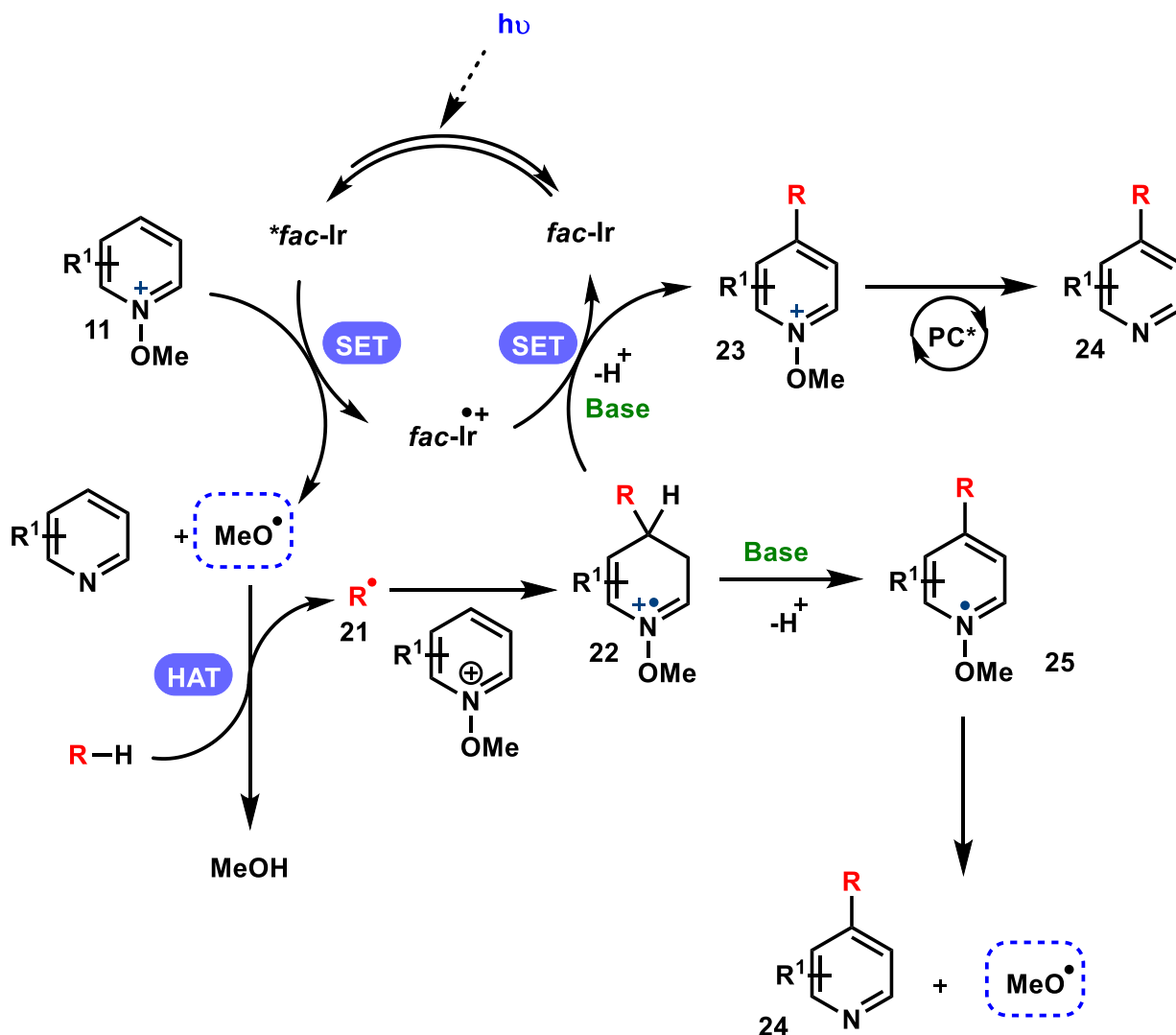


Figure 5: Tracé d'extinction Stern-Volmer de *fac*-Ir(ppy)₃ avec le N-méthoxypyridinium méthylsulfate **11a**.

5.5. Mécanisme général

En se basant sur les études mécanistiques effectuées, nous proposons un mécanisme photocatalytique général de la nouvelle méthodologie de fonctionnalisation des hétéroarènes développée, impliquant un processus de propagation radicalaire (Schéma 53).



propagation radicalaire en chaîne

Schéma 53: Mécanisme réactionnel proposé.

Tout d'abord, le photocatalyseur ($\text{fac-Ir}(\text{ppy})_3$) absorbe un photon suite à l'irradiation du milieu réactionnel par la lumière bleue afin de passer dans son état excité. Ensuite, l'état excité du photocatalyseur effectue une réduction monoélectronique du sel de N-méthoxypryridinium **11**, provoquant ainsi le clivage de la liaison N-O et la libération de radical méthoxy. Ce dernier est capable d'abstraire un hydrogène du précurseur radicalaire (cycloalcane, méthanol ou silane) pour générer le radical nucléophile correspondant **21**.

Par conséquent, une attaque radicalaire de type Minisci prend lieu du radical **21** sur une autre molécule de sel de méthoxypyridinium **11** pour former le radical cation intermédiaire **22**. À cette étape, Nous proposons deux scénarios : le premier consiste en une réaromatisation oxydative du **22** par la forme oxydée du photocatalyseur $fac-Ir(ppy)_3^{*+}$ pour donner le sel de *N*-méthoxy pyridinium fonctionnalisé **23**. Ce dernier est capable de recommencer une nouvelle réaction de Minisci catalytique, et libérer de nouveau le radical méthoxy en produisant la pyridine fonctionnalisée souhaité **24**. Dans le deuxième scénario, **22** subit d'abord une déshydrogénation par la base $NaHCO_3$ pour fournir le radical intermédiaire **25**. Un clivage de la liaison N-O de **25** prend lieu en se référant sur les calculs DFT, ce qui entraîne la formation de la pyridine souhaitée **24** et du radical méthoxy, capable d'amorcer une nouvelle réaction, dans un processus de propagation radicalaire en chaîne (Schéma 53).

6. Limitations de la méthode

Afin d'expliquer les rendements faibles obtenus dans certains exemples, nous avons étudié les limitations de la méthode. En effet, deux facteurs importent pour la faisabilité de la réaction de Minisci développée avec les NMPs. D'abord, l'étape de génération du radical méthoxy (k_1) suite à la réduction monoélectronique de sel de pyridinium. Cette étape est thermodynamiquement favorable ($\Delta G_r < 0$) et a été démontré par des calculs DFT et des mesures RPE.

Cependant l'addition du radical nucléophile **21** sur le sel de pyridinium (k_2) peut être réversible (k_{-2}), ce qui peut provoquer l'oxydation monoélectronique de ce radical (k_3) par le photocatalyseur ou par les sels de pyridinium dont les potentiels d'oxydation ont été présentés dans le schéma 23.

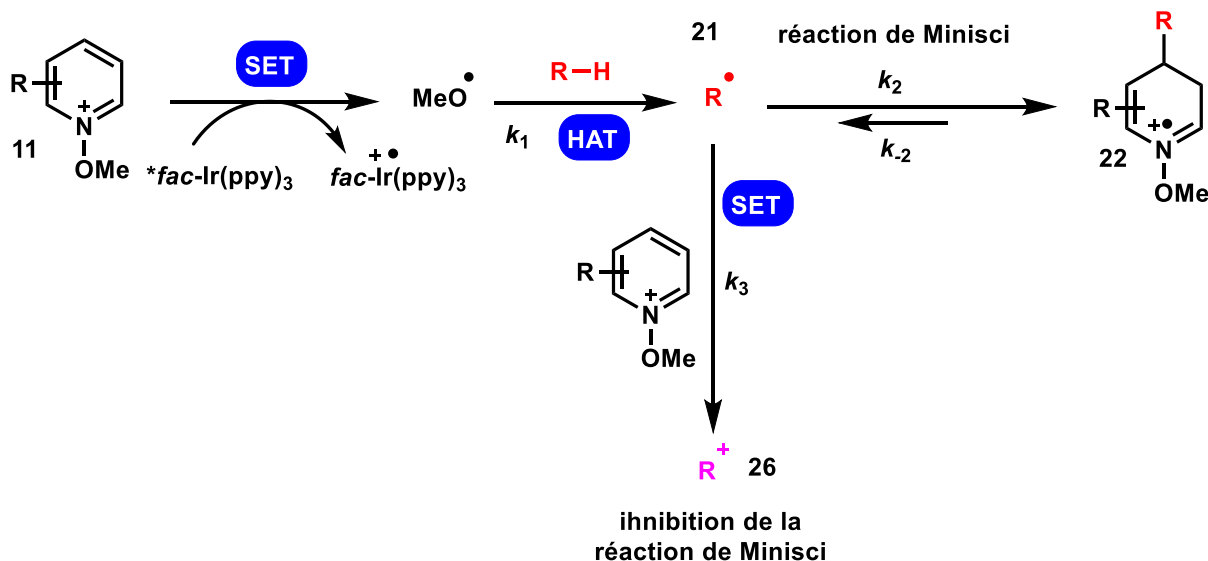


Schéma 54: L'oxydation des radicaux par les sels de NMPs.

Dans des travaux ultérieurs, le groupe de Farid a mis en évidence la capacité des sel de alcoxypyridinium à oxyder les alcools en composés carbonyles correspondants dans des conditions photocatalytiques,⁵⁷ tout dépend de la différence entre le potentiel d'oxydation du radical en question (**21**) et le potentiel de réduction du sel de pyridinium. C'est pourquoi nous avons mené des tests supplémentaires, afin d'observer la formation des molécules résultantes de d'oxydation des radicaux intermédiaires **21** en cations correspondants **25** (k_3).

6.1. L'oxydation des radicaux silyls

Dès lors, l'hypothèse proposé ci-dessus a été confirmée dans le cas des silanes qui ont donné des faibles rendements tels que le triphénylsilane et le TTMSS, étant donné que, nous avons observé la formation des méthoxysilanes comme produits secondaires. Ces derniers sont formés par la réaction du méthanol en tant que nucléophile avec le silane protoné **27** (Schéma 55), (Figure 6), (Figure 7) .

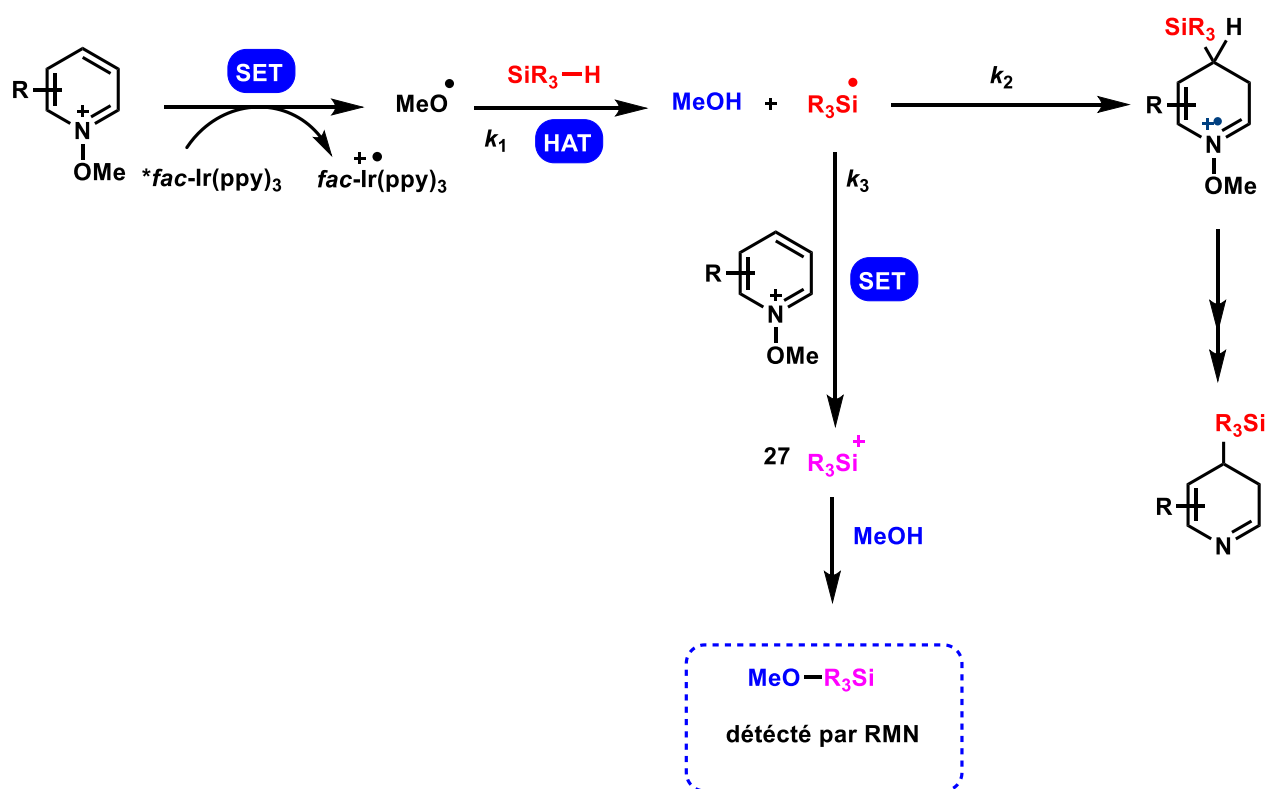


Schéma 55: La formation des méthoxysilane sous les conditions de la réaction de Minisci.

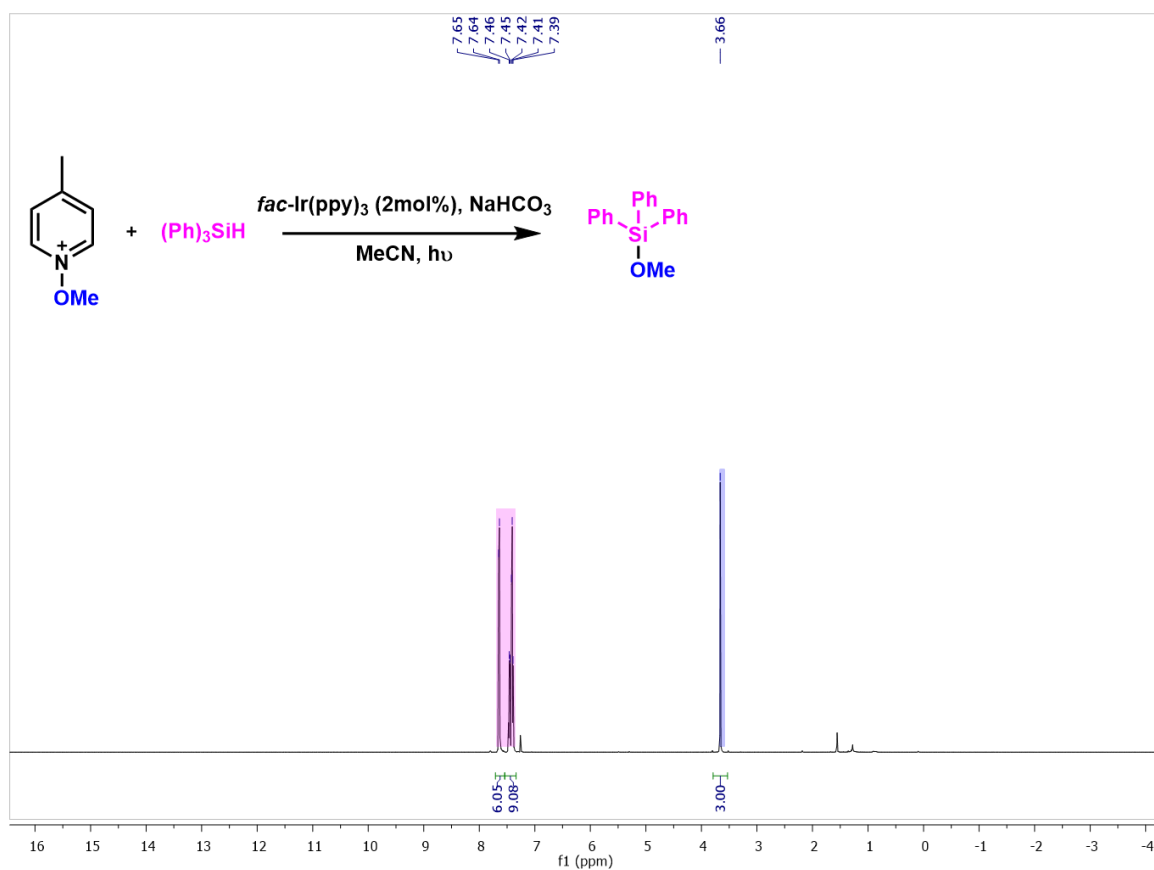


Figure 6: Le triphénylsilane.

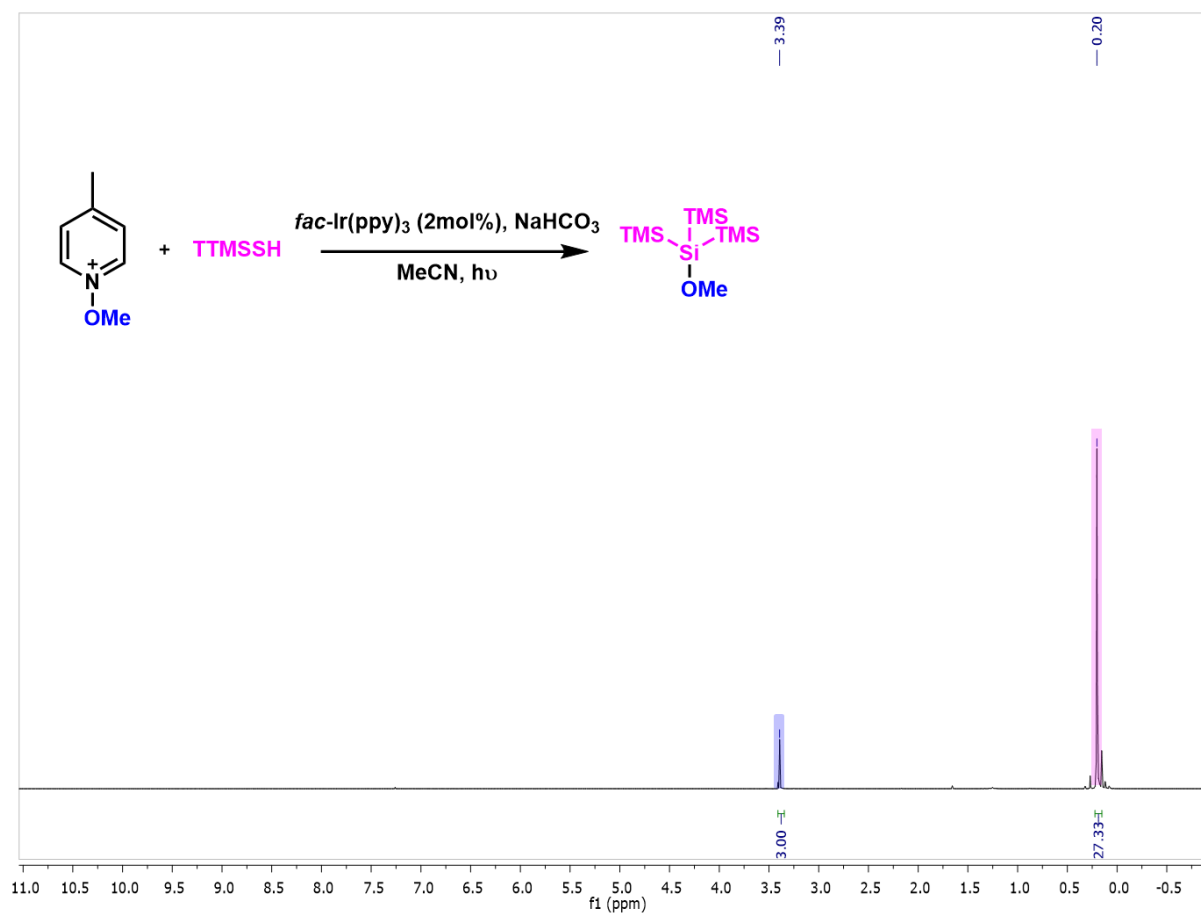


Figure 7: le TTMSSméthoxy.

6.2. L'oxydation des méthanol aryles

D'autre part, la capacité oxydative des sels de pyridinium a provoqué la transformation de certain alcools arylés obtenus lors de la réaction d'hydroxyméthylation développée (k_2) en aldéhydes correspondant (k_3), surtout dans les cas de certain hétéroarènes riches en électron (Schéma 56).

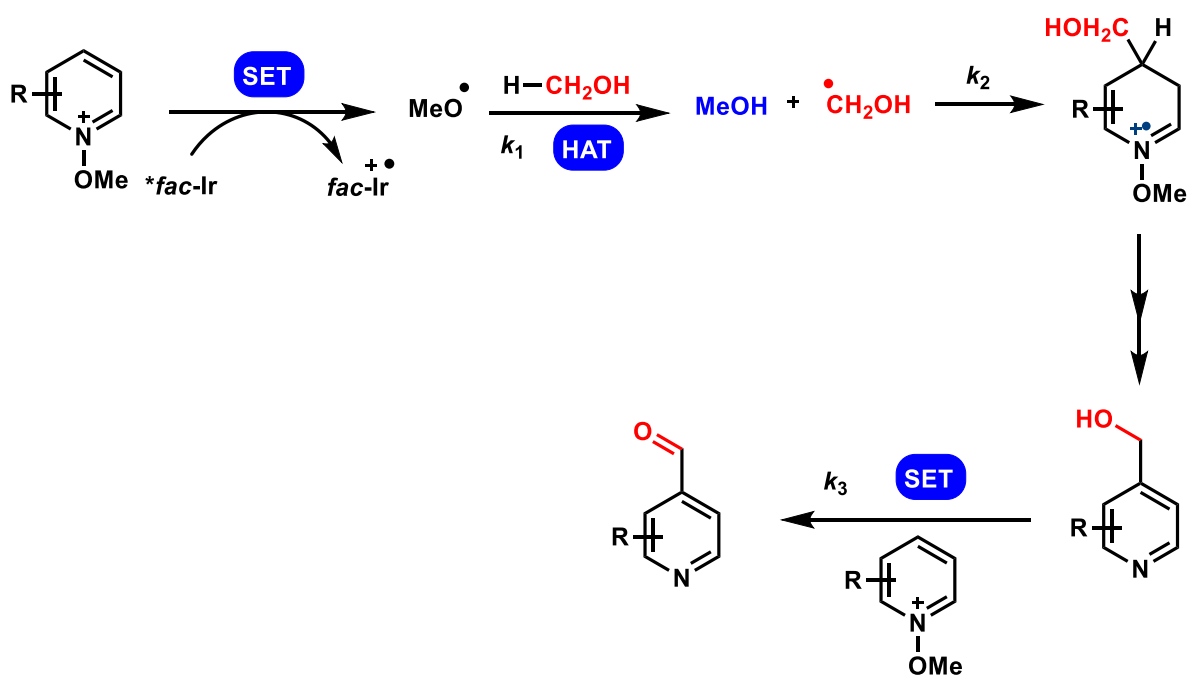


Schéma 56: L'oxydation des méthanoles arylés.

Par exemple, la fonctionnalisation du 4-phénylpyridine par le méthanol a abouti à la formation de l'alcool souhaité en mélange avec l'aldéhyde correspondant (Figure 8), alors que 6-méthoxy quinoléine méthanol a été transformé complètement en aldéhyde sous les conditions réactionnelles de la réaction de Minisci (Figure 9).

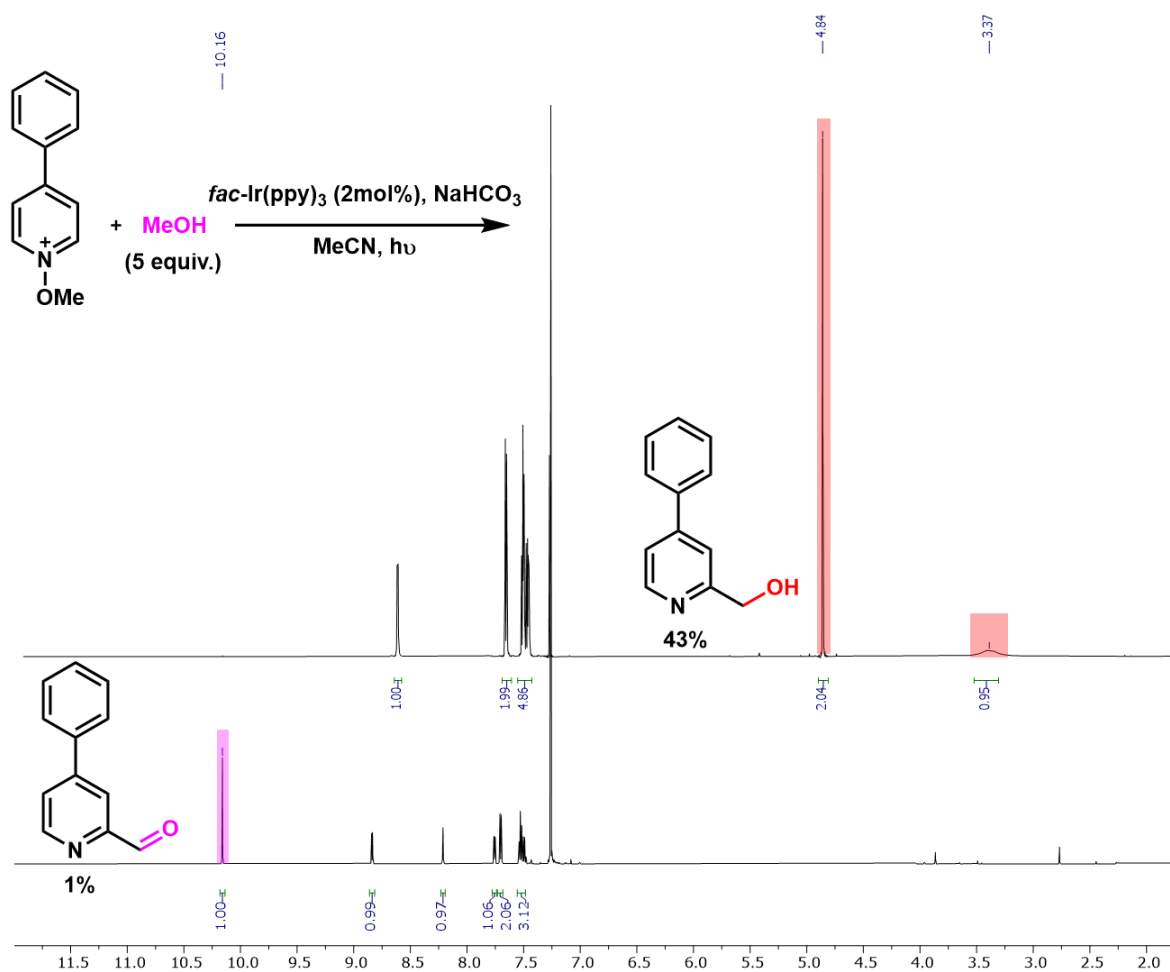


Figure 8: L'oxydation du (4-phénylpyridin-2-yl)méthanol.

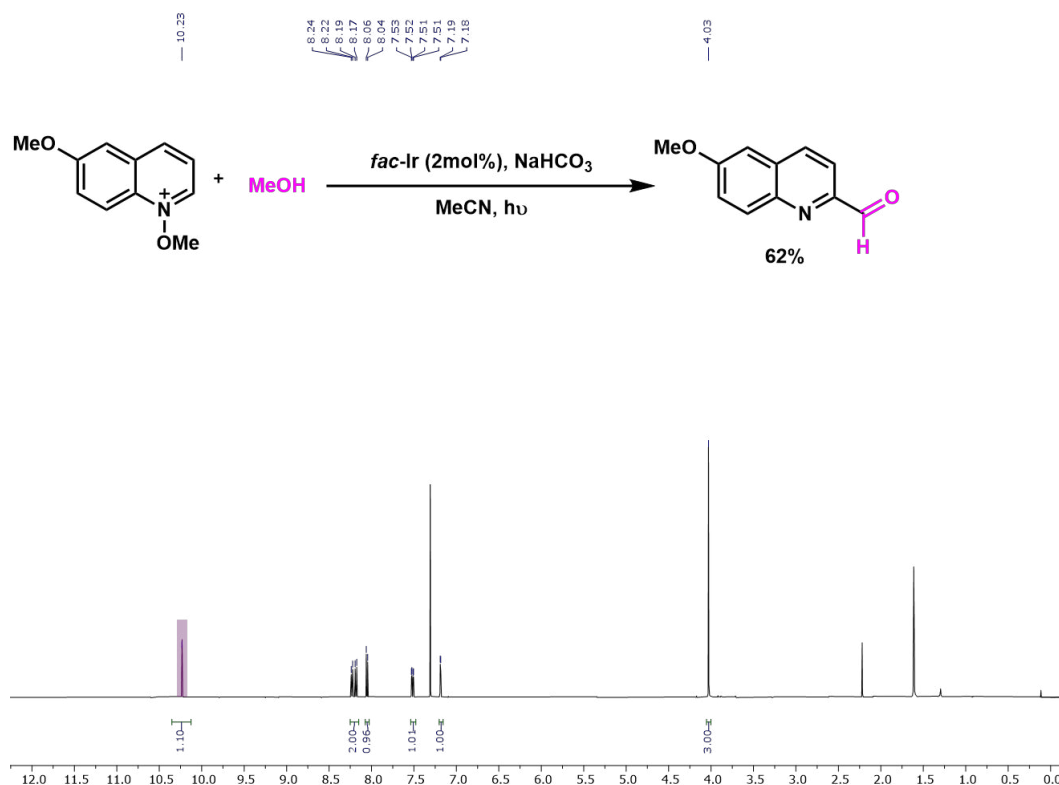


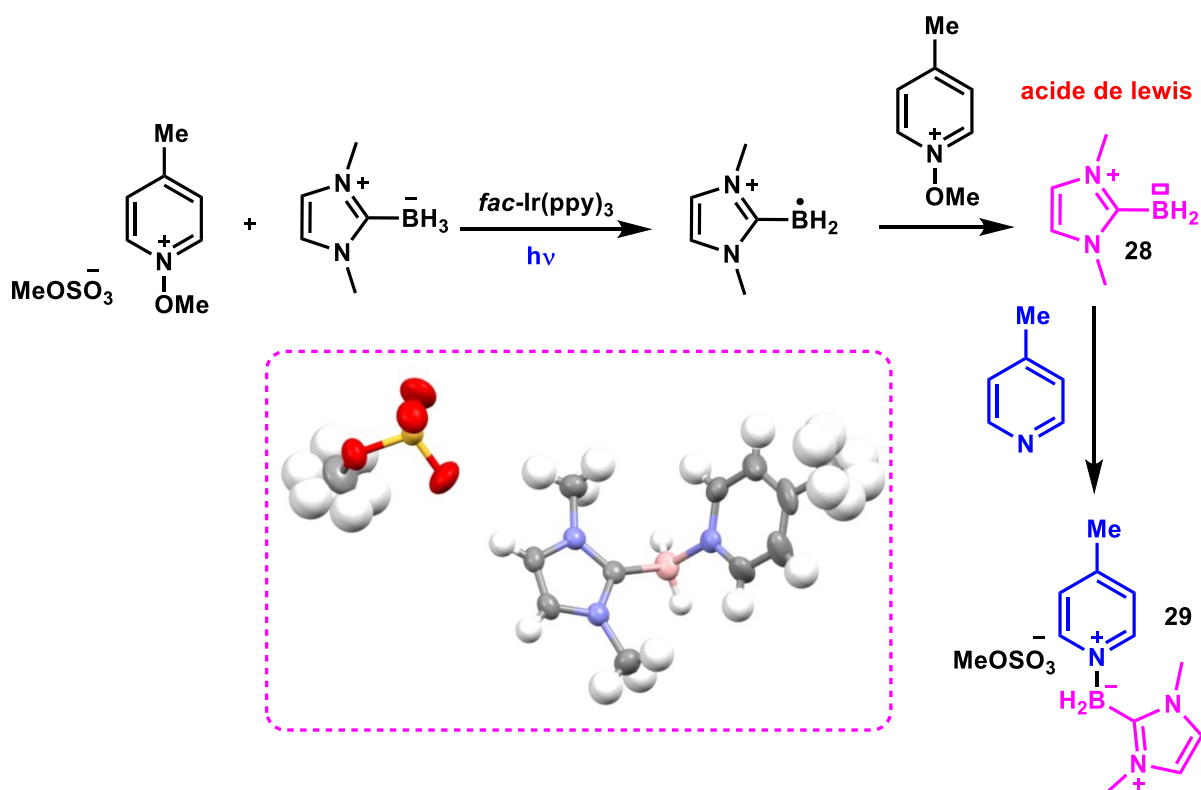
Figure 9: l'oxydation du (6-methoxyquinolin-2-yl)methanol.

6.3. L'oxydation des radicaux boryles

Pour confirmer davantage l'oxydation de radicaux par les sels de méthoxypyridinium, nous nous sommes ensuite intéressés à tester la réactivité des carbènes borane comme sources de radicaux boryles sous les conditions réactionnelles de Minisci.

Les carbènes boranes

Les carbènes boranes sont des bases de Lewis, susceptibles à l'abstraction d'hydrogène, ce qui leur permet de générer des radicaux boryles.⁹⁰ En effet, le radical méthoxy s'est avéré capable d'abstraire l'hydrogène du borane afin de produire le radicale boryle correspondant. Bien que ce dernier possède un caractère nucléophile, son addition radicalaire type Minisci sur la pyridine était moins favorisée par rapport à sa deuxième oxydation par un autre sel de pyridinium $k_3 > k_2$.

Schéma 57: La formation du complexe [4-méthylpyridinium-BH2-NHC]⁺.

Par conséquent, le radical boryle est oxydé par le NMP pour former le cation NHC-borenium **28**. Ce dernier est un acide de Lewis puissant, capable de réagir facilement avec le double non liant de l'azote situé sur la pyridine afin de former un complexe [4-méthylpyridinium-BH2-NHC]⁺ MeOSO₃⁻ **29** en tant que produit unique de la réaction (Schéma 57). Il est important de noter que les dérivés de **29** sont utilisés dans l'hydroboration des oléfines ainsi que des aromatiques, et ne peuvent être préparés qu'en présence d'un acide puissant tel que la triflimide HNTf₂, ce qui met en relief l'efficacité oxydatif des *N*-méthoxypyridinium.⁹¹

7. Conclusion :

En conclusion, nous avons décrit dans ce chapitre une nouvelle méthodologie de fonctionnalisation des hétéroarènes azotés sous conditions douces. Cette méthode photocatalytique n'exige pas l'utilisation d'un oxydant externe, de conditions acides, ou de

températures élevées, et tolère un large éventail des *N*-hétéroarènes portant différents groupes fonctionnels.

Les sels de *N*-méthoxypyridiniums ont montré une réactivité duale comme sources de radical methoxy, un abstracteur d'hydrogène puissant capable de former des radicaux nucléophiles selon un mécanisme HAT, et comme partenaires électrophiles susceptibles à l'attaque des radicaux nucléophile.

La première partie de ce chapitre étudie la réaction d'alkylation des *N*-hétéroarènes en employant les alcanes non activés tel que les cyclopentanes, cyclohexanes et les cyclohéptanes en tant que précurseurs radicalaires. Ceci est à l'encontre des précédentes méthodologies qui utilisent les halogènes, les acides carboxyliques, les sels de diazonium et d'autre source de radicaux alkyles.

Dans la deuxième partie, nous avons rapporté la synthèse des alcools arylés *via* un couplage de Minisci du méthanol avec une variété des *N*-hétéroarènes. Cette nouvelle méthode constitue une alternative importante et efficace aux autres réactions décrites précédemment pour l'arylation du méthanol.

Finalement, une réaction de silylation des hétérocycles azotés a été décrite, sous les même conditions photo catalytiques. En particulier, des hydrosilanes ont été utilisés comme précurseurs radicalaires en présence de sel de pyridinium catalysé par le *fac*-Ir(ppy)₃. Cette méthode a démontré l'efficacité du système catalytique développé à promouvoir la formation de liaisons carbone-hétéroatome sur les hétéroarènes.

Ainsi, une très large portée des *N*-hétéroarènes ont été fonctionnalisés par différentes sources radicalaires. D'une manière intéressante, l'étendue de la réaction comporte une grande variété des pyridines ce qui apporte davantage par rapport à la majorité des méthodes décrites dans la

littérature et qui se concentre sur les quinoléines et les isoquinoléines comme précurseur de la réaction de Minisci.

De plus, un mécanisme général pour les trois réactions a été détaillé et approuvé par des études mécanistiques approfondies tels que les caractérisations RPE, les calculs des rendements quantiques, les mesures Stern-Volmer, et les calculs théoriques DFT.

8. Références :

- (1) Buratti, W.; Gardini, G. P.; Minisci, F.; Bertini, F.; Galli, R.; Perchinunno, M. Nucleophilic Character of Alkyl Radicals—V: Selective Homolytic α -Oxyalkylation of Heteroaromatic Bases. *Tetrahedron* **1971**, 27 (15), 3655–3668. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)97776-2](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)97776-2).
- (2) Tauber, J.; Imbri, D.; Opatz, T. Radical Addition to Iminium Ions and Cationic Heterocycles. *Molecules* **2014**, 19 (10), 16190–16222. <https://doi.org/10.3390/molecules191016190>.
- (3) Wang, Z.; Ji, X.; Zhao, J.; Huang, H. Visible-Light-Mediated Photoredox Decarbonylative Minisci-Type Alkylation with Aldehydes under Ambient Air Conditions. *Green Chem.* **2019**, 21 (20), 5512–5516. <https://doi.org/10.1039/C9GC03008E>.
- (4) Duncton, M. A. J. Minisci Reactions: Versatile CH-Functionalizations for Medicinal Chemists. *Med. Chem. Commun.* **2011**, 2 (12), 1135. <https://doi.org/10.1039/c1md00134e>.
- (5) Proctor, R. S. J.; Phipps, R. J. Recent Advances in Minisci-Type Reactions. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58 (39), 13666–13699. <https://doi.org/10.1002/anie.201900977>.
- (6) Minisci, F.; Bernardi, R.; Bertini, F.; Galli, R.; Perchinunmo, M. Nucleophilic Character of Alkyl Radicals—VI: A New Convenient Selective Alkylation of Heteroaromatic Bases. *Tetrahedron* **1971**, 27 (15), 3575–3579. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)97768-3](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)97768-3).
- (7) Punta, C.; Minisci, F. Minisci Reaction: A Friedel-Crafts Type Process with Opposite Reactivity and Selectivity. Selective Homolytic Alkylation, Acylation, Carboxylation and Carbamoylation of Heterocyclic Aromatic Bases. *TRENDS IN HETEROCYCLIC CHEMISTRY* **2008**, 13, 1–68.

- (8) Gibson, S.; McGuire, R.; Rees, D. C. Principal Components Describing Biological Activities and Molecular Diversity of Heterocyclic Aromatic Ring Fragments. *J. Med. Chem.* **1996**, *39* (20), 4065–4072. <https://doi.org/10.1021/jm960058h>.
- (9) Fontana, F.; Minisci, F.; Vismara, E. New General and Convenient Sources of Alkyl Radicals, Useful for Selective Syntheses. *Tetrahedron Letters* **1988**, *29* (16), 1975–1978. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)82093-6](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)82093-6).
- (10) Duncton, M. A. J.; Estiarte, M. A.; Johnson, R. J.; Cox, M.; O'Mahony, D. J. R.; Edwards, W. T.; Kelly, M. G. Preparation of Heteroaryloxetanes and Heteroarylazetidines by Use of a Minisci Reaction. *J. Org. Chem.* **2009**, *74* (16), 6354–6357. <https://doi.org/10.1021/jo9010624>.
- (11) Wang, Z.; Dong, J.; Hao, Y.; Li, Y.; Liu, Y.; Song, H.; Wang, Q. Photoredox-Mediated Minisci C–H Alkylation Reactions between N-Heteroarenes and Alkyl Iodides with Peroxyacetate as a Radical Relay Initiator. *J. Org. Chem.* **2019**, *84* (24), 16245–16253. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.9b02848>.
- (12) Prier, C. K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W. C. Visible Light Photoredox Catalysis with Transition Metal Complexes: Applications in Organic Synthesis. *Chem. Rev.* **2013**, *113* (7), 5322–5363. <https://doi.org/10.1021/cr300503r>.
- (13) Shi, L.; Xia, W. Photoredox Functionalization of C–H Bonds Adjacent to a Nitrogen Atom. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41* (23), 7687–7697. <https://doi.org/10.1039/C2CS35203F>.
- (14) Sun, A.; McAtee, R.; McClain, E.; Stephenson, C. Advancements in Visible-Light-Enabled Radical C(Sp)²–H Alkylation of (Hetero)Arenes. *Synthesis* **2019**, *51* (05), 1063–1072. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1611658>.

- (15) Garza-Sanchez, R. A.; Tlahuext-Aca, A.; Tavakoli, G.; Glorius, F. Visible Light-Mediated Direct Decarboxylative C–H Functionalization of Heteroarenes. *ACS Catal.* **2017**, 7 (6), 4057–4061. <https://doi.org/10.1021/acscatal.7b01133>.
- (16) Candish, L.; Freitag, M.; Gensch, T.; Glorius, F. Mild, Visible Light-Mediated Decarboxylation of Aryl Carboxylic Acids to Access Aryl Radicals. *Chem. Sci.* **2017**, 8 (5), 3618–3622. <https://doi.org/10.1039/C6SC05533H>.
- (17) Ghosh, I.; Marzo, L.; Das, A.; Shaikh, R.; König, B. Visible Light Mediated Photoredox Catalytic Arylation Reactions. *Acc. Chem. Res.* **2016**, 49 (8), 1566–1577. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.6b00229>.
- (18) Sun, A. C.; McClain, E. J.; Beatty, J. W.; Stephenson, C. R. J. Visible Light-Mediated Decarboxylative Alkylation of Pharmaceutically Relevant Heterocycles. *Org. Lett.* **2018**, 20 (12), 3487–3490. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.8b01250>.
- (19) Dong, J.; Wang, X.; Song, H.; Liu, Y.; Wang, Q. Photoredox-Catalyzed Redox-Neutral Minisci C–H Formylation of N-Heteroarenes. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, adsc.201901481. <https://doi.org/10.1002/adsc.201901481>.
- (20) Jin, J.; MacMillan, D. W. C. Alcohols as Alkylating Agents in Heteroarene C–H Functionalization. *Nature* **2015**, 525 (7567), 87–90. <https://doi.org/10.1038/nature14885>.
- (21) Jin, J.; MacMillan, D. W. C. Direct α -Arylation of Ethers through the Combination of Photoredox-Mediated C–H Functionalization and the Minisci Reaction. *Angewandte Chemie International Edition* **2015**, 54 (5), 1565–1569. <https://doi.org/10.1002/anie.201410432>.
- (22) Niu, L.; Liu, J.; Liang, X.-A.; Wang, S.; Lei, A. Visible Light-Induced Direct α C–H Functionalization of Alcohols. *Nat Commun* **2019**, 10 (1), 467. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-08413-9>.

- (23) Sugimori, A.; Yamada, T.; Ishida, H.; Nose, M.; Terashima, K.; Oohata, N. Radiation-Induced Alkylation of Quinoline Derivatives with Alcohol. *BCSJ* **1986**, *59* (12), 3905–3909. <https://doi.org/10.1246/bcsj.59.3905>.
- (24) Hasebe, M.; Kogawa, K.; Tsuchiya, T. Photochemical Arylation by Oxime Esters in Benzene and Pyridine: Simple Synthesis of Biaryl Compounds. *Tetrahedron Letters* **1984**, *25* (35), 3887–3890. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)91195-5](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)91195-5).
- (25) Nuhant, P.; Oderinde, M. S.; Genovino, J.; Juneau, A.; Gagné, Y.; Allais, C.; Chinigo, G. M.; Choi, C.; Sach, N. W.; Bernier, L.; Fobian, Y. M.; Bundesmann, M. W.; Khunte, B.; Frenette, M.; Fadeyi, O. O. Visible-Light-Initiated Manganese Catalysis for C–H Alkylation of Heteroarenes: Applications and Mechanistic Studies. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56* (48), 15309–15313. <https://doi.org/10.1002/anie.201707958>.
- (26) Zheng, D.; Studer, A. Asymmetric Synthesis of Heterocyclic Γ -Amino-Acid and Diamine Derivatives by Three-Component Radical Cascade Reactions. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58* (44), 15803–15807. <https://doi.org/10.1002/anie.201908987>.
- (27) Buquoi, J. Q.; Lear, J. M.; Gu, X.; Nagib, D. A. Heteroarene Phosphinylalkylation via a Catalytic, Polarity-Reversing Radical Cascade. *ACS Catal.* **2019**, *9* (6), 5330–5335. <https://doi.org/10.1021/acscatal.9b01580>.
- (28) Ciszewski, Ł. W.; Durka, J.; Gryko, D. Photocatalytic Alkylation of Pyrroles and Indoles with α -Diazo Esters. *Org. Lett.* **2019**, *21* (17), 7028–7032. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.9b02612>.
- (29) Matsui, J. K.; Molander, G. A. Organocatalyzed, Photoredox Heteroarylation of 2-Trifluoroboratochromanones via C–H Functionalization. *Org. Lett.* **2017**, *19* (4), 950–953. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.7b00196>.

- (30) Yan, H.; Hou, Z.; Xu, H. Photoelectrochemical C–H Alkylation of Heteroarenes with Organotrifluoroborates. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58* (14), 4592–4595. <https://doi.org/10.1002/anie.201814488>.
- (31) Yi, H.; Zhang, G.; Wang, H.; Huang, Z.; Wang, J.; Singh, A. K.; Lei, A. Recent Advances in Radical C-H Activation/Radical Cross-Coupling. *Chem. Rev.* **2017**, *117* (13), 9016–9085. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.6b00620>.
- (32) Deng, G.; Li, C.-J. Sc(OTf)₃-Catalyzed Direct Alkylation of Quinolines and Pyridines with Alkanes. *Org. Lett.* **2009**, *11* (5), 1171–1174. <https://doi.org/10.1021/ol900070x>.
- (33) Hu, A.; Guo, J.-J.; Pan, H.; Zuo, Z. Selective Functionalization of Methane, Ethane, and Higher Alkanes by Cerium Photocatalysis. *Science* **2018**, *361* (6403), 668–672. <https://doi.org/10.1126/science.aat9750>.
- (34) Hammes-Schiffer, S.; Stuchebrukhov, A. A. Theory of Coupled Electron and Proton Transfer Reactions. *Chem. Rev.* **2010**, *110* (12), 6939–6960. <https://doi.org/10.1021/cr1001436>.
- (35) Capaldo, L.; Ravelli, D. Hydrogen Atom Transfer (HAT): A Versatile Strategy for Substrate Activation in Photocatalyzed Organic Synthesis: Hydrogen Atom Transfer (HAT): A Versatile Strategy for Substrate Activation in Photocatalyzed Organic Synthesis. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *2017* (15), 2056–2071. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201601485>.
- (36) Protti, S.; Fagnoni, M.; Ravelli, D. Photocatalytic C–H Activation by Hydrogen-Atom Transfer in Synthesis. *ChemCatChem* **2015**, *7* (10), 1516–1523. <https://doi.org/10.1002/cctc.201500125>.
- (37) Quattrini, M. C.; Fujii, S.; Yamada, K.; Fukuyama, T.; Ravelli, D.; Fagnoni, M.; Ryu, I. Versatile Cross-Dehydrogenative Coupling of Heteroaromatics and Hydrogen Donors

- via Decatungstate Photocatalysis. *Chem. Commun.* **2017**, 53 (15), 2335–2338. <https://doi.org/10.1039/C6CC09725A>.
- (38) Huang, C.; Wang, J.-H.; Qiao, J.; Fan, X.-W.; Chen, B.; Tung, C.-H.; Wu, L.-Z. Direct Arylation of Unactivated Alkanes with Heteroarenes by Visible-Light Catalysis. *J. Org. Chem.* **2019**, 84 (20), 12904–12912. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.9b01603>.
- (39) Chen, H.; Fan, W.; Yuan, X.-A.; Yu, S. Site-Selective Remote C(Sp³)-H Heteroarylation of Amides via Organic Photoredox Catalysis. *Nat Commun* **2019**, 10 (1), 4743. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-12722-4>.
- (40) Basili, S.; Moro, S. Novel Camptothecin Derivatives as Topoisomerase I Inhibitors. *Expert Opinion on Therapeutic Patents* **2009**, 19 (5), 555–574. <https://doi.org/10.1517/13543770902773437>.
- (41) Sawada, S.; Okajima, S.; Aiyama, R.; Nokata, K.; Furuta, T.; Yokokura, T.; Sugino, E.; Yamaguchi, K.; Miyasaka, T. Synthesis and Antitumor Activity of 20(S)-Camptothecin Derivatives: Carbamate-Linked, Water-Soluble Derivatives of 7-Ethyl-10-Hydroxycamptothecin. *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, 39 (6), 1446–1450. <https://doi.org/10.1248/cpb.39.1446>.
- (42) Ahn, S. K.; Choi, N. S.; Jeong, B. S.; Kim, K. K.; Journ, D. J.; Kim, J. K.; Lee, S. J.; Kim, J. W.; Hong, C.; Jew, S.-S. Practical Synthesis of (S)-7-(2-Isopropylamino)Ethylcamptothecin Hydrochloride, Potent Topoisomerase I Inhibitor. *Journal of Heterocyclic Chemistry* **2000**, 37 (5), 1141–1144. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570370519>.
- (43) Xie, Z.-F.; Ootsu, K.; Akimoto, H. Convergent Approach to Water Soluble Camptothecin Derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **1995**, 5 (19), 2189–2194. [https://doi.org/10.1016/0960-894X\(95\)00354-V](https://doi.org/10.1016/0960-894X(95)00354-V).

- (44) Li, M.; Jin, W.; Jiang, C.; Zheng, C.; Tang, W.; You, T.; Lou, L. 7-Cycloalkylcamptothecin Derivatives: Preparation and Biological Evaluation. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2009**, *19* (15), 4107–4109. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2009.06.010>.
- (45) Liew, S. T.; Yang, L.-X. Design, Synthesis and Development of Novel Camptothecin Drugs <https://www.ingentaconnect.com/content/ben/cpd/2008/00000014/00000011/art00004> (accessed May 11, 2020). <https://doi.org/info:doi/10.2174/138161208784246180>.
- (46) Jain, R.; Cohen, L. A.; El-Kadi, N. A.; King, M. M. Regiospecific Alkylation of Histidine and Histamine at C-2. *Tetrahedron* **1997**, *53* (7), 2365–2370. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(96\)01193-3](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(96)01193-3).
- (47) Carling, R. W.; Madin, A.; Guiblin, A.; Russell, M. G. N.; Moore, K. W.; Mitchinson, A.; Sohal, B.; Pike, A.; Cook, S. M.; Ragan, I. C.; McKernan, R. M.; Quirk, K.; Ferris, P.; Marshall, G.; Thompson, S. A.; Wafford, K. A.; Dawson, G. R.; Atack, J. R.; Harrison, T.; Castro, J. L.; Street, L. J. 7-(1,1-Dimethylethyl)-6-(2-Ethyl-2H-1,2,4-Triazol-3-Yl-methoxy)-3-(2-Fluorophenyl)-1,2,4-Triazolo[4,3-b]Pyridazine: A Functionally Selective γ -Aminobutyric AcidA (GABAA) A2/A3-Subtype Selective Agonist That Exhibits Potent Anxiolytic Activity but Is Not Sedating in Animal Models. *J. Med. Chem.* **2005**, *48* (23), 7089–7092. <https://doi.org/10.1021/jm058034a>.
- (48) Lipinski, C. A.; LaMattina, J. L.; Hohnke, L. A. Pseudosymmetry and bioisosterism in biaryl pyridyl competitive histamine H2-receptor antagonists <https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/jm00149a015> (accessed May 12, 2020). <https://doi.org/10.1021/jm00149a015>.

- (49) Kaur, N.; Lu, X.; Gershengorn, M. C.; Jain, R. Thyrotropin-Releasing Hormone (TRH) Analogues That Exhibit Selectivity to TRH Receptor Subtype 2. *J. Med. Chem.* **2005**, *48* (19), 6162–6165. <https://doi.org/10.1021/jm0505462>.
- (50) Hansen, K. B.; Springfield, S. A.; Desmond, R.; Devine, P. N.; Grabowski, E. J. J.; Reider, P. J. Radical Alkylation of N-Alkyl 1,2,4-Triazoles. *Tetrahedron Letters* **2001**, *42* (42), 7353–7355. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)01518-0](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)01518-0).
- (51) Jain, R.; Vaitilingam, B.; Nayyar, A.; Palde, P. B. Substituted 4-Methylquinolines as a New Class of Anti-Tuberculosis Agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2003**, *13* (6), 1051–1054. [https://doi.org/10.1016/S0960-894X\(03\)00074-X](https://doi.org/10.1016/S0960-894X(03)00074-X).
- (52) Bull, J. A.; Mousseau, J. J.; Pelletier, G.; Charette, A. B. Synthesis of Pyridine and Dihydropyridine Derivatives by Regio- and Stereoselective Addition to N-Activated Pyridines. *Chem. Rev.* **2012**, *112* (5), 2642–2713. <https://doi.org/10.1021/cr200251d>.
- (53) Shukla, D.; Ahearn, W. G.; Farid, S. Chain Amplification in Photoreactions of N - Alkoxy pyridinium Salts with Alcohols: Mechanism and Kinetics. *J. Org. Chem.* **2005**, *70* (17), 6809–6819. <https://doi.org/10.1021/jo050726j>.
- (54) Quint, V.; Morlet-Savary, F.; Lohier, J.-F.; Lalevée, J.; Gaumont, A.-C.; Lakhdar, S. Metal-Free, Visible Light-Photocatalyzed Synthesis of Benzo[*b*]Phosphole Oxides: Synthetic and Mechanistic Investigations. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138* (23), 7436–7441. <https://doi.org/10.1021/jacs.6b04069>.
- (55) Barthelemy, A.; Tuccio, B.; Magnier, E.; Dagousset, G. Alkoxy radicals Generated under Photoredox Catalysis: A Strategy for Anti-Markovnikov Alkoxylation Reactions. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57* (42), 13790–13794. <https://doi.org/10.1002/anie.201806522>.

- (56) Barthelemy, A.-L.; Tuccio, B.; Magnier, E.; Dagousset, G. Intermolecular Trapping of Alkoxy Radicals with Alkenes: A New Route to Ether Synthesis. *Synlett* **2019**, 30 (13), 1489–1495. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1611785>.
- (57) Shukla, D.; Adiga, S. P.; Ahearn, W. G.; Dinnocenzo, J. P.; Farid, S. Chain-Amplified Photochemical Fragmentation of *N* -Alkoxy pyridinium Salts: Proposed Reaction of Alkoxy Radicals with Pyridine Bases To Give Pyridinyl Radicals. *J. Org. Chem.* **2013**, 78 (5), 1955–1964. <https://doi.org/10.1021/jo301975j>.
- (58) Orlando, J. J.; Tyndall, G. S.; Wallington, T. J. The Atmospheric Chemistry of Alkoxy Radicals. *Chem. Rev.* **2003**, 103 (12), 4657–4690. <https://doi.org/10.1021/cr020527p>.
- (59) Kim, I.; Min, M.; Kang, D.; Kim, K.; Hong, S. Direct Phosphonation of Quinolinones and Coumarins Driven by the Photochemical Activity of Substrates and Products. *Org. Lett.* **2017**, 19 (6), 1394–1397. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.7b00299>.
- (60) Buratti, W.; Gardini, G. P.; Minisci, F.; Bertini, F.; Galli, R.; Perchinunno, M. Nucleophilic Character of Alkyl Radicals—V: Selective Homolytic α -Oxyalkylation of Heteroaromatic Bases. *Tetrahedron* **1971**, 27 (15), 3655–3668. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)97776-2](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)97776-2).
- (61) Katz, R. B.; Mistry, J.; Mitchell, M. B. An Improved Method for the Mono-Hydroxymethylation of Pyridines. A Modification of the Minisci Procedure. *Synthetic Communications* **1989**, 19 (1–2), 317–325. <https://doi.org/10.1080/00397918908050984>.
- (62) Evans, Ben.; Wolfenden, Richard. Potential Transition State Analog for Adenosine Deaminase. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92 (15), 4751–4752. <https://doi.org/10.1021/ja00718a056>.
- (63) Nam, T.; Rector, C. L.; Kim, H.; Sonnen, A. F.-P.; Meyer, R.; Nau, W. M.; Atkinson, J.; Rintoul, J.; Pratt, D. A.; Porter, N. A. Tetrahydro-1,8-Naphthyridinol Analogues of

- α -Tocopherol as Antioxidants in Lipid Membranes and Low-Density Lipoproteins. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129* (33), 10211–10219. <https://doi.org/10.1021/ja072371m>.
- (64) Chen, Z.; Liu, Z.; Huang, W.; Li, Z.; Zou, J.; Wang, J.; Lin, X.; Li, B.; Chen, D.; Hu, Y.; Ji, J.; Gao, J.; Shen, L. Gimitecan Exerts Potent Antitumor Activity against Gastric Cancer in Vitro and in Vivo via AKT and MAPK Signaling Pathways. *Journal of Translational Medicine* **2017**, *15* (1), 253. <https://doi.org/10.1186/s12967-017-1360-z>.
- (65) Huff, C. A.; Cohen, R. D.; Dykstra, K. D.; Streckfuss, E.; DiRocco, D. A.; Krska, S. W. Photoredox-Catalyzed Hydroxymethylation of Heteroaromatic Bases. *J. Org. Chem.* **2016**, *81* (16), 6980–6987. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.6b00811>.
- (66) Boubertakh, O.; Goddard, J.-P. Construction and Functionalization of Heteroarenes by Use of Photoredox Catalysis: Construction and Functionalization of Heteroarenes by Use of Photoredox Catalysis. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *2017* (15), 2072–2084. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201601653>.
- (67) Ruiz-Castillo, P.; Buchwald, S. L. Applications of Palladium-Catalyzed C–N Cross-Coupling Reactions. *Chem. Rev.* **2016**, *116* (19), 12564–12649. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.6b00512>.
- (68) Marzo, L.; Pagire, S. K.; Reiser, O.; König, B. Visible-Light Photocatalysis: Does It Make a Difference in Organic Synthesis? *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2018**, *57* (32), 10034–10072. <https://doi.org/10.1002/anie.201709766>.
- (69) Zhang, M.; Duan, Y.; Li, W.; Xu, P.; Cheng, J.; Yu, S.; Zhu, C. A Single Electron Transfer (SET) Approach to C–H Amidation of Hydrazones via Visible-Light Photoredox Catalysis. *Org. Lett.* **2016**, *18* (20), 5356–5359. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.6b02711>.

- (70) Romero, N. A.; Margrey, K. A.; Tay, N. E.; Nicewicz, D. A. Site-Selective Arene C-H Amination via Photoredox Catalysis. *Science* **2015**, *349* (6254), 1326–1330. <https://doi.org/10.1126/science.aac9895>.
- (71) Baumgartner, T.; Réau, R. Organophosphorus π -Conjugated Materials. *Chem. Rev.* **2006**, *106* (11), 4681–4727. <https://doi.org/10.1021/cr040179m>.
- (72) Yoon, T. P.; Ischay, M. A.; Du, J. Visible Light Photocatalysis as a Greener Approach to Photochemical Synthesis. *Nat Chem* **2010**, *2* (7), 527–532. <https://doi.org/10.1038/nchem.687>.
- (73) Richter, S. C.; Oestreich, M. Emerging Strategies for C–H Silylation. *Trends in Chemistry* **2020**, *2* (1), 13–27. <https://doi.org/10.1016/j.trechm.2019.07.003>.
- (74) Ramesh, R.; Reddy, D. S. Quest for Novel Chemical Entities through Incorporation of Silicon in Drug Scaffolds. *J. Med. Chem.* **2018**, *61* (9), 3779–3798. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.7b00718>.
- (75) Bertrand, G. Chemistry. The Modest Undressing of a Silicon Center. *Science* **2004**, *305* (5685), 783–785. <https://doi.org/10.1126/science.1102270>.
- (76) Wang, M.-J.; Liu, Y.-Q.; Chang, L.-C.; Wang, C.-Y.; Zhao, Y.-L.; Zhao, X.-B.; Qian, K.; Nan, X.; Yang, L.; Yang, X.-M.; Hung, H.-Y.; Yang, J.-S.; Kuo, D.-H.; Goto, M.; Morris-Natschke, S. L.; Pan, S.-L.; Teng, C.-M.; Kuo, S.-C.; Wu, T.-S.; Wu, Y.-C.; Lee, K.-H. Design, Synthesis, Mechanisms of Action, and Toxicity of Novel 20(S)-Sulfonylamidine Derivatives of Camptothecin as Potent Antitumor Agents. *J Med Chem* **2014**, *57* (14), 6008–6018. <https://doi.org/10.1021/jm5003588>.
- (77) Hausheer, F. H. Camptothecin-Analog with a Novel, “Flipped” Lactone-Stable, E-Ring and Methods for Making and Using Same. US20080261919A1, October 23, 2008.

- (78) Nakao, Y.; Hiyama, T. Silicon-Based Cross-Coupling Reaction: An Environmentally Benign Version. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40* (10), 4893. <https://doi.org/10.1039/c1cs15122c>.
- (79) Fang, H.; Guo, L.; Zhang, Y.; Yao, W.; Huang, Z. A Pincer Ruthenium Complex for Regioselective C–H Silylation of Heteroarenes. *Org. Lett.* **2016**, *18* (21), 5624–5627. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.6b02857>.
- (80) Klare, H. F. T.; Oestreich, M.; Ito, J.; Nishiyama, H.; Ohki, Y.; Tatsumi, K. Cooperative Catalytic Activation of Si–H Bonds by a Polar Ru–S Bond: Regioselective Low-Temperature C–H Silylation of Indoles under Neutral Conditions by a Friedel–Crafts Mechanism. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133* (10), 3312–3315. <https://doi.org/10.1021/ja111483r>.
- (81) Chen, Q.-A.; Klare, H. F. T.; Oestreich, M. Brønsted Acid-Promoted Formation of Stabilized Silylium Ions for Catalytic Friedel–Crafts C–H Silylation. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138* (25), 7868–7871. <https://doi.org/10.1021/jacs.6b04878>.
- (82) Postigo, A.; Rossi, R. A. A Novel Type of Nucleophilic Substitution Reactions on Nonactivated Aromatic Compounds and Benzene Itself with Trimethylsiliconide Anions. *Org. Lett.* **2001**, *3* (8), 1197–1200. <https://doi.org/10.1021/ol015666s>.
- (83) Gu, Y.; Shen, Y.; Zarate, C.; Martin, R. A Mild and Direct Site-Selective Sp² C–H Silylation of (Poly)Azines. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141* (1), 127–132. <https://doi.org/10.1021/jacs.8b12063>.
- (84) Sakurai, H.; Hosomi, A. Silyl Radicals. VIII. Directive Effects and Relative Reactivities of the Pentamethyldisilyl Radical in Homolytic Aromatic Silylation. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93* (7), 1709–1714. <https://doi.org/10.1021/ja00736a024>.

- (85) Du, W. Semisynthesis of DB-67 and Other Silatecans from Camptothecin by Thiol-Promoted Addition of Silyl Radicals. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2003**, *11* (3), 451–458. [https://doi.org/10.1016/S0968-0896\(02\)00437-6](https://doi.org/10.1016/S0968-0896(02)00437-6).
- (86) Toutov, A. A.; Liu, W.-B.; Betz, K. N.; Fedorov, A.; Stoltz, B. M.; Grubbs, R. H. Silylation of C–H Bonds in Aromatic Heterocycles by an Earth-Abundant Metal Catalyst. *Nature* **2015**, *518* (7537), 80–84. <https://doi.org/10.1038/nature14126>.
- (87) Sakamoto, R.; Nguyen, B.-N.; Maruoka, K. Transition-Metal-Free Direct C–H Silylation of Electron-Deficient Heteroarenes with Hydrosilanes via a Radical Mechanism. *Asian J. Org. Chem.* **2018**, *7* (6), 1085–1088. <https://doi.org/10.1002/ajoc.201800282>.
- (88) Liu, S.; Pan, P.; Fan, H.; Li, H.; Wang, W.; Zhang, Y. Photocatalytic C–H Silylation of Heteroarenes by Using Trialkylhydrosilanes. *Chem. Sci.* **2019**, *10* (13), 3817–3825. <https://doi.org/10.1039/C9SC00046A>.
- (89) Deletaz, A.; Zéamari, K.; Meo, F. D.; Fabre, P.-L.; Reybier, K.; Trouillas, P.; Tuccio, B.; Durand, G. Reactivities of MeO-Substituted PBN-Type Nitrones. *New J. Chem.* **2019**, *43* (39), 15754–15762. <https://doi.org/10.1039/C9NJ03805A>.
- (90) Lawrence, E. J.; Herrington, T. J.; Ashley, A. E.; Wildgoose, G. G. Metal-Free Dihydrogen Oxidation by a Borenium Cation: A Combined Electrochemical/Frustrated Lewis Pair Approach. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53* (37), 9922–9925. <https://doi.org/10.1002/anie.201405721>.
- (91) Shimoi, M.; Watanabe, T.; Maeda, K.; Curran, D. P.; Taniguchi, T. Radical Trans-Hydroboration of Alkynes with N-Heterocyclic Carbene Boranes. *Angewandte Chemie* **2018**, *130* (30), 9629–9634. <https://doi.org/10.1002/ange.201804515>.

Chapitre 4 : Réaction de Minisci Multicomposant - Chimie du [1.1.1]propellane

1. La réaction multicomposant de Minisci

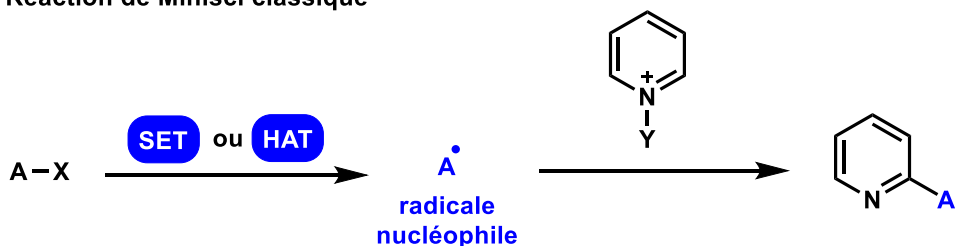
Suite aux résultats obtenus sur la réaction photocatalytique de Minisci développée dans le chapitre trois, nous nous sommes intéressés à appliquer cette approche sur des systèmes plus complexes, où un troisième partenaire est impliqué.

La réaction à plusieurs composants constitue une stratégie efficace pour la construction des structures moléculaires complexes, tout en respectant une économie d'atomes et d'étapes réactionnels. Plus important encore, les réactions multicomposants favorisent l'accès rapide et efficace à des composés chimiques très diversifiés dans un temps de réaction court. Ainsi, l'élaboration de fragments hétéroaromatiques dans une telle réaction est d'une importance remarquable, du fait que plusieurs composés à base d'hétéroarènes sont biologiquement actifs.¹

1.1. Principe générale de la réaction de Minisci multicomposant

Comme discuter dans le chapitre précédent, la réaction de Minisci est une réaction à deux composants entre un hétéroarène déficitaire en électrons et une source de radical nucléophile **AX**. Le succès d'une réaction de Minisci repose sur la capacité du radical initialement généré **A•** à réagir sélectivement avec le partenaire hétéroarène (Schéma 1). Cependant, la réaction de Minisci multicomposants nécessite une combinaison appropriée de deux précurseurs de radicaux avec l'hétéroarène électrophile (Schéma1). Classiquement, cette réaction implique des oléfines.

Réaction de Minisci classique



Réaction de Minisci multicomposant

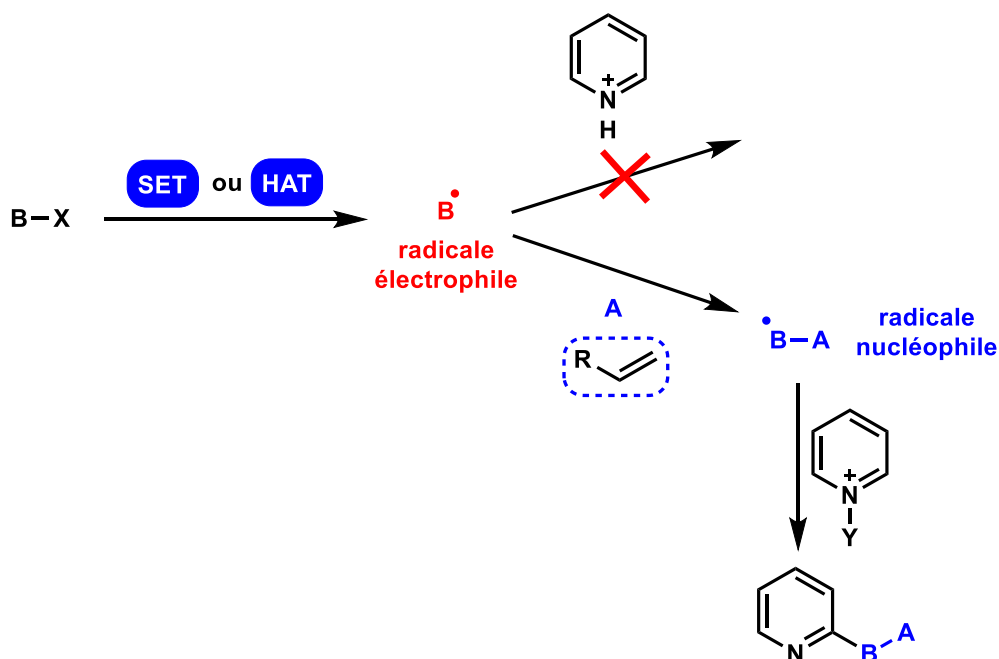


Schéma 1: Réactions de Minisci classique et multicomposant

En particulier, le radical $B^{\bullet}$ généré à partir du premier précurseur radicalaire BX se trouve incapable de réagir directement sur la base hétéroaromatique protonée, en raison de son caractère électrophile. Toutefois, en présence d'alcènes, les radicaux électrophiles s'ajoutent très rapidement à la double liaison et le caractère polaire du produit d'addition radicalaire est inversé, ce qui permet la substitution sélective de l'hétéroarène déficitaire en électron (Schéma 1).²

1.2. Exemples des réactions de Minisci multicomposants

Minisci a développé en 2004 une réaction à trois composants en présence d'un oxydant puissant (le peroxyde de benzoyle), qui facilite la génération d'un radical perfluoroalkyle électrophile. Ce dernier réagit avec une oléfine pour former le radical nucléophile correspondant, qui est directement couplé avec l'hétéroarènes protoné pour fournir le produit de fonctionnalisation correspond (Schéma 2).³

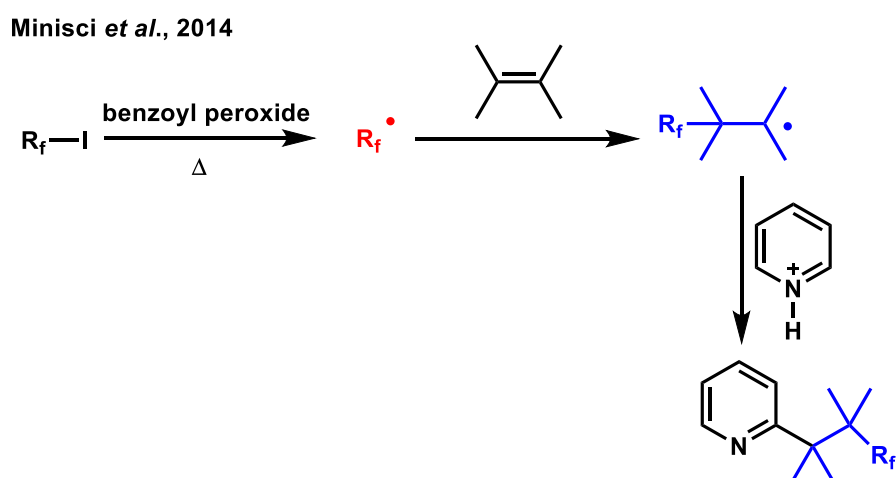


Schéma 2: Première réaction multicomposant rapportée par Minisci

Également, Liu et ses collègues ont décrit en 2017 une réaction d'azidoarylation des alcènes. En particulier, le radical azido est formé *in situ* à partir du TMSN_3 en présence de diacetoxyiodobenzene comme oxydant. Ce radical réagit avec un alcène riche en électron, dont l'intermédiaire s'additionne sur l'hétéroarène protonée (Schéma 3).⁴

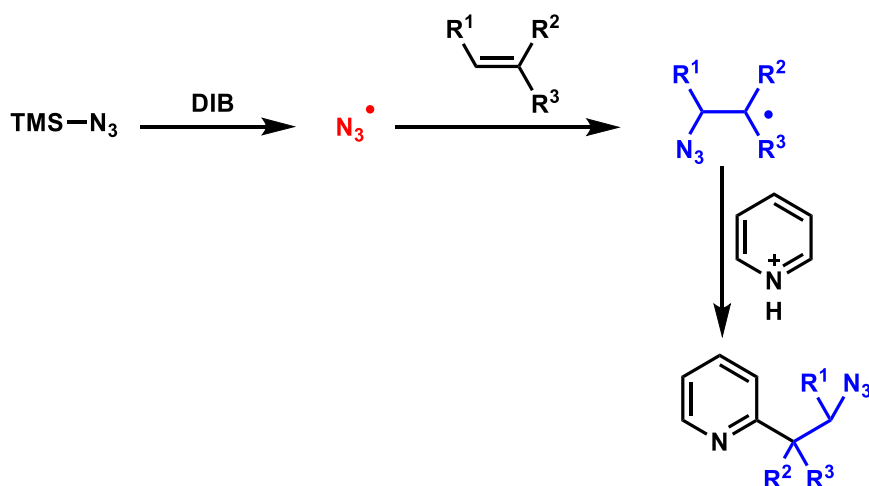


Schéma 3: Réaction multicomposant décrite par Liu et al, 2017

1.2.1. Réactions de Minisci multicomposants photocatalytiques

Afin de favoriser les processus de génération des radicaux tels que le transfert monoélectronique et le transfert d'hydrogène, la photochimie a été largement appliquée dans les réactions de Minisci multicomposants. C'est ainsi qu'en 2016 que McCallum et Barriault ont utilisé un photocatalyseur dimérique à l'or, qui lors de son passage à l'état excité, provoque une réduction monoélectronique d'un bromure d'ester, formant ainsi le radical alkyl correspondant. Ensuite, ce radical sera piégé par une oléfine pour donner l'intermédiaire radicalaire nucléophile qui réagit par la suite sur l'hétéroarène (Schéma 4).⁵

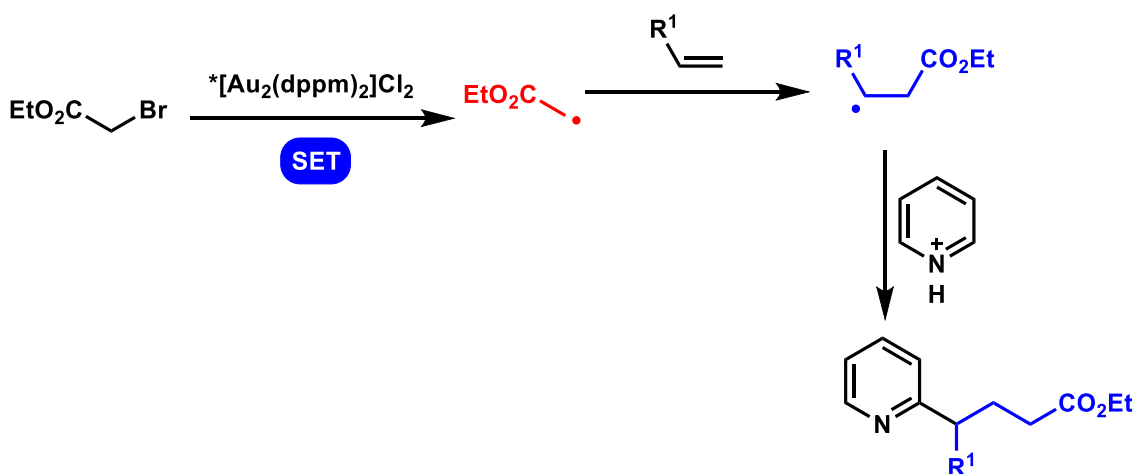


Schéma 4: Réaction multicomposant photocatalytique catalysée à l'or

Dans le même contexte, Studer et ses collaborateurs ont rapporté en 2018 une approche énantiosélective de la réaction de Minisci à trois composants afin de synthétiser des dérivés hétérocycliques acide γ -aminé, connus pour avoir d'importantes applications biologiques. Cette réaction opère *via* un système catalytique coopératif entre le photocatalyseur $[\text{Ir}(\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy})_2(\text{dtbpy})]\text{PF}_6$ et l'organocatalyseur chiral d'acide phosphorique (*R*-TRIP). Ainsi, le radical alkyle **1** peut facilement s'additionner sur l'alcène (*N*-vinyl acétamide) pour former le radical nucléophile **2**, qui sera activé simultanément avec le *N*-hétéroarène par l'acide phosphorique. Un complexe intermédiaire impliquant trois composants est donc formé et assure ainsi l'addition stéréocontrôlée du radical α -aminé sur l'hétéroarène (Schéma 5).⁶

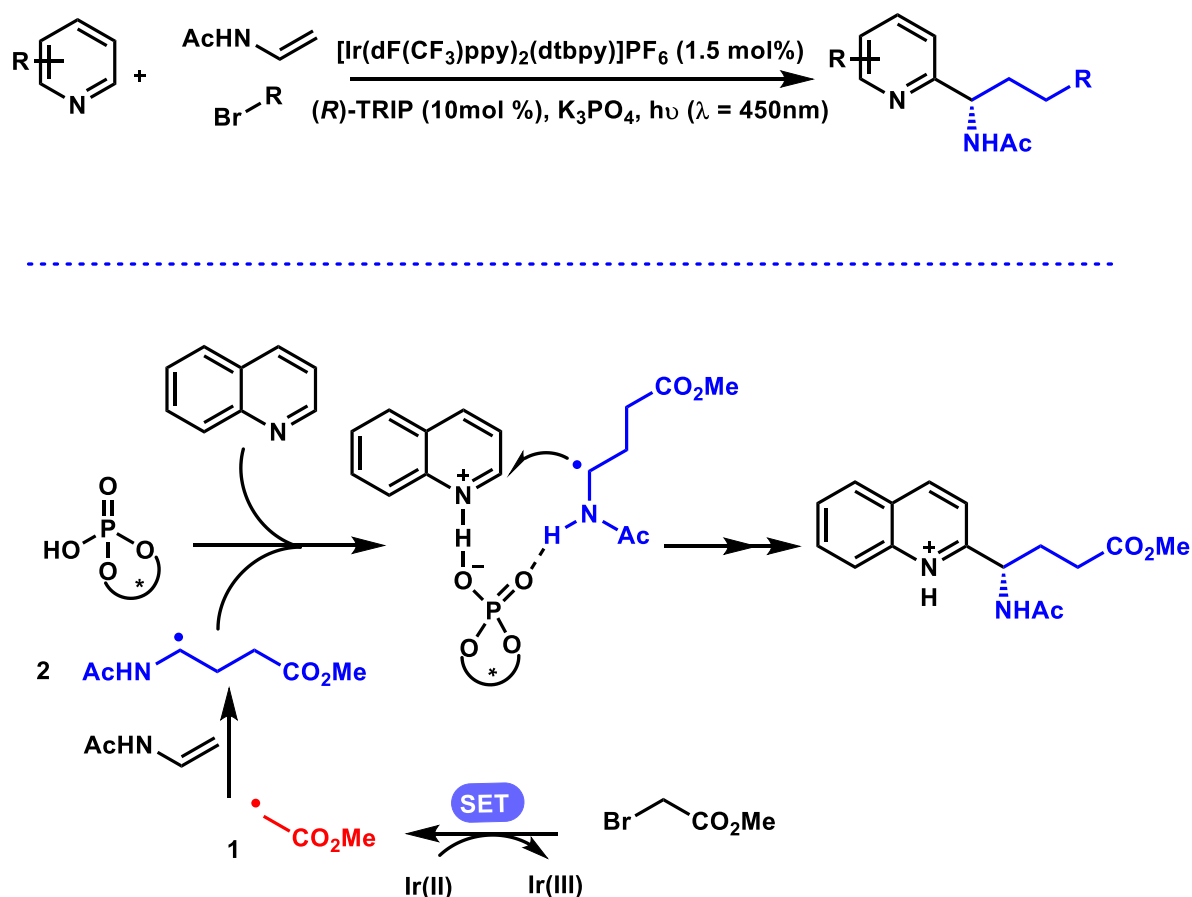


Schéma 5: Réaction de Minisci multicomposant énantiosélective

Récemment, Xia et ses collègues ont introduit des composés 1,3 dicarbonylés comme source de radicaux dans une réaction Minisci à trois composants. Les auteurs proposent une

bifonctionnalisation radicalaire de l'éther vinyliques par les radicaux 1,3-dicarbonyle (**3**) et les dérivés de quinoléine. Notamment, le radical 1,3-dicarbonyle formé suite à un transfert monoélectronique à l'aide du photocatalyseur Ir(IV), réagit avec l'éther vinylique afin de générer le radical nucléophile correspondant **4**, qui se couple ensuite avec l'hétéroarène protoné pour former le produit souhaité (Schéma 6).⁷

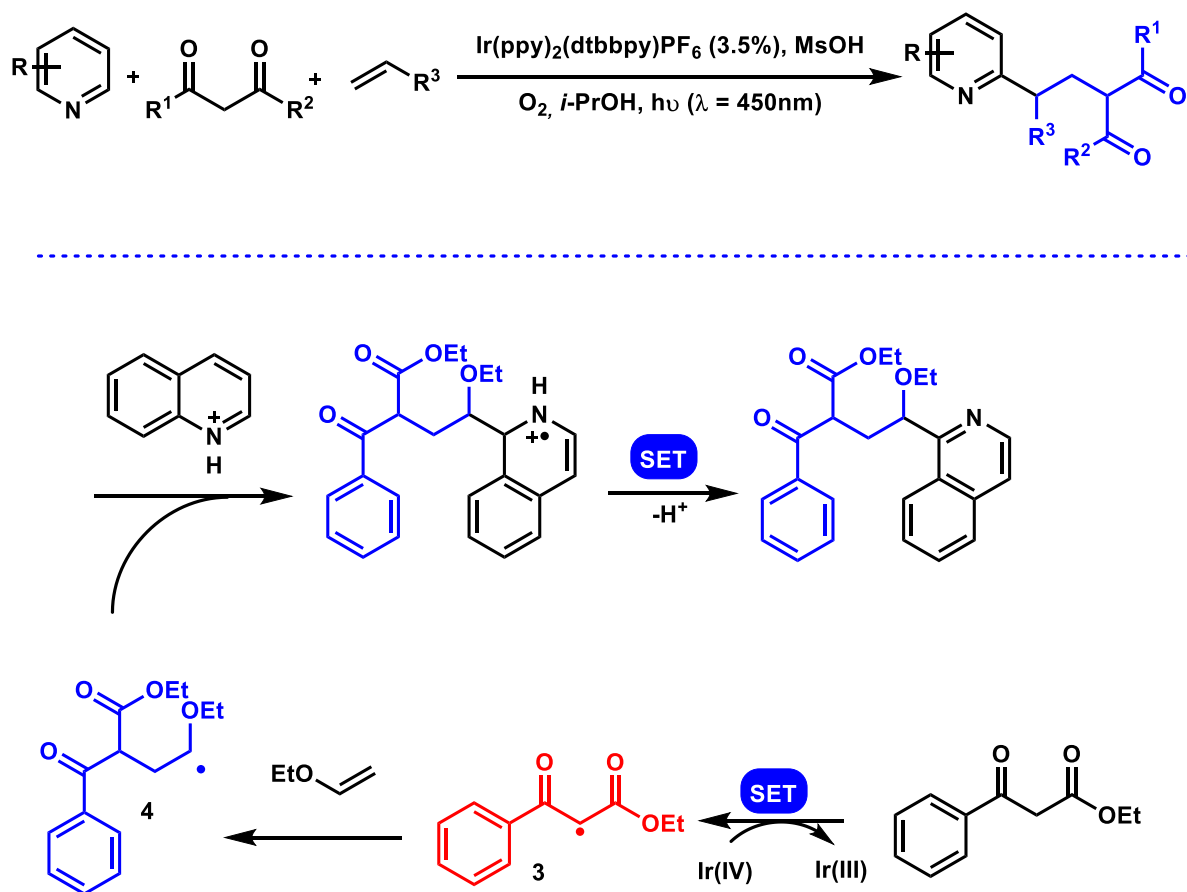


Schéma 6: réaction Minisci à trois composants, Xia et al, 2019

1.3. Réaction de fonctionnalisation multicomposant des *N*-hétéroarènes sans alcène

Bien que la réaction de Minisci multicomposant a été largement étudiée par les chimistes, aucun exemple n'impliquant pas une oléfine a été rapporté. Or, le groupe de Molander a décrit en 2019 la fonctionnalisation multicomposant des hétéroarènes *via* une réaction de condensation des arènes carbonylés en présence d'une alkylamine. Ainsi, l'imine formée réagit avec un radical

alkyle afin de produire l'arène substitué correspondant. Toutefois, un seul exemple d'hétéroarène azoté a été synthétisé par cette méthode (Schéma 7).⁸

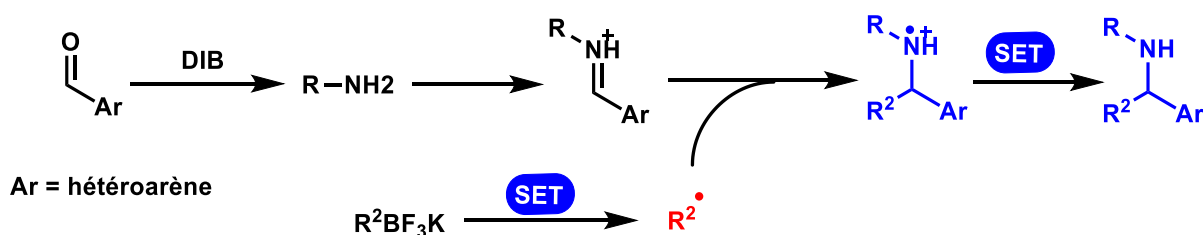


Schéma 7: Réaction de fonctionnalisation des hétéroarènes multicomposant sans alcène

À ce propos, nous avons développé dans la troisième partie de la thèse, la première approche photocatalytique de la réaction de Minisci à trois composants, en utilisant le [1.1.1]propellane comme source de radical nucléophile.

Notamment, le radical ([•]OMe) généré à partir du sel de *N*-méthoxy pyridinium peut abstraire un hydrogène de la première source radicalaire (le formamide),⁹ afin de former le radical acétyle correspondant.^{10,11} Ayant un caractère nucléophile faible, ce radical réagit plus rapidement avec le [1.1.1]propellane (**5**) qu'avec le NMP afin de générer le radical [1.1.1]bicyclpropyle (BCP) nucléophile.¹² Ainsi, ce dernier sera facilement piégé par l'hétéroarène azoté pour promouvoir la réaction de Minisci multicomposant (Schéma 8).

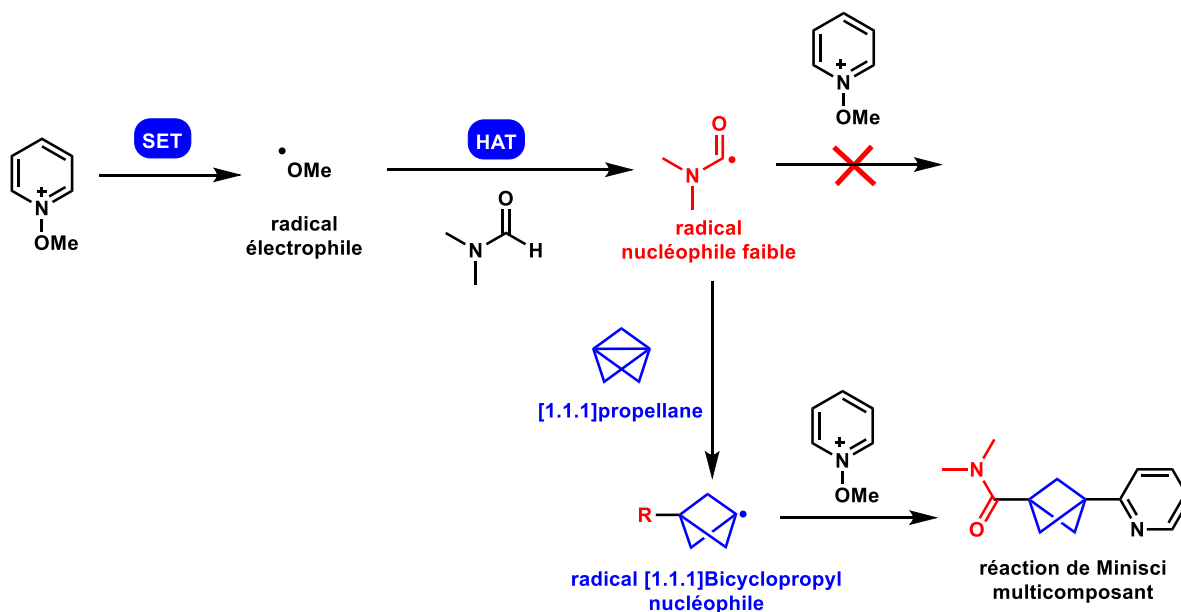


Schéma 8: Le radical BCP dans la réaction de Minisci

En effet, les dérivés de BCP bénéficient d'une attention particulière en chimie organique, tenant compte de leur rôle primordial dans la synthèse de composés pharmaceutiques, et de matériaux synthétiques. Cependant, l'emploi du [1.1.1]propellane en tant que précurseur radicalaire dans la réaction de Minisci n'a pas été rapporté auparavant, ce qui rend l'étude de cette réaction un défi important.

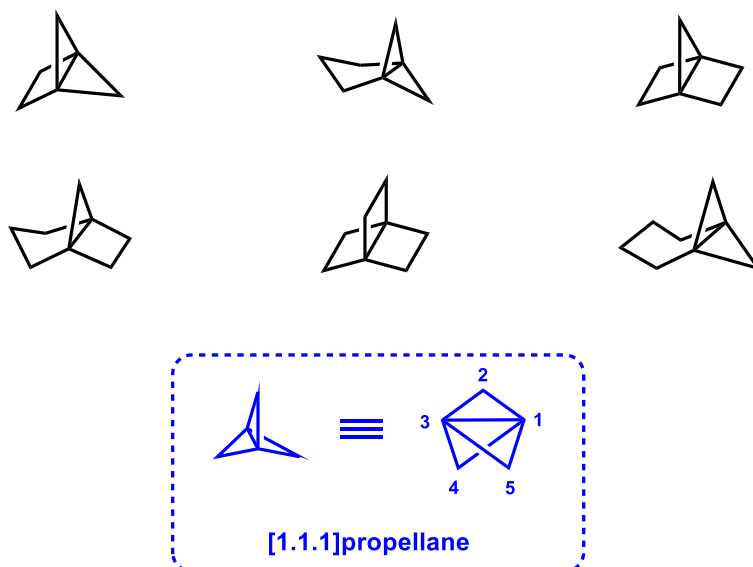
2. Les propellanes

Les propellanes constituent une classe unique de composés comprenant actuellement plus de 10 000 représentants, tous impliquant deux carbones tétraédriques communs à trois anneaux de pontage. La liaison centrale entre les deux têtes de pont est considérablement affaiblie dans les plus petites entités, ce qui entraîne des réactivités structurellement intéressantes (Schéma 9).¹³

La structure et les propriétés des propellanes ont fasciné les chimistes, qui continuent à développer depuis 50 ans des réactions de fonctionnalisation de leurs dérivés. Notamment, le [1.1.1]propellane, le plus petit membre de la famille des propellanes, a une structure inhabituelle et très tendue qui lui a valu une grande attention de la part des théoriciens et des

chimistes de synthèse (Schéma 9).¹² En 1982, Wiberg a publié la première synthèse historique de cette molécule confirmant ainsi son existence.¹⁴

Famille des propellanes



structure plus tendue, molécule moins stable

Schéma 9: La famille des propellanes

2.1. Propriétés du [1.1.1]propellane

Le [1.1.1]propellane contient trois anneaux de cyclopropane fusionnés dont les paramètres structuraux tel que les longueurs de liaisons et les angles de valences sont similaires à ceux du cyclopropane.

Cependant, le [1.1.1]propellane a tendance à se polymériser spontanément en phase liquide à des températures supérieures à 0 °C pour générer le $[n]$ -staffane. C'est pourquoi il est souvent stocké sous forme solide dans l'azote liquide ou dans une solution diluée conservée au réfrigérateur. Néanmoins, la concentration du [1.1.1]propellane en solution commence à

diminuer après une semaine de stockage en raison de la réaction de polymérisation spontanée, ce qui le rend difficile à manipuler.¹⁵

2.2. Les applications du [1.1.1]propellane en synthèse organique

Les transformations chimiques du [1.1.1]propellane conduisent à des structures intéressantes ayant de nombreuses applications. Notamment, les bicyclo[1.1.1]pentanes bifonctionnalisés sont largement introduits dans les molécules pharmaceutiques comme bioisostères du benzène, tandis que les $[n]$ -staffanes, générés lors de la polymérisation du [1.1.1]propellane, possèdent des applications importantes en chimie des matériaux (Schéma 10).¹⁶

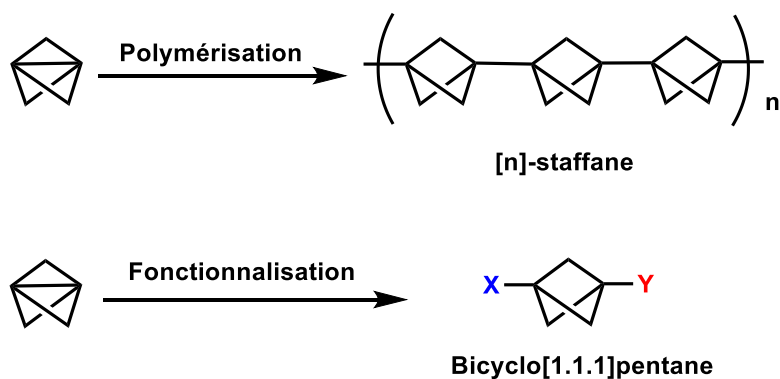


Schéma 10: Les formes actifs du [1.1.1]propellane

2.2.1. Les $[n]$ -staffanes :

Généralement, la polymérisation du [1.1.1]propellane ou de ses dérivés fournit un mélange d'oligomères solubles qui peuvent généralement être séparés pour obtenir des composés uniques à l'état pur. La formation concomitante d'un matériau insoluble est généralement attribuée à des $[n]$ staffanes de poids moléculaire élevé.¹⁷ Le grand intérêt des $[n]$ staffanes réside principalement dans leurs formes moléculaires rigides, ce qui en fait des blocs utiles pour la construction de structures supramoléculaires.

En dehors de leurs caractéristiques structurales, les $[n]$ staffanes ont également l'avantage d'être chimiquement inertes, transparentes sous les irradiation (UV et lumière visible), et stables à des températures allant jusqu'à 300°C.¹⁵

Quelques exemples de l'implication des $[n]$ staffanes en chimie des matériaux

Les $[n]$ staffanes ont été utilisés comme unité structurale des films de Langmuir-Blodgett grâce à leur capacité de disposer les fragments fonctionnels de manière contrôlée à travers des films. En effet, les films de Langmuir-Blodgett sont utilisés dans les études biologiques pour imiter les membranes lipidiques, et dans la synthèse des dispositifs moléculaires artificiels dédiés à la conversion de l'énergie solaire.¹⁶ La préparation de ces films a été d'abord réalisée par Kaszynski et Michl à partir du sel de cadmium(II) et de l'acide staffanecarboxylique.¹⁸

Les $[n]$ staffanes ont également été considérés comme des espaceurs inertes utilisés pour les études de transfert d'électrons et d'énergie dans les matériaux,¹⁹ en raison que les $[n]$ staffanes sont des promoteurs très efficaces des interactions électroniques.

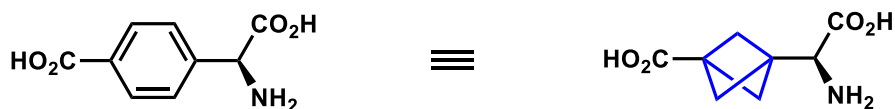
De plus, des dérivés du fullerène ayant un rôle essentiel dans le développement de l'électronique moléculaire organique moderne (cellules solaires, OLED), ont été préparé avec des fragments de $[n]$ staffane afin d'améliorer les caractéristiques de ces derniers.²⁰

2.2.2. Le [1.1.1]bicyclopentane, un bioisostère du benzène

Le benzène constitue le motif moléculaire le plus populaire dans les composés bioactifs. À cet égard, et dans le but d'affiner les propriétés pharmaceutiques des médicaments, les scientifiques remplacent souvent les anneaux de benzène par des bioisostères saturés tel que le bicyclo[1.1.1]pentane, afin d'obtenir des molécules possédant une activité biologique et un profil physico-chimique amélioré.²¹

Le premier rapport sur le remplacement du benzène par un analogue saturé et son effet sur l'activité biologique a été publié par Pellicciari et ses collaborateurs en 1996.²² Les auteurs ont synthétisé et étudié l'antagoniste sélectif du récepteur métabolique du glutamate, dont le phényle a été remplacé par une fonction BCP. Cette nouvelle molécule a montré une activité trois fois plus importante que la molécule initiale (Schéma 11).

En 2006, ce même groupe a conçu et synthétisé un analogue saturé de l'acide (S)-2-amino-2-(4-phosphonophenyl)acétique.²³ Ainsi, ce dérivé bicyclo[1.1.1]pentyl s'est avéré un agoniste puissant et sélectif du récepteur mGluR4 (Schéma 11).



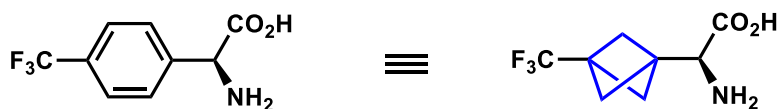
antagoniste sélectif du récepteur métabolique du glutamate: mGlu1a



agoniste puissant et sélectif du récepteur mGluR4

Schéma 11: Les bioisostère des mGlu1a et mGluR4

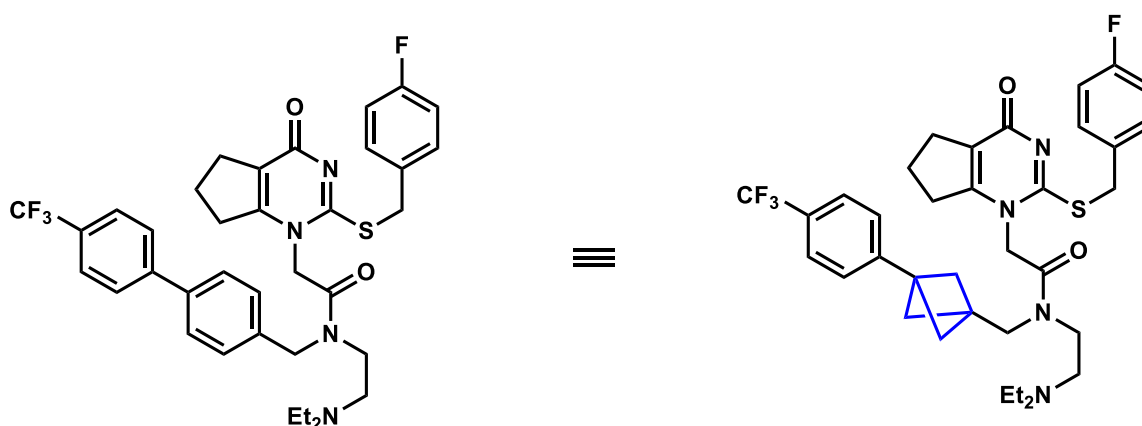
D'autre part, le groupe de Mykhailiuk a réussi à développer en 2006 la synthèse de l'analogue bicyclo[1.1.1]pentyle non racémisable du PGLa, qui est un peptide antimicrobien naturel, dont sa synthèse souffre de problèmes de racémisation (Schéma 12).²⁴



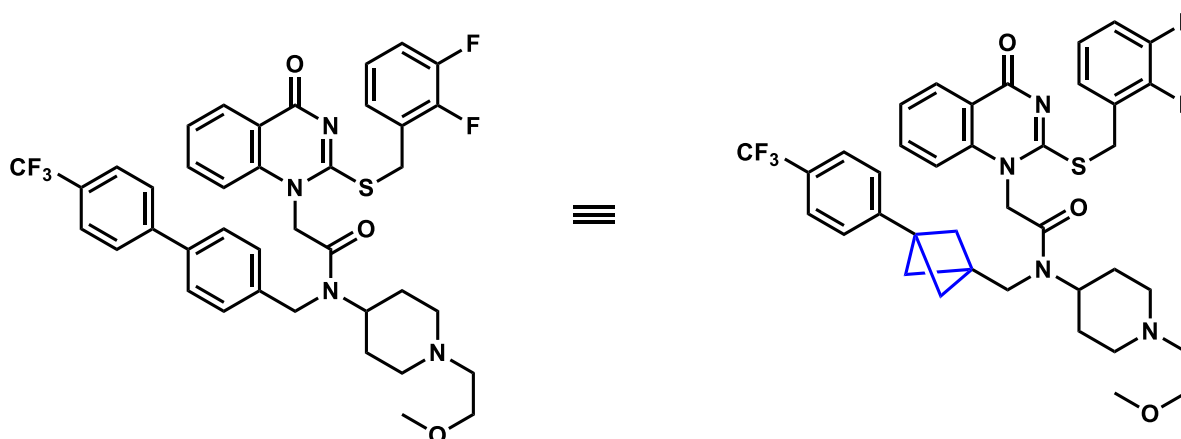
Le PGLa: un peptide antimicrobien naturel

Schéma 12: Synthèse du PGLa

De plus, les analogues saturés de Darapladib et de Rilapladib, utilisés comme inhibiteurs de la phospholipase A2 associée aux lipoprotéines (LpPLA2) ont été préparés par Measom, Hirst et leurs collègues en 2017. En effet, le remplacement du cycle benzène par le noyau bicyclo[1.1.1]pentane a considérablement amélioré la solubilité cinétique et thermodynamique dans l'eau de ces composés (Schéma 13).²⁵



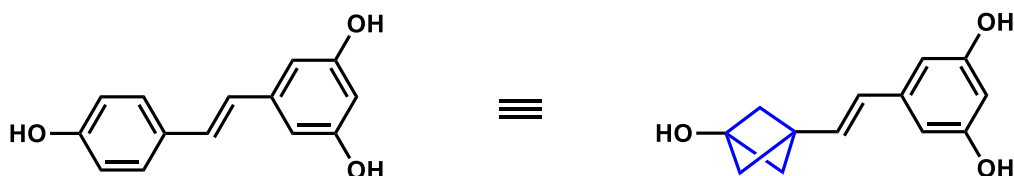
Le Darapladib: inhibiteurs de la phospholipase A2 associée aux lipoprotéines (LpPLA2)



Rilapladib: inhibiteurs de la phospholipase A2 associée aux lipoprotéines (LpPLA2)

Schéma 13: La synthèse des analogues saturée du Darapladib et Rilapladib

En 2017, Adsool et ses collaborateurs ont synthétisé l'analogue bicyclo[1.1.1]pentyle du resvératrol, un composé naturel présentant des activités antioxydantes, antidiabétiques et anticancéreuses, afin d'améliorer son profil pharmacocinétique et augmenter sa biodisponibilité (Schéma 14).²⁶



Resvératrol: antioxydantes, antidiabétiques et anticancéreuses

Schéma 14: L'analogue réactif du resvératrol

En somme, un grand progrès a été réalisé dans la synthèse et l'application de bioisostères saturés pour le benzène présent dans les composés bioactifs au cours des dernières années. Cependant, très peu de analogues BCP des molécules biologiques à base des hétéroarène phénylés ont été synthétisés, car le couplage carbone-carbone des *N*-hétéroarènes avec les BCPs constitue un défi pour les chimistes organiciens jusqu'à présent.

Afin de développer une méthodologie de synthèse des *N*-hétéroarènes fonctionnalisés par des fractions bicyclopentyles, il est nécessaire de comprendre la réactivité et les modes d'activation du [1.1.1] propellane.

2.3. La chimie du [1.1.1]propellane

Le [1.1.1]propellane a été largement utilisé dans diverses transformations chimiques en raison de la réactivité de sa liaison centrale. Notamment, trois processus réactionnels différents pour le clivage de la liaison centrale ont été étudiés : la réaction avec les nucléophiles, les électrophiles, et les radicaux.

2.3.1. Réactivité électrophile du [1.1.1]propellane

La réaction du [1.1.1]propellane avec les nucléophiles permet de conserver sa structure bicyclique et donne des produits dont les rendements sont généralement bons à très bas.²⁷

En particulier, les réactifs organolithiens réagissent facilement avec le [1.1.1]propellane. C'est ainsi que Taylor *et al.* ont décrit en 1990 l'addition de *tert*-BuLi sur le [1.1.1]propellane afin de produire l'anion intermédiaire. Ce dernier sera directement piégé par un électrophile tel que l'eau, le CO₂ ou le TMSCl₂ pour fournir une variété des BCPs disubstitués (Schéma 15, I).²⁸

D'autre part, l'addition des organo magnésiens sur le [1.1.1]propellane a été initialement rapporté par De Meijere et ses collaborateurs.²⁹ Les auteurs ont signalé que l'arylation du **5** en présence du réactif de grignard souffre d'un temps de réaction long ainsi que des rendements modérés par rapport l'arylation par les aryllithiens (Schéma 15, II).

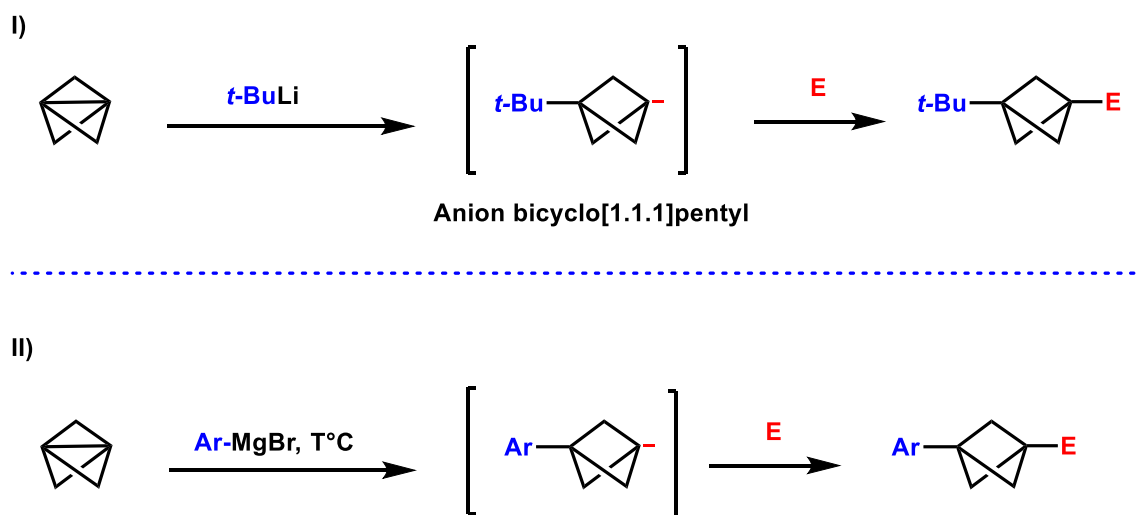


Schéma 15: Réactivité électrophile du [1.1.1]propellane

Fait intéressant, des améliorations ont été récemment apportées à cette méthode en favorisant l'ouverture de cycle du [1.1.1]propellane en présence des halogénures d'arylmagnésium sous l'effet des hautes températures. Ainsi, le BCP magnésien formé en tant qu'intermédiaire subit un couplage avec des électrophiles présents dans le milieu tel que l'acide formique et le triméthylsilane, afin de donner le produit de couplage correspondant (Schéma 15, II).³⁰

2.3.2. Réactivité nucléophile du [1.1.1]propellane

Le traitement du [1.1.1]propellane par des électrophiles entraîne la formation d'un cation en position C1 de la molécule. Dans le cas où le carbocation généré est stable, une substitution nucléophile peut avoir lieu afin de produire le BCP bifonctionnalisé.³¹

Cependant, les carbocations BCP sont généralement instables et subissent un réarrangement immédiat en cation 3-méthylènegcyclobutyle, susceptible à une attaque nucléophile subséquente. En particulier l'électrophile réagit sur la liaison centrale en formant le carbocation [1.1.1]bicyclopentyle. Ensuite, un clivage de la liaison C1-C2 prend lieu pour produire le carbocation cyclobutane en question. Ce dernier peut être piégé par un nucléophile afin de donner lieu au 3-méthylènegcyclobutyle fonctionnalisé. C'est ainsi que, la soumission du [1.1.1]propellane à l'acide acétique aboutit à la formation de l'acétate de 3-méthylènegcyclobutyle (Schéma 16).³²

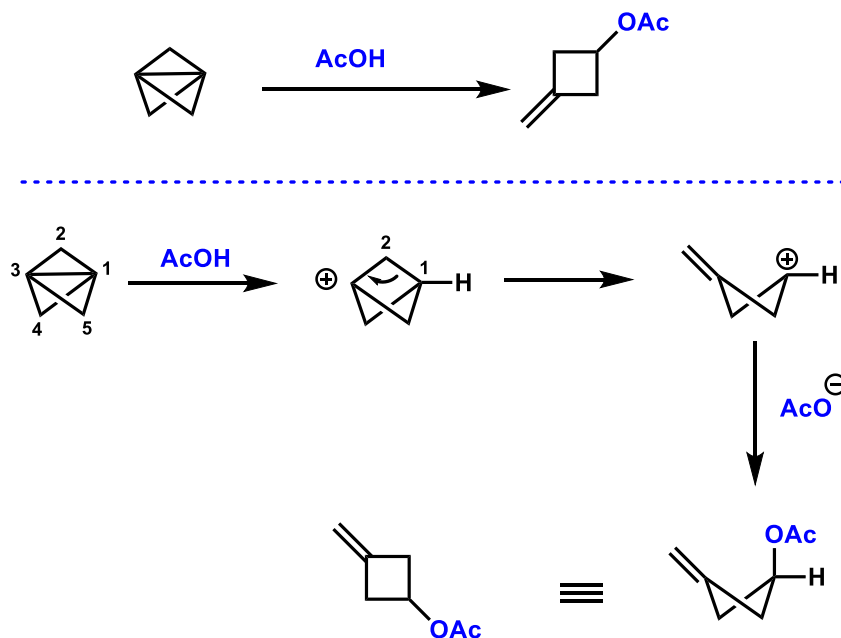


Schéma 16: Réactivité nucléophile du [1.1.1]propellane

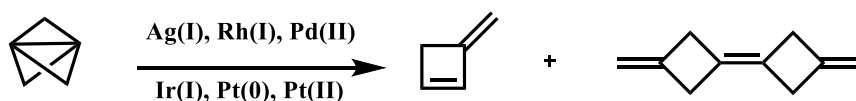
Il convient de noter que le [1.1.1]propellane peut subir également d'autres types de réarrangements soit suite à une thermolyse sous des températures supérieures à 100°C,³³ soit en

présence de catalyseurs à base de métaux de transition,³² ou lorsqu'il est exposé à des alcènes et des alcynes déficitaires en électron (Schéma 17).

Réarrangement thermique



Réarrangement par des métaux de transition



Réarrangement en présence de double ou triple liaison

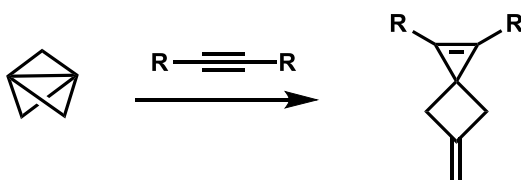


Schéma 17: Les réarrangements du [1.1.1]propellane

En outre, et dans le but d'effectuer des substitutions nucléophiles, le [1.1.1]propellane peut être transformé en iodobicyclo[1.1.1]pentyle en présence de diiode. Ensuite, une substitution de l'iode en position C1 par un nucléophile tel que la triéthyle amine permet la formation du produit désiré. Néanmoins, la portée de cette transformation reste limitée (Schéma 18).³⁴

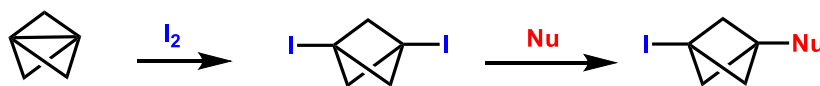


Schéma 18: La substitution nucléophile du [1.1.1]propellane

2.3.3. Réactivité radicalaire du [1.1.1]propellane

Le [1.1.1]propellane dispose d'une réactivité radicalaire importante.³⁵ Notamment, les radicaux réagissent facilement sur la liaison centrale tendue du **5** avec une constante de vitesse environ trois fois plus grande que sur le styrène, afin de former les radicaux BCPs en question.

Il est important de noter que, les radicaux BCPs peuvent être également générés par d'autres moyens (Schéma 19).³⁶ On cite :

- L'abstraction d'atome d'hydrogène du BCP
- L'abstraction d'atome d'halogène (généralement du brome ou de l'iode) d'un halobicyclo[1.1.1]pentane à l'aide d'un agent à transfert d'halogène.
- La décarboxylation homolytique des dérivés acides des BCPs
- L'abstraction du groupe triméthylsilyle présent sur les BCPs

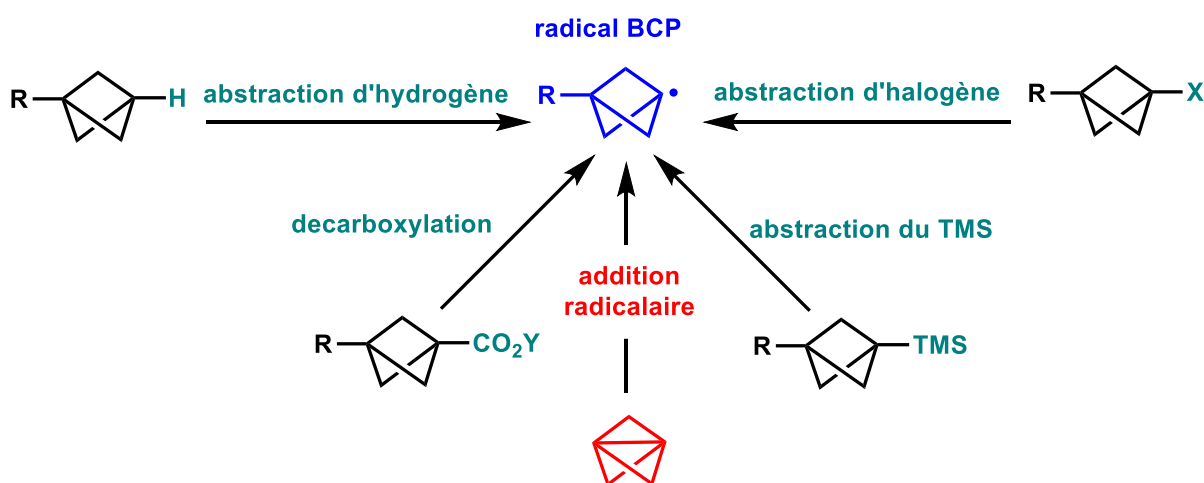


Schéma 19: La génération des radicaux BCPs

La réactivité des radicaux bicyclopentyles

Le radical BCP est capable de réagir soit sur un autre accepteur de radicaux présent dans le milieu afin de former le BCP bifonctionnalisé, soit avec un deuxième radical BCP produisant ainsi le polymère (ou oligomère) $[n]$ staffane. En effet, l'orientation de la réactivité du radical dépend de la nature du deuxième précurseur radicalaire, de sa concentration, de son rapport molaire relatif au [1.1.1]propellane, ainsi que du solvant utilisé dans la réaction.

Notamment, Les radicaux BCPs sont plus nucléophiles que les radicaux alkyle, probablement en raison de la forte électronégativité du carbone de la tête du pont. C'est pourquoi, ces derniers

réagissent facilement avec des composés déficitaires en électron tel que les diacétyles et le benzil.⁹

En particulier, l'addition de diacétyle sur le radical BCP donne du 1,3 diacétylbicyclo[1.1.1]pentane, un intermédiaire clé dans la synthèse des autres dérivés bicyclo[1.1.1]pentyle (Schéma 20).

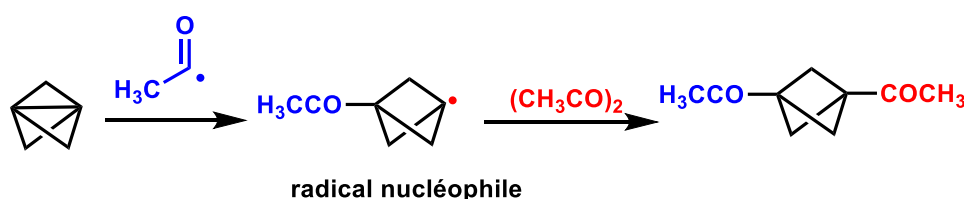


Schéma 20: La réaction du radical BCP avec les électrophiles

2.3.4. Nouvelles approches radicalaires pour la synthèse des BCPs fonctionnalisés

La réaction du [1.1.1]propellane (**5**) avec les intermédiaires radicalaires représente une expansion majeure dans les publications récentes. Ainsi, de nombreuses méthodes de fonctionnalisation de BCP ont été récemment rapportés.

Par exemple, en 2018, le groupe de Bräse a décrit une réaction d'addition radicalaire des thiyls sur la liaison carbone-carbone tendue du **5**. Le radical bicyclo[1.1.1]alkyl sulfide s'est avéré capable d'effectuer un transfert d'hydrogène à partir d'un deuxième thiol, afin de fournir les sulfures de bicyclo[1.1.1]pentyle et un autre radical thiyl selon un processus radicalaire en chaîne (Schéma 21).³⁷

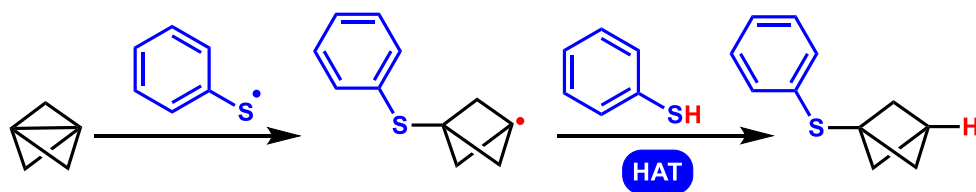


Schéma 21: La réaction du radical BCP avec les thiols

En 2017, Uchiyama et ses collaborateurs ont développé la première carbamination radicalaire multicomposant du **5**, en utilisant des hydrazine **6** comme précurseur radicalaire et en présence de l'azodicarboxylate de di-tert-butyle **7** comme accepteur de radical.³⁸

Le radical carboné généré lors d'une denitrogénéation oxydative de l'hydrazyle de **6** réagit sur la liaison centrale du [1.1.1]propellane formant ainsi le radical BCP intermédiaire. Ce dernier est ensuite piégé par l'hydrazine **7** afin de produire le radical amidyle correspondant. Un transfert d'hydrogène entre le radical amidyle et une autre molécule d'hydrazine **6** prend lieu afin de fournir le BCP souhaité, ainsi qu'un autre radical hydrazile dans un processus de propagation radicalaire (Schéma 22).

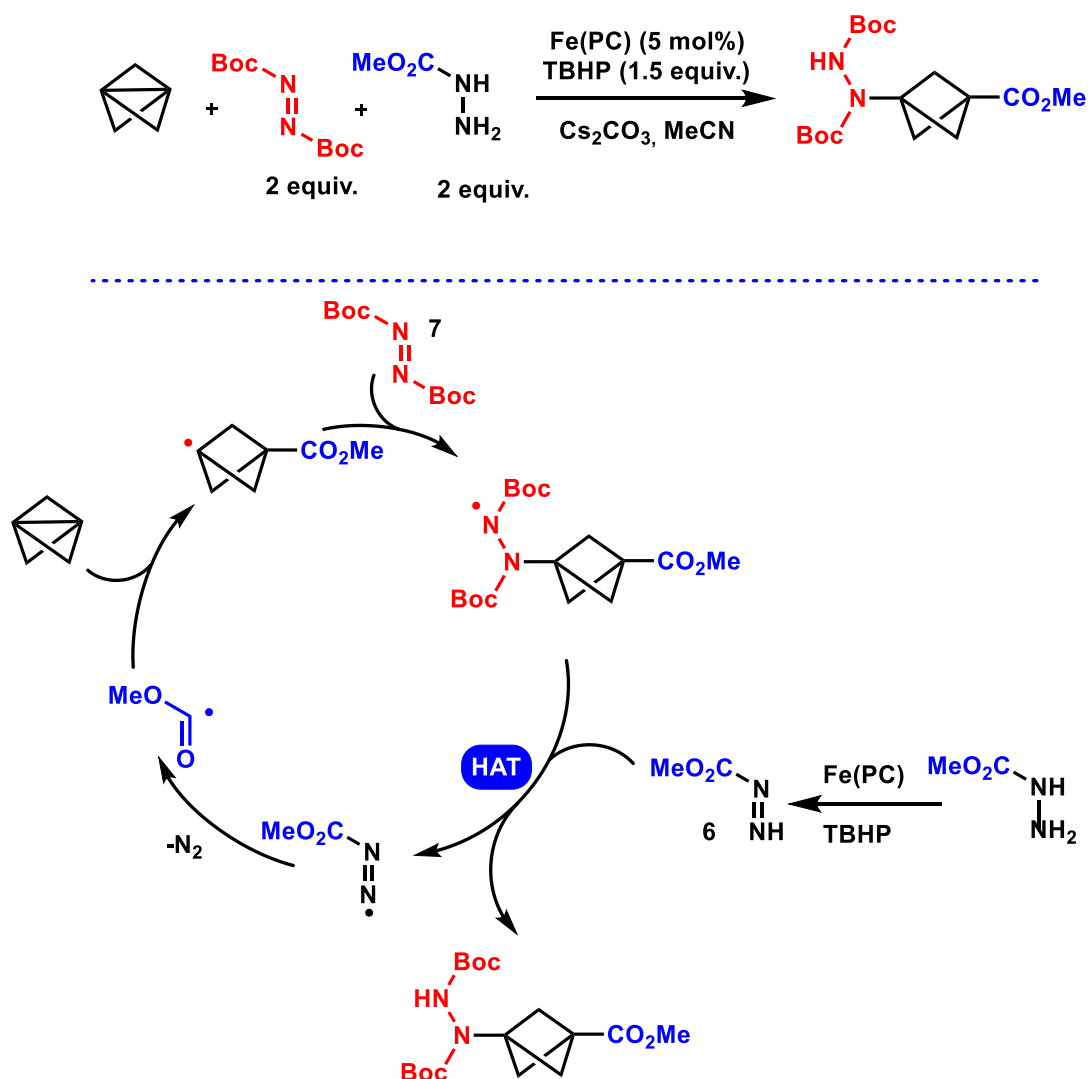


Schéma 22: Réaction de radical BCP sur les composés azotés

En 2019, le groupe de Riant a décrit la synthèse des dérivés du BCP fonctionnalisés par le groupement xanthate, en utilisant le peroxyde de dilauroyle (PDL) comme précurseur radicalaire. Ce dernier est capable de libérer le radical décyle suite à une décomposition thermique, afin de réaliser un processus d'échange radicalaire avec le xanthate, ce qui favorise l'insertion du fragment BCP entre les fractions du xanthate (Schéma 23).³⁹

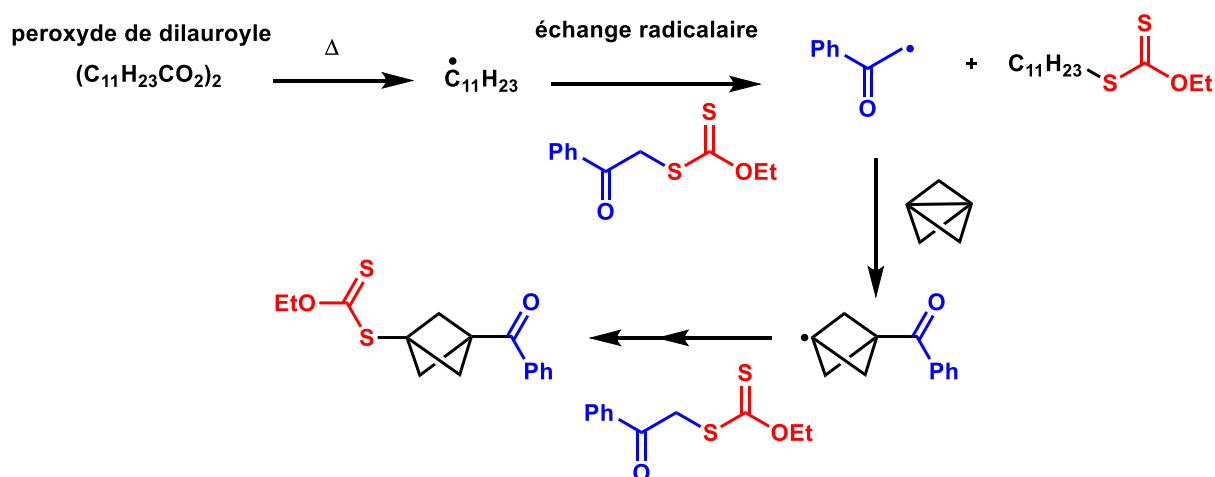


Schéma 23: Fonctionnalisation de BCP via un processus d'échange radicalaire

Plus important encore, la photocatalyse médiée par la lumière visible a été employée par plusieurs groupes de recherche afin de promouvoir les processus de génération des radicaux et la fonctionnalisation des BCP sous conditions douces.

À ce propos, Leonori, sheikh *et al.* ont rapporté en 2019, la première réaction photocatalytique multicomposants pour la synthèse des bicyclo[1.1.1]pentylamines (BCPA) ayant des applications considérables en tant que bioisostères d'aniline.⁴⁰

Les auteurs décrivent l'oxydation monoélectronique de l'amide par l'état excité du Ir[dF(CF₃)ppy₂](dtbpy)(PF₆), pour former le radical amidyle correspondant. Bien que ce radical a un caractère électrophile, il s'est avéré capable de réagir sur la liaison C1-C3 du [1.1.1]propellane. Ceci entraîne la formation du radical BCP amide qui réagit sur un autre précurseur tel que le *N*-chlorosuccinimide, afin de produire le BCP doublement fonctionnalisé souhaité (Schéma 24).

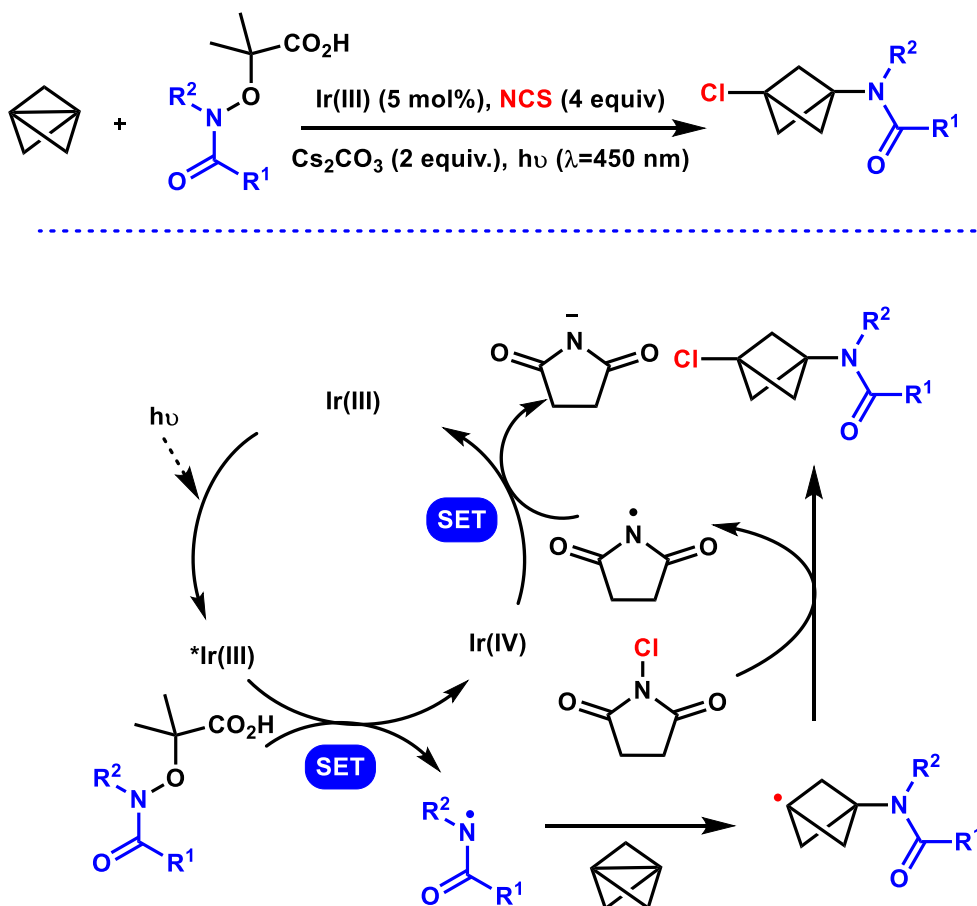


Schéma 24: La réaction de radical BCP sur les amides

Dans le même contexte, le groupe de MacMillan a développé en 2020 une nouvelle méthode photocatalytique qui a permis le couplage du [1.1.1]propellane avec un alkyle et un nucléophile azoté tels que les dérivés d'indole ou d'imidazole. Le champ d'application de la méthode est vaste, comportant des alkyles primaires, secondaires et tertiaires.

En particulier, les auteurs ont utilisé un photocatalyseur d'iridium dont l'état excité peut réduire facilement le dicarboxylate d'iodonium pour générer le radical alkyle correspondant. Cette espèce subit ensuite une addition radicalaire sur **5** afin de générer le radical BCP correspondant. D'autre part, un complexe de cuivre Cu(II) lié à un nucléophile azoté peut piéger le radical BCP formant ainsi le complexe Cu(III) qui subit une élimination réductrice afin de fournir le produit souhaité (Schéma 25).⁴¹

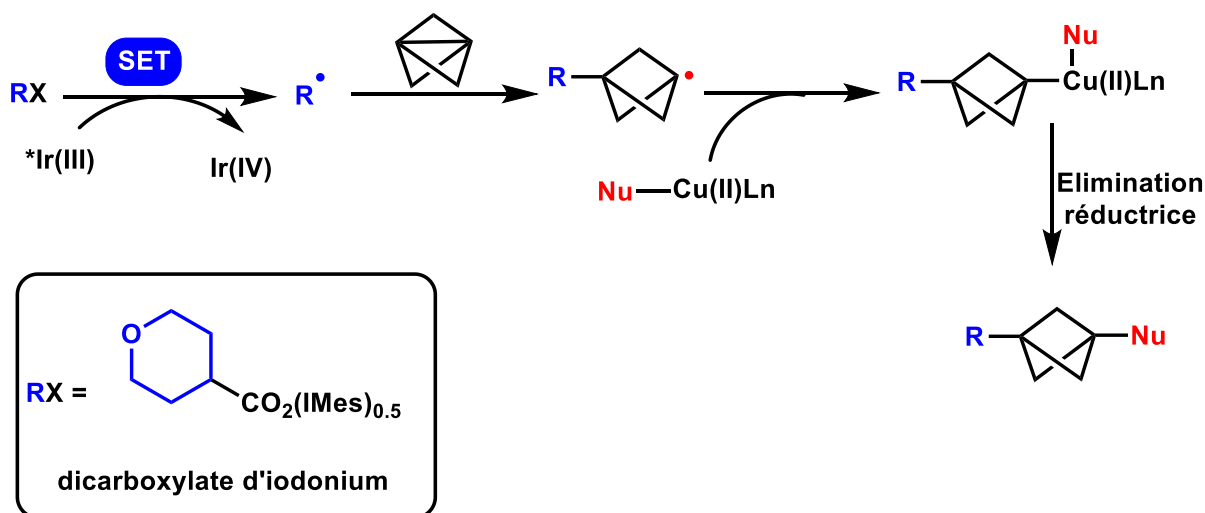


Schéma 25: Réaction de fonctionnalisation de BCP par catalyse dual photo-organométallique

2.3.5. Arylation des BCPs par des dérivé *N*-hétérocycliques

La substitution des hétéroarènes azotés par le BCP a été étudiée par les chimistes organiciens, tenant compte de l'importance liée à cette transformation, qui facilite l'accès des *N*-hétéroarènes fonctionnalisés par un bioisostère du benzène, hautement recherchés pour leurs applications en chimie médicinale.⁴² Cependant, la réactivité de [1.1.1]propellane avec les *N*-hétéroarènes est modeste et souffre de limitations et d'une portée restreinte.

En 1992, Adcock et Gakh ont démontré que l'interaction entre le 1,3-diiodobicyclo[1.1.1]pentane et un nucléophile comme la pyridine entraîne la formation du cation bicyclo[1.1.1]pentyl cation intermédiaire stabilisé. Ce cation peut être piégé par une autre molécule de pyridine pour aboutir à la formation des sels de iodoBCP-pyridinium. Toutefois, cette réaction est limitée à une seule molécule de pyridine, et ne favorise que la formation de liaison carbone azote (Schéma 26).³⁴



Schéma 26: La formation de liaison pyridine-BCP

Afin de contourner ce problème, De Meijere *et al.* ont rapporté que l'activation du **5** par le réactif de Grignard pour former le bromure de bicyclo[1.1.1]pentylmagnésium, favorise la réaction de couplage croisé entre ce dernier et la pyridine halogénée en présence de catalyseur au Nickel (NiCl_2dppe).²⁹ De même, la tolérance de la réaction était limitée à un seul exemple pyridinique (Schéma 27).

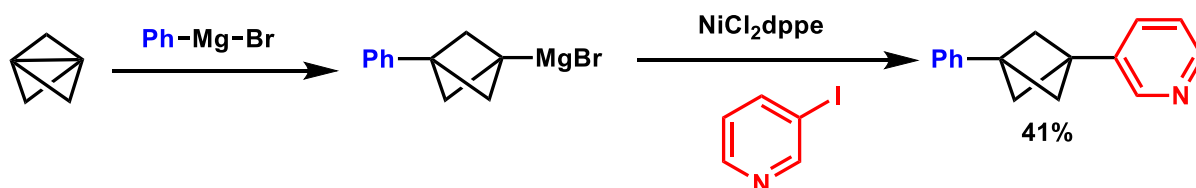


Schéma 27: La réaction du BCP magnésien avec la pyridine

En analogie avec le protocole décrit ci-dessus, le groupe de Knochel a rapporté en 2017 la synthèse des BCP arylés à l'aide des halogénures d'arylmagnésium. Or cette méthode a permis pour la première fois la synthèse de plusieurs hétéroarènes azotés fonctionnalisés par le BCP, dont des bioisostères des composés pharmaceutiques.³⁰

En effet, l'intermédiaire BCP magnésien subit une trans-métallation catalysée par le $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ afin de favoriser le couplage croisé de Negishi avec des halogénures d'aryle et d'hétéroaryle formant ainsi l'hétéroarène BCP souhaité (Schéma 28).

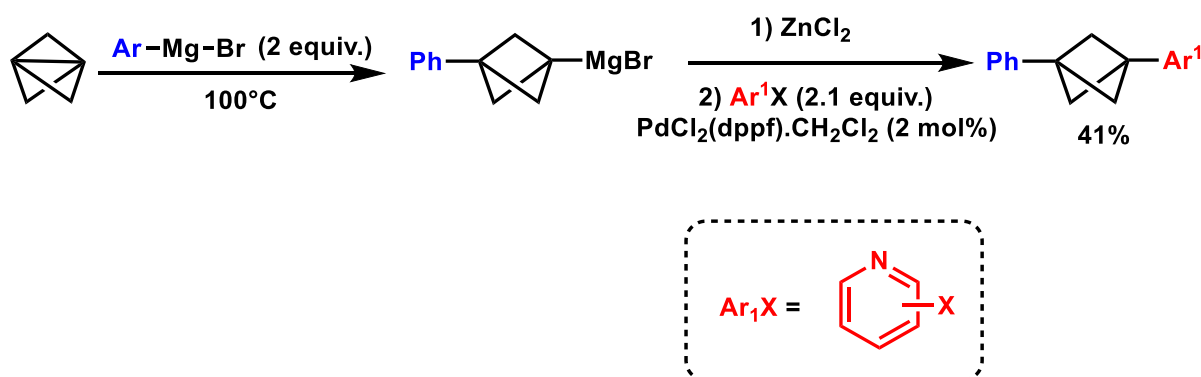


Schéma 28: Couplage des hétéroarènes avec les BCPMgBr

En 2019, le groupe de Duarte et Anderson a réalisé la première réaction de couplage pyridine-BCP médiée par la lumière visible.⁴³ Cette stratégie est basée sur l'insertion du [1.1.1]propellane entre la liaison carbone-iodo de l'halogénoalkane. En d'autres termes, l'halogénoalkane subit un clivage réductif suite à un transfert monoélectronique de l'état excité du *fac*-Ir(ppy)₃ afin de générer le radical alkyle. Ce dernier, réagit sur le **5** pour aboutir à la formation de l'intermédiaire radicalaire bicyclopentyl correspondant. Ensuite, un transfert d'iode prend lieu entre le radical BCP et une deuxième molécule d'halogénoalkyle, produisant ainsi le BCP souhaité (Schéma 29).

Cette réaction a promu la synthèse d'une large portée des BCP arylés, qui constituent des précurseurs utiles pour la synthèse de molécules biologiquement actives, et tolère une variété des *N*-hétéroarènes iodés, ce qui met en relief une nouvelle fonctionnalisation multicomposant des *N*-hétéroarène par l'intermédiaire du BCP.

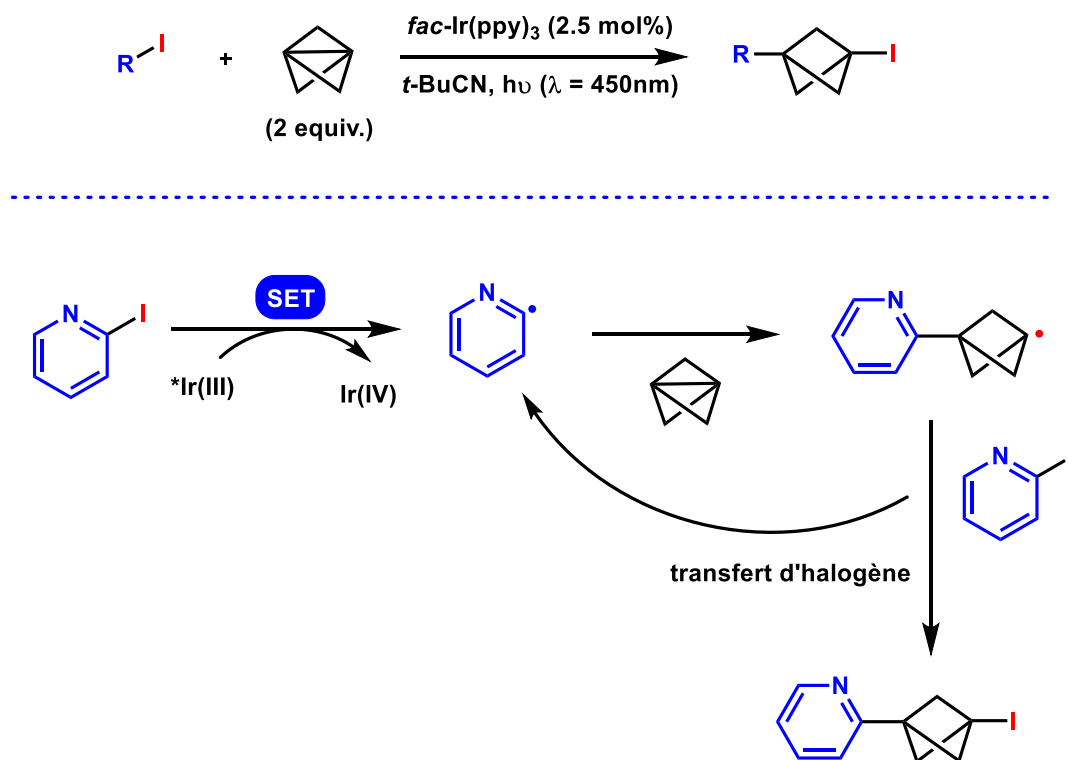


Schéma 29: La fonctionnalisation des hétéroarènes halogénés par le BCP

3. Résultats et discussions :

En analogie avec nos travaux précédents, et dans le but d'étudier la réactivité radicalaire du [1.1.1]propellane dans un processus radicalaire de Minisci, nous avons utilisé les sels de *N*-methoxypyridinium (NMP) **9** comme sources du radical méthoxy et partenaires électrophiles de la réaction, en présence de NaHCO₃ comme base et du photocatalyseur *fac*-Ir(ppy)₃ dans l'acétonitrile. Le diméthyle formamide ainsi que le [1.1.1]propellane ont été employés en tant que précurseurs radicalaires.

Par conséquent, des traces de la pyridine souhaitée ont été observés. Or, d'une façon intéressante, un produit d'ouverture de cycle de [1.1.1]propellane a été détecté avec un rendement de 40% (Schéma 30).

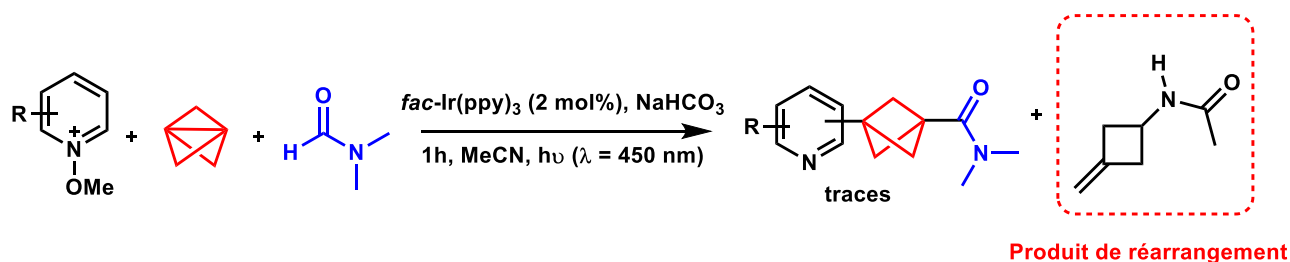


Schéma 30: La réarrangement du propellane sous les conditions de la réaction de Minisci

Considérons l'importance liée au produit de réarrangement de [1.1.1]propellane, nous nous sommes intéressés à élucider cette réactivité inattendue. C'est pourquoi, des études d'optimisation ont été réalisées en collaboration avec M. Mallaury Billoué, technicien au LCMT, Caen.

3.1. Réarrangement du [1.1.1] propellane

D'une façon intéressante, la réaction s'est avérée efficace en l'absence du photocatalyseur et de la base (Tableau 1, entrée 2, 3, 4), et n'exige pas d'activation photochimique (Tableau 1, entrée 5).

Par ailleurs, nous avons constaté une meilleure réactivité en utilisant des NMPs substitués par des groupements attracteurs d'électron tel que le 4-cyano pyridinium (Tableau 1, entrée 6, 57%). Cela s'explique par le fait que les NMPs déficitaires en électron possèdent un caractère accepteur d'électron élevé, ce qui favorise leur réaction avec le [1.1.1]propellane de départ.

De plus, et dans le but d'améliorer l'efficacité de la méthode, l'eau a été utilisé comme additif à la réaction. Ainsi, une augmentation du rendement a été observé (Tableau 1, entrée 7, 66%).

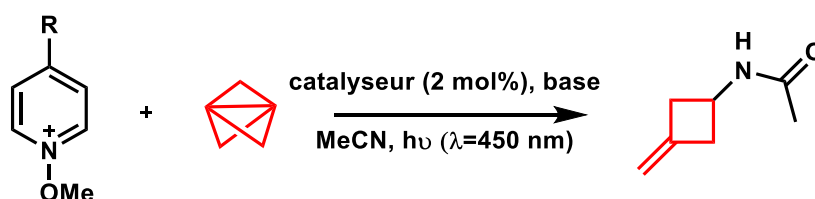
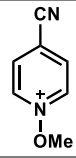


Tableau 1: Optimisation de la réaction de réarrangement

	NMPs	Photocatalyseur	Irradiation	Rendement %
1 ^a		<i>fac</i> -Ir	✓	40
2 ^a		--	✓	36%
3		<i>fac</i> -Ir	✓	38%
4		--	✓	42%
5		--	×	45%
6		--	×	57%

7 ^b		--	x	66%
^[a] : NaHCO ₃ comme base, ^[b] : H ₂ O comme additif				

En se basant sur ces résultats, nous avons démontré l'applicabilité de cette méthode avec des nucléophiles autres que l'acétonitrile. Par conséquent, des rendements modestes ont été obtenus en testant la pyrrolidinone, l'acétamide et le cyclopropyl amide (Schéma 31).

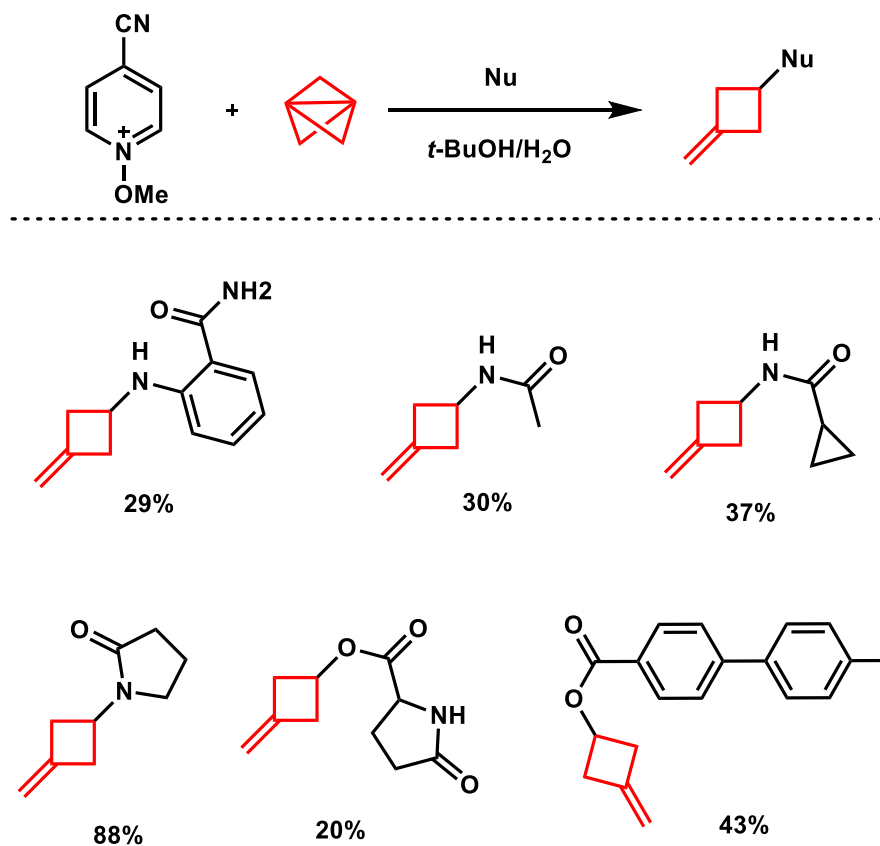


Schéma 31: La portée de la réaction de réarrangement de propellane

3.1.1. Mécanisme de la réaction de réarrangement

Sachant que le [1.1.1]propellane subit un réarrangement lors de la formation de cation bicyclopropyle correspondant, nous estimons que le sel de pyridinium réagit en tant que accepteur d'électron en présence du [1.1.1]propellane provoquant l'ouverture de cycle de ce dernier. Cette réactivité est favorisée en présence d'un nucléophile tel que l'acétonitrile, capable

de quencher le cation généré **10**. Finalement, une hydrolyse de l'intermédiaire **11** aboutit à la formation du *N*-(3-méthylencyclobutyl)acétamide (Schéma 32).

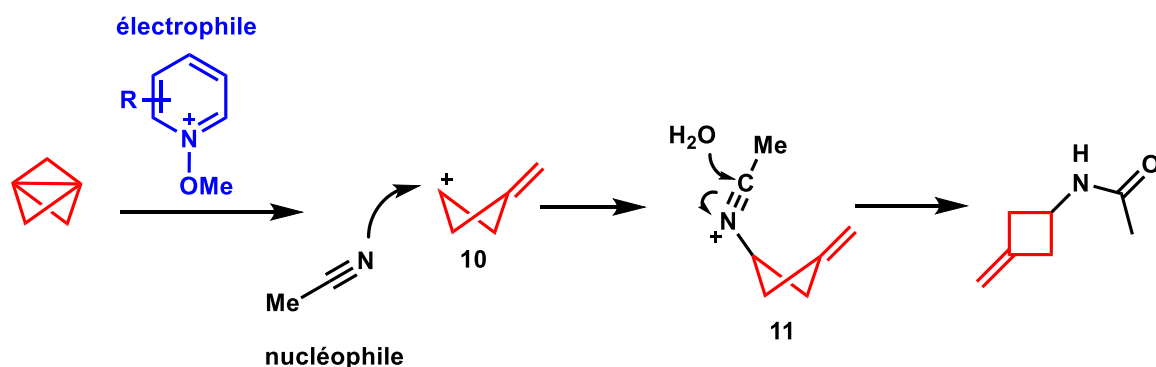


Schéma 32: Mécanisme proposé pour la réaction de réarrangement

Afin de démontrer la réactivité proposée, nous avons réalisé deux réactions de contrôle. En particulier, lors de l'utilisation du CD_3CN au lieu de l'acétonitrile, le produit **12** a été observé. D'autre part, le remplacement de l'eau par le D_2O aboutit à la formation de l'amide deutéré **13**. Ces résultats confirment le piégeage de carbocation intermédiaire **10** par l'atome d'azote de l'acétonitrile, et l'hydrolyse de l'intermédiaire **11** par l'eau (Schéma 33).

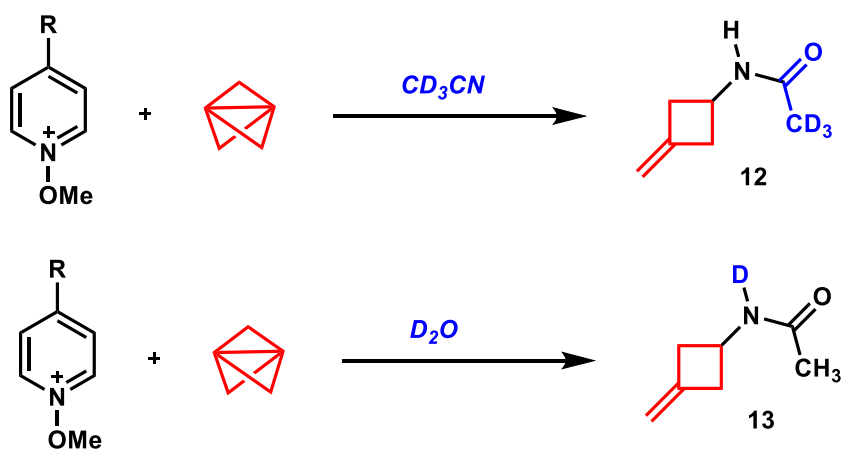


Schéma 33: Les tests de contrôle

En somme, les sels de *N*-méthoxy pyridinium employés comme précurseurs pour la réaction de Minisci réagissent aussi en tant qu'électrophiles sur le [1.1.1]propellane en présence d'un nucléophile tel que le MeCN.

3.2. Optimisation de la réaction de Minisci multicomposant

Ainsi, et dans le but d'orienter la réaction vers la fonctionnalisation des hétéroarènes, il est indispensable de sélectionner un nouveau solvant qui ne possède pas un caractère nucléophile.

À cet égard, des tests d'optimisation ont été effectués en utilisant le *N*-méthoxy-4-méthylpyridinium, le [1.1.1]propellane et le DMF comme sources radicalaires, en présence de NaHCO₃ et du catalyseur *fac*-Ir(ppy)₃ sous irradiation par la lumière bleue.

3.2.1. Effet du solvant

Par conséquent, un rendement de 11% de la pyridine souhaitée a été obtenue en utilisant le DCM comme solvant (Tableau 2, entrée 1). Cependant, des traces de produit en question ont été observés en testant le *t*-BuOH, un mélange *t*-BuOH/H₂O, H₂O, DCE, AcOEt ou le DMSO comme solvant (Tableau 2, entrée 2-7).

D'une façon intéressante, l'utilisation de DMF en tant que solvant et source de radicaux assure une conversion totale vers la pyridine désirée **14** (Tableau 2, entrée 8).

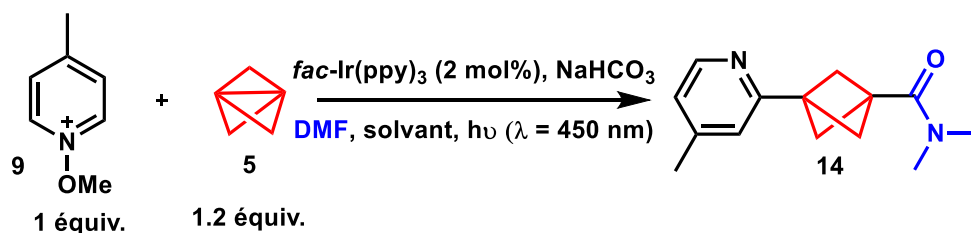


Tableau 2: le criblage de solvant de la réaction à trois composant de Minisci

	Solvant	Rendement [%]
1	DCM	11
2	<i>t</i> -BuOH	traces
3	<i>t</i> -BuOH/H ₂ O	traces
4	H ₂ O	traces

5	DCE	6
6	AcOEt	traces
7	DMSO	traces
8	DMF	>99%

3.2.2. Effet du catalyseur

D'autres essais d'optimisation ont révélé une réactivité catalytique de l'éosine Y comparable à celle observée avec le *fac*-Ir(ppy)₃ (Tableau 4, entrée 2). Néanmoins, l'utilisation du Ru(ppy)₃²⁺ en tant que photocatalyseur a entraîné la formation des produits secondaires avec 61% du produit souhaité (Tableau 4, entrée 3).

Plus important encore, l'absence du photocatalyseur n'avait pas d'effet remarquable sur l'efficacité de la méthode étant donné qu'un rendement de 94% de la pyridine **10** a été obtenue (Tableau 3, entrée 4). D'autre part la réaction effectuée dans le noir permet la formation du 72 % de rendement (Tableau 3, entrée 5).

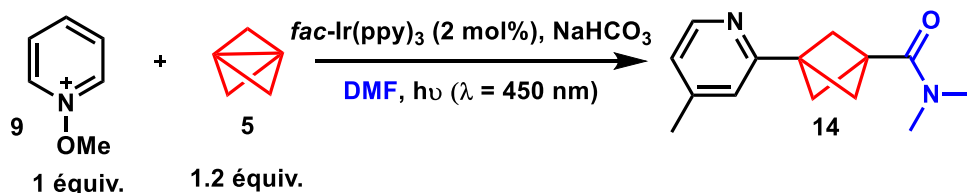


Tableau 3: Optimisation des conditions réactionnelles de la réaction de Minisci multicomposant

	Photocatalyseur	Rendement
1	<i>fac</i> -Ir(ppy) ₃	>99
2	Eosine Y	>99
3	Ru(ppy) ₃ ²⁺	61
4^a	---	94

5 ^b	---	72

a : réaction irradiée par la lumière bleue, b : réaction effectuée dans le noir

À la lumière de ces résultats, nous avons mené un suivie cinétique afin d'étudier l'effet du catalyseur ainsi que l'activation photochimique sur l'avancement de la réaction.

Ainsi, la réaction catalysée par le *fac*-Ir(ppy)₃ a montré une réactivité intéressante, du fait qu'un rendement quantitatif en BCP arylé a été obtenue après 30 min d'irradiation (Figure 1, ligne bleu). D'autre part, la réaction photoinduite en absence du catalyseur (Figure 1, ligne orange) a permis l'obtention du 26% de rendement dans le même intervalle du temps (30 min). Cependant, l'irradiation du milieu réactionnel pendant une heure conduit à une conversion de 96% en produit désiré.

Le test réalisé sans irradiation s'est avéré moins efficace, et nécessite 4 heures pour aboutir à une conversion totale du sel de pyridinium et un rendement de 75% en BCP arylé (Figure 1, ligne gris).

En se basant sur ces résultats, nous avons choisi d'effectuer la réaction multicomposant de Minisci sous activation photochimique en absence de photocatalyseur. Ce protocole a pour avantage d'assurer un rendement quasi quantitatif dans un temps d'irradiation court, sans l'intervention d'un photocatalyseur.

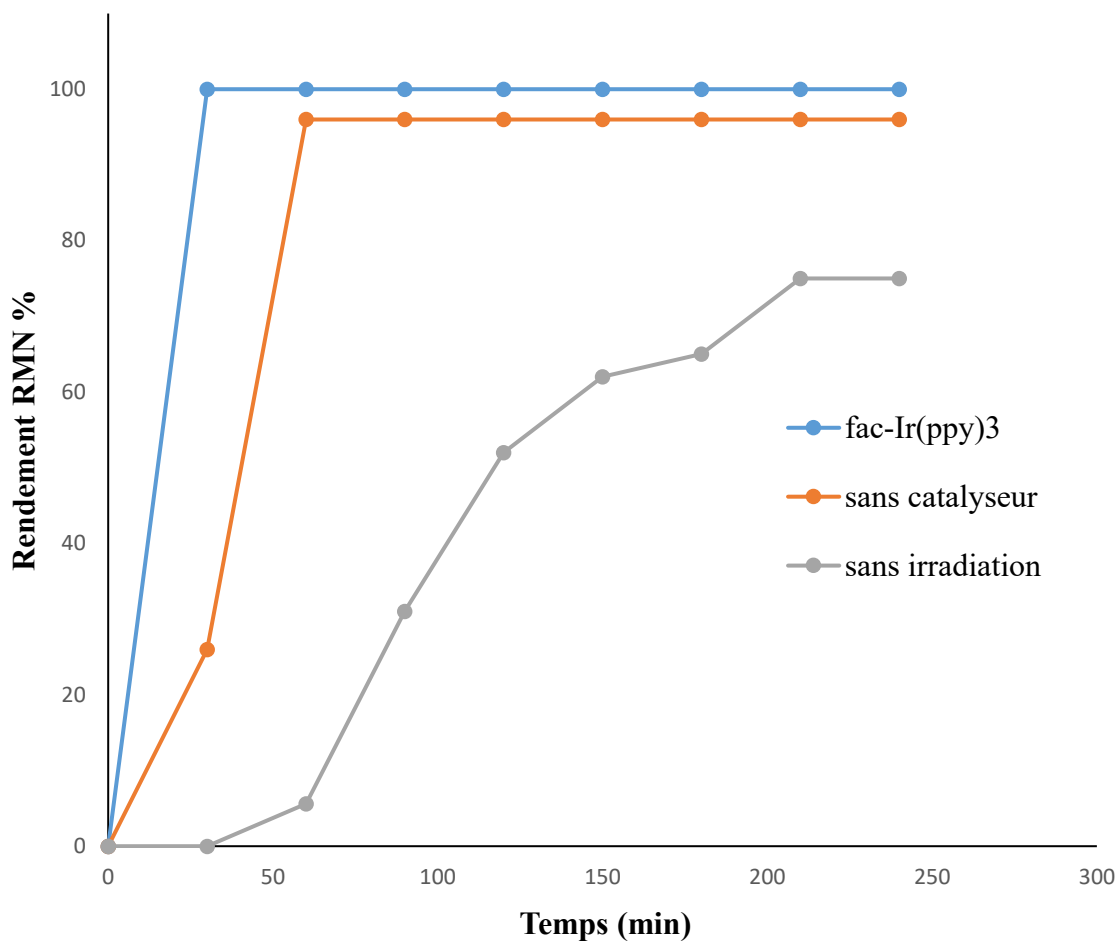


Figure 1: Suivre cinétique de la réaction à trois composantes développées

3.2.3. Effet de la base :

Le criblage de base a révélé une réactivité similaire lors de l'utilisation de NaHCO_3 ou de K_2CO_3 dans la réaction (Tableau 4, entrée 1 et 2 ; 96, 93%). Ce rendement a légèrement diminué dans le cas de NaOAc (Tableau 4, entrée 3, 76%) ainsi que de DABCO (Tableau 4, entrée 4, 62%). D'autre part, le carbazol a montré efficacité inférieure (Tableau 4, entrée 5, 50%) et le K_2HPO_4 s'est avéré incompatible avec la réaction du fait que 20% de produit souhaité ont été obtenues (Tableau 4, entrée 6).

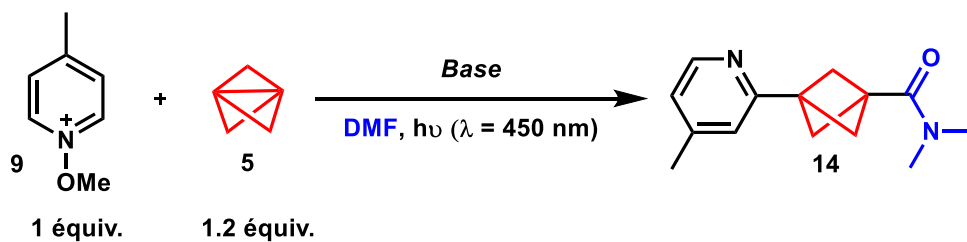
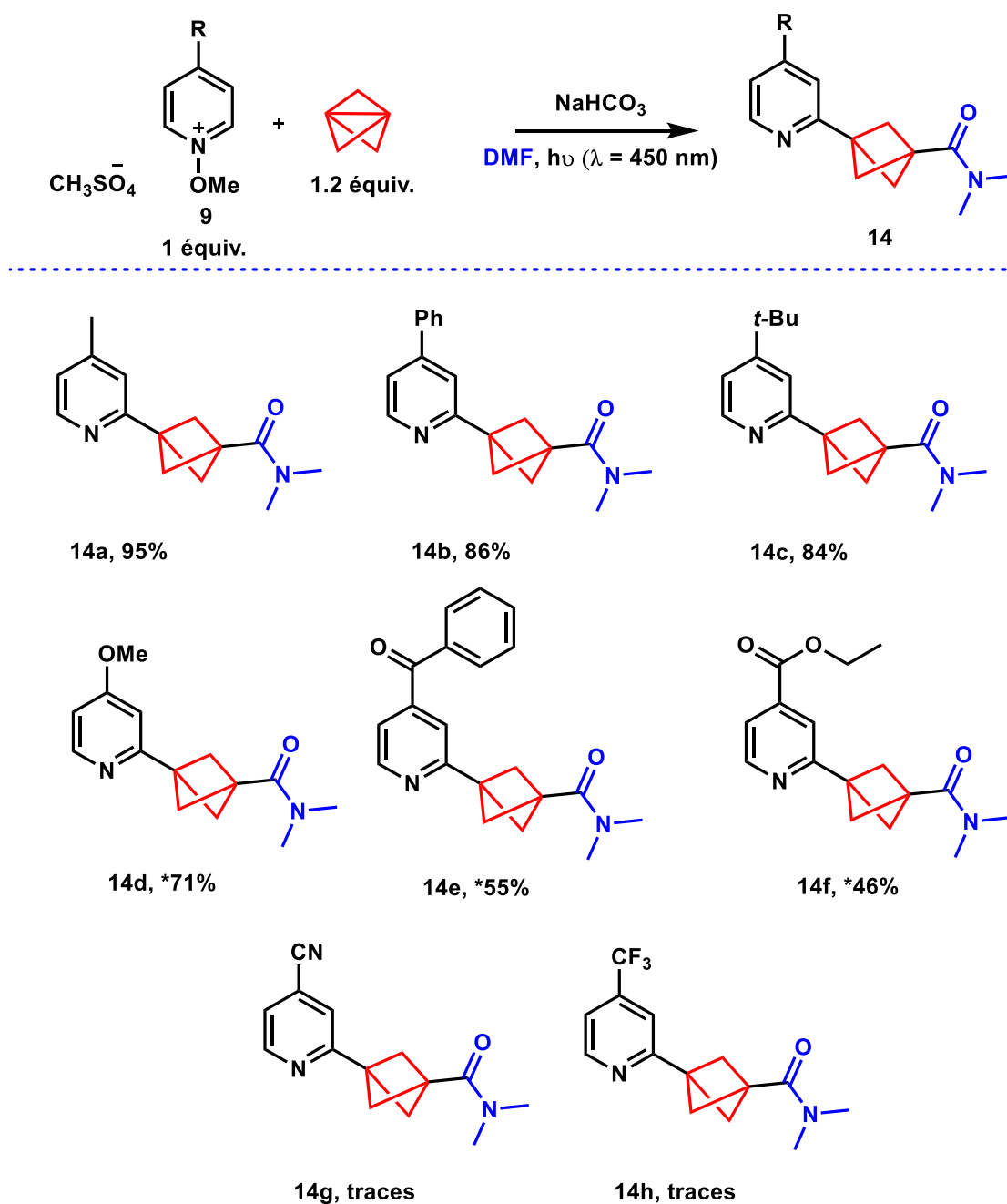


Tableau 4: Effet de la base dans la réaction de Minisci multicomposant

	Base	Solvant	Rendement [%]
1	NaHCO ₃	DMF	96
2	K ₂ CO ₃	DMF	93
3	NaOAc	DMF	76
4	DABCO	DMF	62
5	carbazole	DMF	50
6	K ₂ HPO ₄	DMF	20

3.3. La portée de la réaction

Ensuite nous avons examiné l'applicabilité de la méthode en testant plusieurs sels de *N*-méthoxy pyridinium.

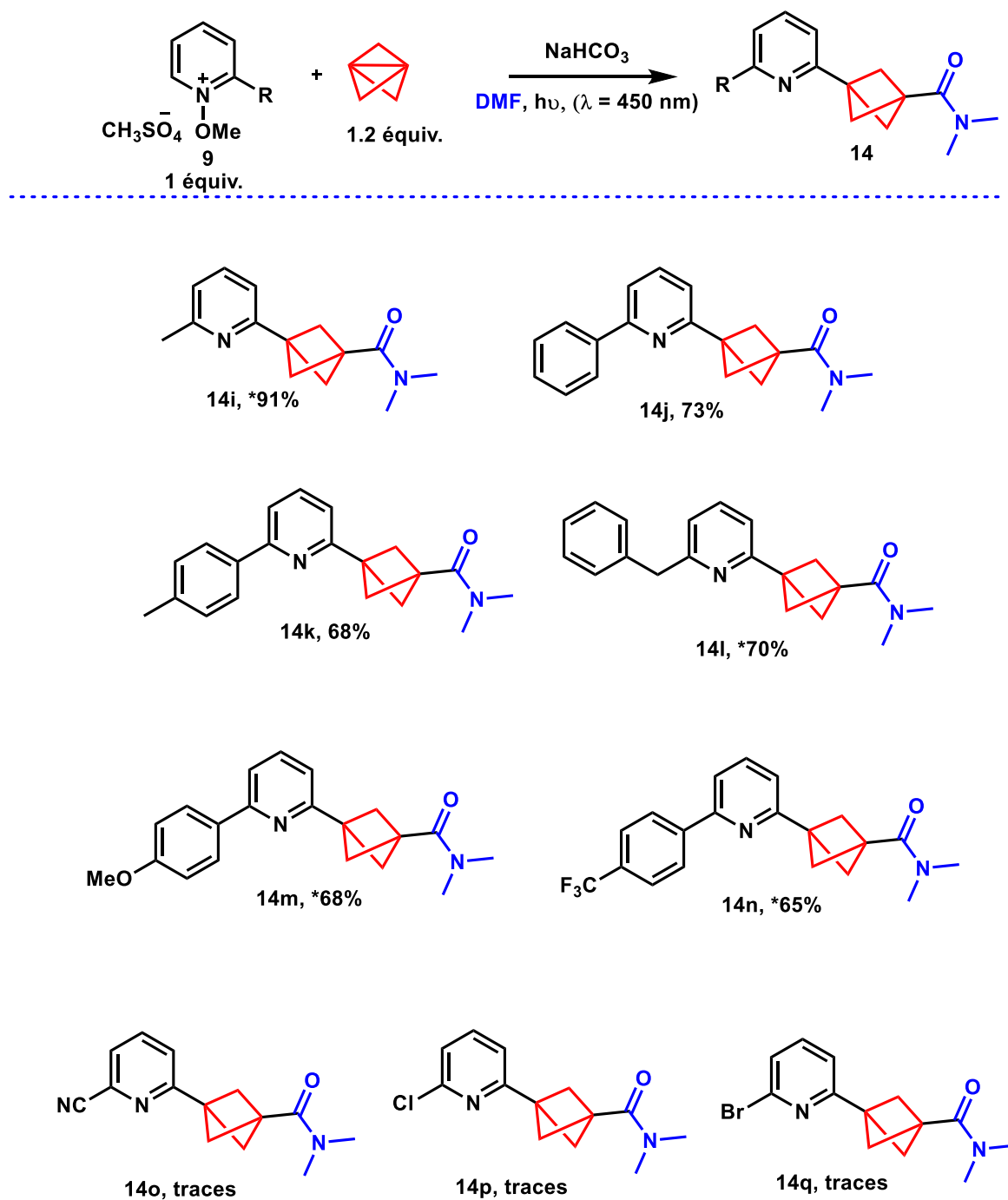


*Rendement déterminé par ^1H RMN en se référant sur le tétrachloroéthane comme étalon interne

Schéma 34: L'étendue des pyridines substituées en para

Par exemple, les pyridines substituées en position C4 par des groupements électrodonneurs tels que le phényle, le *tert*-butyle et le méthoxy ont été fonctionnalisées par le bicyclopentylamide avec des bon rendements (Schéma 34, **14a-d** : 71%-95%). Cependant, les pyridiniums carbonylés réagissent avec des rendements modérés sous les conditions réactionnelles développé (Schéma 34, **14e**, **14f** : 55%, 46%). Toutefois, cette réaction se trouve incompatible

avec les pyridines portant des groupements électroattracteurs comme la 4-cyano et la 4-trifluorométhyl pyridine (Schéma 34, **14g**, **14h**).



*Rendement déterminé par ^1H RMN en se référant sur le tétrachloroéthane comme étalon interne

Schéma 35: L'étendue des pyridines substituée en ortho

Également, le [1.1.1]propellane a été couplé avec différentes pyridines substituées en position C2 comme la 2-méthyl pyridine (Schéma 35, **14h**, 91%) et des dérivés de 2-phényl pyridine **14i** tel que le tolyl **14j**, tosyl **14k**, para méthoxy et paratriméthylphényle (**14l**, **14m**) (Schéma 35, 73-65%). En revanche, la 2-cyano pyridine (Schéma 35, **14n**) ainsi que les pyridines halogénées n'ont montré aucune réactivité avec le [1.1.1]propellane (Schéma 35, **14o**, **14p**).

Il est important de noter que dans le cas des pyridiniums substitués en position C2, la régiosélectivité de la réaction n'a pas été contrôlée.

Enfin, nous avons testé la compatibilité de la méthode en employant d'autres sources de radicaux tel que le diéthyle et le diisopropyl formamide. Par conséquent, les produits de substitution souhaités ont été observés, ce qui indique qu'une très large portée de la réaction pourrait être obtenue par le couplage d'une variété de source de radicaux ainsi que des sels de pyridinium au noyau bicyclopentyl.

3.4. Limitations de la réaction

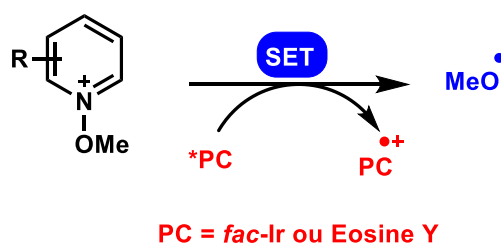
Malgré l'efficacité démontrée de la réaction d'hétéroarylation photo-induite du [1.1.1]propellane, cette méthode souffre d'un problème de séparation de l'hétéroarène souhaité des traces de sous-produits. C'est pourquoi, la purification des molécules obtenues ainsi que l'arylation des autres sels de pyridiniums et de quinoliniums sont en cours de développement dans notre laboratoire.

4. Études mécanistiques

La réduction de sel de pyridinium constitue l'étape clef de la réaction de Minisci en question, dont le radical méthoxy est généré. Ce dernier est à l'origine de la formation du radical cétyl à

partir du DMF via un transfert d'hydrogène, afin d'effectuer l'attaque radicalaire subséquent sur le [1.1.1]propellane (Schéma 36). De ce fait, nous estimons que le rôle du photocatalyseur dans cette réaction est limité à l'étape d'amorçage, puis la propagation radicalaire assure la continuité du mécanisme. Par conséquent, si la réduction de pyridinium **9a** ($E^{\circ}_{\text{red}} : -0.98 \text{ V vs SCE}$) prend lieu en absence du catalyseur, la réaction peut procéder aisément vers la formation du produit souhaité (Schéma 36).

Réaction photocatalytique



Réaction photochimique

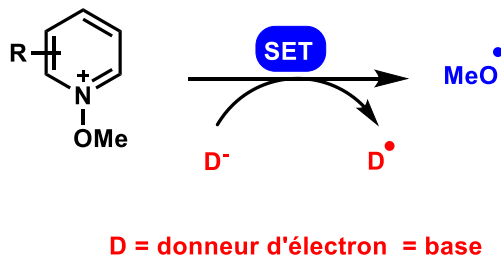


Schéma 36: La réduction des NMPs sans catalyseur

Tenant compte du caractère donneur d'électron de la base, et en référence à nos études précédentes⁴⁴ et le travail récent de Hong *et al.*,⁴⁵ nous proposons que la réduction du NMP prend lieu suite à la formation d'un complexe à transfert de charge (EDA) entre le sel de pyridinium électrophile et le NaHCO_3 riche en électron, favorisant ainsi le transfert monoélectronique intramoléculaire.

4.1. Le complexe à transfert de charge

Les complexes donneur-accepteur d'électrons, connus aussi comme complexes à transfert de charge (EDA), constituent des entités moléculaires actives, capable de promouvoir des transformations chimiques en absence de catalyseur.⁴⁶

La formation du complexe à transfert de charge consiste à l'association d'un substrat accepteur d'électrons **A** (acide de Lewis) et d'une molécule donneuse d'électron **D** (bases de Lewis) pour provoquer la formation d'une nouvelle agrégation moléculaire à l'état fondamental, appelée complexe donneur-accepteur d'électrons (EDA).⁴⁷ La formation de ces complexes est souvent caractérisée par un changement de couleur.⁴⁸

En effet, Les propriétés physiques et chimiques d'un complexe EDA sont différentes de celles des substrats de départ. En d'autres termes, même si les composés **A** et **D** n'absorbent pas la lumière visible, le complexe EDA résultant peut être photosensibilisateur (Schéma 37).

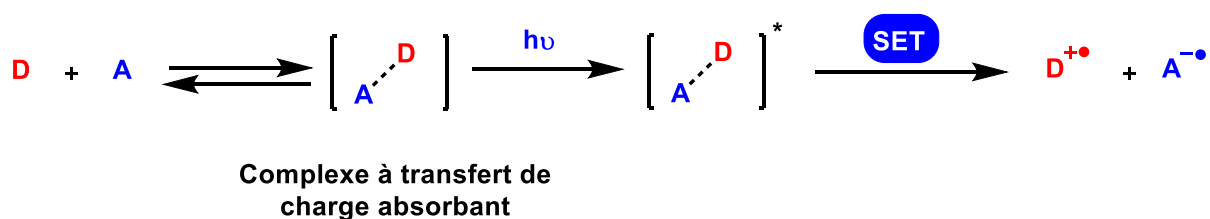


Schéma 37: Les complexes à transfert de charge

Par conséquent, l'irradiation par la lumière d'un complexe EDA absorbant, aboutit à l'excitation de ce dernier, ce qui peut déclencher le processus de transfert intramoléculaire monoélectronique (SET) afin de générer une paire des radicaux ions caractérisés par une séparation de charge (Schéma 37).⁴⁹

4.1.1. Les complexes EDA en chimie organique

L'efficacité des complexes à transfert de charge formés à partir des sels de pyridinium dans les réactions photochimiques a suscité l'intérêt d'un grand nombre de chimistes.^{50,51}

C'est ainsi que, notre groupe a démontré en 2017 qu'un catalyseur donneur d'électron (l'éosine Y), présent à l'état fondamental, peut être associé au sel de *N*-ethoxy pyridinium dans un complexe à transfert de charge, dont la formation a été confirmée par des analyses spectroscopiques UV-vis et RMN. L'excitation de ce complexe par la lumière visible induit un transfert monoélectronique entre les deux partenaires, provoquant ainsi la réduction du sel de pyridinium et la génération du radical éthoxy. Ce dernier, étant un agent de transfert d'hydrogène puissant, assure la génération des autres espèces radicalaires dans le milieu réactionnel et la réalisation de la réaction (Schéma 38).⁴⁴

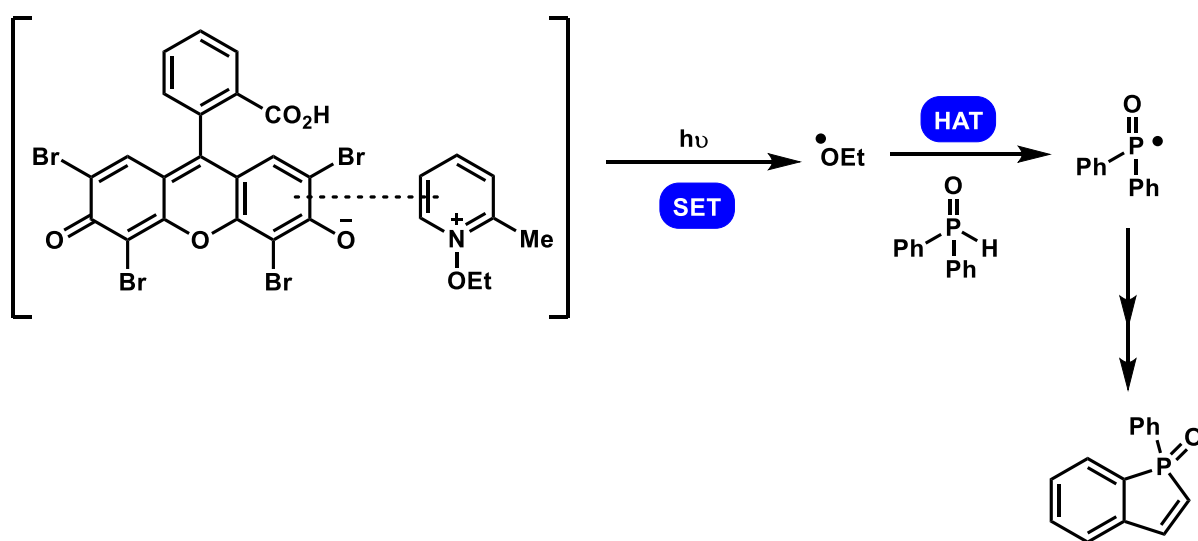


Schéma 38: La génération du radical éthoxy via un complexe EDA

Hong a récemment décrit une réaction de Minisci photoinduite sans photocatalyseur. Cette méthode se base sur la formation d'un complexe à transfert de charge photoabsorbant entre le sel de *N*-aminopyridinium et l'anion Br⁻ en tant que donneur d'électron, afin de promouvoir l'alkylation régiosélective des dérivés pyridiniques (Schéma 39).⁴⁵

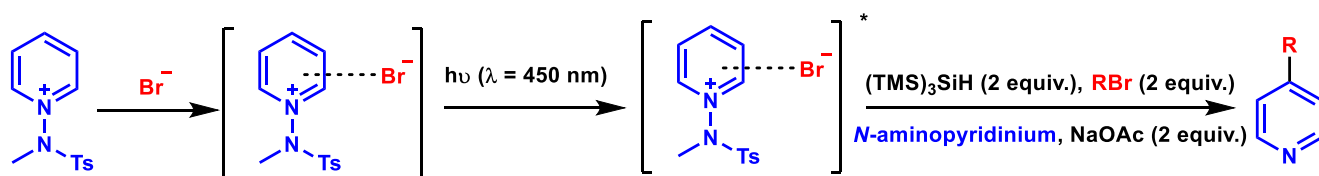


Schéma 39: Alkylation régiosélective des pyridines via la formation d'un complexe EDA

4.1.2. Mise en évidence du complexe à transfert de charge

Dans le but de démontrer l'hypothèse de la formation d'un complexe à transfert de charge entre le sel de NMP et la base NaHCO_3 dans la réaction de Minisci multicomposant développée, des mesures UV-Vis ont été effectués :

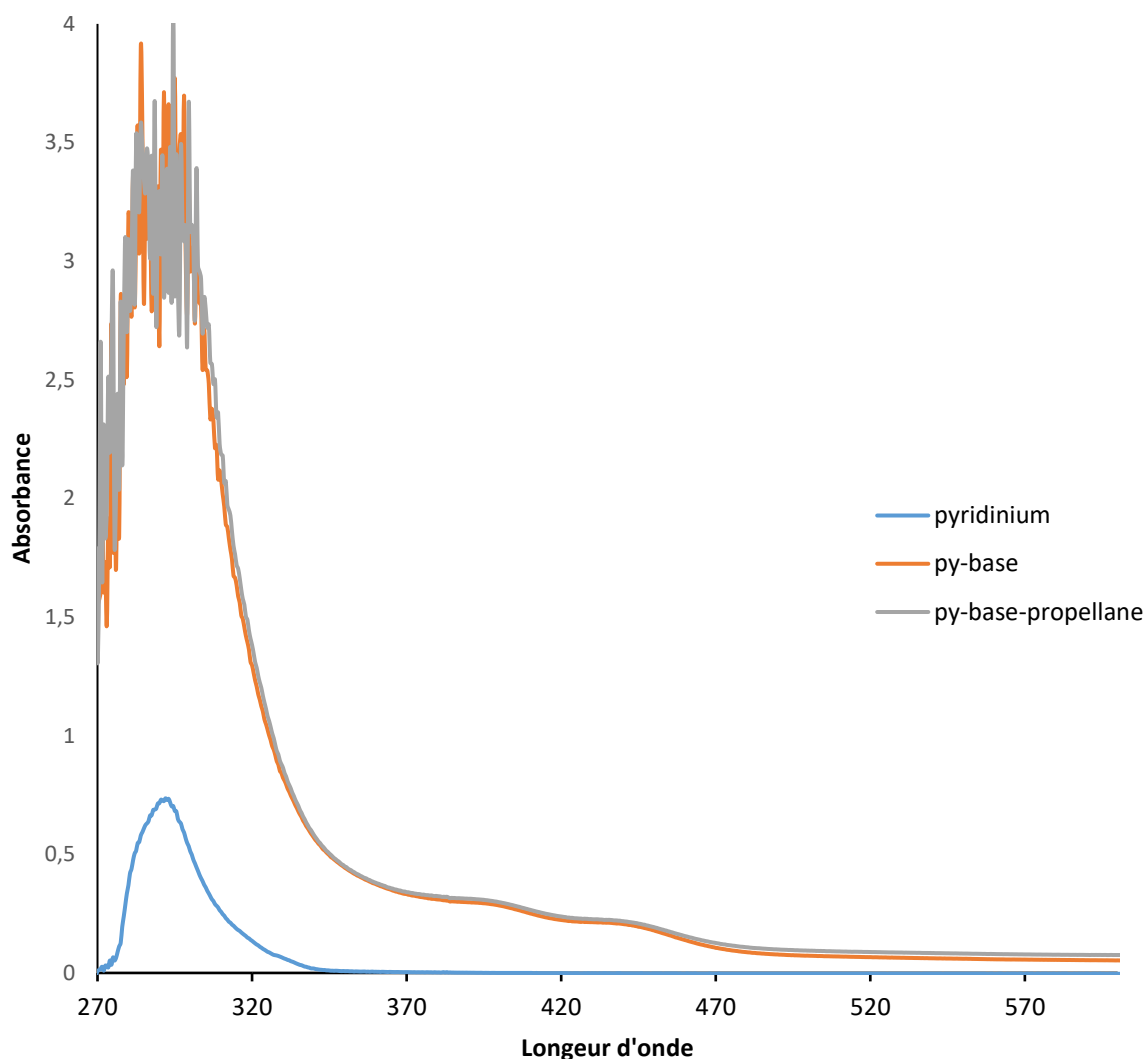


Figure 2: Mesures UV-Vis du complexe EDA formé entre le NMP et la base

La mesure de l'absorbance d'une solution de *N*-méthoxy-4-méthylpyridinium méthylsulfate dans le DMF montre que cette molécule est transparente à la lumière visible, mais absorbe légèrement dans la zone UV (Figure 2, courbe bleue).

En revanche, l'ajout du NaHCO_3 à la solution de pyridinium amplifie l'absorbance dans les UV d'une manière remarquable et faire apparaître une bande d'absorbance dans la zone de la lumière bleue (Figure 2, courbe orange). Cette variation indique qu'une nouvelle espèce a été formée suite à une interaction entre le pyridinium et la base. Ces résultats attestent que le complexe EDA en question est absorbant dans la zone de la lumière bleue.

D'autre part, l'addition du [1.1.1]propellane à la solution n'entraîne aucune modification dans le spectre d'absorption ce qui signifie que ce dernier n'entre pas en interaction avec le complexe en question (Figure 2, courbe grise).

Dans un deuxième lieu, nous avons appliqué la méthode de job pour les variations continues afin de déterminer la stœchiométrie du complexe EDA formé durant la réaction de Minisci.

4.1.3. La courbe de Job

Job a montré que la complexation binaire entre deux composés, un donneur d'électron **D** et l'autre accepteur d'électron **A**, peut être confirmé lors de la détermination de la stœchiométrie du complexe formé. Dans ce contexte, des échantillons dont le ratio NaHCO_3 /pyridinium varie de 0% - 100% ont été préparés dans le DMF. Les mesures UV-Visible de ces derniers ont montré une amplification de l'intensité d'absorbance apparue dans la zone de la lumière visible en fonction de la quantité de base ajouté (de 0% jusqu'à 50%) (Figure 3).

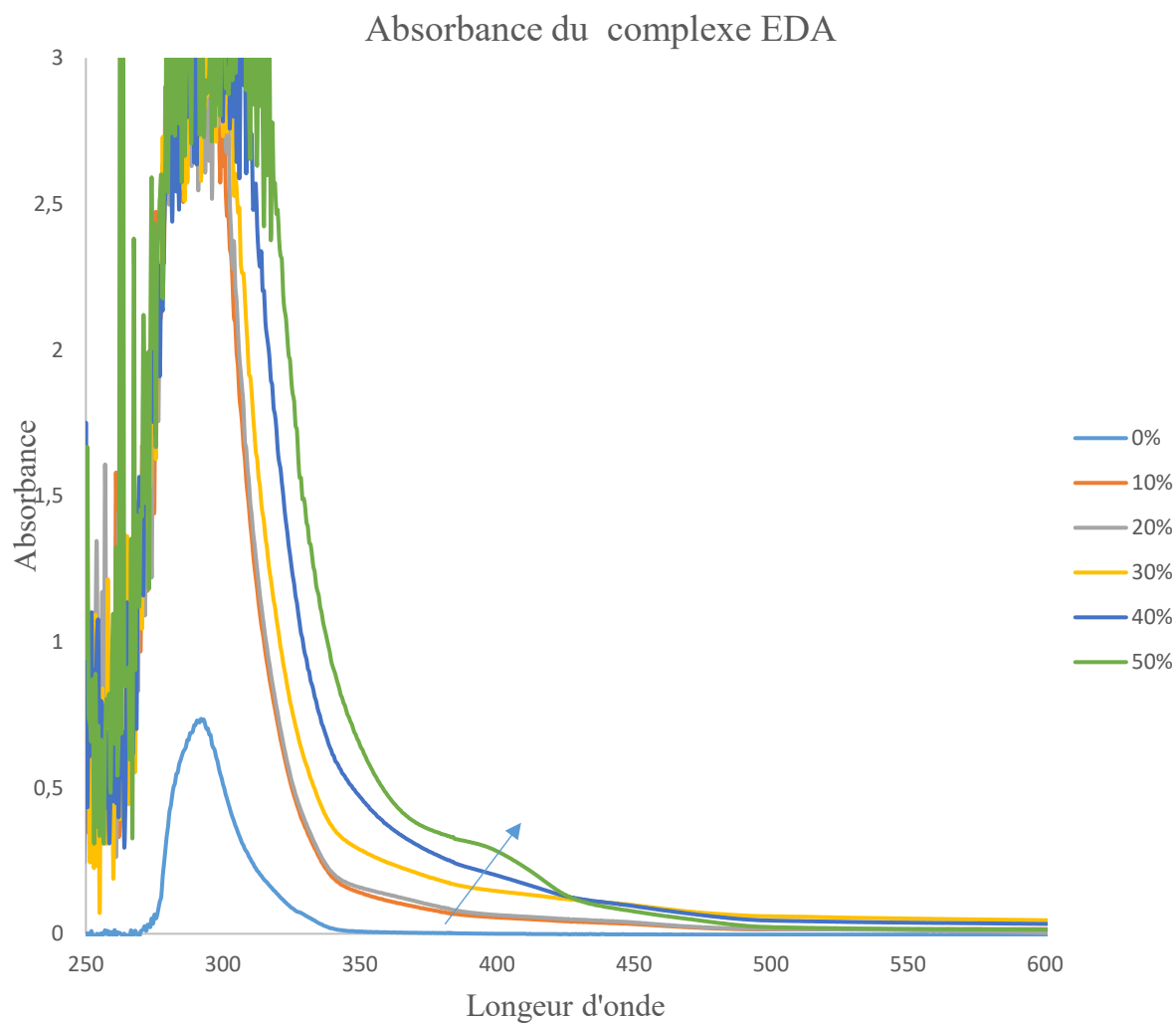


Figure 3: L'augmentation de l'intensité de l'absorbance du complexe EDA en fonction de la quantité de la base ajoutée

En se référant à ces résultats, la courbe de Job a été tracée. Par conséquent, une courbe symétrique a été obtenue dont l'absorption maximale est observée pour le mélange équimolaire de la base et du sel de pyridinium, ce qui démontre la formation d'un complexe stœchiométrique (Figure 4).

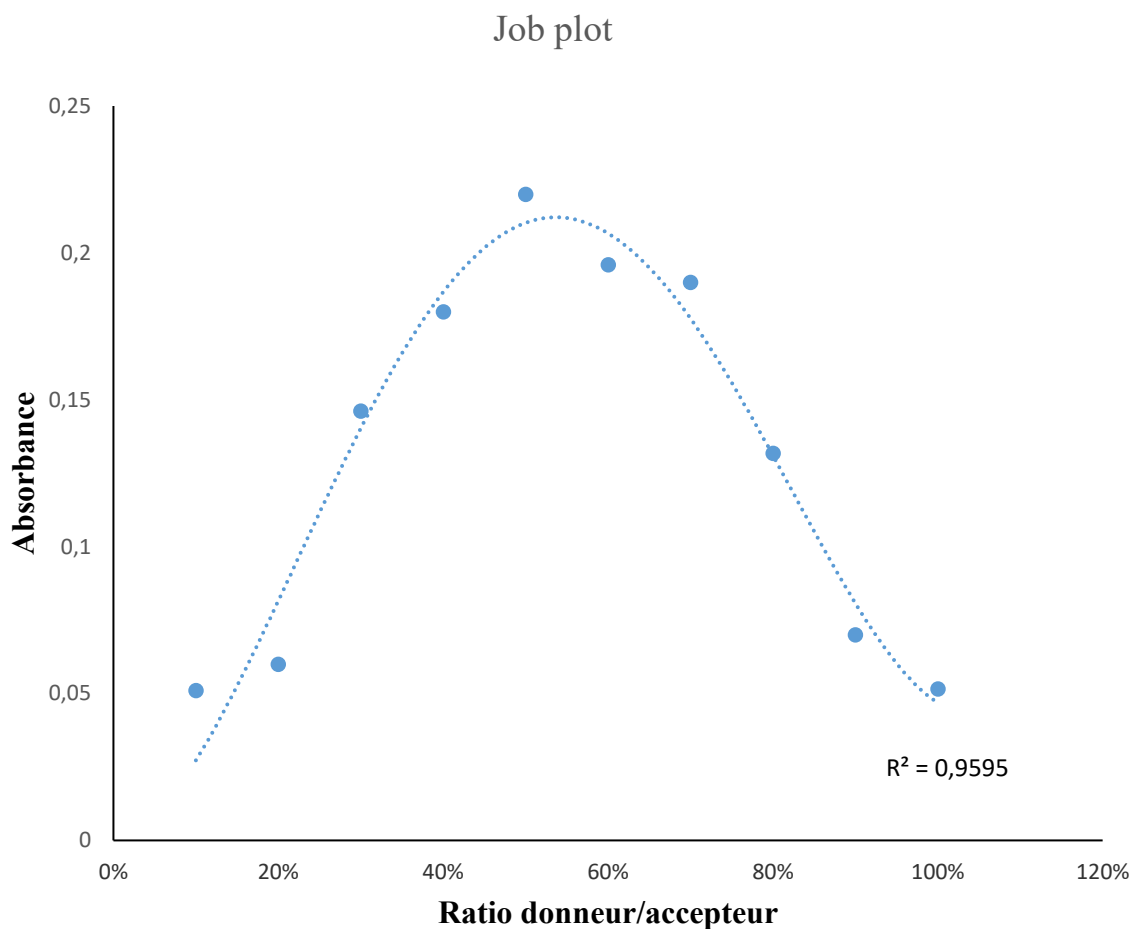


Figure 4: la courbe de Job

4.2. La détermination du rendement quantique de la réaction

En analogie avec le mécanisme décrit dans le chapitre précédent, nous estimons qu'il existe deux scénarios par lesquelles notre nouvelle réaction de Minisci multicomposant procède. Le premier consiste à la formation du radical méthoxy à partir du complexe EDA décrit ci-dessus. Le radical méthoxy serait capable ainsi d'amorcer la génération des autres radicaux selon un mécanisme de propagation radicalaire.

L'autre possibilité est la génération de chaque radical méthoxy lors d'un transfert monoélectronique vers le pyridinium suite à l'excitation d'un complexe EDA.

Dans le but d'élucider le mécanisme réactionnel en jeu, un calcul du rendement quantique de la réaction a été effectué.^{52,53} Par conséquent, une valeur de 24 a été obtenue. Ceci signifie que, pour un complexe à transfert de charge excité, 24 molécules de pyridines fonctionnalisées sont produites, ce qui démontre le passage par un mécanisme de propagation radicalaire en chaîne.

4.3. Mécanisme réactionnel

Sur la base de ces observations, nous proposons le mécanisme réactionnel suivant :

Lors de l'excitation du complexe à transfert de charge formé entre la base NaHCO_3 et le sel de *N*-méthoxy pyridinium, un transfert monoélectronique intramoléculaire prend lieu afin de réduire le sel de pyridinium et libérer le radical méthoxy. Par conséquent, le radical $\text{MeO}^\bullet$ effectue un transfert d'hydrogène du diméthylformamide en formant le radical cétyle respectif (Schéma 40). Ce radical s'additionne sur le [1.1.1]propellane en provoquant le clivage de la liaison centrale tendue et la formation du radical bicyclopentyl **15**. Étant un radical nucléophile, **15** réagit facilement avec le sel de pyridinium déficitaire en électron selon le processus de Minisci pour former la pyridine radical cation **16**. Une déprotonation subséquente de **16** par la base entraîne la génération de **17**, qui, lors d'un clivage de la liaison N-OMe, abouti à la formation de la pyridine fonctionnalisée désirée **14** et une autre molécule de $\text{MeO}^\bullet$ selon un processus de propagation radicalaire en chaîne (Schéma 40).

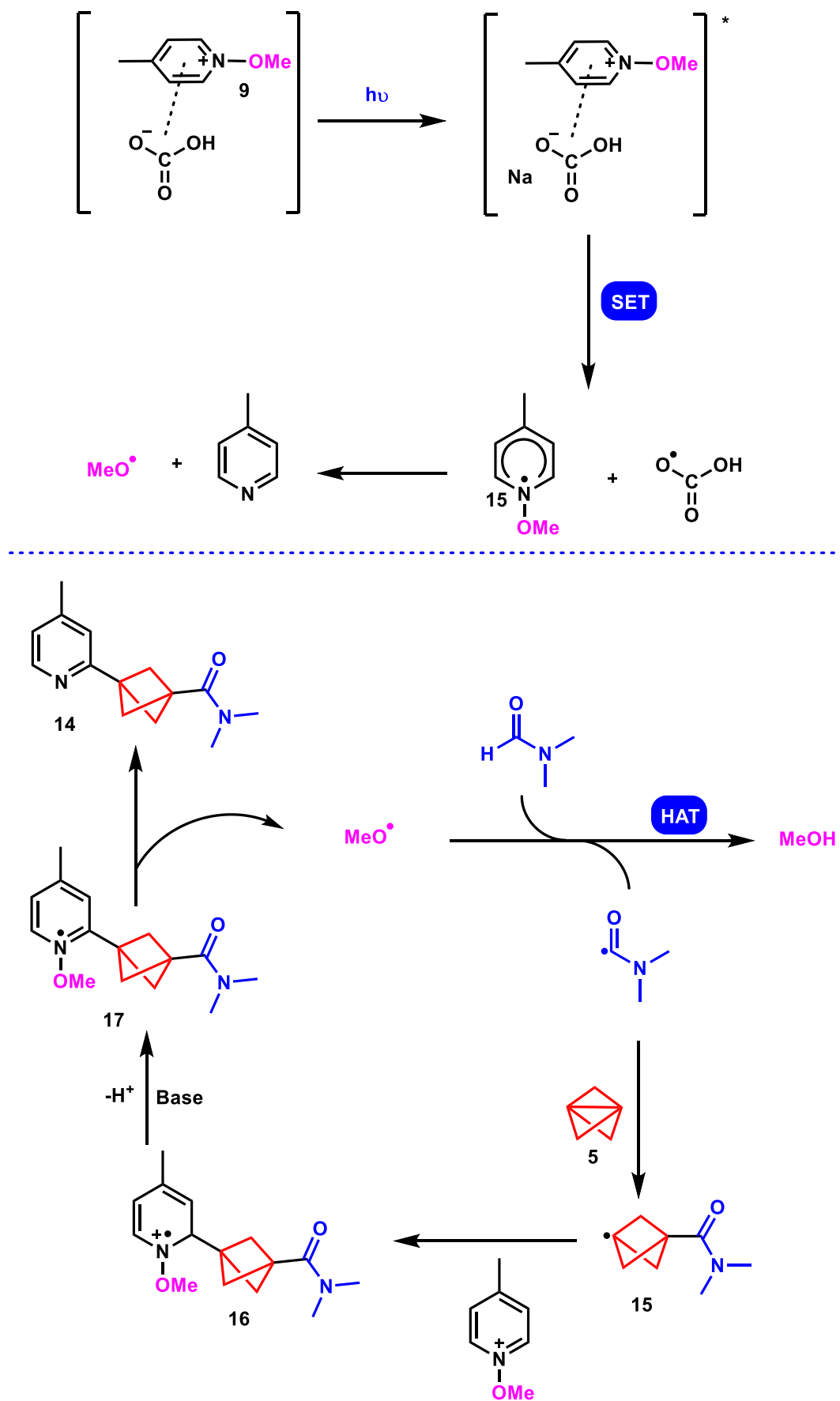


Schéma 40: Le mécanisme proposé pour la réaction de Minisci multicomposant

5. Conclusion

Nous avons étudié dans ce chapitre, la réactivité du [1.1.1]propellane en présence du sel de *N*-méthoxypyridinium. En effet, nous avons décrit des protocoles simples, qui n'exigent pas l'utilisation d'un catalyseur, et qui facilitent l'accès à des structures moléculaires importantes tels que le BCP et le méthylèncyclobutyle.

Dans un premier lieu, nous avons démontré que le sel de *N*-méthoxypyridinium peut réagir en tant qu'électrophile avec le [1.1.1]propellane lorsqu'il est associé à un nucléophile, provoquant ainsi la formation des méthylèncyclobutyles fonctionnalisés lors d'un réarrangement intramoléculaire des cations intermédiaires.

D'autre part, nous avons développé une approche multicomposant de la réaction de Minisci en remplaçant les oléfines classiquement utilisées par le bicyclopentyl ayant des applications biologiques importantes. Cette nouvelle réaction photochimique, se base sur la formation d'un complexe à transfert de charge entre le sel de *N*-méthoxypyridinium et le NaHCO₃, dont sa présence a été confirmé par des mesures spectroscopiques. Cette méthode non catalysée, et qui procède en présence d'une base disponible à faible coût (NaHCO₃), peut faciliter l'accès à une large gamme de bicyclopentyls bifonctionnalisés sachant qu'elle est applicable à divers précurseurs radicalaires (formamides) ainsi qu'à une variété de sels de pyridinium.

6. Références

- (1) Plesniak, M. P.; Huang, H.-M.; Procter, D. J. Radical Cascade Reactions Triggered by Single Electron Transfer. *Nature Reviews Chemistry* **2017**, *1* (10), 1–16. <https://doi.org/10.1038/s41570-017-0077>.

- (2) Li, T.; Liang, K.; Zhang, Y.; Hu, D.; Ma, Z.; Xia, C. Three-Component Minisci Reaction with 1,3-Dicarbonyl Compounds Induced by Visible Light. *Org. Lett.* **2020**, *22* (6), 2386–2390. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.0c00584>.
- (3) Antonietti, F.; Mele, A.; Minisci, F.; Punta, C.; Recupero, F.; Fontana, F. Enthalpic and Polar Effects in the Reactions of Perfluoroalkyl Radicals. *Journal of Fluorine Chemistry* **2004**, *125* (2), 205–211. <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2003.07.012>.
- (4) Liu, Z.; Liu, Z.-Q. An Intermolecular Azidoheteroarylation of Simple Alkenes via Free-Radical Multicomponent Cascade Reactions. *Org. Lett.* **2017**, *19* (20), 5649–5652. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.7b02788>.
- (5) McCallum, T.; Barriault, L. Direct Alkylation of Heteroarenes with Unactivated Bromoalkanes Using Photoredox Gold Catalysis. *Chem. Sci.* **2016**, *7* (7), 4754–4758. <https://doi.org/10.1039/C6SC00807K>.
- (6) Zheng, D.; Studer, A. Asymmetric Synthesis of Heterocyclic Γ -Amino-Acid and Diamine Derivatives by Three-Component Radical Cascade Reactions. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58* (44), 15803–15807. <https://doi.org/10.1002/anie.201908987>.
- (7) Li, T.; Liang, K.; Zhang, Y.; Hu, D.; Ma, Z.; Xia, C. Three-Component Minisci Reaction with 1,3-Dicarbonyl Compounds Induced by Visible Light. *Org. Lett.* **2020**, *22* (6), 2386–2390. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.0c00584>.
- (8) Yi, J.; Badir, S. O.; Alam, R.; Molander, G. A. Photoredox-Catalyzed Multicomponent Petasis Reaction with Alkyltrifluoroborates. *Org. Lett.* **2019**, *21* (12), 4853–4858. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.9b01747>.
- (9) Kaszynski, P.; Michl, J. A Practical Photochemical Synthesis of Bicyclo[1.1.1]Pentane-1,3-Dicarboxylic Acid. *J. Org. Chem.* **1988**, *53* (19), 4593–4594. <https://doi.org/10.1021/jo00254a038>.

- (10) Protodediazoniation of an Aryldiazonium ion
https://www.ch.ic.ac.uk/ectoc/papers/74/ECTOC_introduction.html (accessed Jul 24, 2020).
- (11) DiLabio, G. A.; Franchi, P.; Lanzalunga, O.; Lapi, A.; Lucarini, F.; Lucarini, M.; Mazzonna, M.; Prasad, V. K.; Ticconi, B. Hydrogen Atom Transfer (HAT) Processes Promoted by the Quinolinimide- *N* -Oxyl Radical. A Kinetic and Theoretical Study. *J. Org. Chem.* **2017**, 82 (12), 6133–6141. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.7b00687>.
- (12) Dilmaç, A. M.; Spuling, E.; de Meijere, A.; Bräse, S. Propellanes-From a Chemical Curiosity to “Explosive” Materials and Natural Products. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56 (21), 5684–5718. <https://doi.org/10.1002/anie.201603951>.
- (13) Augenstein, T.; Breher, F. Die Ästhetik der [1.1.1]Propellane. *Nachr. Chem.* **2014**, 62 (12), 1169–1174. <https://doi.org/10.1002/nadc.201490416>.
- (14) Wiberg, K. B.; Walker, F. H. [1.1.1]Propellane. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104 (19), 5239–5240. <https://doi.org/10.1021/ja00383a046>.
- (15) Levin, M. D.; Kaszynski, P.; Michl, J. Bicyclo[1.1.1]Pentanes, [*n*]Staffanes, [1.1.1]Propellanes, and Tricyclo[2.1.0.0^{2,5}]Pentanes. *Chem. Rev.* **2000**, 100 (1), 169–234. <https://doi.org/10.1021/cr990094z>.
- (16) Locke, G. M.; Bernhard, S. S. R.; Senge, M. O. Nonconjugated Hydrocarbons as Rigid-Linear Motifs: Isosteres for Material Sciences and Bioorganic and Medicinal Chemistry. *Chem. Eur. J.* **2019**, 25 (18), 4590–4647. <https://doi.org/10.1002/chem.201804225>.
- (17) Schlüter, A.-D. Ladder Polymers: The New Generation. *Advanced Materials* **1991**, 3 (6), 282–291. <https://doi.org/10.1002/adma.19910030603>.
- (18) Kaszynski, Piotr.; Michl, Josef. [*n*]Staffanes: A Molecular-Size “Tinkertoy” Construction Set for Nanotechnology. Preparation of End-Functionalized Telomers and

- a Polymer of [1.1.1]Propellane. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110* (15), 5225–5226. <https://doi.org/10.1021/ja00223a070>.
- (19) Himmel, H.-J.; Terfort, A.; Wöll, C. Fabrication of a Carboxyl-Terminated Organic Surface with Self-Assembly of Functionalized Terphenylthiols: The Importance of Hydrogen Bond Formation. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120* (46), 12069–12074. <https://doi.org/10.1021/ja981872s>.
- (20) Creegan, K. M.; Robbins, J. L.; Robbins, W. K.; Millar, J. M.; Sherwood, R. D.; Tindall, P. J.; Cox, D. M.; McCauley, J. P.; Jones, D. R. Synthesis and Characterization of C₆₀O, the First Fullerene Epoxide. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114* (3), 1103–1105. <https://doi.org/10.1021/ja00029a058>.
- (21) Meanwell, N. A. Synopsis of Some Recent Tactical Application of Bioisosteres in Drug Design. *J. Med. Chem.* **2011**, *54* (8), 2529–2591. <https://doi.org/10.1021/jm1013693>.
- (22) Pellicciari, R.; Raimondo, M.; Marinozzi, M.; Natalini, B.; Costantino, G.; Thomsen, C. (S)-(+)-2-(3'-Carboxybicyclo[1.1.1]Pentyl)- Glycine, a Structurally New Group I Metabotropic Glutamate Receptor Antagonist. *J. Med. Chem.* **1996**, *39* (15), 2874–2876. <https://doi.org/10.1021/jm960254o>.
- (23) Filosa, R.; Marinozzi, M.; Costantino, G.; Hermit, M. B.; Thomsen, C.; Pellicciari, R. Synthesis and Biological Evaluation of (2S)- and (2R)-2-(3'-Phosphonobicyclo[1.1.1]Pentyl)Glycines as Novel Group III Selective Metabotropic Glutamate Receptor Ligands. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2006**, *14* (11), 3811–3817. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2006.01.027>.
- (24) Mykhailiuk, P. K. Saturated Bioisosteres of Benzene: Where to Go Next? *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17* (11), 2839–2849. <https://doi.org/10.1039/C8OB02812E>.
- (25) Measom, N. D.; Down, K. D.; Hirst, D. J.; Jamieson, C.; Manas, E. S.; Patel, V. K.; Somers, D. O. Investigation of a Bicyclo[1.1.1]Pentane as a Phenyl Replacement within

- an LpPLA2 Inhibitor. *ACS Med. Chem. Lett.* **2017**, 8 (1), 43–48.
<https://doi.org/10.1021/acsmmedchemlett.6b00281>.
- (26) Goh, Y. L.; Cui, Y. T.; Pendharkar, V.; Adsool, V. A. Toward Resolving the Resveratrol Conundrum: Synthesis and in Vivo Pharmacokinetic Evaluation of BCP–Resveratrol. *ACS Med. Chem. Lett.* **2017**, 8 (5), 516–520.
<https://doi.org/10.1021/acsmmedchemlett.7b00018>.
- (27) Paquette, L. A.; Méndez-Andino, J. Synthesis of Paddlanes Having a Bicyclo[1.1.1]Pentane Core. The Consequences of Olefin Metathesis Involving Unsaturated 1,3-Dicarboxylate Esters of Varying Chain Length. *Tetrahedron Letters* **2001**, 42 (6), 967–970. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)02212-7](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)02212-7).
- (28) Della, E. W.; Taylor, D. K.; Tsanaktisidis, J. Unusual Bridgehead Reactivity: Formation of [1.1.1]Propellane by 1,3-Dehydrobromination of 1-Bromobicyclo[1.1.1]Pentane. *Tetrahedron Letters* **1990**, 31 (36), 5219–5220. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)97847-X](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)97847-X).
- (29) Messner, M.; Kozhushkov, S. I.; de Meijere, A. Nickel- and Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reactions at the Bridgehead of Bicyclo[1.1.1]Pentane Derivatives - A Convenient Access to Liquid Crystalline Compounds Containing Bicyclo[1.1.1]Pentane Moieties. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 19.
- (30) Makarov, I. S.; Brocklehurst, C. E.; Karaghiosoff, K.; Koch, G.; Knochel, P. Synthesis of Bicyclo[1.1.1]Pentane Bioisosteres of Internal Alkynes and *Para*-Disubstituted Benzenes from [1.1.1]Propellane. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56 (41), 12774–12777.
<https://doi.org/10.1002/anie.201706799>.
- (31) Wiberg, K. B.; McMurdie, N. Formation and Reactions of Bicyclo[1.1.1]Pentyl-1 Cations. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116 (26), 11990–11998.
<https://doi.org/10.1021/ja00105a046>.

- (32) Wiberg, K. B.; Waddell, S. T. Reactions of [1.1.1]propellane <https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/ja00162a022> (accessed Jul 26, 2020). <https://doi.org/10.1021/ja00162a022>.
- (33) Belzner, J.; Szeimies, G. Thermal Rearrangement of Some [1.1.1] Propellanes. *Tetrahedron Letters* **1986**, 27 (48), 5839–5842. [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)85341-1](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)85341-1).
- (34) Adcock, J. L.; Gakh, A. A. Nucleophilic Substitution in 1-Substituted 3-Iodobicyclo[1.1.1]Pentanes. A New Synthetic Route to Functionalized Bicyclo[1.1.1]Pentane Derivatives. *J. Org. Chem.* **1992**, 57 (23), 6206–6210. <https://doi.org/10.1021/jo00049a030>.
- (35) Levin, M. D.; Kaszynski, P.; Michl, J. Bicyclo[1.1.1]Pentanes, [*n*]Staffanes, [1.1.1]Propellanes, and Tricyclo[2.1.0.0^{2,5}]Pentanes. *Chem. Rev.* **2000**, 100 (1), 169–234. <https://doi.org/10.1021/cr990094z>.
- (36) Della, E. W.; Schiesser, C. H.; Taylor, D. K.; Walton, J. C. A Kinetic and Theoretical Study of Ring-Opening of Bicyclo[1.1.1]Pentylmethyl and Bicyclo[2.1.1]Hexylmethyl Radicals. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1991**, No. 9, 1329–1333. <https://doi.org/10.1039/P29910001329>.
- (37) Bär, R. M.; Kirschner, S.; Nieger, M.; Bräse, S. Alkyl and Aryl Thiol Addition to [1.1.1]Propellane: Scope and Limitations of a Fast Conjugation Reaction. *Chem. Eur. J.* **2018**, 24 (6), 1373–1382. <https://doi.org/10.1002/chem.201704105>.
- (38) Kanazawa, J.; Maeda, K.; Uchiyama, M. Radical Multicomponent Carboamination of [1.1.1]Propellane. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139 (49), 17791–17794. <https://doi.org/10.1021/jacs.7b11865>.

- (39) Rout, S. K.; Marghem, G.; Lan, J.; Leyssens, T.; Riant, O. A Radical Exchange Process: Synthesis of Bicyclo[1.1.1]Pentane Derivatives of Xanthates. *Chem. Commun.* **2019**, 55 (99), 14976–14979. <https://doi.org/10.1039/C9CC07610G>.
- (40) Davies, J.; Svejstrup, T. D.; Fernandez Reina, D.; Sheikh, N. S.; Leonori, D. Visible-Light-Mediated Synthesis of Amidyl Radicals: Transition-Metal-Free Hydroamination and *N*-Arylation Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138 (26), 8092–8095. <https://doi.org/10.1021/jacs.6b04920>.
- (41) Zhang, X.; Smith, R. T.; Le, C.; McCarver, S. J.; Shireman, B. T.; Carruthers, N. I.; MacMillan, D. W. C. Copper-Mediated Synthesis of Drug-like Bicyclopentanes. *Nature* **2020**, 580 (7802), 220–226. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2060-z>.
- (42) Nugent, J.; Arroniz, C.; Shire, B. R.; Sterling, A. J.; Pickford, H. D.; Wong, M. L. J.; Mansfield, S. J.; Caputo, D. F. J.; Owen, B.; Mousseau, J. J.; Duarte, F.; Anderson, E. A. A General Route to Bicyclo[1.1.1]Pentanes through Photoredox Catalysis. *ACS Catal.* **2019**, 9 (10), 9568–9574. <https://doi.org/10.1021/acscatal.9b03190>.
- (43) Nugent, J.; Arroniz, C.; Shire, B. R.; Sterling, A. J.; Pickford, H. D.; Wong, M. L. J.; Mansfield, S. J.; Caputo, D. F. J.; Owen, B.; Mousseau, J. J.; Duarte, F.; Anderson, E. A. A General Route to Bicyclo[1.1.1]Pentanes through Photoredox Catalysis. *ACS Catal.* **2019**, 9 (10), 9568–9574. <https://doi.org/10.1021/acscatal.9b03190>.
- (44) Quint, V.; Morlet-Savary, F.; Lohier, J.-F.; Lalevée, J.; Gaumont, A.-C.; Lakhdar, S. Metal-Free, Visible Light-Photocatalyzed Synthesis of Benzo[*b*]Phosphole Oxides: Synthetic and Mechanistic Investigations. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138 (23), 7436–7441. <https://doi.org/10.1021/jacs.6b04069>.
- (45) Jung, S.; Shin, S.; Park, S.; Hong, S. Visible-Light-Driven C4-Selective Alkylation of Pyridinium Derivatives with Alkyl Bromides. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 142 (26), 11370–11375. <https://doi.org/10.1021/jacs.0c04499>.

- (46) Crisenza, G. E. M.; Mazzearella, D.; Melchiorre, P. Synthetic Methods Driven by the Photoactivity of Electron Donor–Acceptor Complexes. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142* (12), 5461–5476. <https://doi.org/10.1021/jacs.0c01416>.
- (47) Foster, R. Electron Donor-Acceptor Complexes. *J. Phys. Chem.* **1980**, *84* (17), 2135–2141. <https://doi.org/10.1021/j100454a006>.
- (48) Benesi, H. A.; Hildebrand, J. H. A Spectrophotometric Investigation of the Interaction of Iodine with Aromatic Hydrocarbons. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71* (8), 2703–2707. <https://doi.org/10.1021/ja01176a030>.
- (49) Rosokha, S. V.; Kochi, J. K. Fresh Look at Electron-Transfer Mechanisms via the Donor/Acceptor Bindings in the Critical Encounter Complex. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41* (5), 641–653. <https://doi.org/10.1021/ar700256a>.
- (50) Yuan, Y.; Majumder, S.; Yang, M.; Guo, S. Recent Advances in Catalyst-Free Photochemical Reactions via Electron-Donor-Acceptor (EDA) Complex Process. *Tetrahedron Letters* **2020**, *61* (8), 151506. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2019.151506>.
- (51) James, M. J.; Strieth-Kalthoff, F.; Sandfort, F.; Klauck, F. J. R.; Wagener, F.; Glorius, F. Visible-Light-Mediated Charge Transfer Enables C–C Bond Formation with Traceless Acceptor Groups. *Chem. Eur. J.* **2019**, *25* (35), 8240–8244. <https://doi.org/10.1002/chem.201901397>.
- (52) Cismesia, M. A.; Yoon, T. P. Characterizing Chain Processes in Visible Light Photoredox Catalysis. *Chem. Sci.* **2015**, *6* (10), 5426–5434. <https://doi.org/10.1039/C5SC02185E>.
- (53) A New Sensitive Chemical Actinometer - II. Potassium Ferrioxalate as a Standard Chemical Actinometer. *Proc. R. Soc. Lond. A* **1956**, *235* (1203), 518–536. <https://doi.org/10.1098/rspa.1956.0102>.

Conclusion Générale

Cette thèse s'est focalisée sur l'étude de la réactivité des sels d'onium comme sources radicalaires, capable de promouvoir la formation de liaisons carbone-carbone et carbone-hétéroatome dans des processus photochimiques.

Le premier chapitre explique les aspects chimiques et physiques des réactions photocatalytiques médiés par la lumière visible, et présente l'efficacité des photocatalyseurs organométalliques et organiques dans la réalisation des transformations chimiques intéressantes.

Dans le deuxième chapitre, nous avons exploré la réactivité réductrice du catalyseur de Fukuzumi (Mes-Acr) en présence de diphenyle iodonium triflate. En particulier le transfert monoélectronique de l'état excité du Mes-Acr, entraîne la génération d'une forme super oxydante du photocatalyseur, capable d'oxyder les radicaux carbonés en carbocations correspondants.

Tenant compte de cette réactivité inédite du catalyseur de Fukuzumi, nous avons développé une réaction d'aromatisation photocatalytique des dihydronaphtalènes, permettant un accès efficace à des structures polyaromatiques ayant des applications considérables dans la chimie des matériaux. De plus, des résultats promoteurs ont été obtenues pour la diaromatisation des tétrahydronaphtalènes, mais nécessite des optimisations avancées. Des études mécanistiques ont permis la compréhension des paramètres contrôlant cette réaction, et ont mis en évidence la formation du carbocation comme intermédiaire clé.

Cette étude ouvre des perspectives intéressantes tel que la trifluorométhylation des alcynes qui consiste à préparer des dihydronaphtalènes trifluorométhylés, connus pour leurs applications biologiques, en utilisant les alcynes comme précurseurs. En effet des résultats préliminaires encourageants ont montrés la faisabilité de cette transformation en utilisation le catalyseur de

Fukuzumi en présence du sel de 4-cyano-(trifluorométhyl)sulfonyl pyridinium comme oxydant et source de radical $\text{CF}_3\bullet$.

Au vu de la pertinence synthétique des hétéroarènes dans la synthèse organique, la chimie médicinale et les sciences des matériaux, nous nous sommes intéressés dans un troisième chapitre au développement d'une nouvelle méthodologie de fonctionnalisation des hétéroarènes azotés sous conditions douces. Contrairement aux méthodes classiques décrites précédemment pour la réaction de Minisci, cette nouvelle méthode photocatalytique n'exige pas l'utilisation d'un oxydant externe, de conditions acides, ou de températures élevées, et tolère un large éventail des *N*-hétéroarènes, surtout des pyridines, portant différents groupes fonctionnels.

En effet, les sels de *N*-méthoxypyridiniums (NMPs) ont été utilisés en tant que précurseurs de la réaction de Minisci en raison de leur caractère électrophile. En présence du *fac*-Ir(ppy)₃ et sous irradiation par la lumière bleue, les NMPs peuvent être facilement réduits afin de générer le radical méthoxy, un abstracteur d'hydrogène puissant. Le mécanisme général repose sur un processus de transfert d'hydrogène entre le radical méthoxy et les différentes sources radicalaires employées, afin de former les radicaux nucléophiles, susceptibles à réagir avec les sels de pyridinium.

Ainsi, une réaction d'alkylation des dérivés hétérocycliques a été décrite, en utilisant différents alcanes non activés comme sources radicalaires. Cette nouvelle réaction a permis la synthèse de 34 molécules dont la majorité sont des dérivés pyridiniques, ce qui représente une avancée par rapport aux protocoles décrits auparavant qui sont essentiellement centrés autour de la substitution des quinoléines

Ensuite, nous avons réalisé l'hydroxyméthylation des *N*-hétéroarènes sous les mêmes conditions photocatalytiques, en utilisant le méthanol comme source de radical et les NMPs

comme précurseurs. Dans ce contexte, une grande famille d'hétérocycles hydroxyméthylés ont été obtenus, comprenant un agent inhibiteur de la sécrétion d'acide gastrique.

De manière analogue, nous avons rapporté la synthèse de silanes arylés via un couplage radicalaire de radicaux silylés générés à partir de différents hydrosilanes, avec une grande variété des NMPs. L'utilité du processus est démontrée par la synthèse de molécules biologiquement pertinentes. Cette nouvelle réaction de silylation des hétéroarènes azotés démontre l'efficacité du système catalytique développé à promouvoir la formation de liaisons carbone-hétéroatome sur les pyridines.

Des études mécanistiques poussées, y compris la spectroscopie RPE, les calculs DFT, les mesures des rendements quantiques et de la constante de quench (Stern-Volmer) ont permis de mettre en évidence la formation des radicaux alkyles, silyles et hydroxyméthyle et la détermination des facteurs contrôlant la réactivité et la sélectivité de ces procédés.

Cette nouvelle approche de la réaction de Minisci constitue une alternative importante aux autres réactions décrites précédemment pour l'alkylation, l'hydroxyméthylation ainsi que la silylation des hétéroarènes permettant l'accès à de nombreuses molécules inaccessibles autrement.

Ensuite, dans le dernier chapitre nous avons exploré la double réactivité des sels de *N*-méthoxypyridinium dans la réaction de fonctionnalisation radicalaire du [1.1.1]propellane afin de générer le bicyclopentane correspondant, utilisé dans la chimie pharmaceutique comme bioisostère du benzène. D'une façon intéressante, cette réaction ne nécessite pas l'utilisation d'un photocatalyseur, et met en relief l'efficacité des complexes à transfert de charge dans la réalisation des transformations chimiques.

En effet, des études spectroscopiques ont mis en évidence la formation d'un complexe donneur-accepteur d'électron entre la base (NaHCO_3) et le NMP. Étant absorbant, ce complexe EDA est

capable, lors de son excitation par la lumière visible, de libérer le radical méthoxy en jeu et promouvoir la formation du BCP hétéroarylé souhaité selon un processus radicalaire de Minisci. Cette réaction est la première approche photochimique utilisant le [1.1.1]propellane comme précurseur radicalaire de la réaction de Minisci.

Partie expérimentale

1. General Information

Proton nuclear magnetic resonance (^1H NMR) spectra were recorded at ambient temperature on a Bruker 500 (500 MHz) and 600 (600 MHz) spectrometer. Chemical shifts (δ_{H}) are reported in ppm and quoted to the nearest 0.01 ppm relative to the residual protons in CDCl_3 (7.26 ppm), and coupling constants (J) are quoted in Hertz. Data are reported as follows: chemical shift, multiplicity, coupling constants, number of protons. Coupling constants were quoted to the nearest 0.1 Hz and multiplicity reported according to the following convention: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet, br = broad, and associated combinations for example: dd=doublet of doublet, dt=doublet of triplet, tt = triplet of triplet.

Carbon nuclear magnetic resonance (^{13}C NMR) spectra were recorded at ambient temperature on a Bruker 500 (126 MHz) and 600 (151 MHz) spectrometer. Chemical shift (δ_{C}) was measured in ppm and quoted to the nearest 0.1 ppm relative to the residual solvent peaks in CDCl_3 (77.16 ppm).

Flash column chromatography was carried out with Merck silica gel 60 (0.040–0.063 mm). Chromatography fractions and stated reactions were monitored by TLC on Merck silica gel 60 F254 aluminum plates. The spots were visualized under UV light at 254 nm.

UV-Visible spectra were recorded on a Perkin Elmer Lambda 40 Spectrophotometer.

The high-resolution mass spectrometry (HRMS) analyses were performed using a Xevo G2-XS QToF WATERS mass spectrometer equipped with an electrospray ion source (ESI) operated in positive ion mode.

Acetonitrile, dichloromethane, tetrahydrofuran, diethyl ether, and toluene were purified using an Innovative Technology PURESOLV® solvent purification system.

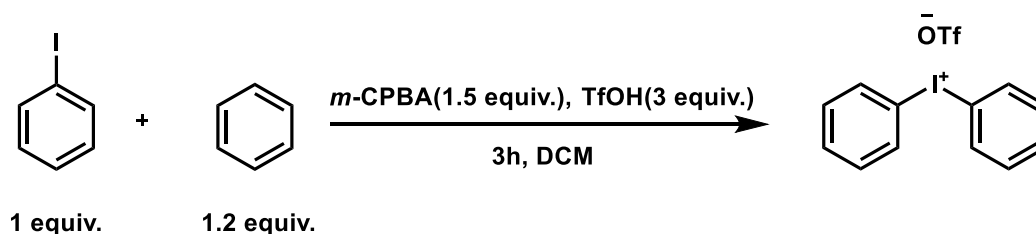
All Commercially available reagents were purchased from (Sigma Aldrich, Fischer, Alfa Aesar, Acros organics and TCI) and used without further purification.

2. Experimental part of chapter 1

2.1. Synthesis of Starting Materials

2.1.1. The preparation of diphenyl iodonium triflate:

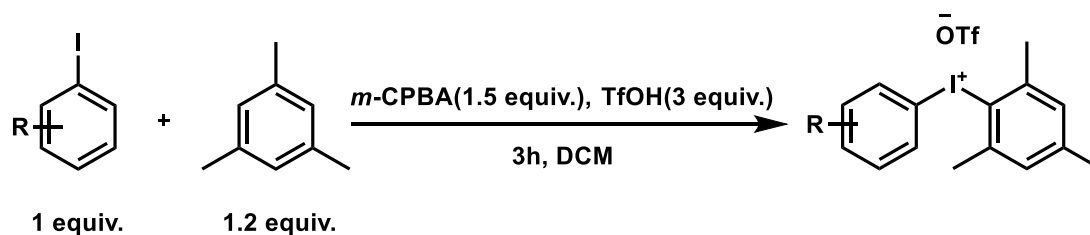
Diphenyliodonium triflate



One necked round-bottom flask was charged with the iodobenzene (1.0 equiv.), and benzene (1.2 equiv.) in dichloromethane (0.25 M), then the *m*-Chloroperbenzoic acid (*m*-CPBA, 1.5 equiv.) was added and the mixture was stirred at 0°C until the *m*-CPBA is dissolved. Trifluoromethanesulfonic acid (TfOH, 3 equiv.) was then added dropwise at 0 °C, and the mixture was stirred at room temperature for 2 hours. The solvent was eliminated under reduced pressure, and the obtained solid was washed with cold diethyl ether three times and filtered to afford the diphenyl iodonium salt (95 %) as a white powder.

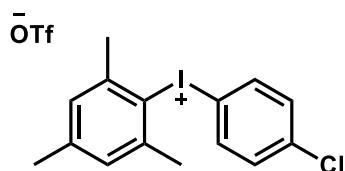
¹H NMR (500 MHz, CD₃OD): δ 7.56 (t, *J* = 7.66 Hz, 1H), 7.72 (t, *J* = 7.45 Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 7.95 Hz, 1H).

2.1.2. General procedure of the synthesis of iodonium salts:



All iodonium salts were synthesized according to literature procedures developed by Olofsson.¹ One necked round-bottom flask was charged with the corresponding iodoarene (1.0 equiv.), and mesitylene (1.2 equiv.) in dichloromethane (0.25 M), then the *m*-Chloroperbenzoic acid (*m*-CPBA, 1.5 equiv.) was added and the mixture was stirred at 0°C until the *m*-CPBA is dissolved. Trifluoromethanesulfonic acid (TfOH, 3 equiv.) was then added dropwise at 0 °C, and the mixture was stirred at room temperature for 2 hours. The solvent was eliminated under reduced pressure, and the obtained solid was washed with cold diethyl ether three times and filtered to afford the iodonium triflate.

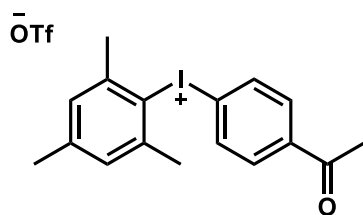
(4-chlorophenyl)(mesityl)iodonium triflate



Prepared according to general procedure starting from diiodobenzene (1.0 equiv.) and mesitylene (1.2 equiv.) to afford (4-iodophenyl)(mesityl)iodonium triflate (66 %) as a yellow powder.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.37 (s, 3H), 2.61 (s, 6H), 7.12 (s, 2H), 7.38 (d, *J* = 7.55 Hz, 2H), 7.72 (d, *J* = 7.73 Hz, 2H).

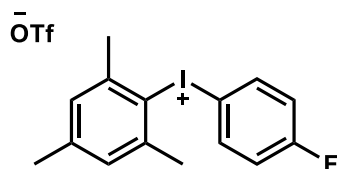
(4-acetylphenyl)(mesityl)iodonium triflate



Prepared according to general procedure starting from 1-(4-iodophenyl)ethan-1-one (1.0 equiv.) and mesitylene (1.2 equiv.) to afford the (4-acetylphenyl)(mesityl)iodonium triflate (88%) as a white powder

^1H NMR (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$): δ 2.39 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.74 (s, 6H), 7.33 (s, 2H), 8.11 (d, $J = 8.63$ Hz, 2H), 8.21 (d, $J = 8.62$ Hz, 2H).

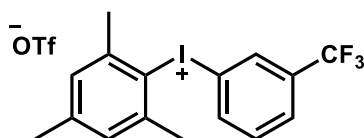
(4-fluorophenyl)(mesityl)iodonium



Prepared according to general procedure starting from 1-fluoro-4-iodobenzene (1.0 equiv.), and mesitylene (1.2 equiv.) to afford the (4-fluorophenyl)(mesityl)iodonium (96%) as a white powder

^1H NMR (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$): δ 2.37 (s, 3H), 2.74 (s, 6H), 7.30 (s, 2H), 7.39 (d, $J = 8.57$ Hz, 2H), 8.19 (d, $J = 8.58$ Hz, 2H).

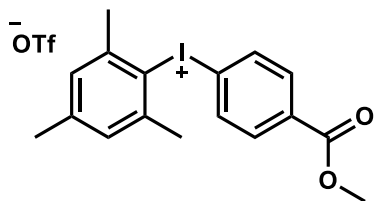
mesityl(3-(trifluoromethyl)phenyl)iodonium



Prepared according to general procedure starting from 1-iodo-3-(trifluoromethyl)benzene (1.0 equiv.) and mesitylene (1.2 equiv.) to afford the mesityl(3-(trifluoromethyl)phenyl)iodonium (98%) as a white powder

^1H NMR (500 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$): δ 2.38 (s, 3H), 2.74 (s, 6H), 7.32 (s, 2H), 7.82 (t, $J = 8.04$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 7.81$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J = 8.12$ Hz, 1H), 8.51 (s, 1H).

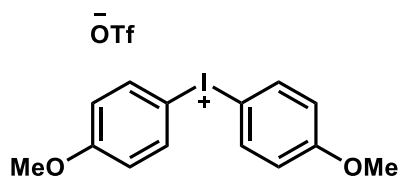
mesityl(4-(methoxycarbonyl)phenyl)iodonium



Prepared according to general procedure starting from methyl 4-iodobenzoate (1.0 equiv.) and mesitylene (1.2 equiv.) to afford the mesityl(4-(methoxycarbonyl)phenyl)iodonium (77%) as a white powder

^1H NMR (600 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$): δ 2.39 (s, 3H), 2.74 (6H, s), 3.93 (s, 3H), 7.33 (s, 2H), 8.12 (d, $J = 8.64$ Hz, 2H), 8.21 (d, $J = 8.52$ Hz, 2H).

bis(4-methoxyphenyl)iodonium

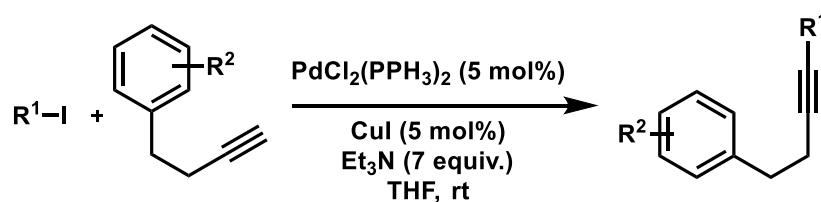


One necked round-bottom flask was charged with anisole (4 equiv.), iodine (1 equiv.) and mCPBA (3 equiv.) in dichloromethane (0.1 M). Then, the *p*-toluenesulfonic acid was added (1.58 g, 4 equiv.) and the mixture was stirred 15min at rt. The reaction was cooled to 0°C and triflic acid (2.5 equiv.) was added dropwise. After 1h of stirring at rt, the solvent was removed in vacuo, and the residue was purified in a flash chromatography column (DCM/Et₂O 2:1 then DCM/MeOH 95:5) to give the bis(4-methoxyphenyl)iodonium as a white solid (80%). **^1H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 3.78 (s, 6H), 6.86 (d, $J = 9.03$ Hz, 2H), 7.87 (d, $J = 9.01$ Hz, 2H).

2.1.3. General procedures for the synthesis of alkynes:

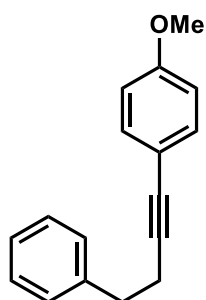
All Alkynes were synthesized according to procedures used by Gaunt *et al.*²

General procedure A:



To a suspension of *trans*-dichloro-bis-(triphenylphosphine)palladium(II) (5 mol%) and copper(I) iodide (5 mol%) in tetrahydrofuran (0.2 M) was added the iodoarene (1.0 equiv.) and triethylamine (7.0 equiv.). The corresponding alkyne (1.1 equiv.) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and filtered through a plug of celite and silica eluting with diethyl ether. The solvent was removed *in vacuo* and the crude residue was purified by flash chromatography to yield the corresponding alkyne.

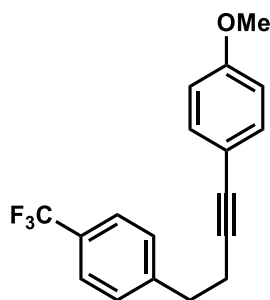
1-methoxy-4-(4-phenylbut-1-yn-1-yl)benzene



Prepared according to general procedure A starting from 1-iodo-4-methoxybenzene (1.0 equiv.) and but-3-yn-1-ylbenzene (1.1 equiv.) to give 1-methoxy-4-(4-phenylbut-1-yn-1-yl)benzene (>99%) as a colorless oil.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.67 – 7.07 (m, 7H), 6.82 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.92 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.68 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H).

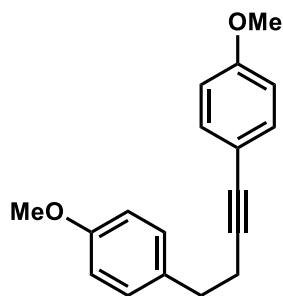
1-methoxy-4-(4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)but-1-yn-1-yl)benzene



Prepared according to general procedure A starting from 1-iodo-4-methoxybenzene (1.0 equiv.) and 1-(but-3-yn-1-yl)-4-(trifluoromethyl)benzene (1.1 equiv.) to give 1-methoxy-4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)but-1-yn-1-ylbenzene (88%) as a yellow oil.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.56 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 3.79 (d, J = 2.6 Hz, 3H), 2.96 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.84 – 2.50 (m, 2H).

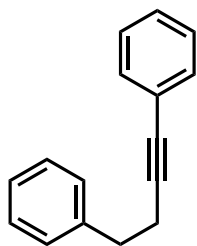
4,4'-(but-1-yne-1,4-diyl)bis(methoxybenzene)



Prepared according to general procedure A starting from 1-iodo-4-methoxybenzene (1.0 equiv.) and 1-(but-3-yn-1-yl)-4-(methoxy)benzene (1.1 equiv.) to give 4,4'-(but-1-yne-1,4-diyl)bis(methoxybenzene) (88%) as a yellow oil.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.47 – 7.39 (m, 1H), 7.34 – 7.28 (m, 2H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.85 (dt, J = 7.0, 4.9 Hz, 4H), 6.81 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 3.80 (s, 6H), 2.86 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.64 (t, J = 7.5 Hz, 2H).

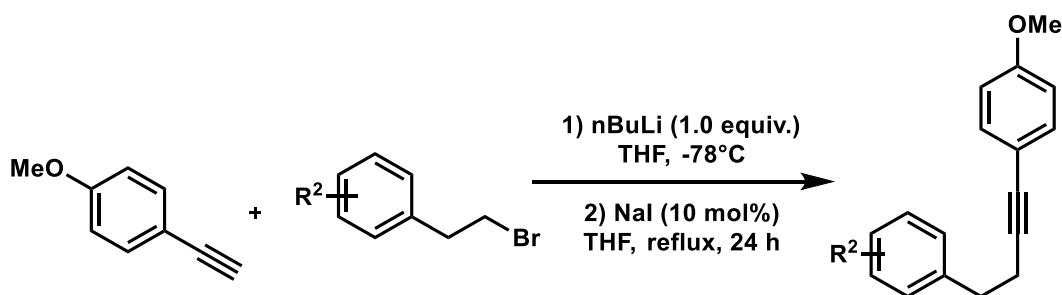
but-1-yne-1,4-diyl dibenzene



Prepared according to general procedure A starting from benzene (1.0 equiv.) and but-3-yn-1-ylbenzene (1.1 equiv.) to give but-1-yn-1,4-diylbis(benzene) (70%) as a colorless oil.

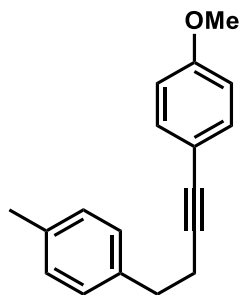
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.46 – 7.39 (m, 1H), 7.39 – 7.06 (m, 3H), 2.97 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 2.74 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H).

General Procedure B:



A solution of 1-ethynyl-4-methoxybenzene (1.0 equiv.) in tetrahydrofuran (0.25 M) was cooled to -78°C and a solution of *n*-butyllithium (1.0 equiv., 2.5 M in hexane) was added. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and sodium iodide (0.1 equiv.) and the corresponding bromoethylbenzene (1.2 equiv.) were added. The mixture was heated to reflux for 24h. The reaction mixture was cooled to room temperature and quenched by addition of ammonium chloride solution. The aqueous layer was separated and extracted with diethyl ether. The combined organics were washed (brine), dried (MgSO_4) and the solvent removed *in vacuo*. The crude residue was purified by flash chromatography to yield the corresponding alkyne.

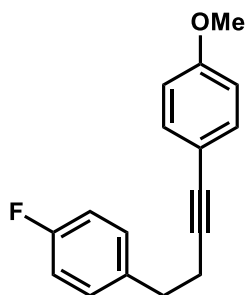
1-methoxy-4-(4-(*p*-tolyl)but-1-yn-1-yl)benzene



Prepared according to general procedure B starting from 11-ethynyl-4-methoxybenzene (1.0 equiv.) and 1-(2-bromoethyl)-4-methylbenzene (1.2 equiv.) to give 1-methoxy-4-(4-(p-tolyl)but-1-yn-1-yl)benzene (80%) as a colorless oil.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.32 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.20 – 7.09 (m, 4H), 6.81 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.88 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.65 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.33 (s, 3H).

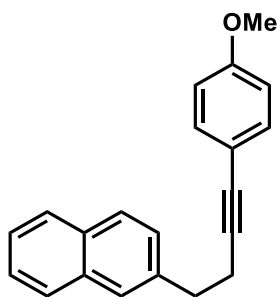
1-fluoro-4-(4-(4-methoxyphenyl)but-3-yn-1-yl)benzene



Prepared according to general procedure B starting from 1-ethynyl-4-methoxybenzene (1.0 equiv.) and 1-(2-bromoethyl)-4-fluorobenzene (1.2 equiv.) to give 1-fluoro-4-(4-(4-methoxyphenyl)but-3-yn-1-yl)benzene (87%) as a colorless oil.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.30 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.23 (dd, $J = 8.3, 5.4$ Hz, 2H), 6.99 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.81 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.88 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.66 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H).

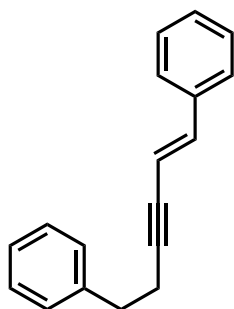
2-(4-(4-methoxyphenyl)but-3-yn-1-yl)naphthalene



Prepared according to general procedure starting from 1-methoxy-4-(4-phenylbut-1-yn-1-yl)benzene to give 2-(4-(4-methoxyphenyl)but-3-yn-1-yl)naphthalene (89%) as a white solid.

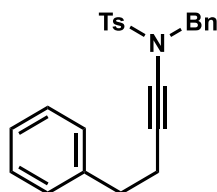
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.14 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.87 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.57 – 7.45 (m, 3H), 5.81 (d, J = 17.2 Hz, 2H), 5.50 (d, J = 10.9 Hz, 2H).

2.1.4. Procedure for the synthesis of (*E*)-hex-1-en-3-yne-1,6-diyl dibenzene



To a suspension of tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (5 mol%) and (*E*)-styrylboronic acid (1 equiv.) in dioxane (0.1 M) was added (4-bromobut-3-yn-1-yl)benzene (1.5 equiv.) and 3.0 M aqueous potassium hydroxide and the mixture stirred at 90 °C for 14 h. The reaction mixture was concentrated *in vacuo* and filtered through a plug of silica, eluting with diethyl ether. The solvent was removed *in vacuo* and the crude residue was purified by flash chromatography 80:20 (n-pentane/DCM) to give compound (*E*)-Hex-1-en-3-yne-1,6-diyl dibenzene (87%) as a yellow solid. **¹H NMR** (600 MHz, CDCl₃) δ 7.48 – 7.12 (m, 10H), 6.86 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 6.14 (dd, J = 16.3, 2.2 Hz, 1H), 2.89 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.66 (tt, J = 7.7, 2.0 Hz, 2H).

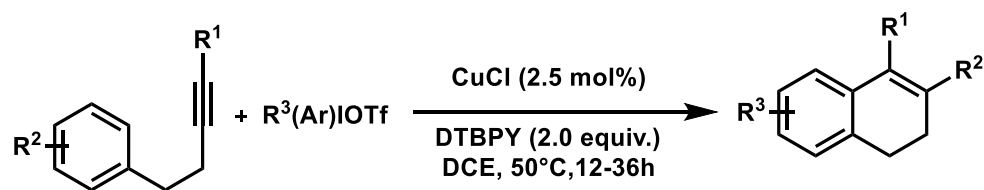
2.1.5. Procedure for the synthesis of the *N*-benzyl-4-methyl-*N*-(4-phenylbut-1-yn-1-yl)benzenesulfonamide



To a solution of (4-bromobut-3-yn-1-yl) benzene (1.1 equiv.) in toluene (0.1 M) was added *N*-benzyl-4-methylbenzenesulfonamide (1 equiv.), potassium carbonate (2 equiv.), copper(II) sulfate pentahydrate (10 mol %) and 1,10-phenanthroline (2 equiv.), the mixture was stirred at 65°C for 36 h. The reaction mixture was cooled to room temperature and diluted with dichloromethane. The resulting mixture was filtered through a plug of celite and concentrated *in vacuo* to give a brown oil that was purified by flash chromatography 85:15 (*n*-pentane/AcOEt) to give *N*-Benzyl-4-methyl-*N*-(4-phenylbut-1-yn-1-yl)benzenesulfonamide (66%) as a yellow oil. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.66 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.31 – 7.15 (m, 10H), 7.09 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.40 (s, 2H), 2.69 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.48 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H).

2.1.6. General procedure for the synthesis of dihydronaphthalenes

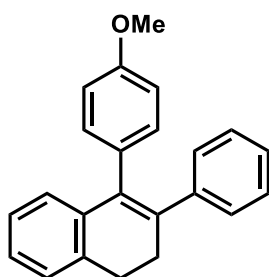
All dihydronaphthalene were synthesized according to literature procedures developed by Gaunt *et al.*²



A reaction tube was charged with copper(I) chloride (2.5 mol%) and the corresponding iodonium salt (2.0 equiv.). The tube was sealed before being evacuated and back filled with argon. A solution of the corresponding alkyne (1.0 equiv.) and 2,6-di-*tert*-butylpyridine (2.0 equiv.) in 1,2-dichloroethane (0.1 M) was added, and the reaction mixture stirred at 50°C

for the specified length of time. The reaction mixture was cooled to room temperature before being quenched by addition of sat. aq. NaHCO_3 . The aqueous layer was extracted with dichloromethane, and the combined organics washed with brine and dried (MgSO_4). The solvent was removed in vacuo and the crude residue was purified by flash chromatography to yield the corresponding dihydronaphthalene.

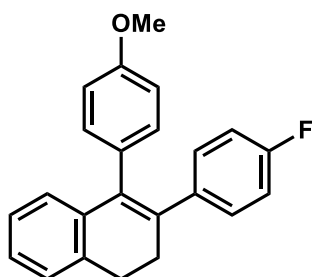
4-(4-methoxyphenyl)-3-phenyl-1,2-dihydronaphthalene



Prepared according to general procedure starting from 1-methoxy-4-(4-phenylbut-1-yn-1-yl)benzene and diphenyliodonium triflate to give 4-(4-methoxyphenyl)-3-phenyl-1,2-dihydronaphthalene (97%) as white solid.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.22 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.18 – 7.11 (m, 1H), 7.11 – 7.06 (m, 1H), 7.04 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.80 (dd, $J = 16.4, 7.9$ Hz, 1H), 3.80 (s, 1H), 2.99 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 2.81 (dd, $J = 9.5, 6.2$ Hz, 1H).

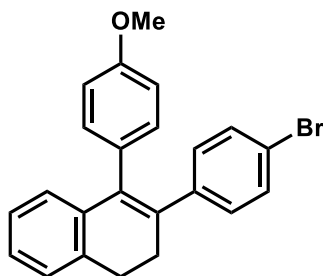
3-(4-fluorophenyl)-4-(4-methoxyphenyl)-1,2-dihydronaphthalene



Prepared according to general procedure starting from (4-fluoro-phenyl)(mesityl)iodonium triflate and 1-methoxy-4-(4-phenylbut-1-yn-1-yl)benzene to give 3-(4-fluorophenyl)-4-(4-methoxyphenyl)-1,2-dihydronaphthalene (88%) as a white solid.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.21 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.17 – 7.11 (m, 1H), 7.07 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.02 – 6.93 (m, 4H), 6.84 – 6.76 (m, 5H), 3.79 (d, $J = 2.6$ Hz, 3H), 2.97 (dd, $J = 9.1$, 6.5 Hz, 2H), 2.77 (dd, $J = 9.3$, 6.3 Hz, 2H).

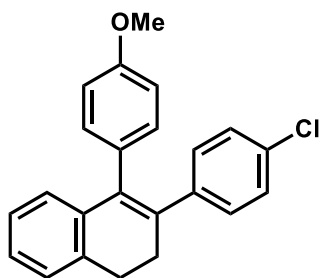
3-(4-bromophenyl)-4-(4-methoxyphenyl)-1,2-dihydronaphthalene



Prepared according to general procedure starting from (4-bromophenyl)(mesityl)iodonium triflate and to 1-methoxy-4-(4-phenylbut-1-yn-1-yl)benzene give 3-(4-bromophenyl)-4-(4-methoxyphenyl)-1,2-dihydronaphthalene (78%) as a white solid.

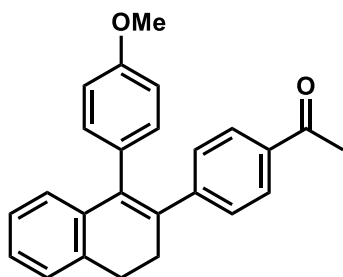
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.28 – 7.01 (m, 5H), 6.94 (dd, $J = 8.6$, 3.8 Hz, 2H), 6.88 (dd, $J = 8.1$, 3.6 Hz, 2H), 6.84 – 6.66 (m, 3H), 3.80 (d, $J = 3.1$ Hz, 3H), 2.95 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H), 2.76 (t, $J = 6.82$ Hz, 2H).

3-(4-chlorophenyl)-4-(4-methoxyphenyl)-1,2-dihydronaphthalene



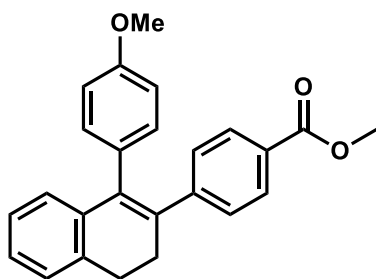
Prepared according to general procedure starting from (4-chlorophenyl)(mesityl)iodonium triflate and to 1-methoxy-4-(4-phenylbut-1-yn-1-yl)benzene give 3-(4-chlorophenyl)-4-(4-methoxyphenyl)-1,2-dihydronaphthalene (70%) as a white solid.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.20 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.15 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 8.5$ Hz, 3H), 6.94 (d, $J = 8.2$ Hz, 4H), 6.78 (d, $J = 8.1$ Hz, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.96 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H), 2.75 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H).

1-(4-(1-(4-methoxyphenyl)-3,4-dihydronaphthalen-2-yl)phenyl)ethan-1-one

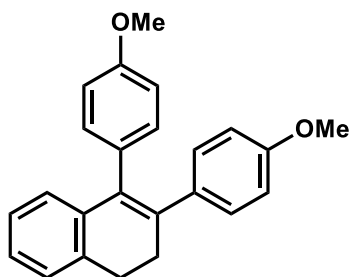
Prepared according to general procedure starting from (4-acetylphenyl)(mesityl)iodonium triflate and 1-methoxy-4-(4-phenylbut-1-yn-1-yl)benzene to give 1-(4-(1-(4-methoxyphenyl)-3,4-dihydronaphthalen-2-yl)phenyl)ethan-1-one (69%) as a white solid.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.25 – 7.19 (m, 1H), 7.17 (td, J = 7.3, 1.3 Hz, 1H), 7.13 – 7.05 (m, 3H), 6.99 – 6.90 (m, 2H), 6.81 (dd, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.21 – 2.94 (m, 2H), 2.89 – 2.73 (m, 2H), 2.53 (s, 3H).

methyl 4-(1-(4-methoxyphenyl)-3,4-dihydronaphthalen-2-yl)benzoate

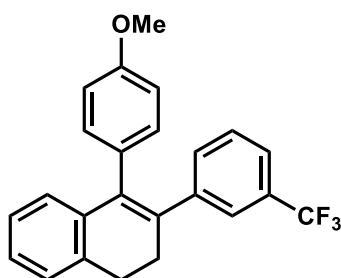
Prepared according to general procedure starting from mesityl(4-(methoxycarbonyl)phenyl)iodonium and 1-methoxy-4-(4-phenylbut-1-yn-1-yl)benzene to give methyl 4-(1-(4-methoxyphenyl)-3,4-dihydronaphthalen-2-yl)benzoate (73%) as a yellow solid.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.82 – 7.74 (m, 2H), 7.21 (dd, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.16 (td, J = 7.3, 1.3 Hz, 1H), 7.12 – 7.05 (m, 3H), 7.00 – 6.91 (m, 2H), 6.81 (dd, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 8.8 Hz, 4.5 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.98 (dd, J = 9.2, 6.4 Hz, 2H), 2.88 – 2.67 (m, 2H).

3,4-bis(4-methoxyphenyl)-1,2-dihydronaphthalene

Prepared according to general procedure starting from bis(4-methoxyphenyl)iodonium and 1-methoxy-4-(4-phenylbut-1-yn-1-yl)benzene to give 3,4-bis(4-methoxyphenyl)-1,2-dihydronaphthalene (75%) as a yellow solid.

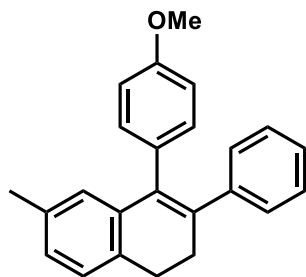
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.29 – 7.22 (m, 1H), 7.17 (td, J = 7.3, 1.3 Hz, 1H), 7.10 (td, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 9.0 Hz, 4H), 6.83 (d, J = 8.7 Hz, 3H), 6.71 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.00 (dd, J = 9.2, 6.4 Hz, 2H), 2.85 – 2.78 (m, 2H).

4-(4-methoxyphenyl)-3-(3-(trifluoromethyl)phenyl)-1,2-dihydronaphthalene

Prepared according to general procedure starting from (3-(trifluoromethyl)phenyl)(mesityl)iodonium triflate and 1-methoxy-4-(4-phenylbut-1-yn-1-yl)benzene to give 4-(4-methoxyphenyl)-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-1,2-dihydronaphthalene (69%) as a white solid.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.30 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.18 (dt, J = 7.4, 5.9 Hz, 3H), 7.13 – 7.06 (m, 1H), 6.99 – 6.92 (m, 2H), 6.83 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.99 (dd, J = 9.2, 6.5 Hz, 2H), 2.81 (dd, J = 9.2, 6.4 Hz, 2H).

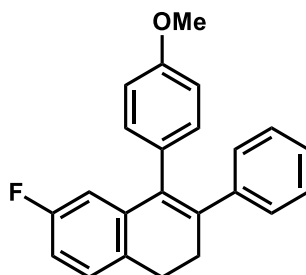
4-(4-methoxyphenyl)-6-methyl-3-phenyl-1,2-dihydronaphthalene



Prepared according to general procedure starting from 1-methoxy-4-(4-(p-tolyl)but-1-yn-1-yl)benzene and diphenyliodonium triflate to give 4-(4-methoxyphenyl)-6-methyl-3-phenyl-1,2-dihydronaphthalene (62%) as a white solid.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.10 (dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz, 2H), 7.05 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 7.01 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 6.99 – 6.94 (m, 3H), 6.77 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.61 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.10 – 2.89 (m, 2H), 2.82 – 2.68 (m, 2H), 2.19 (s, 3H).

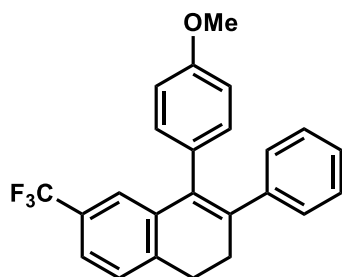
6-fluoro-4-(4-methoxyphenyl)-3-phenyl-1,2-dihydronaphthalene



Prepared according to general procedure starting from 1-fluoro-4-(4-(4-methoxyphenyl)but-3-yn-1-yl)benzene and diphenyliodonium triflate to give 6-fluoro-4-(4-methoxyphenyl)-3-phenyl-1,2-dihydronaphthalene (85%) as a yellow solid.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.12 (d, $J = 7.6$ Hz, 3H), 7.10 – 7.00 (m, 3H), 6.97 – 6.92 (m, 2H), 6.77 (dd, $J = 7.9, 2.0$ Hz, 3H), 6.53 – 6.48 (m, 1H), 3.79 (d, $J = 2.2$ Hz, 3H), 2.93 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.79 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H).

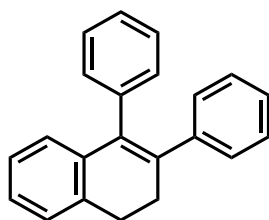
4-(4-methoxyphenyl)-3-phenyl-6-(trifluoromethyl)-1,2-dihydronaphthalene



Prepared according to general procedure starting from 1-methoxy-4-(4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)but-1-yn-1-yl)benzene and diphenyliodonium triflate to give 4-(4-methoxyphenyl)-6-trifluoromethyl-3-phenyl-1,2-dihydronaphthalene (88%) as an off-white solid.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.38 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.06 – 6.98 (m, 4H), 6.94 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 6.78 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 3.80 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 3.01 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 2.81 (dd, J = 9.3, 6.4 Hz, 2H).

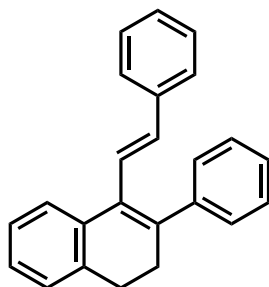
3,4-diphenyl-1,2-dihydronaphthalene



Prepared according to general procedure starting from but-1-yne-1,4-diyl dibenzene and diphenyliodonium triflate to give 3,4-diphenyl-1,2-dihydronaphthalene (78%) as a white solid.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.24 – 7.20 (m, 4H), 7.15 (tt, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 7.13 – 7.00 (m, 8H), 6.76 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.08 – 2.94 (m, 2H), 2.82 (t, J = 7.1 Hz, 2H).

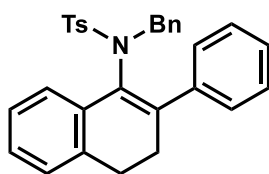
(*E*)-3-phenyl-4-styryl-1,2-dihydronaphthalene



Prepared according to general procedure starting from (E)-hex-1-en-3-yne-1,6-diyl dibenzene and diphenyliodonium triflate to give (E)-3-phenyl-4-styryl-1,2-dihydronaphthalene (88%) as a white solid.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.63 (dd, $J = 7.2, 1.7$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 4.4$ Hz, 4H), 7.35 – 7.17 (9, 2H), 6.98 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 16.7$ Hz, 1H), 2.85 (dd, $J = 9.0, 6.0$ Hz, 1H), 2.70 (dd, $J = 9.2, 6.1$ Hz, 2H).

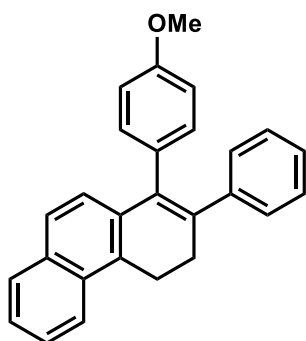
N-benzyl-4-methyl-N-(2-phenyl-3,4-dihydronaphthalen-1-yl)benzenesulfonamide



Prepared according to general procedure starting from N-benzyl-4-methyl-N-(4-phenylbut-1-yn-1-yl)benzenesulfonamide and diphenyliodonium triflate to give N-benzyl-4-methyl-N-(2-phenyl-3,4-dihydronaphthalen-1-yl)benzenesulfonamide (87%) as a yellow solid.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.50 – 7.44 (m, 1H), 7.26 – 7.02 (m, 14H), 6.64 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 6.60 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 4.35 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 4.27 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 2.92 – 2.71 (m, 3H), 2.41 (m, 4H).

1-(4-methoxyphenyl)-2-phenyl-3,4-dihydrophenanthrene

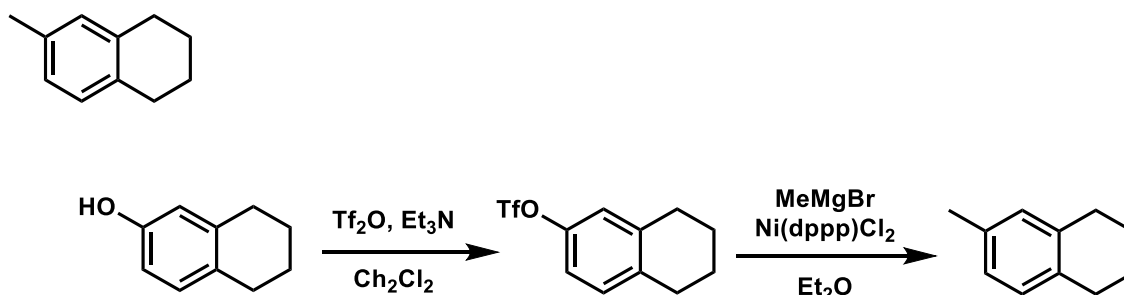


Prepared according to general procedure starting from 2-(4-(4-methoxyphenyl)but-3-yn-1-yl)naphthalene and diphenyliodonium triflate to give 1-(4-methoxyphenyl)-2-phenyl-3,4-dihydrophenanthrene (91%) as a white solid.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.13 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 19.3, 8.2$ Hz, 2H), 7.43 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.21 – 7.11 (m, 2H), 7.07 (d, $J = 7.6$ Hz, 3H), 6.99 (t, $J = 8.2$ Hz, 3H), 6.79 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 3.80 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H), 3.51 – 3.29 (m, 2H), 3.11 – 2.87 (m, 2H).

2.1.7. Synthesis of tetrahydronaphthalenes

6-methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene



A solution of TiF_2O (1.5 equiv.) in DCM (25 M) was added dropwise over 1 hour to a mixture of 5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-ol (1 equiv.) and Et_3N (1.5 equiv.) in 0.3 M of DCM. After 1 hour of stirring at rt, the reaction was quenched and then extracted with DCM water. The organic layer was dried over MgSO_4 , and the solvent was removed under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash column chromatography with DCM/*n*-pentane (1/20) to afford the 5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yltrifluoromethanesulfonate as colorless oil (66%).

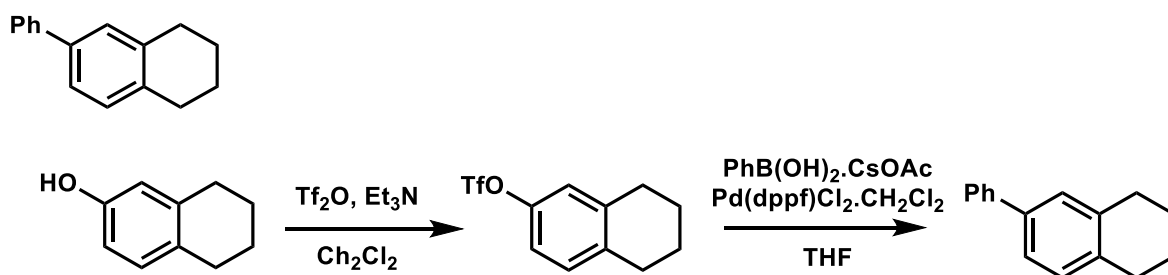
^1H NMR (CDCl_3): δ 7.11 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 2.92 – 2.63 (m, 4H), 1.80 (p, $J = 3.4$ Hz, 4H).

Next, to a solution of 5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yltrifluoromethanesulfonate (1 equiv.) and Ni(dppp)Cl_2 (5 mol%) in Et_2O (0.15 M), a solution of MeMgBr in Et_2O (2.3 equiv.) was added dropwise. The reaction was then heated to reflux and stirred for 3 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature and 1.5 equiv of MeMgBr in Et_2O was added dropwise. The reaction mixture was then stirred under reflux for 3 hours. After the reaction was cooled to room temperature, Ni(dppp)Cl_2 (5 mol %) was added, and the reaction mixture

was stirred under reflux for extra 3 hours. After cooled to room temperature, the reaction was quenched with water and extracted with Et₂O then with DCM. The organic layer was dried over MgSO₄, and concentrated under reduced pressure. The purification of the crude was done using a bio beads column to afford the 6-methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene as colorless oil (55%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.97 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.95 – 6.52 (m, 2H), 2.74 (t, J = 3.6 Hz, 4H), 2.29 (s, 3H), 1.79 (p, J = 3.1 Hz, 4H).

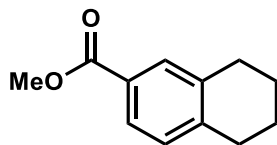
6-phenyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene



A solution of the 5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yltrifluoromethanesulfonate (1 equiv.), PhB(OH)₂ (2 equiv.), CsOAc (2 equiv.), and Pd(dppf)Cl₂•CH₂Cl₂ (5 mol%) in THF (0.2 M) was stirred under reflux for 1.5 hours. After cooled to room temperature, the reaction was quenched by an aqueous solution of NaHCO₃, and water phase was extracted with Et₂O. The organic phase was dried over Na₂SO₄, and the solvent was removed *in vacuo*. The crude product was purified by a column of bio beads to afford the 6-phenyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene as colorless oil (81%).

¹H NMR (CDCl₃) δ 7.62 (dd, J = 7.8, 2.7 Hz, 2H), 7.46 (td, J = 7.8, 2.4 Hz, 1H), 7.43 – 7.32 (m, 3H), 7.26 – 7.08 (m, 1H), 7.08 – 6.81 (m, 1H), 3.89 – 2.79 (m, 4H), 1.86 (dq, J = 22.3, 3.4 Hz, 4H).

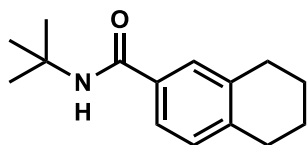
methyl 5,6,7,8-tetrahydronaphthalene-2-carboxylate



The 5,6,7,8-tetrahydronaphthalene-2-carboxylic acid (1 equiv.) was dissolved in 0.5 M of (MeOH/ toluene : 1/1) then, trimethylsilyldiazomethane (1.3 equiv.) was added dropwise at 0 °C. The reaction mixture was for 24 hours at rt and then cooled to 0 °C and another 1.3 equiv. of trimethylsilyldiazomethane was added dropwise. The reaction mixture was stirred for 22 hours and then cooled to 0 °C and trimethylsilyldiazomethane (1.3 equiv.) was added dropwise. After the third addition, the reaction was stirred at room temperature for 1 hour and then quenched with acetic acid. The reaction residue was concentrated under reduced pressure and diluted with EtOAc and the organic phase washed with a solution of NaHCO₃ and brine. The organic phase was then dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure to afford the methyl 5,6,7,8-tetrahydronaphthalene-2-carboxylate as yellow oil (89%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.84 – 7.64 (m, 2H), 7.11 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.81 (ddd, J = 6.7, 4.0, 2.4 Hz, 4H), 1.81 (ddd, J = 6.7, 3.8, 2.7 Hz, 4H).

***N*-(tert-butyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalene-2-carboxamide**

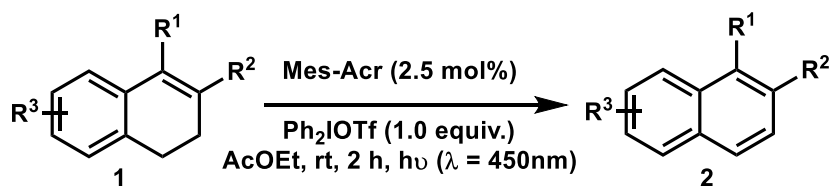


To a solution of 5,6,7,8-tetrahydronaphthalene-2-carboxylic acid (1 equiv.) in DCM (0.4 M), oxalyl chloride (1.5 equiv.) and DMF (4 drops) were added dropwise at 0 °C and the mixture was then stirred at rt for 30 min then, the solvent was removed under reduced pressure. The crude mixture was diluted again with DCM and the Et₃N (2 equiv.) and 2-methylpropan-2-amine (1.1 equiv.) were added dropwise at 0 °C. After 17 hours of stirring, the reaction was quenched with water and the organic phase was washed with brine, extracted with DCM, then dried over MgSO₄ and the solvent was removed *in vacuo*. The crude material was purified by

flash column chromatography with EtOAc/n-hexane (1/10) to afford *N*-(tert-butyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphthalene-2-carboxamide as white solid (74%)

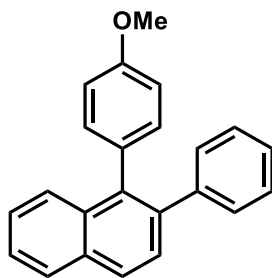
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.43 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.40 (dd, $J = 7.9, 2.0$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 2.82 – 2.73 (m, 4H), 1.79 (p, $J = 3.3$ Hz, 4H), 1.45 (s, 9H).

2.2. General Procedure for the Synthesis of naphthalene from DHN



A Schlenk tube was charged with the diphenyliodonium triflate (1.0 equiv.) Mes-Acr (2.5 mol%) and the corresponding dihydronaphthalene (1.0 equiv.) in ethyl acetate (0.1 M). Reaction mixture was stirred at room temperature for two hours under blue LED irradiation (5W). The solvent was removed *in vacuo* and the crude residue was purified by flash chromatography 99:1 (*n*-pentane/ AcOEt) to yield the corresponding naphthalene.

1-(4-Methoxyphenyl)-2-phenylnaphthalene

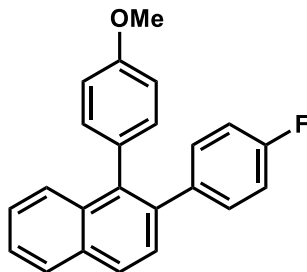


Prepared according to General Procedure to give 1-(4-Methoxyphenyl)-2-phenylnaphthalene (20 mg, >99 %) as a white solid.

m.p. 124-125 °C; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.91 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.70 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.48 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.41 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.23 – 7.13 (m, 5H), 7.11 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.84 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 3.82 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 157.4, 141.2, 137.4, 136.2, 132, 131.8, 131.4, 130.1, 129.1, 127.3, 126.8, 126.6,

126.4, 125.8, 125.1, 124.6, 112.3, 54.1; **HRMS** (ESI) found $[M+H]^+$: 311.1429, $C_{23}H_{19}O$ requires: 311.1436.

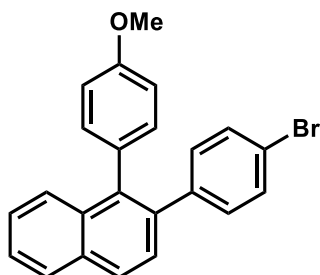
2-(4-fluorophenyl)-1-(4-Methoxyphenyl)naphthalene



Prepared according to General Procedure to give 2-(4-fluorophenyl)-1-(4-Methoxyphenyl)naphthalene (30 mg, >99 %) as a white solid.

m.p. 154-155 °C; **^1H NMR** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.90 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.69 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.49 (ddd, $J = 8.1, 6.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.41 (ddd, $J = 8.3, 6.8, 1.3$ Hz, 1H), 7.14 – 7.05 (m, 4H), 6.93 – 6.82 (m, 4H), 3.83 (s, 3H); **^{13}C NMR** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 158.4, 137.6, 133, 132.9, 132.4, 131.6, 131.6, 131, 128.2, 127.9, 127.5, 126.9, 126.3, 125.7, 114.7, 114.5, 113.4, 55.2; **^{19}F NMR** (471 MHz, $CDCl_3$) δ -116.76; **HRMS** (ESI) found $[M]^+$: 328.1260, $C_{23}H_{17}FO$ requires: 328.1263.

2-(4-bromophenyl)-1-(4-Methoxyphenyl)naphthalene

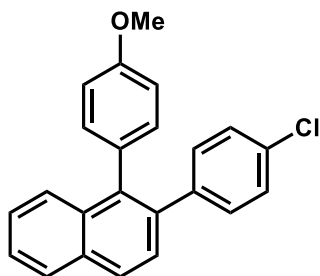


Prepared according to General Procedure to give 2-(4-bromophenyl)-1-(4-Methoxyphenyl)naphthalene (25 mg, 67 %) as a white solid.

m.p. 182-183 °C; **^1H NMR** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.91 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.69 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.54 – 7.46 (m, 2H), 7.41 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.09 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.03 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 3.84 (s, 3H); **^{13}C NMR** (126 MHz,

CDCl_3) δ 158.5, 141.2, 137.4, 137.2, 133, 133, 132.4, 131.7, 130.8, 127.9, 127.9, 127.6, 126.9, 126.3, 125.9, 120.5, 113.5, 55.2; **HRMS** (ESI) found $[\text{M}+\text{H}]^+$: 388.0462, $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{BrO}$ requires: 388.0463.

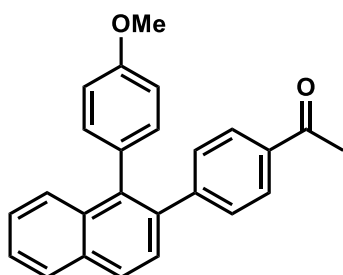
2-(4-chlorophenyl)-1-(4-Methoxyphenyl)naphthalene (



Prepared according to General Procedure to give 2-(4-chlorophenyl)-1-(4-Methoxyphenyl)naphthalene (18 mg, >99 %) as a yellow solid.

m.p. 178-179 °C; **^1H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 7.91 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.69 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.52-7.48 (m, 2H), 7.41 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.11 – 7.05 (m, 4H), 6.86 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H); **^{13}C NMR** (126 MHz, CDCl_3) δ 158.5, 140.7, 137.5, 137.2, 133, 132.9, 132.4, 132.2, 131.4, 130.9, 128, 127.9, 127.6, 126.9, 126., 125.9, 113.5, 55.2; **HRMS** (ESI) found $[\text{M}+\text{H}]^+$: 345.1041, $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{ClO}$ requires: 345.1046.

1-(4-(1-(4-Methoxyphenyl) naphthalene-2-yl)phenyl)ethanone

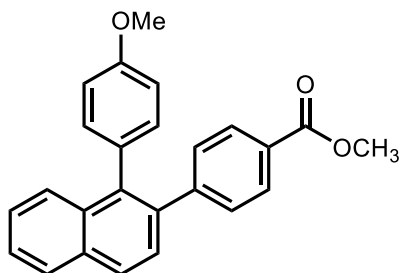


Prepared according to General Procedure to give 1-(4-(1-(4-Methoxyphenyl) naphthalene-2-yl)phenyl)ethanone (34 mg, 70 %) as a white solid.

m.p. 192-193 °C; **^1H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 7.93 (dd, J = 8.2, 4.8 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.46 – 7.39 (m, 1H), 7.26 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 3.82

(s, 3H), 2.57 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 198, 158.6, 147.4, 137.6, 137.3, 134.8, 133.2, 132.9, 132.4, 130.7, 130.4, 127.9, 127.8, 127.7, 127.7, 126.9, 126.4, 126.1, 113.5, 55.2, 26.6; HRMS (ESI) found $[\text{M}+\text{H}]^+$: 353.1533, $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{O}_2$ requires: 353.1542.

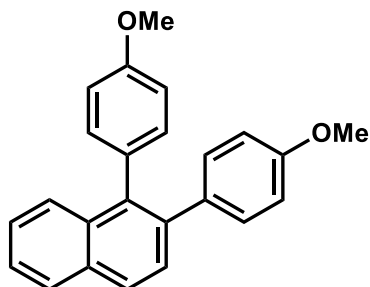
Methyl (4-(1-(4-methoxyphenyl) naphthalene-2-yl)phenyl)benzoate



Prepared according to General Procedure to give Methyl (4-(1-(4-methoxyphenyl) naphthalene-2-yl)phenyl)benzoate (21 mg, >99 %) as a yellow solid.

m.p. 218-219 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.92 (dd, J = 8.2, 3.5 Hz, 2H), 7.87 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.51 (ddd, J = 8.1, 6.8, 1.2 Hz, 1H), 7.43 (ddd, J = 8.3, 6.8, 1.3 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.82 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 167.1, 158.6, 147.3, 137.7, 137.5, 133.2, 132.9, 132.4, 130.7, 130.2, 129, 127.9, 127.8, 127.6, 127, 126.4, 126, 113.5, 55.2, 52.1; HRMS (ESI) found $[\text{M}]^+$: 368.1413, $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{O}_3$ requires: 368.1412.

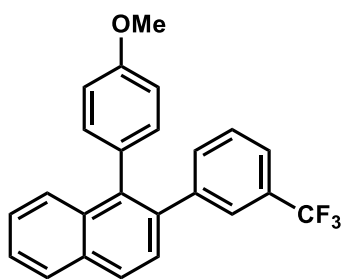
1,2bis(4-methoxyphenyl)naphthalene



Prepared according to General Procedure to give 1,2bis(4-methoxyphenyl)naphthalene (37 mg, >99 %) as a white solid.

m.p. 156-157 °C; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.89 (dd, *J* = 8.2, 2.4 Hz, 2H), 7.69 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J* = 14.4, 8.7 Hz, 4H), 6.86 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.74 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.77 (s, 3H); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 158.3, 157.9, 138.1, 137.1, 134.6, 133.1, 132.7, 132.5, 131.4, 131.1, 128.1, 127.9, 127.4, 126.8, 126.1, 125.5, 113.4, 113.2, 55.2 (2C); **HRMS** (ESI) found [M+H]⁺: 341.1535, C₂₄H₂₁O₂ requires: 341.1542.

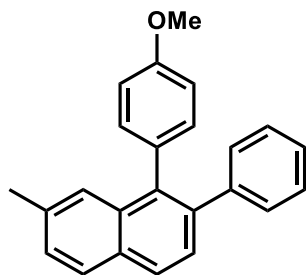
2-(3-trifluoromethan-phenyl)-1-(4-Methoxyphenyl)naphthalene



Prepared according to General Procedure to give 2-(3-trifluoromethan-phenyl)-1-(4-Methoxyphenyl)naphthalene (71 mg, >99 %) as a white solid.

m.p. 108-109 °C; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.97 – 7.90 (m, 2H), 7.74 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.52 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.45-7.41 (m, 8.1 Hz, 3H), 7.37 – 7.28 (m, 2H), 7.09 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.86 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 158.7, 142.2, 137.8, 136.9, 133.4, 133.1, 132.9, 130.6, 130.2, 129.9, 128.1, 127.9, 127.8, 127.7, 127.3 (q, *J* = 2.5 Hz), 126.5, 126.1, 125.2, 123.1, 122.9 (q, *J* = 3.8 Hz), 113.6, 55.3; **¹⁹F NMR** (471 MHz, CDCl₃) δ -63.03; **HRMS** (ESI) found [M+H]⁺: 379.1303, C₂₄H₁₈F₃O requires: 379.1310.

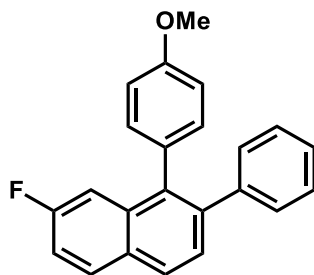
1-(4-Methoxyphenyl)-7-methyl-2-phenyl naphthalene



Prepared according to General Procedure to give 1-(4-Methoxyphenyl)-7-methyl-2-phenylnaphthalene (42 mg, 86 %) as a white solid.

m.p. 101-102 °C; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.33 (dd, *J* = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 7.21-7.14 (m, 5H), 7.10 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.85 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.42 (s, 3H); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 158.3, 142.4, 138.6, 136.7, 135.9, 133.2, 132.5, 131.4, 131.1, 130.2, 127.9, 127.8, 127.6, 127.5, 127.2, 126, 125.7, 113.3, 55.2, 22.1; **HRMS** (ESI) found [M+H]⁺: 325.1587, C₂₄H₂₁O requires: 325.1592.

7-fluoro-1-(4-methoxyphenyl)-2-phenylnaphthalene

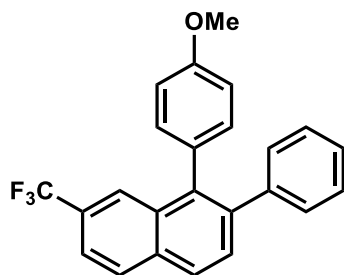


Prepared according to General Procedure to give 7-fluoro-1-(4-methoxyphenyl)-2-phenylnaphthalene (27 mg, 55 %) as a white solid.

m.p. 133-134 °C; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.90 (d, *J* = 14.5 Hz, 2H), 7.53 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J* = 11.6, 2.2 Hz, 1H), 7.26 (td, *J* = 9.8, 2.4 Hz, 1H), 7.23 – 7.13 (m, 5H), 7.08 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 161.1 (d, *J* = 245.0 Hz), 158.5, 141.9, 139.5, 136.9 (d, *J* = 5.5 Hz), 134.2, 134.1, 132.3, 130.7, 130.3, 130.2, 129.8, 127.7, 127.7 (d, *J* = 2.4 Hz), 127.3, 126.3, 116 (d, *J* = 25.6 Hz), 113.5,

110.4 (d, $J = 22.2$ Hz), 55.2; ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ -113.45; **HRMS** (ESI) found $[\text{M}+\text{H}]^+$: 329.1340, $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{FO}$ requires: 329.1342.

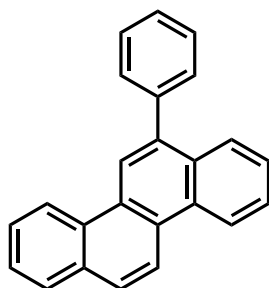
1-(4-Methoxyphenyl)- 2-phenyl 7-(trifluoromethyl)naphthalene



Prepared according to General Procedure to give 1-(4-Methoxyphenyl)- 2-phenyl 7-(trifluoromethyl)naphthalene (50 mg, >99 %) as a yellow solid.

m.p. 109-110 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.04 – 8.00 (m, 2H), 7.96 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.65 (dd, $J = 8.5, 1.6$ Hz, 1H), 7.24 – 7.18 (m, 3H), 7.15 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.14 (t, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.09 (dt, $J = 8.7, 2.1$ Hz, 2H), 6.86 (dt, $J = 8.6, 1.9$ Hz, 2H), 3.84 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 158.7, 141.6, 139.9, 138.5, 134.2, 132.4, 132.1, 130.5, 130, 129, 128.1, 127.8, 127.2, 126.5, 125.5, 124.7 (q, $J = 4.7$ Hz), 123.34, 121.2 (q, $J = 4.7$ Hz), 113.6, 55.2; ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ -62.10 (s); **HRMS** (ESI) found $[\text{M}+\text{H}]^+$: 379.1303, $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{O}$ requires: 379.1310.

1.2-diphenylnaphthalene

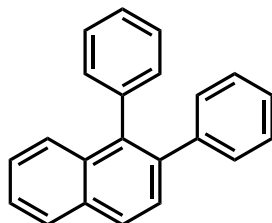


Prepared according to General Procedure to give 1.2-diphenylnaphthalene (31 mg, 60%) as a yellow solid.

m.p. 102-103 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.93 (dd, $J = 8.2, 4.8$ Hz, 2H), 7.67 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.49 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.42 – 7.38 (m, 1H), 7.31 – 7.27

(m, 3H), 7.18 (dt, $J = 12.4, 7.4$ Hz, 7H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 142, 139.1, 132.8, 131.5, 130.2, 128.3, 127.1, 127.8, 127.6, 126.8, 126.7, 126.2, 126.2, 125.7; HRMS (ESI) found $[\text{M}]^+$: 280.1254, $\text{C}_{22}\text{H}_{16}$ requires: 280.1252.

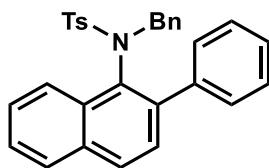
6-phenyl chrysene



Prepared according to General Procedure to give 6-phenyl chrysene (12 mg, 56 %) as a yellow solid.

m.p. 191-192 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.88 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 8.77 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 8.66 (s, 1H), 8.02 (dd, $J = 13.5, 6.9$ Hz, 3H), 7.73 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.71 – 7.67 (m, 1H), 7.66 – 7.61 (m, 2H), 7.61 – 7.55 (m, 3H), 7.51 (ddd, $J = 7.3, 3.9, 1.4$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 141.3, 139.3, 132.3, 131, 130.9, 130.6, 130.3, 128.6, 128.4, 127.8, 127.7, 127.5, 127.2, 126.9, 126.7, 126.6, 126.5, 126.4, 123.4, 123.2, 122.3, 121.1; HRMS (ESI) found $[\text{M}+\text{H}]^+$: 305.1318, $\text{C}_{24}\text{H}_{17}$ requires: 305.1330.

N-benzyl-4-methyl-N-(2-phenylnaphthalen-1-yl)benzenesulfonamide

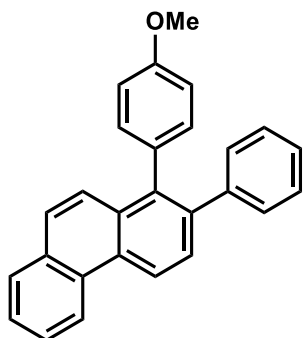


Prepared according to General Procedure to give N-benzyl-4-methyl-N-(2-phenylnaphthalen-1-yl)benzenesulfonamide (24 mg, >99 %) as a white solid.

m.p. 118-119 °C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.46 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.37 – 7.33 (m, 1H), 7.31 (dd, $J = 10.0, 7.9$ Hz, 2H), 7.24 – 7.16 (m, 4H), 7.13 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.99 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 6.94 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 6.55 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.67 (d, $J = 14.2$ Hz, 1H), 4.50 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H),

2.46 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ = 143.4, 142.3, 140.3, 137.6, 134.9, 134.3, 132.4, 132.2, 136.1, 129.6, 129.4, 129.3, 128.7, 128.5, 128.4, 128.1, 127.9, 127.6, 127, 126.7, 125.9, 125.4, 2; HRMS (ESI) found $[\text{M}+\text{H}]^+$: 464.1684, $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{NO}_2\text{S}$ requires: 464.1684.

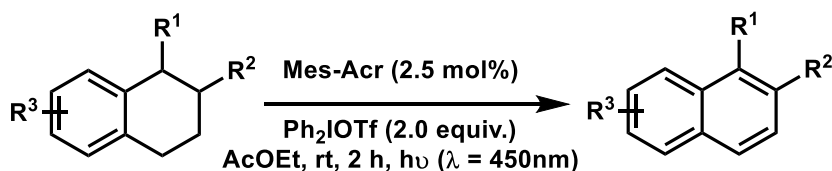
1-(4-methoxyphenyl)-2-phenylphenanthrene



Prepared according to General Procedure to give 1-(4-methoxyphenyl)-2-phenylphenanthrene (50 mg, >99 %) as a white solid.

m.p. 142-143°C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.78 (dd, J = 8.4, 5.2 Hz, 2H), 7.88 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.71 – 7.66 (m, 1H), 7.64 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.24 – 7.16 (m, 5H), 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 158.4, 142, 139.7, 138.3, 132.6, 131.6, 131.5, 131.2, 130.4, 129.7, 128.6, 128.5, 127.7, 126.9, 126.7, 126.2, 125.4, 122.9, 122, 113.4, 55.2; HRMS (ESI) found $[\text{M}+\text{H}]^+$: 361.1584, $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{O}$ requires: 361.159

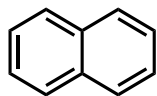
2.3. General procedure of the di-aromatization reaction



A Schlenk tube was charged with the diphenyliodonium triflate (2.0 equiv.) Mes-Acr (2.5 mol%) and the corresponding tetrahydronaphthalene (1.0 equiv.) in ethyl acetate (0.1 M). Reaction mixture was stirred at room temperature for two hours under blue LED irradiation

(5W). The solvent was removed *in vacuo* yield was determined by ^1H NMR spectroscopy using tetrachloroethane as internal standard.

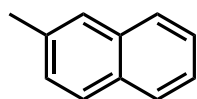
Naphthalene



Prepared according to General Procedure to give naphthalene 52%.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.86-7.82 (4H, m), 7.50-7.45 (4H, m)

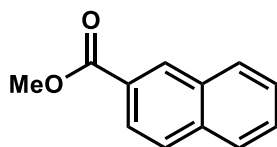
6-methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene



Prepared according to General Procedure to give 6-methyl-1,2,3,4-tetrahydronaphthalene 65%

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.84 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.76 – 7.70 (m, 2H), 7.61 (1H, s), 7.46 (ddt, $J = 7.7, 7.2, 1.1$ Hz, 2H), 7.29 – 7.19 (m, 1H), 2.52 (3H, s).

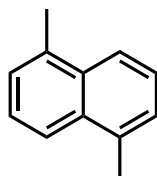
methyl 2-naphthoate



Prepared according to General Procedure to give methyl 2-naphthoate 23%.

^1H NMR (CDCl_3) δ 8.06 (dd, $J = 8.6, 1.7$ Hz, 1H), 7.99 – 7.96 (m, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.88 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.59 - 7.55 (m, 2H), 3.98 (s, 3H)

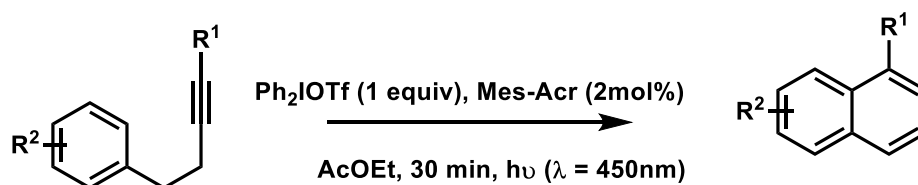
1,5-dimethylnaphthalene



Prepared according to General Procedure to give 1,5-dimethylnaphthalene 30%.

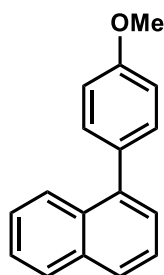
^1H NMR (CDCl_3) δ 7.89 – 7.86 (m, 1H), 7.36 - 7.31 (m, 3H), 2.71 (s, 6H)

2.4. General procedure for the synthesis of naphthalene starting from alkynes



A Schlenk tube was charged with the diphenyliodonium triflate (1.0 equiv.) Mes-Acr (2.5 mol%) and the corresponding alkyne (1.0 equiv.) in ethyl acetate (0.1 M). Reaction mixture was stirred at room temperature for 30 min under blue LED irradiation (5W). The solvent was removed *in vacuo* and the product was purified by flash chromatography (pentane/ ethyl acetate 99:1) to yield the corresponding naphthalene.

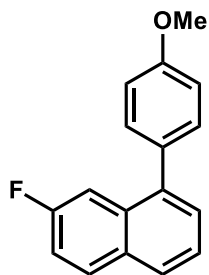
(4-methoxyphenyl)naphthalene



Prepared according to General Procedure to give (4-methoxyphenyl)naphthalene (30 mg, >99 %) as a white solid.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.93 (ddd, $J = 14.3, 8.3, 1.3$ Hz, 2H), 7.85 (dd, $J = 8.2, 1.1$ Hz, 1H), 7.59 – 7.48 (m, 2H), 7.48 – 7.33 (m, 4H), 7.05 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.91 (s, 3H).

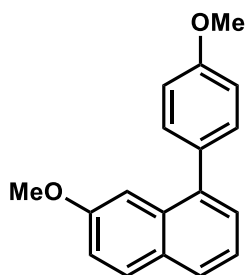
7-fluoro-1-(4-methoxyphenyl)naphthalene



Prepared according to General Procedure to give 7-fluoro-1-(4-methoxyphenyl)naphthalene (25 mg, 60 %) as a white solid.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.89 (dd, $J = 9.0, 5.9$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J = 11.4, 2.6$ Hz, 1H), 7.48 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.30 – 7.21 (m, 1H), 7.04 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.90 (s, 3H).

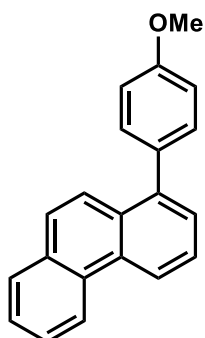
7-methoxy-1-(4-methoxyphenyl)naphthalene



Prepared according to General Procedure to give 7-methoxy-1-(4-methoxyphenyl)naphthalene (30 mg, 71 %) as a white solid.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.80 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.76 (dd, $J = 6.3, 3.1$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.42 – 7.31 (m, 2H), 7.24 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.19 – 7.11 (m, 1H), 7.04 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.78 (s, 3H).

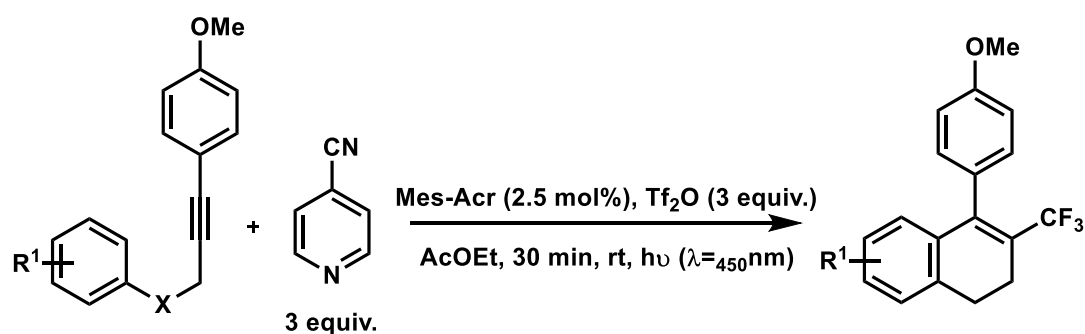
1-(4-methoxyphenyl)phenanthrene



Prepared according to General Procedure to give 1-(4-methoxyphenyl)phenanthrene (55 mg, >99 %) as a white solid.

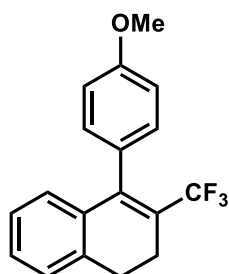
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.74 (dd, $J = 14.1, 8.4$ Hz, 2H), 7.87 (dd, $J = 17.9, 8.5$ Hz, 2H), 7.75 – 7.65 (m, 3H), 7.62 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.06 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 3.92 (s, 3H).

2.5. General procedure for the trifluoromethylation of alkynes



A Schlenk tube was charged with the corresponding alkyne (1.0 equiv.) Mes-Acr (2.5 mol%) and the 4-cyanopyridine (3.0 equiv.) in ethyl acetate (0.1 M). The reaction mixture was cooled to -78°C and then the triflic anhydride was added dropwise. The reaction was then stirred at room temperature for 30 min under blue LED irradiation (5W). The solvent was removed *in vacuo* and the crude residue was purified by flash chromatography 99:1 (*n*-pentane/ AcOEt) to yield the corresponding naphthalene

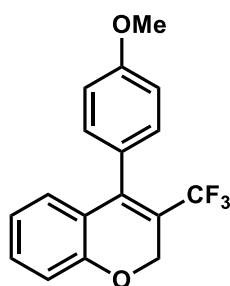
4-(4-methoxyphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1,2-dihydronaphthalene



Prepared according to General Procedure to give 4-(4-methoxyphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1,2-dihydronaphthalene (55 mg, >84 %) as a white solid.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.42 – 7.38 (m, 1H), 7.20 (dd, J = 1.6, 0.9 Hz, 1H), 7.11 – 7.08 (m, 2H), 7.03 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.99 – 6.84 (m, 2H), 6.70 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.99 – 2.86 (m, 2H), 2.72 – 2.50 (m, 2H)., **^{13}C NMR** (126 MHz, CDCl_3) δ 158.3, 134.4, 130.8, 129.1, 128.2, 127.7, 114.4, 113.4, 113.2, 55.4, 24.8, 23.9; **^{19}F NMR** (471 MHz, CDCl_3) δ -58.95

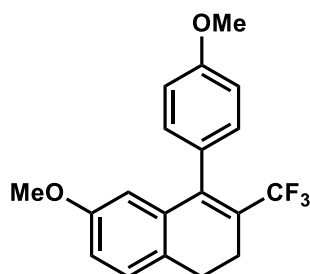
4-(4-methoxyphenyl)-3-(trifluoromethyl)-2H-chromene



Prepared according to General Procedure to give 4-(4-methoxyphenyl)-3-(trifluoromethyl)-2H-chromene (29 mg, 90 %) as a white solid.

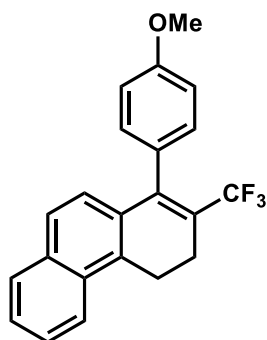
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.23 (ddd, J = 8.0, 7.4, 1.6 Hz, 1H), 7.21 – 7.06 (m, 2H), 7.01 – 6.89 (m, 3H), 6.84 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 4.89 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), **^{13}C NMR** (126 MHz, CDCl_3) δ 158.4, 153.5, 139.4, 139.3, 130.2, 129.1, 129, 127.1, 125.5, 122.9, 122.6, 121, 120.7, 116.4, 116.1, 115, 112.5, 62.1, 54.2 **^{19}F NMR** (471 MHz, CDCl_3) δ -59.01.

6-methoxy-4-(4-methoxyphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1,2-dihydronaphthalene



Prepared according to General Procedure to give 4-(4-methoxyphenyl)-3-(trifluoromethyl)-2H-chromene (44 mg, 62 %) as a white solid.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.20 – 7.03 (m, 3H), 6.92 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.76 (dd, *J* = 8.2, 2.7 Hz, 1H), 6.28 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.63 (s, 3H), 3.24 – 2.76 (m, 2H), 2.58 (ddd, *J* = 9.2, 5.0, 1.3 Hz, 2H)., **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 158.6 (d, *J* = 96.3 Hz), 136.4, 130.2, 129.1, 128.2, 127.9, 114.4, 113.4, 113.2, 55.3, 55.2, 26.8, 22.9.; **¹⁹F NMR** (471 MHz, CDCl₃) δ -58.95.



Prepared according to General Procedure to give 1-(4-methoxyphenyl)-2-(trifluoromethyl)-3,4-dihydrophenanthrene (44 mg, 77 %) as a white solid.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.11 (dq, *J* = 8.6, 0.9 Hz, 1H), 7.87 – 7.76 (m, 1H), 7.59 – 7.49 (m, 2H), 7.52 – 7.42 (m, 1H), 7.14 – 7.05 (m, 2H), 6.99 – 6.91 (m, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.37 (dd, *J* = 9.6, 7.3 Hz, 2H), 2.72 (tq, *J* = 8.1, 1.3 Hz, 2H). **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 159.1, 133.6, 132.5, 132.2, 130.6, 130.3, 129.6, 128.5, 126.4, 126.3, 126.2, 125.2, 124.1, 113.8, 113.5, 55.2, 23.1, 22.2; **¹⁹F NMR** (471 MHz, CDCl₃) δ -58.76.

3. Experimental part of chapter 2

3.1. General procedure for the synthesis of pyridine *N*-oxides

All Pyridine *N*-oxides were synthesized according to the literature procedures of Herzon and co-workers.³

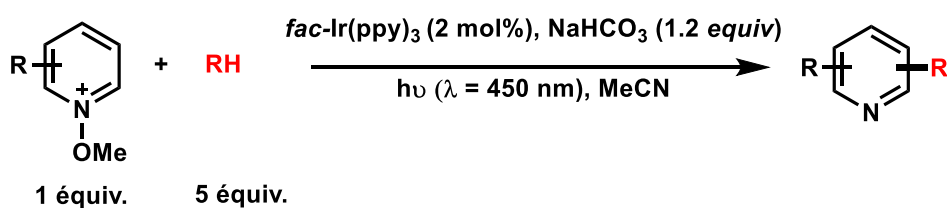
3-Chloroperbenzoic acid (1.2 equiv.) was added to a solution of the pyridine (1 equiv.) in dichloromethane (0.2 M). The reaction mixture was stirred overnight at room temperature. The product mixture was concentrated under vacuum and the obtained residue was purified by

flash-column chromatography 9:1 (EtOAc/MeOH) to yield the corresponding pyridine *N*-oxide. All analytic data are in full agreement with those reported in the literature.

3.2. General procedure for the synthesis of *N*-methoxy Pyridinium salts.

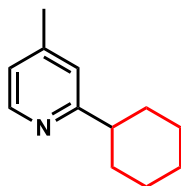
A Schlenk tube was charged with Pyridine *N*-oxide before being evacuated and backfilled with argon. Then, dimethylsulfate (1.1 equiv.) was added and the reaction mixture was stirred at 80°C for 4 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature then the excess of dimethylsulfate was removed *in vacuo* and the obtained residue was purified by recrystallization from acetone to afford the corresponding *N*-methoxy pyridinium methylsulfate salt. The analytic data are in full agreement with those reported in the literature.

3.3. General procedure for the C-H alkylation.



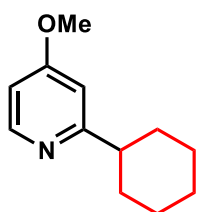
A Schlenk tube was charged with the *N*-methoxy pyridinium methylsulfate salt (1.0 equiv.), *fac*-Ir (2 mol%), NaHCO₃ (1.2 equiv.) and the corresponding cycloalkane (5.0 equiv.) in acetonitrile (0.05 M). The reaction mixture was stirred at room temperature for one hour under blue LED irradiation (5W). The solvent was removed *in vacuo* and the crude residue was purified by flash chromatography 9:1 (*n*-pentane/ AcOEt) to yield the corresponding cycloalkylpyridine.

2-cyclohexyl-4-methylpyridine



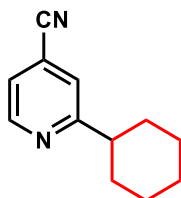
Prepared according to General Procedure to give 2-cyclohexyl-4-methylpyridine (104 mg, 77 %) as a colorless oil. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 8.37 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.91 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 2.65 (tt, *J* = 11.9, 3.4 Hz, 1H), 2.31 (s, 2H), 1.98 – 1.89 (m, 2H), 1.89 – 1.79 (m, 2H), 1.78 – 1.69 (m, 1H), 1.57 – 1.46 (m, 2H), 1.45 – 1.34 (m, 2H), 1.32 – 1.23 (m, 1H); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 166.3, 148.8, 147.3, 122.1, 121.9, 46.5, 33.2, 32.9, 26.6, 26.1, 21.1; **HRMS** (ESI) found [M+H]⁺: 176.1444, C₁₂H₁₈N requires: 176.1439.

2-cyclohexyl-4-methoxypyridine



Prepared according to General Procedure to give 2-cyclohexyl-4-methoxypyridine (19 mg, 50 %) as a colorless oil. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 8.34 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.62 (dd, *J* = 5.7, 2.5 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.64 (tt, *J* = 11.9, 3.4 Hz, 1H), 1.93 (dd, *J* = 13.0, 1.6 Hz, 2H), 1.84 (d, *J* = 12.9 Hz, 2H), 1.73 (dd, *J* = 11.8, 2.2 Hz, 1H), 1.49 (ddd, *J* = 24.4, 12.3, 2.7 Hz, 2H), 1.44 – 1.33 (m, 2H), 1.31 – 1.21 (m, 1H); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 168.3, 166.1, 150.2, 107.1, 106.9, 54.9, 46.6, 32.9, 26.6, 26.1; **HRMS** (ESI) found [M+H]⁺ 192.1388, C₁₂H₁₈NO requires: 192.1388

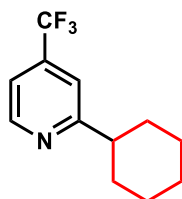
2-cyclohexylisonicotinonitrile



Prepared according to General Procedure to give 2-cyclohexylisonicotinonitrile (95 mg, 70 %) as a yellow oil. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 8.70 (dd, *J* = 5.0, 0.8 Hz, 1H), 7.38 (t, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J* = 5.0, 1.5 Hz, 1H), 2.76 (tt, *J* = 11.9, 3.4 Hz, 1H), 1.95 (dd, *J* = 13.0, 1.9 Hz, 2H), 1.91 – 1.84 (m, 2H), 1.79 – 1.72 (m, 1H), 1.55 – 1.47 (m, 2H), 1.47 – 1.37 (m, 2H),

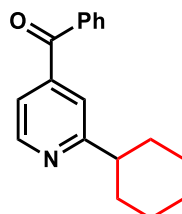
1.33 – 1.25 (m, 1H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 168.2, 150.1, 122.9, 122.4, 120.6, 116.9, 46.4, 32.6, 26.3, 25.8; HRMS (ESI) found $[\text{M}+\text{H}]^+$: 187.1234, $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_2$ requires: 187.1235.

2-cyclohexyl-4-(trifluoromethyl)pyridine

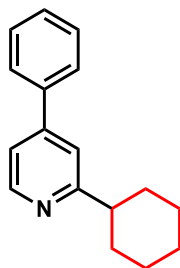


Prepared according to General Procedure to give 2-cyclohexyl-4-(trifluoromethyl)pyridine (124 mg, >99 %) as a colorless oil. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.70 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.31 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 2.78 (tt, $J = 11.9, 3.3$ Hz, 1H), 1.96 (d, $J = 11.8$ Hz, 2H), 1.87 (d, $J = 13.0$ Hz, 2H), 1.76 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 1.54 (qd, $J = 12.4, 2.9$ Hz, 2H), 1.48 – 1.35 (m, 2H), 1.35 – 1.25 (m, 1H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 168.1, 150, 138.6 (q, $J = 33.5$ Hz), 124.1, 121.9, 116.6 (dq, $J = 7.1, 3.5$ Hz), 46.6, 32.7, 26.4, 25.9; ^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ -64.74; HRMS (ESI) found $[\text{M}+\text{H}]^+$: 230.1154, $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}$ requires: 230.1157.

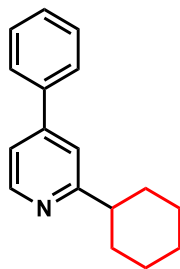
(2-cyclohexylpyridin-4-yl)(phenyl)methanone



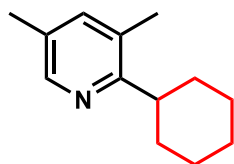
Prepared according to General Procedure to give (2-cyclohexylpyridin-4-yl)(phenyl)methanone (57 mg, 60 %) as a colorless oil. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.70 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.64 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.51 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.36 (dd, $J = 5.0, 1.4$ Hz, 1H), 2.79 (tt, $J = 11.9, 3.4$ Hz, 1H), 1.99 (d, $J = 11.8$ Hz, 2H), 1.92 – 1.83 (m, 2H), 1.76 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 1.56 (ddd, $J = 24.9, 12.5, 3.0$ Hz, 2H), 1.48 – 1.36 (m, 2H), 1.34 – 1.25 (m, 1H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 195.8, 167.5, 149.5, 144.9, 136.2, 133.4, 130.2, 128.6, 120.4, 120.3, 46.6, 32.8, 26.5, 25.9; HRMS (ESI) found $[\text{M}+\text{H}]^+$: 266.1545, $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{NO}$ requires: 266.1545.

2-cyclohexyl-4-phenylpyridine

Prepared according to General Procedure to give 2-cyclohexyl-4-phenylpyridine (67 mg, 85 %) as a white solid. **¹H NMR** (600 MHz, CDCl₃) δ 8.57 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.05 Hz, 2H), 7.48 (t, *J* = 7.20, 3.15 Hz, 2H), 7.43-7.42 (m, 1H), 7.36 (d, *J* = 1.14 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J* = 5.14, 1.76, 1H), 2.77 (tt, *J* = 12.00, 3.4 Hz, 1H), 2.00 (d, *J* = 11.83, 2H), 1.88 (d, *J* = 13.21 Hz, 2H), 1.77 (d, *J* = 12.9, 1H), 1.59 (dq, *J* = 12.61, 3.19 Hz, 2H), 1.44 – 1.33 (m, 2H), 1.34-1.29 (m, 1H); **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 167.1, 149.5, 148.8, 138.8, 129.1, 128.8, 127.1, 119.2, 119.1, 46.7, 33.0, 26.6, 26.1; **HRMS** (ESI) found [M+H]⁺ 238.1598, C₁₇H₂₀N requires: 238.1596.

4-(tert-butyl)-2-cyclohexylpyridine

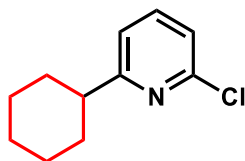
Prepared according to General Procedure to give 4-(tert-butyl)-2-cyclohexylpyridine (13 mg, 19%) as a colorless oil. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 8.36 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.05 – 6.96 (m, 1H), 2.62 (td, *J* = 11.9, 2.9 Hz, 1H), 1.99 – 1.84 (m, 2H), 1.79 (dt, *J* = 13.0, 3.4 Hz, 3H), 1.75 – 1.58 (m, 4H), 1.49 (qd, *J* = 12.5, 3.3 Hz, 3H), 1.36 (tt, *J* = 12.8, 3.4 Hz, 2H), 1.24 (s, 9H); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 166.2, 148.67, 118.3, 118, 46.72, 34.7, 33, 31.1, 30.6, 26.6, 26.1, **HRMS** (ESI) found [M+H]⁺ 218.1911, C₁₇H₂₀N requires: 218.1909.

2-cyclohexyl-3,5-dimethylpyridine

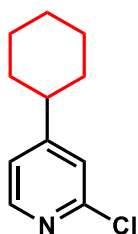
Prepared according to General Procedure to give 2-cyclohexyl-3,5-dimethylpyridine (19 mg, 28%) as a colorless oil. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 8.15 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 2.73 (tt, *J* = 11.6, 3.7 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.79 (dt, *J* = 11.4, 3.2 Hz, 2H), 1.67 (dd, *J* = 9.6, 3.5 Hz, 4H), 1.61 (td, *J* = 12.6, 12.1, 3.3 Hz, 2H), 1.45 – 1.22 (m, 3H); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 161.3, 147, 138.4, 129.8, 129.4, 41.5, 31.8, 26.8, 26.1, 18.6, 17.8.; **HRMS** (ESI) found [M+H]⁺ 190.1597, C₁₃H₂₀N requires: 190.1596.

2-chloro-4-cyclohexylpyridine & 2-chloro-6-cyclohexylpyridine (C2:C4 = 1:1)

Prepared according to General Procedure to give (56 mg, 80 %) as a colorless oil.



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.54 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 2.67 (tt, *J* = 11.9, 3.4 Hz, 1H), 1.97 – 1.90 (m, 2H), 1.90 – 1.78 (m, 2H), 1.76 – 1.65 (m, 1H), 1.53 – 1.42 (m, 2H), 1.42 – 1.31 (m, 2H), 1.30 – 1.20 (m, 1H); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 167.8, 150.6, 138.9, 121.4, 119.2, 46.2, 32.7, 26.4, 25.9.



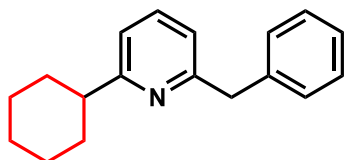
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.25 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.04 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 2.49 (t, *J* = 10.0 Hz, 1H), 1.86 (d, *J* = 7.1 Hz, 4H), 1.76 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 1.38 (t, *J* = 10.1

Hz, 4H), 1.28 – 1.18 (m, 1H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 160.1, 151.6, 149.5, 122.7, 121.3, 43.7, 33.4, 26.4, 25.8.

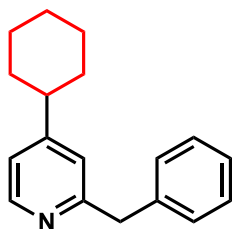
HRMS (ESI) found $[\text{M}+\text{H}]^+$ 196.0896, $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{ClN}$ requires: 196.0893.

2-benzyl-4-cyclohexylpyridine & 2-benzyl-6-cyclohexylpyridine (C2:C4 = 4:1)

Prepared according to General Procedure to give (90 mg, >99 %) as a colorless oil.



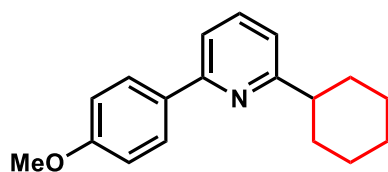
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.44 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.32 – 7.22 (m, 4H), 7.19 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.12 (s, 2H), 2.70 (tt, J = 11.6, 3.1 Hz, 1H), 1.96 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 1.83 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 1.74 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 1.56 – 1.35 (m, 3H), 1.35 – 1.17 (m, 2H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 166.2, 160.1, 139.9, 136.8, 129.2, 128.5, 126.3, 120.3, 117.9, 46.7, 44.8, 33.2, 26.7, 26.2;



^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.41 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.35 – 7.23 (m, 4H), 7.20 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 6.94 (br, 2H), 4.11 (s, 2H), 2.41 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 1.81 (d, J = 7.5 Hz, 4H), 1.72 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.34 (t, J = 10.2 Hz, 4H), 1.25 – 1.17 (m, 1H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 160.7, 157.3, 149.3, 139.8, 129.1, 128.5, 126.3, 121.8, 119.9, 44.7, 43.9, 33.5, 26.5, 25.9.

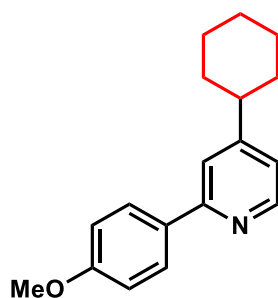
HRMS (ESI) found $[\text{M}+\text{H}]^+$ 252.1756, $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}$ requires: 252.1752

2-cyclohexyl-6-(4-methoxyphenyl)pyridine, 4-cyclohexyl-2-(4-methoxyphenyl)pyridine (C2:C4 = 1:1)



Prepared according to General Procedure to give (32 mg, 80 %) as a colorless oil.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.99 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.62 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.76 (tt, *J* = 11.8, 3.2 Hz, 1H), 2.02 (d, *J* = 13.1 Hz, 2H), 1.87 (d, *J* = 13.0 Hz, 2H), 1.77 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 1.59 (qd, *J* = 12.6, 3.1 Hz, 2H), 1.49 – 1.39 (m, 2H), 1.35 – 1.27 (m, 1H); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 166.2, 160.2, 156.1, 136.8, 132.7, 128.2, 118.5, 116.9, 114.0, 55.4, 46.7, 33.7, 33.1, 29.7, 26.6, 26.2

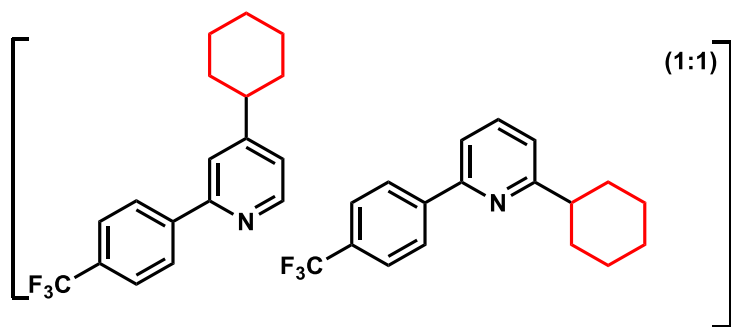


¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.54 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.05 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.56 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 1.90 (dd, *J* = 20.7, 12.0 Hz, 3H), 1.44 (dd, *J* = 25.8, 13.3 Hz, 4H), 1.31 (dd, *J* = 11.9, 7.5 Hz, 3H); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 160.9, 157.1, 149.6, 148.9, 136.7, 128.3, 121.5, 120.4, 114.2, 55.4, 44.2, 33.6, 26.6, 26

HRMS (ESI) found [M+H]⁺: 268.1700, C₁₈H₂₂NO requires: 268.1701

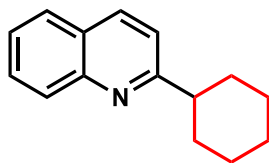
2-cyclohexyl-6(4(trifluoromethyl)phenyl)pyridine,
(trifluoromethyl)phenyl)pyridine, (C2:C4 = 1:1)

4-cyclohexyl-2-(4-



Prepared according to General Procedure to give (31 mg, 62 %) as a colorless oil. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ (ortho) 8.14 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.70 (dt, *J* = 11.5, 7.3 Hz, 3H), 7.15 (dd, *J* = 4.6, 3.3 Hz, 2H), 2.79 (tt, *J* = 11.9, 3.4 Hz, 1H), 2.02 (d, *J* = 13.3 Hz, 2H), 1.93 (d, *J* = 11.5 Hz, 2H), 1.91 – 1.84 (m, 1H), 1.60 (ddd, *J* = 24.9, 12.6, 3.1 Hz, 2H), 1.50 – 1.39 (m, 2H), 1.36 – 1.24 (m, 1H). (para) 8.60 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.70 (m, 1H), 7.58 (d, *J* = 12.3 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 2.64 – 2.53 (m, 1H), 2.02 (d, *J* = 13.3 Hz, 2H), 1.93 (d, *J* = 11.5 Hz, 2H), 1.83 – 1.73 (m, 1H), 1.60 (ddd, *J* = 24.9, 12.6, 3.1 Hz, 2H), 1.50 – 1.39 (m, 2H), 1.36 – 1.24 (m, 1H); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) (ortho-para) δ 166.8, 157.8, 155.9, 154.8, 150, 149.8, 143.1, 142.7, 137.1 (d, *J* = 16.6 Hz), 131, 130.7, 127.3, 127.2, 125.79 – 125.48 (m), 123.2, 123, 121.7, 120.9, 120.3, 119.7, 118, 46.6, 44.2, 33.6, 32.95, 26.6, 26.2, 25.9; **¹⁹F NMR** (471 MHz, CDCl₃) (ortho and para) δ -62.54; **HRMS** (ESI) found [M+H]⁺ : 306.1473, C₁₈H₁₈F₃N requires: 306.1470.

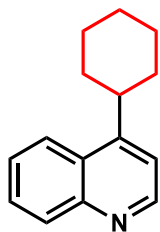
2-cyclohexylquinoline, 4-cyclohexylquinoline (C2:C4 = 7:3)



Prepared according to General Procedure to give (57 mg, >99 %) as a colorless oil.

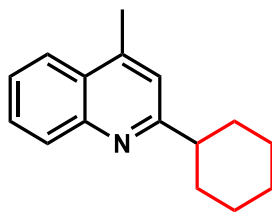
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.67 (ddd, *J* = 8.4, 6.9, 1.4 Hz, 1H), 7.51 – 7.43 (m, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 2.92 (tt, *J* = 12.1, 3.4 Hz, 1H), 2.03 (dd, *J* = 13.9, 2.3 Hz, 2H), 1.93 – 1.85 (m, 2H), 1.82 – 1.76 (m, 1H), 1.63 (qd, *J* = 12.6, 3.1 Hz, 2H), 1.52 – 1.42 (m, 2H), 1.40 – 1.32 (m, 1H). **¹³C NMR**

(126 MHz, CDCl₃) δ 166.9, 147.8, 136.3, 129.3, 129, 127.5, 127, 125.6, 119.6, 47.7, 32.9, 26.6, 26.1.



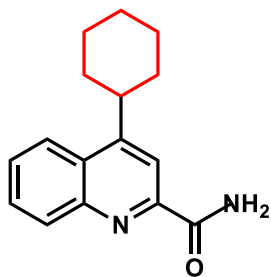
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.84 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.14 – 8.06 (m, 2H), 7.69 (ddd, J = 8.3, 6.8, 1.4 Hz, 1H), 7.55 (ddd, J = 8.2, 6.8, 1.3 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.33 (tt, J = 11.2, 3.1 Hz, 1H), 2.16 – 1.97 (m, 2H), 1.93 (dd, J = 9.6, 3.2 Hz, 2H), 1.85 (ddd, J = 7.3, 2.9, 1.4 Hz, 1H), 1.54 (ddd, J = 7.8, 4.9, 2.4 Hz, 4H), 1.42 – 1.29 (m, 1H). **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 153.4, 150.5, 148.4, 136.1, 130.4, 128.8, 126.2, 123.1, 117.51, 38.9, 33.6, 26.9, 26.3. **HRMS** (ESI) found $[M+H]^+$: 212.1442, C₁₅H₁₈N requires: 212.1439.

2-cyclohexyl-4-methylquinoline



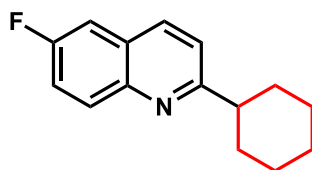
Prepared according to General Procedure to give (60 mg, 64 %) as a colorless oil. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 8.1 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 8.5, 0.9 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.67 (ddd, J = 8.4, 6.9, 1.4 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 8.02 Hz, 1H), 2.87 (t, J = 12.1, 1H), 2.01 (dd, J = 13.4, 1.17 Hz, 2H), 1.89 (d, J = 13.1, 2H), 1.79 (d, J = 8.20, 1H), 1.62 (qd, J = 12.6, 3.2 Hz, 2H), 1.47 (qt, J = 12.9, 6.7, 2H), 1.37 (qt, J = 12.8, 3.6, 1H). **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 166.6, 147.6, 144.2, 129.5, 129.0, 127.1, 125.4, 123.6, 120.3, 47.7, 32.9, 26.6, 26.1, 18.9; **HRMS** (ESI) found $[M+H]^+$: 226.1599, C₁₆H₂₀N requires: 226.1596.

4-cyclohexylquinoline-2-carboxamide



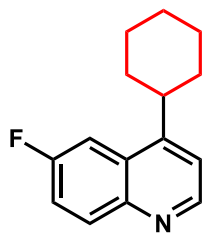
Prepared according to General Procedure to give (40 mg, 61 %) as a white solid. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 8.22 (s, 2H), 8.15 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.12 (dd, *J* = 8.4, 0.9 Hz, 3H), 7.74 (ddd, *J* = 8.3, 6.8, 1.3 Hz, 2H), 7.64 (ddd, *J* = 8.3, 6.8, 1.3 Hz, 2H), 3.37 (tt, *J* = 11.8, 3.1 Hz, 2H), 2.01 (d, *J* = 12.0 Hz, 4H), 1.98 – 1.91 (m, 4H), 1.85 (dd, *J* = 13.2, 1.4 Hz, 2H), 1.72 – 1.62 (m, 5H), 1.55 (qt, *J* = 13.0, 3.3 Hz, 4H), 1.36 (qt, *J* = 13.0, 3.7 Hz, 2H); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 167.4, 155.3, 149.1, 146.9, 130.8, 129.4, 128.0, 127.7, 123.2, 115.2, 39.3, 33.5, 26.9, 26; **HRMS** (ESI) found [M+H]⁺ : 255.1498, C₁₆H₁₈N₂O requires: 255.1497.

2-cyclohexyl-6-fluoroquinoline, 4-cyclohexyl-6-fluoroquinoline (C2:C4 = 1:1)



Prepared according to General Procedure to give (25 mg, 86 %) as a colorless oil.

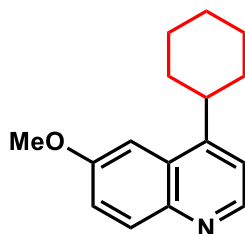
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (dd, *J* = 8.8, 5.9 Hz, 4H), 7.44 (td, *J* = 8.8, 2.8 Hz, 2H), 7.38 (dd, *J* = 8.9, 2.7 Hz, 2H), 7.32 (t, *J* = 16.3 Hz, 2H), 7.20 (s, 1H), 2.90 (tt, *J* = 12.1, 3.4 Hz, 2H), 2.01 (d, *J* = 10.3 Hz, 6H), 1.89 (dd, *J* = 13.2, 2.7 Hz, 6H), 1.79 (d, *J* = 12.8 Hz, 3H), 1.62 (ddd, *J* = 24.9, 12.6, 3.0 Hz, 6H), 1.57 – 1.40 (m, 8H), 1.34 (tdd, *J* = 16.7, 10.2, 6.4 Hz, 4H); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 166.2 (d, *J* = 2.7 Hz), 160 (d, *J* = 246.5 Hz), 144.9, 135.7 (d, *J* = 5.3 Hz), 131.4 (d, *J* = 9.0 Hz), 120.5, 119.3 (d, *J* = 25.6 Hz), 116.5, 110.4 (d, *J* = 21.5 Hz), 106.5 (d, *J* = 22.3 Hz), 47.5, 32.8, 26.5, 26.1



^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.81 (s, 1H), 8.11 (dd, $J = 9.2, 5.7$ Hz, 1H), 7.68 (dd, $J = 10.6, 2.6$ Hz, 1H), 7.46 (td, $J = 9.1, 2.7$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 3.17 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H), 2.00 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 1.94 (d, $J = 9.7$ Hz, 2H), 1.86 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 1.59 – 1.46 (m, 4H), 1.40 – 1.30 (m, 1H). **^{13}C NMR** (126 MHz, CDCl_3) δ 160.52 (d, $J = 246.6$ Hz), 152.9, 149.71, 145.55, 132.8 (d, $J = 9.3$ Hz), 118.98 (d, $J = 25.7$ Hz), 118.08, 106.74 (d, $J = 22.4$ Hz), 39.18, 33.44, 26.87, 26.24.

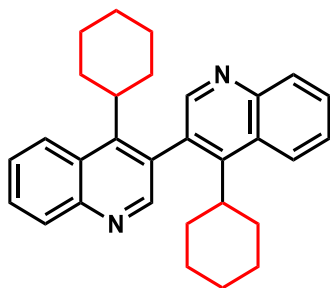
^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ -113.18. **HRMS** (ESI) found $[\text{M}+\text{H}]^+$: 230.1345, $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{FN}$ requires: 230.1345

4-cyclohexyl-6-methoxyquinoline



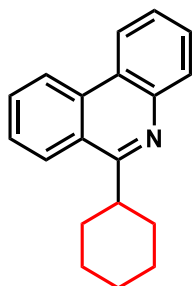
Prepared according to General Procedure to give 4-cyclohexyl-6-methoxyquinoline (43 mg, 52 %) as a colorless oil. **^1H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 7.98 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J = 9.2, 2.8$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.88 (tt, $J = 12.1, 3.4$ Hz, 1H), 2.01 (d, $J = 11.6$ Hz, 2H), 1.88 (d, $J = 13.1$ Hz, 2H), 1.78 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 1.60 (ddd, $J = 24.8, 12.5, 3.0$ Hz, 2H), 1.51 – 1.41 (m, 2H), 1.38 – 1.29 (m, 1H); **^{13}C NMR** (126 MHz, CDCl_3) δ 164.4, 157.2, 135.3, 130.4, 127.8, 121.7, 119.8, 105.2, 55.5, 47.4, 33.4, 33.0, 26.6, 26.1; **HRMS** (ESI) found $[\text{M}+\text{H}]^+$: 242.1547, $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NO}$ requires: 242.1545.

4,4'-dicyclohexyl-3,3'-biquinoline

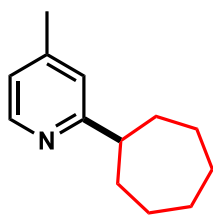


Prepared according to General Procedure to give 4,4'-dicyclohexyl-3,3'-biquinoline (50 mg, 50 %) as a colorless oil. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 8.50 (s, 2H), 8.34 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.60 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.50 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.42 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.68 (t, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.10 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 1.96 (ddd, *J* = 16.0, 11.2, 6.1 Hz, 4H), 1.91 – 1.80 (m, 2H), 1.59 (ddd, *J* = 25.8, 12.8, 2.8 Hz, 2H), 1.50 – 1.36 (m, 1H); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 166.1, 143.1, 136.2, 129.8, 129.6, 127.6, 126.9, 126.6, 126.2, 125.8, 124.9, 124.7, 118.9, 41.7, 41.5, 32.8, 32.6, 26.9, 26.3; **HRMS** (ESI) found [M+H]⁺: 421.2641, C₃₀H₃₃N₂ requires: 421.2644.

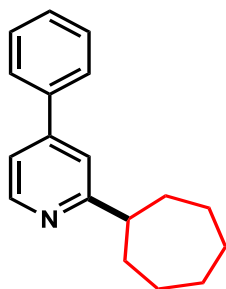
6-cyclohexylphenanthridine



Prepared according to General Procedure to give 6-cyclohexylphenanthridine (50 mg, 70 %) as a colorless oil. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 8.65 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.54 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.32 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.81 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.73 – 7.66 (m, 2H), 7.60 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.62 (tt, *J* = 11.3, 2.9 Hz, 1H), 2.09 (d, *J* = 11.4 Hz, 2H), 1.97 (dd, *J* = 18.5, 7.6 Hz, 3H), 1.85 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 1.65 – 1.52 (m, 2H), 1.45 (ddd, *J* = 13.1, 8.2, 3.2 Hz, 1H); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 164.2, 142.9, 132, 128.9, 128.8, 127.3, 126.0, 125.1, 124.5, 123.7, 122.3, 121.5, 120.7, 40.9, 31.3, 25.8, 25.3; **HRMS** (ESI) found [M+H]⁺: 262.1599, C₁₉H₂₀N requires: 262.1596.

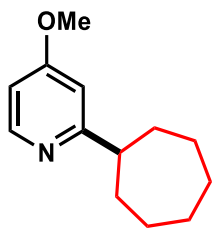
2-cycloheptyl-4-methylpyridine

Prepared according to General Procedure to give 2-cycloheptyl-4-methylpyridine (98 mg, 72 %) as a colorless oil. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 8.35 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.89 (dd, *J* = 5.0, 0.8 Hz, 1H), 2.81 (tt, *J* = 10.6, 3.6 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.99 – 1.90 (m, 3H), 1.81 (tdd, *J* = 9.9, 6.6, 3.4 Hz, 3H), 1.73 – 1.66 (m, 4H), 1.62 – 1.55 (m, 4H); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) 168, 148.7, 147.4, 121.9, 48.8, 35.2, 28, 27.3, 21.1; **HRMS** (ESI) found [M+H]⁺ 190.1597, C₁₃H₂₀N requires: 190.1596.

2-cycloheptyl-4-phenylpyridine

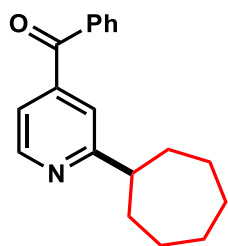
Prepared according to General Procedure to give 2-cycloheptyl-4-phenylpyridine (60 mg, 71 %) as a colorless oil. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 8.55 (dd, *J* = 5.1, 0.4 Hz, 1H), 7.68 – 7.56 (m, 2H), 7.50 – 7.45 (m, 2H), 7.43 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.30 (dd, *J* = 5.2, 1.8 Hz, 1H), 2.93 (tt, *J* = 10.4, 3.6 Hz, 1H), 2.02 (ddd, *J* = 13.1, 6.1, 3.0 Hz, 2H), 1.88 – 1.75 (m, 4H), 1.75 – 1.66 (m, 3H), 1.66 – 1.54 (m, 4H); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 168.7, 149.4, 148.8, 138.8, 129.0, 128.8, 127.1, 119.1, 119.0, 49, 35.3, 28.0, 27.3; **HRMS** (ESI) found [M+H]⁺: 252.1749, C₁₈H₂₂N requires: 252.1752.

2-cycloheptyl-4-methoxypyridine



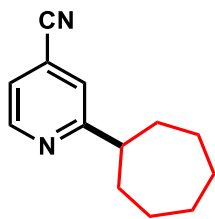
Prepared according to General Procedure to give 2-cycloheptyl-4-methoxypyridine (30 mg, 75 %) as a colorless oil. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 8.34 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.63 (dd, *J* = 5.7, 2.4 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.82 (tt, *J* = 10.6, 3.5 Hz, 1H), 1.95 (dd, *J* = 6.9, 3.3 Hz, 2H), 1.86 – 1.76 (m, 2H), 1.74 – 1.63 (m, 4H), 1.62 – 1.50 (m, 4H); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 169.8, 166.2, 150, 107.1, 106.8, 55, 48.8, 35.1, 27.9, 27.2; **HRMS** (ESI) found [M+H]⁺: 206.1548, C₁₃H₂₀NO requires: 206.1545.

(2-cycloheptylpyridin-4-yl)(phenyl)methanone



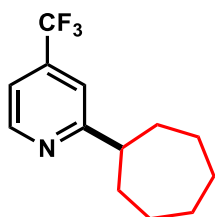
Prepared according to General Procedure to give (2-cycloheptylpyridin-4-yl)(phenyl)methanone (65 mg, >99 %) as a colorless oil. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 8.68 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.64 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.51 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.34 (dd, *J* = 5.0, 1.4 Hz, 1H), 2.96 (tt, *J* = 10.4, 3.6 Hz, 1H), 2.04 – 1.95 (m, 2H), 1.87 – 1.79 (m, 3H), 1.69 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 3H), 1.63 – 1.54 (m, 4H); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 195.8, 169.1, 149.4, 145.0, 136.2, 133.4, 130.2, 128.6, 120.3, 120.2, 48.9, 35.3, 35.1, 28.1, 27.9, 27.2, 27.1; **HRMS** (ESI) found [M+H]⁺: 280.1700, C₁₉H₂₂NO requires: 280.1701.

2-cycloheptylisonicotinonitrile



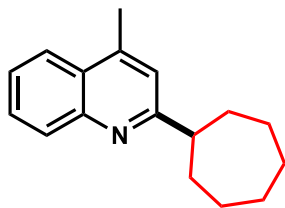
Prepared according to General Procedure to give 2-cycloheptylisonicotinonitrile (30 mg, 64 %) as a colorless oil. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 8.61 (dd, *J* = 5.0, 0.9 Hz, 1H), 7.33 – 7.28 (m, 1H), 7.24 (dd, *J* = 5.0, 1.5 Hz, 1H), 2.86 (tt, *J* = 10.5, 3.7 Hz, 1H), 1.92 – 1.83 (m, 2H), 1.81 – 1.72 (m, 2H), 1.68 – 1.58 (m, 4H), 1.54 (dddd, *J* = 17.3, 13.0, 7.4, 2.1 Hz, 4H); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 169.7, 150, 122.9, 122.3, 120.6, 116.9, 48.6, 34.9, 27.9, 27.0; **HRMS** (ESI) found [M+H]⁺ : 201.1393, C₁₃H₁₇N₂ requires: 201.1392.

2-cycloheptyl-4-(trifluoromethyl)pyridine



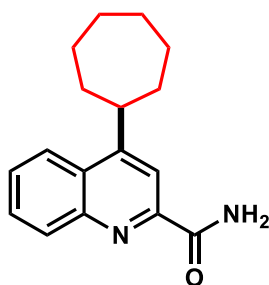
Prepared according to General Procedure to give 2-cycloheptyl-4-(trifluoromethyl)pyridine (40 mg, 54 %) as a colorless oil. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 8.68 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.30 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 2.96 (tt, *J* = 10.5, 3.6 Hz, 1H), 2.05 – 1.92 (m, 2H), 1.83 (ddd, *J* = 23.7, 12.0, 8.8 Hz, 2H), 1.77 – 1.64 (m, 4H), 1.60 (ddd, *J* = 13.0, 9.7, 4.7 Hz, 4H); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 169.7, 150, 138.6 (d, *J* = 33.5 Hz), 124.1, 121.9, 116.7 (q, *J* = 3.6 Hz), 116.5 (q, *J* = 3.5 Hz), 48.8, 35.1, 27.9, 27.1; **¹⁹F NMR** (471 MHz, CDCl₃) δ -64.73; **HRMS** (ESI) found [M+H]⁺ : 244.1312, C₁₃H₁₇F₃N requires: 244.1313.

2-cycloheptyl-4-methylquinoline



Prepared according to General Procedure to give 2-cycloheptyl-4-methylquinoline (50 mg, 63 %) as a colorless oil. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.94 (dd, *J* = 8.3, 0.9 Hz, 1H), 7.66 (ddd, *J* = 8.3, 6.9, 1.4 Hz, 1H), 7.49 (ddd, *J* = 8.1, 6.9, 1.2 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 3.02 (tt, *J* = 10.6, 3.5 Hz, 1H), 2.68 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H), 2.08 – 1.99 (m, 2H), 1.91 – 1.70 (m, 6H), 1.63 (dd, *J* = 13.3, 5.2 Hz, 4H); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 168.2, 147.4, 144.4, 129.5, 129.0, 127.0, 125.3, 123.6, 120.3, 49.7, 35.1, 28, 27.5, 18.9; **HRMS** (ESI) found [M+H]⁺: 240.1756, C₁₇H₂₂N requires: 240.1752.

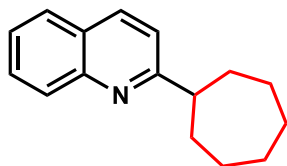
4-cycloheptylquinoline-2-carboxamide



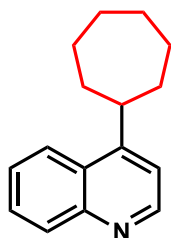
Prepared according to General Procedure to give 4-cycloheptylquinoline-2-carboxamide (70 mg, >99 %) as a white solid. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 8.21 (s, 1H), 8.15 – 8.09 (m, 2H), 7.74 (ddd, *J* = 8.3, 6.8, 1.3 Hz, 1H), 7.64 (ddd, *J* = 8.3, 6.8, 1.4 Hz, 1H), 3.52 (tt, *J* = 10.3, 3.2 Hz, 1H), 2.11 – 1.98 (m, 2H), 1.98 – 1.75 (m, 6H), 1.75 – 1.60 (m, 4H); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 167.4, 157.2, 149.1, 147, 130.8, 129.5, 127.7, 123.3, 115.5, 35.7, 27.8, 27.5; **HRMS** (ESI) found [M+H]⁺: 269.1658, C₁₇H₂₀N₂O requires: 269.1654.

2-cycloheptylquinoline, 4-cycloheptylquinoline (C2:C4 = 1:1)

Prepared according to General Procedure to give (77 mg, >99 %) as a colorless oil.



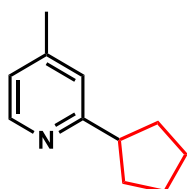
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.05 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J = 8.1, 1.3$ Hz, 1H), 7.66 (ddd, $J = 8.4, 7.0, 1.5$ Hz, H), 7.46 (ddd, $J = 8.1, 6.9, 1.2$ Hz, H), 7.29 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.08 (tt, $J = 10.5, 3.5$ Hz, 1H), 2.04 (ddd, $J = 6.6, 6.1, 3.2$ Hz, 4H), 1.92 – 1.77 (m, 4H), 1.77 – 1.69 (m, 2H), 1.69 – 1.58 (m, 4H); **^{13}C NMR** (126 MHz, CDCl_3) δ 168.5, 168.3, 147.6, 136.5, 129.3, 129.0, 127.4, 126.9, 125.6, 119.7, 49.7, 35.2, 35.1, 35.0, 28.0, 27.8, 27.6, 27.5.



^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.82 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 8.11 (dd, $J = 8.4, 0.8$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.68 (ddd, $J = 8.3, 6.8, 1.3$ Hz, 1H), 7.55 (ddd, $J = 8.3, 6.8, 1.3$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 3.49 (tt, $J = 10.3, 3.3$ Hz, 1H), 2.10 – 2.00 (m, 2H), 1.94 – 1.84 (m, 2H), 1.84 – 1.73 (m, 4H), 1.73 – 1.62 (m, 4H). **^{13}C NMR** (126 MHz, CDCl_3) δ 155.4, 150.4, 148.5, 130.4, 128.8, 126.2, 123.2, 117.7, 35.8, 27.8, 27.5

HRMS (ESI) found $[\text{M}+\text{H}]^+$: 226.1598, $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}$ requires: 226.1596

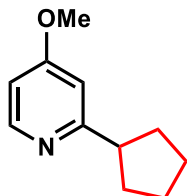
2-cyclopentyl-4-methylpyridine



Prepared according to General Procedure to give 2-cyclopentyl-4-methylpyridine (30 mg, 50 %) as a colorless oil. **^1H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 8.38 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.90 (dd, $J = 5.0, 0.8$ Hz, 1H), 3.17 – 3.09 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.12 – 1.98 (m, 2H), 1.88 – 1.80 (m, 2H), 1.77 (dddd, $J = 16.5, 12.2, 6.0, 3.5$ Hz, 2H), 1.69 (tdd, $J = 7.4, 5.3, 3.6$ Hz, 2H);

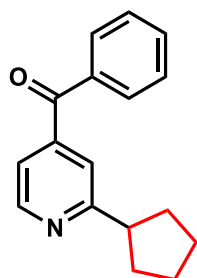
^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 165.4, 148.9, 147.1, 122.5, 122, 47.9, 33.5, 25.8, 21.1; **HRMS** (ESI) found $[\text{M}+\text{H}]^+$: 162.1288, $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}$ requires: 162.1283.

2-cyclopentyl-4-methoxypyridine



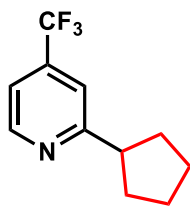
Prepared according to General Procedure to give 2-cyclopentyl-4-methoxypyridine (30 mg, 50 %) as a colorless oil. **^1H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 8.35 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.62 (dd, $J = 5.7, 2.5$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.26 – 2.94 (m, 1H), 2.24 – 1.95 (m, 2H), 1.95 – 1.60 (m, 7H).; **^{13}C NMR** (126 MHz, CDCl_3) δ 167.4, 165.9, 150.4, 107.6, 107.1, 55, 48.1, 33.4, 25.7.; **HRMS** (ESI) found $[\text{M}+\text{H}]^+$: 162.1288, $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}$ requires: 162.1283.

(2-cyclopentylpyridin-4-yl)(phenyl)methanone



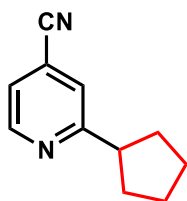
Prepared according to General Procedure to give (2-cyclopentylpyridin-4-yl)(phenyl)methanone (30 mg, 50 %) as a colorless oil. **^1H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 8.69 (dd, $J = 5.0, 0.9$ Hz, 1H), 7.92 – 7.77 (m, 2H), 7.62 (ddt, $J = 8.7, 7.2, 1.3$ Hz, 1H), 7.53 – 7.47 (m, 2H), 7.45 (t, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J = 5.0, 1.6$ Hz, 1H), 3.48 – 3.17 (m, 1H), 2.27 – 2.00 (m, 2H), 1.92 – 1.78 (m, 4H), 1.78 – 1.64 (m, 2H).; **^{13}C NMR** (126 MHz, CDCl_3) δ 195.8, 166.8, 149.6, 144.7, 136.15, 133.4, 130., 128.6, 120.9, 120.2, 48, 33.5, 25.8; **HRMS** (ESI) found $[\text{M}+\text{H}]^+$ 252.1756, $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{NO}$ requires: 252.1752

2-cyclopentyl-4-(trifluoromethyl)pyridine



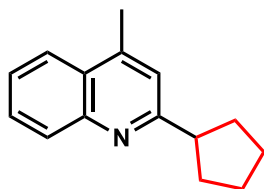
Prepared according to General Procedure to give 2-cyclopentyl-4-(trifluoromethyl)pyridine (60 mg, 87 %) as a colorless oil. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 8.70 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.29 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.36 – 3.11 (m, 1H), 2.21 – 2.00 (m, 2H), 1.90 – 1.63 (m, 6H); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 166.4, 149.1, 137.4 (q, *J* = 33.6 Hz), 123.1, 120.9, 116.3 (q, *J* = 3.6 Hz), 115.5 (q, *J* = 3.5 Hz), 47, 32.5, 24.8; **¹⁹F NMR** (471 MHz, CDCl₃) δ -64.79 ; **HRMS** (ESI) found [M+H]⁺: 216.0998, C₁₁H₁₃F₃N requires: 216.1000.

2-cyclopentylisonicotinonitrile



Prepared according to General Procedure to give 2-cyclopentylisonicotinonitrile (40 mg, 55 %) as a colorless oil. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 8.68 (dd, *J* = 4.9, 1.0 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.30 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.21 (quint, *J* = 7.7 Hz, 1H), 2.17 – 2.03 (m, 2H), 1.89 – 1.79 (m, 2H), 1.79 – 1.64 (m, 4H).; **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 167.5, 150.1, 123.5, 122.3, 120.4, 116.9, 47.7, 33.4, 25.8.; **HRMS** (ESI) found [M+H]⁺: 173.1083, C₁₁H₁₃N₂ requires: 173.1079.

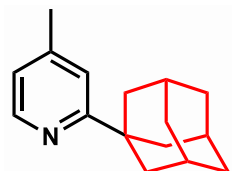
2-cyclopentyl-4-methylquinoline



Prepared according to General Procedure to give 2-cyclopentyl-4-methylquinoline (25 mg, 34 %) as a white solid. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.48 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 3.40 – 3.21 (m, 1H),

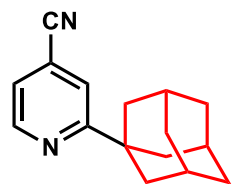
2.67 (s, 3H), 2.24 – 2.11 (m, 2H), 1.87 (t, $J = 8.1$ Hz, 4H), 1.75 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 165.9, 147.6, 144.1, 129.5, 128.9, 127, 125.4, 123.6, 120.7, 48.8, 33.6, 26.1, 18.8; HRMS (ESI) found $[\text{M}+\text{H}]^+$: 212.1440, $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}$ requires: 212.1439.

2-((1*r*,3*R*,5*S*)-adamantan-1-yl)-4-methylpyridine



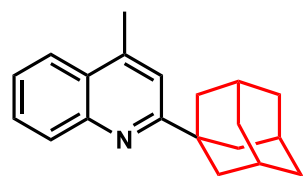
Prepared according to General Procedure (NMR yield: 60%). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.43 (dd, $J = 5.0, 0.7$ Hz, 1H), 7.19 – 6.99 (m, 1H), 6.91 (dd, $J = 5.1, 1.5$ Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.04 (dd, $J = 56.8, 3.0$ Hz, 6H), 1.78 (s, 6H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 168.8, 148.5, 121.7, 119.9, 41.95, 36.8, 28.8, 21.3.

2-((1*r*,3*R*,5*S*)-adamantan-1-yl)isonicotinonitrile

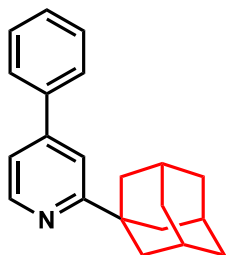


Prepared according to General Procedure (NMR yield: 40%). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.74 (dd, $J = 5.0, 0.9$ Hz, 1H), 7.49 (t, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J = 4.9, 1.4$ Hz, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.98 (d, $J = 2.9$ Hz, 6H), 1.57 (s, 6H).

2-((1*r*,3*R*,5*S*)-adamantan-1-yl)-4-methylquinoline

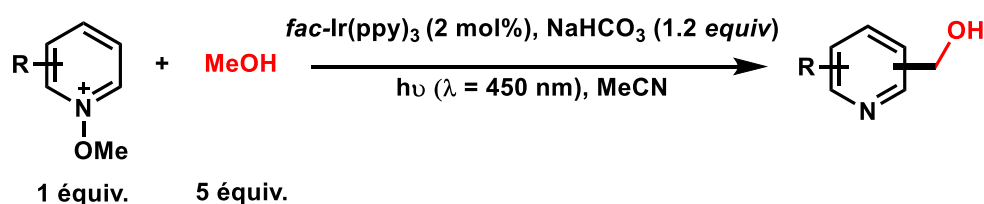


Prepared according to General Procedure (NMR yield: 52%). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.99 (dd, $J = 8.4, 1.2$ Hz, 1H), 7.87 (dd, $J = 8.2, 1.4$ Hz, 1H), 7.58 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.42 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.08 (d, $J = 3.3$ Hz, 3H), 1.83 – 1.78 (m, 6H), 1.68 (s, 6H).

2-((1*r*,3*R*,5*S*)-adamantan-1-yl)-4-phenylpyridine

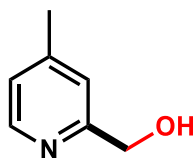
Prepared according to General Procedure (NMR yield: 50%). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.63 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.66 – 7.59 (m, 2H), 7.50 – 7.44 (m, 3H), 7.42 (s, 1H), 7.30 (dd, $J = 5.1, 1.7$ Hz, 1H), 2.17 – 2.10 (m, 3H), 2.04 (s, 6H), 1.81 (t, $J = 3.2$ Hz, 6H).

3.4. General procedure for the C-H hydroxymethylation of heteroarenes



A Schlenk tube was charged with the *N*-methoxy pyridinium methylsulfate (1.0 equiv.) *fac*-Ir (2 mol%), NaHCO_3 (1 equiv.) and methanol (5.0 equiv.) in acetonitrile (0.05 M). the reaction mixture was stirred at room temperature for one hour under blue LED irradiation (5W). The solvent was removed *in vacuo* and the crude residue was purified by flash chromatography 98:2 (DCM/ MeOH) to yield the corresponding alcohol.

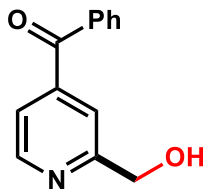
(4-methylpyridin-2-yl)methanol



Prepared according to General Procedure to give (4-methylpyridin-2-yl)methanol (30 mg, 82 %) as a volatile colorless liquid. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.41 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.03 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 2.36 (s, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ

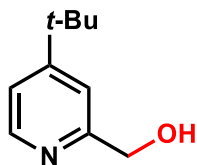
158.8, 148.2, 147.9, 123.4, 121.3, 64.1, 21.1; **HRMS** (ESI) found $[M+H]^+$: 124.0768, $C_7H_{10}NO$ requires: 124.0762.

(2-(hydroxymethyl)pyridin-4-yl)(phenyl)methanone



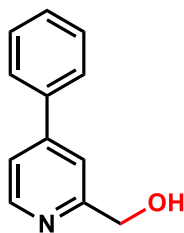
Prepared according to General Procedure to give (2-(hydroxymethyl)pyridin-4-yl)(phenyl)methanone (45 mg, 82 %) as a colorless oil. **^1H NMR** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.75 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.65 (dd, $J = 10.6, 4.3$ Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.54 – 7.49 (m, 3H), 4.87 (s, 2H); **^{13}C NMR** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 195.1, 149, 145.5, 135.8, 133.7, 130.2, 128.7, 121.7, 119.8, 64.3; **HRMS** (ESI) found $[M+H]^+$: 214.0868, $C_{13}H_{12}NO_2$ requires: 214.0868.

(4-(tert-butyl)pyridin-2-yl)methanol



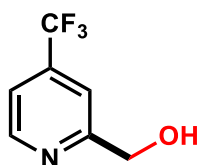
Prepared according to General Procedure to give (4-(tert-butyl)pyridin-2-yl)methanol (25 mg, 42 %) as a colorless oil. **^1H NMR** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.45 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.24 – 7.18 (m, 2H), 4.75 (s, 2H), 1.31 (s, 9H); **^{13}C NMR** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 161.1, 158.7, 148.2, 119.7, 117.4, 64.3, 30.5; **HRMS** (ESI) found $[M+H]^+$: 166.1232, $C_{10}H_{16}NO$ requires: 166.1232.

(4-phenylpyridin-2-yl)methanol



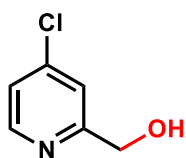
Prepared according to General Procedure to give (4-phenylpyridin-2-yl)methanol (21 mg, 43 %) as a colorless oil. **¹H NMR** (600 MHz, CDCl₃) δ 8.60 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.67 – 7.62 (m, 2H), 7.52 – 7.47 (m, 3H), 7.47 – 7.41 (m, 2H), 4.84 (s, 2H), 3.37 (s, 1H); **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 159.5, 149.5, 148.8, 138, 129.3, 129.2, 127.1, 120.6, 118.5, 64.3; **HRMS** (ESI) found [M+H]⁺ : 186.0920, C₁₂H₁₂NO requires: 186.0919.

(4-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)methanol



Prepared according to General Procedure to give (4-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)methanol (45 mg, 65 %) as a colorless oil. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 8.75 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.45 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H).; **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 161, 149.7, 139.1 (d, *J* = 33.9 Hz), 123.8, 121.7, 117.2 (d, *J* = 224.3 Hz), 64.3; **¹⁹F NMR** (471 MHz, CDCl₃) δ -64.83 (s); **HRMS** (ESI) found [M+H]⁺ : 178.0480, C₇H₇F₃NO requires: 178.0480

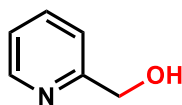
(4-chloropyridin-2-yl)methanol



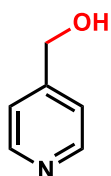
Prepared according to General Procedure to give (4-chloropyridin-2-yl)methanol (45 mg, 65 %) as a colorless oil. **¹H NMR** (600 MHz, CDCl₃) δ 8.44 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.21 (dd, *J* = 5.4, 2.0 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.46 (br, 1H); **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ 161.2, 149.5, 144.9, 122.8, 121, 64.1; **HRMS** (ESI) found [M+H]⁺ : 144.0220, C₆H₇NOCl requires: 144.0216

pyridin-2-ylmethanol, pyridin-4-ylmethanol (C2:C4 = 6:4)

Prepared according to General Procedure to give compounds pyridin-2-ylmethanol, pyridin-4-ylmethanol (C2:C4 = 6:4) (68 mg, 88 %) as a colorless liquid (volatile product).



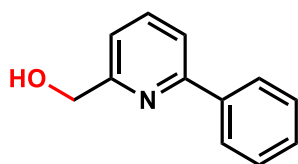
¹H NMR (650 MHz, CDCl₃) δ 8.55 (dt, *J* = 5.0, 1.3 Hz, 1H), 7.70 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.22 (dd, *J* = 8.5, 5.1 Hz, 1H), 4.77 (s, 2H), 3.16 (br, 1H); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 159, 148.4, 136.9, 122.4, 120.7, 64.1



¹H NMR (650 MHz, CDCl₃) δ 8.51 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.75 (s, 1H), 2.71 (s, br); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 150.72, 149.45, 121.23, 63.25

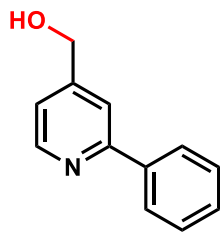
HRMS (ESI) found [M+H]⁺ : 110.0604, C₆H₈NO requires: 110.0606

(6-phenylpyridin-2-yl)methanol (C2:C4 = 1:1)



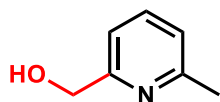
Prepared according to General Procedure to give (6-phenylpyridin-2-yl)methanol (74 mg, >99 %) as a colorless oil.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.03 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.75 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.49 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.82 (s, 2H); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 158.4, 156.1, 139.3, 138.8, 137.5, 129.2, 128.8, 126.9, 119.1, 118.8, 63.8.



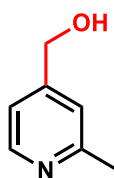
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.65 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.48 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.45 – 7.40 (m, 1H), 7.23 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.81 (s, 2H); **^{13}C NMR** (126 MHz, CDCl_3) 157.6, 150.9, 149.6, 139.1, 129.1, 128.8, 127.0, 126.9, 119.6, 118.0, 63,7. **HRMS** (ESI) found $[\text{M}+\text{H}]^+$: 186.0922, $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{NO}$ requires: 186.0919.

(2-methylpyridin-4-yl)methanol, (6-methylpyridin-2-yl)methanol (C2:C4 = 6:4)



Prepared according to General Procedure to give (36 mg, 90 %) as a volatile colorless liquid.

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.57 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 2.56 (s, 3H); **^{13}C NMR** (126 MHz, CDCl_3) δ 157.9, 157.4, 137, 121.8, 117.4, 63.8, 24.2.

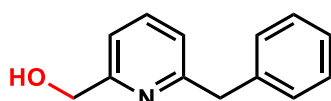


^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.42 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.09 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 2.54 (s, 3H). **^{13}C NMR** (126 MHz, CDCl_3) δ 158.5, 150.5, 149.0, 120.7, 118.3, 63.4, 24.3.

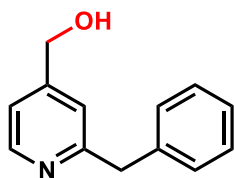
HRMS (ESI) found $[\text{M}+\text{H}]^+$:124.0765, $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{NO}$ requires: 124.0762

(2-benzylpyridin-4-yl)methanol, (6-benzylpyridin-2-yl)methanol (C2:C4 = 1:1)

Prepared according to General Procedure to give (52 mg, 73 %) as a colorless oil.



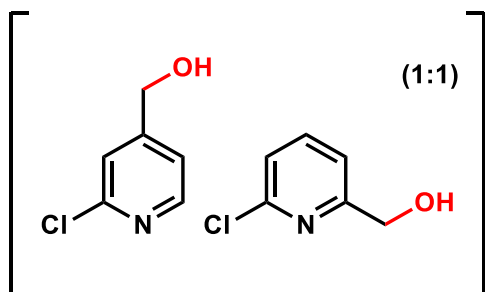
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.57 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.33 – 7.28 (m, 2H), 7.27 (t, $J = 1.8$ Hz, 2H), 7.25 – 7.20 (m, 1H), 7.02 (dd, $J = 17.9, 7.7$ Hz, 2H), 4.73 (s, 2H), 4.16 (s, 2H); **^{13}C NMR** (126 MHz, CDCl_3) δ 159.8, 158.0, 139.2, 137.3, 129.2, 128.6, 126.5, 121.6, 117.9, 63.7, 44.4.



^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.44 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.29 (dd, $J = 11.2, 4.0$ Hz, 2H), 7.26 – 7.23 (m, 2H), 7.21 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 4.65 (s, 2H), 4.13 (s, 2H); **^{13}C NMR** (126 MHz, CDCl_3) δ 161.1, 149.2, 139.3, 129.1, 128.6, 126.4, 120.5, 118.8, 63.4, 44.5.

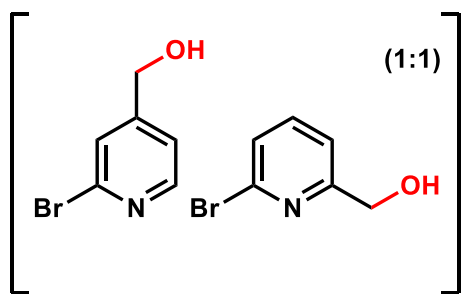
HRMS (ESI) found $[\text{M}+\text{H}]^+$: 200.1074, $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{NO}$ requires: 200.1075

(2-chloropyridin-4-yl)methanol, (6-chloropyridin-2-yl)methanol (C2:C4 = 1:1)



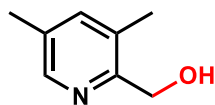
Prepared according to General Procedure to give (41 mg, 71 %) as a colorless oil. **^1H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ (ortho and para) δ 8.31 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.66 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.24 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 4.74 (s, 4H); **^{13}C NMR** (126 MHz, CDCl_3) δ (ortho and para) 160.7, 153.7, 151.8, 150.8, 149.5, 149.5, 139.4, 122.9, 121.5, 119.8, 119.8, 119, 64.2, 62.8; **HRMS** (ESI) found $[\text{M}+\text{H}]^+$: 144.0218, $\text{C}_6\text{H}_7\text{ClNO}$ requires: 144.0216.

(2-bromopyridin-4-yl)methanol compound, (6-bromopyridin-2-yl)methanol (C2:C4 = 1:1)



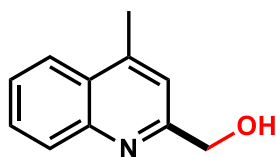
Prepared according to General Procedure to give (42 mg, 62 %) as a colorless oil. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ (ortho and para) δ 8.31 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.55 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.40 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.74 (s, 2H); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ (ortho and para) δ 161.2, 153.1, 150.1, 142.5, 141.5, 139.1, 126.7, 125.3, 120.2, 119.3, 64.2, 62.8; **HRMS** (ESI) found [M+H]⁺: 187.9715, C₆H₇BrNO requires: 187.9711.

(3,5-dimethylpyridin-2-yl)methanol



Prepared according to General Procedure to give (3,5-dimethylpyridin-2-yl)methanol (20 mg, 41 %) as a colorless oil. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 8.21 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.17 (s, 3H); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) 153.2, 145.3, 138.5, 131.5, 128.8, 61.4, 17.9, 16.3; **HRMS** (ESI) found [M+H]⁺: 138.0920, C₈H₁₂NO requires: 138.0919.

(4-methylquinolin-2-yl)methanol

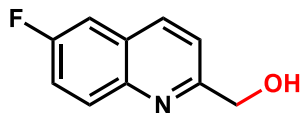


Prepared according to General Procedure to give (4-methylquinolin-2-yl)methanol (40 mg, 59 %) as a white solid. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.99 (dd, *J* = 8.3, 1.0 Hz, 1H), 7.72 (ddd, *J* = 8.3, 6.9, 1.4 Hz, 1H), 7.56 (ddd, *J* = 8.2, 6.9, 1.2 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 4.87 (s, 2H), 2.71 (d, *J* = 0.9 Hz, 3H). **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 158.5, 146.5, 145.1,

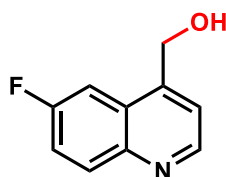
129.5, 129.2, 127.7, 126.1, 123.9, 118.9, 63.9, 18.9; **HRMS** (ESI) found $[M+H]^+$: 174.0921, $C_{11}H_{12}NO$ requires: 174.0919.

(6-fluoroquinolin-2-yl)methanol, (6-fluoroquinolin-4-yl)methanol (C2:C4 = 7:3)

Prepared according to General Procedure to give (41 mg, 77 %) as a yellow solid.

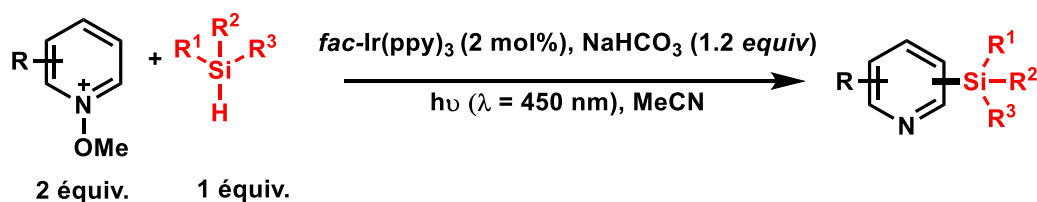


^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) 8.09 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 8.08 – 8.05 (m, 1H), 7.49 (ddd, $J = 9.1$, 8.4, 2.8 Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 8.7$, 2.8 Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.92 (s, 2H); **^{13}C NMR** (150 MHz, $CDCl_3$) δ 161.2, 159.5, 158.4 (d, $J = 2.7$ Hz), 143.8 (d, $J = 1.0$ Hz), 136.2 (d, $J = 5.2$ Hz), 131 (d, $J = 9.1$ Hz), 128.2 (d, $J = 10.0$ Hz), 119.9 (d, $J = 25.6$ Hz), 119.2 (d, $J = 0.7$ Hz), 110.9 (d, $J = 21.8$ Hz), 64.0; **^{19}F NMR** (565 MHz, $CDCl_3$) δ -113.70; δ



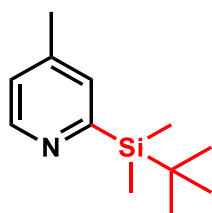
^1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 8.85 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.13 (dd, $J = 9.2$, 5.6 Hz, 1H), 7.57 (ddd, $J = 7.2$, 5.7, 1.8 Hz, 2H), 7.49 (ddd, $J = 9.2$, 8.1, 2.7 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H); **^{13}C NMR** (150 MHz, $CDCl_3$) δ 161.3, 159.7, 149.6 (d, $J = 2.7$ Hz), 132.5 (d, $J = 9.2$ Hz), 126.6 (d, $J = 9.6$ Hz), 119.6, 119.5, 118.9, 106.8, 106.7, 61.7; **^{19}F NMR** (565 MHz, $CDCl_3$) δ -111.66.; **HRMS** (ESI) found $[M+H]^+$: 178.0670, $C_{10}H_9FNO$ requires: 178.0668.

3.5. General procedure for the silylation of heteroarenes



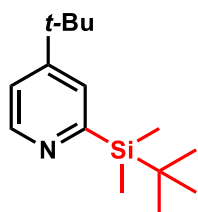
A schlenk tube was charged with the *N*-methoxy pyridinium methylsulfate (2.0 equiv.) *fac*-Ir (2 mol%), NaHCO₃ (2.0 equiv.) and corresponding silane (1.0 equiv.) in acetonitrile (0.05 M). The reaction mixture was stirred at room temperature for 16 hours under blue LED irradiation (5W). The solvent was removed *in vacuo* and the crude residue was purified by flash chromatography 99:1 (DCM/ MeOH) to yield the corresponding silylarene.

2-(tert-butyldimethylsilyl)-4-methylpyridine

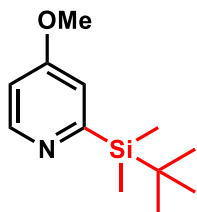


Prepared according to General Procedure to give 2-(tert-butyldimethylsilyl)-4-methylpyridine (40 mg, 65 %) as a colorless oil. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 8.62 (d, *J*=5.0 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.01 (d, *J*=4.9 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.31 (s, 6H). **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 166.1, 149.7, 144.4, 131.2, 123.6, 26.7, 21.2, 17.0, -6.1. **HRMS** (ESI): found [M+H]⁺: 208.1523, C₁₂H₂₂NSi requires: 208.1522.

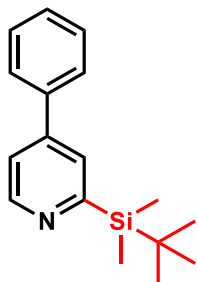
4-(tert-butyl)-2-(tert-butyldimethylsilyl)pyridine



Prepared according to General Procedure to give 4-(tert-butyl)-2-(tert-butyldimethylsilyl)pyridine (41 mg, 55 %) as a colorless oil. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 8.68 (d, *J*=5.2 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J*=1.7, 5.2 Hz, 1H), 7.19 (dd, *J*=1.9, 7.5 Hz, 1H), 1.31 (s, 9H), 0.91 (s, 9H), 0.33 ppm (s, 6H). **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 165.9, 157.1, 149.8, 127.0, 120.8, 119.7, 34.6, 30.6, 26.7, 25.8, 17.0, -6.1 ppm. **HRMS** (ESI): found [M+H]⁺: 250.1992, C₁₅H₂₈NSi requires: 250.1991.

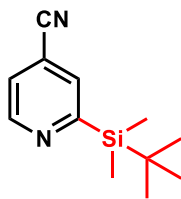
2-(tert-butyldimethylsilyl)-4-methoxypyridine

Prepared according to General Procedure to give 2-(tert-butyldimethylsilyl)-4-methoxypyridine (43 mg, 64 %) as a colorless oil. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 8.62 (d, J =5.8 Hz, 1H), 7.04 (d, J =2.7 Hz, 1H), 6.73 (dd, J =2.8, 6.8 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.31 (s, 6H). **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 167.9, 164.0, 151.2, 117.1, 108.0, 54.9, 26.7, 17.0, -6.2. **HRMS** (ESI): found $[M+H]^+$: 224.1472, C₁₂H₂₂NOSi requires: 224.1471.

2-(tert-butyldimethylsilyl)-4-phenylpyridine

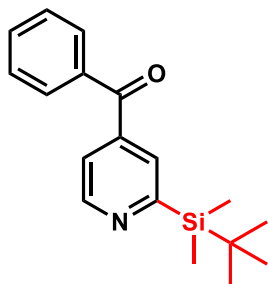
Prepared according to General Procedure to give 2-(tert-butyldimethylsilyl)-4-phenylpyridine (61 mg, 75%) as a white solid. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 8.83 (dd, J = 0.7, 5.1 Hz, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.49 (m, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.40 (dd, J = 2.0, 5.1 Hz, 1H), 0.95 (s, 9H), 0.37 (s, 6H). **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 167.2, 150.4, 145.9, 139.0, 129.2, 128.9, 128.1, 127.2, 120.7, 26.7, 17.1, -6.1. **HRMS** (ESI): found $[M+H]^+$: 270.1680, C₁₇H₂₄NSi requires: 270.1678.

2-(tert-butyldimethylsilyl)isonicotinonitrile



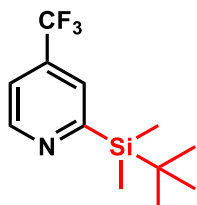
Prepared according to General Procedure to give 2-(tert-butyldimethylsilyl)isonicotinonitrile (41 mg, 63 %) as a colorless oil. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 8.95 (dd, J =1.0, 5.0 Hz, 1H), 7.67 (q, J =1.0 Hz, 1H), 7.40 (dd, J =1.7, 5.0 Hz, 1H), 0.92 (s, 9H), 0.34 (s, 6H). **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 169.6, 150.4, 130.5, 123.6, 118.5, 117.2, 26.5, 17.0, -6.4. **HRMS** (ESI): found $M+H$ ⁺: 219.1318, C₁₂H₁₉N₂Si requires: 219.1318.

(2-(tert-butyldimethylsilyl)pyridin-4-yl)(phenyl)methanone



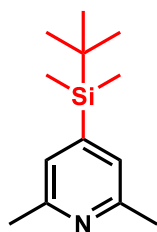
Prepared according to General Procedure to give (2-(tert-butyldimethylsilyl)pyridin-4-yl)(phenyl)methanone (60 mg, 67 %) as colorless oil. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 8.96 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.63 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.43 (dd, J = 1.4, 4.8 Hz, 1H), 0.93 (s, 9H), 0.34 (s, 6H). **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 196.2, 168.3, 150.3, 141.9, 136.2, 133.5, 130.3, 128.7, 128.4, 121.6, 26.7, 17.1, -6.2; **HRMS** (ESI): found $[M+H]$ ⁺: 298.1629, C₁₈H₂₄NOSi requires: 298.1627.

2-(tert-butyldimethylsilyl)-4-(trifluoromethyl)pyridine



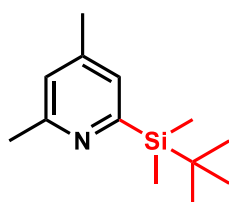
Prepared according to General Procedure to give 2-(tert-butyldimethylsilyl)-4-(trifluoromethyl)pyridine (30 mg, 38 %) as a colorless oil. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 8.97 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.39 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 0.92 (s, 9H), 0.35 (s, 6H). **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 169.6, 150.6, 124.6, 117.9, 26.7, 17.1, -6.2. **HRMS** (ESI): found $[M+H]^+$: 262.1240, C₁₂H₁₉NF₃Si requires: 262.1239.

4-(tert-butyldimethylsilyl)-2,6-dimethylpyridine



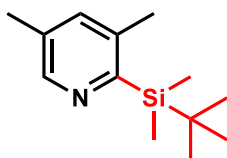
Prepared according to General Procedure to give 4-(tert-butyldimethylsilyl)-2,6-dimethylpyridine (35 mg, 53 %) as a colorless oil. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 7.05 (s, 2H), 2.53 (s, 6H), 0.87 (s, 9H), 0.26 ppm (s, 6H). **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 156.04, 148.49, 125.85, 26.49, 24.50, 16.78, -6.45 ppm. **HRMS** (ESI): found $[M+H]^+$: 222.1678, C₁₃H₂₄NSi requires: 222.1678.

4-(tert-butyldimethylsilyl)-2,6-dimethylpyridine



Prepared according to General Procedure to give 4-(tert-butyldimethylsilyl)-2,6-dimethylpyridine (35 mg, 53 %) as a colorless oil. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 7.11 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 2.52 (s, 3H), 6.87 (s, 6H), 0.92 (s, 9H), 0.29 ppm (s, 6H). **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 165.28, 157.86, 148.49, 128.30, 123.27, 26.83, 24.76, 21.10, 17.07, -6.00 ppm. **HRMS** (ESI): found $[M+H]^+$: 222.1680, C₁₃H₂₄NSi requires: 222.1678.

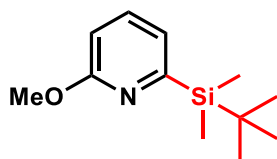
2-(tert-butyldimethylsilyl)-3,5-dimethylpyridine



Prepared according to General Procedure to give 2-(tert-butyldimethylsilyl)-3,5-dimethylpyridine (18 mg, 27 %) as a colorless oil. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 8.44 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.36 ppm (s, 6H). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 147.47, 139.62, 136.82, 131.74, 27.03, 25.88, 21.39, 18.38, -3.42 ppm. **HRMS** (ESI): found $[\text{M}+\text{H}]^+$: 222.1678, $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{NSi}$ requires 222.1678.

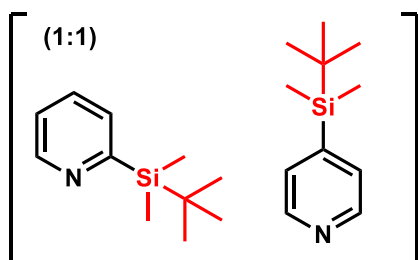
2-(tert-butyldimethylsilyl)-6-methoxy pyridine, 4-(tert-butyldimethylsilyl)-6-methoxy pyridine (c2:c4 = 1.3:1)

Prepared according to General Procedure to give (44 mg, 65 %) as a colorless oil.



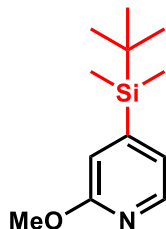
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 7.46 (dd, J = 7.0, 8.3 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.93 (s, 9H), 0.93 (s, 9H), 0.27 (s, 6H). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 163.9, 163.1, 136.5, 123.6, 110.1, 53.2, 26.7, 17.0, -6.2.

2-(tert-butyldimethylsilyl)pyridine, 4-(tert-butyldimethylsilyl)pyridine (c2:c4 = 1:1)



Prepared according to General Procedure to give (45 mg, 74 %) as a yellow oil. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 25 °C): 8.79 (ddd, J = 4.9, 1.8, 1.1 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 7.58 (td, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.50 (dt, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 7.20 (ddd, J = 7.7,

4.9, 1.5 Hz, 1H), 0.91 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 0.33 (s, 6H), 0.28 (s, 6H). **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ 149.69, 148.40, 148.01, 133.82, 130.08, 129.29, 122.68, 26.56, 26.54, 16.95, 16.69, -6.30, -6.63. **HRMS** (ESI): found [M+H]⁺: 194.1360, C₁₁H₂₀NSi requires: 194.1365

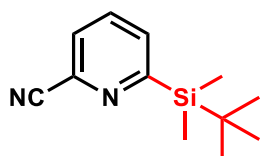


¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 8.12 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 0.87 (s, 10H), 0.25 (s, 6H). **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 163.4, 151.1, 145.5, 122.0, 116.9, 53.3, 26.5, 16.8, -6.4

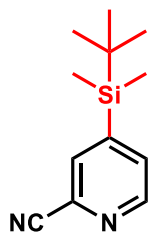
HRMS (ESI): found [M+H]⁺: 224.1469, C₁₂H₂₂NOSi requires: 224.1471.

6-(tert-butyldimethylsilyl)picolinonitrile, 4-(tert-butyldimethylsilyl)picolinonitrile (c2:c4 = 1:1.8)

Prepared according to General Procedure to give (31 mg, 47%) as a colorless oil.



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 8.76 (t, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.91 (dd, *J* = 1.8, 7.7 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J* = 1.9, 7.6 Hz, 1H), 0.88 (s, 9H), 0.33 (s, 6H). **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 155.8, 143.0, 138.6, 134.0, 127.4, 117.5, 26.3, 16.9, -6.4.

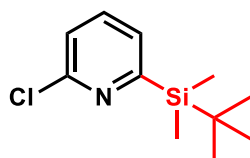


^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 8.65 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.57 (dd, J = 1.0, 4.7 Hz, 1H), 0.88 (s, 9H), 0.32 (s, 6H). **^{13}C NMR** (126 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 150.6, 149.6, 133.8, 133.2, 132.4, 117.8, 26.3, 16.8, -6.6.

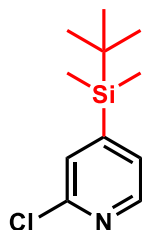
HRMS (ESI): found $[\text{M}+\text{H}]^+$: 219.1318, $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{Si}$ requires: 219.1318.

2-(tert-butyldimethylsilyl)-6-chloropyridine, 4-(tert-butyldimethylsilyl)-2-chloropyridine (C2:C4 = 1.4:1)

Prepared according to General Procedure to give (66 mg, 97 %) as colorless oil.



^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 7.52 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 0.92 (s, 9H), 0.30 (s, 6H). **^{13}C NMR** (126 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 168.8, 151.9, 136.4, 128.5, 123.4, 26.7, 17.0, -6.2.

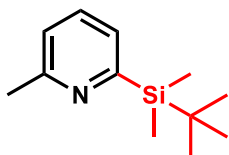


^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 8.32 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.28 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 0.88 (s, 9H), 0.29 (s, 6H). **^{13}C NMR** (126 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 152.7, 151.3, 148.5, 129.7, 127.7, 26.4, 16.8, -6.5.

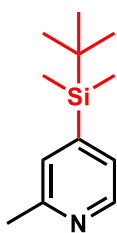
HRMS (ESI): found $[\text{M}+\text{H}]^+$: 228.0977, $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{NCISi}$ requires: 228.0975

2-(tert-butyldimethylsilyl)-6-methylpyridine, 4-(tert-butyldimethylsilyl)-2-methylpyridine, (2,4-bis(tert-butyldimethylsilyl)-6-methylpyridine C2:C4:C2,C4 = 2.6:5.6:1)

Prepared according to General Procedure to give (49 mg, 74%) as colorless oil.

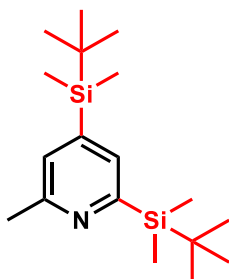


¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 7.42 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 2.55 (s, 1H), 0.91 (s, 9H), 0.29 (s, 6H). **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 166.1, 158.1, 133.6, 126.9, 122.1, 26.8, 25.2, 17.1, -6.1



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 7.43 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.17 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 2.54 (s, 1H), 0.87 (s, 9H), 0.26 (s, 6H). **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ δ (para) = 156.9, 148.2, 147.9, 128.9, 126.3, 26.5, 24.6, 16.8, -6.5.

HRMS (ESI): found [M+H]⁺: 208.1522, C₁₂H₂₂NSi requires: 208.1522.

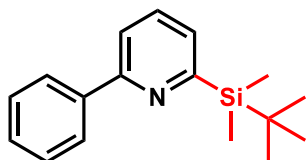


¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 7.31 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 2.55 (s, 1H), 0.91 (s, 9H), 0.86 (s, 9H), 0.29 (s, 6H), 0.26 (s, 6H). **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 163.9, 156.5, 144.0, 132.4, 127.7, 31.1, 26.8, 26.5, 25.2, 17.1, 16.8, -6.1, -6.5; **HRMS** (ESI): found [M+H]⁺: 322.2388, C₁₈H₃₆NSi₂ requires: 322.2386.

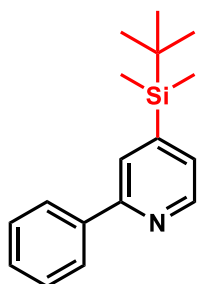
2-(tert-butyldimethylsilyl)-6-phenylpyridine,
phenylpyridine (C2:C4 = 2:1)

4-(tert-butyldimethylsilyl)-2-

Prepared according to General Procedure to give (64 mg, 79 %) as a colorless oil.



^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 8.11 (d, J =7.1 Hz, 2H), 7.67-7.61 (m, 2H), 7.48-7.45 (m, 2H), 7.42-7.38 (m, 2H), 0.97 (s, 9H), 0.35 (s, 6H). **^{13}C NMR** (126 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 166.8, 156.3, 140.1, 134.4, 128.8, 128.7, 128.2, 126.9, 119.1, 26.8, 17.1, -6.1.

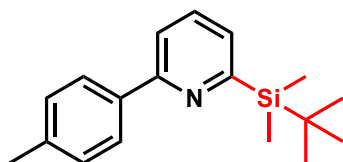


^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 8.65 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.49 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 0.92 (s, 9H), 0.34 (s, 6H). **^{13}C NMR** (126 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 156.2, 148.8, 148.4, 140.0, 128.9, 128.9, 127.8, 127.2, 126.3, 26.5, 16.9, -6.4.

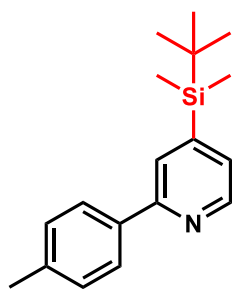
HRMS (ESI): found $[\text{M}+\text{H}]^+$: 270.1677, $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{NSi}$ requires: 270.1678.

2-(tert-butyldimethylsilyl)-6-(p-tolyl)pyridine, 4-(tert-butyldimethylsilyl)-6-(p-tolyl)pyridine (C2:C4 = 1:0.7)

Prepared according to General Procedure to give (58 mg, 80 %) as a colorless oil.



^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 8.03 (d, J =8.0 Hz, 2H), 7.63 (m, 2H), 7.41 (d, J =6.9 Hz, 1H), 7.30 (d, J =8.0 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.00 (s, 9H), 0.38 (s, 6H). **^{13}C NMR** (126 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 166.6, 156.3, 138.7, 134.3, 129.5, 129.4, 127.9, 126.8, 118.7, 26.7, 21.4, 17.1, -6.0.



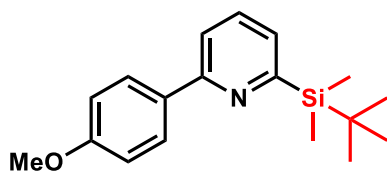
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 8.62 (d, J =4.7 Hz, 1H), 7.87 (d, J =8.2 Hz, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.31 (d, J =4.7 Hz, 1H), 7.29 (d, J =8.1 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.33 (s, 6H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 156.2, 148.7, 148.3, 138.9, 137.2, 129.6, 127.5, 127.1, 126.0, 26.5, 21.4, 16.7, -6.4.

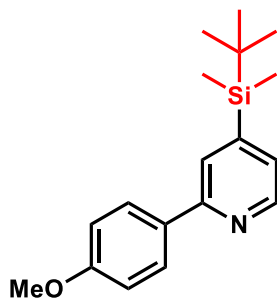
HRMS (ESI): found $[\text{M}+\text{H}]^+$: 284.18, $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{NSi}$ requires: 284.18.

2-(tert-butyldimethylsilyl)-6-(4-methoxyphenyl)pyridine, 4-(tert-butyldimethylsilyl)-2-(4-methoxyphenyl)pyridine, 2,4-bis(tert-butyldimethylsilyl)-6-(4-methoxyphenyl)pyridine (C2:C4:C2,C4 = 1:5:1)

Prepared according to General Procedure to give (34 mg, 35%) as colorless oil.



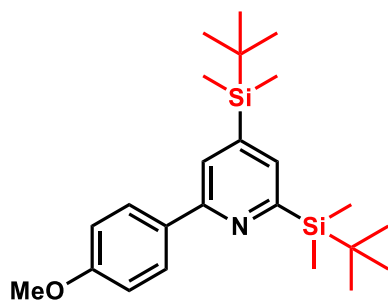
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 8.06 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 7.36 (t, J = 4.1 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 0.96 (s, 9H), 0.34 (s, 6H). **^{13}C NMR** (126 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 160.4, 155.9, 134.3, 128.2, 127.6, 118.3, 114.1, 55.5, 31.1, 26.9, 17.1, -6.1.



^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 8.60 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.27 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.32 (s, 6H).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 160.6, 128.5, 127.2, 125.7, 114.3, 55.2, 31.1, 26.5, 16.9, -6.4.

HRMS(ESI): found $[\text{M}+\text{H}]^+$: 300.1786, $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{NOSi}$ requires: 300.1786.

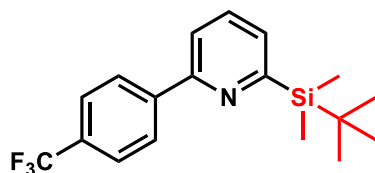


^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 8.04 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.99 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 0.95 (s, 9H), 0.90 (s, 9H), 0.34 (s, 6H), 0.31 (s, 6H). **^{13}C NMR** (126 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 160.3, 154.5, 133.0, 128.3, 123.9, 114.1, 55.5, 31.1, 26.9, 26.6, 17.1, 16.9, -6.1, -6.4.

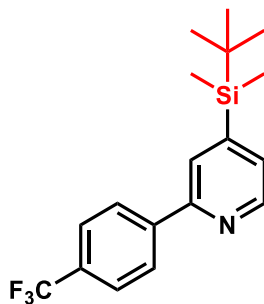
HRMS(ESI): found $[\text{M}+\text{H}]^+$: 414.2646, $\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{NOSi}_2$ requires: 414.2648.

2-(tert-butyldimethylsilyl)-6-(4-(trifluoromethyl)phenyl)pyridine, 4-(tert-butyldimethylsilyl)-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)pyridine, 2,4-bis(tert-butyldimethylsilyl)-6-(4-(trifluoromethyl)phenyl)pyridine (C2:C4:C2,C4 = 3.6:1:1.4)

Prepared according to General Procedure to give (60 mg, 54%) as colorless oil.

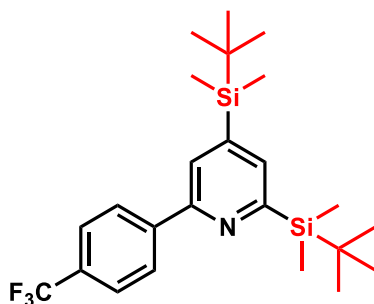


^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 8.20 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.68 (m, 2H), 7.47 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 0.96 (s, 9H), 0.36 (s, 6H). **^{13}C NMR** (126 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 167.3, 154.8, 134.7, 129.0, 127.2, 125.7 (q, J = 3.7 Hz), 119.5, 26.8, 17.1, -6.1.



^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 8.80 (s, 1H), 8.13 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.90 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.73 (m, 3H), 0.92 (s, 9H), 0.34 (s, 6H). **^{13}C NMR** (126 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 155.8, 154.8, 143.5, 127.3, 125.9 (q, J = 3.8 Hz), 120.1, 29.9, 26.5, 17.0, -6.2.

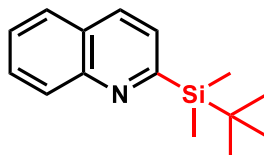
HRMS (ESI): found $[\text{M}+\text{H}]^+$: 338.1557, $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NF}_3\text{Si}$ requires: 338.1552



^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 8.18 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.73 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 0.96 (s, 9H), 0.91 (s, 9H), 0.36 (s, 6H), 0.34 (s, 6H). **^{13}C NMR** (126 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 165.0, 153.5, 134.5, 127.4, 125.7 (q, J = 3.7 Hz), 125.0, 26.8, 26.5, 17.1, 16.9, -6.1, -6.4.

HRMS (ESI): found $[\text{M}+\text{H}]^+$: 452.2418, $\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{NF}_3\text{Si}_2$ requires: 452.2417

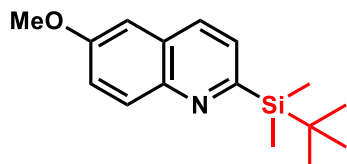
2-(tert-butyldimethylsilyl)quinolone



Prepared according to General Procedure to give 2-(tert-butyldimethylsilyl)quinolone (18 mg, 25 %) as a colorless oil. **^1H NMR** (500 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 8.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.68 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.2 Hz, 1H),

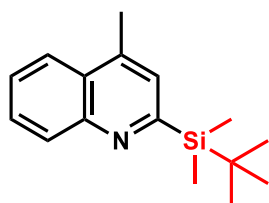
7.51 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 0.97 (s, 9H), 0.11 ppm (s, 6H). **^{13}C NMR** (126 MHz, CDCl_3 , 25 °C): $\delta = 169.22, 148.91, 132.75, 130.40, 128.92, 127.77, 127.33, 126.43, 126.21, 26.84, 17.37, -6.01$ ppm. **HRMS** (ESI): found $[\text{M}+\text{H}]^+$: 244.1523, $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NSi}$ requires: 244.1522.

2-(tert-butyldimethylsilyl)-6-methoxyquinolin



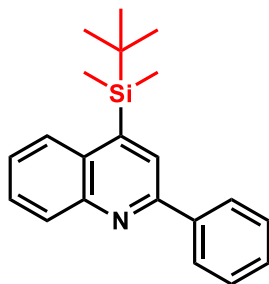
Prepared according to General Procedure to give 2-(tert-butyldimethylsilyl)-6-methoxyquinolin (52 mg, 64 %) as a colorless oil. **^1H NMR** (500 MHz, CDCl_3 , 25 °C): $\delta = 8.05$ (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J = 9.2, 2.6$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 0.95 (s, 9H), 0.39 (s, 6H). **^{13}C NMR** (126 MHz, CDCl_3 , 25 °C): $\delta = 165.8, 157.7, 145.4, 131.9, 131.7, 128.3, 126.6, 121.7, 105.0, 55.7, 27.2, 26.8, 17.4, -3.4, -6.0$. **HRMS** (ESI): found $[\text{M}+\text{H}]^+$: 274.1627, $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{NOSi}$ requires: 274.1627.

2-(tert-butyldimethylsilyl)-4-methylquinoline



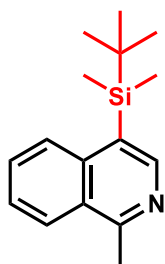
Prepared according to General Procedure to give 2-(tert-butyldimethylsilyl)-4-methylquinoline (33 mg, 43 %) as a colorless oil. **^1H NMR** (500 MHz, CDCl_3 , 25 °C): $\delta = 8.16$ (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.67 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.53 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 2.68 (s, 3H), 0.97 (s, 9H), 0.39 (s, 6H). **^{13}C NMR** (126 MHz, CDCl_3 , 25 °C): $\delta = 168.7, 148.5, 140.4, 130.9, 128.6, 127.4, 127.2, 126.2, 123.8, 26.9, 18.8, 17.4, -6.0$. **HRMS** (ESI): found $[\text{M}+\text{H}]^+$: 258.1680, $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{NSi}$ requires: 258.1678.

4-(tert-butyldimethylsilyl)-2-phenylquinoline



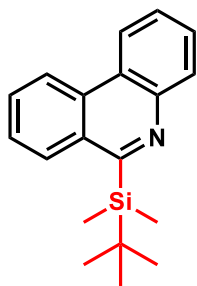
Prepared according to General Procedure to give 4-(tert-butyldimethylsilyl)-2-phenylquinoline (49 mg, 51 %) as colorless oil. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 8.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 8.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.71 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.57-7.47(m, 4H), 0.99 (s, 9H), 0.58 (s, 6H). **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 155.8, 147.9, 140.2, 131.5, 130.8, 129.3, 129.1, 129.0, 129.0, 127.8, 127.5, 125.8, 27.3, 17.0, -3.1. **HRMS** (ESI): found $[M+H]^+$: 320.1833, C₂₁H₂₆NSi requires: 320.1835.

4-(tert-butyldimethylsilyl)-1-methylisoquinoline



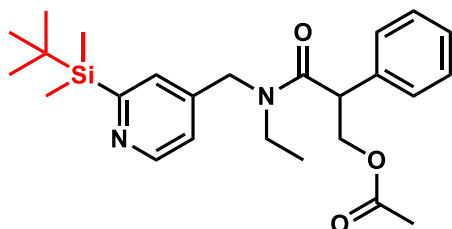
Prepared according to General Procedure to give 4-(tert-butyldimethylsilyl)-1-methylisoquinoline (11 mg, 13 %) as colorless oil. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 8.38 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 2.96 (m, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.37 ppm (s, 6H). **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 58.50, 140.90, 135.16, 134.32, 132.63, 127.60, 124.15, 119.78, 26.63, 17.17, -6.05 ppm. **HRMS** (ESI): found $[M+H]^+$: 258.1678, C₁₆H₂₄NSi requires: 258.1678.

6-(tert-butyldimethylsilyl)phenanthridine



Prepared according to General Procedure to 6-(tert-butyldimethylsilyl)phenanthridine (28 mg, 32 %) as a white crystal. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 8.66 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.83 – 7.76 (m, 1H), 7.75 – 7.70 (m, 1H), 7.70 – 7.62 (m, 2H), 1.01 (s, 9H), 0.62 ppm (s, 6H). **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 171.79, 144.16, 131.06, 131.04, 130.86, 129.71, 129.64, 128.31, 127.12, 126.71, 123.22, 122.43, 121.94, 27.36, 18.27, -2.91 ppm. **HRMS** (ESI): found $[M+H]^+$: 294.1679, C₁₉H₂₄NSi requires: 294.1678.

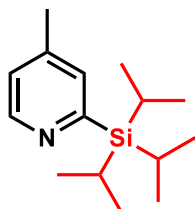
3-(((2-(tert-butyldimethylsilyl)pyridin-4-yl)methyl)(ethyl)amino)-3-oxo-2-phenylpropyl acetate



Prepared according to General Procedure to give 3-(((2-(tert-butyldimethylsilyl) pyridin-4-yl)methyl) (ethyl) amino)-3-oxo-2-phenylpropyl acetate (36 mg, 27 %) as a colorless oil. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 8.67 (dd, J = 22.6, 5.0 Hz, 1H), 7.37 – 7.29 (m, 4H), 7.24 – 7.19 (m, 2H), 6.99 – 6.82 (m, 1H), 4.87 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 4.67 – 4.63 (m, 1H), 4.49 (d, J = 17.8 Hz, 0.5H), 4.36 – 4.18 (m, 3H), 3.90 (dd, J = 8.8, 5.5 Hz, 0.5H), 3.66 (dd, J = 13.7, 6.9 Hz, 0.5H), 3.48 – 3.32 (m, 1H), 3.22 (dd, J = 13.6, 7.0 Hz, 0.5H), 3.09 (dq, J = 14.3, 7.1 Hz, 1H), 2.02 (d, J = 20.7 Hz, 3H), 1.07 (dt, J = 24.3, 7.1 Hz, 3H), 0.88 (d, J = 23.0 Hz, 9H), 0.31 – 0.25 (m, 6H). **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃, 25 °C): δ = 171.0, 150.2, 149.7, 135.7, 135.4, 129.3,

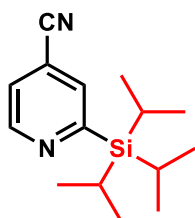
129.3, 128.7, 128.2, 128.2, 128.1, 127.6, 121.4, 120.1, 66.8, 66.6, 49.6, 48.4, 48.0, 47.8, 42.2, 41.2, 26.6, 26.6, 21.1, 17.0, 14.0, 12.6, -6.2. **HRMS** (ESI): found $[M+H]^+$: 441.2576, $C_{25}H_{37}N_2O_3Si$ requires: 441.2573.

4-methyl-2-(triisopropylsilyl)pyridine



Prepared according to General Procedure to give 4-methyl-2-(triisopropylsilyl)pyridine (27 mg, 36 %) as a colorless oil. **^1H NMR** (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ 8.66 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.48 (m, 3H), 1.09 (d, $J=7.5$ Hz, 18H). **^{13}C NMR** (126 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ 164.3, 149.8, 144.1, 132.0, 123.5, 21.3, 18.7 11.1. **HRMS** (ESI): found $[M+H]^+$: 250.1993, $C_{15}H_{28}NSi$ requires: 250.1991.

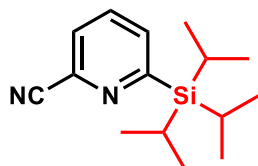
2-(triisopropylsilyl)isonicotinonitrile



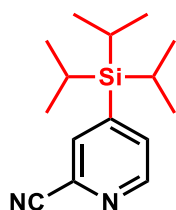
Prepared according to General Procedure to give 2-(triisopropylsilyl)isonicotinonitrile (25 mg, 32 %) as a colorless oil. **^1H NMR** (500 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ 8.59 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 1.25 – 0.97 (m, 3H), 0.71 (d, $J=7.5$ Hz, 18H). **^{13}C NMR** (126 MHz, $CDCl_3$, 25 °C): δ 168.4, 150.6, 131.3, 123.4, 118.4, 117.4, 18.6, 11.0. **HRMS** (ESI): found $[M+H]^+$: 261.1786, $C_{15}H_{25}N_2Si$ requires: 261.1787.

6-(triisopropylsilyl)picolinonitrile, 4-(triisopropylsilyl)picolinonitrile (C2:C4 = 3.5:1)

Prepared according to General Procedure to give (45 mg, 32 %) as a colorless oil.



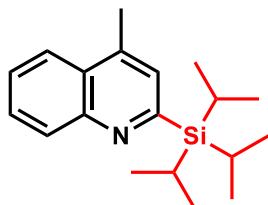
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 7.69 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 1.2, 7.7 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 1.2, 7.7 Hz, 1H), 1.47 (m, 3H), 1.09 (d, J =7.5 Hz, 18H). **^{13}C NMR** (126 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 168.9, 134.0, 133.0, 127.1, 118.2, 18.6, 10.9



^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 8.76 (s, 1H), 7.91 (dd, J = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 1.44 (m, 3H), 1.09 (d, J =7.2 Hz, 18H). **^{13}C NMR** (126 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 156.5, 143.9, 136.3, 133.8, 127.5, 18.4, 10.6.

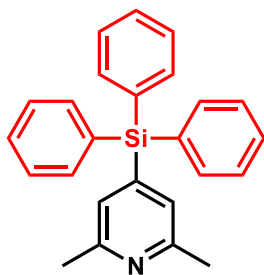
HRMS (ESI): found $[\text{M}+\text{H}]^+$: 261.1789, $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{Si}$ requires: 261.1787.

4-methyl-2-(triisopropylsilyl)quinoline



Prepared according to General Procedure to give 4-methyl-2-(triisopropylsilyl)quinoline (29 mg, 32 %) as a colorless oil. **^1H NMR** (500 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 8.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.67 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 1.59 (m, 3H), 1.17 ppm (d, J =7.6 Hz, 18H). **^{13}C NMR** (126 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 167.43, 148.65, 139.92, 131.00, 128.37, 127.90, 127.33, 126.08, 123.78, 18.92, 11.37 ppm. **HRMS** (ESI): found $[\text{M}+\text{H}]^+$: 300.2151, $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{NSi}$ requires: 300.2148.

4-trisphenylsilyl-2,6-dimethylpyridine



Prepared according to General Procedure to give 4-trisphenylsilyl-2,6-dimethylpyridine (14 mg, 13 %) as a white solid. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 7.54 (d, 6H), 7.47 (t, 3H), 7.40 (t, 6H), 7.12 (s, 2H), 2.50 (s, 6H). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3 , 25 °C): δ = 156.8, 136.5, 133.0, 130.1, 128.2, 127.3, 24.7. **HRMS** (ESI): found $[\text{M}+\text{H}]^+$: 222.1678, $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{NSi}$ requires: 222.1678.

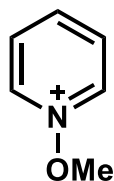
3.6. DFT calculations

3.6.1. Computational details

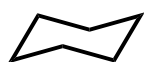
All density functional theory (DFT) simulations were performed using Gaussian 09,⁴ with the structures involved in this study being optimized with the DFT functional B3LYP⁵ combined with the basis sets 6-31+G(d) basis set for all atoms. All the intermediates were verified by the absence of negative eigenvalues in the vibrational frequency analysis while all the transition state structures were found using the Berny algorithm,⁶ and verified by vibrational analysis and visualized by animating the negative eigenvector coordinate. Following optimizations, single-point energies of the optimized geometries were evaluated with M06-2X functional⁷ combined with the basis set def2-TZVP⁸ in acetonitrile as a representative solvent medium with universal solvation model based on density (IEFPCM-SMD).⁹ Intrinsic reaction coordinate (IRC) calculations were performed for the identified transition states to confirm the reaction path proceeding to reactants and products.¹⁰ For the nucleophilicity calculations, we followed the method reported by Proft and co-workers,¹¹ where the calculations performed in gas phase with M06-2X/def2-TZVP level of theory based on optimized geometries obtained with the B3LYP/6-31+G(d) level of theory.

3.6.2. Cartesian coordinates and absolute energies of the alkylation reaction

compounds



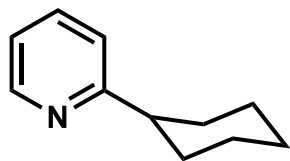
C	0.3522845	-0.2051623	1.1912360
C	0.3522845	-1.5914243	1.2099480
C	0.3495545	-2.2936093	0.0000000
C	0.3522845	-1.5914243	-1.2099480
C	0.3522845	-0.2051623	-1.1912360
H	0.3556525	-3.3792433	0.0000000
H	0.3773935	0.4300517	2.0688320
H	0.3647095	-2.1051343	2.1651650
H	0.3647095	-2.1051343	-2.1651650
H	0.3773935	0.4300517	-2.0688320
N	0.3382695	0.4318037	0.0000000
O	0.4327415	1.8112397	0.0000000
C	-0.8757695	2.4600477	0.0000000
H	-1.4325355	2.1957217	-0.9034420
H	-1.4325355	2.1957217	0.9034420
H	-0.6287215	3.5216557	0.0000000
E = -363.188562157			
G = -363.086253157			



C	-0.2067953	-1.4536563	0.2288333
C	-1.3625653	-0.5476003	-0.2288947
C	-1.1555723	0.9058457	0.2289643
C	0.2068017	1.4536547	-0.2288107
C	1.3625697	0.5475897	0.2289013
C	1.1555697	-0.9058463	-0.2289897
H	-1.9675013	1.5418457	-0.1490057
H	-1.4279553	-0.5740103	-1.3277617
H	-2.3193163	-0.9324223	0.1495073
H	-0.2163513	-1.5226443	1.3277203
H	-0.3515913	-2.4749943	-0.1487797
H	0.2163827	1.5226947	-1.3276957
H	0.3515957	2.4749807	0.1488383
H	2.3193207	0.9324167	-0.1494967
H	1.4279627	0.5739667	1.3277673
H	1.2103667	-0.9485343	-1.3278517
H	1.9675117	-1.5418563	0.1489303
H	-1.2104333	0.9485707	1.3278233

E = -235.843438309

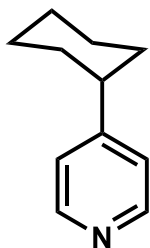
G = -235.701731309



C	3.7015963	0.0046789	-0.9838062
C	2.3299483	0.0057069	-1.2491732
C	1.4155803	0.0006169	-0.1880792
C	1.9614263	-0.0053871	1.1044358
C	3.3472943	-0.0059271	1.2672608
N	4.2213353	-0.0009951	0.2503238
H	4.4180683	0.0086189	-1.8038652
H	1.9793803	0.0104449	-2.2790492
H	1.3224173	-0.0096151	1.9836888
H	3.7800433	-0.0105211	2.2664298
C	-0.0809067	0.0018369	-0.4380582
C	-0.7697127	-1.2705481	0.1102938
C	-0.7693527	1.2693439	0.1220278
H	-0.2270607	0.0069039	-1.5290802
C	-2.2795607	-1.2677691	-0.1787262
H	-0.6079087	-1.3306811	1.1964778
H	-0.2992337	-2.1619591	-0.3245202
C	-2.2791707	1.2695819	-0.1670872
H	-0.6074897	1.3193009	1.2087158
H	-0.2986297	2.1646129	-0.3045072
C	-2.9596557	-0.0014351	0.3642508
H	-2.7421287	-2.1647181	0.2537558
H	-2.4400387	-1.3281071	-1.2660272
H	-2.7415627	2.1626709	0.2735008
H	-2.4394997	1.3398879	-1.2538252
H	-4.0254907	-0.0000531	0.1006338
H	-2.9096867	-0.0064881	1.4640098

E = -482.934243132

G = -482.730788132



C	-2.9992976	-0.4813031	-1.2935307
C	-3.9914796	-0.1385001	-0.3715977
C	-3.5866576	0.3280799	0.8793213
C	-2.2216466	0.4289309	1.1485133
C	-1.2939786	0.0610069	0.1617503

N	-1.6883696	-0.3878141	-1.0443277
H	-4.3192926	0.6082539	1.6324413
H	-3.2695686	-0.8498701	-2.2822787
H	-5.0421166	-0.2357431	-0.6302237
H	-1.8724046	0.7882269	2.1132543
C	0.2002664	0.1500909	0.4084073
C	0.8747414	-1.2378251	0.3110193
C	0.8775894	1.1490209	-0.5584267
H	0.3444024	0.5234029	1.4340923
C	2.3916294	-1.1529801	0.5420853
H	0.6701434	-1.6523451	-0.6849637
H	0.4178094	-1.9226641	1.0383703
C	2.3946624	1.2293719	-0.3261047
H	0.6734844	0.8259629	-1.5879447
H	0.4226264	2.1422159	-0.4426917
C	3.0561554	-0.1542311	-0.4180277
H	2.8412684	-2.1484561	0.4277693
H	2.5863244	-0.8408371	1.5801613
H	2.8457914	1.9167899	-1.0542317
H	2.5900214	1.6582059	0.6692613
H	4.1305214	-0.0772151	-0.2033137
H	2.9673744	-0.5297751	-1.4487837
E =	-482.935945015		
G =	-482.732397015		

•OMe

C	-0.0437478	0.0002006	-0.0369746
H	-0.3374038	-0.0028214	1.0346064
H	-0.4730898	0.9131746	-0.4808306
H	-0.4728478	-0.9107034	-0.4853766
O	1.3270892	0.0001496	-0.0314246
E =	-115.046016666		
G =	-115.032356666		

MeOH

C	0.3519382	0.1053165	0.0000088
H	0.7117412	-0.4215205	-0.8955502
H	0.7639162	1.1173455	-0.0011212
H	0.7118992	-0.4196105	0.8966308
O	-1.0667238	0.2491145	0.0000088
H	-1.4727708	-0.6306455	0.0000228
E =	-115.720656584		
G =	-115.692105584		

H₂CO₃

C	0.0000000	0.0000000	0.1218077
O	0.0000000	-1.0908620	-0.6603193

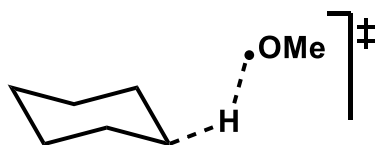
H	0.0017830	-1.8623850	-0.0677113
O	0.0000000	0.0000000	1.3342537
O	0.0000000	1.0908620	-0.6603193
H	-0.0017830	1.8623850	-0.0677113

E = -265.036334092
G = -265.022183092

HCO₃⁻

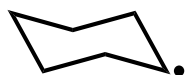
C	0.4552194	0.0840786	-0.0000456
O	-0.7289216	-0.7507314	-0.0000706
H	-1.4486446	-0.0989434	0.0001894
O	0.2001644	1.3159456	-0.0000486
O	1.5221824	-0.5503494	-0.0000246

E = -264.566974887
G = -264.566852887



H	1.6457260	-0.0557074	-0.7562758
C	3.2831110	0.0382986	0.6558352
H	4.3830210	0.0202706	0.6617512
H	2.9617370	0.9863166	1.1160442
H	2.9315890	-0.8049894	1.2717332
O	2.8990010	-0.0719804	-0.6911068
C	0.3637860	-0.0375434	-0.8223678
C	-0.1696600	-1.2917014	-0.1532898
C	-0.1364340	1.2532636	-0.1992348
H	0.2422500	-0.0554394	-1.9140148
C	-1.7177100	-1.2711794	-0.1402948
H	0.1895850	-1.3405594	0.8856292
H	0.1967740	-2.1909554	-0.6627708
C	-1.6846180	1.2732776	-0.1857718
H	0.2242350	1.3306266	0.8375022
H	0.2521870	2.1240166	-0.7409718
C	-2.2548570	0.0200026	0.4975332
H	-2.0940730	-2.1516934	0.3972962
H	-2.0872760	-1.3502324	-1.1732798
H	-2.0376560	2.1819156	0.3198792
H	-2.0525200	1.3248296	-1.2210558
H	-3.3520990	0.0336286	0.4524012
H	-1.9860990	0.0355356	1.5648302

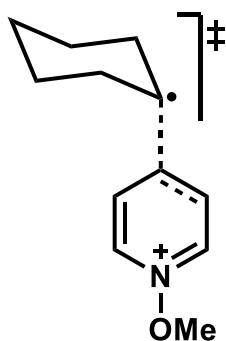
E = -350.878101001
G = -350.710725001
Imaginary frequency = -1531.9851



C	0.0813717	-0.7033913	1.2703070
C	0.0813717	0.8413807	1.2905900
C	0.5762367	1.4177257	-0.0000000
C	0.0813717	0.8413807	-1.2905900
C	0.0813717	-0.7033913	-1.2703070
C	-0.5908783	-1.2483443	-0.0000000
H	-0.9588283	1.1793667	1.4762930
H	0.6714777	1.2147287	2.1374680
H	1.1199647	-1.0622013	1.3103860
H	-0.4232983	-1.0887443	2.1662220
H	-0.9588283	1.1793667	-1.4762930
H	0.6714777	1.2147287	-2.1374680
H	-0.4232983	-1.0887443	-2.1662220
H	1.1199647	-1.0622013	-1.3103860
H	-1.6548133	-0.9635133	-0.0000000
H	-0.5621473	-2.3462083	-0.0000000
H	1.0874837	2.3780617	-0.0000000

E = -235.178485158

G = -235.052546158



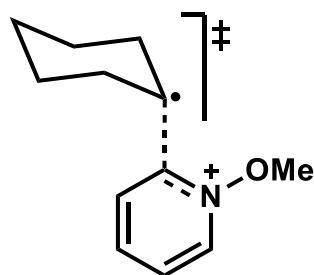
C	-2.3619314	1.1975353	-0.0607063
C	-1.0963044	1.2176083	-0.5909963
C	-0.3753714	0.0004823	-0.7857803
C	-1.0959934	-1.2169007	-0.5914823
C	-2.3616194	-1.1973747	-0.0611863
N	-2.9585854	-0.0000507	0.2019817
H	0.4930486	0.0007413	-1.4347103
H	-2.9537034	2.0767873	0.1634147
H	-0.6514444	2.1758053	-0.8345823
H	-0.6508884	-2.1748837	-0.8354613
H	-2.9531714	-2.0768717	0.1625517
O	-4.1970634	-0.0003317	0.8166197
C	-5.2898454	-0.0002437	-0.1454573
H	-5.2559254	0.9017373	-0.7636993
H	-5.2557864	-0.9019907	-0.7640293
H	-6.1836804	-0.0004267	0.4788277

C	1.8869496	1.2831903	0.8129867
C	2.9515116	1.2698503	-0.3003413
C	3.8136046	-0.0005487	-0.2427813
C	2.9508206	-1.2705097	-0.2998473
C	1.8862906	-1.2828137	0.8135037
C	1.1173006	0.0004263	0.9379897
H	4.5352716	-0.0009027	-1.0675703
H	2.4630526	1.3382033	-1.2838483
H	3.5779866	2.1641973	-0.2103343
H	2.3960986	1.4175513	1.7866427
H	1.2164236	2.1470113	0.7286457
H	2.4622966	-1.3389867	-1.2833143
H	3.5768246	-2.1651537	-0.2095043
H	1.2152506	-2.1462697	0.7294987
H	2.3953776	-1.4170837	1.7872017
H	0.3006166	0.0007443	1.6599417
H	4.4025886	-0.0005287	0.6858277

E = -598.365211669

G = -598.115780669

Imaginary frequency = -179.8029



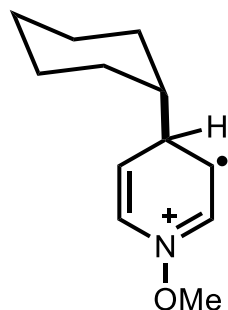
C	2.9833735	-0.3292333	0.6843439
C	3.0715525	-1.6883613	0.4729319
C	2.1198195	-2.3154293	-0.3682001
C	1.0780245	-1.5806163	-0.8964891
C	0.9176775	-0.2107643	-0.5569461
N	1.9823395	0.3722077	0.0979109
H	2.2190565	-3.3703733	-0.6041201
H	3.6779895	0.2520547	1.2793449
H	3.8821565	-2.2455263	0.9285259
H	0.3407995	-2.0368803	-1.5477811
H	0.3160035	0.4701937	-1.1452871
O	1.9253045	1.7360717	0.3352809
C	2.6461895	2.4939497	-0.6779131
H	2.5177965	3.5311517	-0.3671151
H	3.7060365	2.2236017	-0.6747861
H	2.2030095	2.3325137	-1.6650361
C	-1.3257525	1.1514597	0.9684029
C	-0.7411285	-0.2322893	1.0087079
C	-1.6574505	-1.3811623	0.7011359
C	-2.6121405	-1.1172393	-0.4782381
C	-3.3125655	0.2432667	-0.3431211

C	-2.2938885	1.3849157	-0.2066521
H	-1.0976725	-2.3156963	0.5738429
H	0.0053235	-0.4154933	1.7831889
H	-1.8880365	1.2642567	1.9155319
H	-0.5420795	1.9156447	1.0098279
H	-2.0510505	-1.1446323	-1.4250021
H	-3.3485235	-1.9264443	-0.5362171
H	-3.9610535	0.4199777	-1.2088131
H	-3.9679145	0.2304957	0.5396909
H	-1.7268625	1.4793907	-1.1459671
H	-2.8052965	2.3437807	-0.0667511
H	-2.2610375	-1.5347903	1.6157669

E = -598.365197490

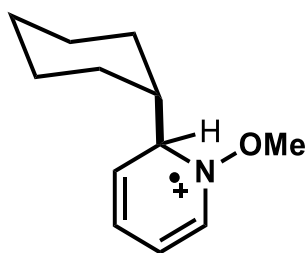
G = -598.11517649

Imaginary frequency = -206.6661



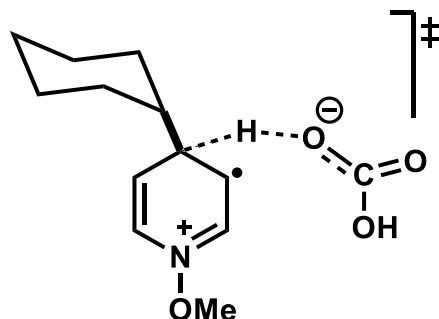
C	2.3358754	-1.2056369	0.1330849
C	0.9936934	-1.2305959	-0.0985951
C	0.1617914	0.0035371	-0.1760001
C	0.9968414	1.2352971	-0.0952661
C	2.3389114	1.2062961	0.1365239
N	2.9814654	-0.0006679	0.2453489
H	-0.3829736	0.0051991	-1.1368811
H	2.9644674	-2.0814829	0.2408979
H	0.5201004	-2.1989859	-0.2125011
H	0.5256674	2.2052921	-0.2056331
H	2.9696644	2.0802231	0.2471799
O	4.3126784	-0.0028719	0.5836569
C	5.1901454	-0.0018649	-0.5849091
H	5.0275404	-0.9035429	-1.1818901
H	5.0298044	0.9023471	-1.1786591
H	6.1903004	-0.0038899	-0.1518611
C	-1.9088276	-1.2553949	0.8210079
C	-2.7873956	-1.2768559	-0.4413351
C	-3.6449796	-0.0054619	-0.5518361
C	-2.7925686	1.2700811	-0.4498711
C	-1.9133276	1.2608111	0.8121839
C	-1.0226436	0.0046331	0.9273599
H	-4.2100776	-0.0097209	-1.4912071
H	-2.1634256	-1.3825609	-1.3431161

H	-3.4287876	-2.1657899	-0.4191721
H	-2.5614916	-1.2458149	1.7052579
H	-1.3205776	-2.1762009	0.9070069
H	-2.1694216	1.3725811	-1.3525761
H	-3.4375536	2.1565291	-0.4332481
H	-1.3283076	2.1843591	0.8907159
H	-2.5653886	1.2557031	1.6969199
H	-0.5133306	0.0087661	1.8988999
H	-4.3878686	-0.0043169	0.2585129
E = -598.386316104			
G = -598.132168104			



C	2.8311002	0.0100734	0.3323722
C	3.1608972	-1.3496546	0.3961802
C	2.3055692	-2.3052166	-0.2072848
C	1.0861982	-1.9154666	-0.6854878
C	0.5431712	-0.5372986	-0.4632998
N	1.6614732	0.3863824	-0.1770298
H	2.6378642	-3.3334346	-0.3108818
H	3.5291722	0.7799394	0.6345732
H	4.1122342	-1.6293206	0.8342822
H	0.4322272	-2.6210166	-1.1855098
H	0.0647502	-0.1472376	-1.3669158
O	1.3388622	1.6761944	-0.5084878
C	2.3646322	2.6782704	-0.3409158
H	2.6103772	2.8171304	0.7166942
H	3.2499052	2.4295324	-0.9351498
H	1.8902962	3.5778904	-0.7326998
C	-1.0873678	0.8542684	1.0670582
C	-0.5204708	-0.5412986	0.7279782
C	-1.6938148	-1.5017426	0.4133442
C	-2.6415488	-0.9692236	-0.6749658
C	-3.1779338	0.4264654	-0.3179828
C	-2.0370968	1.4091444	-0.0076458
H	-1.3375568	-2.5084216	0.1684272
H	0.0290082	-0.9272786	1.5968772
H	-1.6464188	0.7304534	2.0054912
H	-0.2892828	1.5702004	1.2885702
H	-2.1289228	-0.9315446	-1.6488198
H	-3.4716378	-1.6738216	-0.8026748
H	-3.7999818	0.8131774	-1.1335928
H	-3.8325458	0.3439334	0.5614632

H	-1.4787848	1.6314434	-0.9286718
H	-2.4461338	2.3670474	0.3352592
H	-2.2582398	-1.6095696	1.3494452
E = -598.391079852			
G = -598.136320852			



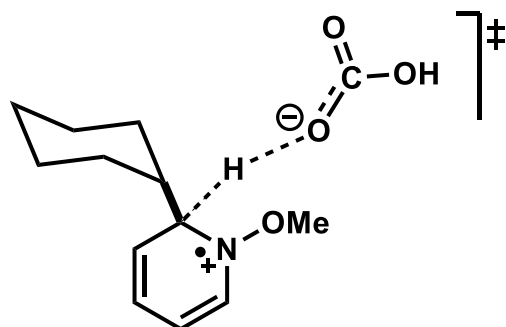
C	2.4989681	0.6654876	-1.2166817
C	1.1448331	0.6335956	-1.3109757
C	0.2555591	0.6188266	-0.1442387
C	0.9949891	0.5678076	1.1207813
C	2.3533331	0.6038086	1.1853573
N	3.0980511	0.5951016	0.0244803
H	-0.2522439	1.8064016	-0.1411617
H	3.1796421	0.7174476	-2.0577987
H	0.7072491	0.6462186	-2.3062087
H	0.4461751	0.5696576	2.0564463
H	2.9286471	0.6246966	2.1030783
O	4.4560721	0.8805216	0.1122163
C	5.2396171	-0.3304534	0.1388243
H	6.2708401	0.0121796	0.2430683
H	4.9598151	-0.9550884	0.9938323
H	5.1196671	-0.8906624	-0.7950787
C	-1.8333349	3.3243326	-0.2296467
O	-2.7162549	2.5743216	-0.6083117
O	-2.1292199	4.6328746	0.0581773
H	-1.3008399	5.0646186	0.3288083
O	-0.5604329	3.0540616	-0.0505117
C	-1.0120279	-0.2684634	-0.2884047
C	-0.6448289	-1.7313914	-0.6219427
C	-1.9463889	-0.2283794	0.9346083
H	-1.5914849	0.1577796	-1.1166197
C	-1.9038369	-2.5826954	-0.8624937
H	-0.0587169	-2.1584614	0.2074803
H	0.0002541	-1.7663004	-1.5100837
C	-3.2251759	-1.0355504	0.6565803
H	-1.4419639	-0.6639054	1.8116293
H	-2.2032939	0.8076806	1.1823333
C	-2.8938099	-2.4958434	0.3110893
H	-1.6178819	-3.6278584	-1.0445057
H	-2.4003989	-2.2290584	-1.7782417

H	-3.8916069	-0.9919874	1.5280723
H	-3.7628849	-0.5649674	-0.1775507
H	-3.8114359	-3.0488184	0.0695793
H	-2.4556499	-2.9875344	1.1940133

E = -862.967840786

G = -862.698728786

Imaginary frequency = -633.5753



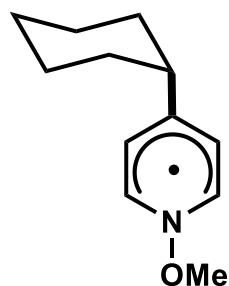
C	1.4788542	-2.7682309	-0.2206542
C	1.7856952	-2.7475309	-1.5627332
C	1.4941932	-1.5678139	-2.3107972
C	0.9099202	-0.4927519	-1.7009022
C	0.6124452	-0.4333619	-0.2661162
N	0.9126502	-1.6997239	0.3734818
H	1.7361062	-1.5275089	-3.3687572
H	1.6502522	-3.6201039	0.4279398
H	2.2308692	-3.6226949	-2.0216442
H	0.7185272	0.4148481	-2.2613332
H	1.4381722	0.3905391	0.1999378
O	0.6180332	-1.8287929	1.7233828
C	1.7188532	-1.3973869	2.5722018
H	2.5838652	-2.0539629	2.4241768
H	1.9873022	-0.3584599	2.3704788
H	1.3269412	-1.5157149	3.5840888
C	2.7972672	2.1012291	0.0021178
O	2.4501002	2.2531081	-1.1736722
O	3.7667912	2.9085891	0.5447118
H	4.0277862	3.5158041	-0.1692942
O	2.3511362	1.2393181	0.8526578
C	-0.7557328	0.1619241	0.1807168
C	-0.9931168	1.5712011	-0.3929492
C	-1.9384118	-0.7691619	-0.1610152
H	-0.7048228	0.2584931	1.2726178
C	-2.3142558	2.1564761	0.1340228
H	-1.0447588	1.5253461	-1.4900702
H	-0.1535608	2.2293631	-0.1479752
C	-3.2686508	-0.1857839	0.3456998
H	-1.9855798	-0.9019239	-1.2527262
H	-1.7779388	-1.7634049	0.2746838
C	-3.5056618	1.2383121	-0.1806032

H	-2.4753258	3.1515211	-0.3004062
H	-2.2401028	2.2996961	1.2226828
H	-4.0975778	-0.8446269	0.0541578
H	-3.2562868	-0.1690569	1.4460768
H	-4.4292998	1.6508641	0.2466248
H	-3.6546758	1.2013661	-1.2708082

E = -862.972415451

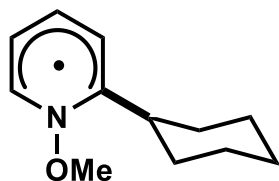
G = -862.702661451

Imaginary frequency = -247.3886



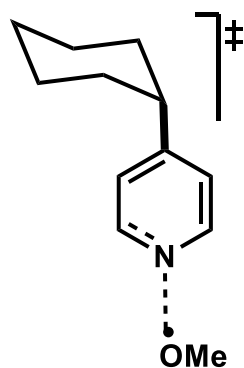
C	2.4965625	-0.4542773	-1.2630788
C	1.1456365	-0.3063863	-1.0773338
C	0.5439685	-0.4391173	0.2043222
C	1.4284795	-0.7395723	1.2694452
C	2.7813495	-0.8889973	1.0775742
N	3.3365145	-0.7914323	-0.2000288
H	2.9864845	-0.3905263	-2.2280918
H	0.5359645	-0.1032093	-1.9545388
H	1.0374385	-0.8807813	2.2752122
H	3.4808795	-1.1549463	1.8617352
O	4.6460975	-0.1595933	-0.2436008
C	4.5814695	1.2494217	0.0288702
H	3.9746455	1.7718997	-0.7215088
H	4.1792645	1.4417087	1.0315592
H	5.6178785	1.5915817	-0.0276938
C	-0.9443725	-0.2749813	0.4267562
C	-1.4475045	1.1531397	0.1012172
C	-1.7817395	-1.3228133	-0.3476948
H	-1.1308255	-0.4439623	1.4992732
C	-2.9545505	1.3083347	0.3626632
H	-1.2389005	1.3770377	-0.9558898
H	-0.8797225	1.8848737	0.6908872
C	-3.2883985	-1.1655763	-0.0860278
H	-1.5884665	-1.2152713	-1.4256178
H	-1.4493535	-2.3323263	-0.0728668
C	-3.7742465	0.2573567	-0.4017178
H	-3.2799775	2.3204297	0.0866692
H	-3.1474155	1.2032187	1.4415142
H	-3.8497285	-1.9004603	-0.6785668
H	-3.4974455	-1.3932623	0.9707012
H	-4.8409905	0.3579117	-0.1609028

H -3.6789955 0.4405787 -1.4832408
 E = -597.951681486
 G = -597.713219486



C	-3.3414408	0.1102010	0.1382572
C	-3.7162138	-1.1838260	-0.1171158
C	-2.7373798	-2.1792640	-0.3203748
C	-1.3833238	-1.7889480	-0.2497788
C	-0.9993468	-0.4892810	0.0058782
H	-3.0124198	-3.2061520	-0.5349248
H	-4.0483208	0.9149570	0.3037632
H	-4.7758058	-1.4230710	-0.1500378
H	-0.6043308	-2.5348520	-0.3826258
C	0.4414542	-0.0310820	0.1032782
C	1.2771442	-0.8847980	1.0868872
C	1.1348182	0.0239590	-1.2800648
H	0.4283102	0.9924990	0.4981712
C	2.7202402	-0.3658190	1.1973592
H	1.2988932	-1.9289560	0.7434252
H	0.7953312	-0.8897880	2.0732012
C	2.5811122	0.5333830	-1.1716958
H	1.1330392	-0.9848800	-1.7191298
H	0.5514402	0.6622920	-1.9538928
C	3.4057922	-0.2975370	-0.1764628
H	3.2954542	-1.0065780	1.8790982
H	2.7107112	0.6386430	1.6480392
H	3.0556542	0.5224400	-2.1620548
H	2.5699582	1.5844450	-0.8441098
H	4.4163812	0.1206380	-0.0763548
H	3.5274572	-1.3183210	-0.5705958
O	-1.7356658	1.7216270	-0.4874258
C	-1.7482268	2.8282750	0.4116282
H	-2.7298208	2.9492100	0.8888682
H	-0.9792968	2.7239310	1.1871352
H	-1.5370728	3.7040670	-0.2084868
N	-1.9945268	0.4825870	0.2401412

E = -597.953251747
 G = -597.714697747

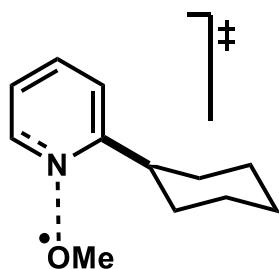


C	2.5125325	-0.5675437	-1.2609132
C	1.1582795	-0.3889067	-1.0809912
C	0.5656135	-0.4837247	0.2013908
C	1.4456435	-0.7794507	1.2647048
C	2.7987665	-0.9566957	1.0563418
N	3.3496335	-0.8687697	-0.2054532
H	2.9953775	-0.5199817	-2.2312142
H	0.5486515	-0.1971677	-1.9607212
H	1.0591135	-0.8995047	2.2748588
H	3.4961185	-1.2081547	1.8483178
O	4.6853545	-0.0272147	-0.2332142
C	4.4291875	1.3460753	0.0359038
H	3.7671455	1.7969453	-0.7175152
H	4.0007315	1.4968313	1.0373018
H	5.4087895	1.8341013	-0.0107802
C	-0.9189525	-0.2878737	0.4286358
C	-1.3917585	1.1433583	0.0748828
C	-1.7778875	-1.3347707	-0.3225862
H	-1.1031815	-0.4316027	1.5048798
C	-2.8940995	1.3341053	0.3391058
H	-1.1831045	1.3400913	-0.9873952
H	-0.8067085	1.8753553	0.6469448
C	-3.2799625	-1.1409877	-0.0582972
H	-1.5869595	-1.2520807	-1.4029452
H	-1.4650525	-2.3451477	-0.0287452
C	-3.7377055	0.2848713	-0.4012382
H	-3.1995425	2.3468243	0.0439598
H	-3.0844585	1.2545273	1.4205388
H	-3.8577165	-1.8762307	-0.6341132
H	-3.4894015	-1.3431927	1.0033908
H	-4.8010845	0.4116203	-0.1584932
H	-3.6433615	0.4442943	-1.4865422

E = -597.946754926

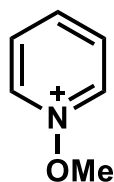
G = -597.709293926

Imaginary frequency = -413.1795



C	-3.3142387	0.0040991	0.3352712
C	-3.6924997	-1.2665019	-0.0449158
C	-2.7085997	-2.1940179	-0.4261318
C	-1.3677577	-1.7870589	-0.3834008
C	-1.0116477	-0.5024999	0.0080122
H	-2.9755997	-3.1977039	-0.7415598
H	-4.0293887	0.7640551	0.6324912
H	-4.7456187	-1.5333289	-0.0303298
H	-0.5798617	-2.4910919	-0.6376838
C	0.4235593	-0.0265209	0.1010782
C	1.2632013	-0.8761959	1.0856652
C	1.1137973	0.0352471	-1.2820018
H	0.3911553	0.9959831	0.4967182
C	2.7044823	-0.3523099	1.1941472
H	1.2848233	-1.9211739	0.7434312
H	0.7829123	-0.8803769	2.0728752
C	2.5575873	0.5513951	-1.1727608
H	1.1204783	-0.9709899	-1.7272968
H	0.5255583	0.6737611	-1.9513748
C	3.3869603	-0.2789309	-0.1808708
H	3.2832183	-0.9921179	1.8737682
H	2.6914193	0.6512251	1.6464202
H	3.0310853	0.5454901	-2.1636088
H	2.5417393	1.6012271	-0.8422068
H	4.3961743	0.1426471	-0.0817548
H	3.5117263	-1.2984799	-0.5774108
O	-1.8404777	1.7560931	-0.4806868
C	-1.7127937	2.8849341	0.3760312
H	-0.7553727	3.3909861	0.1863272
H	-2.5333697	3.5897621	0.1837462
H	-1.7455987	2.5787251	1.4282052
N	-1.9970547	0.4036681	0.3598062
E = -597.946550164			
G = -597.708846164			

3.6.3. Cartesian coordinates and absolute energies of the hydroxymethylation reaction compounds



C	0.3522845	-0.2051623	1.1912360
C	0.3522845	-1.5914243	1.2099480
C	0.3495545	-2.2936093	0.0000000
C	0.3522845	-1.5914243	-1.2099480
C	0.3522845	-0.2051623	-1.1912360
H	0.3556525	-3.3792433	0.0000000
H	0.3773935	0.4300517	2.0688320
H	0.3647095	-2.1051343	2.1651650
H	0.3647095	-2.1051343	-2.1651650
H	0.3773935	0.4300517	-2.0688320
N	0.3382695	0.4318037	0.0000000
O	0.4327415	1.8112397	0.0000000
C	-0.8757695	2.4600477	0.0000000
H	-1.4325355	2.1957217	-0.9034420
H	-1.4325355	2.1957217	0.9034420
H	-0.6287215	3.5216557	0.0000000

E = -363.188562157

G = -363.086253157

•OMe

C	-0.0437478	0.0002006	-0.0369746
H	-0.3374038	-0.0028214	1.0346064
H	-0.4730898	0.9131746	-0.4808306
H	-0.4728478	-0.9107034	-0.4853766
O	1.3270892	0.0001496	-0.0314246

E = -115.046016666

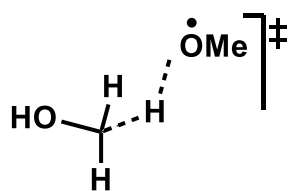
G = -115.032356666

MeOH

C	0.3519382	0.1053165	0.0000088
H	0.7117412	-0.4215205	-0.8955502
H	0.7639162	1.1173455	-0.0011212
H	0.7118992	-0.4196105	0.8966308
O	-1.0667238	0.2491145	0.0000088
H	-1.4727708	-0.6306455	0.0000228

E = -115.720656584

G = -115.692105584

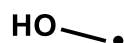


H	0.4700911	0.4956234	-0.0069994
C	0.5793421	-1.6341646	-0.3783354
H	1.2356841	-2.4910946	-0.1654254
H	-0.3681639	-1.7976346	0.1587586
H	0.3855971	-1.6137216	-1.4623414
O	1.2641181	-0.4929746	0.0746196
O	-1.4788669	1.1084744	0.7611376
H	-1.2356299	1.1160914	1.7007406
C	-0.3743779	1.4456014	-0.0097384
H	-0.6893589	1.5733234	-1.0465034
H	0.2115651	2.2904764	0.3740866

E = -230.756687553

G = -230.701306553

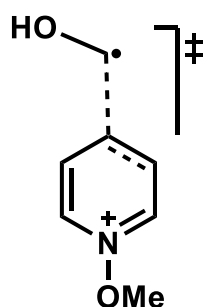
Imaginary frequency = -1453.5675



C	-0.4364246	-0.1171484	0.1041246
H	-0.9791366	-1.0380584	-0.0683214
H	-0.8703666	0.8444206	-0.1600154
O	0.9222134	-0.2724884	0.0065736
H	1.3637144	0.5832746	0.1176386

E = -115.058417299

G = -115.044107299



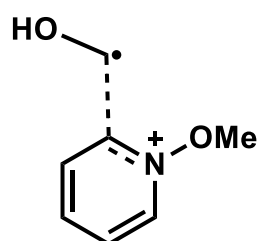
C	-0.0527466	-1.2555682	-0.3032545
C	1.2063964	-0.7078272	-0.2635215
C	1.4084694	0.5861328	0.2983205
C	0.2967934	1.2049588	0.9398675
C	-0.9474266	0.6265778	0.8760545
N	-1.0943926	-0.5793322	0.2579445
H	2.4161734	0.9027048	0.5444695
H	-0.2982016	-2.2140462	-0.7447155

H	2.0358944	-1.2722392	-0.6764715
H	0.4070854	2.1474198	1.4659965
H	-1.8501456	1.0521878	1.2975685
O	-2.3669546	-1.1042842	0.1284375
C	-2.7265556	-1.9629692	1.2490905
H	-2.0462486	-2.8175122	1.3099365
H	-2.7277136	-1.3932612	2.1829835
H	-3.7356426	-2.2957192	1.0049365
C	1.7632414	1.9566968	-1.5471115
H	1.9035164	2.8499978	-0.9475675
H	0.8084094	1.7929198	-2.0427855
O	2.8865884	1.5553808	-2.1537695
H	2.7134604	0.9277818	-2.8764085

E = -478.246839392

G = -478.110875392

Imaginary frequency = -147.2931

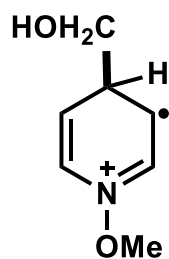


C	1.2776039	1.1406780	0.4243517
C	0.4876009	2.1112430	1.0000577
C	-0.8694841	1.8182840	1.2799767
C	-1.3973691	0.5919240	0.9241897
C	-0.5992791	-0.3574150	0.2408757
N	0.7399699	-0.0738620	0.1416657
H	-1.4887991	2.5552670	1.7816787
H	2.3278389	1.2563130	0.1834447
H	0.9227619	3.0733400	1.2453677
H	-2.4313011	0.3381670	1.1346027
H	-0.8635241	-1.4049550	0.1647317
O	1.5409379	-1.0053110	-0.4985413
C	2.1902999	-1.9098850	0.4415457
H	2.8499349	-1.3520640	1.1121457
H	1.4435769	-2.4770800	1.0047537
H	2.7708409	-2.5746750	-0.1985213
O	-2.4642821	-0.9937130	-2.0223393
H	-3.2590571	-0.4356200	-1.9710143
C	-1.3313501	-0.2769100	-1.9620643
H	-0.4637391	-0.8238910	-2.3169703
H	-1.3831801	0.8001640	-2.1099363

E = -478.247028563

G = -478.111168563

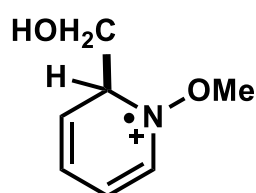
Imaginary frequency = -181.4790



C	0.8174540	1.2281930	-0.1680355
C	-0.4952670	1.3872690	0.1531495
C	-1.4068490	0.2250830	0.3713895
C	-0.7381680	-1.0881460	0.1270935
C	0.5816150	-1.1817390	-0.1958635
N	1.3349990	-0.0380380	-0.3039415
H	-1.7453640	0.2373580	1.4283465
H	1.5193950	2.0347390	-0.3431825
H	-0.8853000	2.3953880	0.2599235
H	-1.3370920	-1.9898730	0.2007995
H	1.1090920	-2.1058350	-0.4005285
O	2.6337650	-0.1530490	-0.7308805
C	3.5779730	-0.3343510	0.3721575
H	3.5521860	0.5338840	1.0362395
H	3.3561610	-1.2580170	0.9135285
H	4.5421880	-0.4065020	-0.1305585
O	-3.5381040	-0.7402450	-0.0089845
H	-4.3919710	-0.7352050	-0.4704745
C	-2.7446370	0.3508540	-0.4270675
H	-2.5370450	0.3217300	-1.5054435
H	-3.2050310	1.3165030	-0.1776675

E = -478.268249770

G = -478.13017077

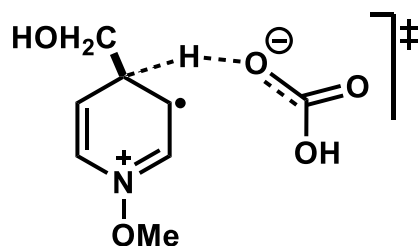


C	0.8364057	-1.5101936	-0.1324348
C	2.1555697	-1.1121156	-0.3901498
C	2.5874167	0.1729224	0.0239882
C	1.6916177	1.0511414	0.5682792
C	0.2235467	0.7626074	0.6484922
N	-0.0516443	-0.6592006	0.3628022
H	3.6365477	0.4391094	-0.0601888
H	0.4960387	-2.5308616	-0.2749598
H	2.8403997	-1.8303606	-0.8265268
H	2.0092237	2.0261814	0.9267052
H	-0.1721113	0.9463464	1.6571962

O	-1.2296353	-1.1466976	0.8817982
C	-2.2295293	-1.5242906	-0.1159208
H	-2.5368723	-0.6410676	-0.6759078
H	-1.8444383	-2.3177586	-0.7628928
H	-3.0493413	-1.9045596	0.4936272
C	-0.5451163	1.7116514	-0.3227818
H	-0.2231993	2.7332554	-0.0834258
H	-0.2484133	1.4837214	-1.3561948
O	-1.9307553	1.5355024	-0.1228208
H	-2.4157103	2.3146664	-0.4386838

E = -478.271175023

G = -478.131568023

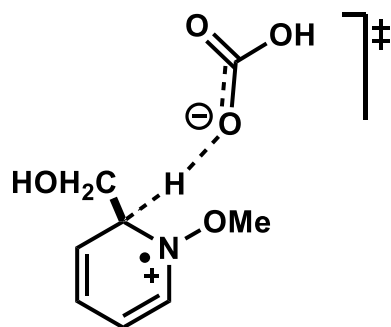


C	-1.2406953	-0.4598463	-1.1789553
C	-0.0604473	0.2173787	-1.2119973
C	0.6814927	0.5545027	0.0047977
C	-0.0571713	0.2713647	1.2356237
C	-1.2353593	-0.4068643	1.2357877
N	-1.8099673	-0.7720683	0.0353507
H	1.6124077	-0.3407943	0.0117277
H	-1.7884863	-0.7989033	-2.0497893
H	0.3765077	0.4430287	-2.1813993
H	0.3705987	0.5663757	2.1890627
H	-1.7862563	-0.6982573	2.1215377
O	-2.9955163	-1.4879493	0.0522447
C	-4.1454533	-0.6119333	0.0503337
H	-5.0023783	-1.2875033	0.0705747
H	-4.1461683	0.0283047	0.9388727
H	-4.1654323	-0.0015583	-0.8589693
C	3.6807297	-0.9548813	0.0428967
O	4.1079397	0.1860407	0.0703027
O	4.5490407	-2.0135973	0.0424537
H	4.0175267	-2.8276643	0.0201827
O	2.4235287	-1.3417613	0.0108427
O	0.6809917	3.0155507	0.1225177
H	0.1228117	3.0989637	-0.6667243
C	1.5050797	1.8511337	-0.0131623
H	2.1108337	1.8964417	-0.9254973
H	2.1938427	1.8744977	0.8313837

E = -742.851655853

G = -742.696850853

Imaginary frequency = -621.5739

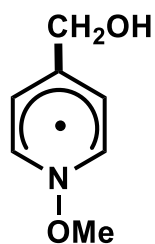


C	0.1283932	-2.4241282	-0.2217368
C	0.4066982	-2.4611282	-1.5729738
C	0.2426262	-1.2712932	-2.3422688
C	-0.1939298	-0.1238772	-1.7427258
C	-0.4439868	-0.0127022	-0.3015958
N	-0.2822558	-1.2868912	0.3635852
H	0.4474632	-1.2877732	-3.4085488
H	0.2083162	-3.2814312	0.4372482
H	0.7259132	-3.3939952	-2.0229998
H	-0.3308008	0.7932418	-2.3068148
H	0.4324462	0.7598388	0.1483492
O	-0.5609918	-1.3449992	1.7190112
C	0.5919252	-0.9805182	2.5292652
H	1.3980662	-1.7078382	2.3805122
H	0.9346802	0.0297218	2.2944012
H	0.2175742	-1.0387132	3.5528082
C	1.3455512	2.7207858	0.0272262
O	0.6175292	2.9781348	-0.9398588
O	2.2651482	3.6415228	0.4602832
H	2.1678272	4.4059728	-0.1336158
O	1.3623732	1.6404998	0.7315452
C	-1.7280008	0.7220248	0.0840802
H	-1.7772658	0.8323718	1.1730752
H	-1.6719458	1.7160748	-0.3744188
O	-2.8417208	-0.0303032	-0.4067278
H	-3.6616328	0.4054018	-0.1271048

E = -742.852514617

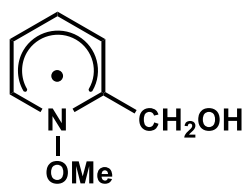
G = -742.696324617

Imaginary frequency = -207.1964

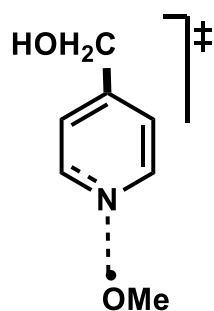


C	-1.1383738	-1.0959610	0.1213584

C	-0.1173018	-1.1979240	-0.7833006
C	0.5462072	-0.0433100	-1.2906206
C	0.0897572	1.2087300	-0.8093086
C	-0.9376138	1.3040560	0.0977404
N	-1.5984618	0.1551500	0.5376064
H	-1.6938728	-1.9393511	0.5148674
H	0.1777942	-2.1868291	-1.1250896
H	0.5382552	2.1303490	-1.1749616
H	-1.3470278	2.2378850	0.4643934
O	-2.0907848	0.2074710	1.8835944
C	-1.0322638	0.1301900	2.8558954
H	-0.4823538	-0.8144810	2.7651304
H	-0.3419118	0.9764860	2.7543744
H	-1.5398238	0.1759640	3.8221314
O	2.8586092	-0.7814250	-1.7079516
H	3.0770832	-0.3200380	-0.8818566
C	1.6814582	-0.1626100	-2.2645706
H	1.9312402	0.8282340	-2.6723886
H	1.4193852	-0.8125851	-3.1070436
E = -477.834042327			
G = -477.708192327			



C	-1.8158053	-0.2489535	0.1613425
C	-2.1300333	-1.1542746	-0.8193825
C	-1.1128883	-1.7140056	-1.6209034
C	0.2148467	-1.3071975	-1.3710124
C	0.5378997	-0.3966415	-0.3869094
H	-1.3410793	-2.4228786	-2.4093194
H	-2.5540603	0.2116745	0.8074876
H	-3.1711763	-1.4339166	-0.9568184
H	1.0240267	-1.7336436	-1.9577214
O	-0.3810563	1.5196425	0.5930625
C	-0.3821783	1.8467835	1.9809086
H	-1.3225343	1.5504595	2.4644796
H	0.4583977	1.3752455	2.5049526
H	-0.2830513	2.9352935	2.0191115
N	-0.4912333	0.1240064	0.4252495
C	1.9732677	0.0640145	-0.0720835
H	2.3908337	-0.5636685	0.6872276
H	1.9553067	1.0768655	0.2724606
O	2.7720567	-0.0229915	-1.2549884
H	3.6584607	0.2941865	-1.0671435
E = -477.828615150			
G = -477.70192915			

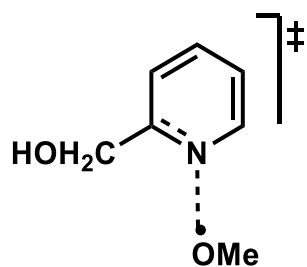


C	0.7080431	-0.4250598	-1.3265568
C	-0.6442040	-0.2423888	-1.1382868
C	-1.2095589	-0.3132318	0.1565713
C	-0.3278439	-0.5892688	1.2193123
C	1.0245250	-0.7675848	0.9924313
N	1.5514191	-0.7010698	-0.2743447
H	1.1835870	-0.3918688	-2.3011028
H	-1.2813299	-0.0740298	-2.0025698
H	-0.7037829	-0.6892438	2.2355403
H	1.7347011	-0.9999148	1.7788743
O	2.9110031	0.1661422	-0.3372927
C	2.6362801	1.5375082	-0.0933777
H	1.9644321	1.9674763	-0.8508477
H	2.2132161	1.7046272	0.9082503
H	3.6085530	2.0396562	-0.1554747
O	-3.5083309	-0.9369307	-0.4467078
H	-3.2608309	-1.8621428	-0.2865087
C	-2.6863680	-0.1002368	0.3768072
H	-2.9851209	0.9184283	0.1044313
H	-2.9283890	-0.2408678	1.4408523

E = -477.825755806

G = -477.701374806

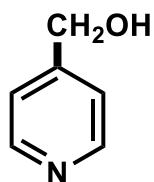
Imaginary frequency = -476.0450



C	0.2563149	1.7469307	-0.1989501
C	1.4810899	1.9803577	0.3871119
C	2.2264929	0.9024277	0.8985599
C	1.6866299	-0.3852553	0.7732999
C	0.4563699	-0.5950583	0.1698439
H	3.1880410	1.0608877	1.3756829

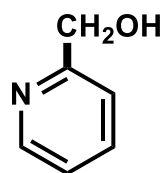
H	-0.3594441	2.5412578	-0.6072371
H	1.8599200	2.9975628	0.4323329
H	2.2489240	-1.2445603	1.1332639
O	-1.7437221	0.4368927	0.2799229
C	-2.6761780	0.5671427	-0.7804011
H	-2.5902660	-0.2511073	-1.5081241
H	-3.6644751	0.5309357	-0.3086471
H	-2.5707221	1.5270847	-1.3065761
N	-0.2703661	0.4770907	-0.3164881
C	-0.1538350	-1.9696953	-0.0097251
H	-0.4824120	-2.3707942	0.9600879
H	-1.0338370	-1.8932303	-0.6482741
O	0.7120009	-2.9044443	-0.6635541
H	1.4294739	-3.1544262	-0.0621291

E = -477.827009645
 G = -477.701495645
 Imaginary frequency = -410.0201



C	-1.0333981	-1.1620222	1.5046047
C	-0.0669631	-1.2371602	0.4982097
C	0.3190519	-0.0678362	-0.1656853
C	-0.3029351	1.1260998	0.2184437
C	-1.2621171	1.0931398	1.2324957
N	-1.6322261	-0.0233042	1.8765637
H	-1.3466301	-2.0610982	2.0326447
H	0.3728929	-2.1978542	0.2387377
H	-0.0446811	2.0624948	-0.2675243
H	-1.7586991	2.0096898	1.5462657
O	1.1700739	0.8450098	-2.2908143
H	0.3404599	0.6200928	-2.7416103
C	1.3899689	-0.0910572	-1.2393963
H	1.4991209	-1.1119582	-1.6342043
H	2.3560819	0.1957638	-0.8087303

E = -362.812867687
 G = -362.722892687

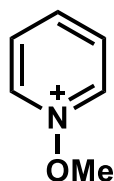


C	-0.4255715	-1.7355203	0.8167101

C	-0.2601245	-0.9674183	1.9738111
C	-0.0447615	0.4026197	1.8294411
C	0.0009085	0.9389907	0.5414261
C	-0.1649495	0.0874687	-0.5602929
N	-0.3816825	-1.2319913	-0.4212479
H	0.0789925	1.0420217	2.6999121
H	-0.6069855	-2.8067323	0.8877731
H	-0.3072415	-1.4334893	2.9539531
H	0.1546505	2.0049607	0.3894591
O	1.2400775	0.4562127	-2.5371889
H	1.8835225	0.9072147	-1.9676299
C	-0.0674505	0.6174387	-1.9757229
H	-0.3689655	1.6753167	-2.0051489
H	-0.7304195	0.0429067	-2.6252539
E = -362.812787769			
G = -362.723156769			

3.6.4. Cartesian coordinates and absolute energies of the silylation reaction

compounds



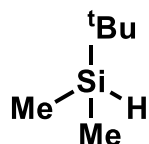
C	0.3522845	-0.2051623	1.1912360
C	0.3522845	-1.5914243	1.2099480
C	0.3495545	-2.2936093	0.0000000
C	0.3522845	-1.5914243	-1.2099480
C	0.3522845	-0.2051623	-1.1912360
H	0.3556525	-3.3792433	0.0000000
H	0.3773935	0.4300517	2.0688320
H	0.3647095	-2.1051343	2.1651650
H	0.3647095	-2.1051343	-2.1651650
H	0.3773935	0.4300517	-2.0688320
N	0.3382695	0.4318037	0.0000000
O	0.4327415	1.8112397	0.0000000
C	-0.8757695	2.4600477	0.0000000
H	-1.4325355	2.1957217	-0.9034420
H	-1.4325355	2.1957217	0.9034420
H	-0.6287215	3.5216557	0.0000000

E = -363.188562157

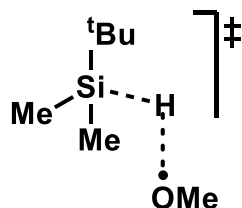
G = -363.086253157

•OMe

C	-0.0437478	0.0002006	-0.0369746
H	-0.3374038	-0.0028214	1.0346064
H	-0.4730898	0.9131746	-0.4808306
H	-0.4728478	-0.9107034	-0.4853766
O	1.3270892	0.0001496	-0.0314246
E =	-115.046016666		
G =	-115.032356666		



Si	-0.7369452	0.8751656	0.0000000
H	-2.2124362	0.6278836	0.0000000
C	-0.3061612	1.8827166	1.5473190
H	0.7667778	2.1061226	1.6014000
H	-0.8411942	2.8408386	1.5399800
H	-0.5858812	1.3581686	2.4687150
C	-0.3061612	1.8827166	-1.5473190
H	0.7667778	2.1061226	-1.6014000
H	-0.5858812	1.3581686	-2.4687150
H	-0.8411942	2.8408386	-1.5399800
C	0.1233268	-0.8448464	0.0000000
C	-0.3061612	-1.6342054	1.2560840
H	0.1499538	-2.6359514	1.2528810
H	0.0081228	-1.1373754	2.1825950
H	-1.3944092	-1.7703724	1.3008580
C	-0.3061612	-1.6342054	-1.2560840
H	0.0081228	-1.1373754	-2.1825950
H	0.1499538	-2.6359514	-1.2528810
H	-1.3944092	-1.7703724	-1.3008580
C	1.6596338	-0.6906414	0.0000000
H	2.0202378	-0.1541784	-0.8870430
H	2.0202378	-0.1541784	0.8870430
H	2.1438508	-1.6790884	0.0000000
E =	-527.743106847		
G =	-527.573731847		

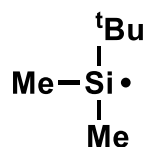


Si	0.2002604	0.6217983	-0.0001109

H	1.4945584	-0.3339187	-0.0004409
C	0.2769644	1.7056392	-1.5534429
H	-0.5980666	2.3659093	-1.6218829
H	1.1691684	2.3436072	-1.5359959
H	0.3164124	1.1036883	-2.4683489
C	0.2774804	1.7052672	1.5534561
H	-0.5974896	2.3655763	1.6223011
H	0.3171554	1.1031042	2.4682121
H	1.1697164	2.3431863	1.5358961
C	-1.2967416	-0.5830967	-0.0000169
C	-1.2370146	-1.4781718	-1.2572669
H	-2.0754616	-2.1908818	-1.2530809
H	-1.3125986	-0.8944577	-2.1833529
H	-0.3082116	-2.0597438	-1.2990039
C	-1.2367356	-1.4783358	1.2571041
H	-1.3121466	-0.8947447	2.1832821
H	-2.0751656	-2.1910657	1.2529961
H	-0.3079076	-2.0598887	1.2985741
C	-2.6201716	0.2144243	0.0001781
H	-2.7191066	0.8524202	0.8878391
H	-2.7193196	0.8524843	-0.8874109
H	-3.4767796	-0.4766997	0.0002571
C	3.7624534	-0.5405207	0.0000851
H	4.5680654	-1.2918478	-0.0001029
H	3.8884954	0.0829163	-0.8992769
H	3.8879964	0.0819303	0.9002001
O	2.5641894	-1.2685777	-0.0006459
E = -642.783590137			
G = -642.586814137			
Imaginary frequency = -758.9968			

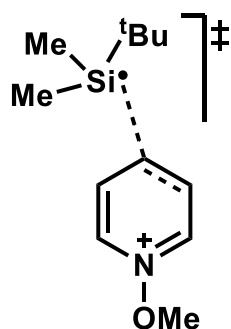
MeOH

C	0.3519382	0.1053165	0.0000088
H	0.7117412	-0.4215205	-0.8955502
H	0.7639162	1.1173455	-0.0011212
H	0.7118992	-0.4196105	0.8966308
O	-1.0667238	0.2491145	0.0000088
H	-1.4727708	-0.6306455	0.0000228
E = -115.720656584			
G = -115.692105584			



Si	-0.8485044	0.9075671	-0.0000000
C	-0.4058084	1.9182421	1.5528030
H	0.6729446	2.1287171	1.6005110

H	-0.9288824	2.8820901	1.5429720
H	-0.6877964	1.3982571	2.4753110
C	-0.4058084	1.9182421	-1.5528030
H	0.6729446	2.1287171	-1.6005110
H	-0.6877964	1.3982571	-2.4753110
H	-0.9288824	2.8820901	-1.5429720
C	0.0126226	-0.8270069	-0.0000000
C	-0.4058084	-1.6181889	1.2568710
H	0.0727566	-2.6094249	1.2607010
H	-0.1075604	-1.1096829	2.1822860
H	-1.4911104	-1.7758299	1.2959180
C	-0.4058084	-1.6181889	-1.2568710
H	-0.1075604	-1.1096829	-2.1822860
H	0.0727566	-2.6094249	-1.2607010
H	-1.4911104	-1.7758299	-1.2959180
C	1.5487256	-0.6506939	-0.0000000
H	1.9033636	-0.1115289	-0.8875140
H	1.9033636	-0.1115289	0.8875140
H	2.0429596	-1.6351689	-0.0000000
E = -527.093458279			
G = -526.934308279			



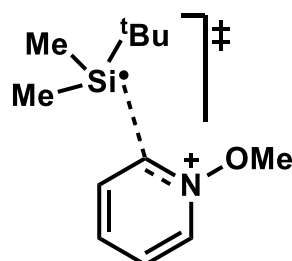
Si	3.3229898	-0.8769484	-0.1256037
C	3.3285058	-1.6721694	-1.8444047
H	4.3582358	-1.8480894	-2.1902697
H	2.8213958	-2.6436244	-1.8218517
H	2.8289778	-1.0469744	-2.5919327
C	3.9642838	-2.0726664	1.1949513
H	5.0268958	-2.3021844	1.0253563
H	3.8690558	-1.6635764	2.2063203
H	3.4159158	-3.0209834	1.1599213
C	4.1098478	0.8787366	-0.0548067
C	3.4648738	1.7971716	-1.1133637
H	3.9260478	2.7945616	-1.0774477
H	3.5997738	1.4147966	-2.1323537
H	2.3887128	1.9261566	-0.9404847
C	3.9173028	1.4945866	1.3467243
H	4.3760498	0.8847626	2.1343053
H	4.3880348	2.4871316	1.3889823
H	2.8557898	1.6227976	1.5940193

C	5.6244018	0.7394026	-0.3492917
H	6.1363438	0.1140616	0.3921153
H	5.8189928	0.3191926	-1.3435807
H	6.0996268	1.7314776	-0.3189487
C	-5.3693042	-1.2626654	-0.1213217
C	-4.2310172	-1.5040454	0.6254293
C	-3.5142972	-0.4268694	1.1689173
C	-3.9616362	0.8829746	0.9375983
C	-5.1031072	1.0949326	0.1869623
N	-5.7763892	0.0208836	-0.3018767
H	-2.6188442	-0.6045394	1.7549913
H	-5.9752222	-2.0230084	-0.5985767
H	-3.9075772	-2.5291224	0.7702503
H	-3.4256472	1.7408246	1.3289793
H	-5.5138772	2.0651916	-0.0637667
O	-6.8619112	0.2513476	-1.1271247
C	-8.1155012	0.2974306	-0.3859947
H	-8.3029242	-0.6607124	0.1075173
H	-8.1017362	1.1179476	0.3373973
H	-8.8630612	0.4818096	-1.1577377

E = -890.280787173

G = -890.009219173

Imaginary frequency = -13.4390



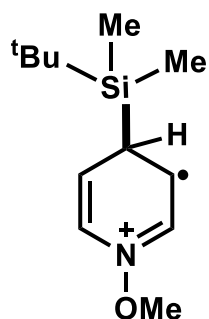
Si	-2.8840096	-0.9142992	0.1577703
C	-2.8691626	-1.5027232	1.9580983
H	-3.8912756	-1.7121872	2.3074193
H	-2.2945386	-2.4308682	2.0570113
H	-2.4321416	-0.7595602	2.6333633
C	-3.4626386	-2.2832012	-1.0155677
H	-2.8768546	-3.1972422	-0.8647717
H	-4.5170146	-2.5353252	-0.8279217
H	-3.3715446	-1.9929992	-2.0675637
C	-3.7432726	0.7860208	-0.1192847
C	-3.1448586	1.8471608	0.8273213
H	-3.6461736	2.8134738	0.6736853
H	-3.2731156	1.5803228	1.8833013
H	-2.0734776	1.9998398	0.6445003
C	-3.5634596	1.2417018	-1.5823257
H	-3.9897276	0.5261698	-2.2957847

H	-4.0731116	2.2025168	-1.7429387
H	-2.5057146	1.3835708	-1.8380297
C	-5.2527166	0.6184938	0.1860893
H	-5.7339836	-0.1083422	-0.4794227
H	-5.4354886	0.3068098	1.2217783
H	-5.7682836	1.5799138	0.0423173
C	5.3313834	-0.3175972	1.0688553
C	5.5895574	-1.6596982	0.8604143
C	5.1597594	-2.2744562	-0.3256657
C	4.4621544	-1.5179982	-1.2787877
C	4.2176154	-0.1770172	-1.0444547
N	4.6745294	0.3817828	0.1065903
H	5.3556004	-3.3274022	-0.4985767
H	5.6027834	0.2393478	1.9571993
H	6.1161094	-2.2172202	1.6274553
H	4.1001654	-1.9633032	-2.1991777
H	3.6731834	0.4835338	-1.7079087
O	4.3465774	1.7001048	0.3656593
C	5.3748984	2.6220398	-0.0985167
H	6.3187574	2.4351318	0.4219243
H	5.4992724	2.5409118	-1.1823397
H	4.9802164	3.6025938	0.1682853

E = -890.280960666

G = -890.008188666

Imaginary frequency = -7.6874

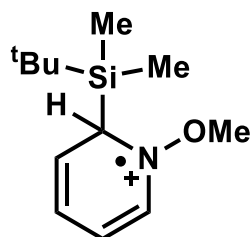


Si	-1.0146276	0.5684595	0.3694484
C	-1.2824666	2.4110045	0.0723344
H	-2.1978746	2.7312595	0.5860274
H	-0.4607856	3.0113425	0.4788864
H	-1.4041646	2.6641015	-0.9869096
C	-0.4071596	0.2445295	2.1220904
H	-1.1185976	0.6688035	2.8414294
H	-0.3059486	-0.8222535	2.3492764
H	0.5606344	0.7251975	2.3092504
C	-2.5348206	-0.4820755	-0.1460246
C	-3.0790336	-0.0176125	-1.5148026
H	-3.9666206	-0.6070435	-1.7813766
H	-3.3815456	1.0355305	-1.5077666
H	-2.3535226	-0.1561455	-2.3278776

C	-2.2254886	-1.9931945	-0.2054476
H	-1.7850796	-2.3711075	0.7257524
H	-3.1542726	-2.5555285	-0.3703126
H	-1.5567716	-2.2474015	-1.0376636
C	-3.6161256	-0.2380455	0.9400064
H	-3.3081736	-0.6112065	1.9235384
H	-3.8810616	0.8212035	1.0431554
H	-4.5357866	-0.7713385	0.6638084
C	2.4514194	-1.1945425	0.1067564
C	1.1957144	-1.1907745	-0.4244116
C	0.5614814	0.0453855	-0.9010446
C	1.4832194	1.1866055	-0.9769376
C	2.7330004	1.1389975	-0.4340666
N	3.1886694	-0.0355375	0.1143674
H	-0.0469986	-0.0879875	-1.8056616
H	2.9431434	-2.0631125	0.5275584
H	0.6530024	-2.1288485	-0.4564426
H	1.1633964	2.1114925	-1.4443426
H	3.4300054	1.9677835	-0.4085876
O	4.4121014	-0.0361265	0.7480104
C	5.5048074	-0.3732735	-0.1553526
H	5.3689654	-1.3805695	-0.5597906
H	5.5786554	0.3659295	-0.9583976
H	6.3887104	-0.3338995	0.4815204

E = -890.316179579

G = -890.033300579



Si	0.8854624	0.4532209	0.7106373
C	1.6208914	-0.1681691	2.3337143
H	2.6350274	0.2344429	2.4470643
H	1.0484424	0.1780349	3.2035983
H	1.6972944	-1.2597161	2.3871853
C	0.9163964	2.3359929	0.6678673
H	1.9553534	2.6852559	0.7200603
H	0.4706404	2.7483259	-0.2419117
H	0.3938984	2.7657029	1.5315473
C	1.6577074	-0.3648271	-0.8408887
C	1.5084644	-1.9009451	-0.8207587
H	2.0460674	-2.3362951	-1.6740417
H	1.9291394	-2.3512571	0.0862533
H	0.4628744	-2.2181161	-0.9032097
C	1.0560894	0.1985269	-2.1470317
H	1.1578684	1.2872899	-2.2176007

H	1.5802854	-0.2330361	-3.0104847
H	-0.0059666	-0.0482701	-2.2600357
C	3.1682634	-0.0094561	-0.7968537
H	3.3464904	1.0720539	-0.8245557
H	3.6699194	-0.4184471	0.0880173
H	3.6661274	-0.4392461	-1.6766977
C	-2.5848516	-0.7059831	-0.9069717
C	-2.6212976	-2.0227961	-0.4705487
C	-1.9984106	-2.3569971	0.7629983
C	-1.3085686	-1.4027411	1.4622633
C	-1.1201976	-0.0286191	0.9647223
N	-1.9569346	0.2319729	-0.1860667
H	-2.0833376	-3.3663211	1.1532723
H	-3.0636636	-0.3558201	-1.8152657
H	-3.1504626	-2.7605801	-1.0623967
H	-0.8483636	-1.6436341	2.4151733
H	-1.3423576	0.7212819	1.7395223
O	-1.9532076	1.5218859	-0.6835587
C	-3.0252196	2.3299579	-0.1209887
H	-3.9983636	1.9008229	-0.3766457
H	-2.9117726	2.4253289	0.9629453
H	-2.8997296	3.3011749	-0.6003287

E = -890.313557960
G = -890.03048196

H₂CO₃

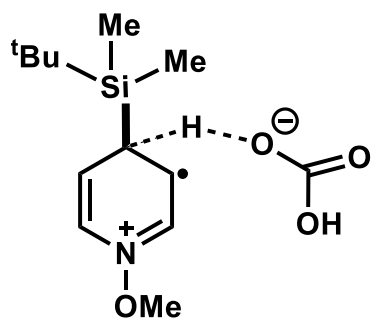
C	0.0000000	0.0000000	0.1218077
O	0.0000000	-1.0908620	-0.6603193
H	0.0017830	-1.8623850	-0.0677113
O	0.0000000	0.0000000	1.3342537
O	0.0000000	1.0908620	-0.6603193
H	-0.0017830	1.8623850	-0.0677113

E = -265.036334092
G = -265.022183092

HCO₃⁻

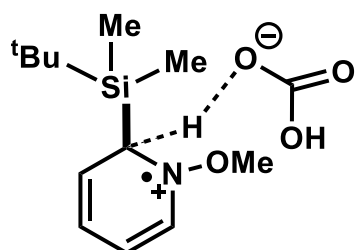
C	0.4552194	0.0840786	-0.0000456
O	-0.7289216	-0.7507314	-0.0000706
H	-1.4486446	-0.0989434	0.0001894
O	0.2001644	1.3159456	-0.0000486
O	1.5221824	-0.5503494	-0.0000246

E = -264.566974887
G = -264.566852887



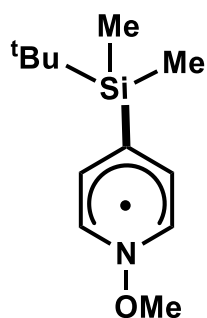
Si	-1.3970696	0.6005261	0.1499536
C	-1.7810156	1.9172311	-1.1492824
H	-1.2327666	1.7773781	-2.0865144
H	-2.8517586	1.9372451	-1.3862624
H	-1.5003646	2.9048441	-0.7680814
C	-1.8822426	1.2189821	1.8795116
H	-2.2496676	0.4234581	2.5376856
H	-1.0327986	1.7088921	2.3696616
H	-2.6759916	1.9722321	1.8012116
C	-2.3025106	-1.0610719	-0.2658884
C	-1.8405776	-1.6022579	-1.6353734
H	-2.4255736	-2.4934359	-1.9097314
H	-1.9760666	-0.8667299	-2.4382184
H	-0.7842616	-1.8956369	-1.6253564
C	-2.0409456	-2.1356379	0.8102816
H	-2.4540516	-1.8529699	1.7860946
H	-2.5178956	-3.0838879	0.5196726
H	-0.9714886	-2.3385679	0.9439126
C	-3.8238096	-0.7822609	-0.3266564
H	-4.1989086	-0.3098609	0.5905346
H	-4.0895306	-0.1356599	-1.1711294
H	-4.3748246	-1.7263599	-0.4534324
C	2.2711664	-0.7809799	-1.1657674
C	1.2311164	0.0926171	-1.0681094
C	0.5378064	0.3559021	0.1923696
C	1.0570714	-0.4308939	1.3121636
C	2.1032304	-1.2939409	1.1871486
N	2.6986164	-1.4601619	-0.0432354
H	0.7207554	1.5901521	0.4662506
H	2.8192294	-0.9936809	-2.0752324
H	0.9636144	0.6613061	-1.9509394
H	0.6246444	-0.3065949	2.3011726
H	2.5193694	-1.8905239	1.9897936
O	3.7413034	-2.3615879	-0.1623284
C	5.0198574	-1.7148109	0.0397276
H	5.1778174	-0.9309939	-0.7080904
H	5.0836944	-1.2956639	1.0494586
H	5.7523434	-2.5139409	-0.0867284
C	1.5387944	3.5016681	-0.1839014
O	1.6218384	3.1199141	-1.3447164

O 2.0231644 4.7462751 0.1456236
 H 1.8696304 4.8641961 1.0985546
 O 1.0290574 2.8652901 0.8341946
 E = -1154.89090551
 G = -1154.59369251
 Imaginary frequency = -549.3154



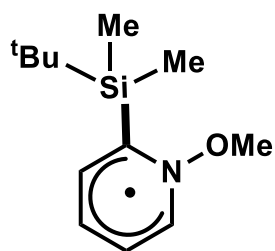
Si	0.4192667	-1.0244645	0.1017467
C	-0.1050173	-2.3522435	-1.1363043
H	0.2556997	-3.3345095	-0.8060823
H	-1.1977673	-2.4019695	-1.2143023
H	0.2933447	-2.1763475	-2.1425063
C	0.0508447	-1.6243445	1.8539937
H	0.5415117	-2.5890055	2.0357947
H	0.3924907	-0.9194845	2.6185467
H	-1.0283343	-1.7679615	1.9809487
C	2.2884927	-0.5759365	-0.1152823
C	2.5583567	0.0072345	-1.5183683
H	3.6344727	0.1989375	-1.6463253
H	2.2550747	-0.6788995	-2.3188013
H	2.0361007	0.9579535	-1.6784453
C	2.7729447	0.4306035	0.9498407
H	2.6220387	0.0575115	1.9695557
H	3.8505097	0.6164895	0.8246927
H	2.2634587	1.3972785	0.8728087
C	3.0999557	-1.8850275	0.0440237
H	2.9616407	-2.3397225	1.0329717
H	2.8341797	-2.6334835	-0.7122533
H	4.1743857	-1.6752315	-0.0685323
C	-0.4277473	2.9716155	-0.1336453
C	-0.6248273	3.1614915	-1.4800263
C	-0.9295253	2.0252615	-2.2938203
C	-0.9716183	0.7761505	-1.7340493
C	-0.7494033	0.5131225	-0.3175303
N	-0.5087353	1.7334495	0.4049917
H	-1.1296963	2.1568945	-3.3528043
H	-0.2001553	3.7667765	0.5675317
H	-0.5532183	4.1607905	-1.8938263
H	-1.2354663	-0.0846205	-2.3392853
H	-1.8286023	0.0050835	0.1316377
O	-0.2809043	1.6342175	1.7713467

C	-1.5084213	1.7688855	2.5399837
H	-1.9225153	2.7751865	2.4088447
H	-2.2361073	1.0082585	2.2494977
H	-1.1858333	1.6298795	3.5735717
C	-3.7499103	-0.9919815	-0.1901453
O	-3.4227243	-1.3226645	-1.3361633
O	-5.0148213	-1.2647975	0.2680477
H	-5.4654263	-1.7178935	-0.4655453
O	-3.0279923	-0.3924845	0.6936697
E = -1154.89257543			
G = -1154.59277543			
Imaginary frequency = -483.8162			



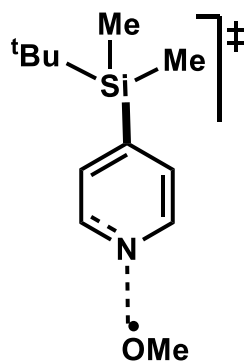
Si	-1.1862989	-0.9162899	0.0002032
C	-1.7647179	-1.8616239	1.5428862
H	-2.8559009	-1.9763589	1.5501342
H	-1.3275149	-2.8677719	1.5633412
H	-1.4839609	-1.3615429	2.4778642
C	-1.7645959	-1.8624819	-1.5419888
H	-2.8557939	-1.9769979	-1.5494898
H	-1.4834749	-1.3630379	-2.4772048
H	-1.3275849	-2.8687279	-1.5616868
C	-1.9610029	0.8593731	-0.0002278
C	-1.5074059	1.6371631	1.2541202
H	-1.9360189	2.6512631	1.2509972
H	-1.8350749	1.1507741	2.1819742
H	-0.4162469	1.7429891	1.2962932
C	-1.5071819	1.6366891	-1.2547948
H	-1.8345159	1.1498161	-2.1825138
H	-1.9359599	2.6507191	-1.2522388
H	-0.4160289	1.7426611	-1.2966928
C	-3.5023109	0.7657301	-0.0003208
H	-3.8832539	0.2436771	-0.8869918
H	-3.8833589	0.2436611	0.8863012
H	-3.9472929	1.7727421	-0.0003388
C	2.8339651	-0.7348229	-1.2003318
C	1.4646071	-0.8070319	-1.2014598
C	0.6928061	-0.8429889	0.0003172
C	1.4643461	-0.8054289	1.2021602
C	2.8337161	-0.7331949	1.2012562

N	3.5428231	-0.7504959	0.0005432
H	3.4478981	-0.7383679	-2.0938188
H	0.9754121	-0.8590429	-2.1714818
H	0.9749121	-0.8560789	2.1721432
H	3.4474431	-0.7354079	2.0948822
O	4.7738001	-0.0176109	0.0001722
C	4.5618411	1.4060111	-0.0008168
H	4.0178481	1.7225631	-0.8990508
H	4.0178181	1.7238051	0.8969592
H	5.5662591	1.8356681	-0.0010978
E = -889.868240021			
G = -889.597756021			



Si	0.6515273	-0.2739228	0.7691596
C	1.2119293	-1.8150358	1.7346376
H	2.1964983	-1.6442158	2.1872496
H	0.5104183	-2.0390238	2.5474836
H	1.2937293	-2.7126428	1.1099726
C	0.8112053	1.2068602	1.9424466
H	1.8136923	1.2236932	2.3885956
H	0.6565503	2.1672972	1.4414366
H	0.0893793	1.1327182	2.7654786
C	1.8073723	-0.0620958	-0.7708334
C	1.5566793	-1.1974588	-1.7876404
H	2.2441683	-1.0984448	-2.6414334
H	1.7248333	-2.1909538	-1.3520374
H	0.5342273	-1.1725908	-2.1820114
C	1.5875353	1.2908572	-1.4807794
H	1.7993513	2.1402952	-0.8189114
H	2.2667463	1.3740902	-2.3431944
H	0.5620463	1.4012272	-1.8467674
C	3.2799623	-0.1333318	-0.3014764
H	3.5198263	0.6467112	0.4329776
H	3.5285133	-1.1036718	0.1448236
H	3.9545963	0.0125862	-1.1586784
C	-3.3968877	0.2067562	-0.2524224
C	-3.8428327	-1.0710338	-0.4572554
C	-2.9664287	-2.1663078	-0.2784454
C	-1.6379977	-1.8826048	0.0853896
C	-1.1629267	-0.5932428	0.2933756
N	-2.0963747	0.4622382	0.1946226
H	-3.2981297	-3.1860818	-0.4410004

H	-4.0267697	1.0809332	-0.3662554
H	-4.8783477	-1.2210248	-0.7507644
H	-0.9425827	-2.7069278	0.2173716
O	-1.5102477	1.6468942	-0.4550164
C	-1.8966407	2.8320362	0.2382486
H	-2.9685977	3.0405682	0.1209166
H	-1.6500787	2.7675022	1.3035096
H	-1.3259437	3.6373482	-0.2327734
E =	-889.865633641		
G =	-889.595509641		



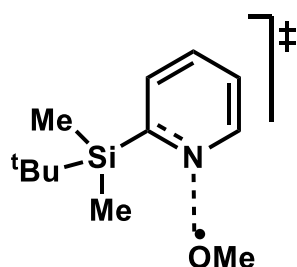
Si	-1.1745822	-0.9226998	-0.0000234
C	-1.7640552	-1.8571688	1.5429556
H	-2.8569882	-1.9530028	1.5507166
H	-1.3449372	-2.8709028	1.5640216
H	-1.4741932	-1.3609088	2.4770296
C	-1.7640682	-1.8571208	-1.5430284
H	-2.8569802	-1.9532018	-1.5506434
H	-1.4744512	-1.3606858	-2.4770854
H	-1.3447212	-2.8707558	-1.5642724
C	-1.8917202	0.8737722	0.0000166
C	-1.4189342	1.6385822	1.2553776
H	-1.8229532	2.6624292	1.2521196
H	-1.7591632	1.1601382	2.1827206
H	-0.3257582	1.7189882	1.2986546
C	-1.4186932	1.6387602	-1.2551454
H	-1.7586852	1.1604122	-2.1826274
H	-1.8227752	2.6625822	-1.2518554
H	-0.3255132	1.7192332	-1.2981634
C	-3.4353122	0.8184812	-0.0001384
H	-3.8291412	0.3066502	-0.8870264
H	-3.8293172	0.3064522	0.8865566
H	-3.8531082	1.8367132	-0.0000644
C	2.8608058	-0.8618868	-1.1793704
C	1.4801218	-0.8855428	-1.1955714
C	0.7168938	-0.8934628	-0.0000404
C	1.4801618	-0.8857778	1.1954666
C	2.8608458	-0.8621148	1.1792216
N	3.5628968	-0.8675898	-0.0000854
H	3.4673488	-0.8723968	-2.0792384

H	0.9917448	-0.9279868	-2.1665244
H	0.9918198	-0.9284088	2.1664286
H	3.4674188	-0.8727988	2.0790676
O	4.7904368	0.1927282	-0.0000014
C	4.2942338	1.5215762	0.0001156
H	3.6982878	1.7429942	-0.8978244
H	3.6983208	1.7428492	0.8981136
H	5.1847148	2.1610712	0.0001486

E = -889.858591349

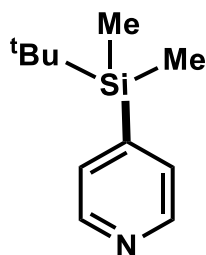
G = -889.590173349

Imaginary frequency = -483.8546



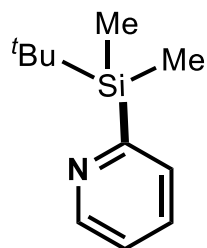
Si	0.6535089	-0.2691790	0.7785316
C	1.2117379	-1.7993470	1.7631286
H	2.1864329	-1.6200830	2.2336116
H	0.4961279	-2.0255700	2.5630856
H	1.3108069	-2.6990240	1.1437456
C	0.7646459	1.2235270	1.9387176
H	1.7630379	1.2761700	2.3912136
H	0.5817939	2.1720270	1.4248806
H	0.0386249	1.1360500	2.7566096
C	1.8251839	-0.0572990	-0.7478774
C	1.5924919	-1.1947370	-1.7667464
H	2.2948909	-1.0968190	-2.6083834
H	1.7535699	-2.1877170	-1.3269324
H	0.5775039	-1.1699050	-2.1799344
C	1.6058829	1.2942060	-1.4608534
H	1.8111839	2.1444040	-0.7980744
H	2.2903719	1.3783940	-2.3190254
H	0.5819039	1.4016410	-1.8320094
C	3.2922159	-0.1217640	-0.2604914
H	3.5196959	0.6599560	0.4761136
H	3.5391519	-1.0906110	0.1899986
H	3.9764339	0.0262360	-1.1096464
C	-3.4119441	0.1564140	-0.1024244
C	-3.8356851	-1.1151430	-0.4035904
C	-2.9200481	-2.1858610	-0.3720674
C	-1.5919221	-1.8968250	-0.0221314
C	-1.1544121	-0.6089390	0.2775086
N	-2.0995161	0.4241070	0.2600586
H	-3.2290151	-3.1980900	-0.6113874
H	-4.0803731	1.0102040	-0.0963884

H	-4.8830911	-1.2758950	-0.6449414
H	-0.8720431	-2.7090430	0.0349556
O	-1.5420251	1.6441070	-0.5129334
C	-1.9438371	2.8474390	0.1261436
H	-3.0245191	3.0259780	0.0294616
H	-1.6672681	2.8536700	1.1870786
H	-1.4114991	3.6473220	-0.3990064
E = -889.861723682			
G = -889.592458682			
Imaginary frequency = -226.5700			



Si	-0.3269690	0.8039822	0.1049592
C	-0.6626900	2.0457402	-1.2874028
H	-1.6913210	2.4232312	-1.2343108
H	0.0089030	2.9094452	-1.2061968
H	-0.5246120	1.6118292	-2.2847878
C	-0.6622980	1.6440622	1.7710252
H	-1.6970370	2.0041882	1.8262802
H	-0.5028780	0.9742762	2.6244232
H	-0.0050430	2.5121972	1.9055492
C	-1.4350990	-0.7639428	-0.1006998
C	-1.1438190	-1.4579968	-1.4494858
H	-1.7806940	-2.3482968	-1.5614318
H	-1.3516520	-0.8028518	-2.3049918
H	-0.1014210	-1.7907828	-1.5240508
C	-1.1649240	-1.7671078	1.0420512
H	-1.3939070	-1.3422008	2.0275372
H	-1.7963520	-2.6599568	0.9197162
H	-0.1215850	-2.1051398	1.0538102
C	-2.9246270	-0.3525678	-0.0637938
H	-3.2009880	0.1219322	0.8862962
H	-3.1822280	0.3409402	-0.8741628
H	-3.5649690	-1.2397648	-0.1813908
C	3.5757730	-0.4245508	1.0953942
C	2.2304290	-0.0597868	1.1926432
C	1.5128090	0.3085912	0.0408682
C	2.2410620	0.2836322	-1.1617538
C	3.5860880	-0.0950478	-1.1607018
N	4.2586170	-0.4482058	-0.0570988
H	4.1338460	-0.7099538	1.9860782
H	1.7576030	-0.0627638	2.1719902
H	1.7775170	0.5612252	-2.1055788

H 4.1524650 -0.1143558 -2.0907818
 E = -774.843189363
 G = -774.610598363

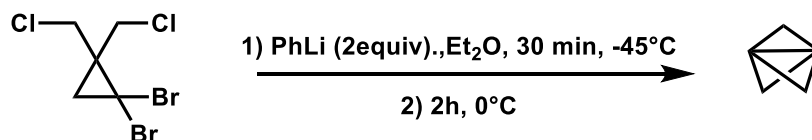


Si	-0.4176612	0.6834327	0.4574869
C	-0.7578703	2.3799817	-0.3255461
H	-1.7763432	2.7170967	-0.0966011
H	-0.0704292	3.1389727	0.0694779
H	-0.6544943	2.3730527	-1.4178501
C	-0.7117453	0.7839317	2.3241909
H	-1.7742773	0.9180437	2.5629379
H	-0.3597103	-0.1252203	2.8237509
H	-0.1653503	1.6322927	2.7554829
C	-1.5361113	-0.6644163	-0.3541091
C	-1.1052693	-0.9050993	-1.8175451
H	-1.7699663	-1.6424473	-2.2928881
H	-1.1550722	0.0111497	-2.4204601
H	-0.0827242	-1.2956983	-1.8834751
C	-1.4296902	-1.9931603	0.4260029
H	-1.7931192	-1.8905693	1.4560029
H	-2.0428453	-2.7665813	-0.0619291
H	-0.3982943	-2.3590443	0.4738049
C	-3.0083613	-0.1937723	-0.3394921
H	-3.3705973	0.0040947	0.6777949
H	-3.1586812	0.7164207	-0.9333101
H	-3.6574273	-0.9728623	-0.7675851
C	3.1596557	-1.1879133	0.7172749
C	4.0705268	-0.5060043	-0.0953541
C	3.6160897	0.6088617	-0.7982231
C	2.2800128	0.9902687	-0.6570611
C	1.4249368	0.2541887	0.1814289
N	1.8787078	-0.8294273	0.8598139
H	4.2876528	1.1712897	-1.4429421
H	3.4748047	-2.0641863	1.2826009
H	5.1009107	-0.8432323	-0.1694981
H	1.9027428	1.8565567	-1.1941811

E = -774.840893106
 G = -774.608099106

4. Experimental part of chapter four

4.1. The synthesis of [1.1.1] propellane

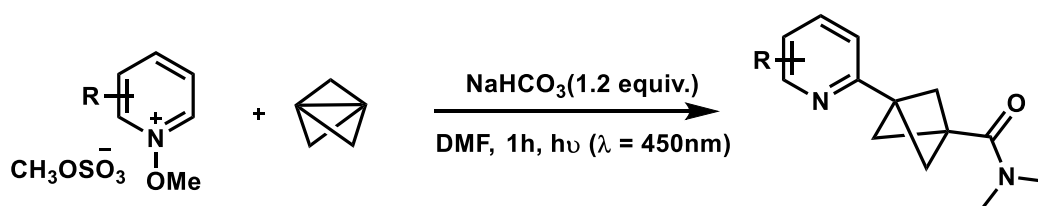


Under an atmosphere of argon, the 1,1-dibromo-2,2-bis(chloromethyl)cyclopropane (5 g, 16.8 mmol) was dissolved in 5 ml of diethyl ether at -50°C (acetonitrile/dry ice). Then, PhLi (18 ml, 34.2 mmol, 1.9 M in dibutyl ether) was added dropwise over 30 min to the mixture while maintaining the temperature below -50°C . After the addition was completed, the acetonitrile/dry ice bath was replaced by an ice bath and the mixture was allowed to warm up to 0°C . After 2 h, a distillation head attached to a gas condenser cooled to -78°C (dry ice/acetone) was used to extract the formed [1.1.1]propellane under reduced pressure.

The obtained yield in the diethyl ether solution (69%, 0.9 M) was determined using the dichloroethane as internal standard. The solution was stored at -24°C under argon until further use.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.94$ (s, 6H).

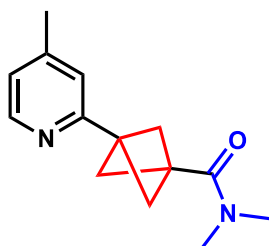
4.2. General procedure of the multicomponent minisci reaction



A Schlenk tube was charged with the *N*-methoxy pyridinium methyl sulfate (1 equiv.), NaHCO_3 (1.2 equiv.) and [1.1.1]propellane (1.5 equiv.) in DMF (0.05 M). The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 hour under blue LED irradiation (5W). The solvent was removed *in vacuo* and the crude residue was purified to yield the corresponding multicomponent product.

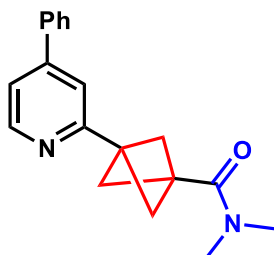
4.2.1. Characterization of isolated bicyclopentanes

N,N-dimethyl-3-(4-methylpyridin-2-yl)bicyclo[1.1.1]pentane-1-carboxamide



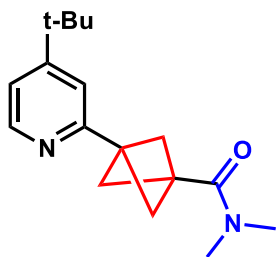
Prepared according to General Procedure to give *N,N*-dimethyl-3-(4-methylpyridin-2-yl)bicyclo[1.1.1]pentane-1-carboxamide (44 mg, 95 %) as a colorless oil. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 8.33 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.91 (dd, *J* = 5.1, 1.6 Hz, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.41 (s, 6H), 2.26 (s, 3H); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 169.6, 158.4, 149.1, 147.5, 122.9, 121.6, 54, 43, 39.4, 37.4, 36, 21.; **HRMS** (ESI) found [M+H]⁺: 231.1497, C₁₄H₁₉N₂O requires: 231.1497.

N,N-dimethyl-3-(4-phenylpyridin-2-yl)bicyclo[1.1.1]pentane-1-carboxamide



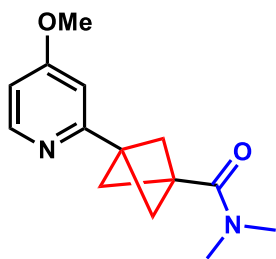
Prepared according to General Procedure to give *N,N*-dimethyl-3-(4-phenylpyridin-2-yl)bicyclo[1.1.1]pentane-1-carboxamide (80 mg, 86 %) as a yellow oil. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 8.60 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.70 – 7.58 (m, 2H), 7.56 – 7.47 (m, 2H), 7.47 – 7.42 (m, 1H), 7.42 – 7.39 (m, 1H), 7.38 (dd, *J* = 5.1, 1.8 Hz, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.55 (s, 6H). **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 169.5, 159.2, 149.8, 149, 138.2, 129.2, 129.1, 127.1, 120.1, 118.7, 54.1, 43.3, 39.4, 37.4, 36.1; **HRMS** (ESI) found [M+H]⁺: 293.1654, C₁₉H₂₁N₂O requires: 293.1645.

3-(4-(tert-butyl)pyridin-2-yl)-*N,N*-dimethylbicyclo[1.1.1]pentane-1-carboxamide



Prepared according to General Procedure to give 3-(4-(tert-butyl)pyridin-2-yl)-*N,N*-dimethylbicyclo[1.1.1]pentane-1-carboxamide (91 mg, 84 %) as a yellow oil. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 8.52 – 8.40 (m, 1H), 7.17 (t, *J* = 1.9 Hz, 2H), 3.18 (d, *J* = 1.4 Hz, 3H), 2.99 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 2.52 (d, *J* = 1.8 Hz, 6H), 1.32 (d, *J* = 1.8 Hz, 9H); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 169.6, 158.2, 149.2, 119.2, 117.3, 54.1, 43.4, 39.4, 37.4, 36.1, 34.7, 34.7, 30.5, 30.5; **HRMS** (ESI) found [M+H]⁺ : 293.1654, C₁₉H₂₁N₂O requires: 293.1645.

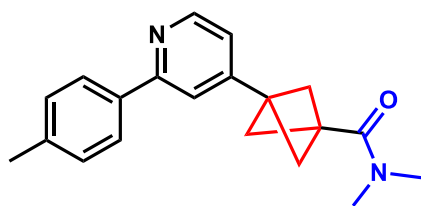
3-(4-methoxypyridin-2-yl)-*N,N*-dimethylbicyclo[1.1.1]pentane-1-carboxamide



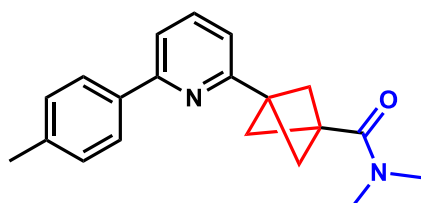
Prepared according to General Procedure to give 3-(4-methoxypyridin-2-yl)-*N,N*-dimethylbicyclo[1.1.1]pentane-1-carboxamide (91 mg, 84 %) as a yellow oil. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 8.37 (dd, *J* = 5.5, 0.9 Hz, 1H), 6.71 – 6.68 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.14 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.47 (s, 6H); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 169.5, 166.2, 160.4, 150.7, 108.1, 106.7, 55.2, 54, 43.2, 39.3, 37.39, 36.1; **HRMS** (ESI) found [M+H]⁺ : 247.1449, C₁₄H₁₉N₂O requires: 247.1447.

N,N-dimethyl-3-(2-(*p*-tolyl)pyridin-4-yl)bicyclo[1.1.1]pentane-1-carboxamide, *N,N*-dimethyl-3-(6-(*p*-tolyl)pyridin-2-yl)bicyclo[1.1.1]pentane-1-carboxamide

Prepared according to General Procedure to give (79 mg, 68 %) as a colorless oil.



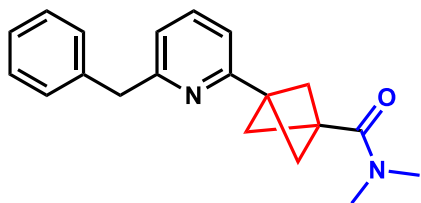
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.58 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.04 (dd, J = 5.1, 1.5 Hz, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.45 (s, 6H), 2.40 (s, 3H); **^{13}C NMR** (126 MHz, CDCl_3) δ 169.1, 157.6, 149.6, 148.9, 139.1, 136.5, 129.5, 126.8, 119.4, 117.8, 54.2, 41.8, 39.5, 37.4, 36.1, 21.3; **HRMS** (ESI) found $[\text{M}+\text{H}]^+$: 307.1815, $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}$ requires: 307.1810.



^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.93 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.66 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 7.9, 0.9 Hz, 1H), 7.32 – 7.17 (m, 2H), 7.11 (dd, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.53 (s, 6H), 2.40 (s, 3H).; **^{13}C NMR** (126 MHz, CDCl_3) δ 169.8, 158.5, 156.7, 138.9, 136.8, 129.4, 126.8, 118.5, 118.2, 54.2, 43.5, 39.5, 37.4, 36.1, 21.3; **HRMS** (ESI) found $[\text{M}+\text{H}]^+$: 307.1815, $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}$ requires: 307.1810

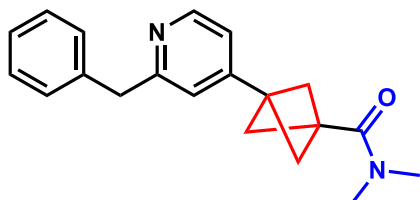
4.2.2. Characterization of no isolated bicyclopentanes

3-(6-benzylpyridin-2-yl)-*N,N*-dimethylbicyclo[1.1.1]pentane-1-carboxamide



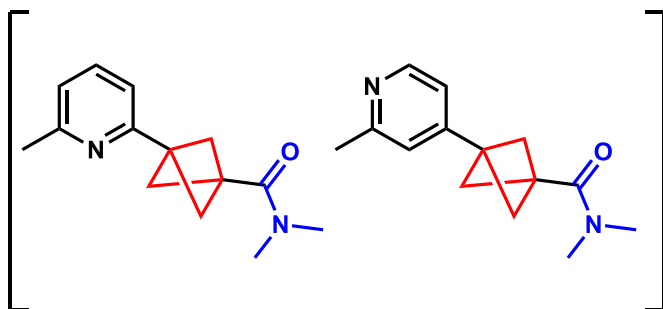
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.48 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.38 – 7.16 (m, 4H), 7.25 – 7.11 (m, 1H), 7.01 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.88 (dd, $J = 7.7, 0.9$ Hz, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.49 (s, 6H)

3-(2-benzylpyridin-4-yl)-*N,N*-dimethylbicyclo[1.1.1]pentane-1-carboxamide



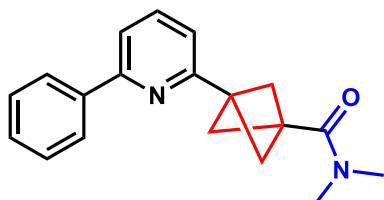
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.47 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.32 – 7.14 (m, 5H), 6.97 – 6.94 (m, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.37 (s, 6H).

***N,N*-dimethyl-3-(6-methylpyridin-2-yl)bicyclo[1.1.1]pentane-1-carboxamide, *N,N*-dimethyl-3-(2-methylpyridin-4-yl)bicyclo[1.1.1]pentane-1-carboxamide**



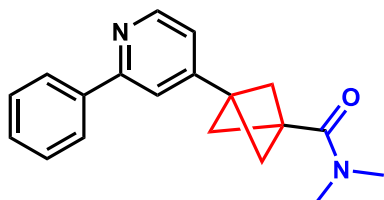
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.48 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.38 – 7.16 (m, 3H), 7.01 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.88 (dd, $J = 7.7, 0.9$ Hz, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.49 (s, 6H)

***N,N*-dimethyl-3-(6-phenylpyridin-2-yl)bicyclo[1.1.1]pentane-1-carboxamide**



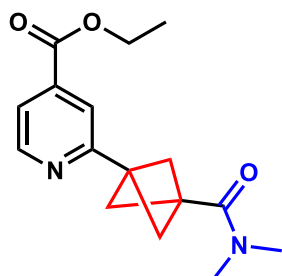
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.03 (dd, $J = 8.3, 1.3$ Hz, 2H), 7.68 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.59 (dd, $J = 7.9, 1.0$ Hz, 1H), 7.51 – 7.42 (m, 2H), 7.42 – 7.36 (m, 1H), 7.14 (dd, $J = 7.6, 1.0$ Hz, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.53 (s, 6H).

***N,N*-dimethyl-3-(2-phenylpyridin-4-yl)bicyclo[1.1.1]pentane-1-carboxamide**



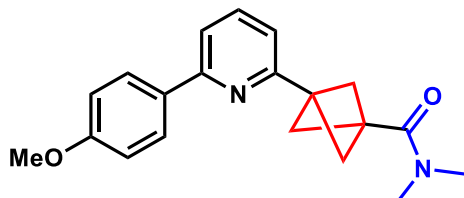
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.55 (dd, $J = 5.0, 0.9$ Hz, 1H), 8.01 – 7.74 (m, 2H), 7.46 (dd, $J = 1.6, 0.9$ Hz, 1H), 7.41 (td, $J = 7.3, 1.1$ Hz, 3H), 7.01 (dd, $J = 5.0, 1.5$ Hz, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.91 (s, 3H), 2.40 (s, 6H).

ethyl 2-(3-(dimethylcarbamoyl)bicyclo[1.1.1]pentan-1-yl)isonicotinate



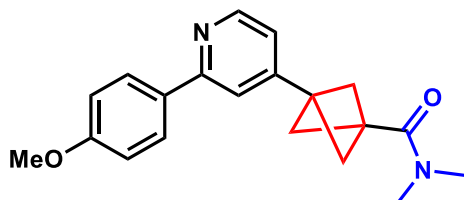
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.70 (dd, $J = 5.0, 0.9$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.71 (dd, $J = 5.0, 1.6$ Hz, 1H), 4.42 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.53 (s, 6H), 1.42 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

3-(6-(4-methoxyphenyl)pyridin-2-yl)-*N,N*-dimethylbicyclo[1.1.1]pentane-1-carboxamide



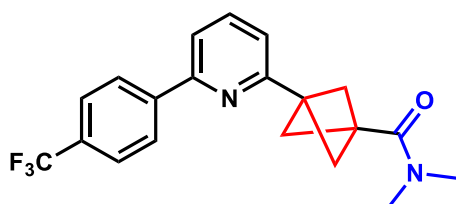
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.99 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.64 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 7.9, 1.0$ Hz, 1H), 7.08 (dd, $J = 7.6, 1.0$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.52 (s, 6H).; **^{13}C NMR** (126 MHz, CDCl_3) δ 169.8, 158.5, 156.7, 138.9, 136.

3-(2-(4-methoxyphenyl)pyridin-4-yl)-*N,N*-dimethylbicyclo[1.1.1]pentane-1-carboxamide



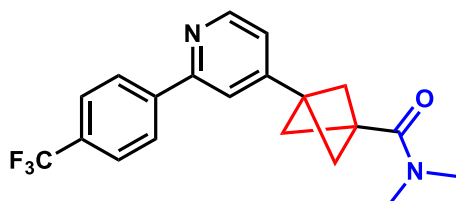
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.58 (dd, $J = 5.0, 0.9$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.48 (dd, $J = 1.6, 0.9$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.47 (s, 6H).

3-(6-(4-(trifluoromethyl)phenyl)pyridin-2-yl)-*N,N*-dimethylbicyclo[1.1.1]pentane-1-carboxamide



^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 8.16 (dt, $J = 7.9, 0.8$ Hz, 1H), 7.90 – 7.71 (m, 1H), 7.65 (dd, $J = 7.9, 1.0$ Hz, 0H), 7.23 (dd, $J = 7.6, 1.0$ Hz, 0H), 3.20 (s, 1H), 3.00 (s, 1H), 2.56 (s, 3H).

3-(2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)pyridin-4-yl)-*N,N*-dimethylbicyclo[1.1.1]pentane-1-carboxamide



¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ 12.74 (dd, *J* = 5.0, 0.9 Hz, 0H), 12.19 (dt, *J* = 7.9, 0.8 Hz, 1H), 11.82 (dt, *J* = 8.1, 0.8 Hz, 1H), 11.65 (dd, *J* = 1.6, 0.9 Hz, 0H), 11.24 (dd, *J* = 5.0, 1.6 Hz, 0H), 7.26 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.58 (s, 2H).

5. Références

- (1) Bielawski, M.; Zhu, M.; Olofsson, B. Efficient and General One-Pot Synthesis of Diaryliodonium Triflates: Optimization, Scope and Limitations. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2007**, *349* (17–18), 2610–2618. <https://doi.org/10.1002/adsc.200700373>.
- (2) Walkinshaw, A. J.; Xu, W.; Suero, M. G.; Gaunt, M. J. Copper-Catalyzed Carboarylation of Alkynes via Vinyl Cations. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135* (34), 12532–12535. <https://doi.org/10.1021/ja405972h>.
- (3) Ma, X.; Dang, H.; Rose, J. A.; Rablen, P.; Herzon, S. B. Hydroheteroarylation of Unactivated Alkenes Using N-Methoxyheteroarenium Salts. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139* (16), 5998–6007. <https://doi.org/10.1021/jacs.7b02388>.
- (4) Gaussian 09 Citation | Gaussian.com <https://gaussian.com/g09citation/> (accessed Aug 31, 2020).
- (5) Tirado-Rives, J.; Jorgensen, W. L. Performance of B3LYP Density Functional Methods for a Large Set of Organic Molecules. *J. Chem. Theory Comput.* **2008**, *4* (2), 297–306. <https://doi.org/10.1021/ct700248k>.
- (6) Li, X.; Frisch, M. J. Energy-Represented Direct Inversion in the Iterative Subspace within a Hybrid Geometry Optimization Method. *J. Chem. Theory Comput.* **2006**, *2* (3), 835–839. <https://doi.org/10.1021/ct050275a>.
- (7) Zhao, Y.; Truhlar, D. G. The M06 Suite of Density Functionals for Main Group Thermochemistry, Thermochemical Kinetics, Noncovalent Interactions, Excited States, and Transition Elements: Two New Functionals and Systematic Testing of Four M06-

- Class Functionals and 12 Other Functionals. *Theor Chem Account* **2008**, *120* (1), 215–241. <https://doi.org/10.1007/s00214-007-0310-x>.
- (8) Weigend, F.; Ahlrichs, R. Balanced Basis Sets of Split Valence, Triple Zeta Valence and Quadruple Zeta Valence Quality for H to Rn: Design and Assessment of Accuracy. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2005**, *7* (18), 3297–3305. <https://doi.org/10.1039/B508541A>.
- (9) Marenich, A. V.; Cramer, C. J.; Truhlar, D. G. Generalized Born Solvation Model SM12. *J. Chem. Theory Comput.* **2013**, *9* (1), 609–620. <https://doi.org/10.1021/ct300900e>.
- (10) Collins, M. A. Molecular Potential-Energy Surfaces for Chemical Reaction Dynamics. *Theor Chem Acc* **2002**, *108* (6), 313–324. <https://doi.org/10.1007/s00214-002-0383-5>.
- (11) De Vleeschouwer, F.; Van Speybroeck, V.; Waroquier, M.; Geerlings, P.; De Proft, F. Electrophilicity and Nucleophilicity Index for Radicals. *ORGANIC LETTERS* **2007**, *9* (14), 2721–2724.



Aromatization

Metal-Free Visible-Light-Mediated Aromatization of 1,2-Dihydronaphthalenes

Fatima Rammal,^[a] Annie-Claude Gaumont,^[a] and Sami Lakhdar^{*[a]}

Abstract: A series of polyaromatic naphthalenes have been synthesized through the dehydrogenation of the corresponding 1,2-dihydroarylnaphthalenes by using 9-mesityl-10-methylacridinium perchlorate as a photocatalyst and diphenyliodonium triflate as an external oxidant under visible light irradiation. The reaction proceeds smoothly under metal-free con-

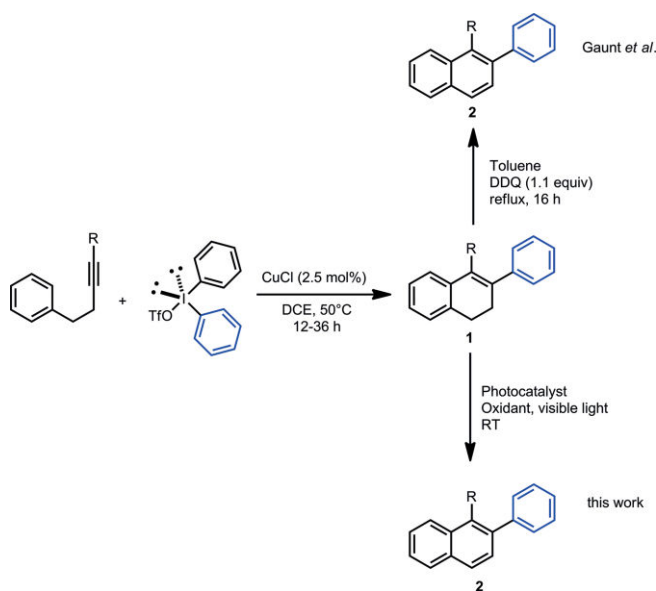
ditions and tolerates some functionalities. Interestingly, the reaction is also amenable to the aromatization of tetrahydronaphthalenes and fair conversions were obtained. Preliminary mechanistic investigations have been conducted and a reasonable mechanism is proposed.

Introduction

Polyaromatic naphthalenes are privileged scaffolds that can be found in numerous biologically active molecules and functional materials.^[1] In this regard, the development of straightforward and practically simple protocols to access those molecules has been and still is the subject of numerous studies.^[2] Typically, most synthesis of those molecules rely on the formation of one or two six-membered rings by classical methods (Diels–Alder or Friedel–Crafts) or via metal-catalyzed cyclizations.^[3] They can also be accessed through the aromatization of 1,2-dihydronaphthalenes. The latter approach has gained remarkable interest obviously due to the development of straightforward methods for the synthesis of a large variety of 1,2-dihydronaphthalenes.^[4]

For instance, the group of Gaunt has recently reported an elegant Cu-catalyzed alkyne carboarylation that enabled efficient synthesis of a large variety of dihydronaphthalenes **1** (Scheme 1).^[5] To obtain the corresponding aromatic derivatives **2**, a stoichiometric amount of DDQ has been used as an oxidant at high temperature (reflux in toluene).^[5]

In view of the importance of these aromatic molecules, in particular in material science, the development of a practically simple, mild and efficient method is naturally appealing. Because the dehydrogenation of **1** involves two proton-two electron process, we reasoned that this could be accomplished photochemically by the association of an oxidant and a photocatalyst under visible light irradiation.^[6] Indeed, the generation of a highly reactive radical through monoelectronic reduction of an oxidant would enable a hydrogen atom transfer from **1** to form a benzylic radical. The latter can then be oxidized by the oxid-



Scheme 1. Aromatization of 1,2-dihydronaphthalenes.

ized form of the photocatalyst to give rise to the corresponding carbocation that yields **2** after fast deprotonation step.

Results and Discussion

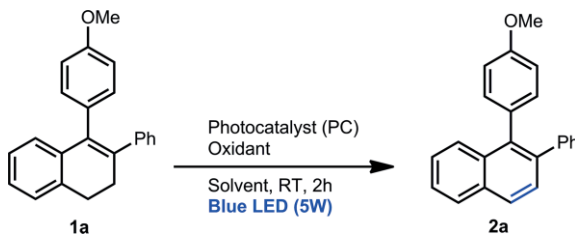
To test this hypothesis, we first investigated the aromatization of **1a** in the presence of a photocatalyst, and oxidant (typically diphenyliodonium triflate) under visible light irradiation (Table 1). While the use of different photocatalysts such as Eosin Y (entry 2, 41 %), Ru(bpy)₃²⁺ (entry 3, 45 %) and Rose Bengal (entry 4, 6 %) in ethyl acetate gave moderate to low conversion, the use of 9-Mesityl-10-methylacridinium (**Mes-Acr**), commonly known as Fukuzumi photocatalyst,^[7] gave almost quantitative conversion (99 %, entry 1). With the aim to use environmentally benign oxidant for our photoreaction, we have first tested O₂.

[a] Normandie University, LCMT, ENSICAEN, UNICAEN, CNRS,
6, Bd. Maréchal Juin, Caen 14000 France
E-mail: sami.lakhdar@ensicaen.fr
<http://www.lcmt.ensicaen.fr/>

Supporting information and ORCID(s) from the author(s) for this article are available on the WWW under <https://doi.org/10.1002/ejoc.201901410>.

Although good yield was isolated (81 %, entry 5), the reaction was found to be less efficient with other dihydronaphthalenes. The use of phenyliodonium salt as an oxidant yielded the desired aromatic compound but in only 72 % (entry 6). Interestingly, decreasing the catalyst loading to 2.5 mol-% didn't affect the efficiency of the reaction (entry 7). Different solvents have also been tested and even though fair to good conversions have been obtained (42–72 %, entries 8–11), they remained lower than that obtained in EtOAc (entry 7). Finally, the importance of the photocatalyst (Mes-Acr) has been elucidated as only 16 % of conversion has been observed when it was removed from the reaction (entry 14).

Table 1. Survey of reaction conditions for the photoredox-catalyzed dehydrogenation of **1a**.

					
	Oxidant	PC	PC loading [mol-%]	Solvent	Yield [%] ^[a]
1	Ph ₂ I ⁺ [b]	Mes-Acr	5	AcOEt	99
2	Ph ₂ I ⁺ [b]	Eosin Y	5	AcOEt	41
3	Ph ₂ I ⁺ [b]	Ru(bpy) ₃ ²⁺	5	AcOEt	45
4	Ph ₂ I ⁺ [b]	Rose Bengal	5	AcOEt	6
5	O ₂	Mes-Acr	5	AcOEt	81
6	PhN ₂ ⁺ [c]	Mes-Acr	5	AcOEt	72
7	Ph ₂ I ⁺ [b]	Mes-Acr	2.5	AcOEt	99
8	Ph ₂ I ⁺ [b]	Mes-Acr	2.5	DCM	42
9	Ph ₂ I ⁺ [b]	Mes-Acr	2.5	MeCN	48
10	Ph ₂ I ⁺ [b]	Mes-Acr	2.5	Toluene	70
11	Ph ₂ I ⁺ [b]	Mes-Acr	2.5	DCE	72
12	Ph ₂ I ⁺ [b]	Mes-Acr	2.5	DMF	57
13	Ph ₂ I ⁺ [b]	Mes-Acr	2.5	THF	23
14	Ph ₂ I ⁺ [b]	–	–	AcOEt	16

[a] NMR yields have determined by ¹H NMR spectroscopy by refereeing to methoxy group signal of **1**. [b] Triflate was used as a counterion.

With the optimization conditions in hand, we have next examined the scope of the reaction by testing the compatibility of the developed methodology with various 1,2-diarylnaphthalenes **1** bearing different substituents. As depicted in Figure 1, good to excellent yields (67–99 %) have been obtained with diarylnaphthalenes bearing electron-acceptors (**2b–f**) or -donor **2g** at the aromatic ring at the C2-position. More importantly, the method tolerates some functionalities such as halogens (**2b–d**) and carbonyls (**2e,f**). Similarly, the reaction works well with aromatic bearing a trifluoromethyl group at the *meta* position (**2h**, 99 %). We have next examined the effect of the aromatic ring of the dihydronaphthalene on the photoredox aromatization reaction. As shown in Figure 1, the electronic nature of the substituent does not affect the performance of the reaction and naphthalenes (**2i–l**) have been isolated in good yields (55–86 %). Finally, the efficiency of the method has been tested with dihydronaphthalenes bearing other substituents than the *para*-methoxyphenyl at the R position (Figure 1). De-

lightfully, the polyaromatic naphthalenes have been isolated in good yields (**2m–o**; 56–99 %).

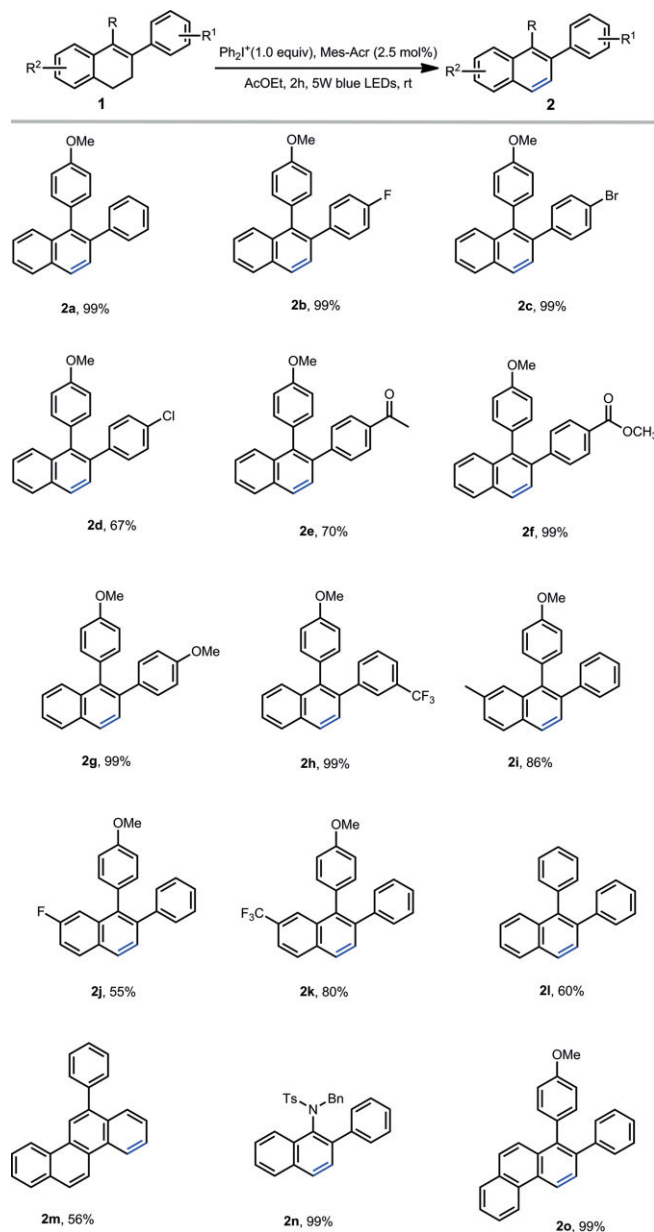


Figure 1. Scope of the dehydrogenation of 1,2-diarylnaphthalenes. General conditions: 1,2-diarylnaphthalene **1** (1.0 equiv.), diphenyliodonium triflate (1.0 equiv.), **Mes-Acr** (2.5 mol-%) in AcOEt.

We have furthermore tested the efficiency of our methodology in the aromatization of the challenging tetrahydronaphthalenes **3**, where even rhodium^[8] or iron^[9] catalysts gave traces of naphthalenes. Interestingly, when two equivalent of diphenyliodonium triflate has been employed along with 2.5 mol-% of **Mes-Acr** in AcOEt under blue irradiation, fair to good conversions of **2p–s** have been attained (Figure 2). These results, albeit modest, are encouraging and even comparable to those recently reported by Kanai et al.^[10] when using a binary hybrid catalyst system comprising Mes-Acr and a palladium metal catalyst.

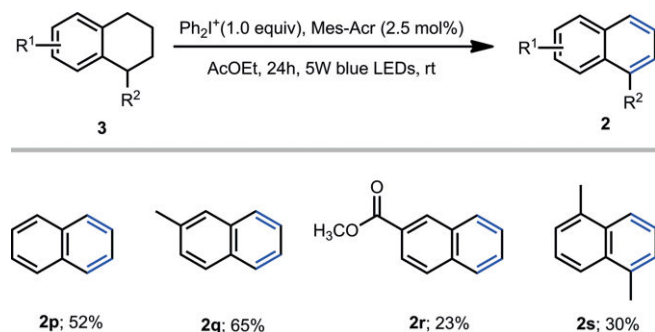


Figure 2. Aromatization of tetrahydronaphthalenes **3**. General conditions: tetrahydronaphthalenes **3** (1.0 equiv.), diphenyliodonium triflate (2.0 equiv.), **Mes-Acr** (2.5 mol-%) in AcOEt. Conversions are determined by ^1H NMR spectroscopy by using tetrachloroethane as internal standard.

In order to gain insights into the reaction mechanism of the photooxidation, we first followed kinetics of the formation of **2a** with Ph_2I^+ and in the presence of different photocatalysts (see Figure S3, supporting information, Page S7). Interestingly, while almost 40 % of conversion have been attained after 5 hours with both Eosin Y and $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$, a quantitative formation of **2a** within less than 5 h has been observed when **Mes-Acr** has been employed as a photocatalyst. This shows clearly the performance of the latter in the aromatization reaction, which we attribute the high oxidizing ability of $[\text{Mes-Acr}]^{*+}$, which is higher than those of the other photocatalysts (Table 1, entries 1–3).^[11]

Experiments using TEMPO as additive resulted in complete inhibition of the aromatization reaction, suggesting that radical intermediates were involved.

Based on our previous work^[11a] and recent contributions by Wu and Lei, respectively^[11b,11c] we hypothesize that the excited form of $(\text{Mes-Acr})^*$ reduce Ph_2I^+ to generate the phenyl radical that abstracts a hydrogen from the 1,2-dihydronaphthalene to form the benzylic radical **4**. At this stage, an oxidation of the latter can take place either with the oxidative form of the pho-

tocatalyst or with the diphenyliodonium salt present in the media. To discriminate between both pathways, we determined quantum yield (QY) of the aromatization reaction of **1a** by following a protocol previously reported by Yoon.^[12] With a QY of 11.5, it is likely that a radical chain mechanism is operative in this reaction (Figure 3). Because the aromatization of the carbocation must be a driving force of the reaction, a fast deprotonation take place with triflate to give rise to **2**.

In order to confirm the formation of the carbocation as intermediate in the reaction, we carried out the reaction of **1a** with diphenyliodonium triflate in the presence of different nucleophiles (amides, thiol, etc ...). Unfortunately, all these attempts to trap the carbocation with nucleophiles have failed, obviously due to the rapid deprotonation of the cation **4** as stated above. However, when 1,3,5-cycloheptatriene or 4,4'-methylene-bis-(*N,N*-dimethylaniline) have been submitted to our photooxidative conditions, the formation of the corresponding stabilized carbocations have been unambiguously elucidated by both ^1H NMR and UV/Vis spectroscopy (see supporting information).^[13]

Conclusion

In conclusion, we have developed a photoredox-catalyzed aromatization of 1,2-dihydronaphthalene. This process is efficient, tolerates functionalities, and takes place under mild conditions. Furthermore, the aromatization of four tetrahydronaphthalenes have been disclosed under our optimized conditions. Mechanistic investigations have been performed and allowed the suggestion of a reasonable reaction mechanism, where the formation of a benzylic carbocation as a key reactive intermediate is proposed. This new approach for the generation of highly reactive cation may open new avenues for the formation of carbon-carbon and carbon-heteroatom bonds. This work is underway in our laboratory.

Experimental Section

General Procedure: A Schlenk tube was charged with the dihydronaphthalene **2** (1.0 equiv.) **Mes-Acr** (2.5 mol-%) and diphenyliodonium triflate (1.0 equiv.) in ethyl acetate (0.1 M). The reaction mixture was stirred at room temperature for two hours under blue LED irradiation (5 W). The solvent was removed in vacuo and the crude residue was purified by flash chromatography 99:1 (*n*-pentane/AcOEt) to yield the desired product.

Acknowledgments

The authors thank the LABEX SynOrg (ANR-11-LABX-0029) for financial support. F. R. is indebted to the French Ministry of Research for a doctoral fellowship.

Keywords: Aromatization · Reaction mechanisms · Photoredox catalysis · Radicals

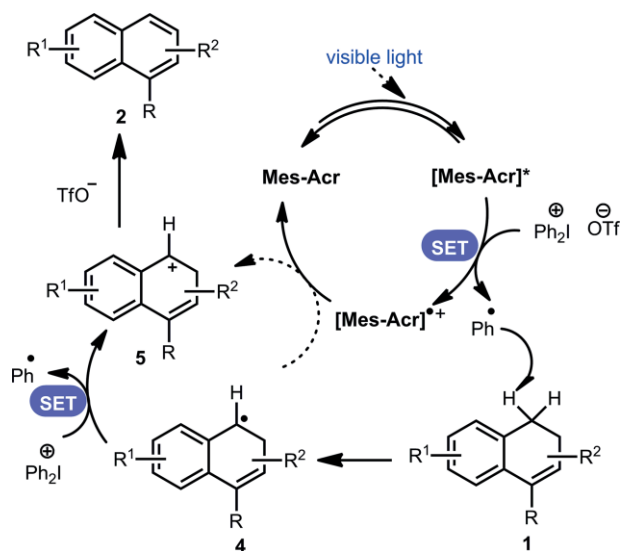


Figure 3. Proposed reaction mechanism.

[1] For a review, see: K. Itami, *Pure Appl. Chem.* **2012**, *84*, 907–916.

- [2] For a review, see: C. B. de Koning, A. L. Rousseau, W. A. L. van Otterlo, *Tetrahedron* **2003**, 59, 7–36.
- [3] For reviews, see: a) N. E. Schore, *Chem. Rev.* **1988**, 88, 1081–1119; b) S. Saito, Y. Yamamoto, *Chem. Rev.* **2000**, 100, 2901–2916.
- [4] For selected examples, see: a) S. Perveen, Z. Zhao, G. Zhang, J. Liu, M. Anwar, X. Fang, *Org. Lett.* **2017**, 19, 2470–2473; b) Y.-H. Cho, V. Zunic, H. Senboku, M. Olsen, M. Lautens, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 6837–6846; c) R. Webster, C. Boing, M. Lautens, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 444–445; d) F. Yang, J. Chen, J. Xu, F. Ma, Y. Zhou, M. V. Shinde, B. Fan, *Org. Lett.* **2016**, 18, 4832–4835.
- [5] A. J. Walkinshaw, W. Xu, M. G. Suero, M. J. Gaunt, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 12532–12535.
- [6] For recent reviews on photoredox catalysis, see: a) T. P. Yoon, M. A. Ischay, J. Du, *Nat. Chem.* **2010**, 2, 527; b) J. M. R. Narayanam, C. R. J. Stephenson, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 102; c) J. Xuan, W. Xiao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 6828–6838; *Angew. Chem.* **2012**, 124, 6934–6944; d) L. Shi, W.-J. Xia, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 7687–7697; e) D. Ravelli, M. Fagnoni, *ChemCatChem* **2012**, 4, 169–171; f) Y. Xi, H. Yi, A. Lei, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11, 2387–2403; g) R. A. Angnes, Z. Li, C. R. D. Correia, G. B. Hammond, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 9152–9167; h) K. L. Skubi, T. R. Blum, T. P. Yoon, *Chem. Rev.* **2016**, 116, 10035–10074; i) X. Lang, J. Zhao, X.-d. Chen, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, 45, 3026–3038; j) M. Parasram, V. Gevorgyan, *Chem. Soc. Rev.* **2017**, 46, 6227–6240; k) K. N. Lee, M.-Y. Ngai, *Chem. Commun.* **2017**, 53, 13093–13112; l) Y.-Q. Zou, F. M. Hoermann, T. Bach, *Chem. Soc. Rev.* **2018**, 47, 278–290; m) L. Marzo, S. K. Pagire, O. Reiser, B. König, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 10034–10072; *Angew. Chem.* **2018**, 130, 10188–10228; n) S. P. Pitre, C. D. McTiernan, J. C. Scaiano, *Acc. Chem. Res.* **2016**, 49, 1320–1330.
- [7] For recent reviews on the use of the Fukuzumi photocatalyst in photoredox catalysis, see: a) S. Fukuzumi, K. Ohkubo, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 6059–6071; b) N. A. Romero, D. A. Nicewicz, *Chem. Rev.* **2016**, 116, 10075–10166.
- [8] a) A. D. Chowdhury, N. Weding, J. Julis, R. Franke, R. Jackstell, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 6477–6481; *Angew. Chem.* **2014**, 126, 6595; b) A. D. Chowdhury, J. Julis, K. Grabow, B. Hannebauer, U. Bentrup, M. Adam, R. Franke, R. Jackstell, M. Beller, *ChemSusChem* **2015**, 8, 323–330.
- [9] S. Chakraborty, W. W. Brennessel, W. D. Jones, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 8564–8567.
- [10] S. Kato, Y. Saga, M. Kojima, H. Fuse, S. Matsunaga, A. Fukatsu, M. Kondo, S. Masaoka, M. Kanai, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 2204–2207.
- [11] a) G. Fausti, F. Morlet-Savary, J. Lalevée, A.-C. Gaumont, S. Lakhdar, *Chem. Eur. J.* **2017**, 23, 2144–2148; b) M. Xiang, Z.-K. Xin, B. Chen, C.-H. Tung, L.-Z. Wu, *Org. Lett.* **2017**, 19, 3009–3012; c) S. Wang, J. Liu, L. Niu, H. Yi, C. W. Chiang, A. Lei, *J. Photochem. Photobiol. A* **2018**, 355, 120–124.
- [12] M. A. Cismesia, T. P. Yoon, *Chem. Sci.* **2015**, 6, 5426–5434.
- [13] R. J. Mayer, N. Hampel, P. Mayer, A. R. Ofial, H. Mayr, *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 412–421.

Received: September 24, 2019

Visible-Light-Mediated C–H Alkylation of Pyridine Derivatives

Fatima Rammal, Di Gao, Soudes Boujnah, Annie–Claude Gaumont, Aqeel A. Hussein, and Sami Lakhdar*



Cite This: *Org. Lett.* 2020, 22, 7671–7675



Read Online

ACCESS |



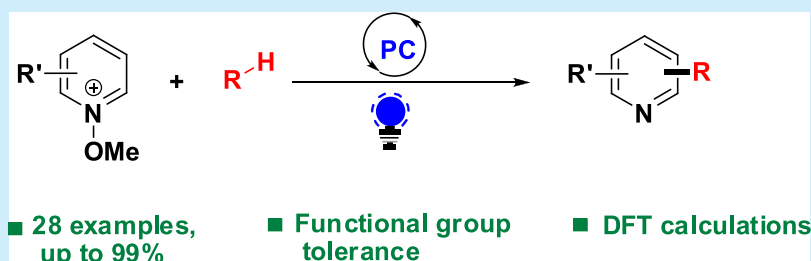
Metrics & More



Article Recommendations



Supporting Information



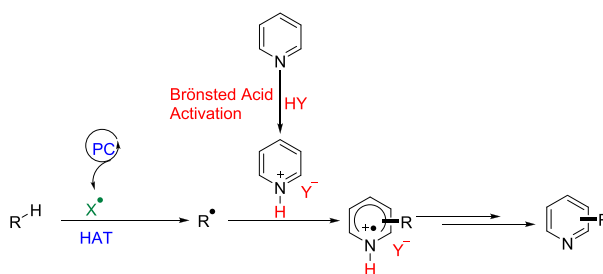
ABSTRACT: We report herein a visible-light-mediated C–H alkylation of pyridine derivatives that proceeds by simple combination of a large variety of *N*-alkoxypyridinium ions with alkanes in the presence of 2 mol % of *fac*-Ir(ppy)₃ under blue illumination. The mild reaction conditions together with the high group functional tolerance make of this process a useful synthetic platform for the construction of structurally strained heterocycles. Detailed mechanistic investigations, including density functional theory calculations and quantum yield measurement, allowed us to understand factors controlling the reactivity and the selectivity of the reaction.

Alkylated heteroarenes are ubiquitous chemical motifs present in pharmaceuticals, natural products, and ligand scaffolds.^{1,2} While access to such molecules can be achieved with different synthetic methodologies, the oxidative cross-coupling between two C–H compounds is evidently one of the most elegant approaches as it provides a direct construction of the C–C bond in a step- and atom-economical fashion.^{3–7} For instance, the generation of an alkyl radical through a hydrogen atom transfer (HAT) event and its subsequent addition to a heteroarene ring followed by a formal hydrogen atom loss can provide a rapid and direct method for heterocycle C–H alkylation (Scheme 1). This approach, known as the Minisci reaction,^{8–11} gained much attention during the past decade with the spectacular renaissance of the field of photoredox catalysis that provides very mild conditions for the generation of alkyl radicals.^{12–19} While various elegant photoredox Minisci reactions employing a HAT strategy for the generation of the alkyl radical have been developed, there is in most cases a need to use an external oxidant and stoichiometric amounts of Brønsted acids to activate the heteroarene ring toward radical addition.^{20–27}

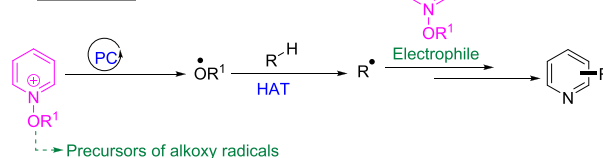
On the basis of their abilities to generate strong hydrogen atom abstractors (alkoxy radicals) under visible-light photocatalytic conditions,^{28,29} as well as their high electrophilicity, *N*-alkoxypyridinium ions (NAPs) are unique scaffolds to achieve a photocatalytic Minisci reaction. This approach has nicely been demonstrated by the Hong group in a certain number of examples, including acylation and intramolecular alkylations.^{30–34} However, the direct association of NAPs with

Scheme 1. (A) Reported Approaches for C–H Alkylation of Heteroarenes. (B) Current Work^a

A Common Photocatalytic Minisci Reactions



B This work



^aHAT denotes hydrogen atom transfer.

Received: August 26, 2020

Published: September 22, 2020



alkanes to achieve Minisci reaction has not been reported so far. Furthermore, it is well-known that pyridines are less reactive than quinolines and isoquinolines in various Minisci reactions.^{35–37} We therefore decided to investigate the reactions of NAPs with alkanes under mild photoredox conditions.

We initially explored the reaction conditions by investigating the effect of the photocatalyst, solvent, and the base through the reaction of the *N*-methoxypyridinium (1a) with 2a. As shown in Table 1, *fac*-Ir(ppy)₃ gave excellent conversion of 3a

Table 1. Optimization of the Photocatalytic Alkylation Reaction between the *N*-Alkoxyppyridinium 1a and Cyclohexane 2a^a

Reaction scheme showing the photocatalytic alkylation of **1a** (1 equiv) with **2a** (5 equiv) to form **3a**. Conditions: PC (2 mol%), Base (1.2 equiv), solvent, RT, 1h, Blue light (5 W).

Ru(bpy)₃²⁺

Eosin Y

***fac*-Ir(ppy)₃**

Hong's photocatalyst

entry ^a	photocatalyst (PC)	base	solvent	3a , yield ^b (%)
1	Ru(bpy) ₃	NaHCO ₃	MeCN	traces
2	Eosin Y	NaHCO ₃	MeCN	traces
3	Hong's PC	NaHCO ₃	MeCN	64
4	<i>fac</i> -Ir(ppy) ₃	NaHCO ₃	MeCN	95
5	<i>fac</i> -Ir(ppy) ₃	NaHCO ₃	THF	traces
6	<i>fac</i> -Ir(ppy) ₃	NaHCO ₃	DMF	traces
7	<i>fac</i> -Ir(ppy) ₃	NaHCO ₃	DCM	traces
8	<i>fac</i> -Ir(ppy) ₃	NaHCO ₃	AcOEt	traces
9	<i>fac</i> -Ir(ppy) ₃	NaHCO ₃	DMSO	traces
10	<i>fac</i> -Ir(ppy) ₃	NaHCO ₃	CHCl ₃	traces
11	<i>fac</i> -Ir(ppy) ₃	Na ₂ CO ₃	MeCN	30
12	<i>fac</i> -Ir(ppy) ₃	K ₂ HPO ₄	MeCN	55
13	<i>fac</i> -Ir(ppy) ₃	K ₂ CO ₃	MeCN	41
14	<i>fac</i> -Ir(ppy) ₃	NaHCO ₃	MeCN	traces
15	<i>fac</i> -Ir(ppy) ₃ ^c	NaHCO ₃	MeCN	0
16	<i>fac</i> -Ir(ppy) ₃		MeCN	33

^aReaction conditions: *N*-methoxy-4-methylpyridinium methyl sulfate 1a (0.21 mmol, 1 equiv), cyclohexane 2a (1.1 mmol, 5 equiv), solvent (4.2 mL), blue LEDs (5W), 1 h. ^bNMR yields are determined from ¹H NMR spectroscopy using 1,1,2,2-tetrachloroethane as internal standard. ^cReaction performed in the dark.

(Table 1, entry 4, 95%) when 5 equiv of 2a were mixed with 1a in the presence of NaHCO₃ as a base in acetonitrile under blue light irradiation. While good conversion was obtained with the 3-phosphonated quinolinone (entry 3, 64%), known as the Hong photocatalyst, under the same conditions as with *fac*-Ir(ppy)₃, only traces of 3a were observed with Ru(bpy)₃ and eosin Y (entries 1 and 2). A solvent screening, including THF, DMF, DCM, AcOEt, DMSO, and CH₃Cl (entries 5–10), revealed no formation of the desired adduct. We next studied the effect of the base on the reaction and found modest conversion (30–55%) with the inorganic bases Na₂CO₃ (entry 11), K₂HPO₄ (entry 12), and K₂CO₃ (entry 13). The absence of photocatalyst (entry 14) and the visible-light irradiation (entry 15) were detrimental for the C–H alkylation as no

product was observed. Finally, 33% of 3a was observed when the base was not employed under the optimized conditions (entry 16). The result might be attributed to the pyridinium counterion that played the role of the base in the process.

Next, we set out to investigate the scope of this visible-light C–H alkylation of heteroarenes with alkanes (Figure 1). The reaction of cyclohexane (2a) with 4-substituted *N*-alkoxyppyridinium ions proceeded smoothly, giving the 2-alkylated

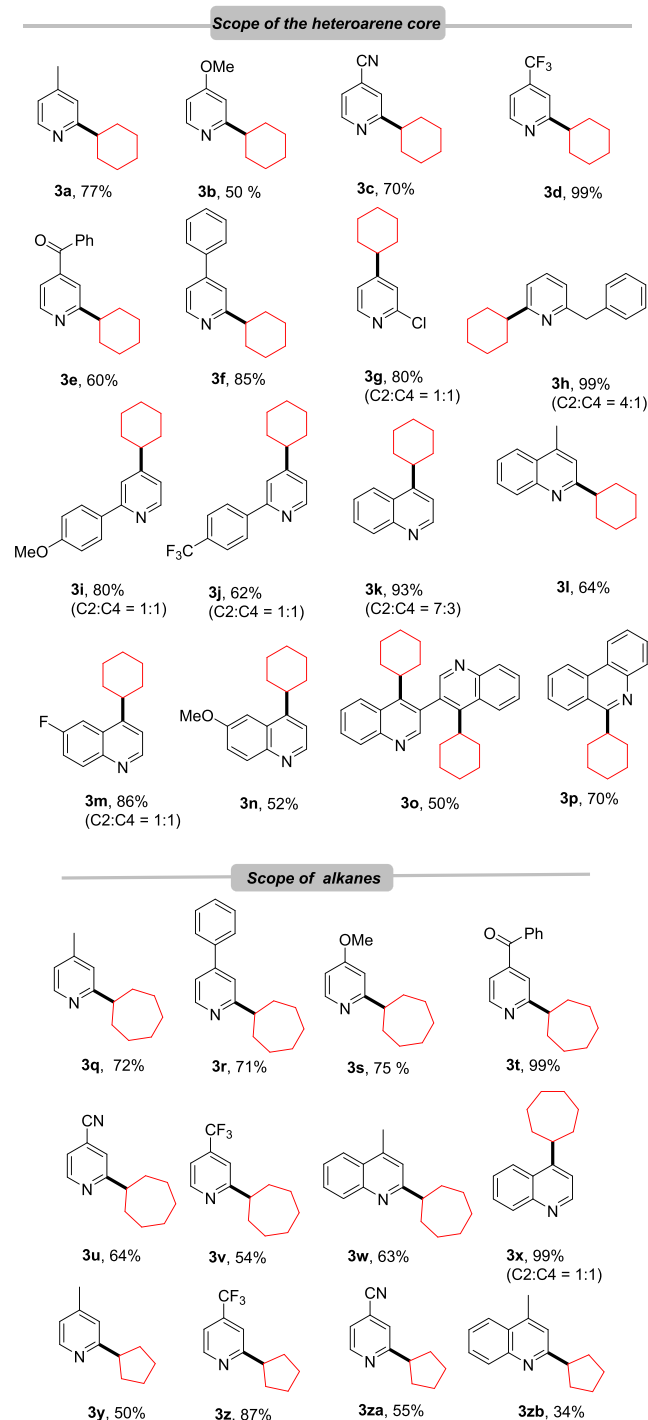


Figure 1. Photocatalytic C–H alkylation of heteroarenes. Reaction conditions: *N*-alkoxyppyridinium methylsulfate 1 (1 equiv), 2a (5 equiv), *fac*-Ir(ppy)₃ (2 mol %), NaHCO₃ (1.2 equiv) CH₃CN (0.05 M), blue LEDs (5W), 1 h.

pyridines (3a–3f) in 50–99% yields. Remarkably, the reaction works well with both electron-donating or electron-withdrawing groups, tolerating cyano (3c), trifluoromethyl (3d), and carbonyl (3e) groups.

The reaction works equally well with 2-substituted pyridiniums. Both regioisomers, C2- and C4-alkylated pyridines (3g–3j), were obtained in equal proportions (1:1 ratio), except in the case of 2-benzylpyridinium ion where the C2 adduct was obtained as a major regioisomer (C2:C4 = 4:1). The reaction is not only restricted to pyridines as alkylated quinolines (3k–3n), 2,2-quinoline (3o), and phenanthridine (3p) were obtained in good to excellent yields (Figure 1).

We further extended the scope of the photocatalytic approach to cycloheptane (2b) and cyclopentane (2c) (Figure 2). Remarkably, a large variety of heteroarylated alkanes (3q–3zb) were isolated in yields from 34 to 99%. Here again, the reaction is compatible with quinolines derivatives.

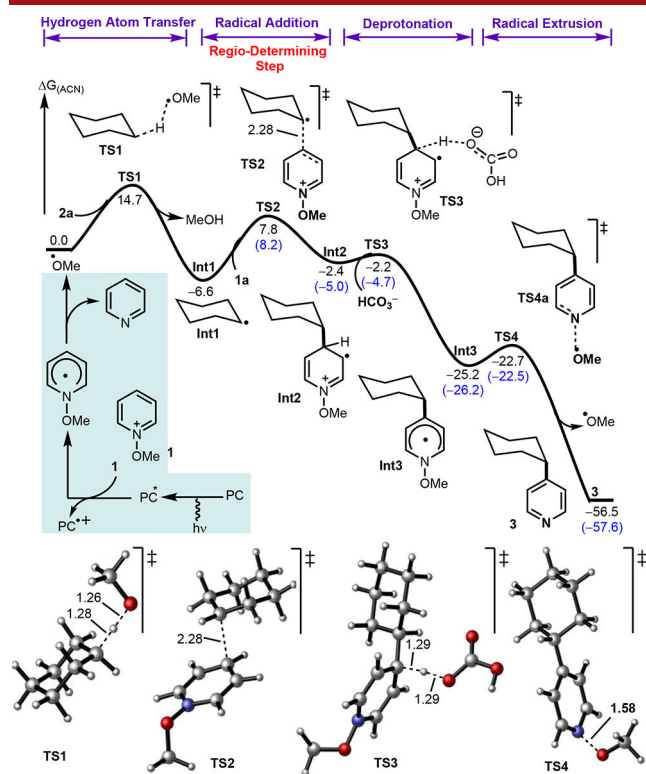


Figure 2. Free energy profile for the photoinitiated C–C bond formation in the reaction of pyridinium ion and cyclohexane. Calculations were performed at the SMD-(ACN)-M06-2X/def2-TZVP//B3LYP/6-31+G(d) level of theory. Energies in parentheses are reported for addition at the C2 position. See the [Supporting Information](#) for computational details.

The reaction mechanism of the visible-light-mediated alkylation of heteroarenes is depicted in Figure 2. It starts with the generation of the methoxyl radical through single-electron reduction of the *N*-alkoxy pyridinium ion by the excited state of the photocatalyst (PC*). This event is thermodynamically viable, and we have previously demonstrated the generation of (MeO•) by EPR spectroscopy.^{38–41} DFT calculations show plausible HAT between the methoxyl radical and cyclohexane (2a) to form the cyclohexyl radical (Int1). The latter reacts at the C4 of the pyridinium ion (1) position ($\Delta G^\ddagger = 14.4$ kcal/mol) to form the radical

intermediate (Int2). The radical addition at the C2 position proceeds with an activation energy of 14.8 kcal/mol. This weak difference between both attacks, i.e. at C2 and C4 position, may rationalize the low regioselectivity observed. Next, a fast deprotonation of Int2 by a base gives the Int3 that upon N–O bond cleavage forms the final product 3 and release the methoxyl radical to start a new reaction cycle. This radical chain pathway explains the high measured quantum yield of the reaction $\Phi = 62.9$ (see the [Supporting Information](#) for details). The calculated mechanism is in good agreement with the experimental reaction time.

Although visible-light-mediated alkylation of heteroarenes has been widely reported during the past few years, the reaction scope has mainly been restricted to isoquinolines and quinolines. In this study, we showed that alkylation of pyridines can also be achieved efficiently by simply combining *N*-methoxypyridinium ions with alkanes in the presence of low loading (2 mol %) of the readily accessible *fac*-Ir(ppy)₃ under blue light illumination. The broad scope and functional group tolerance are excellent features of this method. The detailed experimental and computational mechanistic studies conducted in this study are not only allowed understanding factors controlling this photoalkylation reaction but will also help the design of new visible-light-induced C–H functionalization of heteroarenes.

■ ASSOCIATED CONTENT

Supporting Information

The Supporting Information is available free of charge at <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.orglett.0c02863>.

Quantum yield measurement, DFT calculations, experimental procedures, characterization data, and NMR spectra ([PDF](#))

■ AUTHOR INFORMATION

Corresponding Author

Sami Lakhdar – Université Paul Sabatier, Laboratoire Hétérochimie Fondamentale et Appliquée, Toulouse 31062 Cedex 09, France; orcid.org/0000-0002-1168-7472; Email: lakhdar@chimie.ups-tlse.fr

Authors

Fatima Rammal – Normandie Univ, LCMT, ENSICAEN, UNICAEN, CNRS, Caen 14000, France

Di Gao – Normandie Univ, LCMT, ENSICAEN, UNICAEN, CNRS, Caen 14000, France

Sondes Boujnah – Normandie Univ, LCMT, ENSICAEN, UNICAEN, CNRS, Caen 14000, France

Annie–Claude Gaumont – Normandie Univ, LCMT, ENSICAEN, UNICAEN, CNRS, Caen 14000, France

Aqeel A. Hussein – College of Dentistry, University of Al-Ameed, Karbala, Iraq

Complete contact information is available at: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.orglett.0c02863>

Notes

The authors declare no competing financial interest.

■ ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank the CNRS, Normandie Université, Labex Synorg (ANR-11-LABX-0029), for financial support. F.R. is

indebted to the French Ministry of Research for a doctoral fellowship. The authors acknowledge the computational resources from iris4 supercomputers supported by the University of Southampton. The authors thank Ms. Alya Inial for her help with the preparation of compound 3a.

DEDICATION

This work is dedicated to Prof. Pierre H. Dixneuf (University of Rennes) for his excellent contribution to organometallic chemistry and catalysis.

REFERENCES

- (1) Vitaku, E.; Smith, D. T.; Njardarson, J. T. Analysis of the Structural Diversity, Substitution Patterns, and Frequency of Nitrogen Heterocycles among U.S. FDA Approved Pharmaceuticals. *J. Med. Chem.* **2014**, *57* (24), 10257–10274.
- (2) Baumann, M.; Baxendale, I. R. An Overview of the Synthetic Routes to the Best Selling Drugs Containing 6-Membered Heterocycles. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 2265–2319.
- (3) Chen, X.; Engle, K. M.; Wang, D. H.; Jin-Quan, Y. Palladium(II)-Catalyzed C-H Activation/C-C Cross-Coupling Reactions: Versatility and Practicality. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48* (28), 5094–5115.
- (4) Rouquet, G.; Chatani, N. Catalytic Functionalization of C(sp²)-H and C(sp³)-H Bonds by Using Bidentate Directing Groups. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52* (45), 11726–11743.
- (5) Park, S. J.; Price, J. R.; Todd, M. H. Oxidative Arylation of Isochroman. *J. Org. Chem.* **2012**, *77* (2), 949–955.
- (6) Matcha, K.; Antonchick, A. P. Metal-Free Cross-Dehydrogenative Coupling of Heterocycles with Aldehydes. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52* (7), 2082–2086.
- (7) Liu, D.; Liu, C.; Lei, A. Copper-Catalysed Oxidative C–H/C–H Coupling between Olefins and Simple Ethers. *Chem. Commun.* **2014**, *50* (28), 3623–3626.
- (8) Proctor, R. S. J.; Phipps, R. J. Recent Advances in Minisci-Type Reactions. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58* (39), 13666–13699.
- (9) Caronna, T.; Gardini, G. P.; Minisci, F. Nucleophilic Character of Acyl Radicals: A New Selective Type of Aromatic Acylation. *J. Chem. Soc. D* **1969**, 201 (5), 201.
- (10) Minisci, F.; Vismara, E.; Fontana, F. Recent Developments of Free-Radical Substitutions of Heteroaromatic Bases. *Heterocycles* **1989**, *28* (1), 489–519.
- (11) Minisci, F.; Bertini, F.; Galli, R.; Perchinijmmo, M. Character of Alkyl. *Tetrahedron* **1971**, *27*, 3575.
- (12) Xuan, J.; Xiao, W. J. Visible-Light Photoredox Catalysis. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51* (28), 6828–6838.
- (13) Marzo, L.; Pagire, S. K.; Reiser, O.; König, B. Visible-Light Photocatalysis: Does It Make a Difference in Organic Synthesis? *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57* (32), 10034–10072.
- (14) Yoon, T. P.; Ischay, M. A.; Du, J. Visible Light Photocatalysis as a Greener Approach to Photochemical Synthesis. *Nat. Chem.* **2010**, *2* (7), 527–532.
- (15) Wimmer, A.; König, B. Photocatalytic Formation of Carbon-Sulfur Bonds. *Beilstein J. Org. Chem.* **2018**, *14*, 54–83. See Scheme 1.
- (16) Romero, N. A.; Nicewicz, D. A. Organic Photoredox Catalysis. *Chem. Rev.* **2016**, *116* (17), 10075–10166.
- (17) Prier, C. K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W. C. Visible Light Photoredox Catalysis with Transition Metal Complexes: Applications in Organic Synthesis. *Chem. Rev.* **2013**, *113* (7), 5322–5363.
- (18) Narayanam, J. M. R.; Stephenson, C. R. J. Visible Light Photoredox Catalysis: Applications in Organic Synthesis. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40* (1), 102–113.
- (19) Wang, C. S.; Dixneuf, P. H.; Soulé, J. F. Photoredox Catalysis for Building C-C Bonds from C(sp²)-H Bonds. *Chem. Rev.* **2018**, *118* (16), 7532–7585.
- (20) Bosset, C.; Beucher, H.; Bretel, G.; Pasquier, E.; Queguiner, L.; Henry, C.; Vos, A.; Edwards, J. P.; Meerpoel, L.; Berthelot, D. Minisci-Photoredox-Mediated α -Heteroarylation of N-Protected Secondary Amines: Remarkable Selectivity of Azetidines. *Org. Lett.* **2018**, *20* (19), 6003–6006.
- (21) Li, G. X.; Hu, X.; He, G.; Chen, G. Photoredox-Mediated Minisci-Type Alkylation of N-Heteroarenes with Alkanes with High Methylene Selectivity. *ACS Catal.* **2018**, *8* (12), 11847–11853.
- (22) Dong, J.; Xia, Q.; Lv, X.; Yan, C.; Song, H.; Liu, Y.; Wang, Q. Photoredox-Mediated Direct Cross-Dehydrogenative Coupling of Heteroarenes and Amines. *Org. Lett.* **2018**, *20* (18), 5661–5665.
- (23) Grainger, R.; Heightman, T. D.; Ley, S. V.; Lima, F.; Johnson, C. N. Enabling Synthesis in Fragment-Based Drug Discovery by Reactivity Mapping: Photoredox-Mediated Cross-Dehydrogenative Heteroarylation of Cyclic Amines. *Chem. Sci.* **2019**, *10* (8), 2264–2271.
- (24) Devari, S.; Shah, B. A. Visible Light-Promoted C-H Functionalization of Ethers and Electron-Deficient Arenes. *Chem. Commun.* **2016**, *52* (7), 1490–1493.
- (25) Jin, J.; MacMillan, D. W. C. Direct α -Arylation of Ethers through the Combination of Photoredox-Mediated C-H Functionalization and the Minisci Reaction. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54* (5), 1565–1569.
- (26) Quattrini, M. C.; Fujii, S.; Yamada, K.; Fukuyama, T.; Ravelli, D.; Fagnoni, M.; Ryu, I. Versatile Cross-Dehydrogenative Coupling of Heteroaromatics and Hydrogen Donors via Decatungstate Photocatalysis. *Chem. Commun.* **2017**, *53* (15), 2335–2338.
- (27) Okugawa, N.; Moriyama, K.; Togo, H. Introduction of Ether Groups onto Electron-Deficient Nitrogen-Containing Heteroaromatics Using Radical Chemistry under Transition-Metal-Free Conditions. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015* (22), 4973–4981.
- (28) He, F. S.; Ye, S.; Wu, J. Recent Advances in Pyridinium Salts as Radical Reservoirs in Organic Synthesis. *ACS Catal.* **2019**, *9* (10), 8943–8960.
- (29) Rössler, S. L.; Jelier, B. J.; Magnier, E.; Dagousset, G.; Carreira, E. M.; Togni, A. Pyridinium Salts as Redox-Active Functional Group Transfer Reagents. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59* (24), 9264–9280.
- (30) Kim, I.; Kang, G.; Lee, K.; Park, B.; Kang, D.; Jung, H.; He, Y. T.; Baik, M. H.; Hong, S. Site-Selective Functionalization of Pyridinium Derivatives via Visible-Light-Driven Photocatalysis with Quinolinone. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141* (23), 9239–9248.
- (31) Jeon, J.; He, Y. T.; Shin, S.; Hong, S. Visible-Light-Induced Ortho-Selective Migration on Pyridyl Ring: Trifluoromethylative Pyridylation of Unactivated Alkenes. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59* (1), 281–285.
- (32) Jung, S.; Lee, H.; Moon, Y.; Jung, H. Y.; Hong, S. Site-Selective c-h Acylation of Pyridinium Derivatives by Photoredox Catalysis. *ACS Catal.* **2019**, *9* (11), 9891–9896.
- (33) Kim, I.; Park, B.; Kang, G.; Kim, J.; Jung, H.; Lee, H.; Baik, M. H.; Hong, S. Visible-Light-Induced Pyridylation of Remote C(sp³)-H Bonds by Radical Translocation of N-Alkoxy pyridinium Salts. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57* (47), 15517–15522.
- (34) Kim, Y.; Lee, K.; Mathi, G. R.; Kim, I.; Hong, S. Visible-Light-Induced Cascade Radical Ring-Closure and Pyridylation for the Synthesis of Tetrahydrofurans. *Green Chem.* **2019**, *21* (8), 2082–2087.
- (35) Liang, X. A.; Niu, L.; Wang, S.; Liu, J.; Lei, A. Visible-Light-Induced C(sp³)-H Oxidative Arylation with Heteroarenes. *Org. Lett.* **2019**, *21* (7), 2441–2444.
- (36) Niu, L.; Liu, J.; Liang, X. A.; Wang, S.; Lei, A. Visible Light-Induced Direct α C–H Functionalization of Alcohols. *Nat. Commun.* **2019**, *10* (1), 1–7.
- (37) Bieszczad, B.; Perego, L. A.; Melchiorre, P. Photochemical C–H Hydroxyalkylation of Quinolines and Isoquinolines. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58* (47), 16878–16883.
- (38) Quint, V.; Morlet-Savary, F.; Lohier, J. F.; Lalevée, J.; Gaumont, A. C.; Lakhdar, S. Metal-Free, Visible Light-Photocatalyzed Synthesis of Benzo[b]Phosphole Oxides: Synthetic and Mechanistic Investigations. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138* (23), 7436–7441.
- (39) Inial, A.; Morlet-Savary, F.; Lalevée, J.; Gaumont, A. C.; Lakhdar, S. Visible-Light-Mediated Access to Phosphate Esters. *Org. Lett.* **2020**, *22* (11), 4404–4407.

(40) Quint, V.; Chouchène, N.; Askri, M.; Lalevée, J.; Gaumont, A. C.; Lakhdar, S. Visible-Light-Mediated α -Phosphorylation of: N -Aryl Tertiary Amines through the Formation of Electron-Donor-Acceptor Complexes: Synthetic and Mechanistic Studies. *Org. Chem. Front.* **2019**, 6 (1), 41–44.

(41) Quint, V.; Noël-Duchesneau, L.; Lagadic, E.; Morlet-Savary, F.; Lalevée, J.; Gaumont, A.-C.; Lakhdar, S. Metal-Free Generation of Phosphorus-Centered Radicals for the Synthesis of Phosphorus-Based Heterocycles: A Personal Account. *Synthesis* **2017**, 49 (15), 3444.

Photochemical C–H Silylation and Hydroxymethylation of Pyridines and Related Structures: Synthetic Scope and Mechanisms

Fatima Rammal, Di Gao, Soudes Boujnah, Aqeel A. Hussein, Jacques Lalevée, Annie-Claude Gaumont, Fabrice Morlet-Savary, and Sami Lakhdar*

Cite This: *ACS Catal.* 2020, 10, 13710–13717

Read Online

ACCESS |



Metrics & More



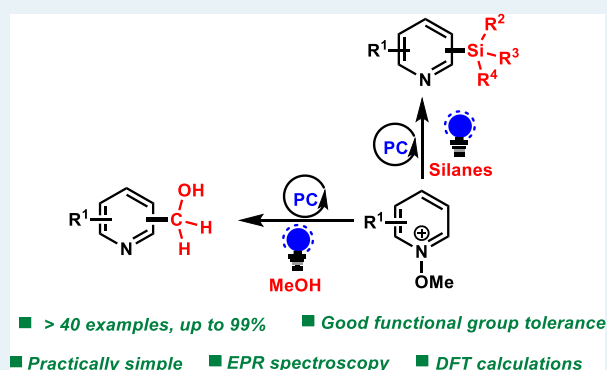
Article Recommendations



Supporting Information

ABSTRACT: Considering the synthetic relevance of heteroarenes in various areas ranging from organic synthesis to medicinal chemistry, developing practically simple methodologies to access functionalized heteroarenes is of a significant value. Described herein is an efficient approach for C–H silylation and hydroxymethylation of pyridines and related heterocycles by the combination of silanes or methanol with readily available *N*-methoxypyridinium ions with a low catalyst loading (2 mol %) under blue light irradiation. The synthetic importance of the developed reactions is demonstrated by the synthesis of biologically relevant compounds. Electron paramagnetic resonance spectroscopy, quantum yield measurements, and density-functional theory calculations allowed us to understand reaction mechanisms of both photocatalytic reactions.

KEYWORDS: hydroxymethylation, mechanism, photoredox catalysis, pyridines, silylation



INTRODUCTION

Heteroaromatic moieties are among the most widespread constituents of pharmaceutical compounds. Accordingly, the introduction of new functionalities through C–H functionalization has attracted much interest during the last decades and resulted in the development of several elegant stoichiometric and catalytic strategies.^{1,2} Although transition metal-catalyzed approaches are classically employed, the use of the well-known Minisci reaction remained one of the most useful technologies.³ This reaction has recently gained remarkable interest with the significant development of photoredox catalysis^{4–10} that, in contrast to classical methods (stoichiometric silver oxidants at elevated temperatures), provided mild conditions for the formation of radicals. Naturally, many elegant photochemical Minisci-type reactions have been achieved and have been even more used for the synthesis of complex molecules.^{11–22} Less developed are C–H silylation and hydroxymethylation, which in spite of their unquestionable importance in organic synthesis,^{23–32} medicinal chemistry, and pharmacy (Figure 1), their access remained governed by transition-metal catalysis.

Because of the high nucleophilicity of silyl and hydroxyalkyl radicals, they are good candidates to react with electron-deficient heteroarenes rings. Unfortunately, the radical silylation is generally low yielding and requires harsh reaction conditions and stoichiometric amounts of oxidants. Additionally, they suffer from substantial amounts of double silylated products.³³ Interestingly, some of these limitations have been

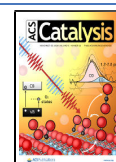
overcome by Wang, Zhang and co-workers,³⁴ who disclosed a visible light-mediated C–H silylation of heteroarenes by employing trialkylhydrosilanes as silyl radical precursors (Scheme 1). However, the protocol still requires over stoichiometric amounts of peroxides and is restricted to five pyridine structures. Likewise, the radical C–H hydroxymethylation of heteroarenes has not been extensively developed since the seminal report by Minisci,^{35–38} where heterocyclic bases are combined with methanol and an oxidant (ammonium persulfate) under strong acidic conditions.³⁵ A milder version of this photochemical process was recently disclosed by DiRocco, Krska and co-workers by using [Ir(dF-CF₃-ppy)₂(dtbpy)]PF₆ as the photocatalyst and benzoyl peroxide as the terminal oxidant.³⁹

Based on the dual reactivity of *N*-alkoxypyridinium ions (NAPs),^{40–45} as alkoxy radical precursors that are good hydrogen abstractors^{46–48} and as electrophilic partners in Minisci reactions, as previously reported by Hong and co-workers,^{49–56} we hypothesized that NAPs should be a good partner with silanes or methanol to accomplish photocatalytic

Received: August 26, 2020

Revised: October 28, 2020

Published: November 10, 2020



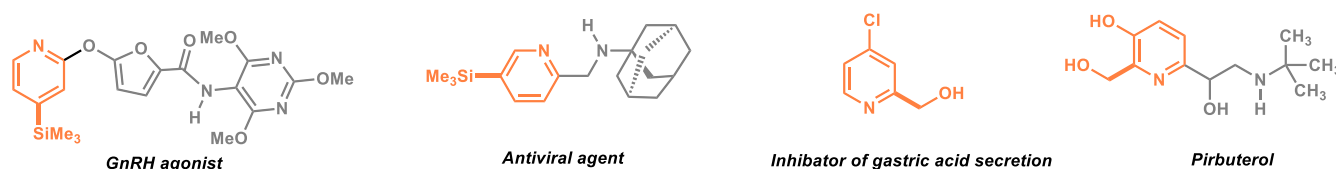
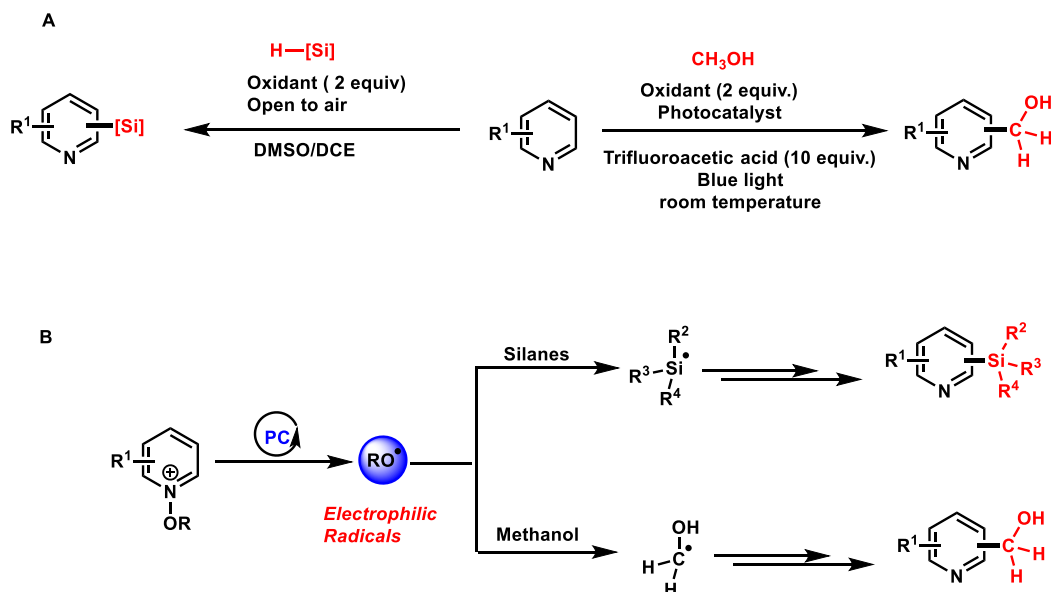


Figure 1. Representative biologically active silylated and hydroxymethylated compounds.

Scheme 1. Previous and Current Works for Silylation and Hydroxymethylation of Heteroarenes; (A) previous Investigations; (B) this Work



C–H silylation and hydroxymethylation, respectively (Scheme 1).

As shown in Scheme 1b, the oxygen-centered radical, formed upon single electron reduction of NPA by the excited state of the photocatalyst, abstracts a hydrogen atom from silanes (Si–H) or methanol (C–H) to generate the corresponding nucleophilic silyl and hydroxymethyl radicals. These radicals can then interact with NPAs to yield the corresponding silylated and hydroxymethylated adducts after few subsequent steps.

RESULTS AND DISCUSSION

With the working hypothesis outlined above (Scheme 1), we studied the reaction of the pyridinium salt **1a** with *t*-butyldimethylsilane (*t*BuMe₂SiH) **2a** by investigating the effect of the photocatalyst, the base, and the solvent. Interestingly, and in contrast to previous studies, where excess of the silane is required,²⁷ our optimization studies showed that only one equivalent of **2a** with respect to two equivalents of **1a** is optimal for the feasibility of the reaction. Under these conditions and by employing sodium bicarbonate as a base in MeCN, the 3-phosphonated quinolinone (entry 3) and *fac*-Ir(ppy)₃ (entry 4) gave 62 and 75% conversion, respectively. However, [Ru(bpy)₃]²⁺ or eosin Y were found to be ineffective catalysts (Table 1, entries 1,2).

Keeping *fac*-Ir(ppy)₃ as a photocatalyst and NaHCO₃ as a base, a solvent screening, including tetrahydrofuran (THF) (entry 5, 8%), dimethylformamide (DMF) (entry 6, 3%) and CH₂Cl₂ (entry 7, traces), was performed and showed disappointing results. Indeed, due to the low bond dissociation energy of C–H bonds of THF and DMF, the α -THF and

carbamoyl radicals are predominantly formed and coupled with **1a** to lead to the corresponding pyridines, which were detected by NMR spectroscopy as major products. Next, the effect of the base was evaluated, and only K₂HPO₄ gave good conversion (entry 9, 63%), whereas very low or no reactions were observed with both inorganic (entries 8, 10,11) and organic bases (entry 12). Finally, the utility of the base, photocatalyst, and light was ascertained as no reaction is possible in their absence (entries 13–15).

We next investigated the scope of the reaction (Figure 2). In this context, we first examined the reactivity of *N*-methoxypyridinium ions bearing para-substituted electron donating groups. Interestingly, the reaction proceeds well, and the silylated adducts were isolated in fair yields (**3a–3c**; 55–65%). Likewise, pyridines bearing electron-deficient groups such as phenyl (**3d**, 75%), cyano (**3e**, 63%), and carbonyl (**3f**, 67%) were obtained in good yields. However, the protocol works less efficiently with the para-substituted trifluoromethyl group as **3g** was isolated in 38% yield. The parent pyridine shows good reactivity (**3h**, 74%) and was obtained as an equimolar mixture of the two regioisomers. When 2-substituted pyridinium ions, bearing methoxy, cyano, and chloro (**1i–1k**), were subjected to our optimized conditions, the C2 and C4 regioisomers were obtained (ratio $\approx$ 1:1) in good combined yields (47–97%). Interestingly, each of these isomers was isolated by column chromatography and fully characterized (see Supporting Information). The compatibility of our conditions with chloro-substituted pyridine (**3k**) merits to be highlighted as it can lead to further synthetic transformations. Given the synthetic relevance of 2-aryl-silylated pyridines as precursors for the synthesis of

Table 1. Optimization and Initial Studies of the Visible Light-Mediated Silylation^a

1a (2 equiv) + 2a (1 equiv) $\xrightarrow[\text{solvent, RT, 16h, Blue light (5 W)}]{\text{PC (2 mol\%), Base (2 equiv)}}$ 3a

Ru(bpy)₃²⁺

Eosin Y

fac-Ir(ppy)₃

Hong's photocatalyst

entry ^a	photocatalyst (PC)	base	solvent	3a, yield [%] ^b
1	Ru(bpy) ₃ ²⁺	NaHCO ₃	MeCN	traces
2	Eosin Y	NaHCO ₃	MeCN	0%
3	Hong's PC	NaHCO ₃	MeCN	62
4	fac-Ir(ppy) ₃	NaHCO ₃	MeCN	75
5	fac-Ir(ppy) ₃	NaHCO ₃	THF	8
6	fac-Ir(ppy) ₃	NaHCO ₃	DMF	3
7	fac-Ir(ppy) ₃	NaHCO ₃	DCM	traces
8	fac-Ir(ppy) ₃	Na ₂ CO ₃	MeCN	23
9	fac-Ir(ppy) ₃	K ₂ HPO ₄	MeCN	63
10	fac-Ir(ppy) ₃	K ₃ PO ₄	MeCN	24
11	fac-Ir(ppy) ₃	CS ₂ CO ₃	MeCN	6
12	fac-Ir(ppy) ₃	Et ₃ N	MeCN	0
13		NaHCO ₃	MeCN	0
14	fac-Ir(ppy) ₃		MeCN	9
15	fac-Ir(ppy) ₃ ^c	NaHCO ₃	MeCN	0

^aReactions were performed by reacting *N*-methoxypyridinium **1a** (0.22 mmol, 2 equiv) with *t*-butyldimethylsilane **2a** (0.11 mmol, 1 equiv) in the indicated solvent (4.4 mL) using blue LEDs (5 W) for 16 h. ^bYields were determined by ¹H NMR spectroscopy of the crude mixture in the presence of 1,1,2,2-tetrachloroethane as the internal standard. ^cReaction carried out in the absence of light.

ligands, we subsequently applied our approach to 2-arylated *N*-methoxypyridinium ions. Notably, the parent 2-phenyl (**1m**) and *para*-methyl aryl pyridinium ions (**1n**) delivered both silylated isomers in 79 and 80%, respectively, whereas the *para*-methoxy and *para*-trifluoromethyl pyridinium ions (**3o** and **3p**) gave both regioisomers along with the bis-silylated adducts.

Quinolines were also compatible with our conditions, and 2- and 4-silylated quinolines (**3q–3s**) were obtained in fair yields (43–64%).

Importantly, this protocol was applied for the synthesis of the biorelevant target **3t**, which was obtained in comparable overall yield to that obtained by Zhang et al.³⁴ The chloro, cyano, and ester functional groups remained intact, thus allowing for further chemical transformations. Finally, the reactions of other silanes with pyridinium ions **1** were also tested and gave low to modest yields (**3u–3x**, 13–45%).

As outlined above, considering the omnipresence of the methylol functional group in a large variety of biologically active compounds and natural products, we examined our photocatalytic approach combining *N*-methoxypyridinium ions with methanol to synthesize hydroxymethylated pyridines (Figure 3). It should be noted that Lei et al.⁵⁷ reported a

practically simple hydroxymethylation of a large variety of quinolines and isoquinolines in the presence of substoichiometric amounts of Selectfluor.⁵⁷ Unfortunately, pyridines were found to be unreactive under their optimized conditions, thus calling for an alternative approach which would be complementary to Lei's method. With this in mind, methanol (**4**) was made to react with different *N*-methoxypyridinium ions (**1**) under the optimized conditions described above (Figure 2). Interestingly, the desired adducts were obtained in good yields.

As shown in Figure 3, 4-substituted pyridinium ions delivered the alcohols (**5a–5e**) in 42–82% yields as single isomers. Noteworthy mentioning, the (4-chloro-2-pyridinyl)-methanol **5f**, which is known as an inhibitor of gastric acid secretion (Figure 1), was isolated in 66% yield.

As for the C–H silylation reaction, two regioisomers, in almost 1:1 ratio, were obtained (**5g–5l**, 62–99% combined yields) when the unsubstituted and 2-substituted pyridinium salts were employed. A 41% yield has been obtained with the 3,5-dimethylpyridinium ion (**5m**), and the process works well with quinolinium (**5n**, **5o**).

Mechanistic Investigations. To gain more insights about mechanisms of the two photocatalytic processes, a lumines-

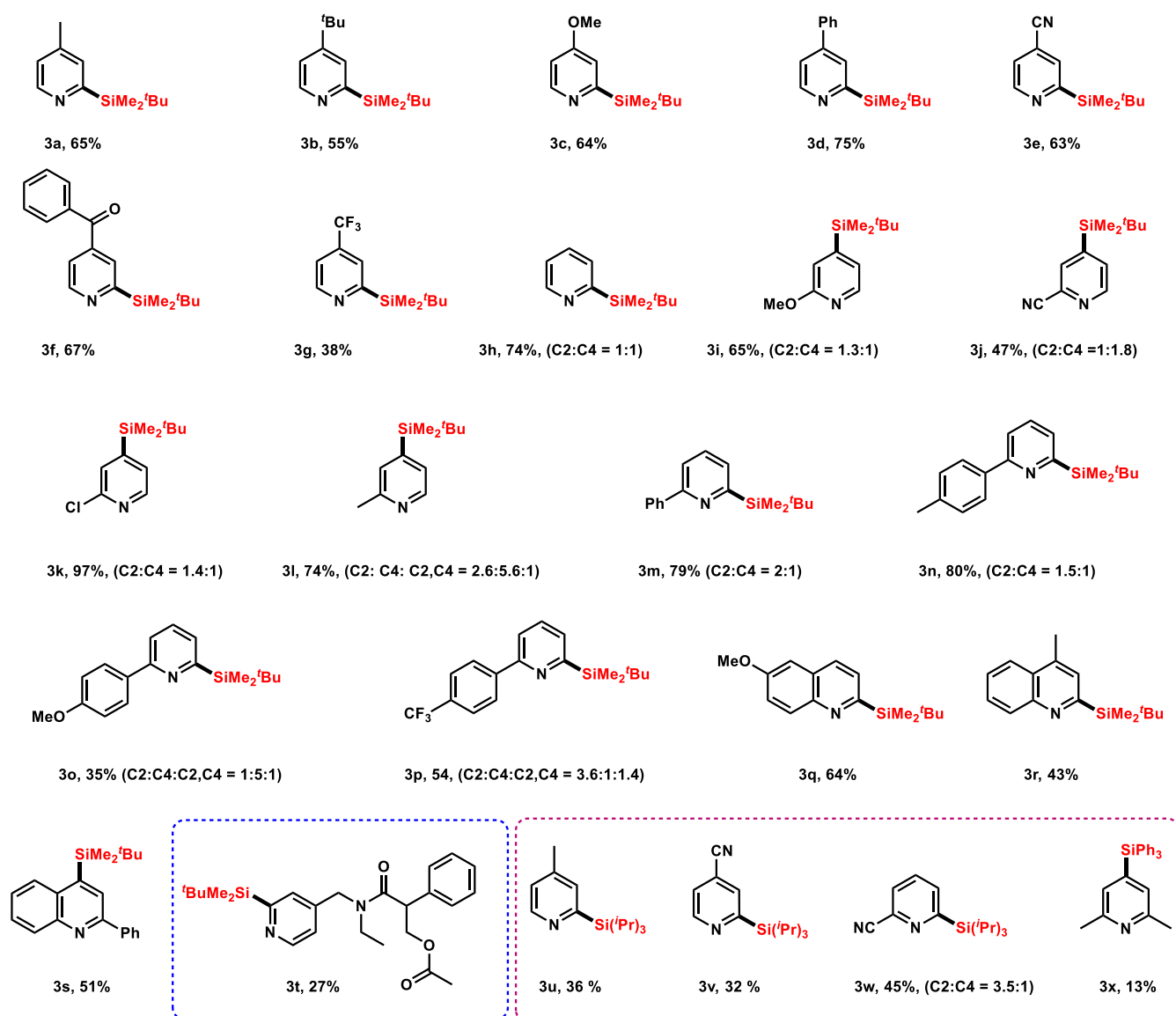


Figure 2. Scope of the photocatalytic silylation of heteroarenes. ^aStandard conditions: *N*-alkoxyppyridinium **1** (2 equiv) was combined with **2a** (1 equiv) in the presence of *fac*-Ir(ppy)₃ (2 mol %) and NaHCO₃ (2 equiv) in CH₃CN (0.05 M) using blue LEDs (5 W) for 16 h.

cence-quenching study was performed. The Stern–Volmer fluorescence experiment showed that the excited state of *fac*-Ir(ppy)₃^{*} is quenched by the pyridinium salt **1a**, and a linear relationship between the quenching efficiency and the concentration of **1a** was obtained (Figure S5, Supporting Information). This indicates the ability of the photocatalyst in its excited form [*fac*-Ir(ppy)₃]^{*} to activate the N–O bond of **1a**.

We next characterized the key radical intermediates involved in each photoreaction by spin-trapping electron paramagnetic resonance spectroscopy. In this context, the combination of *fac*-Ir(ppy)₃ with 4-methyl *N*-methoxyppyridinium ion in the presence of *N*-tert-butyl- α -phenylnitrone (PBN) as a spin trap and irradiated under blue light illumination (λ_{max} = 420 nm) showed a triplet of doublets (a_{N} = 13.6 G; a_{H} = 1.8 G), that is characteristic of MeO–PBN adduct (Figure 4).^{58,59}

In accordance with our density-functional theory (DFT) calculations (Figure 5) that revealed viable hydrogen atom transfer reactions between ([•]OMe) and silane (**2a**; $\Delta G^{\#}$ = 12.1 kcal/mol) or methanol (**4**; $\Delta G^{\#}$ = 14.5 kcal/mol), the

formation of the silyl and hydroxymethyl radicals was confirmed by electron paramagnetic resonance (EPR) spectroscopy. Indeed, the irradiation of a mixture of *fac*-Ir(ppy)₃ and 4-methyl *N*-methoxyppyridinium ion with methanol in the presence of PBN gave rise to a signal that consists of a triplet of doublets (a_{N} = 13.9 G, a_{H} = 2.1 G), which could be attributed to the trapping of the hydroxymethyl-PBN radical (Figure 4), in agreement with previous results reported by Durand.⁶⁰ When the same EPR experiment was carried out with silane **2a** instead of methanol, the methoxyl-PBN radical was detected along with a new radical species (a_{N} = 15.0 G, a_{H} = 4.3) that could be assigned as the silyl-PBN radical (see Supporting Information).⁶¹

The addition of the highly nucleophilic silyl radical (ω^- = 0.75, for more details, see Supporting Information) at the C4 position of the pyridine ring proceeds with an activation energy of 7.1 kcal/mol to give the radical species **6**. Not surprisingly, the reaction of the less nucleophilic hydroxomethyl (ω^- = 0.66) radical at the C4 position is 2.2 kcal/mol slower than the silyl addition. The weak difference in energy between the

Scope of the hydroxymethylation

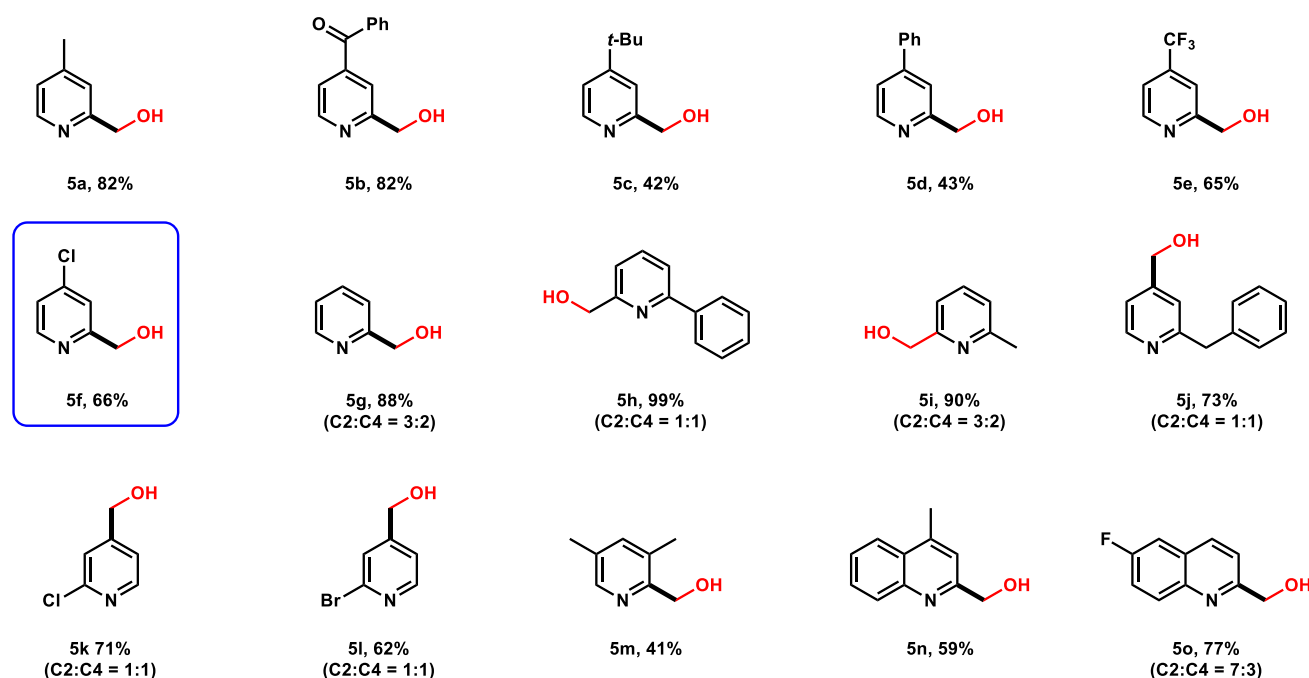


Figure 3. Scope of the photocatalytic hydroxymethylation of heteroarenes. ^aReaction conditions: *N*-alkoxypyridinium **1** (1 equiv) MeOH (5 equiv), *fac*-Ir(ppy)₃ (2 mol %), and NaHCO₃ (1 equiv) were reacted in CH₃CN (0.05 M) under blue light irradiation (LEDs, 5 W) for 2 h.

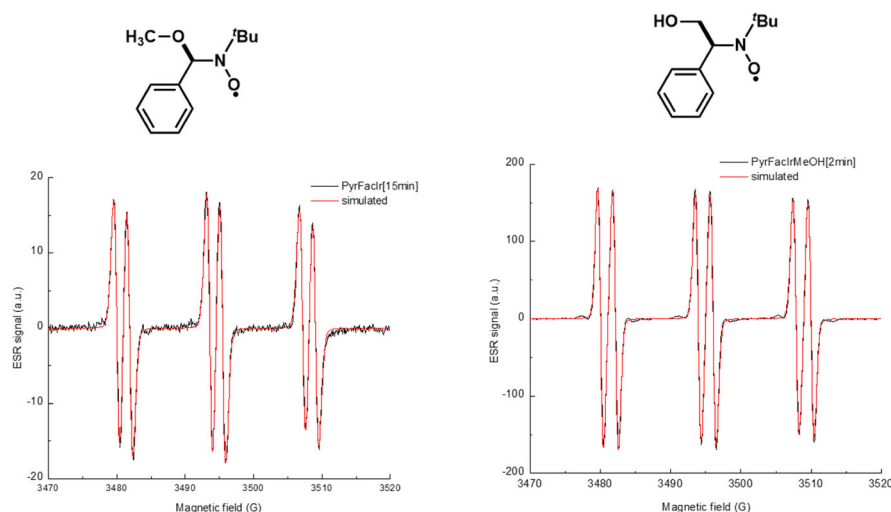


Figure 4. EPR experiments for the trapping of the methoxyl and the hydroxymethyl radicals with PBN.

addition of radicals at the C2 and C4 positions (0.2–0.6 kcal/mol) may account for the low experimental regioselectivity (Figures 2 and 3). Both pathways, silylation and hydroxymethylation, undergo a low barrier deprotonation to form the radical species **7**, which upon N–O bond homolysis yields the desired product and generates a methoxy radical to persist a new radical chain pathway. This hypothesis is supported by the high reaction quantum yields of $\phi = 10$ for silylation and $\phi = 21.2$ for hydroxymethylation (for details, see Supporting Information).

It should be pointed out at this stage that one important factor for the feasibility of the Minisci reactions with NAPs is the resistibility of the nucleophilic radical toward single-electron oxidation. In fact, in a series of seminal contributions,

Farid and co-workers elucidated, through in-depth physical organic investigations,^{62–64} the ability of NPAs to oxidize alcohols into the corresponding carbonyl compounds under photocatalytic conditions. It has been demonstrated that energetic limitations of these chain propagations depend on the reduction potential of the pyridinium salts and the oxidation potential of the α -hydroxy radicals. It appears from our studies on silylation and hydroxymethylation as well as from previous work reported by the Hong group on alkylation, acylation, and phosphorylation of heteroarenes⁵⁵ that the addition of the nucleophilic radicals into NPAs is irreversible and faster than the oxidation of the radicals ($X^\bullet$) to form the corresponding cations (X^+) (Figure 4). Based on this hypothesis, the low yields of the silylated pyridines **3u–3x**

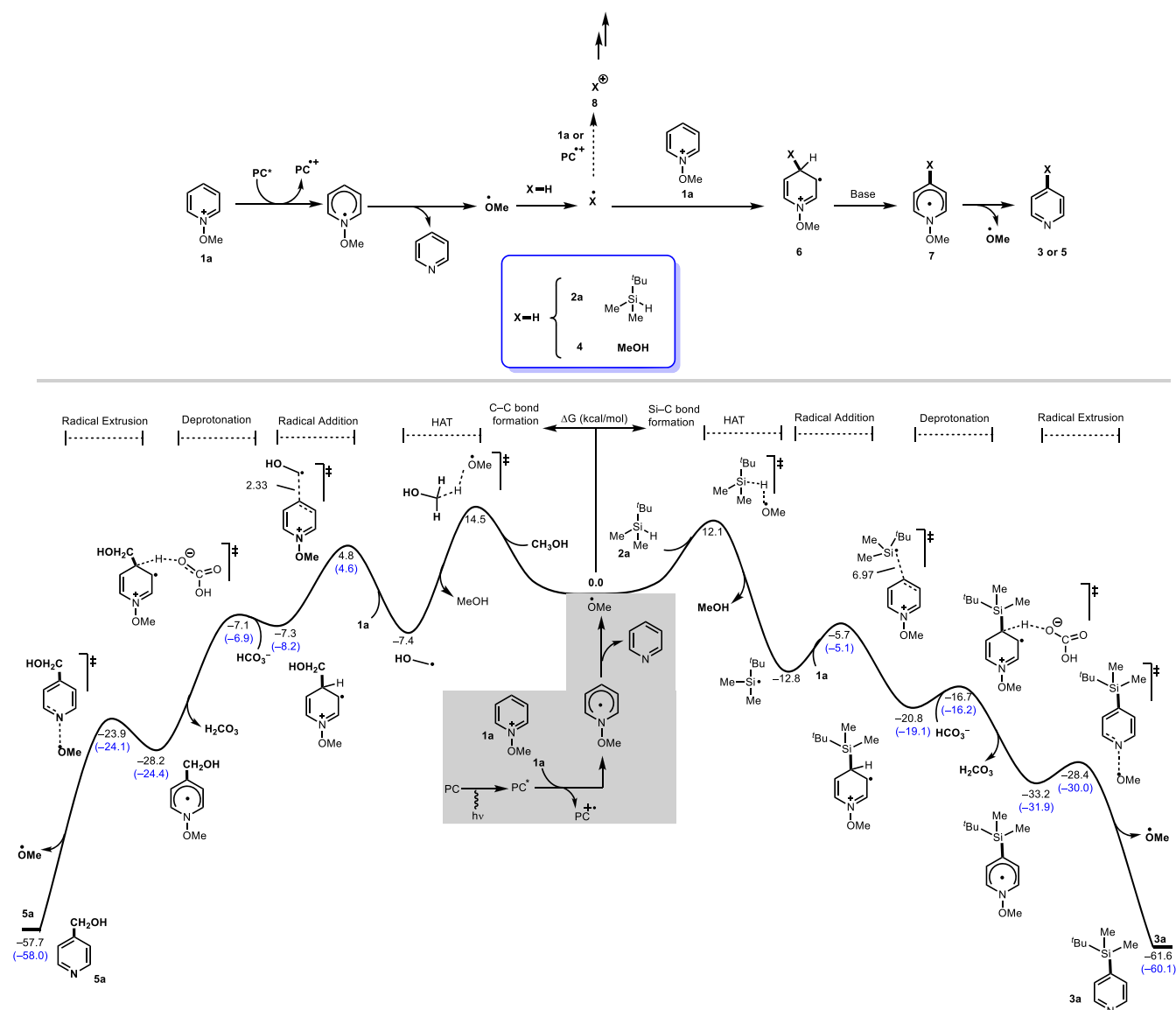


Figure 5. Free energy profile for the photocatalytic silylation and hydroxymethylation, calculated at the SMD-(ACN)-M06-2X/def2-TZVP//B3LYP/6-31+G(d) level of theory. Energies for the C2-regioisomer are given between brackets. For computational details, see [Supporting Information](#).

can be attributed to the oxidation of the silyl radicals. To confirm this, we analyzed by NMR spectroscopy the silylation of *para*-methyl NAP with triphenylsilane under the optimized conditions and detected the formation of the methoxytriphenylsilane in good yield (see [Supporting Information](#)). This adduct is formed upon addition of methanol, formed after HAT of the methoxy radical with the triphenylsilyl cation (Figure 5).

CONCLUSIONS

The silylation and hydroxymethylation of heteroarenes are very important reactions in various areas ranging from catalysis to medicinal chemistry. While Minisci-type versions of those reactions have been developed, they required the use of external oxidants and Brønsted acids to activate the heteroarenes. Taking advantage of the dual reactivity of NPAs as hydrogen atom abstractors under photoredox conditions and as electrophiles, we demonstrate herein the ability of those salts to promote C–H silylation and

hydroxymethylation. Importantly, the scope of both reactions is wide, tolerates many functionalities, and has further been explored for the synthesis of biologically relevant products. A combination of EPR spectroscopy and DFT allowed to characterize silyl and hydroxymethyl radicals and even more to understand factors controlling both photoreactions. These practically simple and mild transformations are likely to be useful for synthesizing privileged organic scaffolds.

ASSOCIATED CONTENT

Supporting Information

The Supporting Information is available free of charge at <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acscatal.0c03726>.

General experimental procedures and analytic data of new compounds (^1H , ^{13}C , and ^{19}F NMR spectra), EPR experiments, and DFT calculations (PDF)

■ AUTHOR INFORMATION

Corresponding Author

Sami Lakhdar – Université Paul Sabatier, Laboratoire Hétérochimie Fondamentale et Appliquée (LHFA, UMR 5069), 31062 Toulouse Cedex 09, France; orcid.org/0000-0002-1168-7472; Email: lakhdar@chimie.ups-tlse.fr

Authors

Fatima Rammal – Normandie Université, LCMT, ENSICAEN, UNICAEN, CNRS, 14000 Caen, France
Di Gao – Normandie Université, LCMT, ENSICAEN, UNICAEN, CNRS, 14000 Caen, France
Sondes Boujnah – Normandie Université, LCMT, ENSICAEN, UNICAEN, CNRS, 14000 Caen, France
Aqeel A. Hussein – College of Dentistry, University of Al-Ameed, Karbala, Iraq
Jacques Lalevée – Université de Haute-Alsace, CNRS, IS2M UMR 7361, F-68100 Mulhouse, France; orcid.org/0000-0001-9297-0335
Annie-Claude Gaumont – Normandie Université, LCMT, ENSICAEN, UNICAEN, CNRS, 14000 Caen, France
Fabrice Morlet-Savary – Université de Haute-Alsace, CNRS, IS2M UMR 7361, F-68100 Mulhouse, France

Complete contact information is available at:
<https://pubs.acs.org/10.1021/acscatal.0c03726>

Author Contributions

F.R., D.G., and S.B. performed the photocatalytic reactions, characterized the final products, and measured quantum yields. A.A.H. carried out the DFT calculations and F.M.-S. conducted EPR experiments. S.L. designed the project and wrote the manuscript.

Notes

The authors declare no competing financial interest.

■ ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank the Centre National de la Recherche Scientifique, Labex Synorg (ANR-11-LABX-0029), and Normandie Université for financial support. F.R. is grateful to the French Ministry of Research for a doctoral scholarship. The authors acknowledge the University of Southampton for the computational resources (iris4 supercomputers).

■ DEDICATION

This paper is dedicated in memory of our friend and colleague François Couty (Institut Lavoisier Versailles).

■ REFERENCES

- (1) Vitaku, E.; Smith, D. T.; Njardarson, J. T. Analysis of the Structural Diversity, Substitution Patterns, and Frequency of Nitrogen Heterocycles among U.S. FDA Approved Pharmaceuticals. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 10257–10274.
- (2) Baumann, M.; Baxendale, I. R. An Overview of the Synthetic Routes to the Best Selling Drugs Containing 6-Membered Heterocycles. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 2265–2319.
- (3) For a recent review, see: Proctor, R. S. J.; Phipps, R. J. Recent Advances in Minisci-Type Reactions. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 13666–13699.
- (4) Prier, C. K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W. C. Visible Light Photoredox Catalysis with Transition Metal Complexes: Applications in Organic Synthesis. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5322–5363.
- (5) Wimmer, A.; König, B. Photocatalytic Formation of Carbon-Sulfur Bonds. *Beilstein J. Org. Chem.* **2018**, *14*, 54–83.
- (6) Narayanam, J. M. R.; Stephenson, C. R. J. Visible Light Photoredox Catalysis: Applications in Organic Synthesis. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 102–113.
- (7) Marzo, L.; Pagire, S. K.; Reiser, O.; König, B. Visible-Light Photocatalysis: Does It Make a Difference in Organic Synthesis? *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 10034–10072.
- (8) Xuan, J.; Xiao, W.-J. Visible-Light Photoredox Catalysis. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 6828–6838.
- (9) Yoon, T. P.; Ischay, M. A.; Du, J. Visible Light Photocatalysis as a Greener Approach to Photochemical Synthesis. *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 527–532.
- (10) Romero, N. A.; Nicewicz, D. A. Organic Photoredox Catalysis. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10075–10166.
- (11) Jatoi, A. H.; Pawar, G. G.; Robert, F.; Landais, Y. Visible-Light Mediated Carbamoyl Radical Addition to Heteroarenes. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 466–469.
- (12) DiRocco, D. A.; Dykstra, K.; Krska, S.; Vachal, P.; Conway, D. V.; Tudge, M. Late-Stage Functionalization of Biologically Active Heterocycles through Photoredox Catalysis. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 4802–4806.
- (13) Wang, Z.; Ji, X.; Han, T.; Deng, G.-J.; Huang, H. LiBr-Promoted Photoredox Minisci-Type Alkylations of Quinolines with Ethers. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 5643–5647.
- (14) Santos, M. S.; Giedyk, M.; Cybularczyk-Cecotka, M.; König, B. Minisci C-H Alkylation of Heteroarenes Enabled by Dual Photoredox/Bromide Catalysis in Micellar Solutions. *Chem.—Eur. J.* **2020**, *26*, 1–8.
- (15) Klauck, F. J. R.; James, M. J.; Glorius, F. Deaminative Strategy for the Visible-Light-Mediated Generation of Alkyl Radicals. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 12336–12339.
- (16) Li, G.-X.; Hu, X.; He, G.; Chen, G. Photoredox-Mediated Minisci-Type Alkylation of N-Heteroarenes with Alkanes with High Methylene Selectivity. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 11847–11853.
- (17) Gutiérrez-Bonet, Á.; Remeur, C.; Matsui, J. K.; Molander, G. A. Late-Stage C-H Alkylation of Heterocycles and 1,4-Quinones via Oxidative Homolysis of 1,4-Dihydropyridines. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 12251–12258.
- (18) Matsui, J. K.; Primer, D. N.; Molander, G. A. Metal-Free C-H Alkylation of Heteroarenes with Alkyltrifluoroborates: A General Protocol for 1°, 2° and 3° Alkylation. *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 3512–3522.
- (19) Bieszczad, B.; Perego, L. A.; Melchiorre, P. Photochemical C–H Hydroxyalkylation of Quinolines and Isoquinolines. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 16878–16883.
- (20) McCallum, T.; Pitre, S. P.; Morin, M.; Scaiano, J. C.; Barriault, L. The Photochemical Alkylation and Reduction of Heteroarenes. *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 7412–7418.
- (21) Huang, C.-Y.; Li, J.; Liu, W.; Li, C.-J. Diacetyl as a “Traceless” Visible Light Photosensitizer in Metal-Free Cross-Dehydrogenative Coupling Reactions. *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 5018–5024.
- (22) Wang, H.; Gao, X.; Lv, Z.; Abdelilah, T.; Lei, A. Recent Advances in Oxidative R1-H/R2-H Cross-Coupling with Hydrogen Evolution via Photo-/Electrochemistry. *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 6769–6787.
- (23) Chernyak, N.; Dudnik, A. S.; Huang, C.; Gevorgyan, V. PyDipSi: A General and Easily Modifiable/Traceless Si-Tethered Directing Group for C-H Acyloxylation of Arenes. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8270–8272.
- (24) Parasram, M.; Gevorgyan, V. Silicon-Tethered Strategies for C-H Functionalization Reactions. *Acc. Chem. Res.* **2017**, *50*, 2038–2053.
- (25) Bürger, H. Organosilicon Chemistry. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1969**, *8*, 526–528.
- (26) Rand, A. W.; Montgomery, J. Catalytic Reduction of Aryl Trialkylammonium Salts to Aryl Silanes and Arenes. *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 5338–5344.
- (27) Itami, K.; Mitsudo, K.; Yoshida, J.-i. A Pyridylsilyl Group Expands the Scope of Catalytic Intermolecular Pauson–Khand Reactions. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 3481–3484.
- (28) Itami, K.; Mitsudo, K.; Kamei, T.; Koike, T.; Nokami, T.; Yoshida, J.-i. Highly Efficient Carbopalladation across Vinylsilane:

Dual Role of the 2-PyMe2Si Group as a Directing Group and as a Phase Tag. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12013–12014.

(29) Xu, Z.; Chai, L.; Liu, Z.-Q. Free-Radical-Promoted Site-Selective C-H Silylation of Arenes by Using Hydrosilanes. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5573–5576.

(30) Toutov, A. A.; Liu, W.-B.; Betz, K. N.; Fedorov, A.; Stoltz, B. M.; Grubbs, R. H. Silylation of C-H Bonds in Aromatic Heterocycles by an Earth-Abundant Metal Catalyst. *Nature* **2015**, *518*, 80–84.

(31) Xu, N. X.; Li, B. X.; Wang, C.; Uchiyama, M. Sila- and Germacarboxylic Acids: Precursors for the Corresponding Silyl and Germyl Radicals. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 10639–10644.

(32) Liu, W.-B.; Schuman, D. P.; Yang, Y.-F.; Toutov, A. A.; Liang, Y.; Klare, H. F. T.; Nesnas, N.; Oestreich, M.; Blackmond, D. G.; Virgil, S. C.; Banerjee, S.; Zare, R. N.; Grubbs, R. H.; Houk, K. N.; Stoltz, B. M. Potassium Tert-Butoxide-Catalyzed Dehydrogenative C-H Silylation of Heteroaromatics: A Combined Experimental and Computational Mechanistic Study. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 6867–6879.

(33) Richter, S. C.; Oestreich, M. Emerging Strategies for C–H Silylation. *Trends Chem.* **2020**, *2*, 13–27.

(34) Liu, S.; Pan, P.; Fan, H.; Li, H.; Wang, W.; Zhang, Y. Photocatalytic C-H Silylation of Heteroarenes by Using Trialkylhydrosilanes. *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 3817–3825.

(35) Buratti, W.; Gardini, G. P.; Minisci, F.; Bertini, F.; Galli, R.; Perchinunno, M. Nucleophilic Character of Alkyl Radicals—V. *Tetrahedron* **1971**, *27*, 3655–3668.

(36) Katz, R. B.; Mistry, J.; Mitchell, M. B. An Improved Method for the Mono-Hydroxymethylation of Pyridines. A Modification of the Minisci Procedure. *Synth. Commun.* **1989**, *19*, 317–325.

(37) Liu, W.; Yang, X.; Zhou, Z.-Z.; Li, C.-J. Simple and Clean Photo-Induced Methylation of Heteroarenes with MeOH. *Chem* **2017**, *2*, 688–702.

(38) Jin, J.; MacMillan, D. W. C. Alcohols as Alkylating Agents in Heteroarene C-H Functionalization. *Nature* **2015**, *525*, 87–90.

(39) Huff, C. A.; Cohen, R. D.; Dykstra, K. D.; Streckfuss, E.; DiRocco, D. A.; Krska, S. W. Photoredox-Catalyzed Hydroxymethylation of Heteroaromatic Bases. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 6980–6987.

(40) He, F.-S.; Ye, S.; Wu, J. Recent Advances in Pyridinium Salts as Radical Reservoirs in Organic Synthesis. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 8943–8960.

(41) Rössler, S. L.; Togni, A.; Jelier, B. J.; Magnier, E.; Dagousset, G.; Carreira, E. M. Pyridinium Salts as Redox-Active Functional Group Transfer Reagents. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 9264.

(42) Buquoi, J. Q.; Lear, J. M.; Gu, X.; Nagib, D. A. Heteroarene Phosphinylalkylation via a Catalytic, Polarity-Reversing Radical Cascade. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 5330–5335.

(43) Rammal, F.; Gao, D.; Boujnah, S.; Gaumont, A.-C.; Hussein, A. A.; Lakhdar, S. Visible-Light-Mediated C-H Alkylation of Pyridine Derivatives. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 7671.

(44) Ma, X.; Dang, H.; Rose, J. A.; Rablen, P.; Herzon, S. B. Hydroheteroarylation of Unactivated Alkenes Using N-Methoxyheteroarene Salts. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 5998–6007.

(45) Capaldo, L.; Ravelli, D. Alkoxy Radicals Generation: Facile Photocatalytic Reduction of: N-Alkoxyazinium or Azolium Salts. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 3029–3032.

(46) Inial, A.; Morlet-Savary, F.; Lalevée, J.; Gaumont, A. C.; Lakhdar, S. Visible-Light-Mediated Access to Phosphate Esters. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 4404–4407.

(47) Quint, V.; Morlet-Savary, F.; Lohier, J.-F.; Lalevée, J.; Gaumont, A.-C.; Lakhdar, S. Metal-Free, Visible Light-Photocatalyzed Synthesis of Benzo[b]Phosphole Oxides: Synthetic and Mechanistic Investigations. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 7436–7441.

(48) Capaldo, L.; Quadri, L. L.; Ravelli, D. Photocatalytic Hydrogen Atom Transfer: The Philosopher's Stone for Late-Stage Functionalization? *Green Chem.* **2020**, *22*, 3376–3396.

(49) Kim, K.; Choi, H.; Kang, D.; Hong, S. Visible-Light Excitation of Quinolinone-Containing Substrates Enables Divergent Radical Cyclizations. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 3417–3421.

(50) Jeon, J.; He, Y. T.; Shin, S.; Hong, S. Visible-Light-Induced Ortho-Selective Migration on Pyridyl Ring: Trifluoromethylative Pyridylation of Unactivated Alkenes. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 281–285.

(51) Jung, S.; Lee, H.; Moon, Y.; Jung, H.-Y.; Hong, S. Site-Selective c-h Acylation of Pyridinium Derivatives by Photoredox Catalysis. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 9891–9896.

(52) He, Y.-T.; Kang, D.; Kim, I.; Hong, S. Metal-Free Photocatalytic Trifluoromethylative Pyridylation of Unactivated Alkenes. *Green Chem.* **2018**, *20*, S209–S214.

(53) Kim, Y.; Lee, K.; Mathi, G. R.; Kim, I.; Hong, S. Visible-Light-Induced Cascade Radical Ring-Closure and Pyridylation for the Synthesis of Tetrahydrofurans. *Green Chem.* **2019**, *21*, 2082–2087.

(54) Kim, I.; Park, B.; Kang, G.; Kim, J.; Jung, H.; Lee, H.; Baik, M. H.; Hong, S. Visible-Light-Induced Pyridylation of Remote C(Sp³)–H Bonds by Radical Translocation of N-Alkoxy pyridinium Salts. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 15517–15522.

(55) Kim, I.; Kang, G.; Lee, K.; Park, B.; Kang, D.; Jung, H.; He, Y.-T.; Baik, M.-H.; Hong, S. Site-Selective Functionalization of Pyridinium Derivatives via Visible-Light-Driven Photocatalysis with Quinolinone. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 9239–9248.

(56) Mathi, G. R.; Jeong, Y.; Moon, Y.; Hong, S. Photochemical Carbopyridylation of Alkenes Using N-Alkenoxy pyridinium Salts as Bifunctional Reagents. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 2049–2054.

(57) Niu, L.; Liu, J.; Liang, X. A.; Wang, S.; Lei, A. Visible Light-Induced Direct α C–H Functionalization of Alcohols. *Nat. Commun.* **2019**, *10*, 467.

(58) Barthelemy, A. L.; Tuccio, B.; Magnier, E.; Dagousset, G. Alkoxy Radicals Generated under Photoredox Catalysis: A Strategy for Anti-Markovnikov Alkoxylation Reactions. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 13790–13794.

(59) Barthelemy, A.-L.; Tuccio, B.; Magnier, E.; Dagousset, G. Intermolecular Trapping of Alkoxy Radicals with Alkenes: A New Route to Ether Synthesis. *Synlett* **2019**, *30*, 1489–1495.

(60) Deletrez, A.; Zéamari, K.; Di Meo, F.; Fabre, P.-L.; Reybier, K.; Trouillas, P.; Tuccio, B.; Durand, G. Reactivities of MeO-Substituted PBN-Type Nitrones. *New J. Chem.* **2019**, *43*, 15754–15762.

(61) Lalevée, J.; Blanchard, N.; Ei-Roz, M.; Graff, B.; Allonas, X.; Fouassier, J. P. New Photoinitiators Based on the Silyl Radical Chemistry: Polymerization Ability, ESR Spin Trapping, and Laser Flash Photolysis Investigation. *Macromolecules* **2008**, *41*, 4180–4186.

(62) Shukla, D.; Ahearn, W. G.; Farid, S. Chain Amplification in Photoreactions of N-Alkoxy pyridinium Salts with Alcohols: Mechanism and Kinetics. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6809–6819.

(63) Shukla, D.; Adiga, S. P.; Ahearn, W. G.; Dinnocenzo, J. P.; Farid, S. Chain-Amplified Photochemical Fragmentation of N-Alkoxy pyridinium Salts: Proposed Reaction of Alkoxy Radicals with Pyridine Bases to Give Pyridinyl Radicals. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 1955–1964.

(64) Shukla, D.; Young, R. H.; Farid, S. Reducing Power of Photogenerated α -Hydroxy Radicals. Proton-Coupled Electron Transfer. *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 10386–10394.

Cette thèse étudie la capacité des sels d'onium à générer des radicaux abstraiteurs d'hydrogène, favorisant ainsi la synthèse des structures moléculaires privilégiées. Nous avons d'abord développé la photo-aromatization des 1,2-dihydronaphtalènes portant plusieurs groupes fonctionnels dans des conditions douces. Ensuite, nous avons décrit la fonctionnalisation des *N*-hétéroarènes par la combinaison des ions *N*-méthoxypyridinium avec différents précurseurs radicalaires en présence de *fac*-Ir(ppy)₃ sous irradiation par la lumière bleue. Cette nouvelle approche a été utilisée dans les réactions d'alkylation, hydroxyméthylation et silylation des hétéroarènes. Il est important de noter que la portée de ces réactions est large, et comprend des produits biologiquement actifs. Des études mécanistiques avancées (RPE, DFT, UV-Vis..) ont permis de comprendre les facteurs contrôlant la réactivité et la sélectivité des processus développés. Enfin, nous avons réalisé une approche photoinduite pour la fonctionnalisation du [1.1.1]propellane selon un processus réactionnel de Minisci multicomposant. La formation d'un complexe donneur-accepteur d'électron entre le NaHCO₃ et le *N*-méthoxypyridinium constitue l'étape clé de cette transformation dont la portée et les limitations ont été abordées.

Mots-clés: Photocatalyse, Aromatisation, *N*-méthoxypyridinium, Réaction de Minisci, Alkylation, Hydroxyméthylation, Silylation, Propellane

This work describes the ability of onium salts to generate strong hydrogen atom abstractors that can be employed for the generation of carbon synthetically useful radicals. This approach has first been used for the aromatization of 1,2-dihydronaphthalene by using diphenyliodonium as an oxidant. Detailed mechanistic investigations revealed the formation of a carbocation as a key intermediate in this reaction. The second part of the thesis focuses on providing efficient photocatalytic approaches for the C-H alkylation, hydroxymethylation and silylation of heteroarenes. In these cases, *N*-methoxypyridinium ions were used as onium salts and have shown a dual reactivity: precursors of hydrogen atom abstractors, and as electrophilic partners of the Minisci reaction. Scope and limitations of these reactions are discussed based on advanced mechanistic investigations involving (EPR, DFT, UV-Vis..). The last part of this work discusses a new reactivity of pyridinium ions with [1.1.1]Propellane. More precisely, we have demonstrated the ability of *N*-methoxypyridinium salts to form an electron donor-acceptor complex in the presence of NaHCO₃. Scope and limitations of this process are discussed along.

Keywords: Photocatalysis, Aromatization, *N*-methoxypyridinium, Minisci Reaction, Alkylation, Hydroxymethylation, Silylation, Propellane