

Université de Montréal

**Réaction de photocyclodéshydrogénation par catalyse
photorédox**

par

Augusto César Hernandez-Perez

Département de chimie
Faculté des Arts et des Sciences

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures et postdoctorales
en vue de l'obtention du grade de *philosophiae doctor* (Ph.D.)
en chimie

Août, 2014

© Augusto César Hernandez-Perez, 2014

Résumé

Cette thèse présente une nouvelle méthode pour accomplir la réaction de Mallory en utilisant la lumière visible. Pour atteindre ce but, la chimie photorédox qui s'est développée ces dernières années permettra une utilisation efficace de la lumière visible. De plus, la chimie en flux continu sera utilisée afin d'augmenter la surface irradiée du mélange réactionnel.

Au cours de ces travaux, une nouvelle méthodologie photochimique utilisant un photocatalyseur de cuivre avec la lumière visible a été efficace pour la synthèse du [5]helicène. Un mécanisme de désactivation oxydante est proposé pour cette réaction. Par ailleurs, cette nouvelle méthodologie a été utilisée pour la synthèse d'un dérivé du [5]helicène et d'un [4]helicène-pyrène hybride.

Par la suite, la méthodologie photochimique utilisant un photocatalyseur de cuivre avec la lumière visible a servi à la synthèse de divers carbazoles substitués au niveau de l'azote par des groupements aryles et alkyles.

Au cours de cette synthèse, la réaction a révélé un problème de régiosélectivité. Ce dernier a été étudié par la synthèse de nouvelles triarylamines.

Finalement, il a été découvert que l'utilisation d'un photocatalyseur de fer peut remplacer le photocatalyseur de cuivre en utilisant l'oxygène comme oxydant pour la synthèse de 9-phénylcarbazole.

Mots-clés : helicènes, carbazoles, photochimie, flux continu, photorédox, cuivre, fer

Abstract

This thesis presents a new method to perform the Mallory reaction by using visible light. To achieve this goal, photoredox chemistry which has emerged recently, was used to effect efficient use of visible light. Moreover, continuous flow chemistry was used to increase the irradiated reaction mixture surface.

During this work, a new photochemical method using a copper photocatalyst and visible light proved efficient for the synthesis of [5]helicene. An oxidative quenching mechanism was proposed for this transformation. Also, this new method was used for the synthesis of a [5]helicene derivative and a [4]helicene-pyrene hybrid.

The photochemical method featuring a copper photocatalyst with visible light was used next for the synthesis of various carbazoles substituted by alkyl and aryl groups at the nitrogen position.

During this synthesis, the reaction exhibited a regioselective issue that was further studied in the synthesis of new triarylamines.

Finally, it was discovered that an iron photocatalyst can replace the copper photocatalyst by using oxygen as the oxidant in the synthesis of 9-phenylcarbazole.

Keywords : helicenes, carbazoles, photochemistry, continuous flow, photoredox, copper, iron

Table des matières

Résumé	i
Abstract.....	ii
Table des matières.....	iii
Liste des tableaux	vi
Liste des figures	ix
Liste des schémas	xiv
Liste des abréviations	xix
Chapitre 1. Introduction	26
1.1 Les principes de la photochimie	26
1.2 La réaction de Mallory.....	29
1.3 La chimie photorédox.....	34
1.4 La chimie en flux continu.....	43
1.5 Projet de recherche	50
Chapitre 2. Synthèse du [5]hélécène par l'intermédiaire de la lumière visible	52
2.1 Introduction aux hélécènes et à leurs propriétés	52
2.2 Les applications	55
2.3 Méthodologies photochimique et non-photochimique pour la synthèse du [5]hélécène et limitations	58
2.4 Développement de la synthèse du [5]hélécène par la photocyclisation utilisant la lumière visible et un photocatalyseur	69
2.5 Optimisation de la synthèse du [5]hélécène par la photocyclisation utilisant la lumière visible et un photocatalyseur	71
2.6 Application de la réaction de photocyclisation faisant appel à la lumière visible et à un photocatalyseur: la synthèse d'une grande quantité de [5]hélécène et développement de la réaction en flux continu	82
2.7 Étude préliminaire pour la compréhension du mécanisme de la réaction de photocyclisation utilisant la lumière visible et un photocatalyseur de cuivre (I).....	85
2.8 Application de la nouvelle méthode de photocyclisation utilisant la lumière visible : synthèse du 6,9-diméthoxy[5]hélécène.....	87
2.9 Conclusion	90

2.10	Extension de la nouvelle méthode de photocyclisation utilisant la lumière visible : synthèse d'hélicène-pyrène hybride	91
Chapitre 3. Synthèse de carbazoles par l'intermédiaire de la lumière visible.....		94
3.1	Introduction aux carbazoles	94
3.2	Méthodologies pour la synthèse de carbazoles.....	99
3.3	Proposition pour la synthèse de carbazoles par la photocyclisation utilisant la lumière visible et un photocatalyseur	114
3.4	Développement de la synthèse de carbazoles par la photocyclisation utilisant la lumière visible et un photocatalyseur	116
3.5	Synthèse des précurseurs de cyclisation.....	123
3.6	Étendue de la réaction de photocyclisation utilisant la lumière visible et un photocatalyseur de cuivre (I) dans la synthèse d'aryl- et d'alkylcarbazoles	130
3.7	Conclusion	136
Chapitre 4. Étude de la régiosélectivité de la réaction de photocyclisation de triarylamines		137
4.1	Problème de la régiosélectivité dans la synthèse de carbazoles	137
4.2	Synthèse de nouvelles triarylamines.....	140
4.3	Utilisation de la lumière visible pour l'étude de la régiosélectivité de la réaction de photocyclisation de triarylamines	143
4.4	Utilisation de la lumière UV pour l'étude de la régiosélectivité de la réaction de photocyclisation de triarylamines	152
4.5	Conclusion	166
4.6	Perspectives.....	167
Chapitre 5. Synthèse de carbazoles par l'utilisation de photocatalyseurs de fer (II)		168
5.1	Introduction.....	168
5.2	Synthèse des photocatalyseurs de fer (II)	169
5.3	Développement de la réaction de photocyclisation avec les photocatalyseurs de fer	172
5.4	Réacteurs gaz-liquide en flux continu	177
5.5	Étendue de la réaction de photocyclisation avec le système $[\text{Fe}(\text{phen})_3](\text{NTf}_2)_2$ 405/O ₂ ...	190
5.6	Synthèse des dérivés benzyles de la diphenylamine	192
5.7	Conclusion	200
5.8	Travaux futurs.....	201

Chapitre 6. Conclusions et travaux futurs	203
6.1 Conclusions.....	203
6.2 Travaux futurs.....	204
Chapitre 7. Partie expérimentale.....	207
Annexes.....	209
Bibliographie.....	353

Liste des tableaux

Tableau 1. Évaluation de photocatalyseurs pour la synthèse du [5]héliène (78)	72
Tableau 2. Évaluation du catalyseur de cuivre (I) [Cu(DPEphos)(dmp)]BF ₄ 139 pour la synthèse du [5]héliène (78)	73
Tableau 3. Criblage du solvant dans la synthèse du [5]héliène (78) avec le catalyseur de cuivre (I) [Cu(DPEphos)(dmp)]BF ₄ 139	74
Tableau 4. Étude du système d'oxydation dans la synthèse de [5]héliène (78) avec le catalyseur de cuivre (I) [Cu(DPEphos)(dmp)]BF ₄ 139	75
Tableau 5. Criblage des ligands du photocatalyseur de cuivre (I) par le développement d'une procédure <i>in situ</i> dans la synthèse du [5]héliène (78)	76
Tableau 6. Variation de la charge catalytique du photocatalyseur de cuivre (I) généré <i>in situ</i> dans la synthèse du [5]héliène (78)	78
Tableau 7. Identification du substrat modèle dans la synthèse de carbazoles par la formation du lien C _{4a} -C _{4b}	116
Tableau 8. Criblage des ligands du photocatalyseur de cuivre (I) en utilisant la procédure <i>in situ</i> dans la synthèse du du phénylcarbazole (234)	117
Tableau 9. Réactions contrôles pour la synthèse du 9-phénylcarbazole (234) avec la lumière visible avec le photocatalyseur [Cu(Xantphos)(dmp)]BF ₄ 147	118
Tableau 10. Réactions contrôles portant sur le temps de réaction dans la synthèse du phénylcarbazole (234) avec les photocatalyseurs de cuivre (I) [Cu(Xantphos)(dmp)]BF ₄ 147 en flux continu	120
Tableau 11. Réactions contrôles pour la synthèse de phénylcarbazole (234) avec la lumière visible le photocatalyseur [Cu(Xantphos)(dmp)]BF ₄ 147 en flux continu	121
Tableau 12. Évaluation du système d'oxydation dans la synthèse du phénylcarbazole (234) avec les photocatalyseurs de cuivre [Cu(Xantphos)(dmp)]BF ₄ 147 et de ruthénium [Ru(bpy) ₃]Cl ₂ 23	122
Tableau 13. Étendue de la réaction de photocyclisation dans la synthèse d'arylcarbazoles	131
Tableau 14. Étendue de la réaction de photocyclisation dans la synthèse d'alkylcarbazoles	133
Tableau 15. Étude de la régiosélectivité de la réaction de photocyclisation des triarylamines ayant le substituant méthoxy	143
Tableau 16. Étude de la régiosélectivité de la réaction de photocyclisation des triarylamines ayant le substituant ester de méthyle	146

Tableau 17. Étude de la régiosélectivité de la réaction de photocyclisation des triarylamines ayant un hétérocycle.....	148
Tableau 18. Étude de la régiosélectivité de la réaction de photocyclisation des triarylamines ayant un halogène en position <i>para</i>	150
Tableau 19. Étude portant sur le temps de résidence de la réaction modèle de photocyclisation UV oxydante de la triphénylamine (234).....	158
Tableau 20. Étude de la régiosélectivité de la réaction de photocyclisation UV oxydante des triarylamines ayant le substituant méthoxy	159
Tableau 21. Étude de la régiosélectivité de la réaction de photocyclisation UV oxydante des triarylamines ayant le substituant ester de méthyle	161
Tableau 22. Étude de la régiosélectivité de la réaction de photocyclisation UV oxydante des triarylamines ayant un hétérocycle	162
Tableau 23. Étude de la régiosélectivité de la réaction de photocyclisation UV oxydante des triarylamines ayant un halogène en position <i>para</i>	163
Tableau 24. Évaluation du temps de résidence de la réaction de photocyclisation de la triphénylamine (254) avec l'oxygène comme oxydant	174
Tableau 25. Effet de la nature du ligand ainsi que de sa charge catalytique dans la réaction de photocyclisation de la triphénylamine (254)	175
Tableau 26. Effet du bullage d'oxygène à l'aide du sonicateur dans la réaction de photocyclisation de la triphénylamine (254).....	176
Tableau 27. Évaluation des photocatalyseurs dans la réaction de photocyclisation de la triphénylamine (254) avec le réacteur gaz-liquide	181
Tableau 28. Étude de débit du flux pour la réaction de photocyclisation de la triphénylamine (254) avec le photocatalyseur [Fe(phen) ₃](NTf ₂) ₂ 393 et le réacteur gaz-liquide	182
Tableau 29. Comparaison de divers photocatalyseurs dans la réaction de photocyclisation de la triphénylamine (236) avec le réacteur gaz-liquide	183
Tableau 30. Étude du temps de résidence et de la concentration de l'amine dans la photocyclisation de la triphénylamine (254) avec le réacteur gaz-liquide.....	185
Tableau 31. Réactions contrôles de la réaction de photocyclisation de la triphénylamine (257) avec le réacteur gaz-liquide	186

Tableau 32. Formation d'amides par une réaction d'acylation entre la diphenylamine (250) et le dérivé chlorure de benzoyle généré <i>in situ</i>	193
Tableau 33. Formation d'amine benzylique par une réaction de réduction de l'amide correspondant.	194
Tableau 34. Évaluation des dérivés benzyles de la diphenylamine dans la réaction de photocyclisation avec le système $[\text{Fe}(\text{phen})_3](\text{NTf}_2)_2$ 393 / O_2	195

Liste des figures

Figure 1. Processus de désactivation à la suite de l'absorption d'un photon par une molécule	26
Figure 2. Diagramme de Jablonski.....	27
Figure 3. Lampe de mercure dans un puits d'immersion	28
Figure 4. Exemples de produits naturels synthétisés par la réaction d'électrocyclisation 6π	29
Figure 5. Représentation des orbitales moléculaires impliquées dans la réaction de photocyclisation oxydante (électrocyclisation 6π conrotatoire) d'hexatriènes lors de l'excitation de l'électron par la lumière UV.....	30
Figure 6. Structures synthétisées récemment par photocyclisation oxydante.....	33
Figure 7. Structure des photocatalyseurs 23 et 24 les plus utilisés en chimie photorédox.....	35
Figure 8. Cycles possibles de désactivation de $*[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$ 26	35
Figure 9. Alkylation asymétrique d'aldéhydes développée par MacMillan par la combinaison de l'organocatalyse et la chimie photorédox ainsi que le mécanisme proposé de la réaction.....	37
Figure 10. Réaction de cycloaddition [2+2] d'énones développée par Yoon et mécanisme proposé de la réaction	38
Figure 11. Réaction de déshalogénéation réductrice sans étain développée par Stephenson et mécanisme proposé.....	40
Figure 12. Réaction radicalaire par transfert d'atomes développée par Reiser et mécanisme proposé	41
Figure 13. Photocatalyseurs organiques les plus utilisés	42
Figure 14. Composantes principales du système en flux continu Vapourtec [®] R4, soit la pompe R2+ [®] (gauche) et la bobine du réacteur (droite)	44
Figure 15. Représentation simplifiée d'un système en flux continu	45
Figure 16. Représentation réel d'un système en flux continu Vapourtec [®] R4.....	46
Figure 17. Représentation d'une réaction multi-étapes en flux continu	46
Figure 18. Différence d'aire illuminée dans un ballon VS en flux continu.....	47
Figure 19. Montage expérimental en flux continu développé par le groupe de Booker-Milburn.....	48
Figure 20. Réaction proposée de cyclisation de dérivés de stilbène par l'utilisation de la chimie photorédox.....	50
Figure 21. Généralisation de la réaction proposée de cyclisation d'un système à deux électrons par l'utilisation de la chimie photorédox	51

Figure 22. Utilisation de la chimie en flux continu et photorédox pour la cyclisation de systèmes à deux électrons et cibles synthétiques.....	51
Figure 23. Exemples des divers types d'hélicènes.....	52
Figure 24. Numérotation du [5]hélicène (78)	53
Figure 25. Configuration absolue du [6]hélicène	54
Figure 26. Premier hélicène découvert se comportant comme un cristal liquide	55
Figure 27. Hélicènes énantiopurs ayant une affinité avec l'ADN	56
Figure 28. [4]Hélicène 90 agissant comme cliquet mécanique moléculaire.....	56
Figure 29. Réaction de photocyclisation UV oxydante du stilbène 95	59
Figure 30. Formation de 105 par la dimérisation de 104 par une réaction de cycloaddition [2+2] intermoléculaire à basse dilution.....	60
Figure 31. Réaction proposée pour la synthèse du [5]hélicène (78) de photocyclisation par la lumière visible et un photocatalyseur	70
Figure 32. Montage expérimental de la réaction de synthèse du [5]hélicène (78)	71
Figure 33. Spectre d'absorbance UV-VIS des composés 136 , 78 et 147 présent dans la réaction de synthèse du [5]hélicène (78)	81
Figure 34. Montage expérimental de la synthèse du [5]hélicène (78) sur une échelle d'un gramme de précurseur stilbène 136	83
Figure 35. Montage expérimental de la synthèse du [5]hélicène (78) en flux continu	84
Figure 36. Mécanisme proposé pour la réaction de photocyclisation utilisant la lumière visible par désactivation oxydante	86
Figure 37. Rétrosynthèse du dérivé du 6,9-diméthoxy[5]hélicène (156)	87
Figure 38. Structure rayons-X du 6,9-diméthoxy[5]hélicène (156).....	89
Figure 39. Extension de la nouvelle méthode de photocyclisation utilisant la lumière UV dans la synthèse d'hélicène-pyrène hybride.....	91
Figure 40. Numérotation générale du carbazole (171)	94
Figure 41. Exemples de produits naturels biologiquement actifs contenant un ou plusieurs motifs carbazole	95
Figure 42. Composés actifs contenant un motif carbazole développés par l'industrie pharmaceutique	96
Figure 43. Utilisation des carbazoles dans le domaine des matériaux optoélectroniques.....	98

Figure 44. Utilisation des carbazoles dans la conception des <i>OLED</i>	98
Figure 45. Formation de lien-clé par diverses méthodologies dans la synthèse de carbazoles	99
Figure 46. Formation du carbazole 171 par la synthèse de Fischer-Borsche suivie d'une déshydrogénation oxydante	100
Figure 47. Utilisation de la réaction de Diels-Alder dans la synthèse de carbazoles 209	102
Figure 48. Cyclisation de diynaryles 212 catalysée par l'or ou le palladium pour la synthèse de carbazoles 214	103
Figure 49. Réaction proposée pour la synthèse de carbazoles 253 par la photocyclisation utilisant la lumière visible et un photocatalyseur.....	115
Figure 50. Montage expérimental de la réaction en flux continu utilisant le système de contrôle Vapourtec® R4.....	119
Figure 51. Zoom sur la disposition des lampes dans les réacteurs	120
Figure 52. Équation générale du couplage d'Ullmann pour la synthèse de triarylamines	124
Figure 53. Mécanisme proposé de la réaction de couplage d'Ullmann	124
Figure 54. Équation générale du couplage de Buchwald-Hartwig pour la synthèse de triarylamines	124
Figure 55. Mécanisme proposé de la réaction de Buchwald-Hartwig	125
Figure 56. Triarylamines et diarylamines synthétisées dans la section 3.5 par les couplages d'Ullmann et de Buchwald-Hartwig pour l'étude de l'étendue de la réaction.....	125
Figure 57. Mécanisme proposé pour la réaction de synthèse de carbazoles par désactivation oxydante	135
Figure 58. Régioisomères <i>exo</i> et <i>endo</i> possibles à partir de triarylamines substituées à diverses positions d'un des noyaux aromatiques	137
Figure 59. Structures des triarylamines non symétriques choisies pour l'étude de la régiosélectivité de la réaction de photocyclisation.....	139
Figure 60. Triarylamines synthétisées par les couplages d'Ullmann et de Buchwald-Hartwig contenant les groupements méthoxy et ester de méthyle à diverses positions	140
Figure 61. Triarylamines contenant un hétérocycle ou un halogène en position <i>para</i>	142
Figure 62. Structures de résonances et produits de cyclisation issus du radical cation 326	144
Figure 63. Différents conformères d'une triarylamines non-symétrique	145
Figure 64. Désactivation de la réaction de photocyclisation par le groupement ester de méthyle en position <i>para</i> du 4-(diphénylamine)benzoate de méthyle (318).....	147

Figure 65. Structures de résonances et produit de cyclisation issu du radical cation 334	149
Figure 66. Mécanisme proposé pour la réaction de photocyclisation de diarylamines en présence ou absence d'oxydant	153
Figure 67. Représentation des orbitales moléculaires impliquées dans la réaction de photocyclisation (électrocyclisation 6π conrotatoire) de diarylamines lors de l'excitation de l'électron par la lumière UV	153
Figure 68. Carbazoles synthétisés à des fins d'étude mécanistiques	154
Figure 69. Synthèse de la glycozoline (357) rapportée par Carruthers	154
Figure 70. Cuvette de quartz contenant le 4-méthoxy- <i>N,N</i> -diphénylaniline (258) avec (gauche) et sans lumière UV (droite)	156
Figure 71. Système en flux continu Vapourtec® R4 combiné au réacteur UV Luzchem® LCZ-5	157
Figure 72. Interactions stériques entre les atomes à la position 4 et 5 des produits <i>endo</i> 324 et 325	160
Figure 73. Mécanisme proposé de photodéshalogénéation réductrice des dérivés halogénés 322 et 259 dans le THF	164
Figure 74. Mécanisme alternatif proposé de photodéshalogénéation réductrice dans le THF des dérivés halogénés 322 et 259	165
Figure 75. Exemples de triarylamines à tester dans l'étude de régiosélectivité	167
Figure 76. Photocatalyseurs de fer (II) connus de type $[\text{Fe}(\text{N-N})_3]$ avec divers contre-anions.	169
Figure 77. Structure du Téflon® AF-2400	178
Figure 78. Représentation graphique du réacteur «tube dans tube» développé par Ley	178
Figure 79. Représentation du réacteur «tube dans tube» utilisé par Leadbeater	179
Figure 80. Montage expérimentale du flux continu Vapourtec® R4 avec le réacteur gaz-liquide complet (gauche) et rapproché (droite)	180
Figure 81. Réduction des ligands diamines 2,2'-bipyridine et 1,10-phénanthroline ainsi que l'oxydation du photocatalyseur $[\text{Fe}(\text{phen})_3]^{2+}$ 394 lors de l'absorption de la lumière visible	182
Figure 82. Mécanisme proposé de la réaction avec le photocatalyseur $[\text{Fe}(\text{phen})_3](\text{NTf}_2)_2$ 393	188
Figure 83. Mécanisme alternatif proposé de la réaction avec le photocatalyseur $[\text{Fe}(\text{phen})_3](\text{NTf}_2)_2$ 393	189
Figure 84. Utilisation de la <i>N</i> -benzyl- <i>N</i> -phénylaniline (405) pour l'évaluation du système $[\text{Fe}(\text{phen})_3](\text{NTf}_2)_2$ 393 /O ₂ pour la synthèse de carbazole (171)	190
Figure 85. Mécanisme proposé de la décomposition du dérivé benzylédiphénylamine 406	190

Figure 86. Formation des dérivés benzyles par alkylation de la diphenylamine.....	192
Figure 87. Formation des dérivés benzyles par amidation de la diphenylamine suivie d'une réduction	193
Figure 88. Mécanisme du clivage du groupement 2-nitrobenzyle de la <i>N</i> -(2-nitrobenzyl)- <i>N</i> - phenylaniline (427)	197
Figure 89. Influence du groupement R dans le mécanisme proposé de la décomposition de dérivés benzyles de la diphenylamine 406	198
Figure 90. Modèle de molécules proposées pour augmenter l'efficacité de dérivés benzyles dans la réaction de photocyclisation avec le système [Fe(phen) ₃](NTf ₂) ₂ 393 /O ₂	199
Figure 91. Réactions chimiques possibles entre l'oxygène singulet et des alcènes.....	202
Figure 92. Réaction proposée pour le piégeage de l'oxygène singulet dans le système [Fe(phen) ₃](NTf ₂) ₂ 393 /O ₂	202
Figure 93. Utilisation d'un photocatalyseur et de la lumière visible en flux continu pour la synthèse de 6-phénylphénanthridine (15) à partir de l'imine 14	204

Liste des schémas

Schéma 1. Photocyclisation oxydante de dérivés stilbène substitués 7 dans la synthèse de phénanthrènes substitués 8	31
Schéma 2. Photocyclisation oxydante du dérivé stilbène 9 pour la synthèse du 9-phénylphénanthrène (10)	31
Schéma 3. Photocyclisation éliminatrice du stilbène 11 pour la synthèse du phénanthrène (12).....	31
Schéma 4. Photocyclisation oxydante de l'imine 14 pour la synthèse de la phénanthridine 15	32
Schéma 5. Synthèse du phénanthrène 17 par photocyclisation oxydante du dérivé stilbène 16 pour la synthèse du multicaulin (18).....	32
Schéma 6. Réaction de cycloaddition [2+2] entre le maléimide (65) et le 1-hexyne (66) pour la formation du cyclobutène 67	48
Schéma 7. Formation du complexe [CpRu(MeCN) ₃]PF ₆ 69 à partir du complexe [CpRu(C ₆ H ₆)]PF ₆ 68 ..	48
Schéma 8. Synthèse diastéréosélective d'époxyde 93 en utilisant le (<i>P</i>)-2-cyano[7]hélécène (92)	57
Schéma 9. Réaction de photocyclisation UV oxydante du [14]hélécène (100)	59
Schéma 10. Comparaison de la réaction de photocyclisation UV du stilbène 102 dans la synthèse de 103 par l'utilisation de (±)-2-méthylloxirane (101)/iode stœchiométrique (droite) avec la réaction utilisant le système air/iode catalytique (gauche).....	60
Schéma 11. Problèmes de photocyclisation UV oxydante de 106 en [5]hélécène (78).....	61
Schéma 12. Incorporation de brome comme auxiliaire dans la photocyclisation UV de 111 pour la synthèse de 78	62
Schéma 13. Utilisation de la réaction de Diels-Alder comme étape-clé dans la synthèse de 115	63
Schéma 14. Amélioration de la réaction de Diels-Alder comme étape-clé dans la synthèse de 117 par l'utilisation de 116 comme diène.....	63
Schéma 15. Synthèse du [5]hélécène (78) par l'utilisation d'un couplage de type benzylique démontré par le groupe de Gingras	64
Schéma 16. Utilisation de palladium dans la réaction de C-H arylation double dans la synthèse de 122	64
Schéma 17. Réaction de métathèse de fermeture de cycle dans la synthèse du [5]hélécène (78)	65
Schéma 18. Réaction de cycloisomérisation de type [2+2+2] au cobalt ou catalysée au nickel pour la synthèse de 78 à partir de 126	66

Schéma 19. Réaction de cycloisomérisation de type [2+2+2] catalysée au cobalt ou catalysée au nickel pour la synthèse de 78 à partir de 127	67
Schéma 20. Réaction de cycloisomérisation de type [2+2+2] catalysée au cobalt pour la synthèse de 78 à partir de 129	67
Schéma 21. Réaction de cycloisomérisation de type [2+2+2] catalysée au platine pour la synthèse de 78	68
Schéma 22. Réaction radicalaire dans la synthèse de 78	68
Schéma 23. Produits générés lors de la photocyclisation UV de 106	69
Schéma 24. Synthèse du précurseur stilbène 136 par une réaction de Wittig	71
Schéma 25. Utilisation du catalyseur de cuivre (I) [Cu(DPEphos)(dmp)]BF ₄ 139 généré <i>in situ</i> pour la synthèse du [5]héliène (78) pour une durée de 14 jours	79
Schéma 26. Observation de l'inhibition par le [5]héliène (78) dans la synthèse du [5]héliène (78)..	80
Schéma 27. Synthèse du [5]héliène (78) sur une échelle d'un gramme de précurseur stilbène 136 ...	83
Schéma 28. Synthèse du [5]héliène (78) en flux continu	84
Schéma 29. Dérivés stilbènes testés pour l'étude mécanistique de réaction de photocyclisation utilisant la lumière visible	85
Schéma 31. Synthèse de l'aldéhyde 159 et du bromométhyle 162	88
Schéma 31. Synthèse du 1,2-bis(3-méthoxynaphtalén-2-yl)éthène (157).....	88
Schéma 32. Synthèse du 6,9-diméthoxy[5]héliène (156) par la photocyclisation utilisant la lumière visible	89
Schéma 33. Synthèse du sel de phosphonium 168 à partir de l'alcool 166	92
Schéma 34. Synthèse du précurseur stilbène 170 pour la synthèse du [4]héliène-pyrène hybride 79 par la méthode en ballon conventionnel et en flux continu.....	93
Schéma 35. Formation du carbazole 196 par électrocyclisation de 195 suivie d'une déshydrogénation oxydante.....	101
Schéma 36. Formation du carbazole 199 par l'électrocyclisation de 198 suivie d'une oxydation interne	101
Schéma 37. Formation du carbazole 202 par l'électrocyclisation de 201	101
Schéma 38. Utilisation de la réaction de métathèse de fermeture de cycle pour la synthèse du carbazole 205 à partir de 204	102
Schéma 39. Cycloisomérisation du diène 210 et d'acétylène pour la synthèse du carbazole 211	103

Schéma 40. Synthèse de Cadogan du carbazole (171)	104
Schéma 41. Synthèse de Kürti du carbazole (171)	104
Schéma 42. Synthèse du carbazole (171) par activation d'un lien C-H de l'aminobiphényle 217 catalysée au Pt/C.....	105
Schéma 43. Synthèse du carbazole (171) par la décomposition thermique ou photochimique d'azoturebiaryle 219	106
Schéma 44. Synthèse du carbazole (171) par la décomposition catalysée aux carboxylates de dirhodium (II) d'azoturebiaryle 219	106
Schéma 45. Utilisation du 2-acétoaminobiphényle (221) pour la synthèse du carbazole 222 catalysée au Pd(OAc) ₂ développée par Buchwald	108
Schéma 46. Utilisation du 2-benzylaminobiphényle (224) pour la synthèse du carbazole 225 catalysée au Pd(OAc) ₂ développée par Gaunt	108
Schéma 47. Utilisation du 2-tosylaminobiphényle (227) pour la synthèse du carbazole 211 catalysée au Pd(OAc) ₂ développée par Youn	108
Schéma 48. Utilisation du 2-benzènesulfonylaminobiphényle (229) pour la synthèse du carbazole 230 catalysée au Cu(OTf) ₂ ou sans catalyseur développée par Chang	108
Schéma 50. Double N-arylation de l'aniline (233) par le dibromobiphényle 232 ou le ditriflatebiphényle 235 pour la synthèse du 9-phénylcarbazole (234).....	109
Schéma 50. Synthèse de Fagnou du carbazole (171) par une arylation directe intramoléculaire catalysée au palladium.....	110
Schéma 51. Synthèse monotope de Bedford du N-méthylcarbazole (244) par une amination et une activation C-H consécutive.....	111
Schéma 52. Synthèse monotope d'Ackermann du carbazole (171) par une amination et une activation C-H consécutive.....	111
Schéma 53. Synthèse monotope de Larock du carbazole (171) par le couplage au palladium de benzyne et d'une activation C-H consécutive.....	111
Schéma 54. Synthèse du carbazole (171) par l'utilisation de Pd(OAc) ₂ dans la réaction de couplage oxydatif double de liens C-H et amélioration apportée par Fagnou	112
Schéma 55. Utilisation de Pd(OAc) ₂ en quantité catalytique pour la N-arylation suivie d'un couplage oxydatif double de liens C-H dans la synthèse du carbazole (171).....	113

Schéma 56. Utilisation de la lumière UV dans la synthèse du carbazole (171) à partir de la diphénylamine (250)	113
Schéma 57. Synthèse de la 4-méthyl- <i>N,N</i> -diphénylaniline (257), de la 4-méthoxy- <i>N,N</i> -diphénylaniline (258) et de la 4-iodo- <i>N,N</i> -diphénylaniline (259) par couplage d'Ullmann.....	126
Schéma 58. Synthèse de la 2,4,6-triméthyl- <i>N,N</i> -diphénylaniline (260) par couplage de Buchwald-Hartwig.....	126
Schéma 59. Synthèse de la tris(4-méthoxyphényl)amine (261) par couplage double de Buchwald-Hartwig.....	127
Schéma 60. Synthèse de la <i>N,N</i> -diphénylpyridin-2-amine (262) et de la <i>N,N</i> -diphénylpyrimidin-5-amine (263) par le couplage de Buchwald-Hartwig.....	127
Schéma 61. Synthèse de la <i>N</i> -méthyl- <i>N</i> -phénylaniline (264) et la <i>N</i> -éthyl- <i>N</i> -phénylaniline (265) par alkylation de la diphénylamine (250).....	128
Schéma 62. Synthèse de la <i>N</i> -phényl- <i>N</i> - <i>iso</i> -propylaniline (266) par couplage double de Buchwald-Hartwig.....	128
Schéma 63. Synthèse de la 1-phényl-1,2,3,4-tétrahydroquinoline (270) par couplage de Buchwald-Hartwig.....	128
Schéma 64. Synthèse de la 4-méthyl- <i>N</i> -méthyl- <i>N</i> -phénylaniline (268) et de la 4-méthoxy- <i>N</i> -méthyl- <i>N</i> -phénylaniline (269) par le couplage de Buchwald-Hartwig	129
Schéma 65. Synthèse de la <i>N</i> -méthyl- <i>N</i> -phénylpyridin-2-amine 270 et de la <i>N</i> -méthyl- <i>N</i> -phénylpyrimidin-5-amine 271 par le couplage de Buchwald-Hartwig	129
Schéma 66. Problème de régiosélectivité lors de la synthèse de carbazoles à partir de 308	138
Schéma 67. Problème de régiosélectivité lors de la synthèse de carbazoles à partir de 311	138
Schéma 68. Problème de régiosélectivité lors de la synthèse de carbazoles à partir de 314	138
Schéma 69. Régiosélectivité observée dans la formation des carbazoles <i>exo</i> 283 et <i>endo</i> 284 à partir de la 4-méthoxy- <i>N,N</i> -diphénylaniline (258).....	139
Schéma 70. Synthèse de la 3-méthoxy- <i>N,N</i> -diphénylaniline (317) par couplage de Buchwald-Hartwig	140
Schéma 71. Synthèse du 4-aminobenzoate de méthyle (318) et du 3-aminobenzoate de méthyle (319) par couplage de Buchwald-Hartwig double.....	141
Schéma 72. Synthèse de la 4-bromo- <i>N,N</i> -diphénylaniline (322) par substitution électrophile	142
Schéma 73. Synthèse de dérivés chlorés de carboline par photocyclisation UV	154

Schéma 74. Synthèse de dérivés de carbolines par photocyclisation UV	155
Schéma 75. Formation des carbazoles <i>exo</i> (283) et <i>endo</i> (284) à partir de la photocyclisation oxydante UV de la 4-méthoxy- <i>N,N</i> -diphénylaniline (258)	156
Schéma 76. Synthèse du photocatalyseur [Fe(bpy) ₃](PF ₆) ₂ 383	170
Schéma 77. Synthèse de photocatalyseurs de fer (II) de type [Fe(N-N) ₃](NTf ₂) ₂	170
Schéma 78. Échec de la synthèse du [Fe(dmp) ₃](NTf ₂) ₂ 392 et synthèse du [Fe(phen) ₃](NTf ₂) ₂ 393 ..	171
Schéma 79. Réaction préliminaire de photocyclisation de la triphénylamine (254) pour l'évaluation du catalyseur [Fe(bpy) ₃](NTf ₂) ₂ 389	172
Schéma 80. Réaction de photocyclisation de la triphénylamine (254) avec le catalyseur [Fe(bpy) ₃](NTf ₂) ₂ 389 et l'oxygène comme oxydant	173
Schéma 81. Synthèse de la <i>N</i> -(2-méthylbenzyl)- <i>N</i> -phénylaniline (411) et de la <i>N</i> -(2-chlorobenzyl)- <i>N</i> -phénylaniline (413) par alkylation d'halogénures de benzyle	192
Schéma 82. Réaction de photocyclisation du <i>N</i> -(2-méthylbenzyl)- <i>N</i> -phénylaniline (411) avec le système [Cu(Xantphos)(dmp)](BF ₄) 147 /I ₂	199
Schéma 83. Formation du carbazole (171) à partir de l'azoture de biphényle 219	205
Schéma 84. Formation du 9-phénylarbazole (234) par la photocyclisation UV oxydante en flux continu à partir de la triphénylamine (254)	205
Schéma 85. Synthèse de dérivés du carprofen (463) par la photocyclisation UV oxydante en flux continu à partir de la diarylamine 464	206

Liste des abréviations

Ac	acétyle
ADN	acide désoxyribonucléique
AIBN	azobisisobutyronitrile
atm	atmosphère
ATRA	réaction radicalaire par transfert d'atome
Aq.	aqueux
bimida	1,1'-diméthyl-2,2'-biimidazole
Bn	benzyle
BBBPY	4,4'-di- <i>tert</i> -butyl-2,2'-bipyridine
bpy	2,2'-bipyridine
bpz	2,2'-bipyrazine
Bu	butyle
°C	Celsius
cal	calorie
cat.	catalytique
CCM	chromatographie sur couche mince
Cp	cyclopentadiényle
Cy	cyclohexyle
d	doublet
δ	déplacement chimique
dap	2,9-bis(4-méthoxyphényl)-1,10-phénanthroline
DCM	dichlorométhane
DCE	1,2-dichloroéthane
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
DEL	diode électroluminescente
DMA	diméthylacétamide
DMF	diméthylformamide
DMSO	diméthylsulfoxyde
dmp	2,9-diméthyl-1,10-phénanthroline

DPEphos	(oxydi-2,1-phénylène)bis(diphénylphosphine)
e.e.	excès énantiomérique
équiv.	équivalent
Et	éthyle
FEP	éthylènepropylène fluoriné
g	gramme
GF	groupement fonctionnel
F	fluorescence
h	heure
hν	lumière
HOMO	orbitale moléculaire occupée de plus haute énergie
Hz	hertz
<i>i</i>	iso
IC	conversion interne
IPr	1,3-bis(2,6-di-iso-propylphényl)imidazolylidène
ISC	croisement intersystème
<i>J</i>	constante de couplage
JohnPhos	(2-biphényl)di- <i>tert</i> -butylphosphine
LiHMDS	bis(triméthylsilyl)amidure de lithium
LUMO	orbitale moléculaire vacante de plus basse énergie
m	multiplet
<i>m</i>	méta
Me	méthyle
MeCN	acétonitrile
mg	milligramme
min	minute
mL	millilitre
MLCT	transfert de charge métal-ligand
mmol	millimole
mol %	pourcentage molaire
MS	tamis moléculaire

MeOBPY	4,4'-diméthoxy-2,2'-bipyridine
NBS	N-bromosuccinimide
NHC	carbène N-hétérocyclique
nm	nanomètre
NMI	N-méthylimidazole
NMP	N-méthylpyrrolidinone
<i>o</i>	ortho
<i>o</i> -DCB	1,2-dichlorobenzène
OAc	acétate
OLED	diode électroluminescente organique
Oxone	hydrogénopersulfate de potassium
P	phosphorescence
PFA	alcoyalcane perfluoré
Ph	phényle
phen	1,10-phénantroline
ppy	2-phénylpyridine
Piv	pivaloyle
PTFE	polytétrafluoroéthylène
pypyr	2-(pyridine-2-yl)pyrimidine
<i>q</i>	quadruplet
R	groupement général
RMN	résonance magnétique nucléaire
σ	sigma
<i>s</i>	singulet
SET	transfert monoélectronique
<i>t</i>	triplet
<i>t</i>	tert
t.p.	température pièce
Tf	trifluorométhanesulfonyle (triflate)
THF	tétrahydrofurane
TFA	acide trifluoroacétique

TMS	triméthylsilyle
Ts	tosyle
UV	ultraviolet
UICPA	union internationale de chimie pure et appliquée
Vis	visible
Xantphos	4,5-bis(diphénylphosphino)-9,9-diméthylxanthène
XPhos	2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphényle

À mes parents, Diego et Magdalena.

Remerciements

Pour commencer, je tiens à remercier du fond de mon cœur mon directeur de recherche, Shawn Kevin Collins. Tu m'as accepté dans ton groupe malgré des circonstances peu communes. Ton imagination et ta passion pour la chimie m'ont toujours motivé dans ma recherche. Tes encouragements m'ont permis de passer à travers toutes ces années de recherche. Tu es non seulement un professeur de haut niveau mais aussi une personne d'une grande humanité. Merci pour tous les moments que tu as pris pour m'écouter et me consoler.

Je voudrais remercier tous les membres actuels du groupe Collins. Mike, tu es le senior du groupe et tu as toujours eu du temps pour répondre à mes questions d'organométallique et d'inorganique. Anne-4, merci pour toutes les conversations que nous avons eues et de remplir le groupe de ta joie de vivre. Mylène, je chérie notre amitié et je te serai toujours reconnaissant d'avoir activement corrigé ma thèse de ses nombreuses fautes d'orthographe. Mad Dawg, un gros merci parce qu'à travers toi, j'ai pu voyager partout dans le monde. Jeff, tu es devenu un grand ami pour moi et ta rigueur dans ton travail est un exemple pour tous. Antoine et Junior, je vous passe le flambeau de la photochimie, que vous puissiez faire rayonner ce projet pour bien des années encore.

Je voudrais remercier les membres passés du groupe Collins, Phil, Marie-Ève, Tatiana et aux stagiaires. Un merci spécial à Youssouf mon stagiaire Malien, à Émilie pour la lecture de la thèse et à Anna pour toutes ces heures tardives à travailler ensemble en compagnie de Juanes!

Un merci aux membres des groupes Charette, Lebel et Schmitzer, et plus particulièrement à Vincent Gauchot et William S. Bechara.

Je tiens aussi à remercier tout le personnel du département de chimie qui ont rendu possible le travail de cette thèse, ainsi que l'Université de Montréal et le Fonds Québécois de la Recherche sur la Nature et les Technologies (FQRNT) pour les bourses d'études.

Merci à tous mes amis qui ont su m'apporter des moments de bonheur malgré un horaire du temps très chargé, plus particulièrement à Nadira Belarbi.

Un merci spécial à toute la communauté de mon église, soit l'église évangélique baptiste de Pointe-Aux-Trembles qui m'a vu grandir, persévérer dans mes études et qui m'a soutenu par la prière.

Je finirai en remercier ma famille qui m'a soutenu inconditionnellement dans tous mes projets. Vous avez été une source d'inspiration, de courage et de persévérance au travers de mes études. Une nouvelle ère commence pour notre famille.

Merci Dieu pour tout ce que Tu fais dans ma vie.

<<La réalité est si vaste et tellement profonde! Qui la comprendra totalement? Alors je me suis consacré à l'étude et à la recherche. J'ai voulu saisir ce qu'est la sagesse et quelle est la raison d'être des événements. J'ai appris qu'être méchant ou sot c'est insensé.>> Ecclésiaste 7:24-25

Chapitre 1. Introduction

1.1 Les principes de la photochimie

La photochimie est une des nombreuses branches de la chimie qui s'intéresse aux effets chimiques de la lumière¹. Cette branche de la chimie faisant intervenir les niveaux électroniques d'une molécule s'est grandement développée au début du 20^{ème} siècle par la contribution de Ciamician, Silber et Paterno². Ainsi, lorsqu'il est question d'une réaction photochimique, elle débute par l'absorption d'un photon par une molécule **A** générant son état excité **A***. Puis, l'état excité de la molécule peut se désactiver par divers processus. Le premier est une désactivation non-radiative où l'énergie absorbée est perdue sous forme de chaleur. Le deuxième est une désactivation radiative où un photon de plus basse énergie est émis. Le troisième est un changement dans l'état excité de la molécule, soit de **A*** à **A****. Le quatrième est un transfert d'énergie à une autre molécule, soit de **A*** à **A + B***. Le dernier processus est le processus qui mène à une réaction chimique de **A** à **C** (Figure 1).

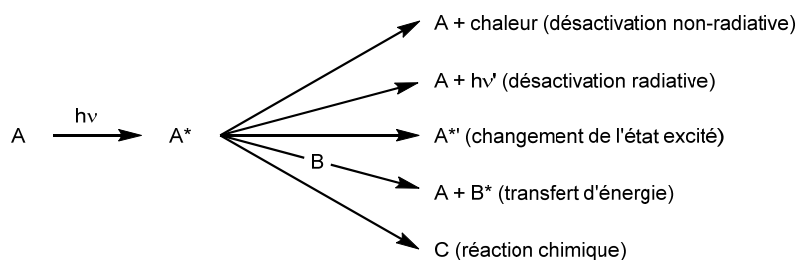


Figure 1. Processus de désactivation à la suite de l'absorption d'un photon par une molécule

Les processus de désactivation d'une molécule à l'état excité peuvent être illustrés à l'aide du diagramme de Jablonski (Figure 2)³. À l'état électronique fondamental singulet **S₀**, la molécule absorbe un photon pour atteindre un niveau excité plus haut en énergie, c'est-à-dire qu'une molécule passe d'un état fondamental à un état excité **S_n**. Puis, par conversion interne (*IC*), la molécule perd de

¹ Définition de l'UICPA: <http://goldbook.iupac.org/P04588.html> consulté le 15 juillet 2014.

² a) Heindel, N. D.; Pfau, M. A. *J. Chem. Ed.* **1965**, *42*, 383-386. b) Nebia, G.; Kauffman, G. B. *Chem. Educator* **2007**, *12*, 362-369.

³ Arnold, D. R.; Baird, N. C.; Bolton, J. R.; Brand, J. C. D.; Jacobs, P. W. M.; de Mayo, P.; Ware, W. R. *Photochemistry - An Introduction* 1974, Academic Press, Inc., London, Ontario, pp. 1-32.

l'énergie par la relaxation des états vibrationnels et elle atteint l'état excité singulet S_1 . À cet état, la molécule peut dégager son énergie sous forme de photon pour retourner à l'état fondamental singulet S_0 par la fluorescence (F). La molécule peut aussi aller à l'état triplet T_1 par croisement intersystème (ISC). La désactivation radiative à cet état est la phosphorescence.

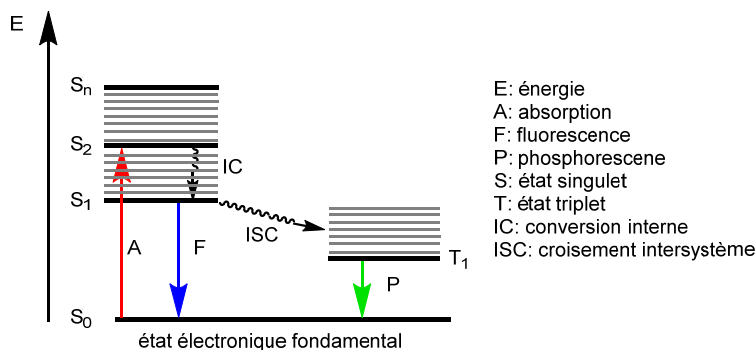


Figure 2. Diagramme de Jablonski

De manière générale, une réaction photochimique a lieu lorsqu'un réactif peut absorber la lumière visible ou UV afin d'atteindre son état excité. Cette absorption de lumière donne accès à une réactivité différente à partir des mêmes molécules par rapport aux réactions thermiques⁴. Par exemple, dans une réaction photochimique, des produits thermodynamiquement défavorisés seront formés, des barrières d'activation élevées seront franchies en peu de temps et certaines réactions seront uniquement accessibles de cette façon. Ainsi, l'utilisation de la lumière UV en synthèse organique a pris son envol durant les années 50. Ceci a mené à l'utilisation de la photochimie dans la synthèse totale de divers produits naturels⁵.

Il est important de dire qu'il faut considérer certains paramètres lorsqu'une réaction photochimique doit être faite en laboratoire. Tout d'abord, il faut déterminer quelle source lumineuse sera utilisée pour générer la lumière UV. Bien que le soleil soit une source de lumière gratuite, elle n'est pas appropriée pour le travail en laboratoire. Il existe aussi les lasers qui sont monochromatiques et de haute intensité, mais qui n'irradient qu'une petite surface. Ceci n'est pas pratique en termes de synthèse organique. Le juste milieu se trouve avec les lampes de mercure. Il y a les lampes de mercure à basse, moyenne et haute pression. Ainsi, différentes longueurs d'onde

⁴ Turro, N. J. *Modern Molecular Photochemistry* 1978, The Benjamin/Cummings Publishing Co., Inc, Don Mills, Ontario, pp. 1-16.

⁵ a) De Keukeleire, D.; He, S.-L. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 359-380. b) Hoffmann, N. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 1052-1103. c) Bach, T.; Hehn, J. P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 1000-1045.

peuvent être obtenues selon le type de lampe. De plus, il faut considérer le fait que ces lampes peuvent dégager beaucoup de chaleur et un moyen de réfrigération doit être employé pour maintenir le mélange réactionnel à température ambiante. Aussi, l'utilisation de lumière UV implique un désavantage au niveau de la verrerie utilisée. En effet, la verrerie de laboratoire est faite de Pyrex et ce matériel absorbe fortement la lumière ayant des longueurs d'ondes plus petites que 300 nm. Ainsi, de la verrerie en quartz doit être utilisée pour laisser passer la lumière de haute énergie, mais ce matériel est beaucoup plus cher⁶. Également, plusieurs de ces réactions photochimiques UV sont faites dans des contenants de petits volumes, ce qui limite l'application de ces réactions à des grandes échelles de produit et ceci constitue un grand désavantage en synthèse organique. Enfin, il faut un équipement pour protéger les yeux. Tous ces paramètres pris en considération font que le moyen le plus répandu de faire des réactions photochimiques avec la lumière UV se fait à l'aide des puits d'immersion (Figure 3). La lampe de mercure est directement plongée dans un puits d'immersion qui contient le mélange réactionnel. Pour éviter que la température augmente, de l'eau froide circule autour du puits et ceci maintient la température du mélange autour de la température pièce.

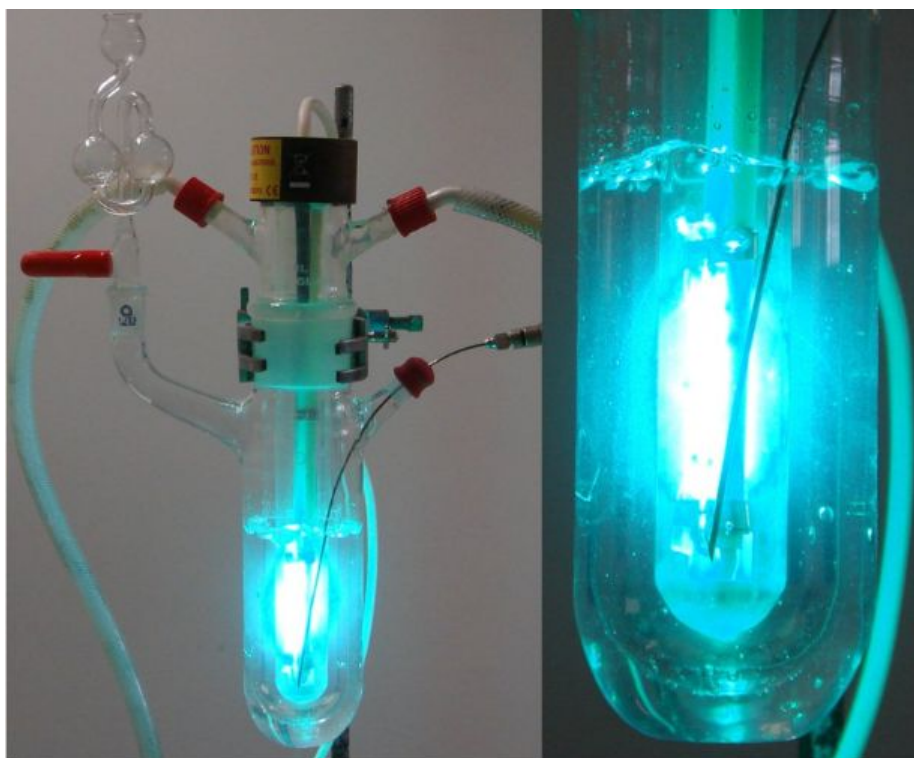


Figure 3. Lampe de mercure dans un puits d'immersion

⁶ Cowan, D. O.; Drisko, R. L. *Elements of Organic Photochemistry* 1976, Plenum Press, New York, pp. 48-52.

1.2 La réaction de Mallory

Les différentes réactions photochimiques qui utilisent la lumière UV peuvent être classées selon les groupements fonctionnels qui réagissent. Ainsi, il y a les réactions impliquant les alcènes, les composés aromatiques et les groupements carbonyles, principalement⁷. La photochimie des alcènes se divise en d'autres catégories, notamment les réactions d'isomérisation, les réactions électrocycliques, les réactions sigmatropiques et les réactions de cycloaddition⁸. En particulier, les réactions d'électrocyclisation 6π , soit des hexatriènes ou des alcènes liés à des noyaux aromatiques, ont été utilisées pour la synthèse de produits naturels tels que la santiagonamine (**1**)⁹, la dicentrine (**2**)¹⁰ et l'ellipticine (**3**)¹¹ (Figure 4).

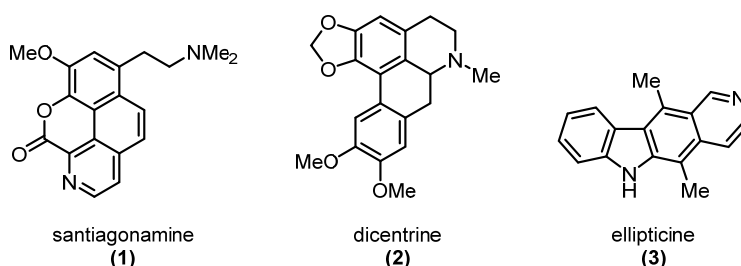


Figure 4. Exemples de produits naturels synthétisés par la réaction d'électrocyclisation 6π

Les électrocyclisations 6π d'un motif hexatriène sont possibles en conditions thermiques ou photochimiques. En conditions thermiques, ce sont les orbitales moléculaires HOMO qui sont sollicitées. Lorsque la lumière UV est irradiée, un électron est excité vers la LUMO et le processus d'électrocyclisation est conrotatoire. Ainsi, le produit de départ **4** forme la nouvelle liaison C-C grâce à la lumière UV pour former le composé dihydro **5** (Figure 5). Cet intermédiaire est peu stable et la réaction est réversible. Toutefois, en présence d'un oxydant, le produit **6** est obtenu. Ainsi, cette réaction est une photocyclisation oxydante. La stéréochimie de la cyclisation peut être déterminée par l'analyse des orbitales moléculaires impliquées¹². Le système de six électrons est constitué de six atomes et il en résulte six orbitales moléculaires. Puis, la HOMO et la LUMO du système sont

⁷ Coyle, J. D. *Introduction to Organic Photochemistry* 1986, John Wiley & Sons Ltd., Great Britain, pp. 1-39.

⁸ Coyle, J. D. *Introduction to Organic Photochemistry* 1986, John Wiley & Sons Ltd., Great Britain, pp. 40-76.

⁹ Markey, M. D.; Fu, Y.; Kelly, T R. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3255-3257.

¹⁰ Cava, M. P.; Stern, P.; Wakisaka, K. *Tetrahedron* **1973**, *29*, 2245-2249.

¹¹ Ishikura, M.; Hino, A.; Yaginuma, T.; Agata, I.; Katagiri, N. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 193-207.

¹² Woodward, R. B.; Hoffmann, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1969**, *8*, 781-853.

déterminées à partir de ces orbitales moléculaires. Lorsque le système est excité par la lumière UV, un électron passe de la HOMO à la LUMO. Par conséquent, ce sont les orbitales de la LUMO qui sont impliquées dans la cyclisation, plus précisément l'électrocyclisation 6π photochimique. Aussi, il est possible de dire que la réaction est conrotatoire, soit que les orbitales tournent dans le même sens, pour mener à la formation du nouveau lien C-C en observant les orbitales aux extrémités de la LUMO (Figure 5).

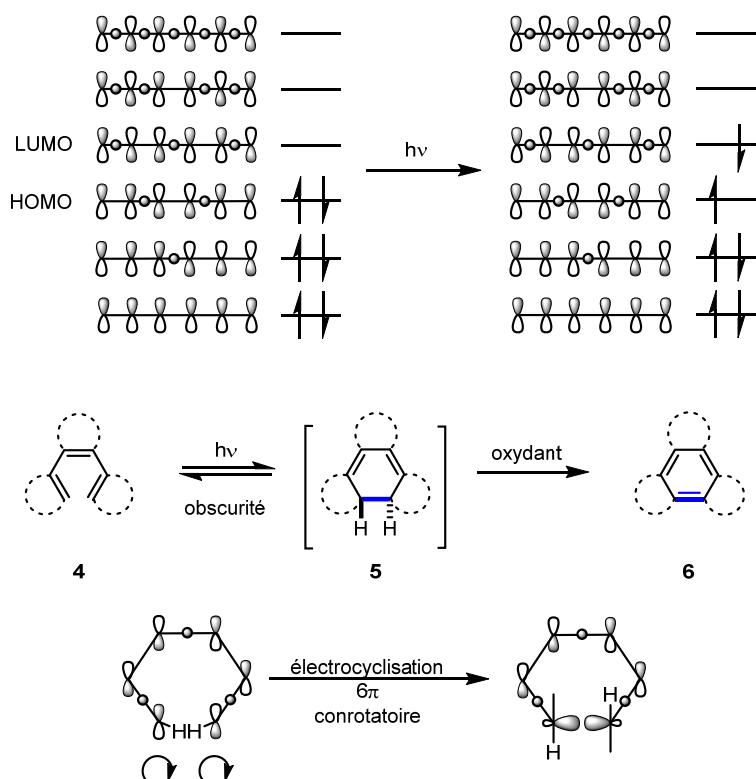


Figure 5. Représentation des orbitales moléculaires impliquées dans la réaction de photocyclisation oxydante (électrocyclisation 6π conrotatoire) d'hexatriènes lors de l'excitation de l'électron par la lumière UV

La photocyclisation oxydante des stilbènes a été découverte lors d'études d'isomérisations photochimiques de ceux-ci¹³. Puis, le groupe de recherche de Mallory a rendu cette réaction utile en synthèse organique par l'utilisation de l'iode comme oxydant¹⁴. Leurs études portaient sur l'effet de la

¹³ Buckles, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 1040-1041.

¹⁴ a) Mallory, F. B.; Wood, C. S.; Gordon, J. T.; Lindquist, L. C.; Savitz, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 4361-4362. b) Mallory, F.B.; Wood, C. S.; Gordon, J. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 3094-3102.

substitution des dérivés de stilbène¹⁵ ainsi que la sur synthèse de phénanthrènes substitués **8** à partir de stilbènes substitués **7** (Schéma 1)¹⁶. De plus, cette méthode a permis la synthèse de quelques grammes de 9-phénylphénanthrène (**10**) à partir du triphényléthylène **9** (Schéma 2)^{17,18}. Aussi, ils ont montré que des substituants en position *ortho* de dérivés stilbènes peuvent être éliminés afin de réaromatiser le produit final. Dans ces conditions, un oxydant externe n'est plus nécessaire. Par exemple, le dérivé stilbène avec le groupement méthoxy **11** produit le phénanthrène (**12**) par l'élimination de MeOH de l'intermédiaire **13** dans des conditions acides (Schéma 3)¹⁹.

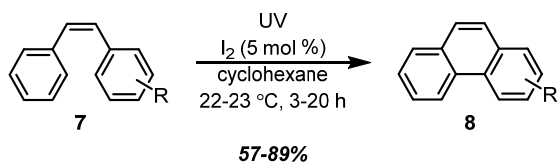


Schéma 1. Photocyclisation oxydante de dérivés stilbène substitués **7** dans la synthèse de phénanthrènes substitués **8**

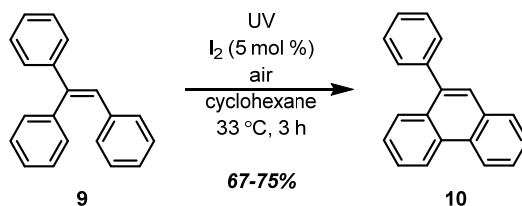


Schéma 2. Photocyclisation oxydante du dérivé stilbène **9** pour la synthèse du 9-phénylphénanthrène (**10**)

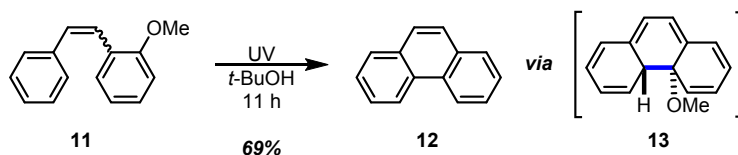


Schéma 3. Photocyclisation éliminatrice du stilbène **11** pour la synthèse du phénanthrène (**12**)

¹⁵ Mallory, F. B.; Mallory, C. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6041-6048.

¹⁶ Mallory, F.B.; Wood, C.S. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 3374-3377.

¹⁷ Mallory, F. B.; Wood, C. S. *Org. Synth.* **1965**, *45*, 91-94.

¹⁸ Pour une revue sur la synthèse des phénanthrènes, voir: Floyd, A. J.; Dyke, S. F.; Ward, S. E. *Chem. Rev.* **1976**, *76*, 509-562.

¹⁹ Mallory, F. B.; Rudolph, M. J.; Oh, S. M. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4619-4626.

Par la suite, le groupe de Mallory a testé les conditions de photocyclisation oxydante sur des systèmes similaires au stilbène. En effet, dans un stilbène, c'est une double liaison qui fait le lien entre les deux noyaux aromatiques. De ce fait, la double liaison a été remplacée par d'autres groupements. Par exemple, la double liaison C=C est remplacée par une imine, C=N. Ainsi, il est possible de synthétiser dans les conditions réactionnelles la phénanthridine **15** à partir de l'imine **14** (Schéma 4)²⁰.

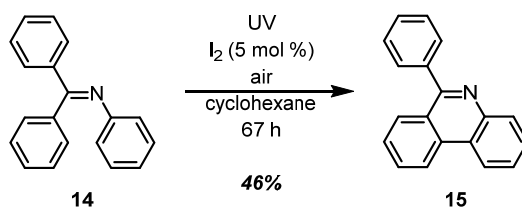


Schéma 4. Photocyclisation oxydante de l'imine **14** pour la synthèse de la phénanthridine **15**

Également, le groupe de Mallory a popularisé la photocyclisation oxydante de dérivés de stilbène pour générer des composés aromatiques polycycliques ayant divers groupements fonctionnels ou des hétéroatomes entre les deux noyaux aromatiques²¹. De nos jours, cette réaction est encore utilisée pour la formation de lien C-C entre deux noyaux aromatiques. Par exemple, la photocyclisation oxydante du dérivé stilbène **16** forme le phénanthrène **17** qui est le précurseur dans la synthèse du produit naturel multicaulin (**18**) et ce dernier possède une activité antituberculose (Schéma 5)²².

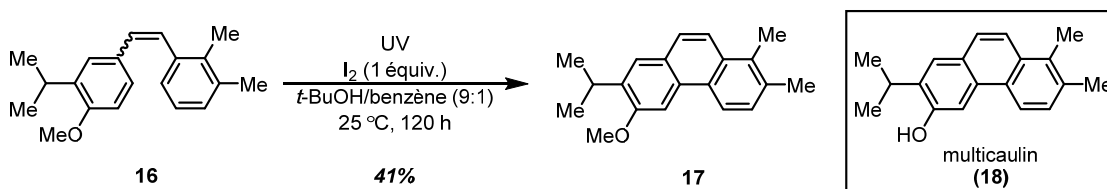


Schéma 5. Synthèse du phénanthrène **17** par photocyclisation oxydante du dérivé stilbène **16** pour la synthèse du multicaulin (**18**)

²⁰ Mallory, F. B.; Wood, C. S. *Tetrahedron Lett.* **1965**, 30, 2643-2648.

²¹ Mallory, F. B.; Mallory, C. W. *Org. React.* **1984**, 30, 1-134.

²² Seçinti, H.; Brumaoglu, S.; Altundaş, R.; Seçen, H. *J. Nat. Prod.* **2014**, 77, 2134-2137.

Enfin, cette méthode a servi notamment à la synthèse du dérivé quinolinium **19**²³, du [5]héliène disubstitué **20**²⁴, du phénacène **21**²⁵ et du polyacène **22**²⁶ (Figure 6).

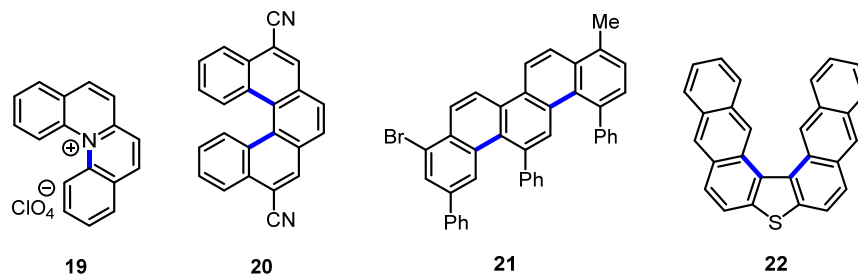


Figure 6. Structures synthétisées récemment par photocyclisation oxydante

²³ Gulakova, E. N.; Berdnikova, D. V.; Aliyev, T. M.; Fedorov, Y. V.; Godovikov, I. A.; Fedorova, O. A. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 5533-5537.

²⁴ Ito, N.; Hirose, T.; Matsuda, K. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2502-2505.

²⁵ Mallory, F. B.; Mallory, C. W.; Regan, C. K.; Aspden, R. J.; Ricks, A. B.; Racowski, J. M.; Nash, A. I.; Gibbons, A. V.; Carroll, P. J.; Bohlen, J. M. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 2040-2045.

²⁶ De, P. K.; Neckers, D. C. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 78-81.

1.3 La chimie photorédox

La lumière est considérée comme un réactif propre selon les principes de la chimie verte²⁷ puisqu'elle ne laisse pas de sous-produits et est pratiquement indéfiniment disponible²⁸. Ainsi, la lumière UV, soit de 200 à 350 nm, est utilisée dans diverses réactions photochimiques appliquées en synthèse totale. Cependant, son utilisation comporte plusieurs désavantages, notamment l'utilisation de verrerie en quartz, d'équipement de protection et de réaction à haute dilution. Ainsi, l'utilisation de lumière visible comme source lumineuse est souhaitable. Pour ce faire, il est possible d'utiliser des complexes de métaux de transition en tant que photocatalyseurs. La combinaison de ces deux éléments a mené au développement du domaine de la chimie photorédox catalysée par la lumière visible qui connaît une popularité grandissante depuis l'année 2008²⁹. Cette chimie s'est développée par l'utilisation de photocatalyseurs tels que le $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]\text{Cl}_2$ **23** et le *fac*- $\text{Ir}(\text{ppy})_3$ **24** (Figure 7). Le complexe métallique de ruthénium polypyridyles $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$ **25** se caractérise par son absorption de lumière dans le domaine du visible, par le temps de vie prolongé de l'état excité et par sa capacité à participer dans des réactions de transfert monoélectronique (SET)³⁰. De plus, il est connu pour ces applications pour le craquage de l'eau³¹, pour la réduction de CO_2 en méthane³², dans les dispositifs optoélectroniques³³ et comme initiateur de réactions de polymérisation³⁴. Lorsque le $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$ **25** absorbe la lumière visible, un électron du ruthénium est excité vers le ligand pour obtenir l'espèce excitée $^*[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$ **26**. Cette transition est nommée transfert de charge métal au ligand (MLCT). Puis,

²⁷ a) Anastas, P. T.; Warner, J. C.; Green Chemistry: Theory and Practice, Oxford University Press: New York, 1998. b) Yoon, T. P.; Ischay, M. A.; Du, J. *Nature Chem.* **2010**, *2*, 527-532.

²⁸ Fagnoni, M.; Dondi, D.; Ravelli, D.; Albini, A. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2725-2756.

²⁹ a) Xuan, J.; Lu, L.-Q.; Chen, J.-R.; Xiao, W.-J. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 6755-6770. b) Hari, D. P.; König, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 4734-4743. c) Schultz, D. M.; Yoon, T. P. *Science* **2014**, *343*, 1239176-1-1239176-9. d) Xuan, J.; Xiao, W.-J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 6828-6838. e) Narayanam, J. M. R.; Stephenson, C. R. J. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 102-113. f) Reckenthäler, M.; Griesbeck, A. G. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 2727-2744. g) Prier, C. K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W. C. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5322-5363. h) Xi, Y.; Yi, H.; Lei, A. *Chem. Commun.* **2013**, *11*, 2387-2403. i) Xie, J.; Jin, H.; Xu, P.; Zhu, C. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 36-48.

³⁰ a) Kalyanasundaram, K. *Coord. Chem. Rev.* **1982**, *46*, 159-244. b) Juris, A.; Balzani, V.; Barigelletti, F.; Campagna, S.; Belser, P.; von Zelewsky, A. *Coord. Chem. Rev.* **1988**, *84*, 85-277. c) Juris, A.; Balzani, V.; Belser, P.; von Zelewsky, A. *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 2175-2182.

³¹ a) Grätzel, M. *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14*, 376-384. b) Meyer, T. J. *Acc. Chem. Res.* **1989**, *22*, 163-170.

³² Takeda, H.; Ishitani, O. *Coord. Chem. Rev.* **2010**, *254*, 346-354.

³³ Kalyanasundaram, K.; Grätzel, M. *Coord. Chem. Rev.* **1998**, *77*, 347-414.

³⁴ Lalevée, J.; Blanchard, N.; Tehfe, M.-A.; Morlet-Savary, F.; Fouassier, J. P. *Macromolecules* **2010**, *43*, 10191-10195.

deux scénarios sont possibles, soit la désactivation réductrice ou la désactivation oxydante. Dans le premier cas, le $^*[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$ **26** peut agir comme un réducteur et être oxydé à $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{3+}$ **27** en donnant un électron au désactivant oxydant **A**. Le $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{3+}$ **27** est un oxydant fort et prend un électron à **D**. Dans le deuxième cas, le $^*[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$ **26** peut agir comme un oxydant et être réduit à $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^+$ **28** en acceptant un électron du désactivant réducteur **D**. Le $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^+$ **28** est un réducteur fort et donne un électron à **A** (Figure 8)³⁵. Ainsi, c'est le photocatalyseur qui absorbe la lumière et non le substrat de la réaction. Enfin, une réaction photoredox produira les mêmes produits qu'une réaction photochimique UV, mais par un mécanisme d'oxydoréduction.

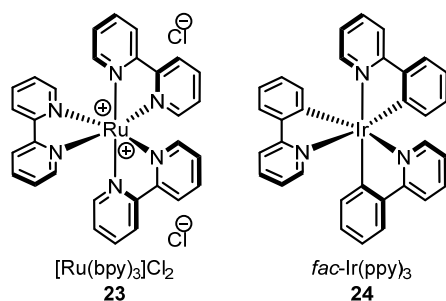


Figure 7. Structure des photocatalyseurs **23** et **24** les plus utilisés en chimie photoredox

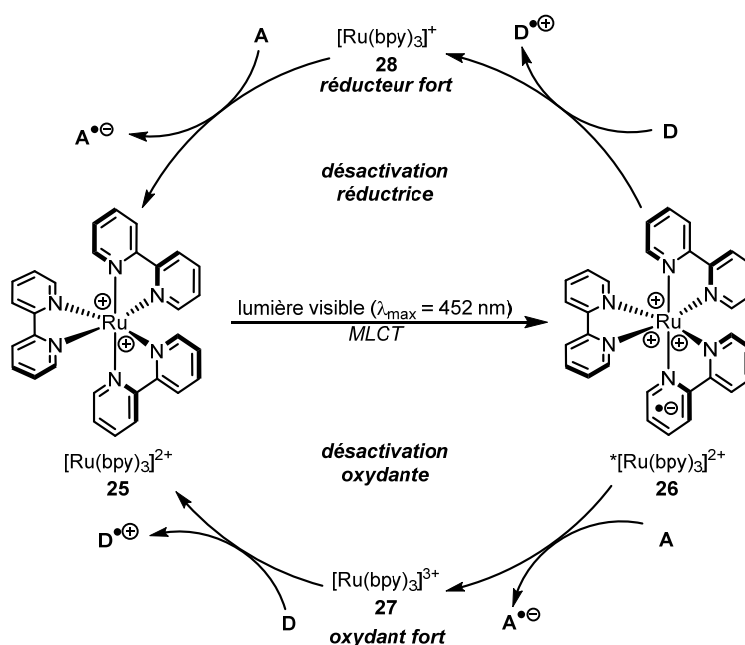


Figure 8. Cycles possibles de désactivation de $^*[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$ **26**

³⁵ Pour plus de détails sur les mécanismes de désactivation du $^*[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$ **29**, voir: Tucker, J. W.; Stephenson, C. R. J. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1617-1622.

Jusqu'à tout récemment, il existait peu d'exemples où les photocatalyseurs, tels que le $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$ **25**, étaient utilisés en synthèse organique³⁶. Le groupe de MacMillan a été l'un des premiers à employer les photocatalyseurs en chimie organique, en 2008. À l'aide de l'organocatalyse³⁷, il a combiné les deux concepts³⁸ pour développer une alkylation asymétrique d'aldéhydes (Figure 9). L'aldéhyde **29** est substitué en α par Y, où Y représente plusieurs groupements tels qu'alkyles, aryles, alcènyles, alcynyles, etc. Le bromure d'alkyle **30** est substitué par des groupements fonctionnels (GF) électroattracteurs tels qu'un diester ou une cétone. Selon le mécanisme proposé, l'organocatalyseur **33** se condense avec l'aldéhyde **29**, et l'énamine **34** résultante réagit avec le radical **35**. Le radical **36** est oxydé par le $*[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$ **26** et génère d'une part l'iminium **37** et d'autre part $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^+$ **28**. Ce dernier oxyde le bromure d'alkyle **30** en formant le radical **35** et le $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$ **25**. Enfin, l'hydrolyse de l'iminium **37** régénère l'organocatalyseur **36** et le produit final **31** (Figure 10). À partir de l'utilisation de l'organocatalyse et de la chimie photorédox, le groupe de MacMillan a développé plusieurs réactions photorédox énantiosélectives telles que la trifluorométhylation³⁹, l' α -benzylation⁴⁰, l' α -arylation C-H d'amines⁴¹, la β -arylation de cétones et d'aldéhydes⁴², l' α -amination d'aldéhydes⁴³, la β -fonctionnalisation de cétones⁴⁴, l' α -arylation d'éthers benzyliques⁴⁵, l'arylation décarboxylante d' α -acides aminés⁴⁶, la β -alkylation d'aldéhydes⁴⁷, le couplage entre des halogénures d'aryles avec un carbone sp^3 α -carboxylé⁴⁸, l' α -vinylation d' α -acides aminés et de *N*-arylamines⁴⁹ et l'addition conjuguée décarboxylante⁵⁰.

³⁶ Pour des exemples en synthèse organique avant 2008, voir: Teplý, F. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2011**, *76*, 859-917.

³⁷ Waser, M. *Asymmetric Organocatalysis in Natural Product Syntheses*, Progress in the Chemistry of Organic Natural Products, *96*, 2012, Springer-Verlag Wien, pp. 7-75.

³⁸ Nicewicz, D.; MacMillan, D. W. C. *Science* **2008**, *322*, 77-80.

³⁹ a) Nagib, D. A.; Scott, M. E.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10875-10877. b) Pharm, P. V. Nagib, D. A.; MacMillan, D. W. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 6119-6122. c) Nagib, D. A.; MacMillan, D. W. C. *Nature* **2011**, *480*, 224-228.

⁴⁰ Shih, H.-W.; Vander, M. N.; Grange, R. L.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13600-13603.

⁴¹ McNally, A.; Prier, C. K.; MacMillan, D. W. C. *Science* **2011**, *334*, 1114-1117.

⁴² Pirnot, M. T.; Rankic, D. A.; Martin, D. B. C.; MacMillan, D. W. C. *Science* **2013**, *339*, 1593-1596.

⁴³ Cecere, G.; König, C. M.; Alleva, J. L.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 11521-11524.

⁴⁴ Petronijevic, F. R.; Nappi, M.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 18323-18326.

⁴⁵ Qvortrup, K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 626-629.

⁴⁶ Zuo, Z.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5257-5260.

⁴⁷ Terrett, J. A.; Clift, M. D.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 6858-6861.

⁴⁸ Zuo, Z.; Ahneman, D.; Chu, L.; Terrett, J.; Doyle, A. G.; MacMillan, D. W. C. *Science* **2014**, *345*, 437-440.

⁴⁹ Noble, A.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 10886-10889.

⁵⁰ Chu, L.; Ohta, C.; Zuo, Z.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 10886-10889.

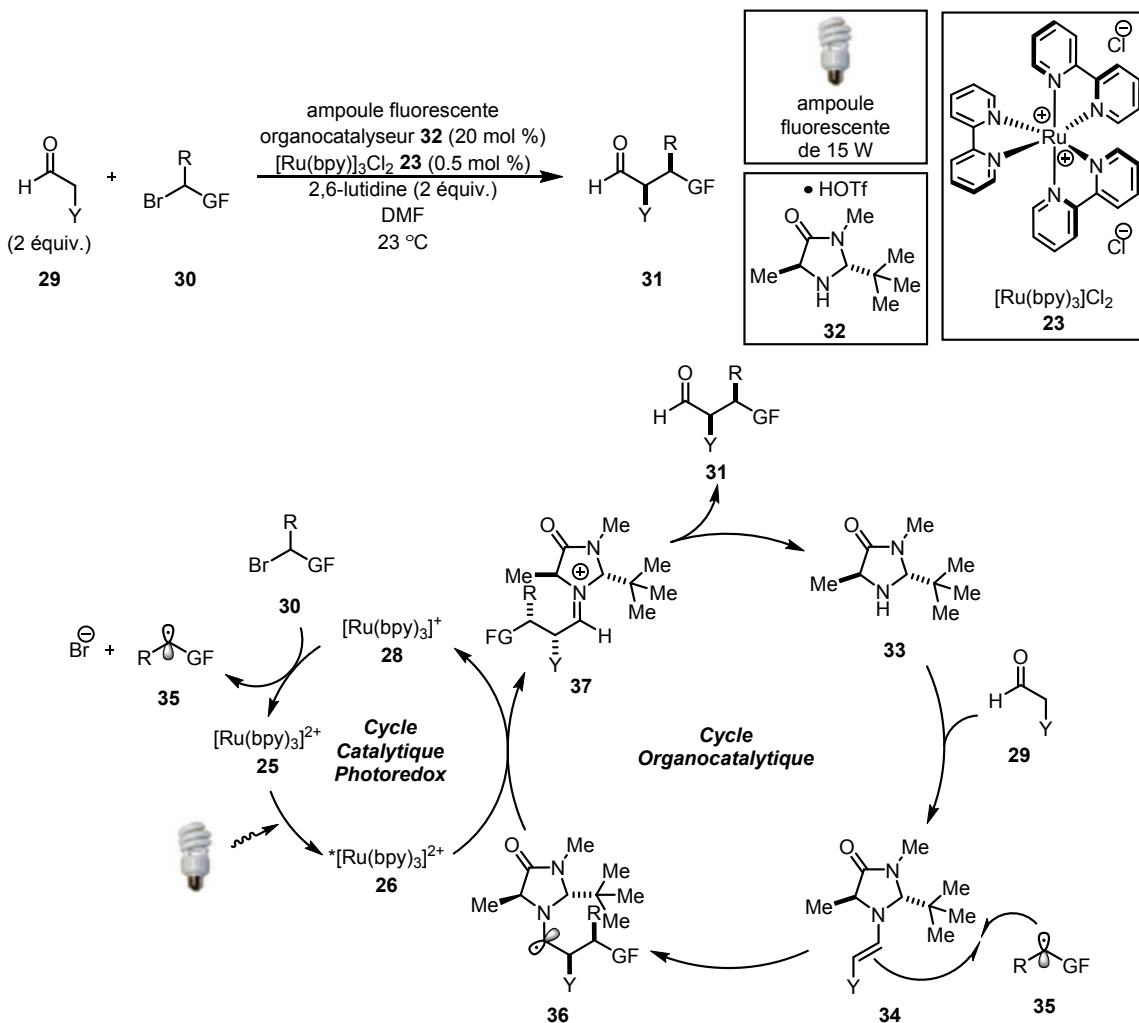


Figure 9. Alkylation asymétrique d'aldéhydes développée par MacMillan par la combinaison de l'organocatalyse et la chimie photorédox ainsi que le mécanisme proposé de la réaction

Parallèlement à la première publication du groupe de MacMillan en photorédox, le groupe de Yoon a publié ses travaux sur la cycloaddition [2+2] d'énones par l'utilisation de photocatalyseurs de ruthénium⁵¹. Le $^* [Ru(bpy)_3]^{2+}$ **26** est réduit à $[Ru(bpy)_3]^+$ **28** par la *i*-PrNEt₂ qui forme **44**. Ensuite, le $[Ru(bpy)_3]^+$ **28** réduit l'énone **40** activée par le lithium pour obtenir l'espèce radicalaire **41** et le $[Ru(bpy)_3]^{2+}$ **25**. Puis, par deux additions radicalaires, l'espèce bicyclique **42** est obtenue. La perte d'un électron et du lithium génère le produit final **39** qui peut contenir des cycles de quatre à six membres ainsi qu'un atome d'oxygène. Ainsi, le mécanisme de la photocatalyse est une désactivation

⁵¹ Ischay, M. A.; Anzovino, M. E.; Du, J.; Yoon, T. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12886-12887.

réductrice (Figure 10). Le groupe de Yoon a, par la suite, développé d'autres réactions intramoléculaires⁵² et intermoléculaires de cette réaction⁵³, ainsi que différentes réactions de cycloadditions de type [3+2]⁵⁴, [4+2]⁵⁵, [2+2+2]⁵⁶, une réaction de cycloaddition [2+2] par désactivation oxydante⁵⁷, une addition de thiols à des oléfines⁵⁸ et d'additions α -amino radical à des accepteurs de Michael⁵⁹.

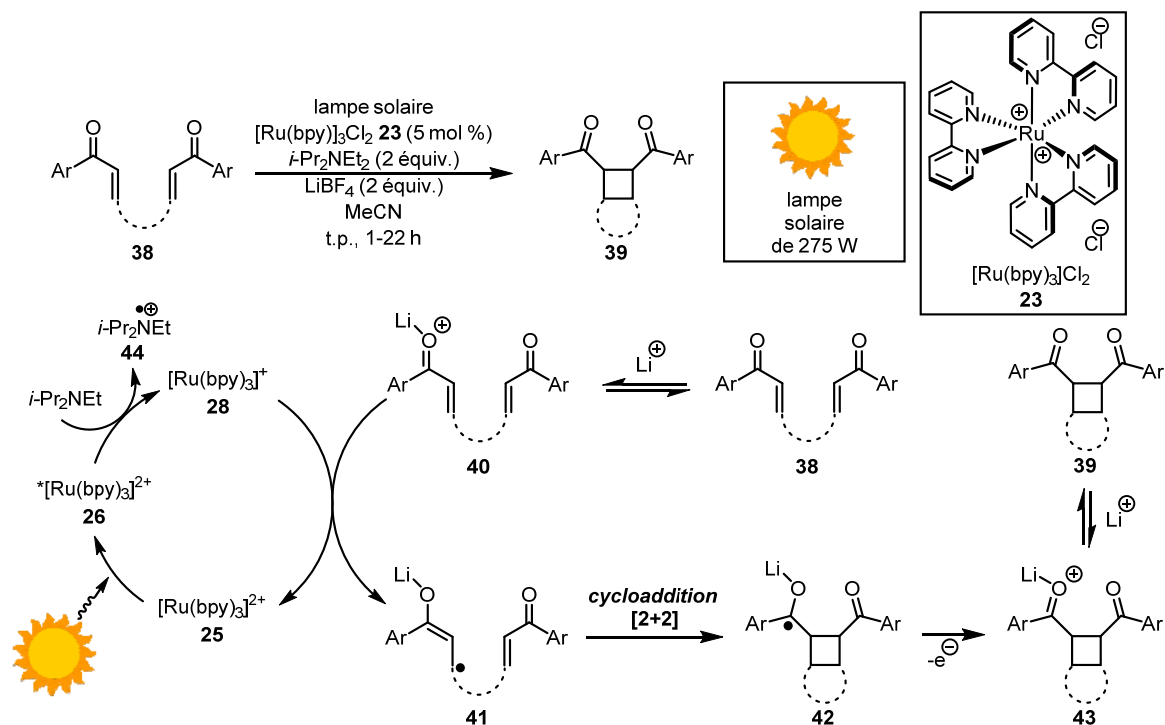


Figure 10. Réaction de cycloaddition [2+2] d'énones développée par Yoon et mécanisme proposé de la réaction

⁵² a) Du, J.; Ruiz Espelt, L.; Guzei, I. A.; Yoon, T. P. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 2115-2119. b) Tyson, E. L.; Farney, E. P.; Yoon, T. P. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1110-1113.

⁵³ Du, J.; Yoon, T. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14604-14605.

⁵⁴ a) Lu, Z.; Shen, M.; Yoon, T. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1162-1164. b) Lu, Z.; Parrish, J. D.; Yoon, T. P. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 4270-4278. c) Blum, T. R.; Zhu, Y.; Nordeen, S. A.; Yoon, T. P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 11056-11059.

⁵⁵ a) Hurtely, A. E.; Cismesia, M. A.; Ischay, M. A.; Yoon, T. P. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 4442-4448. b) Lin, S.; Ischay, M. A.; Fry, C. G.; Yoon, T. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19350-19353. c) Lin, S.; Padilla, C. E.; Ischay, M. A.; Yoon, T. P. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 3073-3076.

⁵⁶ Parrish, J. D.; Ischay, M. A.; Lu, Z.; Guo, S.; Peters, N. R.; Yoon, T. P. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1640-1643.

⁵⁷ a) Ischay, M. A.; Lu, Z.; Yoon, T. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8572-8574. b) Ischay, M. A.; Ament, M. S.; Yoon, T. P. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 2807-2811.

⁵⁸ a) Tyson, E. L.; Ament, M. S.; Yoon, T. P. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 2046-2050. b) Tyson, E. L.; Niemeyer, Z. L.; Yoon, T. P. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 1427-1436.

⁵⁹ Ruiz Espelt, L.; Wiensch, E. M.; Yoon, T. P. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 4107-4114.

Peu de temps après la parution des travaux des groupes de recherche de MacMillan et de Yoon, le groupe de Stephenson a également développé de nouvelles méthodologies en employant les photocatalyseurs de ruthénium et d'iridium. La première contribution du groupe de Stephenson est la réaction de déshalogénéation réductrice sans étain⁶⁰. Dans cette réaction, le $^*[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$ **26** est réduit par la *i*-Pr₂NEt et génère le $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^+$ **28**. Ce dernier réduit le lien carbone-halogène du substrat **45** et forme le radical **48**. Le cation radical **44** de la *i*-Pr₂NEt réagit comme donneur d'hydrogène avec le radical **48** et le produit de réduction **46** est obtenu avec l'iminium **49** (Figure 11). Le groupe de Stephenson a développé, par la suite, plusieurs réactions photorédox telles que la déshalogénéation réductrice⁶¹, l'addition de radicaux intramoléculaire et intermoléculaire⁶², l'addition de nucléophiles à des dérivés d'ions iminium phényle⁶³, la conversion d'alcools en halogénures⁶⁴, la déprotection de groupement *para*-méthoxybenzyle⁶⁵ et la synthèse d'anhydrides symétriques⁶⁶. Cette méthodologie a même été appliquée pour la synthèse de produits naturels⁶⁷.

⁶⁰ Narayanam, J. M. R.; Tucker, J. W.; Stephenson, C. R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8756-8757.

⁶¹ Nguyen, J. D.; D'Amato, E. M.; Stephenson, C. R. J. *Nature Chem.* **2012**, *4*, 854-859.

⁶² a) Tucker, J. W.; Narayanam, J. M. R.; Krabbe, S. W.; Stephenson, C. R. J. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 368-371. b) Tucker, J. W.; Nguyen, J. D. R.; Narayanam, J. M. R.; Krabbe, S. W.; Stephenson, C. R. J. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 4985-4987. c) Furst, L.; Matsura, B. S.; Narayanam, J. M. R.; Tucker, J. W.; Stephenson, C. R. J. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3104-3107. d) Nguyen, J. D.; Tucker, J. W.; Konieczynska, M. D. Stephenson, C. R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 4160-4163. e) Wallentin, C.-J.; Nguyen, J. D.; Finkbeiner, P.; Stephenson, C. R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 8875-8884. f) Tucker, J. W.; Stephenson, C. R. J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5468-5471. g) Keylor, M. H.; Park, J. E.; Wallentin, C. J.; Stephenson, C. R. J. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 4264-4269.

⁶³ a) Condie, A. G.; Gonzalez-Gomez, J. C.; Stephenson, C. R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1464-1465. b) Freeman, D. B.; Furst, L.; Condie, A. G.; Stephenson, C. R. J. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 94-97. c) Dai, C.; Meschini, F.; Narayanam, J. M. R.; Stephenson, C. R. J. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4425-4431.

⁶⁴ Dai, C.; Narayanam, J. M. R.; Stephenson, C. R. J. *Nature Chem.* **2011**, *3*, 140-145.

⁶⁵ Tucker, J. W.; Narayanam, J. M. R.; Shah, P. S.; Stephenson, C. R. J. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 5040-5042.

⁶⁶ Konieczynska, M. D. Dai, C.; Stephenson, C. R. J. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 4509-4511.

⁶⁷ a) Furst, L.; Narayanam, J. M. R.; Stephenson, C. R. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 9655-9659. b) Beatty, J. W.; Stephenson, C. R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 10270-10273.

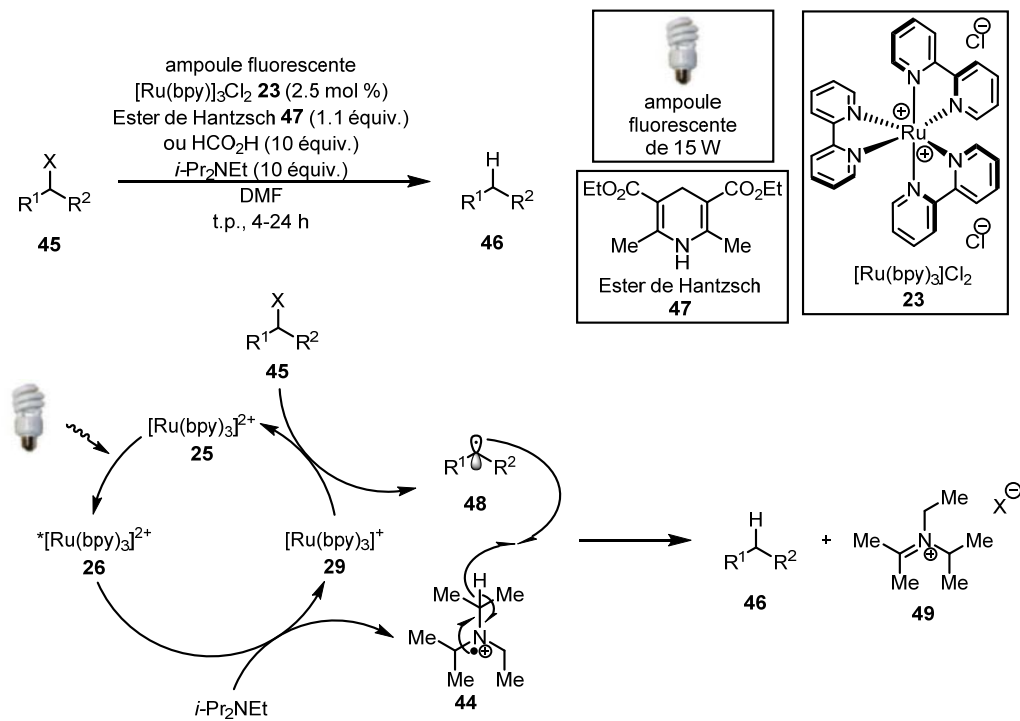


Figure 11. Réaction de déshalogénéation réductrice sans étain développée par Stephenson et mécanisme proposé

En 2012, le groupe de recherche de Reiser a été le premier à utiliser un catalyseur de cuivre (I) $[\text{Cu}(\text{dap})_2]\text{Cl}$ **53** en chimie photorédox⁶⁸ pour des réactions radicalaires par transfert d'atomes (ATRA). En utilisant le ${}^*[\text{Cu}(\text{dap})_2]^+$ **55** obtenu à la suite de l'absorption de lumière par $[\text{Cu}(\text{dap})_2]^+$ **54**, le lien carbone-halogène activé de **51** est clivé pour générer le radical correspondant **57** qui s'additionne sur l'oléfine **50**. Le radical résultant **58** est oxydé par $[\text{Cu}(\text{dap})_2]^{2+}$ **56** et forme un carbocation **59** qui est trappé par un halogénure. Ainsi, le produit final **52** est obtenu et le photocatalyseur $[\text{Cu}(\text{dap})_2]^+$ **54** est régénéré (Figure 12).

⁶⁸ Pirtsch, M.; Paria, Matsuno, T.; Isobe, H.; Reiser, O. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 7336-7340.

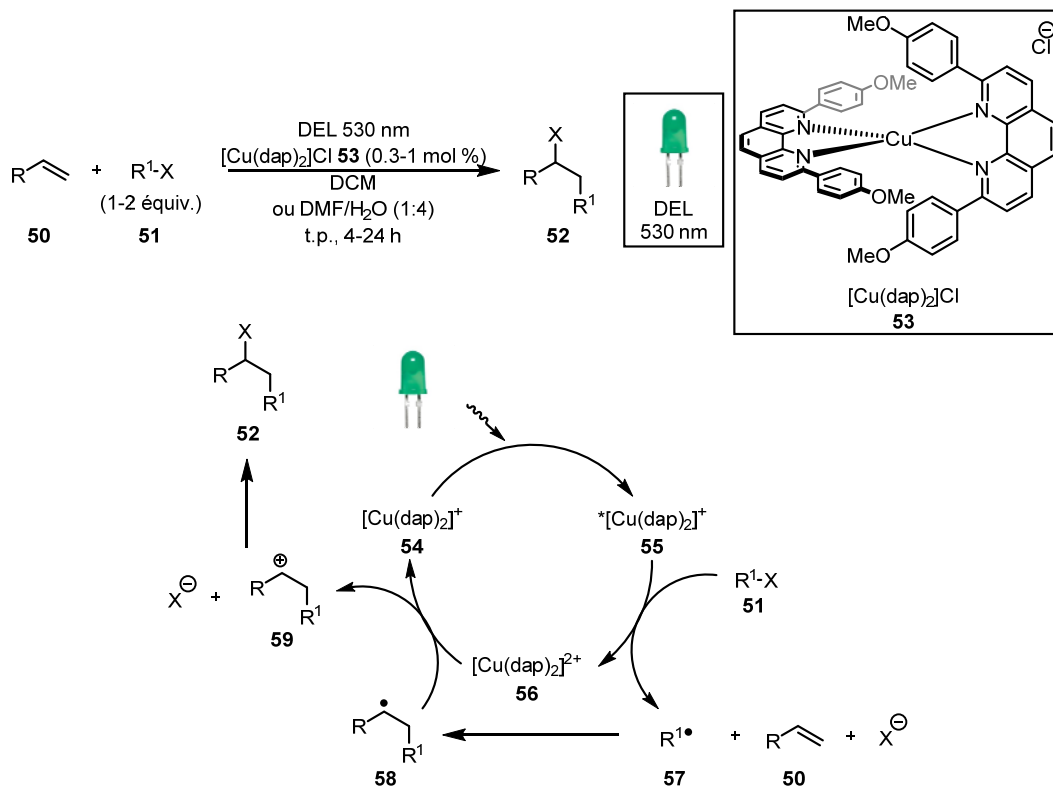


Figure 12. Réaction radicalaire par transfert d'atomes développée par Reiser et mécanisme proposé

La chimie photorédox est également possible avec des photocatalyseurs organiques⁶⁹ tels que l'éosine Y (**60**)⁷⁰, le rose Bengale (**61**)⁷¹, le bleu de méthylène (**62**)⁷², le 9-mésityl-10-méthylacridinium

⁶⁹ Il est aussi possible d'utiliser des photocatalyseurs inorganiques, voir: a) Cherevatskaya, M.; Neumann, M.; Földner, S.; Harlander, C.; Kümmel, S.; Dankesreiter, S.; Pfitzner, A.; Zeitler, K.; König, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 4062-4066. b) Vila, C.; Rueping, M. *Green Chem.* **2013**, *15*, 2056-2059. c) Riente, P.; Adams, A. M.; Alberio, J.; Palomares, E.; Pericàs, M. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 9613-9616.

⁷⁰ a) Prasad Hari, D.; König, B. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 6688-6699. b) Meng, Q.-Y.; Zhong, J.-J.; Liu, Q.; Gao, X.-W.; Zhang, H.-H.; Lei, T.; Li, Z.-J.; Feng, K.; Chen, B.; Tung, C.-H.; Wu, L.-Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 19052-19055. c) Yang, D.-T.; Meng, Q.-Y.; Zhong, J.-J.; Xiang, M.; Liu, Q.; Wu, L.-Z. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 7528-7535. d) Kundu, D.; Ahammed, S.; Ranu, B. C. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1814-1817. e) Yang, X.-J.; Chen, B.; Zheng, L.-Q.; Wu, L.-Z.; Tung, C.-H. *Green Chem.* **2014**, *16*, 1082-1086.

⁷¹ a) Liu, H.; Feng, W.; Kee, C.-W.; Zhao, Y.; Leow, D.; Pan, Y.; Tan, C.-H. *Green Chem.* **2010**, *12*, 953-956. b) Pan, Y.; Kee, C. W.; Chen, L.; Tan, C.-H. *Green Chem.* **2011**, *13*, 2682-2685. c) Fidaly, K.; Ceballos, C.; Falguières, A.; Sylla-Iyarreta Veitia, M.; Guy, A.; Feroud, C. *Green Chem.* **2012**, *14*, 1293-1297. d) Fu, W.; Guo, W.; Zou, G.; Xu, C. *J. Fluorine Chem.* **2012**, *140*, 88-94. e) Gu, X.; Li, X.; Chai, Y.; Yang, Q.; Li, P.; Yao, Y. *Green Chem.* **2013**, *15*, 357-361. f) Yang, X.-J.; Chen, B.; Zheng, L.-Q.; Wu, L.-Z.; Tung, C.-H. *Green Chem.* **2014**, *16*, 1082-1086. g) Li, X.; Gu, X.; Li, Y.; Li, P. *ACS Catal.* **2014**, *4*, 1897-1900. g) Vila, C.; Lau, J.; Rueping, M. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 1233-1238. h) Xiao, T.; Li, L.; Lin, G.; Mao, Z.-W.; Zhou, L. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4232-4235.

⁷² a) Pitre, S. P.; McTiernan, C. D.; Ismaili, H.; Scaiano, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 13286-13289. b) Pitre, S. P.; McTiernan, C. D.; Ismaili, H.; Scaiano, J. C. *ACS Catal.* **2014**, *4*, 2530-2535.

(63)⁷³ et le tétrafluoroborate de 2,4,6-tris(4-méthoxyphényl)pyrylium (64)⁷⁴ (Figure 13). Ainsi, depuis la parution des travaux discutés précédemment, de plus en plus de groupes de recherche ont apporté leur contribution en chimie photorédox en utilisant les photocatalyseurs de ruthénium, d'iridium et de cuivre.

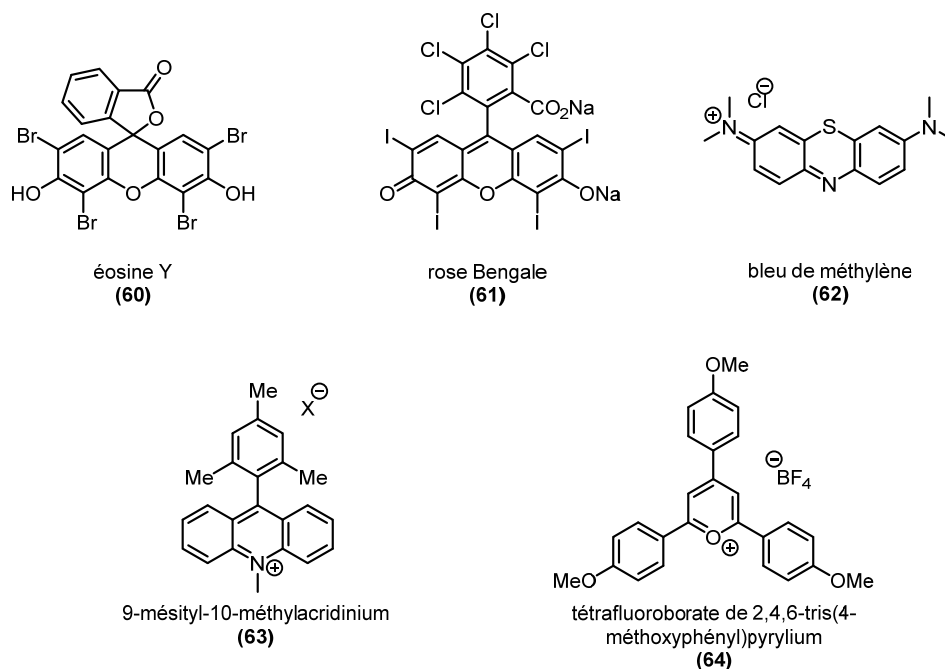


Figure 13. Photocatalyseurs organiques les plus utilisés

⁷³ a) Hamilton, D. S.; Nicewicz, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 18577-18580. b) Grandjean, J.; Nicewicz, D. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 3967-3971. c) Wilger, D. J.; Gesmundo, N. J.; Nicewicz, D. A. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 3160-3165. d) Nguyen, T. M.; Nicewicz, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 9588-9591. e) Perkowski, A. J.; Nicewicz, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 10334-10337. f) Nguyen, T. M.; Manohar, N.; Nicewicz, D. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 6198-6201. g) Wilger, D. J.; Grandjean, J.-M. M.; Lammert, T. R.; Nicewicz, D. A. *Nature Chem.* **2014**, *6*, 720-726. h) Cassani, C.; Bergonzini, G.; Wallentin, C.-J. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4228-4231. i) Xuan, J.; Xia, X.-D.; Zeng, T.-T.; Feng, Z.-J.; Chen, J.-R.; Lu, L.-Q.; Xiao, W.-J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 6198-6201.

⁷⁴ a) Riener, M.; Nicewicz, D. A. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 2625-2629. b) Gesmundo, N. J.; Nicewicz, D. A. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 1272-1281.

1.4 La chimie en flux continu

Dans le contexte académique, une réaction chimique est faite sur une petite échelle de produits, allant de quelques milligrammes à quelques grammes. Lorsque l'échelle de la réaction est petite, les dangers liés à la manipulation de réactifs dangereux est faible. Par contre, lorsque la même réaction doit être faite sur une plus grande échelle, le danger augmente aussi. Il en est de même pour tous les paramètres de la réaction qui augmentent tels que la grosseur du ballon réactionnel, la quantité de solvant et le temps de refroidissement ou de chauffage, sans oublier l'efficacité du mixage. Pour surmonter ces problèmes, les chimistes utilisent de plus en plus des procédés en flux continu⁷⁵. Les systèmes de chimie en flux continu sont constitués de deux composantes principales, soit la pompe et le réacteur (Figure 14). La pompe amène les réactifs et le solvant vers le réacteur. L'utilisation d'une pompe implique deux paramètres interconnectés, soit le débit et le temps de résidence. Le débit, en mL/min, est la vitesse à laquelle les réactifs sont pompés dans le réacteur. Le temps de résidence représente le temps pendant lequel les réactifs sont dans le réacteur, c'est-à-dire le temps de réaction. Le réacteur est l'endroit où la réaction a lieu. Ce dernier est composé d'une bobine constituée d'un long tube fait de polymère d'alcoyalcane perfluoré (PFA)⁷⁶ ayant un petit diamètre. Ainsi, dépendamment de la réaction, le réacteur peut être chauffé ou refroidi⁷⁷. Il existe aussi des réacteurs⁷⁸ avec un support solide pour faire des réactions hétérogènes ou des membranes perméables au gaz pour des réactions nécessitant un gaz comme réactif⁷⁹. Puis, le mélange réactionnel est recueilli dans un collecteur.

⁷⁵ Leadbeater, N. E. *An Introduction to Flow Chemistry: A Practical Laboratory Course*, pp. 5-10 <http://vapourtec.co.uk/sites/default/files/file/Vapourtec-labmanual-sample-Oxidation-only.pdf>

⁷⁶ Il existe aussi des réacteurs en cuivre: Zhang, Y.; Jamison, T. F.; Patel, S.; Mainolfi, N. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 280-283.

⁷⁷ Pour des réactions froides, voir: a) Browne, D. L.; Baumann, M.; Harji, B. H.; Baxendale, I. R.; Ley, S. V. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3312-3315. b) Browne, D. L.; Harji, B. H.; Ley, S. V. *Chem. Eng. Technol.* **2013**, *36*, 959-967. c) Newby, J. A.; Huck, L.; Wayne Blaylock, D.; Witt, P. M.; Ley, S. V.; Browne, D. L. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 263-271.

⁷⁸ Des microréacteurs existent en flux continu mais ils ne seront pas discutés ici. Pour des revues, voir: a) Watts, P.; Haswell, S. J. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 235-246. b) Geyer, K.; Codée, J. D. C.; Seeberger, P. H. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 8434-8442. c) Watts, P.; Wiles, C. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 727-732. d) Ahmed-Omer, B.; Brandt, J.; Wirth, T. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 733-740. e) Mason, B. P.; Price, K. E.; Steinbacher, J. L.; Bogdan, A. R.; McQuade, D. T. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2300-2318. f) Hartman, R. L.; Jensen, K. F. *Lab Chip* **2009**, *9*, 2495-2507. g) Mark, D.; Haeberle, S.; Roth, G.; von Stetten, F.; Zengerle, R. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1153-1182. h) Frost, C. G.; Mutton, L. *Green Chem.* **2010**, *12*, 1687-1703.

⁷⁹ Ce sujet sera discuté en détails à la section 5.4.

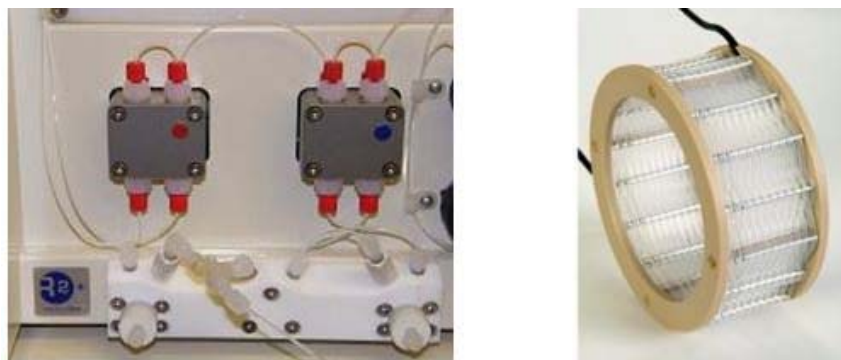


Figure 14. Composantes principales du système en flux continu Vapourtec® R4, soit la pompe R2+® (gauche) et la bobine du réacteur (droite)

Le premier avantage des systèmes en flux continu est le transfert de chaleur efficace. Étant donné que le réacteur est une bobine fait d'un long tube de petit diamètre, le ratio surface sur volume est très grand et ceci permet un réchauffement ou un refroidissement rapide⁸⁰. Également, la chaleur dégagée par une réaction exothermique sera très rapidement dissipée. Lorsque le mélange réactionnel sort du réacteur, il revient très vite à température pièce. De plus, il y a seulement une petite quantité de réactifs qui se retrouve dans le réacteur. Ainsi, si le produit de la réaction se décompose ou génère des sous-produits avec le temps à haute température, ceci ne sera pas un problème en flux continu. Le deuxième avantage des systèmes en flux continu est l'efficacité du mixage⁸¹. Deux différents réactifs se mélangent dans un dispositif en forme de T. Puisque le tube qui amène les réactifs vers le réacteur est petit, la diffusion permet un mixage instantané. Le troisième avantage des systèmes en flux continu est la possibilité de faire des réactions à haute pression et haute température⁸². L'utilisation d'un régulateur de pression placé après le réacteur permet de maintenir la pression au niveau souhaité à l'intérieur du réacteur. En ayant une pression interne élevée, le solvant de la réaction pourra être chauffé au-dessus de son point d'ébullition à pression ambiante et rester en phase liquide. Par exemple, l'eau à pression d'un bar bout à 100 °C mais bout à 150 °C à une pression de 5.0 bars. Enfin, lorsque le mélange réactionnel traverse le régulateur de pression, la pression diminue pour atteindre le niveau de la pression atmosphérique. Tout ceci a permis, dans bien des cas, de diminuer le temps de réaction (Figure 15). Le quatrième avantage des

⁸⁰ Hartman, R. L.; McMullen, J. P.; Jensen, K. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 7502-7519.

⁸¹ Nagy, K. D.; Shen, B.; Jamison, T. F.; Jensen, K. F. *Org. Proc. Res. Dev.* **2012**, *16*, 976-981.

⁸² Razzaq, T.; Kappe, C. O. *Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 1274-1289.

systèmes en flux continu est que la température et le temps de réaction sont contrôlés avec précision grâce aux senseurs du système. De plus, tout le procédé est contrôlé de façon informatique et peut être automatisé, ce qui augmente la reproductibilité de la réaction (Figure 16)⁸³. Le cinquième avantage est la possibilité de faire toute réaction à une échelle pratiquement illimitée sans avoir à optimiser de nouveau les paramètres de la réaction⁸⁴. D'une part, il suffit de fournir suffisamment de réactifs pour réaliser une réaction à l'échelle du kilogramme. D'autre part, la réaction chimique a toujours lieu dans le réacteur et la quantité qui réagit à l'intérieur est toujours la même, que ce soit pour produire des milligrammes ou des kilogrammes de produit. Ceci a pour conséquence de réduire les risques associés aux réactifs dangereux⁸⁵. Le sixième avantage est que plusieurs pompes et réacteurs peuvent être placés en série pour effectuer plusieurs transformations chimiques l'une à la suite de l'autre⁸⁶ (Figure 17). Inévitablement, malgré tous ces avantages, le système en flux continu présente aussi des limitations. Ni les réactifs ou les produits formés ne peuvent être en phase solide dans le système en flux continu puisque ceci peut boucher les tubes du système, d'où l'importance du choix du solvant de la réaction. Il sera peut-être nécessaire d'ajouter un solvant adéquat au fur et à mesure que le produit se forme pour éviter qu'il ne se solidifie dans le système⁸⁷.

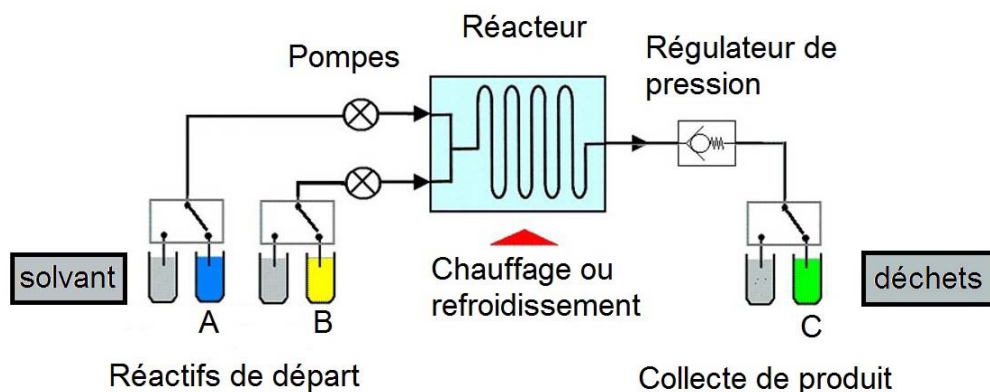


Figure 15. Représentation simplifiée d'un système en flux continu

⁸³ Ley, S. V.; Ingham, R. J.; O'Brien, M.; Browne, D. L. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 1051-1072.

⁸⁴ Anderson, N. G. *Org. Proc. Res. Dev.* **2012**, *16*, 852-869.

⁸⁵ a) Martin, L. J.; Marzinizik, A. L.; Ley, S. V.; Baxendale, I. R. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 320-323. b) Palde, P. B.; Jamison, T. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 3525-3528.

⁸⁶ a) Webb, D.; Jamison, T. F. *Chem. Sci.* **2010**, *1*, 675-680. b) Wegner, J.; Ceylan, S.; Kirschning, A. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 17-57.

⁸⁷ L'utilisation d'un sonicateur peut être une solution à ce problème: Hartman, R. L.; Naber, J. R.; Zaborenko, N.; Buchwald, S. L.; Jensen, K. F. *Org. Proc. Res. Dev.* **2010**, *14*, 1347-1357.

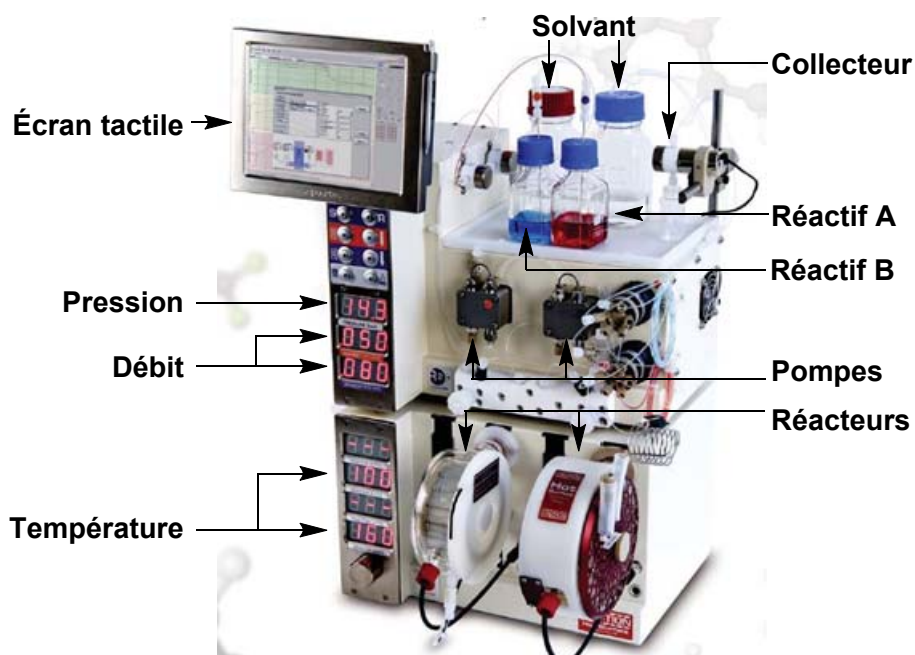


Figure 16. Représentation réel d'un système en flux continu Vapourtec® R4

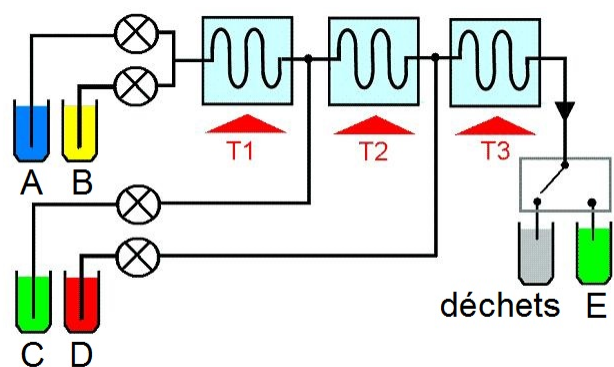


Figure 17. Représentation d'une réaction multi-étapes en flux continu

Grâce aux nombreuses propriétés du système en flux continu, son utilisation en photochimie est tout à fait appropriée et avantageuse. Un problème inhérent des réactions photochimiques est au niveau de la quantité de photons qui pénètre le mélange réactionnel. Une réaction dans un ballon a une petite surface qui est irradiée par la lumière et celle-ci ne pénètre pas profondément dans le ballon. En effet, la majorité des photons sont absorbés seulement à la surface du ballon et la majeure partie du mélange réactionnel n'est pas exposé à la lumière. Ainsi, l'irradiation de lumière n'est pas

efficace. Par ailleurs, ceci rend très difficile l'application de réaction photochimique sur une grande échelle de substrat. Par contre, dans un système en flux continu, le petit diamètre du tube utilisé augmente considérablement la surface qui est irradiée par la lumière (Figure 18). Par conséquent, cet apport supérieur en photons et la meilleure absorption de photons ont pour conséquence de diminuer le temps de réaction pour une réaction donnée.

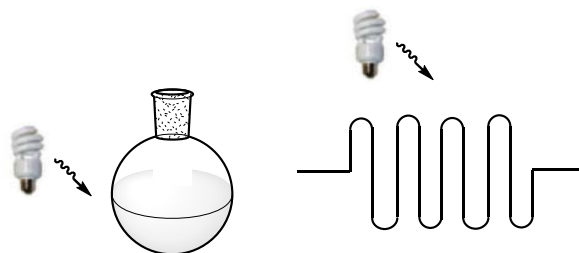


Figure 18. Différence d'aire illuminée dans un ballon VS en flux continu

Étant donné que la commercialisation et l'utilisation par de nombreux groupes de recherche des systèmes en flux continu est récente, l'application du flux continu en photochimie était sporadique jusqu'à tout récemment. Les premiers exemples dans la littérature utilisent des systèmes faits sur mesure. En effet, le groupe de recherche de Booker-Milburn⁸⁸ a développé un système en flux continu à partir de composants commercialement disponibles pour une réaction de cycloaddition [2+2]. En utilisant une pompe HPLC ainsi qu'une lampe de mercure placée dans un puits d'immersion recouvert d'un tube en éthylènepropylène fluoré (FEP), le mélange réactionnel est pompé et exposé à la lumière UV pendant une période de temps et recueilli à la fin de la réaction (Figure 19). Ainsi, à partir de 58 g de maléimide (**65**) et de 1-hexyne (**66**), 85 g de cyclobutène **67** ont été formés en 24 h de réaction (Schéma 6). Puis, le groupe de Jamison a utilisé un système similaire pour la formation et l'utilisation en flux continu du complexe [CpRu(MeCN)₃]PF₆ **69** à partir du complexe [CpRu(C₆H₆)]PF₆ **68** (Schéma 7)^{89,90}. Ainsi, le montage expérimental développé par le groupe de recherche de Booker-

⁸⁸ Hook, B. D. A.; Dohle, W.; Hirst, P. R.; Pickworth, M.; Berry, M. B.; Booker-Milburn, K. I. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7558-7564.

⁸⁹ a) Gutierrez, A. C.; Jamison, T. F. *J. Flow. Chem.* **2011**, *1*, 24-27. b) Gutierrez, A. C.; Jamison, T. F. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6414-6417.

⁹⁰ Pour d'autres applications, voir: a) Shen, B.; Bedore, M. W.; Sniady, A.; Jamison, T. F. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 7444-7446. b) Zhang, Y.; Blackman, M. L.; Leduc, A. B.; Jamison, T. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 4251-4255. c) Shen, B.; Jamison, T. F. *Aust. J. Chem.* **2013**, *66*, 157-164.

Milburn a redonné un intérêt aux chimistes par rapport aux réactions photochimiques appliquées en synthèse organique^{91,92}.

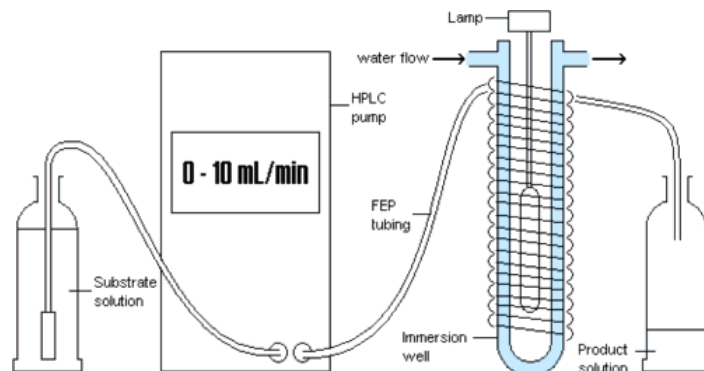


Figure 19. Montage expérimental en flux continu développé par le groupe de Booker-Milburn

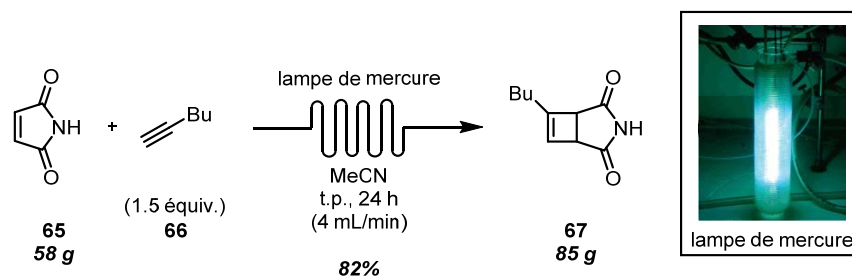


Schéma 6. Réaction de cycloaddition [2+2] entre le maléimide (65) et le 1-hexyne (66) pour la formation du cyclobutène 67

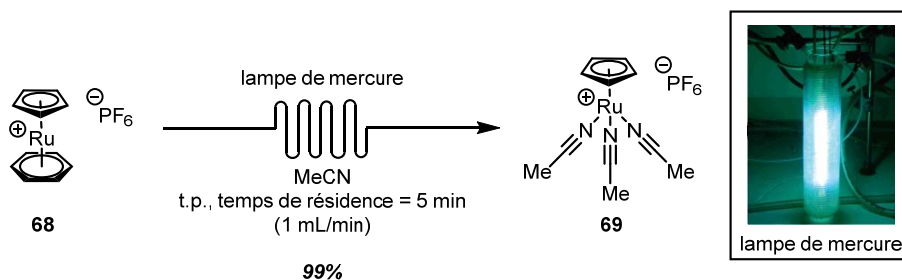


Schéma 7. Formation du complexe $[\text{CpRu}(\text{MeCN})_3]\text{PF}_6$ 69 à partir du complexe $[\text{CpRu}(\text{C}_6\text{H}_6)]\text{PF}_6$ 68

⁹¹ a) Lefebvre, Q.; Jentsch, M.; Rueping, M. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 1883-1890. b) Asano, K.; Uesugi, Y.; Yoshida, J.-I. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2398-2401. c) Cantillo, D.; de Frutos, O.; Rincón, J. A.; Mateos, C.; Kappe, C. O. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 896-899.

⁹² Pour une revue, voir: Knowles, J. P.; Elliot, L. D.; Booker-Milburn, K. I. *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 2025-2052.

Grâce à toutes les propriétés des systèmes en flux continu, cette technologie est considérée comme verte⁹³, ce qui fait que l'intérêt des chimistes pour la chimie en flux continu est en constante croissance⁹⁴. Plusieurs réactions ont été adaptées au flux continu avec succès telles que des réactions de couplage croisé⁹⁵, d'oxydations d'alcools⁹⁶, de réduction d'esters⁹⁷ et d'alcènes⁹⁸. Ceci a permis la synthèse de divers produits naturels⁹⁹ et de molécules médicalement actives¹⁰⁰. Par ailleurs, la chimie en flux continu a été appliquée en photochimie^{101,102,103} ainsi qu'en industrie pharmaceutique¹⁰⁴. Bref, la chimie en flux continu est devenue un nouvel outil pour la synthèse organique.

⁹³ a) Ley, S. V. *Chem. Rec.* **2012**, *12*, 378-390. b) Wiles, C.; Watts, P. *Green Chem.* **2012**, *14*, 38-54. c) Newman, S. G.; Jensen, K. F. *Green Chem.* **2013**, *15*, 1456-1472.

⁹⁴ a) Wiles, C.; Watts, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 1655-1671. b) Wegner, J.; Ceylan, S.; Kirschning, A. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 4583-4592. c) McQuade, D. T.; Seeberger, P. H. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6384-6389. d) Hartwig, J.; Metternich, J. B.; Nikbin, N.; Kirschning, A.; Ley, S. V. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 3611-3615.

⁹⁵ Pour une revue, voir: Noël, T.; Buchwald, S. L. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5010-5029.

⁹⁶ a) Leduc, A. B.; Jamison, T. F. *Org. Proc. Res. Dev.* **2012**, *16*, 1082-1089. b) Chorghade, R.; Battilocchio, C.; Hawkins, J. M.; Ley, S. V. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5698-5701.

⁹⁷ Webb, D.; Jamison, T. F. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 568-571.

⁹⁸ Kleinke, A. S.; Jamison, T. F. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 710-713.

⁹⁹ Pastre, J. C.; Browne, D. L.; Ley, S. V. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 8849-8869.

¹⁰⁰ a) Qian, Z.; Baxendale, I. R.; Ley, S. V. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 12342-12348. b) Hopkin, M. D.; Baxendale, I. R.; Ley, S. V. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 2450-2452. c) Naumann, M.; Baxendale, I. R.; Ley, S. V. *Mol. Divers.* **2011**, *15*, 613-630. d) Cantillo, D.; de Frutos, O.; Rincón, J. A.; Mateos, C.; Kappe, C. O. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 806-809.

¹⁰¹ En photochimie utilisant la lumière visible, voir: a) Neumann, M.; Zeitler, K. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2658-2661. b) Tucker, J. W.; Zhang, Y.; Jamison, T. F.; Stephenson, C. R. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 4144-4147.

¹⁰² Pour une revue récente sur la photochimie utilisant la lumière visible, voir: Garlets, Z. J.; Nguyen, J. D.; Stephenson, C. R. J. *Isr. J. Chem.* **2014**, *54*, 351-360.

¹⁰³ Pour une revue récente sur la photochimie utilisant la lumière UV et visible, voir: Su, Y.; Straathof, N. J. W.; Hessel, V.; Noël, T. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 10562-10589.

¹⁰⁴ a) Kockmann, N.; Roberge, D. M. *Chem. Eng. Technol.* **2009**, *32*, 1682-1694. b) Malet-Sanz, L.; Susanne, F. J. *Med. Chem.* **2012**, *55*, 4062-4098. c) Heider, P. L.; Born, S. C.; Basak, S.; Benyahia, B.; Lakerveld, R.; Zhang, H.; Hogan, R.; Buchbinder, L.; Wolfe, A.; Mascia, S.; Evans, J. M. B.; Jamison, T. F.; Jensen, K. F. *Org. Proc. Res. Dev.* **2014**, *18*, 402-409.

1.5 Projet de recherche

Tel que vu à la section 1.1, les réactions photochimiques utilisant la lumière UV permettent de faire des réactions chimiques qui ne sont pas accessibles avec l'énergie thermique. Toutefois, l'utilisation de lumière UV comporte de nombreux désavantages et il serait intéressant de développer une alternative photochimique utilisant la lumière visible. Pour ce faire, la photocyclisation UV de Mallory de dérivés de stilbène sera utilisée comme point de départ. D'une part, cette chimie permet de synthétiser des composés aromatiques polycycliques contenant non seulement des carbones, mais aussi des hétéroatomes. D'autre part, les précurseurs de cyclisation sont faciles à synthétiser puisqu'il ne requiert que peu d'étapes de synthèse. Aussi, un outil important pour développer une alternative utilisant la lumière visible est la chimie photorédox qui s'est développée très récemment. Ainsi, un dérivé de stilbène **70** serait mis en présence de lumière visible et d'un photocatalyseur pour l'oxyder jusqu'à **71**. Ce dernier formerait un nouveau lien C-C **72** à la suite d'une cyclisation. Puis, un transfert monoélectronique (SET) suivi d'une oxydation permettrait d'obtenir le même type de produit **73** que dans la réaction de photocyclisation UV oxydante (Figure 20). De façon plus générale, cette approche pourrait être utilisée sur tout système de deux électrons entre des noyaux aromatiques. En effet, dans la Figure 20, l'oléfine de **70** représente le système à deux électrons. Celui-ci pourrait être remplacé par un hétéroatome possédant une paire d'électrons libre ou tout autre groupement d'atomes ayant un système π . Ainsi, la même réactivité du dérivé stilbène **70** s'appliquerait au système à deux électrons **74** en passant par les espèces **75** et **76** (Figure 21).

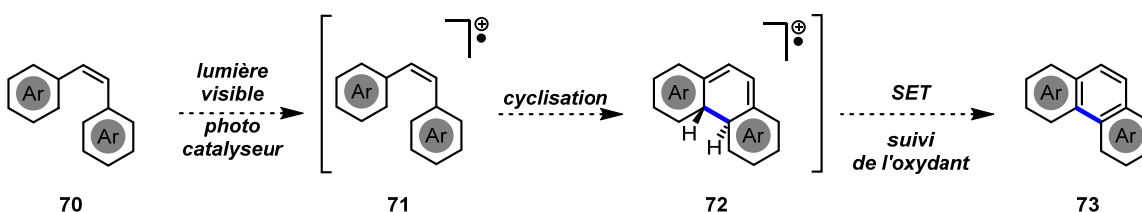


Figure 20. Réaction proposée de cyclisation de dérivés de stilbène par l'utilisation de la chimie photorédox

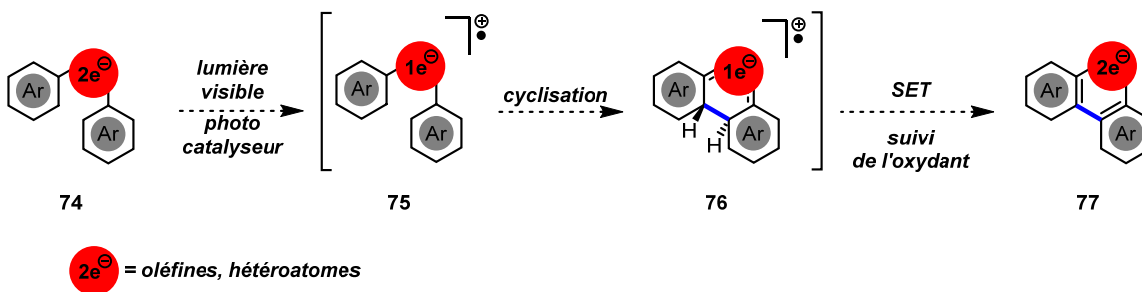


Figure 21. Généralisation de la réaction proposée de cyclisation d'un système à deux électrons par l'utilisation de la chimie photorédox

Afin d'avoir un processus efficace et intéressant, l'application de la chimie en flux continu est un atout supplémentaire au développement d'une nouvelle méthodologie photorédox pour obtenir **77** à partir de **74**. Les éléments importants d'une telle réaction sont la lumière visible, le photocatalyseur et l'oxydant. Les cibles synthétiques de cette réaction proposée sont le [5]héliène (**78**), le [4]-héliène-pyrène hybride **79** et les carbazoles **80** (Figure 22).

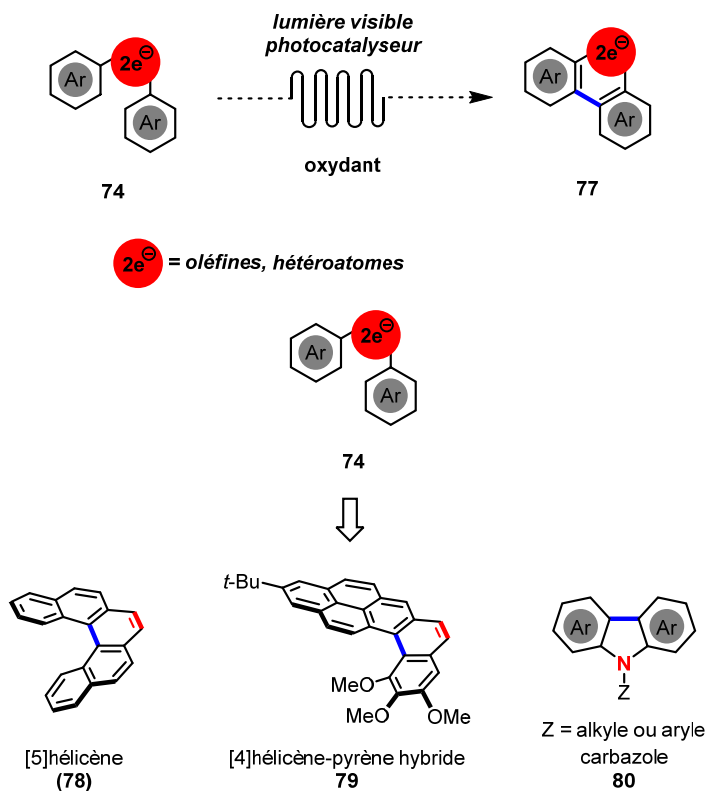


Figure 22. Utilisation de la chimie en flux continu et photorédox pour la cyclisation de systèmes à deux électrons et cibles synthétiques

Chapitre 2. Synthèse du [5]héliçène par l'intermédiaire de la lumière visible

2.1 Introduction aux héliçènes et à leurs propriétés

Les héliçènes sont des composés aromatiques polycycliques formés par la fusion *ortho* de noyaux aromatiques¹⁰⁵. Si ces noyaux aromatiques sont des benzènes, il s'agit de carbohéliçènes tels que **78**. S'il y a au moins un hétéroatome dans le squelette héliçoïdal, il s'agit alors d'hétérohéliçènes^{106,107}. Ainsi, l'incorporation d'un atome de soufre, d'azote ou d'oxygène donne respectivement un thiohéliçène¹⁰⁸, un azahéliçène¹⁰⁹ et un oxahéliçène (**81** à **83**). De plus, il existe aussi les « *comme-héliçènes* » qui possèdent une structure héliçoïdale, mais qui ne sont pas totalement aromatiques, tels que **84** (Figure 23)¹¹⁰.

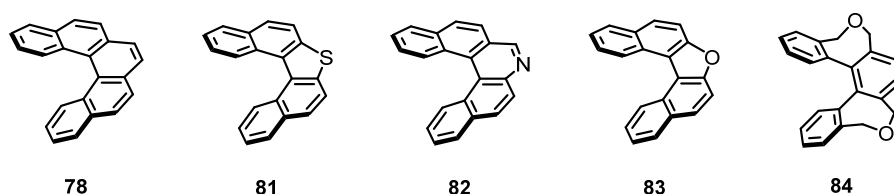


Figure 23. Exemples des divers types d'héliçènes

Afin de nommer les héliçènes, Newman et Lednicer¹¹¹ ont développé une nomenclature où il suffit d'ajouter entre crochet le nombre de noyaux aromatiques du squelette héliçoïdal. Par exemple, le pentahéliçène (**78**) sera écrit [5]héliçène. Aussi, pour ce qui est de la numérotation, elle commence par le carbone situé à l'extrémité intérieure de l'héliçène et chaque carbone portant un hydrogène

¹⁰⁵ Gingras, M. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 968-1006.

¹⁰⁶ Pour l'atome de silicium, soit les silihéliçènes, voir: a) Shibata, T.; Uchiyama, T.; Yoshinami, Y.; Takayasu, S.; Tsuchikama, K.; Endo, K. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 1311-1313. b) Oyama, H.; Nakano, K.; Harada, T.; Kuroda, R.; Naito, M.; Nobusawa, K.; Nozaki, K. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2104-2107.

¹⁰⁷ Pour l'atome de phosphore, soit les phosphahéliçènes, voir: a) Yavari, K.; Moussa, S.; Ben Hassine, B.; Retailleau, P.; Voituriez, A.; Marinetti, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 6748-6752. b) Yavari, K.; Aillard, P.; Zhang, Y.; Nuter, F.; Retailleau, P.; Voituriez, A.; Marinetti, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 861-865. c) Yavari, K.; Retailleau, P.; Voituriez, A.; Marinetti, A. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 9939-9947. d) Nakano, K.; Oyama, H.; Nishimura, Y.; Nakasako, S.; Nozaki, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 695-699.

¹⁰⁸ Pour une revue, voir: Collins, S. K.; Vachon, M. P. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2518-2524.

¹⁰⁹ Pour une revue, voir: Dumitrascu, F.; Dumitrescu, D. G.; Aronb, I. *ARKIVOC* **2010**, *1*, 1-32.

¹¹⁰ Pour une revue récente des héliçènes, voir: Shen, Y.; Chen, C.-F. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 1463-1535.

¹¹¹ Newman, M.S.; Lednicer, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 4765-4770.

possède un numéro différent. Lorsqu'un carbone est en jonction de cycle, il possède le même numéro que le carbone précédent avec une prime jusqu'à identifier tous les carbones. Il est à noter que les carbones 14'', 14''' et 14'''' ont été omis pour plus de clarté (Figure 24).

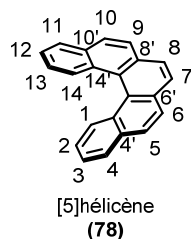


Figure 24. Numérotation du [5]helicène (78)

Les helicènes ont un système- π tordu qui leur confère une structure hélicoïdale et une énergie de tension. Cette dernière est due à l'encombrement stérique des noyaux aromatiques terminaux qui résulte en un enroulement dans des directions opposées de l'helicène. Ainsi, ces molécules sont chirales par leur hélicité sans posséder de centre chiral. Par exemple, pour le [6]helicène (85), si l'hélice va dans le sens anti-horaire (comme la main droite), il est désigné par un *P* (*plus*). Si comme pour le [6]helicène (86) l'hélice va dans le sens horaire (comme la main gauche), il est désigné par un *M* (*minus*) (Figure 25)¹¹². Donc, il est possible d'avoir des énantiomères d'helicènes¹¹³. Toutefois, ceux-ci peuvent racémiser¹¹⁴ et la vitesse de la racémisation dépend de la structure de l'helicène et de la température. Par exemple, le [5]helicène (78) racémise à 21 °C. Pour ce qui est du [6]helicène (85) et (86), la racémisation est beaucoup plus lente et nécessite des hautes températures¹¹⁵. Il est aussi possible d'ajouter des substituants aux noyaux aromatiques terminaux pour diminuer la vitesse de racémisation¹¹⁶.

¹¹² Cahn, R. S.; Ingold, C.; Prelog, V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1966**, *5*, 385-415.

¹¹³ Dans cette thèse, à moins d'une indication contraire, tous les helicènes dessinés représentent la forme racémique et non un énantiomère.

¹¹⁴ Janke, R. H.; Haufe, G.; Würthwein, E.-U.; Borcken, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6031-6035.

¹¹⁵ Pour la racémisation thermique jusqu'au [9]helicène, voir: a) Martin, R. H.; Marchant, M.-J. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *35*, 3707-3708. b) Martin, R. H.; Marchant, M.-J. *Tetrahedron* **1974**, *30*, 347-349.

¹¹⁶ Grimme, S.; Peyerimhoff, S. D. *Chem. Phys.* **1996**, *204*, 411-417.

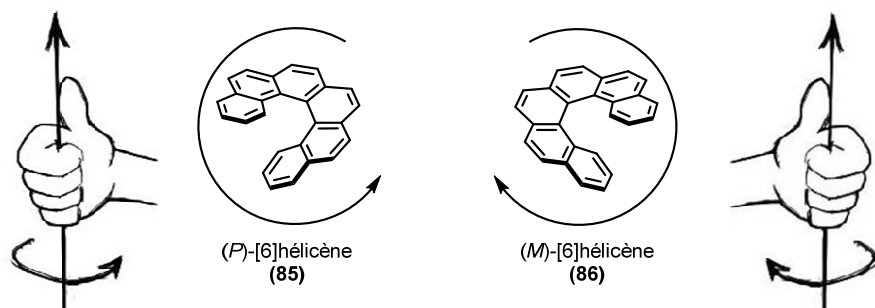


Figure 25. Configuration absolue du [6]helicène

2.2 Les applications

À l'aide des nombreuses méthodes de synthèse d'hélicènes, ces molécules sont encore aujourd'hui étudiées afin de comprendre leurs propriétés intrinsèques et les possibles applications de ce type de composés. Ainsi, dans le groupe de Katz¹¹⁷, il a été démontré que les hélicènes tels que la bisquinone **87** peuvent se comporter comme des cristaux liquides (Figure 26). L'agrégation de **87** dans une solution de dodécane modifie son spectre d'absorbance UV, sa fluorescence ainsi que son spectre de dichroïsme circulaire. Ceci indique que **87** dévie la lumière polarisée. Aussi, l'agrégation de **87** forme une structure fibreuse en solution et à l'état solide¹¹⁸ observable au microscope. Ce phénomène a permis de développer une nouvelle classe de pellicule de Langmuir-Blodgett avec la forme énantiopure de la bisquinone **87**¹¹⁹.

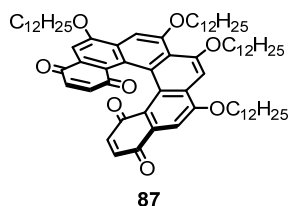


Figure 26. Premier hélicène découvert se comportant comme un cristal liquide

Les hélicènes ont aussi des applications biologiques comme démontré par le groupe de Yamaguchi¹²⁰. La diamine (*P*)-**88** se lie mieux à l'ADN B que son énantiomère. De plus, le groupe de Sugiyama¹²¹ a montré que le thiohélicène (*P*)-**89** se lie préférentiellement à l'ADN de type Z par

¹¹⁷ a) Nuckolls, C.; Katz, T. J.; Castellanos, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3767-3768. b) Nuckolls, C.; Katz, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9541-9544. c) Nuckolls, C.; Katz, T. J.; Katz, G.; Collings, P. J.; Castellanos, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 79-88. d) Verbiest, T.; Van Elshocht, S.; Kauranen, M.; Hellemans, L.; Snauwaert, J.; Nuckolls, C.; Katz, T. J.; Persoons, A. *Science* **1998**, *282*, 913-915. e) Vyklický, L.; Eichhorn, H.; Katz, T. J. *Chem. Mater.* **2003**, *15*, 3594-3601.

¹¹⁸ Lovinger, A. J.; Nuckolls, C.; Katz, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 264-268.

¹¹⁹ Nuckolls, C.; Katz, T. J.; Verbiest, T.; Van Elshocht, S. Kuball, H.-G.; Kiesewalter, S.; Lovinger, A. J.; Persoons, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8656-8660.

¹²⁰ Honzawa, S.; Okubo, H.; Anzai, S.; Yamaguchi, M.; Tsumoto, K.; Kumagai, I. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 3213-3218.

¹²¹ Xu, Y.; Zhang, Y. X.; Sugiyama, H.; Umamo, T.; Osuga, H.; Tanaka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6566-6567.

rapport à l'ADN de type B (Figure 27). D'ailleurs, (*P*)-**89** est capable de convertir l'ADN de type B en type Z et ce phénomène est plutôt observé en présence de protéines ou d'ARN¹²².

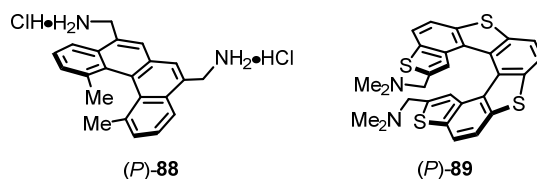


Figure 27. Hélicènes énantiopurs ayant une affinité avec l'ADN

Les hélicènes sont aussi utilisés dans le domaine des machines moléculaires¹²³. Le groupe de Kelly¹²⁴ a synthétisé le [4]helicène **90** pour agir comme cliquet mécanique moléculaire (Figure 28). La portion triptycène agit comme la roue dentée et la portion [4]helicène sert de cliquet et de ressort. Toutefois, la portion triptycène peut tourner dans les deux directions et un cliquet mécanique ne tourne que dans une seule direction.

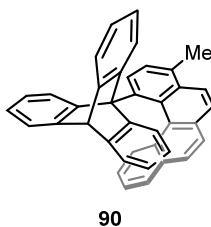


Figure 28. [4]Hélicène **90** agissant comme cliquet mécanique moléculaire

Il est important de mentionner que les hélicènes énantiopurs ont été utilisés dans plusieurs réactions de synthèse asymétrique telles que la réaction d'époxydation d'oléfines diastéréosélective¹²⁵. En effet, lorsque le *trans*-stilbène (**91**) est traité avec du H₂O₂ en présence du (*P*)-2-cyano[7]helicène (**92**), l'époxyde **93** correspondant est obtenu avec 92% de rendement et 99.8%

¹²² a) Herbert, A.; Rich, A. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2001**, *98*, 12132-12137. b) Schwartz, T.; Rould, M. A.; Lowenhaupt, K.; Herbert, A.; Rich, A. *Science* **1999**, *284*, 1841-1845. c) Schwartz, T.; Behlke, J.; Lowenhaupt, K.; Heinemann, U.; Rich, A. *Nat. Struct. Biol.* **2001**, *8*, 761-765.

¹²³ Ballardini, R.; Balzani, V.; Credi, A.; Gandolfi, M. T.; Venturi, M. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 445-455.

¹²⁴ Kelly, T. R.; Pérez Sestelo, J.; Tellitu, I. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3655-3665.

¹²⁵ a) Hassine, B.B.; Gorsane, M.; Geerts-Evrard, F.; Pecher, J.; Martin, R. H.; Castelet, D. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1986**, *95*, 547-556. b) Hassine, B. B.; Gorsane, M.; Pecher J.; Martin, R. H. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1986**, *95*, 557-566.

d'e.e. Toutefois, le (*P*)-2-cyano[7]héliène (**92**) est utilisé en quantité stoechiométrique pour former l'hydroperoxyimine **94** qui est l'agent d'époxydation actif dans cette réaction (Schéma 8).

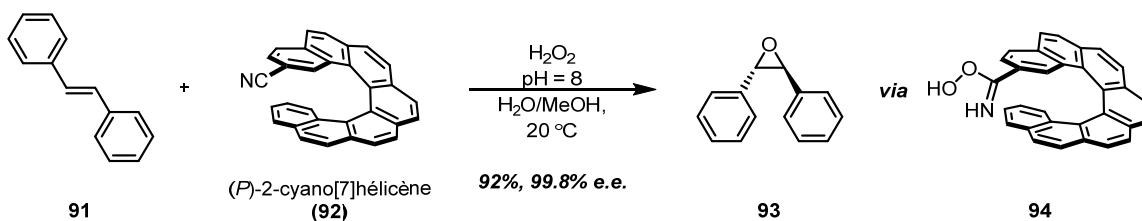


Schéma 8. Synthèse diastéréosélective d'époxyde **93** en utilisant le (*P*)-2-cyano[7]héliène (**92**)

Il existe d'autres exemples de réactions diastéréosélectives utilisant les héliènes énantiopurs, telles que l'hydroxyamination,¹²⁶ la réduction d' α -céto esters¹²⁷ et la réaction ène¹²⁸ dans lesquelles ils ont un rôle soit d'auxiliaires chiraux, de réactifs chiraux, d'additifs chiraux ou de ligands chiraux^{129,130}. Ainsi, en ayant des propriétés optiques uniques et une chiralité inhérente dues à leurs structures hélicoïdales, les héliènes font l'objet de nombreuses applications¹³¹ à la fois dans le domaine des cristaux liquides, de la chimie médicinale, de la catalyse asymétrique et des machines moléculaires et, plus récemment, en matériaux comme diode électroluminescente organique¹³².

¹²⁶ Hassine, B.B.; Gorsane, M.; Pecher, J.; Martin, R. H. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1985**, *94*, 759-769.

¹²⁷ Hassine, B.B.; Gorsane, M.; Pecher, J.; Martin, R. H. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1985**, *94*, 597-603.

¹²⁸ Hassine, B.B.; Gorsane, M.; Pecher, J.; Martin, R. H. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1987**, *96*, 801-808.

¹²⁹ Sato, I.; Yamashima, R.; Kadowaki, K.; Yamamoto, J.; Shibata, T.; Soai, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 1096-1098.

¹³⁰ Kawasaki, T.; Suzuki, K.; Licandro, E.; Bossi, A.; Maiorana, S.; Soai, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 2050-2053.

¹³¹ Pour une revue sur les applications des héliènes, voir: Gingras, M. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 1051-1095.

¹³² Sahasithiwat, S.; Mophuang, T.; Menbangpung, L.; Kamtonwong, S.; Sooksimuang, T. *Synth. Met.* **2010**, *160*, 1148-1152.

2.3 Méthodologies photochimique et non-photochimique pour la synthèse du [5]helicène et limitations

Depuis la première synthèse d'helicène en 1903¹³³ jusqu'à aujourd'hui, plusieurs méthodologies ont été développées pour obtenir divers helicènes. En effet, celles-ci peuvent être divisées en deux classes, soit les méthodes photochimiques et les méthodes non-photochimiques. Pour ce qui est de la première classe, le travail pionnier du groupe de Martin a permis le développement d'une réaction de photodéshydrocyclisation de molécules de type stilbène. Lorsque la lumière UV est absorbée par le *cis*-stilbène (**95**), il est excité à l'état singulet **96**. Cet état peut être désactivé pour retourner à l'état fondamental. À l'état excité, **96** cyclise pour former le composé dihydro **97** par une électrocyclisation 6π conrotatoire. La réaction est réversible puisque **97** est peu stable. Ainsi, la présence d'oxydant comme l'oxygène ou l'iode mène à la formation du phénanthrène (**12**). Étant donné que l'état excité **96** a plus d'énergie qu'à l'état fondamental **95**, la double liaison est affaiblie et ceci mène à la formation du diradical **98**. Le bris de la double liaison permet une rotation autour du lien C-C et le diradical **98** adopte une conformation de basse énergie où la moitié de la molécule est perpendiculaire au plan et l'autre moitié parallèle au plan. Par la suite, la recombinaison des radicaux de **98** mène soit à l'isomère *cis* **95** de nouveau ou à la forme *trans* **91** du stilbène (Figure 29). Par ailleurs, la forme *trans* **91** du stilbène est thermodynamiquement plus stable que la forme *cis* **98**. En effet, il y a un encombrement stérique dans entre les hydrogènes qui se font face dans l'isomère *cis* **95** qui est inexistant dans l'isomère *trans* **91**. Cette réaction est intéressante puisque la synthèse des précurseurs pour obtenir l'oléfine se fait par une réaction de Wittig et nécessite des produits de départ simples. Cette méthodologie photochimique a permis la synthèse de très longs helicènes, et ce, jusqu'au [14]helicène (**100**) à partir de **99**, et **100** est le plus long ayant été synthétisé à ce jour¹³⁴ (Schéma 9).

¹³³ Meisenheimer, J.; Witte, K. *Chem. Ber.* **1903**, *36*, 4153-4164.

¹³⁴ a) [8] et [9]helicène: Martin, R. H.; Flammang-Barbieux, M.; Cosyn, J. P.; Gelbcke, M. *Tetrahedron* **1968**, *9*, 3507-3510. b) [11], [12] et [14]helicène: Martin, R. H.; Baes, M. *Tetrahedron* **1975**, *31*, 2135-2137. c) Martin, R.H.; Morren, G.; Schurter, J. J. *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 3683-3688.

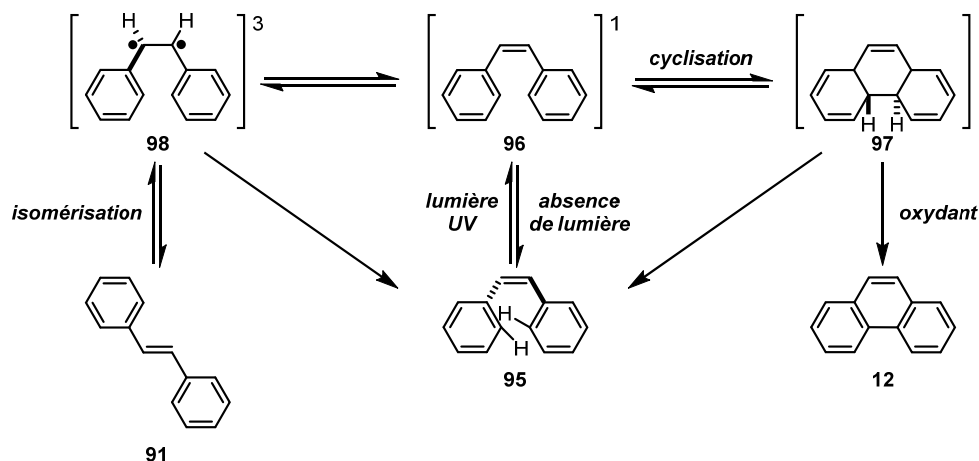


Figure 29. Réaction de photocyclisation UV oxydante du stilbène **95**

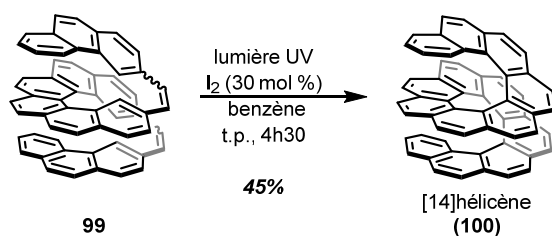


Schéma 9. Réaction de photocyclisation UV oxydante du [14]hélécène (**100**)

Par ailleurs, l'utilisation d'iode dans la réaction produit de l'acide iodhydrique et ce dernier peut agir comme réducteur de doubles liaisons. Afin d'éviter ce problème, le (\pm)-2-méthylloxirane (**101**), ou oxyde de propylène, a été utilisé par le groupe de Katz¹³⁵ pour neutraliser l'acide formé durant la réaction. L'utilisation en excès de cet époxyde avec un équivalent d'iode est plus efficace que l'utilisation d'air et d'iode en quantité catalytique comme oxydant. Ainsi, la formation de **103** à partir de **102** donne 61% de rendement avec le système amélioré comparativement au système original qui donne le produit désiré **103** à moins de 8% de rendement (Schéma **10**).

¹³⁵ Liu, L.; Yang, B.; Katz, T. J.; Poindexter, M. K. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3769-3775.

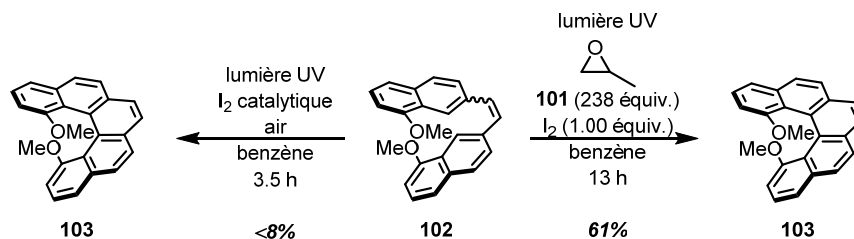


Schéma 10. Comparaison de la réaction de photocyclisation UV du stilbène **102** dans la synthèse de **103** par l'utilisation de (±)-2-méthyloxirane (**101**)/iode stœchiométrique (droite) avec la réaction utilisant le système air/iode catalytique (gauche)

Malgré toutes ces améliorations à la réaction de photocyclisation UV, certains problèmes demeurent présents. La réaction doit être conduite en solution hautement diluée pour minimiser la réaction indésirable de cycloaddition [2+2] intermoléculaire entre deux alcènes formant le produit de dimérisation. Par exemple, le 3-styrylphénanthrène **104** forme le [5]héliène (**78**) dans des conditions de haute dilution et le cyclobutane **105** dans les conditions de basse dilution (Figure 30)¹³⁶. Ceci limite l'application de la photocyclisation UV à une plus grande échelle. Un autre problème est que certains groupements fonctionnels ne sont pas tolérés dans la photocyclisation UV. En effet, les groupements acétyles, diméthylamino et nitro désactivent l'état excité singulet **96**^{137,138} vers l'état triplet. En effet, il a été démontré que c'est à l'état singulet que la photocyclisation se produit et que lorsque la molécule est à son état triplet, la photocyclisation n'a pas lieu, mais seulement l'isomérisation¹³⁹.

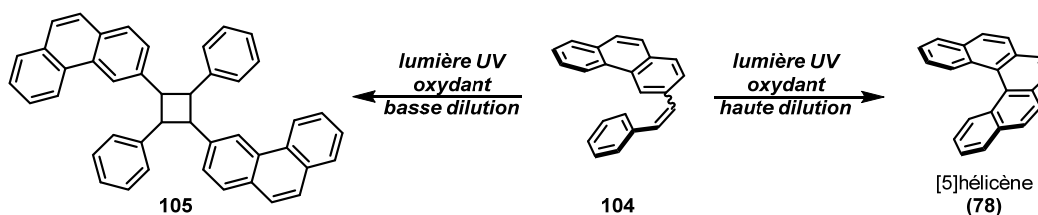


Figure 30. Formation de **105** par la dimérisation de **104** par une réaction de cycloaddition [2+2] intermoléculaire à basse dilution

¹³⁶ Laarhoven, W. H.; Cuppen, J. H. M.; Nivard, R. J. F. *Tetrahedron* **1970**, *26*, 1069-1083.

¹³⁷ a) Willmore, N. D.; Liu, L. B.; Katz, T. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1992**, *31*, 1093-1095. b) Blackburn, E. V.; Timmons, C. J. *Quart. Rev. Chem. Soc.* **1969**, *23*, 482-503.

¹³⁸ L'énantiocontrôle est un autre aspect important dans la synthèse des héliènes mais il ne sera pas discuté ici. Pour une revue de ce sujet, voir : Gingras, M; Félix, G.; Peresutti, R. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 1007-1050.

¹³⁹ Klessinger, M.; Michl, J. *Excited States and Photochemistry of Organic Molecules* 1995, VCH Publishers, Inc., United States of America, pp. 362-442.

Lorsque la méthodologie photochimique est utilisée pour la synthèse du [5]hélécène (**78**), le 1,2-di(naphtalén-2-yl)éthène **106** est utilisé comme substrat pour synthétiser le [5]hélécène (**78**). Toutefois, deux problématiques surgissent, soit une mauvaise régiosélectivité et une double photocyclisation. Tout d'abord, pour obtenir le produit désiré, la photocyclisation doit avoir lieu au carbone bleu pour obtenir un produit hélicoïdal. Par contre, si la réaction se produit aussi au niveau du carbone rouge, le produit linéaire est formé, soit le régioisomère benzo[*a*]tétraphène (**107**) à partir de **106**. Enfin, la réaction est caractérisée par une deuxième photocyclisation du [5]hélécène (**78**) qui forme majoritairement le benzo[*g,h,i*]pérylène (**108**) (Schéma 11).

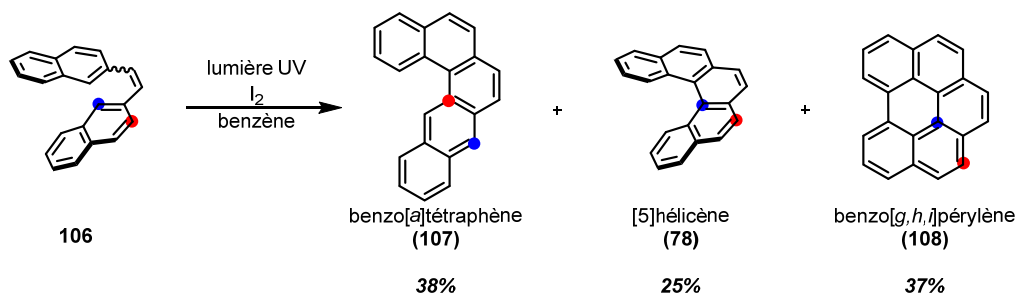


Schéma 11. Problèmes de photocyclisation UV oxydante de **106** en [5]hélécène (**78**)

Afin de pallier aux problèmes de régiosélectivité qui forme le produit linéaire **107** et de double photocyclisation oxydante qui forme **108**, le groupe de Katz a incorporé des atomes de brome comme auxiliaire dans la structure des précurseurs¹⁴⁰. Ainsi, à partir du précurseur **109**, le 2,13-dibromo[5]hélécène (**110**) est obtenu à moins de 68% de rendement (Schéma 12). Certains sous-produits empêchent d'isoler le produit pur. Cependant, l'ajout d'un troisième atome de brome permet d'obtenir le 2,7,13-tribromo[5]hélécène (**112**) à 92% à partir de **111**. Le [5]hélécène (**78**) est obtenu à 90% par l'échange d'halogène-lithium suivi d'un parachèvement aqueux.

¹⁴⁰ Liu, L.; Katz, T. J. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 6831-6834.

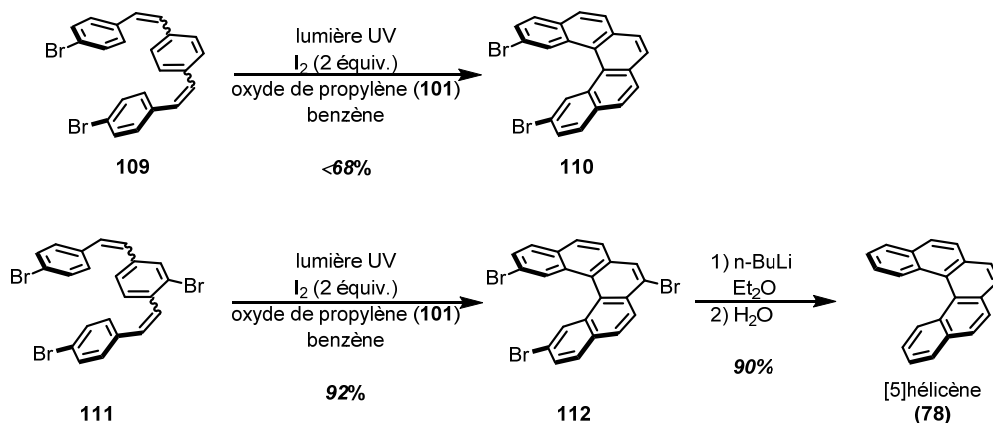


Schéma 12. Incorporation de brome comme auxiliaire dans la photocyclisation UV de **111** pour la synthèse de **78**

La deuxième classe de réactions utilisées pour la synthèse d'héliçène est de nature non-photochimique. Une des méthodes les plus efficaces pour la synthèse d'héliçènes utilise la réaction de Diels-Alder comme étape-clé. Cette réaction est couramment employée en synthèse organique depuis sa découverte¹⁴¹. Ainsi, le groupe de Katz a appliqué la réaction de Diels-Alder dans la synthèse d'héliçènes¹⁴² en utilisant des quinones comme diénophile, par exemple **113**, avec des aryles vinylés comme diènes, comme **114**, pour obtenir la bisquinone **115**¹⁴³. Malgré le faible rendement de 17% obtenu, ceci n'est pas un problème puisque les réactifs de départ sont commercialement disponibles et peu coûteux (Schéma 13). Toutefois, le rendement est augmenté lorsque des éthers d'énol silylés sont utilisés comme diènes tels que **1116** avec la quinone **114** pour obtenir 74% de **117** (Schéma 14)¹⁴⁴. De plus, une quantité de 14 g de **117** est synthétisé de manière simple avec cette méthode. Les avantages majeurs de cette méthode sont la production de divers héliçènes¹⁴⁵ sur des quantités de

¹⁴¹ Pour des revues traitant sur divers applications de la réaction, voir: a) Kagan, H. B.; Riant, O. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1007-1019. b) Reymond, S.; Cossy, J. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 5359-5406. c) Brieger, G.; Bennet, J. N. *Chem. Rev.* **1980**, *80*, 63-97. d) Winker, J. D. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 167-176. e) Takao, K.-I.; Munakata, R.; Tadano, K.-I. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4779-4807. f) Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 1668-1698.

¹⁴² L'utilisation de la réaction de Diels-Alder a été utilisée avant Katz : a) Weidlich, H. A. *Ber.* **1938**, *71*, 1203-1209. b) Newman, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, *62*, 1683-1687. c) Altman, Y.; Ginsburg, D. *J. Chem. Soc.* **1959**, 466-468.

¹⁴³ Liu, L.; Katz, T. J. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3983-3986.

¹⁴⁴ Katz, T. J.; Liu, L.; Willmore, N. D.; Fox, J. M.; Rheingold, A. L.; Shi, S.; Nuckolls, C.; Rickman, B. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10054-10063.

¹⁴⁵ Fox, J. M.; Goldberg, N. R.; Katz, T. J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7456-7462.

plusieurs grammes¹⁴⁶ et la fonctionnalisation subséquente des groupements aromatiques terminaux¹⁴⁷. Toutefois, la présence de groupements électrodonneurs au niveau du diène est nécessaire pour que la réaction de Diels-Alder soit possible et ceci limite l'étendue de cette méthodologie.

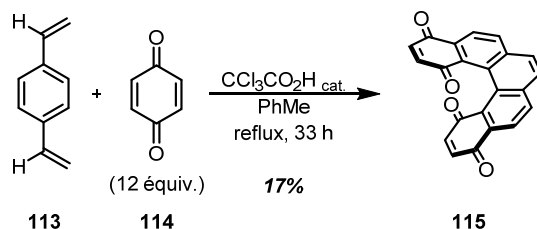


Schéma 13. Utilisation de la réaction de Diels-Alder comme étape-clé dans la synthèse de **115**

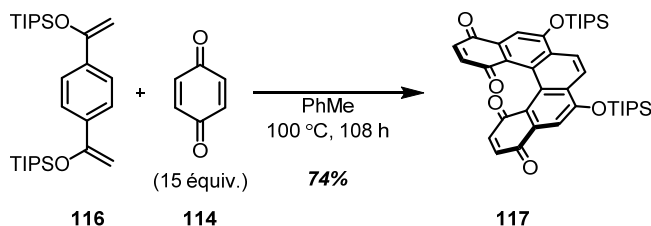


Schéma 14. Amélioration de la réaction de Diels-Alder comme étape-clé dans la synthèse de **117** par l'utilisation de **116** comme diène

Le groupe de recherche de Gingras a utilisé la réaction de couplage de type benzylique découverte par Karash¹⁴⁸ et développée par Jones¹⁴⁹ pour la synthèse du [5]héliène (**81**)¹⁵⁰. À partir du ditriflate **118**, un couplage de Kumada suivi d'une bromation radicalaire à la position benzylique donne le bis(bromométhyle) **119** (Schéma 15)¹⁵¹. Puis, l'utilisation d'un excès de LiHMDS va promouvoir la formation du [5]héliène (**78**).

¹⁴⁶ Paruch, K.; Vyklický, L.; Katz, T. J. *Org. Synth.* **2003**, *80*, 233-239.

¹⁴⁷ a) Dreher, D. D.; Paruch, K.; Katz, T. J. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 806-814. b) Paruch, K.; Vyklický, L.; Wang, D. Z.; Katz, T. J.; Incarvito, C.; Zakharov, L.; Rheingold, A. L. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8539-8544.

¹⁴⁸ Kharash, M. S.; Nudenberg, W.; Fields, E. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 1276-1279.

¹⁴⁹ Huber, R. S.; Jones, G. B. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2655-2658.

¹⁵⁰ a) Dubois, F.; Gingras, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5039-5040. b) Gingras, M.; Dubois, F. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1309-1312.

¹⁵¹ Une route similaire utilise du PhLi comme base suivi d'une réaction de déshydrogénation: Bergmann, E. D.; Szmuskovicz, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 5153-5155.

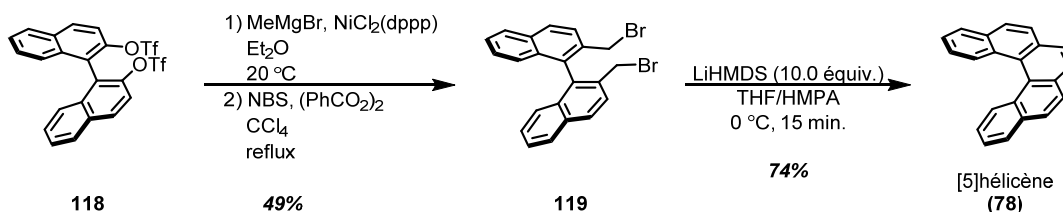


Schéma 15. Synthèse du [5]hélécène (**78**) par l'utilisation d'un couplage de type benzylique démontré par le groupe de Gingras

L'utilisation de métaux de transition en synthèse organique s'est grandement popularisée avec les années tel qu'avec les couplages croisés catalysés au palladium¹⁵². Il est en de même pour la synthèse des hélécènes. Ainsi, plusieurs méthodologies ont récemment été développées en utilisant des métaux de transition. Pour commencer, l'emploi de palladium dans une réaction de couplage de type C-H arylation double permet de synthétiser **122** (Schéma 16)¹⁵³. À partir de **120** et **121**, l'addition oxydante du Pd(0) dans le lien C-X est suivie par l'insertion dans le lien C-H aryle. L'élimination réductrice forme les nouveaux liens C-C et permet obtenir le produit désiré **122**. De meilleurs rendements sont obtenus lorsque le brome est utilisé comme halogène versus l'iode et le chlore. Il est à noter que des groupements méthoxy sont requis pour obtenir la bonne régiosélectivité de l'hélécène **122** et pour éviter la formation de régioisomères non-désirés. Plusieurs autres réactions catalysées au palladium ont été appliquées pour la synthèse de divers hélécènes telles que le couplage de Stille¹⁵⁴ et le couplage de Suzuki-Miyaura¹⁵⁵. Cependant, jusqu'à maintenant, l'exploitation de telles réactions se limite aux [5]hélécène (**78**) et [6]hélécène.

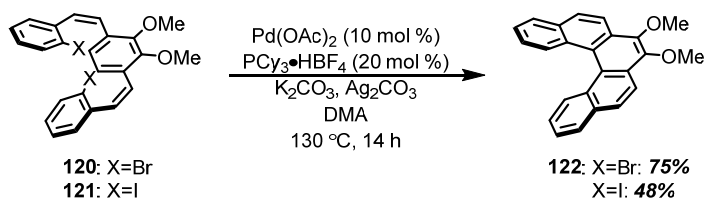


Schéma 16. Utilisation de palladium dans la réaction de C-H arylation double dans la synthèse de **122**

¹⁵² a) http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2010/ Consulté le 6 août 2014. b) Negishi, E.-I. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 6738-6764.

¹⁵³ Kamikawa, K.; Takemoto, I.; Takemoto, S.; Matsuzaka, H. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7406-7408.

¹⁵⁴ Xue, X.; Scott, L. T. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3937-3940.

¹⁵⁵ Shimizu, M.; Nagao, I.; Tomioka, Y.; Hiyama, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 8096-8099.

L'emploi de ruthénium dans la synthèse d'hélicènes est possible par la réaction de métathèse de fermeture de cycle. Cette réaction¹⁵⁶ s'est imposée dans plusieurs domaines de la chimie. Ainsi, le groupe de Collins a développé deux méthodologies utilisant cette réaction pour obtenir divers hélicènes à partir de divinyle, tel que **123** (Schéma 17)¹⁵⁷. L'utilisation du catalyseur de Grubbs de deuxième génération **124** permet une réaction de courte durée qui nécessite toutefois de hautes températures. Si le catalyseur de Grubbs-Hoveyda **125** est utilisé, la réaction est plus douce puisqu'elle tolère plus de groupements fonctionnels, mais le temps de réaction est plus long pour obtenir **78**.

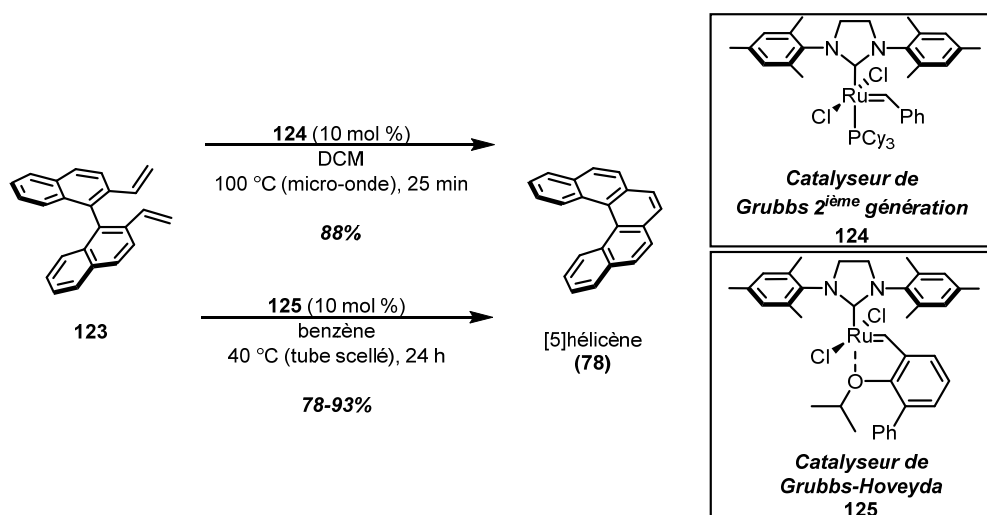


Schéma 17. Réaction de métathèse de fermeture de cycle dans la synthèse du [5]hélicène (**78**)

Une autre réaction catalysée par des métaux de transition est la cycloaddition de type [2+2+2] communément appelée cycloisomérisation. Une des plus grandes contributions dans la synthèse d'hélicènes faisant appel à ce type de réaction provient du groupe de Starý et Stará. L'utilisation d'une source de cobalt comme le $\text{CpCo}(\text{CO})_2$ avec la triphénylphosphine en tant que ligand en présence du diénetriyne **126** donne le produit **78** (Schéma 18)¹⁵⁸. Il faut noter qu'une source de lumière est nécessaire pour activer le complexe de cobalt. Toutefois, le $\text{CpCo}(\text{CO})_2$ peut être remplacé par le $\text{Ni}(\text{cod})_2$ en quantité catalytique pour obtenir un meilleur rendement, soit de 64%. Pour

¹⁵⁶ Une contribution récente de cette approche utilise du rhodium (II): Xia, Y.; Liu, Z.; Xiao, Q.; Qu, P.; Ge, R.; Zhang, Y.; Wang, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 5714-5717.

¹⁵⁷ Collins, S. K.; Grandbois, A.; Vachon, M. P.; Côté, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 2923-2326.

¹⁵⁸ Teplý, F.; Stará, I. G.; Starý, I.; Kollárovič, Šaman, D.; Rulíšek, L.; Fiedler, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9175-9180.

améliorer le rendement de **78**, le produit de départ est remplacé par le triyne **127** et le tétrahydro **128** correspondant est obtenu par catalyse au cobalt ou au nickel. Une étape supplémentaire de déshydrogénation est requise pour obtenir l'hélicène **78** correspondant (Schéma **19**)¹⁵⁹. Une autre amélioration a été apportée à cette réaction pour augmenter le rendement de [5]hélicène (**78**). Le triyne **129** contient des groupements acétate qui dans les conditions réactionnelles donne 82% du produit **130**. En adsorbant ce dernier à de la silice, une élimination spontanée d'acide acétique est possible à haute température pour donner le [5]hélicène (**78**) avec un rendement de 93% (Schéma **20**)¹⁶⁰. Cette méthodologie a permis la synthèse de divers hélicènes et de « *comme-hélicènes* »¹⁶¹.

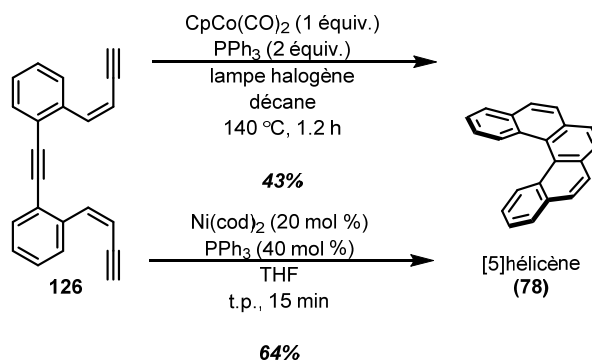


Schéma 18. Réaction de cycloisomérisation de type [2+2+2] au cobalt ou catalysée au nickel pour la synthèse de **78** à partir de **126**

¹⁵⁹ Stará, I. G.; Starý, I.; Kollárovič, A.; Teplý, F.; Vyskočil, Š.; Šaman, D. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1993-1996.

¹⁶⁰ Songis, O.; Míšek, J.; Schmid, M. B.; Kollárovič, A.; Stará, I. G.; Šaman, D.; Císařová, I.; Starý, I. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6889-6899.

¹⁶¹ a) Stará, I. G.; Starý, I.; Kollárovič, A.; Teplý, F.; Šaman, D.; Tichý, M.; *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4046-4050. b) Teplý, F.; Stará, I. G.; Starý, I.; Kollárovič, A.; Luštinec, D.; Krausová, Z.; Šaman, D.; Fiedler, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 4244-4250. c) Sehnal, P.; Stará, I. G.; Šaman, D.; Tichý, M.; Míšek, J.; Cvačka, J.; Rulíšek, L.; Chocholousova, J.; Vacek, J.; Goryl, G.; Szymonski, M.; Císařová, I.; Starý, I. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2009**, *106*, 13169-13174. d) Míšek, J.; Teplý, F.; Stará, I. G.; Tichý, M.; Šaman, D.; Císařová, I.; Vojtíšek, P.; Starý, I. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 3188-3191.

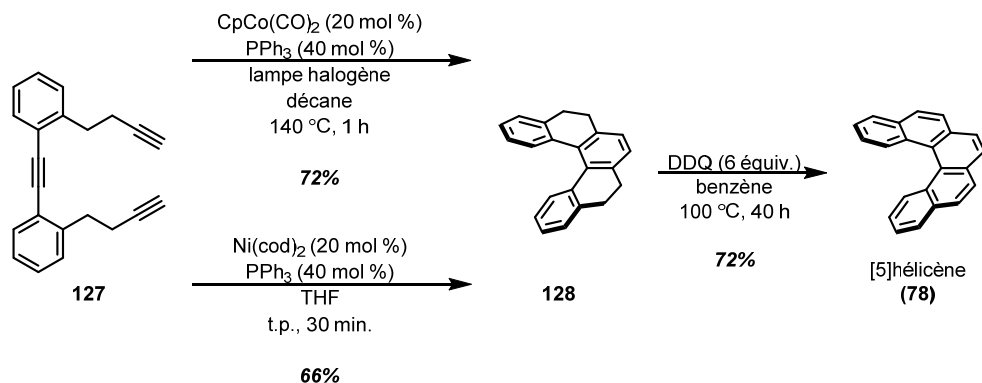


Schéma 19. Réaction de cycloisomérisation de type [2+2+2] catalysée au cobalt ou catalysée au nickel pour la synthèse de **78** à partir de **127**

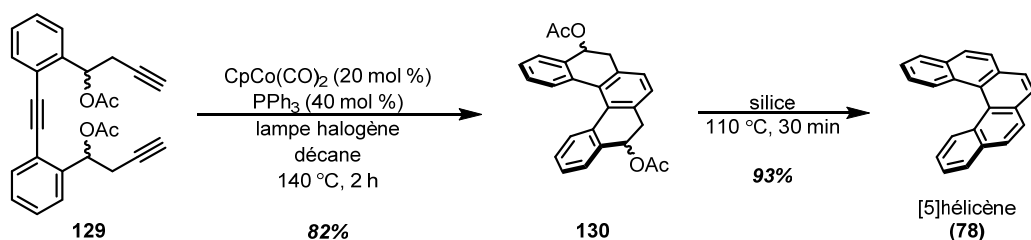


Schéma 20. Réaction de cycloisomérisation de type [2+2+2] catalysée au cobalt pour la synthèse de **78** à partir de **129**

Le développement d'une réaction de cycloisomérisation de type [2+2+2] catalysée au platine a été fait par le groupe de Fürstner¹⁶². À partir du biphenyle contenant un alcyne **131**, la cyclisation mène à la formation du [5]héliçène (**78**) avec un rendement de 56% (Schéma **21**)¹⁶³. D'autres groupes de recherche ont utilisé le platine pour la synthèse d'héliçènes^{164,165,166}. Enfin, il existe d'autres méthodes

¹⁶² a) Fürstner, A.; Mamane, V. *Chem. Commun.* **2003**, 2112-2113. b) Fürstner, A.; Mamane, V. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6264-6267.

¹⁶³ Mamane, V.; Hannen, P.; Fürstner, A. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4556-4575.

¹⁶⁴ a) Storch, J.; Sýkora, J.; Čermák, J.; Karban, J.; Císařova, I.; Ružička, A. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3090-3093. b) Storch, J.; Čermák, J.; Karban, J.; Císařova, I.; Sýkora, J. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3137-3140. c) Storch, J.; Bernard, M.; Sýkora, J.; Karban, J.; Čermák, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 260-263.

¹⁶⁵ a) Yamamoto, K.; Okazumi, M.; Suemune, H.; Usui, K.; *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1806-1809. b) Weimar, M.; Correa da Costa, R.; Lee, F.-H.; Fuchter, M. *J. Org. Lett.* **2013**, *15*, 1706-1709.

¹⁶⁶ Pour de nouveaux développements sur la catalyse au platine, voir: a) Carreras, J.; Patil, M.; Thiel, W.; Alcarazo, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 16753-16758. b) Kozma, A.; Deden, T.; Carreras, J.; Wille, C.; Petušková, J.; Rust, J.; Alcarazo, M. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 2208-2214.

utilisant la réaction de cyclisation de type [2+2+2] usant de la catalyse au palladium¹⁶⁷ et au rhodium et qui ont été développées par le groupe de Tanaka¹⁶⁸. La cycloisomérisation de type [2+2+2] a comme avantage majeur la production de plusieurs types d'hélicènes contenant divers groupements fonctionnels avec une économie d'atomes complète.

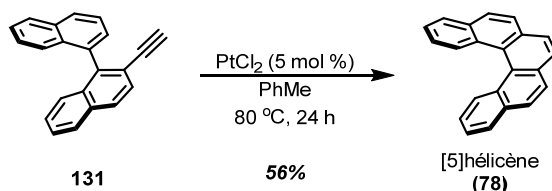


Schéma 21. Réaction de cycloisomérisation de type [2+2+2] catalysée au platine pour la synthèse de **78**

Des méthodologies exploitant les réactions radicalaires ont aussi été développées par le groupe d'Harrowven pour la synthèse d'hélicènes. L'utilisation de Bu_3SnH et de l'initiateur AIBN génère le radical par la double abstraction de l'iode de **132** qui s'additionne sur le cycle aromatique pour donner 58% de rendement du [5]hélicène (**78**) (Schéma 22)¹⁶⁹.

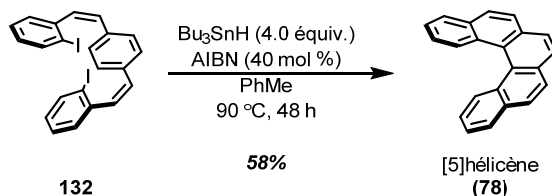


Schéma 22. Réaction radicalaire dans la synthèse de **78**

¹⁶⁷ a) Peña, D.; Pérez, D.; Guitián, E. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1555-1557. b) Peña, D.; Cobas, A.; Pérez, D.; Guitián, E.; Castedo, L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1863-1866. c) Romero, C.; Peña, D.; Pérez, D.; Guitián, E. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7996-8000.

¹⁶⁸ Synthèse de <<comme-hélicènes>>: a) Tanaka, K.; Kamisawa, A.; Suda, T.; Noguchi, K.; Hirano, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12078-12079. b) Tanaka, K.; Fukawa, N.; Suda, T.; Noguchi, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 5470-5473. c) Fukuwa, N.; Osaka, T.; Noguchi, K.; Tanaka, K. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1324-1327. d) Sawada, Y.; Furumi, S.; Takai, A.; Takeuchi, M.; Noguchi, K.; Tanaka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 4080-4083. e) Tanaka, K.; Fukawa, N.; Suda, T.; Noguchi, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 54700-5473. f) Kimura, Y.; Fukuwa, N.; Miyauchi, Y.; Noguchi, K.; Tanaka, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 8480-8483.

¹⁶⁹ a) Harrowven, D. C.; Nunn, M. I. T.; Fenwick, D. R. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3189-3191. b) Harrowven, D. C.; Nunn, M. I. T.; Fenwick, D. R. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7345-7347.

2.4 Développement de la synthèse du [5]héliène par la photocyclisation utilisant la lumière visible et un photocatalyseur

Malgré les différentes méthodologies non-photochimiques développées pour la synthèse d'héliènes¹⁷⁰, la méthodologie photochimique reste la plus utilisée depuis son développement par Martin et Katz pour la synthèse des héliènes et des hétérohéliènes. Toutefois, les désavantages de la réaction dans la synthèse du [5]héliène sont nombreux, notamment la formation du produit de double photocyclisation **108** et du régioisomère **107** (Schéma 23). De plus, une haute dilution est requise pour minimiser la formation du sous-produit de cycloaddition intermoléculaire [2+2] **133** et limite l'application de la réaction à une plus grande échelle. Enfin, l'utilisation de la lumière UV implique l'utilisation de verrerie de quartz et d'équipement de protection, limitant l'applicabilité de la réaction en laboratoire.

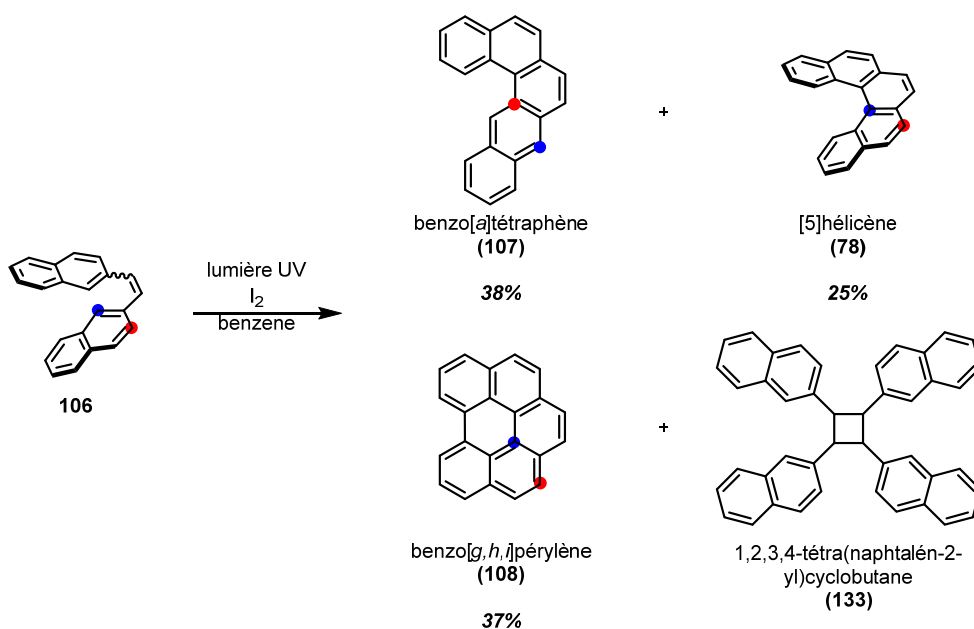


Schéma 23. Produits générés lors de la photocyclisation UV de **106**

Toutefois, il serait intéressant de remplacer la lumière UV par la lumière visible. Ceci est possible avec l'avènement de la chimie photoredox en synthèse organique. Il a été démontré que les catalyseurs de

¹⁷⁰ Pour d'autres méthodologies non-photochimique, voir: a) Minuti, L.; Taticchi, A.; Marrocchi, A.; Gacs-Baitz, E.; Galeazzi, R. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 3155-3163. b) Wakabayashi, R.; Kurahashi, T.; Matsubara, S. *Synlett* **2013**, 24, 2297-2301.

ruthénium, $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]\text{Cl}_2$ **23**, et d'iridium, *fac*- $\text{Ir}(\text{ppy})_3$ **24**, peuvent promouvoir diverses réactions chimiques par l'absorption de lumière visible (**1.3**). Ainsi, il est proposé de développer une nouvelle approche photochimique utilisant la lumière visible et un photocatalyseur pour la synthèse du [5]héliène (**78**) (Figure 31). De ce fait, en plus de l'utilisation de la lumière visible et du photocatalyseur, l'iode sera l'oxydant et l'oxyde de propylène (**101**) sera la trappe d'acide, comme démontré par Katz. Cette approche tire avantage de la simplicité de la synthèse du précurseur stilbène 1,2-di(naphtalén-2-yl)éthène **106**. De plus, l'utilisation de lumière visible ne nécessite plus de verrerie en quartz ni d'équipement de protection. En effet, la verrerie en quartz sera remplacée par la verrerie en pyrex. Aussi, la source de lumière visible est disponible à partir d'ampoules commercialement disponibles et ne nécessite plus l'utilisation de lampes de mercure. Ainsi, cette méthode n'aura pas les désavantages de la photocyclisation UV.

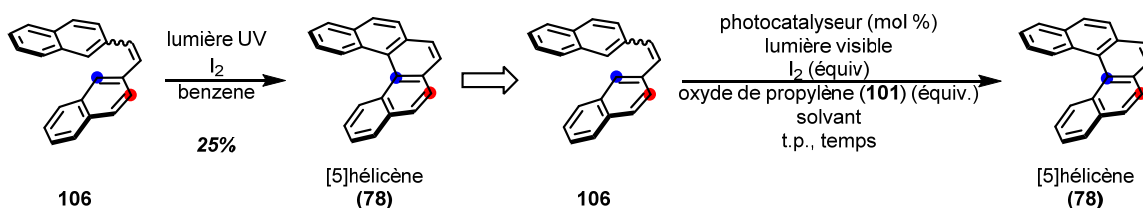


Figure 31. Réaction proposée pour la synthèse du [5]héliène (**78**) de photocyclisation par la lumière visible et un photocatalyseur

2.5 Optimisation de la synthèse du [5]héliène par la photocyclisation utilisant la lumière visible et un photocatalyseur

Le développement de la nouvelle méthode a commencé par la synthèse du précurseur de cyclisation *cis*-stilbène (*Z*)-1,2-di(naphtalén-2-yl)éthène (**136**). À partir du sel de phosphonium **134**¹⁷¹ et de l'aldéhyde **135**¹⁷², une réaction de Wittig avec le *n*-BuLi comme base forme le précurseur **136** à 56% de rendement (Schéma **24**). Puis, pour établir les conditions réactionnelles nécessaires, on se base sur celles de la photocyclisation UV. Ainsi, le substrat de cyclisation **136** est utilisé avec le système d'oxydant composé d'un équivalent d'iode et de 50 équivalents d'oxyde de propylène (**101**). Par contre, la source lumineuse est une lampe fluorescente et 10 mol % de photocatalyseur est ajouté pour un temps de réaction de trois jours à une concentration de 5×10^{-3} M. Ainsi, cette réaction ne requiert pas de conditions anhydres, ni d'atmosphère inerte (Figure **32**).

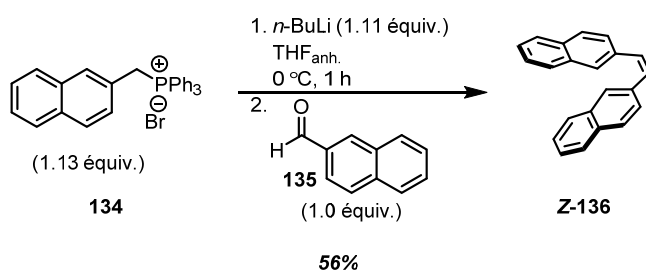


Schéma **24**. Synthèse du précurseur stilbène **136** par une réaction de Wittig

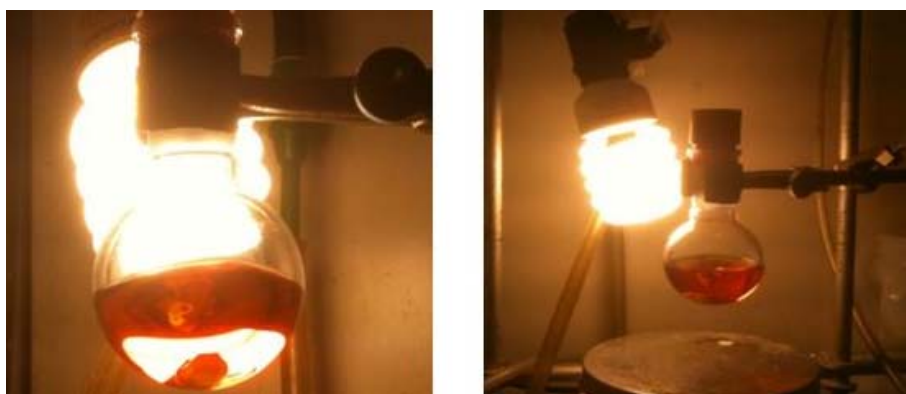


Figure **32**. Montage expérimental de la réaction de synthèse du [5]héliène (**78**)

¹⁷¹ Maya, A. B. S.; Perez-Melero, C.; Mateo, C.; Alonso, D.; Fernandez, J. L.; Gajate, C.; Mollinedo, F.; Pelaez, R.; Caballero, M. J. *Med. Chem.* **2005**, *48*, 556-568.

¹⁷² Ce produit est commercialement disponible.

Tableau 1. Évaluation de photocatalyseurs pour la synthèse du [5]héliçène (**78**)

	photocatalyseur	Solvant	Rendement / %
Entrée 1	[Ru(bpy) ₃]Cl ₂ 23	THF	<10
Entrée 2	[Ru(bpy) ₃](PF ₆) ₂ 137	THF	<10
Entrée 3	[Ir(BBBPY)(ppy) ₂]PF ₆ 138	CH ₃ CN	22

[Ru(bpy)₃]Cl₂
23

[Ru(bpy)₃](PF₆)₂
137

[Ir(BBBPY)(ppy)₂]PF₆
138

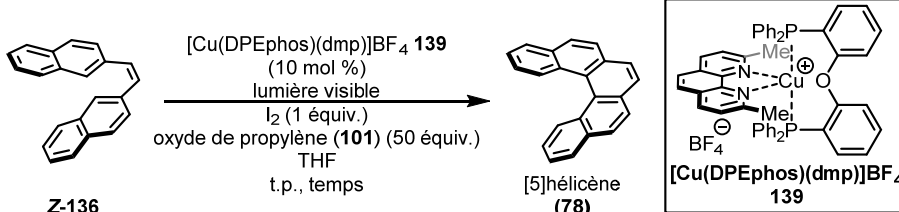
Avec le précurseur stilbène **136** en main, une première étude de la réaction a commencée par l'évaluation du photocatalyseur (Tableau 1). À l'entrée 1, l'utilisation du [Ru(bpy)₃]Cl₂ **23**, qui est très populaire en chimie photoredox, donne moins de 10% de rendement de **78** dans le THF. Le changement du contre-anion pour l'hexafluorophosphate **137** à l'entrée 2 donne un résultat identique. Ainsi, un photocatalyseur à base d'iridium a été testé. À l'entrée 3, l'utilisation du complexe [Ir(BBBPY)(ppy)₂]PF₆ **138** donne un rendement de 22% de **78** dans l'acétonitrile. Dès lors, il était évident qu'il fallait trouver un autre photocatalyseur pour faire la synthèse du [5]héliçène (**78**) avec la lumière visible. Incidemment, le groupe de recherche de McMillin¹⁷³ a synthétisé et caractérisé de nouveaux photocatalyseurs de cuivre (I) portant un ligand biphosphine et un ligand diamine. Toutefois, ceux-ci n'avaient pas été exploités en synthèse organique¹⁷⁴. Les complexes de cuivre photoactifs sont très intéressants puisqu'ils sont faciles à préparer, peu coûteux de par le choix du métal de transition, et ces complexes sont caractérisés par un temps de vie très prolongé de l'état

¹⁷³ Cuttell, D. G.; Kuang, S.-M.; Fanwick, P. E.; McMillin, D. R.; Walton, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6-7.

¹⁷⁴ Slinker, J. D.; Rivnay, J.; Moskowitz, J. S.; Parker, J. B.; Bernhard, S.; Abruña, H. D.; Malliaras, G. G. *J. Mater. Chem.* **2007**, *17*, 2976-2988.

excité^{175,176,177}. Malgré les résultats décevants du Tableau 1, l'utilisation d'un photocatalyseur de cuivre a quand même été essayée dans la réaction (Tableau 2).

Tableau 2. Évaluation du catalyseur de cuivre (I) [Cu(DPEphos)(dmp)]BF₄ **139** pour la synthèse du [5]héliène (**78**)



	Temps	Rendement ^a / %
Entrée 1	3 jours	30
Entrée 2	5 jours	30-47
Entrée 3	5 jours	0 ^b

a: le restant de la masse récupérée correspondant au produit de départ *cis* et *trans*
b: réaction faite en absence de lumière

Le complexe de cuivre (I), [Cu(DPEPhos)(dmp)]BF₄ **139**, a été testé pour la synthèse du [5]héliène (**78**) avec le THF comme solvant. À l'entrée 1, avec un temps de réaction de trois jours, 30% de **78** a été obtenu. Ceci représente un résultat supérieur à celui obtenu avec les autres photocatalyseurs, soit les complexes [Ru(bpy)₃]Cl₂ **23**, [Ru(bpy)₃](PF₆)₂ **137** et [Ir(BBBPY)(ppy)₂]PF₆ **138**. Ceci est très important puisque le catalyseur de cuivre (I) est plus accessible et moins dispendieux que les catalyseurs à base de ruthénium et d'iridium. Afin d'améliorer le rendement, à l'entrée 2, le temps de réaction a été augmenté à cinq jours. En moyenne, le rendement varie entre 30% et 47% de **78**. Afin de s'assurer de la nécessité de la lumière visible, la réaction a été conduite en absence de lumière à l'entrée 3. Ainsi, aucun [5]héliène (**78**) n'a été formé et le produit de départ a été récupéré. Malgré

¹⁷⁵ Pour une revue sur les complexes photoactifs de cuivre, voir: McMillin, D. R.; McNett, K. M. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1201-1220.

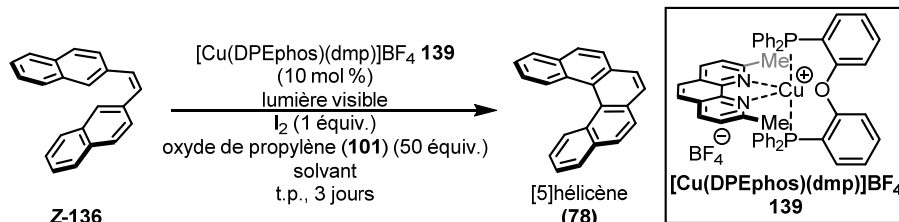
¹⁷⁶ Pour des exemples de complexes de cuivre photoactifs, voir: a) Harkins, S. B.; Peters, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2030-2031. b) Deaton, J. C.; Switalski, S. C.; Kondakov, D. Y.; Young, R. H.; Pawlik, T. D.; Giesen, D. J.; Harkins, S. B.; Miller, A. J. M.; Mickenberg, S. F.; Peters, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9499-9508. c) Smith, C. S.; Branham, C. W.; Marquardt, B. J.; Mann, K. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14079-14085. d) Hashimoto, M.; Igawa, S.; Yashima, M.; Kawata, I.; Hoshino, M.; Osawa, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 10348-10351. e) Smith, C. S.; Mann, K. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 8786-8789.

¹⁷⁷ Une publication utilisant un photocatalyseur de cuivre (I) a été publiée peu avant la publication des résultats de ce chapitre: voir référence 68.

ce temps de réaction très long, le bilan de masse est voisin de 100%, ce qui montre bien que seul l'hélicène **78** est produit au cours de la réaction. De plus, le produit d'oxydation benzo[*g,h,i*]pérylène **108** n'est pas isolé dans la réaction. Également, ni le régiosomère benzo[*a*]tétraphène (**107**), ni le produit **133** de cycloaddition intermoléculaire [2+2] ne sont isolés dans la réaction. Ainsi, la nouvelle méthode utilisant la lumière visible ne génère pas les sous-produits normalement observés dans la réaction de photocyclisation UV. À la lumière de ces résultats encourageants, un criblage poussé a été effectué afin de déterminer le solvant optimal pour la synthèse du [5]hélicène (**78**) (Tableau 3).

Tableau 3. Criblage du solvant dans la synthèse du [5]hélicène (**78**) avec le catalyseur de cuivre (I)

$[\text{Cu}(\text{DPEphos})(\text{dmp})]\text{BF}_4$ **139**

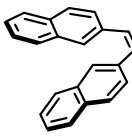


	Solvant	Rendement / %
Entrée 1	THF	30
Entrée 2	hexanes	<5
Entrée 3	DMF	7
Entrée 4	MeOH	14
Entrée 5	DCM	27
Entrée 6	dioxane	32
Entrée 7	benzène	35

Le temps de réaction pour le criblage du solvant de la synthèse du [5]hélicène (**78**) a été fixé à trois jours. D'une part, si le solvant est très apolaire, le rendement est faible tel qu'à l'entrée 2 avec 5% de rendement obtenu dans l'hexanes. D'autre part, si le solvant est très polaire, le rendement est aussi faible que 7% et 14% respectivement dans le DMF et le MeOH (entrée 3 et 4). Ainsi, autant les solvants très polaires que peu polaires ne sont pas adéquats pour la synthèse du [5]hélicène (**78**). En somme, autant le DCM, le THF, le dioxane et le benzène donne des rendements voisins de 30%. Toutefois, pour des raisons pratiques, le solvant choisi pour le reste de l'étude est le THF. En ayant

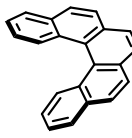
complété le criblage du solvant de la réaction, un autre paramètre qui doit être étudié est le système d'oxydation (Tableau 4).

Tableau 4. Étude du système d'oxydation dans la synthèse de [5]héliçène (**78**) avec le catalyseur de cuivre (I) [Cu(DPEphos)(dmp)]BF₄ **139**

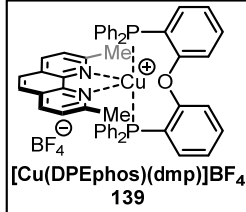


Z-136

[Cu(DPEphos)(dmp)]BF₄ **139**
(10 mol %)
lumière visible
système d'oxydation
THF
t.p., temps



[5]héliçène
(**78**)



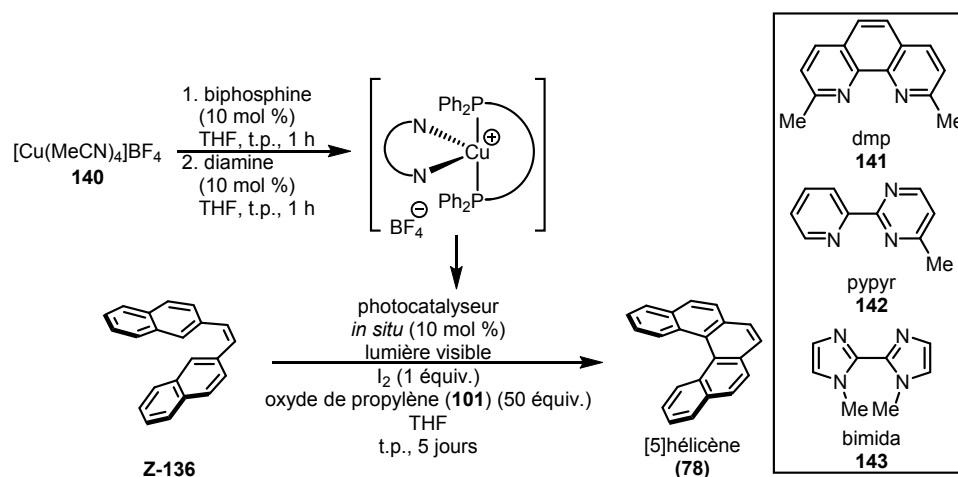
[Cu(DPEphos)(dmp)]BF₄
139

	système d'oxydation	temps / jours	Rendement / %
Entrée 1	I ₂ (1 équiv.), oxyde de propylène (101) (50 équiv.)	3	30
Entrée 2	DDQ (2 équiv.)	3	21
Entrée 3	<i>t</i> -BuOOH (4 équiv.), reflux	3	29
Entrée 4	I ₂ (10 mol %), O ₂ (1 atm.)	3	42
Entrée 5	I ₂ (1 équiv.), oxyde de propylène (101) (50 équiv.)	5	30-47
Entrée 6	I ₂ (10 mol %), O ₂ (1 atm.)	5	38

Jusqu'ici, le système d'oxydation était composé d'un équivalent d'iode et de 50 équivalents d'oxyde de propylène (**101**). Avec un temps de réaction de trois jours, à l'entrée 1, un rendement de 30% de **78** est obtenu. À l'entrée 2 et 3, les oxydants DDQ et *t*-BuOOH ne sont pas retenus pour la suite de cette étude puisqu'ils sont utilisés en grande quantité pour des rendements similaires à l'iode. À l'entrée 4, une quantité catalytique d'iode est utilisée avec une atmosphère d'oxygène pour obtenir 42% de rendement de **78**. Ce résultat obtenu pour une durée de trois jours est meilleur que celui à l'entrée 1. Afin d'améliorer encore plus le rendement de la réaction, le temps de réaction a été augmenté à cinq jours. Ainsi, à l'entrée 5, le système d'oxydant I₂/oxyde de propylène (**101**) donne un rendement de **78** entre 30% et 47%. Puis, à l'entrée 6, le système d'oxydant I₂/O₂ donne un rendement de 38% de **78**. Même si le résultat est intéressant puisque l'iode y est en quantité catalytique et que l'oxygène est utilisé comme oxydant, le système d'oxydant choisi est I₂/oxyde de propylène (**101**) pour des raisons de reproductibilité. Jusqu'ici, les paramètres de la réaction qui ont été étudiés sont le solvant, le temps et le système d'oxydation. Afin d'améliorer encore plus l'efficacité de la réaction, une étude approfondie au niveau du photocatalyseur est nécessaire. Pour

effectuer le criblage de plusieurs combinaisons de ligands biphosphine et diamine, une procédure *in situ* a été développée pour l'analyse de différents photocatalyseurs de cuivre (I) (Tableau 5).

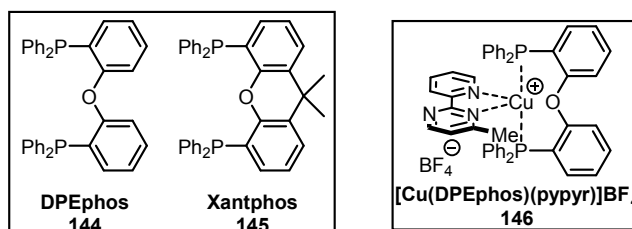
Tableau 5. Criblage des ligands du photocatalyseur de cuivre (I) par le développement d'une procédure *in situ* dans la synthèse du [5]héliène (78)



	biphosphine	diamine	Rendement / %
Entrée 1	DPEphos 144	dmp 143	32
Entrée 2	-	-	0
Entrée 3	DPEphos 144	dmp 143	0 ^a
Entrée 4	DPEphos 144	bimida 145	40
Entrée 5	DPEphos 144	pypyr 144	39 ^b
Entrée 6	Xantphos 145	dmp 143	50
Entrée 7	Xantphos 145	bimida 145	36

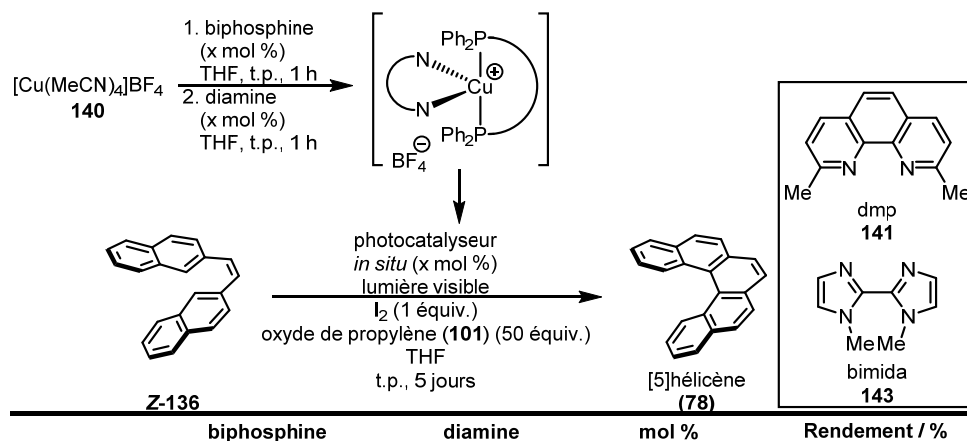
a: réaction effectuée en absence de $[\text{Cu}(\text{MeCN})_4]\text{BF}_4$ 140

b: 14% de rendement obtenu avec le photocatalyseur 146 préformé

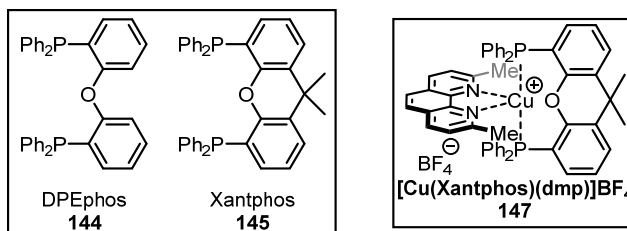


La nouvelle procédure *in situ* développée pour le criblage des ligands pour le photocatalyseur de cuivre (I) consiste à prémélanger le $[\text{Cu}(\text{MeCN})_4]\text{BF}_4$ **140** avec les ligands biphosphine et diamine correspondant à une charge catalytique de 10 mol %. Cette solution est par la suite ajoutée au ballon contenant les autres réactifs pour la synthèse du [5]héliène (**78**). Ainsi, à l'entrée 1, l'utilisation du $[\text{Cu}(\text{DPEphos})(\text{dmp})]\text{BF}_4$ **139** par la procédure *in situ* donne 30% de rendement de **78**. Puis, des réactions contrôlées ont été réalisées pour s'assurer de la nécessité de la source de cuivre (I) et des ligands dans la réaction. Ainsi, à l'entrée 2, aucun produit désiré **78** n'est obtenu lorsque les ligands biphosphine DPEphos **144** et diamine dmp **141** sont absents. Similairement, à l'entrée 3, aucun produit désiré **78** n'est obtenu lorsque le $[\text{Cu}(\text{MeCN})_4]\text{BF}_4$ **140** n'est pas présent. Les résultats précédents indiquent que le photocatalyseur de cuivre (I) avec les ligands biphosphine et diamine représente le photocatalyseur actif dans la réaction. À l'entrée 4, la diamine est changée pour la bimida **143** et 40% de rendement de **78** est obtenu. À l'entrée 5, un autre changement de diamine pour la pypyr **142** donne 39% de rendement de **78**. De plus, si le catalyseur **146** est préformé et utilisé dans la synthèse du [5]héliène (**78**), seulement 14% de rendement de **78** est obtenu. Par conséquent, le ligand pypyr **142** est exclu pour le reste de l'étude. Par la suite, le ligand biphosphine DPEphos **144** est remplacé par le ligand biphosphine Xantphos **145**. Ainsi, à l'entrée 6, la combinaison du ligand Xantphos **145** avec la diamine dmp **141** donne un rendement de 50% de **78**. Ceci indique que pour le même ligand diamine dmp **141**, le rendement de **78** passe de 32% à 50% en remplaçant le ligand biphosphine DPEphos par le ligand biphosphine Xantphos **145**. Pour vérifier si l'utilisation du ligand Xantphos **145** augmente le rendement de **78**, il est testé avec le ligand diamine bimida **143**. De ce fait, à l'entrée 7, le rendement obtenu de **78** est de 36%. Or, le phénomène observé avec le ligand dmp **141** n'est pas présent avec le ligand bimida **143** puisque le rendement ne subit pas une augmentation, mais demeure plutôt le même. Pour continuer, les ligands biphosphine et diamine qui ont donné de bons résultats ont été testés à nouveau à différentes charges catalytiques (Tableau 6).

Tableau 6. Variation de la charge catalytique du photocatalyseur de cuivre (I) généré *in situ* dans la synthèse du [5]héliçène (**78**)



*: 56% de rendement obtenu avec le photocatalyseur **147** préformé



À l'entrée 1, l'utilisation de 50 mol % de [Cu(DPEphos)(dmp)]BF₄ **139** généré *in situ* donne 56% de rendement de **78**. Ainsi, pour une charge catalytique cinq fois plus grande, le rendement est deux fois plus grand. À l'entrée 2, le bimida **143** est utilisé comme ligand diamine, un rendement de 39% de **78** est obtenu avec une charge catalytique de 25 mol %. Pourtant, ce résultat est le même que lorsque la charge catalytique est de 10 mol % (voir l'entrée 4 du Tableau 5). À l'entrée 3, pour une charge catalytique de 25% lorsque le ligand biphosphine est le Xantphos **145** et le ligand diamine est le dmp **141**, 57% de rendement de **78** est obtenu. Ceci représente le meilleur résultat jusqu'à présent. De plus, si le catalyseur **147** est préformé¹⁷⁸ et employé dans la synthèse du [5]héliçène (**78**), 56% de rendement de **78** est obtenu. Ce résultat démontre que le photocatalyseur [Cu(Xantphos)(dmp)]BF₄

¹⁷⁸ La structure rayons-X ainsi que les spectres absorbance, d'excitation et d'émission sont en annexe.

147 donne le même résultat qu'il soit préformé ou non. À l'entrée 4, le bimida **143** est utilisé comme ligand diamine pour obtenir 49% de rendement de **78**. Ainsi, le photocatalyseur $[\text{Cu}(\text{Xantphos})(\text{dmp})]\text{BF}_4$ **147** est le plus efficace dans la synthèse du [5]héliène (**78**). Néanmoins, dans l'aspiration d'augmenter le rendement de la réaction et d'établir la limite de la méthodologie, le catalyseur de cuivre (I) $[\text{Cu}(\text{DPEphos})(\text{dmp})]\text{BF}_4$ **139** généré *in situ* a été testé dans la réaction de synthèse du [5]héliène (**78**) pour une durée de 14 jours. C'est avec stupéfaction que le rendement de **78** obtenu est de seulement 45% (Schéma 25). En optant pour un temps de réaction plus long, soit de 14 jours, il y a eu, au total, plus de lumière qui a pénétré dans le mélange réactionnel. Pourtant, la réactivité semble atteindre une limite et le rendement obtenu est similaire que lorsqu'un temps de réaction de cinq jours est utilisé. Afin d'expliquer ce comportement étrange, il a été proposé que le [5]héliène (**78**) inhibe la réaction. Autrement dit, plus la quantité de [5]héliène (**78**) augmente dans le mélange réactionnel, plus la formation subséquente de [5]héliène (**78**) diminue pour atteindre un plateau de rendement. Pour apporter un argument à cette hypothèse, le [5]héliène (**78**) est ajouté au mélange réactionnel contenant le précurseur stilbène **136** dans un ratio de 1:1 et après cinq jours d'agitation, le ratio est demeuré le même (Schéma 26). Ce résultat appuie l'hypothèse que le [5]héliène (**78**) inhibe la conversion du précurseur stilbène **136** dans la réaction.

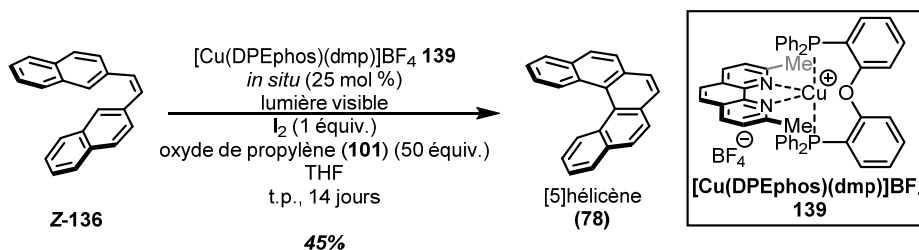


Schéma 25. Utilisation du catalyseur de cuivre (I) $[\text{Cu}(\text{DPEphos})(\text{dmp})]\text{BF}_4$ **139** généré *in situ* pour la synthèse du [5]héliène (**78**) pour une durée de 14 jours

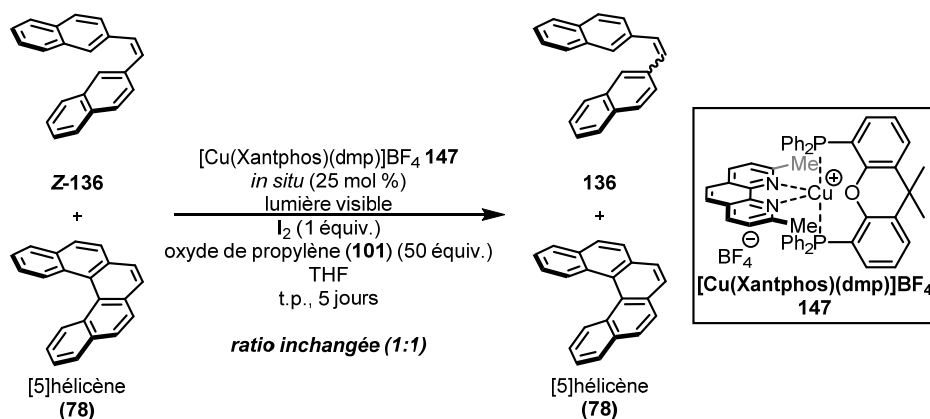


Schéma 26. Observation de l'inhibition par le [5]héliçène (**78**) dans la synthèse du [5]héliçène (**78**)

Pour essayer de comprendre le résultat du schéma **26**, les spectres d'absorbance du précurseur stilbène **136**, du [5]héliçène (**78**) ainsi que du photocatalyseur $[\text{Cu}(\text{Xantphos})(\text{dmp})]\text{BF}_4$ **147** sont obtenus (Figure **33**). Il est possible que le [5]héliçène (**78**) absorbe mieux la lumière que le précurseur stilbène **136**. À la figure **33**, les spectres d'absorbance des composés **136**, **78** et **147** sont superposés. Tout d'abord, le complexe de cuivre **147** est celui qui absorbe plus la lumière dans le domaine visible avec un pic d'absorbance à 380 nm. Pour ce qui est du précurseur **136**, il a seulement un pic d'absorbance à 315 nm. Puis, le produit **78**, a des pics d'absorbance à 309 nm, 330 nm et 385 nm. La similarité entre **136** et **78** est le pic d'absorbance de plus haute en énergie, soit 315 nm et 309 nm respectivement. Ainsi, lors de la synthèse de [5]héliçène (**78**), plus la quantité de **78** sera grande, moins **136** pourra absorber dans cette région. Cependant, il faut rappeler que la réaction est seulement irradiée par de la lumière visible et non de la lumière UV. Par ailleurs, la réaction est possible à l'aide du photocatalyseur $[\text{Cu}(\text{Xantphos})(\text{dmp})]\text{BF}_4$ **147** qui est excité par l'absorption de photon dans le domaine du visible grâce au pic d'absorbance à 380 nm¹⁷⁹. Dans ce cas, il est possible que **78** empêche **147** d'absorber la lumière aux alentours de 380 nm lorsque la quantité de le [5]héliçène (**78**) soit supérieur à celle du photocatalyseur $[\text{Cu}(\text{Xantphos})(\text{dmp})]\text{BF}_4$ **147**. Selon les résultats obtenus précédemment, l'inhibition est effective lorsque il y a deux fois plus de [5]héliçène (**78**) que de photocatalyseur $[\text{Cu}(\text{Xantphos})(\text{dmp})]\text{BF}_4$ **147** dans le mélange réactionnel. Donc, le [5]héliçène (**78**) inhiberait la réaction en empêchant le photocatalyseur $[\text{Cu}(\text{Xantphos})(\text{dmp})]\text{BF}_4$ **147**

¹⁷⁹ Le mécanisme de la réaction sera discuté en détail à la section **2.7**

d'absorber des photons aux alentours de 380 nm et l'empêchant par le fait même d'atteindre son état excité.

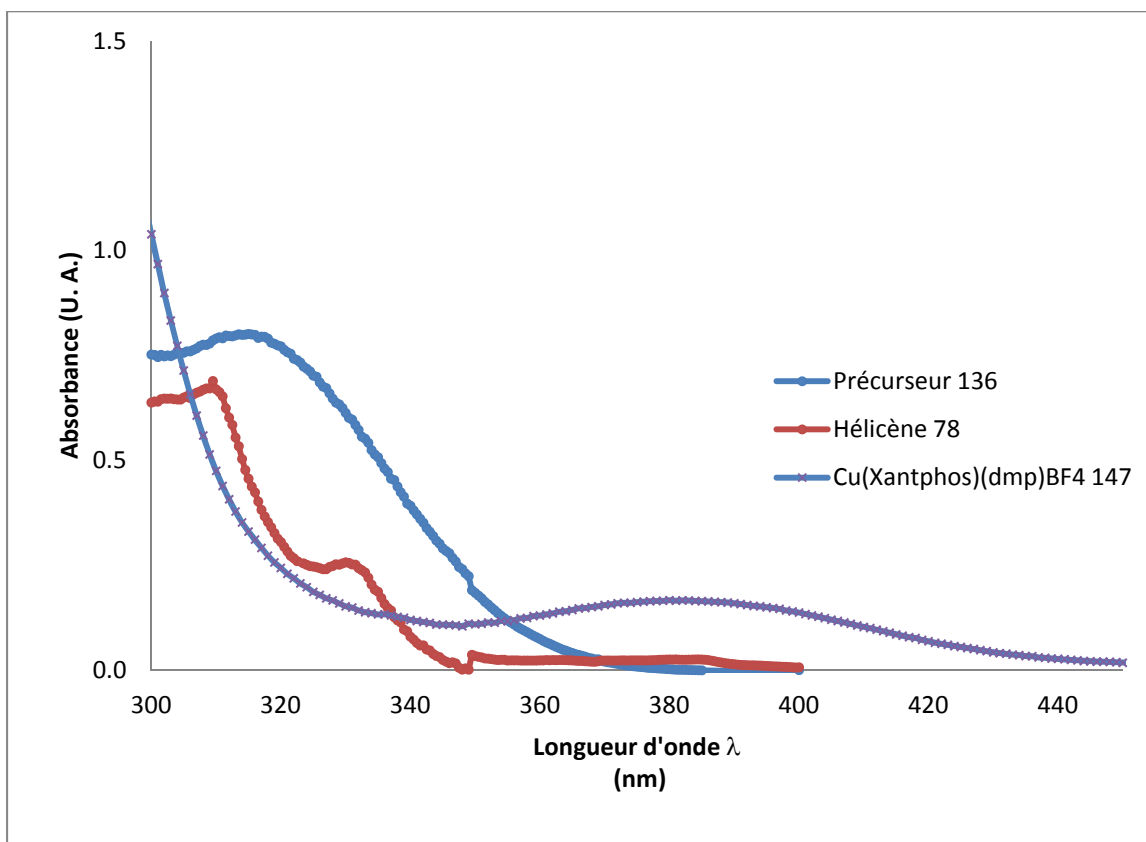


Figure 33. Spectre d'absorbance UV-VIS des composés **136**, **78** et **147** présent dans la réaction de synthèse du [5]hélicène (**78**)

2.6 Application de la réaction de photocyclisation faisant appel à la lumière visible et à un photocatalyseur: la synthèse d'une grande quantité de [5]helicène et développement de la réaction en flux continu

En ayant développé une nouvelle méthodologie pour la synthèse du [5]helicène (**78**), son application dans la synthèse à grande échelle est la prochaine étape à franchir. Ceci est un aspect très important dans le domaine de synthèse des helicènes. Comme il a été mentionné antérieurement, la méthode photochimique UV est limitée à la formation de petites quantités d'helicène due à la haute dilution requise pour la réaction. Cette haute dilution est nécessaire pour éviter la formation du sous-produit résultant de la cycloaddition [2+2] intermoléculaire. De plus, seulement la méthodologie de Katz, employant la réaction de Diels-Alder, permet la synthèse d'helicènes à une échelle de plusieurs grammes. Ainsi, le photocatalyseur $[\text{Cu}(\text{DPEphos})(\text{dmp})]\text{BF}_4$ **139** est choisi pour effectuer cette réaction parce que le ligand DPEphos **144** est moins coûteux que le ligand Xantphos **145**. Un rendement de 42% de **78** est obtenu avec le photocatalyseur $[\text{Cu}(\text{DPEphos})(\text{dmp})]\text{BF}_4$ **139** généré *in situ* (Schéma **27**). Par cette méthode, les nombreux produits indésirables ne sont pas observés dans la réaction : le régioisomère linéaire **107**, le produit de double cyclisation **108** et le produit de cycloaddition [2+2] intermoléculaire **133**. Aussi, cette nouvelle méthodologie requiert moins de solvant. Lorsque la méthode photochimique UV est utilisée pour la synthèse d'helicènes, la concentration du stilbène est normalement d'environ $1.0 \times 10^{-4} \text{ M}$ ¹⁸⁰. La concentration du stilbène **136** dans la photocyclisation utilisant la lumière visible et le photocatalyseur de cuivre (I) est de $5.0 \times 10^{-3} \text{ M}$. Ainsi, pour 1.68 g de précurseur stilbène **136**, 5.70 L de solvant seraient nécessaires avec la méthodologie UV contrairement à 1,2 L de THF pour la nouvelle méthodologie. Ceci représente presque cinq fois moins de solvant pour la même quantité de réactif de départ et le montage expérimental nécessite seulement un plus grand ballon et quatre ampoules fluorescentes (Figure **34**).

¹⁸⁰ a) Dietz, F.; Scholz, M. *Tetrahedron* **1968**, *24*, 6845-6849. b) Blackburn, E. V.; Loader, C. E.; Timmons, C. J. *J. Chem. Soc. C* **1970**, 163-172.

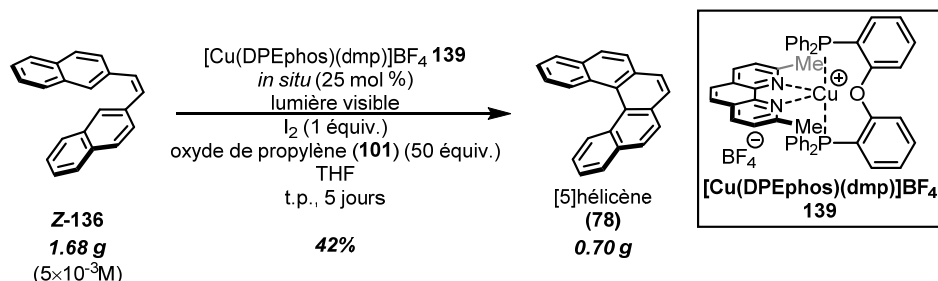


Schéma 27. Synthèse du [5]hélécène (**78**) sur une échelle d'un gramme de précurseur stilbène **136**

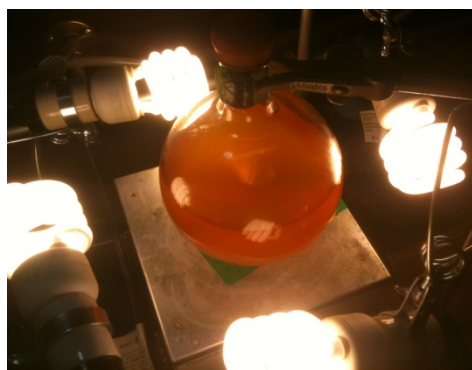


Figure 34. Montage expérimental de la synthèse du [5]hélécène (**78**) sur une échelle d'un gramme de précurseur stilbène **136**

Comme il a été mentionné en introduction, la chimie en flux continu est un bon moyen pour augmenter l'efficacité des réactions photochimiques. De ce fait, avec la collaboration d'Anna Vlassova, une méthode en flux continu a été développée pour la synthèse du [5]hélécène (**78**) avec la lumière visible. Pour ce faire, un tube de Téflon est enroulé autour de trois tubes et les lampes sont disposées tout autour pour augmenter la surface irradiée par la lumière visible (Figure 35). Puis, le photocatalyseur [Cu(Xantphos)(dmp)]BF₄ **147** généré *in situ* est employé dans la réaction pour 41 mg de **136**, est pompé à travers ce montage à un débit de 1.00 mL/min et le mélange réactionnel est recyclé pour obtenir un temps de réaction de 10 h. Cette procédure donne 40% de rendement de [5]hélécène **78**, soit 18 mg de **78** à partir du stilbène **136** à une concentration de 5×10^{-3} M (Schéma 28). Le meilleur résultat obtenu avec [Cu(Xantphos)(dmp)]BF₄ **147** généré *in situ* à une charge catalytique de 25 mol % dans un ballon conventionnel à une échelle similaire est de 57% de **78** pour un temps de réaction de cinq jours, soit de 120 h. Ainsi, la méthode en flux continu donne un

rendement de **78** légèrement plus faible, mais avec un temps de réaction douze fois moins long. Par conséquent, l'utilisation d'un système en flux continu augmente assurément l'efficacité de la réaction puisque le temps requis est plus petit grâce à une surface irradiée beaucoup plus grande que dans un ballon conventionnel.

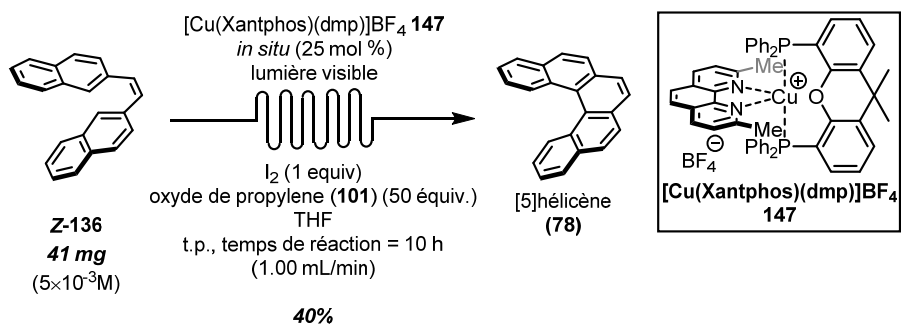


Schéma 28. Synthèse du [5]hélécène (**78**) en flux continu



Figure 35. Montage expérimental de la synthèse du [5]hélécène (**78**) en flux continu

2.7 Étude préliminaire pour la compréhension du mécanisme de la réaction de photocyclisation utilisant la lumière visible et un photocatalyseur de cuivre (I)

En ayant développé une nouvelle méthode photochimique employant la lumière visible et le photocatalyseur $[\text{Cu}(\text{Xantphos})(\text{dmp})]\text{BF}_4$ **147**, des rendements de 57% (ballon conventionnel) et d'environ 40% (flux continu) de [5]héliène (**78**) ont été obtenus tant à petite échelle qu'à grosse échelle de produit. Cependant, des études permettant de comprendre le mécanisme de la réaction sont nécessaires. Ainsi, des études préliminaires ont été menées par Anna Vlassova. Comme il a été dit en introduction, l'état excité des photocatalyseurs dans les réactions photoredox peuvent se désactiver de manière oxydante ou réductrice (**1.3**). Pour déterminer quel mécanisme de désactivation est en action, trois différents précurseurs stilbènes sont testés dans les conditions optimales avec le photocatalyseur $[\text{Cu}(\text{DPEphos})(\text{dmp})]\text{BF}_4$ **139**. Ainsi, le dérivé stilbène **150** riche en électrons cyclise pour obtenir **151** avec 23% de rendement. Par contre, les dérivés stilbènes pauvres en électrons **148** et électrons neutres **152** n'ont pas cyclisé (Schéma 29). Avec de tels résultats, un mécanisme de désactivation oxydante est proposé pour la réaction de photocyclisation utilisant la lumière visible (Figure 36).

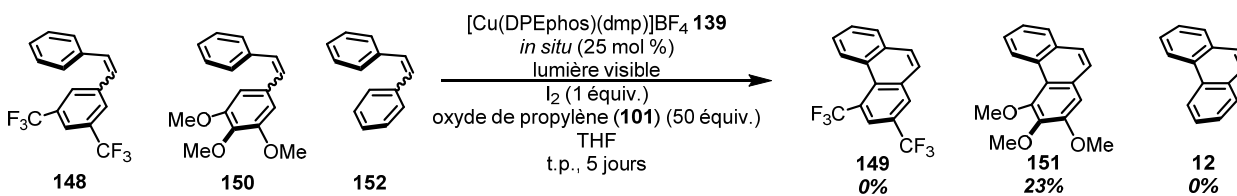


Schéma 29. Dérivés stilbènes testés pour l'étude mécanistique de réaction de photocyclisation utilisant la lumière visible

Le photocatalyseur de cuivre (I) absorbe la lumière visible pour passer à son état excité. Puis, il va réduire I_2 pour former l'espèce cuivre (II) ainsi que l'ion iodure et l'iode radicalaire. Puis, le photocatalyseur de cuivre à son état d'oxydation de (II) peut oxyder le précurseur stilbène **136** pour régénérer le photocatalyseur de cuivre (I) ainsi que le cation radical **153a**. Cette espèce est stabilisée par délocalisation des électrons au niveau des groupements naphtyles comme illustré par la forme de résonance **153b**. Ensuite, le cation radical **153** cyclise pour former le cation radical dihydro **154**. Ultérieurement, le [5]héliène (**78**) est obtenu à la suite d'une série d'oxydation-réaromatisation par

l'action de l'ion iodure et l'iode radicalaire. D'une part, il est possible que l'ion iodure agisse comme base pour déprotonner en alpha du carbocation de **154** ce qui mène à une oxydation (en rouge). D'autre part, l'iode radicalaire peut abstraire un hydrogène du cation radical dihydro **154** en plus de donner un électron au composé **154** et ceci participerait à la réaromatisation de **154** (en bleu). Dans les deux cas, tel que dans la réaction de photocyclisation UV, l'iode est transformé en acide iodhydrique. Ainsi, deux équivalents d'oxyde de propylène (**101**) sont requis pour neutraliser l'HI dans la réaction et pour former deux équivalents du 1-iodopropan-2-ol (**155**). Par ailleurs, la désactivation oxydante est plus probable par la cyclisation du stilbène **150** riche en électrons. Une grande densité électronique est nécessaire pour stabiliser le cation radical formé par l'oxydation du photocatalyseur de cuivre (II). Malgré cela, plus d'expériences seraient nécessaires pour mieux comprendre le mécanisme impliqué dans la réaction de photocyclisation par la lumière visible.

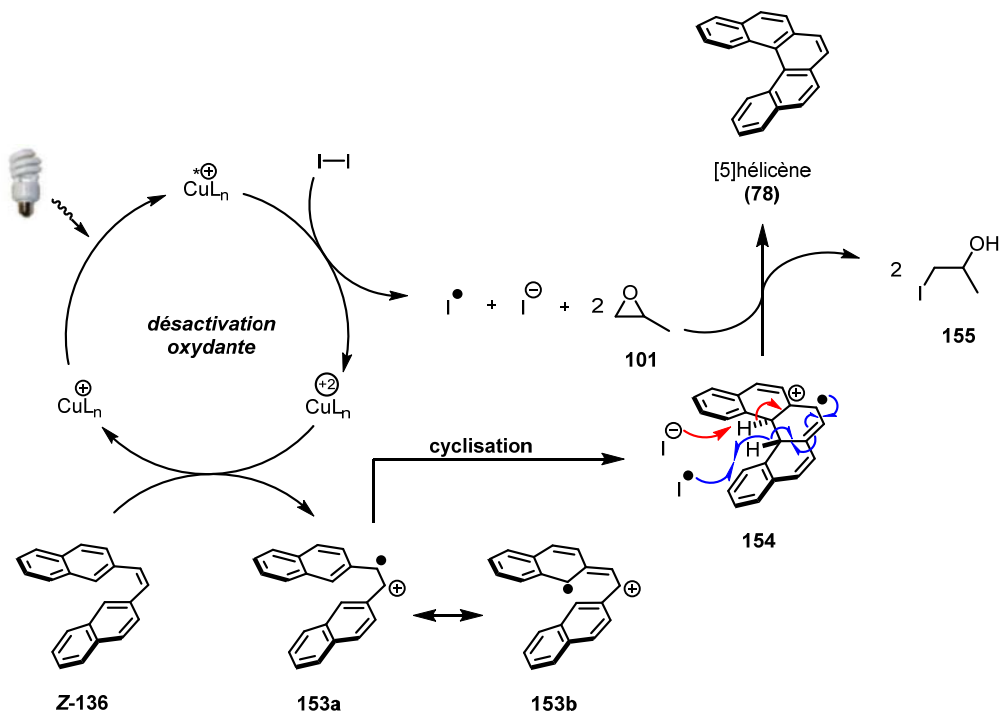


Figure 36. Mécanisme proposé pour la réaction de photocyclisation utilisant la lumière visible par désactivation oxydante

2.8 Application de la nouvelle méthode de photocyclisation utilisant la lumière visible : synthèse du 6,9-diméthoxy[5]hélécène

À la lumière des résultats obtenus lors de l'étude préliminaire sur le mécanisme, il a été proposé de synthétiser un dérivé du [5]hélécène (**78**), soit le 6,9-diméthoxy[5]hélécène (**156**). Jusqu'ici, toute l'optimisation de la réaction a été faite sur le précurseur *cis*-stilbène **136** formant le [5]hélécène (**78**). La nouvelle cible synthétique est intéressante pour diverses raisons. Elle est le seul dérivé du [5]hélécène (**78**) proposé dans cette étude. De plus, en ayant des groupements électrodonneurs, selon l'hypothèse émise précédemment, le précurseur stilbène **157** cyclisera sous les conditions réactionnelles. Ainsi, sa cyclisation sera un argument de plus en faveur du mécanisme de désactivation oxydant. Pour ce qui est de la rétrosynthèse, le précurseur stilbène **157** sera fait par une réaction de Wittig entre le sel de phosphonium **158** et l'aldéhyde **159** provenant du même fragment 3-méthoxy-2-naphtanoate de méthyle (**160**) (Figure 37).

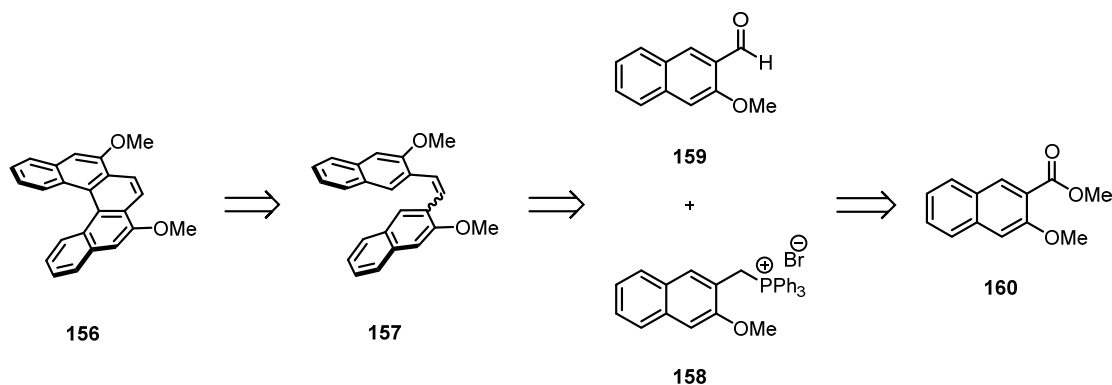


Figure 37. Rétrosynthèse du dérivé du 6,9-diméthoxy[5]hélécène (**156**)

La synthèse commence par la réduction au LiAlH_4 du 3-méthoxy-2-naphtanoate de méthyle (**160**) pour obtenir le (3-méthoxynaphtalén-2-yl)méthanol (**161**) à 80% de rendement. Puis, le 3-méthoxy-2-naphtaldéhyde (**159**) et le 2-(bromométhyl)-3-méthoxynaphtalène (**162**) sont obtenus à partir du même fragment. D'une part, l'oxydation catalysée au cuivre (I)¹⁸¹ de l'alcool **161** donne l'aldéhyde **159** à 86% de rendement. D'autre part, la formation du bromométhyle **162** à partir de l'alcool **161** donne 53% de rendement (Schéma 30). Pour former le précurseur **157**, il faut avant tout synthétiser le sel de

¹⁸¹ Hoover, J. M.; Stahl, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16901-16910.

phosphonium **158** en faisant réagir le bromométhyle **162** avec la triphénylphosphine. Le sel de phosphonium **158** est immédiatement utilisé dans la réaction de Wittig avec l'aldéhyde **159** pour former le précurseur stilbène **157** avec 43% de rendement sur deux étapes dans un ratio *E:Z* = 1:2 (Schéma **31**).

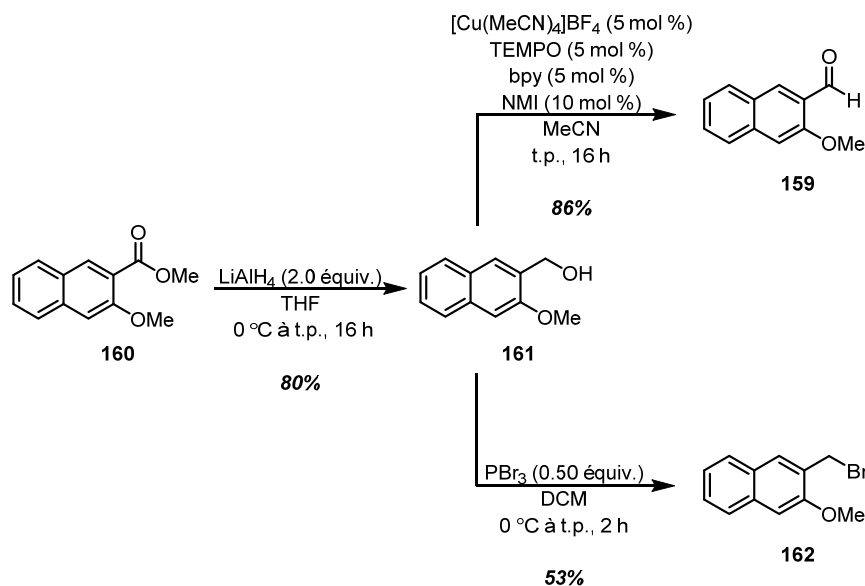


Schéma 30. Synthèse de l'aldéhyde **159** et du bromométhyle **162**

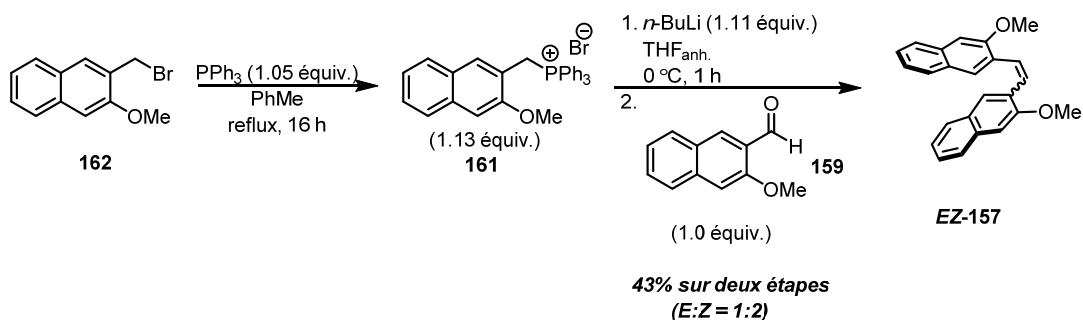
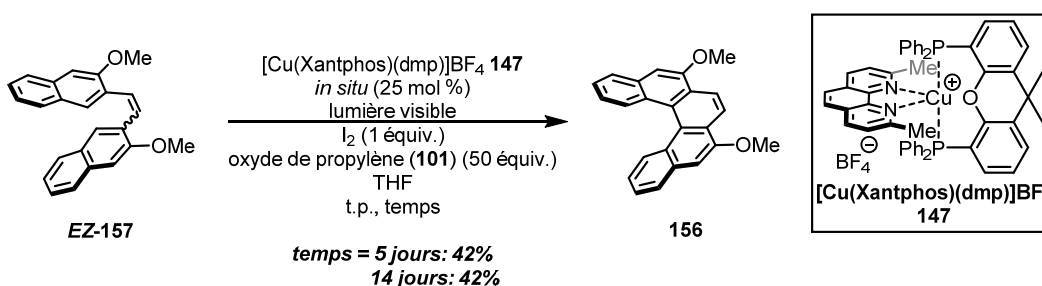


Schéma 31. Synthèse du 1,2-bis(3-méthoxynaphtalén-2-yl)éthène (**157**)

Avec le précurseur stilbène **157** en main, il est soumis dans les conditions optimales de photocyclisation. Ainsi, en utilisant le photocatalyseur $[\text{Cu}(\text{Xantphos})(\text{dmp})]\text{BF}_4$ **147** généré *in situ*, le 6,9-diméthoxy[5]héliène (**156**) est obtenu à 42% de rendement après cinq jours de réaction (Schéma **32**). Ce rendement est plus faible que lors de la synthèse du [5]héliène (**78**) qui avait donné 57% de rendement. Comme il a été dit précédemment (**2.7**), les précurseurs riches en électrons cyclisent

mieux que ceux pauvres en électrons ou électrons neutres. Malgré le fait que le rendement est 15% plus faible que celui obtenu avec le substrat modèle. La présence des deux groupements méthoxy électrodonneurs semble être une substitution qui permet la photocyclisation. De plus, la réaction a été faite avec un temps prolongé de 14 jours pour obtenir le même rendement de 42%. Ainsi, le phénomène d'inhibition par le substrat est observé avec le précurseur stilbène **157** puisqu'une augmentation du temps réaction n'augmente pas le rendement du produit désiré **156**. Aussi, il a été possible d'obtenir des cristaux de qualité cristallographique et la structure rayons-X (Figure **38**). En somme, l'application de la nouvelle méthode de photocyclisation utilisant la lumière visible a permis d'obtenir le 6,9-diméthoxy[5]hélécène (**156**) avec un rendement décent.



Sch\u00e9ma 32. Synth\u00e8se du 6,9-dim\u00e9thoxy[5]h\u00e9l\u00e9c\u00e8ne (**156**) par la photocyclisation utilisant la lumi\u00e8re visible

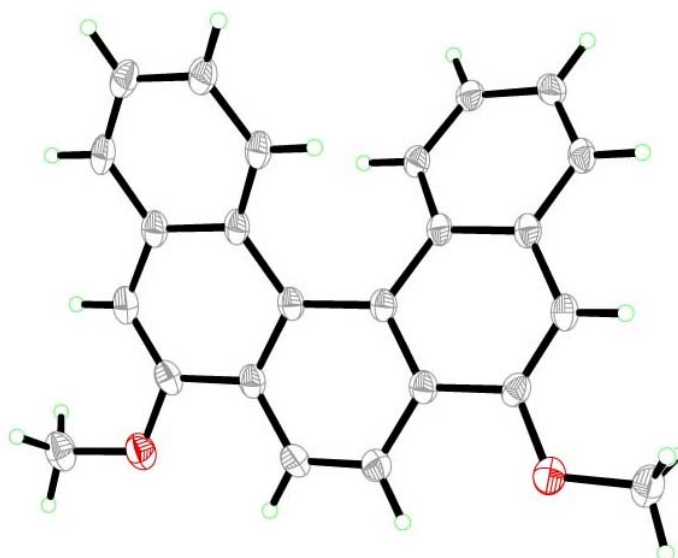


Figure 38. Structure rayons-X du 6,9-dim\u00e9thoxy[5]h\u00e9l\u00e9c\u00e8ne (**156**)

2.9 Conclusion

En s'inspirant de la réaction de photocyclisation UV de stilbène et de la chimie photorédox, une nouvelle réaction de photocyclisation utilisant la lumière visible a été développée. En prenant le précurseur stilbène **136** comme substrat modèle pour la synthèse du [5]helicène (**78**), il a été démontré que les photocatalyseurs de cuivre (I) [Cu(DPEphos)(dmp)]BF₄ **139** et [Cu(Xantphos)(dmp)]BF₄ **147** sont supérieurs aux photocatalyseurs de ruthénium et d'iridium normalement utilisés en chimie photorédox pour produire le [5]helicène (**78**) avec des rendements autour de 50%. De plus, avec le système d'oxydation I₂/oxyde de propylène (**101**), il a été possible d'obtenir un maximum de 57% de rendement de [5]helicène (**78**). Aussi, cette réaction est simple à faire puisqu'elle ne requiert pas de conditions anhydres ni d'atmosphère inerte. En plus, afin de montrer l'utilité de cette nouvelle méthodologie, la synthèse du [5]helicène (**78**) a été effectuée avec le [Cu(DPEphos)(dmp)]BF₄ **139** à une échelle d'un gramme pour obtenir un rendement de 42%. Par ailleurs, la chimie en flux continu a été utilisée pour augmenter l'efficacité de la réaction et l'utilisation de [Cu(Xantphos)(dmp)]BF₄ **147** a permis d'obtenir un rendement de 40% avec un temps de réaction de seulement 10 h, soit environ douze fois moins de temps que la méthode en ballon conventionnel. Puis, les études mécanistiques préliminaires semblent indiquer que le mécanisme de désactivation est oxydant. Par ailleurs, à partir de cette hypothèse, le 6,9-diméthoxy[5]helicène (**156**) a été synthétisé avec 42% de rendement à l'aide des conditions optimales et la structure rayons-X de ce composé a été obtenue. Finalement, ces travaux ont été publiés en 2012¹⁸².

¹⁸² Hernandez-Perez, A. C.; Vlassova, A.; Collins, S. K. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2988-2991.

2.10 Extension de la nouvelle méthode de photocyclisation utilisant la lumière visible : synthèse d'hélicène-pyrène hybride

Après avoir développé la nouvelle méthode photochimique utilisant la lumière visible pour la synthèse du [5]hélicène (**78**), cette méthodologie a été appliquée à la synthèse d'hélicène-pyrène hybride. En effet, tel qu'il a été dit en introduction, le but de cette thèse est de développer et d'appliquer la photocyclisation de systèmes de deux électrons par la chimie photorédox. Ainsi, la synthèse d'hélicène-pyrène hybride était un des buts du mémoire d'Anna Vlassova et une contribution a été apportée à ce projet. La modification la plus commune d'hélicènes est l'extension du squelette hélicoïdale selon l'axe z. Ceci a mené à la synthèse du [8]hélicène (**163**). Toutefois, une modification selon l'axe des x ou y est plus rare¹⁸³. Ainsi, une extension au niveau de l'axe y est proposée par l'incorporation d'un motif pyrène¹⁸⁴. Bref, la contribution à ce projet consiste en la synthèse du [4]hélicène-pyrène hybride **79** (Figure 39).

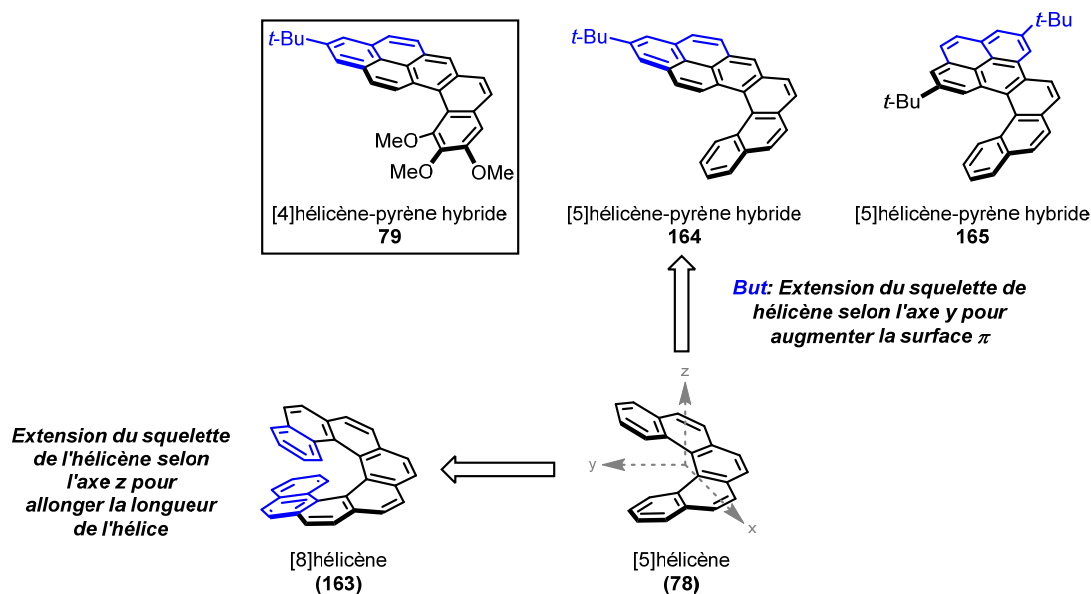


Figure 39. Extension de la nouvelle méthode de photocyclisation utilisant la lumière UV dans la synthèse d'hélicène-pyrène hybride

¹⁸³ a) Sawada, Y.; Furumi, S.; Takai, A.; Takeuchi, M.; Noguchi, K.; Tanaka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 4080-4083. b) Kelber, J.; Achard, M.-F.; Durola, F.; Bock, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 5200-5203. c) Xiao, S.; Kang, S. J.; Wu, Y.; Ahn, S.; Kim, J. B.; Loo, Y.-L.; Siegrist, T.; Steigerwald, M. L.; Li, H.; Nuckolls, C. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 2018-2023.

¹⁸⁴ Pour une revue récente sur le pyrène, voir : Figueira-Duarte, T. M.; Müllen, K. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 7260-7314.

La synthèse pour obtenir le [4]héliène-pyrène hybride **79** commence par la formation du sel de phosphonium **168**. La formation du bromométhyle **167** se fait à partir de l'alcool **166** à 73% de rendement. Le sel de phosphonium **168** est fait par la réaction entre le bromométhyle **167** avec la triphénylphosphine et obtenu à 95% de rendement (Schéma **33**). Le sel est immédiatement utilisé dans la réaction de Wittig suivante. Ainsi, le sel de phosphonium **168** est traité avec le *n*-BuLi comme base et l'aldéhyde **169** est ajouté au mélange réactionnel pour obtenir 70% de **170** dans un ratio *E:Z* ≈ 3:4. Par la suite, à l'aide des conditions optimales pour la synthèse du [5]héliène (**78**), le photocatalyseur [Cu(Xantphos)(dmp)]BF₄ **147** généré *in situ* est utilisé pour obtenir 12% de rendement de **79** après cinq jours de réaction. Le rendement obtenu est très faible et ne consiste pas en une voie de synthèse viable pour ce nouveau type de composés. Pour résoudre ce problème, les conditions en flux continu ont été appliquées à la synthèse du [4]héliène-pyrène hybride **79** où le mélange réactionnel est recyclé pour obtenir un temps de réaction de 18 h afin d'obtenir 41% de rendement de **79**. Ceci représente environ sept fois moins de temps pour produire trois fois plus de produit désiré (Schéma **34**). Ainsi, la nouvelle méthodologie a permis la synthèse de deux autres héliène-pyrène hybrides¹⁸⁵.

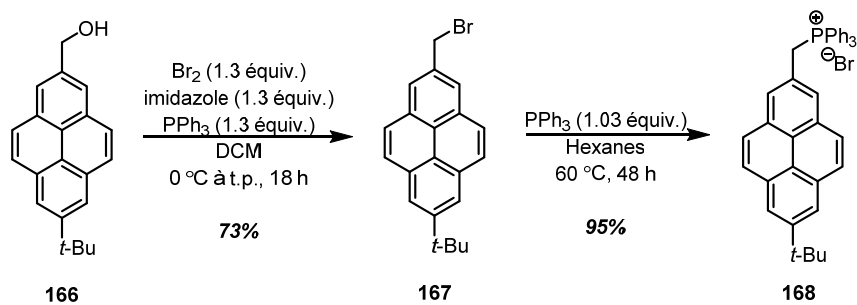


Schéma 33. Synthèse du sel de phosphonium **168** à partir de l'alcool **166**

¹⁸⁵ Pour la publication concernant ces travaux, voir : Bédard, A.-C.; Vlassova, A.; Hernandez-Perez, A. C.; Bessette, A.; Hanan, G. S.; Heuft, M. A.; Collins, S. K. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 16295-16302.

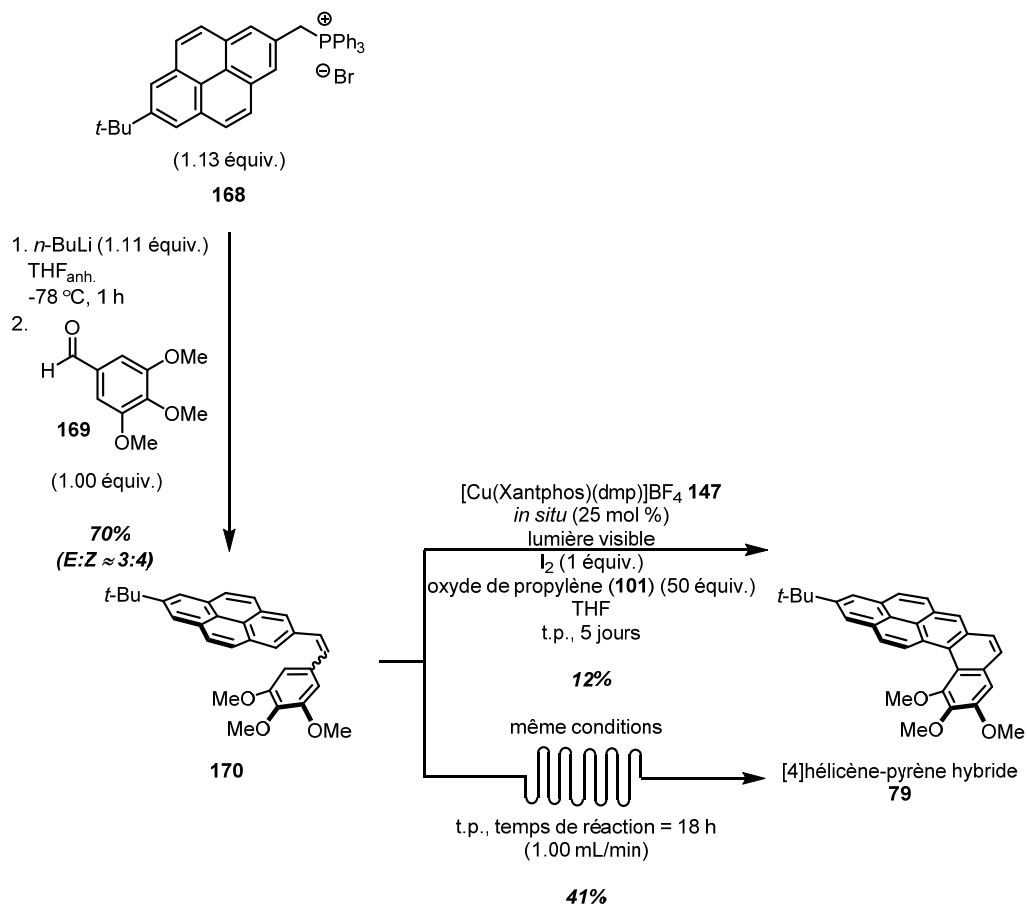


Schéma 34. Synthèse du précurseur stilbène **170** pour la synthèse du [4]hélécène-pyrène hybride **79** par la méthode en ballon conventionnel et en flux continu

Chapitre 3. Synthèse de carbazoles par l'intermédiaire de la lumière visible

3.1 Introduction aux carbazoles

Les carbazoles sont des composés aromatiques hétérocycliques ayant une structure tricyclique formée de deux noyaux aromatiques fusionnés à un cycle à cinq membres contenant un azote. Une variété de carbazoles ont été isolés du goudron depuis le 18^{ème} siècle¹⁸⁶. La nomenclature des carbazoles utilise les lettres A, B et C pour nommer chacun des trois cycles. Pour ce qui est de la numérotation, elle commence par le carbone du cycle A. De plus, chaque carbone portant un hydrogène, ainsi que l'azote du cycle B, possèdent un numéro différent. Lorsqu'un carbone est en jonction de cycle, il possède le même numéro que le carbone précédent avec une lettre jusqu'à identifier tous les carbones (Figure 40)¹⁸⁷.

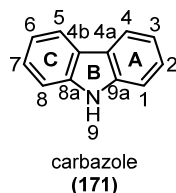


Figure 40. Numérotation générale du carbazole (171)

Le motif carbazole se retrouve dans un large éventail de produits naturels issus des plantes. La murrayanine (172) a été le premier alcaloïde naturel isolé contenant un motif carbazole¹⁸⁸. Il est notamment reconnu comme un agent antifongique et antibactérien¹⁸⁹. De plus, plusieurs des produits naturels possédants un motif carbazole possèdent une activité biologique intéressante et de nouveaux sont découverts année après année¹⁹⁰. En effet, certaines de ces molécules, comme le siamenol (173), présentent une activité inhibitrice du VIH¹⁹¹. Aussi, la clausamine E (174) et la

¹⁸⁶ Mochida, I.; Okuma, O.; Yoon, S.-H. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 1637-1672.

¹⁸⁷ Knölker, H.-J.; Reddy, K. R. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 4303-4427.

¹⁸⁸ Chakraborty, D. P. *Planta Med.* **1980**, *39*, 97-111.

¹⁸⁹ Bemal, P.; Tamariz, J. *Helv. Chim. Acta* **2007**, *90*, 1449-1454.

¹⁹⁰ Schmidt, A. W.; Reffy, K. R. Knölker, H.-J. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3193-3328.

¹⁹¹ Meragelman, K. M.; McKee, T. C.; Boyd, M. R. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 427-428.

murrayafoline (**175**) sont des agents cytotoxiques des cellules leucémiques chez l'être humain¹⁹² et des cellules cancéreuses¹⁹³. Il existe aussi des produits naturels possédant deux motifs carbazoles; la clausenawalline E (**176**)¹⁹⁴ et l'indolocarbazole (**177**)¹⁹⁵, découverts récemment, possèdent une activité antibactérienne contre le staphylocoque doré résistant à la méthicilline. Enfin, le dérivé de la staurosporine **178** possède aussi deux motifs carbazoles et a une activité cytotoxique contre trois types de cellules cancéreuses de l'être humain¹⁹⁶ (Figure 41).

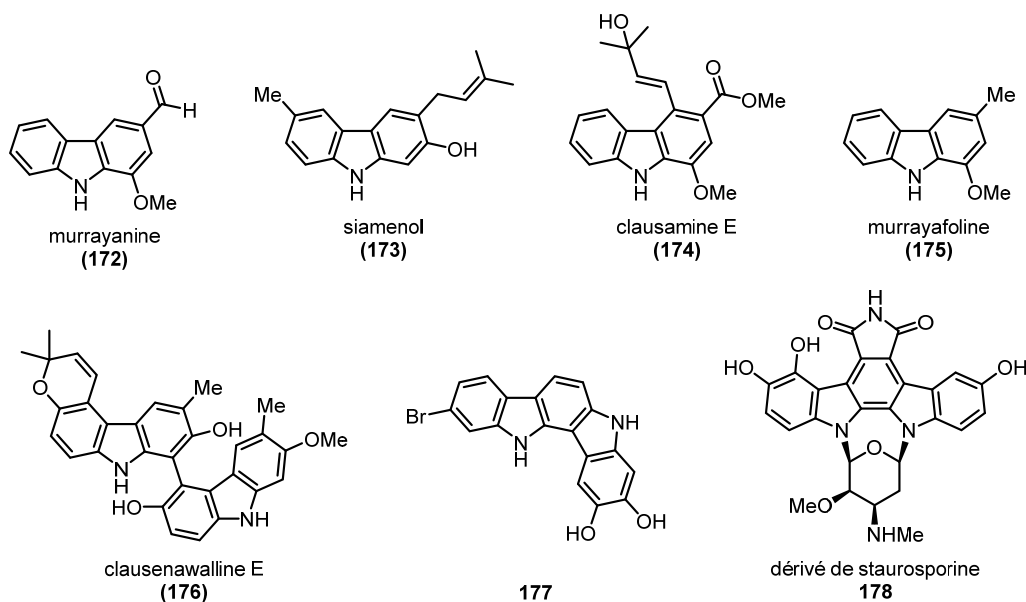


Figure 41. Exemples de produits naturels biologiquement actifs contenant un ou plusieurs motifs carbazole

Les nombreuses propriétés biologiques des alcaloïdes possédant un motif carbazole ont poussé l'industrie pharmaceutique à développer des composés actifs similaires à ces derniers. Par

¹⁹² a) Ito, C.; Itoigawa, M.; Aizawa, K.; Yoshida, K.; Ruangrunsi, N.; Furukawa, H. *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 1202-1204. b) Ito, C.; Katsuno, S.; Itoigawa, M.; Ruangrunsi, N.; Aizawa, K.; Mukainaka, T.; Okuda, M.; Kitagawa, Y.; Tokuda, H.; Nishino, H.; Furukawa, H. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 125-128.

¹⁹³ Itoigawa, M.; Kashiwada, Y.; Ito, C.; Furukawa, H.; Tachibana, Y.; Bastow, K. F.; Lee, K.-H. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 893-897.

¹⁹⁴ Maneerat, W.; Ritthiwigrom, T.; Cheenpracha, S.; Promgool, T.; Yossathera, K.; Deachathai, Phakhodee, W.; Laphookhieo, S. *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 741-746.

¹⁹⁵ Russell, F.; Harmody, D.; McCarthy, P. J.; Pomponi, S. A.; Wright, A. E. *J. Nat. Prod.* **2013**, *76*, 1989-1992.

¹⁹⁶ Reyes, F.; Fernandez, R.; Rodriguez, A.; Bueno, S.; de Eguilior, C.; Francesh, A.; Cuevas, C. *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 1046-1048.

exemple, l'aminoalcool carbazole **179** possède une activité anti-malariale¹⁹⁷. Un autre dérivé, le carbazole **180**, est capable d'induire la mort de cellules cancéreuses¹⁹⁸. Un autre exemple est l'alkylcarbazole **181**, qui s'avère être une molécule prometteuse pour le traitement de l'obésité¹⁹⁹. Un autre alkylcarbazole **182** agit comme neuroprotecteur et pourrait s'appliquer dans le traitement du Parkinson²⁰⁰ (Figure 42).

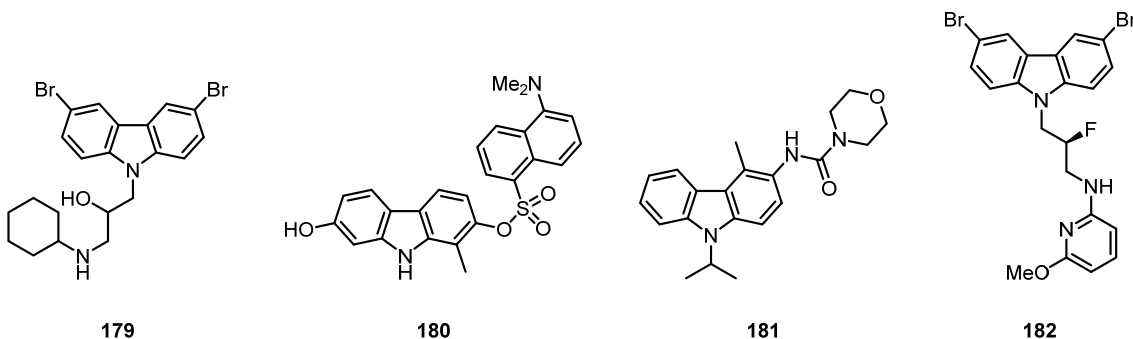


Figure 42. Composés actifs contenant un motif carbazole développés par l'industrie pharmaceutique

Les motifs carbazoles sont également présents dans diverses applications dans le domaine des matériaux. En effet, le groupement carbazole forme un radical cationique relativement stable; divers substituants peuvent facilement être incorporés. Il est très stable aux niveaux thermique et photochimique et il est peu coûteux comme matériel²⁰¹. Il est utilisé dans la conception de matériaux électroluminescents, comme **183**²⁰² (Figure 43). Ainsi, le motif carbazole est utilisé comme unité donneur d'électrons dans différents polymères possédant des propriétés optoélectroniques tel que **184**²⁰³. Ce type de polymère a la capacité d'être conducteur et cette propriété est très prisée dans le

¹⁹⁷ Mollette, J.; Routier, J.; Abia, N.; Besson, D.; Bombrun, A.; Brun, R.; Burt, H.; Georgi, K.; Kaiser, M.; Nwaka, S.; Muzerelle, M.; Scheer, A. *ACS Med. Chem. Lett.* **2013**, *4*, 1037-1041.

¹⁹⁸ Hou, S.; Yi, Y. W.; Kang, H. J.; Zhang, L.; Kim, H. J.; Kong, Y.; Liu, Y.; Wang, K.; Kong, H.-S.; Grindrod, S.; Bae, I. Brown, M. L. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 6342-6353.

¹⁹⁹ Block, M. H.; Boyer, S.; Brailsford, W.; Brittain, D. R.; Carroll, D.; Chapman, S.; Clarke, D. S.; Donald, C. S.; Foote, K. M.; Godfrey, L.; Ladner, A.; Marsham, P. R.; Masters, D. J.; Mee, C. D.; O'Donovan, M. R.; Pease, J. E.; Pickup, A. G.; Rayner, J. W.; Roberts, A.; Schofield, P.; Suleman, A.; Turnbull, A. V. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 3509-3523.

²⁰⁰ Naidoo, J.; De Jesus-Cortes, H.; Huntington, P.; Estill, S.; Morlock, L. K.; Starwalt, R.; Mangano, T. J.; Williams, N. S.; Pieper, A. A.; Ready, J. M. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 3746-3754.

²⁰¹ Grazulevicius, J. V.; Strohriegel, P.; Pielichowski J.; Pielichowski, K. *Prog. Polym. Sci.* **2003**, *28*, 1297-1353.

²⁰² Thomas, K. R. J.; Lin, J. T.; Tao, Y. T.; Ko, C. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9404-9411.

²⁰³ a) Is, O. D.; Koyuncu, F. B.; Koyuncu, S.; Ozdemir, E. *Polymer* **2010**, *51*, 1663-1669. b) Wang, H.-Y.; Liu, F.; Xie, L.-H.; Tang, C.; Peng, B.; Huang, W.; Wei, W. J. *Phys. Chem. C* **2011**, *115*, 6961-6967. c) Yeh, K.-M.; Lee, C.-C.; Chen, Y. J. *Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2008**, *46*, 5180-5193. d) Doslak, J.; Doslak, M.; Roszak, S.

design de matériaux. Une autre utilité des carbazoles tels que **185** se situe dans la conception de colorants synthétiques pour la production de cellules solaires²⁰⁴. Un dernier exemple d'application des carbazoles est dans la conception de diodes électroluminescentes organiques (*OLED*). Il est possible de produire différentes couleurs telles que le rouge²⁰⁵, l'orange²⁰⁶, le vert²⁰⁷, et le bleu²⁰⁸ grâce aux *OLED* contenant les motifs carbazoles **186**, **187** et **188** (Figure 44)²⁰⁹. Enfin, les carbazoles peuvent servir à la conception de récepteurs d'anions²¹⁰, au stockage de gaz²¹¹, et même pour la détection d'explosifs²¹². À partir de ces nombreuses, l'intérêt de développer sans cesse de nouvelles méthodes de synthèse de carbazoles reste encore aujourd'hui d'actualité.

Soloducho, J.; Leszczynski, J. *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 13989-13994. e) Vaitkeviciene, V.; Kruzinauskiene, A.; Grigalevicius, S.; Grazulevicius, J. V.; Rutkaite, R.; Jankauskas, V. *Synth. Met.* **2008**, *158*, 383-390. f) Kang, E. S. H.; Yuen, J. D.; Walker, W.; Coates, N. E.; Cho, S.; Kim, E.; Wudl, F. *J. Mater. Chem.* **2010**, *20*, 2759-2765. g) Mishra, A. K.; Graf, M.; Grasse, F.; Jaoc, J.; List, E. J. W.; Müllen, K. *Chem. Mater.* **2006**, *18*, 2879-2885. h) Iraqi, A.; Pickup, D. F.; Yi, H. *Chem. Mater.* **2006**, *18*, 1007-1015.

²⁰⁴ a) Srinivas, K.; Kumar, C. R.; Reddy, M. A.; Bhanuprakash, K.; Rao, V. J.; Giribabu, L. *Synth. Met.* **2011**, *161*, 96-105. b) Barea, E. M.; Zafer, C.; Gultekin, B.; Aydin, B.; Koyuncu, S.; Icli, S.; Santiago, F. F.; Bisquert, J. *J. Phys. Chem. C* **2010**, *114*, 19840-19848. c) Wang, L.; Fu, Y.; Zhu, L.; Cui, G.; Liang, F.; Guo, L.; Zhang, X.; Xie, Z.; Su, Z. *Polymer* **2011**, *52*, 1748-1754. d) Qian, X.; Zhu, Y.-Z.; Song, J.; Gao, X.-P.; Zheng, J.-Y. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 6034-6037. e) El-Shafei, A.; Hussain, M.; Atiq, A.; Islam, A.; Han, L. *J. Mater. Chem.* **2012**, *22*, 24048-24056.

²⁰⁵ Khanasa, T.; Prachumrak, N.; Rattanawan, R.; Jungsuttiwong, S.; Keawin, T.; Sudyoadsuk, T.; Tuntulani, T.; Promarak, V. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 3401-3403.

²⁰⁶ Adhikari, R. M.; Neckers, D. C.; Shah, B. K. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3341-3349.

²⁰⁷ Tao, Y.; Wang, Q.; Yang, C.; Wang, Q.; Zhang, Z.; Zou, T.; Qin, J.; Ma, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 8104-8107.

²⁰⁸ a) Zhang, Q.; Li, J.; Shizu, K.; Huang, S.; Hirata, S.; Miyazaki, H.; Adachi, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 14706-14709. b) Volyniuk, D.; Cherpak, V.; Stakhira, P.; Minaev, B.; Baryshnikov, G.; Chapran, M.; Tomkeviciene, A.; Keruckas, J.; Grazulevicius, J. V. *J. Chem Phys. C* **2013**, *117*, 22538-22544. d) Kim, S. J.; Kim, Y. J.; Son, Y. H.; Hur, J. A.; Um, H. A.; Shin, J.; Lee, T. W.; Cho, N. J.; Kim, J. K.; Joo, S.; Yang, S. H.; Chae, G. S.; Choi, K.; Kwon, J. H.; Choi, D. H. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 6788-6790. e) Lee, C. W.; Im, Y.; Seo, J.-A.; Lee, J. Y. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 9860-9862. f) Su, S.-J.; Sasabe, H.; Takeda, T.; Kido, J. *Chem. Mater.* **2008**, *20*, 1691-1693.

²⁰⁹ a) Khanasa, T.; Prachumrak, N.; Rattanawan, R.; Jungsuttiwong, S.; Keawin, T.; Sudyoadsuk, T.; Tuntulani, T.; Promarak, V. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6702-6713. b) Sasabe, H.; Pu, Y.-J.; Nakayama, K.-I.; Kido, J. *Chem. Commun.* **2009**, 6655-6657.

²¹⁰ Chmielewski, M. J.; Charon, M.; Jurczak, J. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3501-3504.

²¹¹ a) Chen, Q.; Luo, M.; Hammershoj, P.; Zhou, D.; Han, Y.; Laursen, B. W.; Yan, C.-G.; Han, B.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 6084-6087. b) Zhu, X.; Mahurin, S. M.; An, S.-H.; Do-Thanh, C.-L.; Tian, C.; Li, Y.; Gill, L. W.; Hagaman, E. W.; Bian, Z.; Zhou, J.-H.; Hu, J.; Liu, H.; Dai, S. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 7933-7936.

²¹² a) Kartha, K. K.; Sandeep, A.; Nair, V. C.; Takeuchi, M.; Ajayaghosh, A. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2014**, *16*, 18896-18901. b) Nie, H.; Zhao, Y.; Zhang, M.; Ma, Y.; Baumgarten, M.; Müllen, K. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 1234-1236. c) Zhang, C.; Che, Y.; Yang, X.; Bunes, B. R.; Zang, L. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 5560-5562.

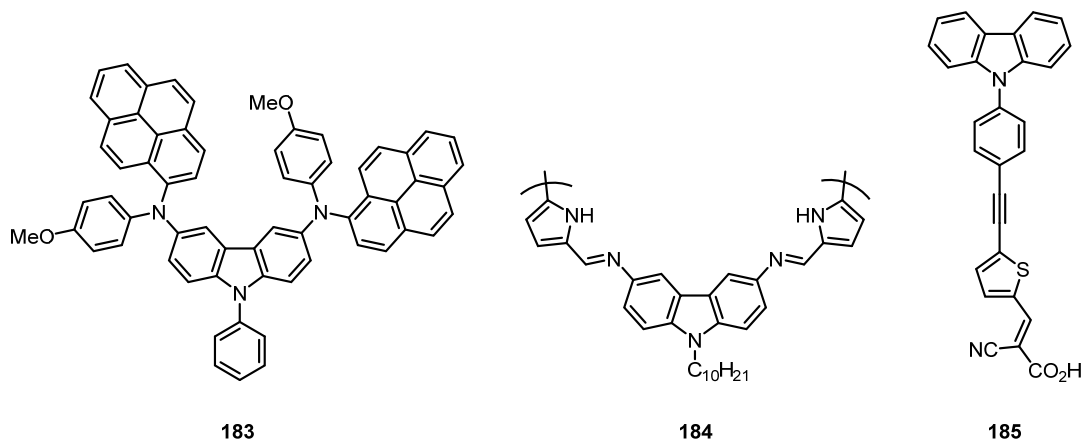


Figure 43. Utilisation des carbazoles dans le domaine des matériaux optoélectroniques

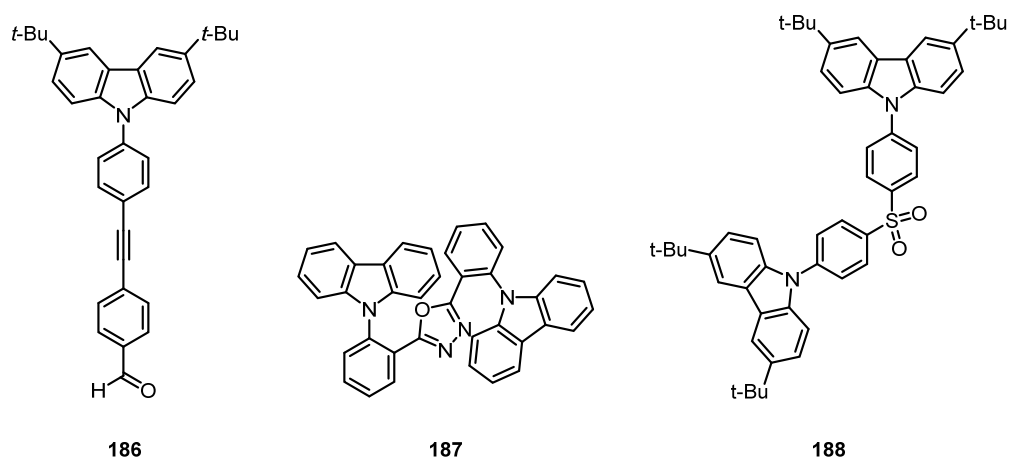


Figure 44. Utilisation des carbazoles dans la conception des *OLED*

3.2 Méthodologies pour la synthèse de carbazoles

À la suite de la découverte de nombreux alcaloïdes biologiquement actifs ainsi qu'aux nombreuses applications de molécules possédant un motif carbazole, plusieurs méthodologies ont été développées pour synthétiser les carbazoles. Globalement, les différentes stratégies de synthèse de carbazoles peuvent être définies en trois classes²¹³, soit par la formation du troisième cycle **189**, par la formation du lien C_{8a}-N₉ **190** ou C_{4a}-C_{4b} **191** (Figure 45). Il faut noter que certaines stratégies utilisent deux des méthodes précédentes simultanément.

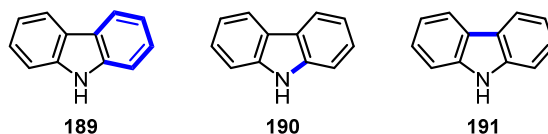


Figure 45. Formation de lien-clé par diverses méthodologies dans la synthèse de carbazoles

La première classe de réactions développées pour la synthèse de carbazoles se fait par la formation du troisième cycle à partir d'indole ou d'un équivalent de motif indole. Une des approches pour former ce troisième cycle se fait par des réactions d'électrocyclisation. Parmi celles-ci se trouve la synthèse de carbazole de Fischer-Borsche²¹⁴. Cette modification de la synthèse d'indole de Fischer utilise la cyclohexanone (**193**) avec l'hydrazine **192** pour former le tétrahydrocarbazole **194**. Une déshydrogénation oxydante subséquente permet d'obtenir le carbazole (**171**) (Figure 46)^{215,216}.

²¹³ Pour des revues sur la synthèse de carbazoles, voir: a) Schmidt, A. W.; Reddy, K. R.; Knölker, H.-J. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3193-3328. b) Roy, J.; Jana, A. K.; Mal, D. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 6099-6121. c) Song, J. J.; Reeves, J. T.; Fandrick, D. R.; Tan, Z.; Yee, N. K. Senanayake, C. H. *AKRIVOC* **2010**, *7*, 390-449. d) Yaqub, G.; Hussain, E. M.; Rehman, M. A.; Mateen, B. *Asian J. Chem.* **2009**, *21*, 2485-2520. e) Yoshikai, N.; Wei, Y. *Asian J. Org. Chem.* **2013**, *2*, 466-478.

²¹⁴ Pour des revues sur la synthèse d'indoles de Fischer, voir: a) Robinson, B. *Chem. Rev.* **1962**, *62*, 373-401. b) Robinson, B. *Chem. Rev.* **1968**, *68*, 227-250.

²¹⁵ a) Fischer, E.; Jourdan, F. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1883**, *16*, 2241-2245. b) Borsche, W.; Witte, A.; Bothe, W. *Liebigs Ann. Chem.* **1908**, *359*, 49-80.

²¹⁶ Pour une version récente utilisant les micro-ondes, voir: Barbieri, V.; Ferlin, M. G. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8289-8292.

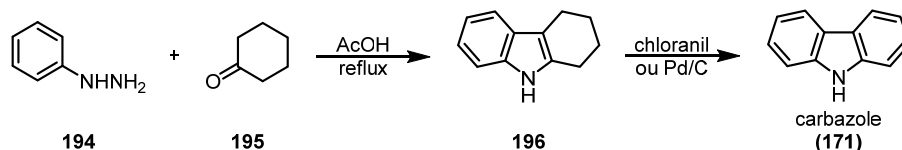


Figure 46. Formation du carbazole **171** par la synthèse de Fischer-Borsche suivie d'une déshydrogénation oxydante

La réaction d'électrocyclisation est appliquée sur les dérivés de type divinylindoles **195** pour la synthèse de carbazole **196** (Schéma **35**)²¹⁷. L'électrocyclisation est possible par une activation thermique à haute température. De plus, un oxydant est requis dans la réaction afin de déshydrogéner l'espèce **197**. Ce type de précurseurs a largement été utilisé pour synthétiser divers carbazoles. Pour éviter l'utilisation d'oxydant externe, il est possible d'intégrer un groupement qui permet une élimination²¹⁸. Ainsi, l'électrocyclisation du diénylindole **198** forme le carbazole **199** correspondant par l'élimination du groupement OMe de **200** (Schéma **36**). Pourtant, des indoles tels que **201**, portant des groupements alcènes et propargyliques, peuvent servir de précurseurs d'électrocyclisation²¹⁹. En présence de base forte telle que *t*-BuOK, l'alcyne **201** isomérisé en allène **203** et l'électrocyclisation se fait à haute température pour former le carbazole **202** correspondant (Schéma **37**)²²⁰. De plus, d'autres méthodologies existent pour obtenir le précurseur d'électrocyclisation à partir de différents substrats de départ²²¹. Enfin, il existe aujourd'hui plusieurs méthodologies usant de la réaction de cyclisation pour la formation du troisième cycle du carbazole²²².

²¹⁷ a) Kano, S.; Sugino, E.; Shibuya, S.; Hibino, S. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3856-3859. b) Hibino, S.; Tonari, A.; Choshi, T.; Sugino, E. *Heterocycles* **1993**, *35*, 441-444.

²¹⁸ a) Kawasaki, T.; Nonaka, Y.; Sakamoto, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 43-44. b) Kawasaki, K.; Nonaka, Y.; Akahane, M.; Maeda, N.; Sakamoto, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 1777-1781. c) Beccalli, E. M.; Marchesini, A.; Pilati, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 579-587.

²¹⁹ a) Choshi, T.; Sada, T.; Fujimoto, H.; Nagayama, C.; Sugino, E.; Hibino, S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2593-2596. b) Choshi, T.; Sada, T.; Fujimoto, H.; Nagayama, C.; Sugino, E.; Hibino, S. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2535-2543.

²²⁰ Application dans la synthèse de produit naturel, voir: Choshi, T.; Sada, T.; Fujimoto, H.; Nagayama, C.; Sugino, E.; Hibino, S. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2535-2543.

²²¹ a) Sureshbabu, R.; Balamurugan, R.; Mohanakrishnan, A. K. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3582-3591. b) Ramesh, N.; Rajeshwaran, G. G.; Mohanakrishnan, A. K. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3592-3602. c) Dhayalan, V.; Clement, J. A.; Jagan, R.; Mohanakrishnan, A. K. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 531-546. d) Hussain, M.; Tengho Toguem, S.-M.; Ahmad, R.; Tüng, D. T.; Knepper, I.; Villinger, A.; Langer, P. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 5304-5318.

²²² a) Tiano, M.; Belmont, P. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4101-4109. b) Kong, W.; Fu, C.; Ma, S. *Chem. Commun.* **2009**, 4572-4574. c) Facchetti, D.; Abbiati, G.; Rossi, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2872-2882. d) Alcaide, B.;

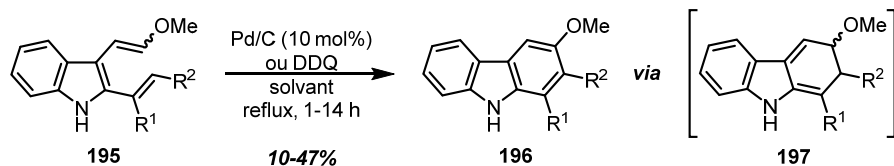


Schéma 35. Formation du carbazole **196** par électrocyclisation de **195** suivie d'une déshydrogénation oxydante

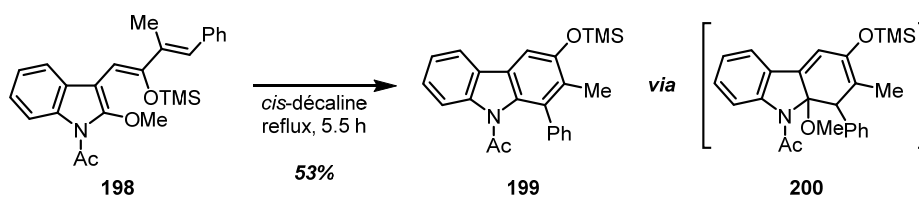


Schéma 36. Formation du carbazole **199** par l'électrocyclisation de **198** suivie d'une oxydation interne

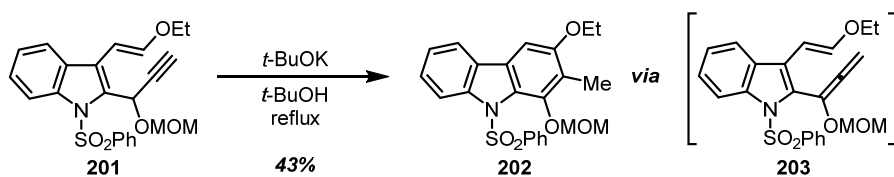


Schéma 37. Formation du carbazole **202** par l'électrocyclisation de **201**

Il est possible de faire appel au ruthénium dans la synthèse de carbazole par la réaction de métathèse de fermeture de cycle. Cette réaction appliquée au pyrrole **204** avec le catalyseur de Grubbs de deuxième génération **124** forme l'alcool **206** qui, dans les conditions réactionnelles, se déshydrate spontanément pour produire le carbazole **205** (Schéma **38**)²²³.

Almendros, P.; Alonso, J. M.; Quirós, M. T.; Gadziński, P. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1871-1876. e) Facchetti, D.; Abbiati, G.; Dell'Acqua, M.; Rossi, E. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 6833-6837. f) Wang, L.; Li, G.; Liu, Y. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3786-3789.

²²³ Yoshida, K.; Hayashi, K.; Yanagisawa, A. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4762-4765.

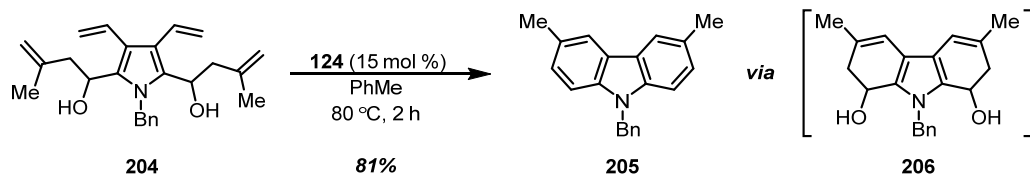


Schéma 38. Utilisation de la réaction de métathèse de fermeture de cycle pour la synthèse du carbazole **205** à partir de **204**

La réaction de Diels-Alder est aussi utilisée dans la synthèse de carbazoles²²⁴. Ainsi, le pyranoindole **207**²²⁵ réagit avec des diénophiles de type alcyne **208**. Une première réaction de Diels-Alder forme les nouveaux liens C-C et une réaction de rétro-Diels-Alder expulse du CO₂ pour former le carbazole **209** (Figure 46)^{226, 227}.

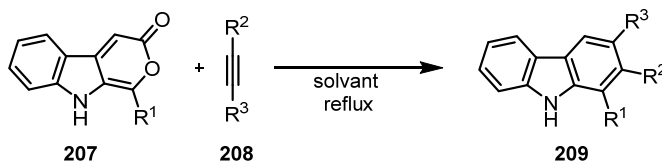


Figure 47. Utilisation de la réaction de Diels-Alder dans la synthèse de carbazoles **209**

Une autre réaction catalysée par des métaux de transition est la cycloaddition de type [2+2+2] communément appelée cycloisomérisation. Le catalyseur de Wilkinson, le [RhCl(PPh₃)₃]²²⁸, réagit avec le diyne **210** et l'acétylène pour former le carbazole **211** à 90% de rendement (Schéma 39)²²⁹. Une

²²⁴ Utilisation dans la synthèse de produit naturel, voir: Naffziger, M. R.; Ashburn, B. O.; Perkins, J. R.; Carter, R. *G. J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9857-9865.

²²⁵ a) Pindur, U.; Erfanian-Abdoust, H. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1681-1689. b) Plieninger, H.; Müller, W.; Weinerth, K. *Chem. Ber.* **1964**, *97*, 667-681.

²²⁶ a) Moody, C. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 925-926. b) Moody, C. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1985**, 2505-2508. c) Moody, C. J.; Shah, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1988**, 1407-1415.

²²⁷ Pour d'autres réactions de Diels-Alder dans la synthèse de carbazoles, voir: a) Martínez-Esperón, M. F.; Rodríguez, D.; Castedo, L.; Saá, C. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 3674-3686. b) Mohamed, Y. A. M.; Inagaki, F.; Takahashi, R.; Mukai, C. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 5133-5141.

²²⁸ Witulski, B.; Alayrac, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 3281-3284.

²²⁹ Application pour la synthèse de produit naturel, voir: Alayrac, C.; Schollmeyer, D.; Witulski, B. *Chem. Commun.* **2009**, 1464-1466.

réaction similaire à partir de diynaryles **212** catalysée par l'or²³⁰ ou le palladium²³¹ permet la formation de produits semblables au produit de cycloisomérisation **213** (Figure 48)²³².

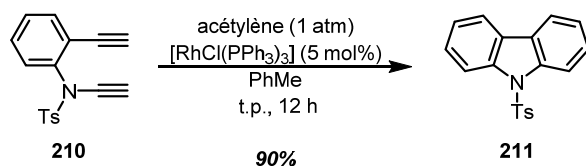


Schéma 39. Cycloisomérisation du diynaryle **210** et d'acétylène pour la synthèse du carbazole **211**

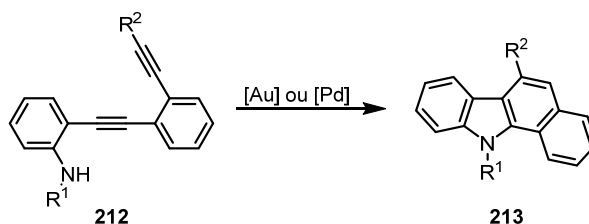


Figure 48. Cyclisation de diynaryles **212** catalysée par l'or ou le palladium pour la synthèse de carbazoles **214**

Pour ce qui est de la deuxième classe des approches sus-mentionnées, la synthèse de Cadogan²³³ (Schéma 40) est un des plus vieux exemples de cette stratégie. Ainsi, à partir d'un nitrobiaryle **214**, un agent réducteur transforme le groupement nitro en nitrène **215** et ce dernier va s'insérer dans le lien C-H pour obtenir le carbazole (**171**) correspondant à 83% et 43% de rendement avec la triéthylphosphite et la triphénylphosphine respectivement²³⁴. Malgré la simplicité de cette réaction, cette cyclisation réductrice requiert des températures réactionnelles élevées puisque le point d'ébullition de la triéthylphosphite est de 156 °C et que la réaction doit s'effectuer à reflux. L'applicabilité s'en retrouve donc limitée. Toutefois, l'utilisation des micro-ondes peut

²³⁰ a) Hirano, K.; Inaba, Y.; Watanabe, T.; Oishi, S.; Fujii, N.; Ohno, H. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 368-372. b) Hirano, K.; Inaba, Y.; Takahashi, N.; Shimano, M.; Oishi, S.; Fujii, N.; Ohno, H. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1212-1227.

²³¹ Chen, C.-C.; Chin, L.-Y.; Yang, S.-C.; Wu, M.-J. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5652-5655.

²³² Pour d'autres méthodologies formant les mêmes produits, voir: a) Tsuchimoto, T.; Matsubayashi, H.; Kaneko, M.; Nagase, Y.; Miyamura, T.; Shirakawa, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15823-15835. b) Shi, Z.; Ding, S.; Cui, Y.; Jiao, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 7895-7898.

²³³ a) Bunyan, P. J.; Cadogan, J. I. G. *J. Chem. Soc.* **1963**, 42-49. b) Cadogan, J. I. G.; Cameron-Wood, M.; Mackie, R. K.; Searle, R. J. G. *J. Chem. Soc.* **1965**, 4831-4837.

²³⁴ Pour des études mécanistiques, voir: a) Iddon, B.; Meth-Cohn, O.; Scriven, E. F. V.; Suschitzky, H.; Gallagher, P. T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1979**, *18*, 900-917. b) Söderberg, B. C. G. *Curr. Org. Chem.* **2000**, *4*, 727-764.

considérablement réduire le temps de réaction à quelques minutes^{235, 236, 237}. Récemment, le groupe de recherche de Kürti a développé une nouvelle méthode pour la synthèse de carbazoles à partir du nitrobiaryle **214**²³⁸. Ainsi, en faisant réagir le nitrobiaryle **214** avec le réactif de Grignard PhMgBr, il est possible d'obtenir 68% de rendement de carbazole (**171**) dans des conditions douces (Schéma **41**). Il est présumé que le carbazole (**171**) se forme par une addition sur le noyau benzénique de l'espèce **216** suivie d'une aromatisation pour former le produit désiré. Cette nouvelle méthodologie est très intéressante puisque la réaction se fait à basse température et le temps de réaction est très court. Grâce à cette méthodologie, divers carbazoles ont été synthétisés y compris certains produits naturels.

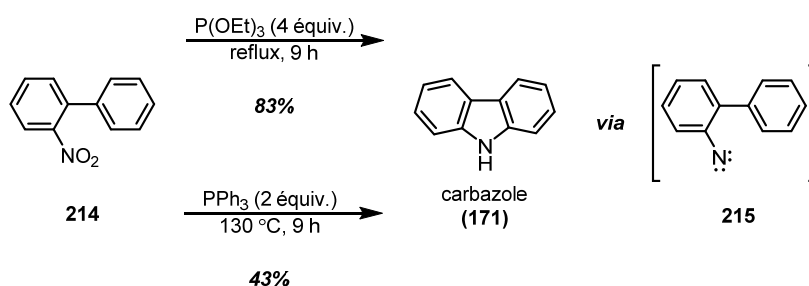


Schéma 40. Synthèse de Cadogan du carbazole (**171**)

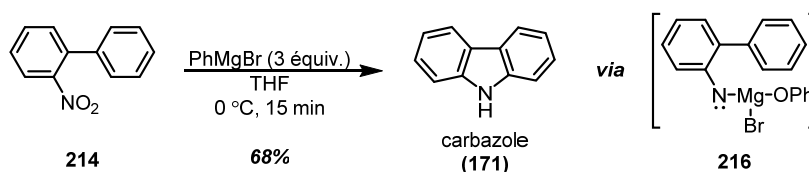


Schéma 41. Synthèse de Kürti du carbazole (**171**)

Il est possible de remplacer le groupement nitro par un groupement amine **217** pour former ces mêmes carbazoles. Dans ce cas, il y a activation de lien C-H par le Pt/C pour mener à l'espèce **218** qui,

²³⁵ Appukkuttan, P.; Van der Eycken, E.; Dehaen, W. *Synlett* **2005**, 127-133.

²³⁶ Pour une contribution importante de cette méthode, voir: Freeman, A. W.; Urvoy, M.; Criswell, M. E. *J. Org. Chem.* **2005**, 5014-5019.

²³⁷ Pour d'autres modifications de cette méthode, voir: a) Sanz, R.; Escribano, J.; Pedrosa, M. R.; Aguado, R.; Arnáiz, F. J. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 713-718. b) Akazome, M.; Kondo, T.; Watanabe, Y. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 3375-3380. c) Smitrovich, J. H.; Davies, I. W. *Org. Lett.* **2004**, 6, 533-535. d) Peng, H.; Chen, X.; Chen, Y.; He, Q.; Xie, Y.; Yang, C. *Tetrahedron* **2011**, 67, 5725-5731.

²³⁸ Gao, H.; Xu, Q.-L.; Yousufuddin, M.; Ess, D. H.; Kürti, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, 53, 2701-2705.

par une élimination réductrice, forme le carbazole (**171**) à 76% de rendement (Schéma **42**)²³⁹. Bien que cette réaction ne requière que des précurseurs simples à obtenir, la température élevée, ainsi que l'utilisation d'un autoclave, a restreint son utilisation en synthèse organique.

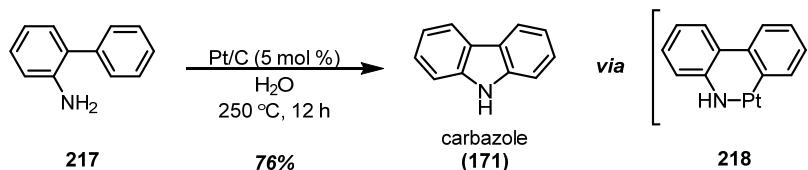


Schéma 42. Synthèse du carbazole (**171**) par activation d'un lien C-H de l'aminobiphényle **217** catalysée au Pt/C

Il est également possible de remplacer le groupement nitro par un groupement azoture **219** pour former ces mêmes carbazoles. Dans ce cas, la formation du nitrène **215** peut se faire par décompositions thermique²⁴⁰ ou photochimique²⁴¹, ou encore, à l'aide d'un métal de transition. Dans le premier cas, une température élevée, soit 160 °C, dégage de l'azote et le carbazole (**171**) est formé via le nitrène **215** à 71% de rendement (Schéma **43**). Dans le deuxième cas, la lumière UV à haute énergie, soit de 350 nm, décompose l'azoture **219** en nitrène **215** et forme le carbazole (**171**) à 71-74% de rendement, soit dans le benzène ou dans l'Et₂O (Schéma **43**)²⁴². Cependant, cette méthodologie n'a permis la synthèse que de peu de carbazoles et ne s'est pas imposée comme méthode de synthèse de carbazoles. Dans le troisième cas, le groupe de recherche de Driver a découvert que les complexes de carboxylates de dirhodium (II) peuvent décomposer les azotures²⁴³ pour former des nitrénoïdes de rhodium²⁴⁴. Ainsi, le Rh₂(O₂CC₃F₇) ou le Rh₂(O₂CC₇H₁₅) forme le carbazole (**171**) à plus de 95% de rendement via le nitrénoïde de rhodium **220** (Schéma **44**)²⁴⁵. Si le catalyseur de dirhodium est absent de la réaction^{246,247}, de hautes températures sont nécessaires

²³⁹ a) Matsubara, S.; Asano, K.; Kajita, Y.; Yamamoto, M. *Synthesis* **2007**, 2055-2059. b) Yamamoto, M.; Matsubara, S. *Chem. Lett.* **2007**, 36, 172-173.

²⁴⁰ a) Sundberg, R. J.; Russell, H. F.; Ligon, W. V.; Lin, L.-S. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 4767-4769. b) Pudlo, M.; Csányi, D.; Moreau, F.; Hajós, G.; Riedl, Z.; Sapi, J. *Tetrahedron* **2007**, 63, 10320-10329.

²⁴¹ Gritsan, N. P.; Platz, M. S. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 3844-3867.

²⁴² Swenton, J. S.; Ikeler, T. J.; Williams, B. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 3103-3109.

²⁴³ a) Stokes, B. J.; Dong, H.; Leslie, B. E.; Pumphrey, A. L.; Driver, T. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 7500-7501. b) Shen, M.; Leslie, B. E.; Driver, T. G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, 47, 5056-5059.

²⁴⁴ Pour une étude mécanistique, voir: Stokes, B. J.; Richert, K. J.; Driver, T. G. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 6442-6451.

²⁴⁵ Stokes, B. J.; Jovanovic, B.; Dong, H.; Richert, K. J.; Riell, R. D.; Driver, T. G. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 3225-3228.

²⁴⁶ Le RuCl₃ peut catalyser cette réaction, voir: Shou, W. G.; Li, J.; Guo, T.; Lin, Z.; Jia, G. *Organometallics* **2009**, 28, 6847-6854.

pour obtenir le même produit désiré **171**. Cette méthodologie tolère autant les groupements électrodonneurs qu'électroattracteurs comme substituants sur les noyaux aromatiques.

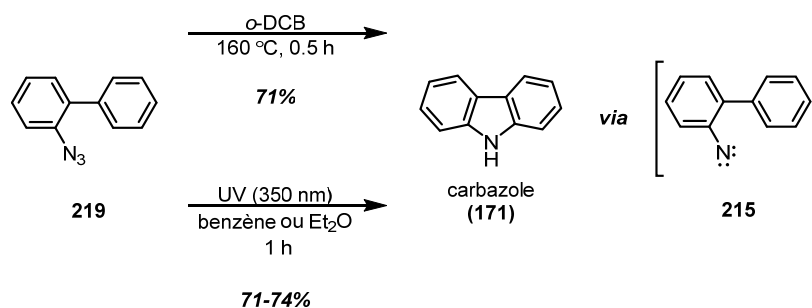


Schéma 43. Synthèse du carbazole (**171**) par la décomposition thermique ou photochimique d'azoturebiaryle **219**

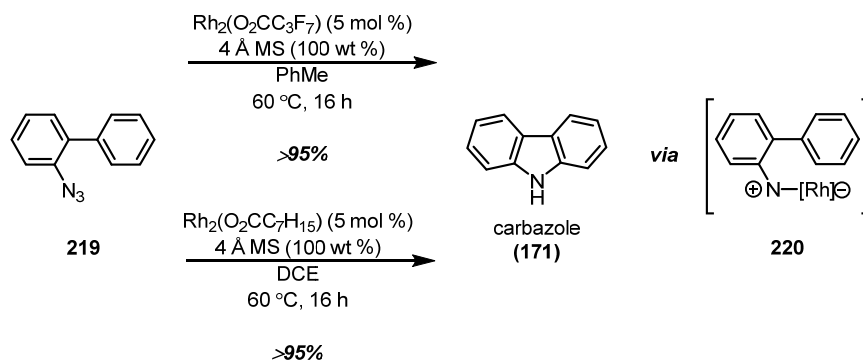


Schéma 44. Synthèse du carbazole (**171**) par la décomposition catalysée aux carboxylates de dirhodium (II) d'azoturebiaryle **219**

La formation du lien $C_{8a}-N_9$ peut aussi se faire via une amination C-H catalysée par un métal de transition. Ces dernières années, cette approche est devenue très populaire par l'éclosion de différentes méthodologies qui se distinguent par la diversité du substituant lié à l'azote ainsi que par les divers oxydants utilisés dans ces réactions. Le groupe de recherche de Buchwald²⁴⁸ a utilisé des 2-

²⁴⁷ Pour une étude théorique sur la décomposition d'azotures par des métaux, voir: Zhang, Q.; Wu, C.; Zhou, L.; Li, J. *Organometallics* **2013**, *32*, 415-426.

²⁴⁸ Tsang, W. C. P.; Zheng, N.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14560-14561.

acétoaminobiphényles tels que **221**²⁴⁹ en présence de Pd(OAc)₂ avec le Cu(OAc)₂ et l'oxygène comme oxydants dans la réaction afin de former le carbazole **222** correspondant à 94% de rendement via l'espèce **223** (Schéma **45**). Cette méthode tolère bien les substituants électrodonneurs et électroattracteurs sur les deux noyaux aromatiques. Par ailleurs, il a été démontré que le groupement acétate de l'amine peut être changé par un groupement sulfonamide, *t*-butylcarboxycarbonylamide, benzoyle ou pentafluoropropionate²⁵⁰. Le groupe de recherche de Gaunt²⁵¹ a développé une méthodologie similaire en utilisant un groupement benzyle comme substituant sur l'aminobiphényle **224** (Schéma **46**). La réaction requiert une quantité catalytique de palladium et de l'iode hypervalent comme oxydant, soit le PhI(OAc)₂. De plus, la réaction passe par l'espèce **226** et les substituants sur l'azote qui enrichissent en électrons facilitent la réaction. Par ailleurs, la réaction fonctionne bien si le substituant sur l'azote est un groupement alkyle tel qu'un *iso*-propyle, un méthyle, un *tert*-butyle et même un groupement allyle. De plus, cette réaction se fait à température pièce et tolère divers groupements fonctionnels. Ainsi, il est possible d'obtenir 96% de rendement de **225** par cette méthode. Après la publication des deux travaux précédents, le groupe de recherche de Youn²⁵² a développé une méthodologie similaire utilisant cette fois un groupement tosyle comme substituant sur l'azote. En utilisant l'oxone comme oxydant qui se trouve à être davantage sécuritaire, avec le Pd(OAc)₂, le 2-tosylaminobiphényle (**227**) forme le carbazole **211** correspondant à 98% de rendement (Schéma **47**). Il est à noter que le cycle catalytique du Pd(OAc)₂ des trois méthodologies précédentes est de type Pd(II)/Pd(IV). Plus récemment, le groupe de recherche de Chang a utilisé le groupement benzènesulfonyle pour développer des conditions réactionnelles utilisant soit du cuivre comme catalyseur ou n'utilisant pas métal²⁵³. Ainsi, 75-95% de rendement de **230** est obtenu à partir du 2-benzènesulfonylaminobiphényle (**229**) via **233** (Schéma **48**). Dans cette réaction, de l'iode hypervalent est utilisé comme oxydant et lorsque le cuivre est utilisé comme catalyseur, un cycle catalytique Cu(I)/Cu(II) est en action.

²⁴⁹ Pour une autre méthodologie utilisant le même type de substrat, voir: Antonchick, A. P.; Samanta, R.; Kulikov, K.; Lategahn, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 8605-8608.

²⁵⁰ Tsang, W. C. P, Munday, R. H.; Brasche, G.; Zheng, N.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7603-7610.

²⁵¹ Jordan-Hore, J. A.; Johansson, C. C. C.; Gulias, M.; Beck, E. M.; Gaunt, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16184-16186.

²⁵² Youn, S.W.; Bihn, J. H.; Kim, B. S. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3738-3741.

²⁵³ Cho, S. H.; Yoon, J.; Chang, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5996-6005.

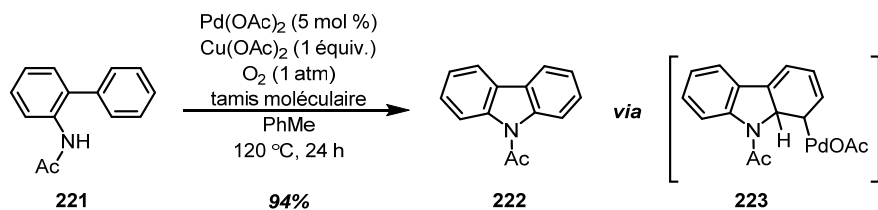


Schéma 45. Utilisation du 2-acétoaminobiphényle (**221**) pour la synthèse du carbazole **222** catalysée au Pd(OAc)₂ développée par Buchwald

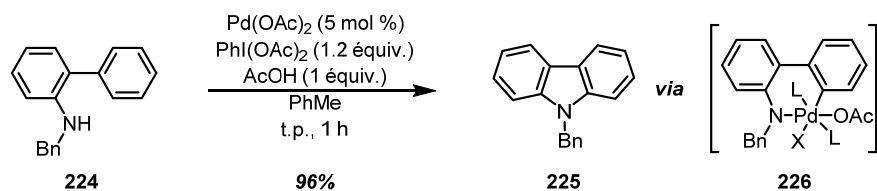


Schéma 46. Utilisation du 2-benzylaminobiphényle (**224**) pour la synthèse du carbazole **225** catalysée au Pd(OAc)₂ développée par Gaunt

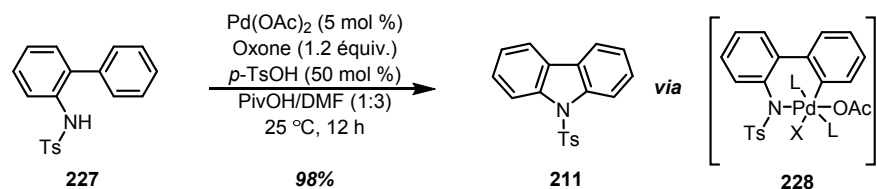


Schéma 47. Utilisation du 2-tosylaminobiphényle (**227**) pour la synthèse du carbazole **211** catalysée au Pd(OAc)₂ développée par Youn

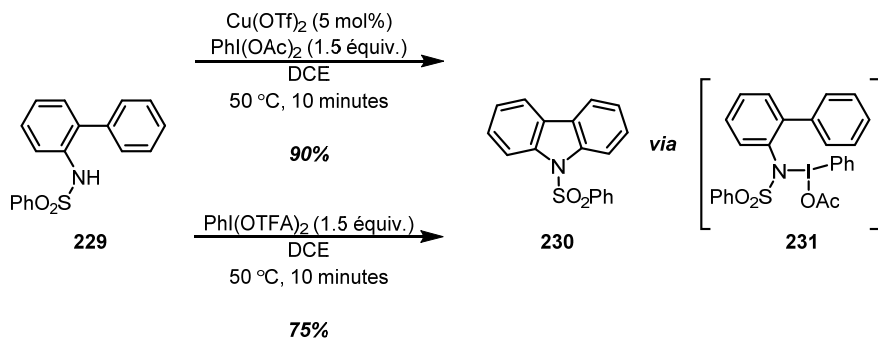


Schéma 48. Utilisation du 2-benzènesulfonylaminobiphényle (**229**) pour la synthèse du carbazole **230** catalysée au Cu(OTf)₂ ou sans catalyseur développée par Chang

Le groupe de recherche de Nozaki a développé une double N-arylation pour la synthèse de N-aryl et N-alkylcarbazoles. La première version²⁵⁴ s'effectue par la double N-arylation de l'aniline (**233**) par le dibromobiphényle **232** en donnant 86% de rendement de 9-phénylcarbazole (**234**). La deuxième version²⁵⁵ utilise plutôt le ditriflatebiphényle **235** avec l'aniline (**233**) pour obtenir 97% de rendement de 9-phénylcarbazole (**234**) (Schéma 49)^{256,257,258}.

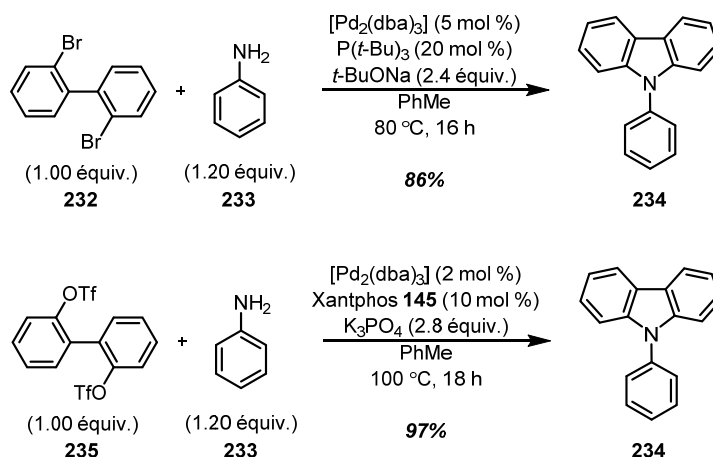


Schéma 49. Double N-arylation de l'aniline (**233**) par le dibromobiphényle **232** ou le ditriflatebiphényle **235** pour la synthèse du 9-phénylcarbazole (**234**)

La troisième classe de réaction utilisée pour la synthèse de carbazoles se fait par le couplage de deux carbones sp^2 pour formant le lien $\text{C}_{4a}\text{-C}_{4b}$ à partir de diarylamines. Malgré le fait que la cyclisation déshydrohalogénative catalysée au palladium²⁵⁹ était connue, cette stratégie a été peu utilisée et a servi à la synthèse de carboline que beaucoup plus tard²⁶⁰. Le groupe de recherche de Fagnou a développé une méthodologie d'arylation directe intramoléculaire catalysée au palladium

²⁵⁴ a) Nozaki, K.; Takahashi, K.; Nakano, K.; Hiyama, T.; Tang, H.-Z.; Fujiki, M.; Yamaguchi, S.; Tamao, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 2051-2053. b) Kitawaki, T.; Hayashi, Y.; Chida, N. *Heterocycles* **2005**, *65*, 1561-1567. c) Kitawaki, T.; Hayashi, Y.; Ueno, A.; Chida, N. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 6792-6801.

²⁵⁵ a) Kuwahara, A.; Nakano, K.; Nozaki, K. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 413-419. b) Kawaguchi, K.; Nakano, K.; Nozaki, K. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 119-1202.

²⁵⁶ Pour une méthodologie employant un ligand proazaphosphotrane, voir: Zhou, Y.; Verkade, J. G. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 616-620.

²⁵⁷ Pour une méthodologie similaire employant le dinonaflatebiphényle, voir: Kawaguchi, K.; Nakano, K.; Nozaki, K. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5119-5128.

²⁵⁸ Pour une méthodologie similaire employant le diiodobiphényle, voir: Li, E.; Xu, X.; Li, H.; Zhang, H.; Xu, X.; Yuan, X.; Li, Y. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 8961-8968.

²⁵⁹ Ames, D. E.; Opalko, A. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1919-1925.

²⁶⁰ Iwaki, I.; Yasuhara, A.; Sakamoto, T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999**, 1505-1510.

pour la synthèse de carbazoles²⁶¹. Ainsi, 99% de rendement de carbazole (**171**) est obtenu à partir du chlorure de diphenylamine **236** en présence du catalyseur de palladium [Pd]IPr **239** et du ligand NHC [IPr]HCl **240**. Si le chlorure est remplacé par le bromure **237**, 94% de rendement de carbazole (**171**) est obtenu en présence de Pd(OAc)₂ et du ligand phosphine P(Cy)₃•HBF₄. Enfin, l'utilisation d'iodure **238** nécessite l'ajout de Ag₂CO₃ pour obtenir 83% de rendement de carbazole (**171**) (Schéma 50).

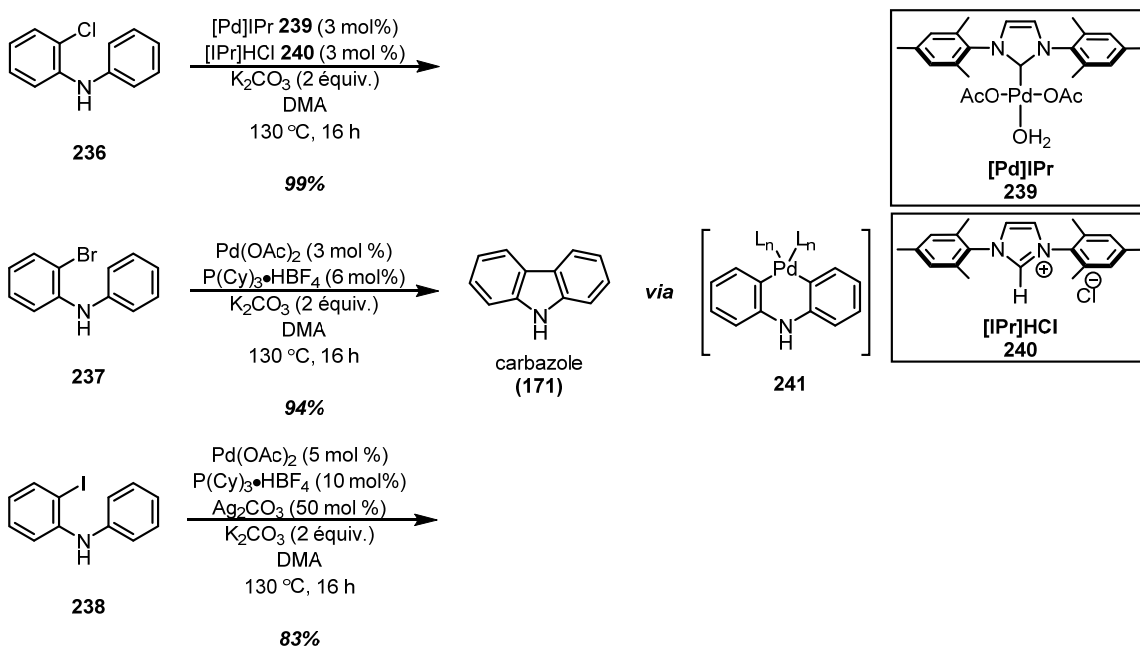


Schéma 50. Synthèse de Fagnou du carbazole (**171**) par une arylation directe intramoléculaire catalysée au palladium

Le groupe de recherche de Bedford a adapté ce type de réaction monotope par l'amination suivie d'une activation C-H menant directement aux N-méthylcarbazoles tels que **244** à partir de 2-chloro-N-anilines telle que **242** et de bromures d'aryles, tels que **243** (Schéma 51)²⁶². La première étape est une N-arylation menant à **245** suivie d'une activation de lien C-H. Puis, cette méthode a été améliorée par la synthèse de N-H carbazoles²⁶³. Le groupe de recherche d'Ackermann²⁶⁴ a développé le même type

²⁶¹ a) Campeau, L.-C.; Thansandote, P.; Fagnou, K. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1857-1860. b) Parisien, M.; Valette, D.; Fagnou, K. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7578-7584. c) Campeau, L.-C.; Parisien, M.; Jean, A.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 581-590. d) Leclerc, J.-P.; Andre, M.; Fagnou, K. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1711-1714.

²⁶² Bedford, R. B.; Cazin, C. S. *J. Chem. Commun.* **2002**, 2310-2311.

²⁶³ a) Bedford, R. B.; Betham, M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9403-9410. b) Bedford, R. B.; Betham, M.; Charmant, J. P. H.; Weeks, A. L. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6038-6050.

de réaction monotope par l'utilisation d'anilines libres ou substituées et de dihalogénoaryle. Ainsi, l'aniline (**233**) et le dichlorobenzène **246** forme le carbazole (**171**) à 81% de rendement (Schéma 52). Une réaction similaire a été développée par le groupe de recherche de Larock²⁶⁵ qui génère, dans le même ballon réactionnel, le carbazole (**171**) par la formation de benzyne à partir du silyltriflate **248** suivie d'une activation de lien C-H (Schéma 53)²⁶⁶.

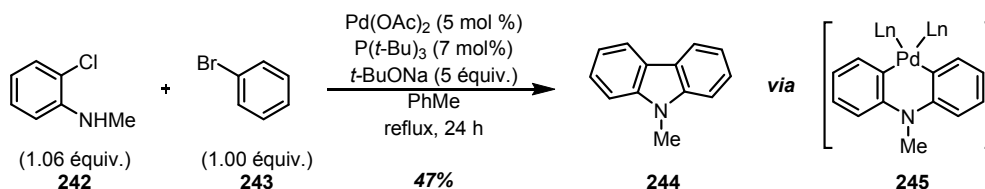


Schéma 51. Synthèse monotope de Bedford du N-méthylcarbazole (**244**) par une amination et une activation C-H consécutive

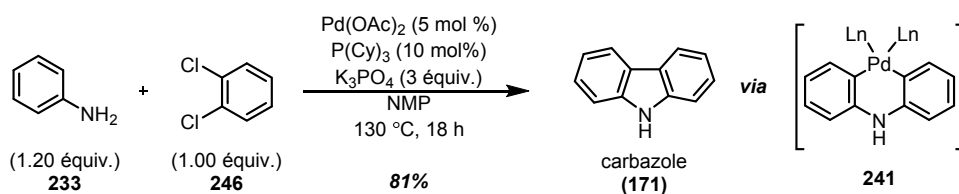


Schéma 52. Synthèse monotope d'Ackermann du carbazole (**171**) par une amination et une activation C-H consécutive

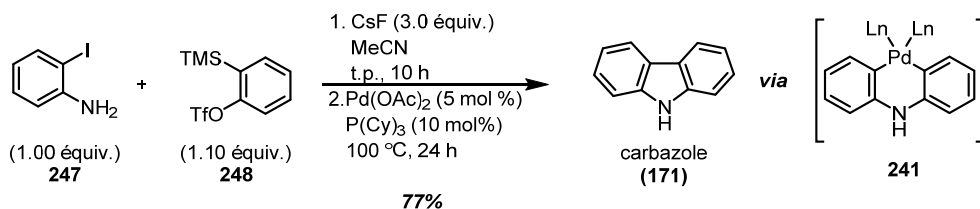


Schéma 53. Synthèse monotope de Larock du carbazole (**171**) par le couplage au palladium de benzyne et d'une activation C-H consécutive

²⁶⁴ a) Ackermann, L.; Althammer, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 1627-1629. b) Ackermann, L.; Althammer, A.; Mayer, P. *Synthesis* **2009**, 3493-3503.

²⁶⁵ a) Liu, Z.; Larock, R. C. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3739-3741. b) Liu, Z.; Larock, R. C. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 347-355.

²⁶⁶ Pour une réaction similaire utilisant du silyltriflate, voir: Shi, Z.; Zhang, C.; Li, S.; Pan, D.; Ding, D.; Cui, Y.; Jiao, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 4572-4576.

Les méthodes illustrées précédemment se servent d'une addition oxydante du lien carbone-halogène pour obtenir l'espèce **241** qui s'insère dans le lien C-H menant à la formation du nouveau lien C-C. Toutefois, il est préférable de faire la même réaction sans la présence d'un lien carbone-halogène²⁶⁷. En effet, le couplage oxydatif de deux groupements aryles de la diphenylamine (**250**) est possible à l'aide de Pd(OAc)₂, en quantité stœchiométrique, dans l'acide acétique à reflux pour obtenir 70% de carbazole (**171**)²⁶⁸. Ce système peut être amélioré²⁶⁹ par l'utilisation catalytique de palladium en présence de Cu(OAc)₂ en quantité stœchiométrique et d'air comme oxydant dans la réaction²⁷⁰. Une autre amélioration a été faite par le groupe de recherche de Fagnou²⁷¹; il est possible d'employer seulement l'air comme oxydant dans l'acide pivalique pour obtenir 95% de rendement de carbazole (**171**) (Schéma 54). Ces nouvelles conditions réactionnelles sont plus reproductibles et ont une grande étendue de substrats²⁷².

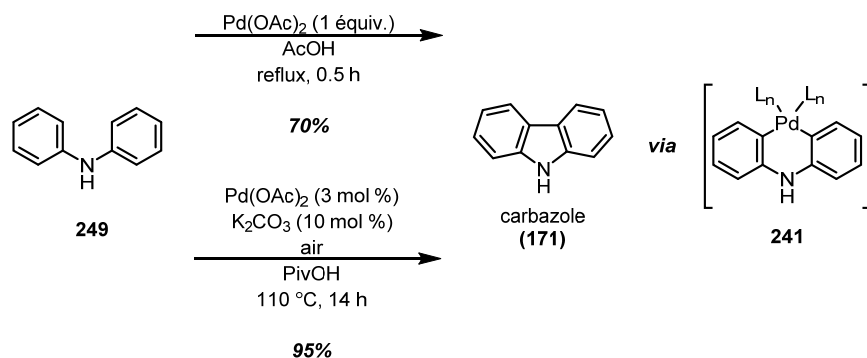


Schéma 54. Synthèse du carbazole (**171**) par l'utilisation de Pd(OAc)₂ dans la réaction de couplage oxydatif double de liens C-H et amélioration apportée par Fagnou

²⁶⁷ Pour de revues sur ce sujet, voir: a) Yeung, C. S.; Dong, V. M. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1215-1292. b) Liu, C.; Zhang, H.; Shi, W.; Lei, A. W. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1780-1824.

²⁶⁸ Åkermark, B.; Ebersson, L.; Jonsson, E.; Pettersson, E. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1365-1367.

²⁶⁹ Pour un protocole aux micro-ondes, voir: Sridharan, V.; Martin, M. A.; Menendez, J. C. *Synlett* **2006**, 2375-2378.

²⁷⁰ Krahl, M. P.; Jaeger, A.; Krause, T.; Knoelker, H.-J. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 3215-3219.

²⁷¹ Liegault, B.; Lee, D.; Huestis, M. P.; Stuart, D. R.; Fagnou, K. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5022-5028.

²⁷² Application pour la synthèse de produit naturel, voir: a) Knölker, H.-J.; Knöll, J. *Chem. Commun.* **2003**, 1170-1171. b) Krahl, M. P.; Jäger, A.; Krause, T.; Knölker, H.-J. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 3215-3219. c) Gassner, C.; Hesse, R.; Schmidt, A. W.; Knölker, H.-J. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 6490-6499.

Le protocole a permis le développement d'une méthode monotope à partir de triflates d'aryles tels que **250** et d'anilines telles que **233**²⁷³ (Schéma 55). De plus, l'utilisation d'air ou d'oxygène permet d'obtenir 91% de rendement de carbazole (**171**) en présence d'une quantité catalytique de palladium (II)²⁷⁴.

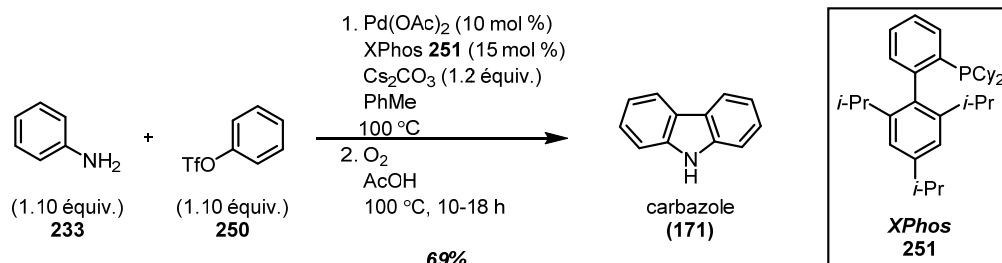


Schéma 55. Utilisation de Pd(OAc)₂ en quantité catalytique pour la N-arylation suivie d'un couplage oxydatif double de liens C-H dans la synthèse du carbazole (**171**)

Il est possible d'employer les mêmes précurseurs de diarylamines pour la synthèse de carbazoles en utilisant la lumière UV²⁷⁵. Lorsque la diphenylamine (**250**) est soumise à un rayonnement UV (284 nm) en présence d'air, la photocyclisation oxydante forme le carbazole (**171**) à 62% de rendement (Schéma 56). Malgré le fait que cette méthode ne requiert pas de pré-fonctionnalisation, son utilisation ne s'est pas répandue en synthèse organique.

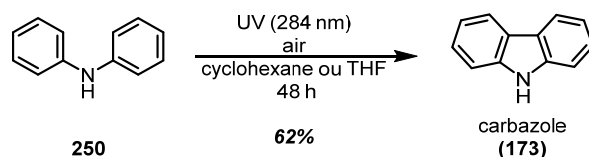


Schéma 56. Utilisation de la lumière UV dans la synthèse du carbazole (**171**) à partir de la diphenylamine (**250**)

²⁷³ a) Watanabe, T.; Ueda, S.; Inuki, S.; Oishi, S.; Fujii, N.; Ohno, H. *Chem. Commun.* **2007**, 4516-4518. b) Watanabe, T.; Oishi, S.; Fujii, N.; Ohno, H. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4720-4726.

²⁷⁴ Application pour la synthèse de produit naturel, voir: Kumar, V. P.; Gruner, K. K.; Kateava, O.; Knölker, H.-J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 11073-11077.

²⁷⁵ Clark, V. M.; Cox, A.; Herbert, E. J. *J. Chem. Soc. C* **1968**, 831-833.

3.3 Proposition pour la synthèse de carbazoles par la photocyclisation utilisant la lumière visible et un photocatalyseur

La majorité des nombreuses méthodologies développées pour la synthèse se retrouve dans l'une des trois différentes approches nommées dans la section précédente. La première approche est la plus vieille et s'avère être encore très utilisés dans la synthèse de nombreux alcaloïdes possédant des motifs carbazole^{186,188}. Grâce aux réactions catalysées par les métaux de transition, la deuxième approche, par la formation du lien C_{8a}-N₉, est devenue accessible et efficace. Toutefois, dans ces systèmes, un oxydant est requis en quantité stœchiométrique, comme les sels de cuivres ou les réactifs d'iode hypervalents. Dans la troisième approche, la formation du lien C_{4a}-C_{4b} est plus intéressante puisque la méthode développée au palladium (II) par Fagnou se fait par activation de lien C-H sans avoir recours à un groupement directeur²⁷⁶. Il n'est donc pas nécessaire d'avoir un lien carbone-halogène pour faire la réaction. Toutefois, les conditions réactionnelles nécessitent de hautes températures ainsi que l'utilisation d'un acide carboxylique comme solvant. De plus, cette méthodologie est l'une des seules se situant dans la catégorie de l'approche par la formation du lien C_{4a}-C_{4b} à s'appliquer à de nombreux substrats. En effet, les autres méthodologies existantes ont une étendue de substrats limitée. Dans ce contexte, il serait intéressant de développer une nouvelle méthodologie pour la synthèse de carbazoles par la formation du lien C_{4a}-C_{4b}. Pour ce faire, la nouvelle méthode sera basée sur la synthèse photochimique UV de carbazole. Comme il a été mentionné en introduction, le but de cette thèse est de développer des réactions alternatives aux réactions utilisant la lumière UV par la lumière visible. Par ailleurs, la synthèse de carbazoles à partir de diarylamines est similaire à la synthèse du [5]hélécène (**78**) (voir Chapitre 2) dans la mesure où un système de deux noyaux aromatiques sont liés par un système de deux électrons (Figure 49). Ainsi, de façon analogue à la synthèse du [5]hélécène (**78**), une méthodologie se basant sur l'utilisation de lumière visible et d'un photocatalyseur a été développée pour la synthèse de carbazoles **253**. Ainsi, il est proposé de se servir de la lumière visible comme source de lumière avec un photocatalyseur adéquat, avec l'iode comme oxydant et l'oxyde de propylène (**101**) pour piéger l'acide formé. Cette approche tire avantage de la simplicité de la synthèse des précurseurs diarylamines **252** (Figure 49).

²⁷⁶ Pour une revue, voir: Lyons, T. W.; Sanford, M. S. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1147-1169.

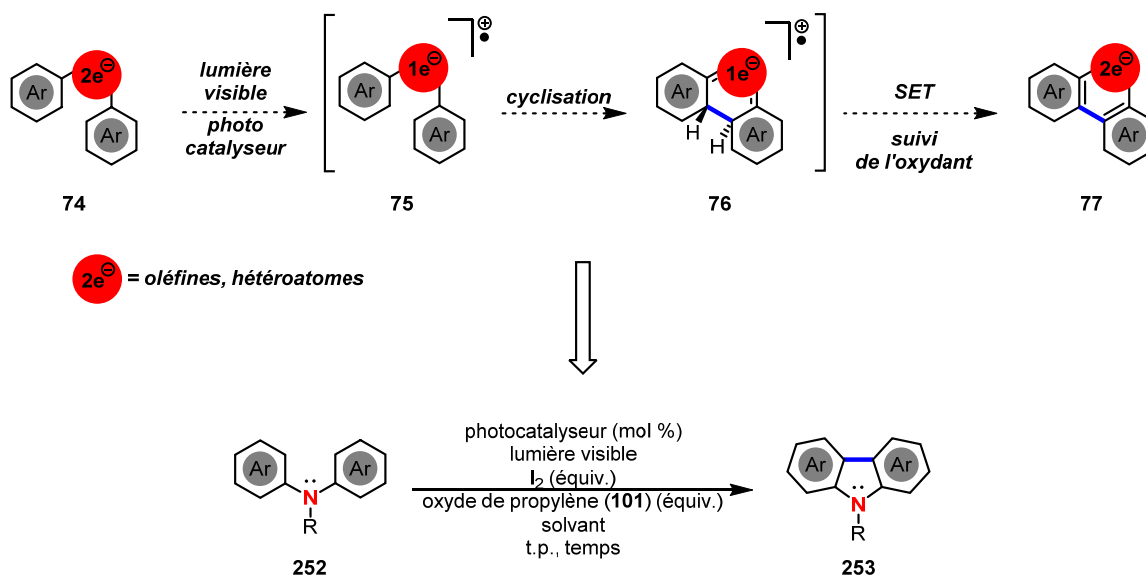


Figure 49. Réaction proposée pour la synthèse de carbazoles **253** par la photocyclisation utilisant la lumière visible et un photocatalyseur

3.4 Développement de la synthèse de carbazoles par la photocyclisation utilisant la lumière visible et un photocatalyseur

Le développement de la nouvelle méthode a commencé par l'identification du substrat modèle. Tout d'abord, pour établir les conditions réactionnelles de départ de la réaction, celles développées pour la réaction de photocyclisation UV pour la formation d'hélicènes au chapitre précédent ont servi d'inspiration. Ainsi, le substrat de cyclisation est utilisé avec le système d'oxydation composé d'un équivalent d'iode et de 50 équivalents d'oxyde de propylène (**101**). Par contre, la source lumineuse est une lampe commerciale fluorescente et, de plus, 5 mol % de photocatalyseur est utilisé pour un temps de réaction de cinq jours à une concentration de 5×10^{-3} M. Ainsi, cette réaction ne requiert pas de conditions anhydres ni d'atmosphère inerte. Il est possible d'utiliser la diphenylamine (**250**) ou la triphenylamine (**254**) comme substrat modèle. Ces deux composés sont commercialement disponibles et forment après la formation du lien C_{4a}-C_{4b} le carbazole (**171**) et le 9-phénylcarbazole (**234**) respectivement. Ces deux molécules sont testés avec le photocatalyseur de [Ru(bpy)₃]Cl₂ **23** (Tableau 7).

Tableau 7. Identification du substrat modèle dans la synthèse de carbazoles par la formation du lien

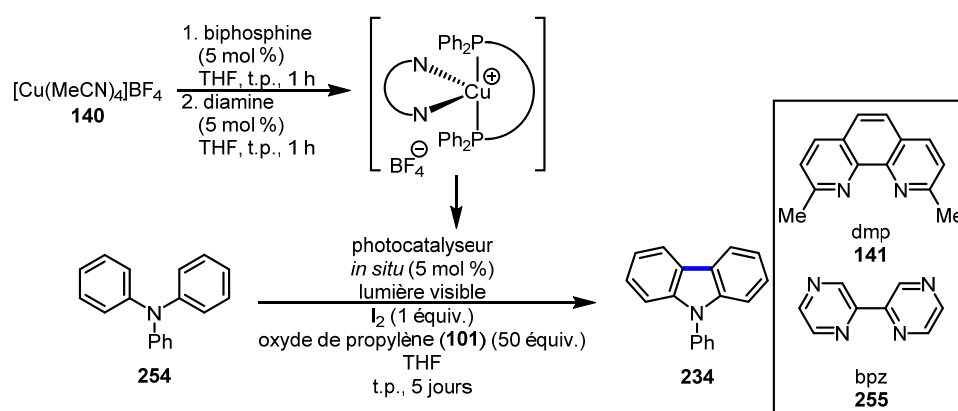
C_{4a}-C_{4b}

	R	Rendement / %	Produit de départ récupéré / %
Entrée 1	H 250	0	>99
Entrée 2	Ph 254	27	69

À l'entrée 1, le [Ru(bpy)₃]Cl₂ **23**, qui est très utilisé en chimie photorédox, ne produit pas de carbazole (**171**) à partir de la diphenylamine **250** et pratiquement tout le produit de départ est récupéré à la fin de la réaction. À l'entrée 2, 27% de rendement de 9-phénylcarbazole (**234**) est obtenu à partir de la triphenylamine **254** et 69% de produit de départ est récupéré. Même si le

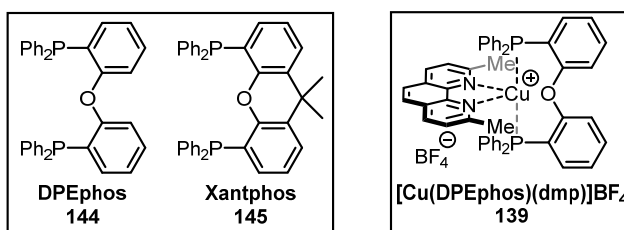
rendement à l'entrée 2 est modeste, la triphénylamine (**254**) est devenu le substrat modèle pour le reste de l'étude. Afin d'améliorer le système, il faut trouver le photocatalyseur qui augmentera significativement le rendement de la réaction. D'ailleurs, grâce au succès obtenu dans la synthèse du [5]héliène (**78**), les photocatalyseurs de cuivre (I) ont été testés dans la synthèse de carbazoles avec le protocole de formation du photocatalyseur *in situ* développé précédemment (Tableau 8).

Tableau 8. Criblage des ligands du photocatalyseur de cuivre (I) en utilisant la procédure *in situ* dans la synthèse du du phénylcarbazole (**234**)



	biphosphine	diamine	Rendement / %	Produit de départ récupéré / %
Entrée 1	DPEphos 144	dmp 141	14*	61
Entrée 2	DPEphos 144	bpz 2558	30	47
Entrée 3	Xantphos 145	bpz 255	32	40
Entrée 4	Xantphos 145	dmp 141	56	44

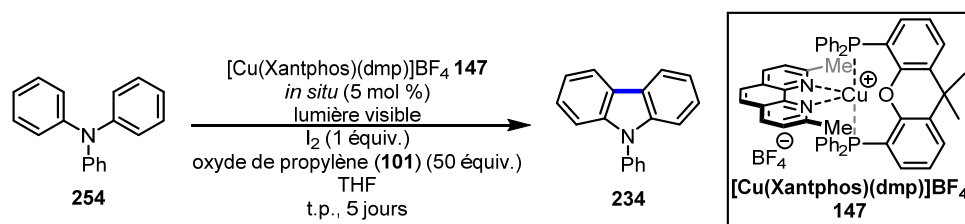
*: photocatalyseur **139** préformé



À l'entrée 1, le photocatalyseur de cuivre (I) $[\text{Cu}(\text{DPEphos})(\text{dmp})]\text{BF}_4$ **139** préalablement formé permet d'obtenir seulement 14% de rendement de **234** avec 61% de **254**. Puis, le protocole de formation de photocatalyseur *in situ* a été utilisé pour tester différents ligands. Ainsi, à l'entrée 2, l'utilisation du ligand biphosphine DPEphos **144** avec le ligand diamine 2,2'-bipyrazine **255** (bpz)

donne 30% de rendement de **234** avec 47% de **254**. Ce rendement est similaire à celui obtenu avec le photocatalyseur $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]\text{Cl}_2$ **23**. À l'entrée 3, le ligand DPEphos **144** est remplacé par le ligand Xantphos **145** qui s'est avéré supérieur à ce dernier lors de la synthèse du [5]héliène (**78**). Malheureusement, le changement de ligand n'a pratiquement aucun effet puisque 32% de rendement de **234** est obtenu et 40% de **254** est récupéré. Toutefois, à l'entrée 4, la combinaison des ligands Xantphos **145** et dmp **141** permet d'obtenir 56% de rendement de **234** ainsi que 44% de **254**. Ce résultat montre que la combinaison entre le ligand Xantphos **145** et dmp **141** sur le cuivre (I) forme le meilleur photocatalyseur pour la formation de carbazole. Néanmoins, avant de continuer l'étude, il faut réaliser des réactions contrôles pour s'assurer que cette réaction nécessite la lumière visible (Tableau 9).

Tableau 9. Réactions contrôles pour la synthèse du 9-phénylcarbazole (**234**) avec la lumière visible avec le photocatalyseur $[\text{Cu}(\text{Xantphos})(\text{dmp})]\text{BF}_4$ **147**



	conditions réactionnelles	Rendement / %	Produit de départ récupéré / %
Entrée 1	absence de lumière	0	>95
Entrée 2	absence de lumière et reflux	0	82
Entrée 3	N_2	24	51
Entrée 4	14 jours	85	0

À l'entrée 1, la réaction s'est déroulée en absence de lumière et aucun 9-phénylcarbazole (**234**) est formé, seulement le produit de départ **254** est récupéré à plus de 95%. Ceci résultat indique que la lumière est nécessaire pour produire le 9-phénylcarbazole (**234**) à partir de la triphénylamine (**254**). À l'entrée 2, le mélange réactionnel est chauffée à reflux en absence de lumière et le produit de départ **254** est récupéré à 82%. Cette réaction est un élément de plus pour dire que la réaction de synthèse de carbazole est photochimique et non thermique²⁷⁷. À l'entrée 3, le mélange réactionnel est purgé

²⁷⁷ Pour un exemple de réaction thermique catalysé au cuivre (I), voir: Gildner, P. G.; Gietter, A. A. S.; Watson, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9942-9945.

d'azote et le rendement de **234** est de 24% avec 51% de **254**. Dans la réaction, l'oxydant est l'iode mais le résultat précédent (rendement de 56%, Tableau 8, entrée 4) semble indiquer que l'oxygène contenu dans l'air joue un rôle non-négligeable puisqu'il y a une diminution de rendement de 32%. À l'entrée 4, le temps de réaction est allongé à 14 jours pour voir s'il y aurait un effet d'inhibition du substrat dans la formation du produit désiré tel qu'il a été observé dans la synthèse du [5]héliène (**78**). Ainsi, le 9-phénylcarbazole (**234**) est obtenu à 85% de rendement. Ceci représente le meilleur résultat jusqu'à présent, mais le temps de réaction est beaucoup trop long pour être une alternative viable aux autres méthodologies de synthèse de carbazoles. Par conséquent, l'utilisation de la chimie en flux continu est appliquée à cette nouvelle réaction puisque l'augmentation de l'aire de surface irradiée diminue le temps de réaction comme il a été le cas dans la synthèse du [5]héliène (**78**). À l'aide de la pompe, le mélange réactionnel est introduit dans les réacteurs qui sont irradiés de lumière visible. À la fin de la réaction, le mélange réactionnel est récupéré grâce au collecteur (Figure 50). La source de lumière visible dans cette réaction provient des ampoules fluorescentes. Afin de maximiser la quantité de photons reçus par le mélange réactionnel, les lampes sont installées à l'intérieur des réacteurs (Figure 51). Une fois que le montage expérimental est adéquatement installé, le temps de réaction est étudié (Tableau 10).

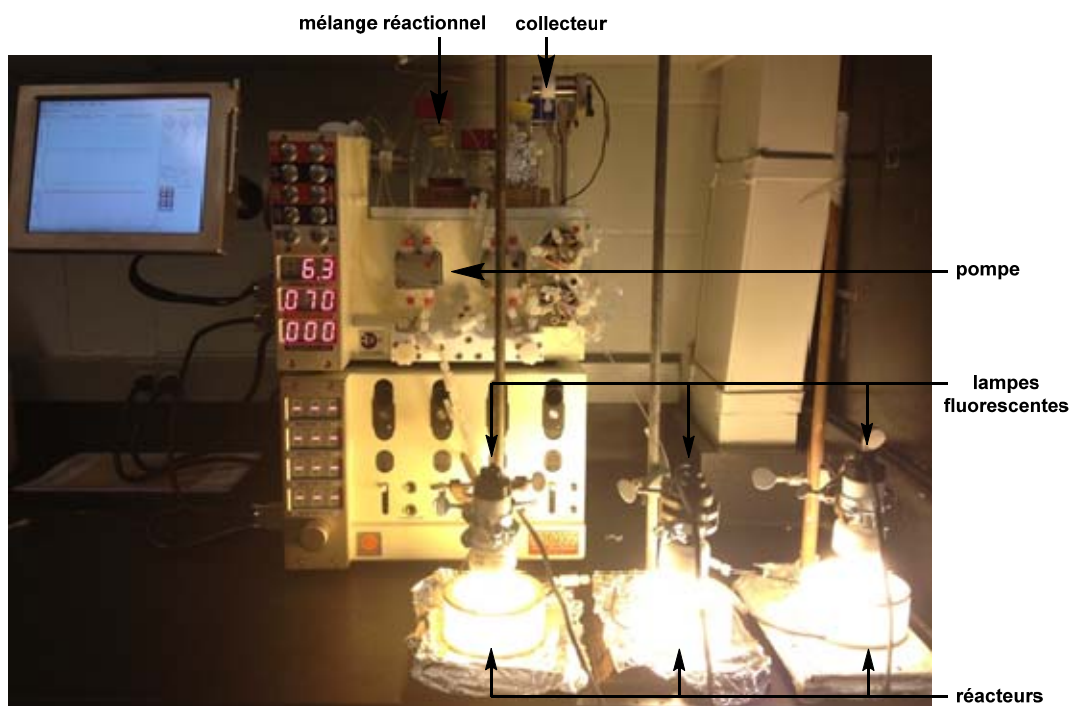


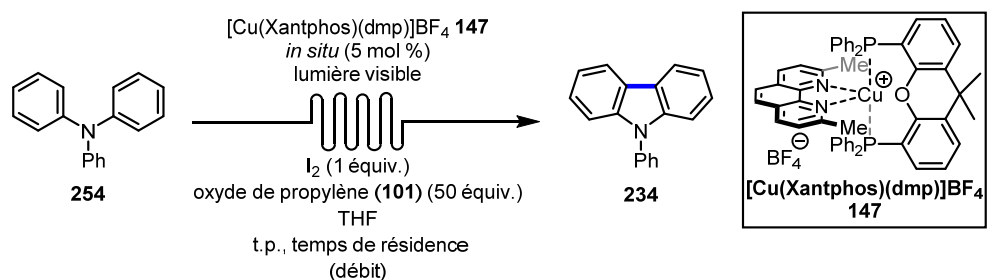
Figure 50. Montage expérimental de la réaction en flux continu utilisant le système de contrôle

Vapourtec® R4



Figure 51. Zoom sur la disposition des lampes dans les réacteurs

Tableau 10. Réactions contrôles portant sur le temps de réaction dans la synthèse du phénylcarbazole (234) avec les photocatalyseurs de cuivre (I) $[\text{Cu}(\text{Xantphos})(\text{dmp})]\text{BF}_4$ 147 en flux continu

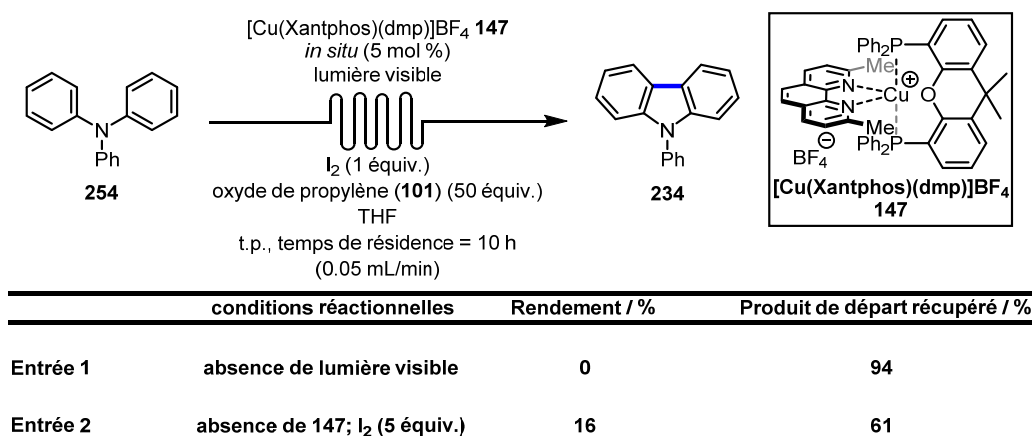


	temps de r\u00e9sidence / h	d\u00e9bit / mL\u00b7min ⁻¹	Rendement / %	Produit de d\u00e9part r\u00e9cup\u00e9r\u00e9 / %
Entr\u00e9e 1	2.5	0.20	22	70
Entr\u00e9e 2	5.0	0.10	56	29
Entr\u00e9e 3	7.1	0.07	69	27
Entr\u00e9e 4	10.0	0.05	75	0

En adaptant la r\u00e9action de synth\u00e8se de carbazoles en flux continu, le temps de r\u00e9action peut \u00eatre grandement diminu\u00e9 tout en ayant un bon rendement. Plus le temps de r\u00e9sidence est grand ou plus le d\u00e9bit est petit, plus le rendement de **236** est grand. Ainsi, \u00e0 l'entr\u00e9e 4, un temps de r\u00e9sidence de

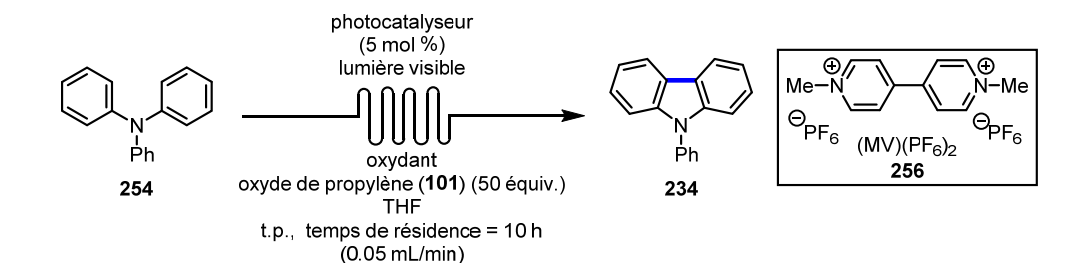
10.0 h donne un rendement de 75% de **234**. Ce résultat en flux continu a un rendement supérieur de 20% et temps de réaction 12 fois plus petit comparativement à la réaction faite dans un ballon conventionnel. Encore une fois, des réactions contrôles sont nécessaires avant de continuer cette étude (Tableau 11).

Tableau 11. Réactions contrôles pour la synthèse de phénylcarbazole (**234**) avec la lumière visible le photocatalyseur [Cu(Xantphos)(dmp)]BF₄ **147** en flux continu



À l'entrée 1, la réaction se déroule en l'absence de lumière et seulement 94% de produit de départ **254** est récupéré sans aucunes traces de produit désiré **234**. Puis, à l'entrée 2, le photocatalyseur **147** est remplacé par cinq équivalents d'iode. Malgré l'augmentation significative de lumière visible en flux continu, seulement 16% de **234** est isolé avec 61% de **254**. L'addition d'iode n'est pas suffisante pour composer avec l'absence du photocatalyseur. Ces deux expériences montrent que la lumière visible et le photocatalyseur de cuivre (I) sont nécessaires pour obtenir un bon rendement de 9-phénylcarbazole (**234**). Ainsi, pour compléter cette étude, le système d'oxydation de la réaction est étudié et comparé avec le photocatalyseur [Ru(bpy)₃]Cl₂ **23** (Tableau 12).

Tableau 12. Évaluation du système d'oxydation dans la synthèse du phénylcarbazole (**234**) avec les photocatalyseurs de cuivre [Cu(Xantphos)(dmp)]BF₄ **147** et de ruthénium [Ru(bpy)₃]Cl₂ **23**



	photocatalyseur	système d'oxydation	Rendement / %	Produit de départ récupéré / %
Entrée 1	[Cu(Xantphos)(dmp)]BF ₄ 147 *	I ₂ (1 équiv.)	75	0
Entrée 2	[Cu(Xantphos)(dmp)]BF ₄ 147 *	O ₂ (1 atm)	55	3
Entrée 3	[Cu(Xantphos)(dmp)]BF ₄ 147 *	O ₂ (1 atm), 256 (15 mol%)	65	0
Entrée 4	[Ru(bpy) ₃]Cl ₂ 23	I ₂ (1 équiv.)	53	14
Entrée 5	[Ru(bpy) ₃]Cl ₂ 23	O ₂ (1 atm)	16	27
Entrée 6	[Ru(bpy) ₃]Cl ₂ 23	O ₂ (1 atm), 256 (15 mol%)	22	21

*: photocatalyseur **147** formé *in situ*

À l'entrée 1, le système d'oxydation est composé d'un équivalent d'iode et de 50 équivalents d'oxyde de propylène (**101**) avec un temps de résidence à 10 h, le rendement de 75% de **234** est la référence dans cette réaction. À l'entrée 2, lorsque l'iode est remplacé par l'oxygène, le rendement diminue à 55% de **234** et 3% de **254** est récupéré. À l'entrée 3, la réaction avec l'ajout de (MV)(PF₆)₂ **256** à 15 mol % comme co-catalyseur d'oxydation²⁷⁸ donne 65% de rendement de **234**. L'addition de (MV)(PF₆)₂ **256** améliore légèrement le rendement de la réaction. Par la suite, les mêmes expériences sont répétées en utilisant le photocatalyseur [Ru(bpy)₃]Cl₂ **23**. Ainsi, à l'entrée 4, l'iode à un équivalent est utilisé pour obtenir 53% de rendement de **234** et 14% de **254**. À l'entrée 5, l'oxygène est utilisé comme oxydant et le rendement de **234** chute à 16% avec 27% de **254** récupéré. À l'entrée 6, l'ajout de (MV)(PF₆)₂ **256** augmente légèrement le rendement de **234** à 22% avec 21% de **254**. Finalement, les meilleures conditions réactionnelles trouvées sont avec le photocatalyseur de [Cu(Xantphos)(dmp)]BF₄ **147** et l'iode comme oxydant (Entrée 1). Avec ce nouveau système, des précurseurs de cyclisation doivent être synthétisés pour tester l'étendue de la réaction et ceci sera discuté à la prochaine section.

²⁷⁸ Pour un exemple d'utilisation en photoredox, voir: Lin, S.; Ischay, M. A.; Fry, C. G.; Yoon, T. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19350-19353.

3.5 Synthèse des précurseurs de cyclisation

Comme il a été mentionné précédemment, cette section portera sur la synthèse des précurseurs de cyclisation dans la synthèse de carbazoles, soit les triarylamines et les diarylamines. La synthèse d'arylamines est un sujet très étudié dans la littérature²⁷⁹. Pour synthétiser ces molécules, une réaction de couplage de type C-N est utilisée. Le couplage se fait par la réaction de condensation d'Ullmann²⁸⁰ entre un halogénure d'aryle et une amine en présence d'une source catalytique de cuivre (I) (Figure 52). Néanmoins, les conditions originales de cette méthode utilisent souvent de hautes températures et parfois des quantités stœchiométriques en cuivre. Cependant, grâce à certaines améliorations²⁸¹, il est possible de diminuer la température de la réaction et la quantité de cuivre par l'ajout de ligands au mélange réactionnel. Le groupe de recherche de Goldberg²⁸² a apporté une amélioration de cette réaction, plus particulièrement pour la synthèse de triarylamines. Pour ce qui est du mécanisme proposé de la réaction d'Ullmann (Figure 53), la première étape du mécanisme est le déplacement de l'halogène de LCu(I)X par l'amine en présence de base. L'étape suivante est l'addition oxydante de l'halogénure d'aryle qui génère une espèce de Cu^(III). La dernière étape est l'élimination réductrice qui forme le lien C-N désiré et régénère le catalyseur de Cu^(I). Ce mécanisme proposé fait intervenir du cuivre à l'état d'oxydation (I) et (III). Toutefois, un mécanisme par transfert d'un monoélectronique (SET) faisant intervenir du cuivre (I) et (II) est aussi plausible²⁸³.

²⁷⁹ Pour des méthodes de synthèse de triarylamines récentes, voir: a) Safaei-Ghomi, J.; Akbarzadeh, Z.; Ziarati, A. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 16385-16390. b) Cunwei, Q.; Shaojie, X.; Qianshou, Z.; Dong, F. *Chin. J. Chem.* **2012**, *30*, 1881-1885. c) Tlili, A.; Monnier, F.; Taillefer, M. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 6408-6410. d) Hatakeyama, T.; Imayoshi, R.; Yoshimoto, Y.; Ghorai, S. K.; Jin, M.; Takaya, H.; Norisuye, K.; Sohrin, Y.; Nakamura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 20262-20265.

²⁸⁰ Revues récentes de la réaction d'Ullmann: a) Kunz, K.; Scholz, U. Ganzer, D. *Synlett* **2003**, *15*, 2428-2439. b) Monnier, F.; Taillefer, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 6954-6971. c) Evano, G.; Blanchard, N.; Toumi, M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3054-3131. d) Ley, S. V.; Thomas, A. W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 5400-5449. e) Lin, H.; Sun, D. *Org. Prep. Proc. Int.* **2013**, *45*, 341-394.

²⁸¹ Améliorations récentes de la réaction: a) Gujadhur, R.; Venkataraman, D.; Kintigh, J. T. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4791-4793. b) Gujadhur, R. K.; Bates, C. G.; Venkataraman, D. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4315-4317.

²⁸² Goodbrand, H. B.; Hu, N.-X. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 670-674.

²⁸³ Pour plus de détails mécanistiques: a) Giri, R.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15860-15863. b) Jones, G. O.; Liu, P.; Houk, K. N.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6205-6213. c) Yu, H.-Z.; Jiang, Y.-Y.; Fu, Y.; Liu L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 18078-18091. d) Casitas, A.; Ribas, X. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 2301-2318. e) Yoshikai, N.; Nakamura, E. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 2339-2372. f) Sperotto, E.; van Klink, G. P. M.; van Koten, G.; de Vries, J. G. *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 10338-10351.

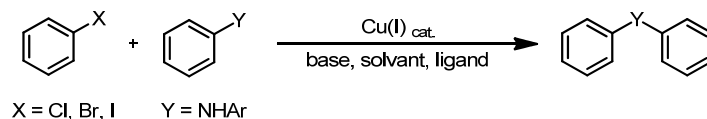


Figure 52. Équation générale du couplage d’Ullmann pour la synthèse de triarylamines

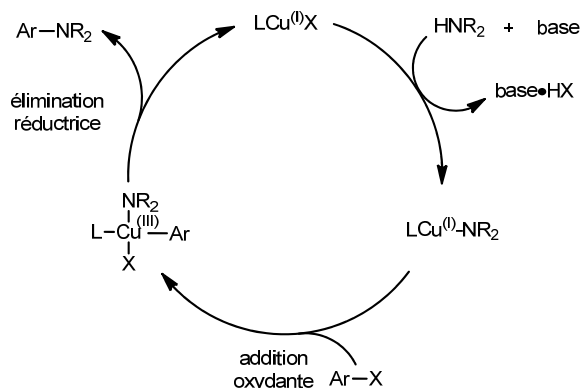


Figure 53. Mécanisme proposé de la réaction de couplage d’Ullmann

Une méthode plus récente pour obtenir les mêmes produits est le couplage de Buchwald-Hartwig²⁸⁴. Cette méthodologie utilise les mêmes partenaires de couplage que la réaction d’Ullmann ainsi qu’une source de palladium (0) en quantité catalytique. Cette méthode est beaucoup plus douce et donc plus tolérante envers divers groupements fonctionnels (Figure 54). La première étape du mécanisme est l’addition oxydante de Pd⁽⁰⁾ dans l’halogénure d’aryle (Figure 55). La deuxième étape est la coordination de l’amine au Pd^(II). La troisième étape est la formation de l’amine de Pd(II)-aryle par la déprotonation de l’amine par la base ainsi que le déplacement de l’halogénure. La dernière étape est l’élimination réductrice qui forme le lien C-N désiré et régénère le catalyseur de Pd⁽⁰⁾.

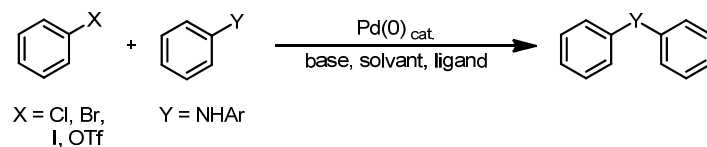


Figure 54. Équation générale du couplage de Buchwald-Hartwig pour la synthèse de triarylamines

²⁸⁴ Pour des revues récentes de la réaction de Buchwald-Hartwig, voir: a) Schlummer, B.; Scholz, U. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1599-1626. b) Surry, D. S.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 6338-6361. c) Noël, T.; Buchwald, S. L. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *40*, 5010-5029. d) Surry, D. S.; Buchwald, S. L. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 27-50.

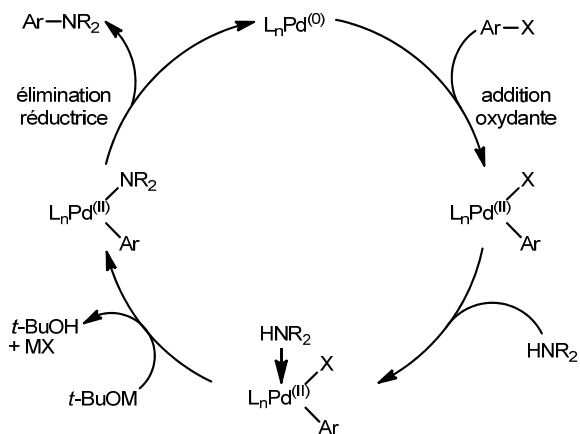


Figure 55. Mécanisme proposé de la réaction de Buchwald-Hartwig

Ainsi, les couplages de Ullmann et de Buchwald-Hartwig sont utilisés dans la synthèse de triarylamines et de diarylamines (Figure 56).

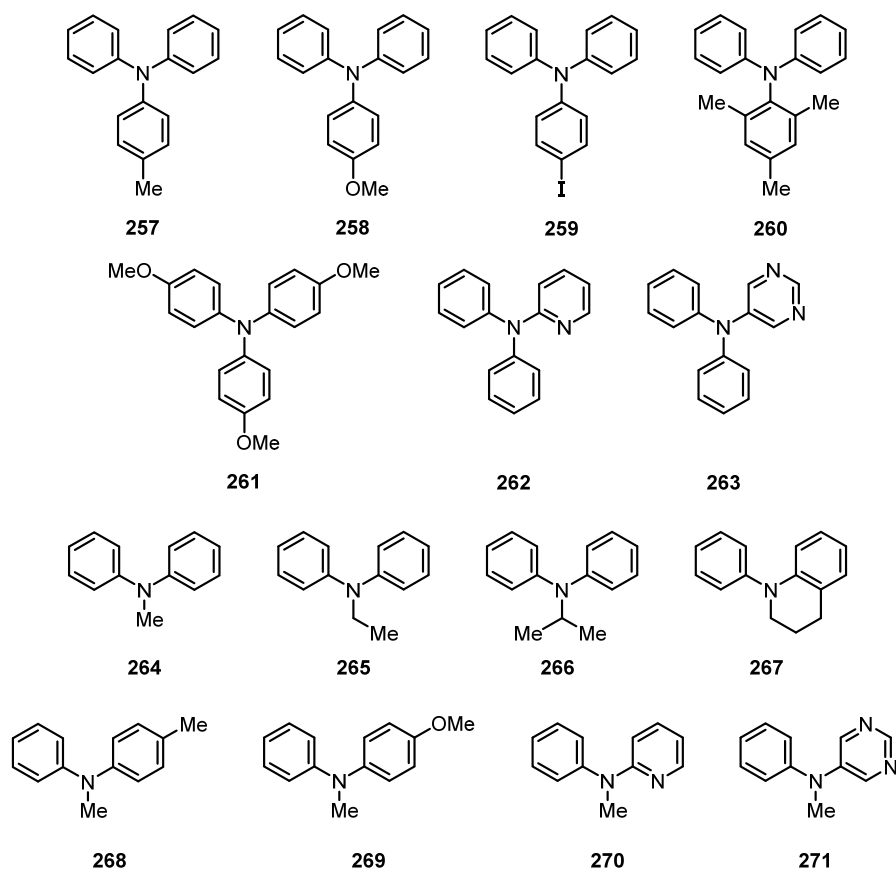


Figure 56. Triarylamines et diarylamines synthétisées dans la section 3.5 par les couplages d'Ullmann et de Buchwald-Hartwig pour l'étude de l'étendue de la réaction

Le couplage d'Ullmann est effectué en mélangeant la diphenylamine (**250**) et l'iodoaryle correspondant en présence de CuI, du ligand bpy et de *t*-BuOK dans le toluène. Le rendement obtenu pour la 4-méthyl-*N,N*-diphénylaniline (**257**) est de 69%, de 49% pour la 4-méthoxy-*N,N*-diphénylaniline (**258**) et de 25% pour la 4-iodo-*N,N*-diphénylaniline (**259**) (Schéma 57).

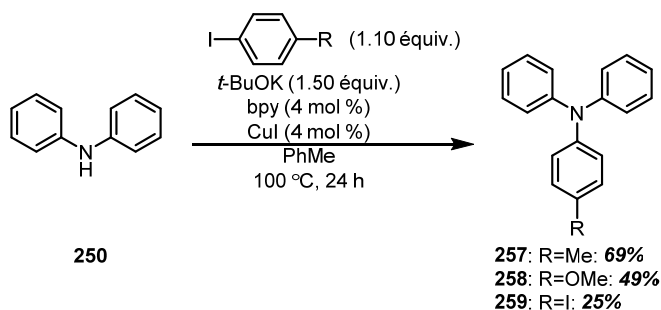


Schéma 57. Synthèse de la 4-méthyl-*N,N*-diphénylaniline (**257**), de la 4-méthoxy-*N,N*-diphénylaniline (**258**) et de la 4-iodo-*N,N*-diphénylaniline (**259**) par couplage d'Ullmann

Ensuite, la synthèse de la 2,4,6-triméthyl-*N,N*-diphénylaniline (**260**) commence par la réaction de Buchwald-Hartwig à partir de la 2,4,6-triméthylaniline (**272**) et le bromobenzène en présence de Pd₂(dba)₃, du ligand JohnPhos **274** et de *t*-BuONa. La 2,4,6-triméthyl-*N*-phénylaniline (**273**) est obtenu à 72% de rendement et soumise de nouveau aux mêmes conditions réactionnelles. La 2,4,6-triméthyl-*N,N*-diphénylaniline (**260**) est obtenue à 58% de rendement (Schéma 58).

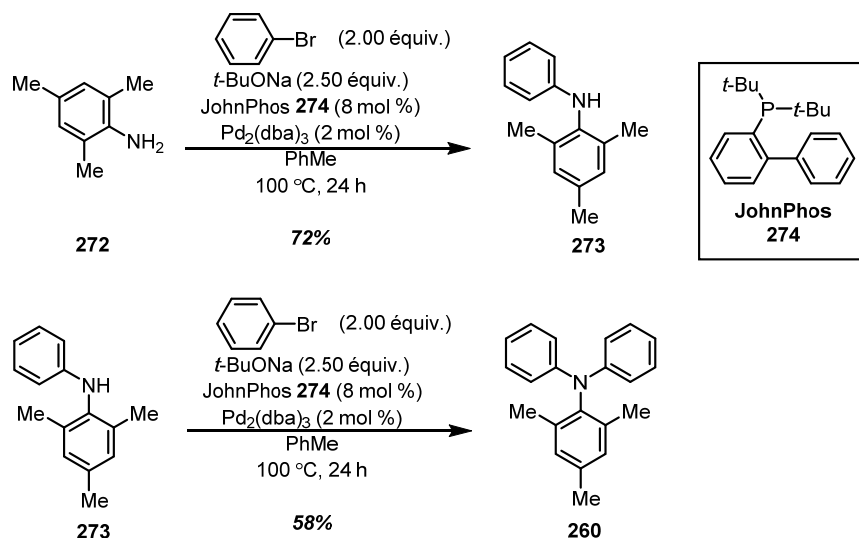


Schéma 58. Synthèse de la 2,4,6-triméthyl-*N,N*-diphénylaniline (**260**) par couplage de Buchwald-Hartwig

Pour continuer, la synthèse de la tris(4-méthoxyphényl)amine (**261**) se fait par une double réaction de Buchwald-Hartwig. Encore une fois, avec les mêmes conditions réactionelles, la *p*-anisidine **275** et le 4-bromoanisole forment la tris(4-méthoxyphényl)amine (**261**) à 77% de rendement (Schéma 59). Ensuite, la diphenylamine (**250**) est couplée avec la 2-bromopyridine ou la 5-bromopyrimidine pour former la *N,N*-diphénylpyridin-2-amine (**262**) et la *N,N*-diphénylpyrimidin-5-amine (**263**) avec 35% et 23% de rendement respectivement par le couplage de Buchwald-Hartwig (Schéma 60). Ceci complète la synthèse des triarylamines.

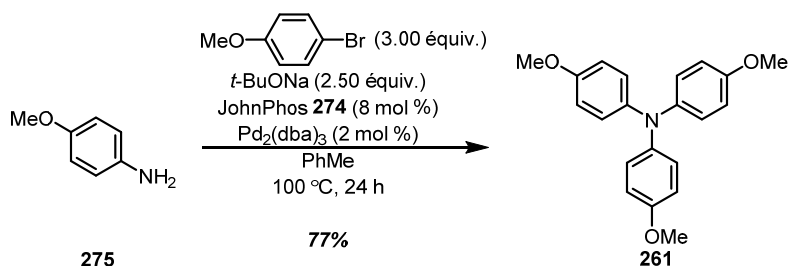


Schéma 59. Synthèse de la tris(4-méthoxyphényl)amine (**261**) par couplage double de Buchwald-Hartwig

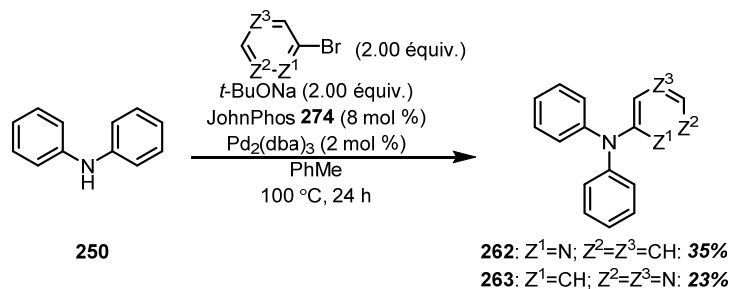


Schéma 60. Synthèse de la *N,N*-diphénylpyridin-2-amine (**262**) et de la *N,N*-diphénylpyrimidin-5-amine (**263**) par le couplage de Buchwald-Hartwig

La synthèse des précurseurs se poursuit avec la formation des diarylamines. Ainsi, la *N*-méthyl-*N*-phénylaniline (**264**) et la *N*-éthyl-*N*-phénylaniline (**265**) sont synthétisées par l'alkylation de la diphenylamine (**250**). Avec l'iodométhane et le bromoéthane, la *N*-méthyl-*N*-phénylaniline (**264**) et la *N*-éthyl-*N*-phénylaniline (**265**) sont obtenues à 64% et 26% de rendement respectivement (Schéma 61). Pour avoir le groupement *iso*-propyle sur l'azote de la diphenylamine, une réaction de couplage double de Buchwald-Hartwig est nécessaire. Ainsi, à partir de l'*iso*-propylamine (**276**) et du

bromobenzène, la *N*-phényl-*N*-*iso*-propylaniline (**266**) est obtenue à 66% de rendement (Schéma **62**). De la même façon, la 1-phényl-1,2,3,4,-tétrahydroquinoline (**267**) est obtenue à 84% de rendement par couplage de Buchwald-Hartwig entre la tétrahydroquinoline **277** et le bromobenzène (Schéma **63**).

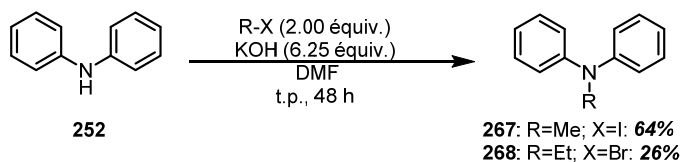


Schéma 61. Synthèse de la *N*-méthyl-*N*-phénylaniline (**264**) et la *N*-éthyl-*N*-phénylaniline (**265**) par alkylation de la diphenylamine (**250**)

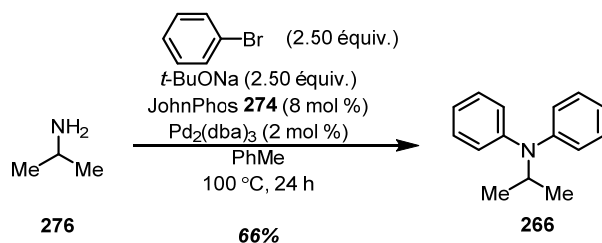


Schéma 62. Synthèse de la *N*-phényl-*N*-*iso*-propylaniline (**266**) par couplage double de Buchwald-Hartwig

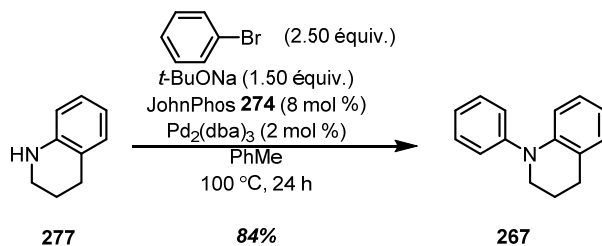


Schéma 63. Synthèse de la 1-phényl-1,2,3,4,-tétrahydroquinoline (**270**) par couplage de Buchwald-Hartwig

Les quatre dernières diarylamines synthétisées sont toutes substituées par un groupement méthyle et seulement un des deux noyaux aromatiques est un phényle. De ce fait, la 4-méthyl-*N*-méthyl-*N*-phénylaniline (**268**) et de la 4-méthoxy-*N*-méthyl-*N*-phénylaniline (**269**) sont synthétisées à partir de la *N*-méthylaniline (**278**) et de l'halogénoaryle correspondant. Par conséquent, en utilisant le 4-

iodotoluène et le 4-bromoanisole, la 4-méthyl-*N*-méthyl-*N*-phénylaniline (**268**) et la 4-méthoxy-*N*-méthyl-*N*-phénylaniline (**269**) sont obtenues à 82% et 42% de rendement respectivement (Schéma 64). Enfin, la *N*-méthyl-*N*-phénylpyridin-2-amine (**270**) et de la *N*-méthyl-*N*-phénylpyrimidin-5-amine (**271**) sont obtenues par le couplage entre la *N*-méthylaniline (**278**) et la 2-bromopyridine ou la 5-bromopyrimidine. Ainsi, la *N*-méthyl-*N*-phénylpyridin-2-amine (**270**) et de la *N*-méthyl-*N*-phénylpyrimidin-5-amine (**271**) sont obtenues à 78% et 44% de rendement respectivement (Schéma 65). Ceci complète la synthèse des diarylamines. De façon générale, les rendements obtenus par les réactions de couplage d'Ullmann et de Buchwald-Hartwig sont de faibles à bons. Cependant, il faut dire qu'aucune de ces réactions n'a été optimisée pour améliorer le rendement puisque suffisamment de produit désiré a été obtenu à chaque fois.

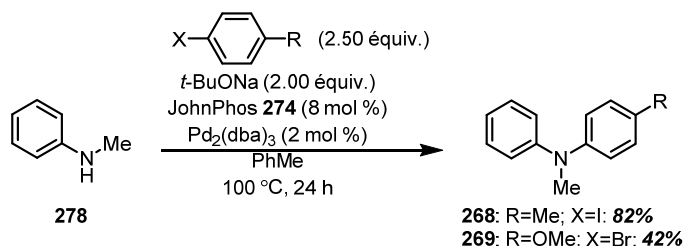


Schéma 64. Synthèse de la 4-méthyl-*N*-méthyl-*N*-phénylaniline (**268**) et de la 4-méthoxy-*N*-méthyl-*N*-phénylaniline (**269**) par le couplage de Buchwald-Hartwig

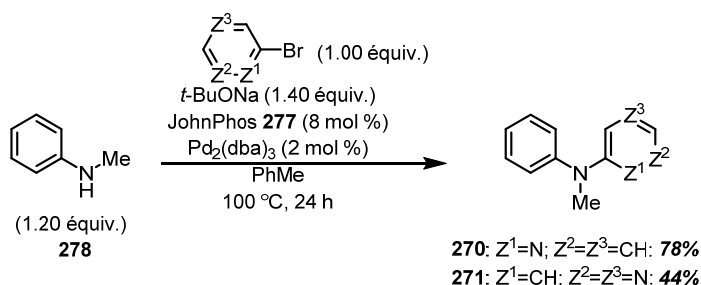


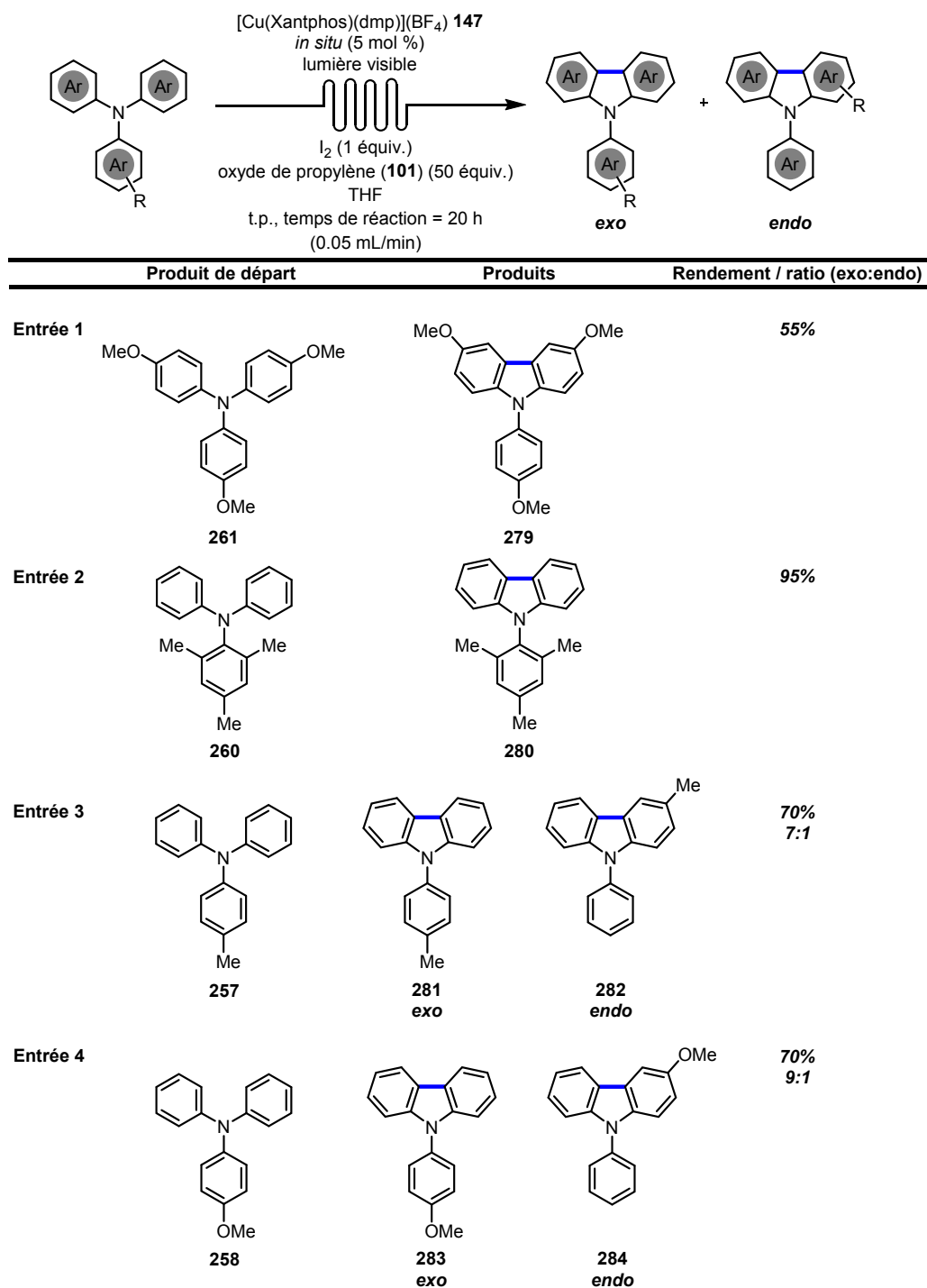
Schéma 65. Synthèse de la *N*-méthyl-*N*-phénylpyridin-2-amine **270** et de la *N*-méthyl-*N*-phénylpyrimidin-5-amine **271** par le couplage de Buchwald-Hartwig

3.6 Étendue de la réaction de photocyclisation utilisant la lumière visible et un photocatalyseur de cuivre (I) dans la synthèse d'aryl- et d'alkylcarbazoles

La réaction de formation du 9-phénylcarbazole (**234**) à partir de la triphénylamine (**254**) a été étudiée; le photocatalyseur de cuivre (I) [Cu(Xantphos)(dmp)]BF₄ **147** avec un équivalent d'iode et 50 équivalents d'oxyde de propylène (**101**) à un temps de résidence de 10 h se sont avérés être le meilleur système testé. À partir de ces conditions, il est possible d'essayer les divers précurseurs de cyclisation pour déterminer l'étendue de la réaction. Ainsi, les triarylamines ont été testées en premier (Tableau **13**). Il faut cependant préciser que le temps de réaction a été augmenté à 20 h par recyclage du mélange réactionnel pour avoir une conversion complète du produit de départ. À l'entrée 1, la triarylamine trisubstituée donne 55% de rendement de 3,6-diméthoxy-9-(4-méthoxyphényl)carbazole (**279**). À l'entrée 2, 95% de rendement de 9-(2,4,6-triméthylphényl)carbazole (**280**) est obtenu à partir de la 2,4,6-triméthyl-*N,N*-diphénylaniline (**260**). Ce rendement excellent peut être expliqué par le fait qu'aucune liaison C-C ne peut être formée avec le noyau 2,4,6-triméthylphényle, donc un seul régioisomère à la possibilité de se former²⁸⁵. En d'autres mots, la probabilité de cyclisation beaucoup plus grande qu'à l'entrée 1. De plus, l'effet stérique des groupements méthyles pourraient rapprocher les deux groupements phényles lors de la formation du lien C-C. À l'entrée 3 et 4, un rendement de 70% est obtenu dans les deux cas mais avec une régiosélectivité différente, soit de 7:1 pour le 9-(4-méthylphényl)carbazole (**281**) et le 3-méthyl-9-phénylcarbazole (**282**) et de 9:1 pour le 9-(4-méthoxyphényl)carbazole (**283**) et le 3-méthoxy-9-phénylcarbazole (**284**). Ces deux triarylamines non-symétriques ont donné majoritairement le carbazole où le noyau aromatique substitué riche en électrons est *exo* par rapport au motif carbazole. Toutefois, à l'entrée 5, le produit *exo* 9-(4-iodophényl)carbazole (**285**) est le seul qui est formé, à 50% de rendement, comparativement aux résultats à l'entrée 3 et 4. Aussi, la présence de l'iode donne la possibilité d'une fonctionnalisation subséquente, ce qui en fait un choix de substrat intéressant. À l'entrée 6 et 7, 55% de rendement de 9-phénylpyrido[2,3-*b*]indole (**286**) et 60% de 5-phénylpyrimido[5,4-*b*]indole (**287**) est obtenu à partir des triarylamines **262** et **263**. Il faut noter que ces deux hétérocycles sont plutôt pauvres en électrons et que les rendements sont plus faibles de 10-15% comparativement aux triarylamines ayant des noyaux aromatiques riches en électrons. Par après, les diarylamines ont été testées (Tableau **14**).

²⁸⁵ Cet aspect de la réaction, soit la régiosélectivité sera discuté en détails au chapitre suivant.

Tableau 13. Étendue de la réaction de photocyclisation dans la synthèse d'arylcarbazoles



Suite. Étendue de la réaction de photocyclisation dans la synthèse d'arylcarbazoles

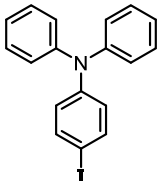
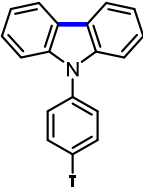
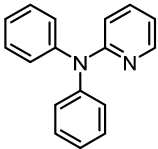
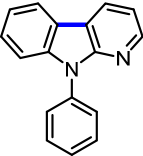
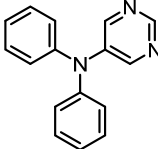
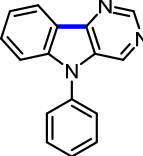
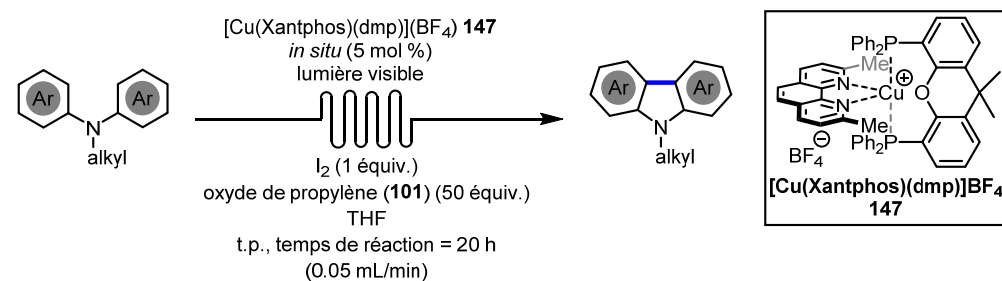
	Produit de départ	Produits	Rendement / ratio (exo:endo)
Entrée 5	 <p>259</p>	 <p>285</p>	50%
Entrée 6	 <p>262</p>	 <p>286</p>	55%
Entrée 7	 <p>263</p>	 <p>287</p>	60%

Tableau 14. Étendue de la réaction de photocyclisation dans la synthèse d'alkylcarbazoles



	Produit de départ	Produits	Rendement
Entrée 1			65%
Entrée 2			79%
Entrée 3			65%
Entrée 4			64%
Entrée 5			60%
Entrée 6			63%
Entrée 7			51%
Entrée 8			53%

De l'entrée 1 à 4, la variation du groupement alkyle donne des rendements de 64-79%. Avec le groupement éthyle, le rendement est le plus élevé à 79% de 9-éthylcarbazole (**288**). Il est à noter qu'à l'entrée 4, 23% de produit de départ **267** a été récupéré à la fin de la réaction. Les quatre différents groupements alkyles ont permis de synthétiser avec de bons rendements des carbazoles; ces résultats sont comparables à ceux obtenus avec les triarylamines. Pour continuer la synthèse d'alkylcarbazoles, les précurseurs de cyclisation ont un groupement méthyle sur l'azote et deux noyaux aromatiques différents. Ainsi, pour les précurseurs ayant un noyau aromatique riche en électron, le 3,9-diméthylcarbazole (**291**) et le 3-méthoxy-9-méthylcarbazole (**292**) sont obtenus à 60% et 63% de rendement respectivement. Ce faisant, les noyaux aromatiques riches en électrons cyclisent avec des rendements similaires au 9-méthylcarbazole (**244**). Par la suite, à l'entrée 7 et 8, 51% de rendement de 9-méthylpyrido[2,3-*b*]indole (**293**) et 53% de rendement de 5-méthylpyrimido[5,4-*b*]indole (**294**) est obtenu à partir des diarylmaines **270** et **271**. Dans les deux derniers cas, en ayant des hétérocycles, les rendements sont diminués d'environ 10% par rapport aux diarylmaines ayant des noyaux aromatiques riches en électrons. À partir de tous les résultats obtenus, un mécanisme est proposé pour la réaction de synthèse de carbazoles en prenant la triphénylamine (**254**) comme exemple (Figure **57**). Le [Cu(Xantphos)(dmp)]BF₄ **147** en tant que photocatalyseur absorbe la lumière visible pour passer à son état excité. Puis, il va réduire l'I₂ pour former l'espèce cuivre (II) ainsi que l'ion iodure et l'iode radicalaire. Puis, le photocatalyseur de cuivre à son état d'oxydation (II) peut oxyder la triphénylamine (**254**) pour régénérer le photocatalyseur de cuivre (I) ainsi que le cation radical **295a**. Cette espèce est stabilisée par résonance au niveau des groupements aryles comme illustré par les formes de résonances **295b** et **295c**. Il est connu dans la littérature que ce type de cation radical réagit de façon à dimériser pour former le *N,N,N',N'*-tétraphénylbenzidine (**296**)²⁸⁶. Il faut dire que dans bien des cas, des sous-produits non-désirés et non-caractérisés étaient formés, et ceux-ci pourraient provenir de la dimérisation d'un cation radical tel que **295**. Ensuite, le cation radical **295** cyclise pour former le cation radical dihydro **297**. Enfin, le produit final **234** est obtenu à la suite d'une étape d'oxydation et d'aromatisation. Cette étape pourrait être possible soit par l'action de l'ion iodure, de l'iode radicalaire ou du photocatalyseur. Tel qu'il a été mentionné au mécanisme du chapitre précédent (Figure **36**), l'ion iodure peut oxyder cation radical dihydro **298** et l'iode radicalaire peut abstraire un hydrogène du même composé. Ces deux réactions produisent du HI qui

²⁸⁶ a) Yurchenko, O.; Freytag, D.; zur Borg, L.; Zentel, R.; Heinze, J.; Ludwigs, S. *J. Phys. Chem. B* **2012**, *116*, 30-39.
b) Moshurchak, L. M.; Buhrmester, C.; Dahn, J. R. *J. Electrochem. Soc.* **2008**, *155*, A129-A131.

est neutraliser par d'oxyde de propylène (**101**). Dans la réaction, la désactivation oxydante est proposée pour certaines raisons. En effet, les résultats du Tableau 12 abondent dans ce sens. Le rendement de 9-phénylcarbazole (**234**) est le plus faible avec l'oxygène comme oxydant, légèrement meilleur lorsque le co-oxydant (MV)(PF₆)₂ **256** est ajouté et le plus grand lorsque l'iode est l'oxydant. Cette tendance est vrai pour le photocatalyseur [Cu(Xantphos)(dmp)]BF₄ **147** et le [Ru(bpy)₃]Cl₂ **23**. De plus, les substrats plus riches en électrons ont donné de meilleurs rendements que les substrats plus pauvres en électrons. Enfin, l'augmentation de la densité électronique favorise la stabilisation du cation radical **295** formé par l'oxydation du photocatalyseur de cuivre (II). Malgré cela, plus d'expériences seraient nécessaires pour mieux comprendre le mécanisme impliqué dans cette réaction.

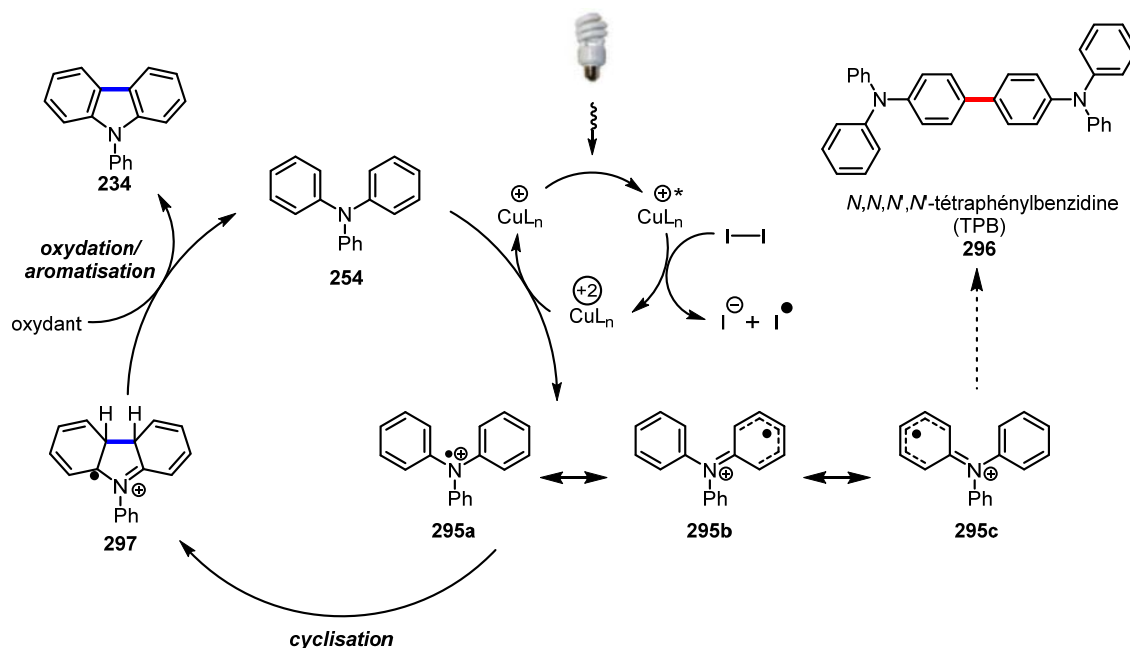


Figure 57. Mécanisme proposé pour la réaction de synthèse de carbazoles par désactivation oxydante

3.7 Conclusion

Une nouvelle méthode de synthèse de carbazoles a été développée par l'approche formant le lien C_{4a}-C_{4b} du carbazole en s'inspirant de la méthode de synthèse photochimique UV et de la chimie photorédox. À partir de la triphénylamine (**254**) comme substrat modèle, il a été montré que l'utilisation de lumière visible avec le photocatalyseur de cuivre (I) [Cu(Xantphos)(dmp)]BF₄ **147** généré *in situ* est un système efficace et supérieur au photocatalyseur [Ru(bpy)₃]Cl₂ **23** pour la formation de 9-phénylcarbazole (**234**). De plus, la chimie en flux continu a été employée pour diminuer le temps de réaction par environ 12 fois. Aussi, il a été montré que l'I₂, avec l'oxyde de propylène (**101**), est un meilleur oxydant que l'O₂. Ainsi, avec la réaction optimisée, des arylcarbazoles et des alkylcarbazoles ont été obtenus avec des rendements de 50% à 95% et de 51% à 79% respectivement. Ceux-ci incluent des substrats possédant des noyaux aromatiques riches en électrons et pauvres en électrons. À l'aide de ces résultats, un mécanisme de désactivation oxydante a été proposé pour la réaction. Finalement, ces travaux ont été publiés en 2013²⁸⁷.

²⁸⁷ Hernandez-Perez, A. C.; Collins, S. K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 12696-12700.

Chapitre 4. Étude de la régiosélectivité de la réaction de photocyclisation de triarylamines

4.1 Problème de la régiosélectivité dans la synthèse de carbazoles

À la suite de l'application du système photochimique basé sur le catalyseur de cuivre [Cu(Xantphos)(dmp)](BF₄) **147** pour la formation de divers carbazoles, certains aspects de cette réaction peuvent encore être étudiés. Ceci est le cas de la régiosélectivité de la réaction. En effet, une triarylamine substituée de façon non symétrique à la position *para* **298**, *méta* **299** ou *ortho* **300** peut mener à différents régioisomères du carbazole correspondant, soit les produits *exo* ou *endo*. Le produit *exo* contient le noyau aromatique substitué à l'extérieur du carbazole formé alors que le produit *endo* contient le noyau aromatique substitué à l'intérieur du carbazole formé. Si la substitution est à la position *para* ou *ortho*, un produit *exo* et un produit *endo* peuvent être obtenus à partir du même produit de départ. Toutefois, si la substitution est à la position *méta*, un produit *exo* et deux produits *endo* sont possibles à partir du même produit de départ (Figure 58).

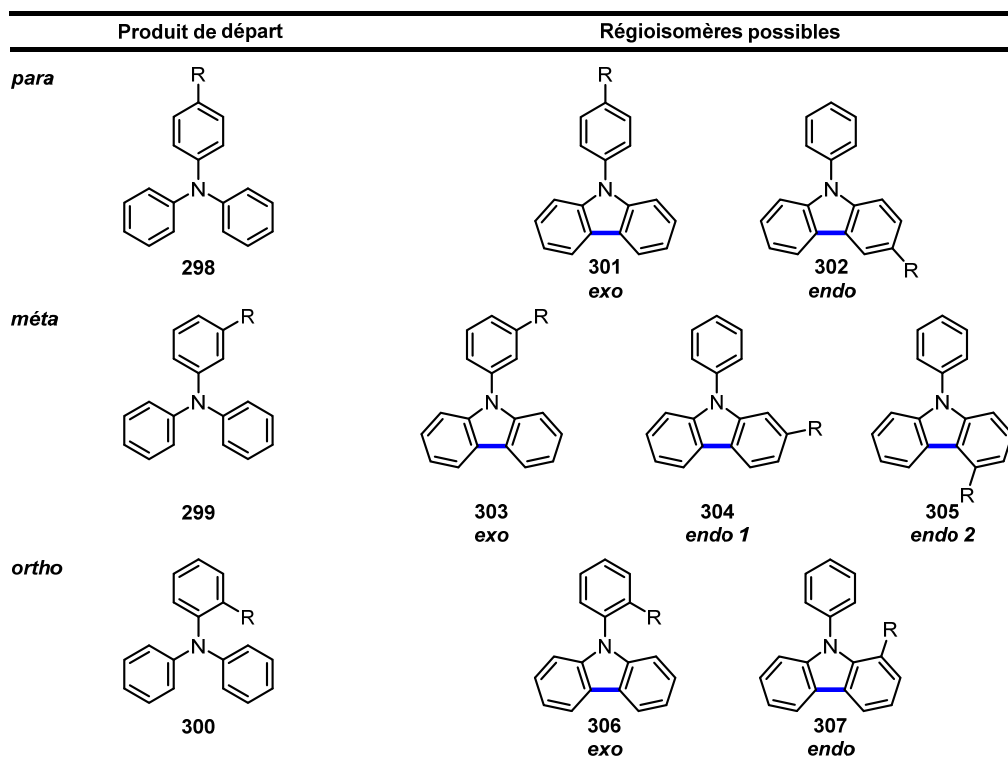


Figure 58. Régioisomères *exo* et *endo* possibles à partir de triarylamines substituées à diverses positions d'un des noyaux aromatiques

Les méthodes existantes pour former des carbazoles ont des problèmes au niveau de la régiosélectivité de la réaction. Par exemple, dans la méthodologie de Buchwald pour la synthèse de carbazoles²⁵⁰, l'effet stérique du groupement méthoxy de **308** favorise le régioisomère **309** dans un ratio de 16:1 (**309:310**) avec un rendement total de 41% (Schéma 66). Puis, dans la méthodologie de Gaunt pour la synthèse de carbazoles²⁵¹, l'effet stérique du groupement méthyle **311** favorise le régioisomère **312** dans un ratio de 6:1 (**312:313**) avec un rendement total de 86% (Schéma 67). Enfin, dans la méthodologie de Driver pour la synthèse de carbazoles²⁴⁵, l'effet stérique du groupement méthoxy **314** ne favorise aucun régioisomères puisqu'ils sont obtenus dans un ratio de 52:48 (**315:316**) avec un rendement total de 33% (Schéma 68).

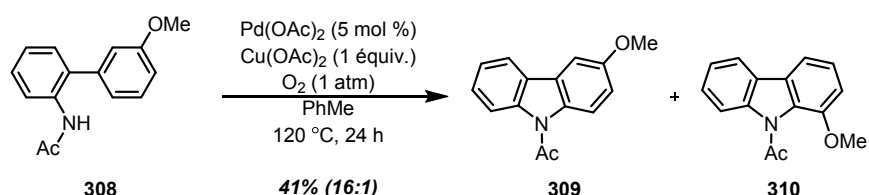


Schéma 66. Problème de régiosélectivité lors de la synthèse de carbazoles à partir de **308**

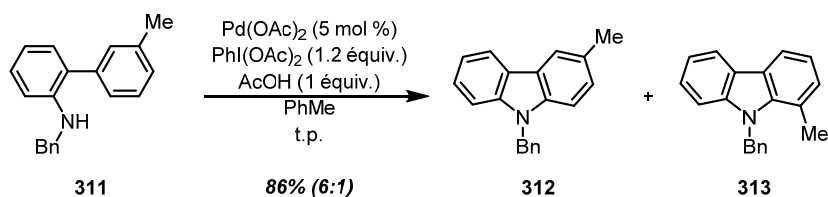


Schéma 67. Problème de régiosélectivité lors de la synthèse de carbazoles à partir de **311**

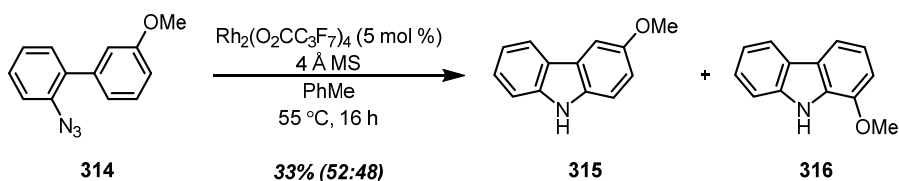


Schéma 68. Problème de régiosélectivité lors de la synthèse de carbazoles à partir de **314**

Dans le chapitre précédent, le phénomène de régiosélectivité d'une triarylamine substituée à la position *para* a été observé à deux reprises. En effet, pour ne nommer qu'un exemple, lorsque la 4-méthoxy-*N,N*-diphénylaniline **258** a été soumise aux conditions réactionnelles optimisées en flux

continu, un rendement de 70% est obtenu pour un mélange de 9:1 *exo/endo* (**283:284**) du produit majoritaire (Schéma 69).

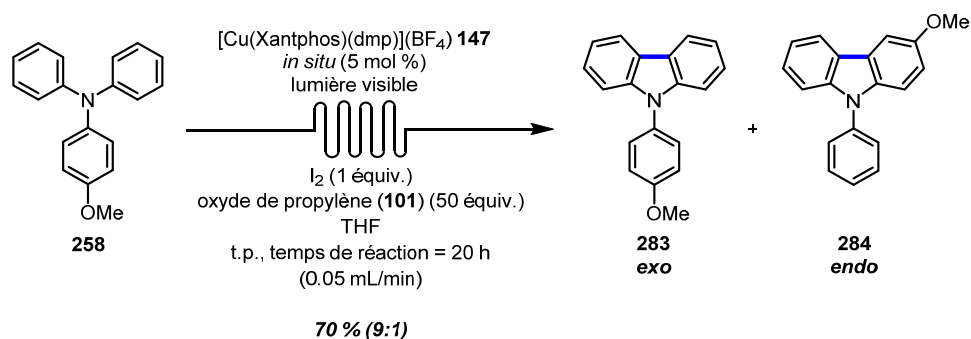


Schéma 69. Régiosélectivité observée dans la formation des carbazoles *exo* **283** et *endo* **284** à partir de la 4-méthoxy-*N,N*-diphénylaniline (**258**)

Ainsi, il faut déterminer si l'effet électronique du substituant est responsable de la régiosélectivité de cette réaction, comme dans l'exemple du Schéma 69. Pour ce faire, il faut comparer des groupements électrodonneurs et des groupements électroattracteurs. De plus, l'emplacement du substituant au niveau du noyau aromatique pourrait influencer la régiosélectivité de la réaction, s'il est en position *para* ou *mé*ta. En effet, l'effet électronique des groupements sera différent s'il est à la position *mé*ta par rapport à la position *para*. À partir de ce paramètre, de nouvelles triarylamines substituées de façon non symétrique contenant le groupement méthoxy (OMe), un électrodonneur, et le groupement ester de méthyle (CO₂Me), un électroattracteur, à diverses positions sont nécessaires pour évaluer l'effet électronique. D'ailleurs, il est possible d'obtenir plus d'informations sur la régiosélectivité de la réaction en intégrant des hétérocycles aux triarylamines de même que des halogènes (Figure 59). La prochaine section sera consacrée à la synthèse des triarylamines nécessaires pour cette étude.

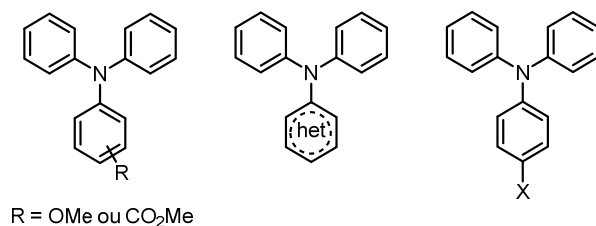


Figure 59. Structures des triarylamines non symétriques choisies pour l'étude de la régiosélectivité de la réaction de photocyclisation

4.2 Synthèse de nouvelles triarylamines

Comme il a été mentionné dans la section précédente, cette section portera sur la synthèse des triarylamines substituées non symétriques. Antoine Caron a participé à la synthèse de nouvelles triarylamines. Les couplages d'Ullmann et de Buchwald-Hartwig sont utilisés dans la synthèse des nouvelles triarylamines contenant le groupement méthoxy (OMe), électrodonneur, et le groupement ester de méthyle (CO₂Me), électroattracteur, aux positions *para* et *mé*ta (Figure 60).

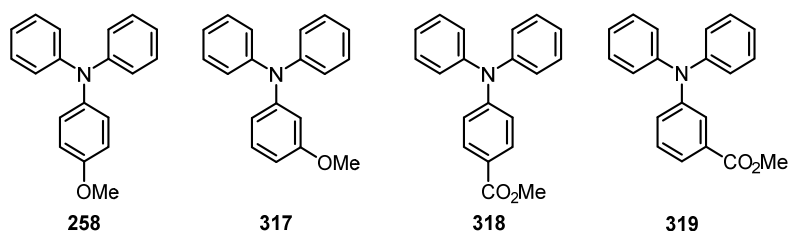


Figure 60. Triarylamines synthétisées par les couplages d'Ullmann et de Buchwald-Hartwig contenant les groupements méthoxy et ester de méthyle à diverses positions

Les premières triarylamines synthétisées non symétriques sont celles portant le groupement électrodonneur méthoxy. La synthèse de la 4-méthoxy-*N,N*-diphénylaniline (**258**) a été discutée à la section 3.5. La synthèse de la 3-méthoxy-*N,N*-diphénylaniline (**317**) est faite par un couplage de Buchwald-Hartwig à partir d'une procédure existante²⁸⁸. L'amine utilisée est la diphenylamine (**250**) et le partenaire de couplage est le 3-bromoanisole en présence de Pd₂(dba)₃, du ligand JohnPhos **274** et de *t*-BuONa. Le rendement obtenu est de 83% (Schéma 70).

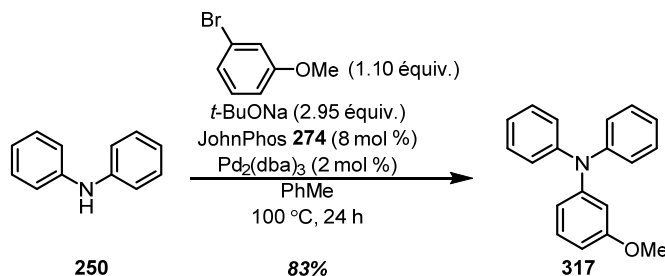


Schéma 70. Synthèse de la 3-méthoxy-*N,N*-diphénylaniline (**317**) par couplage de Buchwald-Hartwig

²⁸⁸ Lamanna, G.; Faggi, C.; Gasparri, F.; Ciogli, A.; Villani, C.; Stephens, P. J.; Devlin, F. J.; Menichetti, S. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 5747-5750.

Les triarylamines non symétriques synthétisées par la suite sont celles portant le groupement électroattracteur ester de méthyle. Encore une fois, le couplage de Buchwald-Hartwig est la méthode²⁸⁹ utilisée pour synthétiser les produits du Schéma 71. La synthèse du 4-(diphénylamino)benzoate de méthyle (**318**) a été faite par un couplage de Buchwald-Hartwig. L'amine utilisée est le 4-aminobenzoate de méthyle (**320**) et le partenaire de couplage est le bromobenzène en présence de Pd(OAc)₂, de P(*t*-Bu)₃•HBF₄ et de Cs₂CO₃. Le rendement obtenu est de 25%. La synthèse du 3-(diphénylamino)benzoate (**319**) de méthyle a été faite de la même façon que le celle du dérivé *para* **318**. L'amine utilisée est le 3-aminobenzoate de méthyle (**321**) et le partenaire de couplage est le bromobenzène. Le rendement obtenu est de 41% (Schéma 71) pour la double arylation. De façon générale, les rendements obtenus pour les triarylaminoesters de méthyle sont plus faibles que ceux obtenus pour les méthoxytriarylamines. Le but de ces synthèses est d'obtenir une quantité suffisante pour faire les réactions de photocyclisation. Ainsi, seulement quelques milligrammes sont nécessaires pour effectuer la cyclisation photochimique. De plus, les réactifs de départ sont commercialement disponibles et peu coûteux. En plus, les réactions ont été faites sur de grandes quantités. De ce fait, même si le rendement des réactions est faible, une quantité suffisante de produit désiré est obtenue à chaque fois. Chaque réaction de couplage peut être optimisée, mais ce n'est pas le but de la présente étude.

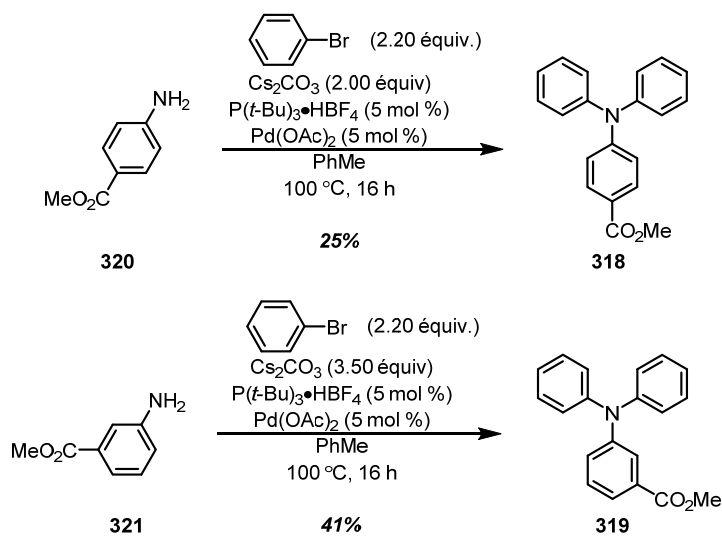


Schéma 71. Synthèse du 4-aminobenzoate de méthyle (**318**) et du 3-aminobenzoate de méthyle (**319**) par couplage de Buchwald-Hartwig double

²⁸⁹ Lartia, R.; Allain, C.; Bordeau, G.; Schmidt, F.; Fiorini-Debuisschert, C.; Charra, F.; Teulade-Fichou, M.-P. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1732-1744.

Comme il a été mentionné précédemment, afin de mieux comprendre la régiosélectivité de la réaction de photocyclisation, des hétérocycles seront aussi intégrés aux triarylamines de même que des halogènes. Ainsi, pour les hétérocycles, des noyaux pyridyle et pyrimidyle seront utilisés et, pour les halogènes, l'iode et le brome seront utilisés (Figure 61).

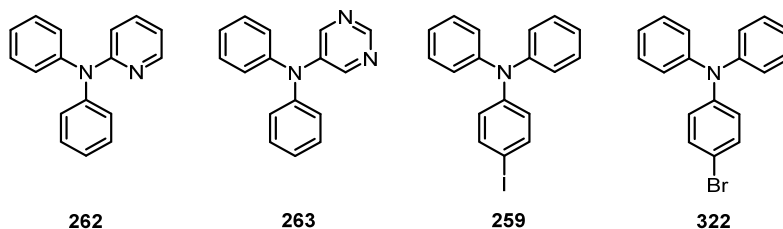


Figure 61. Triarylamines contenant un hétérocycle ou un halogène en position *para*

La synthèse de la *N,N*-diphénylpyridin-2-amine (**262**), de la *N,N*-diphénylpyrimidin-5-amine (**263**) et de la 4-iodo-*N,N*-diphénylaniline (**259**) ont été discutées à la section 3.5. La synthèse de la 4-bromo-*N,N*-diphénylaniline (**322**) a été faite par une substitution électrophile. À de la triphénylamine (**254**), du NBS est ajouté comme source de brome électrophile pour donner le produit désiré **322** avec un rendement de 67% (Schéma 72). Bref, de nouvelles triarylamines, substituées par des groupements méthoxy et ester de méthyle, ont été synthétisés par le couplage de Buchwald-Hartwig ou d'Ullmann, de même que des triarylamines contenant des hétérocycles ou des halogènes. Ceux-ci ont été testés pour l'étude de la régiosélectivité de la réaction de photocyclisation.

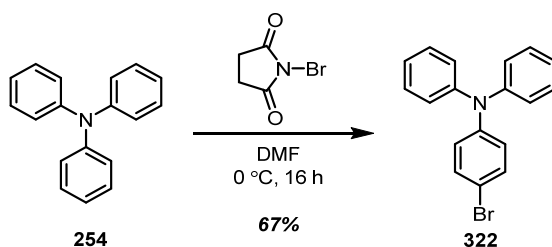
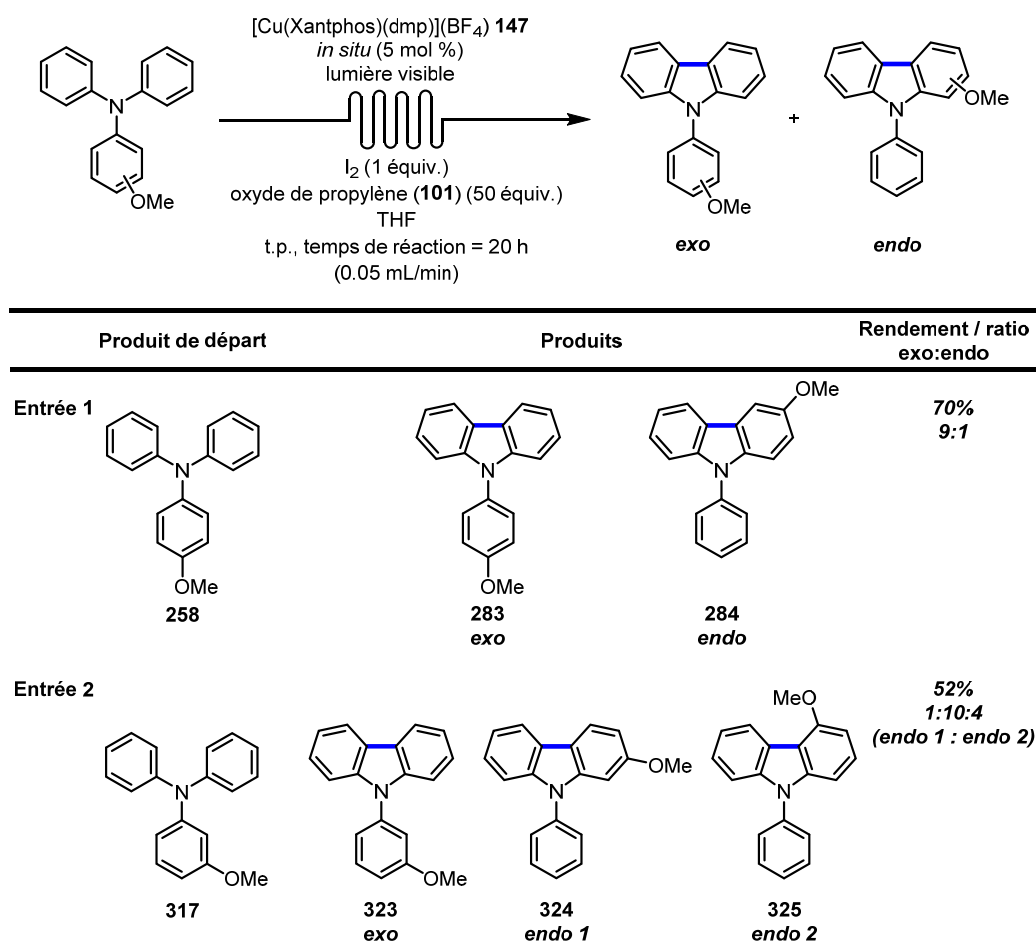


Schéma 72. Synthèse de la 4-bromo-*N,N*-diphénylaniline (**322**) par substitution électrophile

4.3 Utilisation de la lumière visible pour l'étude de la régiosélectivité de la réaction de photocyclisation de triarylamines

Avec en main de nouvelles triarylamines ayant un substituant électrodonneur méthoxy et un substituant électroattracteur ester de méthyle, l'effet électronique des substituants dans le noyau aromatique est évalué. L'étude a commencé par l'évaluation des triarylamines possédant le substituant méthoxy (Tableau 15).

Tableau 15. Étude de la régiosélectivité de la réaction de photocyclisation des triarylamines ayant le substituant méthoxy



À l'entrée 1, la 4-méthoxy-*N,N*-diphénylaniline (**258**) donne les carbazoles **283** et **284** à 70% de rendement avec un ratio de 9:1 (**283:284**) pour le produit majoritaire *exo*. Ensuite, lorsque le groupement méthoxy est à la position 3 **317** (entrée 2), les carbazoles **323**, **324** et **325** sont obtenus à

52% de rendement avec un ratio de 1:10:4 (**323:324:325**). Les produits *endo 1* **324** et *endo 2* **325** sont favorisés par rapport au produit *exo* **323**. Déjà, il est observable qu'avec le déplacement du groupement méthoxy de la position *para* à *méto*, la régiosélectivité est inversée. Quelques pistes de réflexion sont soulevées afin de comprendre la régiosélectivité observée de la réaction. Pour commencer, il faut considérer la structure électronique du cation radical **326** suite à l'oxydation de **258** par le photocatalyseur de cuivre (I) à l'état excité (Figure 62). La structure de résonance **326a**, où le radical est localisé sur l'azote, apporte une plus grande contribution au cation radical **326**. Puis, grâce à la stabilisation du groupement méthoxy, la structure de résonance **326c** apporte une plus grande contribution que **326b**. Pour continuer, il faut considérer les structures des cations radicaux cycliques. Le cation radical **327** peut être directement stabilisé à l'aide du groupement méthoxy en *para* de l'azote par résonance contrairement au cation radical **328** où le groupement méthoxy n'a pas cette possibilité. Ainsi, le cation radical cyclique **327** est plus bas en énergie que **328**. D'ailleurs, les produits finaux **283** et **284** sont très similaires et ont des énergies voisines. À l'aide de ces informations, la réaction est sous contrôle cinétique. En effet, le cation radical cyclique **327** est plus bas en énergie que **328** et donc plus facile à atteindre par le cation radical **326**. Toutefois, il faut aussi considérer la probabilité de cyclisation qui est un facteur entropique. Le cation radical **326** possède deux noyaux phényles et un seul noyau méthoxyphényle. Par conséquent, il serait deux fois plus probable que la cyclisation est lieu entre un noyau phényle et le noyau méthoxyphényle qu'entre les deux noyaux phényles. Pourtant, le ratio observé est de 9:1 (**283:284**), soit en contradiction avec le ratio théorique de 1:2 (**283:284**) prévu par la probabilité de cyclisation.

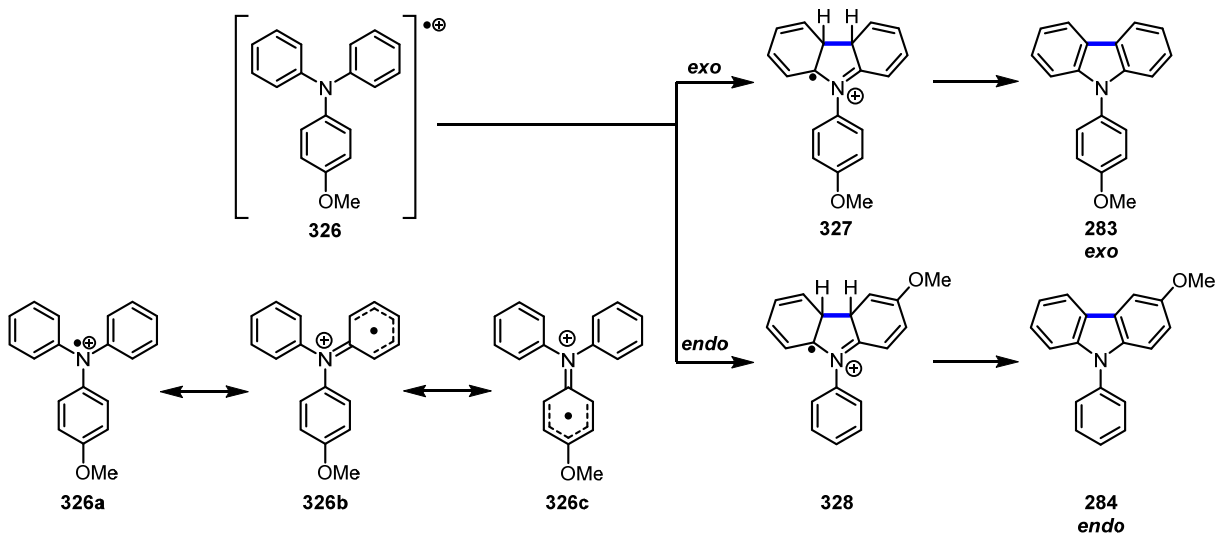


Figure 62. Structures de résonances et produits de cyclisation issus du radical cation **326**

Dans les considérations discutées précédemment, la géométrie spatiale de la molécule n'a pas été abordée. Cet aspect est non-négligeable pour certaines raisons. De manière général, à l'état fondamental, les trois noyaux aromatiques d'une triarylamine non-symétrique tel que **329** ne sont pas dans le même plan (Figure **63**). Lorsque deux noyaux aromatiques sont dans le même plan, tel que dans le conformères **330**, des interactions stériques apparaissent entre les hydrogènes qui se font face. Si les trois noyaux aromatiques sont dans le même plan, il y a trois fois plus d'interactions stériques dans le conformère **331** que dans le conformère **330**. Maintenant, quand les différents groupements aromatiques sont en résonance en même temps, ils doivent être dans le même plan. Par conséquent, plus il y a de résonance dans la triarylamine stabilisant le cation radical, plus il y aura d'interactions stériques déstabilisant le cation radical. Ceci aura pour effet de changer la contribution des différentes formes de résonance au cation radical. Enfin, il faut tenir compte de la géométrie spatiale requise dans le cas du cation radical **326** pour que la cyclisation ait lieu. Donc, il est important de rappeler que les aspects discutés précédemment concernant le mécanisme de la réaction sont purement spéculatifs.

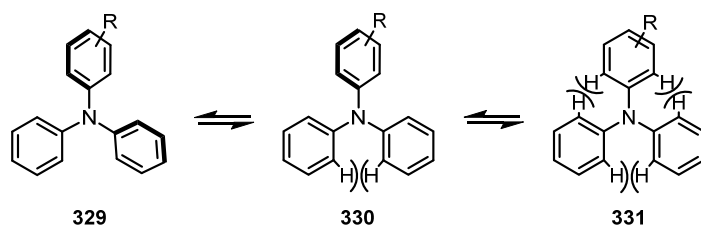
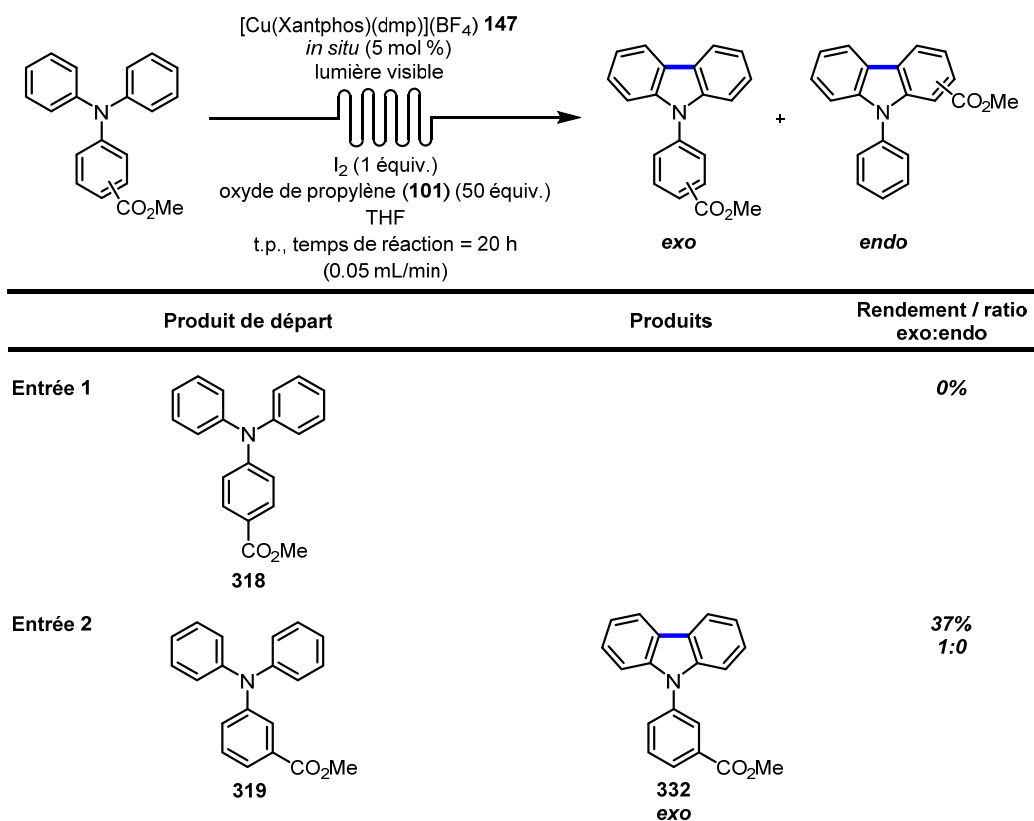


Figure 63. Différents conformères d'une triarylamine non-symétrique

Après avoir testé les deux triarylamine contenant le groupement méthoxy, l'étude de la régiosélectivité de nouvelles triarylamine s'est poursuivie avec le groupement ester de méthyle comme groupement électroattracteur à différentes positions (Tableau **16**).

Tableau 16. Étude de la régiosélectivité de la réaction de photocyclisation des triarylamines ayant le substituant ester de méthyle



À l'entrée 1, le 4-(diphénylamine)benzoate de méthyle (**318**) ne produit aucun carbazole et le produit de départ est récupéré à la fin de la réaction. Ensuite, lorsque le groupement ester de méthyle est à la position 3 **319** (entrée 2), seulement le carbazole *exo* **332** est obtenu avec un rendement de 37%. Lorsque le groupement électrodonneur méthoxy était en position *mé*ta, la régiosélectivité de la réaction favorisait plutôt les produits *endo*. Maintenant, si l'on considère le mécanisme illustré à la Figure **64**, l'espèce **318** est oxydée par le catalyseur de cuivre $[\text{CuL}_n]^{2+}$ et génère le cation radical **333**. Ainsi, le doublet d'électrons de l'azote doit être disponible pour qu'un électron puisse être arraché. Cependant, la présence du groupement ester de méthyle en position *para* attire les électrons de l'azote par résonance, comme démontré dans la structure **318a**. Le doublet d'électrons de l'azote est conjugué avec l'oxygène du carbonyle et la densité électronique de l'azote est grandement diminuée. Par conséquent, le catalyseur de cuivre $[\text{CuL}_n]^{2+}$ n'est plus en mesure d'oxyder l'azote. Donc, le groupement ester de méthyle, en position *para* désactive la réaction de photocyclisation.

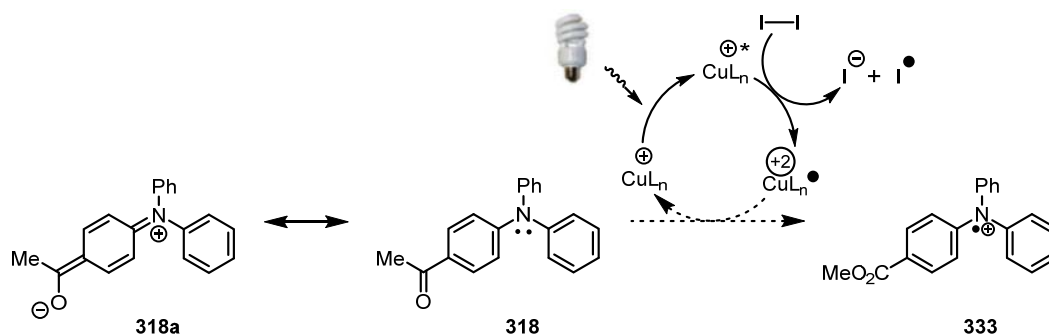
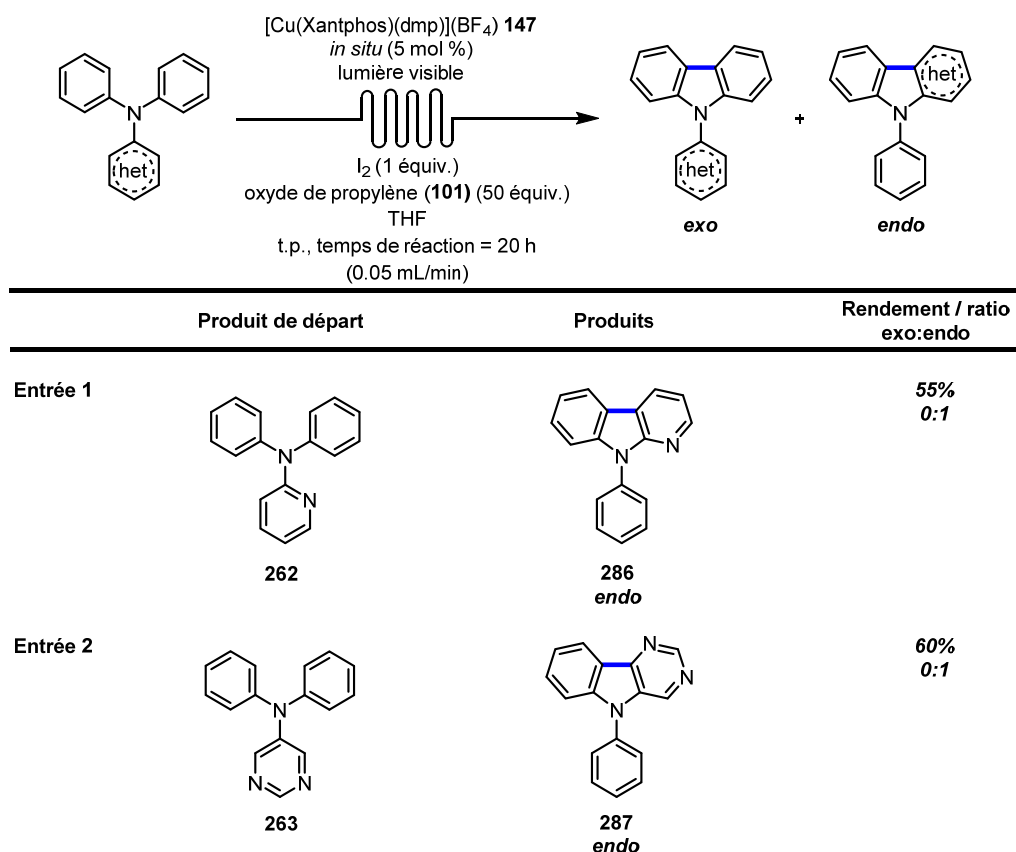


Figure 64. Désactivation de la réaction de photocyclisation par le groupement ester de méthyle en position *para* du 4-(diphénylamine)benzoate de méthyle (**318**)

Pour ce qui est du résultat de l'entrée 2 (Tableau 16), le seul produit obtenu est le carbazole *exo* **332**. Tout d'abord, l'oxygène du carbonyle n'est pas conjugué avec le doublet d'électrons de l'azote. Contrairement au dérivé *para*, l'azote de **319** peut être oxydé puisque le carbazole **332** est formé. L'électron célibataire va se délocaliser dans les trois noyaux aromatiques. Toutefois, le radical sera plus délocalisé sur les deux noyaux phényles que sur le noyau carbométhoxyphényle. Ceci peut expliquer la formation exclusive du régioisomère *exo* **332**. De plus, il faut de nouveau tenir compte du facteur entropique qu'est la probabilité de cyclisation. La triarylamine **319** possède deux noyaux phényles et un seul noyau carbométhoxyphényle. Conséquemment, il serait deux fois plus probable que la cyclisation est lieu entre un noyau phényle et le noyau carbométhoxyphényle qu'entre les deux noyaux phényles mais la cyclisation a seulement lieu entre les deux noyaux phényles. Enfin, le rendement est faible puisque le groupement ester de méthyle en *méta* a un effet inductif attracteur sur l'azote. Il n'est pas assez fort pour complètement désactiver la réaction de photocyclisation, mais assez pour diminuer son oxydation. Jusqu'ici, la régiosélectivité de la réaction a été étudiée avec le groupement électrodonneur méthoxy et le groupement électroattracteur méthyle ester. Les triarylamines riches en électrons donnent des rendements plus élevés que ceux pauvres en électrons. De plus, pour une même position sur le noyau aromatique, soit *méta*, la régiosélectivité est inversée entre le groupement méthoxy et le groupement ester de méthyle. L'étude de la régiosélectivité de la réaction de photocyclisation s'est poursuivie avec deux dérivés triarylamines portant un hétérocycle (Tableau 17).

Tableau 17. Étude de la régiosélectivité de la réaction de photocyclisation des triarylamines ayant un hétérocycle



À l'entrée 1, en utilisant les conditions optimisées, soit le système $[Cu(Xantphos)(dmp)](BF_4)$ **147**/ I_2 , pour un temps de réaction de 20 h, la *N,N*-diphénylpyridine-2-amine (**262**) produit exclusivement le carbazole *endo* **286** à 55% de rendement. À l'entrée 2, la *N,N*-diphénylpyrimidin-5-amine (**263**) produit également le carbazole *endo* **287** à 60% de rendement. Pour ces deux résultats, la structure électronique du cation radical généré dans la réaction est pris en compte pour expliquer la régiosélectivité observée (Figure 65). En considérant les formes de résonances du cation radical **334**, **334a** apporte une plus grand contribution que **334c** et cette dernière a une plus grande contribution est plus grande que **334b**. En effet, la présence de l'azote dans le système aromatique a pour effet de diminuer la densité électronique du noyau pyridyle²⁹⁰ et il coûte moins cher briser l'aromaticité d'un noyau pyridyle que d'un noyau phényle. Ainsi, la forme de résonance **334c** contribue plus que **334b**. Ceci expliquerait pourquoi le noyau pyridyle est incorporé dans le produit final **286** exclusivement.

²⁹⁰ Gilchrist, T, L. *Heterocyclic Chemistry*, 1985, Ed.; Pitman publishing LTD, Great Britain; pp 5-30; 239-269.

Pour ce qui est de la probabilité de cyclisation, le résultat obtenu à l'entrée 1 est beaucoup plus en accord avec la probabilité de cyclisation qui prédit un ratio de 1:2 pour le produit *endo*. En fait, le produit *endo* **286** est exclusivement formé. Pour ce qui est de la géométrie spatiale, elle est similaire à celle discuté à la Figure **63**.

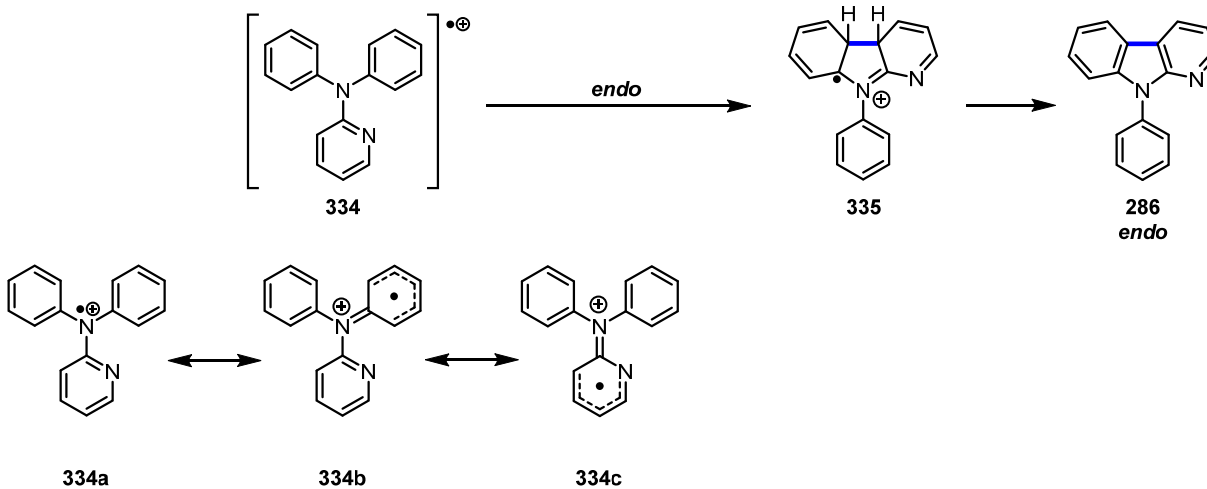
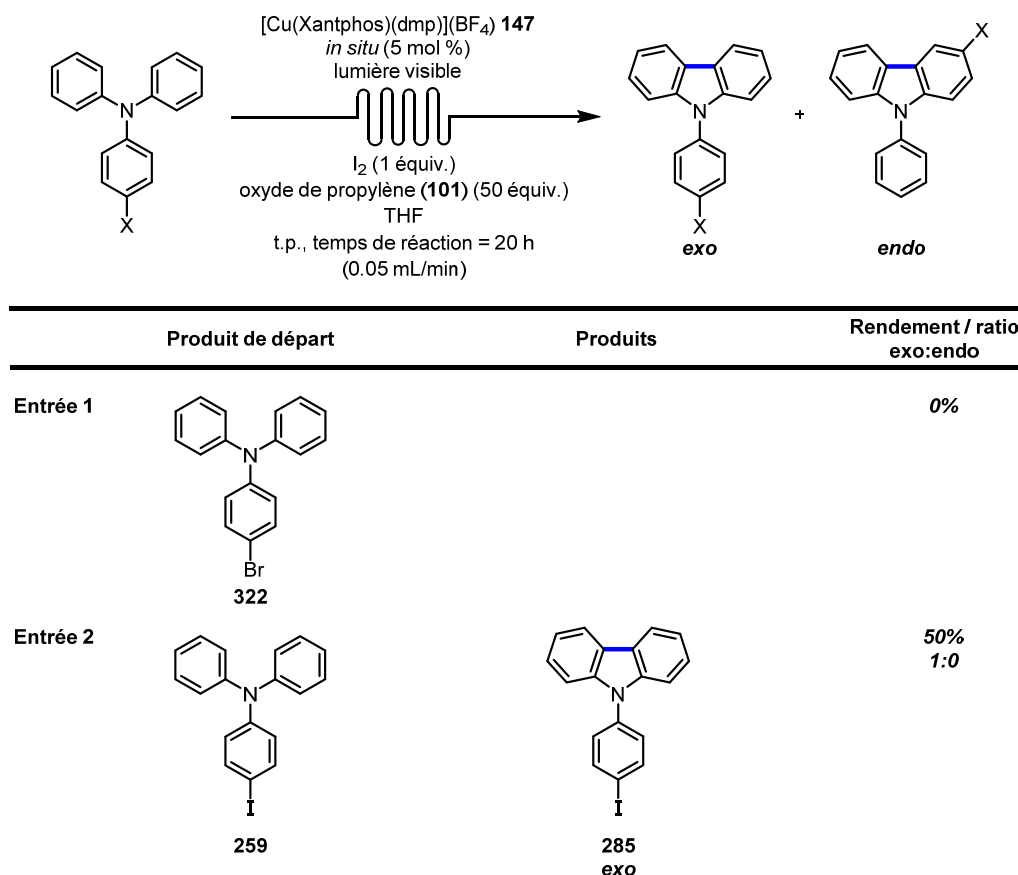


Figure 65. Structures de résonances et produit de cyclisation issus du radical cation **334**

Pour ce qui est de la *N,N*-diphénylpyrimidin-5-amine (**262**), le raisonnement utilisé pour la *N,N*-diphénylpyridine-2-amine (**263**) peut être utilisé de nouveau. En effet, le noyau pyrimidine contient un azote de plus que le noyau pyridyle et ceci a pour effet de diminuer la densité électronique du noyau pyrimidine²⁹¹. Il coûte moins cher briser l'aromaticité d'un noyau pyrimidine que d'un noyau pyridyle. Par conséquent, le noyau pyrimidine est meilleur pour délocaliser le radical et pour le stabiliser par résonance que les noyaux phényles. Ceci expliquerait son incorporation exclusive dans le produit final **287**. Pour finir cette étude, deux dérivés triarylamines contenant un halogène en position *para* ont été étudiés (Tableau **18**).

²⁹¹ Milcent, R. *Chimie Organique Hétérocyclique*, 2003, Ed.; EDP sciences, France; pp 602-621.

Tableau 18. Étude de la régiosélectivité de la réaction de photocyclisation des triarylamines ayant un halogène en position *para*



La 4-bromo-*N,N*-diphénylaniline (**322**) (entrée 1) ne réagit pas dans les conditions réactionnelles et le produit de départ est récupéré à 95%. Par contre, la 4-iodo-*N,N*-diphénylaniline (**259**) (entrée 2) donne un rendement de 50% du produit *exo* **285** exclusivement. D'après ces résultats, le brome semble être suffisamment électroattracteur pour désactiver la réaction. En effet, le brome a une électronégativité de 2.83 et l'iode de 2.57 comparativement à 2.17 pour l'hydrogène selon l'échelle de Pauling²⁹². Comme il a été discuté dans le cas des dérivés d'ester de méthyle, le brome diminue suffisamment la densité électronique de l'azote, le rendant inapte à se faire oxyder par le catalyseur de cuivre [CuL_n]²⁺. Cependant, l'iode est beaucoup moins électroattracteur que le brome et permet que la réaction se produise avec un rendement modeste. Malgré ces résultats, il est important de mentionner que lorsque d'autres photocatalyseurs sont utilisés en présence de dérivés iodophényles

²⁹² a) Bergmann, D.; Hinze, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1996**, *35*, 150-163. b) Pour d'autres échelles d'électronégativité, voir: Pritchard, H. O.; Skinner, H. A. *Chem. Rev.* **1955**, *55*, 745-786.

tels que l'Ir(ppy)₃ **24**, le lien carbone sp²-iode est clivé²⁹³. Ceci indique que les conditions réactionnelles utilisant le catalyseur de cuivre [Cu(Xantphos)(dmp)](BF₄) **147** tolèrent la présence du lien carbone-iode. Il faut rappeler que dans le cas du groupement ester de méthyle, la réaction est totalement désactivée lorsque le groupement est en position *para* comme dans le cas du brome. Pourtant, lorsque le groupement ester de méthyle est déplacé à la position *mé*ta, la réaction de photocyclisation se produit. Par conséquent, il serait intéressant d'évaluer la présence d'un brome à la position *mé*ta pour évaluer si la réaction peut avoir lieu, comme dans le cas du groupement ester de méthyle. Ainsi, il faudrait tester les groupements brome et iode aux positions *mé*ta et *ortho* afin d'avoir une étude plus complète de la réaction de photocyclisation.

Après avoir testé plusieurs triarylamines dans les conditions réactionnelles utilisant le système [Cu(Xantphos)(dmp)](BF₄) **147**/I₂ et la lumière visible, il a été montré que la substitution du substrat ainsi que sa position affecte la régiosélectivité du produit final. En ayant un mécanisme qui implique une espèce cation radicalaire, le groupement électrodonneur méthoxy favorise le produit *exo* lorsqu'il est directement conjugué avec l'azote, sinon, le produit *endo* est favorisé. Lorsque le groupement utilisé est l'électroattracteur ester de méthyle, aucune réaction n'est observée lorsqu'il est directement conjugué avec l'azote. Dans le cas où il ne l'est pas, la réaction a lieu avec un rendement modeste du produit *exo*. L'incorporation d'un hétérocycle dans la triarylamine mène exclusivement à la formation du produit *endo*. Enfin, un atome de brome en *para* de l'azote inhibe la réaction, mais s'il s'agit d'un atome d'iode, il permet à la réaction de se produire tout de même, en donnant le produit *exo*. Par conséquent, un groupement très électroattracteur est capable d'inhiber complètement la réaction, un groupement électrodonneur favorise le produit *exo* et un noyau aromatique pauvre en électrons peut produire le carbazole désiré *endo*. Comme il a été mentionné en introduction de cette section, c'est exclusivement l'effet électronique du substituant dans la réaction de photocyclisation qui a été étudié. Néanmoins, l'effet stérique pourrait aussi être étudié plus en profondeur dans la réaction de photocyclisation dans des travaux futurs. Finalement, la rationalisation apportée pour les résultats de cette section sont basées que sur des spéculations.

²⁹³ Nguyen, J. D.; D'Amato, E. M.; Narayanam, J. M. R.; Stephenson, C. R. J. *Nature Chem.* **2012**, *4*, 854-859.

4.4 Utilisation de la lumière UV pour l'étude de la régiosélectivité de la réaction de photocyclisation de triarylamines

Dans la littérature, il a été montré que différents dérivés carbazoles peuvent être formés en utilisant la lumière UV. En effet, l'excitation de **336** par la lumière UV l'amène à l'état singulet **337**, puis vers l'état triplet **338** par croisement intersystème (*ISC*) (Figure **66**). C'est à partir de l'état triplet que la photocyclisation a lieu et qu'il y a formation du nouveau lien C-C **339**. Tous les états excités précédents peuvent être désactivés vers l'état fondamental **336**. L'état excité **339** relaxe vers l'état fondamental en générant le zwitterion **340** qui a une forme de résonance diradicalaire singulet **340a**. À ce moment, la cycloréversion thermique de **340** est possible menant au produit de départ **336**. Si la cycloréversion n'a pas lieu, un transfert d'hydrure²⁹⁴ de **340** mène à **341**, puis le carbazole correspondant **342** est obtenu en présence d'un oxydant tel que l'oxygène. En absence d'oxydant, il y a une dismutation entre deux dihydrocarbazoles **341** qui donnent le produit désiré **342** et le tétrahydrocarbazole **343**. La stéréochimie de la cyclisation de diarylamines peut être déterminée par l'analyse des orbitales moléculaires impliquées¹². Tout d'abord, ce système de six électrons est constitué de cinq orbitales moléculaires; il est donc analogue au système de l'anion pentadiényle. À l'aide de ces orbitales moléculaires, la HOMO et la LUMO du système sont déterminées. La diarylamine est excitée par la lumière UV et permet la transition d'un électron de la HOMO vers la LUMO. Ainsi, ce sont les orbitales de la LUMO qui sont impliquées dans la cyclisation, plus précisément l'électrocyclisation 6π photochimique. De plus, les orbitales en extrémité de la LUMO indiquent que l'électrocyclisation doit avoir lieu de façon conrotatoire, c'est-à-dire que les orbitales tournent dans le même sens pour mener à la formation du nouveau lien C-C (Figure **67**). Pour parler d'une réaction concertée, la cyclisation conrotatoire devrait avoir lieu à l'état singulet **337**. Toutefois, puisque la cyclisation a lieu à l'état triplet, la réaction n'est pas concertée au sens strict. Le fait que la stéréochimie obtenue semble provenir d'une cyclisation conrotatoire de l'état triplet **338** indique que cet état possède un temps de vie très court²⁹⁵.

²⁹⁴ Un transfert d'hydrure 1,4 ou deux transferts d'hydrures 1,2 sont postulés : Chapman, O. L.; Elan, G. L.; Clardy, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2918-2928.

²⁹⁵ Pour une étude mécanistique détaillée, voir: a) Förster, E. W.; Grellmann, K. H.; Linschitz, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 3108-3115. c) Fischer, G.; Fischer E.; Grellman, K. H.; Linschitz, H.; Temizer, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 6267-6269. d) Grellman, K.-H.; Kühnle, W.; Weller, H.; Wolff, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6889-6893. e) Görner, H. *J. Phys. Chem. A* **2008**, *112*, 1245-1250.

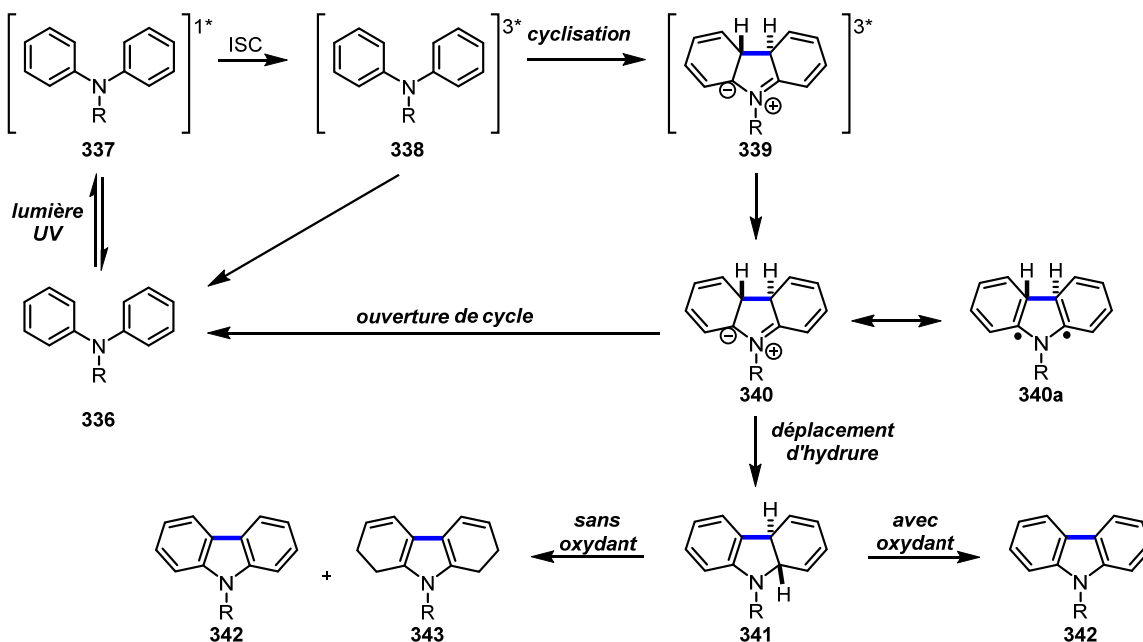


Figure 66. Mécanisme proposé pour la réaction de photocyclisation de diarylamines en présence ou absence d'oxydant

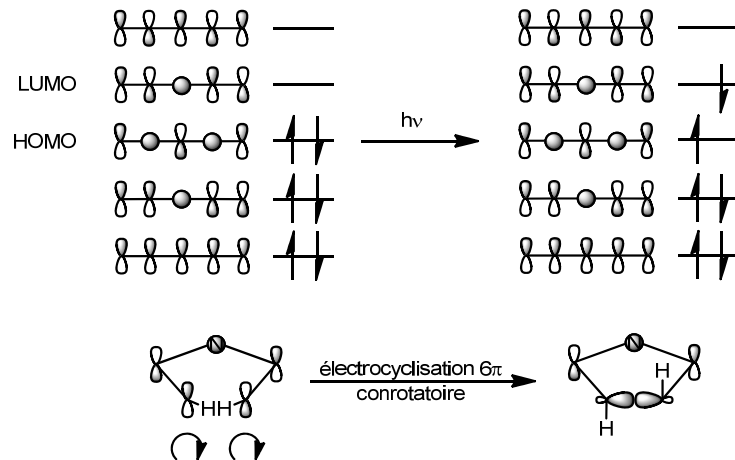


Figure 67. Représentation des orbitales moléculaires impliquées dans la réaction de photocyclisation (électrocyclisation 6π conrotatoire) de diarylamines lors de l'excitation de l'électron par la lumière UV

En sachant que la photocyclisation par la lumière UV peut mener à la formation de divers dérivés de carbazoles, il est surprenant de constater que cette réaction n'ait pas été utilisée plus souvent pour la synthèse de divers carbazoles. En effet, seulement quelques exemples existent dans la littérature. Par

exemple, le carbazole (**171**), le 9-méthylcarbazole (**244**) et le 9-phénylcarbazole (**234**) ont été synthétisés pour comprendre le mécanisme de la réaction de photocyclisation (Figure **68**)²⁹⁶. Aussi, la synthèse de produits naturels utilisant la photocyclisation de diarylamines a été utilisée pour la glycozoline (**345**) à partir de **344** (Figure **69**)²⁹⁷. Puis, il existe deux cas où cette réaction a été utilisée pour la synthèse de plusieurs dérivés de carbazoles. Dans le premier cas, le groupe de recherche de Suschitzky a utilisé cette méthode pour la synthèse de dérivés chlorés de carboline **347** et **349** à partir de **346** et **348** (Schéma **73**)²⁹⁸. Dans le deuxième cas, le groupe de recherche de Clark a synthétisé les carbolines **350** à **359** par la photocyclisation d'anilinoxyridine (Schéma **74**)²⁹⁹.

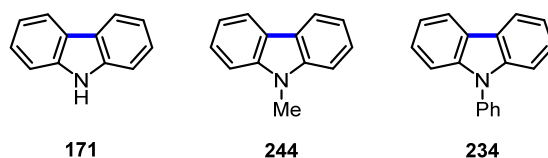


Figure 68. Carbazoles synthétisés à des fins d'étude mécanistiques

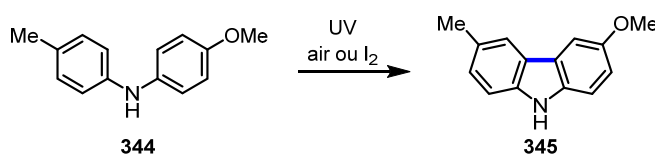


Figure 69. Synthèse de la glycozoline (**357**) rapportée par Carruthers

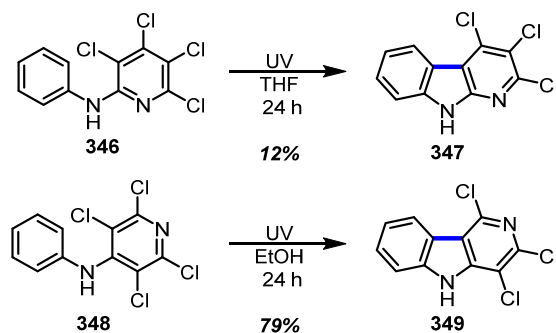


Schéma 73. Synthèse de dérivés chlorés de carboline par photocyclisation UV

²⁹⁶ Shizuka, H.; Takayama, Y.; Morita, T.; Matsumoto, S.; Tanaka, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 5987-5992.

²⁹⁷ Carruthers, W. *Chem. Commun.* **1966**, 272.

²⁹⁸ a) Bratt, J.; Suschitzky, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 949-950. b) Bratt, J.; Iddon, B.; Mack, A. G.; Suschitzky, H.; Taylor, J. A.; Wakefield, B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1980, 648-656.

²⁹⁹ Clark, V. M.; Cox, A.; Herbert, E. *J. Chem. Soc. C* **1968**, 831-832.

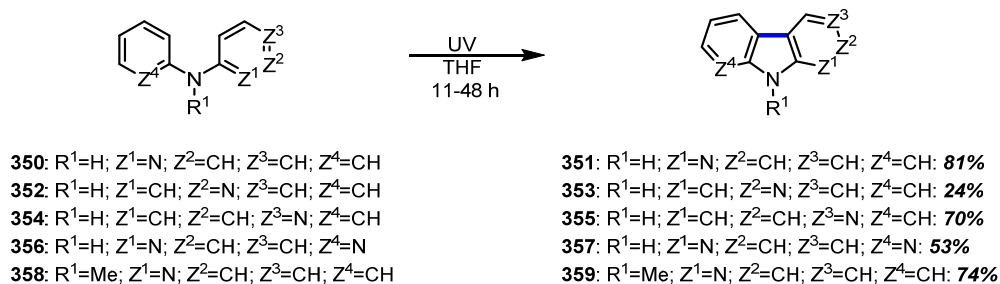


Schéma 74. Synthèse de dérivés de carbolines par photocyclisation UV

Dans ce contexte où peu d'exemples utilisent la réaction de photocyclisation UV pour la synthèse de carbazoles, il serait intéressant de tester les mêmes triarylamines utilisées pour l'étude de régiosélectivité dans des conditions utilisant la lumière UV. D'une part, cette réaction comme méthodologie de synthèse sera examinée. D'autre part, il faudra vérifier s'il y a une différence dans la régiosélectivité du produit final comparativement à la méthodologie utilisant la lumière visible et le catalyseur de cuivre [Cu(Xantphos)(dmp)](BF₄) **147**. Pour ce faire, une source de lumière UV est requise pour la réaction de photocyclisation UV. Des lampes de mercure sont normalement utilisées, mais celles-ci sont encombrantes et dégagent énormément de chaleur³⁰⁰. Elles peuvent être utilisées avec des réfrigérants, mais ceci limite l'échelle de la réaction. Toutefois, l'utilisation d'un photoréacteur UV est un bon compromis. Il contient plusieurs lampes UV ainsi qu'un ventilateur qui empêche l'augmentation de la température à l'intérieur du photoréacteur. Ainsi, le photoréacteur UV Luzchem® LZC-5³⁰¹ est choisi pour toutes ces raisons. Ce faisant, une première réaction de photocyclisation UV a été testée avec une triarylamine non symétrique. La 4-méthoxy-*N,N*-diphénylaniline (**258**) a été placée dans deux cuvettes de quartz à l'intérieur du réacteur UV Luzchem® LZC-5 possédant des lampes d'une longueur d'onde de 350 nm (Figure **70**). De l'iode ainsi que de l'oxyde de propylène (**101**) sont incorporés dans le cyclohexane et ajoutés à la cuvette de quartz. En utilisant la lumière UV à 350 nm, le rendement obtenu est de 57% et le produit *endo* est obtenu majoritairement dans un ratio de 1:4 (**283:284**) (Schéma **75**).

³⁰⁰ Wells, C. H. J. *Introduction to Molecular Photochemistry* 1972, New York, Halsted Press, John Wiley & Sons inc pp. 9-13.

³⁰¹ <http://www.luzchem.com/products/lzc-5.php>

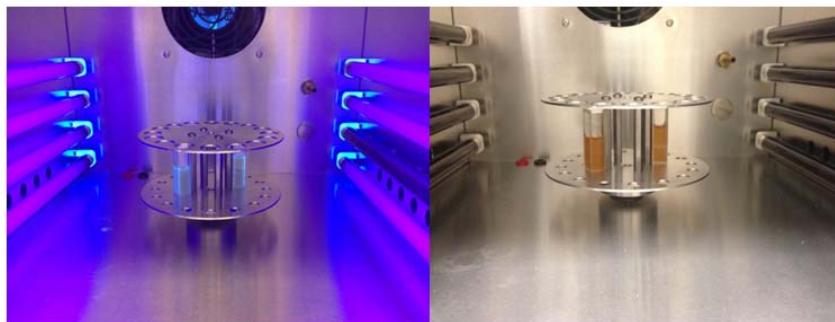
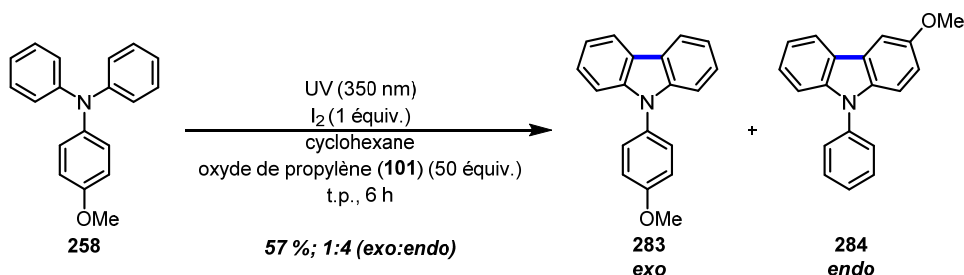


Figure 70. Cuvette de quartz contenant le 4-méthoxy-*N,N*-diphénylaniline (**258**) avec (gauche) et sans lumière UV (droite)



Sch\u00e9ma 75. Formation des carbazoles *exo* (**283**) et *endo* (**284**) \u00e0 partir de la photocyclisation oxydante UV de la 4-m\u00e9thoxy-*N,N*-diph\u00e9nylaniline (**258**)

Ce premier test indique qu'il est possible de modifier la r\u00e9gios\u00e9lectivit\u00e9 du carbazole obtenu par la nature de la lumi\u00e8re utilis\u00e9e comparativement au r\u00e9sultat obtenu au Tableau 15 (entr\u00e9e 1). En effet, lorsque la lumi\u00e8re visible est utilis\u00e9e avec le catalyseur de cuivre [Cu(Xantphos)(dmp)](BF₄) **147**, le produit majoritaire est *exo* dans un ratio de 9:1 (**283:284**). Ainsi, l'utilisation de la lumi\u00e8re UV peut mener \u00e0 une r\u00e9gios\u00e9lectivit\u00e9 diff\u00e9rente de celle obtenue avec la lumi\u00e8re visible. \u00c9tant donn\u00e9 que la formation de carbazoles par la lumi\u00e8re visible est faite en flux continu, la r\u00e9action utilisant la lumi\u00e8re UV aurait avantage \u00e0 \u00eatre en flux continu \u00e9galement. Ainsi, le syst\u00e8me Vapourtec[®] R4 a \u00e9t\u00e9 adapt\u00e9 au r\u00e9acteur UV Luzchem[®] LCZ-5 poss\u00e9dant huit lampes \u00e0 350 nm (Figure 71). Les bobines d'alkoxy alcane perfluor\u00e9 (*PFA*) utilis\u00e9es avec le syst\u00e8me en flux continu sont simplement plac\u00e9es \u00e0 l'int\u00e9rieur du r\u00e9acteur Luzchem[®]. Afin d'augmenter la surface qui sera irradi\u00e9e, les trois r\u00e9acteurs sont plac\u00e9s un par-dessus l'autre. De plus, le r\u00e9acteur comporte un ventilateur qui maintient la temp\u00e9rature

intérieure du réacteur à ~ 30 °C. Le mélange réactionnel est pompé au débit désiré à travers les réacteurs et est recueilli dans le collecteur situé au-dessus du réacteur.

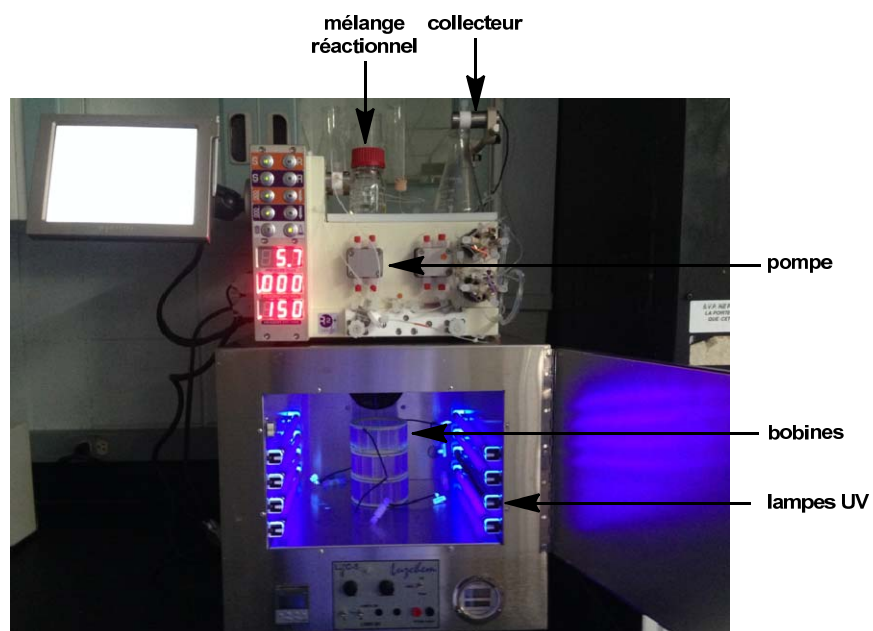
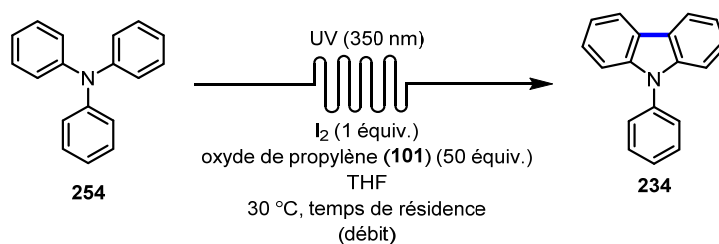


Figure 71. Système en flux continu Vapourtec® R4 combiné au réacteur UV Luzchem® LCZ-5

La réaction de photocyclisation UV du carbazole se devait premièrement d'être optimisée avec le système en flux continu; ceci a été accompli en collaboration avec Antoine Caron. Tout d'abord, l'iode, utilisé à un équivalent, est l'oxydant de la réaction. L'oxyde de propylène (**101**) est utilisé comme trappe d'acide à 50 équivalents. Le solvant de réaction est le THF à une concentration de 5×10^{-3} M. Pour ce qui est de la température, elle est maintenue à 30 °C grâce au ventilateur à l'intérieur du réacteur. Ainsi, le temps de résidence et le débit sont les seuls paramètres à être étudiés avec la triphénylamine (**254**) comme substrat modèle (Tableau 19).

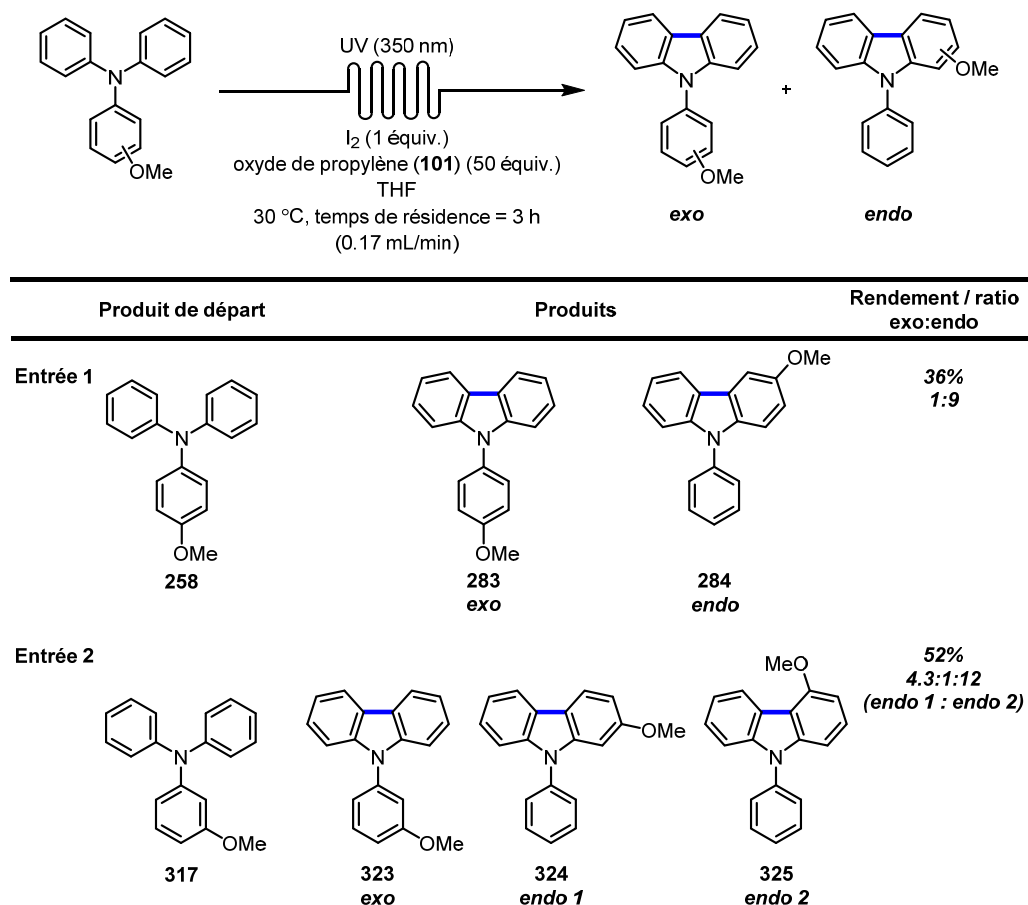
Tableau 19. Étude portant sur le temps de résidence de la réaction modèle de photocyclisation UV oxydante de la triphénylamine (**254**)



	temps de résidence / h	débit / mL·min ⁻¹	Rendement / %	Produit de départ récupéré / %
Entrée 1	6.0	0.08	65	0
Entrée 2	3.0	0.17	71	0
Entrée 3	2.2	0.27	68	3
Entrée 4	1.5	0.36	36	18

En adaptant la réaction de synthèse de carbazoles en flux continu, le temps de réaction peut être grandement diminué tout en ayant un bon rendement. Plus le temps de résidence est grand ou plus le débit est petit, plus le rendement de **234** est grand. Toutefois, le meilleur de temps résidence est de 1.5 heures pour un rendement de 71% de **234** (entrée 2). Avec ce nouveau système en main, il est possible d'étudier la régiosélectivité de la formation de carbazoles lorsque la lumière UV est utilisée. Enfin, il faut noter que pour le même substrat, soit la triphénylamine **254**, le temps de réaction avec la lumière visible est de 10.0 heures pour un rendement de 75% de **234** et de 3.0 heures pour un rendement de 71% de **234** avec la lumière UV. Grâce aux conditions étudiées en flux continu avec le réacteur UV, l'étude de régiosélectivité est faite de nouveau en commençant par l'évaluation des triarylamines possédant le substituant méthoxy (Tableau 20).

Tableau 20. Étude de la régiosélectivité de la réaction de photocyclisation UV oxydante des triarylamines ayant le substituant méthoxy



À l'entrée 1, la 4-méthoxy-*N,N*-diphénylaniline (**258**) donne les carbazoles **283** et **284** à 36% de rendement avec un ratio de 1:9 (**283:284**) en faveur du produit *endo*. Le rendement est beaucoup plus petit que dans le protocole utilisant la lumière visible (70%), mais la régiosélectivité est complètement inversée. Cette régiosélectivité en faveur du produit *endo* est la même que dans la réaction préliminaire (Schéma **75**). Ensuite, lorsque le groupement méthoxy est à la position 3 **317** (entrée 2), les carbazoles **323**, **324** et **325** sont obtenus à 52% de rendement avec un ratio de 4.3:1:12 (**323:324:325**). Le produit *endo* 2 **325** est favorisé par rapport au produit *exo* **323** et ce dernier est favorisé par rapport au produit *endo* 1 **324**. Par ailleurs, il faut noter que le carbazole *endo* 1 **324** a moins d'interactions stériques aux positions 4 et 5 que le carbazole *endo* 2 **325** et que malgré cela, le carbazole *endo* 2 **325** est formé majoritairement (Figure **72**).

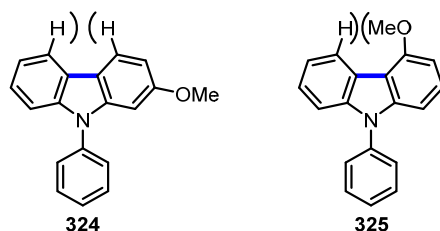


Figure 72. Interactions stériques entre les atomes à la position 4 et 5 des produits *endo* **324** et **325**

Pour ce qui est du mécanisme, il faut se rappeler que dans la réaction de photocyclisation avec la lumière visible, il est question de former un radical cation avec le catalyseur de cuivre [Cu(Xantphos)(dmp)](BF₄) **147** excité. Dans ce cas, le mécanisme est différent puisque la lumière UV est utilisée. Comme illustrée à la Figure 67, le mécanisme de la réaction passe par une électrocyclisation 6 π conrotatoire et c'est la LUMO qui est impliquée dans la formation du lien C-C. Le système 6 π est réparti sur cinq atomes incluant l'azote. L'effet de substituants dans les électrocyclisations 6 π thermiques a été beaucoup étudié pour les systèmes à six atomes³⁰². Pour ce qui est des systèmes à cinq atomes, les études de l'effet de substituants portent plutôt sur les électrocyclisations 4 π thermiques³⁰³. Ainsi, l'électrocyclisation 6 π de systèmes à cinq atomes en particulier est peu étudiée^{304,305}. Le groupement méthoxy en *para* de l'azote augmente la densité électronique du noyau aromatique qui le porte et ceci a un impact sur la régiosélectivité, mais il est difficile de rationaliser ces résultats. L'étude de la régiosélectivité de nouvelles triarylamines s'est poursuivie avec le groupement ester de méthyle comme groupement électroattracteur à différentes positions (Tableau 21).

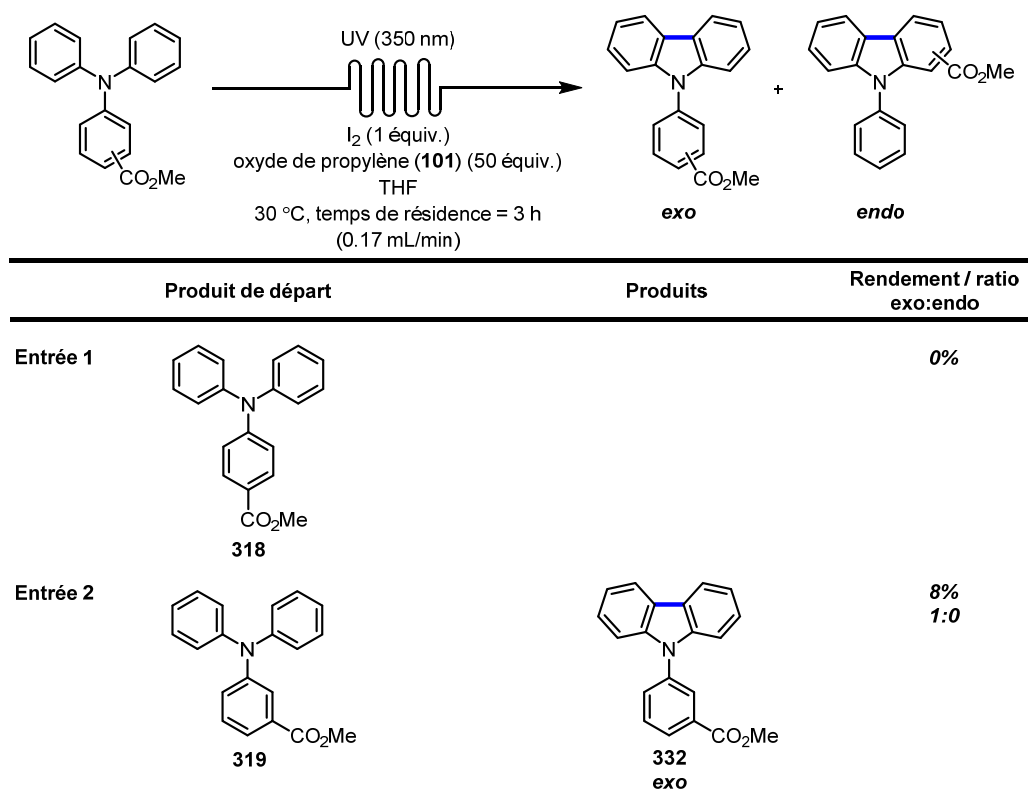
³⁰² a) Spangler, C. W.; Jondahl, T. P.; Spangler, B. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 2478-2484. b) Carpenter, B. K. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1877-1884. c) Evanseck, J. D.; Thomas IV, B. W.; Spellmeyer, D. C.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7134-7141. d) Yu, T.-Q.; Fu, Y.; Liu, L.; Guo, Q.-X. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6157-6164.

³⁰³ Pour des revues récentes, voir: a) Frontier, A. J.; Collision, C. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 7577-7606. b) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6479-6517. c) Tius, M. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2193-2206.

³⁰⁴ a) Huigsen, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1980**, *19*, 947-973. b) Kaupp, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1980**, *19*, 243-275.

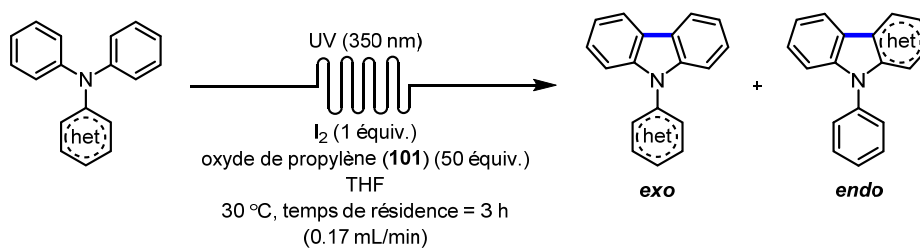
³⁰⁵ Pour un exemple récent, voir: Davies, I. W.; Guner, V. A.; Houk, K. N. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 743-746.

Tableau 21. Étude de la régiosélectivité de la réaction de photocyclisation UV oxydante des triarylamines ayant le substituant ester de méthyle



À l'entrée 1, aucun produit carbazole n'est isolé suivant la réaction du 4-(diphénylamine)benzoate de méthyle (**318**). Contrairement au groupement méthoxy, le groupement ester de méthyle est électroattracteur. De plus, il est en position *para* de l'azote et le carbonyle est conjugué avec l'azote. Ceci fait que le doublet d'électrons de l'azote est partagé avec ce carbonyle et il est peu disponible pour la réaction de photocyclisation. Ensuite, lorsque le groupement méthyle ester est à la position 3 **319** (entrée 2), seulement le carbazole *exo* **332** est obtenu à 8% de rendement. Il faut noter que le groupement méthyle ester n'est pas en conjugaison avec l'azote. Le phényle qui le porte est quand même pauvre en électrons et ceci l'exclut du carbazole *exo* obtenu. Pour continuer l'étude, deux dérivés triarylamines contenant un hétérocycle ont été étudiés (Tableau **22**).

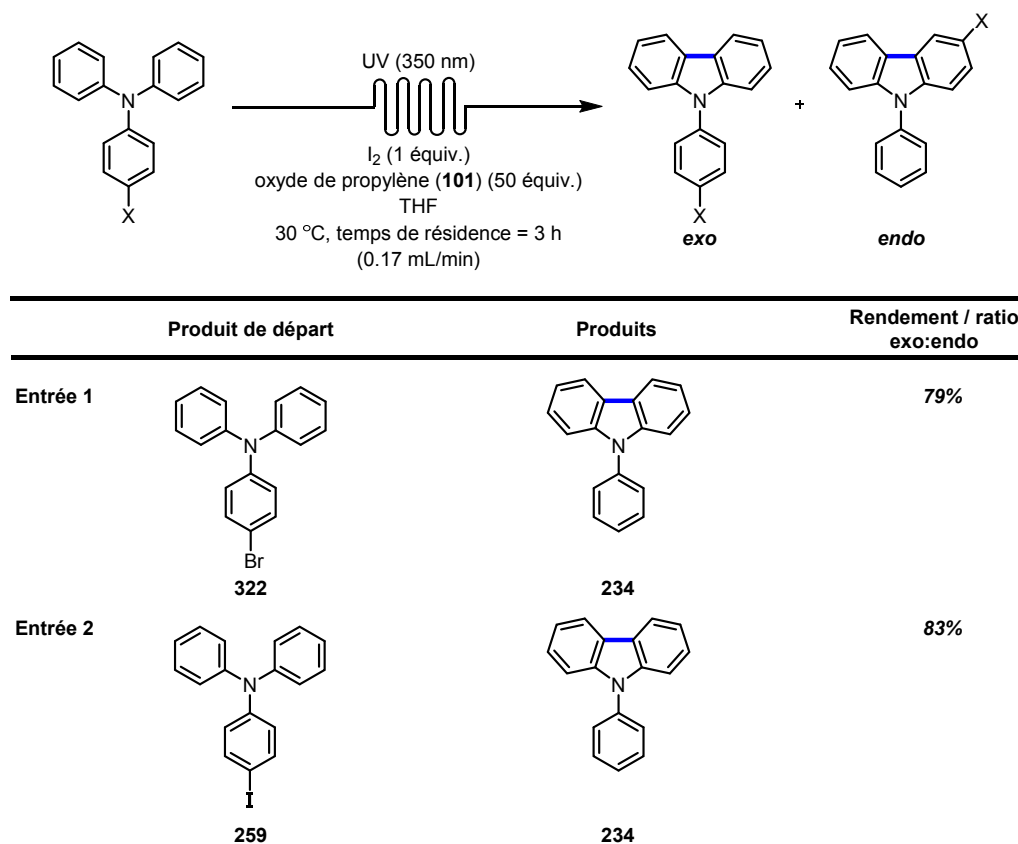
Tableau 22. Étude de la régiosélectivité de la réaction de photocyclisation UV oxydante des triarylamines ayant un hétérocycle



	Produit de départ	Produits	Rendement / ratio exo:endo
Entrée 1	<p>262</p>	<p>286 <i>endo</i></p>	98% 0:1
Entrée 2	<p>263</p>	<p>287 <i>endo</i></p>	95% 0:1

À l'entrée 1 et à l'entrée 2, le carbazole *endo* **286** et *endo* **287** sont obtenus à 98% et 95% de rendement respectivement. Non seulement ces produits sont isolés avec d'excellents rendements mais aussi avec la même régiosélectivité observée lorsque la lumière visible est utilisée. La présence d'hétéroatome dans le noyau aromatique a pour effet de diminuer sa densité électronique. Pourtant, dans les deux cas, les hétérocycles sont intégrés aux carbazoles obtenus et ils sont isolés avec des rendements très élevés. Ainsi, il serait intéressant de tester beaucoup plus de triarylamines contenant des hétérocycles pour voir si les rendements élevés seront maintenus. Pour finir cette étude, deux dérivés triarylamines contenant un halogène en position *para* ont été étudiés (Tableau **23**).

Tableau 23. Étude de la régiosélectivité de la réaction de photocyclisation UV oxydante des triarylamines ayant un halogène en position *para*



À l'entrée 1 et 2, le 9-phénylcarbazole (**234**) est obtenu à 79% et 83% de rendement respectivement. Le clivage du lien carbone-halogène est observé de même que le remplacement de l'halogène par un atome d'hydrogène. Cette réaction est qualifiée de photodéshalogénéation réductrice. La lumière UV est assez haute en énergie pour cliver les liens carbone-halogène. En effet, les bromures et iodures d'aryle se fragmentent de manière homolytique dans ces conditions réactionnelles³⁰⁶. La facilité du clivage homolytique est liée à l'énergie de dissociation du lien carbone-halogène. Cette énergie est de 53 kcal/mol pour le lien C-I et de 67 kcal/mol pour le lien C-Br³⁰⁷. À titre comparatif, les liens C-Cl et C-F sont beaucoup plus difficile à cliver puisque l'énergie de dissociation est de 81 kcal/mol et 109 kcal/mol respectivement²⁶. Un mécanisme expliquant la formation du phénylcarbazole **234** est proposé pour les deux dérivés halogénés **322** et **259** (Figure 73). Tout d'abord, l'halogénotriphénylamine **360** absorbe la lumière pour passer de l'état fondamental à l'état excité

³⁰⁶ Fagnoni, M.; Albin, A. *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 713-721.

³⁰⁷ Pinder, A. R. *Synthesis* **1980**, *6*, 425-452.

singulet **361**. Puis, par croisement intersystème (*ISC*)³⁰⁸, il va à l'état triplet **362**³⁰⁹. Après, le clivage homolytique du lien carbone-halogène génère X^\bullet et le radical **363**. Ce dernier va prendre un atome d'hydrogène en position α du THF qui peut agir comme donneur d'hydrogènes³¹⁰. La triphénylamine (**254**) formera par la suite le phénylcarbazole **234** par électrocyclisation oxydante. Le radical **364** pourrait se recombiner avec X^\bullet pour former un dérivé halogéné du THF **365**. Néanmoins, pour que la rencontre entre les deux espèces soit possible, elle doit se produire dans une cage de solvant. Sinon, l'halogène pourrait réagir avec le THF pour former HX et le radical **364**. Enfin, ce dernier réagirait avec un halogène présent dans la solution pour former l'espèce **365** correspondante.

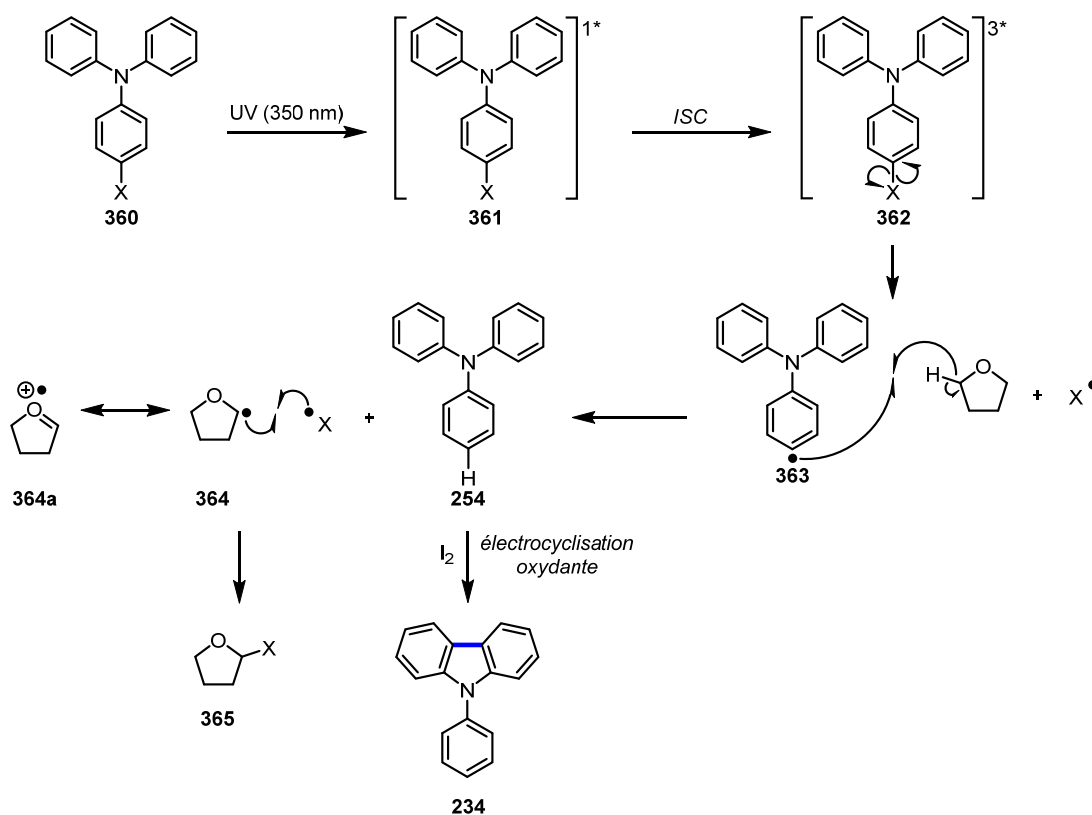


Figure 73. Mécanisme proposé de photodéshalogénéation réductrice des dérivés halogénés **322** et **259** dans le THF

³⁰⁸ La présence de l'atome d'iode favorise la conversion intersystème: Barltrop, J. A.; Coyle, J. D. *Excited States In Organic Chemistry*, 1975, Ed.; John Wiley & Sons, Great Britain; pp 64-131.

³⁰⁹ La photodéshalogénéation des bromures et iodures d'aryles implique un état triplet: a) Wagner, P. J.; Sedon, J. H.; Gudmundsdottir, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 746-754. b) Dzvorkin, M.; Yang, S.; Bersohn, R. *J. Chem. Phys.* **1974**, *61*, 4408-4421. c) Freeman, P. K.; Jang, J.-S.; Ramnath, N. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6072-6079.

³¹⁰ Bunce, N. J.; Bergsma, J. P.; Bergsma, M. D.; De Graaf, W.; Kumar, Y.; Ravanal, L. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3708-3713.

Malgré tout, il est possible de proposer un mécanisme alternatif de photodéshalogenation réductrice des deux dérivés halogénés **322** et **259** (Figure 74). Dans celui-ci, lorsque l'halogénotriphénylamine **360** arrive à l'état triplet **362**, en passant par l'état singulet **361**, un électron sera accepté pour former l'espèce **366**. Puis, il y aura le clivage hétérolytique du lien carbone-halogène générant l'halogénure correspondant et le radical **363**. Ce dernier va prendre un atome d'hydrogène en position α du THF pour former la triphénylamine (**254**) et éventuellement le produit final **234**. Le radical **364** sera oxydé par transfert d'électron pour former le cation **367** qui réagira avec l'halogénure pour former **365**. Il est à noter que les espèces doivent être dans une cage de solvant pour que les réactions précédentes aient lieu. Enfin, il est possible que la réaction d'électrocyclisation oxydante se produise avant la photodéshalogenation réductrice. Cependant, il n'est pas possible d'établir l'ordre exact de ces deux réactions, puisque le produit final sera toujours **234**. Ainsi, dans le cas des dérivés halogénés **322** et **259**, il n'est pas possible de comparer les deux méthodologies de synthèse de carbazoles. Cependant, il est à noter que lorsque la lumière UV est utilisée, la 4-iodo-*N,N*-diphénylaniline (**259**) donne un meilleur rendement du phénylcarbazole **234** que la triphénylamine (**254**).

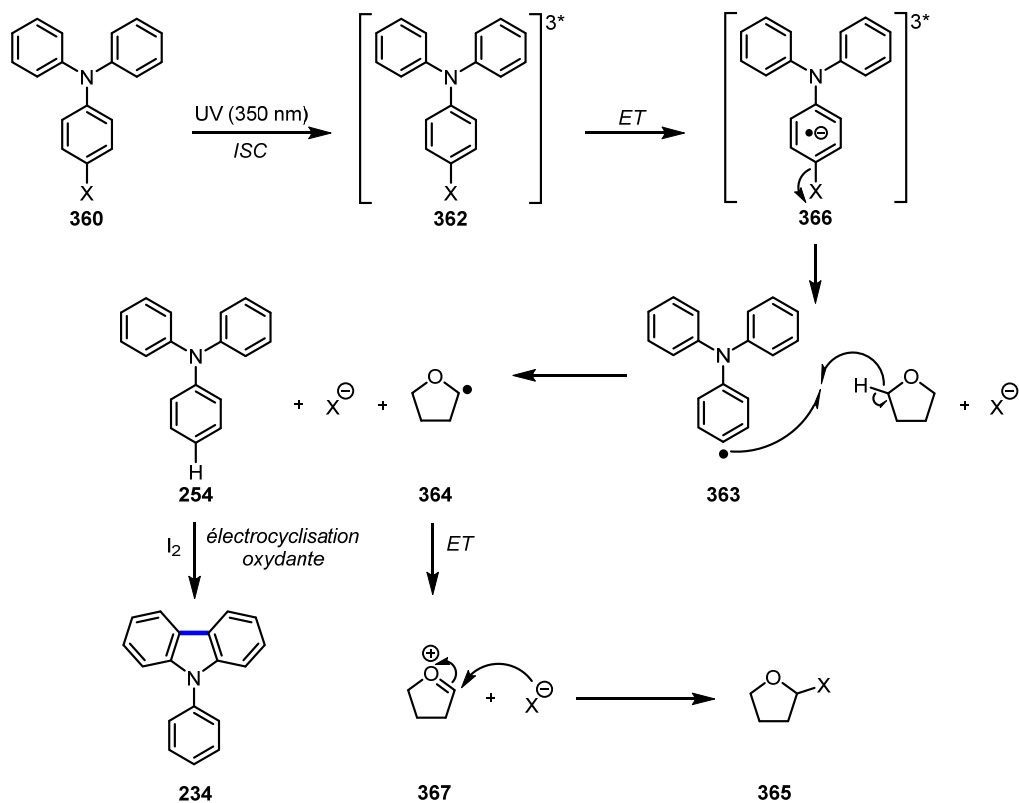


Figure 74. Mécanisme alternatif proposé de photodéshalogenation réductrice dans le THF des dérivés halogénés **322** et **259**

4.5 Conclusion

En résumé, la question de la régiosélectivité dans la synthèse de carbazoles a été étudiée. Pour ce faire, diverses triarylamine non symétriques ont été synthétisées avec des groupements électrodonneurs méthoxy et des groupements électroattracteurs ester de méthyle aux positions *para* et *méta*. La régiosélectivité dans les conditions utilisant la lumière visible et le catalyseur [Cu(Xantphos)(dmp)](BF₄) **147** ne favorisent pas particulièrement ni les carbazoles *endo* ni les carbazoles *exo* d'après les cas étudiés. Plusieurs facteurs ont été évoqués pour rationaliser les résultats obtenus tels que la structure et la probabilité de cyclisation du cation radical mais ceux-ci sont purement spéculatifs. L'étude de dérivés halogénés à la position *para* indique que l'iode est toléré dans la réaction, mais pas le brome. Afin de mieux comprendre ces résultats, la régiosélectivité de ces mêmes triarylamine non symétriques a été étudiée dans les conditions utilisant la lumière UV. Pour ce faire, un montage a été adapté à l'aide d'un photoréacteur UV Luzchem® LZC-5 et du système Vapourtec® R4. Dans ces conditions réactionnelles, une électrocyclisation 6π conrotatoire est le mécanisme de la réaction. Toutefois, les résultats obtenus avec les dérivés méthoxy et ester de méthyle sont difficiles à rationaliser. Aussi, l'utilisation de dérivés halogénés iodo et bromo à la position *para* a donné les carbazoles déshalogénés. Ce phénomène est expliqué par la faible force de liaison carbone-halogène. Ainsi, la synthèse de triarylamine non symétriques connaît aussi le même problème de régiosélectivité que les autres méthodologies existantes dans la littérature, autant dans les conditions utilisant la lumière visible que la lumière UV. Une meilleure compréhension serait possible avec plus de triarylamine non symétriques à soumettre aux conditions.

4.6 Perspectives

L'étude présentée dans ce chapitre ne représente que les premiers efforts pour comprendre la régiosélectivité de la réaction de photocyclisation. De ce fait, de nouvelles triarylamines sont proposées pour augmenter la compréhension de cet aspect de la réaction de photocyclisation. Pour ce faire, des structures disubstituées tels que **368** et **369** sont proposées. Ces composés indiqueraient si les noyaux aromatiques riches en électrons ou pauvres sont incorporés dans le carbazole final. Aussi, il serait intéressant de voir l'effet de la position du noyau pyridyle dans la réaction de photocyclisation en utilisant **370** et **371**. De plus, il faudrait tester d'autres hétérocycles contenant des atomes d'azote tels que **372** et **373** pour voir s'ils sont intégrés dans le carbazole final. Pour ce qui est des halogènes, il faudrait compléter la série des halogènes en position para avec **374** et **375** ainsi qu'évaluer leurs effets à la position méta avec **376** à **379**. Enfin, deux structures, soit **380** et **381** sont proposés pour déterminer quels noyaux aromatiques entre un électron riche, un électron pauvre et un hétérocycle seront préférentiellement incorporés dans le carbazole final (Figure 75).

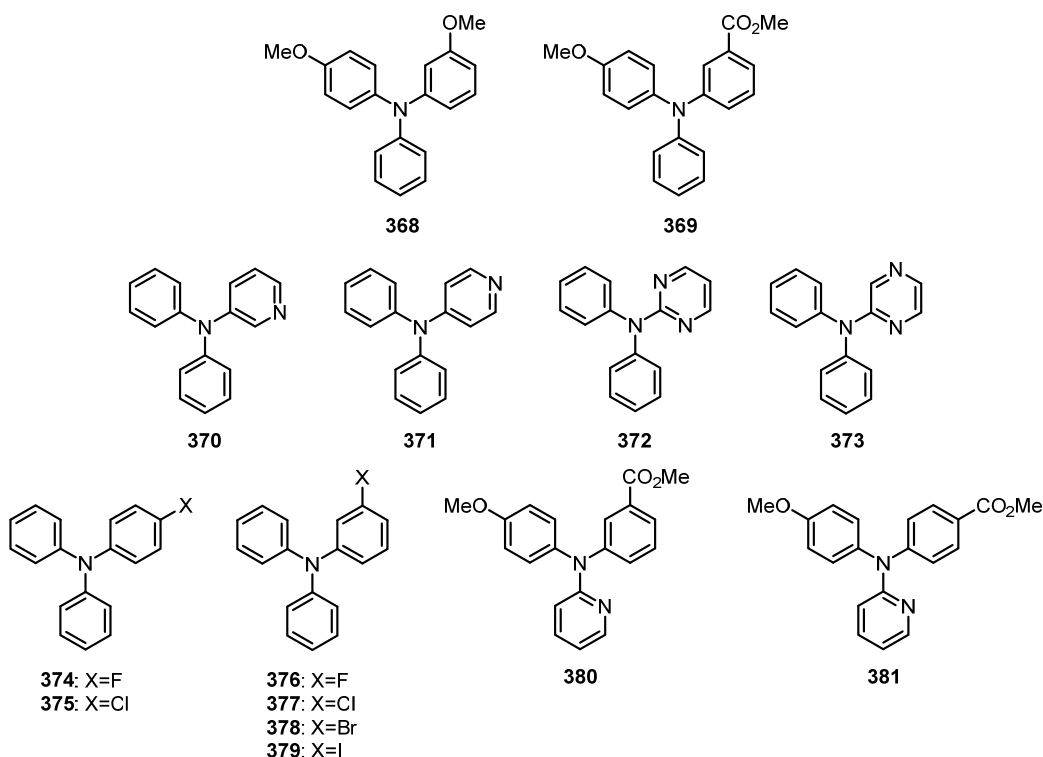


Figure 75. Exemples de triarylamines a tester dans l'étude de régiosélectivité

Chapitre 5. Synthèse de carbazoles par l'utilisation de photocatalyseurs de fer (II)

5.1 Introduction

L'utilisation du photocatalyseur [Cu(Xanthphos)(dmp)](BF₄) **147** ayant du cuivre comme centre métallique a démontré son efficacité pour la synthèse de divers carbazoles par rapport au photocatalyseur de ruthénium de type [Ru(bpy)₃](PF₆)₂ **137** abondamment utilisé en photorédox. Malgré les nombreux avantages que présente le cuivre par rapport au ruthénium, il serait préférable que le métal du photocatalyseur soit plus facilement disponible et encore moins coûteux. Par conséquent, le fer semble être un parfait candidat puisqu'il satisfait ces conditions. Ce métal de transition est le plus abondant dans la nature. Il est le deuxième métal le plus abondant de la croûte terrestre et il est très peu coûteux³¹¹. Il existe sous plusieurs états d'oxydation et peut être lié notamment par des ligands azotés, oxygénés ou phosphorés³¹². L'utilisation du fer en synthèse est connue et de plus en plus répandue³¹³. Les complexes de fer(II) polypyridyles tels que [Fe(bpy)₃]²⁺ ou [Fe(phen)₃]²⁺ sont utilisés comme modèles de substances biologiquement actives³¹⁴, indicateurs redox³¹⁵ et indicateurs dans les réactions oscillantes³¹⁶. De plus, des complexes de fer (II) ont été l'objet d'une étude en tant qu'analogues des photocatalyseurs de ruthénium possédant les mêmes ligands diamines³¹⁷. Ainsi, l'utilisation de fer comme centre métallique pour la synthèse de photocatalyseurs serait très intéressante pour déterminer ses capacités en photorédox, plus particulièrement pour la synthèse de carbazoles. La prochaine section portera sur la synthèse des catalyseurs de fer (II).

³¹¹ Enthaler, S.; Junge, K.; Beller, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 3317-3321.

³¹² Gopalaiah, K. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 3248-3296.

³¹³ Bolm, C.; Legros, J.; Le Paih, J.; Zani, L. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6217-6254.

³¹⁴ James, B. R.; Lyons, J. R.; Williamsn, R. J. P. *Biochemistry* **1962**, *1*, 379-385.

³¹⁵ a) Lee, T. S.; Kolthoff, I. M.; Leussing, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 2348-2352. b) Dickens, J. E.; Basolo, F.; Neumann, H. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1286-1290. c) Margerum, D. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 2728-2733. d) Walden, G. H.; Hammett, L. P.; Chapman, R. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2649-2654.

³¹⁶ a) Kéki, S.; Magyar, I.; Beck, M. T.; Gáspár, V. *J. Phys. Chem.* **1992**, *96*, 1725-1729. b) Hegedüs, L.; Försterling, H. D.; Onel, L.; Wittmann, M.; Noszticzius, Z. *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 12839-12844. c) Wang, J.; Zhao, J.; Chen, Y.; Gao, Q.; Wang, Y. *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109*, 1374-1381. d) Li, N.; Wang, J. *J. Phys. Chem. A* **2009**, *113*, 6297-6300.

³¹⁷ Kirgan, R. A.; Rillema, D. P. *J. Phys. Chem. A* **2007**, *111*, 13157-13162.

5.2 Synthèse des photocatalyseurs de fer (II)

Comme il a été dit précédemment, le centre métallique de certains photocatalyseurs de ruthénium (II) a été remplacé par du fer (II)³¹⁷. Les photocatalyseurs de ruthénium (II) de cette étude possèdent des ligands diamines tel que la 2,2'-bipyridine et la 1,10-phénanthroline. De la même façon que les photocatalyseurs de ruthénium, ceux de fer (II) qui seront synthétisés auront aussi des ligands diamines. Cette classe de ligands est choisie afin de comparer leur efficacité à leurs analogues de ruthénium tels que $[\text{Ru}(\text{bpy})_3](\text{PF}_6)_2$ **137**. Les photocatalyseurs de fer (II) avec divers ligands diamines existent dans la littérature. Ceux possédant la bpy existent avec divers contre-anions tel que **382** à **385**³¹⁸ alors que ceux avec la phen comme ligand diamine existent avec les contre-anions perchlorate **386**³¹⁹, hexafluorophosphate **387**^{318b} et triflate **388**³²⁰ (Figure 76).

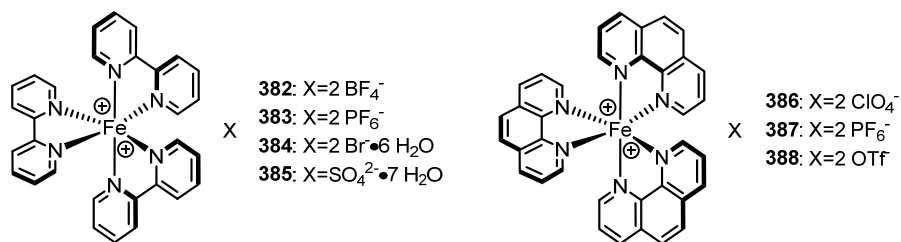


Figure 76. Photocatalyseurs de fer (II) connus de type $[\text{Fe}(\text{N-N})_3]$ avec divers contre-anions.

Les photocatalyseurs de fer (II) seront testés pour la synthèse de carbazoles. Il est important que les photocatalyseurs soient solubles dans les solvants organiques pour avoir des réactions homogènes. Comme expliqué précédemment, la réaction de photocyclisation est effectuée en flux continu et la solubilité de tous les réactifs est cruciale dans un tel système. D'une part, un système hétérogène empêche la lumière de bien pénétrer dans le mélange réactionnel et d'autre part, une particule non-soluble peut possiblement bloquer le système en flux continu. La nature du contre-anion aura un impact sur la solubilité des photocatalyseurs de fer (II) et il est très important d'en choisir un qui donnera une grande solubilité dans un maximum de solvants organiques. Par conséquent, le choix du

³¹⁸ a) Braterman, P. S.; Song, J.-I.; Peacock, R. D. *Inorg. Chem.* **1992**, *31*, 555-559. b) Bouzaid, J.; Schlutz, M; Lao, Z.; Bartley, J.; Bostrom, T.; McMurtrie, J. *Cryst. Growth Des.* **2012**, *12*, 3906-3916. c) Palmer, R. A.; Piper, T. S. *Inorg. Chem.* **1965**, *5*, 864-878.

³¹⁹ Neumann, H. M.; Van Meter, F. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 1382-1388.

³²⁰ Lednicky, L.A.; Stanbury, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 3098-3101.

contre-anion est un facteur important à considérer. Pour débiter la synthèse des photocatalyseurs de fer (II), le premier ligand diamine choisi est la bpy avec l'anion hexafluorophosphate pour satisfaire les conditions énumérées précédemment. À partir d'une procédure modifiée^{315b}, la synthèse se fait en dissolvant du FeCl₂•4H₂O dans l'eau chaude suivi de l'ajout du ligand diamine, soit la bpy. Cet ajout mène à la coloration rouge du mélange réactionnel. L'ajout du contre-anion provenant du KPF₆ mène à la précipitation du complexe dans le milieu réactionnel. Ainsi, une simple filtration permet d'isoler le [Fe(bpy)₃](PF₆)₂ **383** à un rendement de 46% (Schéma 76).

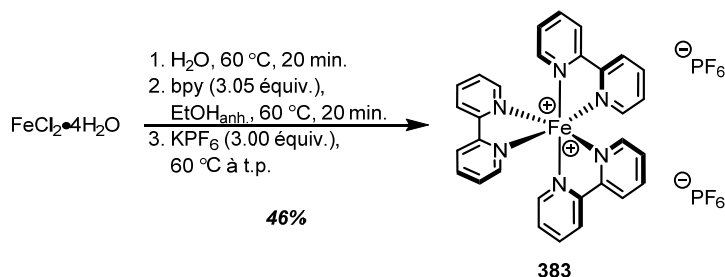


Schéma 76. Synthèse du photocatalyseur [Fe(bpy)₃](PF₆)₂ **383**

Ce complexe de fer (II) ayant comme anion l'hexafluorophosphate est soluble dans divers solvants tels que l'acétone, le dichlorométhane, l'acétate d'éthyle et le méthanol. Cependant, il est peu soluble dans le THF et insoluble dans l'éther. Puisque la réaction de photocyclisation est faite dans le THF, l'anion hexafluorophosphate doit être changé pour rendre le complexe de fer (II) soluble dans le THF. Par conséquent, l'anion bis(trifluorométhane)sulfonimide a été choisi pour augmenter la solubilité du photocatalyseur et de nouveaux complexes de fer (II) sont générés avec divers ligands de type bpy (Schéma 77).

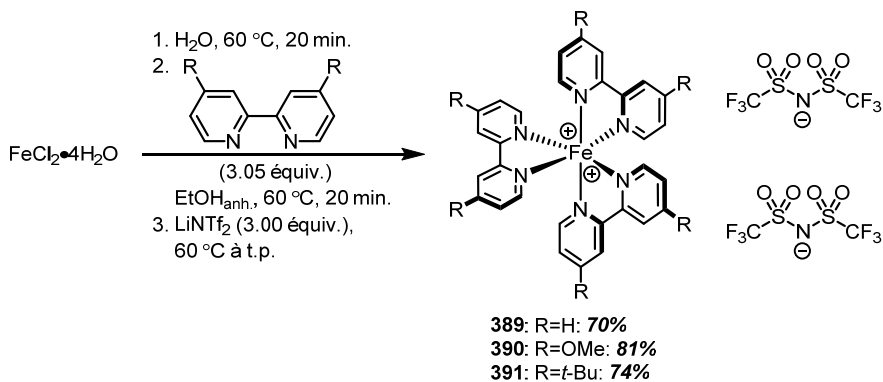


Schéma 77. Synthèse de photocatalyseurs de fer (II) de type [Fe(N-N)₃](NTf₂)₂

Ainsi, avec le même protocole, le rendement du photocatalyseur **389** est de 70% avec la 2,2'-bipyridine, celui de **390** est de 81% avec la 4,4'-diméthoxy-2,2'-bipyridine et celui de **391** est de 74% avec la 4,4'-di-*tert*-butyl-2,2'-bipyridine. Encore une fois, une simple filtration permet d'isoler les différents produits avec de bons rendements. En remplaçant l'anion hexafluorophosphate par l'anion bis(trifluorométhane)sulfonimide, les trois catalyseurs synthétisés sont tous très solubles dans une grande variété de solvants organiques incluant le THF. Ainsi, ces complexes sont analogues au $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]\text{Cl}_2$ **23**. Étant donné que les complexes de fer (II) seront testés dans la réaction de photocyclisation, ils seront aussi comparés au catalyseur $[\text{Cu}(\text{Xanthphos})(\text{dmp})](\text{BF}_4)$ **147**. Ainsi, la synthèse d'un complexe de fer (II) ayant comme ligand diamine la dmp **141** serait intéressante. Cependant, la formation de $[\text{Fe}(\text{dmp})_3](\text{NTf}_2)_2$ **392** n'est pas possible avec le protocole utilisé précédemment. En effet, aucun changement de couleur n'est observé lors de l'ajout du ligand et aucune précipitation ne se produit lors de l'ajout du LiNTf_2 . L'effet stérique des méthyles en position 2 et 9 de **141** est responsable de cette observation^{321,322}. Ainsi, le fer ne peut accommoder trois ligands dmp **141** (Schéma 78)³²³. Pour pallier ce problème, la phen a été choisie pour générer un autre complexe de fer (II). Ainsi, le photocatalyseur de fer (II) avec la phen et le bis(trifluorométhane)sulfonimide comme contre-anion **393** a été synthétisé avec un rendement de 69% après filtration (Schéma 78). Donc, il a été possible de synthétiser quatre photocatalyseurs de fer (II) solubles dans plusieurs solvants organiques avec quatre différents ligands dont trois dérivés de la bpy et un avec la phen grâce à un mode opératoire simple.

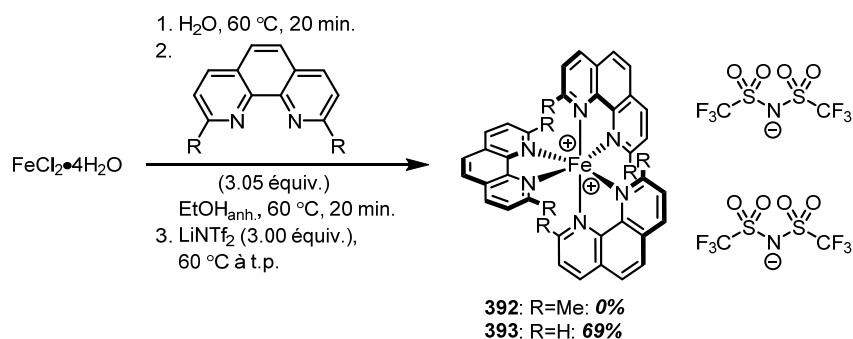


Schéma 78. Échec de la synthèse du $[\text{Fe}(\text{dmp})_3](\text{NTf}_2)_2$ **392** et synthèse du $[\text{Fe}(\text{phen})_3](\text{NTf}_2)_2$ **393**

³²¹ Irving, H.; Cabell, M. J.; Mellor, D. H. *J. Chem. Soc.* **1953**, 3417-3426.

³²² Pour un exemple d'échec dans la synthèse de $[\text{Fe}(\text{dmp})_3]^{2+}$, voir: Onggo, D.; Goodwin, H. A. *Aust. J. Chem.* **1991**, 44, 1539-1551.

³²³ Pour des exemples de complexes de fer ayant deux ligands dmp, voir: a) Fox, D. B.; Hall, J. R.; Plowman, R. A. *Aust. J. Chem.* **1962**, 15, 235-241. b) König, E; Ritter, G. *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1981**, 43, 2273-2280.

5.3 Développement de la réaction de photocyclisation avec les photocatalyseurs de fer

Avec ces complexes de fer (II) en main, leur utilité dans la synthèse de carbazoles a été évaluée. Pour commencer, les mêmes conditions développées en flux continu avec le catalyseur $[\text{Cu}(\text{Xanthphos})(\text{dmp})](\text{BF}_4)$ **147** ont été utilisées avec les catalyseurs de fer (II). Ainsi, la triphénylamine (**254**) est utilisée comme substrat modèle avec un équivalent d'iode comme oxydant dans un mélange de THF/oxyde de propylène (**101**) à une concentration de 5×10^{-3} M. Les réactions préliminaires ont été menées par Youssouf Sanogo. La première réaction a été lancée en suivant les paramètres mentionnés précédemment. Le catalyseur est le $[\text{Fe}(\text{bpy})_3](\text{NTf}_2)_2$ **389** à une charge catalytique de 5 mol % et la réaction à un temps de résidence de 5.0 h. Ce premier test donne un rendement de 30% de phénylcarbazole **234** avec 37% de produit départ **254** (Schéma 79).

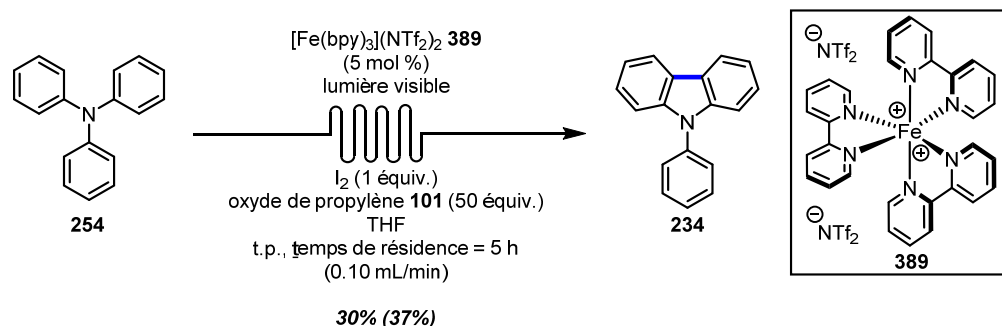


Schéma 79. Réaction préliminaire de photocyclisation de la triphénylamine (**254**) pour l'évaluation du catalyseur $[\text{Fe}(\text{bpy})_3](\text{NTf}_2)_2$ **389**

Avec ce résultat, le temps de résidence doit nécessairement être augmenté pour avoir une conversion complète. Aussi, il est important de vérifier si l'iode peut être remplacé par un oxydant plus doux. En effet, l'utilisation d'iode comme oxydant a plusieurs désavantages; il est très toxique, corrosif et néfaste pour la vie aquatique³²⁴. De plus, l'iode sublime à température ambiante et son inhalation peut être dangereuse. Aussi, l'iode réagit comme électrophile avec plusieurs groupements fonctionnels et cela peut mener à la décomposition du substrat. Ceci a pour conséquence de limiter l'étendue de la réaction. Par conséquent, l'utilisation d'un oxydant plus doux améliorerait les conditions réactionnelles et l'étendue des substrats tolérés. L'oxygène comme oxydant dans les

³²⁴ Fiche MSDS Sigma-Aldrich

réactions chimiques est très populaire³²⁵ et est considéré comme l'oxydant idéal³²⁶ puisqu'il satisfait certains principes de la chimie verte³²⁷. En effet, l'oxygène est un gaz relativement abondant et peu coûteux³²⁸. Il n'est pas nocif pour l'être humain ni pour l'environnement. Par ailleurs, le sous-produit de l'oxygène est souvent le peroxyde d'hydrogène³²⁹. Ainsi, l'iode a été remplacé par l'oxygène comme oxydant dans la réaction de synthèse de carbazole. L'oxygène est introduit dans le mélange réactionnel en faisant buller de l'oxygène contenu dans un ballon pour obtenir une pression d'oxygène équivalente à une atmosphère de pression. Avec le résultat précédemment obtenu avec l'iode comme oxydant, le temps de résidence a été augmenté à 6.2 h, soit un débit 0.08 mL/min. Le 9-phénylcarbazole (**234**) est obtenu à un rendement de 74% (Schéma 80). À partir de ce résultat, le $[\text{Fe}(\text{bpy})_3](\text{NTf}_2)_2$ **389** et l'oxygène forment un couple catalytique prometteur pour la synthèse de carbazoles. Afin d'améliorer le système, une étude approfondie est nécessaire pour atteindre un rendement maximal de 9-phénylcarbazole (**234**). Ainsi, le temps de résidence est le premier paramètre à être étudié (Tableau 24).

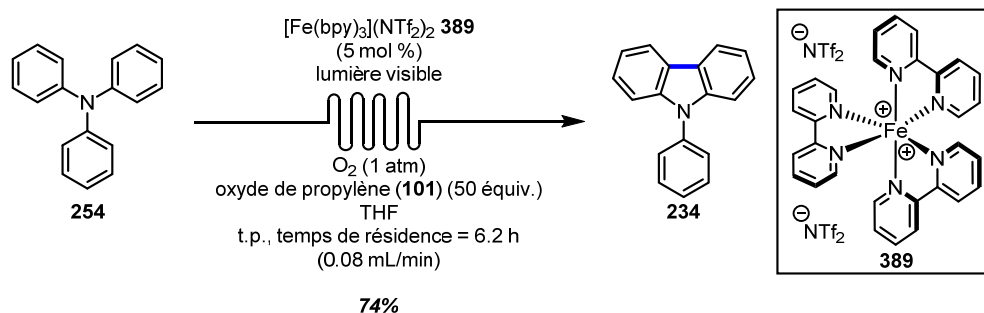


Schéma 80. Réaction de photocyclisation de la triphénylamine (**254**) avec le catalyseur $[\text{Fe}(\text{bpy})_3](\text{NTf}_2)_2$ **389** et l'oxygène comme oxydant

³²⁵ a) Mallat, T.; Baiker, A. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3037-3058. b) Chen, K.; Zhang, P.; Wang, Li, H. *Green Chem.*, **2014**, *16*, 2344-2374. c) Shi, Z.; Zhang, C.; Tang, Jiao, N. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3381-3430.

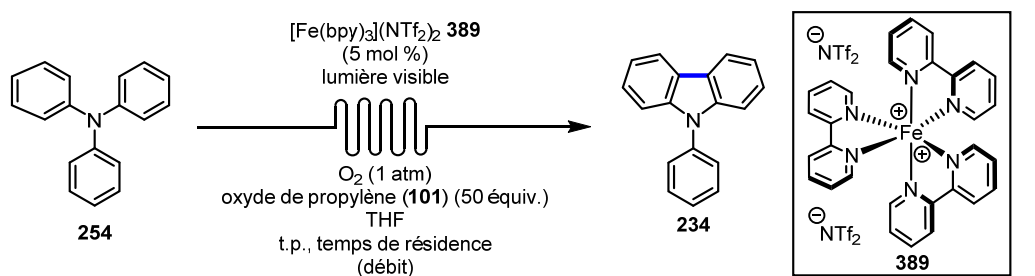
³²⁶ Constable, D. J. C.; Dunn, P. J.; Hayler, J. D.; Humphrey, G. R.; Leazer, J. L., Jr.; Linderman, R. J.; Lorenz, K.; Manley, J.; Pearlman, B. A.; Wells, A.; Zaks, A.; Zhang, T. Y. *Green Chem.* **2007**, *9*, 411-420.

³²⁷ Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press: New York, 1998.

³²⁸ Caron, S.; Dugger, R. W.; Ruggeri, S. G.; Ragan, J. A.; Ripin, D. H. B. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2943-2989.

³²⁹ D'autres sous-produits peuvent provenir du peroxyde d'hydrogène tel que des ions hydroxides et des radicaux HO^\bullet à partir de l'action réductrice de Fe(II). La triphénylamine (**254**) peut être oxydée par le peroxyde d'hydrogène pour former l'oxyde de triphénylamine et de l'eau.

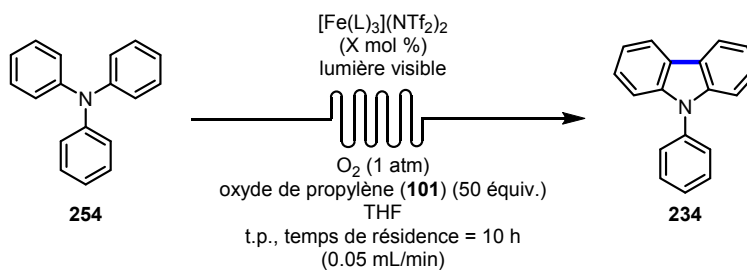
Tableau 24. Évaluation du temps de résidence de la réaction de photocyclisation de la triphénylamine (**254**) avec l'oxygène comme oxydant



	temps de résidence / h	débit / mL·min ⁻¹	Rendement / %	Produit de départ récupéré / %
Entrée 1	5.0	0.10	22	42
Entrée 2	5.7	0.09	33	33
Entrée 3	6.2	0.08	66	10
Entrée 4	6.2	0.08	57	16
Entrée 5	7.1	0.07	46	31
Entrée 6	8.3	0.06	57	16

De l'entrée 1 à 3, il y a une augmentation de rendement de 22% à 66% en fonction de l'augmentation du temps de résidence. Malgré cela, une plus grande augmentation du temps de résidence n'a pas l'effet escomptée sur le rendement de 9-phénylcarbazole (**234**). Les rendements obtenus pour les entrées 4 à 6, soit de 46% à 57%, sont inférieurs à celui de l'entrée 3. Après avoir augmenté le temps de résidence, il n'est pas possible de dire que plus le temps de résidence est grand, plus le rendement est élevé. En effet, le rendement est similaire entre un temps de résidence de 6.2 h et 8.3 h. Pour continuer cette étude, l'effet de la charge catalytique a été investigué ainsi que la nature du ligand (Tableau 25).

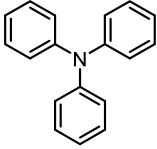
Tableau 25. Effet de la nature du ligand ainsi que de sa charge catalytique dans la réaction de photocyclisation de la triphénylamine (**254**)



	L	X / mol %	Rendement / %	Produit de départ récupéré / %
Entrée 1	bpy	10	61	17
Entrée 2	phen	10	71	4
Entrée 3	phen	5	71	4

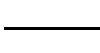
Afin d'avoir un rendement maximal, le temps de résidence a été augmenté à 10.0 h, soit un débit de 0.05 mL/min. À l'entrée 1, lorsque la charge catalytique du catalyseur $[\text{Fe}(\text{bpy})_3](\text{NTf}_2)_2$ **389** est de 10 mol %, le rendement est de 61% avec 17% de produit de départ récupéré. Si le ligand du catalyseur de fer (II) est la 1,10-phénanthroline au lieu de la 2,2'-bipyridine avec la même charge de catalyseur, le rendement obtenu est de 71% avec 4% de produit de départ récupéré (entrée 2). Si la charge catalytique est diminuée à 5 mol %, le résultat est le même (entrée 3). Ainsi, le catalyseur $[\text{Fe}(\text{phen})_3](\text{NTf}_2)_2$ **393** est plus actif que le $[\text{Fe}(\text{bpy})_3](\text{NTf}_2)_2$ **389**, même à une charge catalytique de 5 mol %. Toutefois, la reproductibilité est un problème important. En effet, lors de l'optimisation du débit et du temps de résidence, les résultats obtenus sont très variables et aucune tendance ne peut en être conclue. Le paramètre qui est le plus probable de varier d'une réaction à une autre est la quantité d'oxygène dissous dans le mélange réactionnel. Afin de normaliser l'étape de bullage d'oxygène dans le mélange réactionnel, un sonicateur muni d'un chronomètre a été utilisé. Le bullage d'oxygène dans le sonicateur aide à remplacer les gaz dissous dans le mélange réactionnel et à avoir une plus grande quantité d'oxygène dissous dans le mélange réactionnel. Ainsi, les réactions ayant un temps de résidence de 6.2 h ont été répétées pour s'assurer de la reproductibilité du nouveau mode opératoire (Tableau 26).

Tableau 26. Effet du bullage d'oxygène à l'aide du sonicateur dans la réaction de photocyclisation de la triphénylamine (**254**)



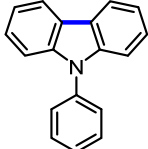
254

[Fe(bpy)₃](NTf₂)₂ **389**
(5 mol %)
lumière visible

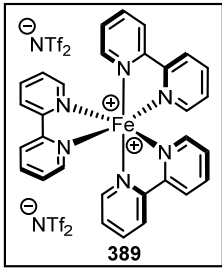


O₂ (1 atm)
oxyde de propylène (**101**) (50 équiv.)
THF

t.p., temps de résidence = 6.2 h
(0.08 mL/min)



234



389

	Rendement / %	Produit de départ récupéré / %
Entrée 1	34	38
Entrée 2	45	30
Entrée 3	54	23

Avec le nouveau mode opératoire, après trois essais, il n'a pas été possible d'obtenir à nouveau le résultat de 74% de rendement à un temps de résidence de 0.08 mL/min. De l'entrée 1 à 3, le rendement passe de 34% à 45% jusqu'à 54%. Dans tous les cas, le produit de départ est récupéré entre 23% et 38%. Encore une fois, les résultats obtenus sont variables et peu reproductibles. Par conséquent, il est nécessaire de trouver une nouvelle façon d'introduire l'oxygène dans le mélange réactionnel et ce, d'une manière reproductible. Toutefois, la solubilité de l'oxygène dans le THF³³⁰ et sa polarité sont suffisante pour continuer à l'utiliser comme solvant de réaction. Il y a d'autres solvants dans lesquels l'oxygène est plus soluble, mais ceux-ci sont peu polaires, par exemple, l'hexane. Étant donné que la réaction est effectuée en flux continu, il existe des exemples dans la littérature où des gaz sont dissous dans le mélange réactionnel à l'aide de réacteurs dits «gaz-liquide». La prochaine section discutera des réacteurs gaz-liquide utilisés en flux continu.

³³⁰ Battino, R.; Rettich, T. R.; Tominaga, T. *J. Phys. Chem. Ref. Data* **1983**, *12*, 163-178.

5.4 Réacteurs gaz-liquide en flux continu

Comme il a été mentionné à la section 1.4, plusieurs réactions chimiques ont été adaptées au flux continu. Il en est de même que pour les réactions utilisant des gaz. De façon générale, l'hydrogène³³¹, l'oxygène³³², l'ozone³³³, le monoxyde de carbone³³⁴ et le dioxyde de carbone³³⁵ sont des gaz utilisés en synthèse organique. La plupart de ces réactions sont faites dans des ballons à pression ambiante de gaz. Dans plusieurs cas, une pression élevée du gaz est nécessaire pour augmenter l'efficacité de la réaction. Pour ce faire, des réacteurs supportant une pression élevée sont utilisés afin d'atteindre la pression désirée. Cependant, ces réacteurs ne peuvent être utilisés en flux continu. Des systèmes utilisant un «mixage» mécanique de deux phases existent tels que le H-cube® pour faire des hydrogénations³³⁶, le O-cube® pour des ozonolyses³³⁷ et le X-cube® pour des carbonylations³³⁸. Toutefois, ces systèmes sont limités à leur réaction spécifique. Ainsi, de nouveaux systèmes sont requis pour faire les mêmes réactions utilisant des gaz en flux continu. Cette technologie a tout d'abord été développée en 2010 par le groupe de recherche de Ley. À l'aide d'une membrane semi-perméable de Téflon® AF-2400, le groupe de Ley a développé une réaction d'ozonolyse en flux continu de plusieurs alcènes aromatiques et aliphatiques³³⁹. La membrane est un copolymère amorphe composé de tétrafluoroéthylène et de perfluorodiméthyldioxolane possédant

³³¹ a) Harmon, R. E.; Gupta, S. K.; Brown, D. J. *Chem. Rev.* **1973**, *73*, 21-52. b) Wang, D.-S.; Chen, Q.-A.; Lu, S.-M.; Zhou, Y.-G. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 2557-2590. b) Xie, J.-H.; Zhu, S.-F.; Zhou, Q.-L. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1713-1760.

³³² a) Punniyamurthy, T.; Velusamy, S.; Iqbal, J. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2329-2363. b) Mallat, T.; Baiker, A. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3037-3058. c) Allen, S. E.; Walvoord, R. R.; Padilla-Salinas, R.; Kozlowski, M. C. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 6234-6458.

³³³ a) Bailey, P. S. *Chem. Rev.* **1958**, *58*, 925-1010. b) Van Ornum, S. G.; Champeau, R. M.; Pariza, R. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2990-3001.

³³⁴ a) Brennfürer, A.; Neumann, H.; Beller, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 4114-4133. b) Wu, X.-F.; Neumann, H.; Beller, M. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 1-35. c) Barnard, C. F. J. *Organometallics* **2008**, *27*, 5402-5422. d) Huang, C.-Y.; Doyle, A. G. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 8153-8198.

³³⁵ a) Braunstein, P.; Matt, D.; Nobel, D. *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 747-764. b) Sakakura, T.; Choi, J.-C.; Yasuda, H. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2365-2387. c) Arakawa, H.; Aresta, M.; Armor, J. N.; Barteau, M. A.; Beckman, E. J.; Bell, A. T.; Bercaw, J. E.; Creutz, C.; Dinjus, E.; Dixon, D. A.; Domen, K.; DuBois, D. L.; Eckert, J.; Fujita, E.; Gibson, D. H.; Goddard, W. A.; Goodman, D. W.; Keller, J.; Kubas, G. J.; Kung, H. H.; Lyons, J. E.; Manzer, L. E.; Marks, T. J.; Morokuma, K.; Nicholas, K. M.; Periana, R.; Que, L.; Rostrup-Nielson, J.; Sachtler, W. M. H.; Schmidt, L. D.; Sen, A.; Somorjai, G. A.; Stair, P. C.; Stults, B. R.; Tumas, W. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 953-996.

³³⁶ Irfan, M.; Glasnov, T. N.; Kappe, C. O. *ChemSusChem* **2011**, *4*, 300-316.

³³⁷ Irfan, M.; Glasnov, T. N.; Kappe, C. O. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 984-987.

³³⁸ Csajagi, C.; Borcsek, B.; Niesz, K.; Kovacs, I.; Szekelyhidi, Z.; Bajko, Z.; Urge, L.; Daevas, F. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1589-1592.

³³⁹ O'Brien, M.; Baxendale, I. R.; Ley, S. V. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1596-1598.

une grande perméabilité pour une grande variété de gaz (Figure 77). Après, le groupe de Ley a développé, en 2011, un réacteur ayant une membrane perméable au gaz dit «tube dans tube» pour la synthèse d'acides carboxyliques à partir de réactifs de Grignard³⁴⁰ et pour des hydrogénations homogènes et hétérogènes³⁴¹. Le réacteur est composé d'un tube de Téflon® AF-2400 à l'intérieur d'un tube de PTFE (polytétrafluoroéthylène). Cette configuration permet au mélange réactionnel de passer dans le tube intérieur (Téflon® AF-2400) pendant que le gaz remplit le tube extérieur en PTFE. Ainsi, le gaz diffuse de l'extérieur vers l'intérieur où se trouve le mélange réactionnel (Figure 78). Les réacteurs gaz-liquide présentent de nombreux avantages en flux continu. En effet, le mélange entre le gaz et le mélange réactionnel est efficace parce que l'aire de contact entre les deux est grande. De plus, un petit volume de gaz est utilisé dans le réacteur et ceci réduit les risques liés à l'utilisation de gaz tels que le H₂. Enfin, il est important de noter que les réactions qui utilisent ce réacteur sont à température pièce.

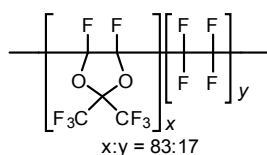


Figure 77. Structure du Téflon® AF-2400

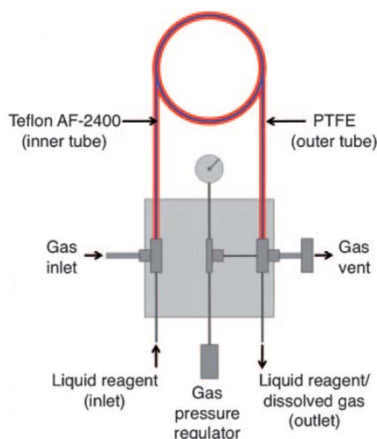


Figure 78. Représentation graphique du réacteur «tube dans tube» développé par Ley

³⁴⁰ Polyzos, A.; O'Brien, M.; Petersen, T. P.; Baxendale, I. R.; Ley, S. V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 1190-1198.

³⁴¹ O'Brien, M.; Taylor, N.; Polyzos, A.; Baxendale, I. R.; Ley, S. V. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 1250-1257.

En parallèle, le groupe de Leadbeater a testé un réacteur «tube dans tube» de la compagnie Vapourtec® pour des réactions d'alkoxycarbonylation catalysées au palladium³⁴² et pour des hydrogénations³⁴³. Ce réacteur est composé d'un tube de *PTFE* qui se trouve à l'intérieur d'un tube en acier inoxydable. Le gaz se déplace dans le tube de *PTFE* et le mélange réactionnel est entre ce dernier et le tube d'acier inoxydable. Dans cette configuration, le système présente trois avantages intéressants : le réacteur est robuste, il peut être chauffé et la température peut être mesurée à l'aide d'une sonde en contact avec le tube d'acier inoxydable (Figure 79). Aussi, puisque le tube extérieur du réacteur est fait d'acier inoxydable, il n'y a pas de perte de gaz. Dans ce réacteur, le mélange réactionnel et le gaz se rencontrent à contre-courant. Le gaz rentre par où le mélange réactionnel sort et vice-versa.

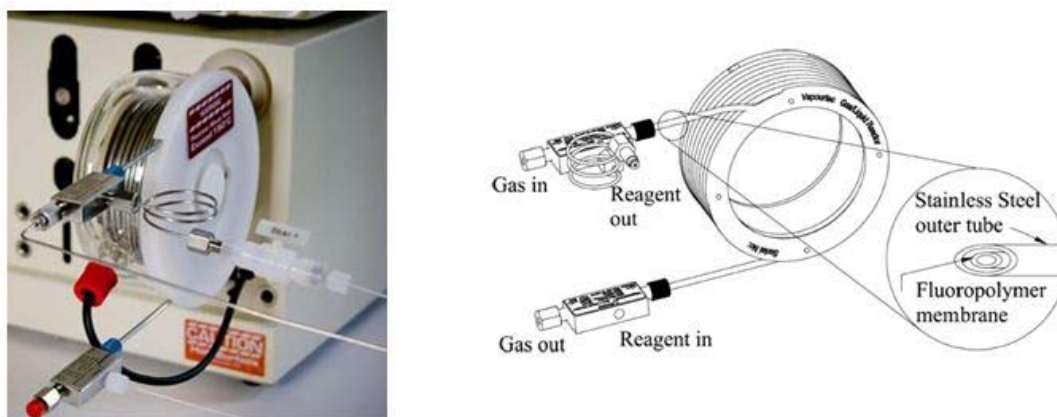


Figure 79. Représentation du réacteur «tube dans tube» utilisé par Leadbeater

Pour cette étude, le réacteur gaz-liquide utilisé sera le même que celui testé par Leadbeater. Le réacteur gaz-liquide servira à acheminer de manière continue l'oxygène au mélange réactionnel. Une bonbonne d'oxygène muni d'un manomètre sera directement branchée à l'entrée de gaz du réacteur. La pression d'oxygène est contrôlée à l'aide d'un manomètre. De plus, le système Vapourtec® indique si la pression de la réaction devient trop grande. Si tel est le cas, il est possible d'ouvrir le «robinet» de la sortie de gaz pour diminuer la pression du système. Par la suite, le mélange réactionnel passera par les réacteurs exposés à la lumière visible comme au chapitre 3. Un autre facteur technique doit être considéré avant de tester le nouveau montage expérimental, soit

³⁴² Mercadante, M. A.; Leadbeater, N. E. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 6575-6578.

³⁴³ Mercadante, M. A.; Kelly, C. B.; Lee, X.; Leadbeater, N. E. *Org. Proc. Res. Dev.* **2012**, *16*, 1064-1068.

l'augmentation significative de la pression totale du système par l'apport d'oxygène. Les débits qui ont donné de bon rendements jusqu'à ce point sont entre 0.05 et 0.08 mL/min (Tableau 24 et 25). À des débits aussi petits et avec une pression du système plus grande, le mélange réactionnel ne pourra pas adéquatement se déplacer dans l'appareil de flux continu. Pour éviter ce problème, des débits plus élevés doivent être employés, mais, en conséquence, le temps de résidence sera plus court. Afin de maintenir un temps de résidence adéquat avec des débits plus grands, il suffit de rajouter des bobines irradiées de lumière visible. Donc, le nouveau montage réactionnel est un réacteur gaz-liquide comprenant six bobines irradiées de lumière visible (Figure 80). Le nouveau montage a été testé pour s'assurer de la reproductibilité de la réaction de photocyclisation. Ainsi, les trois photocatalyseurs utilisés jusqu'à maintenant ont été testés de nouveau (Tableau 27).

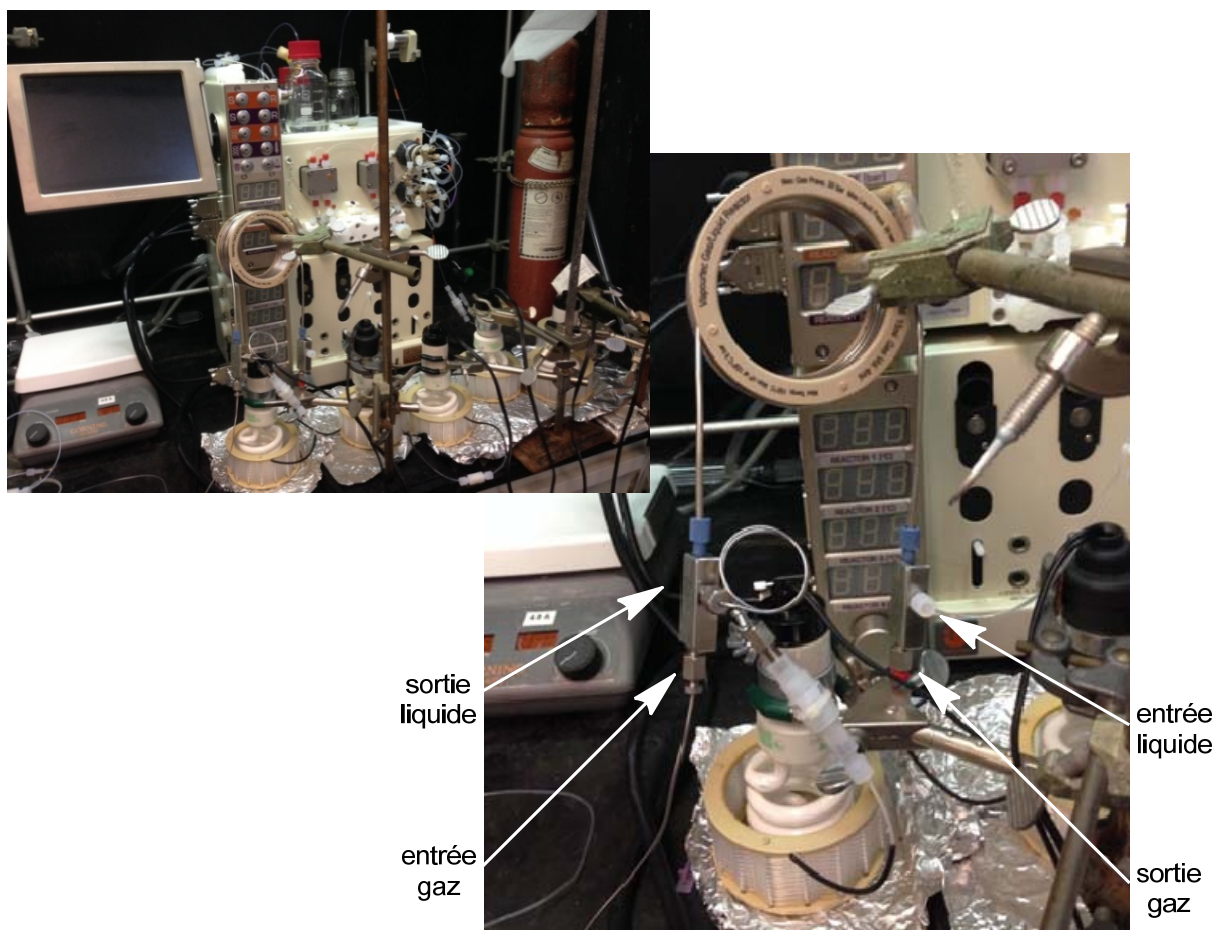
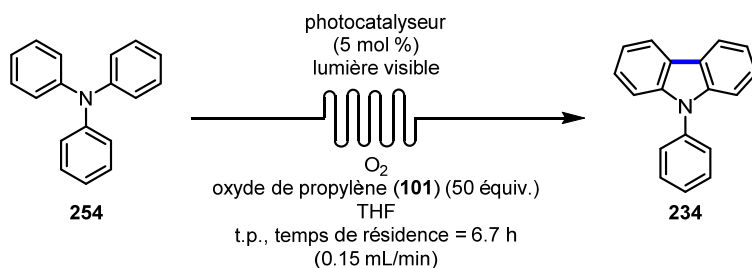


Figure 80. Montage expérimentale du flux continu Vapourtec® R4 avec le réacteur gaz-liquide complet (gauche) et rapproché (droite)

Tableau 27. Évaluation des photocatalyseurs dans la réaction de photocyclisation de la triphénylamine (**254**) avec le réacteur gaz-liquide



	photocatalyseur	Rendement / %	Produit de départ récupéré / %
Entrée 1	[Fe(bpy) ₃](NTf ₂) ₂ 389	37	54
Entrée 2	[Cu(Xanthphos)(dmp)](BF ₄) 147	34	8
Entrée 3	[Fe(phen) ₃](NTf ₂) ₂ 393	69	3

Dans ce nouveau système, le débit est de 0.15 mL/min et le temps de résidence est de 6.67 h avec les six réacteurs irradiés de lumière visible. À l'entrée 1, le photocatalyseur [Fe(bpy)₃](NTf₂)₂ **389** donne un rendement de 37% de **234** avec 54% de **254** récupéré. Le catalyseur de cuivre (I) [Cu(Xanthphos)(dmp)](BF₄) **147** est testé à l'entrée 2 et donne un rendement de 34% avec seulement 8% de **254** récupéré. Ce résultat indique que le photocatalyseur [Cu(Xanthphos)(dmp)](BF₄) **147** est plus efficace lorsque l'oxydant est l'iode pour la synthèse de **234** (voir section 3.4). À l'entrée 3, le photocatalyseur [Fe(phen)₃](NTf₂)₂ **393** donne un rendement de 69% de **234** avec 3% de **254** récupéré. Encore une fois, le photocatalyseur [Fe(phen)₃](NTf₂)₂ **393** est plus efficace pour la synthèse de phénylcarbazole **234** que le photocatalyseur [Fe(bpy)₃](NTf₂)₂ **389**. Malgré les ressemblances entre le ligand 2,2-bipyridine et 1,10-phénanthroline, le photocatalyseur [Fe(phen)₃](NTf₂)₂ **393** est plus facile à oxyder et plus difficile à réduire que [Fe(bpy)₃](NTf₂)₂ **389**³¹⁷. Lorsque le complexe de fer(II) **394** absorbe la lumière visible, il passe de l'état fondamental à l'état excité **395** par un transfert de charge métal-ligand (MLCT)³⁴⁴ (Figure 81). Ceci veut dire qu'un électron passe de l'atome de fer au ligand. Puisque le [Fe(phen)₃](NTf₂)₂ **393** est plus facile à oxyder, le ligand 1,10-phénanthroline **399** doit accepter plus facilement un électron que la 2,2-bipyridine **397**. En effet, lorsque la 1,10-phénanthroline est réduite à **400**, la présence de la jonction CH-CH entre les deux noyaux pyridyles augmente le nombre de structures de résonances possibles, donc une plus grande délocalisation de la charge et du spin comparativement à la 2,2-bipyridine réduite **398**. C'est à partir de **395** que le

³⁴⁴ Ito, T.; Tanaka, N. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1969**, *42*, 702-709.

complexe de fer(III) pourra donner un électron à l'espèce oxydante dans le milieu réactionnel, soit l'oxygène. Maintenant qu'il a été établi que le photocatalyseur $[\text{Fe}(\text{phen})_3](\text{NTf}_2)_2$ **393** est supérieur à $[\text{Fe}(\text{bpy})_3](\text{NTf}_2)_2$ **389**, il est primordial de s'assurer que la réaction de photocyclisation avec le réacteur gaz-liquide est reproductible. De plus, le débit doit être optimisé pour maximiser le rendement tout en ayant le débit le plus élevé possible (Tableau **28**).

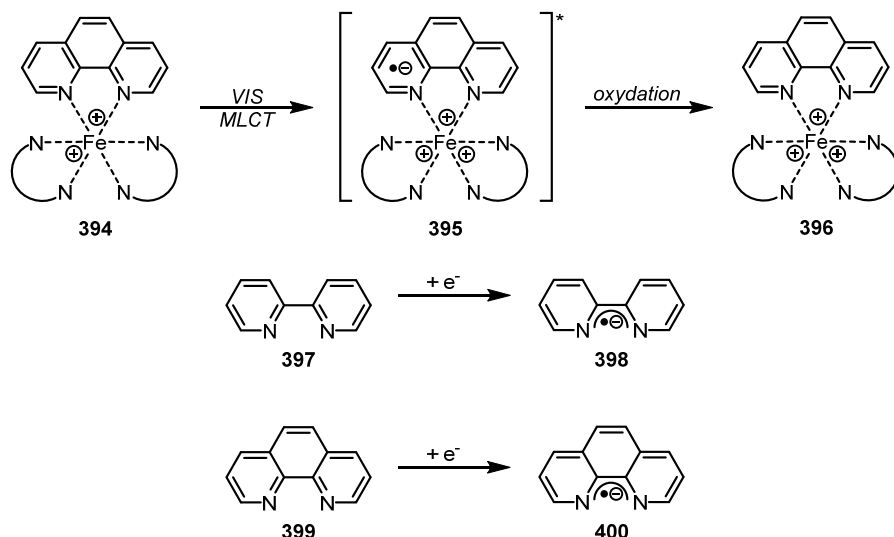
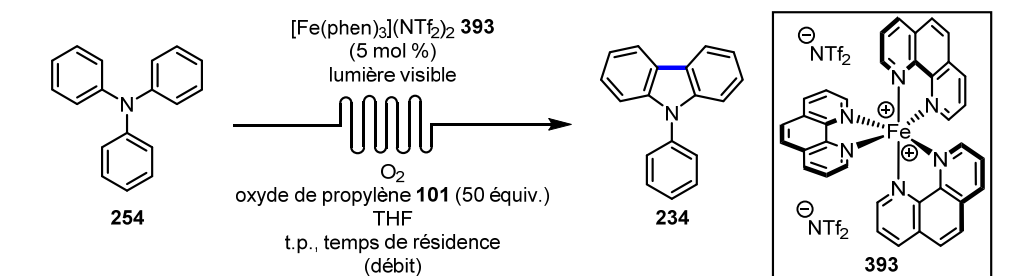


Figure 81. Réduction des ligands diamines 2,2'-bipyridine et 1,10-phénanthroline ainsi que l'oxydation du photocatalyseur $[\text{Fe}(\text{phen})_3]^{2+}$ **394** lors de l'absorption de la lumière visible

Tableau 28. Étude de débit du flux pour la réaction de photocyclisation de la triphénylamine (**254**) avec le photocatalyseur $[\text{Fe}(\text{phen})_3](\text{NTf}_2)_2$ **393** et le réacteur gaz-liquide

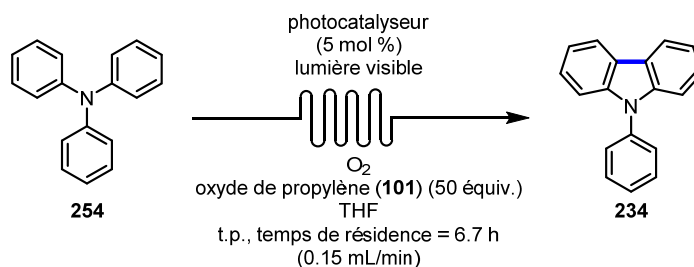


	temps de résidence / h	débit / mL·min ⁻¹	Rendement / %	Produit de départ récupéré / %
Entrée 1	6.7	0.15	74*	0*
Entrée 2	7.1	0.14	74*	0*
Entrée 3	7.7	0.13	74*	0*

*: moyenne de trois expériences

De l'entrée 1 à l'entrée 3, les trois débits utilisés donnent le même rendement de **234**, soit de 74%. Ainsi, le débit choisi pour ce système est de 0.15 mL/min. Il faut noter que chaque résultat du Tableau **28** représente une moyenne entre le plus faible et le plus haut rendement obtenu de trois expériences. Ainsi, le problème de reproductibilité est résolu par l'utilisation du réacteur gaz-liquide. Avec ce nouveau système plus fiable et reproductible, tous les paramètres de la réaction de photocyclisation avec le réacteur gaz-liquide ont été de nouveau réévalués. Tout d'abord, le photocatalyseur $[\text{Fe}(\text{phen})_3](\text{NTf}_2)_2$ **393** est comparé aux autres photocatalyseurs disponibles pour démontrer son efficacité pour la synthèse de 9-phénylcarbazole (**234**) (Tableau **29**).

Tableau 29. Comparaison de divers photocatalyseurs dans la réaction de photocyclisation de la triphénylamine (**254**) avec le réacteur gaz-liquide



	Photocatalyseur	Rendement / %	Produit de départ récupéré / %
Entrée 1	$[\text{Fe}(\text{phen})_3](\text{NTf}_2)_2$ 393	74	0
Entrée 2	$[\text{Fe}(\text{bpy})_3](\text{NTf}_2)_2$ 389	37	54
Entrée 3	$[\text{Fe}(\text{MeOBPY})_3](\text{NTf}_2)_2$ 390	28	65
Entrée 4	$[\text{Fe}(\text{BBBPY})_3](\text{NTf}_2)_2$ 391	25	45
Entrée 5	$[\text{Cu}(\text{Xantphos})(\text{dmp})](\text{BF}_4)$ 147	34	8
Entrée 6	$[\text{Ru}(\text{bpy})_3](\text{PF}_6)_2$ 137	46	30
Entrée 7	éosine Y (60)	26	54

À l'entrée 1, le rendement de 9-phénylcarbazole (**234**) de 74% obtenu avec le photocatalyseur $[\text{Fe}(\text{phen})_3](\text{NTf}_2)_2$ **393** est la référence pour comparer les autres photocatalyseurs. À l'entrée 2, lorsque le ligand 1,10-phénanthroline est remplacé par la 2,2'-bipyridine, le rendement chute à 34% avec 54% de produit de départ récupéré. Si le ligand bipyridine est substitué aux positions 4,4' par des groupements méthoxy, le rendement est de 28% avec 65% de produit de départ récupéré à l'entrée 3. De la même façon, à l'entrée 4, lorsque le ligand bipyridine est substitué aux positions 4,4' par des

groupements *tert*-butyle, le rendement est de 25% avec 45% de produit de départ récupéré. Le groupement méthoxy enrichit grandement le cycle aromatique par résonance alors que le *tert*-butyle le fait plutôt par effet inductif. Malgré cet enrichissement électronique, le rendement diminue par rapport au ligand bipyridine non-substitué et ces résultats sont conséquents avec l'explication fournie à la Figure **81**. Par conséquent, le meilleur ligand diamine pour le fer (II) est la 1,10-phénanthroline. Si le $[\text{Fe}(\text{phen})_3](\text{NTf}_2)_2$ **393** est comparé au photocatalyseur utilisé au chapitre précédent, soit le $[\text{Cu}(\text{Xanthphos})(\text{dmp})](\text{BF}_4)$ **147** à l'entrée 5, le rendement est de 34% avec 8% de produit de départ récupéré. À l'entrée 6, le photocatalyseur $[\text{Ru}(\text{bpy})_3](\text{PF}_2)_2$ **137**, qui est couramment utilisé dans les réactions photorédox, donne un rendement de 46% avec 30% de produit de départ récupéré. Il y a seulement le photocatalyseur $[\text{Fe}(\text{phen})_3](\text{NTf}_2)_2$ **393** qui est plus efficace que le photocatalyseur de $[\text{Ru}(\text{bpy})_3](\text{PF}_2)_2$ **137** pour former du 9-phénylcarbazole (**234**) avec l'oxygène comme oxydant. Pour compléter la comparaison au photocatalyseur $[\text{Fe}(\text{phen})_3](\text{NTf}_2)_2$ **393**, l'éosine Y (**60**), un photocatalyseur organique utilisé dans la littérature, est aussi testé dans la réaction. À l'entrée 7, l'éosin Y (**60**) donne 26% de rendement avec 54% de produit de départ récupéré. Manifestement, le photocatalyseur $[\text{Fe}(\text{phen})_3](\text{NTf}_2)_2$ **393** est le plus efficace des photocatalyseurs disponibles avec l'oxygène comme oxydant pour la synthèse de 9-phénylcarbazole (**234**). Les prochains paramètres de la réaction de photocyclisation avec le réacteur gaz-liquide à être évalués sont le temps de résidence et la concentration. Le temps de résidence doit être le plus petit possible pour avoir un système efficace et intéressant. Pour ce qui est de la concentration, elle a toujours été maintenue à 5×10^{-3} M dans les réactions de photocyclisation. C'est une concentration assez faible. Dans cette optique, la réaction devrait être plus efficace s'il était possible d'augmenter la concentration pour minimiser la quantité de solvant de la réaction (Tableau **30**).

Tableau 30. Étude du temps de résidence et de la concentration de l'amine dans la photocyclisation de la triphénylamine (**254**) avec le réacteur gaz-liquide

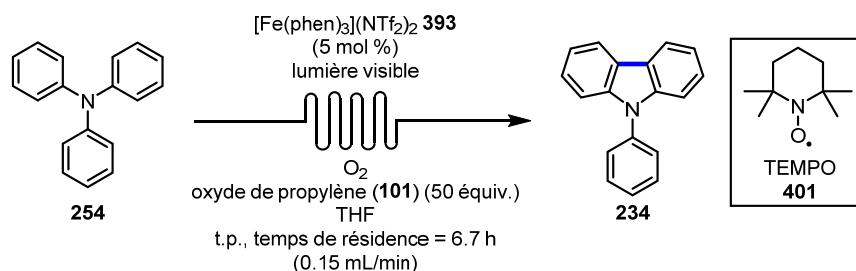
	Conditions réactionnelles	Rendement / %	Produit de départ récupéré / %
Entrée 1	Inchangée	74	0
Entrée 2	5.5 h (0.17 mL/min)	89	0
Entrée 3	5.0 h (0.20 mL/min)	72	5
Entrée 4	[7.5X10 ⁻³ M]	93	0
Entrée 5	[1.0X10 ⁻² M]	77	6
Entrée 6	5.5 h (0.17 mL/min); [7.5X10 ⁻³ M]	84	7

Au Tableau 30, le temps de résidence est évalué en premier. À l'entrée 1, le rendement de 74% est la référence pour comparer avec les autres résultats avec un temps de résidence de 6.7 h. À l'entrée 2, le temps de résidence est diminué à 5.5 h et le rendement augmente à 89%. À l'entrée 3, si le temps de résidence est encore diminué à 5.0 h, le rendement diminue à 72% et du produit de départ est récupéré à 5%. Ceci indique qu'un temps de résidence de 5.0 h est trop court pour que le produit de départ soit complètement consommé. Ce faisant, les temps de résidence de 6.7 h et de 5.5 h sont appropriés pour la réaction de photocyclisation. Ensuite, l'influence de la concentration est évaluée. Si la concentration est augmentée de 5×10^{-3} M à 7.5×10^{-3} M, à l'entrée 4, le rendement passe de 81% à 93%. Ceci veut dire qu'en augmentant 1.5 fois la concentration, le rendement augmente de 12%. À l'entrée 5, la concentration est augmentée par un facteur de deux et le rendement diminue à 77% avec 6% de produit de départ récupéré. Il est possible qu'à une concentration plus élevée que 1×10^{-2} M, il y ait désactivation des espèces photoexcitées par un processus bimoléculaire³⁴⁵. Par exemple, à une concentration de 1×10^{-2} M, le photocatalyseur à son état excité est plus susceptible d'entrer en collision avec une molécule de triarylamine pour être désactivé et ramené à son état fondamental. Pour finir l'évaluation de ces deux paramètres, à l'entrée 6, une réaction de photocyclisation ayant un

³⁴⁵ Arnold, D. R. *Photochemistry: an introduction*, 1974, Ed.; Academic Press, New York; pp 1-32.

temps de résidence de 5.5 h a été fait à une concentration de 7.5×10^{-3} M. Le 9-phénylcarbazole (**236**) est obtenu à 84% avec 7% de produit de départ récupéré. La modification simultanée de ces deux paramètres donne un résultat plus faible que ceux de l'entrée 2 et 4 mais supérieur au résultat de l'entrée 1. Donc, à partir de ces résultats, les valeurs pour le temps de résidence et la concentration sont conservées pour la suite de l'étude. Pour finir l'étude, des réactions contrôles ont été effectuées, d'une part pour s'assurer de l'utilité de chaque composante de la réaction de photocyclisation et d'autre part pour obtenir des informations sur le mécanisme de la réaction (Tableau 31).

Tableau 31. Réactions contrôles de la réaction de photocyclisation de la triphénylamine (**257**) avec le réacteur gaz-liquide



	Conditions réactionnelles	Rendement / %	Produit de départ récupéré / %
Entrée 1	Inchangée	74	0
Entrée 2	Pas de lumière; 72 h*	0	90
Entrée 3	6.7 h; reflux*	0	80
Entrée 4	Pas de photocatalyseur	13	65
Entrée 5	Pas d'oxyde de propylène (101)	91	0
Entrée 6	+ TEMPO 401 (2 équiv.)	46	16

*: réactions faites dans un ballon

À l'entrée 2, la réaction est effectuée sans lumière visible pour s'assurer qu'il s'agit d'un processus photochimique qui a lieu dans la réaction. De plus, afin de prouver cet aspect de la réaction, elle a été faite dans un ballon, et non dans le système en flux continu, pendant 72 heures. Ainsi, à l'entrée 2, 90% de produit de départ est récupéré. Aucune trace du produit désiré n'a été observée. Ceci est une indication claire que la lumière visible est nécessaire pour produire du 9-phénylcarbazole (**234**). Cependant, ce résultat n'indique définitivement pas qu'il s'agit d'un processus photochimique dans la réaction. En effet, il pourrait s'agir d'un processus thermique qui permet de produire le 9-

phénylcarbazole (**234**). Afin d'éliminer cette possibilité, la réaction a été chauffée à reflux en absence de lumière pendant 6.7 h. À l'entrée 3, 80% de produit de départ est récupéré. À partir de ce résultat, l'activation thermique du photocatalyseur est écartée et la réaction est réellement photochimique. Par la suite, à l'entrée 4, le photocatalyseur est enlevé de la réaction et 13% de rendement est obtenu avec 65% de produit de départ. Le catalyseur est essentiel puisque le rendement est environ six fois plus petit qu'en présence de ce dernier. Néanmoins, il y a quand même production de 9-phénylcarbazole (**234**). Ceci indique que la lumière et l'oxygène peuvent produire du 9-phénylcarbazole (**234**) en l'absence du photocatalyseur de fer (II). Toutefois, ces deux éléments de la réaction ne sont pas assez efficaces pour générer une quantité intéressante de 9-phénylcarbazole (**234**). Il faudrait consacrer plus de temps pour déterminer si un système O₂/lumière visible pourrait être éventuellement efficace pour la synthèse de carbazoles. Le dernier élément qui n'a jamais été étudié est l'utilité de l'oxyde de propylène. En effet, au début du développement de cette réaction catalysée au fer (II), les mêmes conditions développées avec le catalyseur [Cu(Xanthphos)(dmp)](BF₄) **147** ont été réutilisées. Lorsque le [Cu(Xanthphos)(dmp)](BF₄) **147** est le photocatalyseur de la réaction, l'iode est l'oxydant qui l'accompagne. Ainsi, le propylène d'oxyde réagit avec le HI qui est généré lors de la réaction de photocyclisation. Dans le nouveau système photochimique, c'est l'oxygène qui est l'oxydant. Il est très plausible que le sous-produit de l'oxygène soit l'eau ou le peroxyde d'hydrogène et ceux-ci ne sont pas aussi acides que le HI. Ainsi, il est possible que l'oxyde de propylène soit superflu dans la réaction. À l'entrée 5, sans l'oxyde de propylène (**101**), le rendement est 91% pour le 9-phénylcarbazole (**234**). Ceci représente une augmentation de 10% par rapport aux conditions optimales de l'entrée 1. Ce résultat appuie l'hypothèse que l'oxyde de propylène (**101**) n'est pas nécessaire lorsque l'oxydant est l'oxygène. Finalement, à l'entrée 6, deux équivalents de TEMPO **401** ont été ajoutés à la réaction pour essayer de piéger un radical formé dans la réaction de photocyclisation. Le rendement obtenu est de 46% avec 16% de produit de départ. La présence de TEMPO **401** a partiellement inhibé la réaction puisque du produit de départ est récupéré. De plus, aucun adduit contenant le fragment 2,2,6,6-tétraméthyl-1-pipéridinyloxy n'a été isolé. Ceci complète donc l'étude de la réaction avec le photocatalyseur [Fe(phen)₃](NTf₂)₂ **393**.

L'étude effectuée précédemment a démontré que l'utilisation du photocatalyseur [Fe(phen)₃](NTf₂)₂ **393** avec l'oxygène comme oxydant est efficace pour la synthèse de phénylcarbazole **234**. Il serait intéressant de proposer un mécanisme pour cette réaction en se basant sur le mécanisme avec le photocatalyseur [Cu(Xanthphos)(dmp)](BF₄) **147** (Figure **57**). Pour

commencer, le photocatalyseur de fer (II) absorbe de la lumière pour atteindre son état excité (Figure 82). Cet état lui permet d'être oxydé de fer (II) à fer (III) par l'oxygène à l'état triplet³⁴⁶ pour générer un ion superoxyde $O_2^{\cdot-}$ ³⁴⁷. Le photocatalyseur à l'état d'oxydation (III) est un bon oxydant³⁴⁸ et il peut oxyder la triphénylamine (254) pour générer le cation radical 295a. Le radical de 295a peut être délocalisé dans les trois noyaux aromatiques, soit 295b et 295c. Par la suite, l'étape de cyclisation génère l'espèce 297 par le nouveau lien carbone-carbone. Puis, l'étape suivante est l'oxydation de 297 par l'arrachement d'un atome d'hydrogène par $O_2^{\cdot-}$ pour former l'espèce 402. L'étape d'aromatisation se fait par une déprotonation de 402 par HO_2^- et génère le produit final 234. Enfin, il faut noter que l'étape d'oxydation peut précéder l'étape d'aromatisation.

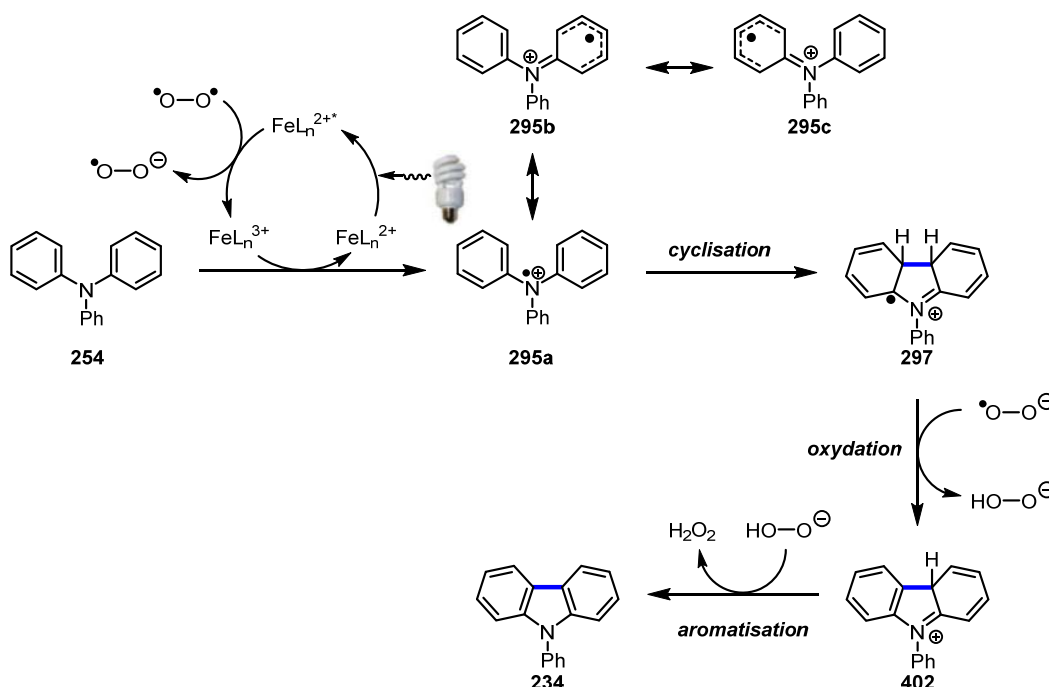


Figure 82. Mécanisme proposé de la réaction avec le photocatalyseur $[Fe(phen)_3](NTf_2)_2$ 393

Étant donné qu'il n'y a pas suffisamment d'évidences pour appuyer le mécanisme proposé à la Figure 82 et que certaines étapes ou que certains réactifs peuvent avoir différentes fonctions, une variante du mécanisme est proposée à la Figure 83. Dans ce mécanisme, l'espèce 297 oxyde le photocatalyseur de fer(II) à l'état excité et génère le zwitterion 403. De plus, il y a un autre cycle

³⁴⁶ Foote, C. S. *Acc. Chem. Res.* **1968**, *1*, 104-110.

³⁴⁷ Kearns, D. R. *Chem. Rev.* **1971**, *71*, 395-427.

³⁴⁸ a) Grodkowski, J.; Neta, P.; Schlesener, C. J.; Kochi, J. K. *J. Phys. Chem.* **1985**, *89*, 4373-4378. b) Schmid, R.; Kirchner, K.; Dickert, F. L. *Inorg. Chem.* **1988**, *27*, 1530-1536.

catalytique faisant intervenir **254** pour générer de nouveau le photocatalyseur de fer(II) à partir du fer (III). À partir du zwitterion **403**, un déplacement d'hydrure est possible pour neutraliser la molécule et générer l'espèce dihydro **404**. Ce type de réactivité est connu dans la réaction de photocyclisation utilisant la lumière UV²⁹⁴. La dernière étape sera encore l'aromatisation pour générer le produit final **234**. Dans ce cas, deux équivalents de superoxyde O_2^- sont nécessaires à la dernière étape. Finalement, lorsque tout le produit de départ est consommé, le photocatalyseur à l'état d'oxydation (III) ne peut plus être réduit à l'état d'oxydation (II). Il est possible d'observer ce fait puisque le mélange réactionnel final a une teinte bleu-mauve foncé et cette couleur est caractéristique dans le cas du $[Fe(phen)_3]^{3+}$ ³⁴⁹. Après l'optimisation ainsi que plusieurs mécanismes proposés, il faut tester divers substrats pour déterminer l'étendue de la réaction de photocyclisation avec le nouveau système $[Fe(phen)_3](NTf_2)_2$ **393**/ O_2 . La prochaine section portera sur les divers substrats testés avec le photocatalyseur $[Fe(phen)_3](NTf_2)_2$ **393**.

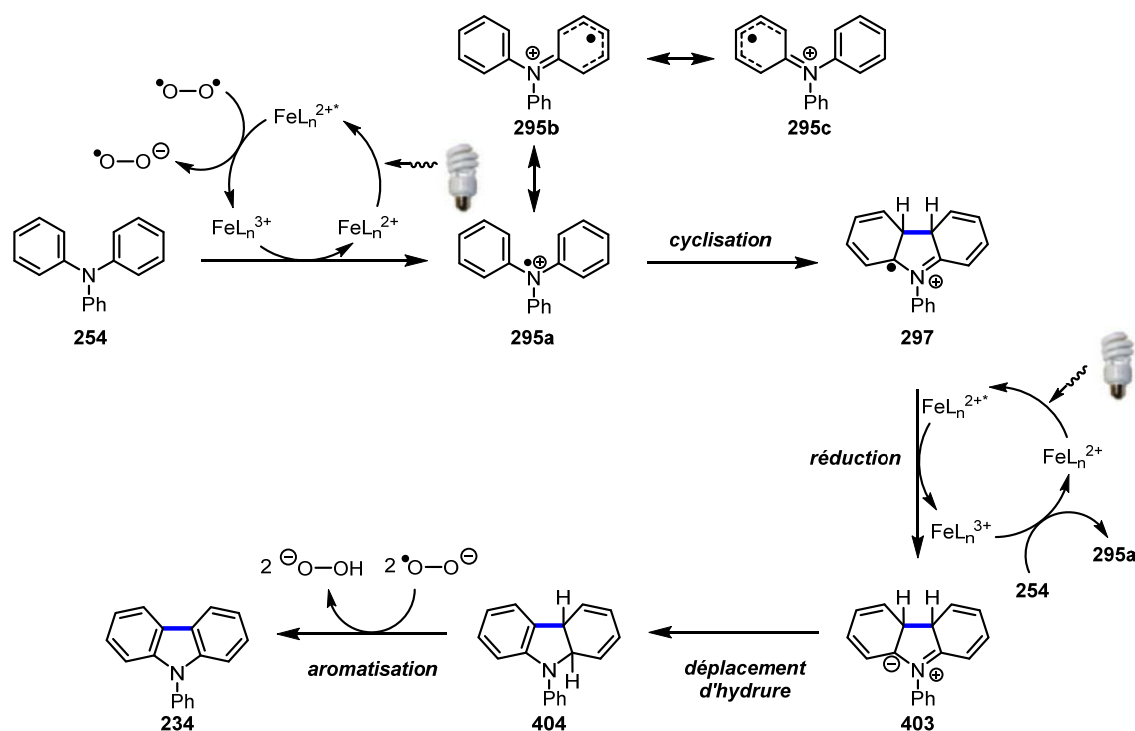


Figure 83. Mécanisme alternatif proposé de la réaction avec le photocatalyseur $[Fe(phen)_3](NTf_2)_2$ **393**

³⁴⁹ Beller, G.; Lente, G.; Fabian, I. *Inorg. Chem.* **2010**, *49*, 3968-3970.

5.5 Étendue de la réaction de photocyclisation avec le système $[\text{Fe}(\text{phen})_3](\text{NTf}_2)_2$ **405**/ O_2

Grâce au succès obtenu avec le système $[\text{Fe}(\text{phen})_3](\text{NTf}_2)_2$ **393**/ O_2 pour la synthèse du 9-phénylcarbazole (**234**), il faut déterminer l'étendue de ce système en testant d'autres substrats. D'un point de vue synthétique, l'utilisation de la *N*-benzyl-*N*-phénylaniline (**405**) pour la synthèse de carbazoles comporte plusieurs avantages. D'une part, la formation de carbazoles à partir de triarylamines est une limite de la méthodologie puisque les carbazoles obtenus incluent seulement des *N*-arylcarbazoles. D'autre part, la déprotection subséquente du 9-benzylcarbazole (**225**) donnerait accès au carbazole (**171**) (Figure **84**). Dès lors, une fonctionnalisation subséquente du carbazole (**171**) serait possible au niveau du lien N-H. Donc, la présence du groupement benzyle agirait comme groupement protecteur et une plus grande variété de dérivés de carbazoles serait accessible. Toutefois, la position en α de la *N*-benzyl-*N*-phénylaniline (**405**) est susceptible de se faire oxyder en présence d'oxygène³⁵⁰. Il est proposé que, suite à l'oxydation du dérivé benzyle **406** par le photocatalyseur à l'état excité ou l'oxygène, le cation radical **407** est déprotoné pour générer l'iminium **408**. Ce dernier peut être hydrolysé par l'eau pour former la diphenylamine (**250**) (Figure **85**).

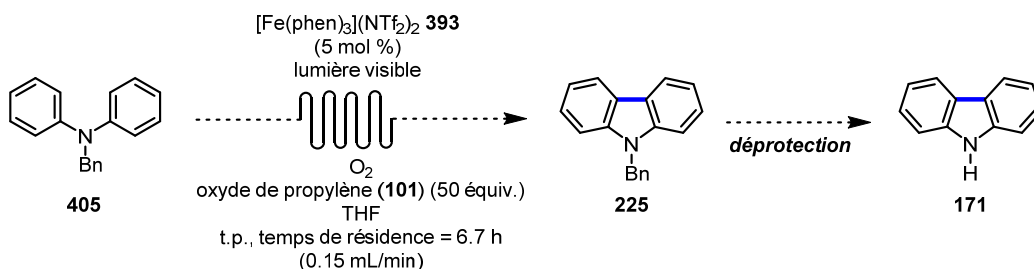


Figure 84. Utilisation de la *N*-benzyl-*N*-phénylaniline (**405**) pour l'évaluation du système $[\text{Fe}(\text{phen})_3](\text{NTf}_2)_2$ **393**/ O_2 pour la synthèse de carbazole (**171**)

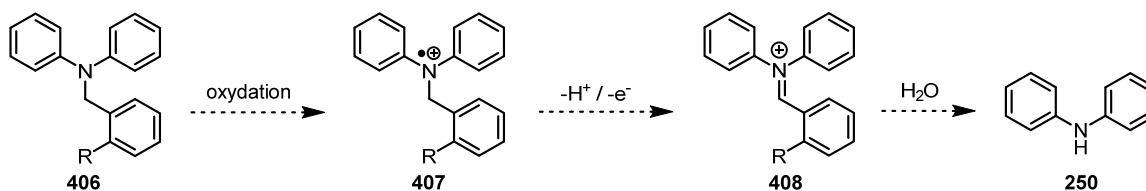


Figure 85. Mécanisme proposé de la décomposition du dérivé benzylédiphenylamine **406**

³⁵⁰ Ripper, J. A.; Tiekink, E. R. T.; Scammells, P. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 443-445.

À partir de ce mécanisme, il est proposé de substituer la position *ortho* du noyau aromatique du groupement benzyle. Plusieurs dérivés benzyles de la diphenylamine devront être synthétisés pour trouver celui qui réagira le mieux dans le système $[\text{Fe}(\text{phen})_3](\text{NTf}_2)_2$ **393**/ O_2 . D'une part, l'effet électronique du substituant R pourra moduler le pK_a du proton benzylique par la délocalisation d'électrons σ et π dans le noyau aromatique et minimiser la déprotonation. D'autre part, l'effet stérique changera l'environnement spatial autour de la position benzylique et ceci pourrait minimiser la déprotonation au site benzylique ainsi que l'étape d'hydrolyse. La constante de substituant σ dérivée de l'équation de Hammett³⁵¹ sera utilisée comme paramètre³⁵² pour comparer l'effet électronique des différents substituants R. Ces valeurs sont disponibles pour les substituants en position *mé*ta (σ_m) et *para* (σ_p). Bien que les substituants des dérivés benzyles de la diphenylamine soient en position *ortho*, il est tout de même possible d'utiliser les valeurs de σ_p pour la position *ortho*. Ces valeurs seront utilisées dans le sens qu'elles reflètent l'effet électronique d'un substituant dans un noyau aromatique dérivé du benzène. La *valeur A* sera utilisée pour illustrer l'effet stérique. Cette valeur en kcal/mol provient de la différence d'énergie mesurée entre les deux conformations d'un cyclohexane mono-substitué³⁵³. Il faut préciser que cette valeur ne reflète pas la grosseur du substituant mais bien son effet stérique. Ce faisant, elle sera utilisée pour évaluer l'effet stérique des différents substituants R en *ortho* du groupement benzyle. Aussi, il est important de souligner qu'autant les constantes de Hammett que la *valeur A* seront utilisées de manière qualitative. Ainsi, la prochaine section portera sur la synthèse de dérivés benzyles de la diphenylamine.

³⁵¹ Hansch, C.; Leo, A.; Taft, R. W. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 165-195.

³⁵² D'autres paramètres et constantes existent pour quantifier la délocalisation d'électrons σ et π dans les dérivés du benzène: Krygowski, T. M.; Stepien, B. T. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3482-3512.

³⁵³ Eliel, E. L. Wilen, S. H. *Stéréochimie des composés organiques* 1996, France, Lavoisier company pp. 708-709.

5.6 Synthèse des dérivés benzyles de la diphenylamine

Comme il a été dit à la section précédente, plusieurs dérivés benzyles ayant une substitution à la position *ortho* **406** seront synthétisés. Pour synthétiser ce type de substrats, la façon la plus directe d'accéder à ces motifs est l'alkylation de la diphenylamine (**250**) en utilisant des halogénures de benzyle **409** (Figure **86**). La *N*-(2-méthylbenzyl)-*N*-phénylaniline (**411**) est synthétisée à partir de la diphenylamine (**250**) et du bromure de 2-méthylbenzyle (**410**) et donne 11% de rendement. La ressemblance de polarité entre le produit final et le produit de départ rend la purification très laborieuse. De la même façon, la *N*-(2-chlorobenzyl)-*N*-phénylaniline (**413**) est synthétisée à partir de **250** et du chlorure de 2-chlorobenzyle (**412**) en présence d'une quantité catalytique de KI. Le rendement obtenu de **413** est de 46% et la réaction est caractérisée par le même problème de purification que la réaction précédente (Schéma **81**).

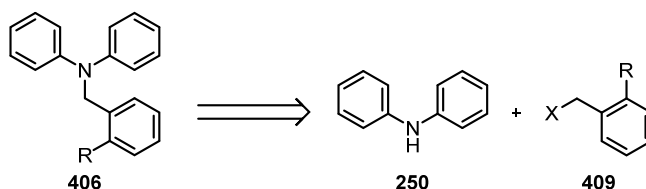


Figure **86**. Formation des dérivés benzyles par alkylation de la diphenylamine

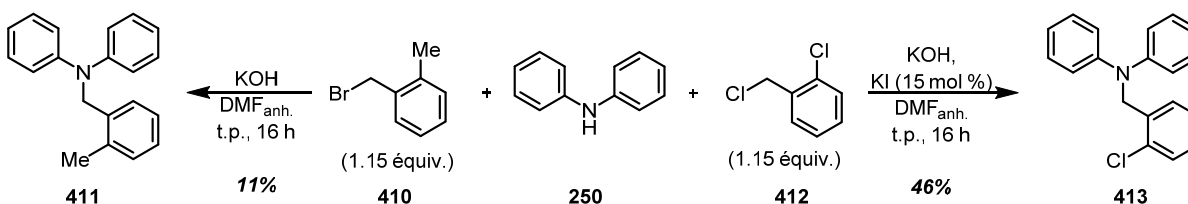


Schéma **81**. Synthèse de la *N*-(2-méthylbenzyl)-*N*-phénylaniline (**411**) et de la *N*-(2-chlorobenzyl)-*N*-phénylaniline (**413**) par alkylation d'halogénures de benzyle

En constatant que les rendements précédents sont faibles, une autre approche est possible pour générer les dérivés benzyles; les dérivés benzyles **406** seraient obtenus par la réduction de l'amide correspondant **414** et ce dernier proviendrait de la réaction entre un chlorure d'acyle **415** et la diphenylamine (**250**) (Figure **87**). La première étape consiste à synthétiser les amides qui seront

réduits par la suite pour obtenir les dérivés benzyles correspondants. Afin de synthétiser les amides, le chlorure d'acyle doit préalablement avoir été formé *in situ* (Tableau 32).

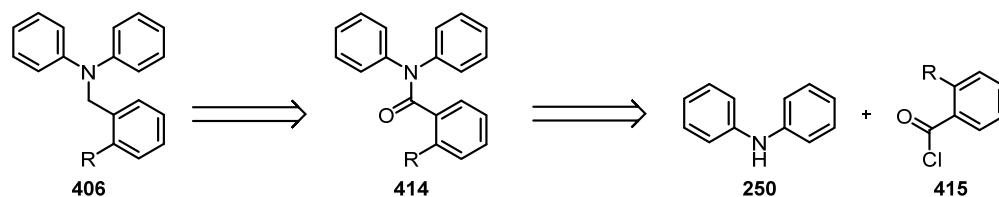


Figure 87. Formation des dérivés benzyles par amidation de la diphenylamine suivie d'une réduction

Tableau 32. Formation d'amides par une réaction d'acylation entre la diphenylamine (250) et le dérivé chlorure de benzoyle généré *in situ*

The reaction scheme shows the synthesis of amides from diphenylamine (250) and acyl chlorides generated in situ from carboxylic acids and SOCl₂. The carboxylic acid (1.00 équiv) reacts with SOCl₂ under reflux for 16 h to form an acyl chloride. This acyl chloride then reacts with diphenylamine (0.90 équiv) in the presence of Et₃N in DCM_{anh.} at 0 °C to room temperature for 16 h to form the amide product.

	Produit de départ	Produit	Rendement
Entrée 1			69%
Entrée 2			45%
Entrée 3			57%
Entrée 4			24%

En général, la procédure de formation d'amides utilisés au Tableau 32 donne des rendements de moyens à bons (24-69%) et la purification est beaucoup plus facile puisque les différents réactifs ont des polarités très différentes. Une fois tous ces amides obtenus, la prochaine étape consiste à réduire l'amide à l'amine benzylique correspondante en utilisant le $\text{BH}_3 \cdot \text{DMS}$ comme agent réducteur (Tableau 33).

Tableau 33. Formation d'amine benzylique par une réaction de réduction de l'amide correspondant.

	Produit de départ	Produit	Rendement
Entrée 1	 417	 424	63%
Entrée 2	 419	 425	50%
Entrée 3	 421	 426	60%
Entrée 4	 423	 427	95%

En somme, ces divers dérivés benzylés de la diphenylamine sont obtenus avec des rendements de moyens à très bons (50-95%). Pour continuer, les dérivés benzylés de la diphenylamine sont testés dans les conditions de photocyclisation avec le système $[\text{Fe}(\text{phen})_3](\text{NTf}_2)_2$ 393/ O_2 pour un temps de résidence de 6.7 h (Tableau 34).

Tableau 34. Évaluation des dérivés benzyles de la diphenylamine dans la réaction de photocyclisation avec le système $[\text{Fe}(\text{phen})_3](\text{NTf}_2)_2$ **393**/ O_2 .

	R	Produit	Rendement / %	Produit de départ récupéré / %
Entrée 1	H	428	20	0
Entrée 2	Me	429	47	0
Entrée 3	OMe	430	21	21
Entrée 4	Cl	431	0	0
Entrée 5	Br	432	0	30
Entrée 6	I	433	<5	0
Entrée 7	NO ₂	434	0	0

À l'entrée 1, la *N*-benzyl-*N*-phénylaniline (**405**) donne un rendement de 20% du 9-benzylcarbazole (**428**). À l'entrée 2, la *N*-(2-méthylbenzyl)-*N*-phénylaniline (**411**) donne un rendement de 47% de 9-(2-méthylbenzyl)-carbazole (**429**). Le substituant méthyle augmente faiblement la densité électronique du noyau aromatique par effet inductif et l'encombrement stérique à la position benzylique. En effet, la contribution électronique du groupement méthyle est de $\sigma_p = -0.17$. Pour ce qui est de l'effet stérique, un groupement méthyle a une *valeur A* de 1.70 kcal/mol. Le remplacement d'un hydrogène par un groupement méthyle augmente d'environ deux fois et demie le rendement du carbazole formé. Puisque l'effet électronique du groupement méthyle est faible, c'est plutôt l'effet stérique qui encombre la position benzylique qui a un impact positif sur le rendement de la réaction de photocyclisation. À l'entrée 3, la *N*-(2-méthoxybenzyl)-*N*-phénylaniline (**424**) donne un rendement de 21% de 9-(2-méthoxybenzyl)-carbazole (**430**). Le substituant méthoxy augmente la densité électronique du noyau aromatique par effet de résonance et par l'encombrement stérique à la position benzylique. En effet, la contribution électronique du groupement méthoxy est de $\sigma_p = -0.27$. Pour ce qui est de l'effet stérique, un groupement méthoxy a une *valeur A* de 0.60 kcal/mol, ce qui est presque trois fois plus petit que celui d'un groupement méthyle. Le rendement est deux fois plus petit

avec le groupement méthoxy qu'avec le groupement méthyle. De l'entrée 4 à 7, aucun produit désiré n'est obtenu à la fin de la réaction sauf dans le cas de la *N*-(2-iodobenzyl)-*N*-phénylaniline (**426**) où des traces de produit ont été observées, soit moins de 5% (entrée 6). Par ailleurs, il y a seulement la *N*-(2-bromobenzyl)-*N*-phénylaniline (**425**) où du produit de départ est récupéré, soit 30% (entrée 5). Ainsi, lorsque le groupe R des dérivés benzyles de la diphenylamine est un halogène ou un groupement nitro, la formation du carbazole correspondant n'est pas observée. Ceci semble indiquer que l'effet électronique attracteur du groupe R a un impact important dans l'issue de la réaction de photocyclisation. En effet, l'effet électronique σ_p du chlore, du brome, de l'iode et du nitro est de 0.23, de 0.23, de 0.18 et de 0.78 respectivement. Par conséquent, les groupements électroattracteurs par effet inductif ou par résonance défavorisent la formation du carbazole correspondant. De plus, la variation de l'effet stérique dans le cas des halogènes ne semble pas influencer puisque cette valeur est de 0.43 kcal/mol pour le chlore, de 0.38 kcal/mol pour le brome et de 0.43 kcal/mol pour l'iode. Dans le cas de la *N*-(2-nitrobenzyl)-*N*-phénylaniline (**427**), son effet stérique est de 1.13 kcal/mol, soit une fois et demie plus petit que celui du groupement méthyle et une fois et demie plus grand que celui du chlore. En se basant sur l'effet stérique du groupement nitro, il devrait y avoir la formation d'un minimum de produit désiré selon les résultats précédents mais l'effet électronique. Pourtant, ni le produit de départ ni le produit désiré ne sont isolés à la fin de la réaction. L'absence de produit désiré peut être expliquée par le fait que le groupement nitro peut désactiver le photocatalyseur par un transfert d'énergie où le nitro est l'accepteur³⁵⁴ et le photocatalyseur est le donneur. Aussi, ce transfert d'énergie peut mener le groupement nitro à l'état excité **436** celui-ci sera en mesure d'abstraire un hydrogène de la position benzylique (Figure **88**)³⁵⁵. L'espèce diradicalaire **437** a une forme de résonance **438** où l'oxygène négatif va attaquer le carbone benzylique pour former un cycle à cinq **439**. Le lien N-O est clivé pour générer le nitroso **441** suite à un transfert de proton intramoléculaire de **440**. Enfin, l'alcool de **441** forme un carbonyle protoné **442** en expulsant l'anion de la diphenylamine **443**. Un transfert de proton donne la diphenylamine (**250**) et l'aldéhyde correspondant **444**. Cependant, il est possible que du 9-(2-nitrobenzyl)-carbazole (**434**) soit formé dans le mélange réactionnel et que le clivage du groupement 2-nitrobenzyle ait lieu par après.

³⁵⁴ Barltrop, J. A.; Coyle, J. D. *Excited States In Organic Chemistry*, 1975, Ed.; John Wiley & Sons, Great Britain; pp 11-62.

³⁵⁵ a) Bochet, C. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **2002**, *1*, 125-142. b) Pelliccioli, A. P.; Wirz, J. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2002**, *1*, 441-458.

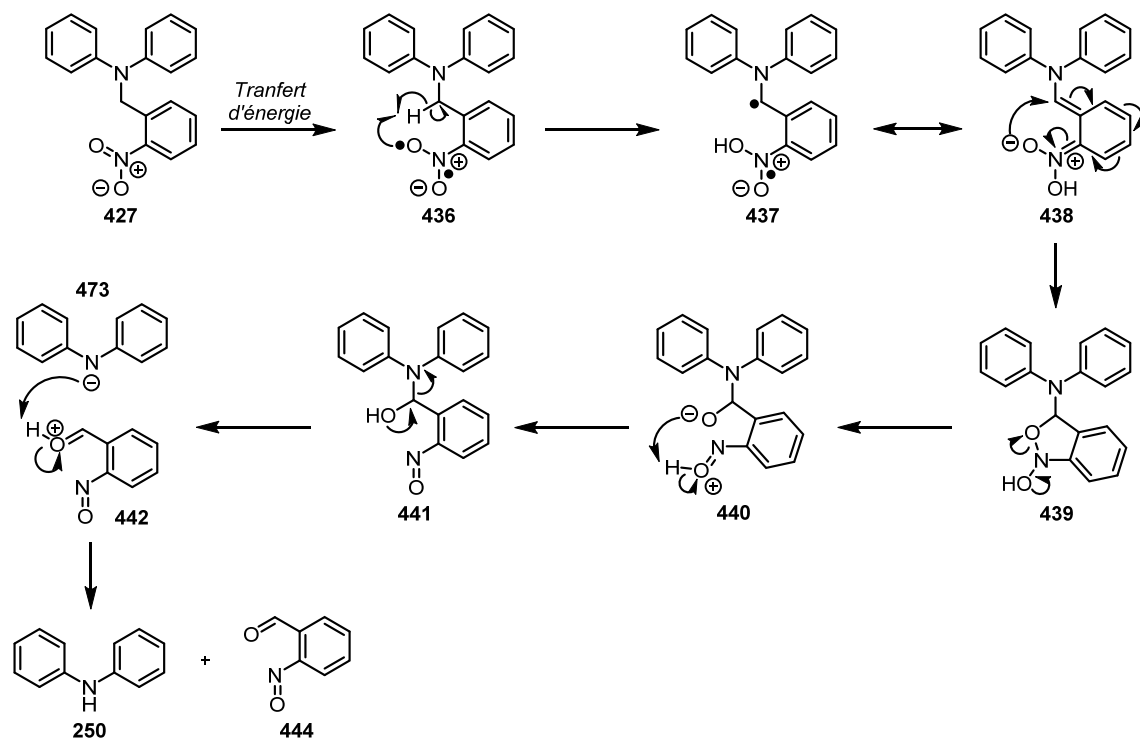


Figure 88. Mécanisme du clivage du groupement 2-nitrobenzyle de la *N*-(2-nitrobenzyl)-*N*-phénylaniline (**427**)

Les résultats obtenus du Tableau **34** montrent que la nature du substituant R en position *ortho* a différents impacts lors de la décomposition des dérivés benzyles de la diphenylamine **406** (Figure **89**). Lorsque le groupement R a un effet stérique important, tel qu'avec le groupement méthyle, la déprotonation de **445** est plus difficile. Conséquemment, le cation radical **445** aura le temps de cycliser pour éventuellement former le produit désiré **429**. Si l'effet stérique du groupement R diminue, comme avec l'hydrogène, la décomposition de **446** augmentera puisque le proton benzylique est plus accessible et l'hydrolyse de **447** produira la diphenylamine (**250**). Pour ce qui est de l'effet électronique, si le groupement R a un effet électroattracteur, le carbone en *ortho* du groupement R aura une charge partielle positive qui diminuera le pK_a des protons benzyliques. Si R est le groupement nitro, il y a une plus grande déficience électronique sur le carbone *ortho* comme le montrent les structures de résonances **448a** et **448b**, ce qui diminue encore plus le pK_a des protons benzyliques. Par conséquent, la déprotonation de **448** sera favorisée ainsi que l'hydrolyse.

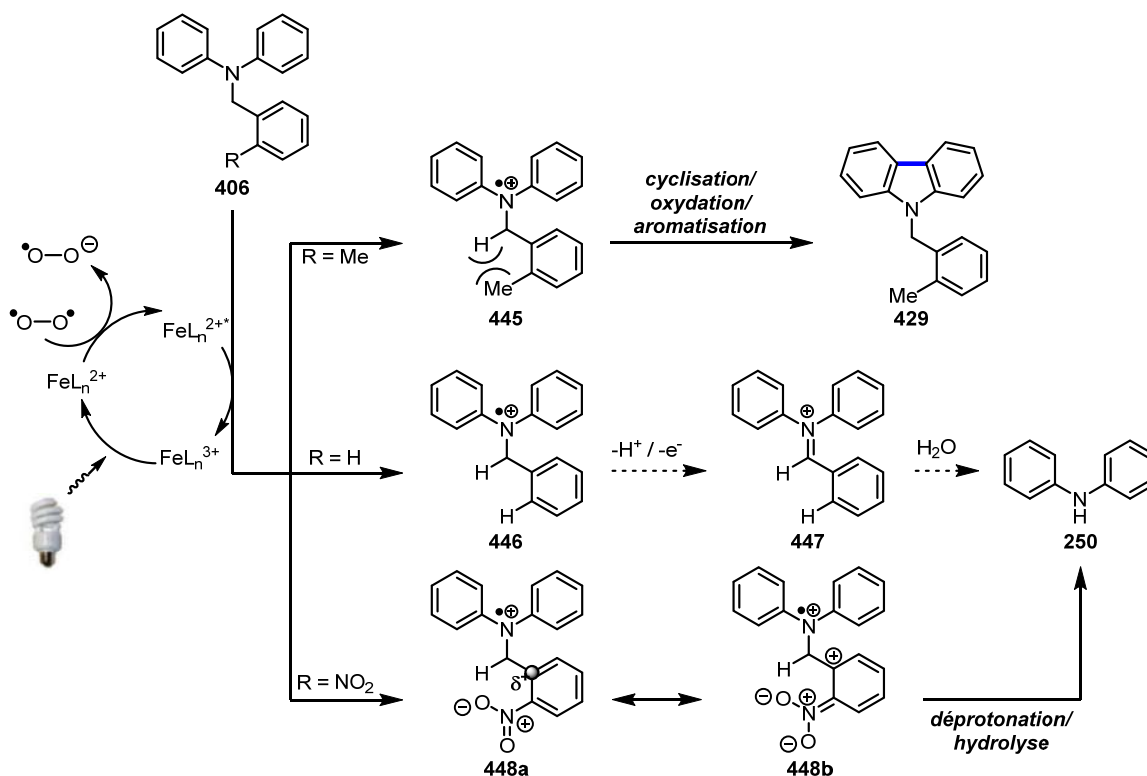


Figure 89. Influence du groupement R dans le mécanisme proposé de la décomposition de dérivés benzyles de la diphenylamine **406**

Après avoir découvert que la *N*-(2-méthylbenzyl)-*N*-phénylaniline (**411**) donne 47% de 9-(2-méthylbenzyl)-carbazole (**429**), ce substrat a été testé dans les conditions utilisées dans le chapitre **3** et **4**. Par conséquent, le photocatalyseur $[\text{Cu}(\text{Xantphos})(\text{dmp})](\text{BF}_4)$ **147** est utilisé avec I_2 comme oxydant avec un temps de réaction de 20 h. Ainsi, 46% de **429** est obtenu avec 20% de produit de départ **411** (Schéma **82**). Bien que ce rendement est 5% plus grand que celui obtenu avec le système $[\text{Fe}(\text{phen})_3](\text{NTf}_2)_2$ **393**/ O_2 , la réaction a duré trois fois plus longtemps, soit 20 h. De plus, 20% de produit de départ est récupéré à la fin de la réaction. Il est possible qu'un temps de réaction plus long avec le système $[\text{Cu}(\text{Xantphos})(\text{dmp})](\text{BF}_4)$ **147**/ I_2 donne un rendement plus grand que 46%. Toutefois, ce temps serait trop long et peu pratique d'un point de vue de synthèse.

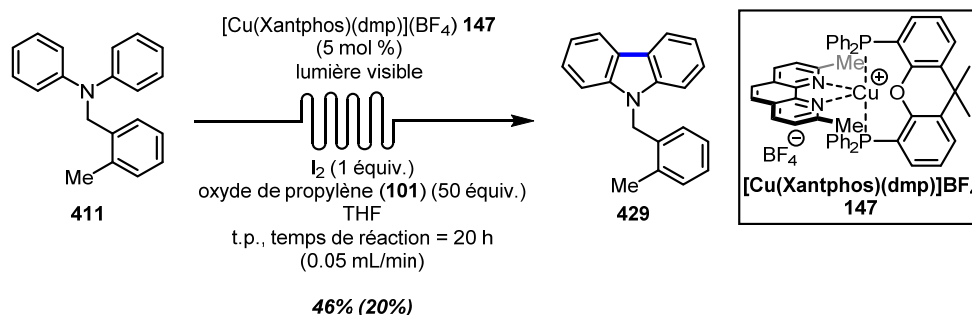


Schéma 82. Réaction de photocyclisation du *N*-(2-méthylbenzyl)-*N*-phénylaniline (**411**) avec le système $[\text{Cu}(\text{Xantphos})(\text{dmp})](\text{BF}_4)$ **147**/ I_2

Des modifications devraient être apportées aux dérivés benzyles de la diphénylamine pour améliorer le rendement de la photocyclisation de ces derniers. La première possibilité serait de modifier le groupement R du groupement benzyle. Étant donné que le meilleur résultat est obtenu avec la *N*-(2-méthylbenzyl)-*N*-phénylaniline (**411**) et que l'effet stérique semble important pour obtenir le produit désiré, il faudrait des substituants ayant une *valeur A* supérieure à 1.70 kcal/mol. Aussi, il faut éviter les groupements électroattracteurs. Enfin, la synthèse de ces nouveaux dérivés benzyles devrait être courte et privilégier l'utilisation de réactifs peu coûteux. En considérant tous ces facteurs, la *N*-(2-éthylbenzyl)-*N*-phénylaniline (**449**), la *N*-(2-*iso*-propylbenzyl)-*N*-phénylaniline (**450**), la *N*-(2-(*tert*-butyl)benzyl)-*N*-phénylaniline (**451**), la *N*-([1,1'-biphényl]-2-ylméthyl)-*N*-phénylaniline (**452**) et la 2-((diphénylamino)méthyl)-*N,N*-diméthylaniline (**453**) seraient des substrats à tester dans la réaction de photocyclisation. Les groupements éthyle, *iso*-propyle, *tert*-butyle, phényle et *N,N*-diméthyle ont un effet stérique de 1.75 kcal/mol, 2.15 kcal/mol, 4.50 kcal/mol, 3.00 kcal/mol et de 2.10 kcal/mol respectivement. La deuxième possibilité est de modifier la nature des noyaux aromatiques liés à l'azote en incorporant un noyau aromatique riche en électron **454** ou pauvre en électron **455** (Figure 90). Il est possible que les dérivés benzyles de la diphénylamine testés jusqu'ici soient incompatibles dans la réaction de photocyclisation et cette modification permettrait de confirmer cette hypothèse.

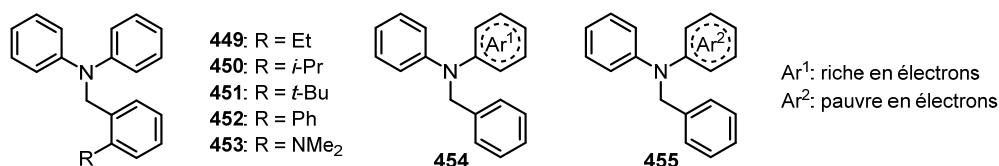


Figure 90. Modèle de molécules proposées pour augmenter l'efficacité de dérivés benzyles dans la réaction de photocyclisation avec le système $[\text{Fe}(\text{phen})_3](\text{NTf}_2)_2$ **393**/ O_2

5.7 Conclusion

En somme, il a été trouvé que le système $[\text{Fe}(\text{phen})_3](\text{NTf}_2)_2$ **393**/ O_2 , plus vert que le système $[\text{Cu}(\text{Xanthphos})(\text{dmp})](\text{BF}_4)$ **147**/ I_2 , donne des rendements similaires dans la synthèse de 9-phénylcarbazole (**234**). L'utilisation d'oxygène conjointement avec le photocatalyseur $[\text{Fe}(\text{phen})_3](\text{NTf}_2)_2$ **393** est la meilleure combinaison d'oxydant et de catalyseur de fer(II). D'une part, les techniques de bullage usuel pour introduire l'oxygène ne sont pas efficaces ni reproductibles et ce, même lorsqu'un sonicateur est utilisé. Seulement l'utilisation d'un réacteur gaz-liquide a réellement été efficace et reproductible pour introduire de l'oxygène dans la réaction de photocyclisation. D'autre part, plusieurs ligands ont été testés sur le fer(II) et le meilleur est la 1,10-phénanthroline. De plus, le photocatalyseur $[\text{Fe}(\text{phen})_3](\text{NTf}_2)_2$ **393** est de loin supérieur au photocatalyseur $[\text{Ru}(\text{bpy})_3](\text{PF}_2)_2$ **137** et à l'éosine Y (**60**). Aussi, même s'il est possible de diminuer le temps de résidence et d'augmenter la concentration du substrat amine, il a été trouvé que ces paramètres sont optimaux lorsque le temps de résidence est de 6.7 h et que la concentration est de 5×10^{-3} M. D'ailleurs, il a été démontré que chaque composante de la réaction est utile pour obtenir un rendement élevé de 9-phénylcarbazole (**234**). Or, il y a seulement l'oxyde de propylène qui s'est révélé inutile pour la réaction puisque l'iode n'est pas l'oxydant de la réaction, mais plutôt l'oxygène. D'ailleurs, la réaction pour former du 9-phénylcarbazole (**234**) avec le photocatalyseur $[\text{Fe}(\text{phen})_3](\text{NTf}_2)_2$ **393** a été prouvée comme étant réellement une réaction photochimique et non thermique. Lorsque ce nouveau système catalytique de photocyclisation a été étendu à d'autres substrats, les dérivés benzyles ont été une cible de choix. La synthèse de dérivés benzylcarbazoles permettrait de fonctionnaliser les carbazoles obtenus après clivage du groupement benzyle. Les résultats ont montré qu'un méthyle en position deux, soit la *N*-(2-méthylbenzyl)-*N*-phénylaniline (**411**) permet d'obtenir un rendement maximal de 47% de 9-(2-méthylbenzyl)-9*H*-carbazole (**429**). D'ailleurs, avec les structures proposées à Figure 90, il y a place à amélioration dans la réaction de photocyclisation de dérivés benzyles. Donc, plusieurs substrats triarylamines et diarylamines doivent être testés avec le système $[\text{Fe}(\text{phen})_3](\text{NTf}_2)_2$ **393**/ O_2 pour le comparer avec justesse au système $[\text{Cu}(\text{Xanthphos})(\text{dmp})](\text{BF}_4)$ **147**/ I_2 .

5.8 Travaux futurs

Dans les mécanismes proposés de la réaction (Figure **82** et **83**), l'oxygène est à l'état triplet. Cependant, il est possible que l'oxygène soit à l'état singulet dans la réaction. Il y a deux méthodes qui sont généralement utilisées pour produire de l'oxygène à l'état singulet. La première méthode requiert une molécule à son état excité, suite à l'absorption de lumière, qui transfère son énergie à l'oxygène³⁵⁶. La deuxième méthode consiste à décomposer un peroxyde qui libère de l'oxygène à l'état singulet³⁵⁷. Afin de prouver l'existence d'oxygène singulet dans le système $[\text{Fe}(\text{phen})_3](\text{NTf}_2)_2$ **393**/ O_2 , il faudrait utiliser une transformation chimique appropriée pour le piéger. Les réactions chimiques qui utilisent l'oxygène singulet sont divisées en deux catégories, soit la réaction de cycloaddition et la réaction ène^{358,359}. L'oxygène **457** et un diène **456** peuvent former soit l'endoperoxyde à quatre membres **458** par une cycloaddition [2+2], soit l'endoperoxyde à six membres **459** par une cycloaddition [4+2], ou le peroxyde **460** par réaction ène lorsqu'un proton allylique est disponible (Figure **91**)³⁶⁰. À l'aide des réactions chimiques précédentes, il est proposé de faire réagir le 1-*iso*-propyl-4-méthyl-1,3-cyclohexadiène (**461**) dans les conditions réactionnelles pour déterminer s'il y a le produit de cycloaddition **462** à la fin de la réaction (Figure **92**)³⁶¹. Si le produit désiré **462** est isolé, ceci indiquerait que le photocatalyseur $[\text{Fe}(\text{phen})_3](\text{NTf}_2)_2$ **393** est capable de générer l'oxygène singulet avec la lumière visible. Si le produit de départ est récupéré, ceci indiquerait plutôt que l'oxygène dans les conditions réactionnelles est sûrement à l'état triplet.

³⁵⁶ Schweitzer, C.; Schmidt, R. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1685-1758.

³⁵⁷ Adam, W.; Kazakov, D. M.; Kazakov, V. P. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3371-3387.

³⁵⁸ Pour plus de détails concernant ce mécanisme: a) Stephenson, L. M.; Grdina, M. J. Orfanopoulos *Acc. Chem. Res.* **1980**, *13*, 419-425. b) Frimer, A. A. *Chem. Rev.* **1979**, *79*, 359-367.

³⁵⁹ Pour plus de détails concernant le régiosélectivité de la réaction: Stratakis, M.; Orfanopoulos, M. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1595-1615.

³⁶⁰ D'autres réactions chimiques sont possibles avec divers groupements fonctionnels: Lissi, E. A.; Encinas, M. V.; Lemp, E.; Rubio, M. A. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 699-723.

³⁶¹ Pour plus d'applications de l'endoperoxyde en synthèse organique: a) Adam, W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1974**, *86*, 683-691. b) Balci, M. *Chem. Rev.* **1981**, *81*, 91-108.

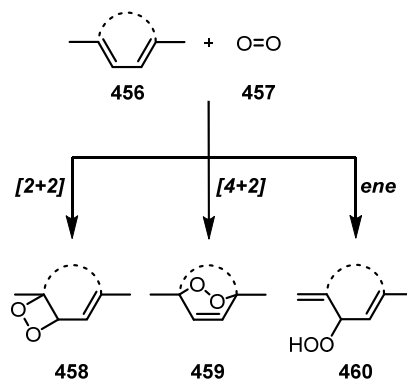


Figure 91. Réactions chimiques possibles entre l'oxygène singulet et des alcènes

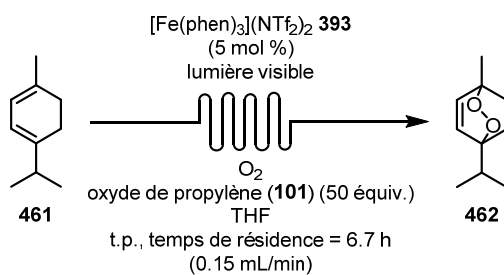
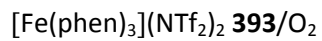


Figure 92. Réaction proposée pour le piégeage de l'oxygène singulet dans le système



Chapitre 6. Conclusions et travaux futurs

6.1 Conclusions

De nouvelles méthodologies en synthèse organique ont été développées en s'inspirant de la réaction de Mallory, de la chimie photorédox et de la chimie en flux continu. Au chapitre **2**, une nouvelle méthodologie pour la synthèse du [5]hélécène (**78**) a été développée par l'utilisation du photocatalyseur de cuivre (I) [Cu(Xantphos)(dmp)]BF₄ **147** généré *in situ* avec le système d'oxydant I₂/oxyde de propylène (**101**) ainsi qu'adaptée à une réaction en flux continu. Cette méthode a permis la synthèse de grande quantité de [5]hélécène (**78**), du 6,9-diméthoxy[5]hélécène (**156**) et d'un nouvel hélécène-pyrène hybride, soit le [4]hélécène-pyrène hybride **79**. Ces travaux ont été publiés^{182,185}.

Au chapitre **3**, par l'utilisation du photocatalyseur [Cu(Xantphos)(dmp)]BF₄ (**147**) généré *in situ* et du système en flux continu avec le système d'oxydant I₂/oxyde de propylène (**101**), une nouvelle méthode pour la synthèse du 9-phénylcarbazole (**234**) a été développée par la formation du lien C_{4a}-C_{4b}. De plus, cette méthodologie a été appliquée à la synthèse de plusieurs aryl- et alkylcarbazoles comprenant entre autres des noyaux hétérocycliques et ces travaux ont été publiés²⁸⁶.

Au chapitre **4**, une étude portant sur la régiosélectivité de la réaction de formation de carbazoles a été menée pour comprendre les résultats obtenus au chapitre **3**. Pour ce faire, diverses triarylamines ayant des groupements électroattracteurs et électrodonneurs ont été testées avec la méthodologie du chapitre **3**, ainsi qu'avec la réaction de photocyclisation UV. Il a été montré que les résultats obtenus avec la lumière visible sont différents de ceux avec la lumière UV. Par ailleurs, une nouvelle méthode de photocyclisation des triarylamines a été développée en flux continu à l'aide d'un réacteur UV commercialement disponible. Toutefois, il est nécessaire de faire plus d'études avec d'autres triarylamines non-symétriques pour bien comprendre la régiosélectivité de la réaction.

Au chapitre **5**, la synthèse de 9-phénylcarbazole (**234**) a été améliorée en utilisant le photocatalyseur de fer (II) [Fe(phen)₃](NTf₂)₂ **393** avec le système d'oxydant O₂/oxyde de propylène (**101**). En effet, l'utilisation d'un réacteur gaz-liquide en flux continu a permis d'obtenir une bonne reproductibilité de la réaction. De plus, plusieurs dérivés benzyldiphénylamine ont été testés dans la réaction et le *N*-(2-méthylbenzyl)diphénylaniline (**411**) est celui qui permet d'obtenir le meilleur rendement avec 47% de 9-(2-méthylbenzyl)-9*H*-carbazole (**429**).

6.2 Travaux futurs

Avec le développement de la réaction de photocyclisation utilisant la lumière visible et des photocatalyseurs en flux continu, il est proposé d'utiliser la jonction C=N pour former des phénanthridines telles que la 6-phénylphénanthridine (**15**) à partir de l'imine **14** par l'utilisation de photocatalyseurs et de la lumière visible (Figure 93).

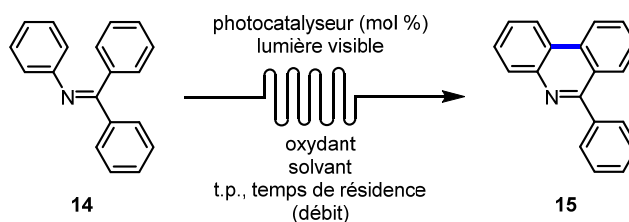


Figure 93. Utilisation d'un photocatalyseur et de la lumière visible en flux continu pour la synthèse de 6-phénylphénanthridine (**15**) à partir de l'imine **14**

La découverte de l'utilisation du photocatalyseur de fer (II) $[\text{Fe}(\text{phen})_3](\text{NTf}_2)_2$ **393** avec le système d'oxydant O_2 /oxyde de propylène (**101**) pour la synthèse du 9-phénylcarbazole (**234**) doit être appliquée à la synthèse de d'aryl- et d'alkylcarbazoles. Ceci est nécessaire pour démontrer l'applicabilité de ce nouveau système photochimique. De plus, il faut trouver un dérivé benzyle plus efficace que la *N*-(2-méthylbenzyl)diphénylaniline (**411**) pour avoir accès au carbazole (**171**) suite à la déprotection du dérivé 9-benzylcarbazole correspondant. Aussi, une nouvelle approche pourrait être considérée, soit par la formation du lien C-N. Ainsi, avec les conditions développées au chapitre 5, le carbazole (**171**) est obtenu à 90% de rendement à partir de l'azoture de biphényle **219** (Schéma 83). À partir de ce résultat-clé, l'étendue de cette réaction pourra être testée pour synthétiser des dérivés du carbazole (**171**). Ces travaux sont menés par Shawn Parisien-Collette.

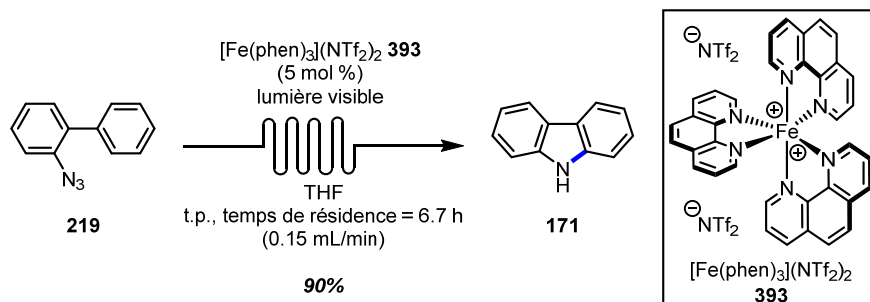


Schéma 83. Formation du carbazole (**171**) à partir de l'azoture de biphenyle **219**

Au chapitre **4**, une nouvelle méthode de photocyclisation des triarylamines a été développée en flux continu à l'aide d'un réacteur UV commercialement disponible. Ainsi, ce nouveau montage expérimental pourrait être utilisé dans toutes les réactions développées dans cette thèse, autant dans la synthèse d'hélicènes que de carbazoles. L'intérêt de cette proposition est d'utiliser les avantages qu'apporte la chimie en flux continu pour avoir des réactions efficaces et avec des temps de réaction très courts. Ainsi, la synthèse du 9-phénylcarbazole (**234**) donne 93% de rendement en utilisant la lumière UV à 254 nm (Schéma **84**). Par ailleurs, l'utilisation du réacteur UV en flux continu pourrait servir dans la synthèse du carprofen (**463**). En effet, ce médicament anti-inflammatoire contient un motif carbazole et il a été possible de synthétiser un dérivé de carprofen avec un rendement de 80% dans un ratio de 2:1 pour **465:466** à partir de la diarylamine **464** (Schéma **85**)³⁶². Ces travaux sont menés par Antoine Caron. Cette méthodologie permettra d'obtenir éventuellement le carprofen (**463**).

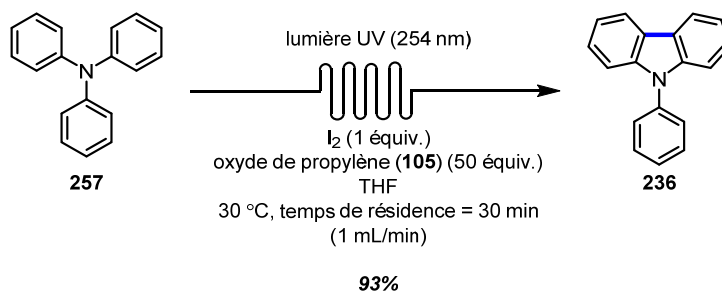


Schéma 84. Formation du 9-phénylcarbazole (**234**) par la photocyclisation UV oxydante en flux continu à partir de la triphénylamine (**254**)

³⁶² Caron, A. C.; Hernandez-Perez, A. C.; Collins, S. K. *Org. Proc. Res. Dev.* ASAP.

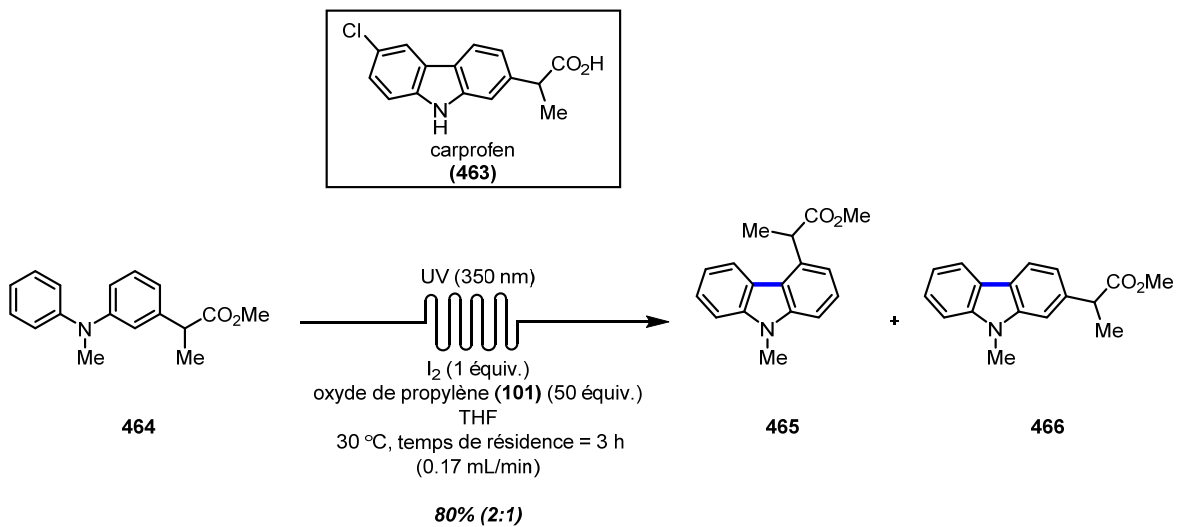


Schéma 85. Synthèse de dérivés du carprofen (**463**) par la photocyclisation UV oxydante en flux continu à partir de la diarylamine **464**

Chapitre 7. Partie expérimentale

Réactifs

Tous les produits chimiques ont été achetés de Sigma-Aldrich ou d'Alfa Aeser et ont été utilisés tels quels.

Conditions de réactions anhydres.

Toutes les réactions en conditions anhydres ont été faites sous une atmosphère d'azote sec. La verrerie, les aiguilles et les agitateurs magnétiques ont été séchés, soit flambés à la torche ou placés dans une étuve à 110-140 °C, puis refroidis à température ambiante sous un flux d'azote. Les solvants tel que le tétrahydrofurane, le dichlorométhane, l'éther diéthylique, le toluène et l'hexane ont été obtenues à partir d'un système de solvant Seca de GlassContour qui filtre les solvants sur une colonne d'alumine sous atmosphère d'argon.

Réactions photochimiques

Toutes les réactions photochimiques utilisant la lumière visible ont été faites avec des lampes fluorescentes. Les ampoules fluorescentes sont de la marque "Blue Planet Energy" (23 W, Numéro du modèle: 052-5510-2, type de bulbe, spirale, type de base: E26/24 (Médium), Technologie, CFL; Sortie de lumière: 1600 Lumens). Toutes les réactions photochimiques utilisant la lumière UV ont été faites dans un photoréacteur Luzchem LZC-5 possédant des lampes UVA (350 nm).

Chromatographie

La chromatographie flash sur gel de silice a été effectuée selon la procédure de Still³⁶³ en utilisant, pour les composés organiques, la silice de Silicycle Chemical Division (40-63 nm; 230-240 de maille). La chromatographie sur couche mince a été faite en utilisant les plaques commerciales de verre, plaquées de gel de silice 60 F254 ayant une épaisseur de 25 µm. La visualisation des produits actifs à l'UV sur les plaques CCM a été faite à l'aide d'une lampe UV 254 nm. Au besoin, les plaques CCM seulement ont été révélées avec les révélateurs suivant:

³⁶³ Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923-2925.

Permanganate de potassium (KMnO_4): Préparé en dissolvant 1.5 grammes de permanganate de potassium, 10 grammes de carbonate de potassium et 1.25 mL d'une solution aqueuse de NaOH 10% dans 200 mL d'eau.

Instrumentation

Spectroscopie de résonance magnétique nucléaire :

Les spectres de résonance magnétique nucléaire de routine ont été enregistrés sur un appareil Bruker Av 300 (^1H 300 MHz, ^{13}C 75 MHz, ^{19}F 282 MHz) ou un Bruker Av 400 (^1H 400 MHz, ^{13}C 100 Hz). Les déplacements chimiques (δ) et les constantes de couplage (J) sont donnés en parties par million (ppm) et en hertz (Hz) respectivement. Les abréviations utilisées pour décrire la multiplicité des signaux dans les spectres RMN sont les suivantes:

s : singulet

d : doublet

t : triplet

q : quadruplet

sept: septuplet

dd : doublet de doublets

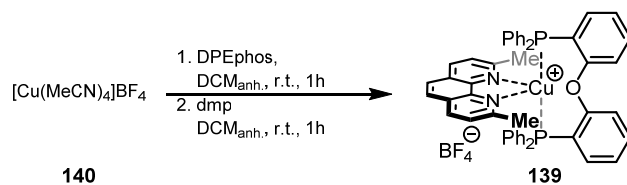
dt : doublet de triplets

m : multiplet

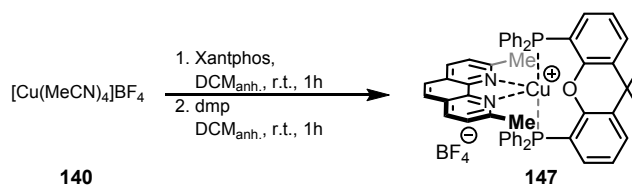
Spectrométrie de masse

Les spectres de masse haute résolution (HRMS) ont été faits par le Centre régional de spectroscopie de masse au Département de chimie, Université de Montréal, avec un LC-MSD-TOF d'Agilent Technologies avec un mode d'ionisation électrospray positif. Pour déterminer la formule empirique, soit la masse exacte $[\text{M}]^+$, la masse protonnée $[\text{M}+\text{H}]^+$, la masse ayant ajouté un atome de sodium $[\text{M}+\text{Na}]^+$, la masse de la partie cationique des photocatalyseurs $[\text{M}]^+$ ou $[\text{M}]^{2+}$, la masse des catalyseurs ayant ajouté un atome de sodium $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ont été utilisées.

Annexes



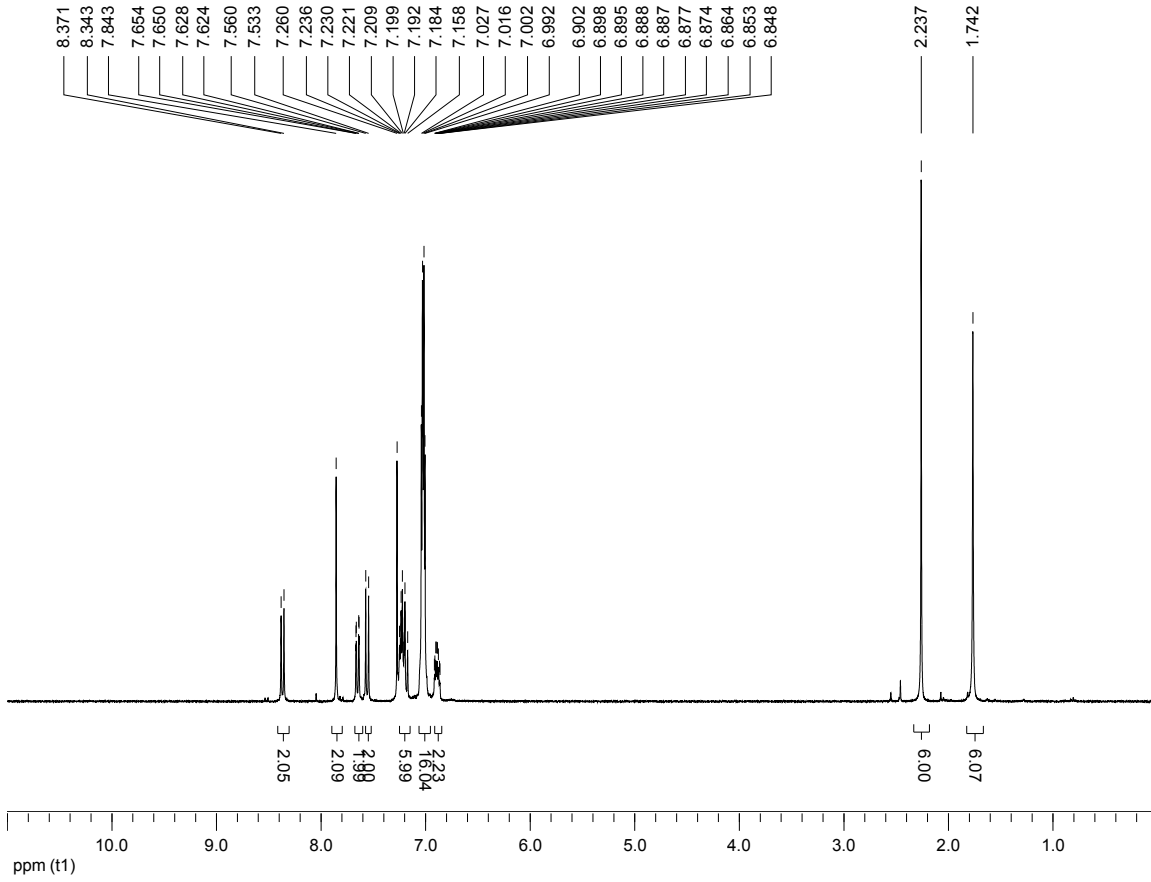
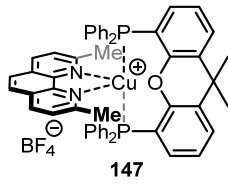
[Cu(DPEphos)(dmp)]BF₄ (139): A round bottom flask equipped with a stir bar was charged with [Cu(MeCN)₄]BF₄³⁶⁴ (428 mg, 1.68 mmol, 1.0 equiv.), DPEphos (1.04 g, 1.94 mmol, 1.15 equiv) and anhydrous dichloromethane (336 mL, 0.005 M). The reaction mixture was stirred at room temperature for one hour, treated with a solution of dmp (351 mg, 1.68 mmol, 1.0 equiv) in anhydrous dichloromethane (42.0 mL, 0.04 M), stirred for another hour, and concentrated to a fifth of the volume. Diethyl ether was added to precipitate the product. Filtration afforded a yellow-orange solid (1.28 g, 85 %). The spectroscopic data was identical to what was reported in the literature³⁶⁵.

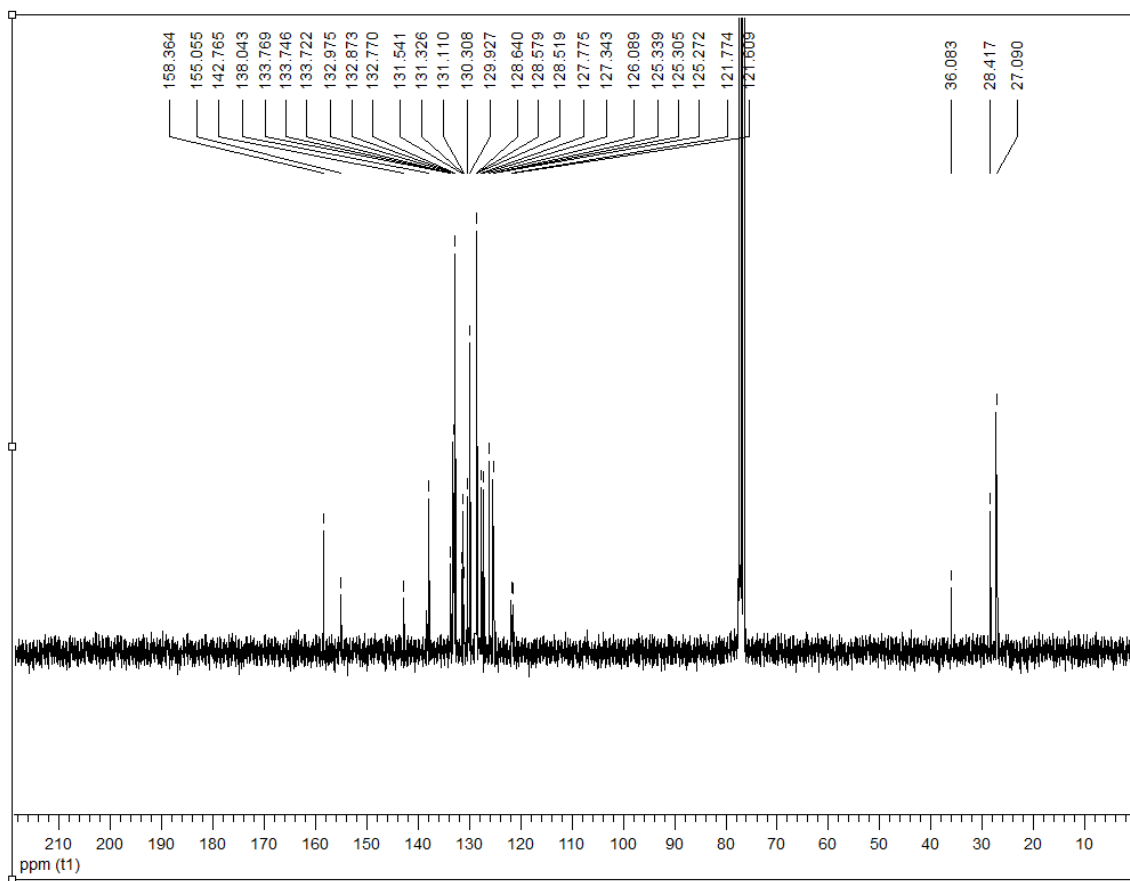


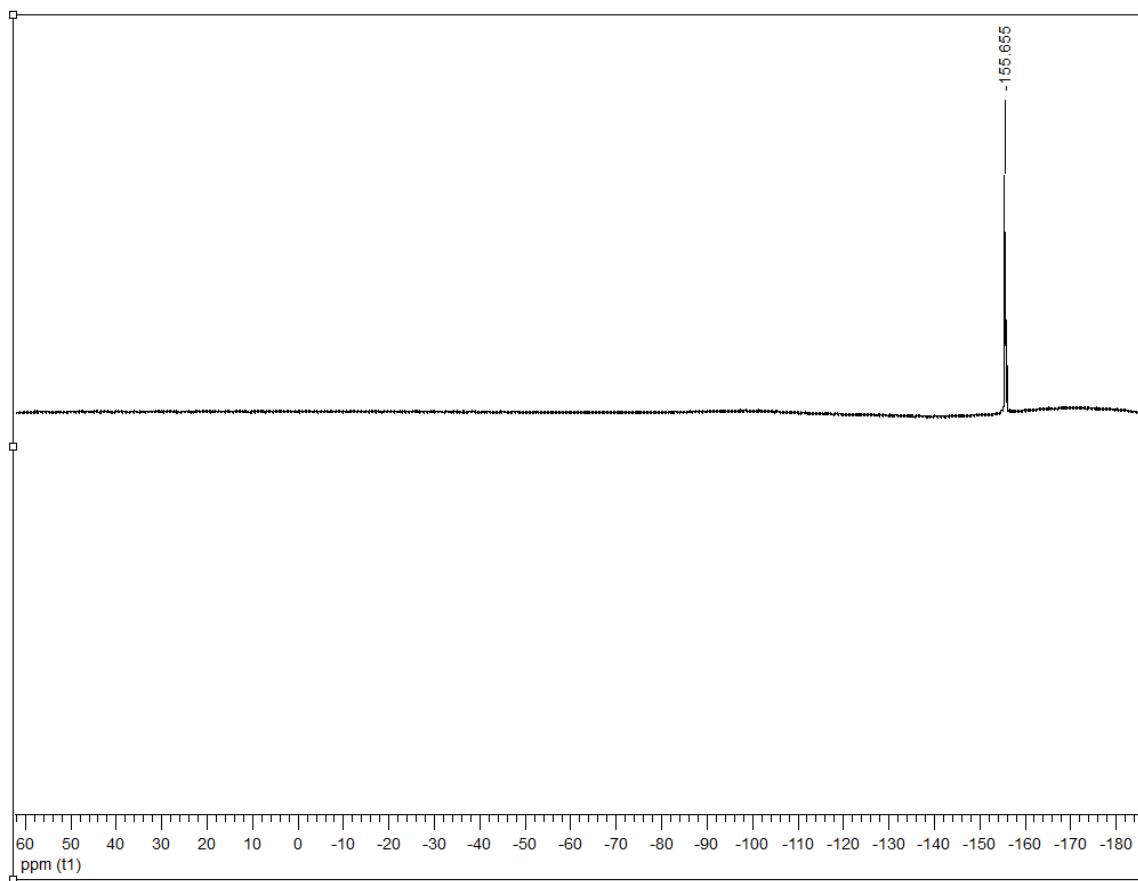
[Cu(Xantphos)(dmp)]BF₄ (147): A round bottom flask equipped with a stir bar was charged with [Cu(MeCN)₄]BF₄ (164 mg, 0.52 mmol, 1.0 equiv.), Xantphos (301 mg, 0.52 mmol, 1.0 equiv.) and anhydrous dichloromethane (104 mL, 0.005 M). The reaction mixture was stirred at room temperature for one hour, treated with a solution of dmp (108 mg, 0.52 mmol, 1.0 equiv.) in anhydrous dichloromethane (13.0 mL, 0.04 M), stirred for another hour and concentrated to a minimum volume. The product was recrystallized from diethyl ether/dichloromethane to afford the desired complex **147** as a yellow solid (0.40 g, 82 %). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.37-8.34 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.84 (s, 2H), 7.65-7.62 (dd, *J* = 7.8 Hz, 1.2 Hz, 2H), 7.56-7.53 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.24-7.16 (m, 6H), 7.03-6.99 (m, 16H), 6.90-6.85 (m, 2H), 2.24 (s, 6H), 1.74 (s, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ ppm 158.36, 155.06, 142.76, 138.04, 133.78-133.72 (t, *J* = 1.73 Hz), 132.98-132.77 (t, *J* = 7.65 Hz), 131.54-131.11 (t, *J* = 16.13 Hz), 130.31, 129.93, 128.64-128.52 (t, *J* = 4.58 Hz), 127.78, 127.34, 126.09, 125.34-125.31 (d, *J* = 2.25 Hz), 125.27, 121.77-121.61 (d, *J* = 12 Hz), 36.08, 28.42, 27.09; ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ ppm -155.66 (s, 4F); HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₅₃H₄₄CuN₂O₁P₂ [M]⁺, 849.2242; found: 849.2274.

³⁶⁴ Tang, X.; Woodward, S.; Krause, N. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *12*, 2836-2844.

³⁶⁵ Kuang, S.-M.; Cuttell, D. G.; McMillin, D. R.; Fanwick, P. E.; Walton, R. A. *Inorg. Chem.* **2002**, *41*, 3313-3322.







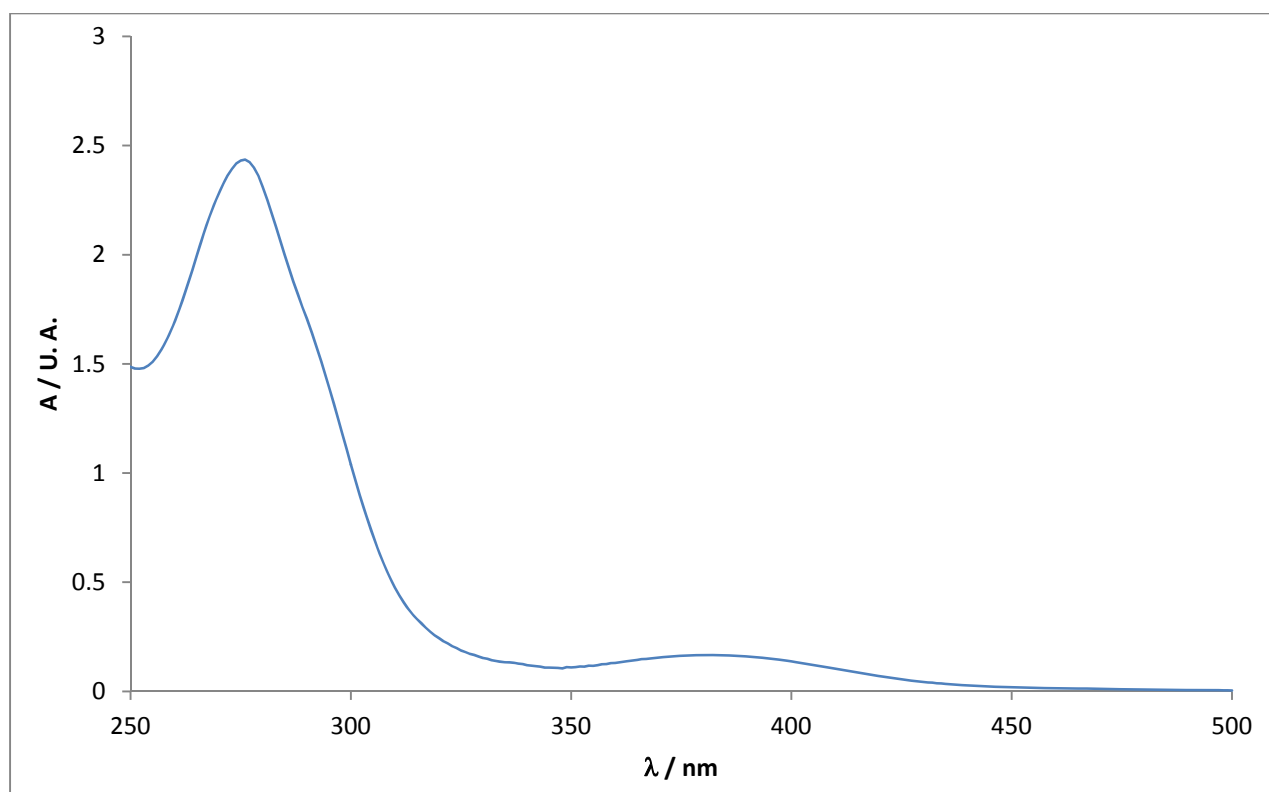


Figure S1. Absorption spectra of [Cu(Xantphos)(dmp)]BF₄ 147

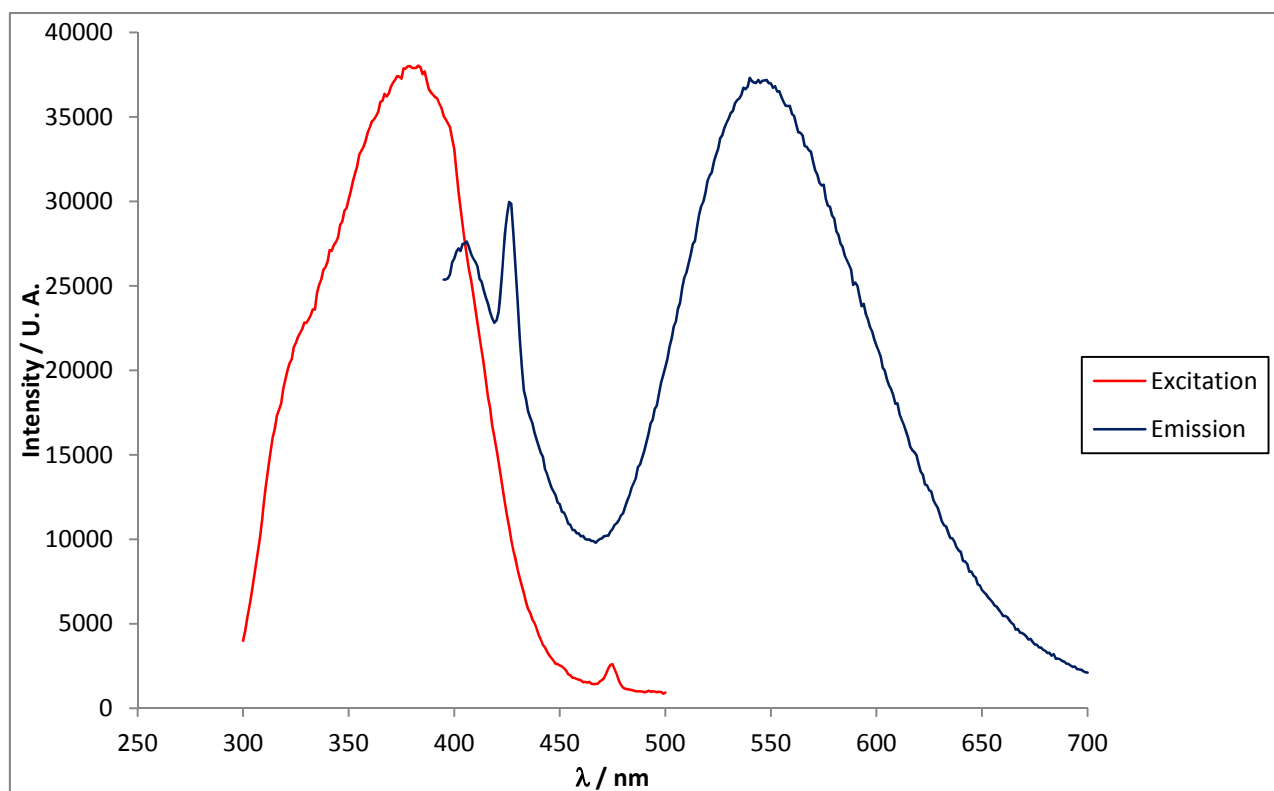


Figure S2. Excitation and emission spectra of [Cu(Xantphos)(dmp)]BF₄ 147

Table 1 Crystal data and structure refinement for SHAW23.

Identification code	SHAW23
Empirical formula	C ₅₃ H ₄₄ BCuF ₄ N ₂ OP ₂
Formula weight	937.19
Temperature/K	100
Crystal system	monoclinic
Space group	C2/m
a/Å	32.3857(9)
b/Å	13.8835(3)
c/Å	11.6446(3)
α/°	90
β/°	102.8311(16)
γ/°	90
Volume/Å ³	5105.0(2)
Z	4
ρ _{calc} /mg/mm ³	1.219
m/mm ⁻¹	1.622
F(000)	1936.0
Crystal size/mm ³	0.2 × 0.08 × 0.01
Radiation	CuKα (λ = 1.54178)
2θ range for data collection	5.598 to 140.126°
Index ranges	-39 ≤ h ≤ 39, -17 ≤ k ≤ 16, -14 ≤ l ≤ 14
Reflections collected	31135
Independent reflections	5054 [R _{int} = 0.0484, R _{sigma} = 0.0314]
Data/restraints/parameters	5054/15/391
Goodness-of-fit on F ²	1.064
Final R indexes [I ≥ 2σ (I)]	R ₁ = 0.0599, wR ₂ = 0.1569
Final R indexes [all data]	R ₁ = 0.0694, wR ₂ = 0.1616
Largest diff. peak/hole / e Å ⁻³	1.09/-0.34

Table 2 Fractional Atomic Coordinates ($\times 10^4$) and Equivalent Isotropic Displacement Parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for SHAW23. U_{eq} is defined as 1/3 of the trace of the orthogonalised U_{ij} tensor.

Atom	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	$U(eq)$
Cu1	1686.8 (2)	0	5492.7 (5)	25.09 (18)
P1	1955.7 (4)	0	3892.1 (9)	29.4 (3)
P2	965.6 (4)	0	5236.3 (10)	29.3 (3)
N1	1887.7 (8)	974.2 (17)	6858 (2)	28.0 (5)
C1	1847.1 (16)	2397 (2)	5654 (3)	54.2 (11)
C2	1885.9 (11)	1938 (2)	6827 (3)	34.8 (7)
C3	1926.4 (13)	2480 (2)	7869 (3)	42.4 (8)
C4	1977.3 (13)	2028 (2)	8926 (3)	42.5 (8)
C5	1987.1 (12)	1017 (2)	8985 (3)	36.3 (7)
C6	2035.3 (14)	483 (3)	10058 (3)	45.1 (9)
C7	1941.4 (10)	518 (2)	7915 (3)	29.2 (6)
O1	1104.0 (13)	-1006 (3)	3173 (4)	30.4 (9)
C8	1820.8 (14)	-1239 (2)	3024 (4)	22.4 (10)
C9	2128.5 (11)	-1815 (4)	2707 (5)	23.2 (18)
C10	2018.3 (12)	-2704 (3)	2178 (5)	25.9 (17)
C11	1600.4 (14)	-3016 (2)	1965 (4)	30.9 (13)
C12	1292.7 (10)	-2440 (3)	2281 (4)	29.7 (13)
C20	1402.9 (13)	-1551 (2)	2810 (4)	27.7 (12)
C13	819 (2)	-2733 (4)	2073 (7)	38.2 (15)
C14	669.3 (15)	-2396 (3)	3177 (4)	32.9 (15)
C15	389.9 (15)	-2913 (3)	3691 (4)	42.9 (17)
C16	263.9 (14)	-2544 (3)	4669 (4)	46.2 (17)
C17	417.3 (15)	-1658 (3)	5133 (4)	39.2 (15)
C18	696.7 (14)	-1141 (2)	4619 (4)	33.7 (11)
C19	822.7 (13)	-1510 (3)	3641 (4)	31.7 (13)
C21	752 (2)	-3821 (5)	1853 (8)	48.9 (19)
C22	569 (2)	-2174 (6)	990 (7)	48.8 (18)
C23	2536.7 (13)	0	4200 (4)	28.0 (9)
C24	2753.4 (15)	0	5377 (4)	34.8 (10)
C25	3196.9 (16)	0	5679 (5)	38.6 (11)
C26	3421.4 (16)	0	4801 (5)	41.1 (12)
C27	3205.4 (16)	0	3621 (5)	37.7 (11)
C28	2768.1 (14)	0	3315 (4)	28.4 (9)
C29	791.3 (14)	131 (4)	6631 (3)	34.6 (16)
C30	548.2 (14)	905 (3)	6854 (4)	42.3 (16)
C31	458.4 (17)	1014 (3)	7959 (4)	60 (2)
C32	612 (2)	348 (4)	8843 (3)	59 (2)
C33	854.8 (18)	-426 (3)	8621 (4)	52.0 (19)

C34	944.7 (15)	-534 (3)	7515 (4)	44.7 (17)
C35	694.8 (15)	933 (3)	4252 (4)	33.7 (11)
C36	823.8 (15)	1877 (3)	4523 (4)	47.1 (18)
C37	652.4 (18)	2621 (2)	3768 (5)	61 (3)
C38	352.1 (18)	2422 (3)	2743 (5)	57 (2)
C39	223.1 (14)	1478 (4)	2472 (4)	49.6 (18)
C40	394.4 (14)	734 (2)	3227 (4)	39.9 (15)
C41	1787.1 (13)	915 (3)	2869 (4)	22.4 (10)
C42	1384.9 (13)	933 (3)	2136 (4)	36.8 (14)
C43	1244.2 (12)	1754 (3)	1482 (4)	43.2 (16)
C44	1505.8 (17)	2556 (3)	1560 (4)	39.7 (17)
C45	1908.0 (16)	2538 (3)	2293 (5)	32.6 (19)
C46	2048.6 (12)	1717 (3)	2948 (5)	25.8 (19)
F1	2921.6 (13)	0	8675 (4)	74.3 (11)
F2	3593.1 (12)	0	9727 (4)	69.2 (10)
F3	3083.8 (11)	-813.6 (18)	10373 (3)	82.3 (9)
B1	3175 (2)	0	9820 (6)	46.2 (14)

Table 3 Anisotropic Displacement Parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for SHAW23. The Anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2[h^2a^{*2}U_{11}+2hka^*b^*U_{12}+\dots]$.

Atom	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
Cu1	36.0(4)	17.9(3)	24.4(3)	0	13.2(2)	0
P1	33.2(6)	35.9(6)	21.5(5)	0	11.4(4)	0
P2	33.0(6)	19.4(5)	39.4(6)	0	16.3(5)	0
N1	42.4(14)	17.8(11)	26.6(12)	-1.6(9)	13.9(11)	-4.3(10)
C1	105(3)	21.5(16)	31.7(18)	0.7(14)	6.6(19)	-23.8(19)
C2	51.3(19)	21.0(14)	33.8(16)	-2.8(12)	13.5(14)	-9.2(13)
C3	68(2)	23.1(15)	38.7(18)	-6.6(14)	16.7(17)	-10.4(15)
C4	67(2)	30.2(17)	33.4(17)	-10.2(14)	18.9(16)	-5.8(16)
C5	55(2)	27.1(15)	30.2(16)	-5.3(13)	17.5(15)	-5.0(14)
C6	78(3)	35.0(18)	26.4(16)	-5.1(14)	19.4(17)	-0.9(18)
C7	42.8(17)	23.0(15)	25.8(14)	-0.8(12)	16.2(13)	-2.2(12)
O1	36(2)	18.2(18)	40(2)	-4.5(17)	14.8(19)	-1.6(17)
C8	38.0(19)	11(3)	21.4(17)	0.1(13)	13.2(14)	0.8(15)
C9	39(4)	15(3)	21(3)	-2(3)	17(3)	-1(3)
C10	42(4)	16(3)	27(3)	-4(3)	21(3)	0(3)
C11	45(4)	17(3)	34(3)	-5(3)	14(3)	-6(3)
C12	42(3)	18(3)	29(3)	-6(2)	9(3)	-2(2)
C20	44(3)	20(3)	22(3)	-2(2)	14(2)	7(2)
C13	42(4)	21(3)	52(4)	-13(3)	14(3)	-5(3)
C14	33(4)	20(3)	45(4)	-3(3)	7(3)	-1(3)
C15	42(4)	22(3)	67(5)	-5(3)	16(4)	-4(3)
C16	42(4)	35(4)	67(5)	0(3)	24(3)	-5(3)
C17	38(4)	30(3)	54(4)	-4(3)	19(3)	0(3)
C18	34.9(19)	24(2)	47(4)	-1.9(19)	18(2)	6(2)
C19	32(3)	23(3)	42(4)	-3(3)	11(3)	-1(2)
C21	47(4)	37(4)	66(5)	-24(4)	20(4)	-15(3)
C22	50(4)	49(4)	45(4)	-18(3)	5(3)	-6(3)
C23	36(2)	18.7(19)	32(2)	0	12.3(18)	0
C24	41(3)	32(2)	33(2)	0	10.7(19)	0
C25	42(3)	23(2)	48(3)	0	2(2)	0
C26	33(2)	18(2)	72(4)	0	10(2)	0
C27	44(3)	18(2)	59(3)	0	29(2)	0
C28	40(2)	12.6(17)	38(2)	0	19.5(19)	0
C29	31(2)	33(5)	44(3)	-6(3)	17(2)	-6(3)
C30	42(4)	38(4)	51(4)	-17(3)	19(3)	-2(3)
C31	59(5)	62(5)	63(5)	-30(5)	26(4)	-3(4)
C32	70(6)	65(5)	54(5)	-20(4)	36(4)	-16(4)
C33	51(4)	64(5)	50(4)	-1(4)	29(4)	-9(4)
C34	41(4)	50(4)	50(4)	-1(4)	26(3)	2(3)
C35	34.9(19)	24(2)	47(4)	-1.9(19)	18(2)	6(2)

C36	45 (4)	26 (3)	73 (5)	-5 (4)	19 (4)	2 (3)
C37	64 (6)	28 (4)	97 (9)	-4 (5)	30 (6)	3 (4)
C38	61 (6)	41 (4)	74 (6)	26 (4)	24 (5)	18 (4)
C39	40 (4)	48 (4)	63 (5)	11 (4)	16 (4)	4 (3)
C40	35 (3)	30 (3)	59 (4)	-1 (3)	21 (3)	-3 (3)
C41	38.0 (19)	11 (3)	21.4 (17)	0.1 (13)	13.2 (14)	0.8 (15)
C42	45 (4)	33 (3)	35 (3)	-3 (3)	13 (3)	-4 (3)
C43	53 (4)	37 (4)	36 (4)	10 (3)	5 (3)	9 (3)
C44	66 (5)	19 (3)	38 (4)	3 (3)	19 (4)	13 (3)
C45	53 (5)	22 (3)	32 (4)	2 (3)	29 (4)	-6 (4)
C46	42 (4)	15 (3)	24 (4)	0 (3)	16 (3)	-3 (3)
F1	78 (3)	77 (3)	68 (2)	0	17 (2)	0
F2	65 (2)	48 (2)	97 (3)	0	21 (2)	0
F3	108 (2)	36.9 (13)	109 (2)	26.9 (14)	38.9 (19)	4.6 (14)
B1	63 (4)	17 (2)	61 (4)	0	20 (3)	0

Table 4 Bond Lengths for SHAW23.

Atom	Atom	Length/Å	Atom	Atom	Length/Å
Cu1	P1	2.2256 (12)	C14	C19	1.3900
Cu1	P2	2.2880 (13)	C15	C16	1.3900
Cu1	N1	2.079 (2)	C16	C17	1.3900
Cu1	N1 ¹	2.079 (2)	C17	C18	1.3900
P1	C8	1.994 (3)	C18	C19	1.3900
P1	C23	1.836 (4)	C23	C24	1.394 (6)
P1	C41	1.744 (3)	C23	C28	1.401 (6)
P2	C18	1.873 (3)	C24	C25	1.401 (7)
P2	C29	1.843 (3)	C25	C26	1.380 (8)
P2	C35	1.820 (3)	C26	C27	1.397 (8)
N1	C2	1.338 (4)	C27	C28	1.382 (7)
N1	C7	1.360 (4)	C29	C30	1.3900
C1	C2	1.487 (5)	C29	C34	1.3900
C2	C3	1.409 (5)	C30	C31	1.3900
C3	C4	1.358 (5)	C31	C32	1.3900
C4	C5	1.406 (5)	C32	C33	1.3900
C5	C6	1.431 (5)	C33	C34	1.3900
C5	C7	1.405 (4)	C35	C36	1.3900
C6	C6 ¹	1.342 (7)	C35	C40	1.3900
C7	C7 ¹	1.438 (6)	C36	C37	1.3900
O1	C20	1.367 (5)	C37	C38	1.3900
O1	C19	1.355 (5)	C38	C39	1.3900
C8	C9	1.3900	C39	C40	1.3900
C8	C20	1.3900	C41	C42	1.3900
C9	C10	1.3900	C41	C46	1.3900
C10	C11	1.3900	C42	C43	1.3900
C11	C12	1.3900	C43	C44	1.3900
C12	C20	1.3900	C44	C45	1.3900
C12	C13	1.554 (7)	C45	C46	1.3900
C13	C14	1.544 (7)	F1	B1	1.402 (8)
C13	C21	1.540 (9)	F2	B1	1.383 (8)
C13	C22	1.547 (11)	F3	B1	1.364 (5)
C14	C15	1.3900	B1	F3 ¹	1.364 (5)

Table 5 Bond Angles for SHAW23.

Atom Atom Atom			Angle/°	Atom Atom Atom			Angle/°
P1	Cu1	P2	117.95 (5)	C15	C14	C19	120.0
N1	Cu1	P1	121.76 (7)	C19	C14	C13	116.2 (4)
N1 ¹	Cu1	P1	121.76 (7)	C14	C15	C16	120.0
N1	Cu1	P2	103.70 (8)	C15	C16	C17	120.0
N1 ¹	Cu1	P2	103.70 (8)	C16	C17	C18	120.0
N1 ¹	Cu1	N1	81.17 (14)	C17	C18	P2	124.3 (2)
C8	P1	Cu1	110.02 (12)	C19	C18	P2	115.5 (2)
C23	P1	Cu1	114.30 (14)	C19	C18	C17	120.0
C23	P1	C8	101.45 (15)	O1	C19	C14	121.0 (3)
C41	P1	Cu1	116.79 (15)	O1	C19	C18	119.0 (3)
C41	P1	C23	106.56 (17)	C18	C19	C14	120.0
C18	P2	Cu1	115.10 (14)	C24	C23	P1	117.5 (3)
C29	P2	Cu1	112.85 (16)	C24	C23	C28	119.2 (4)
C29	P2	C18	102.4 (2)	C28	C23	P1	123.3 (3)
C35	P2	Cu1	114.67 (16)	C23	C24	C25	120.7 (4)
C2	N1	Cu1	129.1 (2)	C26	C25	C24	119.6 (5)
C2	N1	C7	119.3 (3)	C25	C26	C27	119.9 (5)
C7	N1	Cu1	110.13 (19)	C28	C27	C26	120.9 (4)
N1	C2	C1	116.9 (3)	C27	C28	C23	119.7 (4)
N1	C2	C3	120.8 (3)	C30	C29	P2	122.5 (3)
C3	C2	C1	122.3 (3)	C30	C29	C34	120.0
C4	C3	C2	120.2 (3)	C34	C29	P2	117.3 (3)
C3	C4	C5	120.2 (3)	C31	C30	C29	120.0
C4	C5	C6	123.9 (3)	C32	C31	C30	120.0
C7	C5	C4	116.8 (3)	C31	C32	C33	120.0
C7	C5	C6	119.3 (3)	C34	C33	C32	120.0
C6 ¹	C6	C5	121.18 (19)	C33	C34	C29	120.0
N1	C7	C5	122.7 (3)	C36	C35	P2	116.7 (3)
N1	C7	C7 ¹	117.76 (16)	C36	C35	C40	120.0
C5	C7	C7 ¹	119.52 (18)	C40	C35	P2	123.1 (3)
C19	O1	C20	115.1 (4)	C37	C36	C35	120.0
C9	C8	P1	122.8 (3)	C38	C37	C36	120.0
C9	C8	C20	120.0	C39	C38	C37	120.0
C20	C8	P1	117.0 (2)	C38	C39	C40	120.0
C8	C9	C10	120.0	C39	C40	C35	120.0
C9	C10	C11	120.0	C42	C41	P1	122.8 (3)
C10	C11	C12	120.0	C42	C41	C46	120.0
C11	C12	C13	123.3 (3)	C46	C41	P1	116.4 (2)
C20	C12	C11	120.0	C41	C42	C43	120.0

C20	C12	C13	116.7(3)	C42	C43	C44	120.0
O1	C20	C8	120.0(3)	C45	C44	C43	120.0
O1	C20	C12	119.9(3)	C44	C45	C46	120.0
C12	C20	C8	120.0	C45	C46	C41	120.0
C14	C13	C12	105.8(5)	F2	B1	F1	107.5(5)
C14	C13	C22	108.8(5)	F3 ¹	B1	F1	107.9(4)
C21	C13	C12	112.4(5)	F3	B1	F1	107.9(4)
C21	C13	C14	112.1(6)	F3 ¹	B1	F2	110.8(4)
C21	C13	C22	109.1(6)	F3	B1	F2	110.8(4)
C22	C13	C12	108.4(5)	F3	B1	F3 ¹	111.8(5)
C15	C14	C13	123.8(4)				

Table 6 Torsion Angles for SHAW23.

A	B	C	D	Angle/°	A	B	C	D	Angle/°
Cu1 P1	C23	C24		0.000 (1)	C20	C12	C13	C21	-162.2 (5)
Cu1 P1	C23	C28		180.000 (0)	C20	C12	C13	C22	77.1 (5)
Cu1 P1	C41	C42		-73.2 (3)	C13	C12	C20	O1	3.3 (5)
Cu1 P1	C41	C46		96.5 (3)	C13	C12	C20	C8	-179.9 (5)
Cu1 P2	C18	C17		126.8 (2)	C13	C14	C15	C16	-178.4 (5)
Cu1 P2	C18	C19		-47.5 (3)	C13	C14	C19	O1	-3.2 (5)
Cu1 P2	C29	C30		118.5 (3)	C13	C14	C19	C18	178.5 (5)
Cu1 P2	C29	C34		-55.8 (3)	C14	C15	C16	C17	0.0
Cu1 P2	C35	C36		-55.1 (3)	C15	C14	C19	O1	178.2 (5)
Cu1 P2	C35	C40		120.3 (3)	C15	C14	C19	C18	0.0
Cu1 N1	C2	C1		-18.2 (5)	C15	C16	C17	C18	0.0
Cu1 N1	C2	C3		162.8 (3)	C16	C17	C18	P2	-174.0 (4)
Cu1 N1	C7	C5		-166.1 (3)	C16	C17	C18	C19	0.0
Cu1 N1	C7	C7 ¹		12.6 (2)	C17	C18	C19	O1	-178.3 (5)
P1	C8	C9	C10	175.4 (3)	C17	C18	C19	C14	0.0
P1	C8	C20	O1	1.1 (4)	C18	P2	C29	C30	-117.2 (3)
P1	C8	C20	C12	-175.6 (3)	C18	P2	C29	C34	68.6 (3)
P1	C23	C24	C25	180.000 (1)	C18	P2	C35	C36	178.3 (3)
P1	C23	C28	C27	180.000 (1)	C18	P2	C35	C40	-6.3 (3)
P1	C41	C42	C43	169.3 (3)	C19	O1	C20	C8	-139.0 (4)
P1	C41	C46	C45	-170.0 (3)	C19	O1	C20	C12	37.8 (5)
P2	C18	C19	O1	-3.7 (4)	C19	C14	C15	C16	0.0
P2	C18	C19	C14	174.6 (4)	C21	C13	C14	C15	-19.3 (8)
P2	C29	C30	C31	-174.1 (4)	C21	C13	C14	C19	162.2 (5)
P2	C29	C34	C33	174.4 (4)	C22	C13	C14	C15	101.5 (5)
P2	C35	C36	C37	175.5 (4)	C22	C13	C14	C19	-77.0 (6)
P2	C35	C40	C39	-175.2 (4)	C23	P1	C41	C42	157.7 (3)
N1	C2	C3	C4	1.5 (6)	C23	P1	C41	C46	-32.6 (3)
C1	C2	C3	C4	-177.5 (4)	C23	C24	C25	C26	0.000 (1)
C2	N1	C7	C5	1.3 (5)	C24	C23	C28	C27	0.000 (1)
C2	N1	C7	C7 ¹	180.0 (2)	C24	C25	C26	C27	0.000 (1)
C2	C3	C4	C5	-0.4 (6)	C25	C26	C27	C28	0.000 (1)
C3	C4	C5	C6	-179.4 (4)	C26	C27	C28	C23	0.000 (1)
C3	C4	C5	C7	-0.1 (6)	C28	C23	C24	C25	0.000 (1)
C4	C5	C6	C6 ¹	178.9 (3)	C29	P2	C18	C17	4.0 (3)
C4	C5	C7	N1	-0.3 (5)	C29	P2	C18	C19	-170.3 (3)
C4	C5	C7	C7 ¹	-178.9 (2)	C29	P2	C35	C36	70.5 (3)
C6	C5	C7	N1	179.0 (3)	C29	P2	C35	C40	-114.1 (3)
C6	C5	C7	C7 ¹	0.4 (4)	C29	C30	C31	C32	0.0
C7	N1	C2	C1	177.1 (3)	C30	C29	C34	C33	0.0
C7	N1	C2	C3	-1.9 (5)	C30	C31	C32	C33	0.0

C7 C5 C6 C6 ¹	-0.4 (4)	C31 C32 C33 C34	0.0
C8 P1 C23 C24	118.34 (13)	C32 C33 C34 C29	0.0
C8 P1 C23 C28	61.66 (13)	C34 C29 C30 C31	0.0
C8 P1 C41 C42	50.1 (3)	C35 P2 C18 C17	-106.9 (3)
C8 P1 C41 C46	-140.3 (3)	C35 P2 C18 C19	78.8 (3)
C8 C9 C10 C11	0.0	C35 P2 C29 C30	-8.2 (4)
C9 C8 C20 O1	176.8 (4)	C35 P2 C29 C34	177.5 (3)
C9 C8 C20 C12	0.0	C35 C36 C37 C38	0.0
C9 C10 C11 C12	0.0	C36 C35 C40 C39	0.0
C10 C11 C12 C20	0.0	C36 C37 C38 C39	0.0
C10 C11 C12 C13	179.9 (5)	C37 C38 C39 C40	0.0
C11 C12 C20 O1	-176.8 (4)	C38 C39 C40 C35	0.0
C11 C12 C20 C8	0.0	C40 C35 C36 C37	0.0
C11 C12 C13 C14	140.6 (4)	C41 P1 C23 C24	130.55 (15)
C11 C12 C13 C21	17.9 (8)	C41 P1 C23 C28	-49.45 (15)
C11 C12 C13 C22	-102.8 (5)	C41 C42 C43 C44	0.0
C12 C13 C14 C15	-142.2 (4)	C42 C41 C46 C45	0.0
C12 C13 C14 C19	39.4 (6)	C42 C43 C44 C45	0.0
C20 O1 C19 C14	-38.1 (6)	C43 C44 C45 C46	0.0
C20 O1 C19 C18	140.2 (4)	C44 C45 C46 C41	0.0
C20 C8 C9 C10	0.0	C46 C41 C42 C43	0.0
C20 C12 C13 C14	-39.5 (6)		

Table 7 Hydrogen Atom Coordinates ($\text{\AA}\times 10^4$) and Isotropic Displacement Parameters ($\text{\AA}^2\times 10^3$) for SHAW23.

Atom	x	y	z	U(eq)
H1A	2072	2157	5289	81
H1B	1873	3097	5750	81
H1C	1571	2239	5151	81
H3	1918	3164	7832	51
H4	2006	2397	9626	51
H6	2068	819	10784	54
H9	2414	-1602	2853	28
H10	2229	-3098	1962	31
H11	1525	-3624	1603	37
H15	285	-3518	3374	51
H16	73	-2897	5020	55
H17	331	-1406	5802	47
H21A	854	-4006	1153	73
H21B	450	-3972	1729	73
H21C	909	-4179	2538	73
H22A	600	-1481	1139	73
H22B	268	-2349	849	73
H22C	679	-2340	297	73
H24	2599	0	5981	42
H25	3342	0	6483	46
H26	3722	0	4998	49
H27	3361	0	3019	45
H28	2625	0	2510	34
H30	443	1360	6250	51
H31	292	1543	8111	72
H32	550	423	9599	71
H33	960	-880	9225	62
H34	1111	-1063	7363	54
H36	1029	2013	5223	56
H37	741	3266	3953	73
H38	235	2931	2227	69
H39	18	1342	1772	60
H40	306	89	3042	48
H42	1206	385	2082	44
H43	969	1766	980	52
H44	1410	3117	1113	48
H45	2087	3086	2347	39
H46	2324	1705	3449	31

Table 8 Atomic Occupancy for SHAW23.

Atom	Occupancy	Atom	Occupancy	Atom	Occupancy
O1	0.5	C8	0.5	C9	0.5
H9	0.5	C10	0.5	H10	0.5
C11	0.5	H11	0.5	C12	0.5
C20	0.5	C13	0.5	C14	0.5
C15	0.5	H15	0.5	C16	0.5
H16	0.5	C17	0.5	H17	0.5
C18	0.5	C19	0.5	C21	0.5
H21A	0.5	H21B	0.5	H21C	0.5
C22	0.5	H22A	0.5	H22B	0.5
H22C	0.5	C29	0.5	C30	0.5
H30	0.5	C31	0.5	H31	0.5
C32	0.5	H32	0.5	C33	0.5
H33	0.5	C34	0.5	H34	0.5
C35	0.5	C36	0.5	H36	0.5
C37	0.5	H37	0.5	C38	0.5
H38	0.5	C39	0.5	H39	0.5
C40	0.5	H40	0.5	C41	0.5
C42	0.5	H42	0.5	C43	0.5
H43	0.5	C44	0.5	H44	0.5
C45	0.5	H45	0.5	C46	0.5
H46	0.5				

Table 9 Solvent masks information for SHAW23.

Number	X	Y	Z	Volume	Electron count	Content
1	0.000	0.500	-0.109	409.1	93.8?	
2	0.500	0.000	-0.364	409.1	93.8?	

Experimental

Single crystals of $C_{53}H_{44}BCuF_4N_2OP_2$ [SHAW23] were [1]. A suitable crystal was selected and [1] on a **Bruker Smart APEX** diffractometer. The crystal was kept at 100 K during data collection. Using Olex2 [1], the structure was solved with the XT [2] structure solution program using Direct Methods and refined with the XL [3] refinement package using Least Squares minimisation.

1. Dolomanov, O.V., Bourhis, L.J., Gildea, R.J, Howard, J.A.K. & Puschmann, H. (2009), J. Appl. Cryst. 42, 339-341.
2. Sheldrick, G.M. (2008). Acta Cryst. A64, 112-122
3. Sheldrick, G.M. (2008). Acta Cryst. A64, 112-122

Crystal structure determination of [SHAW23]

Crystal Data for $C_{53}H_{44}BCuF_4N_2OP_2$ ($M=937.19$): monoclinic, space group $C2/m$ (no. 12), $a = 32.3857(9) \text{ \AA}$, $b = 13.8835(3) \text{ \AA}$, $c = 11.6446(3) \text{ \AA}$, $\beta = 102.8311(16)^\circ$, $V = 5105.0(2) \text{ \AA}^3$, $Z = 4$, $T = 100 \text{ K}$, $\mu(\text{CuK}\alpha) = 1.622 \text{ mm}^{-1}$, $D_{\text{calc}} = 1.219 \text{ g/mm}^3$, 31135 reflections measured ($5.598 \leq 2\theta \leq 140.126$), 5054 unique ($R_{\text{int}} = 0.0484$, $R_{\text{sigma}} = 0.0314$) which were used in all calculations. The final R_1 was 0.0599 ($I > 2\sigma(I)$) and wR_2 was 0.1616 (all data).

Refinement model description

Number of restraints - 15, number of constraints - unknown.

Details:

1. Fixed Uiso

At 1.2 times of:

All C(H) groups

At 1.5 times of:

All C(H,H,H) groups

2. Restrained distances

$P1-C41 \approx P1-C23 \approx P2-C35 \approx P2-C29 \approx P1-C8 \approx P2-C18$

with sigma of 0.02

3. Uiso/Uanis restraints and constraints

$U_{\text{anis}}(C8) = U_{\text{anis}}(C8) = U_{\text{anis}}(C41) = U_{\text{anis}}(C41)$

$U_{\text{anis}}(C18) = U_{\text{anis}}(C18) = U_{\text{anis}}(C35) = U_{\text{anis}}(C35)$

4. Others

Fixed Sof: O1(0.5) C8(0.5) C9(0.5) H9(0.5) C10(0.5) H10(0.5) C11(0.5)

H11(0.5) C12(0.5) C20(0.5) C13(0.5) C14(0.5) C15(0.5) H15(0.5) C16(0.5)

H16(0.5) C17(0.5) H17(0.5) C18(0.5) C19(0.5) C21(0.5) H21A(0.5)

H21B(0.5)

H21C(0.5) C22(0.5) H22A(0.5) H22B(0.5) H22C(0.5) C29(0.5) C30(0.5)

H30(0.5)

C31(0.5) H31(0.5) C32(0.5) H32(0.5) C33(0.5) H33(0.5) C34(0.5) H34(0.5)
C35(0.5) C36(0.5) H36(0.5) C37(0.5) H37(0.5) C38(0.5) H38(0.5) C39(0.5)
H39(0.5) C40(0.5) H40(0.5) C41(0.5) C42(0.5) H42(0.5) C43(0.5) H43(0.5)
C44(0.5) H44(0.5) C45(0.5) H45(0.5) C46(0.5) H46(0.5)

5.a Aromatic/amide H refined with riding coordinates:

C3(H3), C4(H4), C6(H6), C9(H9), C10(H10), C11(H11), C15(H15), C16(H16),
C17(H17), C24(H24), C25(H25), C26(H26), C27(H27), C28(H28), C30(H30),
C31(H31),

C32(H32), C33(H33), C34(H34), C36(H36), C37(H37), C38(H38), C39(H39),
C40(H40), C42(H42), C43(H43), C44(H44), C45(H45), C46(H46)

5.b Fitted hexagon refined as free rotating group:

C8(C9,C10,C11,C12,C20), C14(C15,C16,C17,C18,C19),
C29(C30,C31,C32,C33,C34),

C35(C36,C37,C38,C39,C40), C41(C42,C43,C44,C45,C46)

5.c Idealised Me refined as rotating group:

C1(H1A,H1B,H1C), C21(H21A,H21B,H21C), C22(H22A,H22B,H22C)

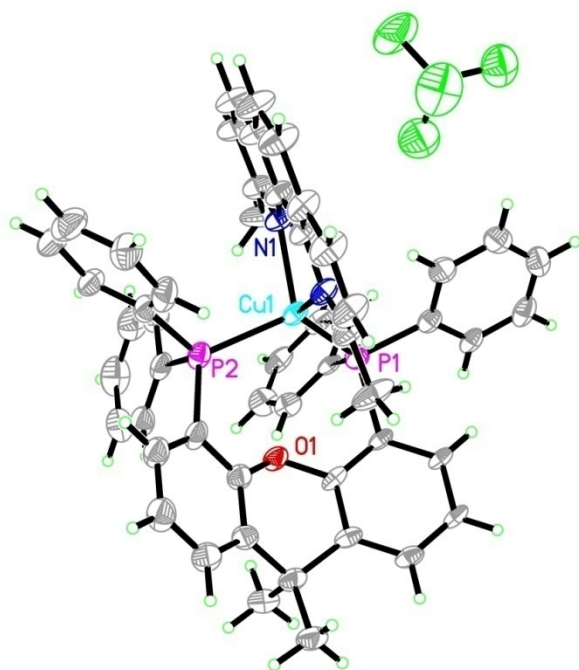
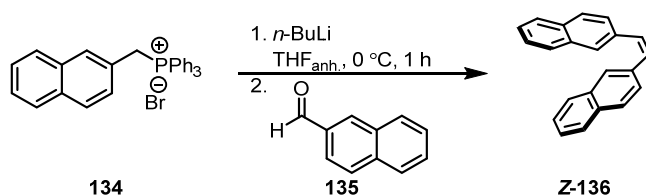
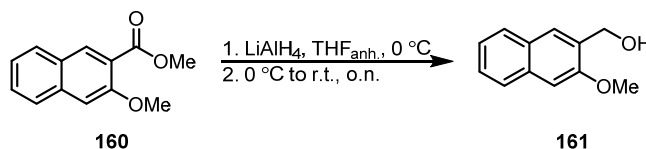


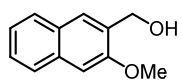
Figure S3. X-ray crystal structure of [Cu(Xantphos)(dmp)]BF₄ **147**



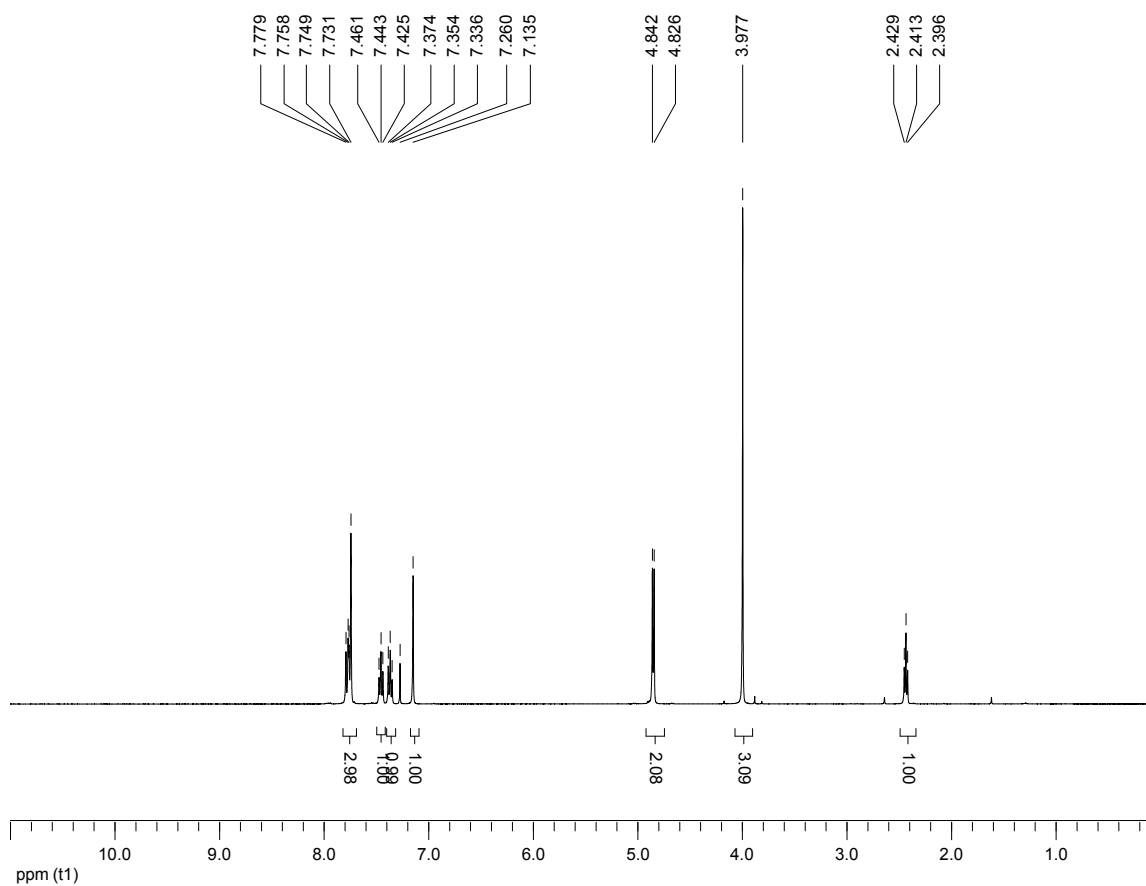
(Z)-1,2-Di(naphthalen-2-yl)ethene (136): In a round bottom flask, (naphthalen-2-ylmethyl)triphenylphosphonium bromide (3.43 g, 7.11 mmol) was suspended in dry THF (81 mL) and the solution was cooled with an ice-bath. *n*-Butyllithium (6.14 mL, 7.24 mmol, 1.18 M in hexanes) was added dropwise to the solution, which was stirred at 0 °C for one hour. The reaction mixture treated at 0 °C with 2-naphthaldehyde (1.01 g, 6.46 mmol) in one portion, and allowed to warm to room temperature overnight. The reaction was quenched with 80 mL of distilled water. The layers were separated. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (2X40 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash chromatography (2 % to 6 % PhMe/hexanes) to afford the olefin **Z-136** (1.03 g, 57 %) as a white solid. The spectral data matched those found in the literature.¹⁷¹

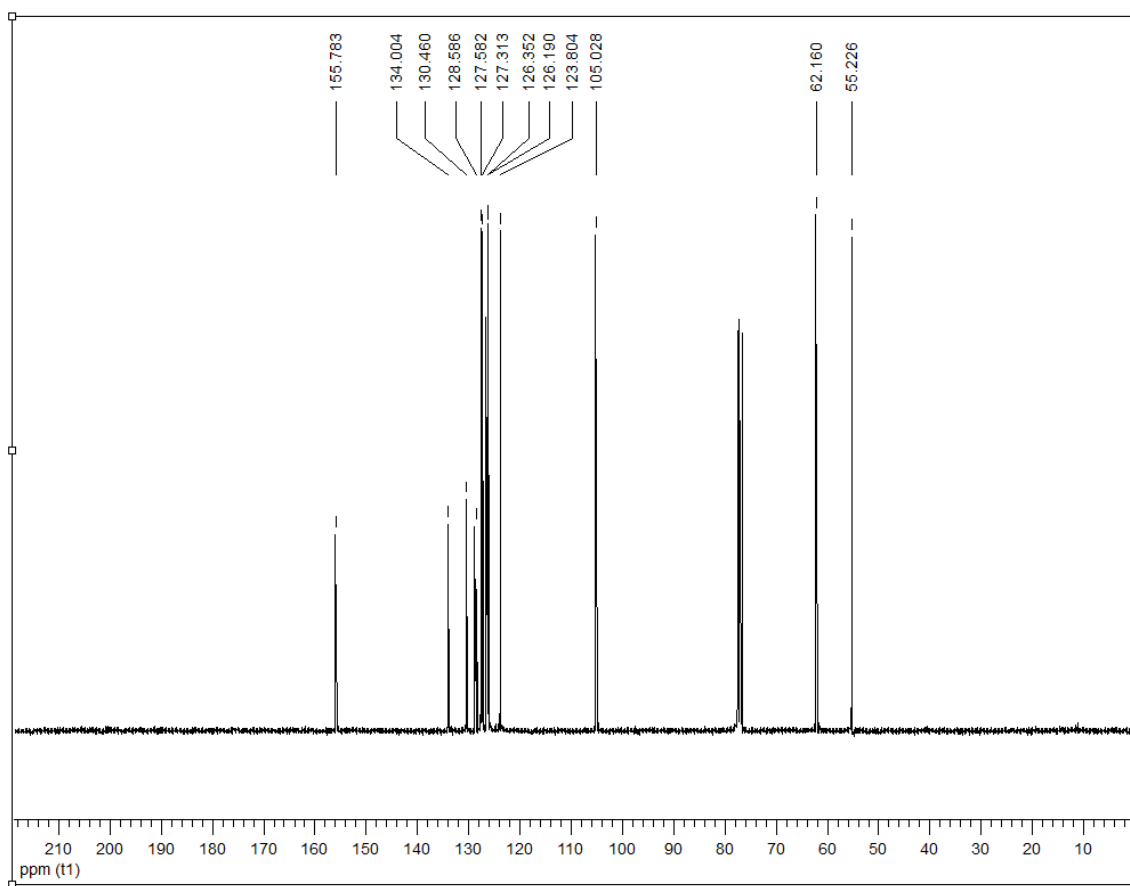


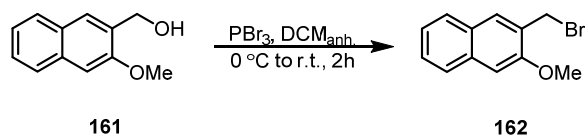
(3-Methoxynaphthalen-2-yl)methanol (161): An oven-dried round bottom flask equipped with a stir bar under a nitrogen atmosphere was charged with LiAlH₄ (1.08 g, 28.4 mmol, 2.0 equiv.) and anhydrous THF (56.7 mL, 0.25 M). The reaction mixture was cooled to 0 °C. Ester **160** (3.06 g, 14.2 mmol, 1.0 equiv) was added to the mixture in one portion. The mixture was stirred overnight and allowed to warm to room temperature, cooled to 0 °C and quenched by slowly adding Rochelle salt until there was no longer any gas produced. The reaction mixture was partitioned between with EtOAc (~25 mL) and a saturated solution of Rochelle salt (~25 mL) and stirred until the mixture was clear. The phases were separated, the aqueous phase was extracted with EtOAc (3×30 mL) and the combined organic phases were washed with NaOH 1 M (~50 mL), NH₄Cl (sat.) (~50 mL) and brine (3×30 mL), and dried over Na₂SO₄. Concentration under reduced pressure afforded a residue that was purified by silica gel column chromatography (10 % EtOAc/hexanes to 30 % EtOAc/hexanes) to afford the alcohol **161** as beige solid (2.13 g, 80 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.78-7.73 (m, 3H), 7.46-7.42 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.37-7.34 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.84-4.83 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.43-2.40 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ ppm 155.78, 134.00, 130.46, 128.59, 127.58, 127.31, 126.35, 126.19, 123.80, 105.03, 62.16, 55.23; HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₁₂H₁₂NaO₂ [M+Na]⁺, 211.0730; found: 211.0735.



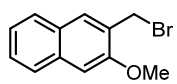
161



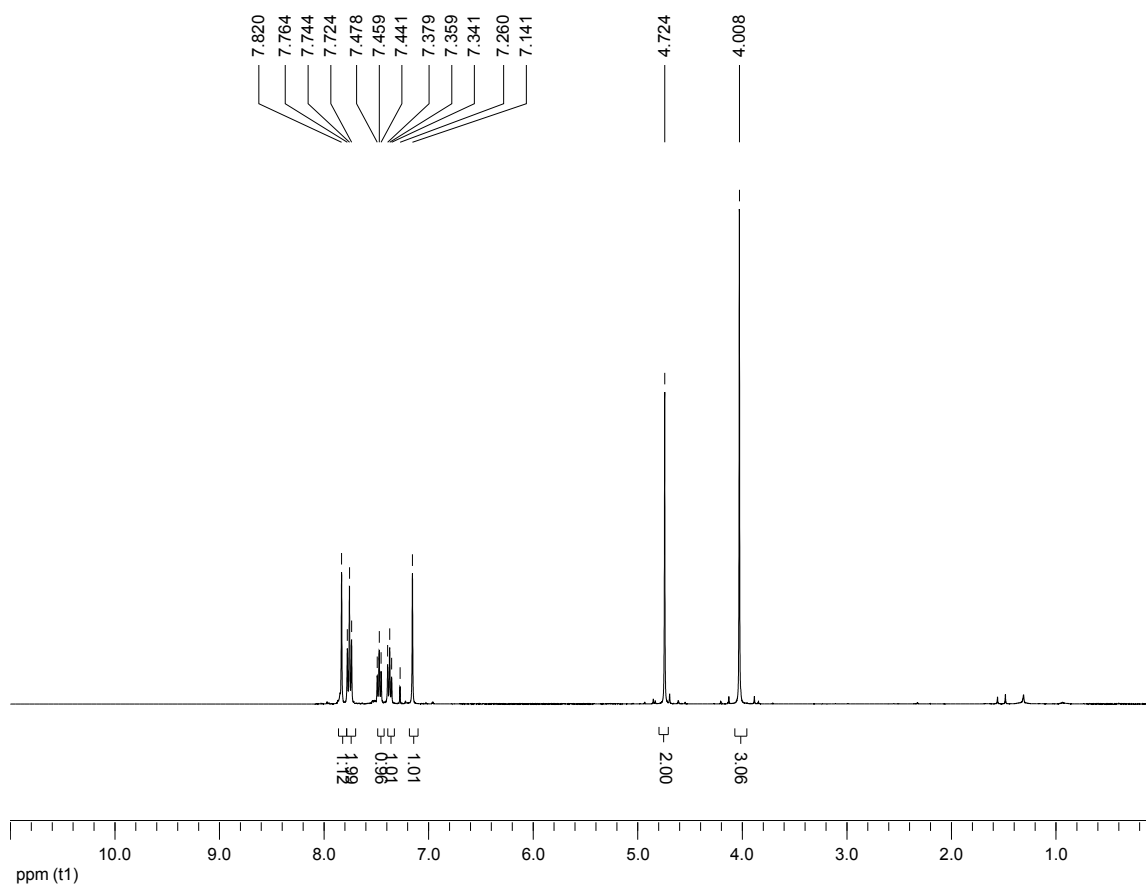


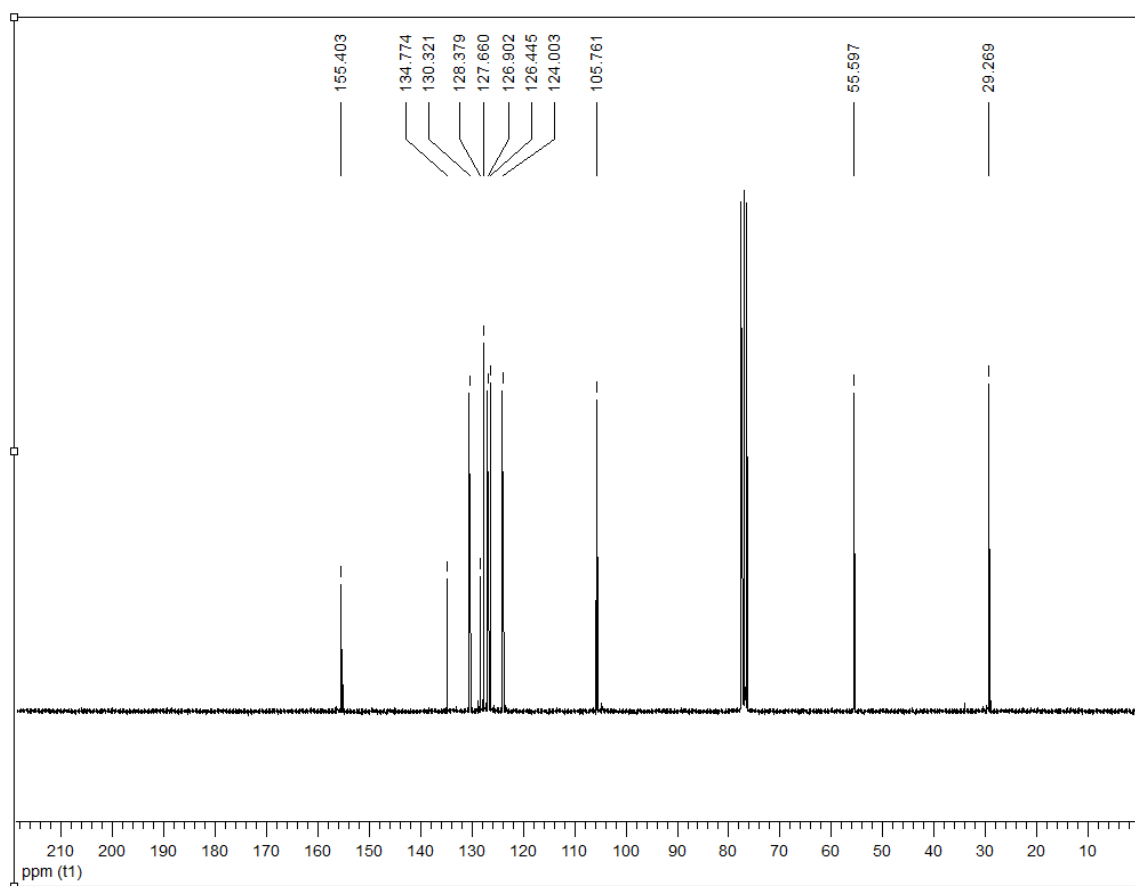


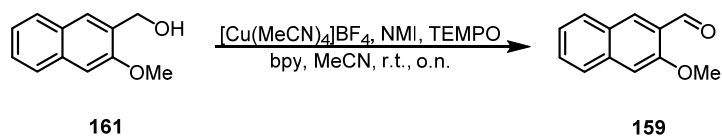
2-(Bromomethyl)-3-methoxynaphthalene (162): An oven-dried round bottom flask equipped with a stir bar under a nitrogen atmosphere was charged with alcohol **161** (2.13 g, 11.3 mmol, 1.0 equiv.) and anhydrous dichloromethane (22.6 mL, 0.50 M). The reaction mixture was cooled to 0 °C, treated dropwise with PBr₃ (0.53 mL, 5.7 mmol, 0.50 equiv.), stirred for 2 hours, and allowed to warm to room temperature. The reaction mixture was quenched by adding distilled water (~25 mL). The phases were separated and the aqueous phase was extracted with diethyl ether (3×20 mL). The combined organic phases were washed with NaHCO₃ (sat.) (2×20 mL), distilled water (2×20 mL) and brine (2×20 mL) and dried over Na₂SO₄. Concentration under reduced pressure afforded a residue that was purified by silica gel column chromatography (2 % diethyl ether/hexanes) to afford the bromide **162** as white solid (1.51 g, 53 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.82 (s, 1H), 7.64-7.72 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.48-7.44 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.38-7.34 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.01 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ ppm 155.40, 134.77, 130.32, 128.38 (2C), 127.66, 126.90, 126.44, 124.00, 105.76, 55.60, 29.27; HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₁₂H₁₂⁷⁹Br₁O₁ [M+H]⁺, 251.0066; found: 251.0078.



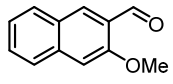
162



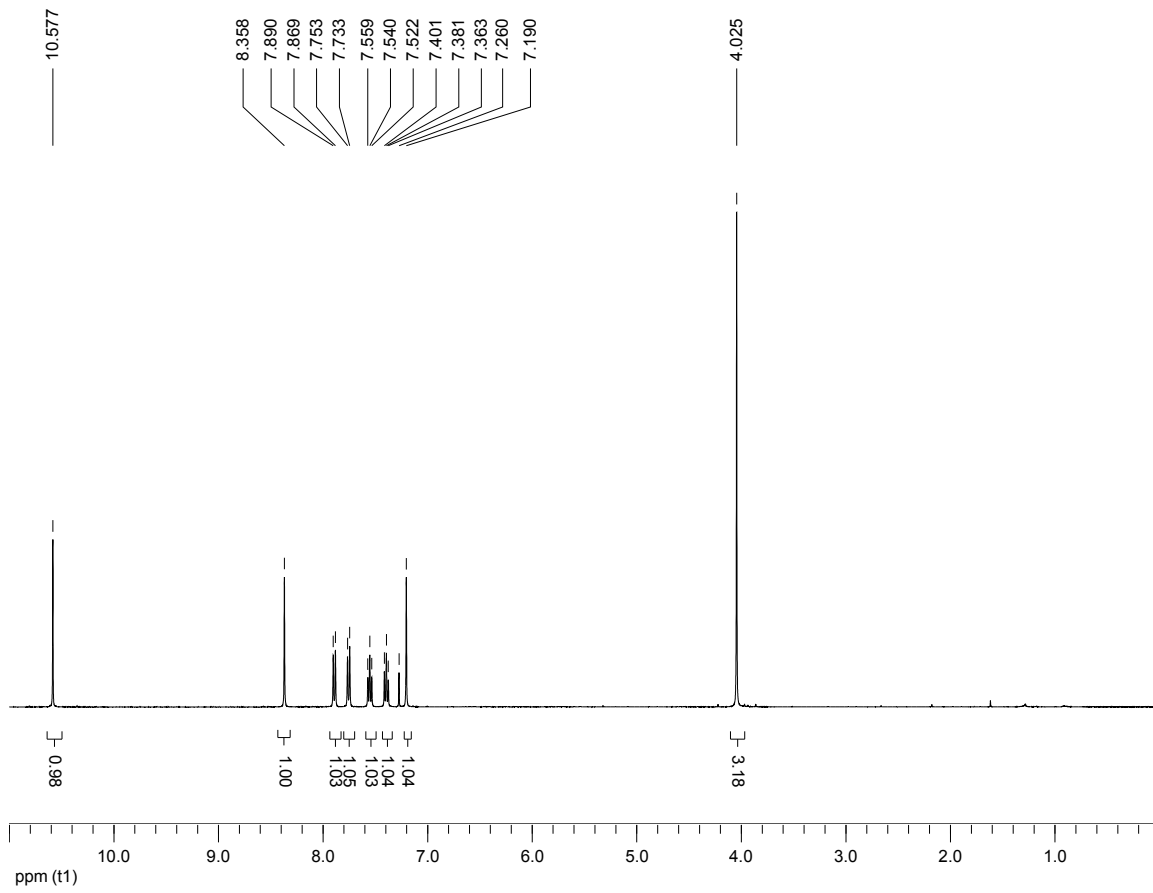


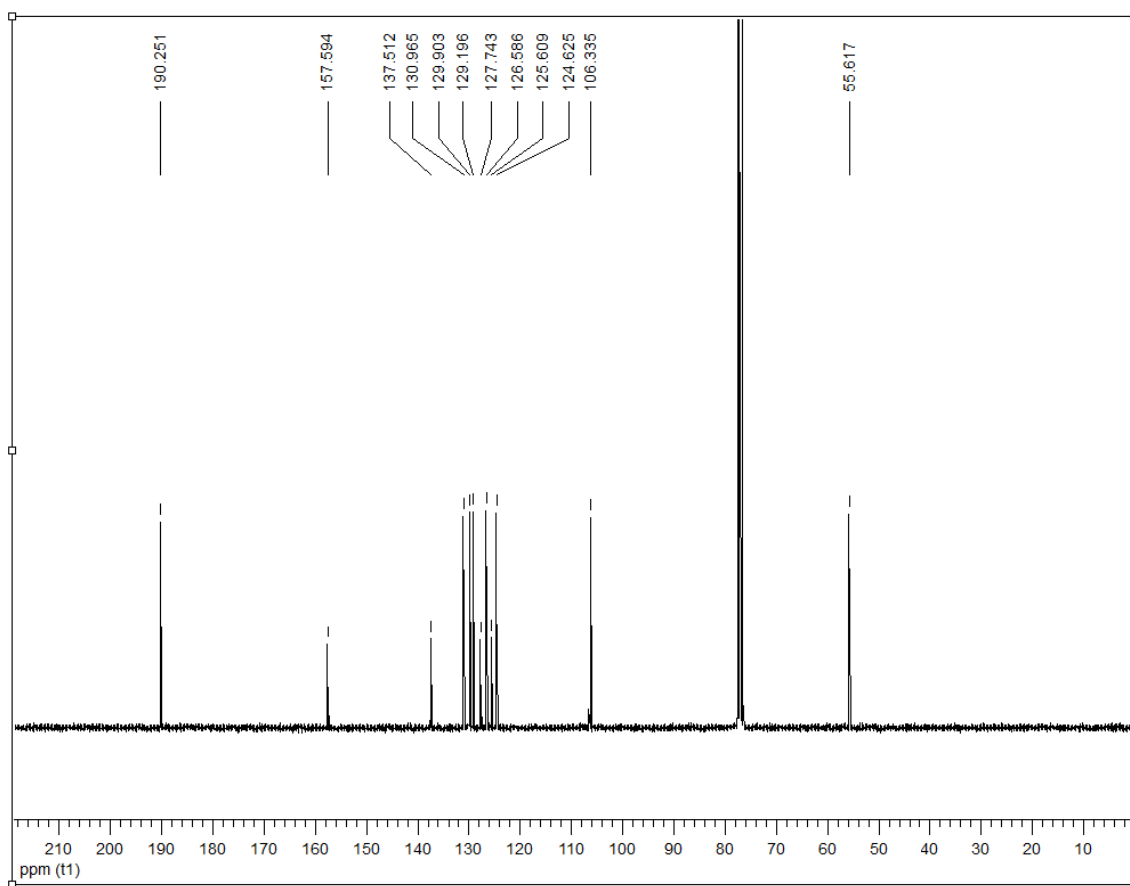


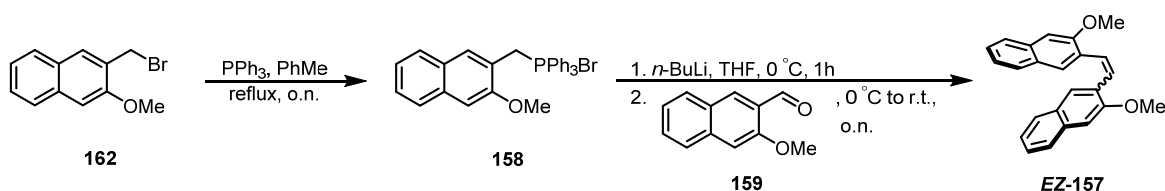
3-Methoxy-2-naphthaldehyde (159): A round bottom flask equipped with a stir bar open to air was charged with alcohol **161** (950 mg, 5.05 mmol, 1.0 equiv.), $[\text{Cu}(\text{MeCN})_4]\text{BF}_4$ (79 mg, 0.25 mmol, 0.05 equiv), TEMPO (39 mg, 0.25 mmol, 0.05 equiv), bpy (39 mg, 0.25 mmol, 0.05 equiv), NMI (0.04 mL, 0.5 mmol, 0.10 equiv) and anhydrous acetonitrile (5.05 mL, 1.00 M). The mixture was stirred overnight at room temperature. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure to a residue that was purified by silica gel column chromatography (10 % EtOAc/hexanes) to afford the aldehyde **161** as beige-yellow solid (0.81 g, 86 %). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 10.58 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.89-7.88 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.75-7.73 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.56-7.52 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.40-7.36 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 4.02 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ ppm 190.25, 157.59, 137.51, 130.96, 129.90, 129.20, 127.74, 126.59, 125.61, 124.62, 106.34, 55.62; HRMS (ESI) m/z calculated for $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{O}_2\text{Na}_1$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 209.0573; found: 209.0572.



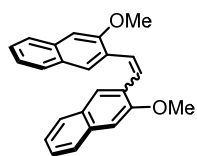
159



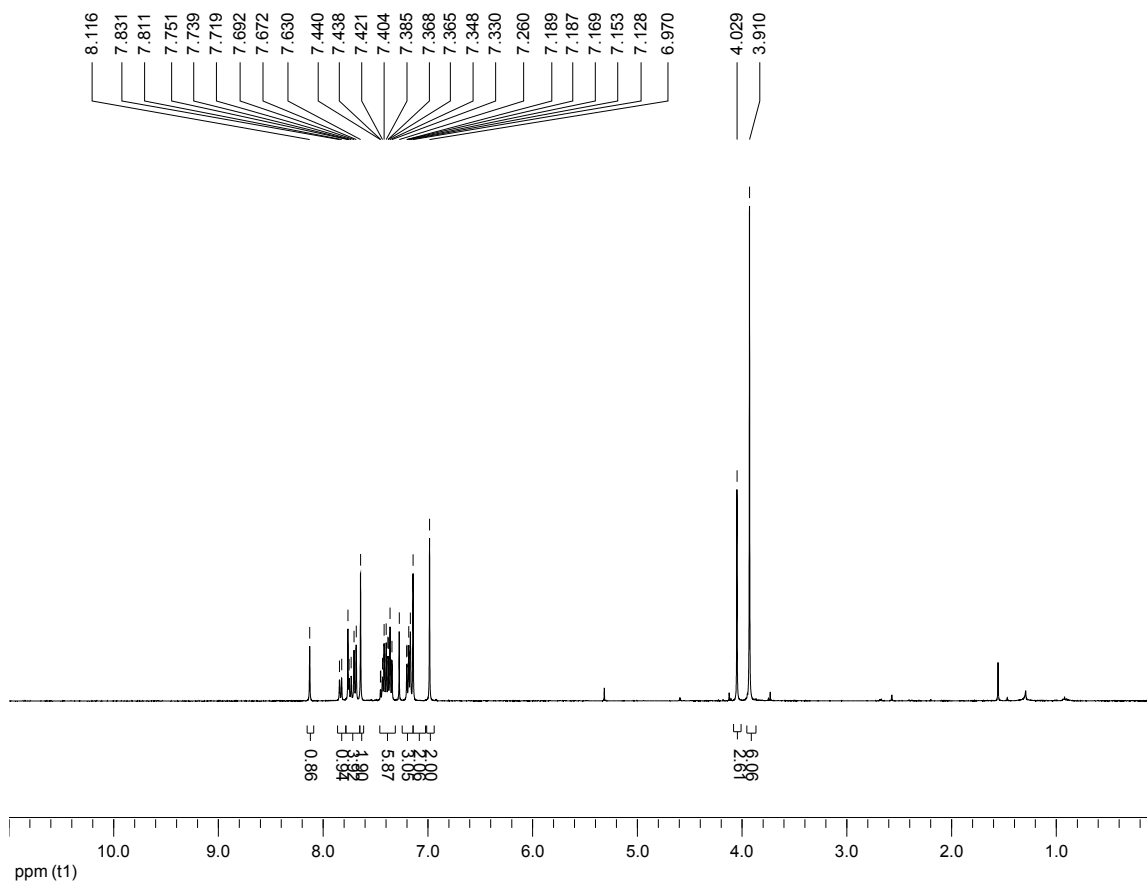


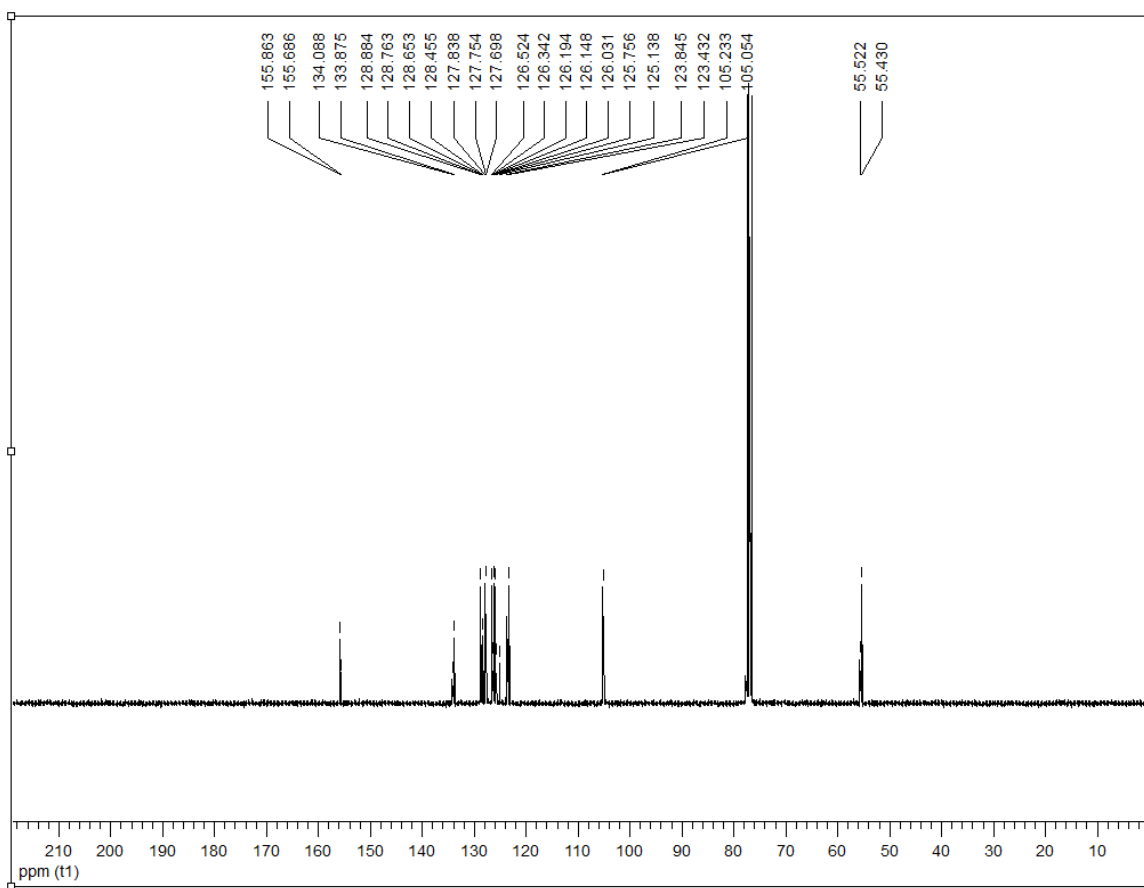


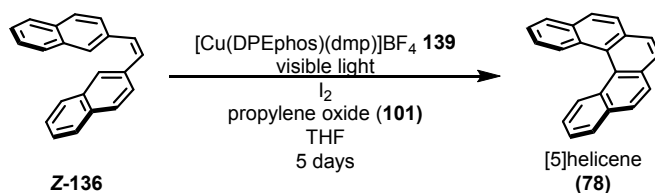
1,2-Bis(3-methoxynaphthalen-2-yl)ethene (159): Bromide **162** (1.51 g, 6.00 mmol, 1.0 equiv.) was added to a suspension of triphenylphosphine (1.05 g, 6.30 mmol, 1.05 equiv.) in PhMe (20.0 mL, 0.30 M) at room temperature. The resulting mixture was heated to reflux and left to stir overnight. The reaction mixture was filtered through a glass frit and washed with a minimal amount of diethyl ether to afford **158** as a white solid (2.94 g, 95 %). The phosphonium salt was typically carried on to the next step immediately. To a solution of salt **160** (534 mg, 1.04 mmol, 1.13 equiv.) in anhydrous THF (11.5 mL, 0.08 M) at 0 °C, *n*-BuLi (0.68 mL, 1.0 mmol, 1.11 equiv) was added dropwise. The resulting mixture was stirred for one hour at 0 °C. Aldehyde **159** (0.17 g, 0.92 mmol, 1.0 equiv.) was then added to the mixture, which was stirred overnight and allowed to warm to room temperature. The reaction mixture was quenched by adding NH₄Cl (sat.) (~30 mL). The phases were separated and the aqueous phase was extracted with diethyl ether (3×30 mL). The combined organic phases were washed with NH₄Cl (sat.) (~20 mL) and brine (2×20 mL) and dried over Na₂SO₄. Concentration under reduced pressure afforded the crude product that was purified by silica gel column chromatography (100 % hexanes to 5 % diethyl ether/hexanes) to afford the desired product **157** as a inseparable mixture of *cis/trans* isomers in a ratio of 2:1 (not defined) as a yellow solid (202 mg, 43 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.12 (s, 1H), 7.83-7.81 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.75-7.67 (m, 4H), 7.63 (s, 2H), 7.44-7.33 (m, 6H), 7.19-7.15 (m, 3H), 7.13 (s, 2H), 6.97 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.91 (s, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ ppm 155.86, 155.67, 134.09, 133.88, 128.88, 128.76, 128.65, 128.46, 127.84, 127.75, 127.70, 126.52, 126.34, 126.19, 126.15, 126.03, 125.76, 125.14, 123.84, 123.43, 105.23, 105.05, 55.52, 55.43; HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₂₄H₂₀Na₁O₂ [M+Na]⁺, 363.1356; found: 363.1364.



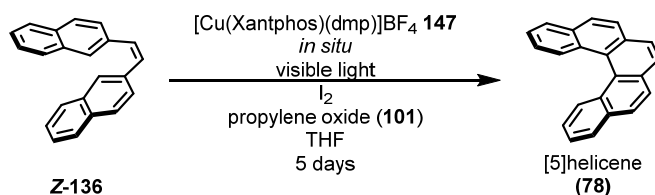
EZ-157



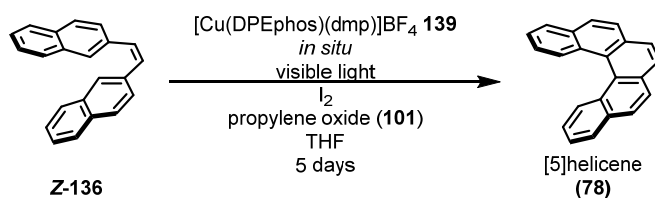




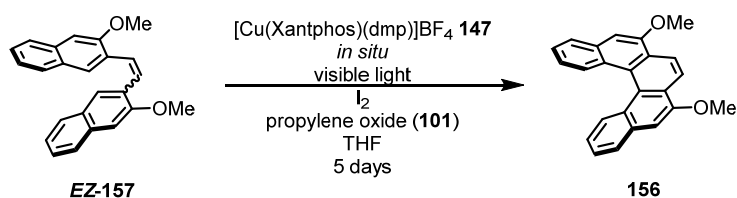
Representative procedure for visible light mediated synthesis of [5]helicene (78) using discreet photocatalyst (A): In a round bottom flask, stilbene precursor **Z-136** (44 mg, 0.16 mmol, 1.0 equiv.) and [Cu(DPEPhos)(dmp)]BF₄ (18 mg, 0.020 mmol, 10 mol %) were dissolved in THF (32 mL, 5 mM), followed by iodine (40 mg, 0.16 mmol, 1.0 equiv.) and propylene oxide (0.56 mL, 7.9 mmol, 50.0 equiv.). The reaction was stirred and irradiated by a compact fluorescent lamp (energy saving light bulb, 30 W) for 5 days. The reaction was quenched with Na₂S₂O₃ (sat.) (30 mL). The organic layer was diluted with ethyl acetate, washed with Na₂S₂O₃ (sat.) until the complete consumption of iodine indicated by the disappearance of the orange-brown color, and washed with brine. The organic phase was dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated. The residue was purified by flash chromatography (2 % to 8 % PhMe/hexanes) to give the helicene **78** (20.8 mg, 47 %) as a white solid. The spectral data matched those found in the literature.¹⁵⁷



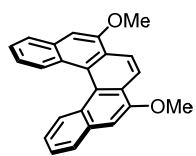
Representative procedure for visible light mediated synthesis of [5]helicene (78) using *in situ* generated photocatalyst (B): In a round bottom flask, [Cu(MeCN)₄]BF₄ (9.3 mg, 0.040 mmol, 25 mol %) and Xantphos (21 mg, 0.040 mmol, 25 mol %) were dissolved in THF (7.4 mL, 5 mM). The solution was allowed to stir at room temperature for 1 h, treated with a solution of dmp (7.7 mg, 0.040 mmol, 25 mol %) in THF (0.9 mL, 0.04 M), and the resulting solution was stirred for an additional hour. In a separate round bottom flask containing the stilbene precursor **Z-136** (41 mg, 0.15 mmol, 1.0 equiv.), the solution containing the *in situ* generated copper complex and THF was added to achieve a final concentration of 5 mM with respect to **136**. Iodine (37 mg, 0.15 mmol, 1.0 equiv.) and propylene oxide (0.51 mL, 7.3 mmol, 50.0 equiv.) were then added to the solution. The reaction was stirred and irradiated by a compact fluorescent lamp (energy saving lightbulb 30 W) for 5 days. The reaction was diluted with EtOAc and quenched with Na₂S₂O₃ (sat.) (30 mL). The organic layer was washed with Na₂S₂O₃ (sat.) until the complete consumption of iodine indicated by the disappearance of the orange-brown color and then with brine. The organic phase was dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The crude product was purified by flash chromatography (2 % to 8 % PhMe/hexanes) to give [5]helicene (**78**) (22.9 mg, 57 %) as a white solid.



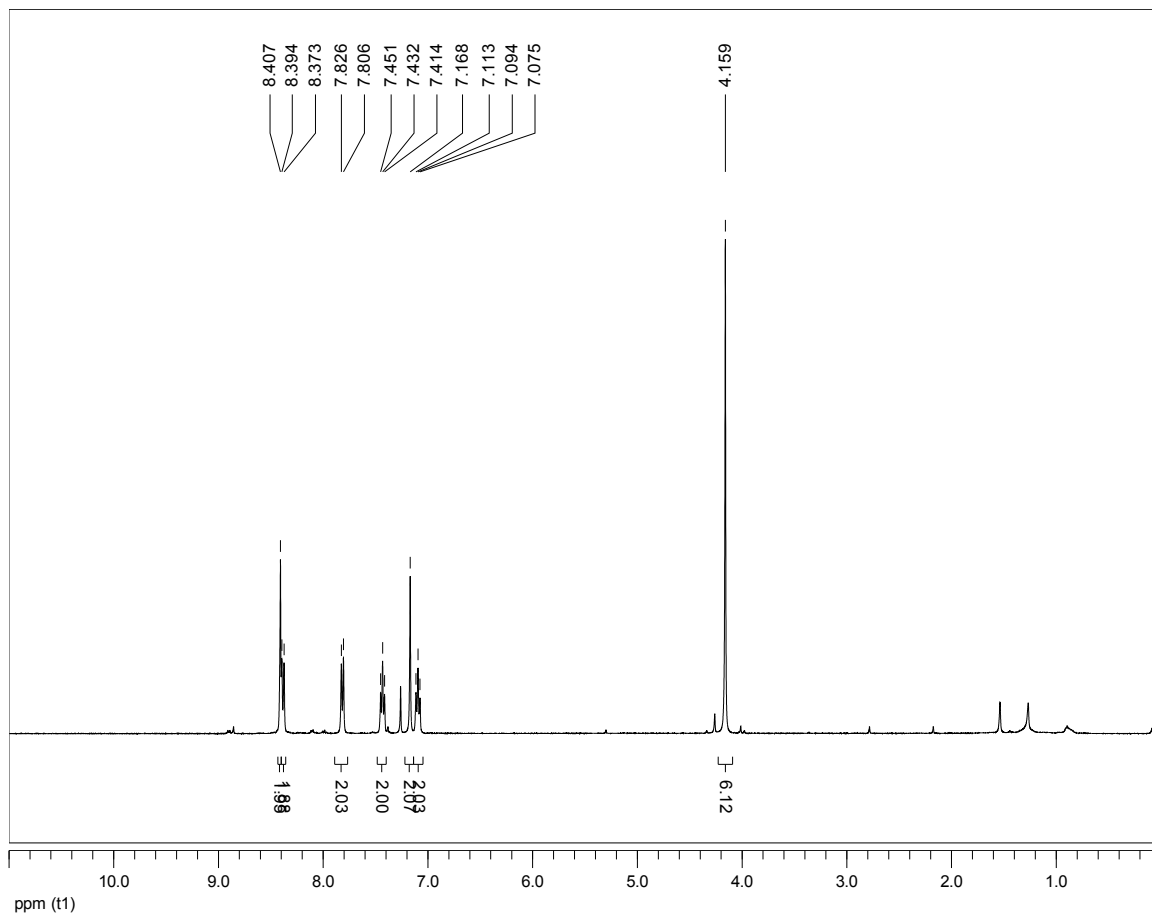
Gram scale synthesis of [5]helicene (78): A modification of the representative procedure B was used. In a round bottom flask, $[\text{Cu}(\text{MeCN})_4]\text{BF}_4$ (0.471 g, 1.50 mmol, 25 mol %) and DPEphos (0.807 mg, 1.50 mmol, 25 mol %) were dissolved in THF (300 mL, 5 mM). The solution was allowed to stir at room temperature for 1 h, treated with a solution of dmp (0.312 mg, 1.50 mmol) in THF (38.0 mL, 0.04 M), and the resulting solution was stirred for an additional hour. In a separate round bottom flask containing the stilbene precursor **Z-136** (1.68 g, 6.00 mmol, 1.0 equiv.) was added the solution containing the *in situ* generated copper complex and THF was added to achieve a final concentration of 5 mM with respect to **Z-136**. Iodine (1.52 g, 6.00 mmol, 1.0 equiv.) and propylene oxide (21.0 mL, 300 mmol, 50.0 equiv.) were added to the solution. The reaction is stirred and irradiated in front of four compact fluorescent lamp (energy saving lightbulb 30 W) for 5 days. The reaction was concentrated and after diluted with EtOAc and quenched with $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (sat.) (30 mL). The organic layer was washed with $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (sat.) until the complete consumption of iodine and then with brine. The organic phase was dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated. The crude product was purified by flash chromatography (2 % to 8 % PhMe/hexanes) to give [5]helicene (**78**) (701 mg, 42 %) as a white solid.

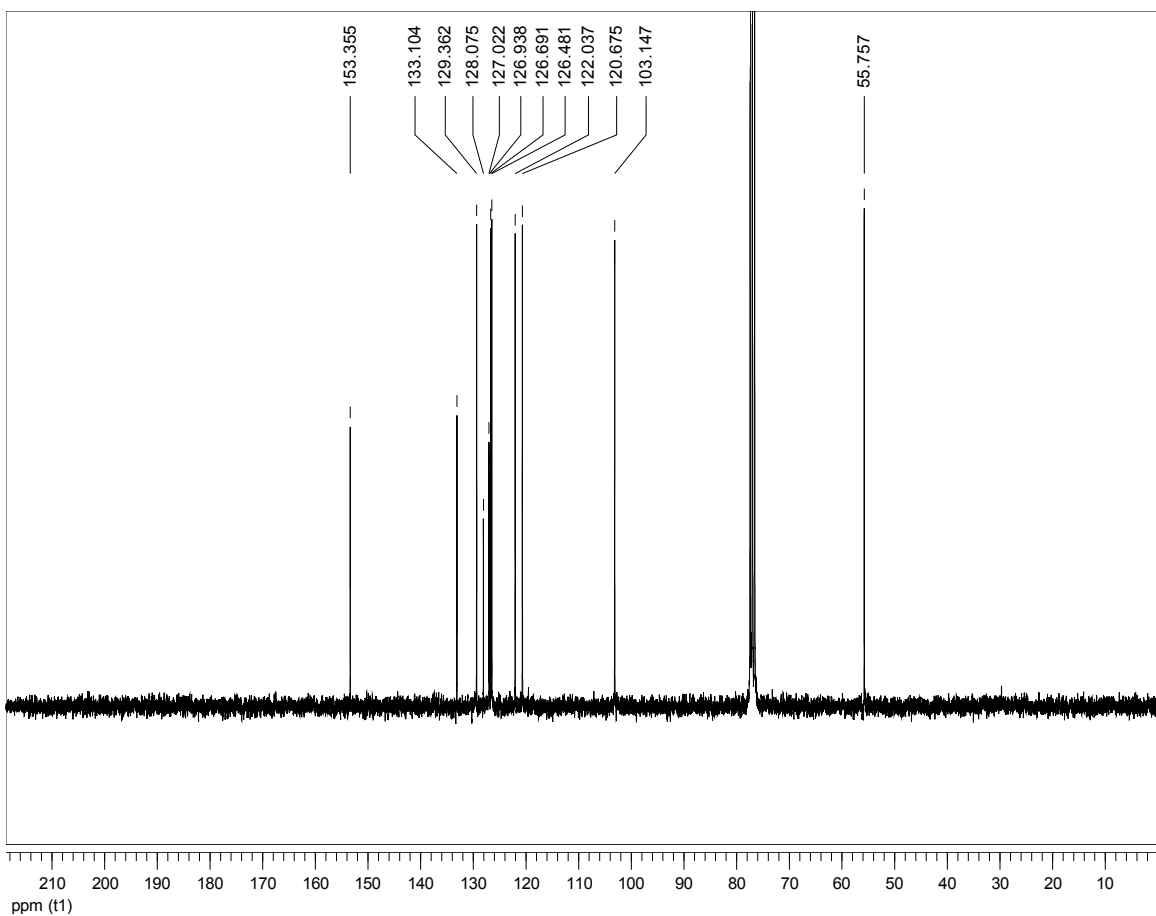


6,9-Dimethoxy[5]helicene (156): A modification of the representative procedure B was used. In a round bottom flask, $[\text{Cu}(\text{MeCN})_4]\text{BF}_4$ (24 mg, 0.07 mmol, 25 mol %) and Xantphos (44 mg, 0.07 mmol, 25 mol %) were dissolved in THF (15.0 mL, 5 mM). The solution was allowed to stir at room temperature for 1 h, treated with a solution of dmp (16 mg, 0.07 mmol) in THF (1.9 mL, 0.04 M), and the resulting solution was stirred for an additional hour. In a separate round bottom flask containing the stilbene precursor **EZ-157** as a mixture of isomers (104 mg, 0.30 mmol, 1.0 equiv.) was added the solution containing the *in situ* generated copper complex and THF was added to achieve a final concentration of 5 mM with respect to **EZ-157**. Iodine (77 mg, 0.30 mmol, 1.0 equiv.) and propylene oxide (1.06 mL, 15.2 mmol, 50.0 equiv.) were added to the solution. The reaction was stirred and irradiated by a compact fluorescent lamp (energy saving lightbulb 30 W) for 5 days. The reaction was diluted with EtOAc and quenched with $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (sat.) (60 mL). The organic layer was washed with $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (sat.) until the complete consumption of iodine indicated by the disappearance of the orange-brown color and then with brine (2×45 mL). The organic phase was dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated. The crude product was purified by flash chromatography (100 % hexanes to 5 % diethyl ether/hexanes) to afford the desired product **156** as beige solid (43.1 mg, 42 %). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.41 (s, 2H), 8.39-8.37 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.83-7.81 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.45-7.41 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.17 (s, 2H), 7.11-7.08 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.16 (s, 6H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ ppm 153.36, 133.10, 129.36, 128.08, 127.02, 126.94, 126.69, 126.48, 122.04, 120.68, 103.15, 55.76; HRMS (ESI) m/z calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 339.1380; found: 339.1377.



158





**CRYSTAL AND MOLECULAR STRUCTURE OF
C24 H18 O2 COMPOUND (shaw14)**

Equipe Shawn Collins

Département de chimie, Université de Montréal,
C.P. 6128, Succ. Centre-Ville, Montréal, Québec, H3C 3J7 (Canada)

Structure solved and refined in the laboratory of X-ray
diffraction Université de Montréal by Francine Bélanger.

Table 1. Crystal data and structure refinement for C₂₄ H₁₈ O₂.

Identification code	shaw14
Empirical formula	C ₂₄ H ₁₈ O ₂
Formula weight	338.38
Temperature	150K
Wavelength	1.54178 Å
Crystal system	Monoclinic
Space group	C2/c
Unit cell dimensions	a = 34.5495(16) Å $\alpha = 90^\circ$ b = 5.9735(3) Å $\beta = 104.405(2)^\circ$ c = 16.5262(7) Å $\gamma = 90^\circ$
Volume	3303.5(3) Å ³
Z	8
Density (calculated)	1.361 g/cm ³
Absorption coefficient	0.673 mm ⁻¹
F(000)	1424
Crystal size	0.08 x 0.03 x 0.01 mm
Theta range for data collection	2.64 to 69.15°
Index ranges	-41 ≤ h ≤ 41, -7 ≤ k ≤ 5, -19 ≤ l ≤ 19
Reflections collected	27348
Independent reflections	3059 [R _{int} = 0.082]
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.9933 and 0.5117
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	3059 / 0 / 237
Goodness-of-fit on F ²	1.011
Final R indices [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.0524, wR ₂ = 0.1351
R indices (all data)	R ₁ = 0.0798, wR ₂ = 0.1479
Largest diff. peak and hole	0.178 and -0.273 e/Å ³

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C24 H18 O2.

U_{eq} is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x	y	z	U_{eq}
C(1)	4458(1)	6659(4)	5228(1)	37(1)
C(2)	4837(1)	7265(4)	5641(1)	40(1)
C(3)	4907(1)	9372(4)	6023(1)	43(1)
C(4)	4592(1)	10752(4)	6034(1)	40(1)
C(4A)	4196(1)	10117(4)	5652(1)	36(1)
C(5)	3865(1)	11341(4)	5797(1)	38(1)
C(6)	3492(1)	10462(4)	5573(1)	37(1)
C(6A)	3409(1)	8471(4)	5061(1)	37(1)
C(7)	3024(1)	7489(4)	4861(2)	44(1)
C(8)	2953(1)	5552(4)	4409(1)	44(1)
C(8A)	3244(1)	4682(4)	4031(1)	39(1)
C(9)	3163(1)	2712(4)	3500(1)	42(1)
C(10)	3428(1)	1972(4)	3085(1)	45(1)
C(10A)	3775(1)	3234(4)	3080(1)	41(1)
C(11)	4021(1)	2666(4)	2543(1)	46(1)
C(12)	4323(1)	4009(4)	2448(1)	48(1)
C(13)	4385(1)	6060(4)	2870(1)	45(1)
C(14)	4162(1)	6638(4)	3418(1)	41(1)
C(14A)	3863(1)	5203(4)	3575(1)	38(1)
C(14B)	3616(1)	5756(3)	4140(1)	35(1)
C(14C)	3719(1)	7462(3)	4778(1)	35(1)
C(14D)	4128(1)	8089(3)	5189(1)	34(1)
O(6)	3169(1)	11300(3)	5795(1)	52(1)
C(61)	3236(1)	13152(4)	6361(2)	55(1)
O(9)	2805(1)	1740(3)	3467(1)	53(1)
C(91)	2700(1)	-128(4)	2913(2)	61(1)

Table 3. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C24 H18 O2.

	x	y	z	U_{eq}
H(1)	4415	5241	4960	44
H(2)	5053	6260	5670	48
H(3)	5172	9841	6274	52
H(4)	4641	12165	6303	48
H(5)	3906	12776	6051	46
H(7)	2813	8183	5043	53
H(8)	2706	4787	4350	53
H(10)	3382	589	2793	54
H(11)	3973	1300	2240	56
H(12)	4490	3563	2099	58
H(13)	4584	7059	2776	54
H(14)	4208	8038	3698	49
H(61A)	3433	12730	6876	83
H(61B)	2984	13566	6493	83
H(61C)	3337	14428	6102	83
H(91A)	2688	352	2340	91
H(91B)	2439	-709	2942	91
H(91C)	2902	-1305	3077	91

Table 4. Anisotropic parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C24 H18 O2.

The anisotropic displacement factor exponent takes the form:

$$-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
C (1)	43 (1)	43 (1)	23 (1)	0 (1)	5 (1)	1 (1)
C (2)	39 (1)	53 (1)	25 (1)	-2 (1)	5 (1)	2 (1)
C (3)	40 (1)	58 (2)	30 (1)	-5 (1)	5 (1)	-9 (1)
C (4)	48 (1)	44 (1)	27 (1)	-4 (1)	6 (1)	-7 (1)
C (4A)	45 (1)	37 (1)	22 (1)	2 (1)	5 (1)	-2 (1)
C (5)	49 (1)	37 (1)	25 (1)	-2 (1)	3 (1)	-1 (1)
C (6)	43 (1)	42 (1)	27 (1)	-1 (1)	8 (1)	7 (1)
C (6A)	41 (1)	40 (1)	28 (1)	0 (1)	3 (1)	1 (1)
C (7)	40 (1)	50 (1)	39 (1)	-6 (1)	5 (1)	2 (1)
C (8)	39 (1)	47 (1)	42 (1)	-4 (1)	1 (1)	-5 (1)
C (8A)	43 (1)	39 (1)	28 (1)	-1 (1)	-1 (1)	3 (1)
C (9)	43 (1)	39 (1)	37 (1)	1 (1)	-4 (1)	-3 (1)
C (10)	56 (2)	39 (1)	33 (1)	-5 (1)	-1 (1)	3 (1)
C (10A)	51 (2)	41 (1)	27 (1)	0 (1)	-1 (1)	6 (1)
C (11)	63 (2)	47 (1)	25 (1)	-5 (1)	2 (1)	9 (1)
C (12)	59 (2)	59 (2)	25 (1)	-1 (1)	9 (1)	11 (1)
C (13)	52 (2)	54 (1)	26 (1)	0 (1)	5 (1)	1 (1)
C (14)	52 (1)	45 (1)	22 (1)	-1 (1)	2 (1)	3 (1)
C (14A)	45 (1)	40 (1)	22 (1)	0 (1)	-3 (1)	7 (1)
C (14B)	40 (1)	35 (1)	26 (1)	2 (1)	-1 (1)	2 (1)
C (14C)	41 (1)	36 (1)	24 (1)	2 (1)	3 (1)	2 (1)
C (14D)	40 (1)	40 (1)	19 (1)	0 (1)	3 (1)	-1 (1)
O (6)	52 (1)	53 (1)	49 (1)	-12 (1)	10 (1)	2 (1)
C (61)	65 (2)	54 (2)	46 (1)	-11 (1)	11 (1)	5 (1)
O (9)	53 (1)	48 (1)	53 (1)	-10 (1)	2 (1)	-5 (1)
C (91)	66 (2)	50 (1)	59 (2)	-12 (1)	1 (1)	-7 (1)

Table 5. Bond lengths [Å] and angles [°] for C24 H18 O2

C (1) -C (2)	1.367 (3)	C (10) -C (10A) -C (14A)	119.7 (2)
C (1) -C (14d)	1.413 (3)	C (12) -C (11) -C (10A)	122.0 (2)
C (2) -C (3)	1.401 (3)	C (11) -C (12) -C (13)	119.2 (2)
C (3) -C (4)	1.368 (3)	C (14) -C (13) -C (12)	120.4 (2)
C (4) -C (4a)	1.409 (3)	C (13) -C (14) -C (14A)	121.6 (2)
C (4a) -C (14d)	1.422 (3)	C (14) -C (14A) -C (10A)	117.2 (2)
C (4a) -C (5)	1.427 (3)	C (14) -C (14A) -C (14B)	123.56 (19)
C (5) -C (6)	1.354 (3)	C (10A) -C (14A) -C (14B)	118.9 (2)
C (6) -O (6)	1.355 (3)	C (8A) -C (14B) -C (14C)	117.8 (2)
C (6) -C (6a)	1.446 (3)	C (8A) -C (14B) -C (14A)	118.59 (19)
C (6a) -C (14c)	1.409 (3)	C (14C) -C (14B) -C (14A)	123.5 (2)
C (6a) -C (7)	1.415 (3)	C (6A) -C (14C) -C (14B)	118.3 (2)
C (7) -C (8)	1.366 (3)	C (6A) -C (14C) -C (14D)	117.83 (19)
C (8) -C (8a)	1.410 (3)	C (14B) -C (14C) -C (14D)	123.7 (2)
C (8a) -C (14b)	1.407 (3)	C (1) -C (14D) -C (4A)	117.86 (19)
C (8a) -C (9)	1.453 (3)	C (1) -C (14D) -C (14C)	122.98 (19)
C (9) -C (10)	1.348 (4)	C (4A) -C (14D) -C (14C)	118.77 (19)
C (9) -O (9)	1.354 (3)	C (6) -O (6) -C (61)	116.9 (2)
C (10) -C (10a)	1.420 (4)	C (9) -O (9) -C (91)	116.3 (2)
C (10a) -C (11)	1.413 (3)		
C (10a) -C (14a)	1.422 (3)		
C (11) -C (12)	1.355 (4)		
C (12) -C (13)	1.400 (3)		
C (13) -C (14)	1.373 (3)		
C (14) -C (14a)	1.414 (3)		
C (14a) -C (14b)	1.451 (3)		
C (14b) -C (14c)	1.446 (3)		
C (14c) -C (14d)	1.455 (3)		
O (6) -C (61)	1.430 (3)		
O (9) -C (91)	1.432 (3)		
C (2) -C (1) -C (14D)	121.7 (2)		
C (1) -C (2) -C (3)	119.9 (2)		
C (4) -C (3) -C (2)	119.9 (2)		
C (3) -C (4) -C (4A)	121.3 (2)		
C (4) -C (4A) -C (14D)	118.8 (2)		
C (4) -C (4A) -C (5)	121.1 (2)		
C (14D) -C (4A) -C (5)	119.7 (2)		
C (6) -C (5) -C (4A)	120.2 (2)		
C (5) -C (6) -O (6)	125.0 (2)		
C (5) -C (6) -C (6A)	121.1 (2)		
O (6) -C (6) -C (6A)	113.8 (2)		
C (14C) -C (6A) -C (7)	119.6 (2)		
C (14C) -C (6A) -C (6)	119.2 (2)		
C (7) -C (6A) -C (6)	121.1 (2)		
C (8) -C (7) -C (6A)	120.6 (2)		
C (7) -C (8) -C (8A)	120.3 (2)		
C (14B) -C (8A) -C (8)	120.37 (19)		
C (14B) -C (8A) -C (9)	118.7 (2)		
C (8) -C (8A) -C (9)	120.9 (2)		
C (10) -C (9) -O (9)	124.6 (2)		
C (10) -C (9) -C (8A)	121.2 (2)		
O (9) -C (9) -C (8A)	114.2 (2)		
C (9) -C (10) -C (10A)	120.8 (2)		
C (11) -C (10A) -C (10)	121.2 (2)		
C (11) -C (10A) -C (14A)	119.0 (2)		

Table 6. Torsion angles [$^{\circ}$] for C24 H18 O2.

C (14D)-C (1)-C (2)-C (3)	-1.5 (3)	C (5)-C (4A)-C (14D)-C (1)	-165.00 (19)
C (1)-C (2)-C (3)-C (4)	4.8 (3)	C (4)-C (4A)-C (14D)-C (14C)	-178.55 (19)
C (2)-C (3)-C (4)-C (4A)	-1.2 (3)	C (5)-C (4A)-C (14D)-C (14C)	8.0 (3)
C (3)-C (4)-C (4A)-C (14D)	-5.4 (3)	C (6A)-C (14C)-C (14D)-C (1)	153.2 (2)
C (3)-C (4)-C (4A)-C (5)	167.9 (2)	C (14B)-C (14C)-C (14D)-C (1)	-22.3 (3)
C (4)-C (4A)-C (5)-C (6)	-166.2 (2)	C (6A)-C (14C)-C (14D)-C (4A)	-19.4 (3)
C (14D)-C (4A)-C (5)-C (6)	7.1 (3)	C (14B)-C (14C)-C (14D)-C (4A)	165.07 (19)
C (4A)-C (5)-C (6)-O (6)	169.05 (19)	C (5)-C (6)-O (6)-C (61)	-5.0 (3)
C (4A)-C (5)-C (6)-C (6A)	-10.6 (3)	C (6A)-C (6)-O (6)-C (61)	174.67 (19)
C (5)-C (6)-C (6A)-C (14C)	-1.3 (3)	C (10)-C (9)-O (9)-C (91)	-3.4 (3)
O (6)-C (6)-C (6A)-C (14C)	179.00 (18)	C (8A)-C (9)-O (9)-C (91)	176.4 (2)
C (5)-C (6)-C (6A)-C (7)	176.8 (2)		
O (6)-C (6)-C (6A)-C (7)	-2.8 (3)		
C (14C)-C (6A)-C (7)-C (8)	1.1 (3)		
C (6)-C (6A)-C (7)-C (8)	-177.0 (2)		
C (6A)-C (7)-C (8)-C (8A)	-9.4 (3)		
C (7)-C (8)-C (8A)-C (14B)	2.3 (3)		
C (7)-C (8)-C (8A)-C (9)	-175.6 (2)		
C (14B)-C (8A)-C (9)-C (10)	-3.2 (3)		
C (8)-C (8A)-C (9)-C (10)	174.9 (2)		
C (14B)-C (8A)-C (9)-O (9)	177.02 (18)		
C (8)-C (8A)-C (9)-O (9)	-5.0 (3)		
O (9)-C (9)-C (10)-C (10A)	172.7 (2)		
C (8A)-C (9)-C (10)-C (10A)	-7.1 (3)		
C (9)-C (10)-C (10A)-C (11)	-169.8 (2)		
C (9)-C (10)-C (10A)-C (14A)	5.5 (3)		
C (10)-C (10A)-C (11)-C (12)	171.2 (2)		
C (14A)-C (10A)-C (11)-C (12)	-4.1 (3)		
C (10A)-C (11)-C (12)-C (13)	-2.3 (3)		
C (11)-C (12)-C (13)-C (14)	4.4 (3)		
C (12)-C (13)-C (14)-C (14A)	0.0 (3)		
C (13)-C (14)-C (14A)-C (10A)	-6.3 (3)		
C (13)-C (14)-C (14A)-C (14B)	-179.1 (2)		
C (11)-C (10A)-C (14A)-C (14)	8.2 (3)		
C (10)-C (10A)-C (14A)-C (14)	-167.2 (2)		
C (11)-C (10A)-C (14A)-C (14)	-178.57 (19)		
C (10)-C (10A)-C (14A)-C (14B)	6.0 (3)		
C (8)-C (8A)-C (14B)-C (14C)	12.5 (3)		
C (9)-C (8A)-C (14B)-C (14C)	-169.48 (18)		
C (8)-C (8A)-C (14B)-C (14A)	-163.5 (2)		
C (9)-C (8A)-C (14B)-C (14A)	14.5 (3)		
C (14)-C (14A)-C (14B)-C (8A)	156.8 (2)		
C (10A)-C (14A)-C (14B)-C (8A)	-15.9 (3)		
C (14)-C (14A)-C (14B)-C (14C)	-19.0 (3)		
C (10A)-C (14A)-C (14B)-C (14C)	168.28 (19)		
C (7)-C (6A)-C (14C)-C (14B)	13.8 (3)		
C (6)-C (6A)-C (14C)-C (14B)	-168.06 (18)		
C (7)-C (6A)-C (14C)-C (14D)	-162.0 (2)		
C (6)-C (6A)-C (14C)-C (14D)	16.2 (3)		
C (8A)-C (14B)-C (14C)-C (6A)	-20.3 (3)		
C (14A)-C (14B)-C (14C)-C (6A)	155.5 (2)		
C (8A)-C (14B)-C (14C)-C (14D)	155.16 (19)		
C (14A)-C (14B)-C (14C)-C (14D)	-29.0 (3)		
C (2)-C (1)-C (14D)-C (4A)	-5.1 (3)		
C (2)-C (1)-C (14D)-C (14C)	-177.8 (2)		
C (4)-C (4A)-C (14D)-C (1)	8.4 (3)		

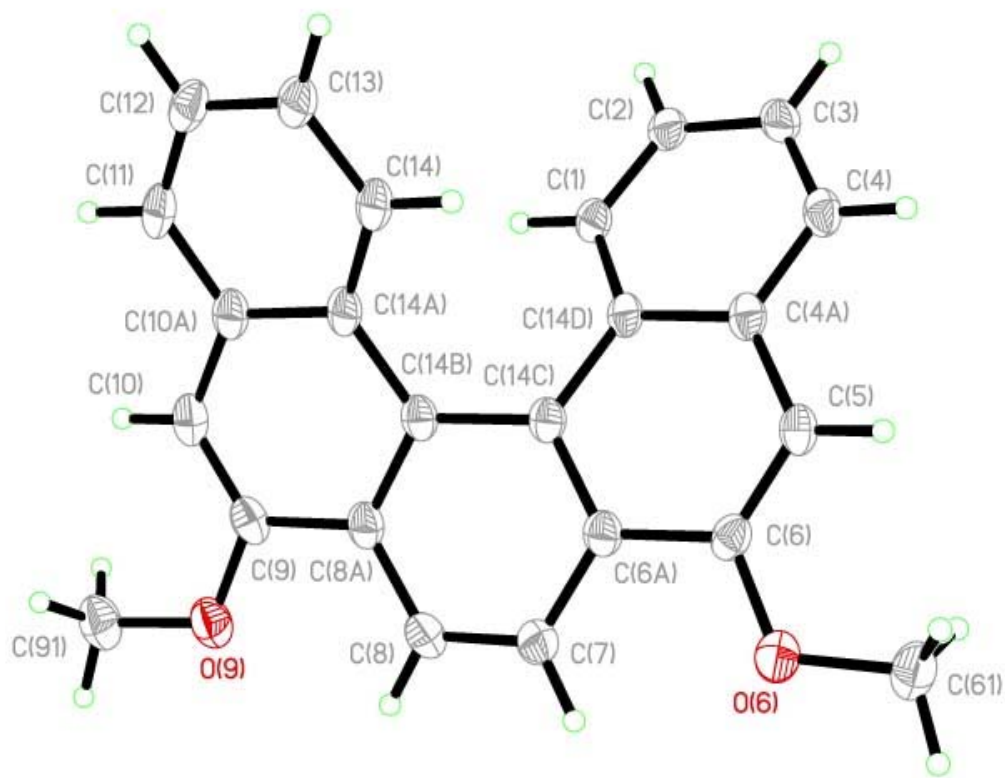


Figure S4. X-ray crystal structure of **156**

ORTEP view of the C₂₄ H₁₈ O₂ compound with the numbering scheme adopted. Ellipsoids drawn at 30% probability level. Hydrogen atoms are represented by sphere of arbitrary size.

REFERENCES

SAINT (2006) Release 7.34A; Integration Software for Single Crystal Data. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.

Sheldrick, G.M. (1996). SADABS, Bruker Area Detector Absorption Corrections. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.

Sheldrick, G.M. (2008). Acta Cryst. A64, 112-122.

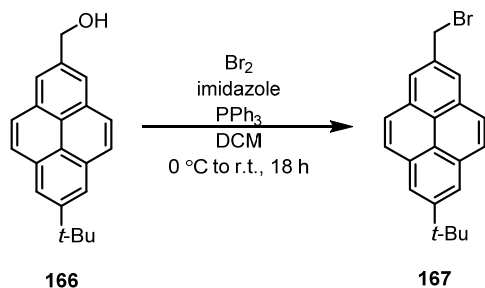
SHELXTL (2001) version 6.12; Bruker Analytical X-ray Systems Inc., Madison, WI 53719-1173.

APEX2 (2009) ; Bruker Molecular Analysis Research Tool. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.

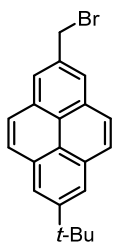
Spek, A.L. (2008). PLATON, A Multipurpose Crystallographic Tool, Utrecht University, Utrecht, The Netherlands.

Maris, T. (2004). UdmX, University of Montréal, Montréal, QC, Canada.

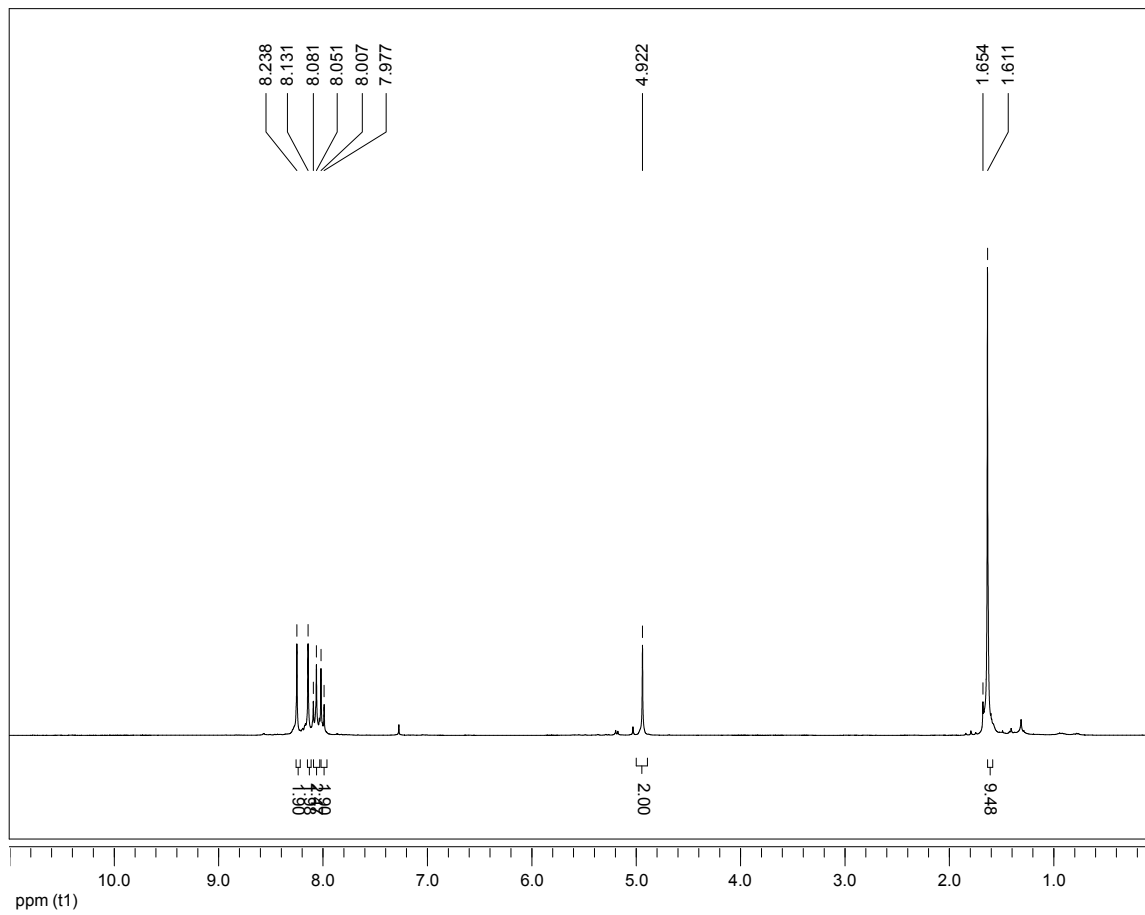
XPREP (2008) Version 2008/2; X-ray data Preparation and Reciprocal space Exploration Program. Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.

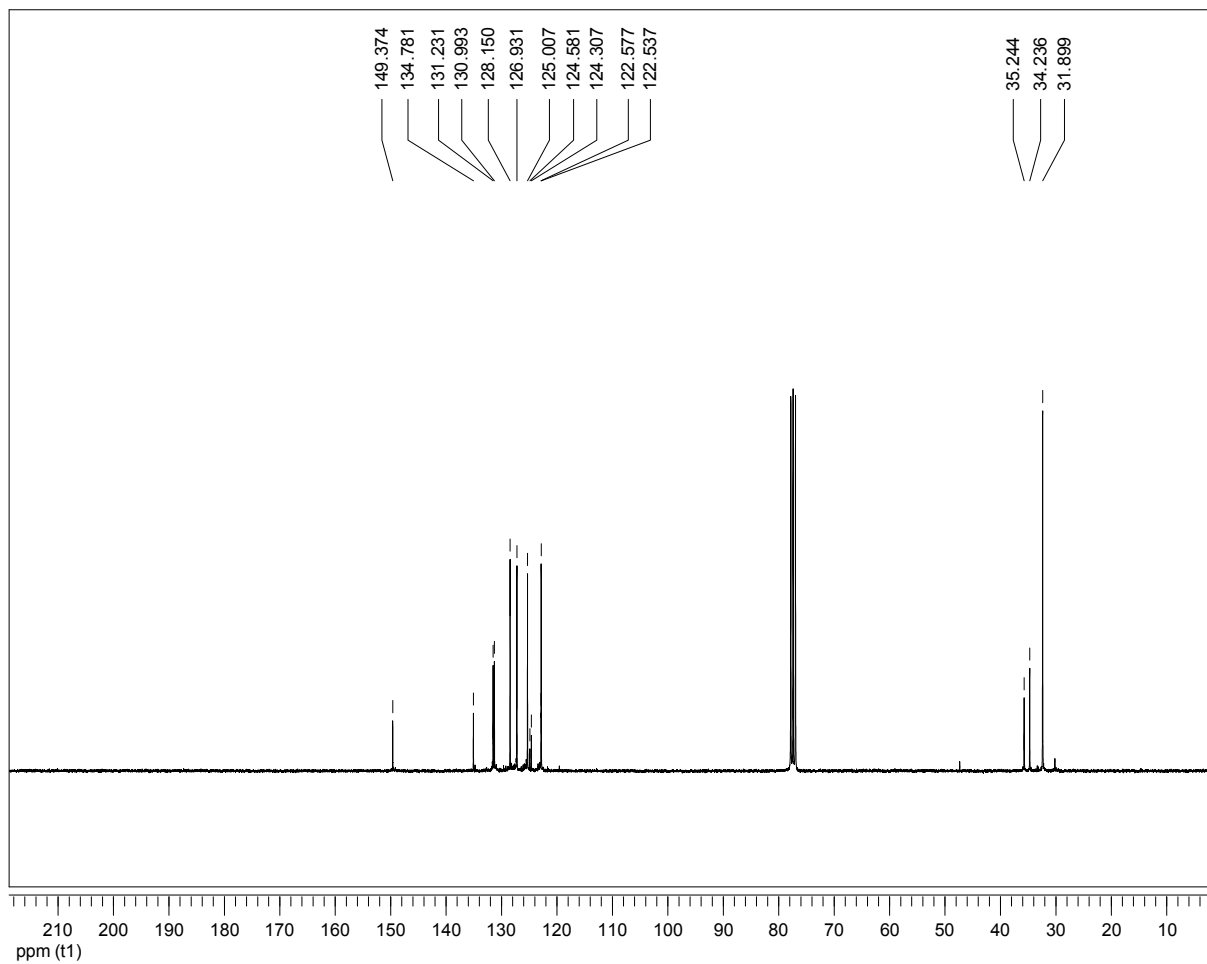


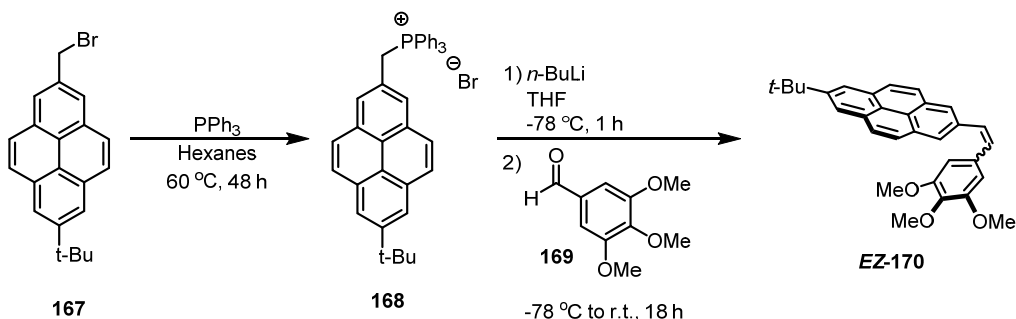
2-(Bromomethyl)-7-(*tert*-butyl)pyrene (167): Bromine (10 μL , 0.10 mmol, 1.30 equiv.) was added to a suspension of triphenylphosphine (26 mg, 0.10 mmol, 1.3 equiv.) and imidazole (6.7 mg, 0.10 mmol, 1.3 equiv.) in anhydrous dichloromethane (660 μL , 0.09 M) in a dry round bottom flask under N_2 at 0 $^\circ\text{C}$. (7-(*tert*-Butyl)pyren-2-yl)methanol **166** (19 mg, 0.060 mmol, 1.0 equiv.) was added slowly to the mixture and the resulting mixture was left to stir for 18 h at room temperature. Once complete (TLC analysis; 10% EtOAc/hexanes), the reaction was quenched with NaHCO_3 (aq.), diluted with diethyl ether and the phases were separated. The aqueous phase was extracted with diethyl ether (3X5 mL) and the combined organic extracts were washed with brine and dried with Na_2SO_4 . Following filtration the organic phase was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by flash column chromatography (100 % hexanes to 5 % diethyl ether/hexanes) to afford **167** as a beige solid. (16.7 mg, 73 %). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.23 (s, 2H), 8.15 (s, 2H), 8.08 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 8.01 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 4.94 (s, 2H), 1.59 (s, 9H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ ppm 149.37, 134.78, 131.23, 130.99, 128.15, 126.93, 125.01, 124.58, 122.56, 122.54, 35.24, 34.23, 31.90; HRMS (ESI) calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{20}^{79}\text{Br}_1$ $[\text{M} + \text{H}]^+$, 351.0743; found: 351.0726.



167





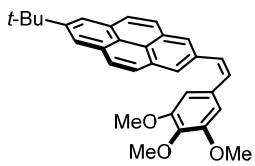


((7-(*tert*-Butyl)pyren-2-yl)methyl)triphenylphosphonium bromide (168): In a round bottom flask, 2-(bromomethyl)-7-(*tert*-butyl)pyrene (67 mg, 0.19 mmol, 1.0 equiv.) was added to a suspension of triphenylphosphine (51 mg, 0.20 mmol, 1.03 equiv) in hexanes (1.90 mL, 0.1 M) at room temperature. The resulting mixture was heated to 60 °C and left to stir for 48 h. Once complete, the reaction mixture was cooled to room temperature, filtered through a Fisherbrand P8-creped coarse filter paper and the salt washed with a minimal amount of diethyl ether to afford **168** as beige solid. (117 mg, 99 %).

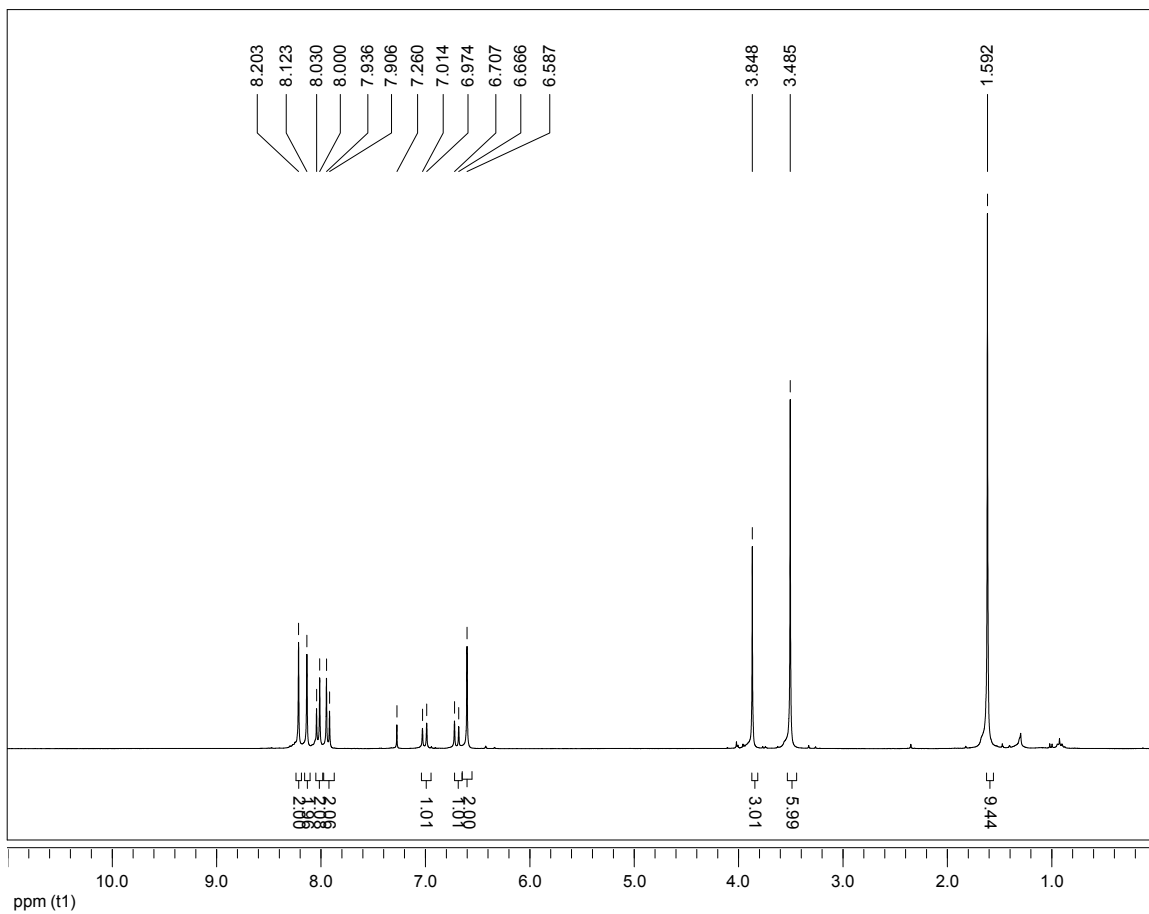
2-(*tert*-Butyl)-7-(3,4,5-trimethoxystyryl)pyrene (170): To a solution of ((7-(*tert*-butyl)pyren-2-yl)methyl bromide (0.38 g, 0.62 mmol, 1.13 equiv.) in anhydrous THF (6.86 mL) freshly titrated *n*-BuLi (1.67 M, 0.37 mL, 1.12 equiv.) was added dropwise under nitrogen atmosphere at 0 °C. The resulting yellow mixture was stirred for 1 h at 0 °C, cooled to -78 °C, treated with 3,4,5-trimethoxybenzaldehyde **169** (0.11 g, 0.62 mmol, 1.12 equiv.) and the resulting red solution was stirred for 18 h at room temperature. Water was added to the reaction mixture, the aqueous and organic phases were separated. The aqueous phase was extracted with diethyl ether (3X10 mL) and the combined organic layers were washed with brine, dried with Na₂SO₄, filtered and concentrated. The residue was purified by flash column chromatography (20 % to 30 % diethyl ether/hexanes) to afford the desired olefin **170** as a 4:3 ratio of *cis*- and *trans* isomers, as a yellow solid (106 mg, 38 % and 84 mg, 30 % respectively).

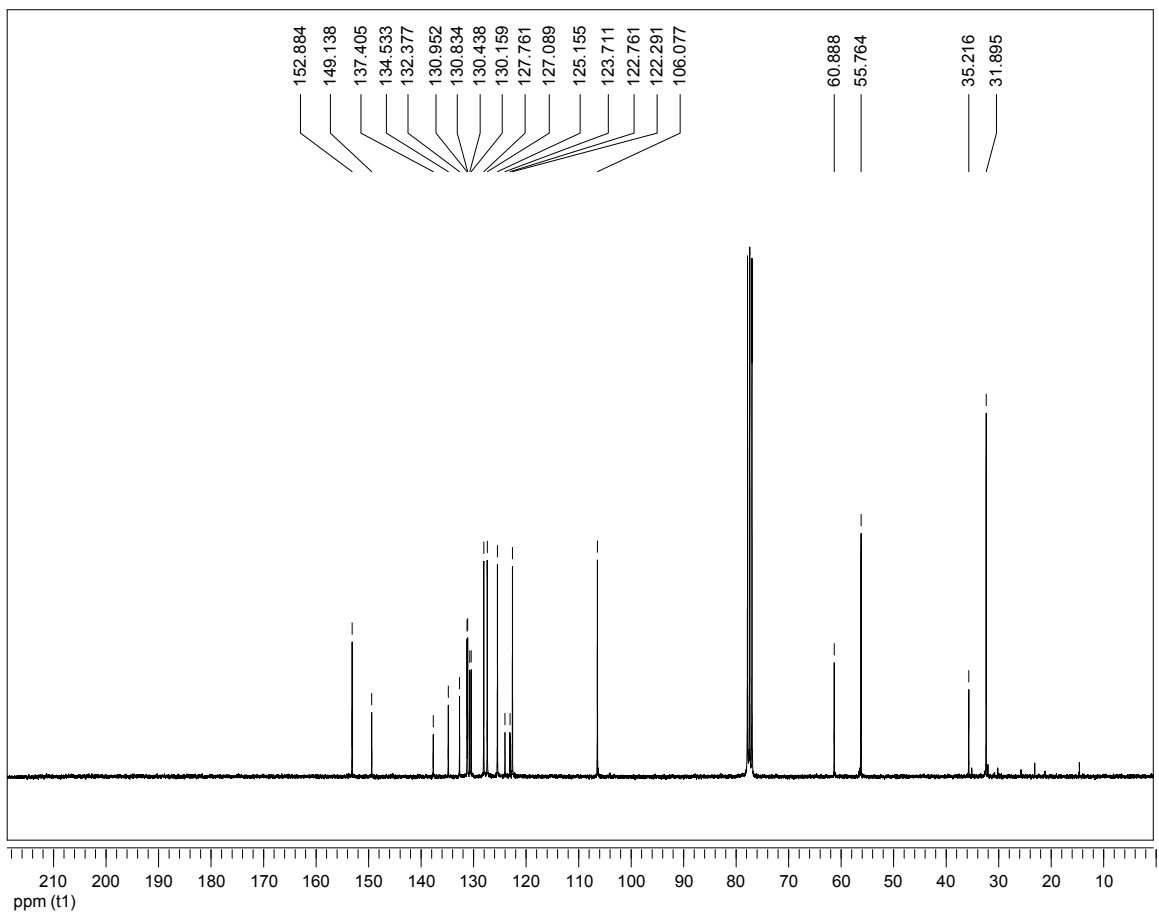
(Z)-2-(*tert*-Butyl)-7-(3,4,5-trimethoxystyryl)pyrene: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.20 (s, 2H), 8.12 (s, 2H), 8.02 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 7.93 (d, *J* = 9 Hz, 2H), 6.99 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 6.59 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.48 (s, 6H), 1.59 (s, 9H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ ppm 153.04, 149.29, 137.56, 134.69, 132.53, 131.11, 130.99, 130.59, 130.32, 127.92, 127.25, 125.31, 123.87, 122.92, 122.45, 106.24, 61.05, 55.92, 35.38, 32.06.

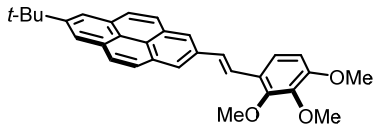
(E)-2-(*tert*-Butyl)-7-(3,4,5-trimethoxystyryl)pyrene: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.28 (s, 2H), 8.20 (s, 2H), 8.04 (s, 4H), 7.41-7.40 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H), 6.88 (s, 2H), 3.98 (s, 6H), 3.91 (s, 3H), 1.59 (s, 9H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ ppm 153.46, 149.13, 138.03, 134.49, 133.22, 131.28, 130.90, 129.44, 128.71, 128.02, 127.20, 124.28, 122.86, 122.74, 122.43, 103.65, 61.00, 56.16, 35.24, 31.91; HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₃₁H₃₀Na₁O₃ [M+Na]⁺, 473.2087; found: 473.2087.



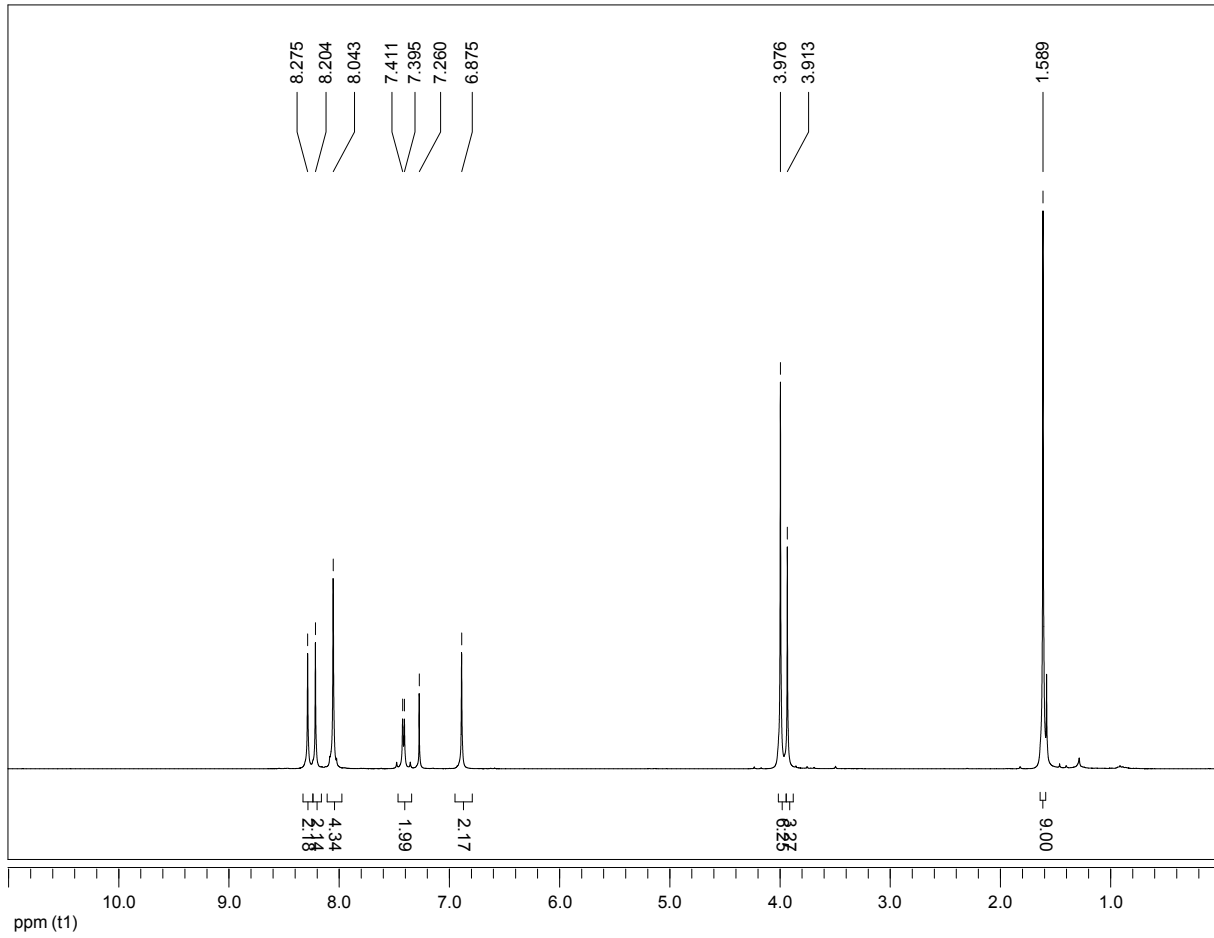
Z-170

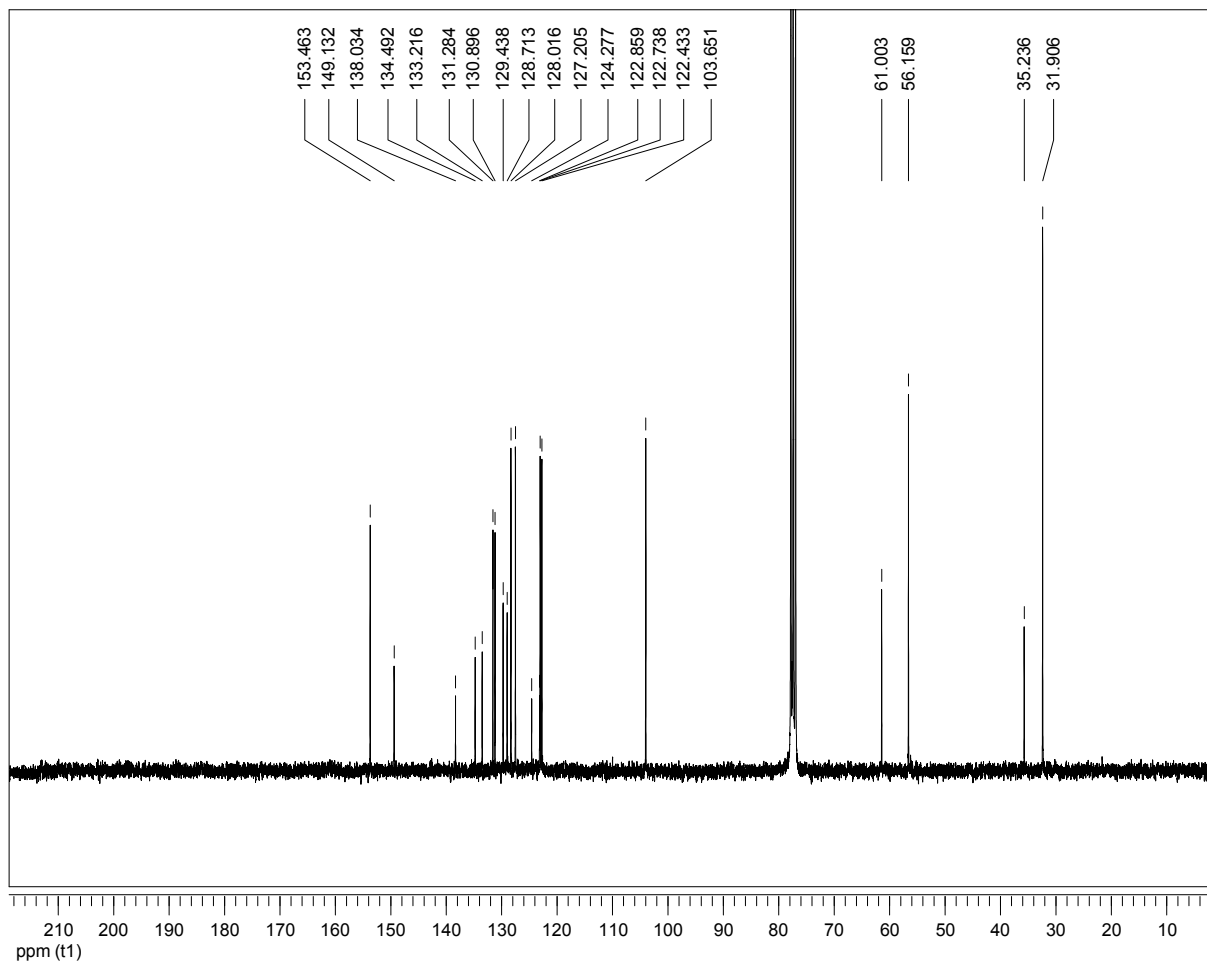


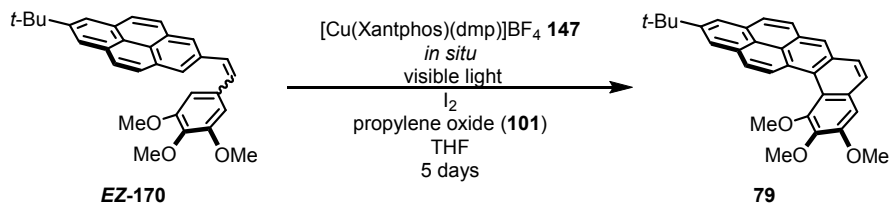




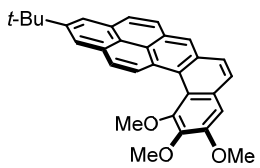
E-170



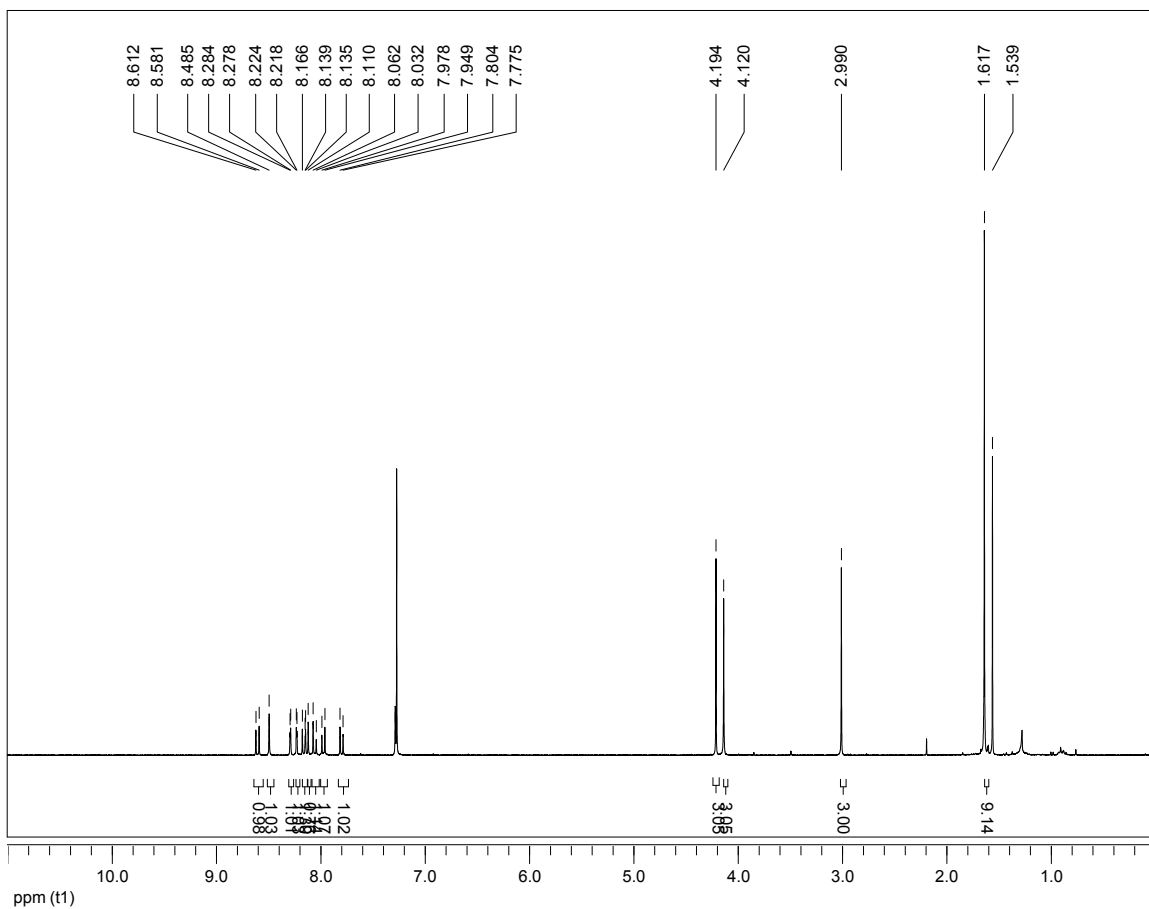


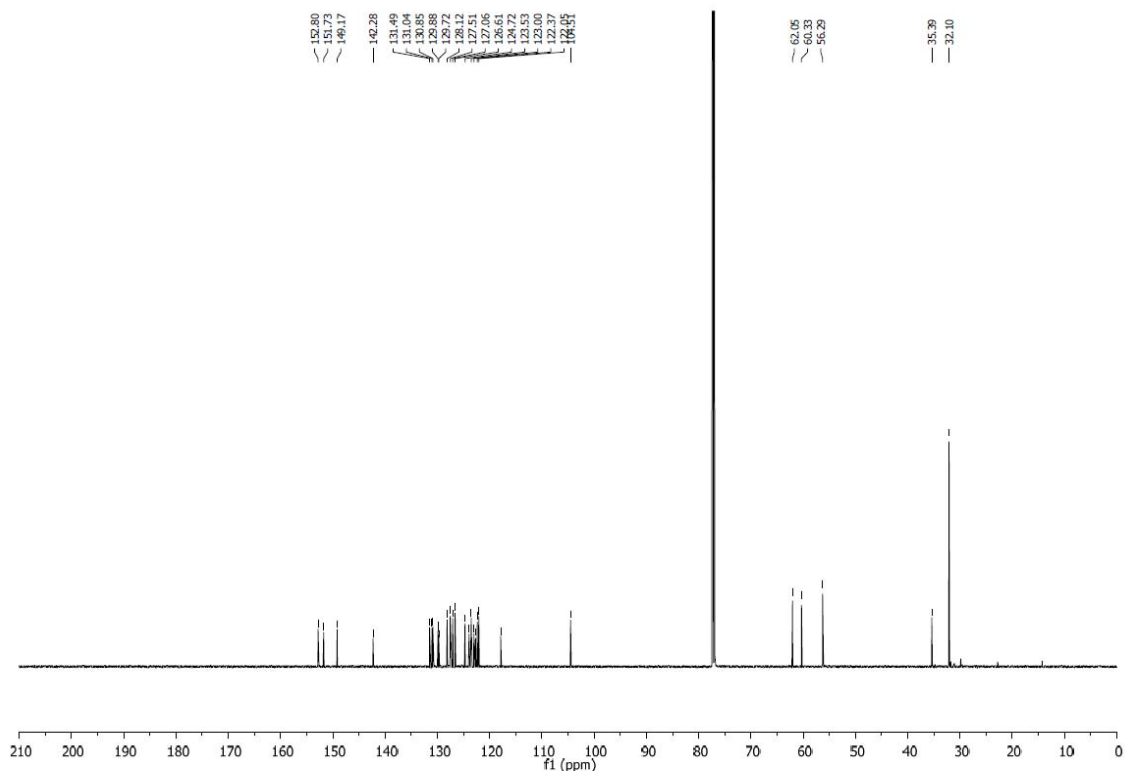


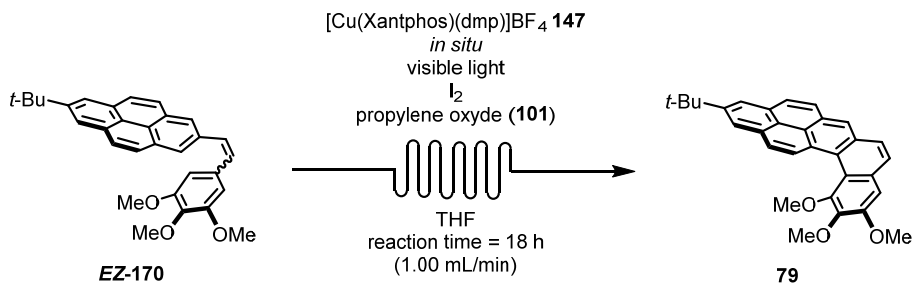
Pyrene/helicene hybrid (79): A modification of the representative procedure B was used. In a round bottom flask, $[\text{Cu}(\text{MeCN})_4]\text{BF}_4$ (15 mg, 0.05 mmol, 25 mol %) and Xantphos (27 mg, 0.05 mmol, 25 mol %) were dissolved in anhydrous THF (10 mL, 5 mM). The mixture was stirred for 1 h at room temperature, treated with a solution of dmp (10 mg, 0.05 mmol, 25 mol %) in THF (1.2 mL, 0.04 M), and the resulting yellow solution was stirred for 1 h. A mixture of 2-(*tert*-butyl)-7-(3,4,5-trimethoxystyryl)pyrene **EZ-170** (84 mg, 0.19 mmol, 1.0 equiv.) in a ratio of 1:1 was added to the reaction mixture as a solution in THF (25 mL, 8 mM), followed by iodine (47 mg, 0.19 mmol, 1.0 equiv.) and propylene oxide (0.65 mL, 9.3 mmol, 50.0 equiv.). The reaction was stirred and irradiated by a compact fluorescent lamp (energy saving lightbulb 30 W) for 5 days. The reaction was diluted with diethyl ether and quenched with $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (sat.). The aqueous and organic phases were separated and the aqueous layer was extracted with diethyl ether (3X) and the combined organic extracts were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated. The crude mixture was purified by a flash column chromatography (hexanes/toluene/diethyl ether, 70:20:10) to afford the helicene **79** as a pale yellow solid (9.7 mg, 12 %). ^1H NMR (700 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.60 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 4.19 (s, 3H), 4.12 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 1.62 (s, 6H), 1.55 (d, $J = 0.1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (176 MHz, CDCl_3) δ ppm 152.80, 151.73, 149.17, 142.28, 131.49, 131.04, 130.85, 129.88, 129.72, 129.69, 128.12, 127.51, 127.06, 126.61(2C), 124.72, 123.93, 123.53, 123.00, 122.70, 122.37, 122.05, 117.87, 104.51, 62.05, 60.33, 56.29, 35.39, 32.10. HRMS (ESI) m/z calculated for $\text{C}_{31}\text{H}_{29}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 449.2105; found: 449.2111.



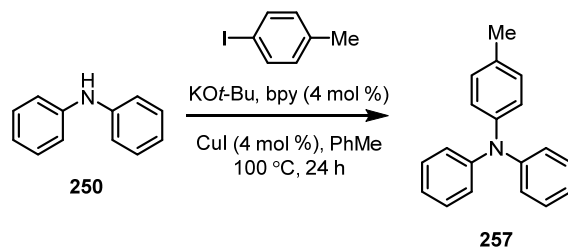
79





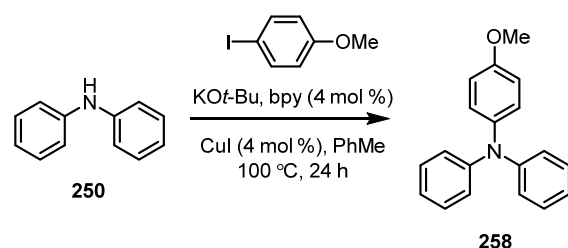


Pyrene/helicene hybrid (79): In a round bottom flask, $[\text{Cu}(\text{MeCN})_4]\text{BF}_4$ (19 mg, 0.06 mmol, 25 mol %) and Xantphos (35 mg, 0.06 mmol, 25 mol %) were dissolved in THF (12 mL, 5 mM). The mixture was stirred for 1 h at room temperature, treated with a solution of dmp (12 mg, 0.06 mmol, 25 mol %) in THF (2.5 mL, 0.04 M), and the resulting yellow mixture was stirred for 1 h. A mixture of 2-(*tert*-Butyl)-7-(3,4,5-trimethoxystyryl)pyrene **EZ-170** (0.11 g, 0.24 mmol, 1.0 equiv.) in a ratio of 1:1 was added to the reaction mixture followed by iodine (61 mg, 0.24 mmol, 1.0 equiv.) and propylene oxide (0.84 mL, 12 mmol, 50.0 equiv.). The reaction mixture was injected into the flow reactor for 18 h at a flow rate of 1.00 mL/min. The flow reaction was conducted in a Vapourtech® R4 reactor and a R2+ pumping module. The reactor was connected to FEP tubing (fluorinated ethylene polymer tubing purchased from IDEX Health & Science, #1673) of natural colour with an outside diameter (OD) of 2 mm and inside diameter (ID) of 1 mm, 9 m of FEP tubing was wrapped around four compact fluorescent lamps (30 W energy saving light bulbs). FEP tubing was chosen due to its high transmittance, high chemical resistance and flexibility. Mild heating of the tubing during the reaction was observed. Following elution through the flow reactor, the reaction mixture was collected and quenched with $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (sat.). The aqueous and organic phases were separated, the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3X). The combined organic layers were washed with brine, dried with Na_2SO_4 , filtered and concentrated. The crude mixture was purified by column chromatography (hexanes/toluene/diethyl ether, 70:20:10) to afford the helicene **79** as a pale yellow solid (45 mg, 41 %). The NMR data obtained were obtained in agreement with that found in the previous procedure.



Representative procedure for Ullman coupling (C): 4-Methyl-*N,N*-diphenylaniline (257):

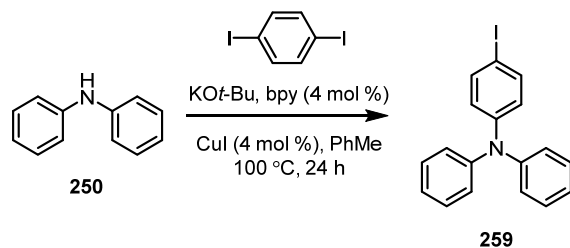
An oven-dried sealable tube was charged with diphenylamine (962 mg, 5.79 mmol, 1.0 equiv.), KO*t*-Bu (974 mg, 8.69 mmol, 1.5 equiv.), 2,2'-bipyridine (36 mg, 0.23 mmol, 4 mol %), CuI (43 mg, 0.23 mmol, 4 mol %), anhydrous toluene (17 mL, 0.34 M) and 4-iodotoluene (0.139 g, 6.37 mmol, 1.1 equiv.) under a nitrogen atmosphere. The aperture of the tube was sealed with a Teflon-coated screw cap and the mixture was stirred at 100 °C for 24 h under nitrogen. Upon cooling, the reaction mixture was diluted with dichloromethane (30 mL), filtered on Celite® and then dried over Na₂SO₄. Concentration under reduced pressure afforded the crude product that was purified by silica gel column chromatography (100 % hexanes) to afford the desired product **257** as white solid (1.03 g, 69 %). The NMR data obtained were in agreement with that found in the literature.³⁶⁶



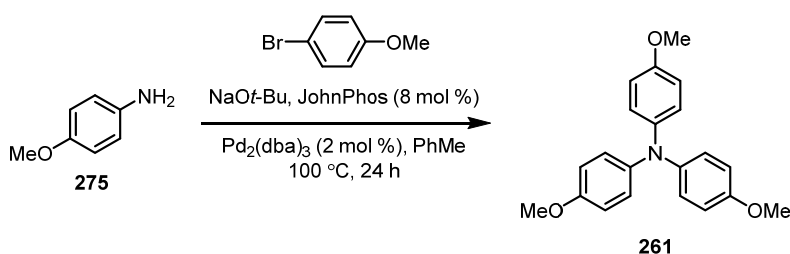
4-Diphenylaminoanisole (258): A modification of the representative procedure C was used. An oven-dried sealable tube was charged with diphenylamine (311 mg, 1.84 mmol, 1.0 equiv.), KO*t*-Bu (310 mg, 2.76 mmol, 1.5 equiv.), 2,2'-bipyridine (12 mg, 0.07 mmol, 4 mol %), CuI (14 mg, 0.07 mmol, 4 mol %), anhydrous toluene (5.4 mL, 0.34 M) and 4-iodoanisole (474 mg, 2.02 mmol, 1.1 equiv.) under a nitrogen atmosphere. The aperture of the tube was sealed with a Teflon-coated screw cap and the mixture was stirred at 100 °C for 24 h under nitrogen. Upon cooling, the reaction mixture was diluted with dichloromethane (30 mL), filtered on Celite® and then dried over Na₂SO₄. Concentration under reduced pressure afforded the crude product that was purified by silica gel column chromatography (5 % diethyl ether/hexanes) to afford the desired product **258** as an off-white solid (251 mg, 49 %). The NMR data obtained were in agreement with that found in the literature.³⁶⁷

³⁶⁶ (a) Hirai, Y. Uozumi, Y. *Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 1788. (b) Reddy Venkat, C.; Kingston, J. V.; Verkade, J. G. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3407.

³⁶⁷ Kataoka, N.; Shelby, Q.; Stambuli, J. P.; Hartwig, J. F. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5553.



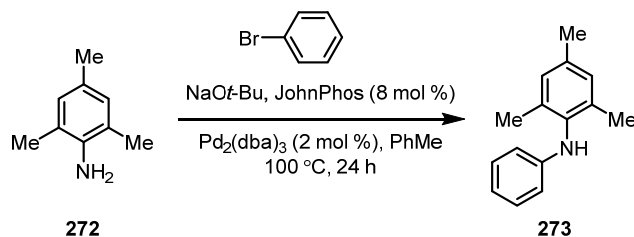
4-Iodo-*N,N*-diphenylaniline (259): A modification of the representative procedure C was used. An oven-dried sealable tube was charged with diphenylamine (316 mg, 1.86 mmol, 1.0 equiv.), KO*t*-Bu (139 mg, 1.24 mmol, 1.5 equiv.), 2,2'-bipyridine (12 mg, 0.07 mmol, 4 mol %), CuI (14 mg, 0.07 mmol, 4 mol %), anhydrous toluene (5.47 mL, 0.34 M) and 1,4-diiodobenzene (676 mg, 2.05 mmol, 1.1 equiv.) under a nitrogen atmosphere. The aperture of the tube was sealed with a Teflon-coated screw cap and the mixture was stirred at 100 °C for 24 h under nitrogen. Upon cooling, the reaction mixture was diluted with dichloromethane (30 mL), filtered on Celite® and then dried over Na₂SO₄. Concentration under reduced pressure afforded the crude product that was purified by silica gel column chromatography (100 % hexanes) to afford the desired product **259** as white solid (175 mg, 25 %). The NMR data obtained were in agreement with that found in the literature.³⁶⁸



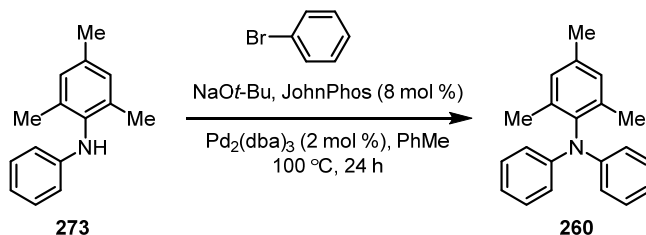
Representative procedure for Buchwald-Hartwig coupling (D): Tris-(4-methoxyphenyl)amine (261): An oven-dried sealable tube was charged with *p*-anisidine (1557 mg, 1.26 mmol, 1.0 equiv.), NaO*t*-Bu (302 mg, 3.14 mmol, 2.5 equiv.), JohnPhos (30 mg, 0.10 mmol, 8 mol %), Pd₂(dba)₃ (23 mg, 0.02 mmol, 2 mol %), anhydrous toluene (6.30 mL, 0.20 M) and 4-bromoanisole (0.47 mL, 3.8 mmol, 3.0 equiv.) under a nitrogen atmosphere. The aperture of the tube was sealed with a Teflon-coated screw cap and the mixture was stirred at 100 °C for 24 h under nitrogen. Upon cooling, the reaction mixture was diluted with dichloromethane (30 mL), filtered on Celite® and then dried over Na₂SO₄. Concentration under reduced pressure afforded the crude product that was purified by silica gel column chromatography (5 % diethyl ether/hexanes) to afford the desired product **261** as yellow solid (324 mg, 77 %). The NMR data obtained were in agreement with that found in the literature.³⁶⁹

³⁶⁸ Wang, C.; Palsson, L.-O.; Batsanov, A. S.; Bryce, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3789.

³⁶⁹ Lamanna, G.; Faggi, C.; Gasparrini, F.; Ciogli, A.; Villani, C.; Stephens, P. J.; Devlin, F. J.; Menichetti, S. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 5747.

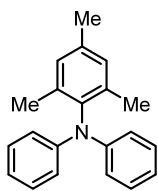


2,4,6-Trimethyl-N-phenylaniline (273): A modification of the representative procedure D was used. An oven-dried sealable tube was charged with 2,4,6-trimethylaniline (0.14 mL, 1.0 mmol, 1.0 equiv.), NaOt-Bu (240 mg, 2.50 mmol, 2.5 equiv.), JohnPhos (24 mg, 0.08 mmol, 8 mol %), Pd₂(dba)₃ (18 mg, 0.02 mmol, 2 mol %), anhydrous toluene (5.00 mL, 0.20 M) and bromobenzene (0.32 mL, 3.0 mmol, 2.0 equiv.) under a nitrogen atmosphere. The aperture of the tube was sealed with a Teflon-coated screw cap and the mixture was stirred at 100 °C for 24 h under nitrogen, filtered on Celite® and then dried over Na₂SO₄. Concentration under reduced pressure afforded the crude product that was purified by silica gel column chromatography (5% diethyl ether/hexanes) to afford the desired product **273** as a off-white solid (152 mg, 72 %). The NMR data obtained were in agreement with that found in the literature.³⁷⁰

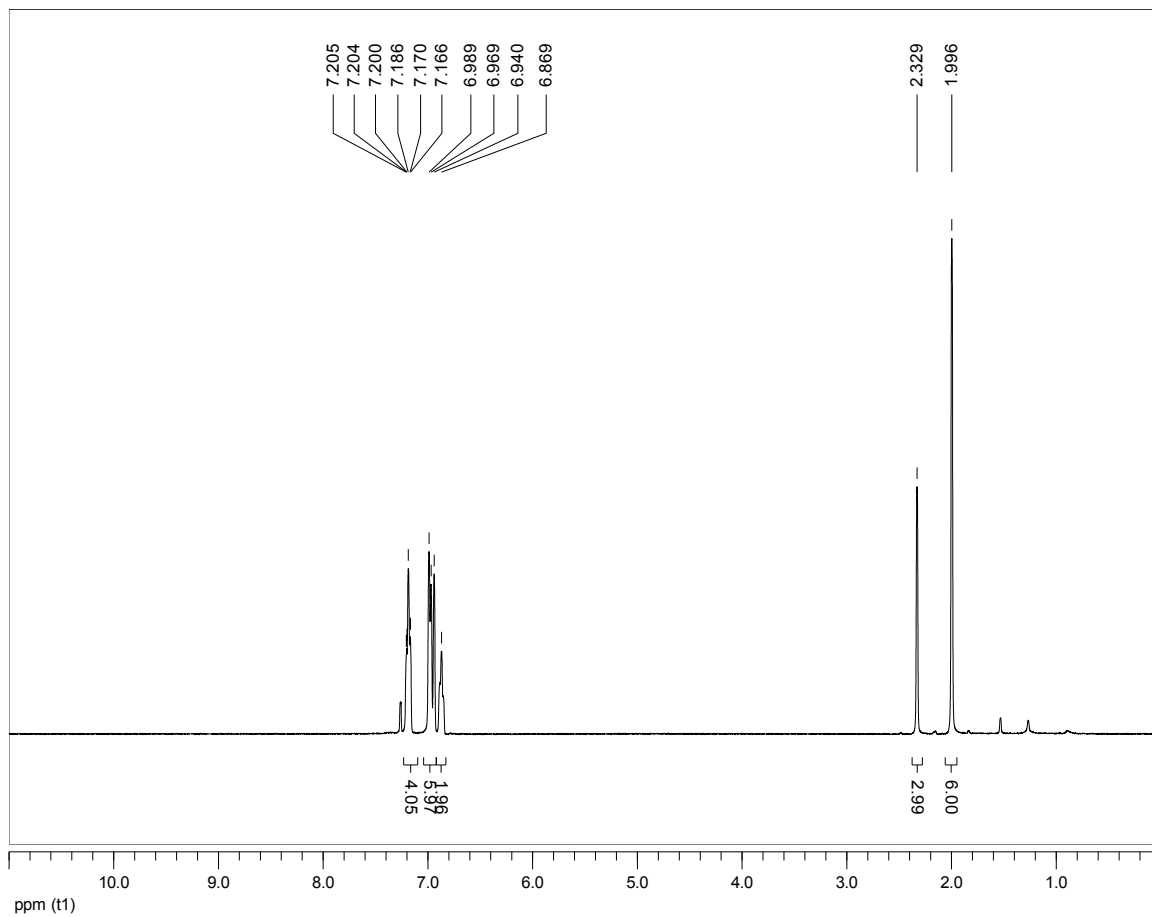


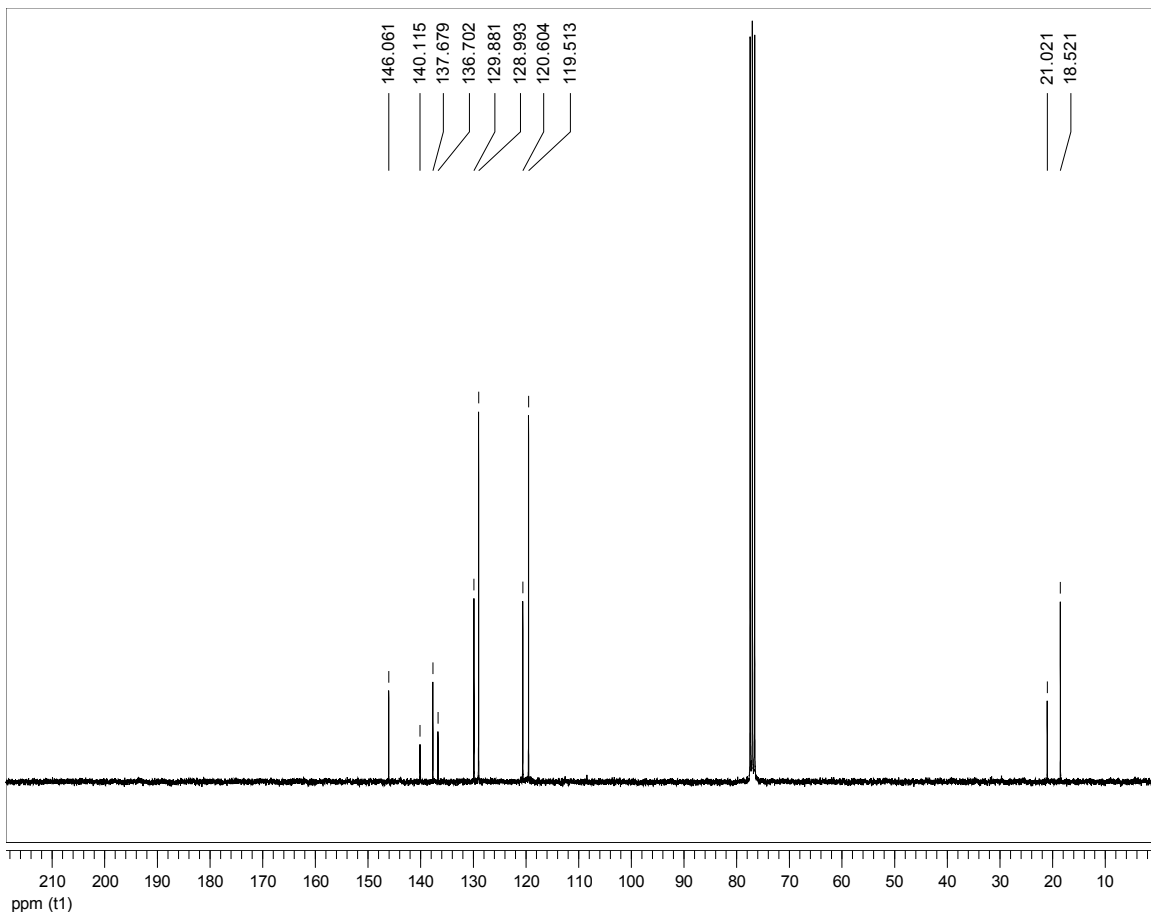
2,4,6-Trimethyl-N,N-diphenylaniline (260): A modification of the representative procedure D was used. An oven-dried sealable tube was charged with 2,4,6-trimethyl-N-phenylaniline (0.15 g, 0.71 mmol, 1.0 equiv.), NaOt-Bu (102 mg, 1.06 mmol, 1.5 equiv.), JohnPhos (17 mg, 0.08 mmol, 8 mol %), Pd₂(dba)₃ (13 mg, 0.02 mmol, 2 mol %), anhydrous toluene (3.55 mL, 0.20 M) and bromobenzene (0.15 mL, 1.4 mmol, 2.0 equiv.) under a nitrogen atmosphere. The aperture of the tube was sealed with a Teflon-coated screw cap and the mixture was stirred at 100 °C for 24 h under nitrogen filtered on Celite® and then dried over Na₂SO₄. Concentration under reduced pressure afforded the crude product that was purified by silica gel column chromatography (100 % hexanes) to afford the desired product **260** as a white solid (118 mg, 58 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.23-7.10 (m, 4H), 7.04-6.92 (m, 6H), 6.87 (dd, *J* = 8.9, 3.6 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.00 (s, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ ppm 146.06, 140.11, 137.68, 136.70, 129.88, 128.99, 120.60, 119.51, 21.02, 18.52; HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₂₁H₂₂N₁ [M+H]⁺, 288.1747; found: 288.1732.

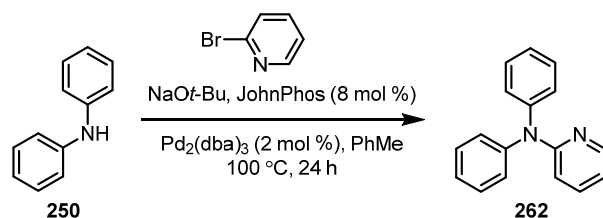
³⁷⁰ Ackermann, L.; Spatz, J. H.; Gschrei, C.J.; Born, R.; Althammer, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 7627.



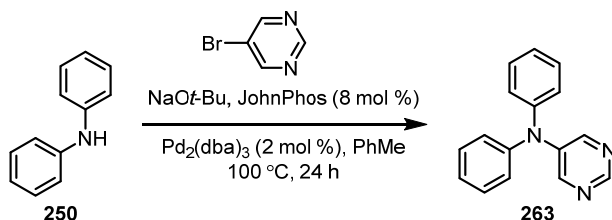
260



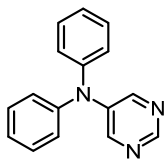




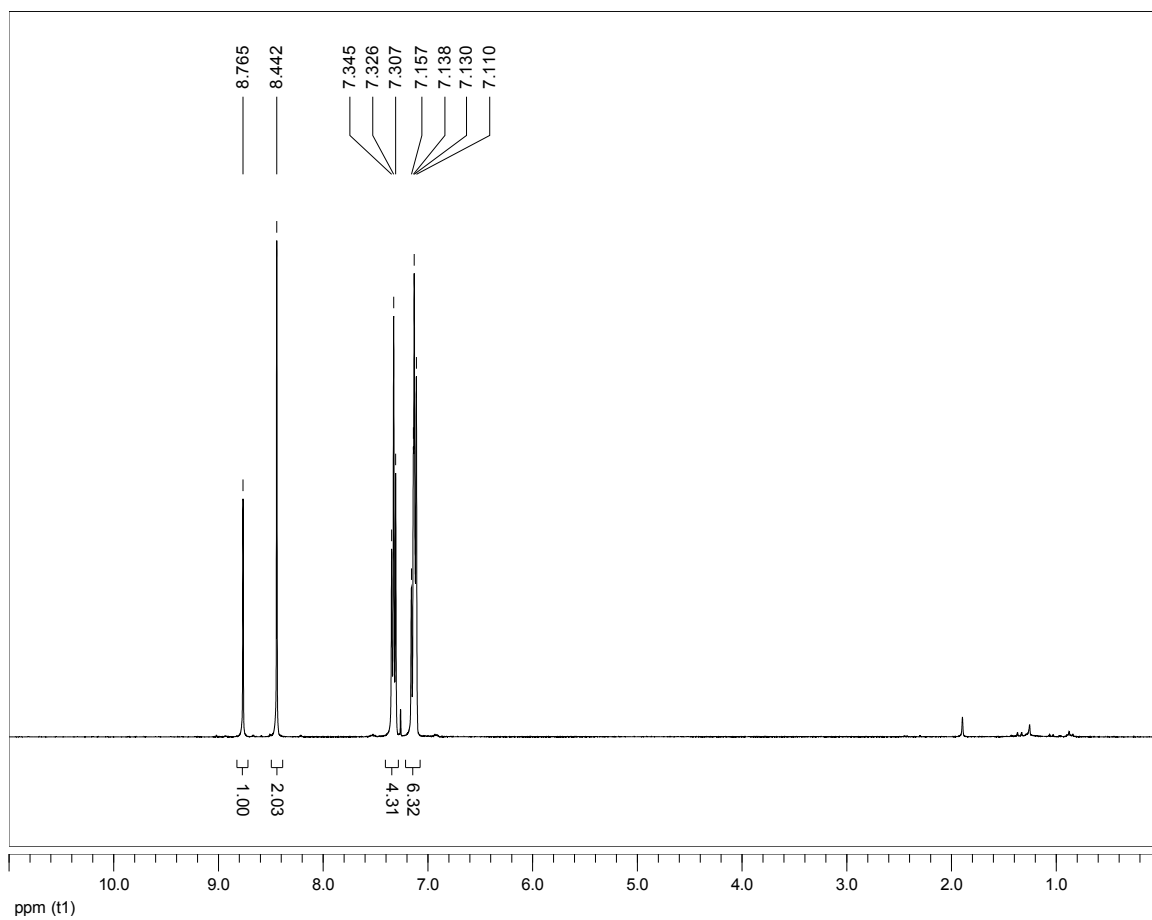
***N,N*-Diphenylpyridin-2-amine (262):** A modification of the representative procedure D was used. An oven-dried sealable tube was charged with diphenylamine (0.15 g, 0.91 mmol, 1.0 equiv.), NaOt-Bu (174 mg, 1.82 mmol, 2.0 equiv.), JohnPhos (22 mg, 0.07 mmol, 8 mol %), Pd₂(dba)₃ (17 mg, 0.02 mmol, 2 mol %), anhydrous toluene (4.55 mL, 0.20 M) and 2-bromopyridine (0.17 mL, 1.8 mmol, 2.0 equiv.) under a nitrogen atmosphere. The aperture of the tube was sealed with a Teflon-coated screw cap and the mixture was stirred at 100 °C for 24 h under nitrogen. Upon cooling, the reaction mixture was diluted with dichloromethane (30 mL), filtered on Celite® and then dried over Na₂SO₄. Concentration under reduced pressure afforded the crude product that was purified by silica gel column chromatography (15 % diethyl ether/hexanes) to afford the desired product **262** as an off-white solid (78 mg, 35 %). The NMR data obtained were in agreement with that found in the literature^{368a}.

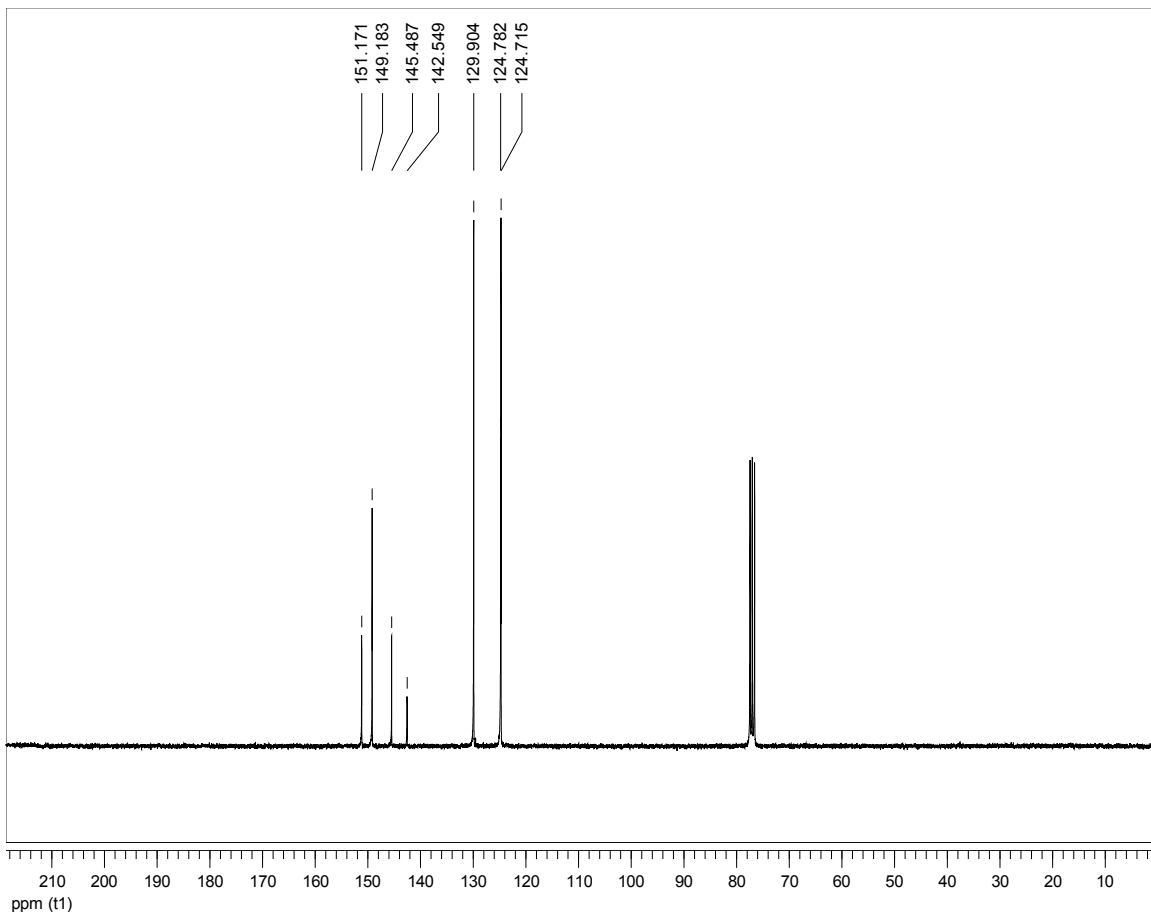


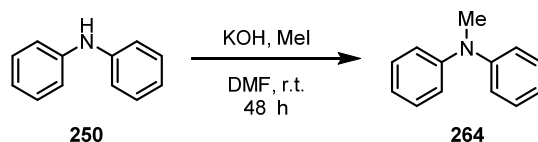
***N,N*-Diphenylpyrimidin-5-amine (263):** A modification of the representative procedure D was used. An oven-dried sealable tube was charged with diphenylamine (213 mg, 1.26 mmol, 1.0 equiv.), NaOt-Bu (242 mg, 2.52 mmol, 2.0 equiv.), JohnPhos (23 mg, 0.10 mmol, 8 mol %), Pd₂(dba)₃ (23 mg, 0.03 mmol, 2 mol %), anhydrous toluene (6.30 mL, 0.20 M) and 5-bromopyrimidine (400 mg, 2.52 mmol, 2.0 equiv.) under a nitrogen atmosphere. The aperture of the tube was sealed with a Teflon-coated screw cap and the mixture was stirred at 100 °C for 24 h under nitrogen. Upon cooling, the reaction mixture was diluted with dichloromethane (30 mL), filtered on Celite® and then dried over Na₂SO₄. Concentration under reduced pressure afforded the crude product that was purified by silica gel column chromatography (20 % ethyl acetate/hexanes) to afford the desired product **263** as a white solid (57 mg, 23 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 8.76 (s, 1H), 8.44 (s, 2H), 7.34-7.31 (t, *J* = 7.6 Hz, 4H), 7.16-7.11 (m, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ ppm 151.17, 149.18, 145.49, 142.55, 129.90, 124.78, 124.72; HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₁₆H₁₄N₃ [M+H]⁺, 248.1182; found: 248.1194.



263

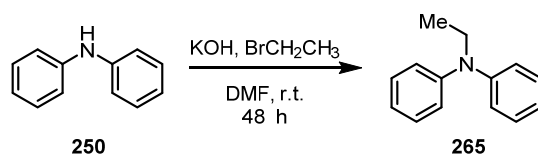






Representative procedure for alkylation of amines (E): N-Methyl-N-phenylaniline (264):

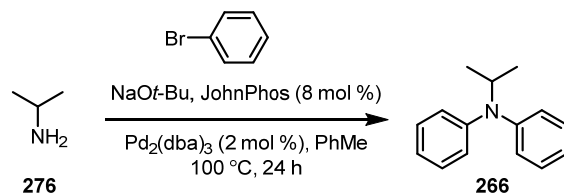
A mixture of diphenylamine (501 mg, 2.96 mmol, 1.0 equiv.), potassium hydroxide (1.04 g, 18.5 mmol, 6.25 equiv.) and anhydrous DMF (12 mL, 0.25 M) was stirred at room temperature for 60 minutes. Iodomethane (0.37 mL, 5.9 mmol, 2.0 equiv.) was added dropwise at room temperature. After the addition was complete, the mixture was stirred at room temperature for additional 47 h. The mixture was then poured into water (50 mL) and diluted with ethyl acetate. The aqueous and organic phases were separated and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3X) and the combined organic extracts were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated. The crude mixture was purified by silica gel column chromatography (100 % hexanes) to afford the desired product **264** as a colorless oil (349 mg, 64 %). The NMR data obtained were in agreement with that found in the literature.³⁷¹



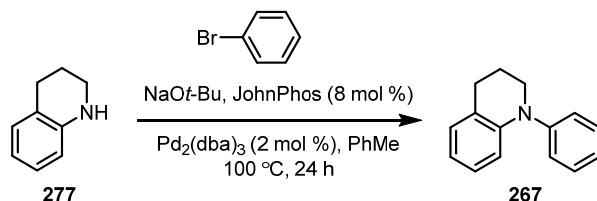
N-Ethyl-N-phenylaniline (265): A modification of the representative procedure E was used. A mixture of diphenylamine (499 mg, 2.95 mmol, 1.0 equiv.), potassium hydroxide (1.03 g, 18.4 mmol, 6.25 equiv.) and anhydrous DMF (12 mL, 0.25 M) was stirred at room temperature for 60 min. Bromoethane (0.66 mL, 8.9 mmol, 3.0 equiv) was added dropwise at room temperature. After the addition was complete, the mixture was stirred at room temperature for additional 47 h. The mixture was then poured into water (50 mL) and diluted with ethyl acetate. The aqueous and organic phases were separated and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3X) and the combined organic extracts were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated. The crude mixture was purified by silica gel column chromatography (100 % hexanes) to afford the desired product **265** as pale yellow oil (153 mg, 26 %). The NMR data obtained were in agreement with that found in the literature.³⁷²

³⁷¹ Lundfren, R. J.; Kumankumah, A. S.; Stradiotto, M. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 1983.

³⁷² Girard, S. A.; Hu, X.; Knauber, T.; Zhou, F.; Simon, M.-O.; Deng, G.-J.; Li, C.-J. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5606.



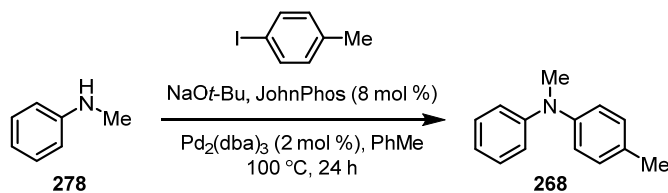
Representative procedure for Buchwald-Hartwig of amines (F): *N*-iso-Propyl-*N*-phenylaniline (266): Desired product was prepared following a modified procedure³⁷¹. An oven-dried sealable tube was charged with *iso*-propylamine (0.17 mL, 2.0 mmol, 1.0 equiv.), NaOt-Bu (480 mg, 5.00 mmol, 2.5 equiv.), JohnPhos (24 mg, 0.08 mmol, 4 mol %), Pd₂(dba)₃ (37 mg, 0.04 mmol, 2 mol %), anhydrous toluene (6.7 mL, 0.20 M) and bromobenzene (0.53 mL, 5.0 mmol, 2.5 equiv.) under a nitrogen atmosphere. The aperture of the tube was sealed with a Teflon-coated screw cap and the mixture was stirred at 100 °C for 24 h under nitrogen. Upon cooling, the reaction mixture was diluted with dichloromethane (30 mL), filtered on Celite® and then dried over Na₂SO₄. Concentration under reduced pressure afforded the crude product that was purified by silica gel column chromatography (100 % hexanes) to afford the desired product **266** as colorless oil (139 mg, 66 %). The NMR data obtained were in agreement with that found in the literature.³⁷³



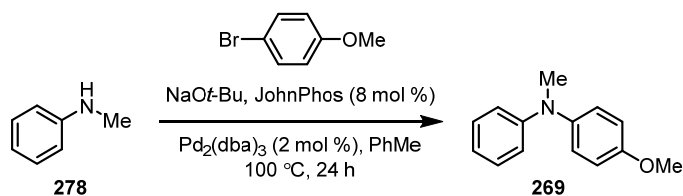
1-Phenyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (267): A modification of the representative procedure F was used. An oven-dried sealable tube was charged with 1,2,3,4-tetrahydroquinoline (0.12 mL, 0.96 mmol, 1.0 equiv.), NaOt-Bu (138 mg, 1.44 mmol, 1.5 equiv.), JohnPhos (23 mg, 0.08 mmol, 8 mol %), Pd₂(dba)₃ (18 mg, 0.02 mmol, 2 mol %), anhydrous toluene (4.78 mL, 0.20 M) and bromobenzene (0.20 mL, 1.9 mmol, 2.0 equiv.) under a nitrogen atmosphere. The aperture of the tube was sealed with a Teflon-coated screw cap and the mixture was stirred at 100 °C for 24 h under nitrogen. Upon cooling, the reaction mixture was diluted with dichloromethane (30 mL), filtered on Celite® and then dried over Na₂SO₄. Concentration under reduced pressure afforded the crude product that was purified by silica gel column chromatography (2 % diethyl ether/hexanes) to afford the desired product **267** as yellow oil (168 mg, 84 %). The NMR data obtained were in agreement with that found in the literature.³⁷⁴

³⁷³ Prashad, M.; Mak, X. Y.; Liu, Y.; Repic, O. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1163.

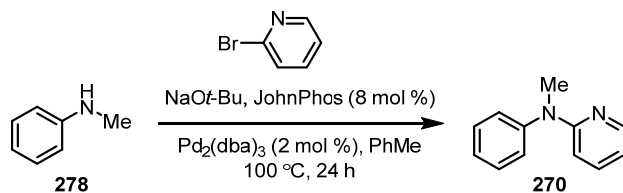
³⁷⁴ (a) Charles, M. D.; Schultz, P.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3965; (b) Rodriguez, S.; Qu, B.; Haddad, N.; Reeves, D. C.; Tang, W.; Lee, H.; Krishnamurthy, D.; Senanayake, C. H. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 533.



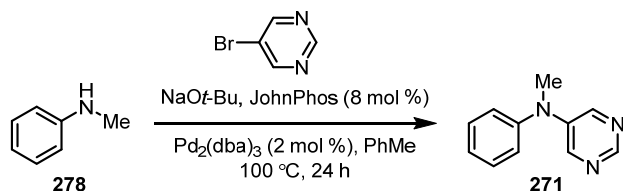
***N*-(4-Methylphenyl)-*N*-methylaniline (268):** A modification of the representative procedure F was used. An oven-dried sealable tube was charged with *N*-methylaniline (0.10 mL, 0.92 mmol, 1.0 equiv.), NaOt-Bu (177 mg, 1.84 mmol, 2.0 equiv.), JohnPhos (21 mg, 0.07 mmol, 8 mol %), Pd₂(dba)₃ (18 mg, 0.02 mmol, 2 mol %), anhydrous toluene (4.60 mL, 0.20 M) and 4-iodotoluene (393 mg, 2.30 mmol, 2.5 equiv.) under a nitrogen atmosphere. The aperture of the tube was sealed with a Teflon-coated screw cap and the mixture was stirred at 100 °C for 24 h under nitrogen. Upon cooling, the reaction mixture was diluted with dichloromethane (30 mL), filtered on Celite® and then dried over Na₂SO₄. Concentration under reduced pressure afforded the crude product that was purified by silica gel column chromatography (2 % diethyl ether/hexanes) to afford the desired product **268** as yellow oil (149 mg, 82 %). The NMR data obtained were in agreement with that found in the literature³⁷⁴.



***N*-Methyl-*N*-(4-methoxyphenyl)aniline (269):** A modification of the representative procedure F was used. An oven-dried sealable tube was charged with *N*-methylaniline (0.10 mL, 0.92 mmol, 1.0 equiv.), NaOt-Bu (177 mg, 1.84 mmol, 2.0 equiv.), JohnPhos (21 mg, 0.07 mmol, 8 mol %), Pd₂(dba)₃ (18 mg, 0.02 mmol, 2 mol %), anhydrous toluene (4.60 mL, 0.20 M) and 4-bromoanisole (0.29 mL, 2.3 mmol, 2.5 equiv.) under a nitrogen atmosphere. The aperture of the tube was sealed with a Teflon-coated screw cap and the mixture was stirred at 100 °C for 24 h under nitrogen. Upon cooling, the reaction mixture was diluted with dichloromethane (30 mL), filtered on Celite® and then dried over Na₂SO₄. Concentration under reduced pressure afforded the crude product that was purified by silica gel column chromatography (2 % diethyl ether/hexanes) to afford the desired product **269** as yellow oil (82 mg, 42 %). The NMR data obtained were in agreement with that found in the literature³⁷¹.

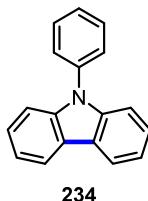


***N*-Methyl-*N*-phenylpyridin-2-amine (270):** A modification of the representative procedure F was used. An oven-dried sealable tube was charged with *N*-methylaniline (0.16 mL, 1.51 mmol, 1.2 equiv.), NaOt-Bu (169 mg, 1.76 mmol, 1.40 equiv.), JohnPhos (48.0 mg, 0.10 mmol, 8 mol %), Pd₂(dba)₃ (23.0 mg, 0.02 mmol, 2 mol %), anhydrous toluene (2.52 mL, 0.50 M) and 2-bromopyridine (0.12 mL, 1.26 mmol, 1.0 equiv.) under a nitrogen atmosphere. The aperture of the tube was sealed with a Teflon-coated screw cap and the mixture was stirred at 100 °C for 24 h under nitrogen. Upon cooling, the reaction mixture was diluted with dichloromethane (30 mL), filtered on Celite® and then dried over Na₂SO₄. Concentration under reduced pressure afforded the crude product that was purified by silica gel column chromatography (15 % diethyl ether/hexanes) to afford the desired product **270** as a colorless oil (180 mg, 78 %). The NMR data obtained were in agreement with that found in the literature^{368b}.



***N*-Methyl-*N*-phenylpyrimidin-5-amine (271):** A modification of the representative procedure F was used. An oven-dried sealable tube was charged with *N*-methylaniline (0.09 mL, 0.88 mmol, 1.2 equiv.), NaOt-Bu (98 mg, 1.0 mmol, 1.40 equiv.), JohnPhos (28 mg, 0.06 mmol, 8 mol %), Pd₂(dba)₃ (13 mg, 0.01 mmol, 2 mol %), anhydrous toluene (1.46 mL 0.50 M) and 5-bromopyrimidine (116 mg, 0.73 mmol, 1.0 equiv.) under a nitrogen atmosphere. The aperture of the tube was sealed with a Teflon-coated screw cap and the mixture was stirred at 100 °C for 24 h under nitrogen. Upon cooling, the reaction mixture was diluted with dichloromethane (30 mL), filtered on Celite® and then dried over Na₂SO₄. Concentration under reduced pressure afforded the crude product that was purified by silica gel column chromatography (50 % ethyl acetate/hexanes) to afford the desired product **271** as yellow oil (59 mg, 44 %). The NMR data obtained were in agreement with that found in the literature³⁷¹.

SYNTHESIS OF CARBAZOLES



Representative procedure for visible light mediated synthesis of *N*-phenyl carbazole (G): Batch, using discreet catalyst procedure: In a round bottom flask, triphenylamine **254** (38 mg, 0.16 mmol, 1.0 equiv.) and iodine (40 mg, 0.16 mmol, 1.0 equiv.) were dissolved in anhydrous THF (31 mL, 5 mM). Propylene oxide (0.54 mL, 7.8 mmol, 50.0 equiv.) and [Cu(Xantphos)(dmp)]BF₄³⁷⁵ (7.3 mg, 0.01 mmol, 5 mol %) were added and the reaction was stirred and irradiated by a compact fluorescent lamp (energy saving lightbulb, 23 W) for 120 h. The reaction was quenched with Na₂S₂O₃ (sat.) and diluted with diethyl ether. The aqueous and organic phases were separated and the aqueous layer was extracted with diethyl ether (3X) and the combined organic extracts were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The crude mixture was purified by silica gel column chromatography (100 % hexanes) to afford the desired product **234** as a white solid (20 mg, 52 %) and un-reacted triphenyl amine **xx** (13 mg, 34 %). The NMR data obtained for carbazole **234** were in agreement with that found in the literature.³⁷⁶

Representative procedure for visible light mediated synthesis of *N*-phenyl carbazole (H): Batch, using catalyst *in situ* procedure: In a round bottom flask, [Cu(MeCN)₄]BF₄³⁷⁷ (2.5 mg, 0.01 mmol, 5 mol %) and Xantphos (4.6 mg, 0.01 mmol, 5 mol %) were dissolved in anhydrous THF (1.6 mL, 5 mM). The mixture was stirred for 1 h at room temperature, treated with a solution of dmp (1.7 mg, 0.01 mmol, 5 mol %) in THF (0.2 mL, 40 mM), and the resulting yellow solution was stirred for 1 h. Triphenylamine **254** (39 mg, 0.16 mmol, 1.0 equiv.) was added to the reaction mixture followed by iodine (41 mg, 0.16 mmol, 1.0 equiv.), propylene oxide (0.56 mL, 8.0 mmol, 50.0 equiv.) and THF (30.2 mL) to achieve a final concentration of 5 mM. The reaction was stirred and irradiated by a compact fluorescent lamp (energy saving lightbulb, 23 W) for 120 h. The reaction was quenched with Na₂S₂O₃ (sat.) and diluted with diethyl ether. The aqueous and organic phases were separated and the aqueous layer was extracted with diethyl ether (3X) and the combined organic extracts were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The crude mixture was purified by silica gel column chromatography (100% hexanes) to afford the desired product **234** as a white solid (22 mg, 56 %) and un-reacted triphenyl amine **254** (17 mg, 44 %). The NMR data obtained for carbazole **234** were in agreement with that found in the literature.

³⁷⁵ Smith, C. S.; Branham, C. W.; Marquardt, B. J.; Mann, K. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14079.

³⁷⁶ Zhou, Y.; Verdake, J. G. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 616.

³⁷⁷ Tang, X.; Woodward, S.; Krause, N. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2836.

Representative procedure for visible light mediated synthesis of *N*-phenyl carbazole (I): Continuous-Flow procedure using catalyst *in situ* procedure: In a round bottom flask, $[\text{Cu}(\text{MeCN})_4]\text{BF}_4$ (2.8 mg, 0.01 mmol, 5 mol %) and Xantphos (5.1 mg, 0.01 mmol, 5 mol %) were dissolved in anhydrous THF (1.8 mL, 5 mM). The mixture was stirred for 1 h at room temperature, treated with a solution of dmp (1.8 mg, 0.01 mmol, 5 mol %) in THF (0.2 mL, 40 mM), and the resulting yellow solution was stirred for 1 h. Triphenylamine **254** (43 mg, 0.18 mmol, 1.0 equiv.) was added to the reaction mixture followed by iodine (45 mg, 0.18 mmol, 1.0 equiv.), propylene oxide (0.62 mL, 8.8 mmol, 50.0 equiv.) and THF (33.2 mL) to achieve a final concentration of 5mM. The reaction mixture was injected into the flow reactor using 10 h of residence time at a flow rate of 0.05 mL/min. The flow reaction was conducted in a Vapourtech® R4 reactor and a R2+ pumping module. Three 10 mL reactors were connected in series, each with a compact fluorescent lamp (energy saving lightbulb, 23 W) in the center of each reactor (see Figure S1). Mild heating of the tubing during the reaction was observed. Following elution through the flow reactor, the reaction mixture was collected and quenched with $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (sat.) and diluted with diethyl ether. The aqueous and organic phases were separated and the aqueous layer was extracted with diethyl ether (3X) and the combined organic extracts were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated. The crude mixture was purified by silica gel column chromatography (100% hexanes) to afford the desired product **234** as a white solid (33 mg, 75 %). The NMR data obtained for carbazole **234** were in agreement with that found in the literature.

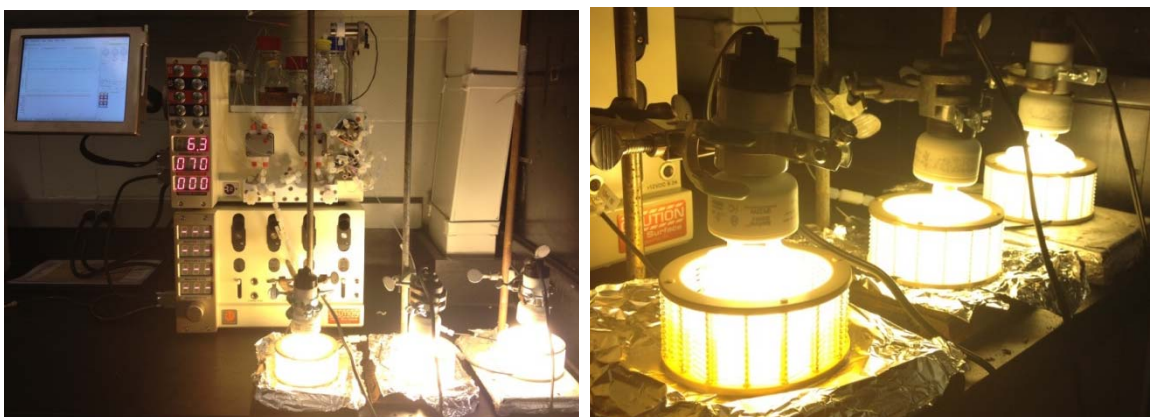
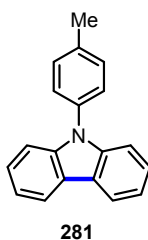


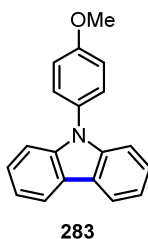
Figure S5. Continuous flow reactor set-up used for the synthesis of carbazoles.

Representative procedure for visible light mediated synthesis of Alkyl and Aryl carbazole J: Continuous-Flow procedure: In a round bottom flask, $[\text{Cu}(\text{MeCN})_4]\text{BF}_4$ (5 mol %) and Xantphos (5 mol %) were dissolved in anhydrous THF (5 mM). The mixture was stirred for 1 h at room temperature, treated with a solution of dmp (5 mol %) in THF (40 mM), and the resulting yellow solution was stirred for 1 h. Triaryl or diarylamine (1.0 equiv.) was added to the reaction mixture followed by iodine (1.0 equiv.), propylene oxide (50.0 equiv.) and THF to achieve a final concentration of 5 mM. The reaction mixture was injected into the flow reactor using 10 h of residence time at a flow rate of 0.05 mL/min. The flow reaction was

conducted in a Vapourtech® R4 reactor and a R2+ pumping module. Three 10 mL reactor were connected in series with a compact fluorescent lamp (energy saving lightbulb 23 W) in the center of each reactor (see figure S1). Mild heating of the tubing during the reaction was observed. Following elution through the flow reactor, the reaction mixture was collected and submitted again to the flow reactor for another 10 h of residence time at a flow rate of 0.05 mL/min. Following elution through the flow reactor, the reaction mixture was collected and quenched with Na₂S₂O₃ (sat.) and diluted with diethyl ether. The aqueous and organic phases were separated and the aqueous layer was extracted with diethyl ether (3X) and the combined organic extracts were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The crude mixture was purified by silica gel column chromatography to afford the desired product.



9-(p-Tolyl)carbazole (281): Following the representative procedure J using continuous-flow with amine **257** (48 mg, 0.18 mmol, 1.0 equiv.) and an *in situ* formed catalyst described above, the crude reaction mixture was purified by silica gel column chromatography (100 % hexanes to 5 % diethyl ether/hexanes) to afford the desired carbazole **281** as a colorless oil (33.0 mg, 69 %) in a 7:3 ratio for the "exo" product (9-(p-tolyl)-carbazole). The NMR data obtained for carbazole **281** were in agreement with that found in the literature.³⁷⁸

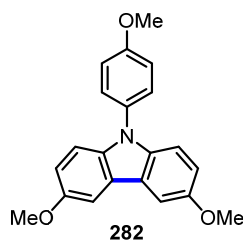


9-(4-Methoxyphenyl)carbazole (283): Following the representative procedure J using continuous-flow with amine **258** (51 mg, 0.18 mmol, 1.0 equiv.) and an *in situ* formed catalyst described above, the crude reaction mixture was purified by silica gel column chromatography (100 % hexanes to 5 % diethyl ether/hexanes) to afford the desired carbazole **283** as colorless oil (35.6 mg, 70 %) in a 9:1 ratio for the "exo" product (9-(4-methoxyphenyl)carbazole). The NMR data obtained for carbazole **283** were in agreement with that found in the literature³⁸³.

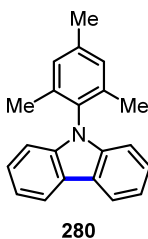
³⁷⁸ Zhou, Y.; Verdake, J. G. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 616.



9-(4-Iodophenyl)-carbazole (285): Following the representative procedure J using continuous-flow with amine **259** (63 mg, 0.17 mmol, 1.0 equiv.) and an *in situ* formed catalyst described above, the crude reaction mixture was purified by silica gel column chromatography (100 % hexanes) to afford the desired carbazole **285** as a white solid (31.4 mg, 50 %). The NMR data obtained for carbazole **285** were in agreement with that found in the literature.³⁷⁹



3,6-Dimethoxy-9-(4-methoxyphenyl)-carbazole (279): Following the representative procedure J using continuous-flow with amine **261** (62 mg, 0.18 mmol, 1.0 equiv.) and an *in situ* formed catalyst described above, the crude reaction mixture was purified by silica gel column chromatography (5 % to 20 % diethyl ether/hexanes) to afford the desired carbazole **279** as pale yellow oil (33.7 mg, 55 %). The NMR data obtained for carbazole **279** were in agreement with that found in the literature.³⁸⁰

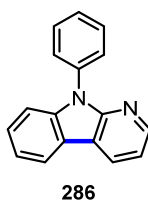


9-Mesityl-carbazole (280): Following the representative procedure J using continuous-flow with amine **260** (53 mg, 0.18 mmol, 1.0 equiv.) and an *in situ* formed catalyst described above, the crude reaction mixture was purified by silica gel column chromatography (100 % hexanes to 5 % diethyl ether/hexanes) to afford the desired carbazole **280** as a white solid (49.6 mg, 95 %).

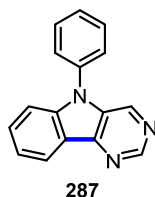
³⁷⁹ (a) Chen, Y.-C.; Huang, G.-S.; Hsiao, C.-C.; Chen, S.-A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8549. (b) Zhu, Z.; Moore, J. S. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 116.

³⁸⁰ Nozaki, K.; Takahashi, K.; Nakano, K.; Hiyama, T.; Tang, H.-Z.; Fujiki, M.; Yamaguchi, S.; Tamao, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 4051.

%). The NMR data obtained for carbazole **280** were in agreement with that found in the literature.^{239b}

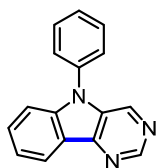


9-Phenyl-pyrido[2,3-b]indole (286): Following the representative procedure J using continuous-flow with amine **262** (43 mg, 0.17 mmol, 1.0 equiv.) and an *in situ* formed catalyst described above, the crude reaction mixture was purified by silica gel column chromatography (5 % to 15 % diethyl ether/hexanes) to afford the desired carbazole **286** as a off-white solid (23.4 mg, 55 %). The NMR data obtained for carbazole **286** were in agreement with that found in the literature.³⁸¹

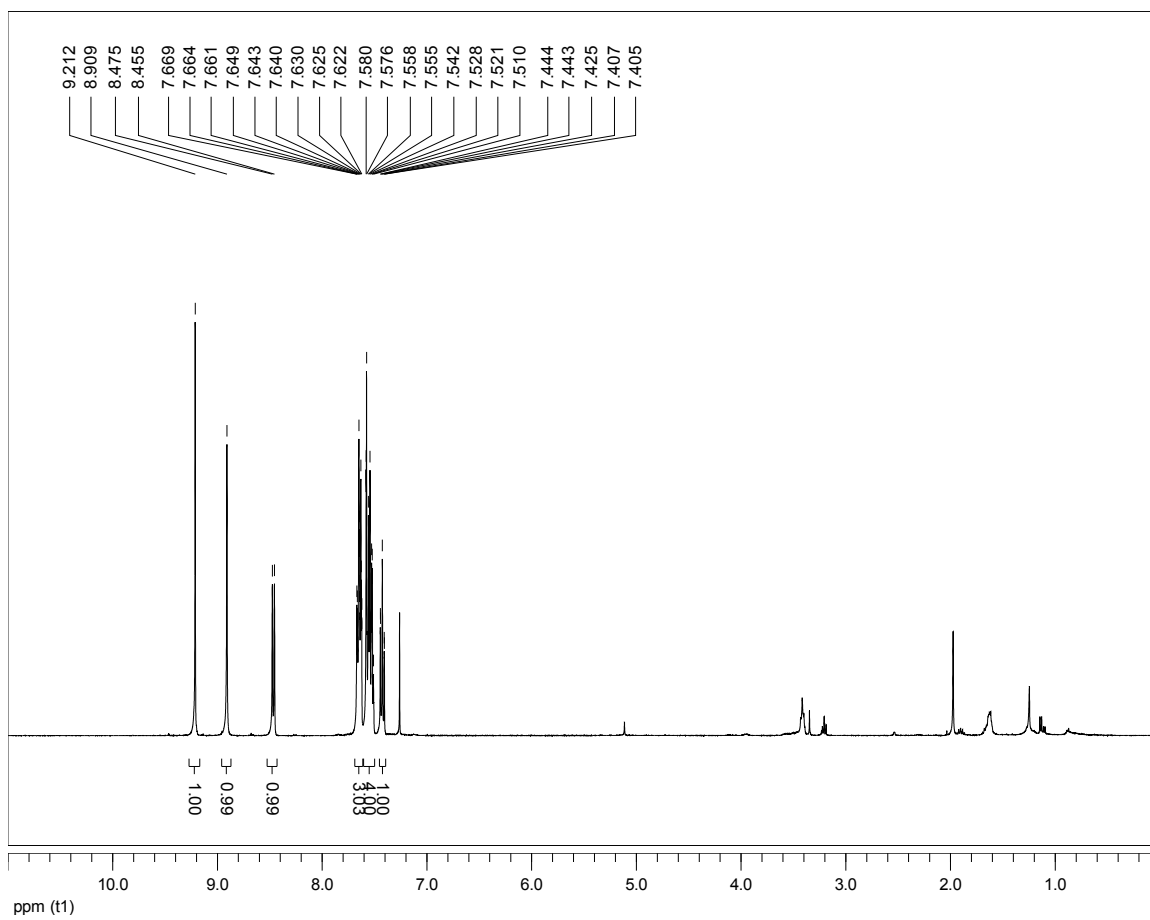


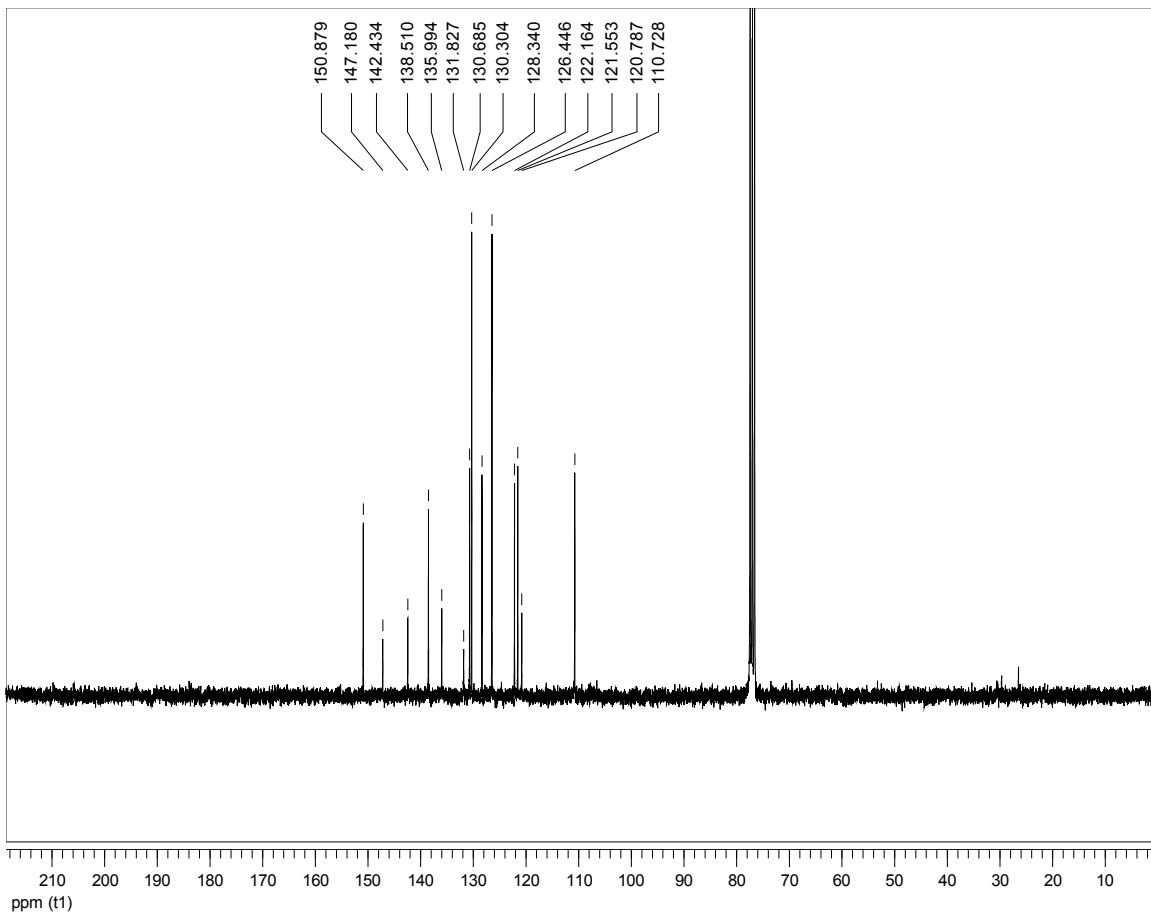
5-Phenyl-pyrimido[5,4-b]indole (287): Following the representative procedure J using continuous-flow with amine **263** (40 mg, 0.16 mmol, 1.0 equiv.) and an *in situ* formed catalyst described above, the crude reaction mixture was purified by silica gel column chromatography (30 % ethyl acetate/hexanes to 100 % ethyl acetate) to afford the desired carbazole **287** as a off-white solid (23.0 mg, 58 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 9.21 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.47-8.45 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.66-7.62 (m, 3H), 7.58-7.51 (m, 4H), 7.44-7.41 (m, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ ppm 150.88, 147.18, 142.43, 138.51, 135.99, 131.83, 130.68, 130.30, 128.34, 126.45, 122.16, 121.55, 120.79, 110.73; HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₁₆H₁₂N₃ [M+H]⁺, 246.1026; found: 246.1027.

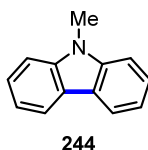
³⁸¹ Avendaño, C.; Espada, M; Ocaña, B.; Garcia-Granda, S.; Diaz, M. del R.; Tejerina, B.; Gomez-Beltran, F.; Martinez, A.; Elguero, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1993**, 1547.



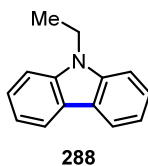
287



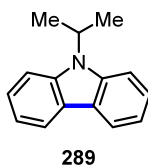




9-Methylcarbazole (244): Following the representative procedure J using continuous-flow with amine **264** (34 mg, 0.19 mmol, 1.0 equiv.) and an *in situ* formed catalyst described above, the crude reaction mixture was purified by silica gel column chromatography (100 % hexanes to 5 % diethyl ether/hexanes) to afford the desired carbazole **244** as a white solid (22.1 mg, 65 %). The NMR data obtained for carbazole **244** were in agreement with that found in the literature.²⁵¹

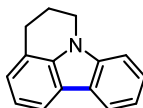


9-Ethylcarbazole (288): Following the representative procedure J using continuous-flow with amine **265** (36 mg, 0.18 mmol, 1.0 equiv.) and an *in situ* formed catalyst described above, the crude reaction mixture was purified by silica gel column chromatography (100 % hexanes to 5 % diethyl ether/hexanes) to afford the desired carbazole **288** as a white solid (27.9 mg, 79 %). The NMR data obtained for carbazole **288** were in agreement with that found in the literature.³⁸²



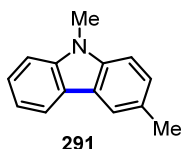
9-Iso-propylcarbazole (289): Following the representative procedure J using continuous-flow with amine **266** (30 mg, 0.14 mmol, 1.0 equiv.) and an *in situ* formed catalyst described above, the crude reaction mixture was purified by silica gel column chromatography (100 % hexanes to 5 % diethyl ether/hexanes) to afford the desired carbazole **289** as a white solid (19.6 mg, 65%). The NMR data obtained for carbazole **289** were in agreement with that found in the literature.²⁵¹

³⁸² Lin, J.; Chen, J.; Su, W. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 41.



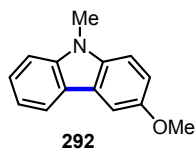
290

5,6-Dihydro-4H-pyrido[3,2,1-jk]carbazole (290): Following the representative procedure J using continuous-flow with amine **267** (37 mg, 0.18 mmol, 1.0 equiv.) and an *in situ* formed catalyst described above, the crude reaction mixture was purified by silica gel column chromatography (100 % hexanes to 5 % diethyl ether/hexanes) to afford the desired carbazole **290** as a off-white solid (23.7 mg, 64%). The NMR data obtained for carbazole **290** were in agreement with that found in the literature.³⁸³



291

3,9-Dimethylcarbazole (291): Following the representative procedure J using continuous-flow with amine **268** (35 mg, 0.18 mmol, 1.0 equiv.) and an *in situ* formed catalyst described above, the crude reaction mixture was purified by silica gel column chromatography (100 % hexanes to 5 % diethyl ether/hexanes) to afford the desired alkyl carbazole **291** as a white solid (21.0 mg, 60 %). The NMR data obtained for carbazole **291** were in agreement with that found in the literature.³⁸⁴



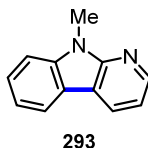
292

3-Methoxy-9-methylcarbazole (292): Following the representative procedure using J continuous-flow with amine **269** (35 mg, 0.16 mmol, 1.0 equiv.) and an *in situ* formed catalyst described above, the crude reaction mixture was purified by silica gel column chromatography (100 % hexanes to 5 % diethyl ether/hexanes) to afford the desired carbazole **292** as a white solid (21.6 mg, 63 %). The NMR data obtained for carbazole **292** were in agreement with that found in the literature.³⁸⁵

³⁸³ Markgraf, J. H.; Finkelstein, M.; Cort, J. R. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 461.

³⁸⁴ Han, X.; Lu, X. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2381.

³⁸⁵ Nervig, C. S.; Waller, P. J.; Kalayani, D. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4838.

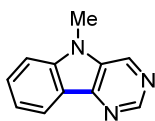


9-Methylpyrido[2,3-b]indole (293): Following the representative procedure J using continuous-flow with amine **270** (31 mg, 0.17 mmol, 1.0 equiv.) and an *in situ* formed catalyst described above, the crude reaction mixture was purified by silica gel column chromatography (5 % to 15 % diethyl ether/hexanes) to afford the desired carbazole **293** as a off-white yellow solid (15.5 mg, 51 %). The NMR data obtained for carbazole **293** were in agreement with that found in the literature.³⁸⁶

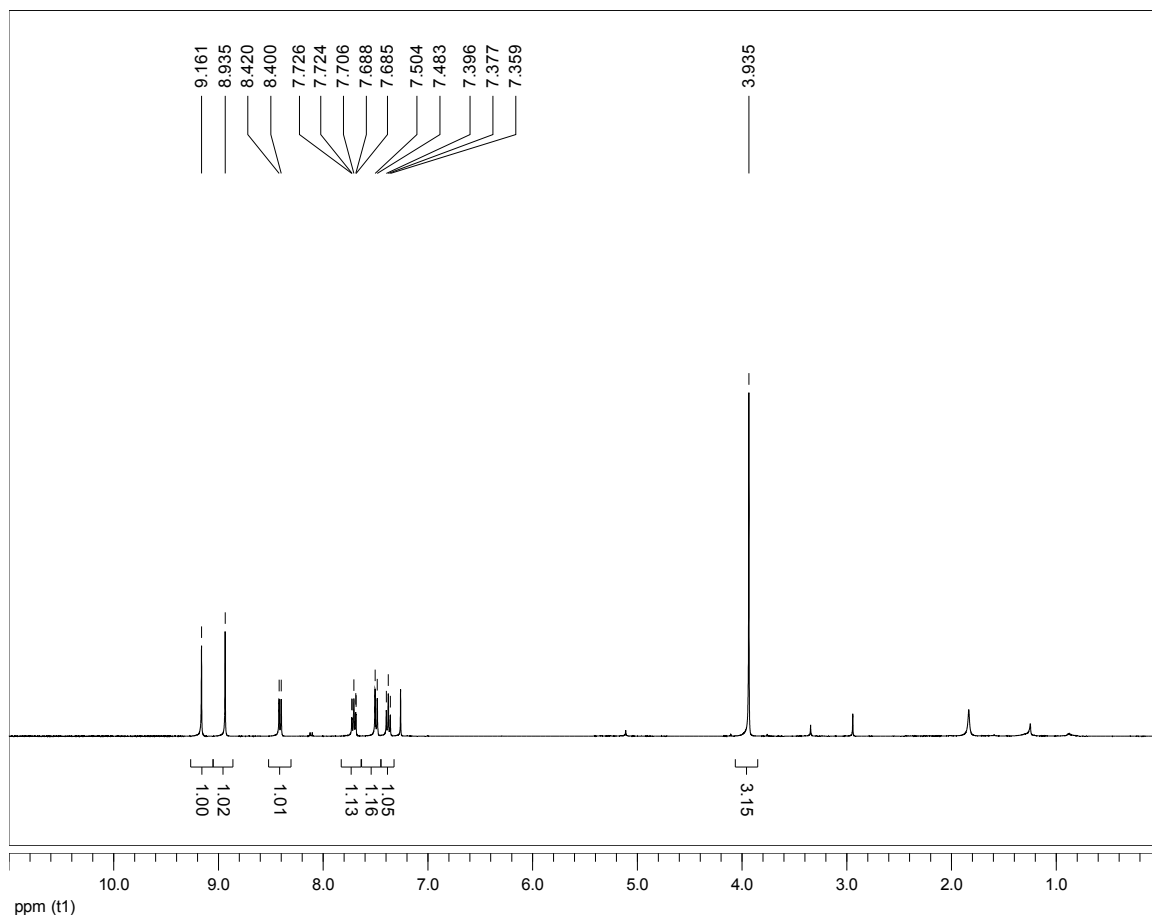


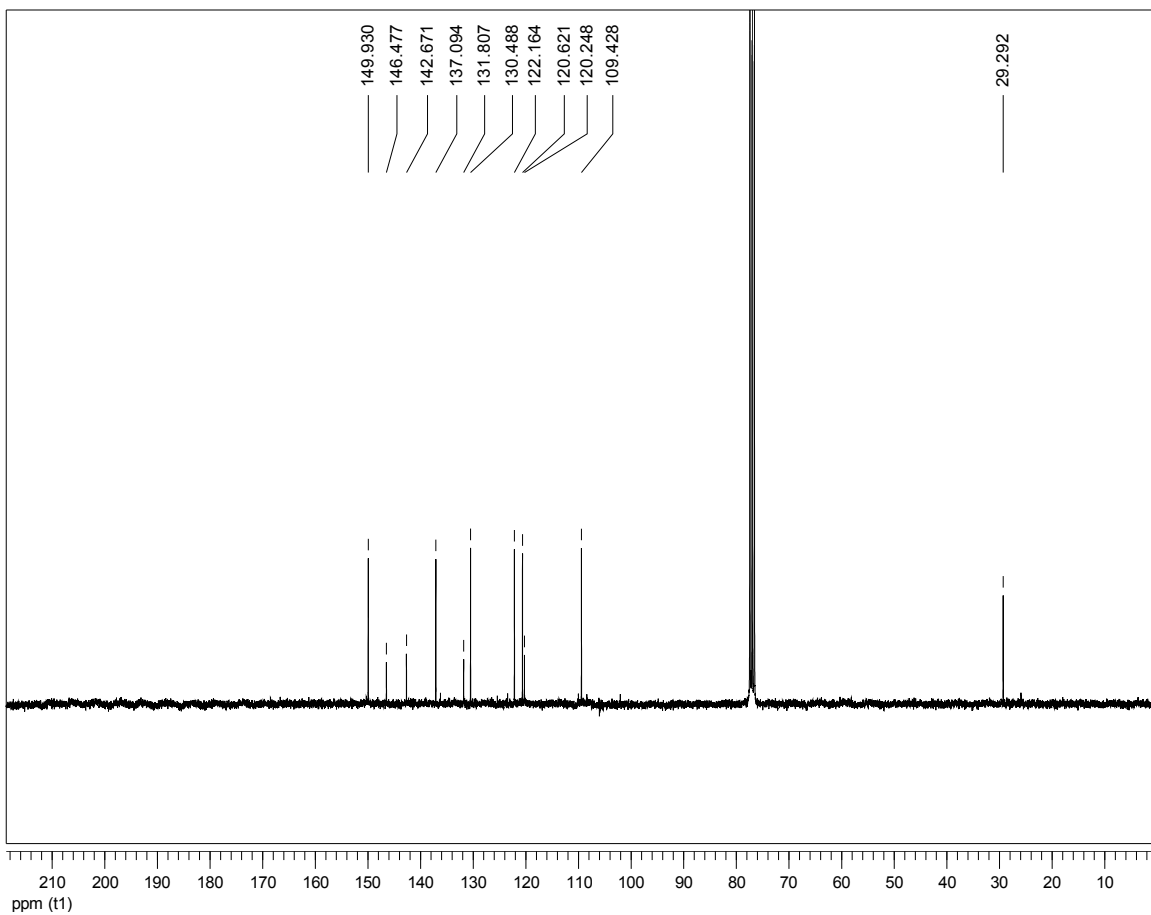
5-Methyl-5H-pyrimido[5,4-b]indole (294): Following the representative procedure J using continuous-flow with amine **271** (32 mg, 0.17 mmol, 1.0 equiv.) and an *in situ* formed catalyst described above, the crude reaction mixture was purified by silica gel column chromatography (100 % dichloromethane to 5 % methanol/dichloromethane) to afford the desired carbazole **294** as a white solid (16.6 mg, 53 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.16 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.42-8.40 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.73-7.68 (m, 1H), 7.50-7.48 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.40-7.36 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 149.93, 146.48, 142.67, 137.09, 131.81, 130.49, 122.16, 120.62, 120.25, 109.43, 29.29. HRMS (APPI) *m/z* calculated for C₁₁H₁₀N₃ [M+H]⁺, 184.0869; found: 184.0876.

³⁸⁶ Bonini, C.; Funicello, M.; Spagnolo, P. *Synlett* **2006**, *10*, 1574.

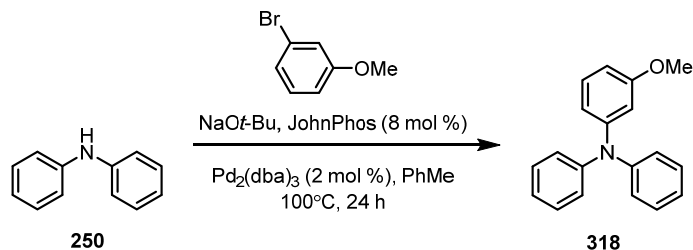


294

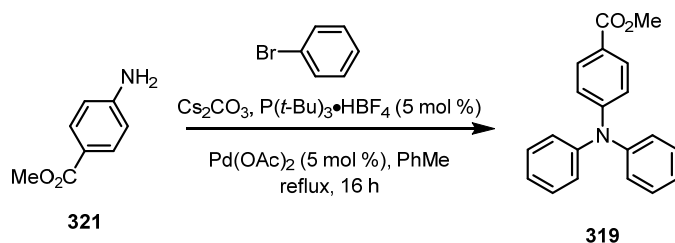




Visible light mediated synthesis of *N*-phenyl carbazole (234**) with methyl viologen (MV) (**259**) under continuous-flow conditions:** In a round bottom flask, $[\text{Cu}(\text{MeCN})_4]\text{BF}_4$ (2.8 mg, 0.01 mmol, 5 mol %) and Xantphos (5.2 mg, 0.01 mmol, 5 mol %) were dissolved in anhydrous THF (1.8 mL, 5 mM). The mixture was stirred for 1 h at room temperature, treated with a solution of dmp (1.9 mg, 0.01 mmol, 5 mol %) in THF (0.2 mL, 40.0 mM) and the resulting yellow solution was stirred for 1 h. Triphenylamine **254** (44 mg, 0.18 mmol, 1.0 equiv.) was added to the reaction mixture followed by $\text{MV}(\text{PF}_6)_2$ **256** (13 mg, 0.03 mmol, 15 mol %), propylene oxide (0.62 mL, 8.9 mmol, 50.0 equiv.) and THF (33.6 mL) to achieve a final concentration of 5 mM. The reaction mixture was bubbled with O_2 during five minutes. The reaction mixture was injected into the flow reactor for 10 h residence time at a flow rate of 0.05 mL/min. The flow reaction was conducted in a Vapourtech® R4 reactor and a R2+ pumping module. Three 10 mL reactor were connected in series, each with a compact fluorescent lamp (energy saving lightbulb, 23 W) in the center of each reactor (see Figure S1). Mild heating of the tubing during the reaction was observed. Following elution through the flow reactor, the reaction mixture was quenched with $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (sat.) and diluted with diethyl ether. The aqueous and organic phases were separated and the aqueous layer was extracted with diethyl ether (3X) and the combined organic extracts were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated. The crude mixture was purified by a flash column chromatography (100 % hexanes) to afford the desired product **234** as a white solid (28.2 mg, 65 %).



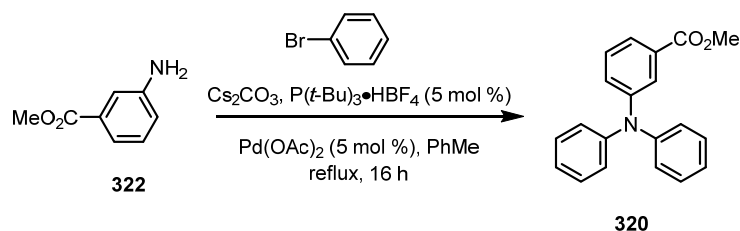
3-Methoxy-*N,N*-diphenylaniline (318): An oven-dried sealable tube was charged with diphenylamine (179 mg, 1.06 mmol, 1.0 equiv.), NaOt-Bu (300 mg, 3.12 mmol, 2.95 equiv.), JohnPhos (24 mg, 0.08 mmol, 8 mol %), Pd₂(dba)₃ (18 mg, 0.02 mmol, 2 mol %), anhydrous toluene (5.30 mL, 0.20 M) and 3-bromoanisole (0.14 mL, 1.1 mmol, 1.1 equiv.) under a nitrogen atmosphere. The aperture of the tube was sealed with a Teflon-coated screw cap and the mixture was stirred at 100 °C for 24 h under nitrogen. Upon cooling, the reaction mixture was diluted with dichloromethane (30 mL), filtered on Celite® and then dried over Na₂SO₄. Concentration under reduced pressure afforded the crude product that was purified by silica gel column chromatography (2 % EtOAc/hexanes to 5 % EtOAc/hexanes) to afford the desired product **318** as a colorless oil (230 mg, 83 %). The NMR data obtained were in agreement with that found in the literature.³⁸⁷



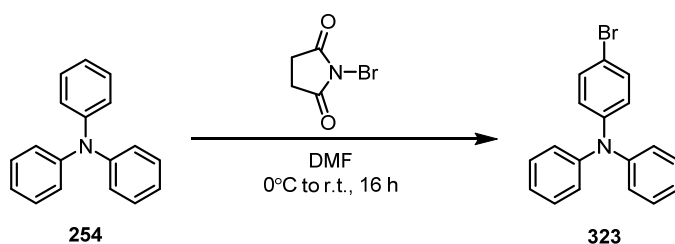
Methyl 4-(diphenylamino)benzoate (319): A round-bottom flask was charged with methyl 4-aminobenzoate (618 mg, 4.09 mmol, 1.0 equiv.), Cs₂CO₃ (2.66 g, 8.18 mmol, 2.0 equiv.), P(*t*-Bu)₃•HBF₄ (58 mg, 0.20 mmol, 5 mol %), Pd(OAc)₂ (45 mg, 0.20 mmol, 5 mol %), anhydrous toluene (9.07 mL, 0.45 M) and bromobenzene (0.94 mL, 9.0 mmol, 2.20 equiv.) under a nitrogen atmosphere. The mixture was stirred at reflux for 16 h under nitrogen. Upon cooling, the reaction mixture was diluted with dichloromethane (30 mL), filtered on Celite® and then dried over Na₂SO₄. Concentration under reduced pressure afforded the crude product that was purified by silica gel column chromatography (2% EtOAc/hexanes to 5% EtOAc/hexanes) to afford the desired product **319** as a colorless oil (303 mg, 25 %). The NMR data obtained were in agreement with that found in the literature.³⁸⁸

³⁸⁷ Yoshinori, H.; Uozumi, Y. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 1103-1105.

³⁸⁸ Reddy, Ch. V.; Kingston, J. V.; Verkade, John G. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 3047-3062.



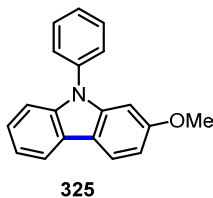
Methyl 3-(diphenylamino)benzoate (320): An round-bottom flask was charged with methyl 3-aminobenzoate (826 mg, 5.47 mmol, 1.0 equiv.), Cs_2CO_3 (6.24 g, 19.1 mmol, 3.5 equiv.), $\text{P}(t\text{-Bu})_3\cdot\text{HBF}_4$ (78 mg, 0.27 mmol, 5 mol %), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (60 mg, 0.27 mmol, 5 mol %), anhydrous toluene (12.1 mL, 0.45 M) and bromobenzene (1.26 mL, 12.0 mmol, 2.20 equiv.) under a nitrogen atmosphere. The mixture was stirred at reflux for 16 h under nitrogen. Upon cooling, the reaction mixture was diluted with dichloromethane (30 mL), filtered on Celite® and then dried over Na_2SO_4 . Concentration under reduced pressure afforded the crude product that was purified by silica gel column chromatography (2 % EtOAc/hexanes to 5 % EtOAc/hexanes) to afford the desired product **320** as a colorless oil (689 mg, 41 %). The NMR data obtained were in agreement with that found in the literature.³⁸⁹



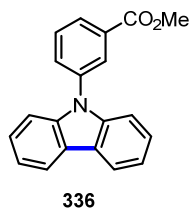
4-Bromo-*N,N*-diphenylaniline (323): An oven-dried round bottom flask was charged with triphenylamine (2.15 mg, 8.75 mmol, 1.0 equiv.) and anhydrous DMF (8.75 mL, 1.00 M) under a nitrogen atmosphere. The mixture was cooled to 0°C and NBS (1.56 mg, 8.75 mmol, 1.0 equiv.) was added as a solution in DMF (8.75 mL, 1.0 M). The mixture was stirred for 16 h under nitrogen and allowed to warm to room temperature. The mixture was quenched by adding distilled water (~75 mL) and diluted with diethyl ether (25 mL). The phases were separated, the aqueous phase was extracted with diethyl ether (3×25 mL). The combined organic phases was dried over Na_2SO_4 . Concentration under reduced pressure afforded the crude product that was recrystallized with hot methanol to afford the desired product **323** as a white solid (1.91 g, 67 %). The NMR data obtained were in agreement with that found in the literature.³⁹⁰

³⁸⁹ Lartia, R.; Allain, C.; Bordeau, G.; Schmidt, F.; Fiorini-Debuisschert, C.; Charra, F.; Teulade-Fichou, M.-P. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1732-1744.

³⁹⁰ Wu, W.; Cheng, C.; Wu, W.; Guo, H.; Ji, S.; Song, P.; Han, K.; Zhao, J.; Zhang, X; Wu, Y.; Du, G. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2010**, *29*, 4683.



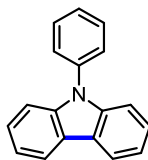
2-Methoxy-9-phenylcarbazole (325): Following the representative procedure J using continuous-flow with amine **318** (46 mg, 0.17 mmol, 1.0 equiv.) and an *in situ* formed catalyst described above, the crude reaction mixture was purified by silica gel column chromatography (100 % hexanes to 5 % diethyl ether/hexanes) to afford the desired carbazole **325** as a colorless oil (24.0 mg, 52 %) in a 10:1:4 ratio (*endo* 1: *endo* 2: *exo*) for the *endo* 1 product 2-methoxy-9-phenylcarbazole. The NMR data obtained for carbazole **325** were in agreement with that found in the literature.³⁹¹



Methyl 3-(carbazole-9-yl)benzoate (336): Following the general procedure J using continuous-flow with amine **324** (49 mg, 0.16 mmol, 1.0 equiv.) and an *in situ* formed catalyst described above, the crude reaction mixture was purified by silica gel column chromatography (100 % hexanes to 5 % diethyl ether/hexanes) to afford the desired carbazole **336** as a colorless oil (18.0 mg, 37 %). The NMR data obtained for carbazole **336** were in agreement with that found in the literature.³⁹²

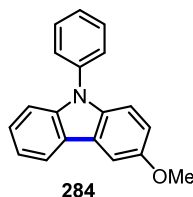
³⁹¹ Kamino, B. A.; Mills, B.; Reali, C.; Gretton, M. J.; Brook, M. A.; Bender, T. P. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1663-1674.

³⁹² Pieters, R. J.; Huc, I.; Rebek, J. *Chem. Eur J.* **1995**, *1*, 183-192.



234

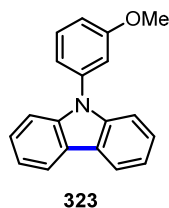
Representative procedure for UV light mediated synthesis of carbazoles under Continuous-Flow (K): In a conic flask, triphenylamine **254** (40 mg, 0.16 mmol, 1.0 equiv.), iodine (43 mg, 0.16 mmol, 1.0 equiv.) and propylene oxide (0.59 mL, 8.2 mmol, 50.0 equiv.) were dissolved in anhydrous THF (35.0 mL, 5 mM). The flask is then covered with foil and set up on the Vapourtech® R4 reactor with a R2+ pumping module. Three 10 mL reactors were connected in series and placed inside a Luzchem LZC-5 and the flow tubing was inserted into the photoreactor through an exhaust port located on the backside of the photochamber. The door to the photochamber is closed and the reaction mixture is flowed through the reactors (0.17 mL/min for a residence time of 3 h) while being irradiated by 8 side lamps (4 on each side, wavelength at 350 nm). A thermometer placed inside the photochamber indicated mild heating of the tubing was possible (temperatures were normally around 30 °C after 3 hours). Following elution through the flow reactor the reaction mixture was collected and quenched with Na₂S₂O₃ (sat.) (2X40 mL) and the aqueous phase is extracted with EtOAc (3X40 mL). After combining the organic phases, the solvent is evaporated and the products are purified via silica gel chromatography (2 % EtOAc/hexanes to 10 % EtOAc/hexanes) to afford the amine **234** as a white solid (28.0 mg, 71 %).



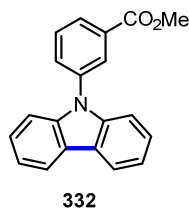
284

3-Methoxy-9-phenylcarbazole (284): Following the general procedure K using continuous-flow with amine **258** (45 mg, 0.16 mmol, 1.0 equiv) and an *in situ* formed catalyst described above, the crude reaction mixture was purified by silica gel column chromatography (100 % hexanes to 5 % diethyl ether/hexanes) to afford the desired carbazole **284** as colorless oil (16.0 mg, 36 %) in a 9:1 ratio for the *endo* product 3-methoxy-9-phenylcarbazole. The NMR data obtained for carbazole **284** were in agreement with that found in the literature³⁹³

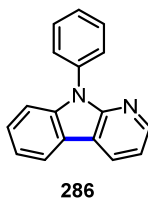
³⁹³ Chakrabarty, S.; Chatterjee, I.; Tebben, L.; Studer, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 2968-2971.



9-(3-Methoxyphenyl)carbazole (323): Following the general procedure K using continuous-flow with amine **317** (45 mg, 0.16 mmol, 1.0 equiv) and an *in situ* formed catalyst described above, the crude reaction mixture was purified by silica gel column chromatography (100 % hexanes to 5 % diethyl ether/hexanes) to afford the desired carbazole **323** as a colorless oil (23.2 mg, 52 %) in a 4.3:1:12 ratio (*exo*: *endo* 1: *endo* 2) for the *exo* product 9-(3-methoxyphenyl)carbazole. The NMR data obtained for carbazole **323** were in agreement with that found in the literature.³⁹⁴

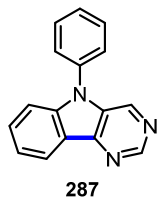


methyl 3-(carbazole-9-yl)benzoate (332): Following the general procedure K using continuous-flow with amine **319** (49 mg, 0.16 mmol, 1.0 equiv) and an *in situ* formed catalyst described above, the crude reaction mixture was purified by silica gel column chromatography (100 % hexanes to 5 % diethyl ether/hexanes) to afford the desired carbazole **332** as a colorless oil (3.9 mg, 8 %). The NMR data obtained for carbazole **332** were in agreement with that found in the literature.³⁹²

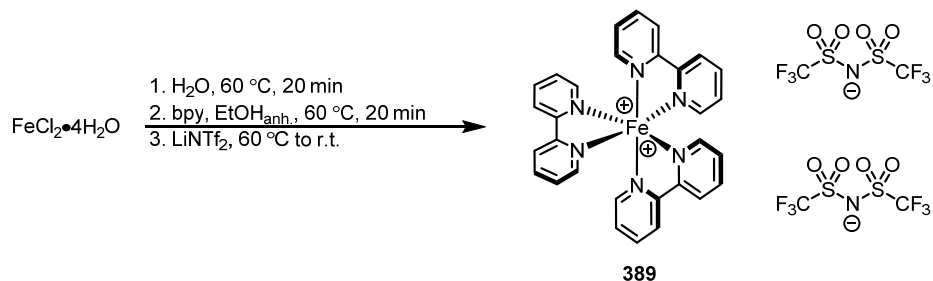


9-Phenyl-pyrido[2,3-b]indole (286): Following the general procedure K using continuous-flow with amine **262** (40 mg, 0.16 mmol, 1.0 equiv) and an *in situ* formed catalyst described above, the crude reaction mixture was purified by silica gel column chromatography (5% to 15% diethyl ether/hexanes) to afford the desired carbazole **286** as a off-white solid (39.0 mg, 98 %).

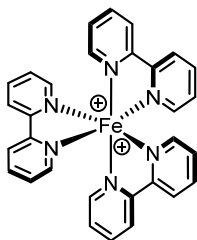
³⁹⁴ Suzuki, K.; Hori, Y.; Kobayashi, T. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 652-656.



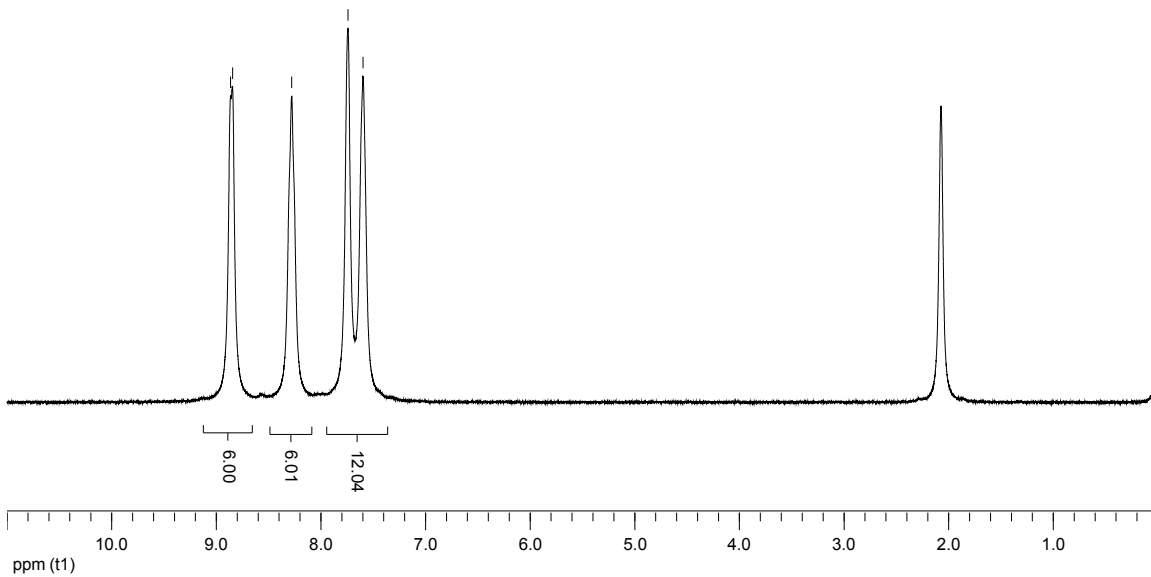
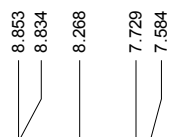
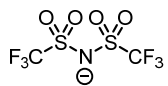
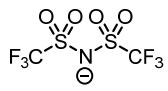
5-Phenyl-pyrimido[5,4-b]indole (287): Following the general procedure K using continuous-flow with amine **263** (40 mg, 0.16 mmol, 1.0 equiv) and an *in situ* formed catalyst described above, the crude reaction mixture was purified by silica gel column chromatography (30 % EtOAc/hexanes to 100 % EtOAc) to afford the desired carbazole **287** as a off-white solid (38.0 mg, 95 %).

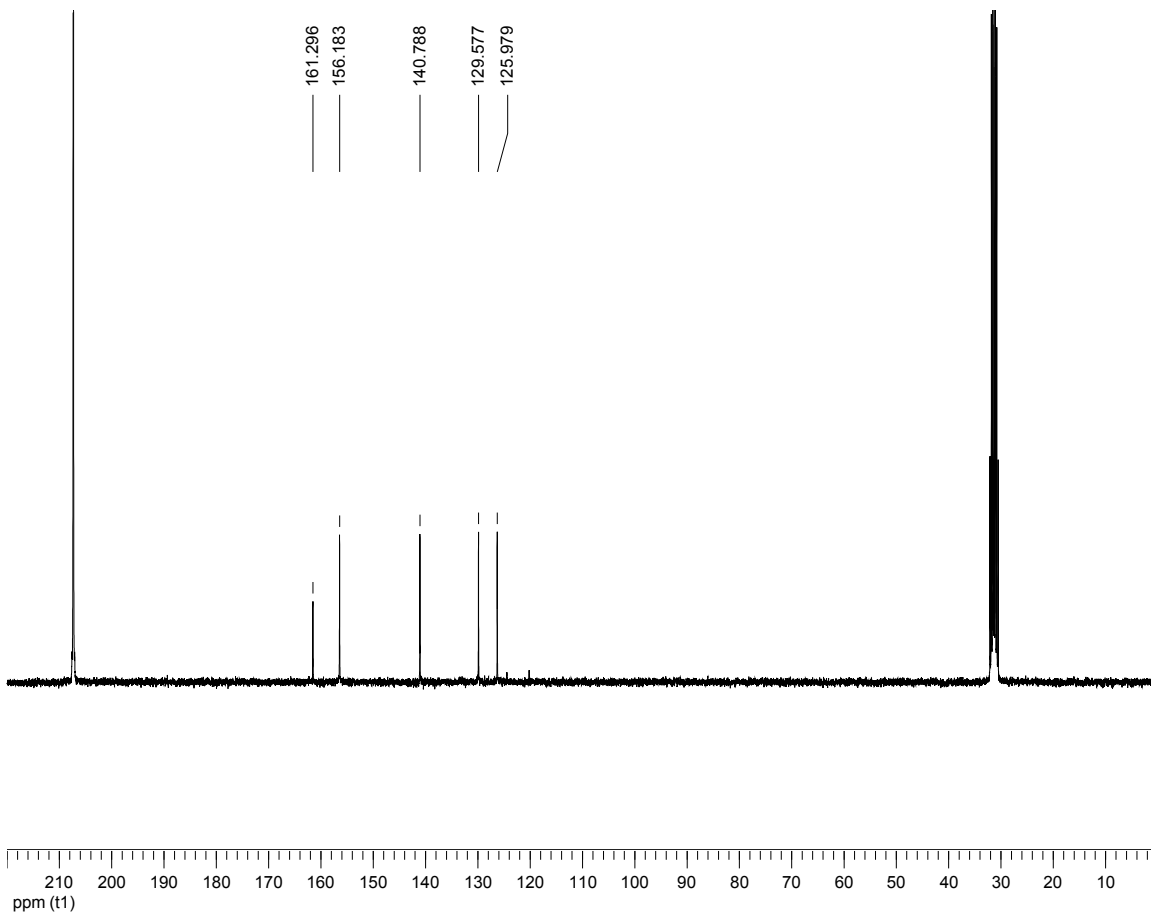


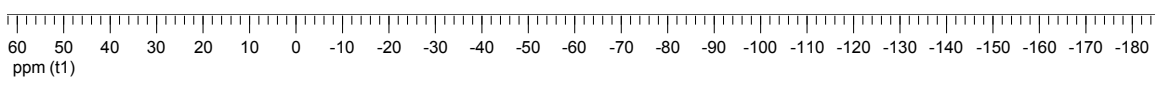
Tris(2,2'-bipyridyl)iron(II)bis(bis(trifluoromethane)sulfonimide) (389): In a round bottom flask equipped with a stir bar was charged with iron(II) chloride tetrahydrate (298 mg, 1.50 mmol, 1.0 equiv.) and distilled water (30.0 mL, 0.05 M). The reaction mixture was placed in a pre-heated oil bath at 60 °C during 20 minutes. Then, to the reaction mixture was added a solution of 2,2'-bipyridyl (714 mg, 4.57 mmol, 3.05 equiv) in anhydrous EtOH (45.7 mL, 0.10 M). The reaction mixture temperature was maintained at 60 °C during another 20 minutes. LiNTf₂ (1.29 g, 4.49 mmol, 3.0 equiv) was added in one portion and the heating was stopped. The reaction mixture was left to cool at room temperature (without removing the oil bath). The reaction mixture was filtered with a glass frit and the precipitate was washed with diethyl ether. The red precipitated was dry under vacuum overnight to afford the desired complex **389** as a red powder (1.14 g, 70 %). ¹H NMR (300 MHz, (CD₃)₂CO) δ ppm 8.85-8.83 (d, *J* = 5.7 Hz, 6H), 8.27 (s, 6H), 7.73-7.58 (d, *J* = 4.2 Hz, 6H), 7.82-7.78 (t, *J* = 43.5 Hz, 12H); ¹³C NMR (75 MHz, (CD₃)₂CO) δ ppm 161.30, 156.18, 140.79, 129.58, 125.98; ¹⁹F NMR (282 MHz, (CD₃)₂CO) δ ppm -81.27 (s, 3F); HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₃₀H₂₄[⁵⁶Fe]N₆ [M]²⁺, 262.07004; found: 262.06974; HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₂F₆N₁O₄S₂ [M]⁻, 279.91784; found: 279.91768. *Note that in general, due to the weak signal intensity, we do not observe any ¹³C NMR signals for the CF₃ carbon.*

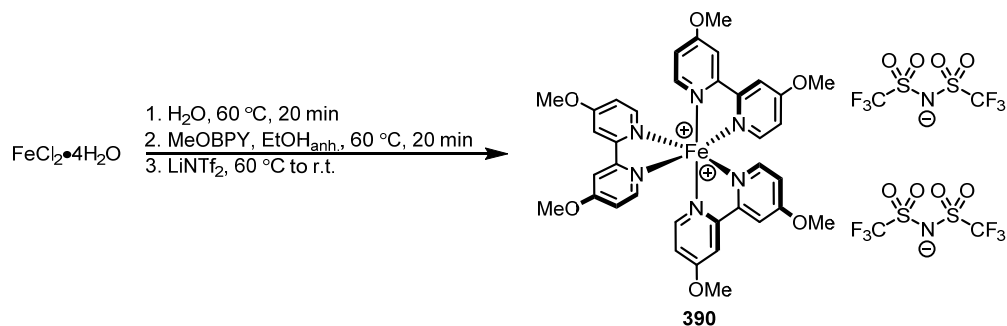


389

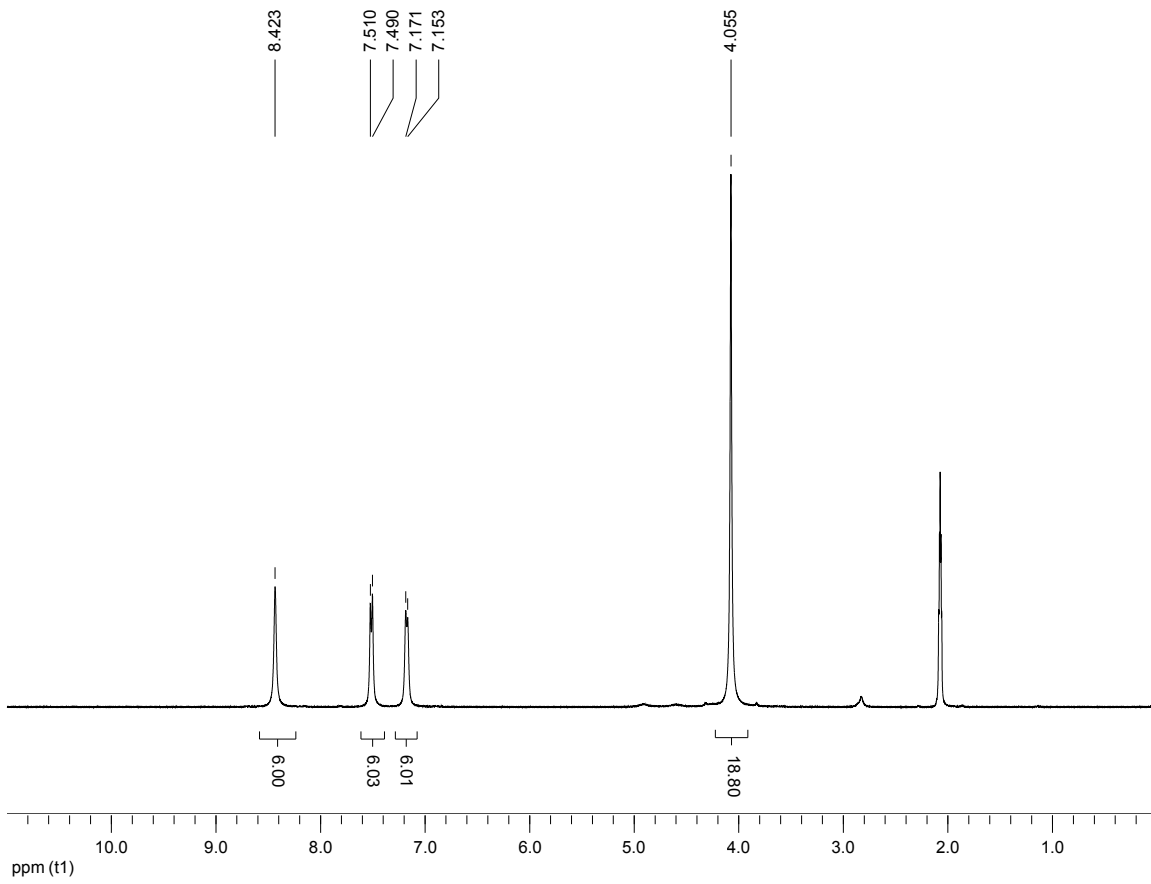
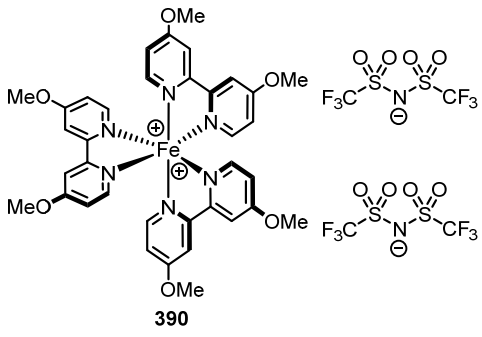


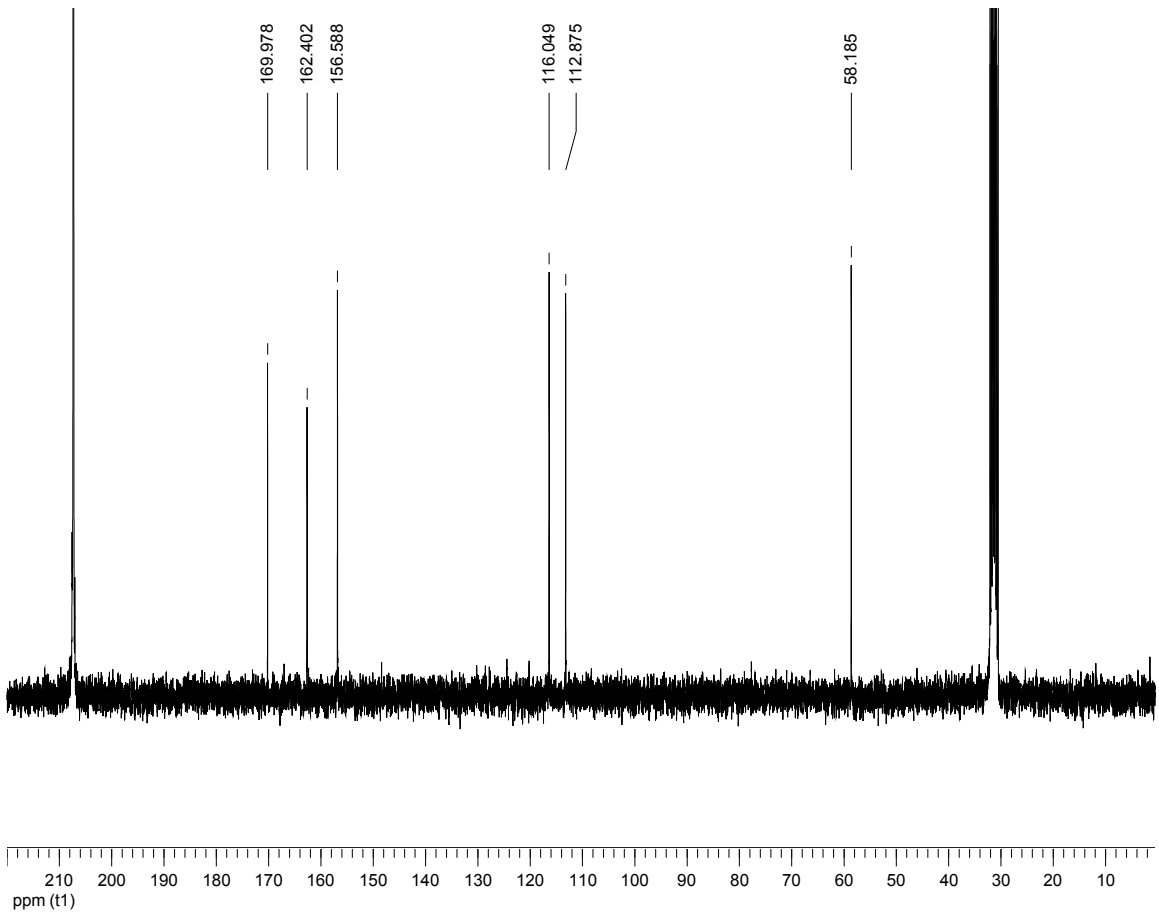


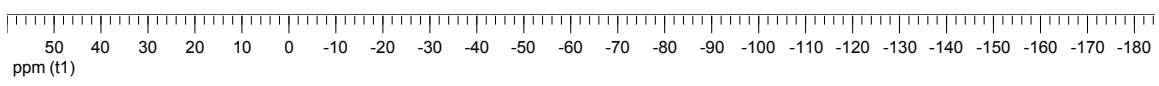
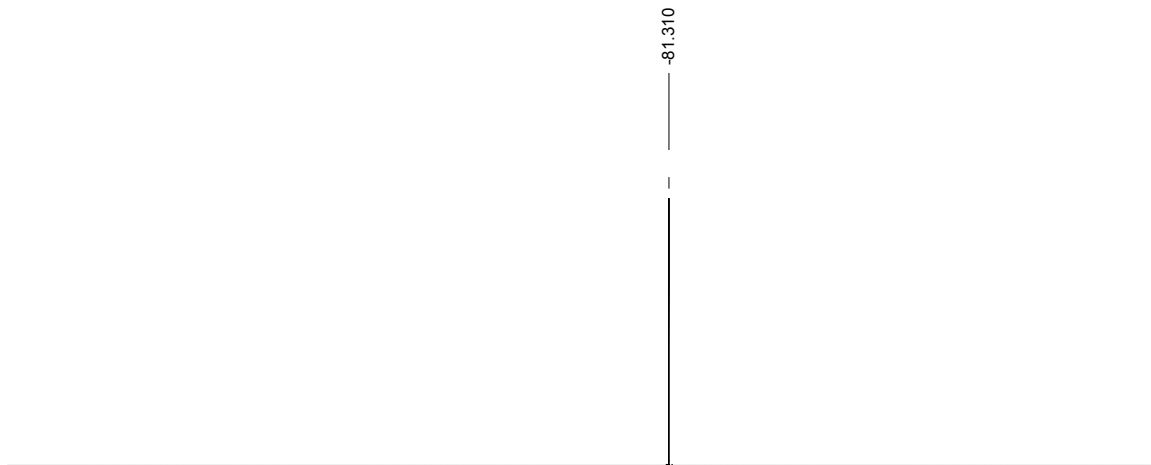


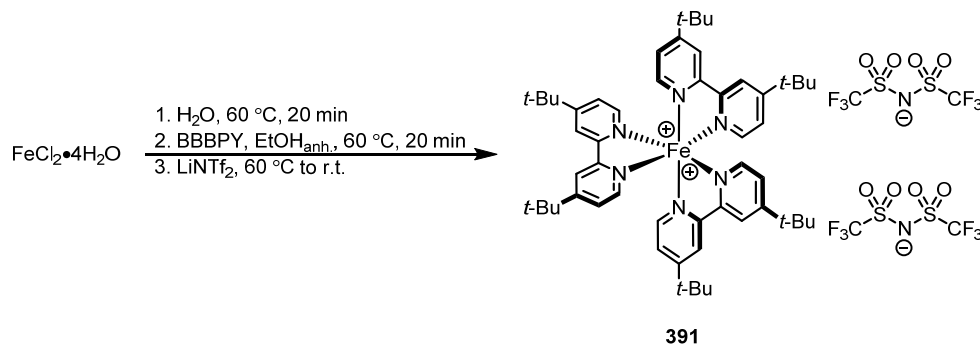


Tris(4,4'-dimethoxy-2,2'-bipyridyl)iron(II)bis(bis(trifluoromethane)sulfonimide) (390): In a round bottom flask equipped with a stir bar was charged with iron(II) chloride tetrahydrate (302 mg, 1.52 mmol, 1.0 equiv.) and distilled water (30.4 mL, 0.05 M). The reaction mixture was placed in a pre-heated oil bath at 60 °C during 20 minutes. Then, to the reaction mixture was added a solution of 4,4'-dimethoxy-2,2'-bipyridyl (1.00 g, 4.64 mmol, 3.05 equiv) in anhydrous EtOH (46.4 mL, 0.10 M). The reaction mixture temperature was maintained at 60 °C during another 20 minutes. LiNTf₂ (1.31 g, 4.56 mmol, 3.0 equiv) was added in one portion and the heating was stopped. The reaction mixture was left to cool at room temperature (without removing the oil bath). The reaction mixture was filtered with a glass frit and the precipitated was washed with diethyl ether. The red precipitate was dry under vacuum overnight to afford the desired complex **390** as a dark mauve powder (1.55 g, 81 %). ¹H NMR (300 MHz, (CD₃)₂CO) δ ppm 8.423 (s, 6H), 7.51-7.49 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H), 7.17-7.15 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H), 4.06 (s, 18H); ¹³C NMR (75 MHz, (CD₃)₂CO) δ ppm 169.98, 162.40, 156.59, 116.05, 112.88, 58.19; ¹⁹F NMR (282 MHz, (CD₃)₂CO) δ ppm -81.31 (s, 3F); HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₃₆H₃₆[⁵⁶Fe]N₆O₆ [M]⁺², 352.10174; found: 352.10266; HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₂F₆N₁O₄S₂ [M]⁻, 279.91784; found: 279.91849. Note that in general, due to the weak signal intensity, we do not observe any ¹³C NMR signals for the CF₃ carbon.



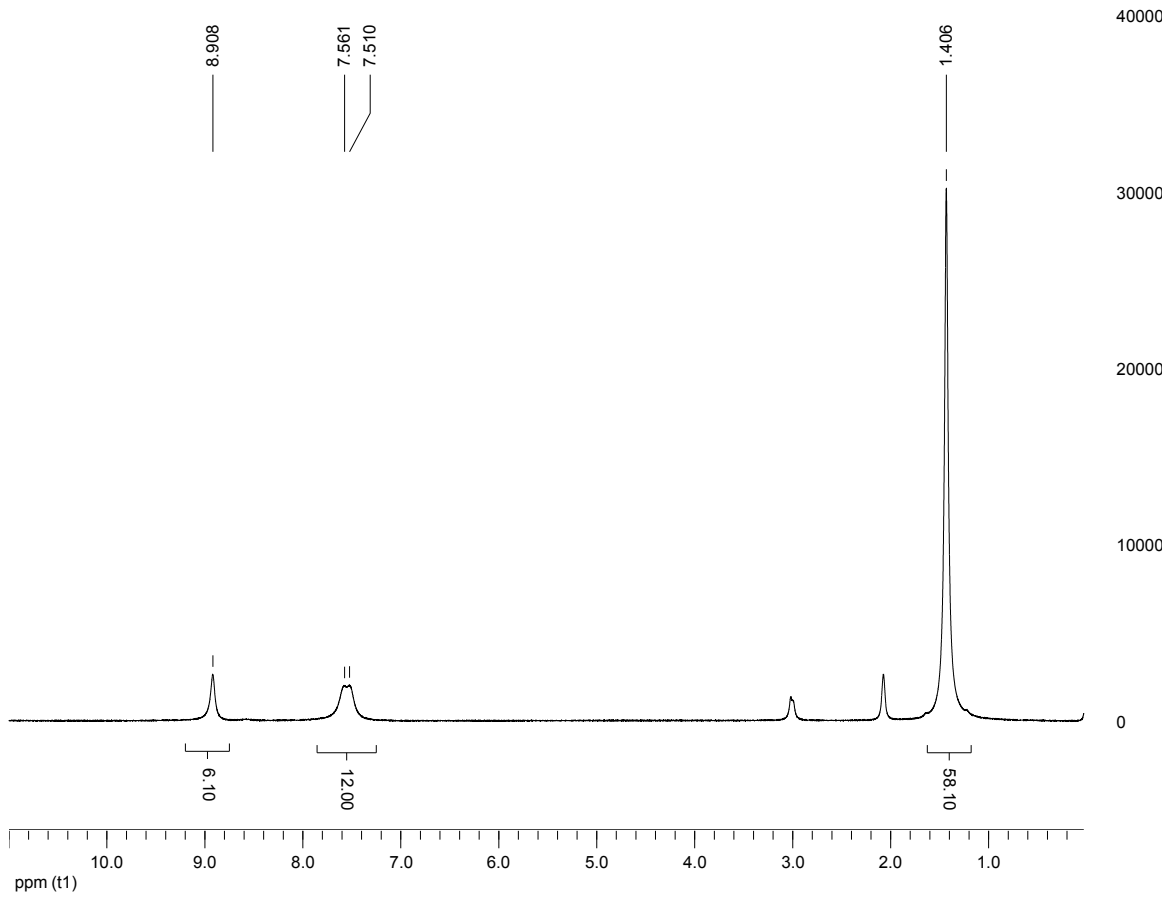
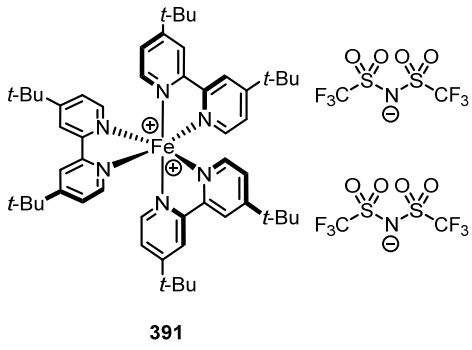


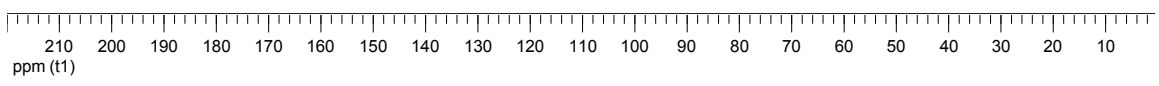
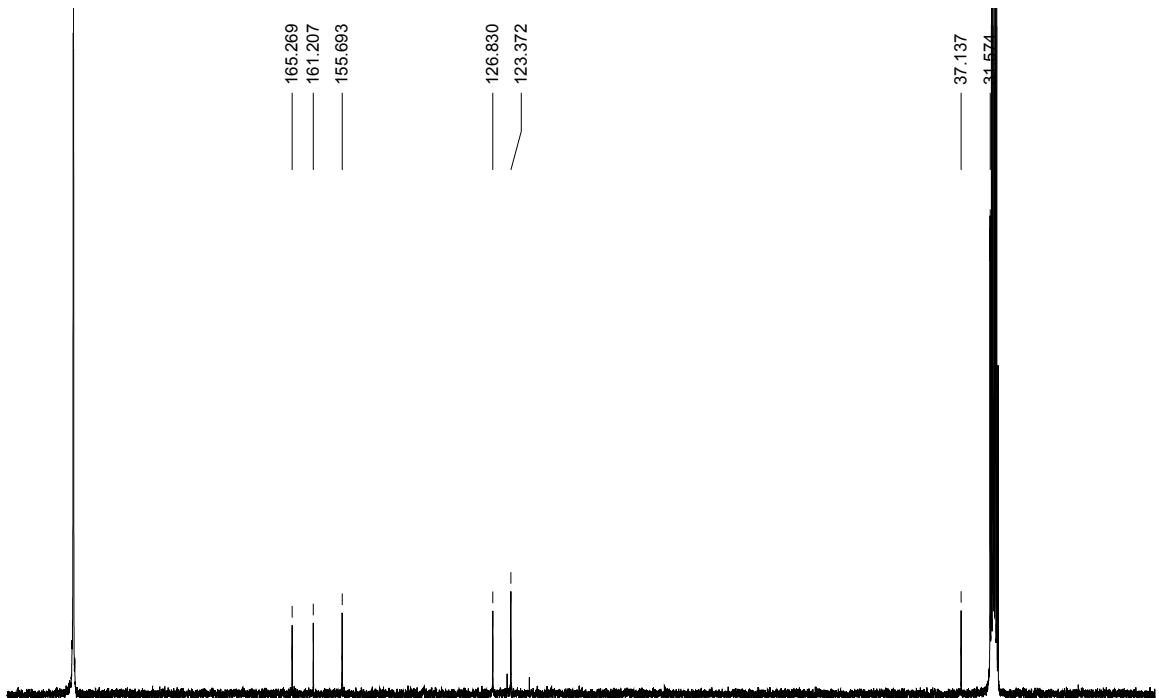


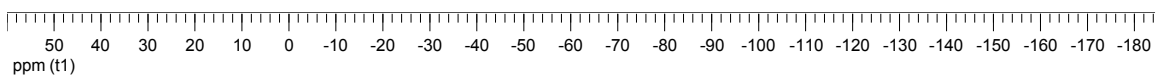
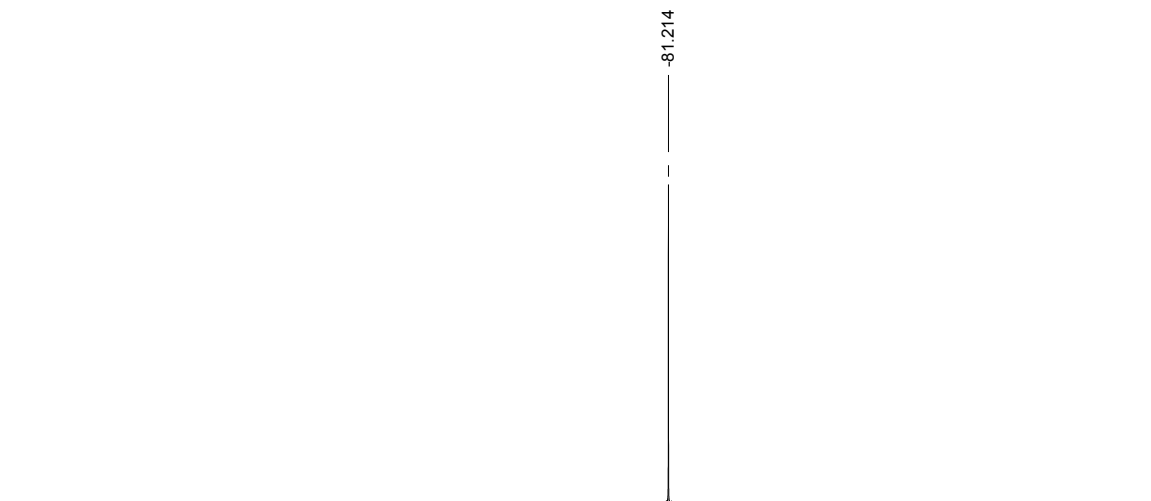


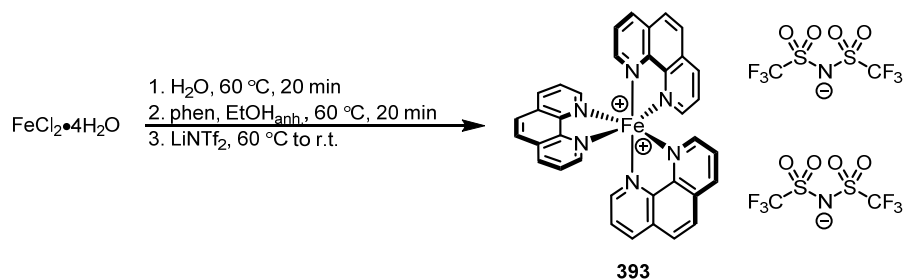
Tris(4,4'-di-*tert*-butyl-2,2'-bipyridyl)iron(II)bis(bis(trifluoromethane)sulfonimide) (391):

In a round bottom flask equipped with a stir bar was charged with iron(II) chloride tetrahydrate (252 mg, 1.27 mmol, 1.0 equiv.) and distilled water (25.4 mL, 0.05 M). The reaction mixture was placed in a pre-heated oil bath at 60 °C during 20 minutes. Then, to the reaction mixture was added a solution of 4,4'-di-*tert*-butyl-2,2'-bipyridyl (1.04 mg, 3.87 mmol, 3.05 equiv) in anhydrous EtOH (38.7 mL, 0.10 M). The reaction mixture temperature was maintained at 60 °C during another 20 minutes. LiNTf₂ (1.09 g, 3.81 mmol, 3.0 equiv) was added in one portion and the heating was stopped. The reaction mixture was left to cool at room temperature (without removing the oil bath). The reaction mixture was filtered with a glass frit and the precipitated was washed with diethyl ether. The red precipitate was dry under vacuum overnight to afford the desired complex **391** as a dark red powder (1.34 g, 74 %). ¹H NMR (300 MHz, (CD₃)₂CO) δ ppm 8.91 (s, 6H), 7.56-7.51 (d, *J* = 15.0 Hz, 12H), 1.41 (s, 56H); ¹³C NMR (75 MHz, (CD₃)₂CO) δ ppm 156.27, 161.21, 155.69, 126.83, 123.37, 37.14, 31.574; ¹⁹F NMR (282 MHz, (CD₃)₂CO) δ ppm -81.21 (s, 3F); HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₅₄H₇₂[⁵⁶Fe]N₆ [M]⁺², 430.25785; found: 430.25966; HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₂F₆N₁O₄S₂ [M]⁻, 279.91784; found: 279.91702. Note that in general, due to the weak signal intensity, we do not observe any ¹³C NMR signals for the CF₃ carbon.

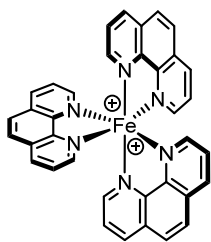




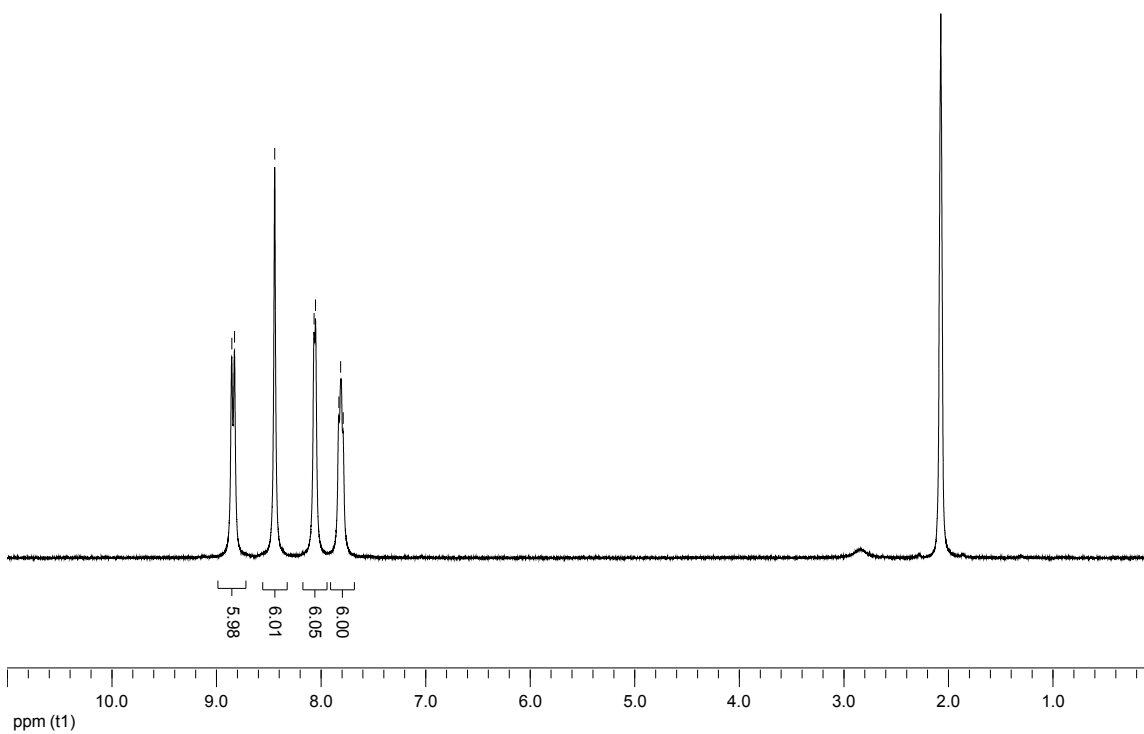
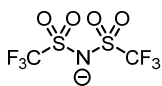
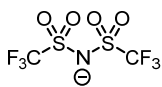


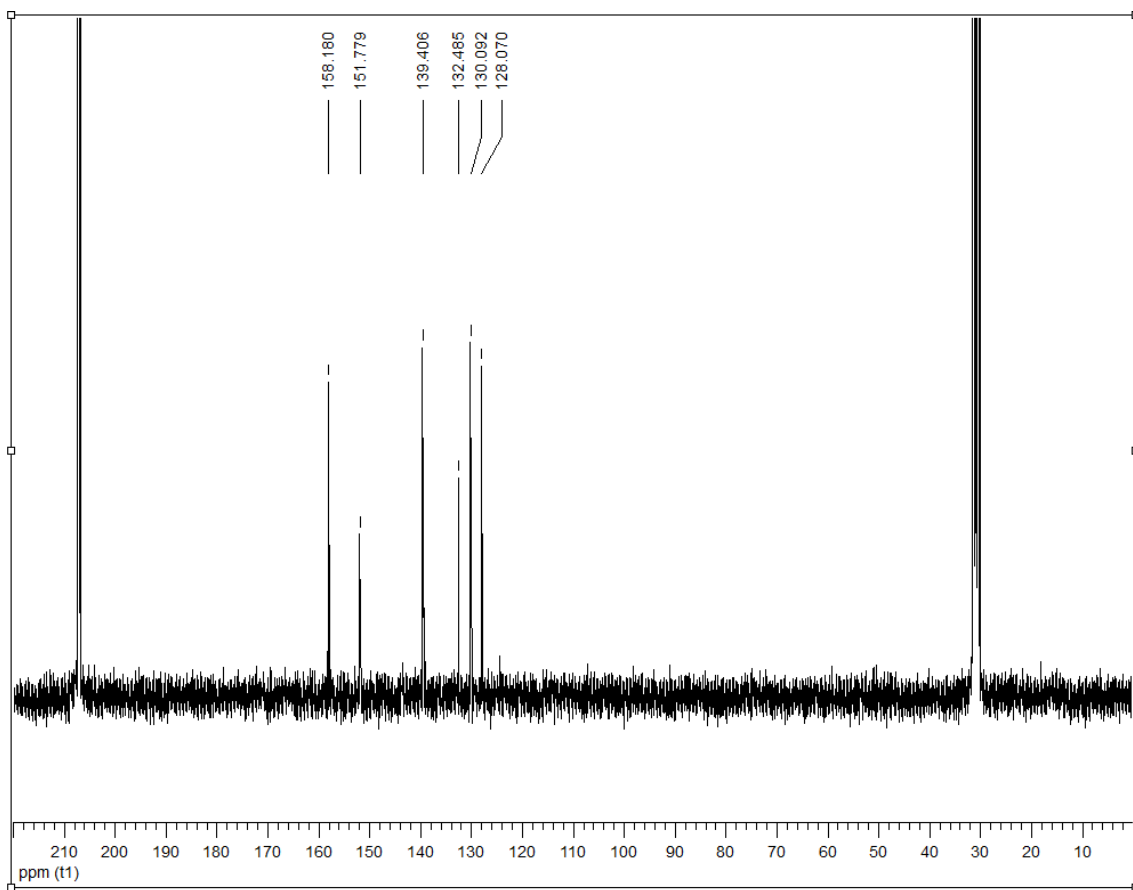


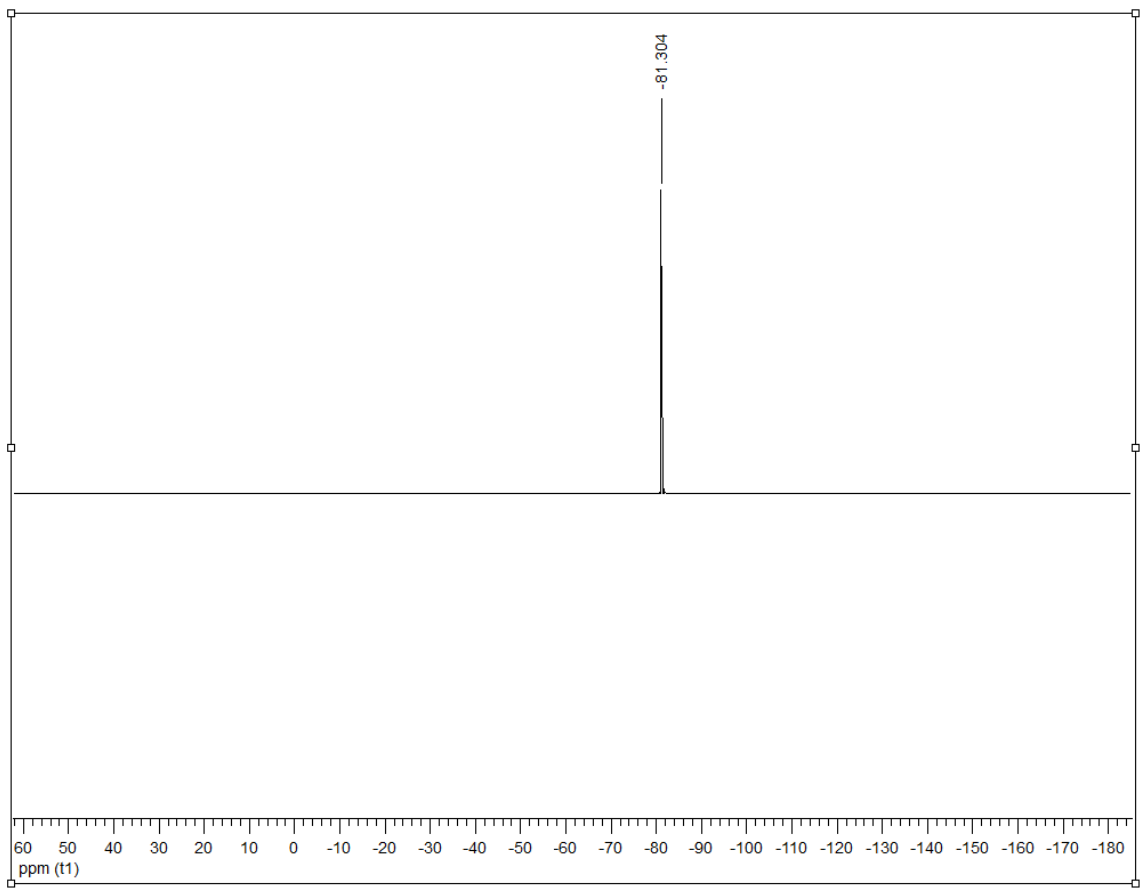
Tris(1,10-phenanthroline)iron(II) bis(bis(trifluoromethane)sulfonimide) (393): In a round bottom flask equipped with a stir bar was charged iron(II) chloride tetrahydrate (334 mg, 1.68 mmol, 1.0 equiv.) and distilled water (33.6 mL, 0.05 M). The reaction mixture was placed in a pre-heated oil bath at 60 °C for 20 minutes. Then, to the reaction mixture was added a solution of 1,10-phenanthroline (924 mg, 5.13 mmol, 3.05 equiv) in anhydrous EtOH (51.3 mL, 0.10 M). The reaction mixture temperature was maintained at 60 °C for another 20 minutes. LiNTf₂ (1.45 g, 5.04 mmol, 3.0 equiv) was added in one portion and the heating was stopped. The reaction mixture was left to cool at room temperature (without removing the oil bath). The reaction mixture was filtered on a glass frit and the precipitate was washed with diethyl ether. The red precipitate was dried under vacuum overnight to afford the desired complex **393** as an orange powder (1.34 g, 69 %). ¹H NMR (300 MHz, (CD₃)₂CO) δ ppm 8.84-8.82 (d, *J* = 7.8 Hz, 6H), 8.43 (s, 6H), 8.06-8.04 (d, *J* = 4.2 Hz, 6H), 7.82-7.78 (t, *J* = 5.4 Hz, 6H); ¹³C NMR (75 MHz, (CD₃)₂CO) δ ppm 158.18, 151.78, 139.41, 132.48, 130.09, 128.07; ¹⁹F NMR (282 MHz, (CD₃)₂CO) δ ppm -81.03 (s, 3F); HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₃₆H₂₄[⁵⁶Fe]N₆ [M]⁺², 298.0700; found: 298.0697; HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₂F₆N₁O₄S₂ [M]⁻, 279.9178; found: 279.9189. Note that in general, due to the weak signal intensity, we do not observe any ¹³C NMR signals for the CF₃ carbon.

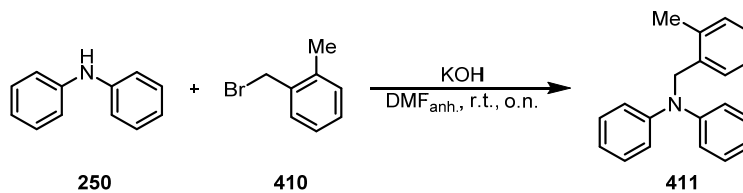


393

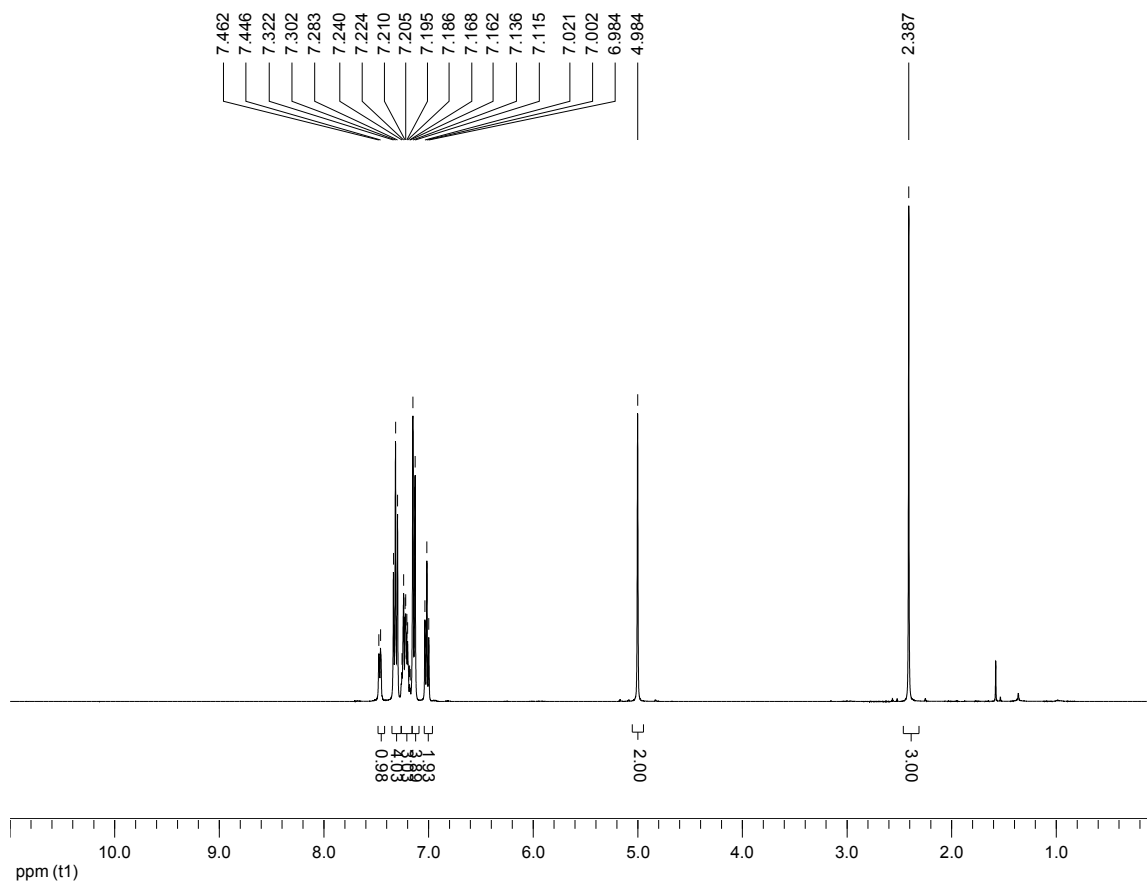
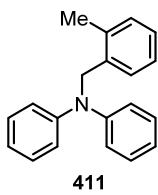


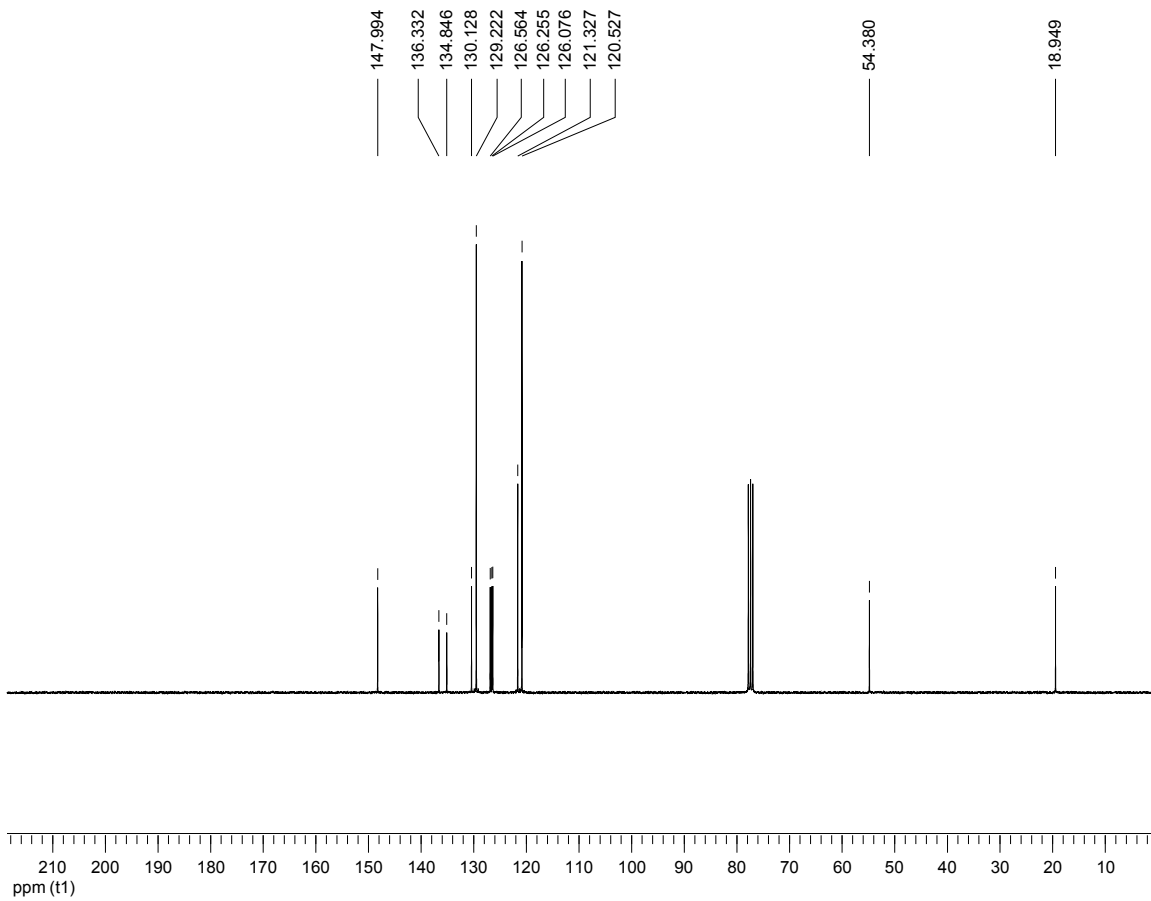


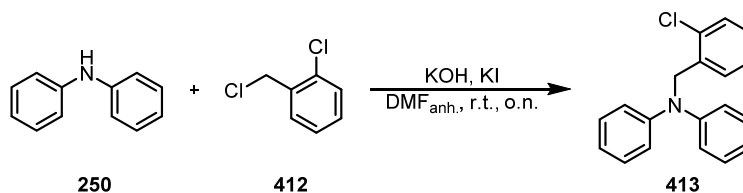




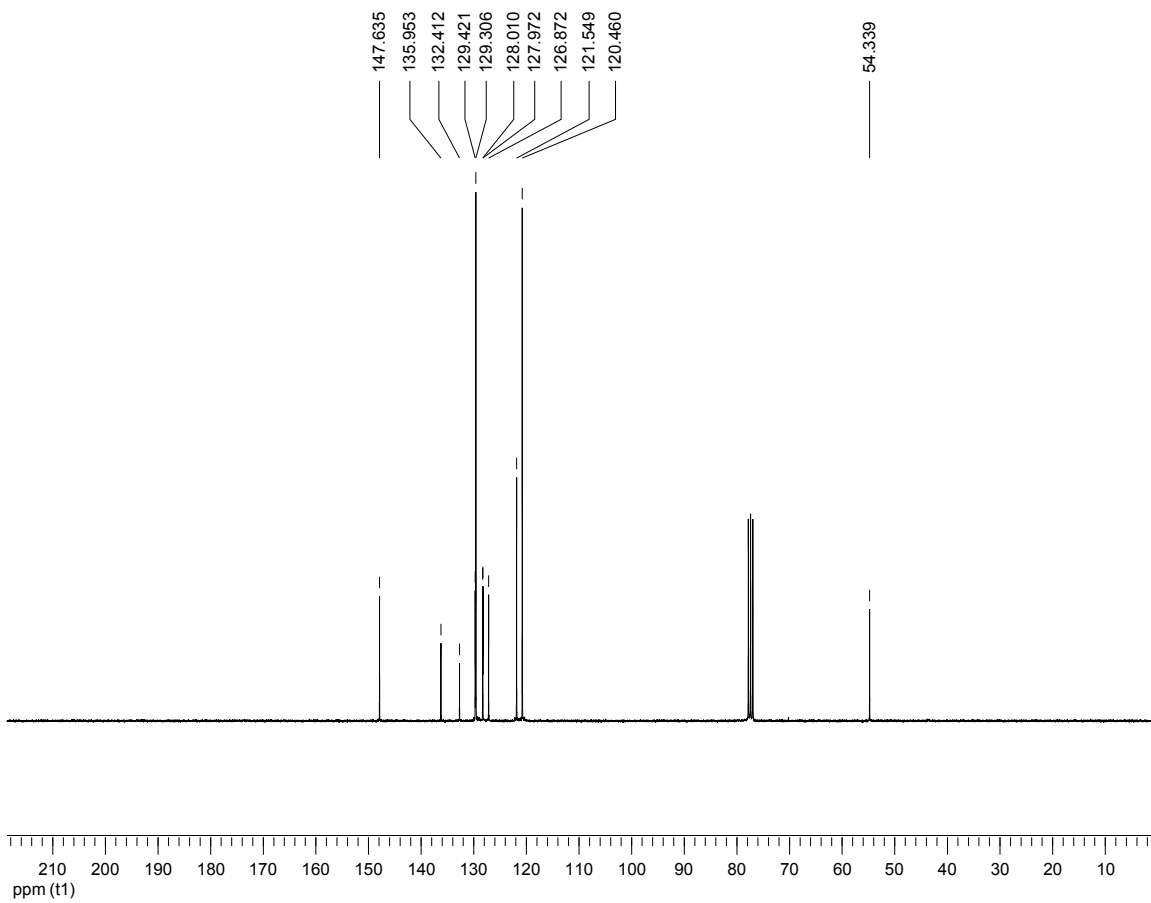
***N*-(2-Methylbenzyl)-*N*-phenylaniline (411)**: An oven-dried round bottom flask equipped with a stir bar under a nitrogen atmosphere was charged with diphenylamine (3.00 g, 17.7 mmol, 1.0 equiv.), KOH (5.97 g, 106 mmol, 6.00 equiv.) and anhydrous DMF (17.7 mL, 1.00 M). The reaction mixture was stirred one hour at room temperature. 2-Methylbenzyl bromide (2.75 mL, 20.4 mmol, 1.15 equiv.) was added dropwise and the reaction mixture was stirred overnight at room temperature. The reaction mixture was diluted with EtOAc (20 mL) and NH_4Cl (sat.) (20 mL) was added. The phases were separated, the aqueous phase was washed with Brine (2×20 mL) and the organic phase was dried over Na_2SO_4 . Concentration under reduced pressure afforded the crude product that was purified by silica gel column chromatography (100 % hexanes to 2 % diethyl ether/hexanes) to afford the desired product **411** as white solid (0.553 g, 11 %). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.46-7.45 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.32-7.28 (t, $J = 8.0$ Hz, 4H), 7.24-7.16 (m, 3H), 7.14-7.12 (d, $J = 8.4$ Hz, 4H), 7.02-6.98 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.98 (s, 2H), 2.39 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ ppm 147.99, 136.33, 134.85, 130.13, 129.22, 126.56, 126.26, 126.08, 121.33, 120.53, 54.38, 18.95; HRMS (ESI) m/z calculated for $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 274.15903; found: 274.15903.

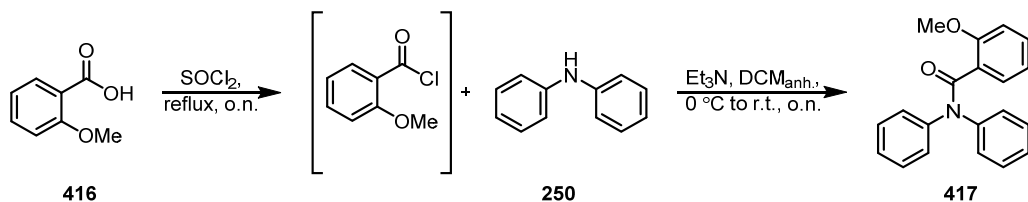




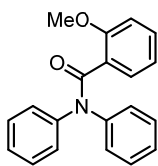


***N*-(2-Chlorobenzyl)-*N*-phenylaniline (413)**: An oven-dried round bottom flask equipped with a stir bar under a nitrogen atmosphere was charged with diphenylamine (2.49 g, 14.7 mmol, 1.0 equiv.), KOH (5.97 g, 106 mmol, 6.00 equiv.), KI (366 mg, 2.21 mmol, 0.15 equiv.) and anhydrous DMF (14.7 mL, 1.00 M). The reaction mixture was stirred one hour at room temperature. 2-Chlorobenzyl chloride (2.14 mL, 16.9 mmol, 1.15 equiv.) was added dropwise and the reaction mixture was stirred overnight at room temperature. The reaction mixture was diluted with EtOAc (20 mL) and $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{sat.})}$ (20 mL) was added. The phases were separated, the aqueous phase was washed with Brine (2×20 mL) and the organic phase was dried over Na_2SO_4 . Concentration under reduced pressure afforded the crude product that was purified by silica gel column chromatography (100% hexanes to 2% diethyl ether/Hexanes) to afford the desired product **413** as white solid (2.01 g, 46 %). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.54-7.48 (m, 1H), 7.44-7.39 (m, 1H), 7.33-7.26 (m, 4H), 7.25-7.19 (m, 2H), 7.12-7.08 (dt, $J = 8.4$ Hz, 2.4 Hz, 4H), 7.03-6.98 (m, 2H), 5.10 (s, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ ppm 147.64, 135.95, 134.41, 129.42, 129.31, 128.01, 127.97, 126.87, 121.55, 120.46, 54.34; HRMS (ESI) m/z calculated for $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{Cl}_1\text{N}_1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 294.1044; found: 294.10394.

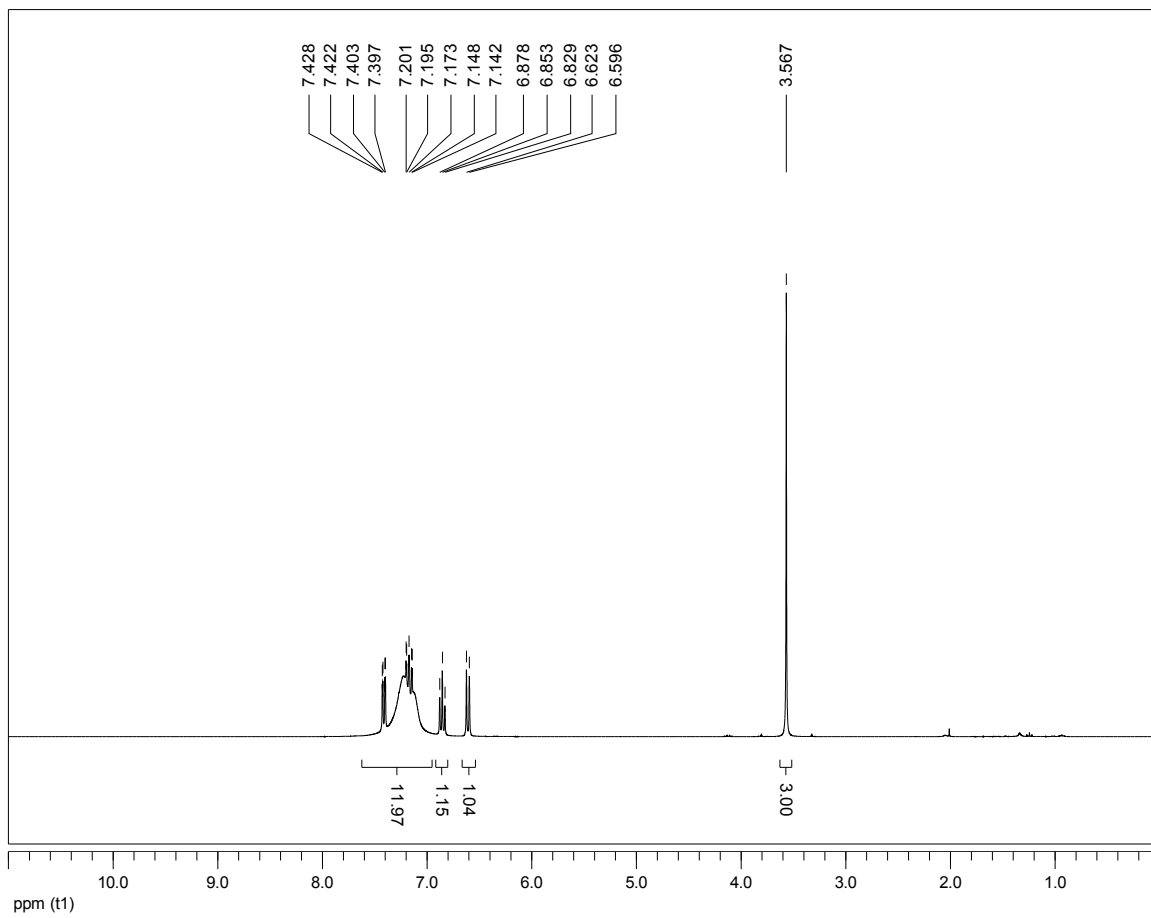


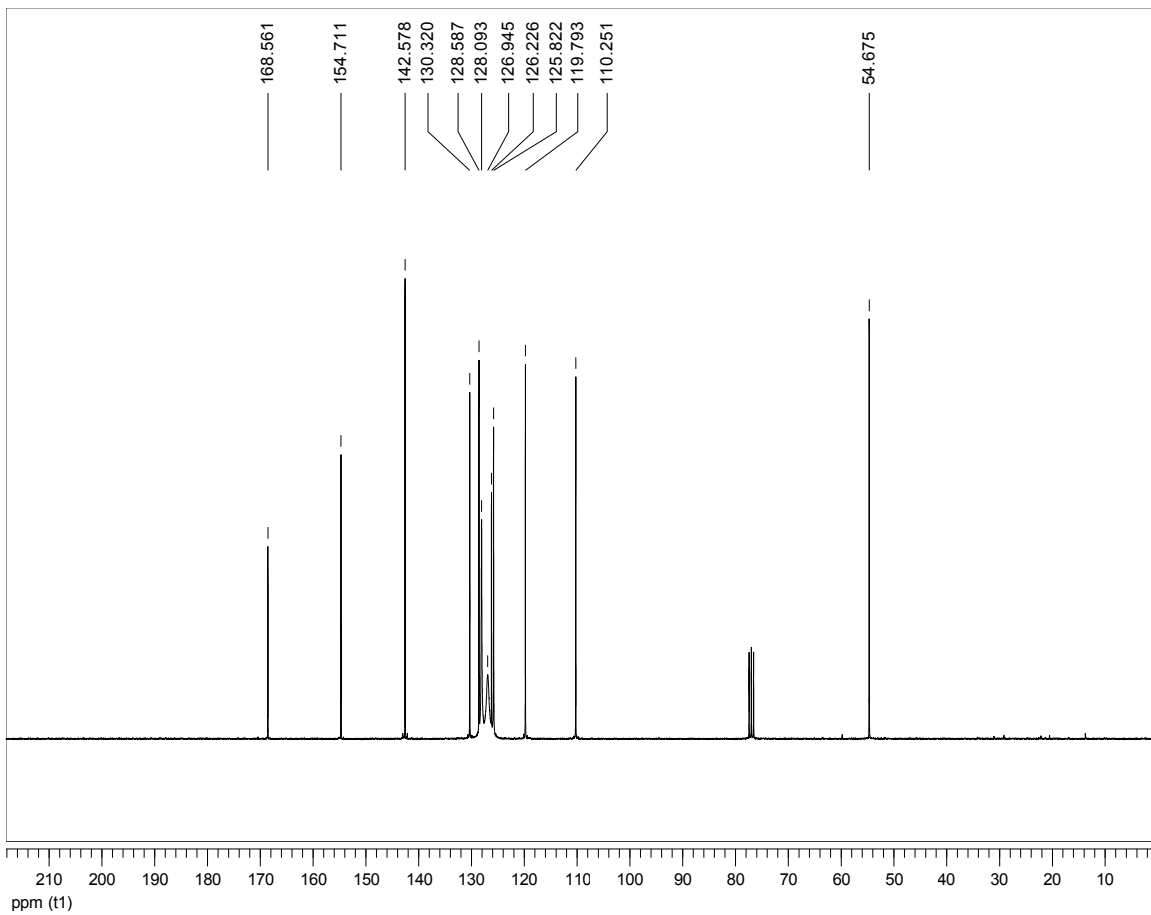


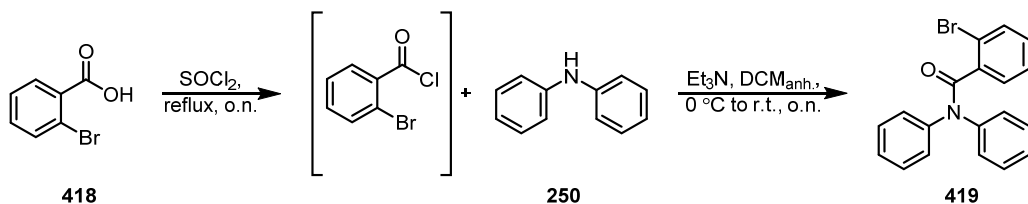
Representative procedure for amide synthesis (L): 2-Methoxy-N,N-diphenylbenzamide (417): An oven-dried round bottom flask equipped with a stir bar under a nitrogen atmosphere was charged with 2-methoxybenzoic acid (3.52 g, 23.1 mmol, 1.0 equiv.) and SOCl_2 (8.38 mL, 115 mmol, 5.0 equiv.) and heated to reflux overnight. The mixture was concentrated under reduced pressure and the acyl chloride was used without further purification. All the crude acyl chloride was dissolved in anhydrous dichloromethane (41.7 mL, 0.50 M), cooled to 0°C , treated with diphenylamine (3.52 g, 20.8 mmol, 0.90 equiv.) and Et_3N (5.80 mL, 41.6 mmol, 2.0 equiv.), stirred overnight and allowed to warm to room temperature. The reaction mixture was quenched with Na_2CO_3 (sat.) until the pH reached ~ 10 -11. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with dichloromethane (3×20 mL). The combined organic phases were washed with HCl 1N (3×15 mL), brine (2×15 mL) and dried over Na_2SO_4 . Concentration under reduced pressure afforded a residue that was purified by silica gel column chromatography (15 % EtOAc/hexanes to 30 % EtOAc/hexanes) to afford the desired amide **417** as beige solid (4.83 g, 69 %). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.43-7.14 (m, 12H), 6.88-6.83 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.62-6.60 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 3.57 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ ppm 168.56, 154.71, 142.58, 130.32, 128.59, 128.09, 126.94, 126.23, 125.82, 119.79, 110.25, 54.68; HRMS (ESI) m/z calculated for $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_1\text{Na}_1\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 326.1152; found: 326.1148.



417



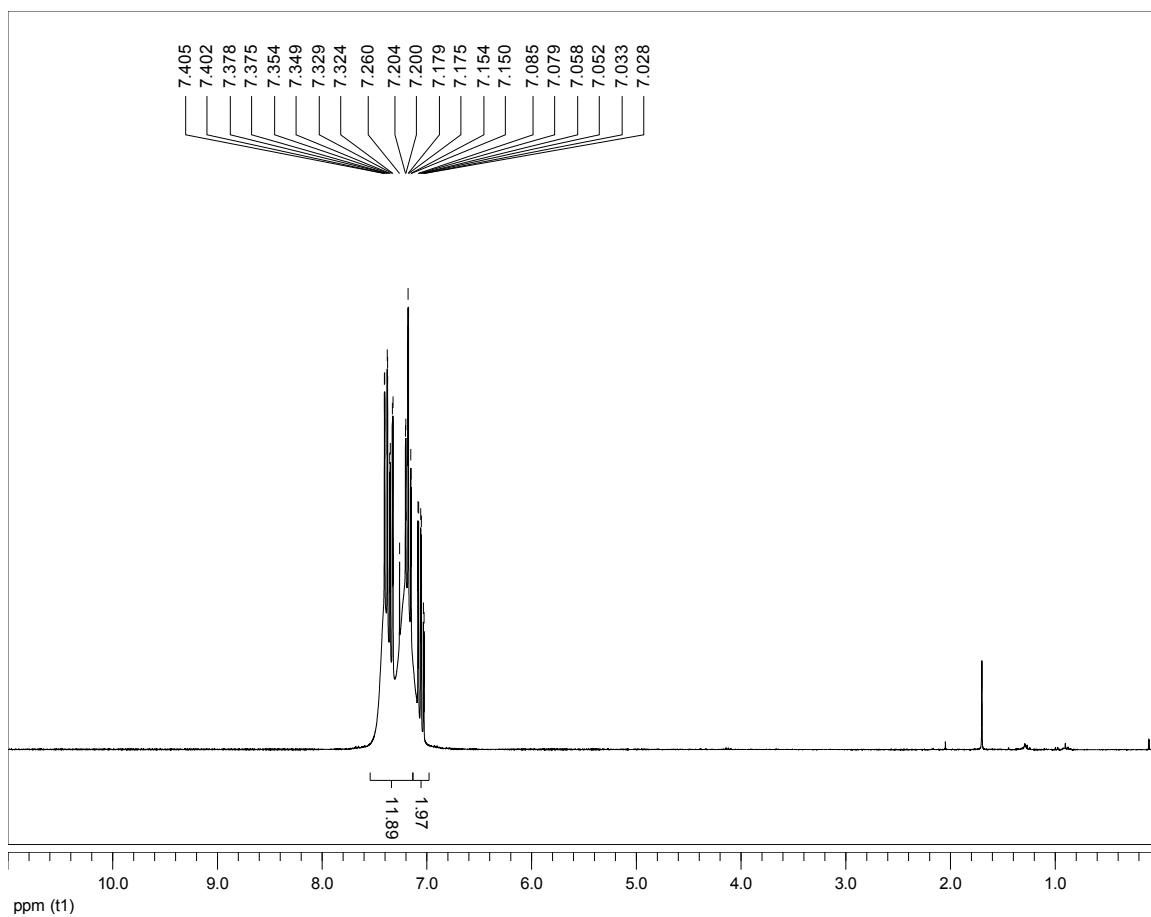


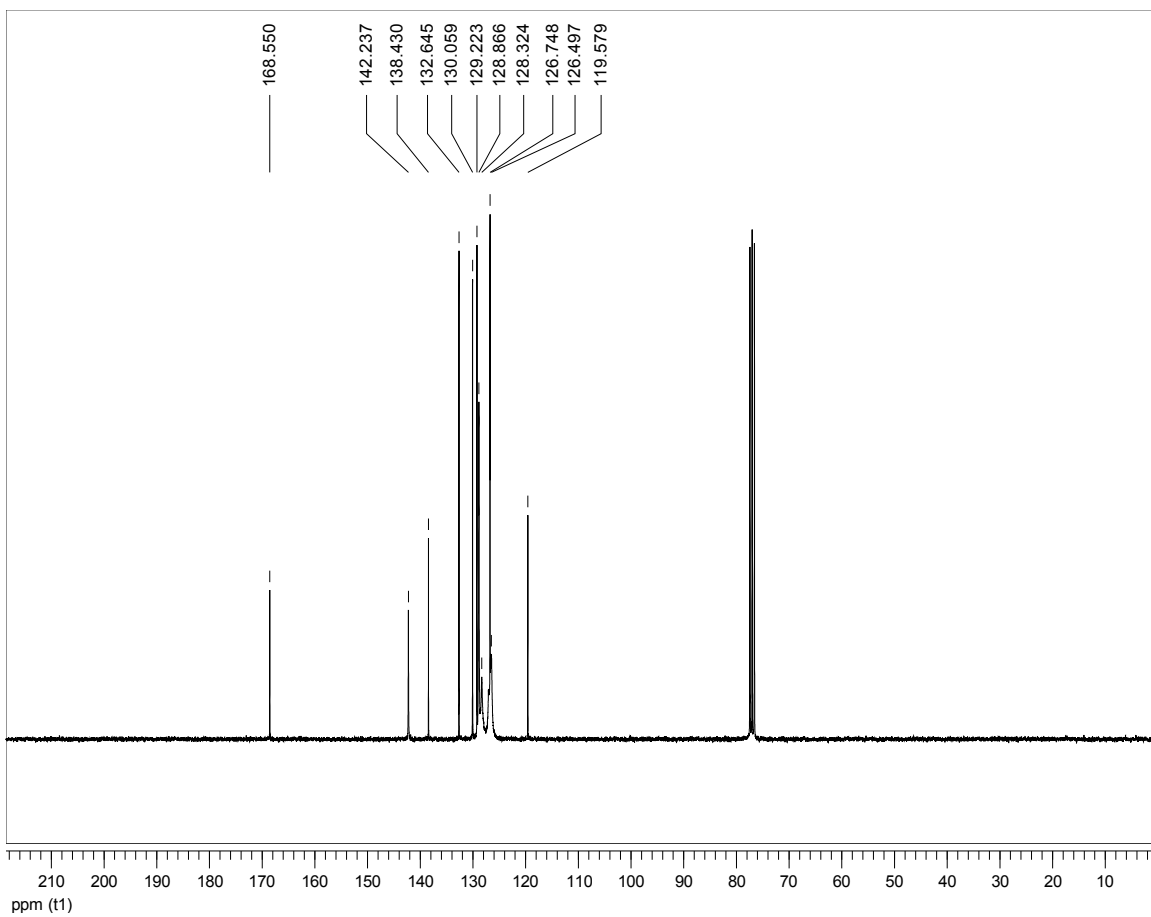


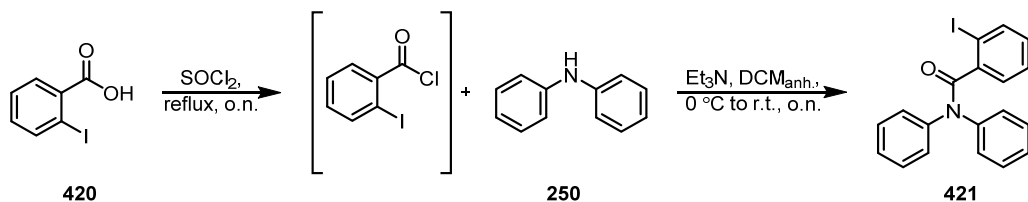
2-bromo-N,N-diphenylbenzamide (419): The general procedure L was used with some modifications. An oven-dried round bottom flask equipped with a stir bar under a nitrogen atmosphere was charged with 2-bromobenzoic acid (2.05 g, 10.2 mmol, 1.0 equiv.) and SOCl₂ (3.70 mL, 51.0 mmol, 5.0 equiv.) and heated to reflux overnight. The mixture was concentrated under reduce pressure and the acyl chloride was used without further purification. All the crude acyl chloride was dissolved in anhydrous dichloromethane (20.4 mL, 0.50 M), cooled to 0°C, treated with diphenylamine (1.55 g, 9.18 mmol, 0.90 equiv.) and Et₃N (2.84 mL, 20.4 mmol, 2.0 equiv.), stirred overnight and allowed to warm to room temperature. The reaction mixture was quenched with Na₂CO₃ (sat.) until the pH reached ~10-11. The phases were separated, the aqueous phase was extracted with dichloromethane (3×15 mL). The combined organic phases were washed with HCl 1N (3×15 mL), Brine (2×15 mL) and dried over Na₂SO₄. Concentration under reduced pressure afforded a residue that was purified by silica gel column chromatography (10 % EtOAc/hexanes to 20 % EtOAc/hexanes) to afford the desired amide **419** as white solid (1.46 g, 45 %). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.41-7.15 (m, 12H), 7.08-7.03 (td, *J* = 9.9 Hz, 1.8 Hz, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ ppm 168.55, 142.24, 138.43, 132.64, 130.06, 129.22, 128.87, 128.32, 126.75, 126.50, 119.58; HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₁₉H₁₄⁷⁹Br₁N₁Na₁O₁ [M+Na]⁺, 374.0151; found: 374.0155.



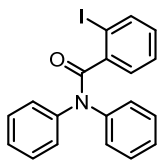
419



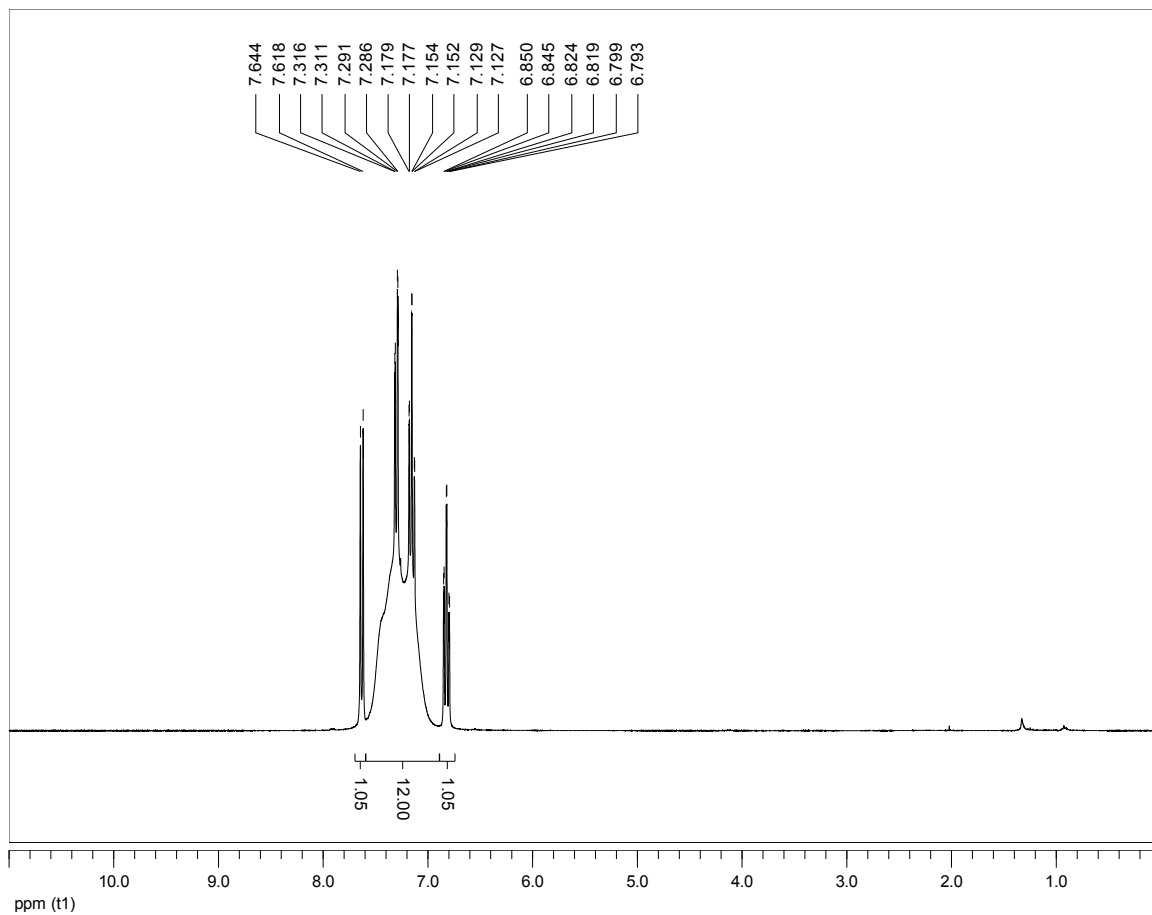


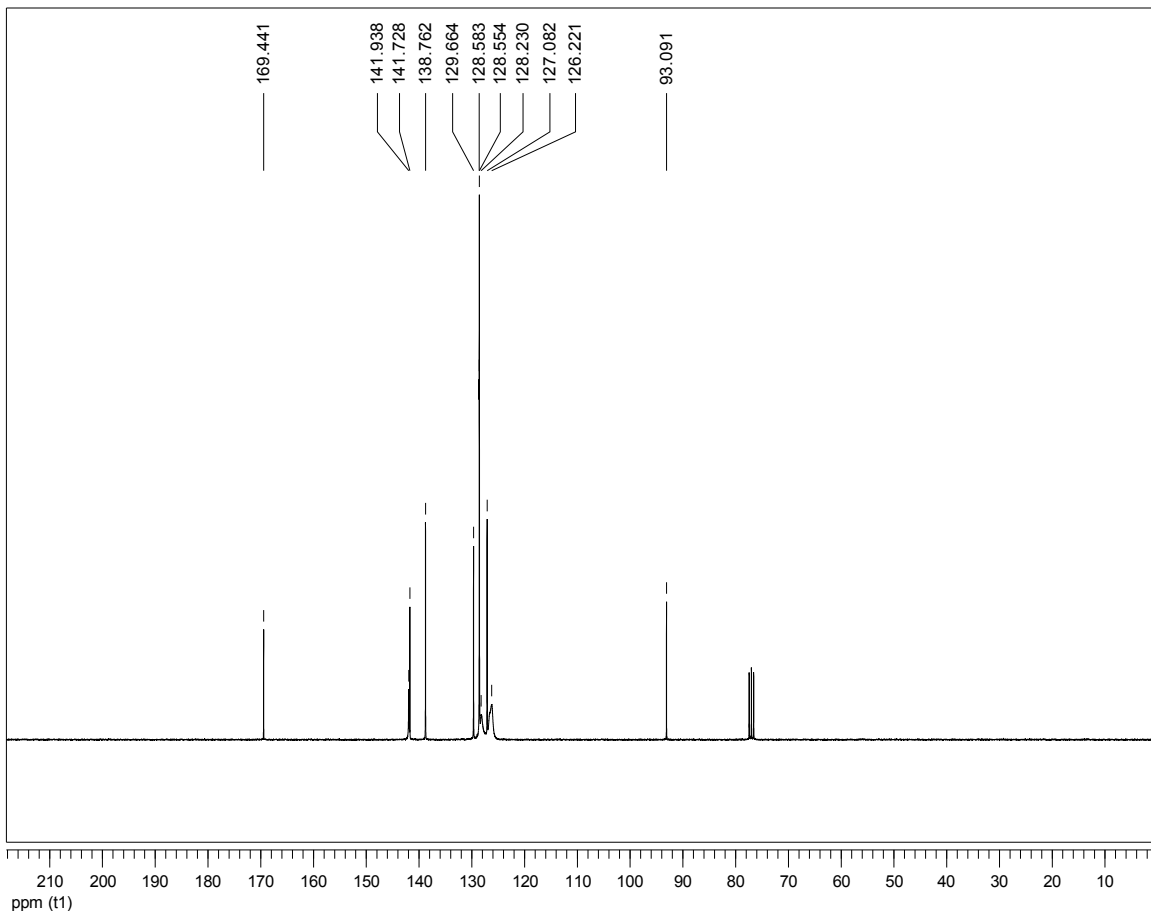


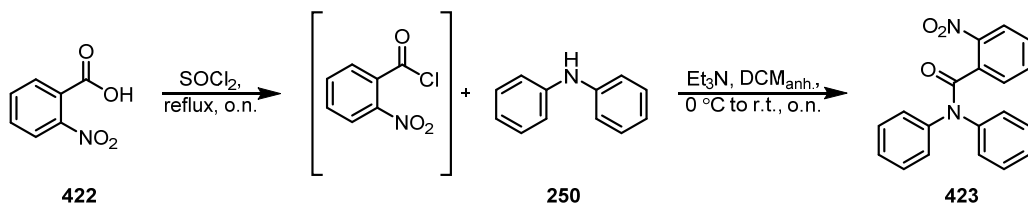
2-Iodo-N,N-diphenylbenzamide (421): The general procedure L was used with some modifications. An oven-dried round bottom flask equipped with a stir bar under a nitrogen atmosphere was charged with 2-iodobenzoic acid (7.56 g, 30.5 mmol, 1.0 equiv.) and SOCl_2 (11.1 mL, 152 mmol, 5.00 equiv) and heated to reflux overnight. The mixture was concentrated under reduced pressure and the acyl chloride was used without further purification. All the crude acyl chloride was dissolved in anhydrous dichloromethane (54.8 mL, 0.50 M), cooled to 0°C , treated with diphenylamine (4.64 g, 27.4 mmol, 0.90 equiv) and Et_3N (8.49 mL, 60.9 mmol, 2.00 equiv), stirred overnight and allowed to warm to room temperature. The reaction mixture was quenched with Na_2CO_3 (sat.) until the pH reached ~ 10 -11. The phases were separated and the aqueous phase was extracted with dichloromethane (3×20 mL). The combined organic phases were washed with HCl 1N (3×15 mL), brine (2×15 mL) and dried over Na_2SO_4 . Concentration under reduced pressure afforded a residue that was purified by silica gel column chromatography (10 % EtOAc/hexanes to 30 % EtOAc/hexanes) to afford the desired amide **421** as beige solid (6.05 g, 57 %). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.64-7.62 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.32-7.13 (m, 12H), 6.85-6.79 (td, $J = 7.8$ Hz, 1.5 Hz, 1H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ ppm 169.44, 141.93, 141.72, 138.76, 129.66, 128.58, 128.55, 128.23, 127.08, 126.22, 93.09; HRMS (ESI) m/z calculated for $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{I}_1\text{N}_1\text{Na}_1\text{O}_1$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 422.0012; found: 422.0028.



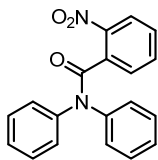
421



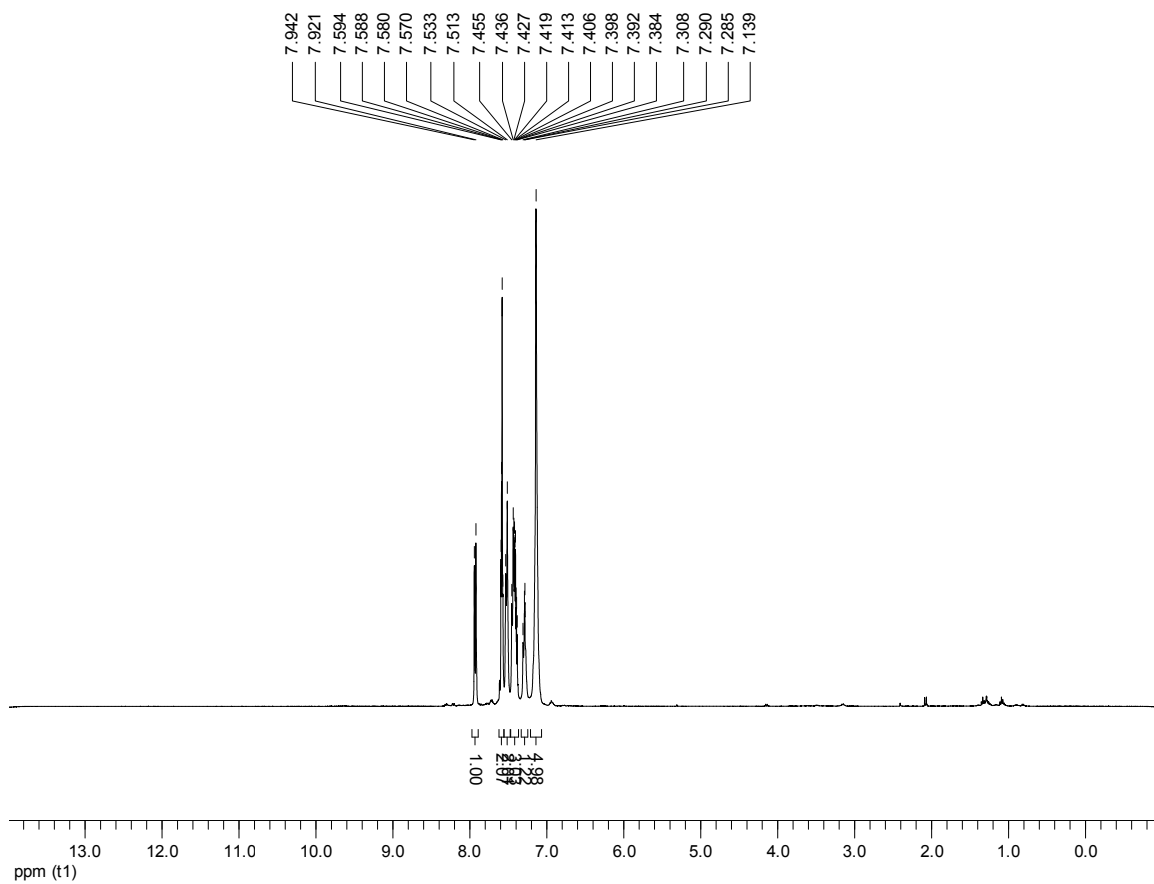


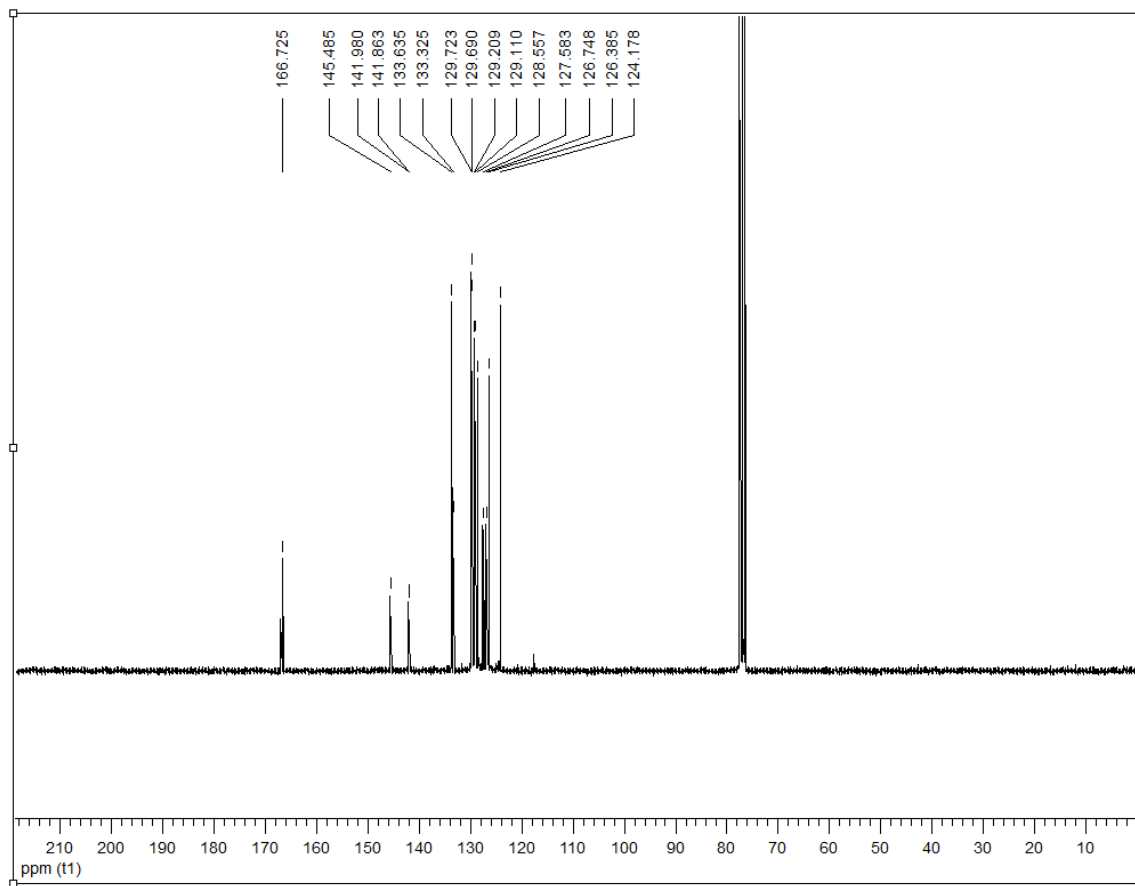


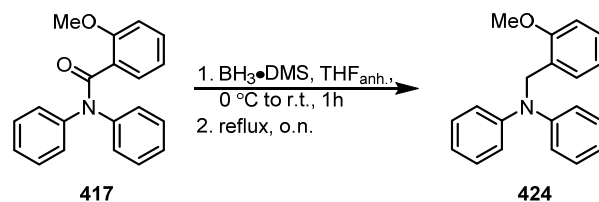
2-Nitro-*N,N*-diphenylbenzamide (423): The general procedure L was used with some modifications. An oven-dried round bottom flask equipped with a stir bar under a nitrogen atmosphere was charged with 2-nitrobenzoic acid (4.61 g, 27.6 mmol, 1.0 equiv.) and SOCl_2 (10.0 mL, 115 mmol, 5.0 equiv) and heated to reflux overnight. The mixture was concentrated under reduce pressure and the acyl chloride was used without further purification. All the crude acyl chloride was dissolved in anhydrous dichloromethane (55.0 mL, 0.50 M), cooled to 0°C , treated with diphenylamine (4.20 g, 24.8 mmol, 0.90 equiv) and Et_3N (11.5 mL, 82.7 mmol, 3.0 equiv), stirred overnight and allowed to warm to room temperature. The reaction mixture was quenched with Na_2CO_3 (sat.) until the pH reached ~ 10 -11. The phases were separated, the aqueous phase was extracted with dichloromethane (3×25 mL). The combined organic phases were washed with HCl 1N (3×20 mL), brine (2×20 mL) and dried over Na_2SO_4 . Concentration under reduced pressure afforded a residue that was purified by silica gel column chromatography (15 % EtOAc/hexanes to 40 % EtOAc/hexanes) to afford the desired product **423** as brown solid (2.89 g, 24 %). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.94-7.92 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.59-7.57 (m, 2H), 7.53-7.51 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.46-7.38 (m, 3H), 7.31-7.28 (m, 1H), 7.14 (s, 5H); Due to restricted rotation of the tertiary amide, rotamers are observed by ^{13}C NMR. Please note that all observed ^{13}C signals have been reported below: ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ ppm 166.73, 145.49, 141.98-141.86 (d), 133.64, 133.33, 129.72, 129.69, 129.21, 129.11, 128.56, 127.58, 126.75, 126.38, 124.18; HRMS (ESI) m/z calculated for $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_1\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 326.1152; found: 326.1148.



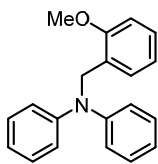
423



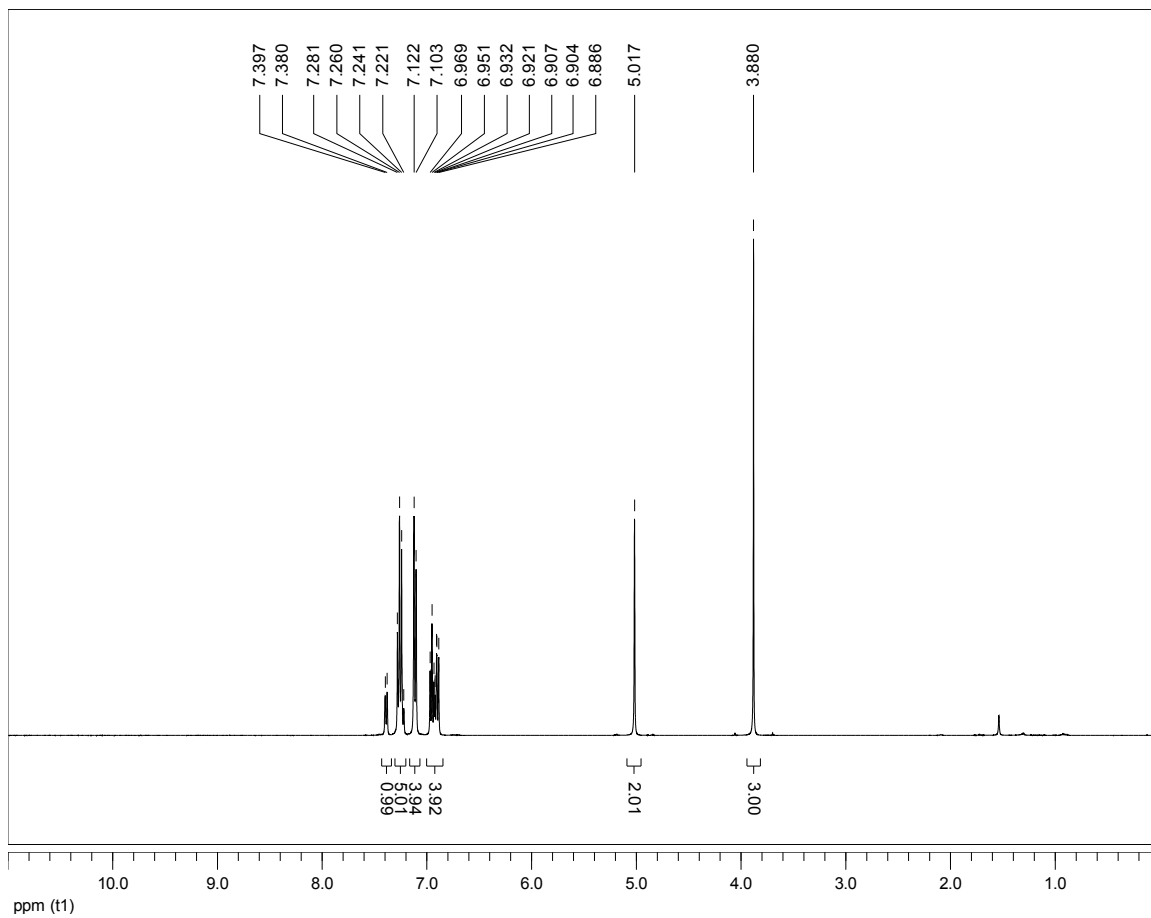


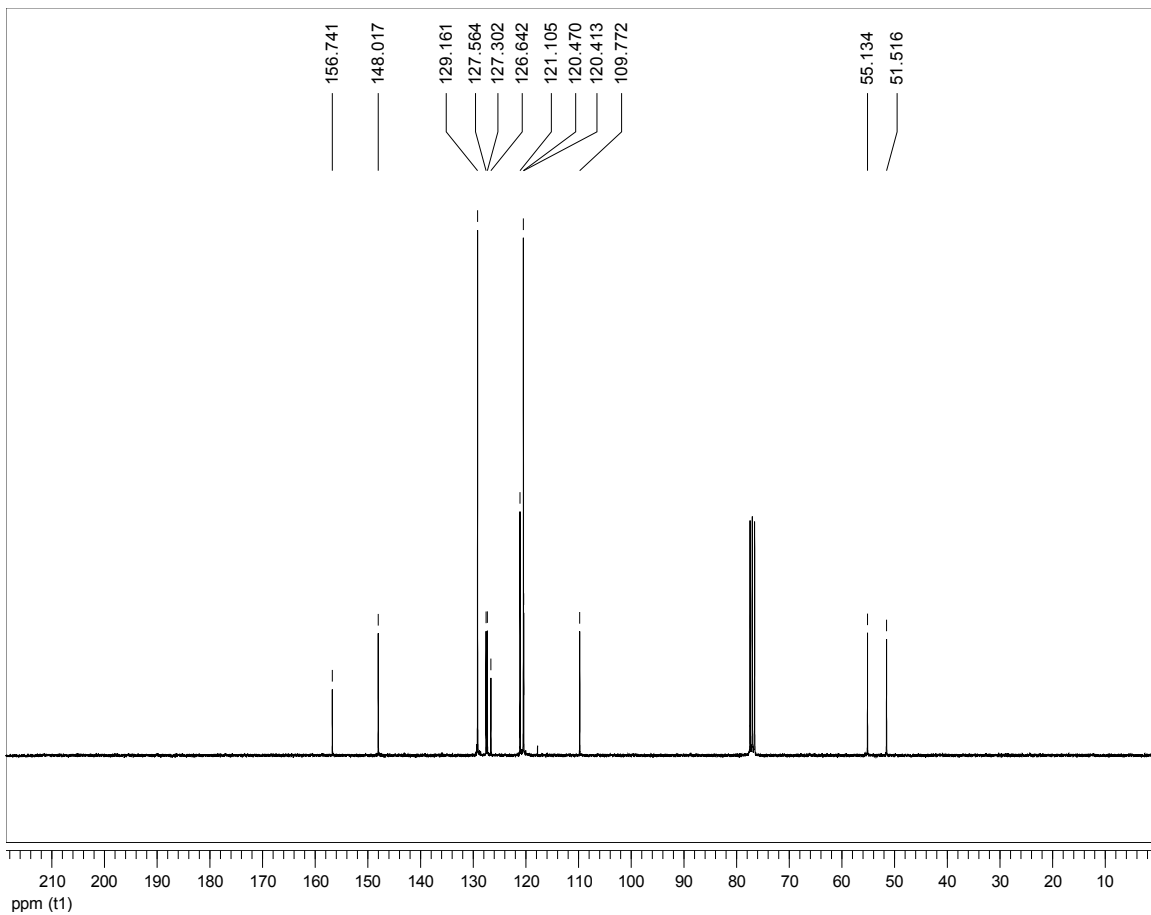


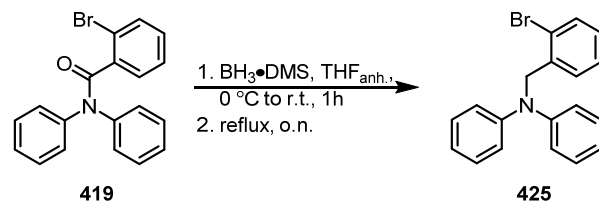
Representative procedure for amide reduction (M): *N*-(2-Methoxybenzyl)-*N*-phenylaniline (424**):** An oven-dried round bottom flask equipped with a stir bar under a nitrogen atmosphere was charged with **417** (2.67 g, 8.81 mmol, 1.0 equiv.) and anhydrous THF (17.6 mL, 0.50 M). The reaction mixture was cooled to 0 °C and $\text{BH}_3 \cdot \text{DMS}$ (2.09 mL, 22.0 mmol, 2.50 equiv) was added dropwise. The reaction mixture was stirred for one hour and allowed to warm to room temperature. The reaction mixture was heated to reflux overnight. The reaction mixture was then cooled to 0 °C and quenched by slowly adding methanol until the bubbling stopped. Concentration under reduced pressure afforded the crude product that was purified by silica gel column chromatography (100 % hexanes to 5 % diethyl ether/hexanes) to afford the desired product **424** as white solid (1.60 g, 63 %). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.40-7.38 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.28-7.22 (m, 5H), 7.12-7.10 (d, $J = 7.6$ Hz, 4H), 6.97-6.89 (m, 4H), 5.02 (s, 2H), 3.88 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ ppm 156.74, 148.02, 129.16, 127.56, 127.30, 126.64, 121.10, 120.47, 120.41, 109.77, 55.13, 51.52; HRMS (ESI) m/z calculated for $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_1\text{O}_1$ $[\text{M}]^+$, 289.1461; found: 289.1459.



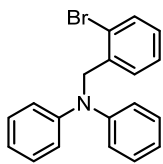
424



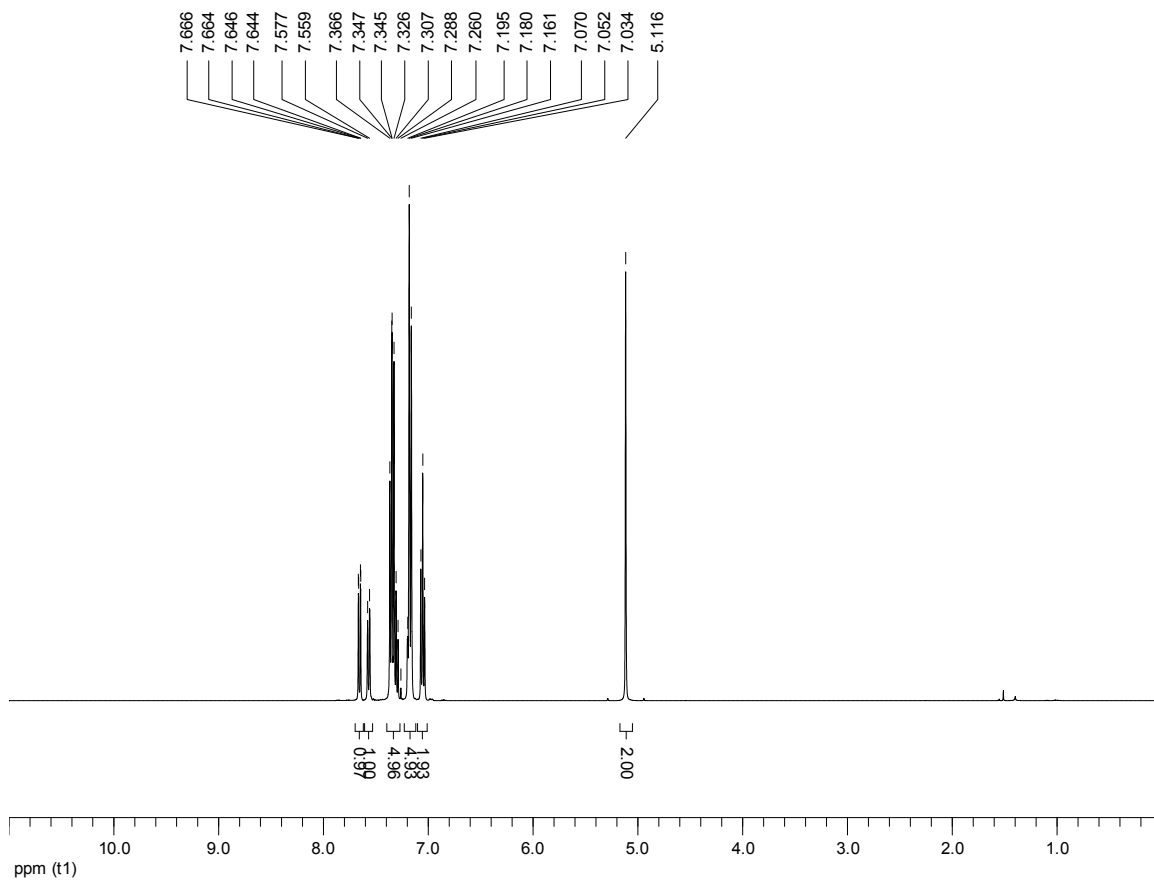


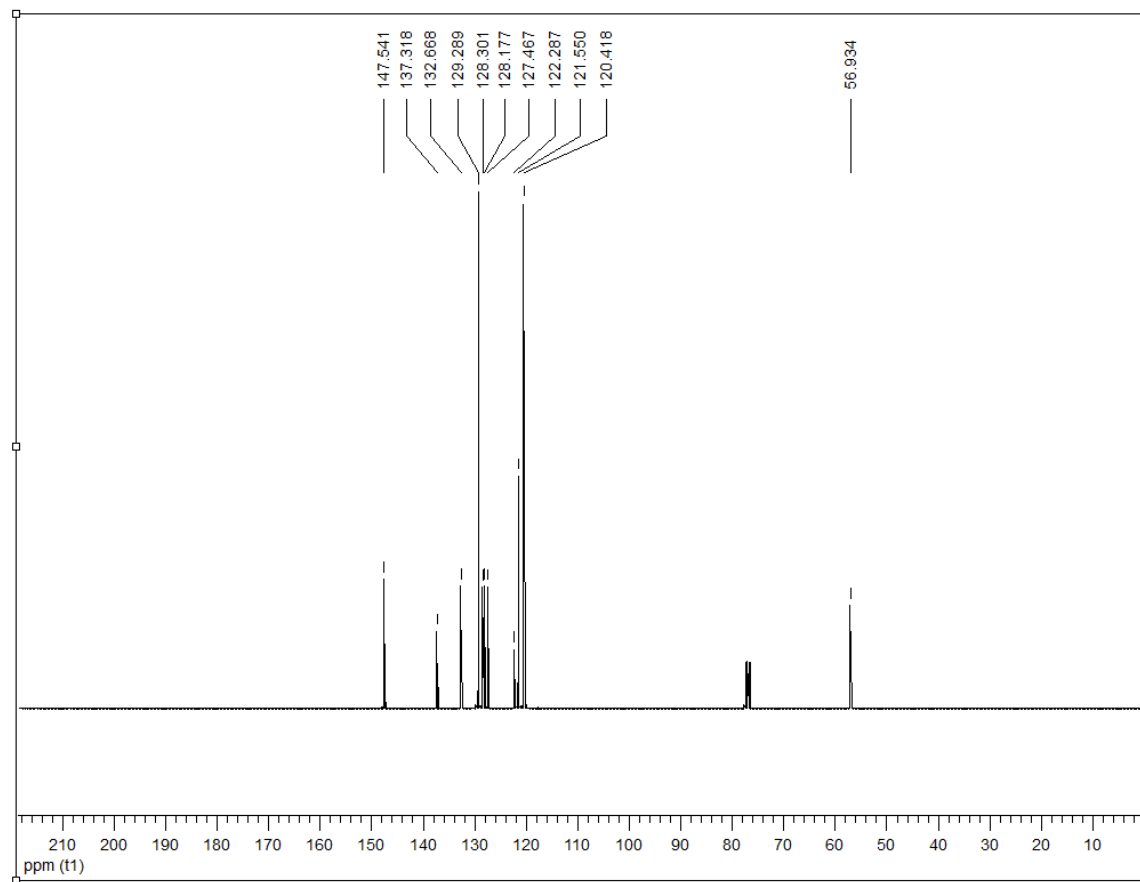


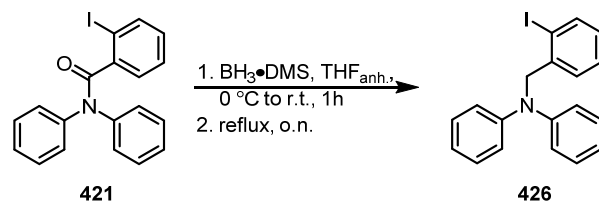
N-(2-bromobenzyl)-N-phenylaniline (425): The general procedure M was used with some modifications. An oven-dried round bottom flask equipped with a stir bar under a nitrogen atmosphere was charged with **419** (771 mg, 2.19 mmol, 1.0 equiv.) and anhydrous THF (14.6 mL, 0.15 M). The reaction mixture was cooled to 0°C and $\text{BH}_3 \cdot \text{DMS}$ (0.47 mL, 4.9 mmol, 2.25 equiv) was added dropwise. The reaction mixture was stirred for one hour and allowed to warm to room temperature. The reaction mixture was heated to reflux overnight. The reaction mixture was cooled to 0°C and quenched by slowly adding methanol until the bubbling stopped. Concentration under reduced pressure afforded the crude product that was purified by silica gel column chromatography (100 % hexanes) to afford the desired product **425** as white solid (0.37 g, 50 %). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.97-7.64 (dd, $J = 8.0$ Hz, 0.8 Hz, 1H), 7.57-7.56 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.37-7.29 (m, 5H), 7.20-7.16 (m, 5H), 7.07-7.03 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 5.12 (s, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ ppm 147.54, 137.32, 132.67, 129.29, 128.30, 128.18, 127.47, 122.29, 121.55, 120.42, 56.93; HRMS (ESI) m/z calculated for $\text{C}_{19}\text{H}_{17}^{79}\text{Br}_1\text{N}_2$ $[\text{M}]^+$, 338.0539; found: 338.0550.



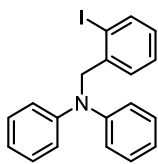
425



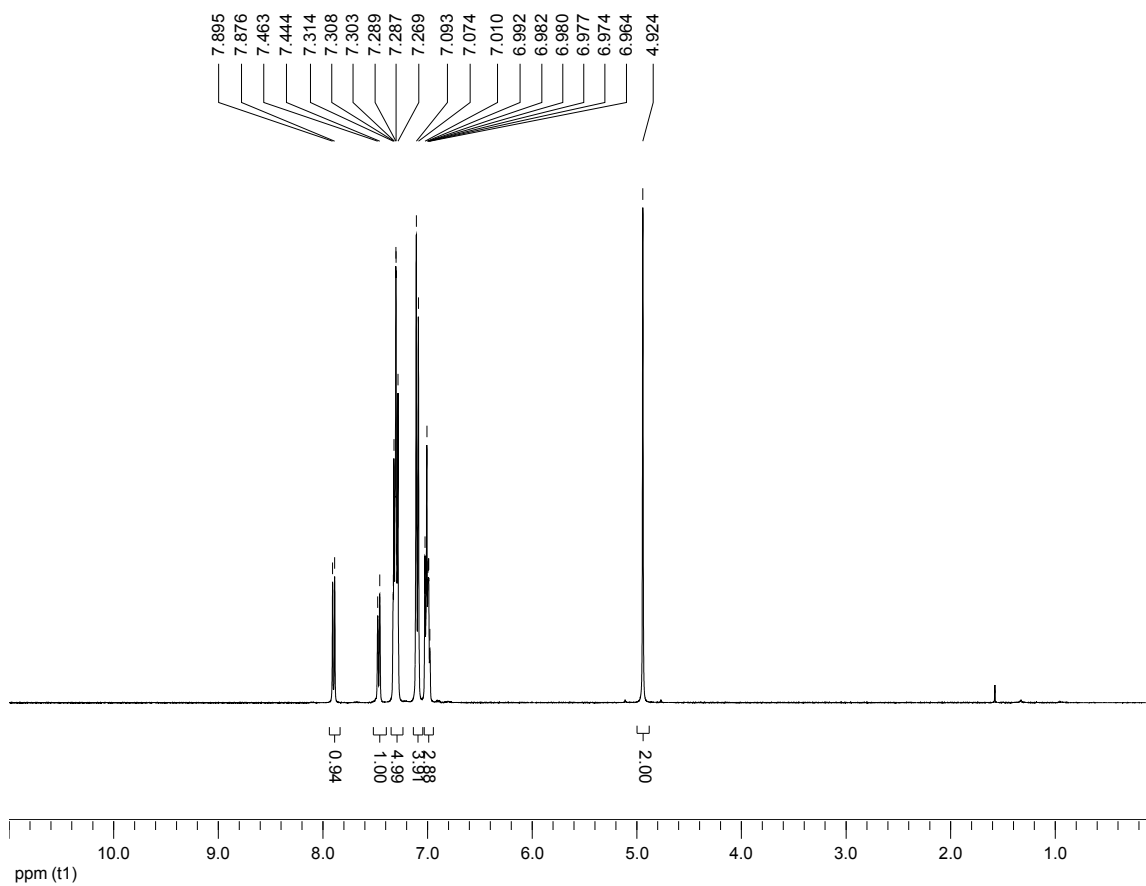


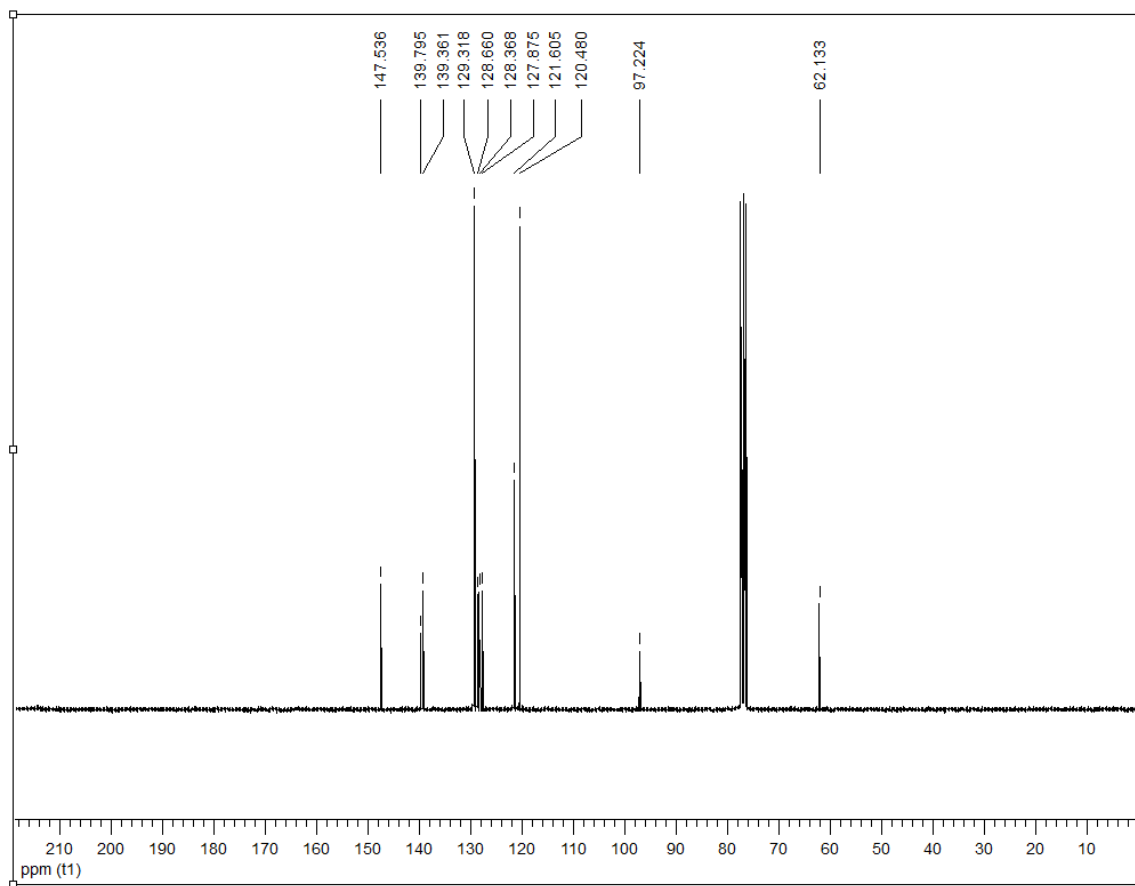


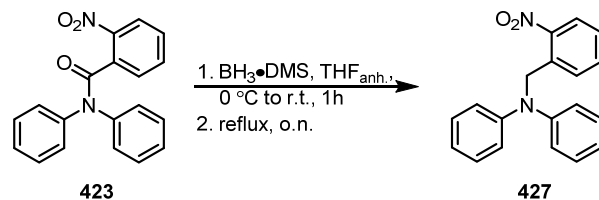
***N*-(2-Iodobenzyl)-*N*-phenylaniline (426):** The general procedure M was used with some modifications. An oven-dried round bottom flask equipped with a stir bar under a nitrogen atmosphere was charged with **421** (2.10 g, 5.45 mmol, 1.0 equiv.) and anhydrous THF (10.9 mL, 0.50 M). The reaction mixture was cooled to 0 °C and BH₃•DMS (1.29 mL, 13.6 mmol, 2.50 equiv) was added dropwise. The reaction mixture was stirred for one hour and allowed to warm to room temperature. The reaction mixture was heated to reflux overnight. The reaction mixture was then cooled to 0 °C and quenched by slowly adding methanol until the bubbling stopped. Concentration under reduced pressure afforded the crude product that was purified by silica gel column chromatography (100 % hexanes to 2 % diethyl ether/hexanes) to afford the desired product **421** as white solid (1.25 g, 60 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.90-7.88 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.46-7.44 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.31-7.27 (m, 5H), 7.09-7.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 4H), 7.01-6.96 (m, 3H), 4.92 (s, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ ppm 147.54, 139.80, 139.36, 129.31, 128.66, 128.37, 127.88, 121.61, 120.48, 97.22, 62.13; HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₁₉H₁₇I₁N₁ [M+H]⁺, 386.0400; found: 386.0391.



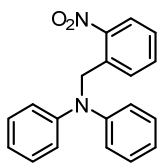
426



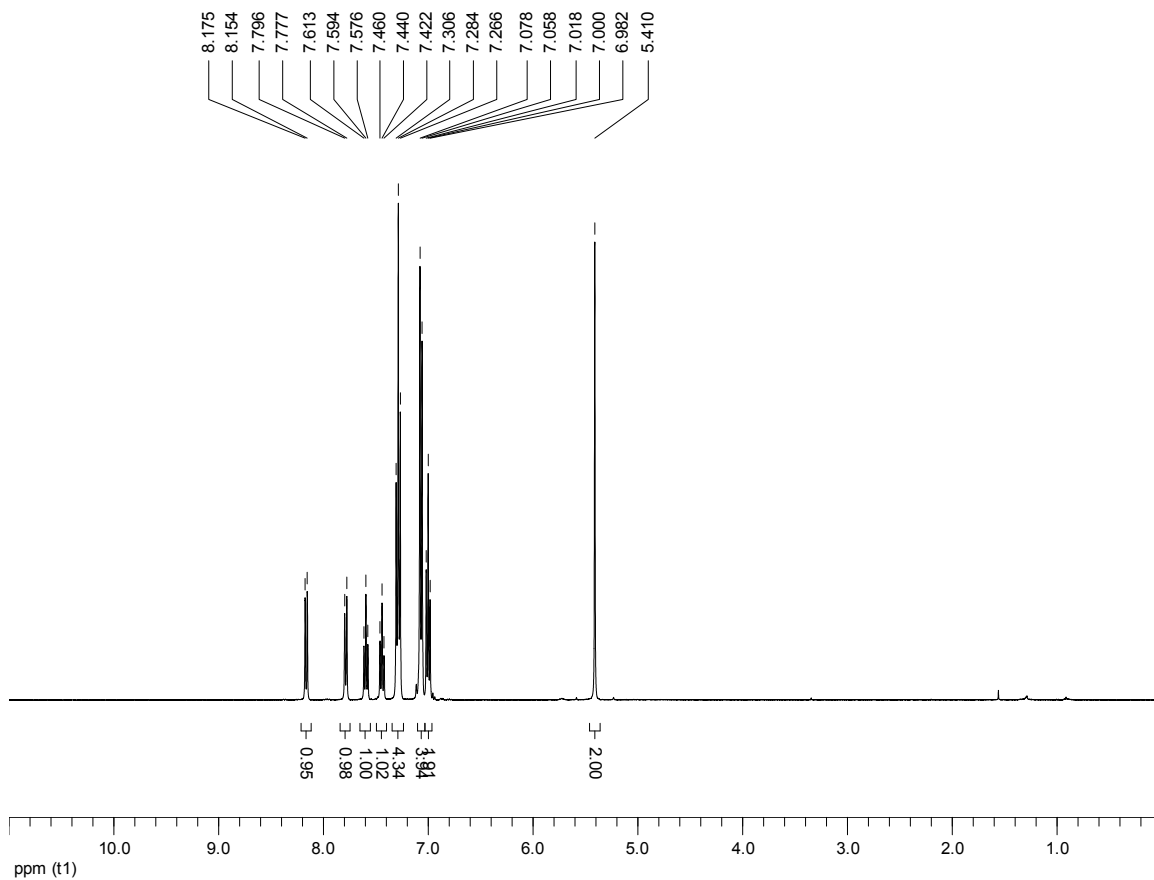


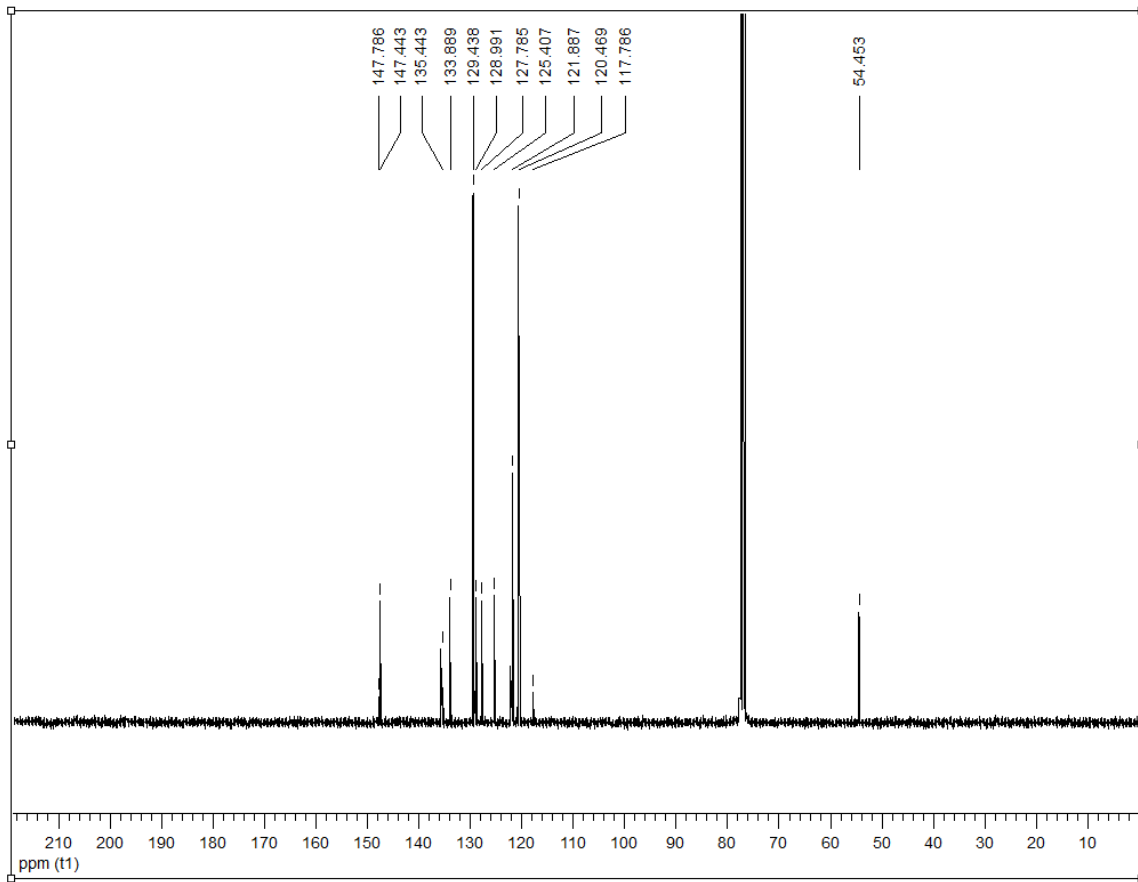


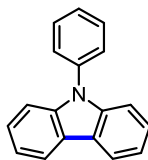
***N*-(2-Nitrobenzyl)-*N*-phenylaniline (427)**: The general procedure M was used with some modifications. An oven-dried round bottom flask equipped with a stir bar under a nitrogen atmosphere was charged with **423** (1.89 g, 5.95 mmol, 1.0 equiv.) and anhydrous THF (40.0 mL, 0.15 M). The reaction mixture was cooled to 0 °C and $\text{BH}_3 \cdot \text{DMS}$ (1.27 mL, 13.4 mmol, 2.25 equiv) was added dropwise. The reaction mixture was stirred for one hour and allowed to warm to room temperature. The reaction mixture was heated to reflux overnight. The reaction mixture was cooled to 0 °C and quenched by slowly adding methanol until the bubbling stopped. Concentration under reduced pressure afforded the crude product that was purified by silica gel column chromatography (100 % hexanes to 5 % diethyl ether/hexanes) to afford the desired product **427** as yellow solid (1.72 g, 95 %). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.18-8.15 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.80-7.78 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.61-7.58 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.46-7.42 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.31-7.27 (t, $J = 8.0$ Hz, 4H), 7.08-7.06 (d, $J = 8.0$ Hz, 4H), 7.02-6.98 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 5.41 (s, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ ppm 147.79, 147.44, 135.44, 133.89, 129.44, 128.99, 127.78, 125.41, 121.89, 120.47, 54.45; HRMS (ESI) m/z calculated for $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{Na}_1\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 327.1104; found: 327.1113.



427

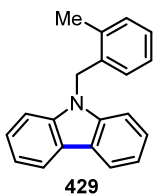




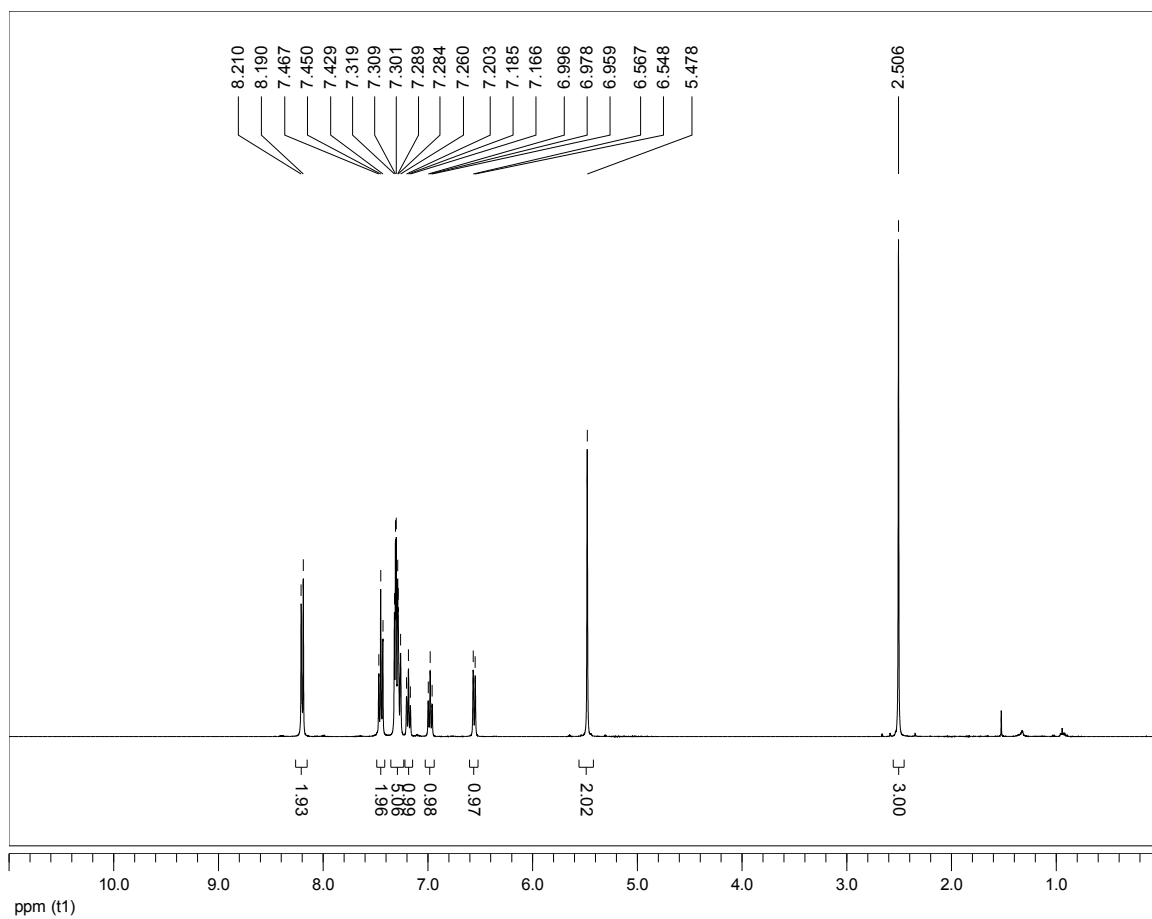
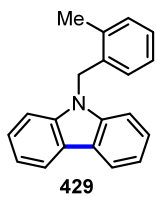


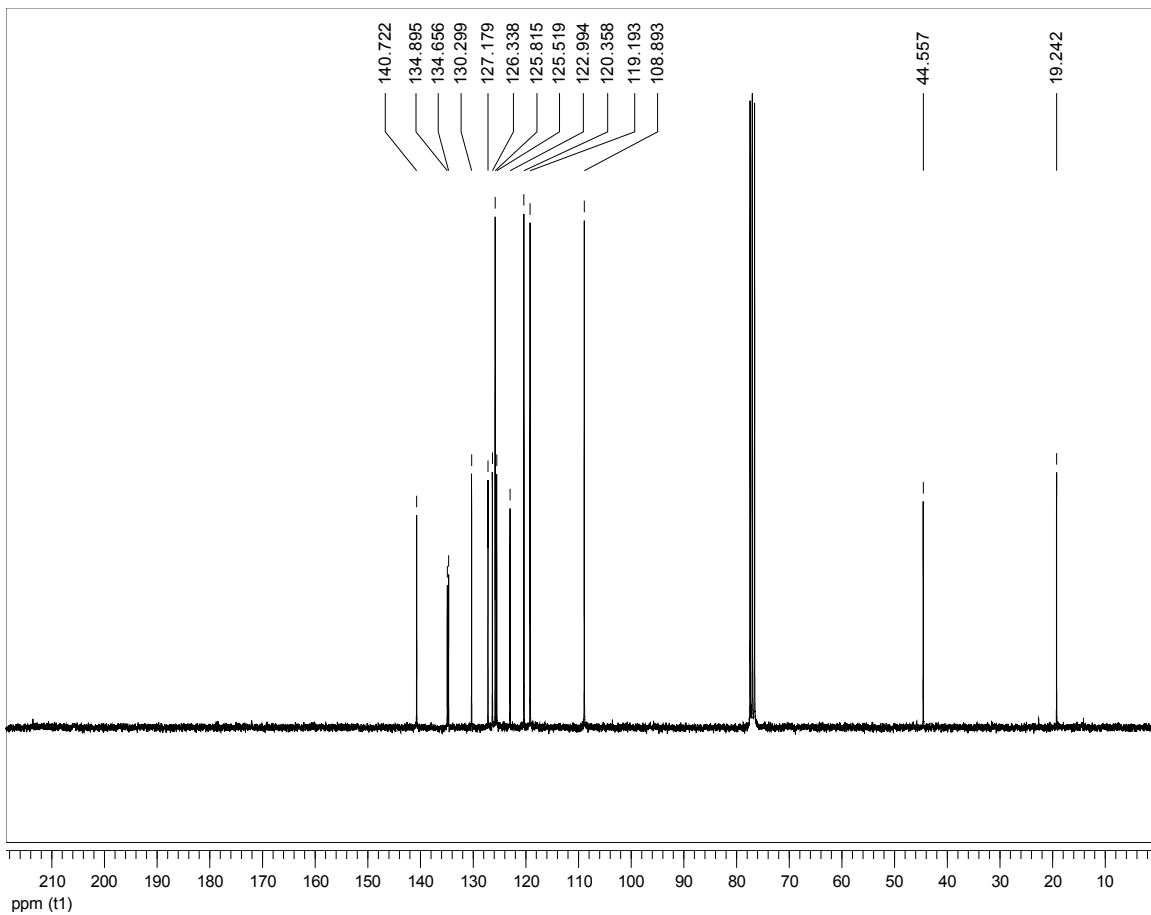
234

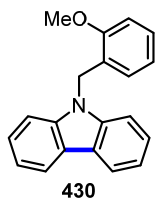
Representative procedure for visible light mediated synthesis of carbazole using gas-liquid reactor (N): Continuous-Flow procedure using $[\text{Fe}(\text{phen})_3](\text{NTf}_2)_2$ catalyst: In a conic flask, $[\text{Fe}(\text{phen})_3](\text{NTf}_2)_2$ (9.3 mg, 0.01 mmol, 5 mol %), triphenylamine **234** (39 mg, 0.16 mmol, 1.0 equiv.) and propylene oxide (0.56 mL, 8.0 mmol, 50.0 equiv.) were dissolved in anhydrous THF (32 mL, 5 mM). The reaction mixture was injected into the flow reactor for 6.67 h residence time at a flow rate of 0.15 mL/min. The flow reaction was conducted in a Vapourtech® R4 reactor and a R2+ pumping module. A gas-liquid reactor filled with oxygen and six 10 mL reactors were connected in series, each with a compact fluorescent lamp (energy saving lightbulb, 23 W) in the center of each reactor. Mild heating of the tubing during the reaction was observed. Following elution through the flow reactor, the reaction mixture was collected and quenched with $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (sat.) and diluted with diethyl ether. The aqueous and organic phases were separated and the aqueous layer was extracted with diethyl ether (3X) and the combined organic extracts were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated. The crude mixture was purified by silica gel column chromatography (100 % hexanes) to afford the desired product **234** as a white solid (28.8 mg, 74 %).



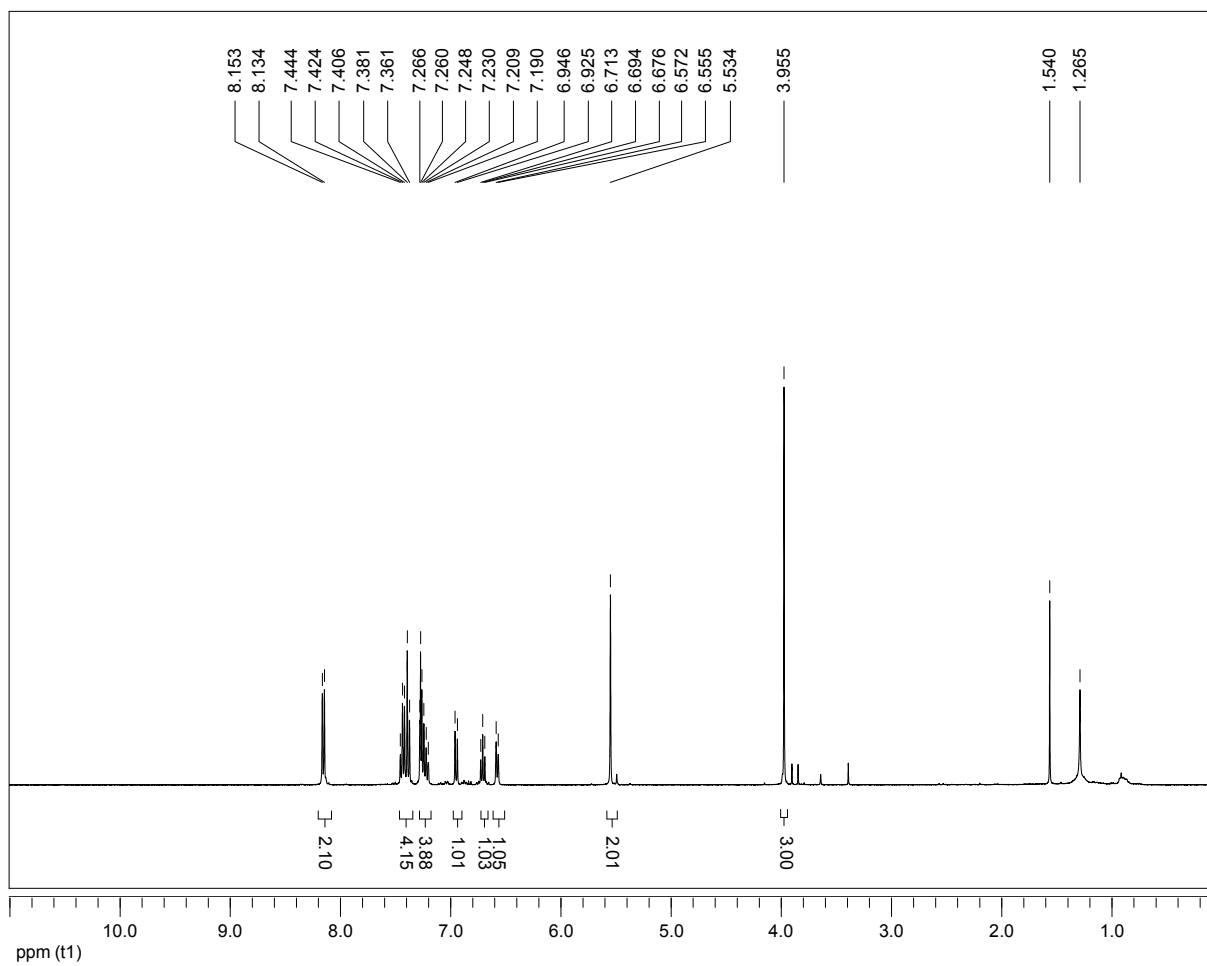
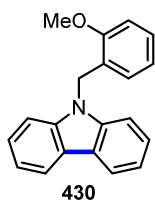
9-(2-Methylbenzyl)carbazole (429): Following the general procedure N with amine **411** (43 mg, 0.16 mmol, 1.0 equiv.), the crude reaction mixture was purified by silica gel column chromatography (2 % diethyl ether/hexanes) to afford the desired carbazole **429** as a off-white solid (20.0 mg, 47 %). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.21-8.19 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.46-7.43 (t, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.32-7.26 (m, 5H), 7.20-7.17 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.00-6.96 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.57-6.55 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 5.48 (s, 2H). 2.51 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ ppm 140.72, 134.90, 134.66, 130.29, 127.18, 126.34, 125.82, 125.52, 122.99, 120.36, 119.19, 108.89, 44.56, 19.24; HRMS (ESI) m/z calculated for $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 272.1434; found: 272.1437.

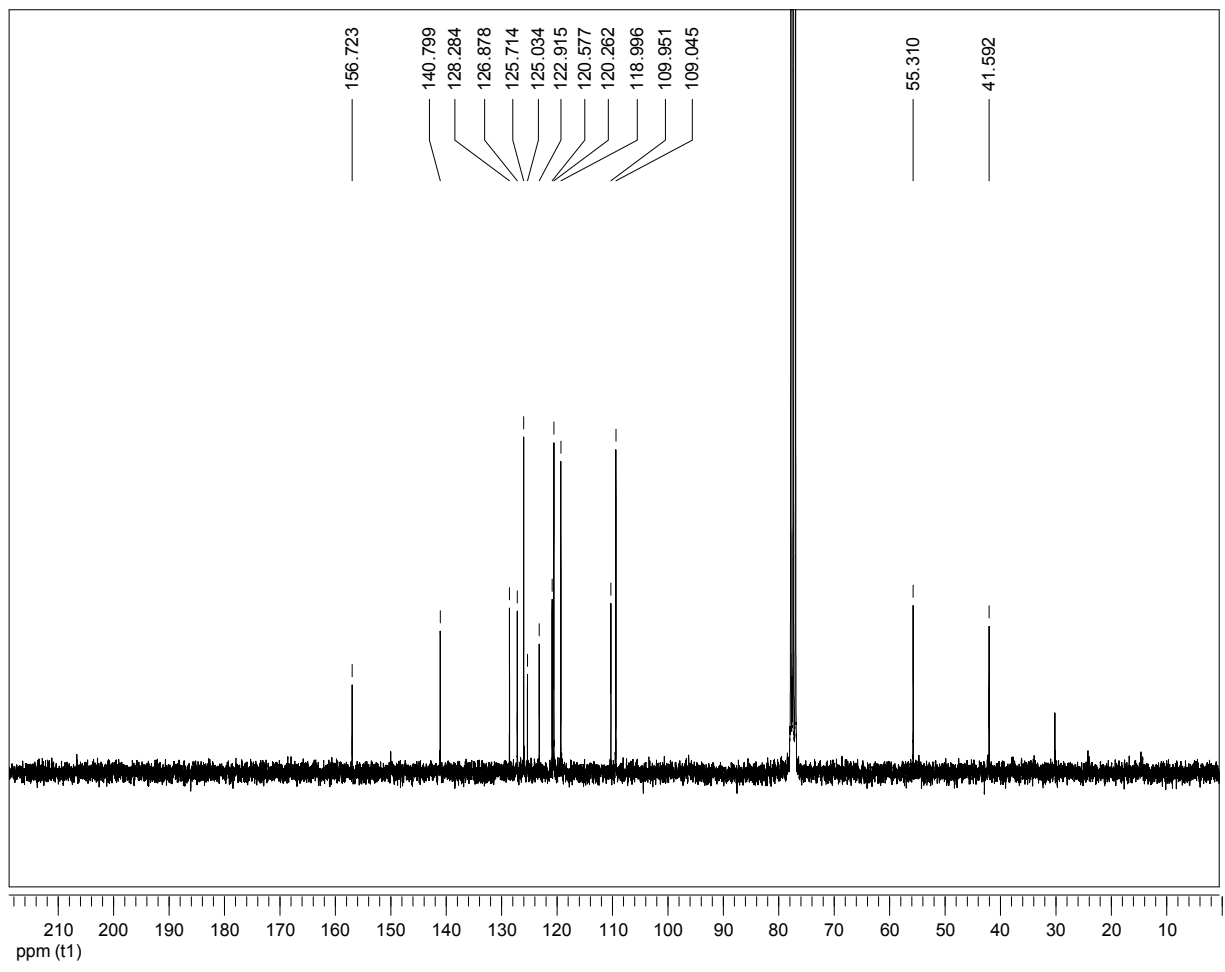


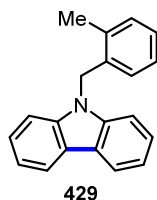




9-(2-Methoxybenzyl)carbazole (430): Following the general procedure N with amine **424** (46 mg, 0.16 mmol, 1.0 equiv.), the crude reaction mixture was purified by silica gel column chromatography (2 % diethyl ether/hexanes) to afford the desired carbazole **430** as a off-white solid (9.7 mg, 21 %). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.15-8.13 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.44-7.36 (m, 4H), 7.26-7.19 (m, 3H), 6.95-6.92 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.71-6.68 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.57-6.56 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.53 (s, 2H), 3.96 (s, 3H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ ppm 156.72, 140.80, 128.28, 126.88, 125.71, 125.03, 122.92, 120.58, 120.26, 119.00, 109.95, 109.04, 55.31, 41.59; HRMS (ESI) m/z calculated for $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_1\text{O}_1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 288.1378; found: 288.1383.







Representative procedure for visible light mediated synthesis of carbazole using gas-liquid reactor (O): Continuous-Flow procedure using *in situ* [Cu(Xantphos)(dmp)]BF₄: In a conic flask, [Cu(MeCN)₄]BF₄ (2.7 mg, 0.01 mmol, 5 mol %) and Xantphos (5.0 mg, 0.01 mmol, 5 mol %) were dissolved in anhydrous THF (1.8 mL, 5 mM). The mixture was stirred for 1 h at room temperature, treated with a solution of dmp (1.8 mg, 0.01 mmol, 5 mol %) in THF (0.2 mL, 40 mM), and the resulting yellow solution was stirred for 1 h. *N*-(2-Methylbenzyl)-*N*-phenylaniline **411** (48 mg, 0.17 mmol, 1.0 equiv.) was added to the reaction mixture followed by iodine (43 mg, 0.17 mmol, 1.0 equiv.), propylene oxide (0.59 mL, 8.5 mmol, 50.0 equiv.) and THF (37.0 mL) to achieve a final concentration of 5 mM. The reaction mixture was injected into the flow reactor using 20 h of reaction time at a flow rate of 0.05 mL/min. The flow reaction was conducted in a Vapourtech® R4 reactor and a R2+ pumping module. Six 10 mL reactors were connected in series, each with a compact fluorescent lamp (energy saving lightbulb, 23 W) in the center of each reactor. Mild heating of the tubing during the reaction was observed. Following elution through the flow reactor, the reaction mixture was collected and quenched with Na₂S₂O₃ (sat.) and diluted with diethyl ether. The aqueous and organic phases were separated and the aqueous layer was extracted with diethyl ether (3X) and the combined organic extracts were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated. The crude mixture was purified by silica gel column chromatography (2 % diethyl ether/hexanes) to afford the desired carbazole **429** as a off-white solid (19.3 mg, 46 %). The NMR data obtained for **429** were in agreement with that found in previous procedure.

Bibliographie

1. Définition de l'UICPA: <http://goldbook.iupac.org/P04588.html> consulté le 15 juillet 2014.
2. a) Heindel, N. D.; Pfau, M. A. *J. Chem. Ed.* **1965**, *42*, 383-386. b) Nebia, G.; Kauffman, G. B. *Chem. Educator* **2007**, *12*, 362-369.
3. Arnold, D. R.; Baird, N. C.; Bolton, J. R.; Brand, J. C. D.; Jacobs, P. W. M.; de Mayo, P.; Ware, W. R. *Photochemistry - An Introduction* 1974, Academic Press, Inc., London, Ontario, pp. 1-32.
4. Turro, N. J. *Modern Molecular Photochemistry* 1978, The Benjamin/Cummings Publishing Co., Inc, Don Mills, Ontario, pp. 1-16.
5. a) De Keukeleire, D.; He, S.-L. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 359-380. b) Hoffmann, N. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 1052-1103. c) Bach, T.; Hehn, J. P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 1000-1045.
6. Cowan, D. O.; Drisko, R. L. *Elements of Organic Photochemistry* 1976, Plenum Press, New York, pp. 48-52.
7. Coyle, J. D. *Introduction to Organic Photochemistry* 1986, John Wiley & Sons Ltd., Great Britain, pp. 1-39.
8. Coyle, J. D. *Introduction to Organic Photochemistry* 1986, John Wiley & Sons Ltd., Great Britain, pp. 40-76.
9. Markey, M. D.; Fu, Y.; Kelly, T R. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3255-3257.
10. Cava, M. P.; Stern, P.; Wakisaka, K. *Tetrahedron* **1973**, *29*, 2245-2249.
11. Ishikura, M.; Hino, A.; Yaginuma, T.; Agata, I.; Katagiri, N. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 193-207.
12. Woodward, R. B.; Hoffmann, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1969**, *8*, 781-853.
13. Buckles, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 1040-1041.
14. a) Mallory, F. B.; Wood, C. S.; Gordon, J. T.; Lindquist, L. C.; Savitz, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 4361-4362. b) Mallory, F.B.; Wood, C. S.; Gordon, J. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 3094-3102.
15. Mallory, F. B.; Mallory, C. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6041-6048.
16. Mallory, F.B.; Wood, C.S. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 3374-3377.
17. Mallory, F. B.; Wood, C. S. *Org. Synth.* **1965**, *45*, 91-94.
18. Pour une revue sur la synthèse des phénanthrènes, voir: Floyd, A. J.; Dyke, S. F.; Ward, S. E. *Chem. Rev.* **1976**, *76*, 509-562.
19. Mallory, F. B.; Rudolph, M. J.; Oh, S. M. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4619-4626.
20. Mallory, F. B.; Wood, C. S. *Tetrahedron Lett.* **1965**, *30*, 2643-2648.
21. Mallory, F. B.; Mallory, C. W. *Org. React.* **1984**, *30*, 1-134.
22. Seçinti, H.; Brumaoğlu, S.; Altundaş, R.; Seçen, H. *J. Nat. Prod.* **2014**, *77*, 2134-2137.
23. Gulakova, E. N.; Berdnikova, D. V.; Aliyev, T. M.; Fedorov, Y. V.; Godovikov, I. A.; Fedorova, O. A. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 5533-5537.
24. Ito, N.; Hirose, T.; Matsuda, K. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2502-2505.
25. Mallory, F. B.; Mallory, C. W.; Regan, C. K.; Aspden, R. J.; Ricks, A. B.; Racowski, J. M.; Nash, A. I.; Gibbons, A. V.; Carroll, P. J.; Bohlen, J. M. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 2040-2045.
26. De, P. K.; Neckers, D. C. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 78-81.
27. a) Anastas, P. T.; Warner, J. C.; Green Chemistry: Theory and Practice, Oxford University Press: New York, 1998. b) Yoon, T. P.; Ischay, M. A.; Du, J. *Nature Chem.* **2010**, *2*, 527-532.
28. Fagnoni, M.; Dondi, D.; Ravelli, D.; Albin, A. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2725-2756.
29. a) Xuan, J.; Lu, L.-Q.; Chen, J.-R.; Xiao, W.-J. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 6755-6770. b) Hari, D. P.; König, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 4734-4743. c) Schultz, D. M.; Yoon, T. P. *Science* **2014**, *343*, 1239176-1-1239176-9. d) Xuan, J.; Xiao, W.-J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 6828-6838. e) Narayanam, J. M. R.; Stephenson, C. R. J. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 102-113. f) Reckenthäler,

- M.; Griesbeck, A. G. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 2727-2744. g) Prier, C. K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W. C. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5322-5363. h) Xi, Y.; Yi, H.; Lei, A. *Chem. Commun.* **2013**, *11*, 2387-2403. i) Xie, J.; Jin, H.; Xu, P.; Zhu, C. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 36-48.
30. a) Kalyanasundaram, K. *Coord. Chem. Rev.* **1982**, *46*, 159-244. b) Juris, A.; Balzani, V.; Barigelletti, F.; Campagna, S.; Belser, P.; von Zelewsky, A. *Coord. Chem. Rev.* **1988**, *84*, 85-277. c) Juris, A.; Balzani, V.; Belser, P.; von Zelewsky, A. *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 2175-2182.
31. a) Grätzel, M. *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14*, 376-384. b) Meyer, T. J. *Acc. Chem. Res.* **1989**, *22*, 163-170.
32. Takeda, H.; Ishitani, O. *Coord. Chem. Rev.* **2010**, *254*, 346-354.
33. Kalyanasundaram, K.; Grätzel, M. *Coord. Chem. Rev.* **1998**, *77*, 347-414.
34. Lalevée, J.; Blanchard, N.; Tehfe, M.-A.; Morlet-Savary, F.; Fouassier, J. P. *Macromolecules* **2010**, *43*, 10191-10195.
35. Pour plus de détails sur les mécanismes de désactivation du $*[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$ **29**, voir: Tucker, J. W.; Stephenson, C. R. J. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1617-1622.
36. Pour des exemples en synthèse organique avant 2008, voir: Teplý, F. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2011**, *76*, 859-917.
37. Waser, M. *Asymmetric Organocatalysis in Natural Product Syntheses*, Progress in the Chemistry of Organic Natural Products, *96*, 2012, Springer-Verlag Wien, pp. 7-75.
38. Nicewicz, D.; MacMillan, D. W. C. *Science* **2008**, *322*, 77-80.
39. a) Nagib, D. A.; Scott, M. E.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10875-10877. b) Pharm, P. V. Nagib, D. A.; MacMillan, D. W. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 6119-6122. c) Nagib, D. A.; MacMillan, D. W. C. *Nature* **2011**, *480*, 224-228.
40. Shih, H.-W.; Vander, M. N.; Grange, R. L.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13600-13603.
41. McNally, A.; Prier, C. K.; MacMillan, D. W. C. *Science* **2011**, *334*, 1114-1117.
42. Pirnot, M. T.; Rankic, D. A.; Martin, D. B. C.; MacMillan, D. W. C. *Science* **2013**, *339*, 1593-1596.
43. Cecere, G.; König, C. M.; Alleva, J. L.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 11521-11524.
44. Petronijevic, F. R.; Nappi, M.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 18323-18326.
45. Qvortrup, K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 626-629.
46. Zuo, Z.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5257-5260.
47. Terrett, J. A.; Clift, M. D.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 6858-6861.
48. Zuo, Z.; Ahneman, D.; Chu, L.; Terrett, J.; Doyle, A. G.; MacMillan, D. W. C. *Science* **2014**, *345*, 437-440.
49. Noble, A.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 10886-10889.
50. Chu, L.; Ohta, C.; Zuo, Z.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 10886-10889.
51. Ischay, M. A.; Anzovino, M. E.; Du, J.; Yoon, T. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12886-12887.
52. a) Du, J.; Ruiz Espelt, L.; Guzei, I. A.; Yoon, T. P. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 2115-2119. b) Tyson, E. L.; Farney, E. P.; Yoon, T. P. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1110-1113.
53. Du, J.; Yoon, T. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14604-14605.
54. a) Lu, Z.; Shen, M.; Yoon, T. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1162-1164. b) Lu, Z.; Parrish, J. D.; Yoon, T. P. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 4270-4278. c) Blum, T. R.; Zhu, Y.; Nordeen, S. A.; Yoon, T. P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 11056-11059.
55. a) Hurtely, A. E.; Cismesia, M. A.; Ischay, M. A.; Yoon, T. P. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 4442-4448. b) Lin, S.; Ischay, M. A.; Fry, C. G.; Yoon, T. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19350-19353. c) Lin, S.; Padilla, C. E.; Ischay, M. A.; Yoon, T. P. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 3073-3076.
56. Parrish, J. D.; Ischay, M. A.; Lu, Z.; Guo, S.; Peters, N. R.; Yoon, T. P. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1640-1643.

57. a) Ischay, M. A.; Lu, Z.; Yoon, T. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8572-8574. b) Ischay, M. A.; Ament, M. S.; Yoon, T. P. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 2807-2811.
58. a) Tyson, E. L.; Ament, M. S.; Yoon, T. P. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 2046-2050. b) Tyson, E. L.; Niemeyer, Z. L.; Yoon, T. P. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 1427-1436.
59. Ruiz Espelt, L.; Wiensch, E. M.; Yoon, T. P. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 4107-4114.
60. Narayanam, J. M. R.; Tucker, J. W.; Stephenson, C. R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8756-8757.
61. Nguyen, J. D.; D'Amato, E. M.; Stephenson, C. R. J. *Nature Chem.* **2012**, *4*, 854-859.
62. a) Tucker, J. W.; Narayanam, J. M. R.; Krabbe, S. W.; Stephenson, C. R. J. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 368-371. b) Tucker, J. W.; Nguyen, J. D. R.; Narayanam, J. M. R.; Krabbe, S. W.; Stephenson, C. R. J. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 4985-4987. c) Furst, L.; Matura, B. S.; Narayanam, J. M. R.; Tucker, J. W.; Stephenson, C. R. J. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3104-3107. d) Nguyen, J. D.; Tucker, J. W.; Konieczynska, M. D. Stephenson, C. R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 4160-4163. e) Wallentin, C.-J.; Nguyen, J. D.; Finkbeiner, P.; Stephenson, C. R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 8875-8884. f) Tucker, J. W.; Stephenson, C. R. J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5468-5471. g) Keylor, M. H.; Park, J. E.; Wallentin, C. J.; Stephenson, C. R. J. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 4264-4269.
63. a) Condie, A. G.; Gonzalez-Gomez, J. C.; Stephenson, C. R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1464-1465. b) Freeman, D. B.; Furst, L.; Condie, A. G.; Stephenson, C. R. J. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 94-97. c) Dai, C.; Meschini, F.; Narayanam, J. M. R.; Stephenson, C. R. J. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4425-4431.
64. Dai, C.; Narayanam, J. M. R.; Stephenson, C. R. J. *Nature Chem.* **2011**, *3*, 140-145.
65. Tucker, J. W.; Narayanam, J. M. R.; Shah, P. S.; Stephenson, C. R. J. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 5040-5042.
66. Konieczynska, M. D. Dai, C.; Stephenson, C. R. J. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 4509-4511.
67. a) Furst, L.; Narayanam, J. M. R.; Stephenson, C. R. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 9655-9659. b) Beatty, J. W.; Stephenson, C. R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 10270-10273.
68. Pirtsch, M.; Paria, Matsuno, T.; Isobe, H.; Reiser, O. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 7336-7340.
69. Il est aussi possible d'utiliser des photocatalyseurs inorganiques, voir: a) Cherevatskaya, M.; Neumann, M.; Földner, S.; Harlander, C.; Kümmel, S.; Dankesreiter, S.; Pfitzner, A.; Zeitler, K.; König, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 4062-4066. b) Vila, C.; Rueping, M. *Green Chem.* **2013**, *15*, 2056-2059. c) Riente, P.; Adams, A. M.; Alberio, J.; Palomares, E.; Pericàs, M. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 9613-9616.
70. a) Prasad Hari, D.; König, B. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 6688-6699. b) Meng, Q.-Y.; Zhong, J.-J.; Liu, Q.; Gao, X.-W.; Zhang, H.-H.; Lei, T.; Li, Z.-J.; Feng, K.; Chen, B.; Tung, C.-H.; Wu, L.-Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 19052-19055. c) Yang, D.-T.; Meng, Q.-Y.; Zhong, J.-J.; Xiang, M.; Liu, Q.; Wu, L.-Z. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 7528-7535. d) Kundu, D.; Ahammed, S.; Ranu, B. C. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1814-1817. e) Yang, X.-J.; Chen, B.; Zheng, L.-Q.; Wu, L.-Z.; Tung, C.-H. *Green Chem.* **2014**, *16*, 1082-1086.
71. a) Liu, H.; Feng, W.; Kee, C.-W.; Zhao, Y.; Leow, D.; Pan, Y.; Tan, C.-H. *Green Chem.* **2010**, *12*, 953-956. b) Pan, Y.; Kee, C. W.; Chen, L.; Tan, C.-H. *Green Chem.* **2011**, *13*, 2682-2685. c) Fidaly, K.; Ceballos, C.; Falguières, A.; Sylla-Iyarreta Veitia, M.; Guy, A.; Feroud, C. *Green Chem.* **2012**, *14*, 1293-1297. d) Fu, W.; Guo, W.; Zou, G.; Xu, C. J. *Fluorine Chem.* **2012**, *140*, 88-94. e) Gu, X.; Li, X.; Chai, Y.; Yang, Q.; Li, P.; Yao, Y. *Green Chem.* **2013**, *15*, 357-361. f) Yang, X.-J.; Chen, B.; Zheng, L.-Q.; Wu, L.-Z.; Tung, C.-H. *Green Chem.* **2014**, *16*, 1082-1086. g) Li, X.; Gu, X.; Li, Y.; Li, P. *ACS Catal.* **2014**, *4*, 1897-1900. h) Vila, C.; Lau, J.; Rueping, M. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 1233-1238. i) Xiao, T.; Li, L.; Lin, G.; Mao, Z.-W.; Zhou, L. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4232-4235.
72. a) Pitre, S. P.; McTiernan, C. D.; Ismaili, H.; Scaiano, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 13286-13289. b) Pitre, S. P.; McTiernan, C. D.; Ismaili, H.; Scaiano, J. C. *ACS Catal.* **2014**, *4*, 2530-2535.

73. a) Hamilton, D. S.; Nicewicz, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 18577-18580. b) Grandjean, J.; Nicewicz, D. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 3967-3971. c) Wilger, D. J.; Gesmundo, N. J.; Nicewicz, D. A. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 3160-3165. d) Nguyen, T. M.; Nicewicz, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 9588-9591. e) Perkowski, A. J.; Nicewicz, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 10334-10337. f) Nguyen, T. M.; Manohar, N.; Nicewicz, D. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 6198-6201. g) Wilger, D. J.; Grandjean, J.-M. M.; Lammert, T. R.; Nicewicz, D. A. *Nature Chem.* **2014**, *6*, 720-726. h) Cassani, C.; Bergonzini, G.; Wallentin, C.-J. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4228-4231. i) Xuan, J.; Xia, X.-D.; Zeng, T.-T.; Feng, Z.-J.; Chen, J.-R.; Lu, L.-Q.; Xiao, W.-J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 6198-6201.
74. a) Riener, M.; Nicewicz, D. A. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 2625-2629. b) Gesmundo, N. J.; Nicewicz, D. A. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 1272-1281.
75. Leadbeater, N. E. *An Introduction to Flow Chemistry: A Practical Laboratory Course*, pp. 5-10 <http://vapourtec.co.uk/sites/default/files/file/Vapourtec-labmanual-sample-Oxidation-only.pdf>
76. Il existe aussi des réacteurs en cuivre: Zhang, Y.; Jamison, T. F.; Patel, S.; Mainolfi, N. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 280-283.
77. Pour des réactions froides, voir: a) Browne, D. L.; Baumann, M.; Harji, B. H.; Baxendale, I. R.; Ley, S. V. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3312-3315. b) Browne, D. L.; Harji, B. H.; Ley, S. V. *Chem. Eng. Technol.* **2013**, *36*, 959-967. c) Newby, J. A.; Huck, L.; Wayne Blaylock, D.; Witt, P. M.; Ley, S. V.; Browne, D. L. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 263-271.
78. Des microréacteurs existent en flux continu mais ils ne seront pas discutés ici. Pour des revues, voir: a) Watts, P.; Haswell, S. J. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 235-246. b) Geyer, K.; Codée, J. D. C.; Seeberger, P. H. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 8434-8442. c) Watts, P.; Wiles, C. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 727-732. d) Ahmed-Omer, B.; Brandt, J.; Wirth, T. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 733-740. e) Mason, B. P.; Price, K. E.; Steinbacher, J. L.; Bogdan, A. R.; McQuade, D. T. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2300-2318. f) Hartman, R. L.; Jensen, K. F. *Lab Chip* **2009**, *9*, 2495-2507. g) Mark, D.; Haerberle, S.; Roth, G.; von Stetten, F.; Zengerle, R. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1153-1182. h) Frost, C. G.; Mutton, L. *Green Chem.* **2010**, *12*, 1687-1703.
79. Ce sujet sera discuté en détails à la section 5.4.
80. Hartman, R. L.; McMullen, J. P.; Jensen, K. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 7502-7519.
81. Nagy, K. D.; Shen, B.; Jamison, T. F.; Jensen, K. F. *Org. Proc. Res. Dev.* **2012**, *16*, 976-981.
82. Razzaq, T.; Kappe, C. O. *Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 1274-1289.
83. Ley, S. V.; Ingham, R. J.; O'Brien, M.; Browne, D. L. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 1051-1072.
84. Anderson, N. G. *Org. Proc. Res. Dev.* **2012**, *16*, 852-869.
85. a) Martin, L. J.; Marzinizik, A. L.; Ley, S. V.; Baxendale, I. R. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 320-323. b) Palde, P. B.; Jamison, T. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 3525-3528.
86. a) Webb, D.; Jamison, T. F. *Chem. Sci.* **2010**, *1*, 675-680. b) Wegner, J.; Ceylan, S.; Kirschning, A. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 17-57.
87. L'utilisation d'un sonicateur peut être une solution à ce problème: Hartman, R. L.; Naber, J. R.; Zaborenko, N.; Buchwald, S. L.; Jensen, K. F. *Org. Proc. Res. Dev.* **2010**, *14*, 1347-1357.
88. Hook, B. D. A.; Dohle, W.; Hirst, P. R.; Pickworth, M.; Berry, M. B.; Booker-Milburn, K. I. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7558-7564.
89. a) Gutierrez, A. C.; Jamison, T. F. *J. Flow. Chem.* **2011**, *1*, 24-27. b) Gutierrez, A. C.; Jamison, T. F. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6414-6417.
90. Pour d'autres applications, voir: a) Shen, B.; Bedore, M. W.; Sniady, A.; Jamison, T. F. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 7444-7446. b) Zhang, Y.; Blackman, M. L.; Leduc, A. B.; Jamison, T. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 4251-4255. c) Shen, B.; Jamison, T. F. *Aust. J. Chem.* **2013**, *66*, 157-164.

91. a) Lefebvre, Q.; Jentsch, M.; Rueping, M. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 1883-1890. b) Asano, K.; Uesugi, Y.; Yoshida, J.-I. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2398-2401. c) Cantillo, D.; de Frutos, O.; Rincón, J. A.; Mateos, C.; Kappe, C. O. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 896-899.
92. Pour une revue, voir: Knowles, J. P.; Elliot, L. D.; Booker-Milburn, K. I. *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 2025-2052.
93. a) Ley, S. V. *Chem. Rec.* **2012**, *12*, 378-390. b) Wiles, C.; Watts, P. *Green Chem.* **2012**, *14*, 38-54. b) Newman, S. G.; Jensen, K. F. *Green Chem.* **2013**, *15*, 1456-1472.
94. a) Wiles, C.; Watts, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 1655-1671. b) Wegner, J.; Ceylan, S.; Kirschning, A. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 4583-4592. c) McQuade, D. T.; Seeberger, P. H. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6384-6389. c) Hartwig, J.; Metternich, J. B.; Nikbin, N.; Kirschning, A.; Ley, S. V. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 3611-3615.
95. Pour une revue, voir: Nöel, T.; Buchwald, S. L. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5010-5029.
96. a) Leduc, A. B.; Jamison, T. F. *Org. Proc. Res. Dev.* **2012**, *16*, 1082-1089. b) Chorghade, R.; Battilocchio, C.; Hawkins, J. M.; Ley, S. V. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5698-5701.
97. Webb, D.; Jamison, T. F. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 568-571.
98. Kleinke, A. S.; Jamison, T. F. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 710-713.
99. Pastre, J. C.; Browne, D. L.; Ley, S. V. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 8849-8869.
100. a) Qian, Z.; Baxendale, I. R.; Ley, S. V. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 12342-12348. b) Hopkin, M. D.; Baxendale, I. R.; Ley, S. V. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 2450-2452. c) Naumann, M.; Baxendale, I. R.; Ley, S. V. *Mol. Divers.* **2011**, *15*, 613-630. c) Cantillo, D.; de Frutos, O.; Rincón, J. A.; Mateos, C.; Kappe, C. O. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 806-809.
101. En photochimie utilisant la lumière visible, voir: a) Neumann, M.; Zeitler, K. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2658-2661. b) Tucker, J. W.; Zhang, Y.; Jamison, T. F.; Stephenson, C. R. *J. Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 4144-4147.
102. Pour une revue récente sur la photochimie utilisant la lumière visible, voir: Garlets, Z. J.; Nguyen, J. D.; Stephenson, C. R. *J. Isr. J. Chem.* **2014**, *54*, 351-360.
103. Pour une revue récente sur la photochimie utilisant la lumière UV et visible, voir: Su, Y.; Straathof, N. J. W.; Hessel, V.; Nöel, T. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 10562-10589.
104. a) Kockmann, N.; Roberge, D. M. *Chem. Eng. Technol.* **2009**, *32*, 1682-1694. b) Malet-Sanz, L.; Susanne, F. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 4062-4098. c) Heider, P. L.; Born, S. C.; Basak, S.; Benyahia, B.; Lakerveld, R.; Zhang, H.; Hogan, R.; Buchbinder, L.; Wolfe, A.; Mascia, S.; Evans, J. M. B.; Jamison, T. F.; Jensen, K. F. *Org. Proc. Res. Dev.* **2014**, *18*, 402-409.
105. Gingras, M. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 968-1006.
106. Pour l'atome de silicium, soit les silihélécènes, voir: a) Shibata, T.; Uchiyama, T.; Yoshinami, Y.; Takayasu, S.; Tsuchikama, K.; Endo, K. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 1311-1313. b) Oyama, H.; Nakano, K.; Harada, T.; Kuroda, R.; Naito, M.; Nobusawa, K.; Nozaki, K. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2104-2107.
107. Pour l'atome de phosphore, soit les phosphahélécènes, voir: a) Yavari, K.; Moussa, S.; Ben Hassine, B.; Retaillieu, P.; Voituriez, A.; Marinetti, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 6748-6752. b) Yavari, K.; Aillard, P.; Zhang, Y.; Nuter, F.; Retaillieu, P.; Voituriez, A.; Marinetti, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 861-865. c) Yavari, K.; Retaillieu, P.; Voituriez, A.; Marinetti, A. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 9939-9947. d) Nakano, K.; Oyama, H.; Nishimura, Y.; Nakasako, S.; Nozaki, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 695-699.
108. Pour une revue, voir: Collins, S. K.; Vachon, M. P. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2518-2524.
109. Pour une revue, voir: Dumitrascu, F.; Dumitrescu, D. G.; Aronb, I. *ARKIVOC* **2010**, *1*, 1-32.
110. Pour une revue récente des hélécènes, voir: Shen, Y.; Chen, C.-F. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 1463-1535.

111. Newman, M.S.; Lednicer, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 4765-4770.
112. Cahn, R. S.; Ingold, C.; Prelog, V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1966**, *5*, 385-415.
113. Dans cette thèse, à moins d'une indication contraire, tous les hélicènes dessinés représentent la forme racémique et non un énantiomère.
114. Janke, R. H.; Haufe, G.; Würthwein, E.-U.; Borcken, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6031-6035.
115. Pour la racémisation thermique jusqu'au [9]hélicène, voir: a) Martin, R. H.; Marchant, M.-J. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *35*, 3707-3708. b) Martin, R. H.; Marchant, M.-J. *Tetrahedron* **1974**, *30*, 347-349.
116. Grimme, S.; Peyerimhoff, S. D. *Chem. Phys.* **1996**, *204*, 411-417.
117. a) Nuckolls, C.; Katz, T. J.; Castellanos, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3767-3768. b) Nuckolls, C.; Katz, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9541-9544. c) Nuckolls, C.; Katz, T. J.; Katz, G.; Collings, P. J.; Castellanos, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 79-88. d) Verbiest, T.; Van Elshocht, S.; Kauranen, M.; Hellemans, L.; Snauwaert, J.; Nuckolls, C.; Katz, T. J.; Persoons, A. *Science* **1998**, *282*, 913-915. e) Vyklický, L.; Eichhorn, H.; Katz, T. J. *Chem. Mater.* **2003**, *15*, 3594-3601.
118. Lovinger, A. J.; Nuckolls, C.; Katz, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 264-268.
119. Nuckolls, C.; Katz, T. J.; Verbiest, T.; Van Elshocht, S. Kuball, H.-G.; Kiesewalter, S.; Lovinger, A. J.; Persoons, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8656-8660.
120. Honzawa, S.; Okubo, H.; Anzai, S.; Yamaguchi, M.; Tsumoto, K.; Kumagai, I. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 3213-3218.
121. Xu, Y.; Zhang, Y. X.; Sugiyama, H.; Umano, T.; Osuga, H.; Tanaka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6566-6567.
122. a) Herbert, A.; Rich, A. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2001**, *98*, 12132-12137. b) Schwartz, T.; Rould, M. A.; Lowenhaupt, K.; Herbert, A.; Rich, A. *Science* **1999**, *284*, 1841-1845. c) Schwartz, T.; Behlke, J.; Lowenhaupt, K.; Heinemann, U.; Rich, A. *Nat. Struct. Biol.* **2001**, *8*, 761-765.
123. Ballardini, R.; Balzani, V.; Credi, A.; Gandolfi, M. T.; Venturi, M. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 445-455.
124. Kelly, T. R.; Pérez Sestelo, J.; Tellitu, I. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3655-3665.
125. a) Hassine, B.B.; Gorsane, M.; Geerts-Evrard, F.; Pecher, J.; Martin, R. H.; Castelet, D. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1986**, *95*, 547-556. b) Hassine, B. B.; Gorsane, M.; Pecher J.; Martin, R. H. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1986**, *95*, 557-566.
126. Hassine, B.B.; Gorsane, M.; Pecher, J.; Martin, R. H. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1985**, *94*, 759-769.
127. Hassine, B.B.; Gorsane, M.; Pecher, J.; Martin, R. H. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1985**, *94*, 597-603.
128. Hassine, B.B.; Gorsane, M.; Pecher, J.; Martin, R. H. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1987**, *96*, 801-808.
129. Sato, I.; Yamashima, R.; Kadowaki, K.; Yamamoto, J.; Shibata, T.; Soai, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 1096-1098.
130. Kawasaki, T.; Suzuki, K.; Licandro, E.; Bossi, A.; Maiorana, S.; Soai, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 2050-2053.
131. Pour une revue sur les applications des hélicènes, voir: Gingras, M. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 1051-1095.
132. Sahasithiwat, S.; Mophuang, T.; Menbangpung, L.; Kamtonwong, S.; Sooksimuang, T. *Synth. Met.* **2010**, *160*, 1148-1152.
133. Meisenheimer, J.; Witte, K. *Chem. Ber.* **1903**, *36*, 4153-4164.
134. a) [8] et [9]hélicène: Martin, R. H.; Flammang-Barbieux, M.; Cosyn, J. P.; Gelbcke, M. *Tetrahedron* **1968**, *9*, 3507-3510. b) [11], [12] et [14]hélicène: Martin, R. H.; Baes, M. *Tetrahedron* **1975**, *31*, 2135-2137. c) Martin, R.H.; Morren, G.; Schurter, J. J. *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 3683-3688.
135. Liu, L.; Yang, B.; Katz, T. J.; Poindexter, M. K. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3769-3775.

136. Laarhoven, W. H.; Cuppen, J. H. M.; Nivard, R. J. F. *Tetrahedron* **1970**, *26*, 1069-1083.
137. a) Willmore, N. D.; Liu, L. B.; Katz, T. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1992**, *31*, 1093-1095. b) Blackburn, E. V.; Timmons, C. J. *Quart. Rev. Chem. Soc.* **1969**, *23*, 482-503.
138. L'énantiocontrôle est un autre aspect important dans la synthèse des hélicènes mais il ne sera pas discuté ici. Pour une revue de ce sujet, voir : Gingras, M; Félix, G.; Peresutti, R. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 1007-1050.
139. Klessinger, M.; Michl, J. *Excited States and Photochemistry of Organic Molecules* 1995, VCH Publishers, Inc., United States of America, pp. 362-442.
140. Liu, L.; Katz, T. J. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6831-6834.
141. Pour des revues traitant sur divers applications de la réaction, voir: a) Kagan, H. B.; Riant, O. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1007-1019. b) Reymond, S.; Cossy, J. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 5359-5406. c) Brieger, G.; Bennet, J. N. *Chem. Rev.* **1980**, *80*, 63-97. d) Winker, J. D. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 167-176. e) Takao, K.-I.; Munakata, R.; Tadano, K.-I. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4779-4807. f) Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 1668-1698.
142. L'utilisation de la réaction de Diels-Alder a été utilisée avant Katz : a) Weidlich, H. A. *Ber.* **1938**, *71*, 1203-1209. b) Newman, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, *62*, 1683-1687. c) Altman, Y.; Ginsburg, D. *J. Chem. Soc.* **1959**, 466-468.
143. Liu, L.; Katz, T. J. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3983-3986.
144. Katz, T. J.; Liu, L.; Willmore, N. D.; Fox, J. M.; Rheingold, A. L.; Shi, S.; Nuckolls, C.; Rickman, B. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10054-10063.
145. Fox, J. M.; Goldberg, N. R.; Katz, T. J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7456-7462.
146. Paruch, K.; Vyklický, L.; Katz, T. J. *Org. Synth.* **2003**, *80*, 233-239.
147. a) Dreher, D. D.; Paruch, K.; Katz, T. J. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 806-814. b) Paruch, K.; Vyklický, L.; Wang, D. Z.; Katz, T. J.; Incarvito, C.; Zakharov, L.; Rheingold, A. L. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8539-8544.
148. Kharash, M. S.; Nudenberg, W.; Fields, E. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 1276-1279.
149. Huber, R. S.; Jones, G. B. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2655-2658.
150. a) Dubois, F.; Gingras, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5039-5040. b) Gingras, M.; Dubois, F. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1309-1312.
151. Une route similaire utilise du PhLi comme base suivi d'une réaction de déshydrogénation: Bergmann, E. D.; Szmuszkovicz, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 5153-5155.
152. a) http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2010/ Consulté le 6 août 2014. b) Negishi, E.-I. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 6738-6764.
153. Kamikawa, K.; Takemoto, I.; Takemoto, S.; Matsuzaka, H. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7406-7408.
154. Xue, X.; Scott, L. T. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3937-3940.
155. Shimizu, M.; Nagao, I.; Tomioka, Y.; Hiyama, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 8096-8099.
156. Une contribution récente de cette approche utilise du rhodium (II): Xia, Y.; Liu, Z.; Xiao, Q.; Qu, P.; Ge, R.; Zhang, Y.; Wang, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 5714-5717.
157. Collins, S. K.; Grandbois, A.; Vachon, M. P.; Côté, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 2923-2326.
158. Teplý, F.; Stará, I. G.; Starý, I.; Kollárovič, Šaman, D.; Rulíšek, L.; Fiedler, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9175-9180.
159. Stará, I. G.; Starý, I.; Kollárovič, A.; Teplý, F.; Vyskočil, Š.; Šaman, D. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1993-1996.
160. Songis, O.; Mísek, J.; Schmid, M. B.; Kollárovič, A.; Stará, I. G.; Šaman, D.; Císařová, I.; Starý, I. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6889-6899.

161. a) Stará, I. G.; Starý, I.; Kollárovič, A.; Teplý, F.; Šaman, D. Tichý, M.; *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4046-4050. b) Teplý, F.; Stará, I. G.; Starý, I.; Kollárovič, A.; Luštinec, D.; Krausová, Z.; Šaman, D.; Fiedler, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 4244-4250. c) Sehnal, P.; Stará, I. G.; Šaman, D.; Tichý, M.; Míšek, J.; Cvačka, J.; Rulíšek, L.; Chocholousova, J.; Vacek, J.; Goryl, G.; Szymonski, M.; Císařová, I.; Starý, I. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2009**, *106*, 13169-13174. d) Míšek, J.; Teplý, F.; Stará, I.G.; Tichý, M.; Šaman, D.; Císařová, I.; Vojtíšek, P.; Starý, I. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 3188-3191.
162. a) Fürstner, A.; Mamane, V. *Chem. Commun.* **2003**, 2112-2113. b) Fürstner, A.; Mamane, V. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6264-6267.
163. Mamane, V.; Hannen, P.; Fürstner, A. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4556-4575.
164. a) Storch, J.; Sýkora, J.; Čermák, J.; Karban, J.; Císařova, I.; Ružička, A. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3090-3093. b) Storch, J.; Čermák, J.; Karban, J.; Císařova, I.; Sýkora, J. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3137-3140. c) Storch, J.; Bernard, M.; Sýkora, J.; Karban, J.; Čermák, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 260-263.
165. a) Yamamoto, K.; Okazumi, M.; Suemune, H.; Usui, K.; *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1806-1809. b) Weimar, M.; Correa da Costa, R.; Lee, F.-H.; Fuchter, M. *J. Org. Lett.* **2013**, *15*, 1706-1709.
166. Pour de nouveaux développements sur la catalyse au platine, voir: a) Carreras, J.; Patil, M; Thiel, W.; Alcarazo, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 16753-16758. b) Kozma, A.; Deden, T.; Carreras, J.; Wille, C.; Petušková, J.; Rust, J.; Alcarazo, M. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 2208-2214.
167. a) Peña, D.; Pérez, D.; Guitián, E. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1555-1557. b) Peña, D.; Cobas, A.; Pérez, D.; Guitián, E.; Castedo, L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1863-1866. c) Romero, C.; Peña, D.; Pérez, D.; Guitián, E. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7996-8000.
168. Synthèse de <<comme-hélicènes>>: a) Tanaka, K.; Kamisawa, A.; Suda, T.; Noguchi, K.; Hirano, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12078-12079. b) Tanaka, K.; Fukawa, N.; Suda, T.; Noguchi, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 5470-5473. c) Fukuwa, N.; Osaka, T.; Noguchi, K.; Tanaka, K. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1324-1327. d) Sawada, Y.; Furumi, S.; Takai, A.; Takeuchi, M.; Noguchi, K.; Tanaka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 4080-4083. e) Tanaka, K.; Fukawa, N.; Suda, T.; Noguchi, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 54700-5473. f) Kimura, Y.; Fukuwa, N.; Miyauchi, Y.; Noguchi, K.; Tanaka, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 8480-8483.
169. a) Harrowven, D. C.; Nunn, M. I. T.; Fenwick, D. R. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3189-3191. b) Harrowven, D. C.; Nunn, M. I. T.; Fenwick, D. R. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7345-7347.
170. Pour d'autres méthodologies non-photochimique, voir: a) Minuti, L.; Taticchi, A.; Marrocchi, A.; Gacs-Baitz, E.; Galeazzi, R. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 3155-3163. b) Wakabayashi, R.; Kurahashi, T.; Matsubara, S. *Synlett* **2013**, *24*, 2297-2301.
171. Maya, A. B. S.; Perez-Melero, C.; Mateo, C.; Alonso, D.; Fernandez, J. L.; Gajate, C.; Mollinedo, F.; Pelaez, R.; Caballero, M. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 556-568.
172. Ce produit est commercialement disponible.
173. Cuttell, D. G.; Kuang, S.-M.; Fanwick, P. E.; McMillin, D. R.; Walton, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6-7.
174. Slinker, J. D.; Rivnay, J.; Moskowitz, J. S.; Parker, J. B.; Bernhard, S.; Abruña, H. D.; Malliaras, G. G. *J. Mater. Chem.* **2007**, *17*, 2976-2988.
175. Pour une revue sur les complexes photoactifs de cuivre, voir: McMillin, D. R.; McNett, K. M. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1201-1220.
176. Pour des exemples de complexes de cuivre photoactifs, voir: a) Harkins, S. B.; Peters, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2030-2031. b) Deaton, J. C.; Switalski, S. C.; Kondakov, D. Y.; Young, R. H.; Pawlik, T. D.; Giesen, D. J.; Harkins, S. B.; Miller, A. J. M.; Mickenberg, S. F.; Peters, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9499-9508. c) Smith, C. S.; Branham, C. W.; Marquardt, B. J.; Mann, K. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14079-14085. d) Hashimoto, M.; Igawa, S.; Yashima, M.; Kawata, I.;

- Hoshino, M.; Osawa, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 10348-10351. e) Smith, C. S.; Mann, K. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 8786-8789.
177. Une publication utilisant un photocatalyseur de cuivre (I) a été publiée peu avant la publication des résultats de ce chapitre: voir référence 68.
178. La structure rayons-X ainsi que les spectres absorbance, d'excitation et d'émission sont en annexe.
179. Le mécanisme de la réaction sera discuté en détail à la section **2.7**
180. a) Dietz, F.; Scholz, M. *Tetrahedron* **1968**, *24*, 6845-6849. b) Blackburn, E. V.; Loader, C. E.; Timmons, C. J. *J. Chem. Soc. C* **1970**, 163-172.
181. Hoover, J. M.; Stahl, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16901-16910.
182. Hernandez-Perez, A. C.; Vlassova, A.; Collins, S. K. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2988-2991.
183. a) Sawada, Y.; Furumi, S.; Takai, A.; Takeuchi, M.; Noguchi, K.; Tanaka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 4080-4083. b) Kelber, J.; Achard, M.-F.; Durola, F.; Bock, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 5200-5203. c) Xiao, S.; Kang, S. J.; Wu, Y.; Ahn, S.; Kim, J. B.; Loo, Y.-L.; Siegrist, T.; Steigerwald, M. L.; Li, H.; Nuckolls, C. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 2018-2023.
184. Pour une revue récente sur le pyrène, voir : Figueira-Duarte, T. M.; Müllen, K. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 7260-7314.
185. Pour la publication concernant ces travaux, voir : Bédard, A.-C.; Vlassova, A.; Hernandez-Perez, A. C.; Bessette, A.; Hanan, G. S.; Heuft, M. A.; Collins, S. K. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 16295-16302.
186. Mochida, I.; Okuma, O.; Yoon, S.-H. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 1637-1672.
187. Knölker, H.-J.; Reddy, K. R. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 4303-4427.
188. Chakraborty, D. P. *Planta Med.* **1980**, *39*, 97-111.
189. Bemal, P.; Tamariz, J. *Helv. Chim. Acta* **2007**, *90*, 1449-1454.
190. Schmidt, A. W.; Reffy, K. R. Knölker, H.-J. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3193-3328.
191. Meragelman, K. M.; McKee, T. C.; Boyd, M. R. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 427-428.
192. a) Ito, C.; Itoigawa, M.; Aizawa, K.; Yoshida, K.; Ruangrunsi, N.; Furukawa, H. *J. Nat. Prod.* **2009**, *72*, 1202-1204. b) Ito, C.; Katsuno, S.; Itoigawa, M.; Ruangrunsi, N.; Aizawa, K.; Mukainaka, T.; Okuda, M.; Kitagawa, Y.; Tokuda, H.; Nishino, H.; Furukawa, H. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 125-128.
193. Itoigawa, M.; Kashiwada, Y.; Ito, C.; Furukawa, H.; Tachibana, Y.; Bastow, K. F.; Lee, K.-H. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 893-897.
194. Maneerat, W.; Ritthiwigrom, T.; Cheenpracha, S.; Promgool, T.; Yossathera, K.; Deachathai, Phakhodee, W.; Laphookhieo, S. *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 741-746.
195. Russell, F.; Harmody, D.; McCarthy, P. J.; Pomponi, S. A.; Wright A. E. *J. Nat. Prod.* **2013**, *76*, 1989-1992.
196. Reyes, F.; Fernandez, R.; Rodriguez, A.; Bueno, S.; de Eguilior, C.; Francesh, A.; Cueavas, C. *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 1046-1048.
197. Mollette, J.; Routier, J.; Abla, N.; Besson, D.; Bombrun, A.; Brun, R.; Burt, H.; Georgi, K.; Kaiser, M.; Nwaka, S.; Muzerelle, M.; Scheer, A. *ACS Med. Chem. Lett.* **2013**, *4*, 1037-1041.
198. Hou, S.; Yi, Y. W.; Kang, H. J.; Zhang, L.; Kim, H. J.; Kong, Y.; Liu, Y.; Wang, K.; Kong, H.-S.; Grindrod, S.; Bae, I. Brown, M. L. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 6342-6353.
199. Block, M. H. Boyer, S.; Brailsford, W.; Brittain, D. R.; Carroll, D.; Chapman, S.; Clarke, D. S.; Donald, C. S.; Foote, K. M.; Godfrey, L.; Ladner, A.; Marsham, P. R.; Masters, D. J.; Mee, C. D.; O'Donovan, M. R.; Pease, J. E.; Pickup, A. G.; Rayner, J. W.; Roberts, A.; Schofield, P.; Suleman, A.; Turnbull, A. V. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 3509-3523.
200. Naidoo, J.; De Jesus-Cortes, H.; Huntington, P.; Estill, S.; Morlock, L. K.; Starwalt, R.; Mangano, T. J.; Williams, N. S.; Pieper, A. A.; Ready, J. M. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 3746-3754.

201. Grazulevicius, J. V.; Strohriegel, P.; Pielichowski J.; Pielichowski, K. *Prog. Polym. Sci.* **2003**, *28*, 1297-1353.
202. Thomas, K. R. J.; Lin, J. T.; Tao, Y. T.; Ko, C. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9404-9411.
203. a) Is, O. D.; Koyuncu, F. B.; Koyuncu, S.; Ozdemir, E. *Polymer* **2010**, *51*, 1663-1669. b) Wang, H.-Y.; Liu, F.; Xie, L.-H.; Tang, C.; Peng, B.; Huang, W.; Wei, W. J. *Phys. Chem. C* **2011**, *115*, 6961-6967. c) Yeh, K.- M.; Lee, C.-C.; Chen, Y. J. *Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2008**, *46*, 5180-5193. d) Daskocz, J.; Daskocz, M.; Roszak, S.; Soloduchko, J.; Leszczynski, J. *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 13989-13994. e) Vaitkeviciene, V.; Kruzinauskiene, A.; Grigalevicius, S.; Grazulevicius, J. V.; Rutkaite, R.; Jankauskas, V. *Synth. Met.* **2008**, *158*, 383-390. f) Kang, E. S. H.; Yuen, J. D.; Walker, W.; Coates, N. E.; Cho, S.; Kim, E.; Wudl, F. *J. Mater. Chem.* **2010**, *20*, 2759-2765. g) Mishra, A. K.; Graf, M.; Grasse, F.; Jaoc, J.; List, E. J. W.; Müllen, K. *Chem. Mater.* **2006**, *18*, 2879-2885. h) Iraqi, A.; Pickup, D. F.; Yi, H. *Chem. Mater.* **2006**, *18*, 1007-1015.
204. a) Srinivas, K.; Kumar, C. R.; Reddy, M. A.; Bhanuprakash, K.; Rao, V. J.; Giribabu, L. *Synth. Met.* **2011**, *161*, 96-105. b) Barea, E. M.; Zafer, C.; Gultekin, B.; Aydin, B.; Koyuncu, S.; Icli, S.; Santiago, F. F.; Bisquert, J. *J. Phys. Chem. C* **2010**, *114*, 19840-19848. c) Wang, L.; Fu, Y.; Zhu, L.; Cui, G.; Liang, F.; Guo, L.; Zhang, X.; Xie, Z.; Su, Z. *Polymer* **2011**, *52*, 1748-1754. d) Qian, X.; Zhu, Y.-Z.; Song, J.; Gao,, X.-P.; Zheng, J.-Y. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 6034-6037. e) El-Shafei, A.; Hussain, M.; Atiq, A.; Islam, A.; Han, L. *J. Mater. Chem.* **2012**, *22*, 24048-24056.
205. Khanasa, T.; Prachumrak, N.; Rattanawan, R.; Jungstittiwong, S.; Keawin, T.; Sudyoardsuk, T.; Tuntulani, T.; Promarak, V. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 3401-3403.
206. Adhikari, R. M.; Neckers, D. C.; Shah, B. K. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3341-3349.
207. Tao, Y.; Wang, Q.; Yang, C.; Wang, Q.; Zhang, Z.; Zou, T.; Qin, J.; Ma, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 8104-8107.
208. a) Zhang, Q.; Li, J.; Shizu, K.; Huang, S.; Hirata, S.; Miyazaki, H.; Adachi, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 14706-14709. b) Volyniuk, D.; Cherpak, V.; Stakhira, P.; Minaev, B.; Baryshnikov, G.; Chapran, M.; Tomkeviciene, A.; Keruckas, J.; Grazulevicius, J. V. *J. Chem Phys. C* **2013**, *117*, 22538-22544. d) Kim, S. J.; Kim, Y. J.; Son, Y. H.; Hur, J. A.; Um, H. A.; Shin, J.; Lee, T. W.; Cho, N. J.; Kim, J. K.; Joo, S.; Yang, S. H.; Chae, G. S.; Choi, K.; Kwon, J. H.; Choi, D. H. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 6788-6790. e) Lee, C. W.; Im, Y.; Seo, J.-A.; Lee, J. Y. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 9860-9862. f) Su, S.-J.; Sasabe, H.; Takeda, T.; Kido, J. *Chem. Mater.* **2008**, *20*, 1691-1693.
209. a) Khanasa, T.; Prachumrak, N.; Rattanawan, R.; Jungstittiwong, S.; Keawin, T.; Sudyoardsuk, T.; Tuntulani, T.; Promarak, V. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6702-6713. b) Sasabe, H.; Pu, Y.-J.; Nakayama, K.-I.; Kido, J. *Chem. Commun.* **2009**, 6655-6657.
210. Chmielewski, M. J.; Charon, M.; Jurczak, J. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3501-3504.
211. a) Chen, Q.; Luo, M.; Hammershoj, P.; Zhou, D.; Han, Y.; Laursen, B. W.; Yan, C.-G.; Han, B.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 6084-6087. b) Zhu, X.; Mahurin, S. M.; An, S.-H.; Do-Thanh, C.-L.; Tian, C.; Li, Y.; Gill, L. W.; Hagaman, E. W.; Bian, Z.; Zhou, J.-H.; Hu, J.; Liu, H.; Dai, S. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 7933-7936.
212. a) Kartha, K. K.; Sandeep, A.; Nair, V. C.; Takeuchi, M.; Ajayaghosh, A. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2014**, *16*, 18896-18901. b) Nie, H.; Zhao, Y.; Zhang, M.; Ma, Y.; Baumgarten, M.; Müllen, K. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 1234-1236. c) Zhang, C.; Che, Y.; Yang, X.; Bunes, B. R.; Zang, L. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 5560-5562.
213. Pour des revues sur la synthèse de carbazoles, voir: a) Schmidt, A. W.; Reddy, K. R.; Knölker, H.-J. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3193-3328. b) Roy, J.; Jana, A. K.; Mal, D. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 6099-6121. c) Song, J. J.; Reeves, J. T.; Fandrick, D. R.; Tan, Z.; Yee, N. K. Senanayake, C. H. *AKRIVOC* **2010**, *7*, 390-449. d) Yaqub, G.; Hussain, E. M.; Rehman, M. A.; Mateen, B. *Asian J. Chem.* **2009**, *21*, 2485-2520. e) Yoshikai, N.; Wei, Y. *Asian J. Org. Chem.* **2013**, *2*, 466-478.

214. Pour des revues sur la synthèse d'indoles de Fischer, voir: a) Robinson, B *Chem. Rev.* **1962**, *62*, 373-401. b) Robinson, B. *Chem. Rev.* **1968**, *68*, 227-250.
215. a) Fischer, E.; Jourdan, F. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1883**, *16*, 2241-2245. b) Borsche, W.; Witte, A.; Bothe, W. *Liebigs Ann. Chem.* **1908**, *359*, 49-80.
216. Pour une version récente utilisant les micro-ondes, voir: Barbieri, V.; Ferlin, M. G. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8289-8292.
217. a) Kano, S.; Sugino, E.; Shibuya, S.; Hibino, S. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3856-3859. b) Hibino, S.; Tonari, A.; Choshi, T.; Sugino, E. *Heterocycles* **1993**, *35*, 441-444.
218.) Kawasaki, T.; Nonaka, Y.; Sakamoto, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 43-44. b) Kawasaki, K.; Nonaka, Y.; Akahane, M.; Maeda, N.; Sakamoto, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 1777-1781. c) Beccalli, E. M.; Marchesini, A.; Pilati, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 579-587.
219. a) Choshi, T.; Sada, T.; Fujimoto, H.; Nagayama, C.; Sugino, E.; Hibino, S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2593-2596. b) Choshi, T.; Sada, T.; Fujimoto, H.; Nagayama, C.; Sugino, E.; Hibino, S. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2535-2543.
220. Application dans la synthèse de produit naturel, voir: Choshi, T.; Sada, T.; Fujimoto, H.; Nagayama, C.; Sugino, E.; Hibino, S. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2535-2543.
221. a) Sureshbabu, R.; Balamurugan, R.; Mohanakrishnan, A. K. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3582-3591. b) Ramesh, N.; Rajeshwaran, G. G.; Mohanakrishnan, A. K. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3592-3602. c) Dhayalan, V.; Clement, J. A.; Jagan, R.; Mohanakrishnan, A. K. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 531-546. d) Hussain, M.; Tengho Toguem, S.-M.; Ahmad, R.; Tüng, Đ. T.; Knepper, I.; Villinger, A.; Langer, P. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 5304-5318.
222. a) Tiano, M.; Belmont, P. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4101-4109. b) Kong, W.; Fu, C.; Ma, S. *Chem. Commun.* **2009**, 4572-4574. c) Facchetti, D.; Abbiati, G.; Rossi, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2872-2882. d) Alcaide, B.; Almendros, P.; Alonso, J. M.; Quirós, M. T.; Gadziński, P. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1871-1876. e) Facchetti, D.; Abbiati, G.; Dell'Acqua, M.; Rossi, E. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 6833-6837. f) Wang, L.; Li, G.; Liu, Y. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3786-3789.
223. Yoshida, K.; Hayashi, K.; Yanagisawa, A. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4762-4765.
224. Utilisation dans la synthèse de produit naturel, voir: Naffziger, M. R.; Ashburn, B. O.; Perkins, J. R.; Carter, R. G. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9857-9865.
225. a) Pindur, U.; Erfanian-Abdoust, H. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1681-1689. b) Plieninger, H.; Müller, W.; Weinerth, K. *Chem. Ber.* **1964**, *97*, 667-681.
226. a) Moody, C. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 925-926. b) Moody, C. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1985**, 2505-2508. c) Moody, C. J.; Shah, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1988**, 1407-1415.
227. Pour d'autres réactions de Diels-Alder dans la synthèse de carbazoles, voir: a) Martínez-Esperón, M. F.; Rodríguez, D.; Castedo, L.; Saá, C. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 3674-3686. b) Mohamed, Y. A. M.; Inagaki, F.; Takahashi, R.; Mukai, C. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 5133-5141.
228. Witulski, B.; Alayrac, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 3281-3284.
229. Application pour la synthèse de produit naturel, voir: Alayrac, C.; Schollmeyer, D.; Witulski, B. *Chem. Commun.* **2009**, 1464-1466.
230. a) Hirano, K.; Inaba, Y.; Watanabe, T.; Oishi, S.; Fujii, N.; Ohno, H. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 368-372. b) Hirano, K.; Inaba, Y.; Takahashi, N.; Shimano, M.; Oishi, S.; Fujii, N.; Ohno, H. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1212-1227.
231. Chen, C.-C.; Chin, L.-Y.; Yang, S.-C.; Wu, M.-J. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5652-5655.

232. Pour d'autres méthodologies formant les mêmes produits, voir: a) Tsuchimoto, T.; Matsubayashi, H.; Kaneko, M.; Nagase, Y.; Miyamura, T.; Shirakawa, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15823-15835. b) Shi, Z.; Ding, S.; Cui, Y.; Jiao, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 7895-7898.
233. a) Bunyan, P. J.; Cadogan, J. I. G. *J. Chem. Soc.* **1963**, 42-49. b) Cadogan, J. I. G.; Cameron-Wood, M.; Mackie, R. K.; Searle, R. J. G. *J. Chem. Soc.* **1965**, 4831-4837. 234.
234. Pour des études mécanistiques, voir: a) Iddon, B.; Meth-Cohn, O.; Scriven, E. F. V.; Suschitzky, H.; Gallagher, P. T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1979**, *18*, 900-917. b) Söderberg, B. C. G. *Curr. Org. Chem.* **2000**, *4*, 727-764.
235. Appukkuttan, P.; Van der Eycken, E.; Dehaen, W. *Synlett* **2005**, 127-133.
236. Pour une contribution importante de cette méthode, voir: Freeman, A. W.; Urvoy, M.; Criswell, M. E. *J. Org. Chem.* **2005**, 5014-5019.
237. Pour d'autres modifications de cette méthode, voir: a) Sanz, R.; Escribano, J.; Pedrosa, M. R.; Aguado, R.; Arnáiz, F. J. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 713-718. b) Akazome, M.; Kondo, T.; Watanabe, Y. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3375-3380. c) Smitrovich, J. H.; Davies, I. W. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 533-535. d) Peng, H.; Chen, X.; Chen, Y.; He, Q.; Xie, Y.; Yang, C. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 5725-5731.
238. Gao, H.; Xu, Q.-L.; Yousufuddin, M.; Ess, D. H.; Kürti, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 2701-2705.
239. a) Matsubara, S.; Asano, K.; Kajita, Y.; Yamamoto, M. *Synthesis* **2007**, 2055-2059. b) Yamamoto, M.; Matsubara, S. *Chem. Lett.* **2007**, *36*, 172-173.
240. a) Sundberg, R. J.; Russell, H. F.; Ligon, W. V.; Lin, L.-S. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4767-4769. b) Pudlo, M.; Csányi, D.; Moreau, F.; Hajós, G.; Riedl, Z.; Sapi, J. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 10320-10329.
241. Gritsan, N. P.; Platz, M. S. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3844-3867.
242. Swenton, J. S.; Ikeler, T. J.; Williams, B. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 3103-3109.
243. a) Stokes, B. J.; Dong, H.; Leslie, B. E.; Pumphrey, A. L.; Driver, T. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 7500-7501. b) Shen, M.; Leslie, B. E.; Driver, T. G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 5056-5059.
244. Pour une étude mécanistique, voir: Stokes, B. J.; Richert, K. J.; Driver, T. G. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6442-6451.
245. Stokes, B. J.; Jovanovic, B.; Dong, H.; Richert, K. J.; Riell, R. D.; Driver, T. G. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3225-3228.
246. Le RuCl₃ peut catalyser cette réaction, voir: Shou, W. G.; Li, J.; Guo, T.; Lin, Z.; Jia, G. *Organometallics* **2009**, *28*, 6847-6854.
247. Pour une étude théorique sur la décomposition d'azotures par des métaux, voir: Zhang, Q.; Wu, C.; Zhou, L.; Li, J. *Organometallics* **2013**, *32*, 415-426.
248. Tsang, W. C. P.; Zheng, N.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14560-14561.
249. Pour une autre méthodologie utilisant le même type de substrat, voir: Antonchick, A. P.; Samanta, R.; Kulikov, K.; Lategahn, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 8605-8608.
250. Tsang, W. C. P.; Munday, R. H.; Brasche, G.; Zheng, N.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7603-7610.
251. Jordan-Hore, J. A.; Johansson, C. C. C.; Gulias, M.; Beck, E. M.; Gaunt, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16184-16186.
252. Youn, S.W.; Bihn, J. H.; Kim, B. S. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3738-3741.
253. Cho, S. H.; Yoon, J.; Chang, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5996-6005.
254. a) Nozaki, K.; Takahashi, K.; Nakano, K.; Hiyama, T.; Tang, H.-Z.; Fujiki, M.; Yamaguchi, S.; Tamao, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 2051-2053. b) Kitawaki, T.; Hayashi, Y.; Chida, N. *Heterocycles* **2005**, *65*, 1561-1567. c) Kitawaki, T.; Hayashi, Y.; Ueno, A.; Chida, N. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 6792-6801.

255. a) Kuwahara, A.; Nakano, K.; Nozaki, K. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 413-419. b) Kawaguchi, K.; Nakano, K.; Nozaki, K. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 119-1202.
256. Pour une méthodologie employant un ligand proazaphosphotrane, voir: Zhou, Y.; Verkade, J. G. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 616-620.
257. Pour une méthodologie similiaire employant le dinonaflatebiphényle, voir: Kawaguchi, K.; Nakano, K.; Nozaki, K. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5119-5128.
258. Pour une méthodologie similiaire employant le diiodobiphényle, voir: Li, E.; Xu, X.; Li, H.; Zhang, H.; Xu, X.; Yuan, X.; Li, Y. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 8961-8968.
259. Ames, D. E.; Opalko, A. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1919-1925.
260. Iwaki, I.; Yasuhara, A.; Sakamoto, T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999**, 1505-1510.
261. a) Campeau, L.-C.; Thansandote, P.; Fagnou, K. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1857-1860. b) Parisien, M.; Valette, D.; Fagnou, K. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7578-7584. c) Campeau, L.-C.; Parisien, M.; Jean, A.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 581-590. d) Leclerc, J.-P.; Andre, M.; Fagnou, K. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1711-1714.
262. Bedford, R. B.; Cazin, C. S. *J. Chem. Commun.* **2002**, 2310-2311.
263. a) Bedford, R. B.; Betham, M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9403-9410. b) Bedford, R. B.; Betham, M.; Charmant, J. P. H.; Weeks, A. L. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6038-6050.
264. a) Ackermann, L.; Althammer, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 1627-1629. b) Ackermann, L.; Althammer, A.; Mayer, P. *Synthesis* **2009**, 3493-3503.
265. a) Liu, Z.; Larock, R. C. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3739-3741. b) Liu, Z.; Larock, R. C. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 347-355.
266. Pour une réaction similiaire utilisant du silyltriflate, voir: Shi, Z.; Zhang, C.; Li, S.; Pan, D.; Ding, D.; Cui, Y.; Jiao, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 4572-4576.
267. Pour de revues sur ce sujet, voir: a) Yeung, C. S.; Dong, V. M. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1215-1292. b) Liu, C.; Zhang, H.; Shi, W.; Lei, A. W. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1780-1824.
268. Åkermark, B.; Ebersson, L.; Jonsson, E.; Pettersson, E. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1365-1367.
269. Pour un protocole aux micro-ondes, voir: Sridharan, V.; Martin, M. A.; Menendez, J. C. *Synlett* **2006**, 2375-2378.
270. Krahl, M. P.; Jaeger, A.; Krause, T.; Knoelker, H.-J. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 3215-3219.
271. Liegault, B.; Lee, D.; Huestis, M. P.; Stuart, D. R.; Fagnou, K. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5022-5028.
272. Application pour la synthèse de produit naturel, voir: a) Knölker, H.-J.; Knöll, J. *Chem. Commun.* **2003**, 1170-1171. b) Krahl, M. P.; Jäger, A.; Krause, T.; Knölker, H.-J. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 3215-3219. c) Gassner, C.; Hesse, R.; Schmidt, A. W.; Knölker, H.-J. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 6490-6499.
273. a) Watanabe, T.; Ueda, S.; Inuki, S.; Oishi, S.; Fujii, N.; Ohno, H. *Chem. Commun.* **2007**, 4516-4518. b) Watanabe, T.; Oishi, S.; Fujii, N.; Ohno, H. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4720-4726.
274. Application pour la synthèse de produit naturel, voir: Kumar, V. P.; Gruner, K. K.; Kateava, O.; Knölker, H.-J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 11073-11077.
275. Clark, V. M.; Cox, A.; Herbert, E. *J. Chem. Soc. C* **1968**, 831-833.
276. Pour une revue, voir: Lyons, T. W.; Sanford, M. S. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1147-1169.
277. Pour un exemple de réaction thermique catalysé au cuivre (I), voir: Gildner, P. G.; Gietter, A. A. S.; Watson, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9942-9945.
278. Pour un exemple d'utilisation en photoredox, voir: Lin, S.; Ischay, M. A.; Fry, C. G.; Yoon, T. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19350-19353.
279. Pour des méthodes de synthèse de triarylamines récentes, voir: a) Safaei-Ghomi, J.; Akbarzadeh, Z.; Ziarati, A. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 16385-16390. b) Cunwei, Q.; Shaojie, X.; Qianshou, Z.; Dong, F. *Chin. J. Chem.* **2012**, *30*, 1881-1885. c) Tlili, A.; Monnier, F.; Taillefer, M. *Chem. Commun.* **2012**, 48,

- 6408-6410. d) Hatakeyama, T.; Imayoshi, R.; Yoshimoto, Y.; Ghorai, S. K.; Jin, M.; Takaya, H.; Norisuye, K.; Sohrin, Y.; Nakamura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 20262-20265.
280. Revues récentes de la réaction d'Ullmann: a) Kunz, K.; Scholz, U. Ganzer, D. *Synlett* **2003**, *15*, 2428-2439. b) Monnier, F.; Taillefer, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 6954-6971. c) Evano, G.; Blanchard, N.; Toumi, M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3054-3131. d) Ley, S. V.; Thomas, A. W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 5400-5449. e) Lin, H.; Sun, D. *Org. Prep. Proc. Int.* **2013**, *45*, 341-394.
281. Améliorations récentes de la réaction: a) Gujadhur, R.; Venkataraman, D.; Kintigh, J. T. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4791-4793. b) Gujadhur, R. K.; Bates, C. G.; Venkataraman, D. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4315-4317.
282. Goodbrand, H. B.; Hu, N.-X. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 670-674.
283. Pour plus de détails mécanistiques: a) Giri, R.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15860-15863. b) Jones, G. O.; Liu, P.; Houk, K. N.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6205-6213. c) Yu, H.-Z.; Jiang, Y.-Y.; Fu, Y.; Liu L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 18078-18091. d) Casitas, A.; Ribas, X. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 2301-2318. e) Yoshikai, N.; Nakamura, E. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 2339-2372. f) Sperotto, E.; van Klink, G. P. M.; van Koten, G.; de Vries, J. G. *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 10338-10351.
284. Pour des revues récentes de la réaction de Buchwald-Hartwig, voir: a) Schlummer, B.; Scholz, U. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1599-1626. b) Surry, D. S.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 6338-6361. c) Noël, T.; Buchwald, S. L. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *40*, 5010-5029. d) Surry, D. S.; Buchwald, S. L. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 27-50.
285. Cet aspect de la réaction, soit la régioselectivité sera discuté en détails au chapitre suivant.
286. a) Yurchenko, O.; Freytag, D.; zur Borg, L.; Zentel, R.; Heinze, J.; Ludwigs, S. *J. Phys. Chem. B* **2012**, *116*, 30-39. b) Moshurchak, L. M.; Buhrmester, C.; Dahn, J. R. *J. Electrochem. Soc.* **2008**, *155*, A129-A131.
287. Hernandez-Perez, A. C.; Collins, S. K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 12696-12700.
288. Lamanna, G.; Faggi, C.; Gasparrini, F.; Ciogli, A.; Villani, C.; Stephens, P. J.; Devlin, F. J.; Menichetti, S. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 5747-5750.
289. Lartia, R.; Allain, C.; Bordeau, G.; Schmidt, F.; Fiorini-Debuisschert, C.; Charra, F.; Teulade-Fichou, M.-P. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1732-1744.
290. Gilchrist, T, L. *Heterocyclic Chemistry*, 1985, Ed.; Pitman publishing LTD, Great Britain; pp 5-30; 239-269.
291. Milcent, R. *Chimie Organique Hétérocyclique*, 2003, Ed.; EDP sciences, France; pp 602-621.
292. a) Bergmann, D.; Hinze, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1996**, *35*, 150-163. b) Pour d'autres échelles d'électronégativité, voir: Pritchard, H. O.; Skinner, H. A. *Chem. Rev.* **1955**, *55*, 745-786.
293. Nguyen, J. D.; D'Amato, E. M.; Narayanam, J. M. R.; Stephenson, C. R. J. *Nature Chem.* **2012**, *4*, 854-859.
294. Un transfert d'hydrure 1,4 ou deux transferts d'hydrures 1,2 sont postulés : Chapman, O. L.; Elan, G. L.; Clardy, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 2918-2928.
295. Pour une étude mécanistique détaillée, voir: a) Föster, E. W.; Grellmann, K. H.; Linschitz, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 3108-3115. c) Fischer, G.; Fischer E.; Grellman, K. H.; Linschitz, H.; Temizer, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 6267-6269. d) Grellman, K.-H.; Kühnle, W.; Weller, H.; Wolff, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6889-6893. e) Görner, H. *J. Phys. Chem. A* **2008**, *112*, 1245-1250.
296. Shizuka, H.; Takayama, Y.; Morita, T.; Matsumoto, S.; Tanaka, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 5987-5992.
297. Carruthers, W. *Chem. Commun.* **1966**, 272.

298. a) Bratt, J.; Suschitzky, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 949-950. b) Bratt, J.; Iddon, B.; Mack, A. G.; Suschitzky, H.; Taylor, J. A.; Wakefield, B. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1980, 648-656.
299. Clark, V. M.; Cox, A.; Herbert, E. J. *J. Chem. Soc. C* **1968**, 831-832.
300. Wells, C. H. *J. Introduction to Molecular Photochemistry* 1972, New York, Halsted Press, John Wiley & Sons inc pp. 9-13.
301. <http://www.luzchem.com/products/lzc-5.php>
302. a) Spangler, C. W.; Jondahl, T. P.; Spangler, B. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 2478-2484. b) Carpenter, B. K. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1877-1884. c) Evanseck, J. D.; Thomas IV, B. W.; Spellmeyer, D. C.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7134-7141. d) Yu, T.-Q.; Fu, Y.; Liu, L.; Guo, Q.-X. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6157-6164.
303. Pour des revues récentes, voir: a) Frontier, A. J.; Collision, C. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 7577-7606. b) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6479-6517. c) Tius, M. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2193-2206.
304. a) Huigsen, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1980**, *19*, 947-973. b) Kaupp, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1980**, *19*, 243-275.
305. Pour un exemple récent, voir: Davies, I. W.; Guner, V. A.; Houk, K. N. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 743-746.
306. Fagnoni, M.; Albin, A. *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 713-721.
307. Pinder, A. R. *Synthesis* **1980**, *6*, 425-452.
308. La présence de l'atome d'iode favorise la conversion intersystème: Barltrop, J. A.; Coyle, J. D. *Excited States In Organic Chemistry*, 1975, Ed.; John Wiley & Sons, Great Britain; pp 64-131.
309. La photodéshalogénéation des bromures et iodures d'aryles implique un état triplet: a) Wagner, P. J.; Sedon, J. H.; Gudmundsdottir, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 746-754. b) Dzvorkin, M.; Yang, S.; Bersohn, R. *J. Chem. Phys.* **1974**, *61*, 4408-4421. c) Freeman, P. K.; Jang, J.-S.; Ramnath, N. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6072-6079.
310. Bunce, N. J.; Bergsma, J. P.; Bergsma, M. D.; De Graaf, W.; Kumar, Y.; Ravanal, L. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3708-3713.
311. Enthaler, S.; Junge, K.; Beller, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 3317-3321.
312. Gopalaiah, K. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 3248-3296.
313. Bolm, C.; Legros, J.; Le Paih, J.; Zani, L. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6217-6254.
314. James, B. R.; Lyons, J. R.; Williamsn, R. J. P. *Biochemistry* **1962**, *1*, 379-385.
315. a) Lee, T. S.; Kolthoff, I. M.; Leussing, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 2348-2352. b) Dickens, J. E.; Basolo, F.; Neumann, H. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1286-1290. c) Margerum, D. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 2728-2733. d) Walden, G. H.; Hammett, L. P.; Chapman, R. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2649-2654.
316. a) Kéki, S.; Magyar, I.; Beck, M. T.; Gáspár, V. *J. Phys. Chem.* **1992**, *96*, 1725-1729. b) Hegedüs, L.; Försterling, H. D.; Onel, L.; Wittmann, M.; Noszticzius, Z. *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 12839-12844. c) Wang, J.; Zhao, J.; Chen, Y.; Gao, Q.; Wang, Y. *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109*, 1374-1381. d) Li, N.; Wang, J. *J. Phys. Chem. A* **2009**, *113*, 6297-6300.
317. Kirgan, R. A.; Rillema, D. P. *J. Phys. Chem. A* **2007**, *111*, 13157-13162.
318. a) Braterman, P. S.; Song, J.-I.; Peacock, R. D. *Inorg. Chem.* **1992**, *31*, 555-559. b) Bouzaid, J.; Schlutz, M.; Lao, Z.; Bartley, J.; Bostrom, T.; McMurtrie, J. *Cryst. Growth Des.* **2012**, *12*, 3906-3916. c) Palmer, R. A.; Piper, T. S. *Inorg. Chem.* **1965**, *5*, 864-878.
319. Neumann, H. M.; Van Meter, F. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 1382-1388.
320. Lednicky, L.A.; Stanbury, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 3098-3101.
321. Irving, H.; Cabell, M. J.; Mellor, D. H. *J. Chem. Soc.* **1953**, 3417-3426.

322. Pour un exemple d'échec dans la synthèse de $[\text{Fe}(\text{dmp})_3]^{2+}$, voir: Onggo, D.; Goodwin, H. A. *Aust. J. Chem.* **1991**, *44*, 1539-1551.
323. Pour des exemples de complexes de fer ayant deux ligands dmp, voir: a) Fox, D. B.; Hall, J. R.; Plowman, R. A. *Aust. J. Chem.* **1962**, *15*, 235-241. b) König, E.; Ritter, G. *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1981**, *43*, 2273-2280.
324. Fiche MSDS Sigma-Aldrich
325. a) Mallat, T.; Baiker, A. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3037-3058. b) Chen, K.; Zhang, P.; Wang, Li, H. *Green Chem.*, **2014**, *16*, 2344-2374. c) Shi, Z.; Zhang, C.; Tang, Jiao, N. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3381-3430.
326. Constable, D. J. C.; Dunn, P. J.; Hayler, J. D.; Humphrey, G. R.; Leazer, J. L., Jr.; Linderman, R. J.; Lorenz, K.; Manley, J.; Pearlman, B. A.; Wells, A.; Zaks, A.; Zhang, T. Y. *Green Chem.* **2007**, *9*, 411-420.
327. Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press: New York, 1998.
328. Caron, S.; Dugger, R. W.; Ruggeri, S. G.; Ragan, J. A.; Ripin, D. H. B. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2943-2989.
329. D'autres sous-produits peuvent provenir du peroxyde d'hydrogène tel que des ions hydroxides et des radicaux HO^\bullet à partir de l'action réductrice de Fe(II). La triphénylamine (**254**) peut être oxydée par le peroxyde d'hydrogène pour former l'oxyde de triphénylamine et de l'eau.
330. Battino, R.; Rettich, T. R.; Tominaga, T. *J. Phys. Chem. Ref. Data* **1983**, *12*, 163-178.
331. a) Harmon, R. E.; Gupta, S. K.; Brown, D. J. *Chem. Rev.* **1973**, *73*, 21-52. b) Wang, D.-S.; Chen, Q.-A.; Lu, S.-M.; Zhou, Y.-G. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 2557-2590. b) Xie, J.-H.; Zhu, S.-F.; Zhou, Q.-L. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1713-1760.
332. a) Punniyamurthy, T.; Velusamy, S.; Iqbal, J. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2329-2363. b) Mallat, T.; Baiker, A. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3037-3058. c) Allen, S. E.; Walvoord, R. R.; Padilla-Salinas, R.; Kozlowski, M. C. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 6234-6458.
333. a) Bailey, P. S. *Chem. Rev.* **1958**, *58*, 925-1010. b) Van Ornum, S. G.; Champeau, R. M.; Pariza, R. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2990-3001.
334. a) Brennfürher, A.; Neumann, H.; Beller, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 4114-4133. b) Wu, X.-F.; Neumann, H.; Beller, M. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 1-35. c) Barnard, C. F. J. *Organometallics* **2008**, *27*, 5402-5422. d) Huang, C.-Y.; Doyle, A. G. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 8153-8198.
335. a) Braunstein, P.; Matt, D.; Nobel, D. *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 747-764. b) Sakakura, T.; Choi, J.-C.; Yasuda, H. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2365-2387. c) Arakawa, H.; Aresta, M.; Armor, J. N.; Barteau, M. A.; Beckman, E. J.; Bell, A. T.; Bercaw, J. E.; Creutz, C.; Dinjus, E.; Dixon, D. A.; Domen, K.; DuBois, D. L.; Eckert, J.; Fujita, E.; Gibson, D. H.; Goddard, W. A.; Goodman, D. W.; Keller, J.; Kubas, G. J.; Kung, H. H.; Lyons, J. E.; Manzer, L. E.; Marks, T. J.; Morokuma, K.; Nicholas, K. M.; Periana, R.; Que, L.; Rostrup-Nielsen, J.; Sachtler, W. M. H.; Schmidt, L. D.; Sen, A.; Somorjai, G. A.; Stair, P. C.; Stults, B. R.; Tumas, W. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 953-996.
336. Irfan, M.; Glasnov, T. N.; Kappe, C. O. *ChemSusChem* **2011**, *4*, 300-316.
337. Irfan, M.; Glasnov, T. N.; Kappe, C. O. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 984-987.
338. Csajagi, C.; Borcsek, B.; Niesz, K.; Kovacs, I.; Szekelyhidi, Z.; Bajko, Z.; Urge, L.; Daevas, F. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1589-1592.
339. O'Brien, M.; Baxendale, I. R.; Ley, S. V. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1596-1598.
340. Polyzos, A.; O'Brien, M.; Petersen, T. P.; Baxendale, I. R.; Ley, S. V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 1190-1198.
341. O'Brien, M.; Taylor, N.; Polyzos, A.; Baxendale, I. R.; Ley, S. V. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 1250-1257.
342. Mercadante, M. A.; Leadbeater, N. E. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 6575-6578.

343. Mercadante, M. A.; Kelly, C. B.; Lee, X.; Leadbeater, N. E. *Org. Proc. Res. Dev.* **2012**, *16*, 1064-1068.
344. Ito, T.; Tanaka, N. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1969**, *42*, 702-709.
345. Arnold, D. R. *Photochemistry: an introduction*, 1974, Ed.; Academic Press, New York; pp 1-32.
346. Foote, C. S. *Acc. Chem. Res.* **1968**, *1*, 104-110.
347. Kearns, D. R. *Chem. Rev.* **1971**, *71*, 395-427.
348. a) Grodkowski, J.; Neta, P.; Schlesener, C. J.; Kochi, J. K. *J. Phys. Chem.* **1985**, *89*, 4373-4378. b) Schmid, R.; Kirchner, K.; Dickert, F. L. *Inorg. Chem.* **1988**, *27*, 1530-1536.
349. Beller, G.; Lente, G.; Fabian, I. *Inorg. Chem.* **2010**, *49*, 3968-3970.
350. Ripper, J. A.; Tiekink, E. R. T.; Scammells, P. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 443-445.
351. Hansch, C.; Leo, A.; Taft, R. W. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 165-195.
352. D'autres paramètres et constantes existent pour quantifier la délocalisation d'électrons σ et π dans les dérivés du benzène: Krygowski, T. M.; Stepien, B. T. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3482-3512.
353. Eliel, E. L. Wilen, S. H. *Stéréochimie des composés organiques* 1996, France, Lavoisier company pp. 708-709.
354. Barltrop, J. A.; Coyle, J. D. *Excited States In Organic Chemistry*, 1975, Ed.; John Wiley & Sons, Great Britain; pp 11-62.
355. a) Bochet, C. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **2002**, *1*, 125-142. b) Pelliccioli, A. P.; Wirz, J. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2002**, *1*, 441-458.
356. Schweitzer, C.; Schmidt, R. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1685-1758.
357. Adam, W.; Kazakov, D. M.; Kazakov, V. P. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3371-3387.
358. Pour plus de détails concernant ce mécanisme: a) Stephenson, L. M.; Grdina, M J. Orfanopoulos *Acc. Chem. Res.* **1980**, *13*, 419-425. b) Frimer, A. A. *Chem. Rev.* **1979**, *79*, 359-367.
359. Pour plus de détails concernant le régiosélectivité de la réaction: Stratakis, M.; Orfanopoulos, M. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1595-1615.
360. D'autres réactions chimiques sont possibles avec divers groupements fonctionnels: Lissi, E. A.; Encinas, M. V.; Lemp, E.; Rubio, M. A. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 699-723.
361. Pour plus d'applications de l'endoperoxyde en synthèse organique: a) Adam, W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1974**, *86*, 683-691. b) Balci, M. *Chem. Rev.* **1981**, *81*, 91-108.
362. Caron, A. C.; Hernandez-Perez, A. C.; Collins, S. K. *Org. Proc. Res. Dev.* ASAP.
363. Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923-2925.
364. Tang, X.; Woodward, S.; Krause, N. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *12*, 2836-2844.
365. Kuang, S.-M.; Cuttell, D. G.; McMillin, D. R.; Fanwick, P. E.; Walton, R. A. *Inorg. Chem.* **2002**, *41*, 3313-3322.
366. (a) Hirai, Y. Uozumi, Y. *Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 1788. (b) Reddy Venkat, C.; Kingston, J. V.; Verkade, J. G. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3407.
367. Kataoka, N.; Shelby, Q.; Stambuli, J. P.; Hartwig, J. F. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5553.
368. Wang, C.; Palsson, L.-O.; Batsanov, A. S.; Bryce, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3789.
369. Lamanna, G.; Faggi, C.; Gasparrini, F.; Ciogli, A.; Villani, C.; Stephens, P. J.; Devlin, F. J.; Menichetti, S. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 5747.
370. Ackermann, L.; Spatz, J. H.; Gschrei, C.J.; Born, R.; Althammer, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 7627.
371. Lundfren, R. J.; Kumankumah, A. S.; Stradiotto, M. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 1983.
372. Girard, S. A.; Hu, X.; Knauber, T.; Zhou, F.; Simon, M.-O.; Deng, G.-J.; Li, C.-J. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5606.
373. Prashad, M.; Mak, X. Y.; Liu, Y.; Repic, O. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1163.

374. (a) Charles, M. D.; Schultz, P.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3965; (b) Rodriguez, S.; Qu, B.; Haddad, N.; Reeves, D. C.; Tang, W.; Lee, H.; Krishnamurthy, D.; Senanayake, C. H. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 533.
375. Smith, C. S.; Branham, C. W.; Marquardt, B. J.; Mann, K. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14079.
376. Zhou, Y.; Verdake, J. G. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 616.
377. Tang, X.; Woodward, S.; Krause, N. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2836.
378. Zhou, Y.; Verdake, J. G. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 616.
379. (a) Chen, Y.-C.; Huang, G.-S.; Hsiao, C.-C.; Chen, S.-A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8549. (b) Zhu, Z.; Moore, J. S. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 116.
380. Nozaki, K.; Takahashi, K.; Nakano, K.; Hiyama, T.; Tang, H.-Z.; Fujiki, M.; Yamaguchi, S.; Tamao, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 4051.
381. Avendaño, C.; Espada, M.; Ocaña, B.; Garcia-Granda, S.; Diaz, M. del R.; Tejerina, B.; Gomez-Beltran, F.; Martinez, A.; Elguero, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1993**, 1547.
382. Lin, J.; Chen, J.; Su, W. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 41.
383. Markgraf, J. H.; Finkelstein, M.; Cort, J. R. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 461.
384. Han, X.; Lu, X. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2381.
385. Nervig, C. S.; Waller, P. J.; Kalayani, D. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4838.
386. Bonini, C.; Funicello, M.; Spagnolo, P. *Synlett* **2006**, *10*, 1574.
387. Yoshinori, H.; Uozumi, Y. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 1103-1105.
388. Reddy, Ch. V.; Kingston, J. V.; Verkade, John G. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3047-3062.
389. Lartia, R.; Allain, C.; Bordeau, G.; Schmidt, F.; Fiorini-Debuisschert, C.; Charra, F.; Teulade-Fichou, M.-P. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1732-1744.
390. Wu, W.; Cheng, C.; Wu, W.; Guo, H.; Ji, S.; Song, P.; Han, K.; Zhao, J.; Zhang, X; Wu, Y.; Du, G. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2010**, *29*, 4683.
391. Kamino, B. A.; Mills, B.; Reali, C.; Gretton, M. J.; Brook, M. A.; Bender, T. P. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1663-1674.
392. Pieters, R. J.; Huc, I.; Rebek, J. *Chem. Eur J.* **1995**, *1*, 183-192.
393. Chakrabarty, S.; Chatterjee, I.; Tebben, L.; Studer, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 2968-2971.
394. Suzuki, K.; Hori, Y.; Kobayashi, T. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 652-656.