

Université de Montréal

Développement et application des photocatalyseurs à base de cuivre en catalyse homogène et enzymatique

Par

Clémentine Minozzi

Université de Montréal, Département de Chimie

Faculté des Arts et des Sciences

Thèse présentée

à la Faculté des études supérieures et postdoctorales en vue de l'obtention en vue de l'obtention du grade de philosophiæ docteur (Ph.D), en chimie

Avril 2023

© Clémentine Minozzi, 2023

Université de Montréal

Département de chimie, Faculté des arts et des sciences

Cette thèse intitulée

Développement et application de photocatalyseurs à base de cuivre en catalyse homogène et enzymatique

Présenté par

Clémentine Minozzi

A été évalué(e) par un jury composé des personnes suivantes

Stephen Hanessian

Président-rapporteur

Shawn K. Collins

Directeur de recherche

William D. Lubell

Membre du jury

Eli Zysman-Colman

Examineur externe

Résumé

Le développement de réactions catalytiques est sans cesse en expansion et s'aligne fortement aux principes de la chimie verte. La photocatalyse est devenue un outil de synthèse omniprésent en synthèse organique. Elle est une alternative de choix pour accéder à de nouvelles réactivités qui ne sont pas accessibles thermiquement. Le choix des photocatalyseurs a une importance primordiale pour obtenir la réactivité désirée et la synthèse de nouveaux photocatalyseurs est essentiel pour la découverte de nouvelles réactivités. La biocatalyse est une alternative sans conteste qui permet d'obtenir des composés énantiopures. Dans cette thèse ces deux types de catalyse seront utilisés pour la conversion d'alcool en halogénure correspondant, pour la formation de cyclophanes chiraux planaires, et pour le développement d'une réaction cinétique dynamique par voie photocatalytique.

Les chapitres 1 et 2 ont pour but d'introduire les concepts de photochimie, photocatalyse, chimie en débit continu et les photocatalyseurs à base de cuivre(I) pour la bonne compréhension des chapitres 4 et 8. Les résultats du premier projet de cette thèse sont présentés dans le chapitre 4 et portent sur le développement d'une réaction de type Appel via un système photocatalytique en chimie en débit continu. En premier lieu il a été criblé une librairie de 50 photocatalyseurs à base de cuivre, le complexe $[\text{Cu}(\text{tmp})(\text{BINAP})]\text{BF}_4$ a été identifié comme le meilleur pour cette transformation. Une dizaine de substrats ont été évalués et les rendements varient de 80 % à 99 % en chimie traditionnelle. L'utilisation de la chimie en débit continu a permis de diminuer le temps de réaction à 4 h (contre 24 h) pour des rendements similaires.

Le deuxième projet de cette thèse porte sur la tentative de synthèse de cyclophanes chiraux planaires (Chapitre 6) et est précédé d'introductions sur les procédés de biocatalyse et les cyclophanes (Chapitre 5). Les résultats présentés dans ce chapitre montrent les efforts sur la synthèse de précurseurs macrocyclique et les tentatives de macrocyclisation pour l'obtention de macrocycles énantiorenrichis. Les versions racémiques de certains composés ont été obtenus avec des rendements compris en 19 et 25 % et a permis de réaliser une étude de variation de température.

Précédé d'une introduction sur le concept des procédés de transfert d'atomes d'hydrogène (Chapitre 7), le chapitre 8 présente les résultats sur le développement d'une résolution cinétique dynamique impliquant un système photocatalytique à base de cuivre(I). Premièrement un criblage de 60 photocatalyseurs a été réalisé et le [Cu(dtbbpy)(DPEPhos)]BF₄ a été identifié comme le meilleur pour un processus de HAT sur un alcool secondaire. Deuxièmement, la combinaison de la photocatalyse et la catalyse enzymatique a permis d'obtenir des esters et des amides hautement énantioenrichis avec des rendements compris entre 62 % et 99% avec des excès énantiomériques allant de 75 % ee à 99 % ee.

Mots-clés : photocatalyse, cuivre, réaction d'Appel, halogénures, chimie en débit continu, atropoisomérisation, biocatalyse, cyclophanes, résolution cinétique dynamique, alcool secondaire

Abstract

The development of catalytic reactions is constantly expanding and aligns with the principles of green chemistry. Photocatalysis has become omnipresent as a synthetic tool in organic chemistry. The choice of photocatalyst is of paramount importance to obtaining desired reactivities and thus the synthesis of new photocatalysts is essential. Biocatalysis is an efficient route to obtain enantiopure compounds. In the thesis, the two types of catalysis will be used for the conversion of alcohols to the corresponding halides, for the formation of planar chiral cyclophanes and for the development of photocatalytic and dynamic kinetic resolution.

Chapters 1 and 2 are intended to introduce the concepts of photochemistry, photocatalysis, continuous flow chemistry and copper(I)-based photocatalysts for the proper understanding of chapters 4 and 8. The results of the first project of the thesis are presented in chapter 4 and focus on the development of a photocatalytic Appel reaction in continuous flow. First, a library of 50 copper-based photocatalysts was screened and the $[\text{Cu}(\text{tmp})(\text{BINAP})]\text{BF}_4$ complex was identified as the best for the transformation. About ten substrates were evaluated and the yields varied from 80 % to 99 % in batch. The use of continuous flow chemistry decreases the reaction time to 4 h (vs 24 h) for similar yields.

The second project of the thesis deals with the attempted synthesis of planar chiral cyclophanes (Chapter 6) and is preceded by introductions to biocatalytic processes and cyclophanes (Chapter 5). The results presented in the chapter describe the efforts toward the synthesis of macrocyclic precursors and the attempts at macrocyclization thereof to obtain enantioenriched macrocycles. The racemic version of some compounds were obtained in 19-25 % yields and variable temperature NMR studies identified racemization barriers.

Preceded by an introduction on the concept of hydrogen atom transfer processes (Chapter 7), chapter 8 presents the results of the development of a dynamic kinetic resolution involving a copper-based photocatalytic system. First, a screening of 60 photocatalysts was performed and $[\text{Cu}(\text{dtbbpy})(\text{DPEPhos})]\text{BF}_4$ was identified as the best for a HAT process on secondary alcohols. Second, the combination of photocatalysis and enzymatic catalysis provided highly

enantioenriched esters and amides in yields between 68 and 99 % with enantiomeric excesses ranging from 75 % ee to 99% ee.

Keywords : photocatalysis, copper, Appel reaction, halide, continuous flow, atropisomerism, biocatalysis, cyclophanes, dynamic kinetic resolution, secondary alcohols.

Table des matières

Résumé.....	3
Abstract.....	5
Table des matières.....	7
Liste des sigles et abréviations.....	24
Remerciements.....	29
Chapitre 1 Introduction aux concepts de catalyse, photochimie, et chimie en flux continu....	33
1.1 Principes de la catalyse.....	33
1.1.1 Généralités.....	33
1.1.2 Catalyse homogène.....	35
1.1.3 Catalyse hétérogène.....	36
1.2 Introduction aux concepts de photochimie et photocatalyse.....	37
1.2.1 Principes de la photochimie.....	37
1.2.2 Principes de la photocatalyse.....	42
1.2.2.1 Généralités.....	42
1.2.2.2 Les photocatalyseurs.....	43
1.2.3 Les mécanismes des réactions en photocatalyse.....	45
1.2.3.1 Les réactions photorédox.....	45
1.2.3.2 Les transferts d'énergie triplet-triplet : TETT.....	49
1.2.3.3 Les transferts couplés d'électron et de proton : PCET.....	51
1.3 Introduction au concept de la chimie en débit continu.....	53
1.3.1 Généralité.....	53
1.3.2 Photocatalyse et chimie en débit continu.....	55

1.4	Conclusion	56
1.5	Références bibliographiques.....	58
Chapitre 2 Les photocatalyseurs à base cuivre en photocatalyse : état de l'art		62
2.1	Généralités	62
2.2	Catalyseurs homoleptiques à base de cuivre.....	63
2.3	Catalyseurs hétéroleptiques à base de cuivre	69
2.3.1	Mécanismes généraux de complexes de cuivre.....	71
2.3.2	Synthèse des photocatalyseurs de cuivre	77
2.4	Précédentes synthèses et applications des complexes de cuivre dans le groupe Collins 79	
2.4.1	Synthèse et caractérisation d'une librairie de complexes de cuivre	79
2.4.2	Applications des complexes de cuivre dans des transformations photocatalytiques 80	
2.5	Conclusion	84
2.6	Références bibliographiques.....	86
Chapitre 3 Généralités sur la réaction d'Appel.....		90
3.1	Généralités	90
3.2	Réaction de type Appel photocatalytique	92
3.3	Mise en contexte et buts de projet du Chapitre 4.....	94
3.4	Références bibliographiques.....	96
Chapitre 4 Photocatalytic Appel Reaction Enabled by Copper-Based Complexes in Continuous Flow		97
4.1	Abstract	97
4.2	Introduction.....	98
4.3	Results and discussions	99

4.4	Conclusion	106
4.5	References.....	108
Chapitre 5 Introductions aux concepts de procédés de biocatalyse et généralité sur les cyclophanes 110		
5.1	Biocatalyse.....	110
5.1.1	Généralités	110
5.1.2	Introduction au concept de catalyse enzymatique.....	111
5.1.3	Les lipases.....	113
5.2	Résolution cinétique dynamique	118
5.2.1	Introduction du concept.....	118
5.2.2	Méthodes de DKR chimioenzymatique développées en synthèse organique	119
5.2.3	Méthode de DKR non-enzymatique développées en synthèse organique	124
5.3	Cyclophanes	125
5.3.1	Généralités	125
5.3.2	Méthodes de synthèse des cyclophanes	127
5.3.3	Introduction au concept d'atropoisomérisme.....	129
5.3.3.1	Méthode de synthèse pour introduire une chiralité planaire avec un auxiliaire 131	
5.3.3.2	Méthode de synthèse pour introduire une chiralité planaire avec un catalyseur 132	
5.4	Utilisation de la biocatalyse pour former des cyclophanes planaires chiraux.....	133
5.5	Mise en contexte et buts de projets de projet du chapitre 6	135
5.6	Références bibliographiques.....	139
Chapitre 6 Développement et tentative de synthèse de macrolactones et macrolactames ayant une chiralité planaire		
		143

6.1	Travaux effectués sur la synthèse de macrolactames avec une chiralité planaire.....	143
6.1.1	Tentative de synthèse de cyclophanes énantiorenrichis	144
6.1.1.1	Synthèse du précurseur benzylique.....	144
6.1.1.2	Tentative de synthèse de cyclophanes plans chiraux : lactonisation énantiorenrichie	145
6.1.1.3	Utilisation d'un organocatalyseur de type DMAP pour la synthèse de cyclophanes.....	146
6.1.1.4	Évaluation des substrats diols étendus pour la macrocyclisation : groupement hydroxyles en position γ	149
6.2	Travaux effectués sur la synthèse de macrolactames avec une chiralité planaire.....	154
6.2.1	Tentative de synthèse de cyclophanes plans chiraux : lactamisation énantiorenrichie	155
6.2.1.1	Synthèse des précurseurs	159
6.2.1.1.1	Les diacides.....	159
6.2.1.1.2	Les diesters	161
6.2.1.2	Évaluation de l'enzyme CALB dans des réactions de macrocyclisations.....	162
6.2.2	Synthèse des macrocycles racémiques.....	169
6.3	Conclusion	172
6.4	Références bibliographiques.....	173
Chapitre 7 Introduction aux concepts de procédés de transfert d'atome d'hydrogène et radicaux thiyles.....		175
7.1	Généralités	175
7.2	Racémisation d'alcools secondaires par un procédé HAT	178
7.2.1	Processus HAT thermique via la formation d'un radical thiyle.....	179
7.2.2	Processus HAT photocatalytique via la formation d'un radical thiyle	181

7.3	Mise en contexte et buts de projets du chapitre 8.....	183
7.4	Références bibliographiques.....	186
Chapitre 8 Chimioenzymatique Dynamic Kinitic Resolution of Secondary Alcohols Employing Copper-Based Photocatalysts		189
8.1	Abstract	190
8.2	Introduction.....	190
8.3	Results and discussions	192
8.4	Conclusion	200
8.5	References.....	201
Chapitre 9 Conclusions et perspectives		206
9.1	Réaction photocatalytique de type Appel réalisée en chimie en débit continu avec des photocatalyseurs à base de cuivre	206
9.1.1	Conclusions.....	206
9.1.2	Perspectives	207
9.2	Développement et tentative de synthèse de macrolactones et macrolactames ayant une chiralité planaire	208
9.2.1	Conclusions.....	208
9.2.2	Perspectives	209
9.3	Résolution cinétique dynamique chimioenzymatique d'alcool secondaire via une photocatalyse à base de complexe de cuivre(I).....	210
9.3.1	Conclusion	210
9.3.2	Perspectives	211
9.4	Références bibliographiques.....	213
Annexe 1 – Supporting information of Chapter 4.....		214
Annexe 2 – Supporting information of Chapter 6.....		223

Annexe 3 – Supporting information of Chapter 8.....254

Liste des tableaux

Tableau 4-1 : Photocatalytic conversion of alcohols to bromides in batch	103
Tableau 4-2 : Photocatalytic conversion of alcohol 4.1 to bromide 4.2 in continuous flow.....	104
Tableau 4-3 : Photocatalytic conversion of alcohols to bromides in continuous flow	105
Tableau 5-1 : Avantages et inconvénients des biocatalyseurs	111
Tableau 6-1 : Évaluation de la concentration sur la réaction de macrocyclisation enzymatique du macrocycle 6.5	146
Tableau 6-2 : Sélection de macrocyclisation pour former le cyclophane chiral planaire 6.5 en utilisant un catalyseur dérivé du DMAP et l'ester 6.13	148
Tableau 6-3 : Sélection de macrocyclisation pour former le cyclophane chiral planaire 6.5 en utilisant un catalyseur dérivé du DMAP et l'ester 6.14	149
Tableau 6-4 : Tentative de macrocyclisation énantiosélective avec le précurseur « étendu » 6.17	152
Tableau 6-5 : Évaluation de différentes enzymes pour la formation du macrocycle désiré 6.21	153
Tableau 6-6 : Sélection de tentative de macrocyclisation avec le précurseur 6.35 et 6.36	163
Tableau 6-7 : Tentative de macrocyclisation avec le précurseur 6.36 en présence de la lipase Amano LS.....	164
Tableau 6-8 : Tentative de lactamisation atroposélective de 6.49 et 6.50	166
Tableau 8-1 : Photochemical DKR of secondary alcohols and amines employing the Cu(dtbbpy)(DPEPhos)BF ₄ catalyst. ^a	199
Table A1.1 : Tabular data for the catalytic Appel reaction.....	214
Table A3.1 : Evaluating heteroleptic copper complexes of the photochemical racemization of secondary alcohol 1	266
Table A3.2 : Evaluating the effect of light and copper in the racemization.....	267
Table A3.3 : Evaluating heteroleptic copper complexes of the photochemical racemization of secondary alcohol 1 with shortened reaction times (3 h).....	267
Table A3.4 : Evaluating heteroleptic copper complexes of the photochemical racemization of secondary alcohols.....	268

Table A3.5 : Evaluating other catalyst in the racemization process.....	268
Table A3.6 : Evaluation of bases.....	269
Table A3.7 : Optimization of DRK reaction.....	299
Table A3.8: Tabular data for the UV spectra of the five best copper complexes.....	300
Table A3.9 : Tabular data for the emission spectra of the five best copper complexes.....	302
Table A3.10: Tabular data for the lifetime spectra of the five best copper complexes.....	304
Table A3.11 : Excited State Emission Quenching with DABCO.....	306
Table A3.12 : Excited State Emission Quenching with (Ph ₃ SiS) ₂	307
Table A3.13 : Excited State Emission Quenching with 4-phenylbutan-2-ol.....	308

Liste des figures

Figure 1.1 : Représentation d'un cycle catalytique type pour une réaction chimique catalysée .	34
Figure 1.2 : Diagramme d'énergie potentielle entre une réaction catalysée et non catalysée	35
Figure 1.3 : Représentation simplifié du cycle catalytique proposé pour une réaction de Heck..	36
Figure 1.4 : Représentation schématique d'une réaction d'hydrogénation en catalyse hétérogène	37
Figure 1.5 : a) Diagramme des orbitales moléculaires d'une molécule organique à l'état fondamental A, b) à l'état excité A*	38
Figure 1.6 : Processus primaires de désactivation d'une molécule à l'état excité A*	39
Figure 1.7 : Diagramme de Jablonski illustrant les différents processus de désactivation d'une molécule dans son état excité.....	40
Figure 1.8 : Spectre électromagnétique	40
Figure 1.9 : a) lampe à mercure dans un puit d'immersion. Bas : b) ampoules CFL irradiant un milieu réactionnel (image copiée de Hernandez_Augusto_Thèse_2014). c) DELs bleu (450 nm) et mauve (390 nm) irradiant un milieu réactionnel. d) Montage des quatre lampes KESSIL® (450 mn)	42
Figure 1.10 : Sélection de photosensibilisateurs organiques utilisés en photocatalyse	43
Figure 1.11 : a) Exemples de photocatalyseurs de ruthénium et iridium. b) Exemples de photocatalyseurs à base de cuivre	45
Figure 1.12 : Cycle de désactivation réductrice et de désactivation oxydante du complexe $*[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$	46
Figure 1.13 : Mécanisme de transfert d'énergie du $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$	49
Figure 1.14 : Approche MS-PCET de la dissociation des liaisons	51
Figure 1.15 : Avantage cinétique du mécanisme PCET concerté contrairement au mécanisme séquentiel.....	51
Figure 1.16 : Mécanisme de PCET réducteur (haut) et oxydant (bas)	52
Figure 1.17 : Schéma général d'un montage de chimie en débit continu	55
Figure 2.1 : a) Schéma général photophysique des complexes du cuivre tétracoordiné : absorbance (abs), fluorescence (fl), phosphorescence (ph), désactivation non-radiative (DNR),	

pseudo-Jahn-Teller (PJT). b) Représentation schématique de la distorsion pseudo-Jahn-Teller des complexes de cuivre excités.....	64
Figure 2.2 : Sélection de structures de complexes homoleptiques illustrant l'influence des substituants sur les ligands de type phénanthroline sur les propriétés photophysiques du complexe. (λ_{abs} = absorbance maximale, λ_{em} = emission maximale, τ = temps de demi-vie de l'état excité).....	66
Figure 2.3 : Représentation schématique de l'équilibre se produisant entre un complexe hétéroleptique et ses espèces homoleptiques correspondantes.....	70
Figure 2.4 : Sélection de structure de complexes hétéroleptiques illustrant l'influence des ligands sur les propriétés de temps de vie excité	71
Figure 2.5 : Mécanismes généraux photorédox des complexes de cuivre(I)	72
Figure 2.6 : Librairie non-exhaustive de photocatalyseurs à base cuivre(I) synthétisés dans le groupe Collins.....	80
Figure 3.1 : Réaction traditionnelle d'Appel et le mécanisme associé.....	91
Figure 3.2 : Réaction d'Appel catalysée développée par Denton.....	92
Figure 4.1 : Alcohol→bromide functional group transformations	99
Figure 4.2 : Ligands used in the library generation of heteroleptic copper(I)-based complexes for photocatalysis.	100
Figure 4.3 : Evaluation of the library of copper-based complexes in photocatalytic alcohol→bromide conversion. Reactions irradiated with 394 nm light (pink) or 450 nm (blue). Front entries without an indicated phosphine ligand pertain to homoleptic $Cu(diimine)_2BF_4$ complexes and are colored in lighter blue. Entries without a color indicate reactions which could not be performed due to solubility or overoxidation of the complex.....	102
Figure 4.4 : Experimental set-up for the photocatalytic conversion of alcohols to bromides. PFA tubing is wrapped around purple LEDs (394 nm) and fans are placed underneath reactors to maintain cooling.....	105
Figure 5.1 : Représentation schématique des forces de liaison au sein d'une structure protéique	112

Figure 5.2 : Diagramme énergétique de la réaction catalysée par rapport à la réaction non catalysée.....	113
Figure 5.3 : Structure tridimensionnelle en représentation cartoon de CALB native (PDB entry 5A71). Le feuillet β est en mauve, les hélices α est en bleu, et les boucles en couleur chair	114
Figure 5.4 : Représentation tridimensionnelle du site actif de CALB avec ses résidus impliqués sous forme de bâtonnet (PDB entry 5A71). Figure copier de Gagon_Christina_Mémoire_2019	115
Figure 5.5 : Mécanisme réactionnel de transestérification au sein du site actif de CALB	116
Figure 5.6 : a) Structure cristalline de la lipase Candida Antartica B (PDB entry 5A71) en représentation sphère, le site actif est en orange et la différenciation des poches de liaison large et médium. b) Règles de Kazlaukas pour un alcool secondaire avec des groupements différenciables : M =moyen et L= large.....	117
Figure 5.7 : Représentation schématique d'une résolution cinétique dynamique d'un alcool secondaire par un système enzyme-métal	119
Figure 5.8 : Schéma représentatif du mécanisme de dimérisation du catalyseur de Shvo et l'équilibre rédox associé au monomère activé	122
Figure 5.9 : Équilibre réactionnel pour la formation du complexe monomérique activé par une base	123
Figure 5.10 : Structures générales fréquentes des cyclophanes	126
Figure 5.11 : Motifs de macrocycles planaires chiraux contenus dans les produits naturel et pharmaceutiques (motif cyclophane en rose)	127
Figure 5.12 : Première synthèse du [2,2]paracyclophane	127
Figure 5.13 : Atropoisomères de l'acide 6,6-dinitro-2,2-diphénique	129
Figure 5.14 : Descriptions stéréochimiques pour les cyclophanes.....	130
Figure 5.15 : Analyse rétrosynthétique pour la synthèse de macrocycles	133
Figure 5.16 : Conception du projet pour la synthèse de cyclophanes chiraux planaires	134
Figure 5.17 : Synthèse biocatalytique des cyclophanes planaires chiraux.....	135
Figure 5.18 : Haut : Représentation schématique du macrocycle type synthétiser dans les conditions des précédents travaux. Bas : variations pouvant être apportées pour la synthèse de nouveaux cyclophanes	136

Figure 5.19 : Macrocyclisation proposée avec un précurseur benzylique	137
Figure 5.20 : Macrocyclisation proposée avec un précurseur étendu	137
Figure 5.21 : Macrocyclisation proposée avec un précurseur diamine.....	137
Figure 5.22 : Macrocyclisation proposée avec un précurseur diacide ou diester	138
Figure 6.1 : Analyse rétrosynthétique du précurseur homobenzylique (a) et du précurseur benzylique (b).....	144
Figure 6.2 : a) Précurseur benzylique. b) Précurseur homobenzylique. c) Précurseur « étendu »	150
Figure 6.3 : Analyse rétrosynthétique envisagée pour la synthèse de macrolactames	155
Figure 6.4 : Analyse rétrosynthétique pour la synthèse diamine 6.24 pour l'amidation macrocyclique	156
Figure 6.5 : Nouvelle analyse rétrosynthétique envisagée pour la synthèse atroposélective de macrolactames	158
Figure 6.6 : Précurseurs macrocycliques sous leur forme diester	161
Figure 6.7 : Représentation schématique a) des cyclophanes précédemment publié et b) des nouveaux cyclophanes désirés.....	169
Figure 6.8 : Expérience RMN de température variable du macrocycle 6.53	171
Figure 7.1 : Clivage homolytique d'une liaison C-H via un transfert d'atome d'hydrogène (où X est un abstracteur d'hydrogène)	176
Figure 7.2 : Énergie de dissociation de liaison (kcal.mol ⁻¹) de la liaison C-H (en vert) de composés sélectionnés.....	176
Figure 7.3 : Sélection d'abstracteurs d'hydrogènes utilisés dans des processus de HAT	177
Figure 7.4 : Énergie de dissociation de liaison (kcal.mol ⁻¹) d'une sélection de thiols alkyles et aromatiques	178
Figure 7.5 : Sélection d'exemples pour la génération de radicaux thiyles	179
Figure 7.6 : Mécanisme généraux pour a) racémisation du (<i>R</i>)-acétate tétrahydrofurfuryl et b) épimérisation de diols 1,2 via des radicaux thiyles générés thermiquement.....	180
Figure 8.1 : A timeline of thiyl radical-promoted HAT/isomerisation toward photocatalytic chemoenzymatic dynamic kinetic resolution	192

Figure 8.2 : Optimization of a heteroleptic copper complex for racemization of secondary alcohols	194
Figure 8.3 : Optimization of the disulfide for the photocatalytic racemization of secondary alcohols.....	195
Figure 8.4 : A proposed mechanism: a) possible catalytic cycles, b) catalyst photophysical data, c) optimization of resulting dynamic kinetic resolution of secondary alcohols, and d) Stern-Volmer plots for the racemization reaction.....	197
Figure 9.1 : Synthèse d'azotures par voie photocatalytique utilisant un complexe de cuivre(I)	207
Figure 9.2 : Tentatives de macrocyclisation pour l'obtention de cyclophanes chiraux planaire avec a) un diol ou c) un diacide et b) tentative du précurseur diamine	209
Figure 9.3 : a) synthèse de Curtius envisagée pour l'obtention de diamine protégée, b) synthèse du diamine 9.11	210
Figure 9.4 : Incorporation de deutérium via un procédé HAT avec un complexe de cuivre	212
Figure A3.1 : Homemade photoreactor used for the photochemical HAT.....	264
Figure A3.2 : Set up using Kessil® lamps for DKR reactions: top) set up for substrate scope. Bottom) set up for gram scale (using 2 fans).....	264
Figure A3.3 : UV-visible absorption spectrum of new Cu(NN)(PP)BF ₄ complexes recorded at ambient temperature in CH ₂ Cl ₂ (5.0 · 10 ⁻⁴ M).....	299
Figure A3.4 : Emission spectrum of Cu(dtbbpy)(DPEPhos)BF ₄ excited at 390 nm, recorded at ambient temperature in CH ₂ Cl ₂ (5.10 ⁻⁴ M).....	300
Figure A3.5 : Emission spectrum of Cu(bphen)(DPEPhos)BF ₄ excited at 385 nm, recorded at ambient temperature in CH ₂ Cl ₂ (5.10 ⁻⁴ M).....	301
Figure A3.6 : Emission spectrum of Cu(dpa)(DPEPhos)BF ₄ excited at 350 nm, recorded at ambient temperature in CH ₂ Cl ₂ (5.10 ⁻⁴ M).....	301
Figure A3.7 : Lifetime measurement of Cu(dtbbpy)(DPEPhos)BF ₄ excited at 405 nm, recorded at ambient temperature in degassed CH ₂ Cl ₂ (1.25·10 ⁻⁴ M).....	302
Figure A3.8 : Lifetime measurement of Cu(dpa)(DPEPhos)BF ₄ excited at 405 nm, recorded at ambient temperature in degassed CH ₂ Cl ₂ (1.25·10 ⁻⁴ M).....	303
Figure A3.9 : Lifetime measurement of Cu(bphen)(DPEPhos)BF ₄ excited at 405 nm, recorded at ambient temperature in degassed CH ₂ Cl ₂ (1.25·10 ⁻⁴ M).....	303

Figure A3.10 : Emission spectra of Cu(dtbbpy)(DPEPhos)BF₄ with various concentrations of DABCO, excited at 390 nm recorded at ambient temperature in CH₂Cl₂ (1 x10⁻⁴ M).....305

Figure A3.11 : Stern-Volmer plot of Cu(dtbbpy)(DPEPhos)BF₄ with DABCO.....305

Figure A3.12 : Emission spectra of Cu(dtbbpy)(DPEPhos)BF₄ with various concentrations of (Ph₃SiS)₂, excited at 390 nm recorded at ambient temperature in dichloromethane (1x10⁻⁴M).....306

Figure A3.13 : Stern-Volmer plot of Cu(dtbbpy)(DPEPhos)BF₄ with (Ph₃SiS)₂.....307

Figure A3.14 : Emission spectra of Cu(dtbbpy)(DPEPhos)BF₄ with various concentrations of 4-phenylbutan-2-ol, excited at 390 nm recorded at ambient temperature in dichloromethane (1x10⁻⁴M).....308

Figure A3.15 : Stern-Volmer plot of Cu(dtbbpy)(DPEPhos)BF₄ with 4-phenylbutan-2-ol.....308

Figure A3.16 : Cyclic voltammogram of Cu(dtbbpy)(DPEPhos)BF₄ in MeCN (1 mM) using TBAPF₆ (100 mM) as supporting electrolyte at a scan rate of 50 mV·s⁻¹.....309

Figure A3.17 : Cyclic voltammogram of (Ph₃SiS)₂ in MeCN (1 mM) using TBAPF₆ (100 mM) as supporting electrolyte at a scan rate of 50 mV·s⁻¹.....301

Liste des schémas

Schéma 1.1 : Alkylation asymétrique de l'aldéhyde 1.12 développée par MacMillan	47
Schéma 1.2 : Addition radicalaire intramoléculaire sur un indole par un processus photorédox	49
Schéma 1.3 : Formation de pyrrole via un processus de photodécomposition d'azoture par TTET développé par Yoon	50
Schéma 1.4 : Carboamidation photocatalytique d'alcènes par MS-PCET	53
Schéma 1.5 : Synthèse du dérivé carbazole 1.43 en chimie en débit continu multi-étapes.....	56
Schéma 2.1 : Dimérisation du bromure de 4-nitrobenzyl photocatalysée par le complexe [Cu(dap) ₂]Cl	67
Schéma 2.2 : Alkylation photocatalytique de l'α-halo-cétone 2.6 en présence de [Cu(dap) ₂]Cl...	68
Schéma 2.3 : Alkylation phototocatalytique du sel de diaryliodonium 2.10 avec un arylsulfone 2.11 en présence du complexe homoleptique de cuivre [Cu(dpp) ₂]PF ₆	69
Schéma 2.4 : Électrocyclisation photorédox à base de cuivre pour la formation de [5]héliènes	74
Schéma 2.5 : Formation de carbazoles photocatalytique en chimie en débit continu	75
Schéma 2.6 : Déhalogénération d'halogénure d'aryle photocatalytique en présence d'un complexe hétéroleptique	76
Schéma 2.7 : Synthèse de dihydropyrroles photocatalytique avec un complexe hétéroleptique de cuivre	77
Schéma 2.8 : Synthèse du complexe [Cu(dmp)(DPEPhos)]BF ₄	78
Schéma 2.9 : Réactions photocatalytique a) fragmentation décarboxylative de dérivé phthalimides, b) activation homolytique de cétone, c) décomposition d'azoture de vinyle	82
Schéma 2.10 : Couplage réducteur de type pinacol utilisant un catalyseur bifonctionnel à base de cuivre	83
Schéma 2.11 : Isomérisation d'alcène E → Z photocatalytique à base de cuivre	84
Schéma 3.1 : Conversion d'alcool en dérivés halogénés via un procédé photocatalytique développé par Stephenson	93
Schéma 3.2 : Conversion d'alcool en dérivés iodés par voie photochimique	94
Schéma 4.1 : Copper-based photocatalysis for photocatalytic synthesis of an anhydride.....	106
Schéma 5.1 : Exemple d'hydrogénation catalysé au ruthénium	119

Schéma 5.2 : Exemple d'un système Rhodium-Lipase pour la résolution cinétique dynamique d'un alcool secondaire.....	120
Schéma 5.3 : Exemple d'un système ruthénium-lipase pour la résolution cinétique dynamique d'un alcool secondaire	121
Schéma 5.4 : Exemple d'un système monomérique ruthénium lipase activé par une base pour la résolution cinétique dynamique d'alcool secondaire.....	123
Schéma 5.5 : Exemple d'une résolution cinétique dynamique utilisant un système monomérique du Ruthénium et un catalyseur chiral DMAP	124
Schéma 5.6 : Exemple d'une résolution cinétique dynamique utilisant un système monomérique du Ruthénium et un catalyseur Hyper BTM.....	125
Schéma 5.7 : Synthèse du noyau [12]paracyclophane C via RCM.....	128
Schéma 5.8 : Cycloaddition de cétènes pour la synthèse de cyclophanes.....	129
Schéma 5.9 : Synthèse atroposélective d'un paracyclophane via métathèse ène-yne	131
Schéma 5.10 : Synthèse atroposélective de cyclophane carba[10]-[12]paracyclophanes via cycloaddition [2+2+2] catalysée au rhodium.....	132
Schéma 5.11 : Cyclophane planaire chiral synthétisé dans des conditions enzymatiques optimisées	134
Schéma 6.1 : Synthèse du précurseur benzylique 6.3	145
Schéma 6.2 : Synthèse du catalyseur chiral dérivé du DMAP 6.6	147
Schéma 6.3 : Réaction d'estérification de Steglich des précurseurs 6.13 et 6.14	147
Schéma 6.4 : Évaluation du précurseur « étendu » 6.18 dans une macrocyclisation enzymatique	151
Schéma 6.5 : Synthèse du diol « étendu » dibromé 6.17	151
Schéma 6.6 : Macrocyclisation pour former le cyclophane 6.21 en présence du catalyseur de DMAP chiral 6.6	154
Schéma 6.7 : Évaluation de l'enzyme dans une réaction intermoléculaire pour la synthèse de 6.23	155
Schéma 6.8 : Tentative de synthèse du précurseur diamine 6.24 par la voie de synthèse 1	157
Schéma 6.9 : Tentative de synthèse du précurseur diamine 6.24 par la voie de synthèse 2	158

Schéma 6.10 : Test intermoléculaire pour la synthèse de 6.30 . a) en présence de CALB. b) en l'absence de CALB	159
Schéma 6.11 : Synthèse du précurseur macrocyclique 6.35	160
Schéma 6.12 : Couplage de Suzuki et réaction de saponification pour l'obtention du précurseur macrocyclique 6.39	160
Schéma 6.13 : Réaction d'estérification pour obtenir les précurseurs 6.40 et 6.41	162
Schéma 6.14 : Tentative de macrocyclisation du macrocycle 6.50 en présence différentes enzymes.....	167
Schéma 6.15 : Tentative de macrocyclisation enzymatique entre le diester 6.41 et l'heptadiol 6.52	168
Schéma 6.16 : Synthèse des macrocycles 6.49 , 6.50 et 6.53 dans leur version racémique ..	170
Schéma 7.1 : Racémisation d'amine aliphatique non activée par un radical thiyle.....	181
Schéma 7.2 : Résolution cinétique dynamique thermique d'amine aliphatique via une HAT par un radical thiyle	181
Schéma 7.3 : Épimérisation de cis-1,2-diol vers trans-1,2-diol par voie photocatalytique et la génération d'un radical thiyle	182
Schéma 7.4 : Processus de DKR enzymatique et photocatalytique pour la synthèse d'amides énantiopures impliquant la formation d'un radical thiyle.....	183
Scheme 8.1 : Gram scale synthesis via DKR.....	200
Schéma 9.1 : a) Conversion de l'alcool 9.1 en l'halogène correspondant 9.2 via une réaction de type Appel, b) Conditions réactionnelles adaptées en chimie en débit continu.....	207
Schéma 9.2 : a) Racémisation d'alcool secondaire par voie photocatalytique, b) DKR photo-et biocatalytique développé pour l'obtention d'esters hautement énantiorenrichis	211
Schéma 9.3 : Fonctionnalisation direct en α de trialkyleamine via un processus HAT en présence de complexes de cuivre.....	212

Liste des sigles et abréviations

4CzIPN	2,4,5,6-Tétra(9 <i>H</i> -carbazol-9-yl)isophthalonitrile
α	Alpha
β	Bêta
Δ	Chauffé à reflux
ΔG	Énergie libre de Gibbs
δ	Déplacement chimique
ϵ	Coefficient d'absorption molaire
λ_{\max}	Longueur d'onde d'absorbance maximale
μg	Microgramme
μL	Microlitre
ν	Fréquence
π	Pi
ω	Omega
Å	Angström
A	Absorption/Absorbance
Ac	Acétyle
aq	Aqueux
atm	Atmosphère (pression)
BPR	Régulateur de pression (<i>Back pressure regulator</i>)
bpy	2,2'-Bipyridine
Boc	<i>tert</i> -Butoxycarbonyle
br	large
Bu	Butyle
°C	Degré celsius
CCM	Chromatographie sur couche mince
CFL	Ampoule fluocompacte
CI	Conversion interne
CIS	Croisement intersystème
cm	Centimètre
Cy	Cyclohexyle
Cz	Carbazole
d	Doublet
dr	Ratio diastéréoisomérique
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octane
DCE	1,2-Dichloroéthane

DCC	N,N'-Dicyclohexylcarbodiimide
DCM	Dichlorométhane
DEL/LED	Diode Électroluminescente
DI	Diamètre interne
DIPEA	N,N-Diisopropyléthylamine
DMAP	4-Diméthylaminopyridine
dme	1,2-diméthoxyétane
DMF	N,N-Diméthylformamide
DMS	Diméthylsulfate
DMSO	Diméthylsulfoxyde
dppp	1,3-Bis(diphénylphosphino)propane
dtbbpy	4,4'-Di- <i>tert</i> -butyl-2,2'-dipyridyle
ee	Excès énantiomérique
<i>E</i>	Entgegen (opposé)
ET	Transfert d'électron
Et	Éthyle
Équiv.	Équivalents
ESI	Spectrométrie de masse par électronébulisation
F	Fluorescence
FEP	Polymère éthylène propylène fluoré
g	Gramme
GC-MS	Chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse
GC-FID	Chromatographie en phase gazeuse couplée à un détecteur à ionisation de flamme
h	Heure
<i>h</i>	Constante de Planck
HOMO	Plus haute orbitale moléculaire occupée
HPLC	Chromatographie liquide à haute pression
HRMS	Spectrométrie de masse haute résolution
HWE	Oléfination de Horner-Wadsworth-Emmons
Hz	Hertz
Inter	Intermoléculaire
Intra	Intramoléculaire
IR	Spectroscopie infrarouge
<i>i</i> -Pr	Isopropyle
<i>J</i>	Constante de couplage
j	jours
k	Constante de vitesse
kg	Kilogramme

L	Litre
LUMO	Plus basse orbitale moléculaire vacante
m/z	Masse sur charge
m	Multiplet
m	mètre
M	Molaire
-	
Me	Méthyl
Mes	2,4,6-Triméthylphényle
mg	Milligramme
MHz	Mégahertz
min	Minute
mL	Millilitre
mm	Milimètre
mM	Millimolaire
mmol	Millimole
MNA	Acide mercaptonicotinique
mol	Mole
MS	Spectrométrie de masse
MS	Tamis moléculaire
<i>n</i>	Néo
ng	Nanogramme
nm	Nanomètre
nM	Nanomolaire
<i>o</i>	ortho
<i>p</i>	para
P	Phosphorescence
PCat	Photocatalyseur
PCET	Transfert couplé électron-proton
PFA	Polymère polyfluoroalkoxy
PFR	Réacteur standard en flux continu (<i>plug-flow reactor</i>)
Ph	Phényle
pKa	Constante de dissociation d'acide sur échelle logarithmique
ppm	Partie par million
ppyH	2-phénylpyridine
ppy	2-phénylpyridinato
psi	Livre-force par pouce carré
PT	Transfert de proton

q	Quadruplet
réf.	Référence
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
r. t.	Température ambiante (<i>room temperature</i>)
s	Singulet
s	Seconde
S ₀	État fondamental singulet
SET	Transfert d'électron
S _N 2	Substitution Nucléophile bimoléculaire
<i>t</i>	<i>tert</i>
t	Triplet
T	Transmittance
T ₁	État triplet
t.a.	Température ambiante
TBS	<i>tert</i> -Butyldiméthylsilyle
TBDPS	<i>tert</i> -Butyldiphénylsilyle
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -Butyle
temp	Température
TES	Triéthylsilyle
TFA	Acide Trifluoroacétique
THF	Tétrahydrofurane
TIPS	Triisopropylsilyl
TLC	Chromatographie sur couche mince
t _{res}	Temps de résidence
TTET	Transfert d'énergie triplet-triplet
UICPA	Union Internationale de Chimie Pure et Appliquée
UV	Ultraviolet
v	Vitesse
Vis	Visible
W	Watt
Y	Rendement
Z	Zusammen (ensemble)

À toute ma famille et à toi mon amour

Remerciements

Pour débiter, j'aimerais remercier mon directeur de recherche le Prof. Shawn Collins. Shawn, tout a commencé quand tu m'as accepté en stage. J'aimerais te dire merci pour cette opportunité que tu m'as donnée. Il m'a fallu seulement quelque mois pour réaliser que je voulais continuer mes études à Montréal. Après ce stage tu as su me faire confiance et me donner une place dans le groupe d'abord pour effectuer une maîtrise et ensuite pour continuer en thèse. Encore une fois merci, pour cette confiance, cet apprentissage que tu as su me donner tout au long de ces années et cette patience à me supporter et guider pendant 7 ans. Ton implication dans les projets est omniprésente que ce soit en présentiel, lorsque tu rentrais dans le lab pour feuilleter nos cahiers de lab, ou par courriel (même les dimanches après-midi). Même si certains projets n'ont pas fonctionné tu as su rebondir et resté positif avec ton fameux « Keep going !! » Et enfin merci pour la rapidité (impressionnante) à laquelle tu as corrigé mes chapitres.

Avant de continuer, j'aimerais prendre le temps de remercier mon comité de thèse, les Prof Stephen Hanessian et Prof. William Lubell qui ont suivi mon parcours tout au long de ces années de doctorat et qui vont prendre le temps d'évaluer et corriger cette thèse. Merci également au Prof. Eli Zysman-Colman qui a accepté d'être l'évaluatrice externe de cette thèse.

Bon bon bon, par où commencer... Commençons par les membres du groupe Collins., que ce soit les plus anciens ou les plus jeunes. Les plus anciens, Ann-4 que j'ai pu côtoyer pendant mon stage, merci pour tous tes tips au lab, ta bonne humeur et toutes tes histoires/péripéties racontées aux lunchs. Tito, sans toi je n'aurais probablement pas osé demander à Shawn de poursuivre dans le groupe, merci pour ça. Merci pour tous ces conseils au lab, le cahier de réactions secrets, et surtout merci pour avoir laissé une mine d'or (ou plutôt une mine de cuivre) sur les projets du cuivre que l'on a pu poursuivre après ton départ. Merci aussi pour tous ces moments passé hors du lab (à savoir au bar haha). Merci à Mylène, Mad Dog et Mike qui m'ont chacun apporté des connaissances dans le lab. Jeff, mon superviseur, mon père chimique. Merci Jeff pour d'abord m'avoir supporté en tant que stagiaire, tu as su me transmettre ta rigueur et ton envie de réussir

au lab. Tu es un superviseur exigeant mais un ami en or. Je suis vraiment heureuse qu'on ait pu travailler ensemble et avoir des papiers ensemble (team working !). Merci pour tous ces moments passé hors du lab, entre les « nerd fest » les Mc Carold ou les soirées jeux de société, que de bons moments passés en ta compagnie. Antoine, merci pour tes tips au lab, et merci pour m'avoir appris à sacrer comme une bonne Québécoise. Junior (aka Shawn P.C.), trop de choses à dire. Merci pour tout, merci pour tes conseils dans le lab (#fait tes contrôles photochimique), pour cette bonne humeur tous les matins, ces moments le matin où on avait le lab pour nous tout seul! Merci d'être un ami aussi attentionné et merveilleux ! Tu as été présent pendant tout mon doc, je suis heureuse de t'avoir fait découvrir la gastronomie française (à savoir la charcuterie, la raclette et le conté). Ça fait 4 ans qu'on prévoit de se retrouver en France, dans quels mois on y sera, je m'arrête là mais y a encore 4 pages à écrire Dernière chose merci d'avoir pris le temps de relire ma thèse. Émilie et Éric à vous deux vous êtes la sagesse du groupe. Merci Émilie pour tout ce que tu m'apporté tout au long de ce doctorat tes conseils avisé et tes corrections de power point ou word. Merci Éric pour ton aide en meeting mécanisme, toujours là pour souffler la bonne réponse, et aussi merci pour ton avis poussé sur les projets et les différentes idées que tu y a apporté. Emiric merci à vous pour tous ces moments passé hors du lab, les escapes game finis trop rapidement (oups). Et enfin merci à toi Blondie (Christina), pour avoir eu la patience de me transmettre ton savoir de biologiste. Les membres présents et futur du groupe. Coco (#Corentin), les 2 français en doc à se comprendre sur nos expressions. Merci pour ces discussions de mécanismes dans le lab, et tous tes conseils sur les projets. Merci d'avoir été patient et de m'avoir écouté chialer sur tout et n'importe quoi au lab. Beaucoup trop de soirée aussi, mais il faut bien ça pour se remonter le moral. Je te souhaite courage pour la fin (ça s'en vient ton tour de rédiger !!). Merci pour tes relectures de chapitres. Javier, le dernier de cette génération, je suis fière de voir que tu continu à perpétuer les traditions dans le lab et que tu l'enseigne au nouveau. C'est à toi de leader maintenant ! J'ai été heureuse de faire une partie de mon doc en ta compagnie, que ce soient des discussions de lab ou de sujets de nos vies, et surtout merci d'aimer le vin !!! Je te souhaite bonne chance pour la suite. Noémie ma fille chimique, ma 1ere stagiaire (pas traumatisée), je suis fière que tu sois revenue en maitrise dans le groupe, je te laisse le lead féminin et le droit de chialer sur tout le monde pour n'importe quelle raison. Oli (plutôt Olivier

en vrai français), j'ai été ravi de t'avoir connu pendant mon doc. Ta motivation à reprendre les études est une vraie force, surtout que tu n'as pas eu le projet le plus facile en termes de purification de composés! Bon courage pour la fin tu y es presque. Pour les enfants du groupe à savoir Guillaume, Nico, Jérémie j'ai été heureuse de vous accueillir dans le groupe, de vous avoir enseigné ce que je pouvais et je vous souhaite bonne chance à tous pour la continuité de votre parcours. J'aimerais remercier mes stagiaires Mickael et Rémi, pour m'avoir aidé sur des projets qui n'ont pas forcément vu le jour.

Vanessa, merci d'être la personne que tu es. Tous nos b**** hugs m'ont permis de tenir les journées difficiles. Tu es une femme et une maman merveilleuse, je suis tellement heureuse de te compter parmi mes amies.

J'aimerais remercier certains étudiants des autres groupes du département. À commencer par le groupe de la Prof Schmitzer. Julie, je ne m'en serais jamais sortie sans ces pauses clopes et ces soirées à « travailler » tard au lab dans votre ancienne salle d'instru ou la drinking room. Merci Ju pour toutes ces discussions sur nos vies du pourquoi et du comment. Nos soirées folles avant de « grandir » (pour pas dire vieillir) et de rencontrer nos hommes m'ont permis de tenir pendant les coups durs. Je donne le courage qui me reste pour finir ton doc Ju. Je remercie les étudiants du groupe du Prof Lebel, notamment Gary, je suis contente de t'avoir donné ma passion du hockey et de t'avoir poussé à t'inscrire, même si je suis frustrée quand tu scores contre moi. Merci Calvin pour ton aide pour la HPLC et aussi ces 2 semaines passées dans votre lab. Corentin bon courage pour ton doc. Dans le groupe du Prof. Cecioni, je voudrais remercier Cécile, merci à toi pour tes petites attentions suceées. Je voudrais remercier les étudiants du groupe du Prof. Charette, Lubel et Hanessian que j'ai pu croiser dans les couloirs pour papoter ou en conférence. Un gros merci également aux personnel des plateformes tels que Pedro et Cédric pour la plateforme RMN et surtout Karine et Alexandra pour la plateforme de masse.

Enfin, merci à ma famille, sans qui tout ça n'aurait pas pu arriver. Merci ma mamounette et mon papounet pour m'avoir soutenu financièrement et émotionnellement dans cette aventure. Vous avez toujours cru en moi dans les moments les plus difficiles (et ça remonte au lycée). Je vous aime tellement merci de tout mon cœur. Mes chers frères et sœurs, vous êtes tous autant les uns

et autres les personnes les plus exceptionnelles, ces heures d'apéro facetime à pleurer de rire, ces retrouvailles à chaque fois que je rentrai au pays, ce soutien mental et émotionnel à chaque fois que j'en avais besoin, merci des millions de fois d'avoir été là. Eh oui ça y est la tante a fini son doc !!!

Et pour finir, le dernier mais pas des moindres, je ne pense pas avoir assez de mots pour toi mon amour, Will merci de m'avoir supporté (dans tous les sens du terme) pendant ces 5 années de doc. À chaque matin tu as été mon « rock » pour continuer mon doc, tu m'as poussé mais aussi réconforté dans les pires moments. Tu as cédé à mes caprices (# nouveau stock de hockey) pour me remonter le moral. Tu as changé ma vie et ce jusqu'à la fin maintenant. Je t'aime tellement merci mon amour.

Chapitre 1 Introduction aux concepts de catalyse, photochimie, et chimie en flux continu

1.1 Principes de la catalyse

1.1.1 Généralités

Le terme *catalyse* fut introduit par le danois Jöns Jakob Berzélius en 1836 pour qualifier certains faits expérimentaux observés lors de différentes réactions chimiques découvertes au début du XIX^{ème} siècle.¹ Le terme catalyse est issu étymologiquement des mots grecs, *kata*, qui signifie descendre, et *lyien* qui signifie détacher. Et donc Berzélius a écrit que par le terme de catalyse, il signifiait : « the property of exercising on other bodies an action which is very different from chemical affinity. By means of the action, the produce decomposition in bodies, and form new compounds into the composition of which they do not enter. »¹⁻² Dès 1814, Kirchhoff rapporte l'hydrolyse de l'amidon catalysée par des acides.¹ Ou encore, en 1817, Humphry Davy découvre que l'introduction de platine dans un mélange de gaz et d'air issu du charbon permet de chauffer le métal à blanc.³ Depuis, la catalyse a pris un essor considérable et est un outil indispensable aussi bien dans la chimie académique qu'industrielle.

Jusque dans les années 1980, la synthèse en chimie *fine* était dominée par l'utilisation de réactifs stœchiométriques, qui généraient à leur tour des déchets stœchiométriques et une pollution importante de l'air et de l'eau. C'est pourquoi depuis les années 1990 le concept de chimie verte a été initié au États Unis et en Europe et a depuis été largement adopté par l'industrie chimique.⁴ La chimie verte consiste à concevoir des produits et procédés chimiques qui utilisent et génèrent moins de substances dangereuses. C'est en 1998 que Anastas et Warner ont formulé les douze principes de la chimie verte.⁵⁻⁶ Sans tous les citer, parmi ces douze principes et pour le contenu de cette thèse il est nécessaire d'en nommer au moins deux : remplacer les réactifs stœchiométriques par des cycles catalytiques et l'économie d'atomes. Depuis maintenant des années, les catalyseurs sont les plus grands outils des transformations chimiques dans l'industrie. Environ 85 à 90 % des produits de l'industrie sont fabriqués par des procédés catalytiques.⁷⁻⁸ La

catalyse se définit par tout processus qui permet d'accélérer une réaction chimique par le biais d'un catalyseur.⁹⁻¹⁰ Ces derniers, souvent sous forme liquide ou solide, possèdent des sites actifs dont l'interaction avec les réactifs et les produits transformés, permet d'abaisser les barrières d'énergie à franchir pour obtenir les produits de la réaction. Le catalyseur interagit avec les réactifs, ce qui va permettre à ceux-ci de former un produit, qui se détache du catalyseur et le laisse inaltéré de sorte qu'il est disponible pour le cycle catalytique suivant. Une réaction catalytique peut se décrire comme un évènement cyclique auquel le catalyseur participe mais qui est récupéré sous sa forme originale à la fin du cycle. La figure 1.1, illustre le concept d'une réaction catalytique entre deux molécules A et B pour donner un produit P. Le cycle commence par la liaison des molécules A et B au catalyseur. Cette étape permet aux molécules A et B de réagir au sein du complexe pour former le produit P toujours lié au catalyseur. Et enfin, dans la dernière étape le produit se sépare du catalyseur. Ce dernier est laissé dans son état initial et est prêt pour entrer dans un nouveau cycle catalytique. Le catalyseur peut être utilisé en quantité limitée (ou catalytique) et agir toujours avec la même efficacité sur le long terme.

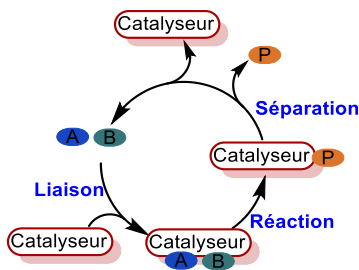


Figure 1.1 : Représentation d'un cycle catalytique type pour une réaction chimique catalysée

Comme il a été mentionné plus haut, une réaction catalytique accélère la réaction tout en abaissant la barrière énergétique de son état de transition. La figure 1.2 compare la réaction non catalysée (à gauche) et la réaction catalysée (à droite). Pour la réaction non catalysée, la réaction se produit lorsque suffisamment d'énergie est apporté au milieu pour pouvoir franchir la barrière d'activation. La variation d'énergie libre de Gibbs entre les réactifs **A + B** et le produit **P** est noté ΔG . En revanche, pour une réaction catalysée, la première étape est la liaison des réactifs **A** et **B** au catalyseur de manière spontanée. Comme la formation de ce complexe est exothermique

l'énergie libre associée est abaissée. Ensuite, il se produit la réaction entre A et B alors qu'ils sont liés au catalyseur. Cette étape nécessite une certaine énergie d'activation, cependant elle est bien inférieure à celle de la réaction non catalysée. Pour finir le produit P se sépare du catalyseur.⁹⁻¹⁰

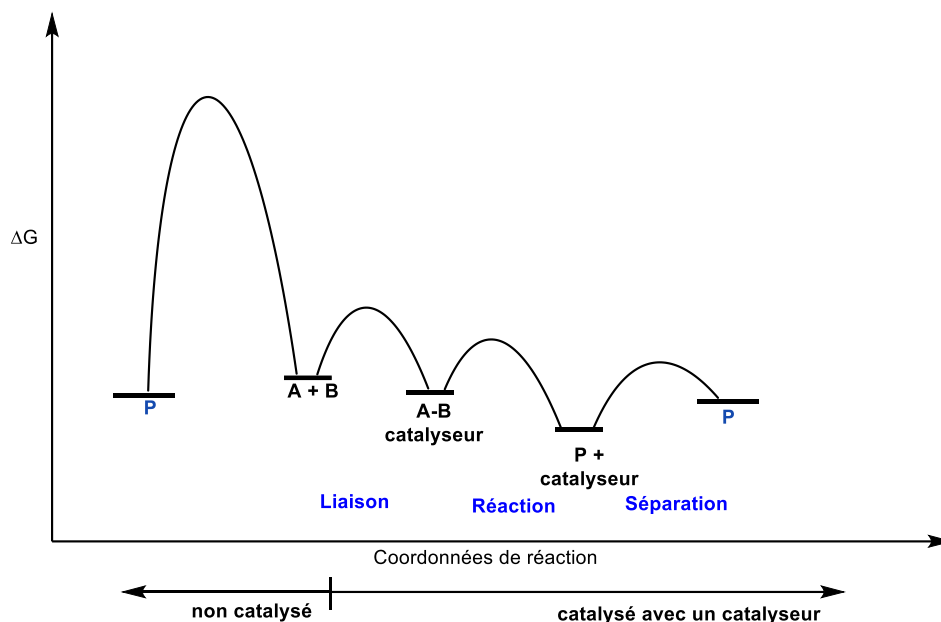


Figure 1.2 : Diagramme d'énergie potentielle entre une réaction catalysée et non catalysée

Il est possible de distinguer trois grands types de catalyses.⁹⁻¹⁰ La catalyse homogène (tous les constituants sont dans la même phase), la catalyse hétérogène (qui implique deux phases distinctes, comme un catalyseur solide et des réactifs gazeux ou liquide) et la catalyse enzymatique (le catalyseur est une enzyme, ce type de catalyse sera vu en détail dans le chapitre 5).

1.1.2 Catalyse homogène

En catalyse homogène, le catalyseur et tous les réactifs sont dans la même phase, le plus souvent en phase liquide. La figure 1.3 illustre un exemple (parmi tant d'autres) des plus connus en catalyse homogène pour les chimistes organiciens, les couplages croisés catalysés au palladium. Notamment la réaction entre un alcène et un halogénure d'aryle (Figure 1.3). Cette réaction,

découverte en 1968 par Heck et Mizoroki,¹¹⁻¹² est un outil omniprésent en chimie organique et est utilisée dans plusieurs procédés de chimie fine.¹³ Dans ce cycle catalytique, le catalyseur passe par au moins trois structures différentes, ou intermédiaires catalytiques. Cependant à la fin du cycle, le catalyseur original est régénéré et est prêt à catalyser une nouvelle réaction de couplage. Dans toutes les réactions catalytiques homogènes, il est important de maintenir une charge catalytique aussi faible que possible pour respecter au mieux les principes de la chimie verte.

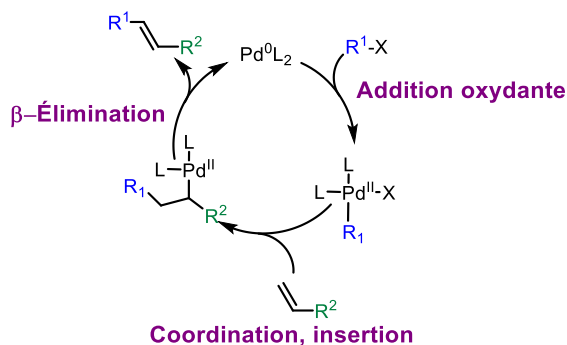


Figure 1.3 : Représentation simplifiée du cycle catalytique proposé pour une réaction de Heck

1.1.3 Catalyse hétérogène

Dans la catalyse hétérogène, le catalyseur est souvent sous forme solide et les réactifs sont soit liquides soit gazeux, ou parfois un mélange liquide/gaz. Il est possible d'avoir des matériaux poreux ou des métaux finement divisés, pour favoriser la surface de contact entre les deux phases. Si le catalyseur n'est pas poreux, la réaction se produit à la surface de celui-ci. La catalyse hétérogène est de préférence utilisée dans les procédés industriels. Elle a pour but de faciliter la séparation entre le catalyseur et le produit. Un simple exemple de catalyse hétérogène gaz-solide (où le solide est un catalyseur de palladium et le gaz du dihydrogène) est l'hydrogénation des doubles liaisons (Figure 1.4). Dans cette réaction une molécule de dihydrogène est ajoutée à la double liaison en présence d'un catalyseur métallique.

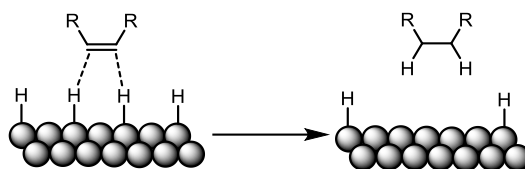


Figure 1.4 : Représentation schématique d'une réaction d'hydrogénation en catalyse hétérogène

1.2 Introduction aux concepts de photochimie et photocatalyse

1.2.1 Principes de la photochimie

Le préfixe photo vient du grec ancien *phôtós* qui signifie lumière ou clarté. Celui-ci se retrouve dans plusieurs termes, tels que photosynthèse, photochimie ou encore photographie. La présence de ce préfixe met en avant le rôle primordial de la lumière dans le processus associé. La photochimie est donc l'étude des transformations chimiques activées par la lumière.¹⁴ Le rayonnement solaire est à l'origine de nombreuses réactions permettant la vie sur Terre. En effet, les organismes photosynthétiques tels que les plantes sont à l'origine de la photosynthèse.¹⁵ Sans entrer dans des détails précis, ce sont des séries de processus où l'énergie lumineuse est convertie (absorbé sous forme de photons) en énergie chimique pour la biosynthèse des matériaux cellulaires organiques.

La lumière est vue comme un réactif propre dans le sens où l'absorption d'un photon ne génère pas de déchet, elle est donc un élément phare des douze principes de la chimie verte. En effet, l'énergie donnée par un photon lumineux permet d'effectuer des réactions sans avoir besoin d'ajouter des réactifs ou de la chaleur. Au début du XXème siècle les travaux de Ciamician, Silber et Paterno,¹⁶⁻¹⁷ ont permis d'ancrer la photochimie comme une alternative pour la synthèse de composés organiques.

Les travaux pionniers de Weller sur le transfert d'électron photoinduit ont considérablement élargi le champ de la photochimie organique au cours de dernières années. Dans une publication, Rehm et Weller ont montré que l'extinction des états excités par transfert d'électrons peut être corrélée avec l'énergie d'activation et les potentiels d'oxydoréduction du réactif. L'énergie libre de la réaction (ΔG_0) est liée à l'énergie libre de la réaction nette (ΔG) par l'équation 1.¹⁸⁻¹⁹

$$\Delta G' = \Delta G - \frac{e^2}{\epsilon a} \quad (1a)$$

$$\Delta G = E_{redox} - E_{excit} = (E_{ox} - E_{red}) - E_{excit} \quad (1b)$$

E_{excit} est l'énergie libre d'excitation pour le réactif excité, qui peut être soit l'accepteur soit le donneur d'électron. L'énergie libre des ions radicaux libre (E_{redox}) est donnée par la différence entre le potentiel d'oxydation du donneur (E_{ox}) et le potentiel de réduction de l'accepteur (E_{red}).²⁰ L'énergie libre du produit de transfert d'électrons a été supposée égale à celle des ions radicaux libres moins a un terme coulombien pour tenir compte de l'attraction électrostatique à une distance de rencontre dans un solvant ayant une constante diélectrique ϵ .

Lorsqu'une molécule organique est à température constante et dans l'obscurité, elle est caractérisée par un état énergétique d'équilibre stable, ou plus communément appelé état fondamental (Figure 1.5a). Sa multiplicité est généralement de spin unitaire (ou singulet) et son état électronique associé est noté S_0 . Différentes orbitales moléculaires liantes et anti-liantes y sont associées.²¹ Dans cet état électronique S_0 , l'orbitale moléculaire remplie de plus haute énergie est appelée HOMO (*Highest Occupied Molecular Orbital*). L'orbitale inoccupée de plus basse énergie est appelée LUMO (*Lowest Unoccupied Molecular Orbital*). Lors d'une réaction photochimique, l'absorption d'un photon d'une molécule organique à son niveau fondamental S_0 (**A**), va permettre un électron de passer à un niveau énergétique S_1 plus élevé mais moins stable, ce qui en fait son état excité (**A***) (Figure 1.5b).

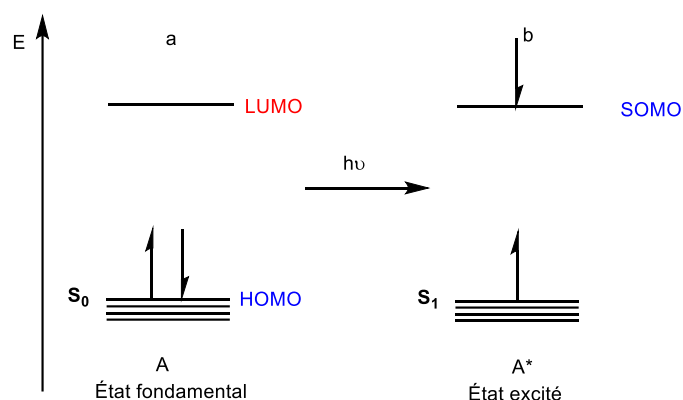


Figure 1.5 : a) Diagramme des orbitales moléculaires d'une molécule organique à l'état fondamental **A**, b) à l'état excité **A***

Lorsqu'une molécule organique a atteint son niveau S_1 elle peut, par différents processus, soit atteindre son niveau triplet T_1 ou bien retourner à son niveau fondamentale S_0 . La figure 1.6 schématise les processus menant à des processus photochimiques primaires. La relaxation à l'état fondamental peut se faire soit par une perte d'énergie non-radiative (dissipation de chaleur), soit par une désactivation dite radiative, c'est-à-dire par l'émission d'un photon de faible énergie. Un autre processus est le changement de spin de l'état excité (soit de l'état singulet à l'état triplet). Un des processus peut être intermoléculaire comme un transfert d'énergie vers une autre molécule, ou bien intramoléculaire menant à une réaction chimique pour former un produit C.

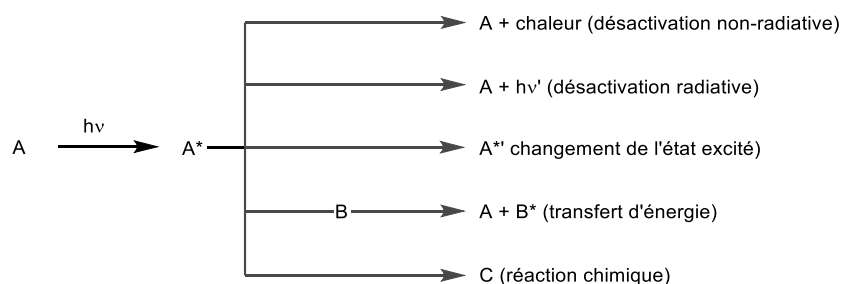


Figure 1.6 : Processus primaires de désactivation d'une molécule à l'état excité A^*

Les processus photophysiques sont très bien illustrés dans un diagramme de Jablonski (Figure 1.7).²²⁻²³ Une molécule organique peut passer de son état S_0 à son état de plus haute énergie S_n par l'absorption d'un photon (A), ici le spin d'électron promu est conservé. Il est possible que les niveaux d'énergie S_1 , S_2 ou S_n et leur différents niveaux vibrationnels soient atteints, mais la relaxation vers le plus bas niveau excité S_1 est très rapide. C'est une relaxation non-radiative nommée conversion interne (CI). Il est possible de retourner à l'état fondamental soit par une désexcitation non-radiative soit par fluorescence (F). Une autre possibilité est un croisement intersystème (CIS) qui se caractérise par l'inversion de spin de l'électron promu. À travers ce processus l'état électronique atteint est alors l'état triplet T_1 ($^3A^*$) et possède une multiplicité différente qui est de plus basse énergie (que le niveau singulet S_1). Il peut encore y avoir une conversion interne pour atteindre le niveau vibrationnel le plus faible. La relaxation vers S_0 est dite « interdite » par la règle de conservation de spin, ce qui en fait un état T_1 plus long que l'état

S₁. De ce fait, sa désactivation radiative appelée phosphorescence (P) émet un rayonnement de plus longue durée.

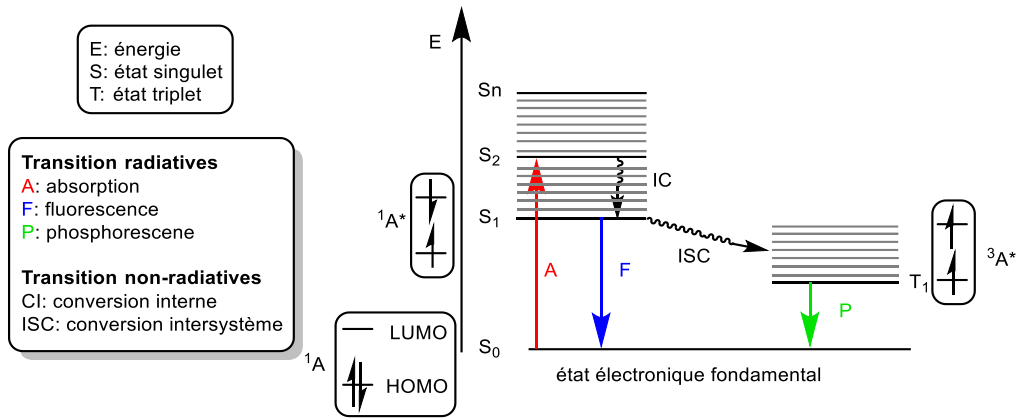


Figure 1.7 : Diagramme de Jablonski illustrant les différents processus de désactivation d'une molécule dans son état excité

La photochimie est l'étude des réactions chimiques qui résultent de l'absorption de la lumière par les atomes d'une molécule organique. Ce sont les photons de la lumière visible ou ultraviolette qui sont directement absorbés (Figure 1.8), entre 200 et 700 nm. La lumière peut être polychromatique, et donc avec une distribution de photons de différentes longueurs d'onde, ou être monochromatique, limitée à une seule longueur d'onde. Les rayonnements infrarouges et micro-ondes sont trop faibles pour provoquer une réaction photochimique.

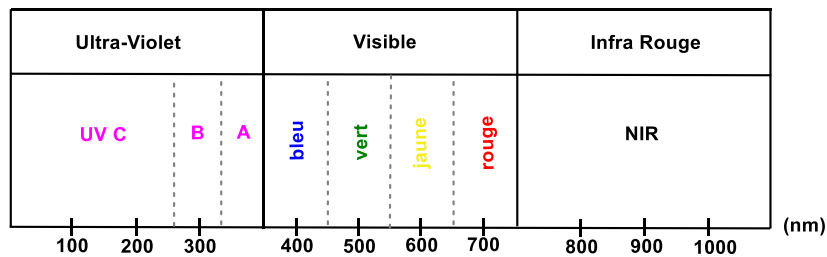


Figure 1.8 : Spectre électromagnétique

Le principal avantage d'une réaction photochimique est qu'elle offre souvent une réactivité différente des réactions thermiques en franchissant des barrières d'activation élevées en peu de

temps et donnant accès à des composés non accessibles par voies thermiques.²⁴ Depuis les années 1950, la photochimie en synthèse organique est devenu un outil de choix notamment pour la synthèse totale de divers produits naturels.²⁵⁻²⁷ Ce sont les radiations UV-B et UV-C (entre 200 et 400 nm) émises par le soleil, qui sont responsables des transformations photophysiques dans la nature.

Pour obtenir ce type de radiation en laboratoire, ce sont généralement les lampes à mercures qui sont utilisées, à moyenne ou haute pression selon la longueur d'onde désirée (Figure 1.9a). Cependant ces irradiations présentent des inconvénients : premièrement une lumière aussi énergétique peut promouvoir plus d'une réaction au sein de la même molécule, menant souvent à des sous-produits de dégradation ce qui ne permet pas une grande tolérance aux différents groupements fonctionnels; deuxièmement, un montage avec de la verrerie en quartz est nécessaire, le verre Pyrex (utilisé en laboratoire) n'est pas transparent et absorbe la lumière de moins de 275 nm. A ces montages en quartz sont associés un puits à immersion, dans lequel la lampe est plongée dans le milieu réactionnel et est entourée d'un réfrigérant. Ces montages sont très limités et coûteux.

Depuis l'essor de la photocatalyse (principes expliqués à la section 1.2.2), il existe de nombreuses autres sources lumineuses correspondant à la lumière du visible (390 à 700 nm) avec un niveau d'intensité et une longueur d'onde variable. Pour l'émission d'une lumière blanche avec un large spectre de longueur d'onde, les ampoules fluocompactes (CFL) sont utilisées (Figure 1.9b). Pour l'utilisation de source lumineuse monochromatique, il existe les diodes électroluminescentes (DEL) (Figure 1.9c) à un prix abordable et disponibles à plusieurs longueurs d'ondes. Cela permet de se rapprocher le plus possible du maximum d'absorbance de la molécule à irradier. Et enfin récemment, les lampes KESSIL® (Figure 1.9d) sont de très grande utilité car elles permettent de choisir l'intensité du faisceau lumineux et sont disponibles dans un large choix de longueurs d'onde.

Lampe à mercure (180 à 300 nm)

a)

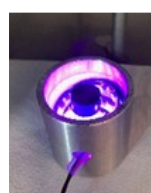


Sources lumineuse disponible dans l'UV-Vis (390 à 700 nm)

b)



c)



d)



Figure 1.9 : a) lampe à mercure dans un puit d'immersion. Bas : b) ampoules CFL irradiant un milieu réactionnel (image copiée de Hernandez_Augusto_Thèse_2014). c) DELs bleu (450 nm) et mauve (390 nm) irradiant un milieu réactionnel. d) Montage des quatre lampes KESSIL[®] (450 mn)

1.2.2 Principes de la photocatalyse

1.2.2.1 Généralités

Comme il a été vu dans la partie 1.1 du chapitre 1, la catalyse permet d'accélérer une réaction chimique par le biais d'un catalyseur. La photocatalyse, en synthèse organique, est souvent apparentée à la catalyse homogène et est devenue un outil commun dans la synthèse de nouveaux composés en chimie organique. Tout comme la catalyse traditionnelle, la photocatalyse est un processus nécessitant un catalyseur, qui sera dans ce cas un photocatalyseur, à la différence d'une réaction photochimique traditionnelle, où le réactif absorbe directement un photon de la lumière pour atteindre son état excité et réagir pour être transformé en un produit

désiré. Dans une réaction de photocatalyse, c'est le photocatalyseur qui va absorber un quantum de lumière, qui par la suite, par différents processus va transférer soit un ou plusieurs électrons, soit de l'énergie au(x) réactif(s).²⁸⁻³⁰ Le photocatalyseur, comme dans un cycle catalytique, est impliqué dans la transformation chimique entre les réactifs et en ressort inaltéré.³¹ Depuis les dernières années, la photocatalyse a connu un essor considérable, et de nombreuses réactions avec une variété de photocatalyseurs ont vu le jour. Le but de cette section est d'énumérer les processus de photocatalyse les plus pertinents pour la bonne compréhension des chapitres suivants de cette thèse.

1.2.2.2 Les photocatalyseurs

Généralement en photocatalyse, les photocatalyseurs sont introduits à de très faible charge catalytique dans les réactions pour promouvoir la plupart des réactions photocatalytiques.³⁰ Dans les exemples qui suivent, il est question de se concentrer sur les catalyseurs de nature organique et organométallique seulement, bien qu'il existe des photocatalyseurs inorganiques.³²⁻³⁴ Parmi les photocatalyseurs les plus utilisés il se trouvent les molécules organiques aromatiques ou photosensibilisateurs, tels que l'éosine Y **1.1**,³⁵⁻³⁷ le bleu de méthylène **1.2**,³⁸ le rose de Bengale **1.3**,³⁹ 4CzIPN **1.4**⁴⁰⁻⁴¹ ou encore les dérivé d'acridinium **1.5**⁴² (Figure 1.10).

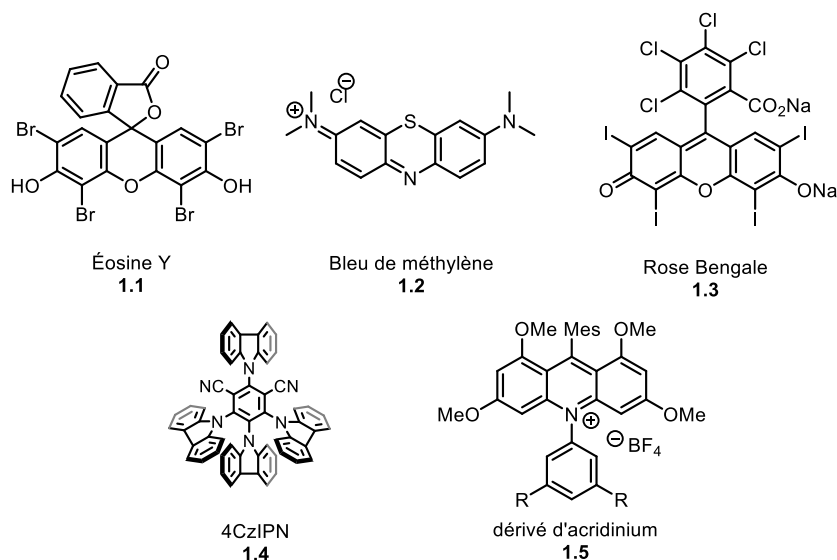


Figure 1.10 : Sélection de photosensibilisateurs organiques utilisés en photocatalyse

Les photocatalyseurs peuvent également être des complexes métalliques. Parmi eux, les plus communs sont les complexes de ruthénium et d'iridium avec des ligands polypyridyles tels que $\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{Cl})_2$ **1.6** et $[\text{Ir}[\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}]_2(\text{dtbbp})]\text{PF}_6$ **1.7** (Figure 1.11a).²⁹⁻³⁰ Ces complexes de ruthénium et iridium étant stables dans les conditions ambiantes sont très populaires en photocatalyse car ils ont l'avantage d'être facilement modulables en changeant la structure de leur ligands. Cet aspect est très important car cela a permis de synthétiser de nombreux catalyseurs ayant différentes propriétés photophysiques. En effet, changer la nature des ligands permet de faire varier le potentiel redox, le temps de vie de l'état excité et aussi la longueur d'onde maximale d'absorbance et d'émission. Bien que leur activité catalytique soit excellente pour certaines réactions photocatalytiques,³⁰ ces complexes présentent un inconvénient majeur à savoir qu'ils sont composés de métaux rares et dispendieux sans compter que leur toxicité pose certains problèmes dans la synthèse de produits pharmaceutiques s'ils sont mal éliminés après réaction. Afin de pallier à ses désavantages, depuis quelques années, de nouveaux complexes à base de cuivre ont émergés en montrant une efficacité similaire, voire meilleure, en photocatalyse (Figure 1.11b).⁴³ Ces derniers peuvent être sous forme homoleptiques **1.8** (deux fois le même ligand bidentate) ou hétéroleptiques **1.9** (deux ligands bidentates différents). Les études sur les photocatalyseurs à base de cuivre seront détaillées au chapitre 2.

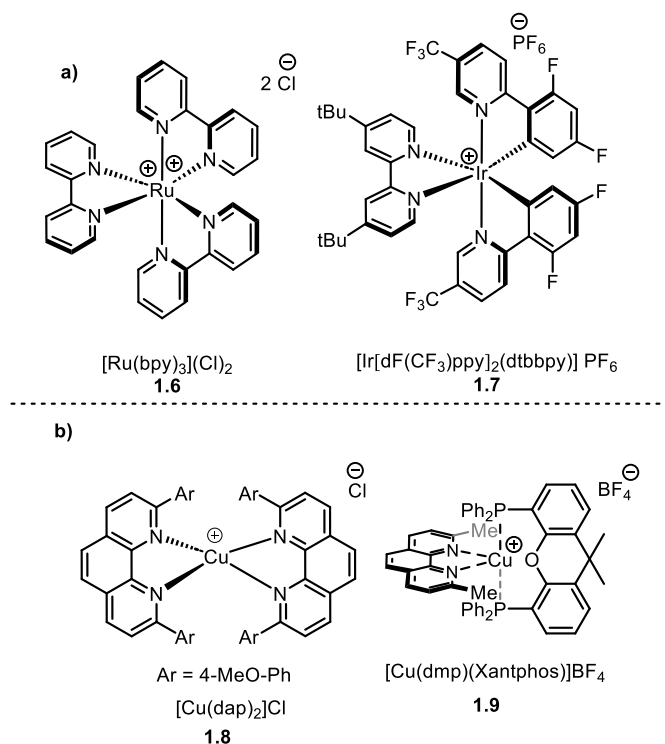


Figure 1.11 : a) Exemples de photocatalyseurs de ruthénium et iridium. b) Exemples de photocatalyseurs à base de cuivre

1.2.3 Les mécanismes des réactions en photocatalyse

L'avantage des photocatalyseurs est qu'ils peuvent interférer avec le réactif par différents processus. Parmi ces processus, il en ressort trois principaux : i) les réactions photorédox, ii) les réactions de transfert d'énergie et iii) les réactions de transferts couplé d'électron et de proton. Ces mécanismes vont être vus en détail et illustrés d'exemples dans les sections suivantes.

1.2.3.1 Les réactions photorédox

Les réactions photorédox ou transfert d'électron singulet (*Single Electron Transfer SET*) peuvent participer à une transition appelée transfert de charge du métal au ligand (*Metal to Ligand Charge Transfer MLCT*) ou du ligand au métal (*Ligand to Metal Charge Transfer LMCT*). Une fois que le photocatalyseur est dans son état excité, il peut se désactiver par deux processus distincts soit une désactivation réductrice, soit une désactivation oxydante par un transfert d'électron singulet avec une molécule d'intérêt (Figure 1.12).^{29, 44} Concernant la désactivation réductrice,

*[Ru(bpy)₃]²⁺ **1.10**, accepte un électron d'une molécule **D**, avec un potentiel d'oxydation $E_{1/2} = 0.77$ V (contre une électrode de calomel saturé (SCE)), pour former l'espèce réduite [Ru(bpy)₃]⁺ **1.11**. Ce dernier devient un réducteur fort et peut donner via un SET un électron à un espèce **A**, avec cette fois un potentiel de réduction $E_{1/2} = -1.33$ V. Le [Ru(bpy)₃]²⁺ est donc régénéré. Concernant la désactivation oxydante, le processus est l'opposé du cycle de désactivation réductrice. C'est la compatibilité du potentiel photorédox des espèces en jeu qui détermine le mécanisme favorisé. Pour ce type de mécanisme, les meilleurs donneurs sacrificiels (**D**) sont généralement les amines tertiaires tandis que l'oxygène moléculaire est généralement utilisé comme accepteur (**A**) d'électrons.⁴⁵

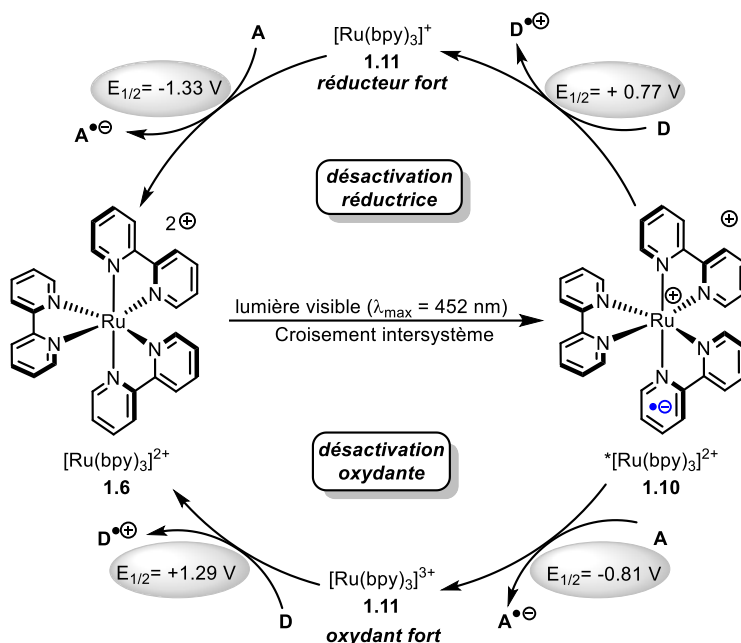


Figure 1.12 : Cycle de désactivation réductrice et de désactivation oxydante du complexe *[Ru(bpy)₃]²⁺

Il existe de nombreuses réactions qui ont été développées via un processus photoredox.^{29, 43} L'exemple proposé dans le schéma 1.1 est une réaction développée par MacMillan en 2008 qui est intéressante car les auteurs obtiennent des aldéhydes hautement énantioenrichis.⁴⁶ Cette transformation est la résultante d'une combinaison entre l'organocatalyse et la photocatalyse. Les premières étapes de cette réaction sont une réaction de condensation de l'aldéhyde **1.12** avec

l'organocatalyseur d'imidazolidone **1.14** suit d'une tautomérisation pour former l'énamine **1.16**. Cette énamine est un accepteur de type Michael qui peut réagir avec le radical déficient en électrons **1.17** (préalablement formé par réduction via un procédé SET, de l'espèce **1.13** par l'intermédiaire catalytique $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^+$ **1.11**). Un nouveau radical **1.18** riche en électrons est formé, c'est un bon donneur d'électron pour effectuer un processus SET avec le catalyseur $^*[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$ **1.10** dans son état excité. À la suite de cela, l'iminium **1.19** est formé et une fois hydrolysé, l'aldéhyde β -alkylé **1.15** est obtenu avec 92 % de rendement et un excès énantiomérique de 90 %.

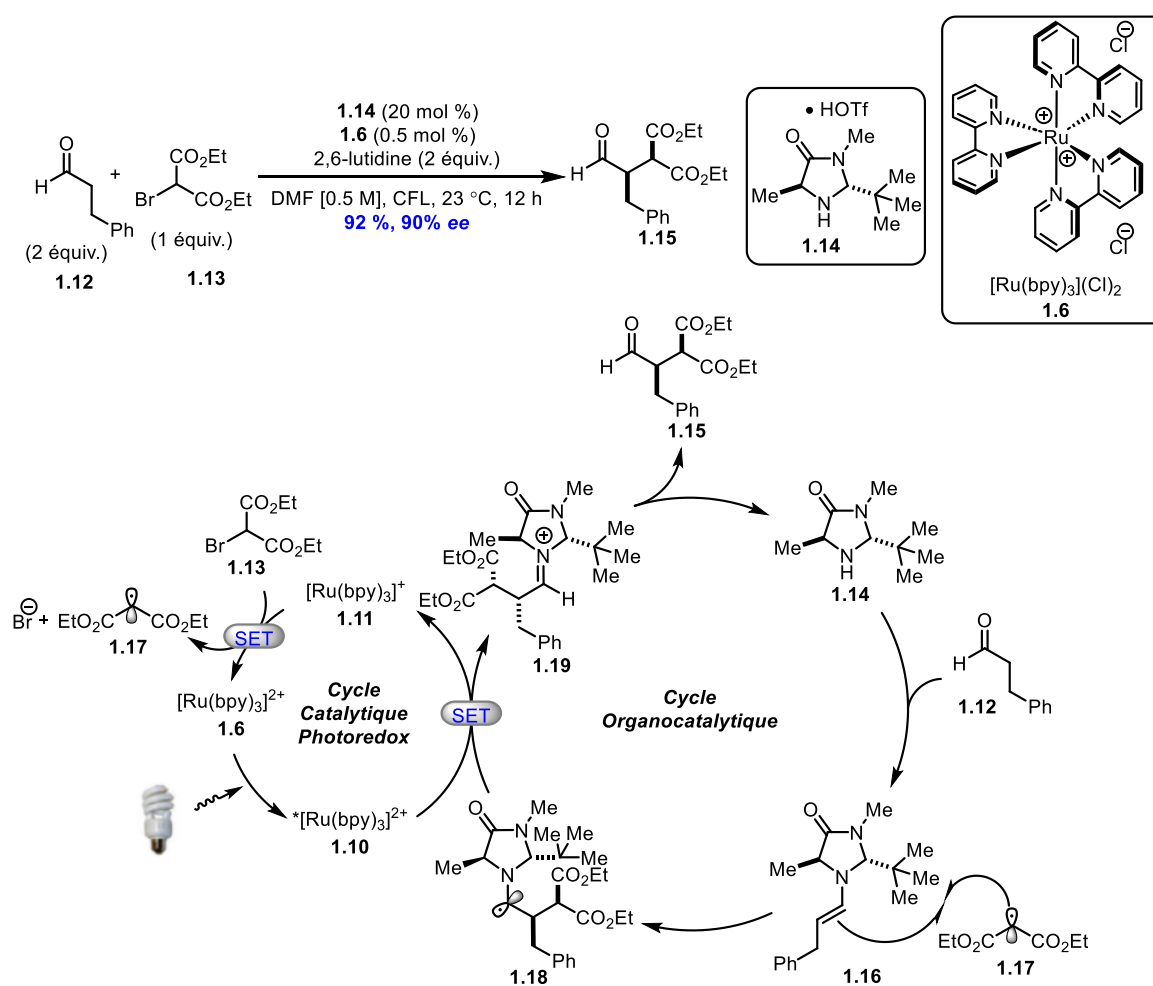


Schéma 1.1 : Alkylation asymétrique de l'aldéhyde **1.12** développée par MacMillan

Un autre exemple intéressant, à travers un processus de désactivation réductive du complexe de ruthénium via un procédé SET, est l'exemple de Stephenson qui a su développer une réaction intramoléculaire sur un dérivé d'indole (Schéma 1.2).⁴⁷ La première étape du mécanisme associé est l'excitation par des ampoules CLF du photocatalyseur **1.6** $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$ permettant d'obtenir l'état excité **1.10**. $^*[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$. La triéthyle amine **1.22**, qui est un excellent donneur sacrificiel d'électron, est oxydé par un processus SET avec **1.10** pour générer l'espèce radicalaire **1.23** et le complexe **1.11** riche en électrons. Ce dernier agit comme un agent de transfert monoélectronique et permet la réduction sélective de la liaison carbone-brome du substrat **1.20** générant ainsi le radical alkyle **1.24**. À la suite de cela une cyclisation intramoléculaire mène au radical **1.25**. Les auteurs proposent deux voies possibles pour l'obtention du produit désiré. La première peut-être un nouveau processus SET avec le photocatalyseur dans son état excité **1.10**, et la deuxième serait via le bromomalonate **1.20**. Les deux intermédiaires **1.26a** et **1.26b** sont obtenus. Le tricycle **1.21** est obtenu par l'élimination de bromure d'hydrogène avec un rendement 60 %.

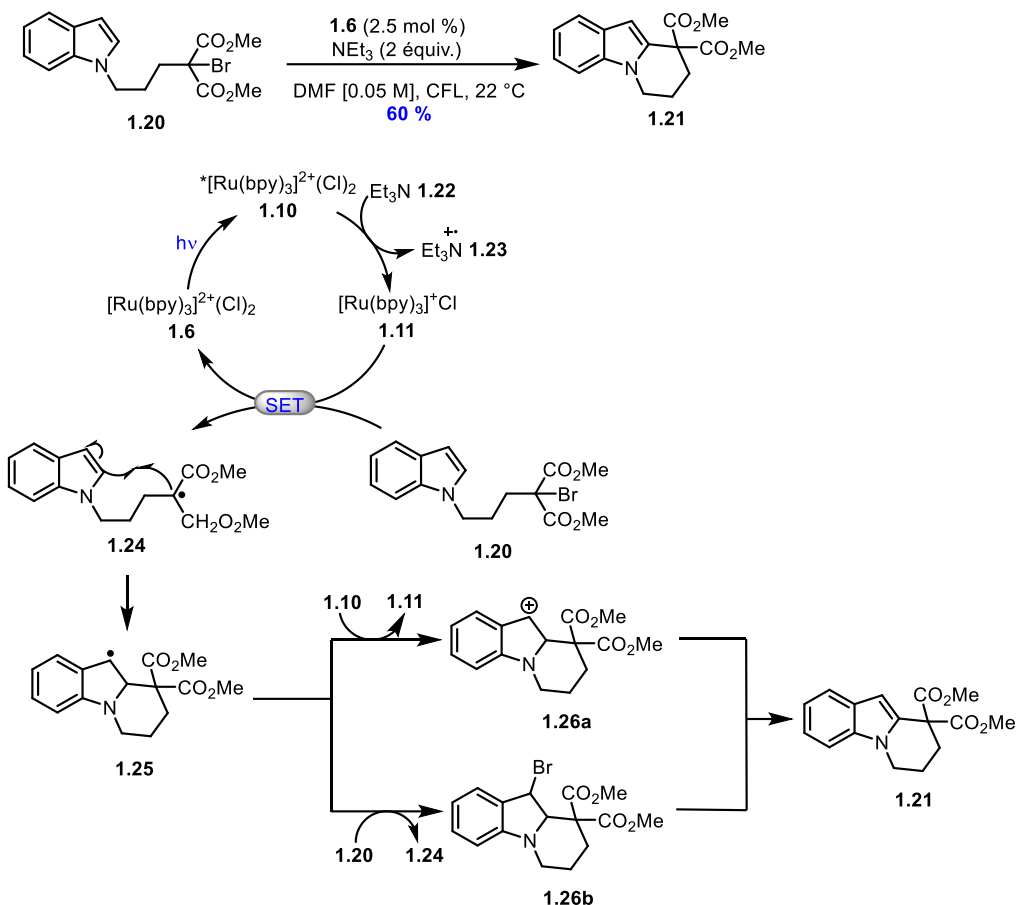


Schéma 1.2 : Addition radicalaire intramoléculaire sur un indole par un processus photorédox

1.2.3.2 Les transferts d'énergie triplet-triplet : TETT

Les réactions de transfert d'énergie triplet-triplet (TETT) se caractérisent par la désactivation du photocatalyseur excité dans son état triplet en donnant son énergie au substrat **A**, lui permettant de promouvoir un électron à l'état triplet de plus faible énergie T_1 . (Figure 1.13).

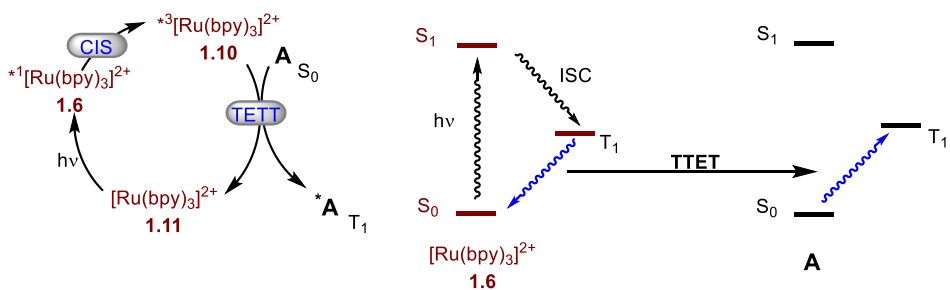


Figure 1.13 : Mécanisme de transfert d'énergie du $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$

Afin d'illustrer ce processus, le schéma 1.3 montre la formation de nouveaux dérivés de pyrrole développé par Yoon en 2014.⁴⁸ Encore une fois, la première étape est l'activation du photocatalyseur **1.28** par l'absorption d'un photon donnant lieu à son état excité singulet. Une conversion intersystème de l'état singulet à l'état triplet le plus stable du catalyseur se produit. Ce dernier se désactive par transfert d'énergie TETT avec le substrat **1.27** qui génère l'état excité **1.31** de ce dernier. L'intermédiaire **1.31**, va spontanément perdre une molécule de diazote menant à un nouvel intermédiaire nitrène **1.32**. Une cyclisation intramoléculaire se produit pour former l'azirine **1.33**. Un réarrangement et un transfert de proton intramoléculaire permet d'obtenir le pyrrole **1.30** avec un rendement de 99 %.

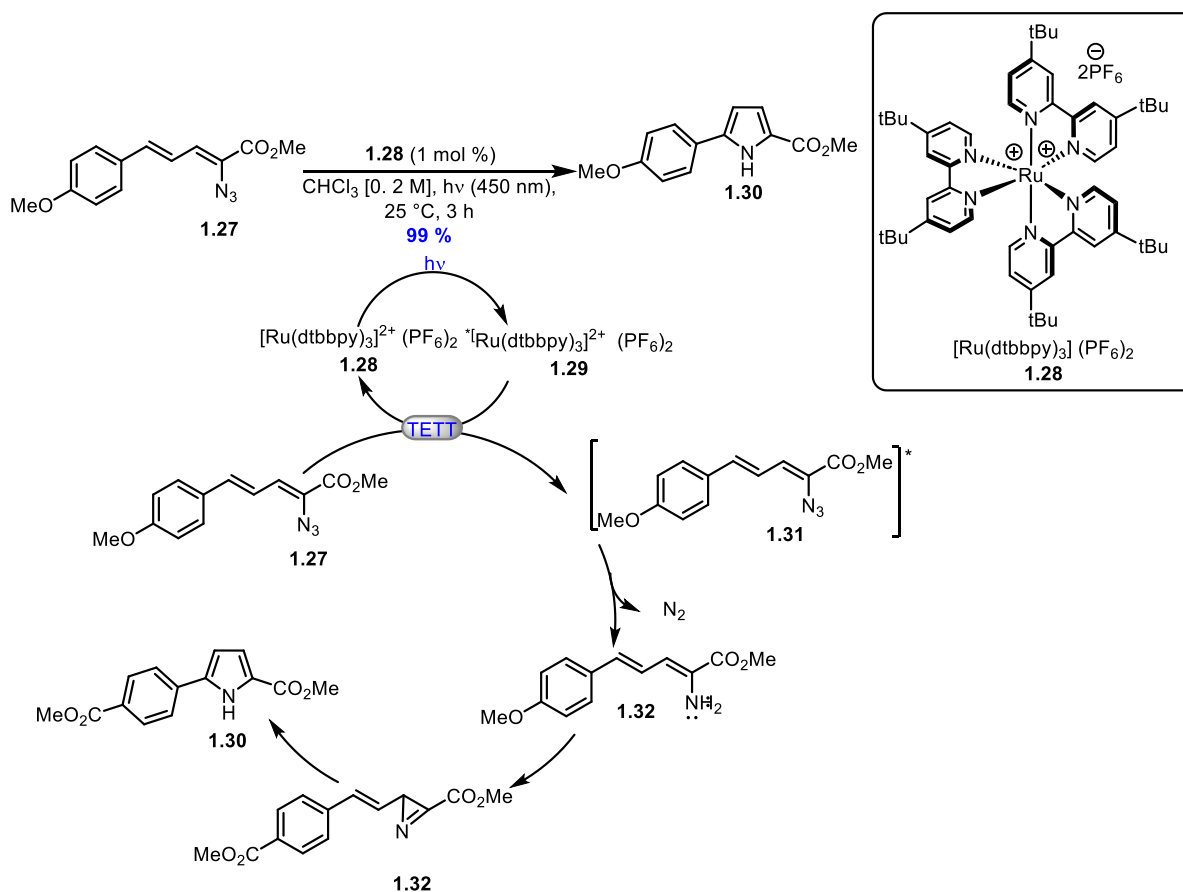


Schéma 1.3 : Formation de pyrrole via un processus de photodécomposition d'azoture par TETT développé par Yoon

1.2.3.3 Les transferts couplés d'électron et de proton : PCET

Les transferts couplés électron proton sont des mécanismes d'oxydoréductions dans lesquels un électron et un proton sont échangés, souvent dans une étape élémentaire concertée.⁴⁹⁻⁵² Cela implique un transfert de proton (TP) en plus d'un transfert d'électron (TE). Ces réactions peuvent fonctionner comme un mécanisme non conventionnel pour le clivage homolytique des liaisons en ajoutant ou retirant formellement des hydrogènes aux substrats d'intérêt (Figure 1.14).⁵³⁻⁵⁴ Une sous-catégorie de mécanisme de PCET a émergé au cours des dernières années soit le PCET multisites ou MS-PCET.⁵⁵⁻⁵⁷ Il implique le clivage homolytique ou la formation d'une liaison C-H ou E-H par le transfert d'un électron ou d'un proton depuis ou vers des réactifs complètement indépendants.

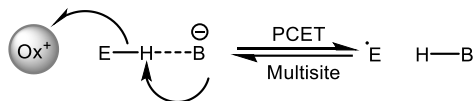


Figure 1.14 : Approche MS-PCET de la dissociation des liaisons

Une réaction de MS-PCET se déroule préférentiellement de manière concertée plutôt que séquentielle car cela évite la génération des certains intermédiaires avec une énergie élevée (Figure 1.15) et permet donc de former des espèces radicalaires qui sont plus difficiles à obtenir par des étapes de déprotonation ou chimie rédox classique. Puisque le mécanisme de PCET se passe en une seule étape concertée, le produit le plus stable est formé directement.

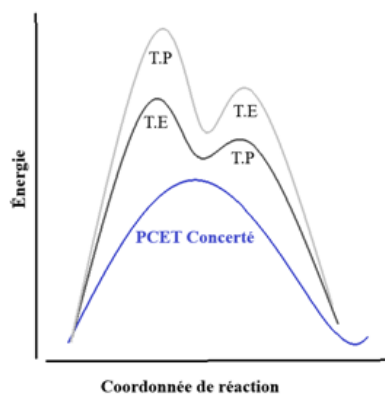


Figure 1.15 : Avantage cinétique du mécanisme PCET concerté contrairement au mécanisme séquentiel

L'utilisation de photocatalyseurs dans les procédés de MS-PCET permet de générer de nouvelles espèces ayant des potentiels redox qui ne sont pas accessibles en catalyse redox. Le mécanisme PCET peut être réducteur, où le substrat accepte le proton d'un acide et l'électron du photocatalyseur. Au contraire le mécanisme peut être oxydant, le substrat donne un proton à une base et un électron au photocatalyseur (Figure 1.16).⁵⁵

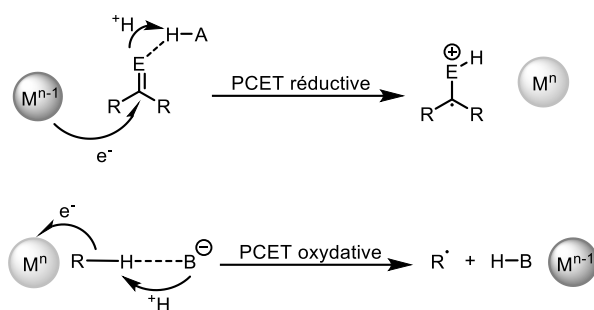


Figure 1.16 : Mécanisme de PCET réducteur (haut) et oxydant (bas)

Knowles a su implanter le mécanisme des PCET en synthèse organique pour activer des liaisons fortes de manière homolytique en conditions douces. C'est un pionnier dans le domaine de la photocatalyse PCET et il a publié de nombreux travaux en exploitant la génération de radicaux cétyles.⁵⁴⁻⁵⁵

Une de ses transformations les plus connues est un exemple de PCET concerté oxydant de la liaison N-H d'un amide (Schéma 1.4).⁵⁸ Les auteurs ont publié une réaction catalytique intramoléculaire de carboamidation. Ils utilisent un photocatalyseur à base d'iridium et une base de Brønsted comme co-catalyseur. La transformation débute par la photoexcitation du photocatalyseur **1.36**. L'action conjointe du photocatalyseur et de la base permet l'homolyse de la liaison N-H du substrat **1.34** via un procédé PCET concerté pour former le radical amidyle **1.38**. Ce dernier subit ensuite une cyclisation (5-exo-trig) intramoléculaire donnant lieu à l'intermédiaire **1.39**. Ensuite il se produit une réaction intermoléculaire de type Giese avec une oléfine **1.35** déficiente en électrons pour former l'intermédiaire **1.40**. Un processus de transfert d'électron survient pour réduire le radical acyle et génère l'énolate **1.41**, qui est protoné par l'acide phosphorique donnant un produit de cyclisation **1.37** avec un rendement de 95 %.

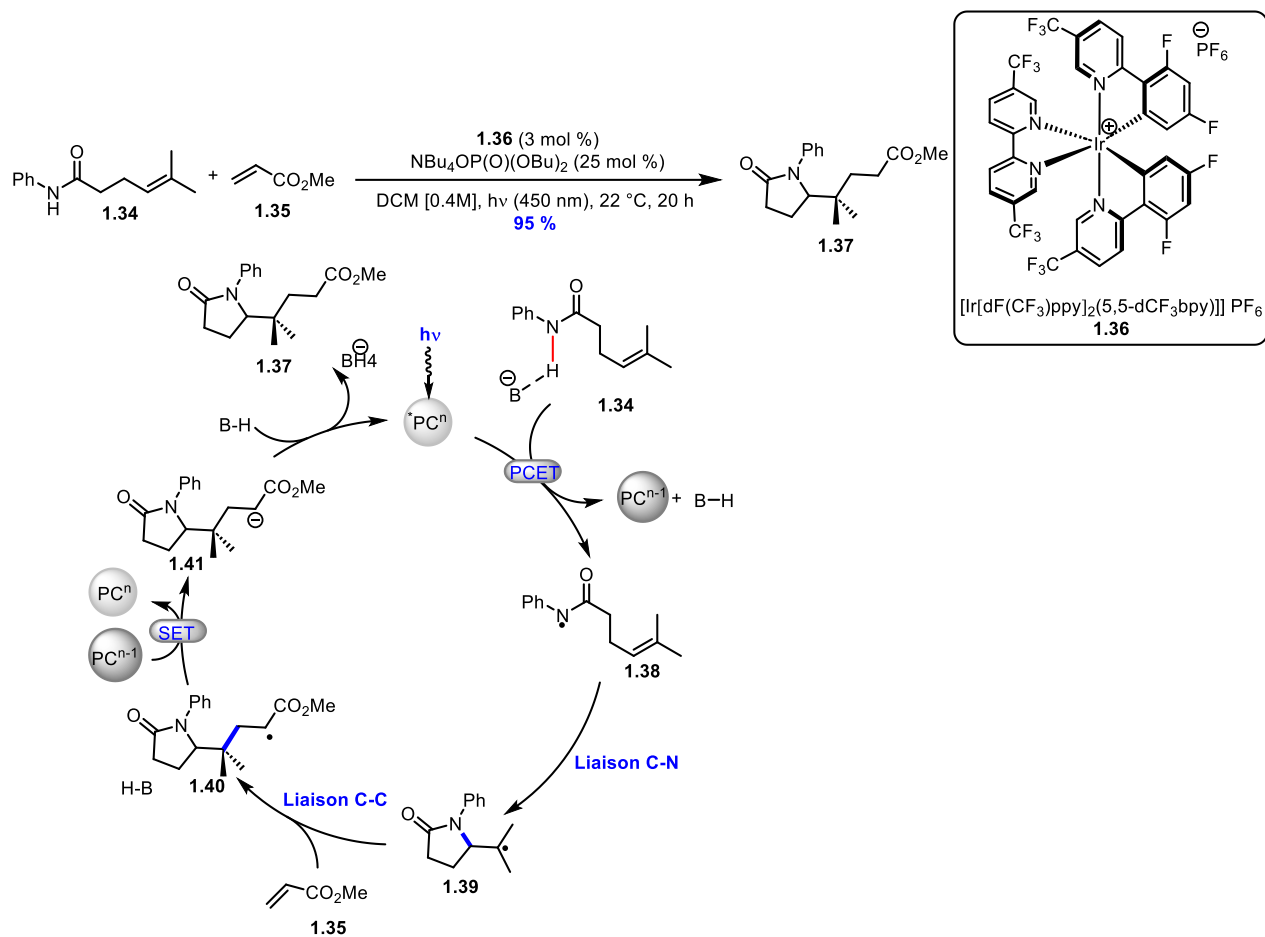


Schéma 1.4 : Carboamidation photocatalytique d'alcènes par MS-PCET

1.3 Introduction au concept de la chimie en débit continu

1.3.1 Généralité

La chimie en débit continu a été implanté avec succès en synthèse organique au cours de la dernière décennie.⁵⁹ C'est devenu un outil de choix dans la production de nouvelles molécules aussi bien en laboratoire académique qu'en industrie.⁶⁰ La chimie en débit continu est reconnue comme une alternative viable et durable à la chimie traditionnelle qui allie des concepts de génie des procédés.⁶⁰⁻⁶² Dans ce procédé les mélanges réactionnels sont en tout temps dynamiques, pompés au travers de tubes de petit diamètre. Contrairement à la chimie traditionnelle ou le

profil de la réaction évolue en fonction du temps, en débit continu le profil de la réaction évolue en fonction de la distance parcourue dans le réacteur.⁶²

Afin d'avoir des paramètres de réaction fiables et reproductibles, les systèmes en débit continu sont généralement composés de plusieurs composants clés. La figure 1.17, représente un montage typique utilisé pour la chimie en débit continu. Les produits de départ sont généralement séparés (pour éviter qu'ils ne réagissent ensemble) et peuvent être contenus soit dans un réservoir, où le réactif est pompé directement par la pompe (souvent utilisé pour les grands volumes réactionnels), soit dans des boucles d'injection; du solvant qui est alors nécessaire pour le pousser vers le réacteur. Les pompes peuvent être des pompes HPLC, pour les systèmes qui nécessitent des contre-pressions élevées (supérieur à 100 bars), ou bien un pousse seringue peut être utilisé pour les systèmes fonctionnant avec de plus faibles pressions. Un des composants essentiels est la jonction; elle peut être en forme de T ou de Y,⁶⁰ ce qui permet un mélange des réactifs avant d'entrer dans le réacteur, ou à tout moment du processus qui nécessite des réactifs où un mélange supplémentaire. Le composant suivant est le réacteur, où les transformations chimiques se produisent. Le réacteur est choisi en fonction de la réactivité souhaitée. Un réacteur PFR (*plug-flow reactor*) se compose d'une bobine de tube de longueur définie. Il existe d'autres réacteurs tels que les micropuces, pour de très petits volumes, ou les cartouches qui permettent d'introduire un réactif sur support solide (généralement un catalyseur).⁶⁰ La plupart des réactions sont effectuées dans un réacteur PFR qui sont fait de matériaux perfluorés transparents qui peuvent être chauffés modérément ou irradiés, ou bien en acier inoxydable qui sont préférés pour les réactions à température et pression élevées. Un régulateur de pression est souvent positionné après le réacteur afin de maintenir les phases gazeuses en solution tout au long du processus. Il est essentiel lorsque les solvants sont chauffés ou lorsque les mélanges réactionnels expulsent des quantités stœchiométriques de sous-produits gazeux. Finalement un collecteur est placé en fin de montage pour récupérer l'intégralité ou des portions du mélange réactionnel. Il existe des instruments de purification et d'analyse qui peuvent être installés dans le processus afin d'améliorer les processus de synthèse en débit continu (synthèse multi-étape par exemple).

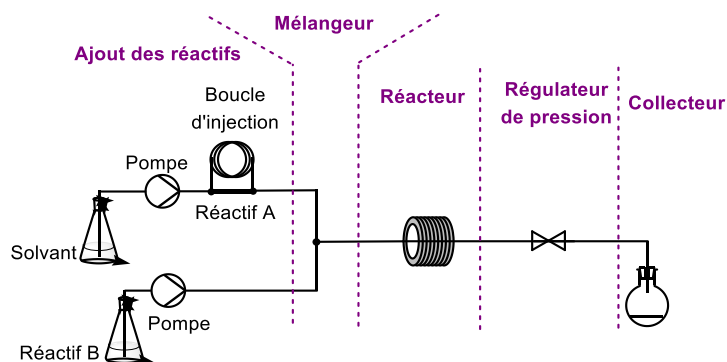


Figure 1.17 : Schéma général d'un montage de chimie en débit continu

Dans un processus de chimie en débit continu, les temps de réaction sont définis comme étant le temps moyen que le mélange réactionnel passe à l'intérieur d'un réacteur pour une conversion complète, soit le temps de résidence (T_R). Ce dernier est déterminé par le débit ($\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$) auquel les solutions sont pompées dans le réacteur, et le volume (mL) du réacteur. Un procédé en débit continu peut être optimisé en modifiant ces paramètres afin d'obtenir le temps de résidence optimal pour la transformation souhaitée. Toutes les caractéristiques de la chimie en débit continu font que le rapport surface/volume est grandement augmenté dans le mélange réactionnel et permet une diminution notable des temps de réactions. En plus d'effectuer des réactions à température et pression élevée, la chimie en débit continu permet de contrôler de manière sécurisée la manipulation ou la formation de produits dangereux.⁶³

1.3.2 Photocatalyse et chimie en débit continu

L'utilisation de la chimie en débit continu appliquée à la photochimie est utilisée depuis plusieurs années.⁶⁴⁻⁶⁵ Son avantage se traduit par une amélioration de l'irradiation due à l'utilisation de tubes très minces, les photons étant absorbés de façon plus efficaces et impactant directement la vitesse de réaction et la limite la formation de sous-produits. Notre groupe de recherche est impliqué depuis plusieurs années dans le développement de nouvelles méthodologies impliquant la photocatalyse et la chimie en débit continu. Un des derniers exemples récents, sont les travaux de Shawn Parisien-Collette pour la synthèse de dérivés de carbazoles utilisant un processus en

chimie en débit continu en multi-étapes (Schéma 1.5).⁶⁶ La première étape est une décomposition photochimique de l'azoture d'aryle **1.42**, qui entrainera la fermeture du cycle pour obtenir l'intermédiaire carbazole correspondant. Cette étape ne nécessite aucun photocatalyseur, la décomposition est réalisée par irradiation du substrat avec des DELs ayant une longueur d'onde de 395 nm. La deuxième étape est un couplage croisé employant une méthodologie métallaphotoredox catalysée au nickel en présence d'un photosensibilisateur tel que le 4CzIPN. En utilisant un sel de potassium trifluoroborate, les auteurs obtiennent 39 % du dérivé carbazole **1.43**. Dans cet exemple, l'utilisation de la chimie en débit continu a premièrement permis de diminuer drastiquement le temps de réaction de la première étape, et deuxièmement, le rendement global sur deux étapes est meilleur que lorsqu'elles sont effectuées séparément.

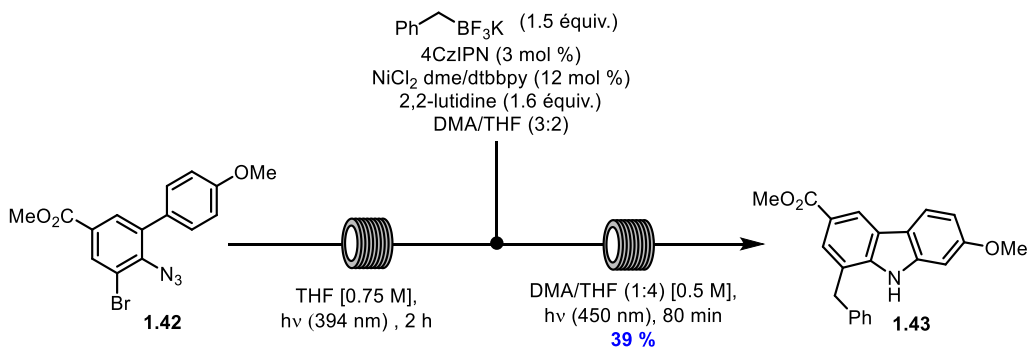


Schéma 1.5 : Synthèse du dérivé carbazole **1.43** en chimie en débit continu multi-étapes

1.4 Conclusion

La photocatalyse fait maintenant partie de la boîte à outil du chimiste organicien. La lumière peut être abondante, renouvelable et verte. La photocatalyse permet de produire de nouveaux composés par voie photochimique en utilisant une source d'énergie durable avec la possibilité de réduire les sous-produits toxiques. L'utilisation de photocatalyseurs à base de métal ou non, ouvre les portes à de nouvelles réactivités médiées par la lumière visible. Bien que les processus photochimiques ou photocatalytiques aient souvent été limités par la capacité à transférer efficacement des photons dans le milieu réactionnel, de nouvelles technologies ont permis de surmonter certains de ces problèmes. La chimie en débit continu est désormais ancrée et bien

adaptée aux transformations photocatalytiques utilisant la lumière UV et visible. Qui plus est, si la photochimie est de plus en plus utilisée par les industries, la mise en échelle doit être adaptée et la chimie en débit continu va jouer un rôle très important pour la mise en place des transformations à l'échelle du kilogramme.

1.5 Références bibliographiques

1. Robertson, A. J. B., *Platinum Met. Rev.* **1975**, *19*.
2. Wisniak, J., *Educación Química* **2010**, *21* (1), 60-69.
3. Davy, H., *Philosophical Transactions of the Royal Society of London* **1817**, (107), 77-85.
4. Clark, J. H., *Green Chem.* **2006**, *8* (1), 17-21.
5. Anastas, P. T.; Warner, J. C., *Frontiers* **1998**, *640*, 1998.
6. Anastas, P.; Eghbali, N., *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39* (1), 301-312.
7. Lee, J. W.; Hawkins, B.; Day, D. M.; Reicosky, D. C., *Energy Environ. Sci.* **2010**, *3* (11), 1695-1705.
8. Sheldon, R., *Pure Appl. Chem.* **2000**, *72*, 1233-1246.
9. Rothenberg, G., *Catalysis-Concepts and Green Applications*. Wiley-VCH: 2008; p 279.
10. Chorkendorff, I.; Niemantsverdriet, J. W., *Concepts of modern catalysis and kinetics*. John Wiley & Sons: 2017; p 5-9.
11. Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V., *Chem. Rev.* **2000**, *100* (8), 3009-3066.
12. Heck, R. F., *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91* (24), 6707-6714.
13. Vries, J. G. d., *Can. J. Chem.* **2001**, *79* (5-6), 1086-1092.
14. Braslavsky, S. E., *Pure Appl. Chem.* **2007**, *79* (3), 293-465.
15. Gest, H., *Photosyn. Res.* **2002**, *73* (1), 7-10.
16. Ciamician, G., *Science* **1912**, *36* (926), 385-394.
17. Ciamician, G.; Silber, P., *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1908**, *41* (1), 1071-1080.
18. Rehm, D.; Weller, A., *Isr. J. Chem.* **1970**, *8* (2), 259-271.
19. Rehm, D.; Weller, A., *Berichte der Bunsengesellschaft für physikalische Chemie* **1969**, *73* (8-9), 834-839.
20. Farid, S.; Dinnocenzo, J. P.; Merkel, P. B.; Young, R. H.; Shukla, D.; Guirado, G., *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133* (30), 11580-11587.
21. Kharasch, N.; Wolf, W.; Harrison, E. C., *Index to Reviews, Symposia Volumes and Monographs in Organic Chemistry: For the Period 1940-1960*. Elsevier: 2013; p 7-9.

22. Anslyn, E. V.; Dougherty, D. A., *Modern physical organic chemistry*. University science books: 2006; p 935-945.
23. Arnold, D. R.; Baird, N.; Bolton, J. R., *Photochemistry: an introduction*. Academic Press: 2014; p 1-32.
24. Turro, N. J., *Modern Molecular Photochemistry The Benjamin/Cummings Publishing Co., Inc, Don Mills, Ontario* **1978**, 1-16.
25. De Keukeleire, D.; He, S. L., *Chem. Rev.* **1993**, *93* (1), 359-380.
26. Hoffmann, N., *Chem. Rev.* **2008**, *108* (3), 1052-1103.
27. Bach, T.; Hehn, J. P., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50* (5), 1000-1045.
28. Dai, C.; Narayanam, J. M. R.; Stephenson, C. R. J., *Nat. Chem.* **2011**, *3* (2), 140-145.
29. Prier, C. K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W. C., *Chem. Rev.* **2013**, *113* (7), 5322-5363.
30. Chan, A. Y.; Perry, I. B.; Bissonnette, N. B.; Buksh, B. F.; Edwards, G. A.; Frye, L. I.; Garry, O. L.; Lavagnino, M. N.; Li, B. X.; Liang, Y.; Mao, E.; Millet, A.; Oakley, J. V.; Reed, N. L.; Sakai, H. A.; Seath, C. P.; MacMillan, D. W. C., *Chem. Rev.* **2022**, *122* (2), 1485-1542.
31. Serpone, N.; Emeline, A. V., *Int. J. Photoenergy* **2002**, *4* (3), 91-131.
32. Asahi, R.; Morikawa, T.; Ohwaki, T.; Aoki, K.; Taga, Y., *Science* **2001**, *293* (5528), 269-271.
33. Babu, B.; Cho, M.; Byon, C.; Shim, J., *Mater. Lett.* **2017**, *212* (Supplement C), 327-331.
34. Ke, Y.; Guo, H.; Wang, D.; Chen, J.; Weng, W., *J. Mater. Res.* **2014**, *29* (20), 2473-2482.
35. Hari, D. P.; Konig, B., *Chem. Commun.* **2014**, *50* (51), 6688-6699.
36. 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* (51), 19052-19055.
37. Yang, X.-J.; Chen, B.; Zheng, L.-Q.; Wu, L.-Z.; Tung, C.-H., *Green Chem.* **2014**, *16* (3), 1082-1086.
38. Pitre, S. P.; McTiernan, C. D.; Ismaili, H.; Scaiano, J. C., *ACS Catal.* **2014**, *4* (8), 2530-2535.
39. Li, X.; Gu, X.; Li, Y.; Li, P., *ACS Catal.* **2014**, *4* (6), 1897-1900.
40. Luo, J.; Zhang, J., *ACS Catal.* **2016**, *6* (2), 873-877.
41. Santandrea, J.; Minozzi, C.; Cruché, C.; Collins, S. K., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56* (40), 12255-12259.

42. Joshi-Pangu, A.; Lévesque, F.; Roth, H. G.; Oliver, S. F.; Campeau, L.-C.; Nicewicz, D.; DiRocco, D. A., *J. Org. Chem.* **2016**, *81* (16), 7244-7249.
43. Beaudelot, J.; Oger, S.; Peruško, S.; Phan, T.-A.; Teunens, T.; Moucheron, C.; Evano, G., *Chem. Rev.* **2022**, *122* (22), 16365-16609.
44. Tucker, J. W.; Stephenson, C. R. J., *J. Org. Chem.* **2012**, *77* (4), 1617-1622.
45. Marzo, L.; Pagire, S. K.; Reiser, O.; König, B., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57* (32), 10034-10072.
46. Nicewicz, D. A.; MacMillan, D. W. C., *Science* **2008**, *322* (5898), 77-80.
47. Tucker, J. W.; Narayanam, J. M. R.; Krabbe, S. W.; Stephenson, C. R. J., *Org. Lett.* **2010**, *12* (2), 368-371.
48. Farney, E. P.; Yoon, T. P., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53* (3), 793-797.
49. Mayer, J. M., *Annu. Rev. Phys. Chem.* **2004**, *55* (1), 363-390.
50. Weinberg, D. R.; Gagliardi, C. J.; Hull, J. F.; Murphy, C. F.; Kent, C. A.; Westlake, B. C.; Paul, A.; Ess, D. H.; McCafferty, D. G.; Meyer, T. J., *Chem. Rev.* **2012**, *112* (7), 4016-4093.
51. Savéant, J.-M., *Annu Rev Anal Chem* **2014**, *7* (1), 537-560.
52. Darcy, J. W.; Koronkiewicz, B.; Parada, G. A.; Mayer, J. M., *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51* (10), 2391-2399.
53. Mayer, J. M.; Rhile, I. J., *Biochim Biophys Acta Bioenerg* **2004**, *1655*, 51-58.
54. Gentry, E. C.; Knowles, R. R., *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49* (8), 1546-1556.
55. Murray, P. R. D.; Cox, J. H.; Chiappini, N. D.; Roos, C. B.; McLoughlin, E. A.; Hejna, B. G.; Nguyen, S. T.; Ripberger, H. H.; Ganley, J. M.; Tsui, E.; Shin, N. Y.; Koronkiewicz, B.; Qiu, G.; Knowles, R. R., *Chem. Rev.* **2022**, *122* (2), 2017-2291.
56. Tarantino, K. T.; Liu, P.; Knowles, R. R., *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135* (27), 10022-10025.
57. Choi, G. J.; Zhu, Q.; Miller, D. C.; Gu, C. J.; Knowles, R. R., *Nature* **2016**, *539* (7628), 268-271.
58. Choi, G. J.; Knowles, R. R., *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137* (29), 9226-9229.
59. Baxendale, I. R., *J. Chem. Technol. Biotechnol.* **2013**, *88* (4), 519-552.
60. Plutschack, M. B.; Pieber, B.; Gilmore, K.; Seeberger, P. H., *Chem. Rev.* **2017**, *117* (18), 11796-11893.

61. Gambacorta, G.; Sharley, J. S.; Baxendale, I. R., *Beilstein J. Org. Chem.* **2021**, *17*, 1181-1312.
62. Guidi, M.; Seeberger, P. H.; Gilmore, K., *Chem. Soc. Rev.* **2020**, *49* (24), 8910-8932.
63. Akwi, F. M.; Watts, P., *Chem. Commun.* **2018**, *54* (99), 13894-13928.
64. Cambié, D.; Bottecchia, C.; Straathof, N. J. W.; Hessel, V.; Noël, T., *Chem. Rev.* **2016**, *116* (17), 10276-10341.
65. Hook, B. D. A.; Dohle, W.; Hirst, P. R.; Pickworth, M.; Berry, M. B.; Booker-Milburn, K. I., *J. Org. Chem.* **2005**, *70* (19), 7558-7564.
66. Parisien-Collette, S.; Collins, S. K., *ChemPhotoChem* **2018**, *2* (10), 855-859.

Chapitre 2 Les photocatalyseurs à base cuivre en photocatalyse : état de l'art

2.1 Généralités

Les photocatalyseurs et photosensibilisateurs organométalliques utilisés pour la catalyse homogène sont largement constitués à base de ruthénium et iridium. Comme vu au chapitre précédent ce sont des photocatalyseurs qui possèdent une forte absorption dans la région de la lumière visible, des potentiels rédox élevés et une très bonne photostabilité. Cependant ces métaux ont un coût élevé du fait de leur rareté¹ et leur variété est assez limitée à cause de leur synthèse parfois fastidieuse demandant de nombreuses étapes.²⁻⁵ L'utilisation de photosensibilisateurs⁶⁻¹⁰ est une bonne alternative en synthèse organique, cependant leur synthèse et leur purification font qu'ils ne sont pas facilement modulables et ils présentent certaines limitations (comme la modification des propriétés photophysiques) dépendamment des réactivités souhaitées. Le développement de photocatalyseurs alternatifs basés sur des métaux plus abondants a émergé ces dernières années.¹¹ Parmi toute les possibilités, les complexes de cuivre sont parmi les plus attrayants et sont très largement étudiés et utilisés de nos jours.¹¹⁻¹⁴ Le cuivre est un métal non noble et les complexes de cuivre (I) sont particulièrement intéressants grâce à leur configuration à l'état fondamental d^{10} car ils ne peuvent pas effectuer de désactivation non radiative rapide de leur état excité contrairement à d'autres métaux.

L'utilisation de complexes de cuivre(I) tétracoordinnés remonte aux années 1970 lorsque McMillin a publié la synthèse et l'utilisation de complexes de cuivre (I) avec des ligands phénanthroline.¹⁵ Les études pionnières des groupes Kochi,¹⁶⁻¹⁷ Kutal,¹⁸ Mitani,¹⁹ et Sauvage,²⁰ ont permis de développer le potentiel des complexes de cuivre (I) pour la photocatalyse dans de nombreuses transformations organiques. L'essor qu'ont connu les complexes de cuivre ces dernières années est dû à la possibilité de les moduler très aisément permettant ainsi de modifier leurs propriétés photophysiques tels que leur absorbance, émission, temps de vie à l'état excité ou encore leurs potentiels d'oxydoréduction. Le choix des ligands, diimines et diphosphines, ainsi

que le choix de substituants, principalement sur les diimines, fait qu'il est possible de synthétiser des bibliothèques de complexes de cuivre (I), chaque complexe possédant des propriétés photophysiques bien distinctes. Dans ce chapitre, il sera étudié les complexes de cuivre tétracoordinés, c'est-à-dire avec quatre sites de coordination au cuivre, généralement avec des ligands diimines et diphosphines. Ces complexes comprennent deux grandes classes, les complexes comportant deux ligands identiques appelés homoleptiques, et les complexes comportant deux ligands différents appelés hétéroleptiques.

Plus récemment, un nouveau mode de photoexcitation a été mis en évidence, basé sur des complexes de cuivre (II).²¹⁻²² Ce mode est basé sur le transfert de charge ligand-métal LMCT. En termes de réactivité globale, les états LMCT représentent une plateforme intéressante pour la génération de radicaux. Les produits formés via la photoexcitation de tels complexes sont un complexe métallique réduit à un électron et un radical. La photoexcitation LMCT est souvent simplifiée comme un clivage homolytique d'une liaison métal-ligand. Il existe de nombreux travaux sur l'utilisation de complexes de cuivre (II) en photocatalyse,²²⁻²⁴ cependant les notions approfondies de LMCT ne seront pas traitées dans cette thèse.

2.2 Catalyseurs homoleptiques à base de cuivre

C'est en 1980 que McMillin a reporté les études photophysiques du complexe de cuivre diimine $\text{Cu}(\text{dmp})_2$.²⁵ Le progrès des méthodes expérimentales a permis l'étude des comportements photophysiques de ces types de complexes de cuivre (I). La configuration d^{10} du cuivre crée une distribution symétrique de la densité électronique autour du centre métallique ce qui favorise une géométrie pseudotétraédrique flexible des complexes. Cette structure de base peut être partiellement aplatie en fonction des interactions stériques et électroniques des ligands. Lorsqu'un complexe de cuivre absorbe un photon dans la partie visible du spectre, la transition $d\pi-\pi^*$ impliquant un MLCT/LLCT est observée (Figure 2.1a).^{13-14, 26} Dans cet état excité $^1\text{MLCT}$, le cuivre (I) est oxydé en cuivre (II), alors que l'un des ligands est réduit. Dans cet état excité, le cuivre (II) possède une configuration électronique d^9 et subit une distorsion d'aplatissement dite pseudo Jahn-Teller (Figure 2.1b).²⁷⁻²⁸ Cette distorsion conduit à un état singulet plat $^1\text{MLCT}$ stable

dont la désactivation pour revenir à son état fondamental est non radiative.²⁹ Par ailleurs cet état aplati est plus enclin à interagir avec des molécules de solvant qui sont coordonnantes tel que l'acétonitrile (Figure 2.1b), et conduit à la formation d'excimères plus stables ce qui éteint la luminescence du complexe.^{26, 30} Lorsque le complexe est dans son état $^1\text{MLTC}$, il peut se produire un couplage spin-orbite via un croisement intersystème (CIS) entre $^1\text{MLTC}$ et son état triplet $^3\text{MLTC}$. Ce couplage est plus faible en énergie dans la géométrie aplatie, et donc les deux voies $^1\text{MLTC}$ (S1) vers $^3\text{MLTC}$ (T1) et $^1\text{MLTC}_{\text{plat}}$ vers $^3\text{MLTC}_{\text{plat}}$ sont en compétition.³¹⁻³² Après le processus CIS, l'état excité $^3\text{MLTC}$ (T1) peut également se relaxer en un état plat $^3\text{MLTC}_{\text{plat}}$ ayant un niveau d'énergie plus bas que le niveau $^1\text{MLTC}_{\text{plat}}$ et une fois que le complexe excité est complètement relaxé, celui-ci peut se désactiver de manière non radiative ou radiative. Dépendamment de l'écart d'énergie entre les états $^1\text{MLTC}_{\text{plat}}$ et $^3\text{MLTC}_{\text{plat}}$, la luminescence du complexe peut être soit fluorescente soit phosphorescente.

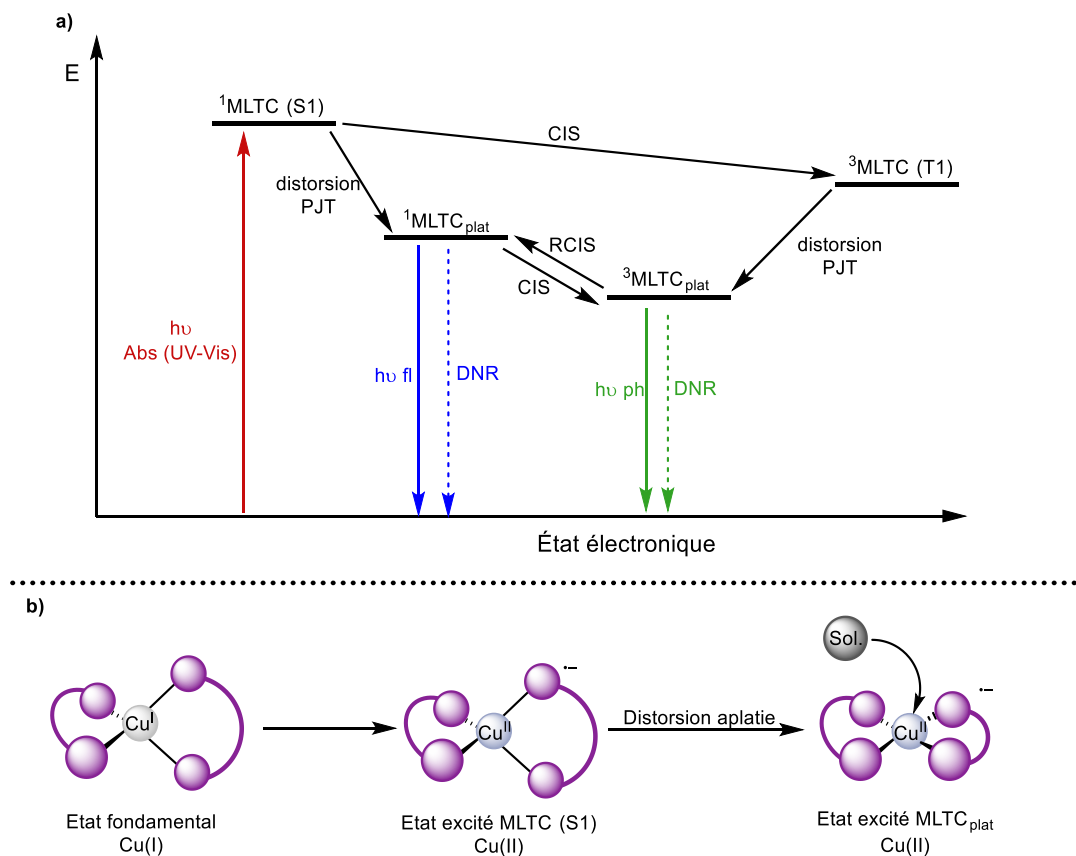


Figure 2.1 : a) Schéma général photophysique des complexes du cuivre tétracoordiné : absorbance (abs), fluorescence (fl), phosphorescence (ph), désactivation non-radiative (DNR),

pseudo-Jahn-Teller (PJT). b) Représentation schématique de la distorsion pseudo-Jahn-Teller des complexes de cuivre excités

Afin d'affaiblir voire d'inhiber complètement cette distorsion d'aplatissement (Figure 2.1b), de nombreux ligands diimines ont été étudiés.¹³ Le but est de moduler les ligands pour changer les propriétés de l'état excité en faisant varier les propriétés stériques et électroniques des ligands.^{13, 29, 33} Les substituants stériquement encombrants situés près du centre du cuivre font en sorte de bloquer la sphère de coordination autour du cuivre et par conséquent limitent l'étendue de la distorsion lors de la photo-excitation.³⁴ La flexibilité du ligand joue également un rôle crucial quant à la géométrie que le complexe va adopter. Les premières études sur l'effet des ligands a été rapporté en 1997 et a montré que la force de liaison du ligand au cuivre(I) dépend fortement de la planarité du ligand et de la position des deux atomes d'azote.³⁵ L'encombrement stérique est nécessaire pour empêcher la distorsion de pseudo-Jahn-Teller et donc augmenter la désactivation radiative des complexes. Cependant l'encombrement ne doit pas empêcher la formation du complexe lui-même. La figure 2.2, montre la structure de quatre complexes de cuivre homoleptiques avec des ligands phénanthrolines et ses dérivés. La présence des substituants phényles permettent une interaction de type empilement π - π ce qui force le complexe à adopter une géométrie tétraédrique déformée. Quant à la présence des groupements méthyles (notamment en position 2 et 9) ils empêchent la distorsion de se produire. Ces effets se ressentent non seulement sur les absorbances, et aussi sur le temps de vie excités des complexes.

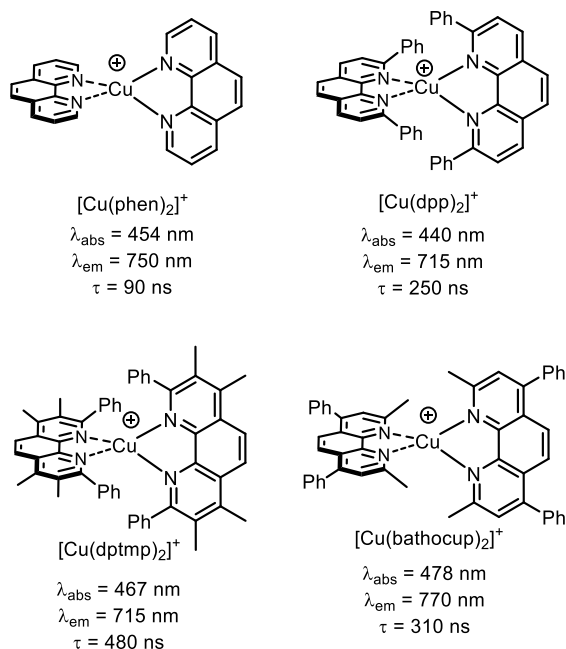


Figure 2.2 : Sélection de structures de complexes homoleptiques illustrant l'influence des substituants sur les ligands de type phénanthroline sur les propriétés photophysiques du complexe. (λ_{abs} = absorbance maximale, λ_{em} = émission maximale, τ = temps de demi-vie de l'état excité)

Bien qu'il a été décrit l'utilisation de certains sels de cuivre comme catalyseur en photochimie,³⁶ l'utilisation de complexes de cuivre homoleptiques en catalyse photorédox pour la synthèse organique a débuté en 1987 avec les travaux du groupe Sauvage (Schéma 2.1).³⁷ Les auteurs rapportent la première dimérisation photocatalytique du *p*-nitrobenzylbromide **2.1** par l'intermédiaire du complexe de cuivre $[\text{Cu}(\text{dap})_2]\text{Cl}$ **2.3** pour former le produit **2.2** avec 47 % de rendement. Ils proposent un mécanisme où le complexe de cuivre à l'état excité réduit en premier lieu le bromure benzylique **2.1** et génère les espèces radicalaires correspondantes **2.4** et le complexe de cuivre(II). Pour la suite les auteurs stipulent deux voies possibles. La première voie étant la dimérisation directe des deux radicaux benzyliques pour former le dimère désiré **2.2**. La deuxième voie proposée est une réduction à un électron par le photocatalyseur excité pour générer le carbanion benzylique **2.5** correspondant qui réagit ensuite avec **2.1** et forme le dimère **2.2**. Dans les deux cas, le cycle catalytique est fermé par la présence de la triéthylamine qui agit comme un donneur d'électron sacrificiel.

pour former le produit allylé **2.8** avec un rendement de 30 % (Schéma 2.2). Les auteurs proposent un mécanisme où, une fois le catalyseur excité, il donne un électron à l'α-halo-cétone **2.6** pour former le radical correspondant **2.9**. Ce dernier peut ensuite réagir avec l'allyltributylétain **2.7** pour générer le produit désiré **2.8** et également un radical tributylétain qui, après un processus SET (fermant le cycle catalytique) est transformé en bromure de tributylétain.

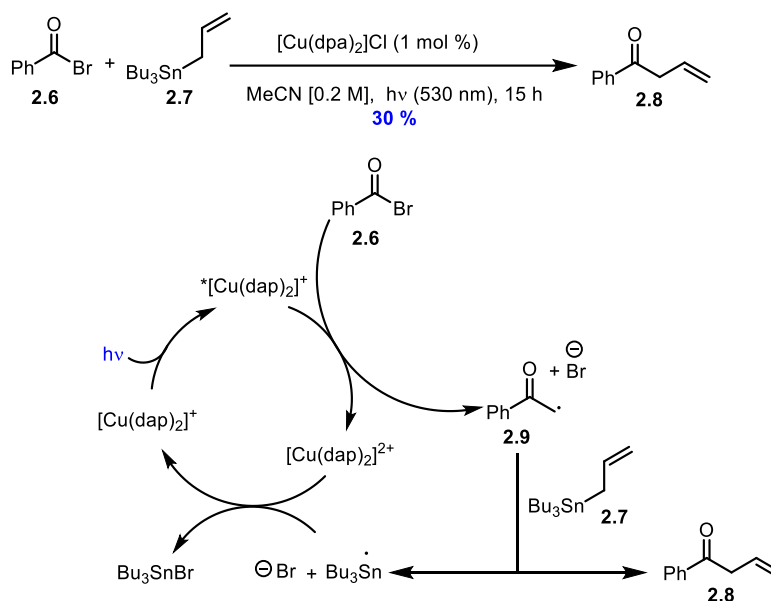


Schéma 2.2 : Allylation photocatalytique de l'α-halo-cétone **2.6** en présence de [Cu(dap)₂]Cl

Tout juste un an plus tard, Ollivier et son groupe ont publié l'activation photorédox de sel de diaryliodonium suivie par une allylation avec des allylsulfones catalysée par le complexe homoleptique de cuivre [Cu(dpp)₂]PF₆ pour former des alcènes 1,1-disubstitués tel que **2.13** avec un rendement de 71 % (Schéma 2.3).³⁹ Basé sur des études RMN, les auteurs proposent le mécanisme suivant. Une fois le photocatalyseur excité, celui-ci peut donner un électron (par désactivation oxydante) au sel diaryliodonium **2.10** ce qui génère un intermédiaire radical iodanyl **2.14** qui se fragmente en radical aryl **2.15**. Ce dernier réagit avec l'accepteur allylsufone **2.11** pour ainsi former le produit d'allylation **2.13**. La réaction est effectuée en présence de N,N-diisopropyléthylamine qui agit comme donneur d'électron sacrificiel dans le but de régénérer le complexe de cuivre.

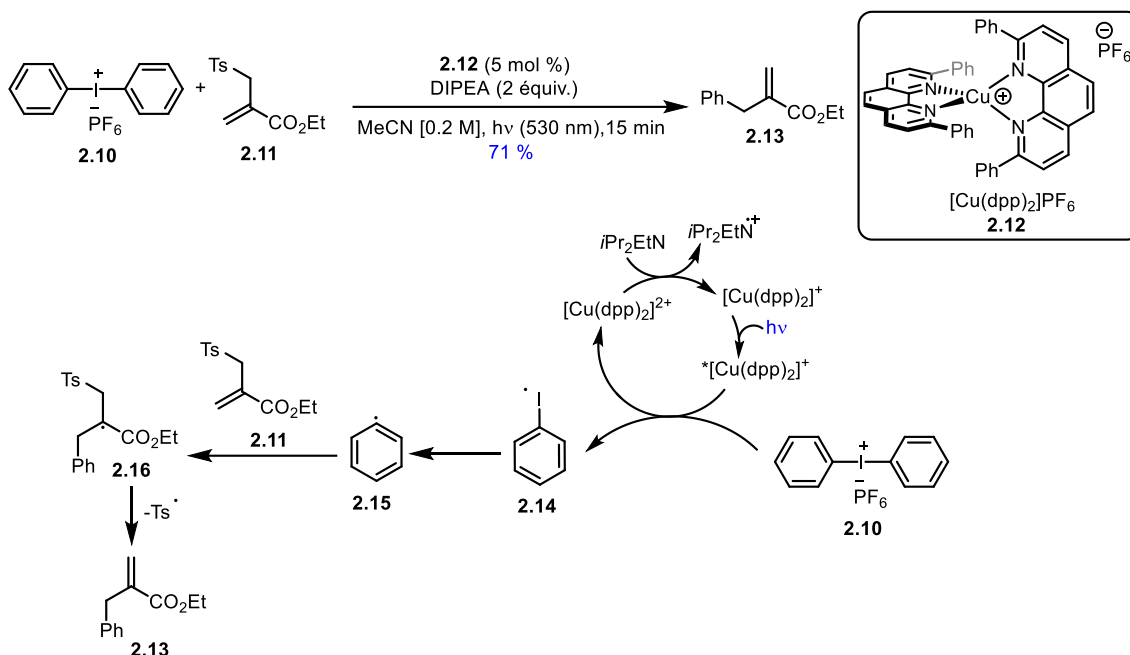


Schéma 2.3 : Allylation photocatalytique du sel de diaryliodonium **2.10** avec un arylsulfone **2.11** en présence du complexe homoleptique de cuivre $[\text{Cu}(\text{dpp})_2]\text{PF}_6$

Les exemples ci-dessus ne sont qu'une infime sélection des nombreuses transformations développées ces dernières années avec des complexes de cuivre homoleptiques.¹³ Voyant le potentiel de ces complexes, le développement de complexes hétéroleptiques a suscité un grand intérêt pour accroître les propriétés photophysiques des complexes de cuivre(I). Les complexes hétéroleptiques diimine-diimine ont largement été développés,¹³ mais ne seront pas mentionnés dans ce chapitre. Cependant l'étude sur les complexes du cuivre hétéroleptiques diimine-diphosphine va être abordée dans la section suivante.

2.3 Catalyseurs hétéroleptiques à base de cuivre

Afin d'améliorer les propriétés photophysiques et électroniques pour obtenir des états excités à longue durée de vie, les ligands diphosphines ont été introduits pour produire des complexes hétéroleptique de type $[\text{Cu}(\text{N}^{\wedge}\text{N})(\text{P}^{\wedge}\text{P})]^+$ ⁴⁰⁻⁴¹ Le premier exemple de complexe hétéroleptique remonte aux années 1970 avec l'utilisation de la triphénylphosphine comme ligand,⁴²⁻⁴³ mais leur

l'absence de propriétés émissives en solution et leur faible stabilité en cas d'exposition à la lumière (pour cause d'échange rapide de ligand) ont posé problème. Pour éviter cela, les ligands diphosphines bidentate ont été utilisés et ont permis la formation de complexes hétéroleptiques plus stables. Les diphosphines sont des ligands intéressants car elles sont à la fois de bons σ -donneurs et π -accepteurs.⁴⁴⁻⁴⁶ Contrairement aux diimines, les diphosphines occupent plus de place dans l'espace ce qui leur confère un avantage stérique. Lorsque les complexes hétéroleptiques du cuivre(I) sont en solution ils subissent une réaction de réorganisation rapide des ligands (phénomène qui peut être plus rapide lorsque le complexe est irradié) (Figure 2.3). Ce phénomène peut être réduit en trouvant la bonne combinaison entre les ligands diimine et diphosphine (un encombrement stérique complémentaire).¹⁴

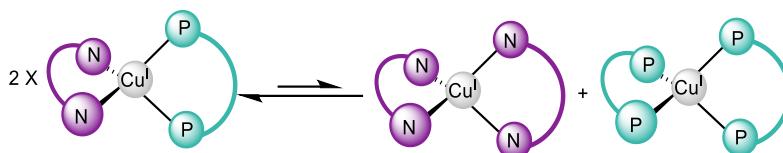


Figure 2.3 : Représentation schématique de l'équilibre se produisant entre un complexe hétéroleptique et ses espèces homoleptiques correspondantes

Les diphosphines ayant un petit angle de morsure auront tendance à être plus labiles tandis que celles ayant un grand angle de morsure d'attaque auront tendance à réduire la réaction de disproportion des ligands en raison de la formation défavorable du complexe homoleptique diphosphine, $[Cu(PP)_2]^+$, du point de vue thermodynamique.⁴⁶⁻⁴⁷ Les diphosphines avec un grand angle de morsure permettent grandement de stabiliser la géométrie tétraédrique (et donc défavoriser la géométrie plan carré des complexes). Ce phénomène s'observe très bien avec la figure 2.4, le complexe $[Cu(phen)(BINAP)]^+$ a un temps de vie à l'état excité plus faible que le complexe $[Cu(phen)(DPEPhos)]^+$ car le ligand DPEPhos a un plus grand angle de morsure.¹⁴ Cet effet conduit à une distorsion plus faible à l'état excité (qui se traduit généralement par un temps de vie excité plus long), qui améliore les propriétés émissive des complexes hétéroleptiques. En effet les phosphines encombrées empêchent la distorsion pseudo-Jahn-Teller, dans la figure 2.4, par comparaison avec le complexe homoleptique $[Cu(phen)_2]^+$ qui ne possède aucune luminescence contrairement aux complexes hétéroleptiques.

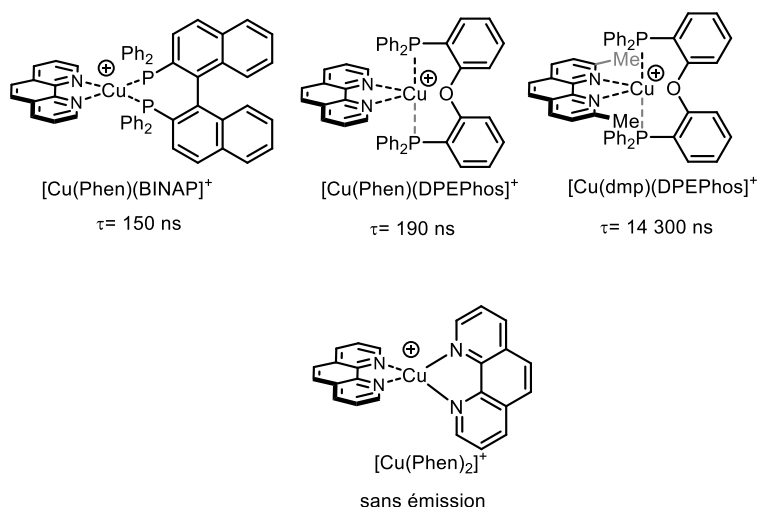


Figure 2.4 : Sélection de structure de complexes hétéroleptiques illustrant l'influence des ligands sur les propriétés de temps de vie excité

En raison de l'effet π -accepteur du ligand diphosphine sur le cuivre, le niveau de l'orbitale HOMO est abaissé (contrairement aux complexes homoleptiques) ce qui entraîne une modification au niveau de l'absorption des complexes hétéroleptiques qui est maintenant comprise entre 360 et 450 nm. Du fait de l'interaction plus forte entre la diphosphine et le cuivre, l'orbitale HOMO n'est plus entièrement située sur l'atome de cuivre mais aussi sur la diphosphine. Le caractère de la bande d'absorption de plus basse énergie est donc partagé entre MLCT et le ligand, soit *Ligand-Ligand Charge Transfert* LLCT (selon la nature de la diphosphine ce phénomène est plus ou moins observé).⁴⁸⁻⁴⁹

2.3.1 Mécanismes généraux de complexes de cuivre

Lorsque qu'un complexe de cuivre est irradié, par un processus MLCT, il est converti à son état excité $^*\text{CuPS}$ (Figure 2.5). De cet état deux désactivations peuvent se produire : i) une désactivation oxydante, ii) une désactivation réductrice. Lorsque la désactivation est oxydante, l'espèce excitée du complexe $^*\text{CuPS}$ agit comme un réducteur et transfère un électron à un accepteur **A** ou le substrat (dépendamment de la réactivité souhaitée). Le cuivre est alors oxydé et l'espèce CuPS^+ est formée. Cette espèce peut alors accepter un électron d'un donneur

sacrificiel ou le substrat ce qui clôt le cycle photocatalytique. Lorsque la désactivation est réductrice l'état excité du complexe agit comme un oxydant et accepte un électron d'un donneur ou du substrat. La suite du cycle est inversée pour la désactivation oxydante.⁵⁰

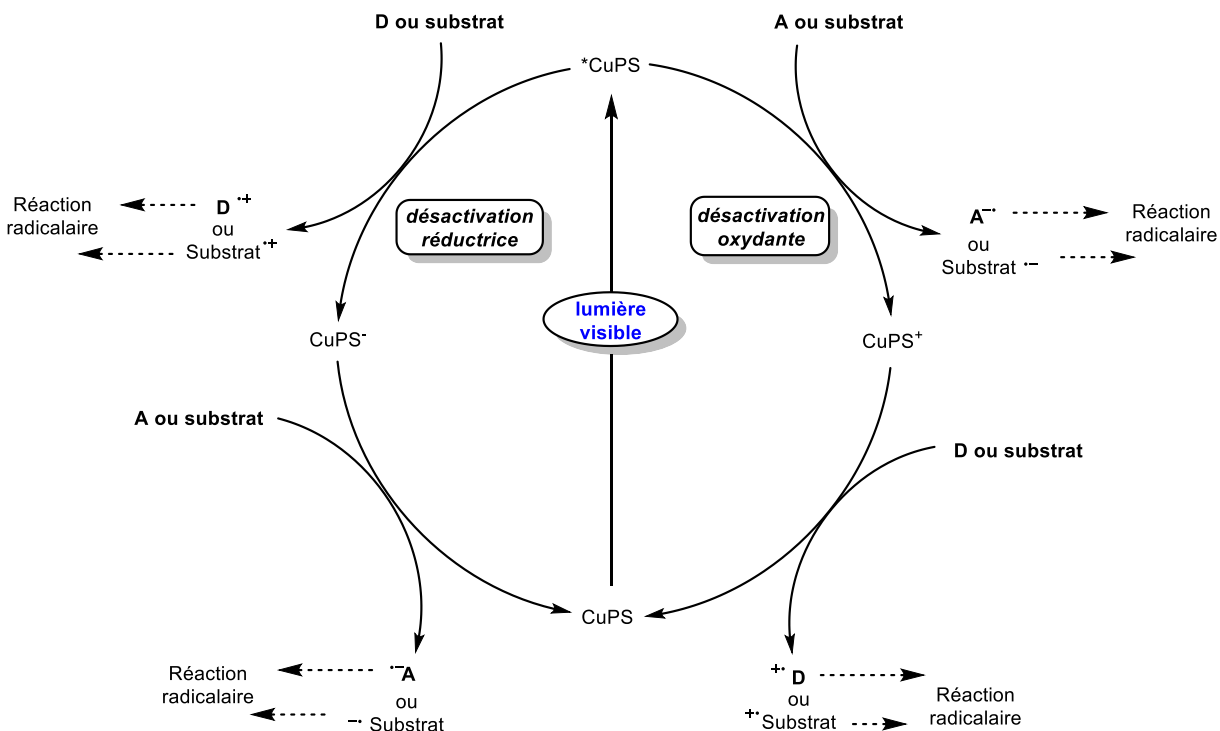


Figure 2.5 : Mécanismes généraux photorédox des complexes de cuivre(I)

Il existe deux autres catégories principales de procédés photorédox que les catalyseurs de cuivre peuvent engendrer, tels que la photosensibilisation ou la chimie métallaphotorédox.¹³ Comme ces deux types de chimie et /ou mécanismes ne sont pas l'objet de cette thèse, une discussion approfondie ne sera pas fournie dans cette thèse. Des revues sur la catalyse du cuivre impliquant les processus de transfert d'énergie et de métallaphotorédox sont disponibles.¹³⁻¹⁴

Tout comme les complexes homoleptiques, les complexes hétéroleptiques de cuivre(I) ont largement été utilisés en science des matériaux.⁵¹ Cela fait seulement quelques années qu'ils sont utilisés en synthèse organique. De nos jours, il existe de nombreux exemples associés à l'utilisation de complexes de cuivre hétéroleptiques en photocatalyse, mais seuls quelques exemples vont être énumérés.^{13, 52} Notre groupe de recherche a été le premier groupe à utiliser

les complexes de cuivre hétéroleptiques pour des transformations en chimie organique. Notamment dans les années 2012 lorsque le Dr Augusto Hernandez a développé de nouvelles méthodes de synthèse pour la formation de [5]helicènes et carbazoles par voie photocatalytique.

53-54

La synthèse de [5]helicènes a été effectuée en présence du complexe $[\text{Cu}(\text{dmp})(\text{DPEPhos})]\text{BF}_4$ en passant par un procédé d'électrocyclisation photorédox avec une désactivation oxydante du photocatalyseur (Schéma 2.4). Le complexe de cuivre à l'état excité peut, par désactivation oxydante, transférer un électron au diiode pour générer un iode radicalaire, et l'espèce de cuivre(II). Cette dernière peut, encore par un processus SET, oxyder le précurseur de type stilbène **2.17** pour former la nouvelle espèce radicalaire **2.18** et régénérer le catalyseur de cuivre. L'espèce **2.18** est stabilisée par différentes formes de résonnances comme **2.20**. La cyclisation intramoléculaire de l'intermédiaire **2.20** permet de former un nouvel intermédiaire radicalaire **2.22**. Ce dernier subit une série de réactions d'oxydation et réaromatisation en présence de l'ion iodure et l'iode radicalaire. L'oxyde de propylène permet de piéger l'acide iodhydrique dû à la déprotonation (pendant la réaromatisation). Le [5]helicène **2.17** est obtenu avec un rendement de 42 %. Étant donné le temps de réaction long (cinq jours), la réaction a été adaptée en chimie en débit continu avec succès pour un temps de réaction de dix heures avec un rendement similaire.

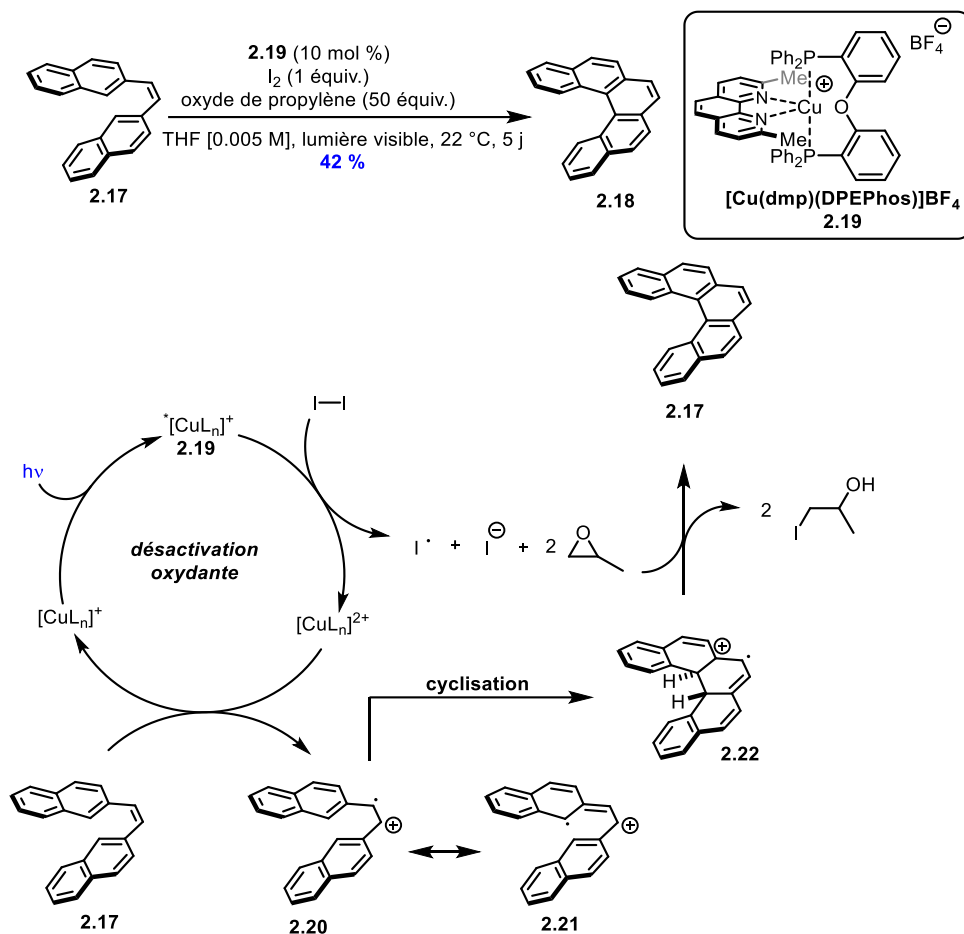


Schéma 2.4 : Électrocyclisation photorédox à base de cuivre pour la formation de [5]héliènes

En 2013, le Dr Hernandez a développé une méthode photocatalytique à base de cuivre pour la synthèse de carbazoles en chimie en débit continu (Schéma 2.5). Pour cette transformation le complexe $[Cu(dmp)(Xantphos)]BF_4$ a été utilisé *in-situ*. Comme dans l'exemple précédent, dans son état excité, le complexe va effectuer un transfert d'électron avec le diiode, pour former l'iode radicalaire, l'ion iodure et l'espèce de cuivre(II). Dans cet état (Cu(II)) le complexe peut oxyder le produit de départ **2.22**, ce qui régénère le complexe de cuivre(I) et former l'intermédiaire radicalaire **2.25**. Une cyclisation intramoléculaire de l'intermédiaire **2.25** permet de former le nouvel intermédiaire **2.28** et comme dans l'exemple précédent après une suite de réactions d'oxydation et réaromatisation le produit **2.23** désiré est formé avec un rendement de 75 %.

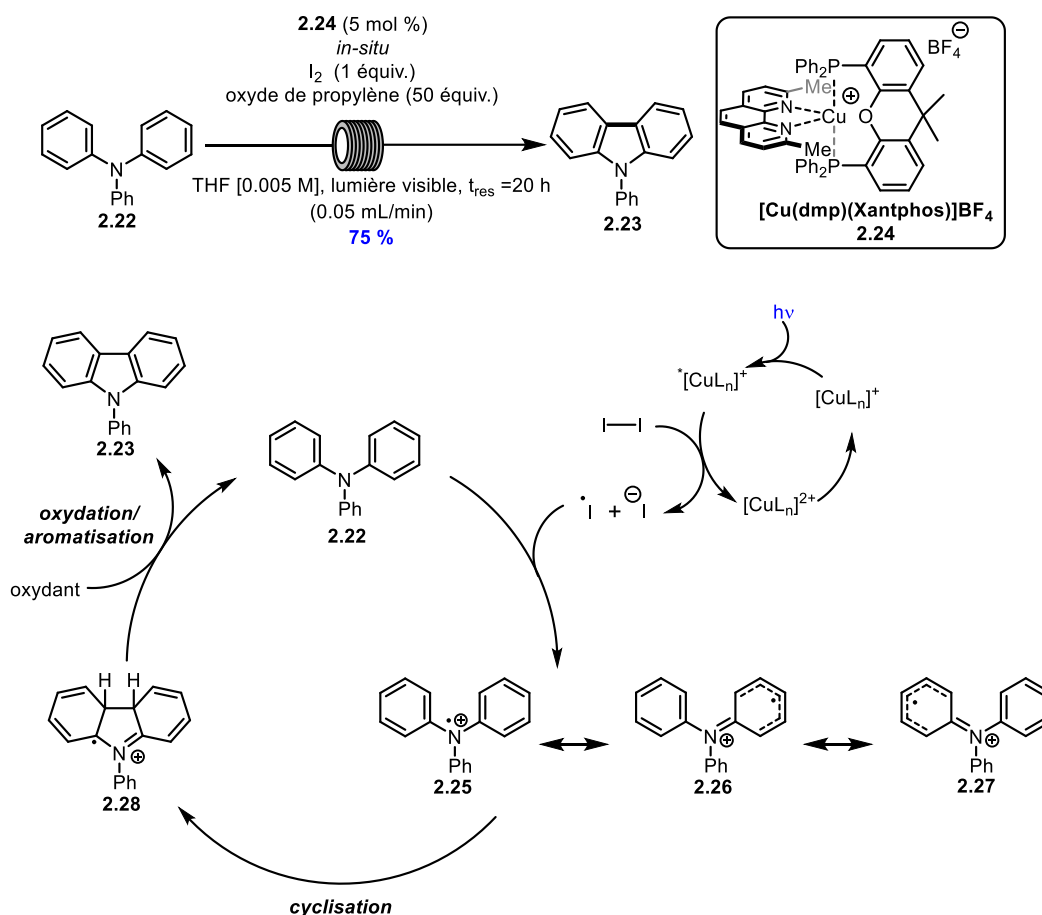


Schéma 2.5 : Formation de carbazoles photocatalytique en chimie en débit continu

Quelques années plus tard, en 2017 le groupe de Evano⁵⁵ a lui aussi utilisé des complexes de cuivre hétéroleptiques et développé une déhalogénéation réductrice d'halogénure d'aryle en présence du complexe $[\text{Cu}(\text{bcp})(\text{DPEPhos})]\text{PF}_6$. (Schéma 2.6). Après avoir effectué des études mécanistiques, les auteurs proposent un cycle catalytique réducteur. Le complexe excité est réduit par la *N,N*-diisopropyléthylamine pour générer le complexe transitoire de cuivre(0). Ce dernier est impliqué dans un processus SET avec le substrat de départ **2.29**, pour reformer le complexe de cuivre à son état fondamental. Ce processus SET a généré une espèce radicalaire **2.32** qui peut extraire un atome d'hydrogène du cation radicalaire amine afin de former le produit désiré **2.30** avec 93 % de rendement.

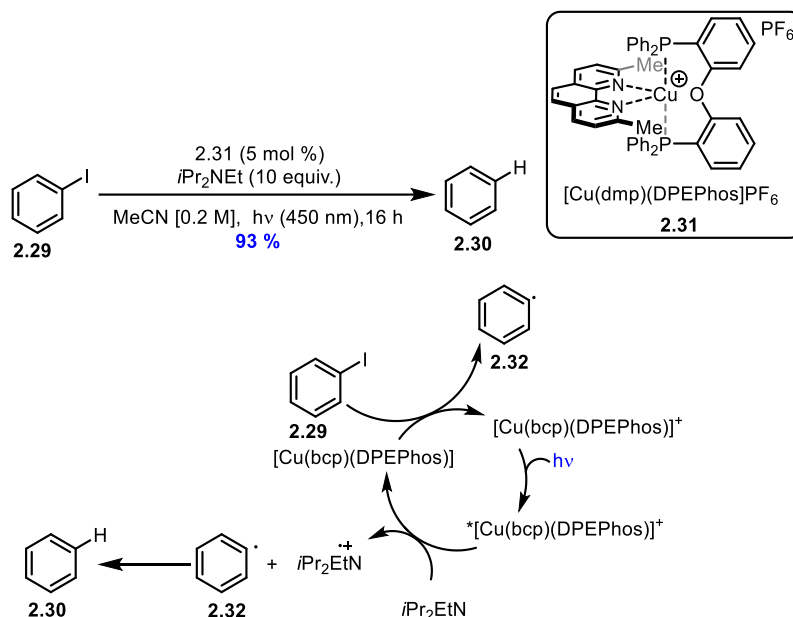
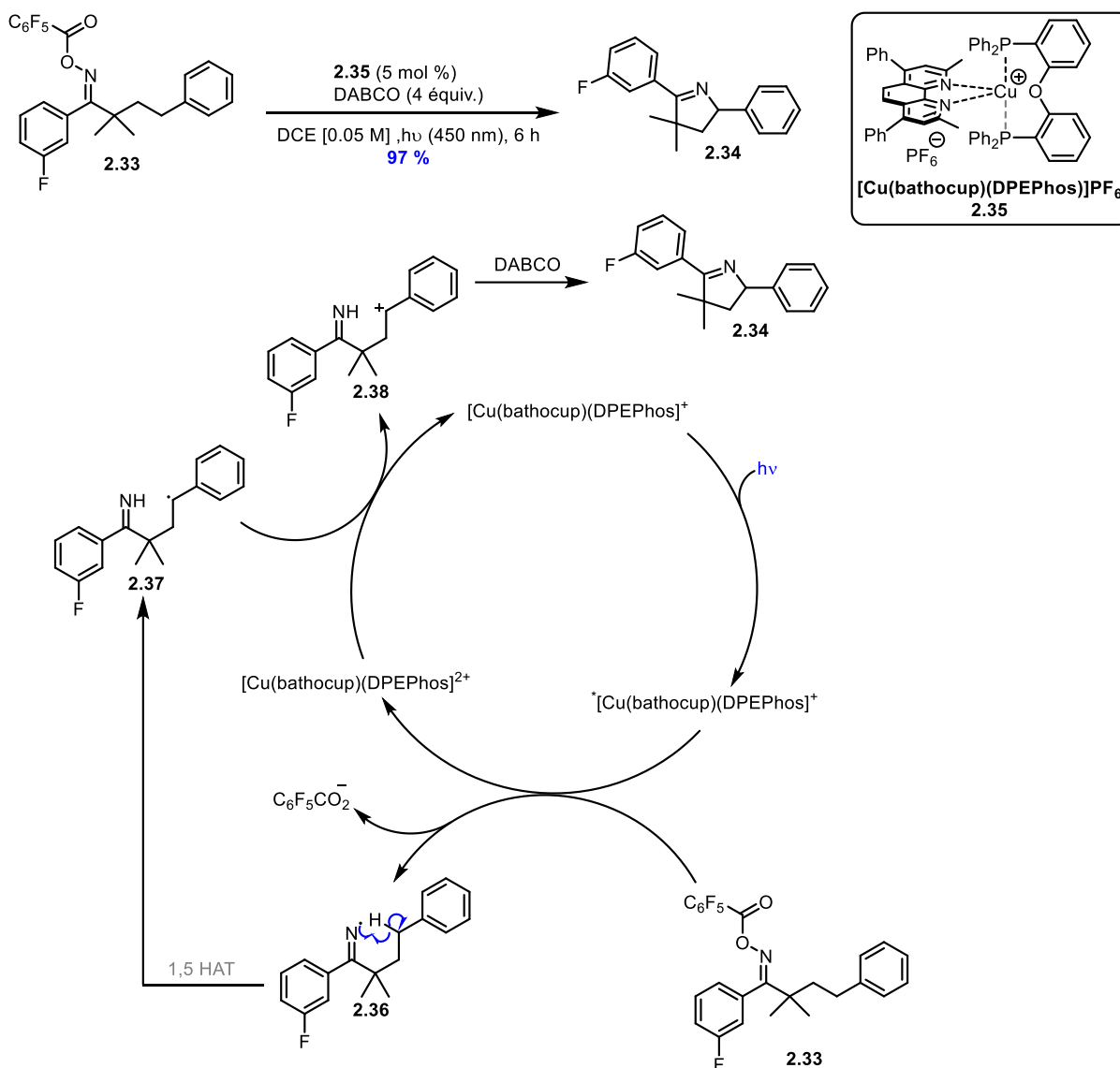


Schéma 2.6 : Déhalogénération d'halogénure d'aryle photocatalytique en présence d'un complexe hétéroleptique

En 2021 le groupe de Yu a développé une cyclisation d'oximes activées en utilisant également un complexe de cuivre hétéroleptique $[\text{Cu}(\text{bathocup})(\text{DPEphos})]\text{PF}_6$ en présence de DABCO pour la synthèse de dihydropyrroles (Schéma 2.7).⁵⁶ D'après des études mécanistiques, les auteurs proposent qu'une fois excité le complexe de cuivre donne en électron, par un processus SET, à l'oxime **2.33** pour former le radical iminyl **2.36** et l'anion carboxylate. Ce radical **2.36**, subit une réaction de transfert d'atome d'hydrogène (1,5 HAT) pour générer le radical benzylique **2.37** stabilisé. Ce dernier subit une oxydation du complexe $[\text{Cu}(\text{bathocup})(\text{DPEphos})]^{2+}\text{PF}_6$ pour former le carbocation **2.38** et régénérer le photocatalyseur. Après attaque de l'azote (déprotoné à l'aide de DABCO) sur le carbocation, le dihydropyrrole est obtenu avec un rendement de 97 %.



Sch\u00e9ma 2.7 : Synth\u00e8se de dihydropyrroles photocatalytique avec un complexe h\u00e9t\u00e9roleptique de cuivre

2.3.2 Synth\u00e8se des photocatalyseurs de cuivre

Les photocatalyseurs de cuivre sont de plus en plus convoit\u00e9s car leur modularit\u00e9 est tr\u00e8s int\u00e9ressante du fait du nombre de combinaisons possibles entre les ligands, mais aussi de leur synth\u00e8se r\u00e9alisable en une seule \u00e9tape. G\u00e9n\u00e9ralement leur purification se traduit par une pr\u00e9cipitation ou/et recristallisation⁵⁷ (contrairement aux photocatalyseurs de ruth\u00e9nium ou d'iridium qui demandent parfois une \u00e9tape de synth\u00e8se suppl\u00e9mentaire et une purification sur

gel de silice^{3-5, 58}). Les premières synthèses des photocatalyseurs de cuivre remontent aux années 1970 avec la synthèse de complexes homoleptiques.^{15, 59} Quant à la synthèse des complexes hétéroleptiques, les premières synthèses ont été publiées dans les années 2000⁴⁰ et se sont très vite développées par la suite.⁵⁷ Le schéma 2.8 illustre la synthèse du complexe [Cu(dmp)(DPEPhos)]BF₄ **2.19** avec le cuivre(I) tétrakis(acétonitrile) tétrafluoroborate (commerciallement disponible) comme source de cuivre. La phosphine et la diimine (un équivalent chacun) sont ajoutés dans cet ordre respectif à une heure d'intervalle. Le complexe est obtenu par simple précipitation et filtration avec un rendement de 63 %

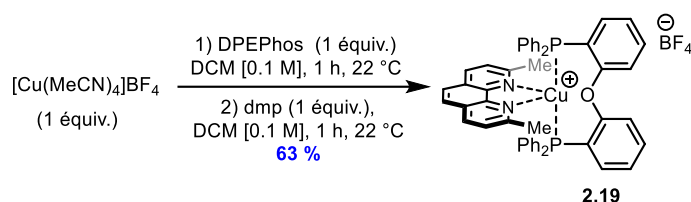


Schéma 2.8 : Synthèse du complexe [Cu(dmp)(DPEPhos)]BF₄

Le fait d'avoir une procédure aussi rapide et efficace pour la synthèse de ces photocatalyseurs est très avantageuse pour construire des bibliothèques de complexes. Les diphosphines sont souvent commerciales et existent en grande diversité. Les diimines existent aussi en grand nombre disponible commercialement, mais elles ont l'avantage d'être modifiables plus aisément dans le sens où leur synthèse ne passe pas par des réactifs et des intermédiaires qui nécessitent des conditions de réaction strictes tels qu'être sous atmosphère inerte et l'utilisation de solvants anhydrides. Pour diversifier les propriétés photophysiques, de nouvelles synthèses de diimine ont été publiées.^{13, 57}

2.4 Précédentes synthèses et applications des complexes de cuivre dans le groupe Collins

2.4.1 Synthèse et caractérisation d'une librairie de complexes de cuivre

L'intérêt d'utiliser des photocatalyseurs hétéroleptiques à base de cuivre dans notre groupe de recherche a débuté dans les années 2012. Voyant le fort potentiel de ces catalyseurs et les nouvelles réactivités possibles pour des transformations chimiques, notre groupe a synthétisé et caractérisé une librairie de complexes de cuivre au cours des dernières années.^{57, 60-62} La figure 2.6 regroupe une liste non exhaustive des diphosphines et des diimines utilisées. Certaines diimines tels que les dérivés de triazoles et de pypz ou encore des π -étendus ont été synthétisés.⁶⁰⁻⁶¹

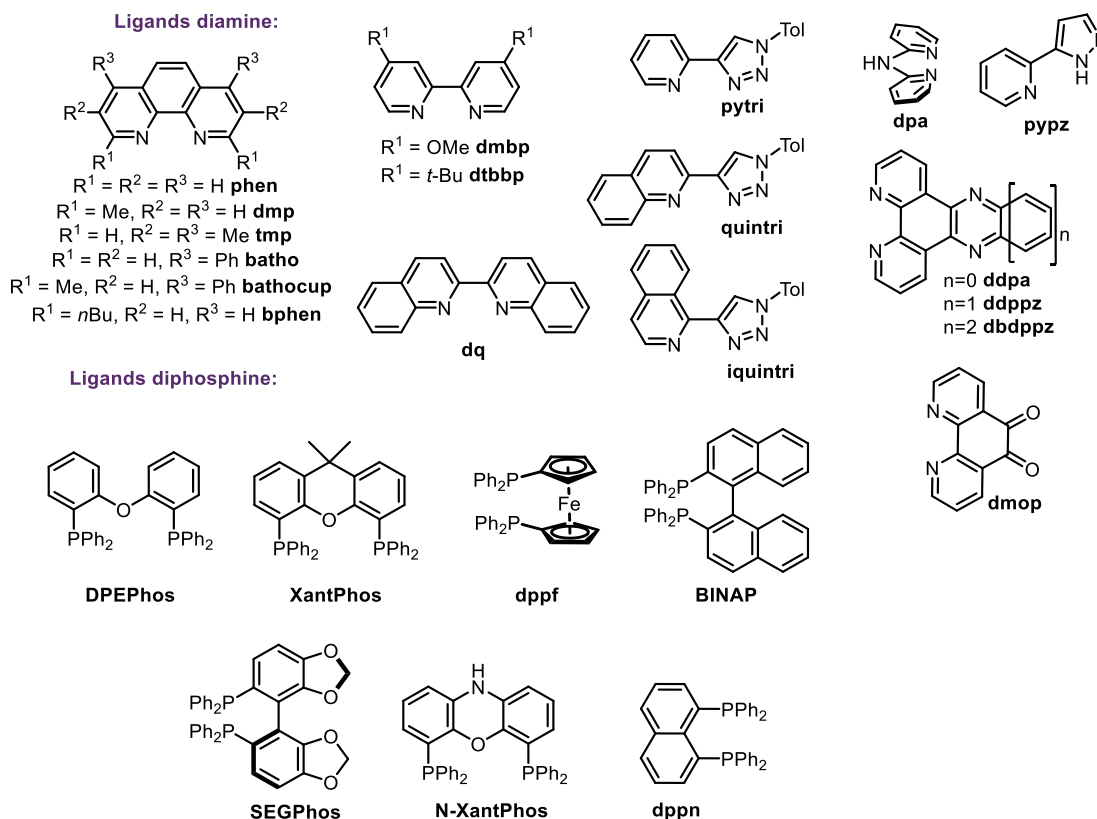
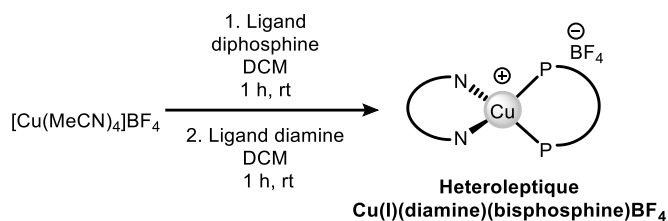


Figure 2.6 : Librairie non-exhaustive de photocatalyseurs à base cuivre(I) synthétisés dans le groupe Collins

2.4.2 Applications des complexes de cuivre dans des transformations photocatalytiques

Une fois cette librairie en main, il a été possible d'effectuer une évaluation des catalyseurs dans différentes transformations (Schéma 2.9).⁵⁷ Les réactions effectuées en présence des différents complexes de cuivre s'opèrent via une désactivation oxydative du complexe excité. Avec cette librairie, le but était d'établir une importante relation structure/activité pour ce type de

photocatalyseurs. Dans les années 2015-2016 la majorité de la photocatalyse était orientée seulement vers des processus photorédox, et nous voulions explorer de nouvelles possibilités mécanistiques dans les procédés de transfert d'énergie et de PCET. Il a été possible d'évaluer les complexes dans trois processus différents et de cibler un catalyseur efficace pour chacune des transformations. Un processus impliquant un SET (schéma 2.9a), permet d'obtenir le produit **2.41** d'un couplage sp_3 - sp avec un rendement de 87 % avec comme meilleur photocatalyseur $[Cu(dq)(BINAP)]BF_4$. Un processus impliquant un PCET (schéma 2.10b) a permis d'obtenir 79 % du bicyclic **2.43** en présence du catalyseur $[Cu(quintri)(XantPhos)]BF_4$. Et enfin un processus impliquant un transfert d'énergie (schéma 2.9c) a généré, en présence de $[Cu(dmp)(BINAP)]BF_4$ le dérivé pyrrole **2.45** à 99 % de rendement.

Chaque transformation nécessite une combinaison de ligands diimines et diphosphines spécifique et un catalyseur à base de cuivre a pu être identifié, pour chaque transformation, pour fournir des rendements supérieurs à 80 %. Dans cette étude, le criblage des complexes a permis de trouver plusieurs tendances. Les complexes à base de BINAP ont été identifiés comme meilleurs pour les processus redox et de transfert d'énergie, tandis que les complexes diimines basés sur les structures triazoles sont plus efficaces pour les processus de PCET. Les complexes avec les ligands BINAP sont généralement plus efficaces dans toutes les transformations car ils possèdent des potentiels redox et une énergie triplet plus élevés. Choisir des diimines stériquement plus encombrées permet d'allonger l'état de vie excité du complexe (surtout pour les processus de transfert d'énergie). Concevoir de nouveaux ligands afin de modifier les propriétés photophysiques des complexes est un atout essentiel qui ouvre la porte à de nouvelles réactivités.

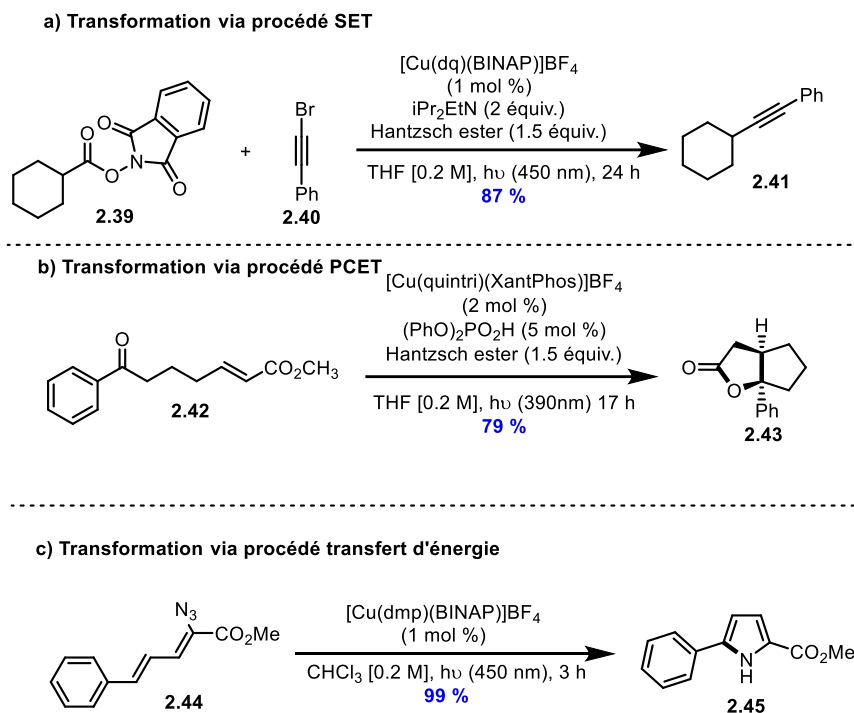


Schéma 2.9 : Réactions photocatalytique a) fragmentation décarboxylative de dérivé phthalimides, b) activation homolytique de cétone, c) décomposition d'azoture de vinyle

Les connaissances tirées du précédent criblage de la bibliothèque ont permis d'affiner et de concevoir de nouveaux ligands diimines pour des réaction photocatalytiques émergentes. Du fait de leur mécanisme photoredox non classique, les PCET sont des réactions intéressantes notamment pour les couplages réducteurs de cétones et d'aldéhydes.⁶³ Comme vu dans le chapitre 1, dans les couplages PCET, il y a un échange de proton et d'électron de façon concerté, et souvent avec deux entités distinctes. En concevant de nouveaux ligands diimine tels que les pypyz (figure 2.6) il a été possible de synthétiser des complexes bifonctionnels pouvant à la fois effectuer le processus photoredox et l'échange de proton (Schéma 2.10).⁶⁰ Le Dr Antoine Caron a développé de nouvelles conditions réactionnelles pour effectuer des couplages de type pinacol photocatalytique et en évaluant la librairie de complexes de cuivre. Le complexe $[\text{Cu}(\text{pypzs})(\text{BINAP})]\text{BF}_4$ **2.46**, a été évalué comme le meilleur pour cette transformation, et une large étendue de diol a pu être synthétisé à partir de cétone ou d'aldéhyde avec d'excellents rendements. Après une photoexcitation le catalyseur peut effectuer un processus de SET avec

l'ester de Hantzsch **2.50** et générer l'intermédiaire catalytique **2.52**. Ce dernier peut engager des liaisons hydrogènes (avec le proton du sulfonamide ou le proton du pyrazole) pour activer la cétone dans un processus PCET (**2.53**) et générer le radical cétone qui peut réagir avec un autre équivalent de cétone. Le produit désiré de type pinacol **2.48** est formé par oxydation de l'espèce **2.54**. Grâce à cette nouvelle réactivité, mes collègues Corentin Cruché et Cédric Bertin ont développé des complexes de cuivre hétéroleptiques et une nouvelle méthodologie pour la dégradation photocatalytique des modèles de la lignine, impliquant un procédé PCET.⁶⁴

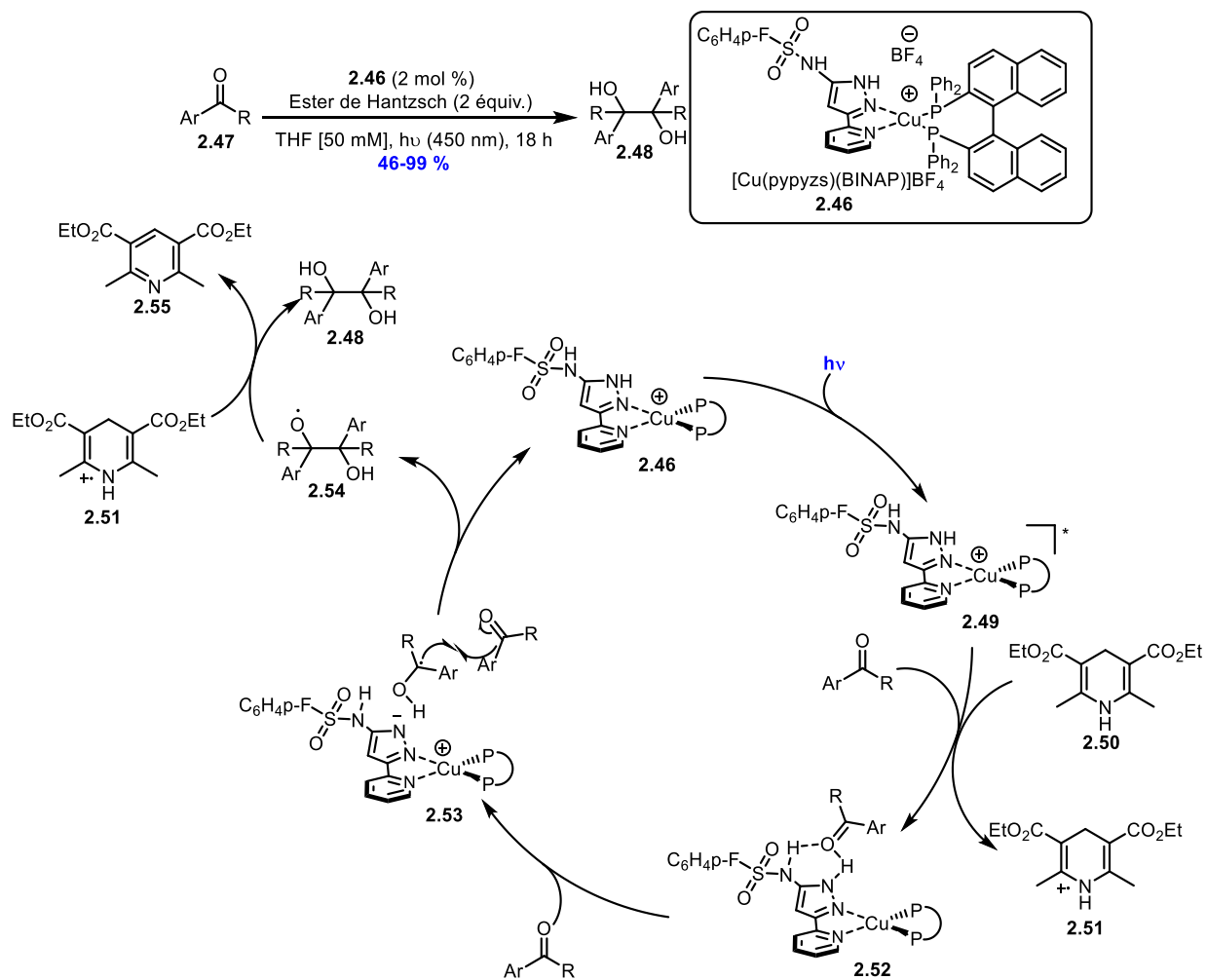


Schéma 2.10 : Couplage réducteur de type pinacol utilisant un catalyseur bifonctionnel à base de cuivre

Les procédés de transfert d'énergie utilisant des complexes de cuivre hétéroleptiques sont plus rare.⁶⁵ Encore une fois, en utilisant les connaissances acquises du criblage de la librairie, il a été possible de concevoir un complexe avec une diimine très encombrée en position 2 et 9 de la phénanthroline. De telles modifications permettent d'inciter le complexe dans sa forme excitée à garder une forme tétraédrique (contrairement à la forme plan carré) ce qui allonge la durée de vie de l'état excité et permet un meilleur transfert d'énergie vers le substrat. Mon collègue Corentin Cruché a développé des conditions réactionnelles, en présence du photocatalyseur [Cu(bphen)(XantPhos)]BF₄ **2.55**, d'isomérisation E→Z d'alcènes di et trisubstitués (Schéma 2.11).⁶²

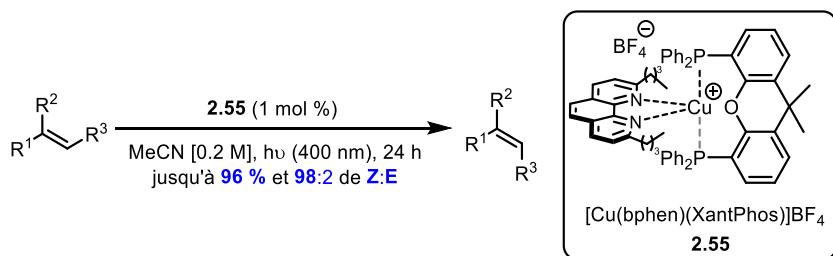


Schéma 2.11 : Isomérisation d'alcène E → Z photocatalytique à base de cuivre

2.5 Conclusion

Les complexes de cuivre(I) offrent une alternative non négligeable aux complexes de centre métallique plus rare (ruthénium et iridium), le cuivre étant plus abondant et moins coûteux. Bien qu'ils n'aient pas la même stabilité ni les mêmes propriétés photophysiques que les homologues d'iridium et de ruthénium, les progrès considérables au cours des dernières années ont rendu les complexes de cuivre de véritables photocatalyseurs compétitifs. Ces derniers se sont avérés très efficaces dans de nombreuses transformations. La modularité et la conception des ligands permettent d'avoir un nombre considérable de combinaisons pour la formation de nouveaux complexes hétéroleptiques photoactifs, ouvrant la porte à de nouvelles réactivités. Précisément, les chapitres 4 et 8 de cette thèse, démontreront l'utilité de la synthèse et de la caractérisation de certains complexes hétéroleptiques de cuivre pour des transformations impliquant des

transferts d'électrons et participant à de nouveaux processus de transfert d'atome d'hydrogène (HAT).

2.6 Références bibliographiques

1. Greenwood, N. N.; Earnshaw, A., *Chemistry of the Elements*. Elsevier: 2012; p 1070-1143.
2. Yu, L.; Ding, Y.; Zheng, M.; Chen, H.; Zhao, J., *Chem. Commun.* **2016**, 52 (100), 14494-14497.
3. McGee, K. A.; Mann, K. R., *Inorg. Chem.* **2007**, 46 (19), 7800-7809.
4. Gong, L.; Mulcahy, S. P.; Devarajan, D.; Harms, K.; Frenking, G.; Meggers, E., *Inorg. Chem.* **2010**, 49 (17), 7692-7699.
5. Martir, D. R.; Momblona, C.; Pertegás, A.; Cordes, D. B.; Slawin, A. M. Z.; Bolink, H. J.; Zysman-Colman, E., *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2016**, 8 (49), 33907-33915.
6. Yang, X.-J.; Chen, B.; Zheng, L.-Q.; Wu, L.-Z.; Tung, C.-H., *Green Chem.* **2014**, 16 (3), 1082-1086.
7. Pitre, S. P.; McTiernan, C. D.; Ismaili, H.; Scaiano, J. C., *ACS Catal.* **2014**, 4 (8), 2530-2535.
8. Li, X.; Gu, X.; Li, Y.; Li, P., *ACS Catal.* **2014**, 4 (6), 1897-1900.
9. Santandrea, J.; Minozzi, C.; Cruché, C.; Collins, S. K., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56 (40), 12255-12259.
10. Joshi-Pangu, A.; Lévesque, F.; Roth, H. G.; Oliver, S. F.; Campeau, L.-C.; Nicewicz, D.; DiRocco, D. A., *J. Org. Chem.* **2016**, 81 (16), 7244-7249.
11. Reiser, O.; Kachkovskiy, G.; Kais, V.; Kohls, P.; Paria, S.; Pirtsch, M.; Rackl, D.; Seo, H., 8 Homogeneous visible light-mediated transition metal photoredox catalysis other than ruthenium and iridium. In *Chemical Photocatalysis*, Burkhard, K., Ed. De Gruyter: Berlin, Boston, 2013; pp 139-150.
12. Paria, S.; Reiser, O., *ChemCatChem* **2014**, 6 (9), 2477-2483.
13. Beaudelot, J.; Oger, S.; Peruško, S.; Phan, T.-A.; Teunens, T.; Moucheron, C.; Evano, G., *Chem. Rev.* **2022**, 122 (22), 16365-16609.
14. Zhang, Y.; Schulz, M.; Wächtler, M.; Karnahl, M.; Dietzek, B., *Coord. Chem. Rev.* **2018**, 356, 127-146.
15. D. R. McMillin, M. T. B., B. T. Ahn, *Inorganic Chemistry* **1977**, 16, 943-945.
16. Salomon, R. G.; Folting, K.; Streib, W. E.; Kochi, J. K., *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96 (4), 1145-1152.

17. Salomon, R. G.; Kochi, J. K., *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96* (4), 1137-1144.
18. Schwendiman, D. P.; Kutal, C., *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 5677–5682.
19. Mitani, M.; Kato, I.; Koyama, K., *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105* (22), 6719-6721.
20. Kern, J.-M.; Sauvage, J.-P., *J. Chem. Soc., Chem. commun.* **1987**, (8), 546-548.
21. Lian, P.; Long, W.; Li, J.; Zheng, Y.; Wan, X., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59* (52), 23603-23608.
22. Juliá, F., *ChemCatChem* **2022**, *14* (19), e202200916.
23. Xu, P.; López-Rojas, P.; Ritter, T., *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143* (14), 5349-5354.
24. Dow, N. W.; Pedersen, P. S.; Chen, T. Q.; Blakemore, D. C.; Dechert-Schmitt, A.-M.; Knauber, T.; MacMillan, D. W. C., *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144* (14), 6163-6172.
25. Blaskie, M. W.; McMillin, D. R., *Inorg. Chem.* **1980**, *19* (11), 3519-3522.
26. Armaroli, N., *Chem. Soc. Rev.* **2001**, *30* (2), 113-124.
27. Mara, M. W.; Jackson, N. E.; Huang, J.; Stickrath, A. B.; Zhang, X.; Gothard, N. A.; Ratner, M. A.; Chen, L. X., *J. Phys. Chem. B* **2013**, *117* (6), 1921-1931.
28. Garakyaraghi, S.; Danilov, E. O.; McCusker, C. E.; Castellano, F. N., *J. Phys. Chem. A* **2015**, *119* (13), 3181-3193.
29. Mara, M. W.; Fransted, K. A.; Chen, L. X., *Coord. Chem. Rev.* **2015**, *282-283*, 2-18.
30. Moonshiram, D.; Garrido-Barros, P.; Gimbert-Suriñach, C.; Picón, A.; Liu, C.; Zhang, X.; Karnahl, M.; Llobet, A., *Chem. Eur. J.* **2018**, *24* (24), 6464-6472.
31. Siddique, Z. A.; Yamamoto, Y.; Ohno, T.; Nozaki, K., *Inorg. Chem.* **2003**, *42* (20), 6366-6378.
32. Iwamura, M.; Takeuchi, S.; Tahara, T., *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48* (3), 782-791.
33. Sandroni, M.; Pellegrin, Y.; Odobel, F., *C R Chim.* **2016**, *19* (1), 79-93.
34. Green, O.; Gandhi, B. A.; Burstyn, J. N., *Inorg. Chem.* **2009**, *48* (13), 5704-5714.
35. Jahng, Y.; Hazelrigg, J.; Kimball, D.; Riesgo, E.; Wu, F.; Thummel, R. P., *Inorg. Chem.* **1997**, *36* (23), 5390-5395.
36. Salomon, R. G., *Tetrahedron* **1983**, *39* (4), 485-575.
37. Kern, J.-M.; Sauvage, J.-P., *J. Chem. Soc., Chem. commun.* **1987**, (8), 546-548.
38. Pirtsch, M.; Paria, S.; Matsuno, T.; Isobe, H.; Reiser, O., *Chemistry (Easton)* **2012**, *18* (24), 7336-40.

39. Baralle, A.; Fensterbank, L.; Goddard, J.-P.; Ollivier, C., *Chem. Eur. J.* **2013**, *19* (33), 10809-10813.
40. Cuttell, D. G.; Kuang, S.-M.; Fanwick, P. E.; McMillin, D. R.; Walton, R. A., *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124* (1), 6-7.
41. Kuang, S.-M.; Cuttell, D. G.; McMillin, D. R.; Fanwick, P. E.; Walton, R. A., *Inorg. Chem.* **2002**, *41* (12), 3313-3322.
42. McMillin, D. R.; Buckner, M. T.; Ahn, B. T., *Inorg. Chem.* **1977**, *16* (4), 943-945.
43. Breddels, P. A.; Berdowski, P. A. M.; Blasse, G.; McMillin, D. R., *J. Chem. Soc., Faraday trans.* **1982**, *78* (3), 595-601.
44. Kamer, P. C.; van Leeuwen, P. W., *Phosphorus (III) ligands in homogeneous catalysis: design and synthesis*. John Wiley & Sons: 2012.
45. Casey, C. P.; Whiteker, G. T., *Isr. J. Chem.* **1990**, *30* (4), 299-304.
46. Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M.; Reek, J. N. H., *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34* (11), 895-904.
47. Birkholz, M.-N.; Freixa, Z.; van Leeuwen, P. W. N. M., *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38* (4), 1099-1118.
48. Yang, L.; Feng, J.-K.; Ren, A.-M.; Zhang, M.; Ma, Y.-G.; Liu, X.-D., *Eur. J. Inorg. Chem.* **2005**, *2005* (10), 1867-1879.
49. Tsubomura, T.; Kimura, K.; Nishikawa, M.; Tsukuda, T., *Dalton Trans.* **2015**, *44* (16), 7554-7562.
50. Zhang, Y.; Wang, Q.; Yan, Z.; Ma, D.; Zheng, Y., *Beilstein J. Org. Chem.* **2021**, *17*, 2520-2542.
51. Dumur, F., *Org. Electron.* **2015**, *21*, 27-39.
52. Hernandez-Perez, A. C.; Collins, S. K., *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49* (8), 1557-1565.
53. Hernandez-Perez, A. C.; Vlassova, A.; Collins, S. K., *Org. Lett.* **2012**, *14* (12), 2988-2991.
54. Hernandez-Perez, A. C.; Collins, S. K., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52* (48), 12696-12700.
55. Michelet, B.; Deldaele, C.; Kajouj, S.; Moucheron, C.; Evano, G., *Org. Lett.* **2017**, *19* (13), 3576-3579.
56. Wu, D.; Cui, S.-S.; Bian, F.; Yu, W., *Org. Lett.* **2021**, *23* (15), 6057-6061.

57. Minozzi, C.; Caron, A.; Grenier-Petel, J.-C.; Santandrea, J.; Collins, S. K., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57* (19), 5477-5481.
58. Yu, L.; Ding, Y.; Zheng, M.; Chen, H.; Zhao, J., *Chem. Commun.* **2016**, *52* (100), 14494-14497.
59. Dietrich-Buchecker; Marnot, P. A.; Sauvage, J. P.; Kintzinger, J. P.; Maltese, P., *Now. J. Chim.* **1984**, *8*, 573.
60. Caron, A.; Morin, É.; Collins, S. K., *ACS Catal.* **2019**, *9* (10), 9458-9464.
61. Sosoe, J.; Cruché, C.; Morin, É.; Collins, S. K., *Can. J. Chem.* **2020**, *98* (9), 461-465.
62. Cruché, C.; Neiderer, W.; Collins, S. K., *ACS Catal.* **2021**, *11* (14), 8829-8836.
63. Nakajima, M.; Fava, E.; Loescher, S.; Jiang, Z.; Rueping, M., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54* (30), 8828-8832.
64. Bertin, C.; Cruché, C.; Chacón-Huete, F.; Forgione, P.; Collins, S. K., *Green Chem.* **2022**, *24* (11), 4414-4419.
65. Brégent, T.; Bouillon, J.-P.; Poisson, T., *Org. Lett.* **2020**, *22* (19), 7688-7693.

Chapitre 3 Généralités sur la réaction d'Appel

3.1 Généralités

Les alcools sont des produits de départ relativement courants pour les réactions chimiques, ils sont engagés dans diverses transformations et une grande variété est disponible commercialement. Les groupes hydroxyles sont souvent exploités pour installer d'autres fonctionnalités (généralement remplacés par une espèce nucléophile). Ces procédés peuvent être difficiles car le groupement hydroxy (-OH) est difficile à déplacer du fait que c'est un mauvais groupe partant.¹ Cependant l'activation d'alcools pour former des groupes partants est une transformation clé de la chimie organique que ce soit en laboratoire académique ou dans l'industrie.²⁻³ Une méthode traditionnelle d'activation d'alcool est la réaction d'Appel dans laquelle les alcools sont convertis en halogénure correspondant.⁴⁻⁵ La réaction originelle d'Appel est réalisée en présence d'une source électrophile d'halogène tels que, tétrabromométhane ou tétrachlorométhane, avec la triphénylphosphine pour générer des halogénures d'alkyle à partir des alcools correspondants (Figure 3.1). Le mécanisme réactionnel débute par l'halogénéation de la triphénylphosphine suivie par la formation de l'alkoxyde (à la suite de sa déprotonation par l'anion tribromométhane). Ce dernier, attaque le phosphore chargé positivement relâchant ainsi le groupe partant, l'anion bromure et formant l'intermédiaire oxyphosphonium. Par la suite une réaction de substitution nucléophile du brome sur le carbone se produit et génère le produit halogéné désiré.

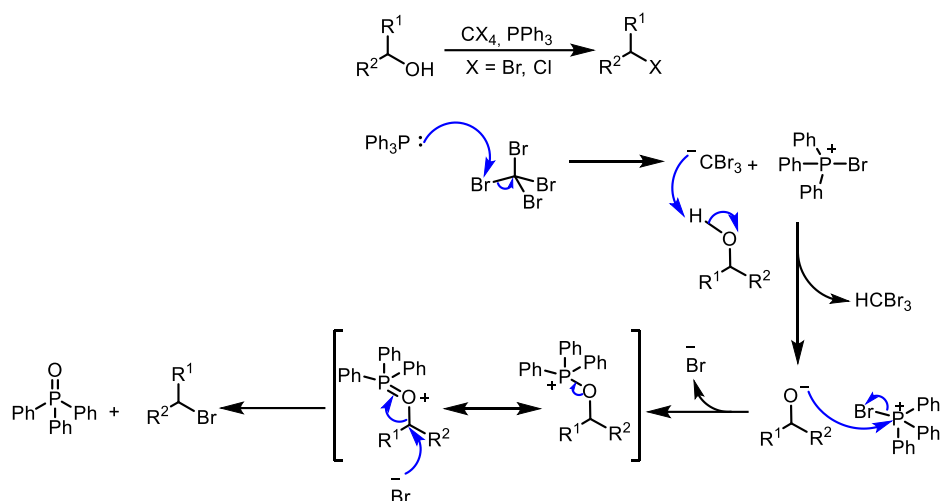


Figure 3.1 : Réaction traditionnelle d'Appel et le mécanisme associé

Un désavantage majeur associé à ces conditions réactionnelles est la formation en quantité stœchiométrique d'oxyde de triphénylphosphine comme sous-produit. En 2011, Denton publie la première chlorination catalytique d'Appel (Figure 3.2).⁶ Les auteurs ont développés une stratégie générale pour les réactions d'activation catalytique de substitution nucléophile des alcools en présence de phosphore(V). Leur système catalytique permet d'obtenir les composés halogénés de façon efficace avec une économie d'atome non négligeable, par un cycle réductif de l'oxyde de phosphine. Seuls les sous-produits, tels que le gaz carbonique et le monoxyde de carbone, sont générés.

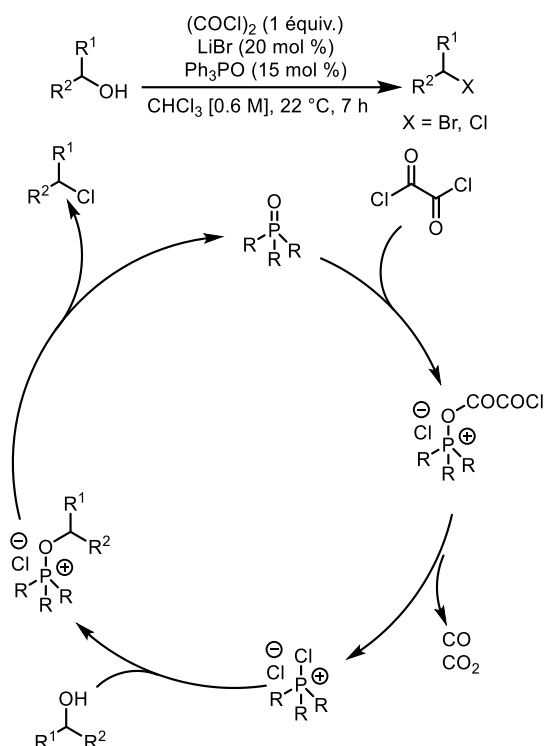


Figure 3.2 : Réaction d'Appel catalysée développée par Denton

3.2 Réaction de type Appel photocatalytique

La catalyse photorédox a l'avantage de générer différentes voies d'activation des molécules organiques pour les transformations chimiques.⁷⁻⁸ Comme vu dans les chapitres un et deux de cette thèse, la photocatalyse peut être appliquée à une grande variété de réactions en synthèse organique.⁷⁻⁹ Dans le but de développer de nouvelles stratégies plus verte, Stephenson et son groupe ont utilisé la chimie photorédox pour développer une réaction type Appel en utilisant un photocatalyseur à base de ruthénium **1.6** (Schéma 3.1).¹⁰ Le 5-(benzyloxy)pentan-1-ol **3.1** est mis en réaction avec le tétrabromométhane (CBr₄), en présence du photocatalyseur de ruthénium **1.6**, pour former, avec 96 % de rendement, le composé bromé **3.2**. Après excitation du photocatalyseur **1.6**, l'espèce excitée **1.10**, transmet un électron via un processus SET (désactivation oxydante) au CBr₄ pour générer le radical **3.3** et l'espèce [Ru(bpy)₃]³⁺ **1.11**. Le radical **3.3** s'additionne sur le DMF pour former un nouvel intermédiaire radicalaire **3.4**. Ce dernier va être oxydé, via un procédé SET, pour générer l'iminium **3.5**. De cet intermédiaire, soit

(voie A), l'alcool effectue une attaque nucléophile pour former l'intermédiaire **3.6** qui par l'attaque de l'anion bromure génère le produit désiré. Soit (voie B), l'intermédiaire de Vilsmeier-Haack **3.7** est formé via l'attaque nucléophile de l'ion bromure suivie de l'attaque de l'alcool sur l'intermédiaire nouvellement formé.

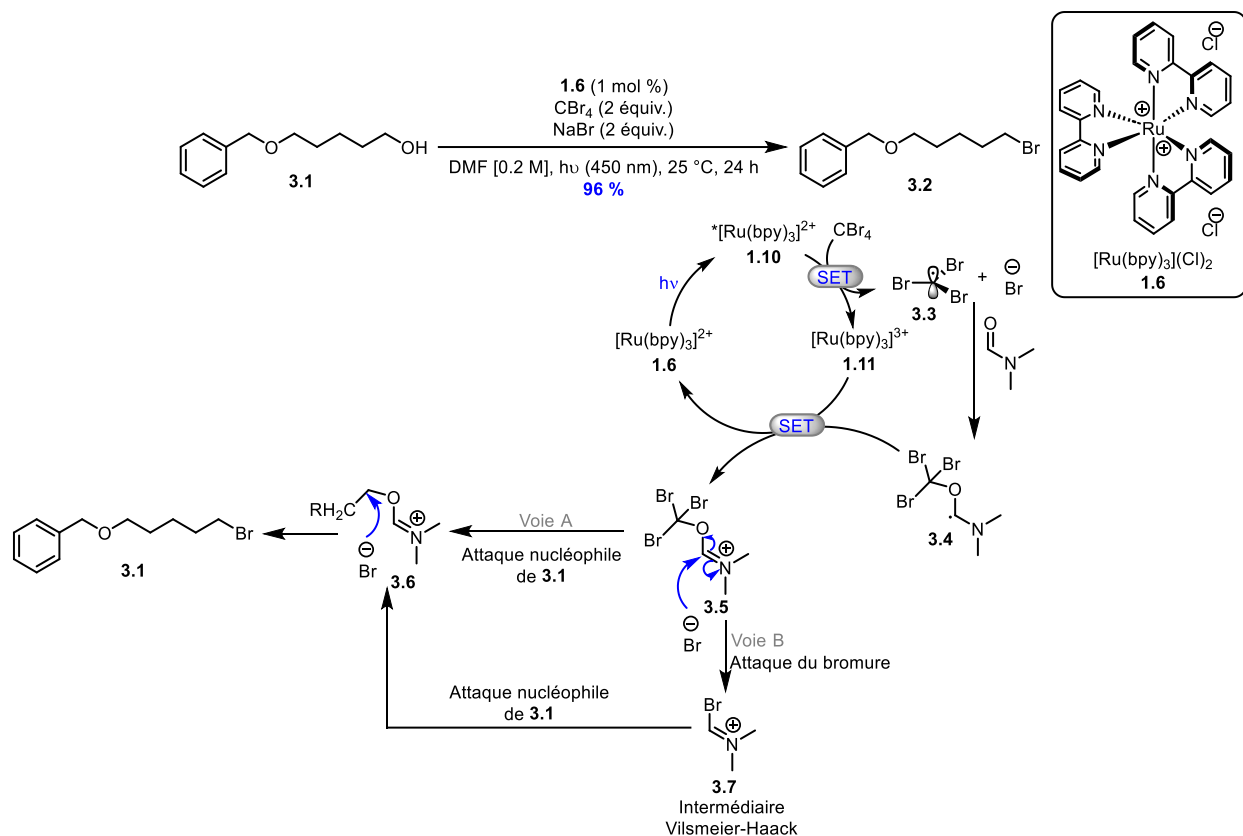


Schéma 3.1 : Conversion d'alcool en dérivés halogénés via un procédé photocatalytique développé par Stephenson

Quelques années plus tard, Antonietti a développé une voie alternative pour convertir les alcools en leurs homologues iodés sans photocatalyseur.¹¹ Les auteurs ont pu obtenir 99 % de rendement pour l'iodination de l'alcool **3.8** (schéma 3.2). Simplement par irradiation UV, l'iodoforme peut produire les radicaux $\cdot\text{I}$ et $\cdot\text{CHI}_2$ par une simple fission homolytique. Les auteurs proposent le mécanisme suivant. Après formation du radical $\cdot\text{CHI}_2$ par irradiation UV, ce dernier est piégé par le DMF pour former le nouveau radical intermédiaire **3.10**, qui peut ensuite effectuer un processus SET avec l'ion radical iodure, pour générer l'iminium **3.11** et l'anion iodure. L'ion iodure

librairie de photocatalyseurs à base de cuivre précédemment élaborée dans notre groupe, et la technologie de la chimie en débit continu, que mon premier projet de thèse a vu le jour. Mes objectifs pour ce projet étaient les suivants. :

1. Évaluer la librairie de photocatalyseurs à base de cuivre via un processus SET dans une transformation de type Appel et identifier le meilleur photocatalyseur.
2. Optimiser les conditions réactionnelles pour transposer la réaction en chimie en débit continu, pour optimiser l'absorption des photons et diminuer le temps de réaction.
3. Appliquer les conditions réactionnelles optimisées sur une étendue de substrats.
4. Étendre la réactivité pour la formation d'anhydrides par voie photocatalytique en chimie en débit continu.

3.4 Références bibliographiques

1. Watson, A. J. A.; Williams, J. M. J., *Science* **2010**, 329 (5992), 635-636.
2. Constable, D. J. C.; Dunn, P. J.; Hayler, J. D.; Humphrey, G. R.; Leazer, J. J. L.; Linderman, R. J.; Lorenz, K.; Manley, J.; Pearlman, B. A.; Wells, A.; Zaks, A.; Zhang, T. Y., *Green Chem.* **2007**, 9 (5), 411-420.
3. Jordan, A.; Denton, R. M.; Sneddon, H. F., *ACS Sustain. Chem. Eng.* **2020**, 8 (5), 2300-2309.
4. Appel, R., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1975**, 14 (12), 801-811.
5. Downie, I. M.; Lee, J. B.; Matough, M. F. S., *Chem. Commun. (London)* **1968**, (21), 1350-1351.
6. Denton, R. M.; An, J.; Adeniran, B.; Blake, A. J.; Lewis, W.; Poulton, A. M., *J. Org. Chem.* **2011**, 76 (16), 6749-6767.
7. Beaudelot, J.; Oger, S.; Peruško, S.; Phan, T.-A.; Teunens, T.; Moucheron, C.; Evano, G., *Chem. Rev.* **2022**, 122 (22), 16365-16609.
8. Prier, C. K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W. C., *Chem. Rev.* **2013**, 113 (7), 5322-5363.
9. Hernandez-Perez, A. C.; Collins, S. K., *Acc. Chem. Res.* **2016**, 49 (8), 1557-1565.
10. Dai, C.; Narayanam, J. M. R.; Stephenson, C. R. J., *Nat. Chem.* **2011**, 3 (2), 140-145.
11. Zhao, Y.; Antonietti, M., *ChemPhotoChem* **2018**, 2 (8), 720-724.
12. Minozzi, C.; Caron, A.; Grenier-Petel, J.-C.; Santandrea, J.; Collins, S. K., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57 (19), 5477-5481.
13. Hernandez-Perez, A. C.; Vlassova, A.; Collins, S. K., *Org. Lett.* **2012**, 14 (12), 2988-2991.
14. Hernandez-Perez, A. C.; Collins, S. K., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52 (48), 12696-12700.
15. Parisien-Collette, S.; Collins, S. K., *ChemPhotoChem* **2018**, 2 (10), 855-859.
16. Lévesque, F.; Seeberger, P. H., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51 (7), 1706-1709.

Chapitre 4 Photocatalytic Appel Reaction Enabled by Copper-Based Complexes in Continuous Flow

Clémentine Minozzi, Jean-Christophe Grenier-Petel, Shawn Parisien-Collette and Shawn K. Collins

Department of Chemistry and Centre for Green Chemistry and Catalysis
Université de Montréal, CP 6128 Station Downtown, Montréal, Québec, Canada H3C 3J7.

Beilstein J. Org. Chem. 2018, 14, 2730–2736

Contributions:

- Clémentine Minozzi a réalisé le criblage des 50 photocatalyseurs, l'étendue de la réaction en *batch*, l'optimisation de la réaction en chimie en débit continu; a participé à la majorité de l'étendu de la réaction en chimie en débit continu, a participé à la rédaction de l'article, et a rédigé la majorité de la partie expérimentale.
- Jean-Christophe Grenier-Petel a réalisé la synthèse des diimines triazoles (pytri, quintrim et iquintri) et les complexes de cuivre correspondants.
- Shawn Parisien-Collette a réalisé la synthèse des substrats 4.8 et 4.9 en chimie en débit continu.
- Shawn K. Collins participé à la mise en œuvre des expériences et à la rédaction du manuscrit.

Le lien permanent de l'article (DOI) : <https://doi.org/10.3762/bjoc.14.251>

4.1 Abstract

A copper-based photocatalyst, Cu(tmp)(BINAP)BF₄, was found to be active in a photoredox Appel-type conversion of alcohols to bromides. The catalyst was identified from a screening of 50 complexes and promoted the transformation of primary and secondary alcohols to their corresponding bromides and carboxylic acids to their anhydrides. The protocol was also amendable and optimized under continuous flow conditions.

Keywords: copper; Appel; halides; continuous flow

4.2 Introduction

Synthetic photochemistry and photocatalysis continues to influence molecular synthesis.¹⁻⁴ In exploring photochemical reactivity manifolds, there exists the potential to discover new methods to construct important molecular fragments, as well as revamp traditional chemical transformations. One such process is the Appel reaction,⁵ which employs PPh₃ and an electrophilic halogen source to promote the formation of an organic halide from the corresponding alcohol (Figure 1).⁶⁻⁷ The Appel reaction is representative of a host of transformations that require stoichiometric reagents to effect a functional group change of an alcohol. In 2011, Stephenson and co-workers reported that photocatalysis could be used to promote the alcohol→halide conversion using low catalyst loadings of a ruthenium-based catalyst (Ru(bpy)₃Cl₂, 1 mol %) in the absence of PPh₃ as a reductant (Figure 4.1).⁸ The method possesses numerous advantages (wide functional group tolerance, no formation of oxidized phosphine by-products,⁹⁻¹⁵ mild reaction conditions and visible-light irradiation), which should be easily embraced by the synthetic community. To further develop the photochemical alcohol→halide transformation, the use of alternative photocatalysts based upon more abundant metals was envisioned.¹⁶⁻¹⁸ Specifically, our group has demonstrated that heteroleptic Cu(I) complexes¹⁹⁻²¹ have significant potential as photocatalysts that can promote a variety of mechanistically distinct photochemical transformations including single electron transfer (SET), energy transfer (ET), and proton-coupled electron transfer (PCET) reactions.²²⁻²⁶ Herein, the evaluation of Cu(I)-complexes for photocatalytic Appel reactions and demonstration in continuous flow is described.

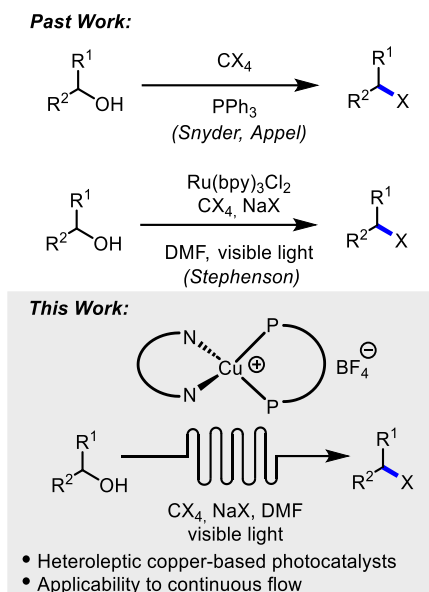


Figure 4.1 : Alcohol→bromide functional group transformations

4.3 Results and discussions

The first step in identifying a heteroleptic diimine/bisphosphine Cu(I)-based photocatalyst for conversion of an alcohol to bromide involved screening a wide variety of structurally varied complexes. Our group has previously demonstrated that the nature of each ligand influences the physical and photophysical properties as well as catalytic activity of the resulting catalyst (Figure 4.2).²⁷

General Copper-Based Photocatalyst Structures

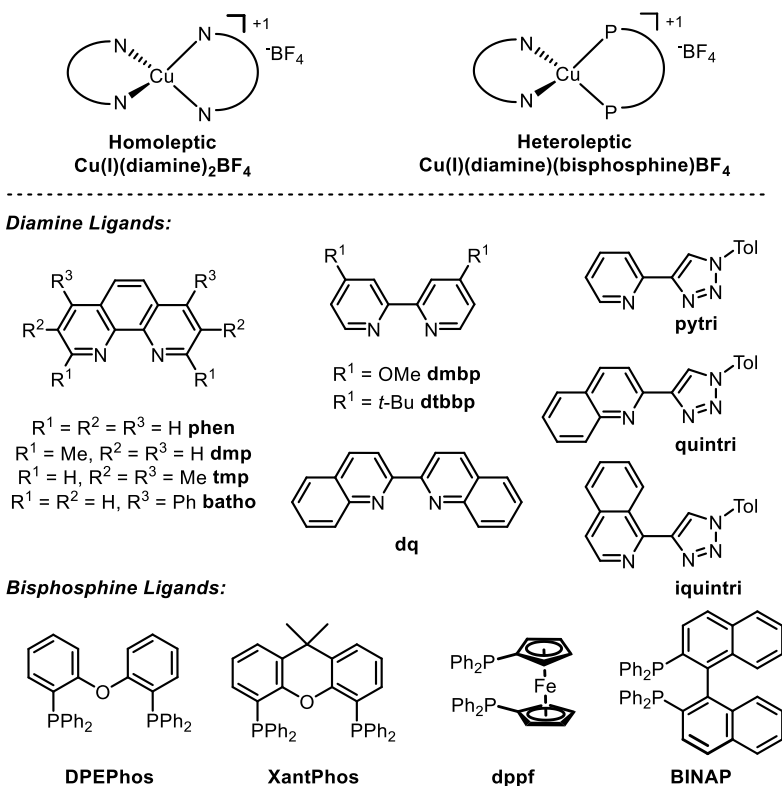
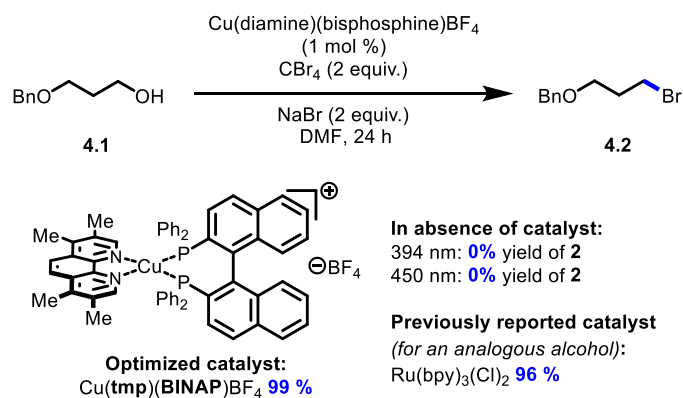


Figure 4.2 : Ligands used in the library generation of heteroleptic copper(I)-based complexes for photocatalysis.

A library of 50 different catalysts was evaluated in the conversion of alcohol **4.1** to bromide **4.2** (Figures 4.2 and 4.3). Several homoleptic complexes were not evaluated due to problematic oxidation or low solubility. Reactions were irradiated at either 394 nm (purple LEDs) or 450 nm (blue LEDs), depending on the UV-vis absorption characteristics of the photocatalysts.²⁸ Stephenson and co-workers had previously reported that a primary alcohol structurally similar to **4.1** underwent conversion to the corresponding bromide in 96 % yield upon irradiation in the presence of $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$ (1 mol %). The screening for a suitable copper-based catalyst was performed under identical reaction conditions whereby the Ru-based photocatalyst was substituted for the Cu-based complex. Control reactions performed in the absence of light or in the absence of catalyst at either 394 or 450 nm revealed no conversion to the bromide. From the results, none of the homoleptic complexes promoted the alcohol-to-halide conversion (**4.1**→**4.2**,

see the light blue entries in the front row of Figure 4.3). While many of the heteroleptic complexes promoted the reaction, some trends were apparent. In general, amongst the phosphines the dppf-based complexes were poor catalysts. Considering the diimine ligands, the dq and bathophenthroline catalysts provided poor to modest yields. Also, BINAP and Xantphos-based catalysts tended to afford higher yields of **4.2**. Amongst the diimines, the triazole-based complexes were almost all efficient at providing **4.2** (54-87 % yield, except for the dppf-based complexes). Interestingly, the best catalyst for the transformation ($\text{Cu}(\text{tmp})(\text{BINAP})\text{BF}_4$, 99 % of **4.2**) was a poor catalyst for a previously reported photoredox reaction.²⁷ It should be noted that $\text{Cu}(\text{tmp})(\text{BINAP})^+$ possesses an excited state oxidation potential of -1.93 V vs. SCE, much greater than that of $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{+2}$ (-0.81 V vs. SCE), albeit the copper complex has a much shorter excited state lifetime (~4 ns vs. ~1100 ns for $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{+2}$). The excited state reduction potential should match favorably with CBr_4 ($E_{1/2\text{red}} = 0.30$ V vs. SCE) in DMF.²⁹ Note that many of the corresponding homoleptic copper-based sensitizers were ineffective at promoting the Appel-type reaction.



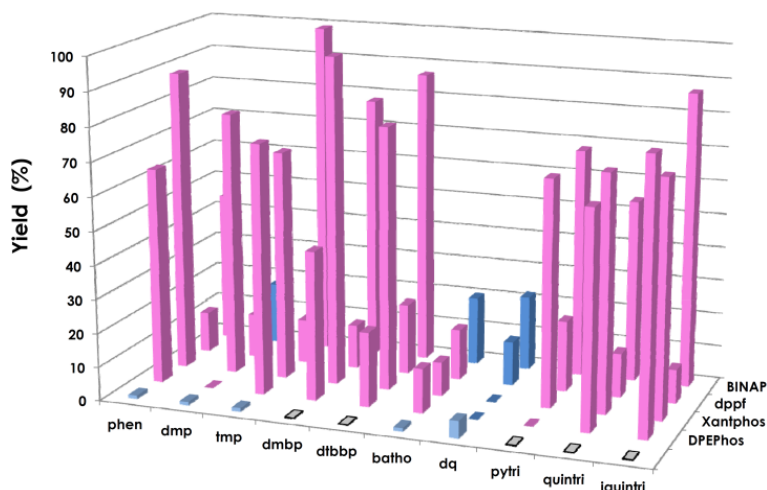
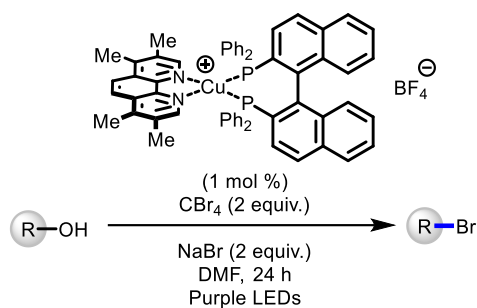


Figure 4.3 : Evaluation of the library of copper-based complexes in photocatalytic alcohol→bromide conversion. Reactions irradiated with 394 nm light (pink) or 450 nm (blue). Front entries without an indicated phosphine ligand pertain to homoleptic $\text{Cu}(\text{diimine})_2\text{BF}_4$ complexes and are colored in lighter blue. Entries without a color indicate reactions which could not be performed due to solubility or overoxidation of the complex.

With conditions in hand for the formation of the bromides, different alcohols were converted to their corresponding halides (Table 4.1). As shown previously, a benzyl-protected alcohol **4.1** could be transformed to the corresponding bromide **4.2** in 99 % yield respectively (entry 1). The corresponding bromide of citronellol **4.4** was also formed in high yield (91 %, entry 2). A long chain methyl ester **4.5** was also tolerated under the reaction conditions (98 % of the bromide, entry 3). The corresponding dibromide could be formed from 1,9-nonadiol **4.6** in quantitative yield (99 %, entry 4). A sulfur-containing alcohol **4.7** was smoothly converted to its bromide in 99 % yield (entry 5). An allylic alcohol **4.8** having a *cis*-olefin underwent alcohol-to-halide conversion in 89 % yield and was isolated as a 1:1 mixture of *cis* and *trans* isomers (entry 6). Finally, a racemic secondary alcohol **4.9** was easily transformed to the corresponding racemic bromide (99 %, entry 7).

Tableau 4-1 : Photocatalytic conversion of alcohols to bromides in batch



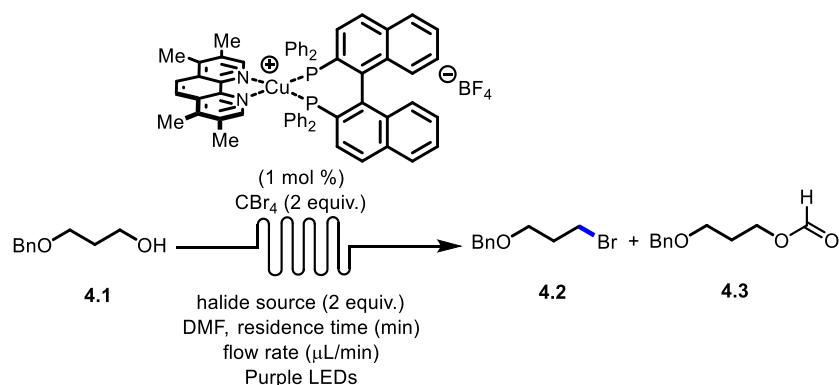
entry	alcohol	Yield (%) ^a
1		4.1 99
2		4.4 91
3		4.5 98
4		4.6 99
5		4.7 99
6		4.8 89 ^b
7		4.9 99

^a Yield determined by isolation via chromatography. ^b Isolated as a 1:1 mixture of cis and trans isomers.

Following the optimization of the catalyst structure and exploration of scope, the batch reaction conditions were then transferred to continuous flow (Table 2). Initially, an experimental set-up using a previously reported reactor for purple LEDs was selected for the reaction.³⁰⁻³¹ Following injection of the reaction mixture with a target residence time of 60 min, only traces of the desired bromide **4.2** were observed. Extending the residence time to 120 or 240 min increased the yield to 32-53 %, but significant quantities of the starting alcohol **4.1** and the corresponding formate

ester **4.3** were observed. Using tetra-*n*-butylammonium bromide (TBAB) as the halide source did not improve the yield, but resulted in larger amount of the formylated product **3** (entry 4). A possible explanation for the increased yield of **4.3** when using TBAB could be due to slower displacement of leaving group by the “bulkier” source of bromide. In attempting to extend the residence time, the flow rate of the reaction mixture was decreased. Knowing that faster flow rates can improve mixing and reaction rates,³² an additional reactor was placed in line and the residence time of 240 min was repeated but with an increased flow rate (110 $\mu\text{L}/\text{min}$) (Figure 4, entry 5). Gratifyingly, the desired bromide **4.2** was isolated in 91 % yield.

Tableau 4-2 : Photocatalytic conversion of alcohol **4.1** to bromide **4.2** in continuous flow



entry	halide source	T_{res} (min)	Flow Rate ($\mu\text{L}/\text{min}$)	Recovered 1 (%) ^a	Yield 2 (%) ^a	Yield 3 (%) ^a
1	NaBr	60	216	89	<5	<5
2	NaBr	120	110	47	53	-
3	NaBr	240	54.2	45	32	23
4	TBAB	240	110	-	21	63
5	NaBr	240	110		91(83) ^b	-

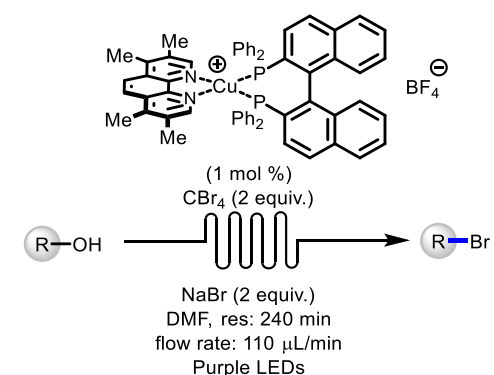
^a Yield determined by analysis of ^1H NMR. ^b Yield determined by isolation via chromatography



Figure 4.4 : Experimental set-up for the photocatalytic conversion of alcohols to bromides. PFA tubing is wrapped around purple LEDs (394 nm) and fans are placed underneath reactors to maintain cooling

With optimized flow conditions in hand for the formation of bromides in continuous flow, five different alcohols were converted to their corresponding halides (Table 4.3). The benzyl-protected alcohol **4.1** could be transformed to the bromide in 83 % yield (entry 1), as was citronellol **4.4** (83 % yield, entry 2). A methyl ester **4.5**, allylic alcohol **4.8** and racemic secondary alcohol **4.9** could all undergo conversion to their corresponding bromides in 240 min using the continuous flow protocol (entries 3 to 5).

Tableau 4-3 : Photocatalytic conversion of alcohols to bromides in continuous flow



entry	alcohol	Yield (%) ^a

1		4.1	83
2		4.4	83
3		4.5	85
4		4.8	86
5		4.9	86

^a Yield determined by isolation via chromatography

The continuous flow protocol was also applicable to the synthesis of anhydrides, which has also been previously reported by Stephenson and co-workers.³³ The carboxylic acid **4.10** was submitted to a flow protocol using the optimized Cu(tmp)(BINAP)BF₄ catalyst, CBr₄ (1 equiv) and 2,6-lutidine as base with a residence time of 20 min (Scheme 4.1). The anhydride derived from p-methoxybenzoic acid was isolated in 90 % yield.

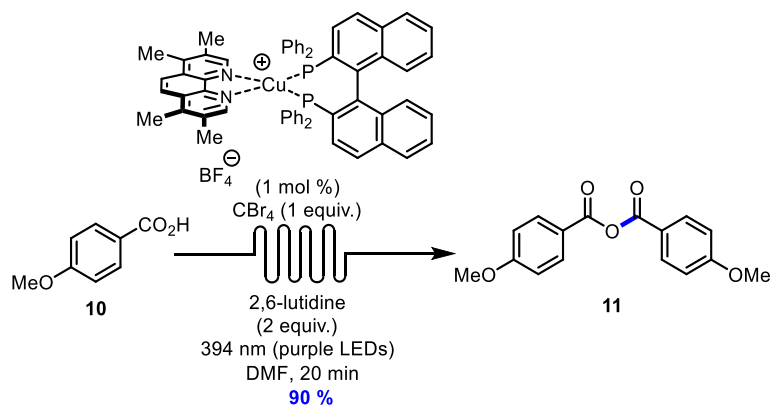


Schéma 4.1 : Copper-based photocatalysis for photocatalytic synthesis of an anhydride

4.4 Conclusion

In summary, a heteroleptic copper-based photocatalyst Cu(tmp)(BINAP)BF₄ was discovered for the photochemical Appel-type conversion of alcohols to bromides, as well as carboxylic acids to

their anhydrides. The protocol was efficient in flow and could be adapted to continuous flow using purple LED reactors. The batch and continuous flow processes were all made possible due to the ability to screen modular copper-based complexes for photocatalysis.

4.5 References

1. Stephenson, C. R. J., Yoon, T. P., MacMillan, D. W. C., *Visible Light Photocatalysis in Organic Chemistry* Wiley-VCH: New Jersey, 2018; p 1-426.
2. Albini, A.; Fagnoni, M., *Handbook of synthetic photochemistry*. John Wiley & Sons: 2010.
3. Rackl, D.; Kreitmeier, P.; Reiser, O., *Green Chem.* **2016**, *18* (1), 214-219.
4. Lima, C. G. S.; de M. Lima, T.; Duarte, M.; Jurberg, I. D.; Paixão, M. W., *ACS Catal.* **2016**, *6* (3), 1389-1407.
5. Appel, R., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1975**, *14* (12), 801-811.
6. Weiss, R. G.; Snyder, E. I., *Chem. Commun. (London)* **1968**, (21), 1358-1359.
7. Weiss, R. G.; Snyder, E. I., *J. Org. Chem.* **1971**, *36* (3), 403-406.
8. Dai, C.; Narayanam, J. M. R.; Stephenson, C. R. J., *Nat. Chem.* **2011**, *3* (2), 140-145.
9. Larock, R. C., *Comprehensive organic transformations*. Wiley Online Library: 1989.
10. Fujisawa, T.; Iida, S.; Sato, T., *Chem. Lett.* **1984**, *13* (7), 1173-1174.
11. Mukaiyama, T.; Shoda, S.-i.; Watanabe, Y., *Chem. Lett.* **1977**, *6* (4), 383-386.
12. Benazza, M.; Uzan, R.; Beaupère, D.; Demailly, G., *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33* (34), 4901-4904.
13. Benazza, M.; Uzan, R.; Beaupère, D.; Demailly, G., *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33* (22), 3129-3132.
14. Kelly, B. D.; Lambert, T. H., *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131* (39), 13930-13931.
15. Higgins, R. F.; Fatur, S. M.; Shepard, S. G.; Stevenson, S. M.; Boston, D. J.; Ferreira, E. M.; Damrauer, N. H.; Rappé, A. K.; Shores, M. P., *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138* (16), 5451-5464.
16. Zhao, Y.; Antonietti, M., *ChemPhotoChem* **2018**, *2* (8), 720-724.
17. Reiser, O.; Kachkovskyi, G.; Kais, V.; Kohls, P.; Paria, S.; Pirtsch, M.; Rackl, D.; Seo, H., 8 Homogeneous visible light-mediated transition metal photoredox catalysis other than ruthenium and iridium. In *Chemical Photocatalysis*, Burkhard, K., Ed. De Gruyter: Berlin, Boston, 2013; pp 139-150.
18. Ruhl, K. E.; Ravis, T., *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138* (48), 15527-15530.
19. Hernandez-Perez, A. C.; Collins, S. K., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52* (48), 12696-12700.
20. Knorn, M.; Rawner, T.; Czerwieńiec, R.; Reiser, O., *ACS Catal.* **2015**, *5* (9), 5186-5193.

21. Hernandez-Perez, A. C.; Collins, S. K., *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49* (8), 1557-1565.
22. Beatty, J. W.; Stephenson, C. R., *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48* (5), 1474-1484.
23. Prier, C. K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W., *Chem. Rev.* **2013**, *113* (7), 5322-5363.
24. Shaw, M. H.; Twilton, J.; MacMillan, D. W., *J. Org. Chem.* **2016**, *81* (16), 6898-6926.
25. Arias-Rotondo, D. M.; McCusker, J. K., *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45* (21), 5803-5820.
26. Gentry, E. C.; Knowles, R. R., *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49* (8), 1546-1556.
27. Minozzi, C.; Caron, A.; Grenier-Petel, J.-C.; Santandrea, J.; Collins, S. K., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57* (19), 5477-5481.
28. See Supporting Information for tabular data on reaction yields
29. Fukui, K.; Morokuma, K.; Kato, H.; Yonezawa, T., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1963**, *36*, 217-222.
30. Parisien-Collette, S.; Cruché, C.; Abel-Snape, X.; Collins, S. K., *Green Chem.* **2017**, *19*, 4798-4803.
31. Parisien-Collette, S.; Collins, S. K., *ChemPhotoChem* **2018**, *2*, 855-859.
32. Cambié, D.; Bottecchia, C.; Straathof, N. J. W.; Hessel, V.; Noël, T., *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10276-10341.
33. Konieczynska, M. D.; Dai, C.; Stephenson, C. R. J., *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 4509-4511.

Chapitre 5 Introductions aux concepts de procédés de biocatalyse et généralité sur les cyclophanes

5.1 Biocatalyse

5.1.1 Généralités

La biocatalyse est un terme employé pour définir l'utilisation de substances naturelles et/ou vivantes (*bio-*), comme des enzymes provenant de sources biologiques ou de cellules entières, dans le but d'accélérer (*catalyse*) des réactions chimiques. Les enzymes sont une des biocatalyseurs les plus utilisés par les organismes vivants. Ce sont des protéines capables d'intervenir dans des processus de ligations et transformations de plusieurs composés organiques. Les exemples les plus communs de processus impliquant des biocatalyseurs protéiques sont la production d'alcool par fermentation ou de fromage par dégradation du lait. Les progrès récents dans le domaine de la recherche scientifique ont permis de mieux comprendre les structures et les activités fonctionnelles des enzymes, ce qui a conduit à une augmentation de leur stabilité, activité, durabilité et de la spécificité de leur substrat.¹⁻² C'est principalement avec l'essor de la synthèse asymétrique dans les années 1980 que l'énorme potentiel de l'utilisation de catalyseurs naturels pour des transformations en synthèse organique a été reconnu.³⁻⁴ De nos jours, beaucoup d'enzymes accessibles en synthèse organique sont capables de réaliser un large éventail de réactions chimiques telles que les hydrolyses, réductions, oxydations et additions-éliminations.^{1,5} Les enzymes ou biocatalyseurs fonctionnent de la même façon que les catalyseurs organiques (ou inorganiques). En effet, ils agissent en réduisant la barrière énergétique des réactions chimiques ou biochimiques sans pour autant en être altérés de la réaction qu'ils favorisent. Les enzymes sont des biocatalyseurs possédant des avantages et des inconvénients (Tableau 5.1).^{1, 5-7}

Tableau 5-1 : Avantages et inconvénients des biocatalyseurs

Avantages	Désavantages
Haute spécificité : haute régio- et chimiosélectivité	Grande complexité moléculaire
Haute énantiosélectivité	Coût de production élevé
Activité élevée dans des conditions modérées	Intolérance aux températures élevées et pH extrêmes
	Disponibilité pour certains types de réactions
Hautement biodégradable	Activité catalytique diminuée avec les solvant organiques
Solvants aqueux	

Les caractéristiques des enzymes et biocatalyseurs font que leur spécificité très élevée et leur activité dans des conditions modérées sont des caractéristiques importantes qui sont de plus en plus appréciée par les différents secteurs de production parmi lesquels l'industrie pharmaceutiques et la chimie fine sont venues s'ajouter aux secteurs plus traditionnels de l'alimentation.⁸⁻⁹

5.1.2 Introduction au concept de catalyse enzymatique

Les enzymes sont des protéines composées d'un certain nombre de résidus d'acides aminés pouvant aller jusqu'à l'assemblage de plusieurs centaines. Ces derniers sont liés par une liaison peptidique de manière covalente. Chaque acide aminé possède une chaîne latérale et selon la nature de cette dernière, les acides aminés peuvent être non polaires (hydrophobes), ou polaires (chargés ou non) et leur enchaînement le long de la molécule de la protéine vont déterminer leur comportement. L'ensemble de la structure protéique est stabilisé par un grand nombre de forces de liaisons relativement faibles, telles que les interactions de Van der Waals des chaînes

aliphatiques et l'empilement π - π des acides aminés aromatiques. Ces derniers sont principalement situés à l'intérieur du noyau protéique. Les liaisons hydrogènes intramoléculaires sont essentielles au repliement des protéines et les liaisons hydrogènes les plus fortes sont situées proche de la surface (Figure 5.1).^{1, 5-6} La liaison d'un substrat avec une enzyme va fortement dépendre des différents types d'interactions qu'il va y avoir au sein du noyau protéique.

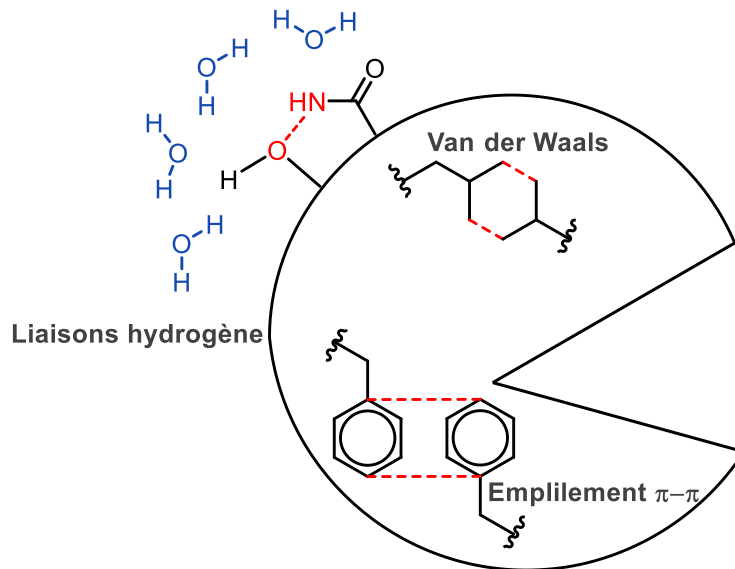


Figure 5.1 : Représentation schématique des forces de liaison au sein d'une structure protéique

Comme toute autre réaction catalytique, une enzyme (**E**) accélère la réaction en abaissant la barrière énergétique entre le substrat (**S**) et le produit (**P**) (*i.e* énergie d'activation).¹⁰ Il est possible de distinguer une variation d'enthalpie libre de Gibbs (ΔG) au cours de la réaction due aux trois différentes phases que comprend la catalyse enzymatique, à savoir i) la liaison de l'enzyme au substrat, ii) l'étape de réaction, iii) le relargage du produit final. L'origine de ce pouvoir catalytique a été attribué à la stabilisation de l'état de transition (*i.e*, en diminuant la valeur de la barrière d'activation) de la réaction par l'enzyme si que le catalyseur se lie plus fortement à l'état de transition qu'à l'état fondamental du substrat.¹¹⁻¹² Dans ce processus, la première étape de la catalyse enzymatique est la liaison de l'enzyme au substrat pour former le complexe enzyme-substrat (**ES**) (Figure 5.2 et (eq. 1) équation de Michaelis-Menton).¹³ Le

complexe **ES** est considéré comme un minimum d'énergie local car il agit comme intermédiaire réactionnel. Ensuite, l'enzyme peut effectuer la transformation chimique, contrairement à une réaction non catalysée la barrière énergétique est fortement diminuée ($\Delta G^*_{\text{Cat}} < \Delta G^*_{\text{noncat}}$).¹⁴ L'enzyme peut ensuite libérer le produit de la réaction ce qui clôt le cycle catalytique.

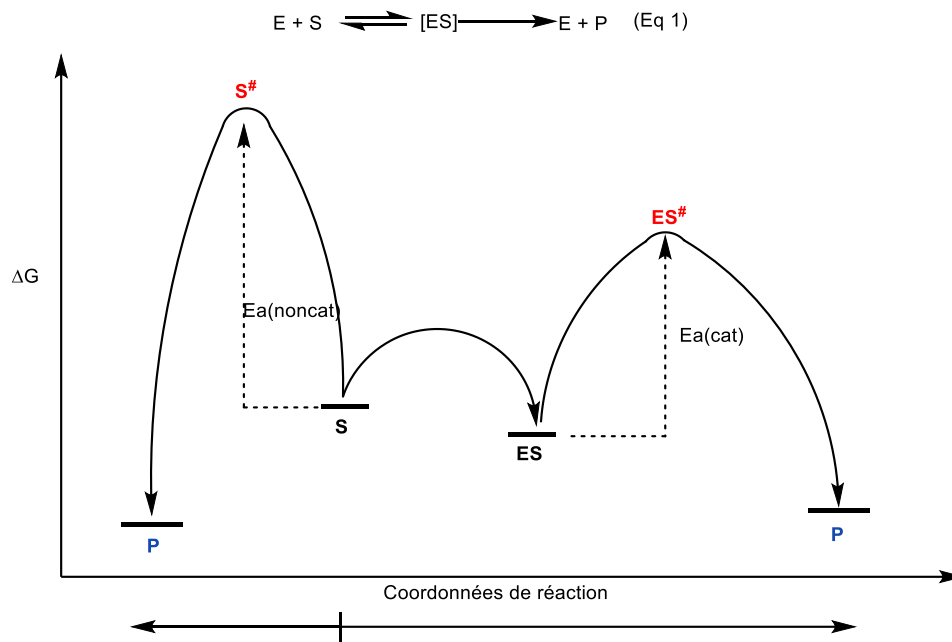


Figure 5.2 : Diagramme énergétique de la réaction catalysée par rapport à la réaction non catalysée

5.1.3 Les lipases

Selon l'union internationale de chimie pure et appliquée (IUPAC), les enzymes sont classées en six catégories (les isomérase, ligase, hydrolase, lyase, oxydoréductase, et les transférase) en fonction de leur mode d'action.¹⁵ La troisième catégorie appartient aux hydrolases, dont un exemple classique est la lipase. Ces dernières peuvent être obtenues à partir de divers organismes tels que les champignons,¹⁶⁻¹⁹ les bactéries,^{16, 20} les plantes²¹ et les animaux.²² Les lipases sont des enzymes qui catalysent l'hydrolyse ou la formation de lipides (formation d'esters). Elles constituent un groupe d'enzymes polyvalentes et expriment souvent des activités comme la phospholipase, la cholestérol estérase, l'amidase et d'autres activités de type estérase.²³ Ces enzymes sont très exploitées au niveau industriel et font l'objet de nombreuses applications

industrielles. En effet, les lipases sont utilisées dans l'industrie des détergents et de l'alimentation,²⁴ et aussi en synthèse organique grâce à leur tolérance pour divers substrats.²⁵

Parmi les différents organismes aptes à produire des enzymes, la levure *Candida antarctica* produit deux lipases nommées CALA et CALB. La lipase A reste moins exploitée que la lipase B, bien qu'elle présente de nombreuses caractéristiques fonctionnelles intéressantes.²⁶ CALB est une protéine globulaire de type hydrolase d'ester carboxylique. Son poids moléculaire est de 33 kDa et se compose de 317 acides aminés. Son pH isoélectrique est de 6,0 ce qui en fait une protéine légèrement acide. La lipase B est constituée d'un feuillet de sept brins β dont six sont parallèles et un septième antiparallèle. Ce dernier est entouré de dix hélices α (Figure 5.3).

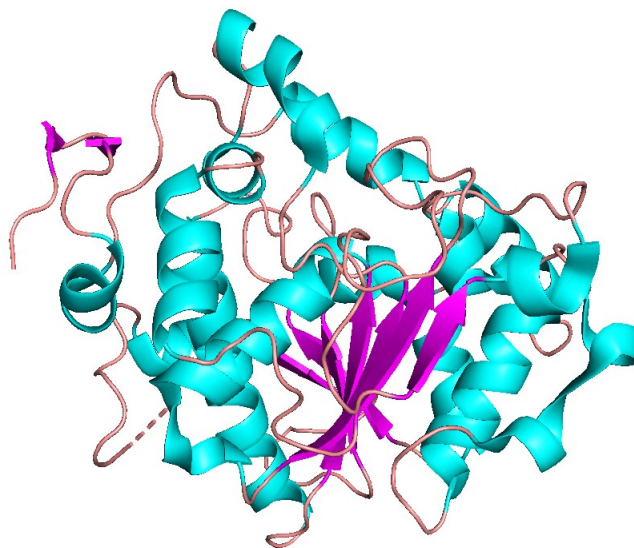


Figure 5.3 : Structure tridimensionnelle en représentation cartoon de CALB native (PDB entry 5A71). Le feuillet β est en mauve, les hélices α en bleu, et les boucles en couleur chair

CALB est une protéase à sérine. Trois acides aminés composent la triade catalytique à savoir la sérine 105, l'histidine 224 et l'aspartate 185 (Figure 5.4). Le résidu nucléophile S105 est situé dans une boucle nucléophile caractéristique des hydrolases. Des études structurales ont démontré que d'autres acides aminés tels que la thréonine 40 et la glutamine 106 forment le trou oxyanionique qui stabilise l'intermédiaire réactionnel. Les résidus acide aspartique 145 et lysine 290 forment

une interaction ionique dépendante du pH responsable de la fermeture du tunnel menant au site actif.²⁷⁻²⁸

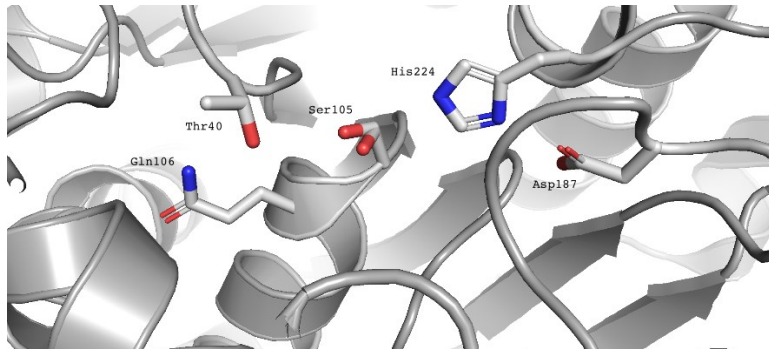


Figure 5.4 : Représentation tridimensionnelle du site actif de CALB avec ses résidus impliqués sous forme de bâtonnet (PDB entry 5A71). Figure copier de Gagon_Christina_Mémoire_2019

Le cycle catalytique de CALB est réversible, l'enzyme peut aussi bien effectuer des réactions d'hydrolyses que des réactions d'estérifications (Figure 5.5). La première étape du cycle catalytique est la déprotonation de la Ser 105 par l'azote de His224. La nouvelle charge positive formée sur l'azote du groupe imidazole est stabilisée par le lien hydrogène entre le deuxième azote de H224 et la fonction carboxylate de Asp 187. Ensuite, le substrat ester subit une attaque nucléophile de Ser 105 déprotoné. Ce qui donne la formation d'un intermédiaire tétraédrique (**TS1**) qui porte une charge négative stabilisée par le trou oxyanionique (thréonine 40 et glutamine 106). Il s'en suit par le relargage d'un alcool. Cette première étape d'acylation donne lieu à la formation de l'acyl-enzyme.

La deuxième étape consiste en la réaction inverse, la désacylation de l'enzyme et la libération de l'ester produit. Dans cette étape, l'alcool substrat est déprotoné par His 224 suivi de l'attaque nucléophile de l'alcoolate sur la sérine acylée de l'intermédiaire enzyme acyle. Ceci conduit à la formation d'un deuxième intermédiaire (**TS2**). De cet intermédiaire, l'ester est finalement libéré et un échange de proton entre l'azote de His 224 et l'alcoolate Ser 105 a lieu pour régénérer le cycle catalytique.²³

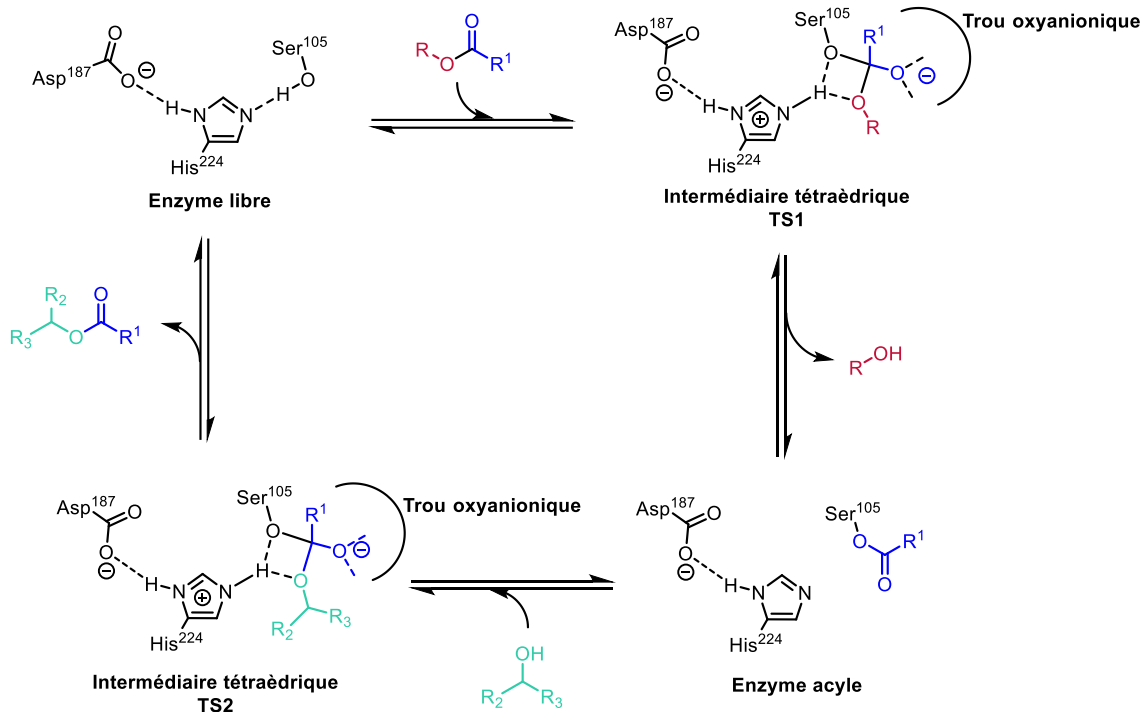


Figure 5.5 : Mécanisme réactionnel de transestérification au sein du site actif de CALB

Les lipases présentent une remarquable énantiosélectivité vis-à-vis des alcools secondaires et plusieurs études ont montré que les lipases pouvaient produire, à partir d'alcools secondaires des esters énantio-pures par résolution cinétique. Concernant CALB, c'est une lipase sélective des énantiomères R d'alcools secondaires qui contiennent deux substituants de taille différente. La préférence de l'énantiomère R, a été démontré par les travaux de Kazlauskas en 1991²⁹⁻³⁰. En effet, CALB possède deux poches de liaison différentes à proximité du site de liaison de l'alcool, qui peuvent accepter des deux substituants de l'alcool secondaire. L'une de ces poches est située à l'entrée du site de liaison et est appelée grande poche. La deuxième appelé poche moyenne, est située plus profondément à l'intérieur de la lipase. Le plus grand des deux substituants de l'alcool secondaire préfère s'insérer dans la grande poche de liaison. L'énantiosélectivité des lipases provient des différentes tailles des poches de liaison (Figure 5.6).

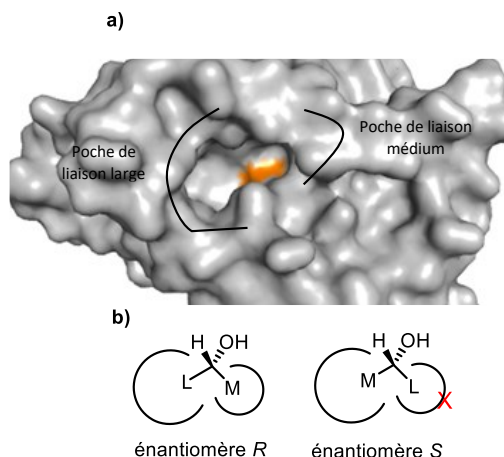


Figure 5.6 : a) Structure cristalline de la lipase *Candida Antarctica B* (PDB entry 5A71) en représentation sphère, le site actif est en orange et la différenciation des poches de liaison large et médium. b) Règles de Kazlauskas pour un alcool secondaire avec des groupements différenciables : M =moyen et L= large

Une enzyme non supportée présente certains inconvénients. Bien qu'elle soit très active et sélective, elle est moins stable en ce qui concerne le pH, la température et les solvants organiques. Pour pallier à ces problèmes les enzymes sont souvent immobilisées sur support solide, et sont donc plus faciles à manipuler et à utiliser.³¹ La méthode la plus courante, celle qui a été utilisée pour CALB, est une immobilisation sur une résine polymérique d'acrylamide. Le résultat est un gel polymère sphérique poreux et flexible. Novozyme-435 est le nom qui a été donné à l'enzyme CALB immobilisée. L'immobilisation se fait via des interactions réversibles des régions hydrophobes de la boucle et de celles entourant le site actif avec le support. Ce mécanisme est dit un mécanisme d'activation interfaciale.^{7,32} Grâce à l'immobilisation sur résine, des études de stabilité et d'activité conformationnelle ont montré que CALB est stable dans des solvants organiques.³³ Toutes ces caractéristiques en font une des enzymes les plus utilisées en synthèse organique. Son utilisation fait l'objet de synthèses hautement énantiosélectives et l'obtention de produits optiquement purs.³⁴⁻³⁵ Un exemple de type de réaction impliquant CALB est la résolution cinétique, du fait que CALB est très réactive avec un seul des énantiomères due à la configuration de son site actif. De plus, la quantité de CALB nécessaire pour effectuer une réaction de résolution, est infime. D'après les études qui ont été faites,³⁶ il a été déterminé à

partir d'une extraction du surfactant, que pour 10 mg de Novozyme 435 il y a 0.5 mg de CALB. Soit pour une réaction nécessitant 260 mg / mmol, la charge catalytique de CALB est de 0.004 mol %.

5.2 Résolution cinétique dynamique

Cette section a pour but d'introduire le concept de résolution cinétique dynamique qui est nécessaire à la bonne compréhension du concept générale qui a mené à l'élaboration des travaux publiés sur les cyclophanes chiraux planaires³⁷ ainsi qu'aux résultats qui seront présentés au Chapitre 6. Il est important de noter que ce concept est également utilisé pour les résultats abordés au Chapitre 8.

5.2.1 Introduction du concept

Une résolution cinétique est définie comme un processus où les deux énantiomères d'un mélange racémique sont transformés en des produits à des vitesses de réaction différentes. L'un des énantiomères du mélange racémique est transformé alors que l'autre est récupéré inchangé.³⁸ Le rendement maximal pour une résolution cinétique est alors de 50 %. Une méthode très utilisée de nos jours, afin de surpasser cette limitation, est la résolution cinétique dynamique (*Dynamic Kinetic Resolution*, DKR). Celle-ci permet de transformer la totalité d'un mélange racémique en un seul énantiomère, en effectuant un processus de racémisation *in situ* (Figure 5.7). Dans ce processus, il est important que l'étape de résolution soit irréversible et qu'aucune racémisation du produit ne se produise pas dans les conditions de réaction. L'étape de résolution peut être accomplie par un biocatalyseur ou non tels que des organocatalyseurs chiraux, auxiliaires ou complexes organométalliques chiraux. Comme énoncé en début de paragraphe l'étape de résolution réagit plus rapidement avec un énantiomère que l'autre, d'où les constantes de vitesse $k_{rapide} < k_{lente}$. En contrepartie la racémisation réversible du substrat est effectuée généralement par un catalyseur tels que des complexes à base de métaux de transition avec une constante de vitesse k_{rac} qui doit être plus rapide que l'étape de résolution (à savoir k_{lente}). La racémisation a lieu par des inversions consécutives au niveau du centre labile chiral de la molécule, et permet de

convertir l'énantiomère non modifié en énantiomère qui est réactif avec le catalyseur de racémisation.

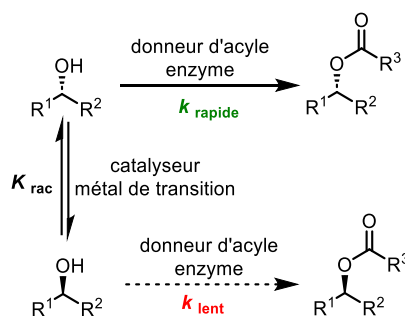


Figure 5.7 : Représentation schématique d'une résolution cinétique dynamique d'un alcool secondaire par un système enzyme-métal

5.2.2 Méthodes de DKR chimioenzymatique développées en synthèse organique

La méthode de DKR a connu un essor dans les années 1980 et 1990. Les travaux de Noyori sur l'hydrogénation asymétrique de céto-ester α,β substitués³⁹ ont permis de mettre en lumière les catalyseurs de ruthénium comme d'excellents catalyseurs de transfert d'hydrogène. En 1991, Bäckvall⁴⁰ (schéma 5.1) a publié ses travaux sur l'hydrogénation de cétone catalysée au ruthénium en présence de 2-propanol en synthétisant le cyclohexanol **5.2** à partir de la cyclohexanone **5.1** avec une excellente conversion de 89 %. ⁴⁰ Le système d'hydrogénation employé est le catalyseur de ruthénium $RuCl_2(PPh_3)_3$, en présence d'hydroxyde de sodium. Le mélange réactionnel est mis à reflux dans le propan-2-ol. Ce solvant est une source d'hydrogène permettant de pousser l'équilibre de la réaction vers la réduction de la cétone **5.1**, dans ce processus le solvant propan-2-ol est donc oxydé.

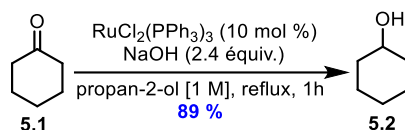


Schéma 5.1 : Exemple d'hydrogénation catalysée au ruthénium

Quelques années plus tard, en 1996, le groupe du professeur Harris, publie ses travaux sur la méthode de DKR chimioenzymatique avec une combinaison enzyme-métal pour effectuer en tandem la racémisation mentionnée dans l'exemple précédent.⁴¹ Il offre une des premières démonstrations hautement efficace du concept en synthétisant l'acétate de (*R*)-1-phényléthyle **5.4** à partir du phényléthanol racémique **5.3** avec un rendement de 76 % pour un excès énantiomérique de 80 % (Schéma 5.2). Dans ce système les auteurs utilisent un catalyseur de rhodium, $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ ⁴² qui a fait ses preuves pour la racémisation d'alcools secondaires et la lipase *Pseudomonas fluorescens* (PFL) pour effectuer l'étape de résolution.

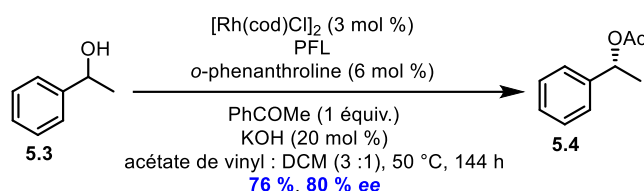
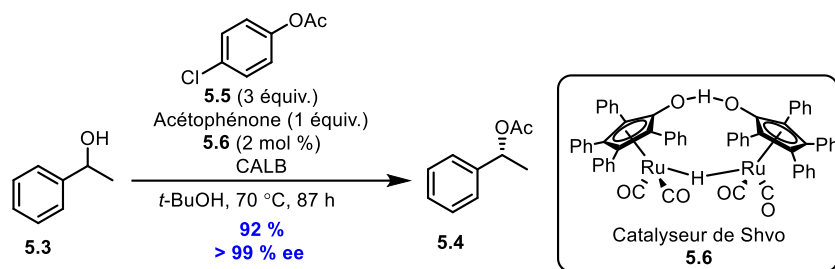


Schéma 5.2 : Exemple d'un système Rhodium-Lipase pour la résolution cinétique dynamique d'un alcool secondaire

L'année suivante, en 1997, un des pionniers également de la combinaison enzyme-métal pour la méthode de DKR, Bäckvall s'inspire des travaux de Harris (Schéma 5.2), pour effectuer une réaction de DKR hautement sélective (Schéma 5.3).⁴³ Contrairement à l'exemple précédent, les auteurs utilisent l'enzyme CALB pour le système de résolution, en combinaison avec un dimère de ruthénium nommé plus communément, le catalyseur de Shvo.⁴⁴ Dans cette réaction le donneur d'acyle est le *p*-chlorophényle **5.5**. Ledit catalyseur de Shvo **5.6** est activé en monomère à de hautes températures. Ce dernier est ensuite apte à racémiser la position benzylique labile *via* un mécanisme rédox de sphère interne.⁴⁵ Ce système enzyme-métal a permis d'obtenir l'acétate de (*R*)-1-phényléthyle **5.4** avec un rendement de 92 % et un excès énantiomérique supérieur à 99 %.



Sch\u00e9ma 5.3 : Exemple d'un syst\u00e8me ruth\u00e9nium-lipase pour la r\u00e9solution cin\u00e9tique dynamique d'un alcool secondaire

C'est en 1986 que Shvo publie ses travaux sur le catalyseur de ruth\u00e9nium dim\u00e9rique.⁴⁴ Comme pr\u00e9c\u00e9demment mentionn\u00e9, ce dernier est activ\u00e9 en monom\u00e8re sous l'influence de hautes temp\u00e9ratures. Le haut de la figure 5.8 d\u00e9tail l'\u00e9tape de dim\u00e9risation. Via ce proc\u00e9d\u00e9 deux esp\u00e8ces [Ru]**A1** et [Ru]**A2** sont obtenues. \u00c0 travers un \u00e9quilibre redox (Figure 5.8), l'esp\u00e8ce [Ru]**A2** peut oxyder l'alcool \u00e9nantioenrichi (form\u00e9 par le processus de r\u00e9solution avec l'enzyme) et former la c\u00e9tone correspondante et l'esp\u00e8ce [Ru]**A1**. Cette derni\u00e8re peut \u00e0 son tour r\u00e9duire cette c\u00e9tone et former l'alcool rac\u00e9mique (qui peut de nouveau r\u00e9agir avec l'enzyme). Il est \u00e0 noter que ce catalyseur pr\u00e9sente plusieurs limitations. D'abord, les hautes temp\u00e9ratures n\u00e9cessaires \u00e0 son activation ne sont pas toujours compatibles avec les enzymes plus sensibles \u00e0 la chaleur. Ensuite, il ne peut \u00eatre utilis\u00e9 qu'avec des esters d'aryle activ\u00e9s, sinon quoi les donneurs d'acyle plus simples vont interf\u00e9rer avec le processus de rac\u00e9misation.⁴⁶

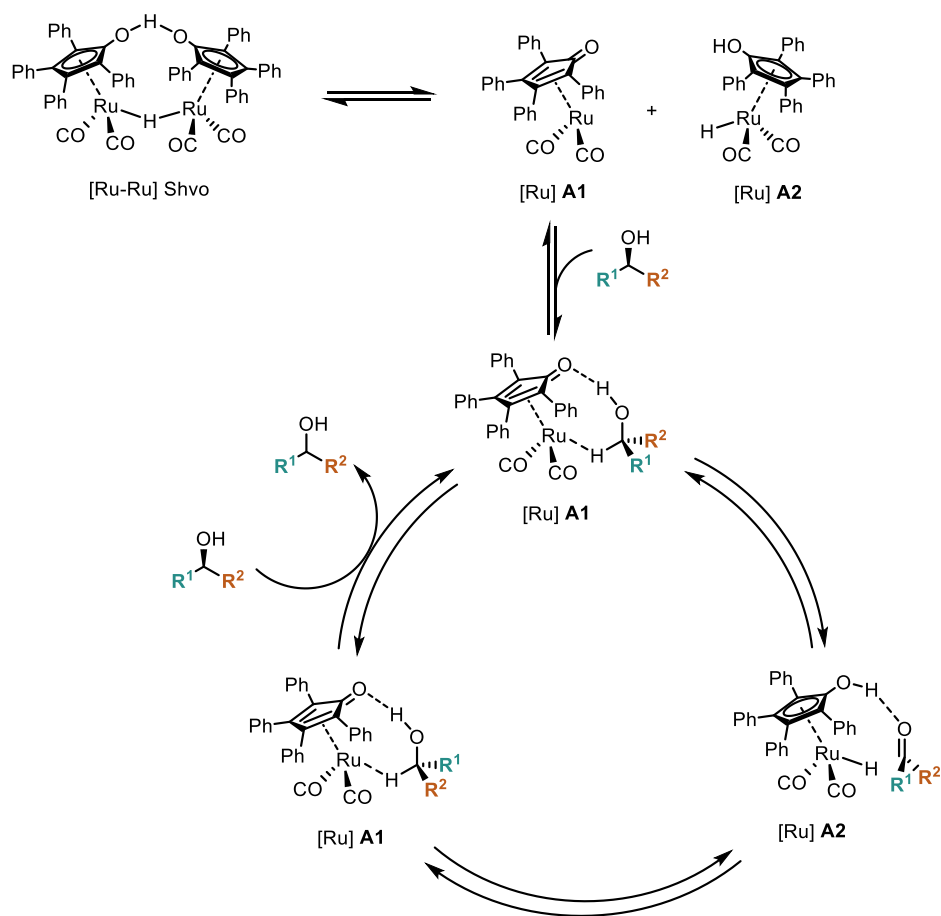


Figure 5.8 : Schéma représentatif du mécanisme de dimérisation du catalyseur de Shvo et l'équilibre rédox associé au monomère activé

En 2002, Kim et Park, publient leurs travaux sur l'utilisation de la méthode de DKR chimioenzymatique avec un nouveau catalyseur monomérique de ruthénium **5.7** activé par une base (Schéma 5.4).⁴⁷ Celui-ci possède des propriétés plus stables et une réactivité plus étendue. Il permet une racémisation de l'alcool bien plus rapide à température ambiante. Pour le même substrat **5.3**, et en présence de CALB, leur nouveau système enzyme-métal permet d'obtenir le (*R*)-1-phényléthyle **5.4** avec un excellent rendement de 97 % et un excès énantiomérique de plus de 99 %.

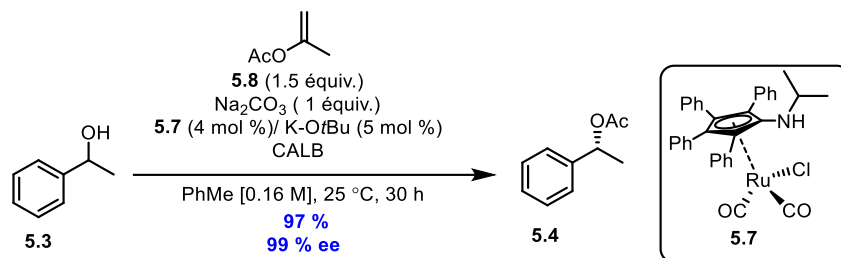


Schéma 5.4 : Exemple d'un système monomérique ruthénium lipase activé par une base pour la résolution cinétique dynamique d'alcool secondaire

Dans les années suivantes, Bäckvall et son groupe ont synthétisé d'autres versions améliorées du catalyseur monomérique de ruthénium **5.12** (Figure 5.9).⁴⁸ Dans cette version le groupement amino présent sur le tétraarylcyclopentadiène est tout simplement remplacé par un groupement phényle ce qui confère au catalyseur une meilleure compatibilité avec de plus vastes gammes d'enzymes ainsi que des temps de réaction encore plus courts. Le mécanisme des catalyseurs monomériques est dans l'ensemble similaire à celui du catalyseur dimérique. La différence est la première étape qui est l'activation du catalyseur en présence d'une base, en l'occurrence KO*t*-Bu et la formation du le complexe activé. Il est évident qu'au vu des bons résultats qu'apportent ces catalyseurs, une large gamme de dérivés a été préparés par la suite, possédant des propriétés améliorées, telles que la compatibilité avec des amines, une meilleure stabilité à l'air ou une meilleure compatibilité avec des enzymes.⁴⁶

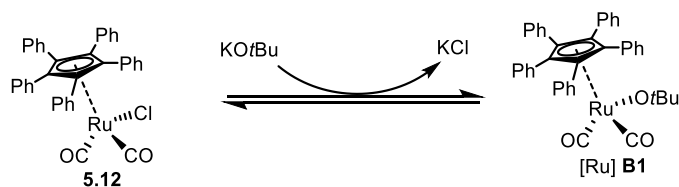


Figure 5.9 : Équilibre réactionnel pour la formation du complexe monomérique activé par une base

5.2.3 Méthode de DKR non-enzymatique développées en synthèse organique

Dû à la limitation du site actif de CALB d'accepter certains substrats plus encombrés, le groupe de Fu a développé une méthode de DKR non enzymatique.⁴⁹ Le principe de racémisation reste exactement le même que celui présenté dans les exemples ultérieurs développés par Bäckvall. Cependant l'étape de résolution, quant à elle diffère par l'utilisation d'un catalyseur chirale de type DMAP. En 2007, le groupe de Connon a développé une résolution cinétique non enzymatique avec un catalyseur de type DMAP chiral.⁵⁰ Fu s'est alors inspiré de ces travaux pour développer à son tour une méthode de DKR non enzymatique en utilisant un catalyseur métallocène de type DMAP (Schéma 5.5). Dans ces conditions ils ont produit l'acétate (S)-1-phényléthyle **5.11** avec un rendement de 85 % et un excès énantiomérique de 87 %. Bien que leurs excès énantiomériques soient plus bas que ceux obtenus avec une enzyme, Fu a développé la première méthode non enzymatique de DKR, ce qui donne accès à une variété de substrats de type aryle et alkyle carbinols qui n'ont pu être obtenus avec CALB.

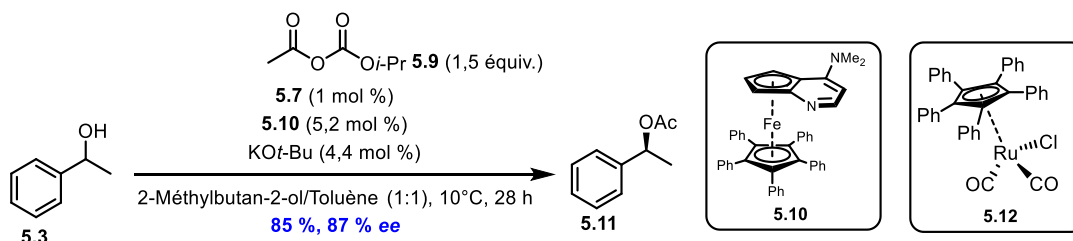


Schéma 5.5 : Exemple d'une résolution cinétique dynamique utilisant un système monomérique du Ruthénium et un catalyseur chirale DMAP

Plus récemment en 2021, Suna⁵¹ et son groupe ont développé une méthode de DKR non-enzymatique avec des catalyseurs isothiourées de type Hyper BTM⁵² **5.15** pour l'étape de résolution (Schéma 5.6). Les catalyseurs de type isothiourées ont fait leur preuve dans de nombreuses réactions énantiosélectives, notamment dans des réactions de transfert énantiosélectif de groupe carboxy.⁵³ Dans ces conditions de racémisation en présence du catalyseur de ruthénium **5.12**, ils ont pu obtenir des esters, tel que **5.16** avec de très bons rendements, 96 % et de très bon ratio énantiomérique 97 :3.

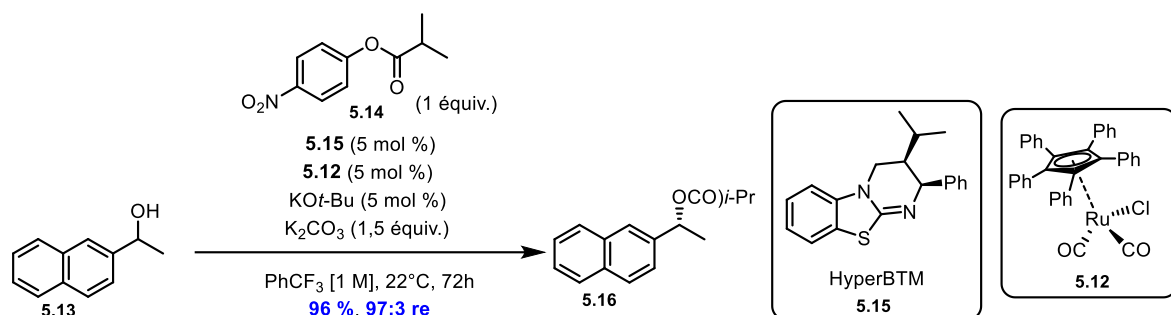


Schéma 5.6 : Exemple d’une résolution cinétique dynamique utilisant un système monomérique du Ruthénium et un catalyseur Hyper BTM

Du fait de sa capacité à effectuer des réactions hautement sélectives, CALB est une enzyme très utilisée par les chimistes pour obtenir de nouveaux composés énantiorenrichis. Dans notre groupe, cette enzyme a notamment été utilisée pour synthétiser de nouveaux macrocycles. Il sera vu dans le Chapitre 6 l’utilisation de CALB pour la tentative de nouveaux cyclophanes énantiopures et dans le Chapitre 8 il sera mentionné l’utilisation de CALB pour promouvoir une nouvelle méthodologie de DKR photoenzymatique.

5.3 Cyclophanes

5.3.1 Généralités

L’intérêt pour les composés « tendus » présentant une chiralité planaire est principalement centré sur la famille des cyclophanes. Les cyclophanes, sont des hydrocarbures comportant généralement deux anneaux de para-phénylène maintenus face à face par une chaîne aliphatique ($[n.n]$ cyclophane)(Figure 5.10).⁵⁴ Par la suite, il a été inclus les structures comportant uniquement un seul corps aromatique ($[n]$ cyclophanes) et une seule chaîne aliphatique, ou chaîne *ansa*.⁵⁵ La tension exercée sur l’ensemble du système génère des conformations structurales inhabituelles. Ceci a pour conséquence d’induire une distorsion du cycle aromatique et de créer une chiralité planaire car la rotation du cycle aromatique est restreinte. Dans la famille des cyclophanes, il se trouve trois principales catégories (Figure 5.10). Les $[n]$ orthocyclophanes, les $[n]$ métacyclophanes

et les $[n]$ paracyclophanes, ou les préfixes *ortho*, *méta*, *para*, correspondent à la position de substitution de l'arène, et les indices n , indiquent quant à eux, le nombre d'atomes constituant du ou des ponts *ansa*.⁵⁶ Lorsque l'unité aromatique possède un hétéroatome la molécule est alors nommée hétérophane. Cependant si l'hétéroatome se trouve sur la chaîne *ansa* alors le cyclophane sera nommé hétéraphane.

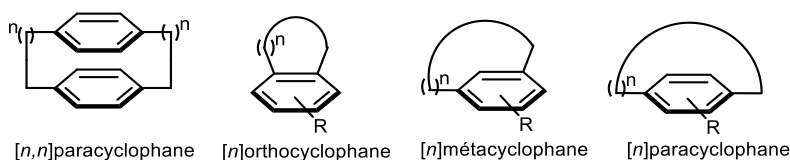


Figure 5.10 : Structures générales fréquentes des cyclophanes

Les squelettes basés sur les cyclophanes planaires chiraux comportent un vaste ensemble de molécules naturelles et artificielles qui possèdent des caractéristiques structurales variées. Les molécules cycliques complexes, ou macrocycles, sont connus pour avoir une chiralité dite d'atropoisomère (ce concept va être vu en détail dans la section 5.3.3). Les atropoisomères sont présents sous forme d'énantiomères et/ou de diastéréoisomères leur conférant des propriétés uniques.⁵⁷ Ces propriétés deviennent très intéressantes notamment pour la conception de médicaments. Certains sont présents dans les domaines de la pharmacologie et la médecine tels que (Figure 5.11) la vancomycine, largement utilisé comme antibiotique, FVIIIa utilisé comme inhibiteur du facteur IIa ou encore la cylindrocyclophane utilisée comme un agent cytotoxique. La longithorne A, la vancomycine et la cylindrocyclophane A sont d'origine naturelle.

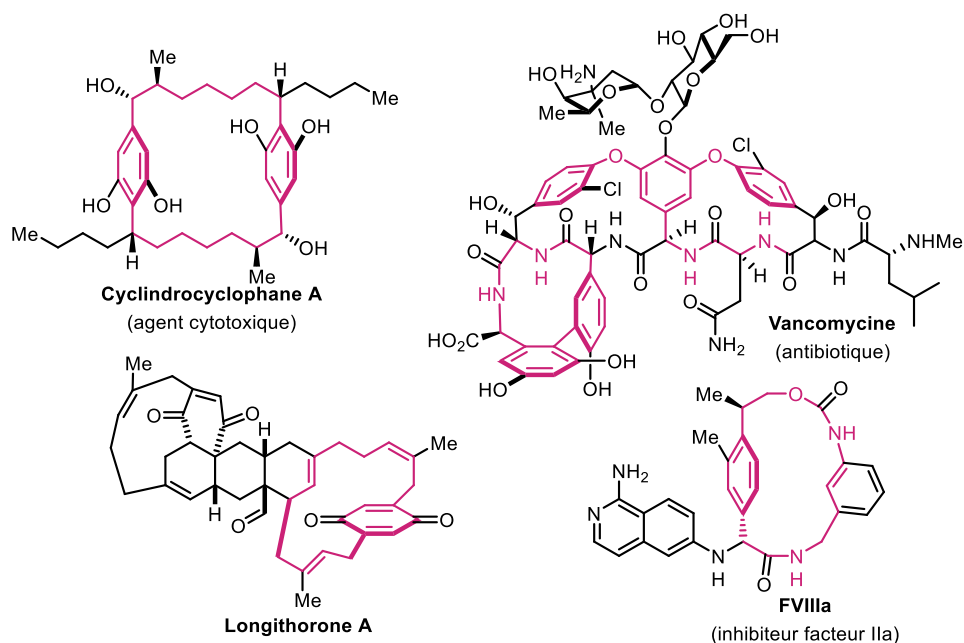


Figure 5.11 : Motifs de macrocycles planaires chiraux contenus dans les produits naturel et pharmaceutiques (motif cyclophane en rose)

5.3.2 Méthodes de synthèse des cyclophanes

Dans cette partie seront mentionnées les synthèses les plus courantes de cyclophanes. Il semble important de mentionner l'une des première synthèses de cyclophanes reportée en 1951 par Cram et Steinberg⁵⁸ pour obtenir le [2,2]paracyclophane **5.19** (Figure 5.12). Leur synthèse implique l'obtention du composé **5.18** grâce à une réaction d'élimination 1,6 à partir du composé halogéné **5.17**. L'intermédiaire **5.18** va être sujet à une réaction de dimérisation via une cycloaddition en milieu dilué pour obtenir le cyclophane **5.19**. Une première caractérisation du [2,2]paracyclophane **5.19** avait déjà été publiée par Brown et Farthing en 1949, cependant leur méthode de synthèse demande une pyrolyse du *p*-xylène à 950 °C.⁵⁹

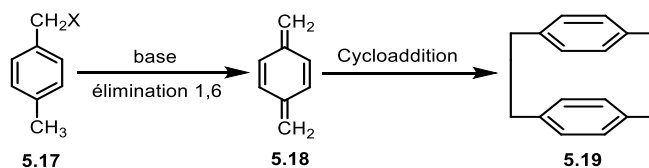


Figure 5.12 : Première synthèse du [2,2]paracyclophane

Depuis, plusieurs synthèses possibles existent basées sur les méthodes de synthèses communément employées en chimie organique. Les voies de synthèse vers les cyclophanes, comportent des réactions d'addition, de type réaction de Mannich ou addition de Michael.⁶⁰⁻⁶¹ Ou bien des réactions de couplages croisés, tels que les couplages de Glaser ou tout autre couplage croisé permettant la liaison C-C.⁶²⁻⁶³ Ensuite de nombreux exemples ont été réalisés par métathèse, cycloaddition et enfin il est possible de trouver certaines synthèses par des condensations aldoliques.⁵⁶ Toutes ces méthodes, peuvent être regroupées en deux grandes parties : les formations du cyclophane par fermeture du pont *ansa*, et celles par la formation du cycle aromatique.

Parmi toutes les synthèses existantes, la formation du cyclophane par fermeture du pont *ansa* par métathèse est l'une ayant joué un rôle des plus importants dans l'extension de la chimie des cyclophanes. En 2008,⁶⁴ Collins a reporté une voie synthèse pour le noyau [12]paracyclophane de la longithorone C grâce à une la macrocyclisation du précurseur **5.20** via un processus de métathèse par fermeture de cycle (*Ring Closing Metathesis*, RCM) (Schéma 5.7). Les auteurs ont employé le catalyseur de Blechert **5.21** pour obtenir le cyclophane **5.22** avec un rendement de 37 %. Cette réaction est assistée via une auxiliaire covalente perfluorée permettant des interactions quadrupolaires entraînant ainsi l'orientation des chaînes alkyles du même côté que le corps aromatique. Ces interactions favorisent grandement le processus de macrocyclisation.

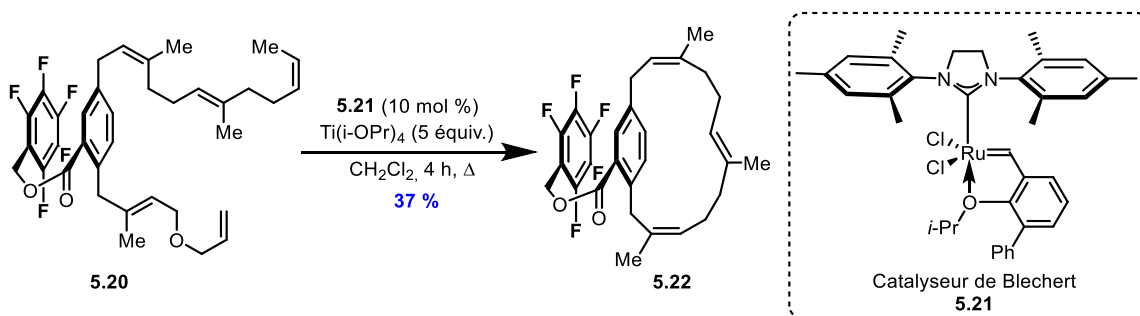


Schéma 5.7 : Synthèse du noyau [12]paracyclophane C via RCM

Un exemple de stratégie impliquant la synthèse de cyclophane par la formation du cycle est la réaction de Sato publiée en 2008⁶⁵ (schéma 5.8) pour la formation du précurseur **5.25** de la muscopyridine. Les auteurs ont développé une méthode efficace par cycloaddition [4+2] de l'intermédiaire dicétène **5.24** qui est généré à partir du précurseur **5.23** pour obtenir le cyclophane **5.25** à 96 %.

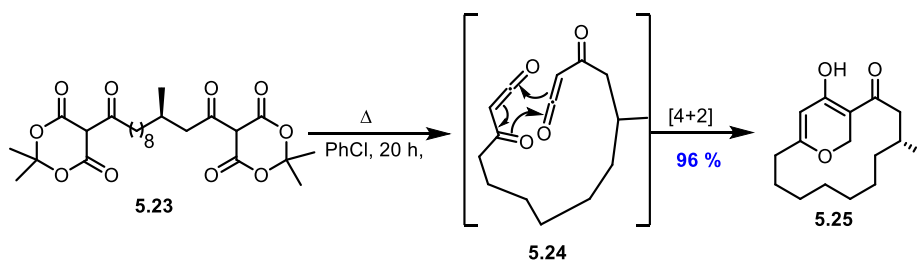


Schéma 5.8 : Cycloaddition de cétènes pour la synthèse de cyclophanes

5.3.3 Introduction au concept d'atropoisomérisme

Lorsque la rotation d'une liaison σ est limitée en raison des effets électroniques ou stériques des substituants adjacents, alors un axe stéréogénique peut se former et la paire de stéréoisomères conformationnels qui en résulte est appelée atropoisomère.⁶⁶⁻⁶⁷ Ce type de chiralité est nommée planaire ou axial et se distingue de la chiralité d'un centre tétraédrique. L'intérêt pour l'atropoisomérisme est apparu dans les années 1922 avec les premières études approfondies sur les acides diphéniques confirmant le phénomène (Figure 5.13).⁶⁸ Par la suite en 1980 le ligand BINAP a été utilisé dans une réaction d'hydrogénation asymétrique catalysée au rhodium et révélant ainsi le potentiel des atropoisomères comme source unique de stéréocontrôle.⁶⁹

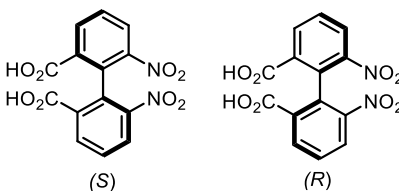


Figure 5.13 : Atropoisomères de l'acide 6,6-dinitro-2,2-diphénique

Comme tout autre composé avec un centre chiral racémique, un cyclophane planaire chiral existe sous la forme d'un mélange 1 : 1 des deux énantiomères. Il est possible de les désigner comme tel R_p et S_p ou p représente la chiralité planaire.^{54, 70-72} Afin d'assigner la bonne description stéréochimique pour la chiralité, il faut d'abord identifier un plan chiral (Figure 5.14a). Le plan comportant un nombre maximal d'atomes est considéré comme un plan chiral. Ensuite, il faut déterminer un atome pilote, qui est l'atome le plus proche hors du plan. Attention, si plus d'un substituant est présent dans le plan chiral, alors c'est l'atome le plus proche du substituant de plus haute priorité, selon le système Cahn-Ingold-Prelog (CIP) qui est prioritaire. Une fois le plan chiral déterminé, les trois atomes adjacents sur le plan chiral sont marqués par les lettres a, b, c. Les règles suivantes pour la description stéréochimique sont : si $a \rightarrow b \rightarrow c$ présente une orientation dans le sens des aiguilles d'une montre, vu de l'atome pilote, la stéréochimie est R_p . En revanche si l'orientation est dans le sens inverse des aiguilles d'une montre alors la stéréochimie est S_p . Dans le cas où il y a deux substituants sur chaque corps aromatique alors les règles sont un peu différentes (Figure 5.14b). Dans ce cas, deux atomes pilotes distincts sont choisis par rapport à deux plans chiraux, et les règles décrites ci-dessus sont appliquées.

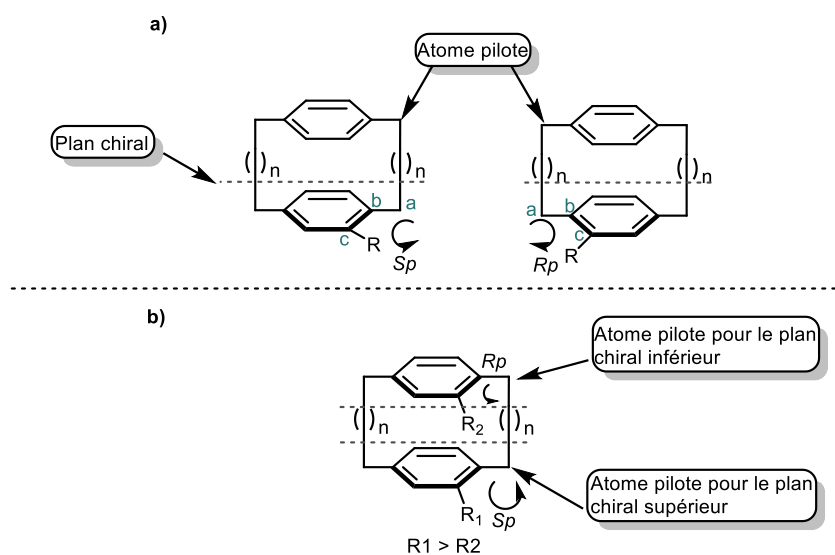


Figure 5.14 : Descriptions stéréochimiques pour les cyclophanes

5.3.3.1 Méthode de synthèse pour introduire une chiralité planaire avec un auxiliaire

Diverses méthodes ont été développées afin d'introduire une chiralité planaire. L'introduction d'auxiliaires covalentes pour contrôler l'atropoisomérisme est une méthode largement utilisée pour la synthèse des macrocycles planaires chiraux. Par exemple en 2002, Shair a publié une synthèse énantiosélective de la (-)-longithorone A.⁷³ Cette dernière est le résultat d'une cycloaddition entre deux précurseurs macrocycliques. Le schéma 5.9, présente la synthèse atroposélective d'un de ces deux précurseurs. Une fermeture du cyclophane par le pont *ansa* via une réaction de métathèse de type ène-yne intramoléculaire du précurseur **5.26** a été réalisée. Le contrôle atropoisomérisme est guidée par un éther silylé ayant le rôle d'une auxiliaire stratégiquement placée pour permettre l'induction de la tension allylique 1,3. Les auteurs ont obtenu le cyclophane **5.28** avec un rendement de 42 % et une atroposélectivité de 20 : 1. Dans cet exemple, les auteurs ont utilisé une quantité 50 mol % de catalyseur, ce qui est beaucoup considérant que c'est une réaction catalytique. La cyclisation semble être difficile, cependant cela est le premier exemple d'une métathèse de type ène-yne pour une macrocyclisation.

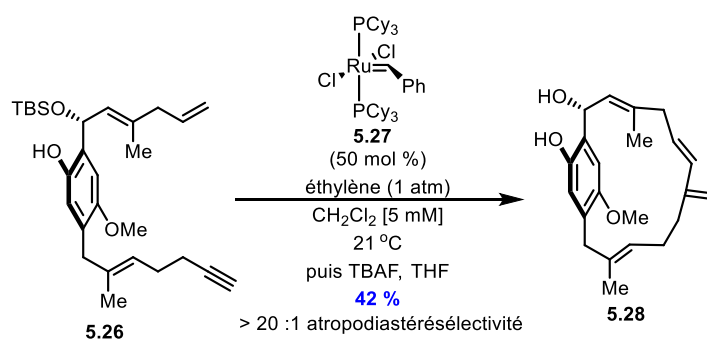


Schéma 5.9 : Synthèse atroposélective d'un paracyclophane via métathèse ène-yne

Il existe d'autres synthèses de cyclophanes utilisant un auxiliaire chiral pour induire l'atropoisomérisme. D'autres groupes de recherches tel que celui de Mori⁷⁴ ont développé d'autres macrocyclisations par métathèse pour l'obtention de cyclophanes planaires chiraux.

5.3.3.2 Méthode de synthèse pour introduire une chiralité planaire avec un catalyseur

La synthèse de cyclophanes chiraux planaires utilisant des auxiliaires s'est révélée efficace, cependant un désavantage de cette méthode est l'installation de l'auxiliaire de manière covalente directement sur le précurseur macrocyclique. Il est nécessaire d'avoir une ou plusieurs réactions pour l'installation mais aussi le retrait de l'auxiliaire. C'est pourquoi le développement de méthodes catalytiques s'est vu s'agrandir pour l'installation de la chiralité dans les cyclophanes. Les réactions de cycloadditions sont principalement les plus courantes pour cette voie catalytique, avec l'utilisation des métaux de transition assistés par des ligands chiraux.

Le groupe de Tanaka a développé plusieurs méthodes de synthèse de paracyclophanes planaire chiraux.⁷⁵ Par exemple, une de leur synthèse développée (schéma 5.10) en 2013⁷⁶, utilise une cyclotrimérisation [2+2+2] hautement énantiosélective. Ils ont obtenu des carba[10]-[12]paracyclophanes planaires chiraux en utilisant une catalyse au rhodium et un ligand diphosphine chiral, pour réaliser une cyclotrimérisation [2+2+2] sur le précurseur **5.29**. Le cyclophane **5.32** a été obtenu avec un excellent rendement de 87 % et un excès énantiomérique de 92 %. L'énantiosélectivité est guidée par le ligand chiral **5.31**.

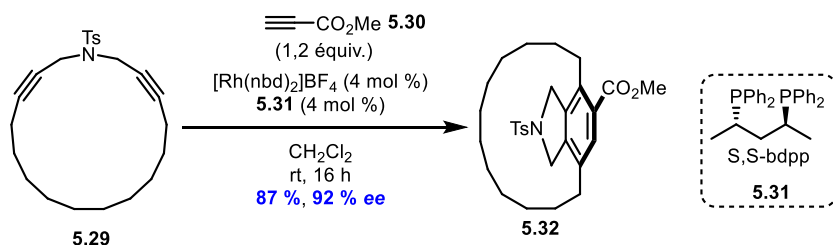


Schéma 5.10 : Synthèse atroposélective de cyclophane carba[10]-[12]paracyclophanes via cycloaddition [2+2+2] catalysée au rhodium

La catalyse employant des métaux de transition est largement utilisée du fait de la grande diversité de ces derniers ainsi que celle des ligands pouvant être modifiés pour effectuer les transformations désirées. Comme indiqué dans la section 5.1 de ce chapitre, la catalyse enzymatique s'avère être très efficace pour les synthèses énantiosélectives. Cette dernière pourrait être une méthode de choix pour la formation de nouveaux cyclophanes chiraux planaires.

5.4 Utilisation de la biocatalyse pour former des cyclophanes planaires chiraux

Comme indiqué dans ce chapitre, les lipases s'avèrent être des outils de choix en synthèse asymétrique pour les chimistes organiciens. Ces dernières sont souvent employées avec la méthode de DKR. L'idée d'appliquer cette méthode pour la formation de cyclophanes planaires chiraux a été développée dans notre groupe par Christina Gagnon durant sa maîtrise. L'idée générale de ce concept (Figure 5.15), est de développer une nouvelle synthèse de cyclophanes plus accessibles, qui soit d'une part une synthèse modulaire menant à une variété de macrocycles et d'autre part une synthèse hautement sélective.³⁷

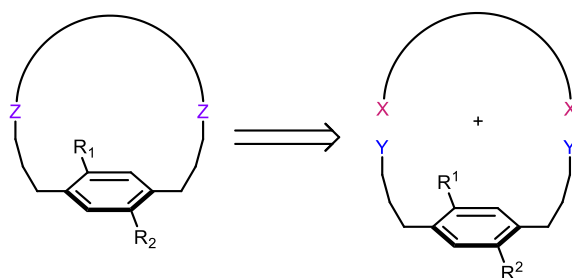


Figure 5.15 : Analyse rétrosynthétique pour la synthèse de macrocycles

Pour cela l'utilisation de deux précurseurs pouvant être combinés à travers une catalyse enzymatique doivent être sélectionnés. Les chaînes diacides pour former les ponts *ansa* et un corps aromatique de type diol ont été choisis comme les précurseurs à la synthèse de macrocycles planaires chiraux (Figure 5.16). Les macrocycles sont formés à travers deux réactions d'acylation enzymatique. La première est intermoléculaire. Contrairement à une DKR classique, avec la présence d'un centre chiral, ici, l'enzyme doit pouvoir distinguer les plans prochiraux du corps aromatique. Ce système est basé sur la rotation libre autour du premier lien formé. L'étape de résolution est la fermeture du cycle. Due aux contraintes structurales du site actif de l'enzyme, celle-ci réagit plus rapidement avec le précurseur linéaire dans une certaine conformation que

dans l'autre. Les groupements R^1 et la longueur de chaîne ont été choisis de manière que la macrocyclisation réussisse et forme le macrocycle énantiométrique.

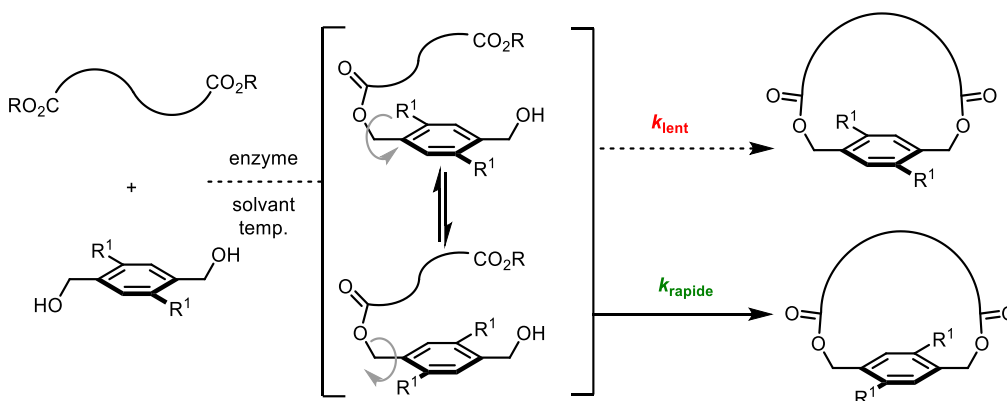


Figure 5.16 : Conception du projet pour la synthèse de cyclophanes chiraux planaires

Christina Gagnon a su développer avec succès une telle méthode (Schéma 5.11). Après optimisation de la réaction, le précurseur macrocyclique type diol **5.33** et une chaîne diacide espacée de 6 méthylènes (acide subérique) **5.34** sont mis en réaction avec la lipase CALB pour donner un excellent rendement du cyclophane **5.35** de 79 % avec un excès énantiométrique supérieur à 99 %.

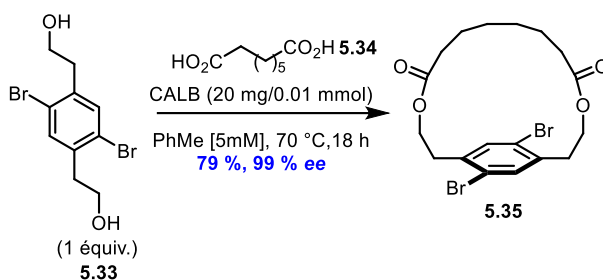


Schéma 5.11 : Cyclophane planaire chiral synthétisé dans des conditions enzymatiques optimisées

De nombreux analogues ont été synthétisés grâce à cette nouvelle méthode hautement atroposélective de cyclophane (Figure 5.17a). Il s'y trouve notamment des substrats possédant une symétrie C_1 grâce à l'installation de groupement R différents sur le corps aromatique tels que

les substrats **5.36** et **5.37**. Cependant une certaine limitation pour la macrocyclisation a su se faire voir (Figure 5.17b). En effet, lorsque la nature du substituant sur le corps aromatique est trop petit tels que le bromes **5.38** et les chlores **5.39**, et que la chaîne du pont *ansa* est trop longue alors une rotation libre se produit et entraîne la racémisation du produit. Quant au cyclophane **5.40**, ce dernier a été l'issue d'une réaction de post-fonctionnalisation via un couplage croisé de Heck. La cyclisation avec de tels substituants n'est pas possible car ils ne peuvent être contenu dans le site active de CALB.

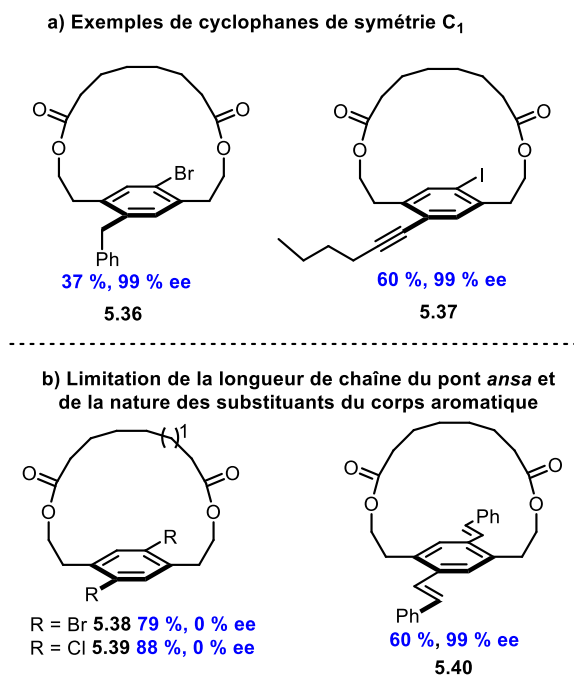


Figure 5.17 : Synthèse biocatalytique des cyclophanes planaires chiraux

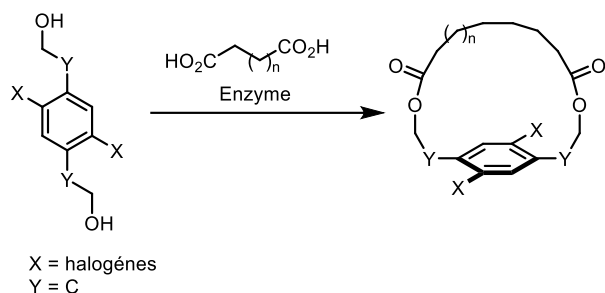
Connaissant les limitations de cette méthode, il est possible de modéliser différents précurseurs pour obtenir de nouveaux cyclophanes planaires chiraux.

5.5 Mise en contexte et buts de projets de projet du chapitre 6

La perspective de synthétiser de nouveaux cyclophanes planaires chiraux est très encourageante du fait de pouvoir varier les différents paramètres tels que la nature des atomes

« Z » et « Y » (Figure 5.18), ou le nombre d'atomes « n » séparant les fonctions hydroxyles du corps aromatique. La variation du paramètre « n » peut être envisagée comme étant n = 1 ou n=2. Un des buts principaux serait d'effectuer des macrolactames atroposélectives par la méthode de type DKR chimioenzymatique.

Travaux précédents : Estérification enzymatique



Ces travaux : Estérification et amidation par voie enzymatique et non-enzymatique

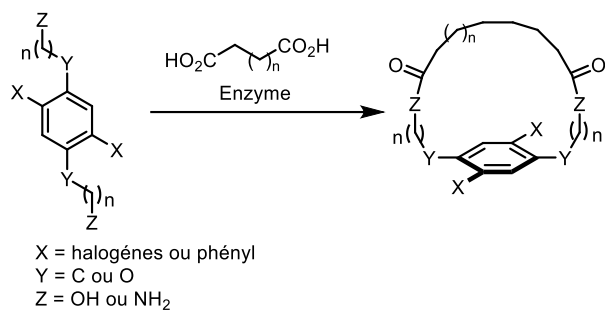


Figure 5.18 : Haut : Représentation schématique du macrocycle type synthétiser dans les conditions des précédents travaux. Bas : variations pouvant être apportées pour la synthèse de nouveaux cyclophanes

Les buts de recherches spécifiques sont les suivants:

1. Synthèse et évaluation de substrats benzylques pour la synthèse de nouveaux cyclophanes planaire chiraux (Figure 5.19)

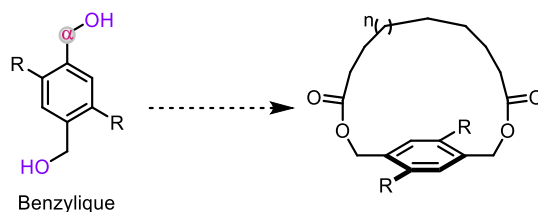


Figure 5.19 : Macrocyclisation proposée avec un précurseur benzylique

2. Synthèse et évaluation de substrats dit « étendu » pour la synthèse de nouveaux cyclophanes planaires chiraux (Figure 5.20)

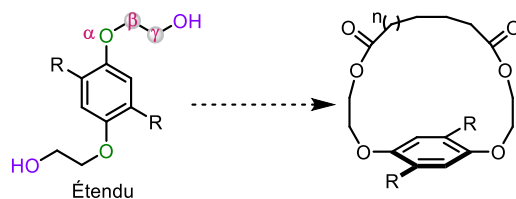


Figure 5.20 : Macrocyclisation proposée avec un précurseur étendu

3. Synthèse et évaluation de substrats dit diamines pour la synthèse de nouveaux cyclophanes planaires chiraux (Figure 5.21)

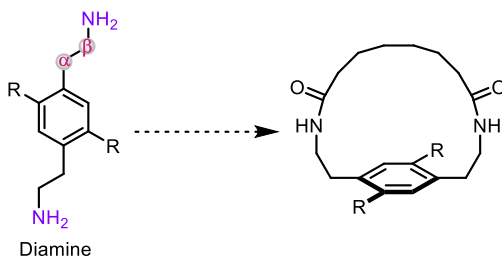


Figure 5.21 : Macrocyclisation proposée avec un précurseur diamine

4. Synthèse et évaluation de substrats diacide ou diester (interconversion des groupements fonctionnels des précurseurs) pour la synthèse de nouveaux cyclophanes planaires chiraux (Figure 5.22)

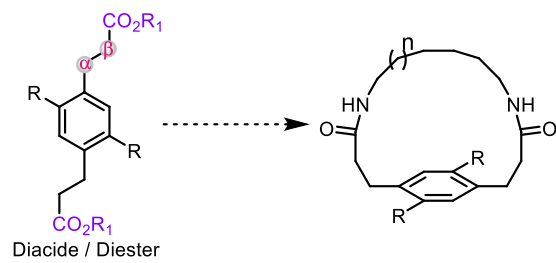


Figure 5.22 : Macrocyclisation proposée avec un précurseur diacide ou diester

5.6 Références bibliographiques

1. Faber, K., Introduction and Background Information. In *Biotransformations in Organic Chemistry: A Textbook*, Springer: 2011; pp 1-30.
2. Paul, P. E. V.; Sangeetha, V.; Deepika, R. G., Chapter 9 - Emerging Trends in the Industrial Production of Chemical Products by Microorganisms. In *Recent Developments in Applied Microbiology and Biochemistry*, Buddolla, V., Ed. Academic Press: 2019; pp 107-125.
3. Lin, S.-K.; Seelbach, K.; Wandrey, C., *Molecules* **2001**, *6* (12), 1044-1046.
4. Jenkins, R. O., *Appl. Organomet. Chem.* **2005**, *19* (1), 214-214.
5. Bommarius, A. S.; Riebel, B. R., *Biocatalysis*. Wiley-VCH: Weinheim ; Cambridge, 2004; p xxiii, 611 p.
6. Mason, J. R., *Cell Biochem. Funct.* **1996**, *14* (1), 77-77.
7. Rothenberg, G., *Catalysis-Concepts and Green Applications*. Wiley-VCH: 2008; p 279.
8. Bruggink, A.; Straathof, A. J. J.; van der Wielen, L. A. M., A 'Fine' Chemical Industry for Life Science Products: Green Solutions to Chemical Challenges. In *Process Integration in Biochemical Engineering*, von Stockar, U.; van der Wielen, L. A. M.; Bruggink, A.; Cabral, J. M. S.; Enfors, S. O.; Fernandes, P.; Jenne, M.; Mauch, K.; Prazeres, D. M. F.; Reuss, M.; Schmalzriedt, S.; Stark, D.; von Stockar, U.; Straathof, A. J. J.; van der Wielen, L. A. M., Eds. Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 2003; pp 69-113.
9. Reetz, M. T., *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135* (34), 12480-12496.
10. Eyring, H., *J. Chem. Phys.* **1935**, *3* (2), 107-115.
11. Kraut, J., *Science* **1988**, *242* (4878), 533-540.
12. Wong, C.-H., *Science* **1989**, *244* (4909), 1145-1152.
13. Michaelis, L.; Menten, M. L., *Biochem. z* **1913**, *49* (333-369), 352.
14. Wolfenden, R., *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7* (5), 647-652.
15. Kuchel, P. W.; Easterbrook-Smith, S.; Gysbers, V.; Guss, J. M., Regulation of Reaction Rates: Enzymes. In *Schaum's Outline of Biochemistry*, 3rd Edition ed.; McGraw-Hill Education: New York, 2009.
16. Sharma, R.; Chisti, Y.; Banerjee, U. C., *Biotechnol. Adv.* **2001**, *19* (8), 627-662.
17. Shu, C.-H.; Xu, C.-J.; Lin, G.-C., *Process Biochem* **2006**, *41* (3), 734-738.

18. Shu, Z.-Y.; Yang, J.-K.; Yan, Y.-J., *Chin. J. Biotechnol.* **2007**, *23* (1), 96-101.
19. Saxena, R. K.; Sheoran, A.; Giri, B.; Davidson, W. S., *J. Microbiol. Methods* **2003**, *52* (1), 1-18.
20. Saxena, R. K.; Davidson, W. S.; Sheoran, A.; Giri, B., *Process Biochem* **2003**, *39*, 239-247.
21. Bhardwaj, K.; Raju, A.; Rajasekharan, R., *Plant Physiol.* **2001**, *127* (4), 1728-38.
22. Değerli, N.; Akpınar, M. A., *Turk. J. Biol.* **2002**, *26*, 133-143.
23. Svendsen, A., *Biochim Biophys Acta Bioenerg* **2000**, *1543* (2), 223-238.
24. Guo, Z.; Xu, X., *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3* (14), 2615-9.
25. Poppe, J. K.; Matte, C. R.; Fernandez-Lafuente, R.; Rodrigues, R. C.; Ayub, M. A. Z., *Appl. Biochem. Biotechnol.* **2018**, *186* (3), 576-589.
26. Domínguez de María, P.; Carboni-Oerlemans, C.; Tuin, B.; Bargeman, G.; van der Meer, A.; van Gemert, R., *J. Mol. Catal., B Enzym.* **2005**, *37* (1), 36-46.
27. Stauch, B.; Fisher, S. J.; Cianci, M., *J. Lipid Res.* **2015**, *56* (12), 2348-2358.
28. Ortiz, C.; Ferreira, M. L.; Barbosa, O.; dos Santos, J. C. S.; Rodrigues, R. C.; Berenguer-Murcia, Á.; Briand, L. E.; Fernandez-Lafuente, R., *Catal. Sci. Technol.* **2019**, *9* (10), 2380-2420.
29. Min, B.; Park, J.; Sim, Y.-K.; Jung, S.; Kim, S.-H.; Song, J. K.; Kim, B. T.; Park, S. Y.; Yun, J.; Park, S.; Lee, H., *Chembiochem* **2015**, *16* (1), 77-82.
30. Kazlauskas, R. J.; Weissfloch, A. N. E.; Rappaport, A. T.; Cuccia, L. A., *J. Org. Chem.* **1991**, *56* (8), 2656-2665.
31. Shuai, W.; Das, R. K.; Naghdi, M.; Brar, S. K.; Verma, M., *Biotechnol. Appl. Biochem.* **2017**, *64* (4), 496-508.
32. Bassi, J. J.; Todero, L. M.; Lage, F. A.; Khedy, G. I.; Ducas, J. D.; Custodio, A. P.; Pinto, M. A.; Mendes, A. A., *Int. J. Biol. Macromol.* **2016**, *92*, 900-909.
33. Li, C.; Tan, T.; Zhang, H.; Feng, W., *J. Biol. Chem.* **2010**, *285* (37), 28434-41.
34. Ortiz, C.; Ferreira, M. L.; Barbosa, O.; dos Santos, J. C. S.; Rodrigues, R. C.; Berenguer-Murcia, Á.; Briand, L. E.; Fernandez-Lafuente, R., *Catal. Sci. Technol.* **2019**, *9* (10), 2380-2420.
35. Bell, E. L.; Finnigan, W.; France, S. P.; Green, A. P.; Hayes, M. A.; Hepworth, L. J.; Lovelock, S. L.; Niikura, H.; Osuna, S.; Romero, E.; Ryan, K. S.; Turner, N. J.; Flitsch, S. L., *Nat Rev Methods Primers* **2021**, *1* (1), 46.

36. Poojari, Y.; Clarson, S. J., *Biocatal. Agric. Biotechnol.* **2013**, *2* (1), 7-11.
37. Gagnon, C.; Godin, É.; Minozzi, C.; Sosoe, J.; Pochet, C.; Collins, S. K., *Science* **2020**, *367* (6480), 917-921.
38. Pellissier, H., *Tetrahedron* **2007**, *64* (8), 1563-1601.
39. Noyori, R.; Takaya, H., *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23* (10), 345-350.
40. Chowdhury, R. L.; Bäckvall, J.-E., *J. Chem. Soc., Chem. commun.* **1991**, (16), 1063-1064.
41. Dinh, P. M.; Howarth, J. A.; Hudnott, A. R.; Williams, J. M. J.; Harris, W., *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37* (42), 7623-7626.
42. Herron, N.; Stucky, G. D.; Tolman, C. A., *J. Chem. Soc., Chem. commun.* **1986**, (20), 1521-1522.
43. Larsson, A. L. E.; Persson, A. B.; Bäckvall, J.-E., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36* (11), 1211-12-12.
44. Shvo, Y.; Czarkie, D.; Rahamim, Y.; Chodosh, D. F., *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108* (23), 7400-7402.
45. Conley, B. L.; Pennington-Boggio, M. K.; Boz, E.; Williams, T. J., *Chem. Rev.* **2010**, *110* (4), 2294-312.
46. Verho, O.; Bäckvall, J.-E., *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137* (12), 3996-4009.
47. Choi, J. H.; Kim, Y. H.; MNam, S. H.; Shin, S. T.; Kim, M. J.; Park, J., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41* (13), 2373-2376.
48. Martín-Matute, B.; Edin, M.; Bogár, K.; Kaynak, F. B.; Bäckvall, J.-E., *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (24), 8817-8825.
49. Lee, S. Y.; Murphy, J. M.; Ukai, A.; Fu, G. C., *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134* (36), 15149-15153.
50. Ó Dálaigh, C.; Connon, S. J., *J. Org. Chem.* **2007**, *72* (18), 7066-7069.
51. Kinens, A.; Balkaitis, S.; Ahmad, O. K.; Piotrowski, D. W.; Suna, E., *J. Org. Chem.* **2021**, *86* (10), 7189-7202.
52. Birman, V. B.; Jiang, H.; Li, X., *Org. Lett.* **2007**, *9* (17), 3237-3240.
53. Joannesse, C.; Johnston, C. P.; Concellón, C.; Simal, C.; Philp, D.; Smith, A. D., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48* (47), 8914-8918.
54. Cram, D. J.; Cram, J. M., *Acc. Chem. Res.* **1971**, *4* (6), 204-213.

55. Vögtle, F.; Neumann, P., *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10* (60), 5329-5334.
56. Kotha, S.; Shirbhate, M. E.; Waghule, G. T., *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, *11*, 1274-1331.
57. Alkorta, I.; Elguero, J.; Roussel, C.; Vanthuyne, N.; Piras, P., *Atropisomerism and Axial Chirality in Heteroaromatic Compounds*. Elsevier: 2012; Vol. 105, p 1-188.
58. Cram, D. J.; Steinberg, H., *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73* (12), 5691-5704.
59. Brown, C. J.; Farthing, A. C., *Nature* **1949**, *164*, 915-916.
60. Liptau, P.; Knüppel, S.; Kehr, G.; Kataeva, O.; Fröhlich, R.; Erker, G., *J. Organomet. Chem.* **2001**, *637-639*, 621-630.
61. Ullmann, A.; Gruner, M.; Reißig, H.-U., *Chem. Eur. J.* **1999**, *5* (1), 187-197.
62. Bukownik, R. R.; Wilcox, C. S., *J. Org. Chem.* **1988**, *53* (3), 463-471.
63. Bolduc, P.; Jacques, A.; Collins, S. K., *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132* (37), 12790-12791.
64. Zakarian, J. E.; El-Azizi, Y.; Collins, S. K., *Org Lett* **2008**, *10* (14), 2927-30.
65. Suwa, K.; Morie, Y.; Suzuki, Y.; Ikeda, K.; Sato, M., *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49* (9), 1510-1513.
66. Cheng, J. K.; Xiang, S.-H.; Li, S.; Ye, L.; Tan, B., *Chem. Rev.* **2021**, *121* (8), 4805-4902.
67. LaPlante, S. R.; Edwards, P. J.; Fader, L. D.; Jakalian, A.; Hucke, O., *ChemMedChem* **2011**, *6* (3), 505-13.
68. Christie, G. H.; Kenner, J., *J. Chem. Soc., Trans.* **1922**, *121*, 614-620.
69. Miyashita, A.; Yasuda, A.; Takaya, H.; Toriumi, K.; Ito, T.; Souchi, T.; Noyori, R., *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102* (27), 7932-7934.
70. Gibson, S. E.; Knight, J. D., *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1* (8), 1256-1269.
71. Cahn, R. S.; Ingold, C.; Prelog, V., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1966**, *5* (4), 385-415.
72. Gulder, T.; Baran, P. S., *Nat. Prod. Rep.* **2012**, *29* (8), 899-934.
73. Layton, M. E.; Morales, C. A.; Shair, M. D., *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124* (5), 773-5.
74. Mori, K.; Ohmori, K.; Suzuki, K., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48* (31), 5638-41.
75. Tanaka, K.; Sagae, H.; Toyoda, K.; Noguchi, K.; Hirano, M., *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129* (6), 1522-3.
76. Araki, T.; Noguchi, K.; Tanaka, K., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52* (21), 5617-21.

Chapitre 6 Développement et tentative de synthèse de macrolactones et macrolactames ayant une chiralité planaire

6.1 Travaux effectués sur la synthèse de macrolactames avec une chiralité planaire

Tel que mentionné dans le chapitre précédent, l'utilisation de la catalyse enzymatique pour la formation de cyclophanes s'avère être très efficace en termes de rendement de macrocyclisations et aussi en termes d'énantiosélectivités. Notre groupe ayant développé des conditions réactionnelles pour les substrats de type homobenzylique,¹ il a été décidé d'étendre le projet aux substrats benzyliques (Figure 6.1). Ces derniers sont intéressants car ils donnent accès à une étendue de réaction plus grande du fait de leur synthèse bien plus rapide. En effet, d'après la figure 6.1 le précurseur benzylique peut être obtenu en seulement deux étapes à partir d'acides carboxyliques commercialement disponibles (Figure 1b), contrairement à la synthèse du précurseur homobenzylique qui demande au minimum quatre étapes de synthèse (Figure 1a). En contrepartie, le défi de ce projet est qu'il n'est pas possible de prévoir si le macrocycle va toujours concorder avec le site actif à cause du site d'estérification qui est plus proche du corps aromatique lorsque celui-ci possède des substituants encombrants.

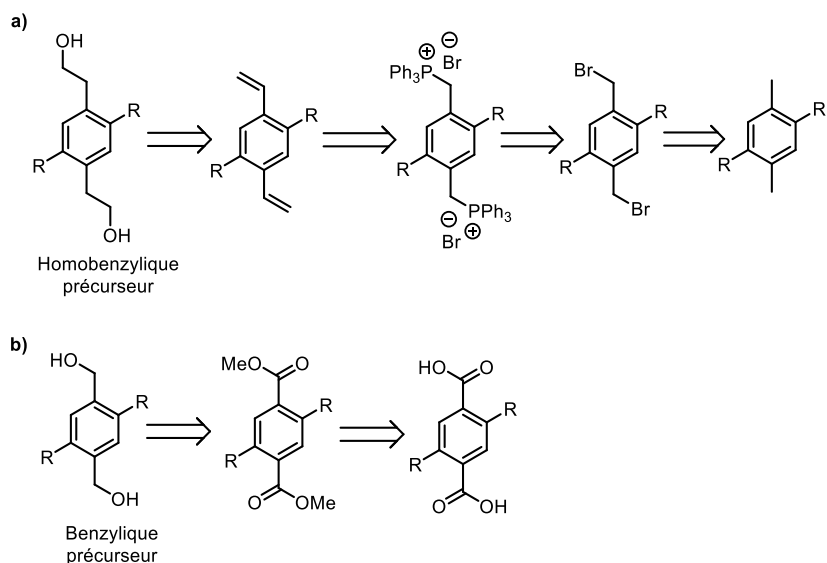


Figure 6.1 : Analyse rétrosynthétique du précurseur homobenzylique (a) et du précurseur benzylique (b)

6.1.1 Tentative de synthèse de cyclophanes énanti enrichis

6.1.1.1 Synthèse du précurseur benzylique

Le précurseur du modèle benzylique devait être similaire à celui du précurseur homobenzylique. D'une part, il était voulu d'avoir un diol pour le noyau des éventuels macrocycles, qui ne demande pas trop d'étapes de synthèse car une grande quantité du précurseur est nécessaire pour l'optimisation, et d'autre part il est nécessaire d'avoir les deux bromes en *para* l'un de l'autre afin de bloquer la rotation du pont *ansa* dans le cyclophane cible. C'est donc l'acide 2,5-dibromoterephthalique **6.1** qui a été choisi comme substrat pour débiter la synthèse de notre précurseur macrocyclique. Une réaction d'estérification de l'acide carboxylique **6.1** en présence catalytique d'acide sulfurique dans le méthanol à reflux a permis d'obtenir 82 % de l'ester **6.2**. Ce dernier est engagé dans une réaction de réduction en présence d'hydrure de diisobutylaluminium dans l'éther pour obtenir 73 % du diol **6.3** (Schéma 6.1). La préparation du précurseur macrocyclique a donc pu se faire en deux étapes sur une échelle d'un peu plus d'1 g.

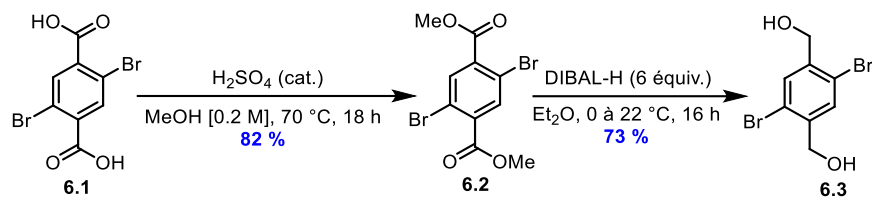


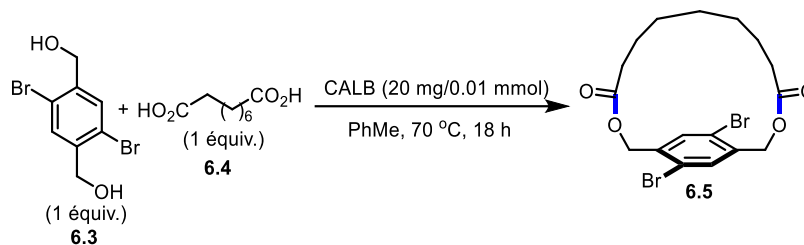
Schéma 6.1 : Synthèse du précurseur benzylique **6.3**

6.1.1.2 Tentative de synthèse de cyclophanes planaires chiraux : lactonisation énantioenrichie

Avec le précurseur macrocyclique en main, la réaction de macrocyclisation a pu être testée dans les conditions réactionnelles précédemment utilisées. Dans le but de respecter la même taille de macrocycle que le macrocycle modèle précédent **5.33**, le pont *ansa* soit la chaîne aliphatique choisie est au nombre de sept carbones. Les deux substrats, **6.3** et **6.4** sont donc engagés dans une réaction de macrocyclisation en présence de CALB dans le toluène à 70 °C. Une première tentative de cyclisation a été effectuée à une concentration de 5 mM (Tableau 6.1, entrée 1) mais malheureusement aucun produit désiré **6.5** n'a été observé, et les deux substrats de départ, le diol **6.3** et le diacide **6.4** ont été récupérés en quantité quantitative. Puisque les réactions de macrocyclisation sont généralement plus efficaces en milieu dilué,² le milieu réactionnel a été dilué à une concentration de 2.5 mM (entrée 2), mais encore une fois aucun produit désiré **6.5** n'a été observé.

D'après ces résultats, il a été émis l'hypothèse que le précurseur benzylique n'est pas optimal pour le site actif de CALB. En effet, contrairement au précurseur homobenzylique, sur celui-ci les deux atomes de bromes ne permettent pas au diol d'entrer dans le site actif de CALB et empêchent que le diol réagit avec l'intermédiaire enzyme acyle.

Tableau 6-1 : Évaluation de la concentration sur la réaction de macrocyclisation enzymatique du macrocycle **6.5**



Entrée	Concentration (mM)	Rendement 6.5 (%)
1	5	0
2	2.5	0

6.1.1.3 Utilisation d'un organocatalyseur de type DMAP pour la synthèse de cyclophanes

Dans le chapitre précédent, il a été vu la résolution cinétique dynamique non enzymatique.³ Il est possible d'utiliser un catalyseur non enzymatique qui pourrait encore favoriser l'estérification sur le substrat benzylique **6.3** stériquement plus encombré. Il a été décidé donc de s'inspirer des travaux du professeur Connon,⁴ sur les organocatalyseurs de type DMAP pour réaliser des synthèses énantiosélectives. Dans notre cas, l'idée est de remplacer CALB par un organocatalyseur de type DMAP. Il est connu que le DMAP est capable de catalyser des réactions d'estérification, notamment dans la réaction d'estérification de Steglich.⁵ Christina Gagnon dans son projet sur la synthèse de cyclophanes planaires chiraux a utilisé le DMAP comme catalyseur pour former une partie de ses macrocycles racémiques.¹ Un catalyseur chiral de type DMAP tel que **6.6** (Schéma 6.2) a été sélectionné pour être utilisé dans nos macrocyclisations. Ce type de catalyseur se synthétise très facilement en deux étapes. Dans la première étape, le chlorure de 4-chloronicotinoyle est formé à partir de l'acide 4-chloronicotinique **6.7** en présence de chlorure de thionyle à 90 °C. Par la suite, le composé 4-chloronicotinoyle est engagé dans une réaction d'addition – élimination avec le prolinol **6.8** en présence de triéthylamine dans le DCM pour former le composé chloropyridine intermédiaire **6.9** à 66 %. Ce dernier est finalement engagé

dans une réaction de substitution nucléophile aromatique en présence de l'azépane **6.10** dans le toluène à reflux afin d'obtenir 87 % du catalyseur **6.6**.

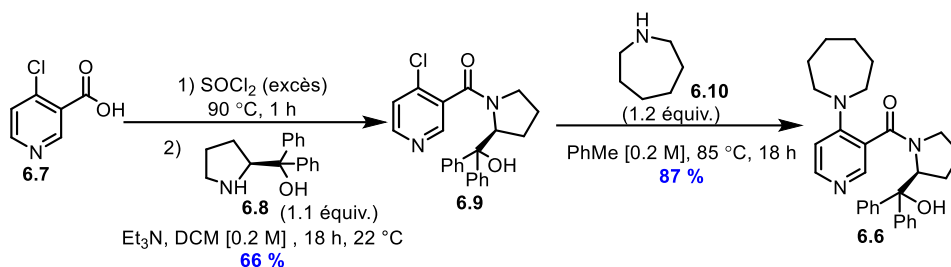


Schéma 6.2 : Synthèse du catalyseur chiral dérivé du DMAP **6.6**

L'attaque nucléophile du DMAP ou les catalyseurs dérivés du DMAP sur les acides carboxyliques est lente du fait qu'ils ne possèdent pas un bon groupement partant.⁶ C'est pourquoi il est préférable d'utiliser des esters dit « activés ». En d'autres termes, l'acide carboxylique est transformé en un ester possédant des groupements attracteurs ce qui permet de rendre le carbone plus électrophile et facilité l'addition du catalyseur de type DMAP sur le carbonyle. Les esters utilisés dans ce projet, sont synthétisés à partir de l'acide carboxylique **6.4** en utilisant les conditions réactionnelles d'une estérification de Steglich en présence des phénols correspondants (**6.11**) et (**6.12**), DCC et DMAP dans le DCM. Les esters **6.13** et **6.14** sont obtenus avec des rendements respectifs de 72 % et 68 % (Schéma 6.3)

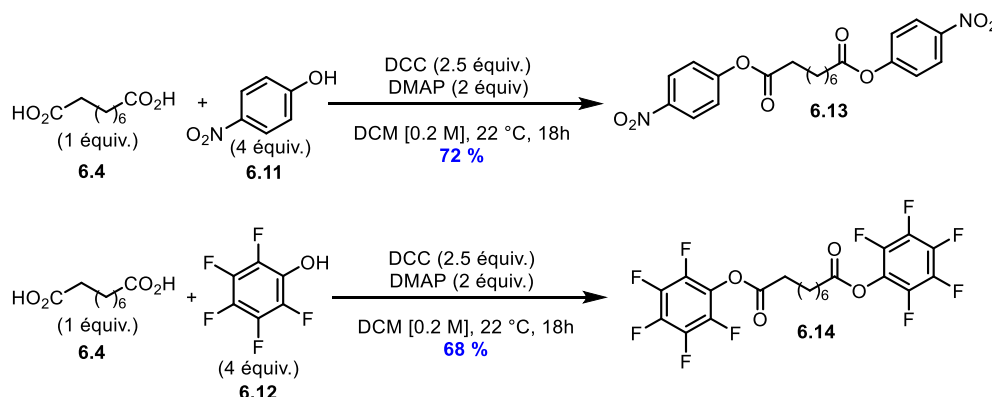
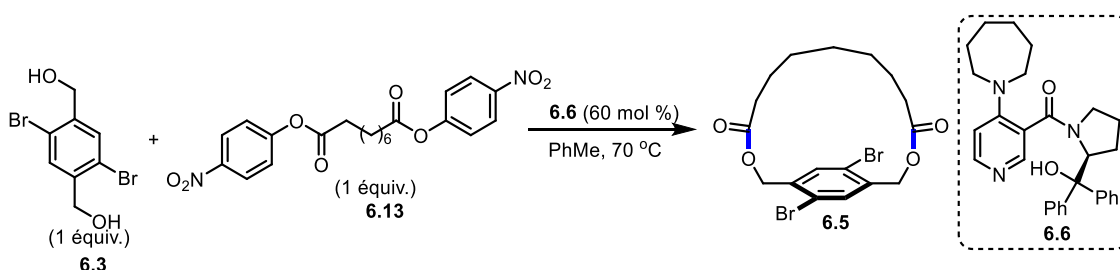


Schéma 6.3 : Réaction d'estérification de Steglich des précurseurs **6.13** et **6.14**

Les esters activés ont ensuite été testé dans différentes réactions de macrocyclisation. Dans un premier temps, l'ester **6.13** a été mis en condition de macrocyclisation (Tableau 6.2). Le diol **6.3** est mis en réaction avec l'ester **6.13** en présence du catalyseur **6.6** à 60 mol % dans le toluène à 70 °C. Dans le tableau 6.2, les entrées 1 et 2 montrent une concentration de 5 mM pour la réaction de macrocyclisation. Pour l'entrée 1, le temps de réaction est de 18 h mais ne montre aucune trace de cyclophane désiré **6.5**. Comme les réactions de macrocyclisation sont très diluées, il est parfois nécessaire d'avoir un temps de réaction plus long. C'est ce que montre l'entrée 2, avec un temps de réaction de 48 h mais sans succès. Enfin dans une dernière tentative, nous avons diminué la concentration à 2.5 mM mais là aussi aucune réaction ne s'est produite. Dans les trois cas présentés du tableau 6.2, le diester **6.13** a été récupéré en sa totalité. Cela suggère que l'ester n'est peut-être pas assez activé, et ne permet pas de fournir un assez bon groupement partant pour favoriser l'addition du groupement hydroxyde sur le carbonyle.

Tableau 6-2 : Sélection de macrocyclisation pour former le cyclophane chiral planaire **6.5** en utilisant un catalyseur dérivé du DMAP et l'ester **6.13**

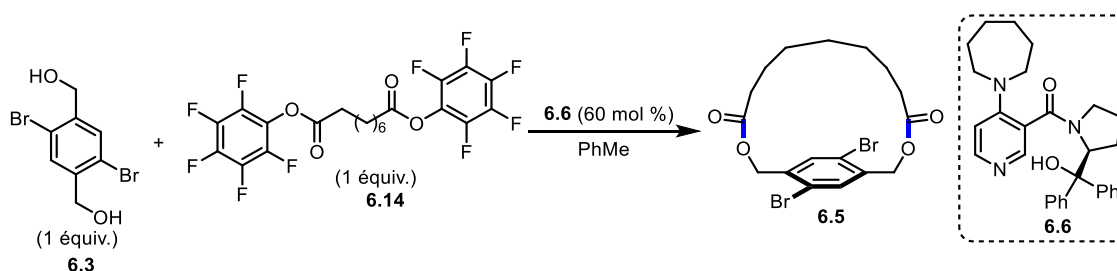


Entrée	Concentration [mM]	Temp. (° C)	Temps (h)	Rendement 6.5 (%)
1	5	70	18	0
2	5	70	48	0
3	2.5	70	18	0

Dans un second temps, l'ester **6.14** a également été soumis aux conditions de macrocyclisation toujours en présence du catalyseur **6.6** dans le toluène. En se référant au tableau 6.3 dans les conditions standard, soit pour une concentration de 5 mM à 70 °C en 18 h (entrée 1) ou bien en

48 h (entrée 2), seulement des traces du cyclophane **6.5** ont été observés. Il s'avère que parfois les réactions de macrocyclisation nécessitent une température plus élevée afin de favoriser la fermeture du cycle. C'est pourquoi à l'entrée 3 la réaction est effectuée à 90 °C en 18 h mais aucune augmentation significative du rendement n'a été observée. Enfin toujours dans le but de favoriser la réaction de macrocyclisation, la concentration a été diminuée à 2.5 mM (entrée 4) mais le cyclophane désiré n'a pas été obtenu. Malgré les tentatives de macrocyclisation en utilisant un catalyseur dérivé du DMAP n'ont pas été fructueuses, et n'ont pas permis d'obtenir le cyclophane désiré (tableau 6.3).

Tableau 6-3 : Sélection de macrocyclisation pour former le cyclophane chiral planaire **6.5** en utilisant un catalyseur dérivé du DMAP et l'ester **6.14**



Entrée	Concentration [mM]	Temp. (° C)	Temps (h)	Rendement 6.5 (%)
1	5	70	18	traces
2	5	70	48	traces
3	5	90	18	traces
4	2.5	70	18	traces

6.1.1.4 Évaluation des substrats diols étendus pour la macrocyclisation : groupement hydroxyles en position γ

Le composé benzylique **6.3** n'était pas un substrat favorable en raison de l'encombrement stérique à côté du site de réaction (Figure 6.2a). Si tel est le cas, alors décaler le site d'estérification du noyau aromatique peut être une solution à envisager. Le précurseur

homobenzilyque, qui permet d'obtenir d'excellents rendements de macrocyclisations, contient deux atomes de carbones entre le corps aromatique et la fonction alcool en bout de chaîne (Figure 6.2b). Si l'espacement d'un seul carbone du corps aromatique ne convient pas à la macrocyclisation mais l'espacement de deux carbones convient, il est intéressant d'évaluer si un espacement de trois atomes peut satisfaire les conditions de macrocyclisation. C'est dans cette optique que le précurseur **6.17** a été sélectionné (Figure 6.2c). Ce dernier possède un atome d'oxygène en plus, directement relié au cycle aromatique, ce qui va permettre d'espacer d'un atome supplémentaire le site de cyclisation (position- γ) comparativement au substrat homobenzilyque (position β). De plus, l'avantage majeur est que le composé **6.18**, donc sans groupement sur le cycle aromatique, est disponible commercialement.

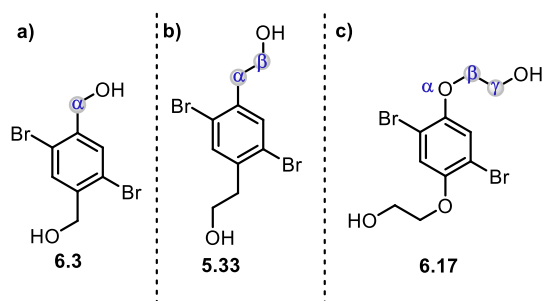


Figure 6.2 : a) Précurseur benzilyque. b) Précurseur homobenzilyque. c) Précurseur « étendu »

Afin d'évaluer le précurseur « étendu », une première expérience a été de soumettre le composé **6.18** aux conditions de macrocyclisation. Il est possible que les oxygènes adjacents au cycle aromatique interagissent soit à l'entrée du site actif ou même au sein du site actif de CALB et empêchent la cyclisation. Dans le but de garder la même taille de macrocycle, le diacide **6.19** avec une chaîne aliphatique de 4 carbones a été utilisé. La réaction de macrocyclisation dans les conditions standard en utilisant le substrat aromatique **6.18** et le diacide carboxylique **6.19** a été effectuée avec succès et le cyclophane **6.20** a été obtenu avec un rendement de 70 % (Schéma 6.5).

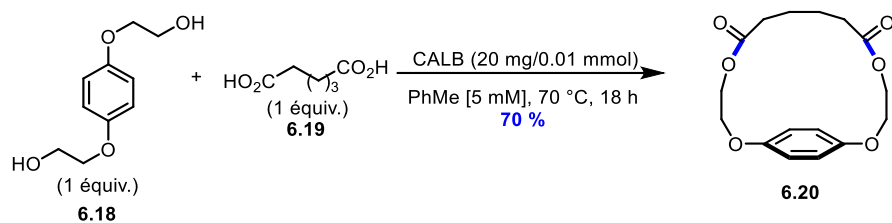


Schéma 6.4 : Évaluation du précurseur « étendu » **6.18** dans une macrocyclisation enzymatique

Avec ce résultat en main, l'étape suivante a été d'installer les bromes sur le cycle aromatique. Le diol **6.18** a donc été soumis à des conditions de bromation en présence du *N*-bromosuccinimide dans le 2-butanone à 70 °C pendant 18 h. Le diol **6.17** a été obtenu avec un rendement de 67 % (Schéma 6.6).

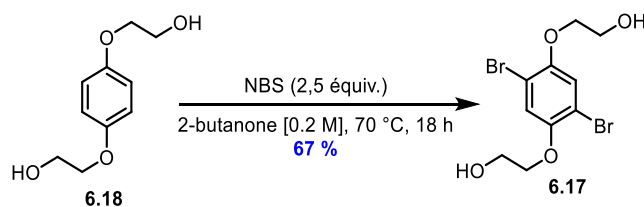
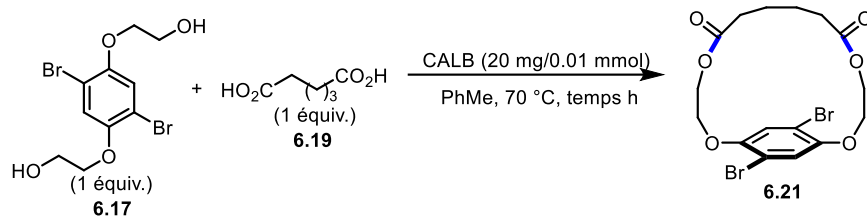


Schéma 6.5 : Synthèse du diol « étendu » dibromé **6.17**

Le diol dibromé **6.17** en main, la réaction de macrocyclisation, en présence du diacide **6.19** et de CALB dans le toluène, a été effectuée selon différentes concentrations et différents temps de réaction (Tableau 6.4). Pour l'entrée 1, les conditions standard ont été utilisées, et aucun cyclophane **6.21** n'a pu être observé. La diminution de la concentration (entrée 2) et/ou l'augmentation du temps de réaction (entrée 3) n'ont eu aucun effet sur le rendement du cyclophane désiré **6.21**. Pour les trois entrées du tableau 6.4, le diol dibromé **6.17** a été récupéré dans sa totalité. Des études d'amarrage moléculaire antérieures réalisées par Christina Gagnon ont démontré que lorsque les groupements hydroxyles sont séparés pour deux groupes méthylènes du corps aromatique, alors les substituants bromes sont orienté de manière qu'un groupement brome pointe vers le site actif et l'autre pointe en dehors du site actif. Il est possible que le déplacement du site d'estérification entraîne des conflits stériques entre le bord du site

actif et les substituants bromes. D'autres études d'amarrage moléculaire seraient nécessaires pour confirmer cette hypothèse.

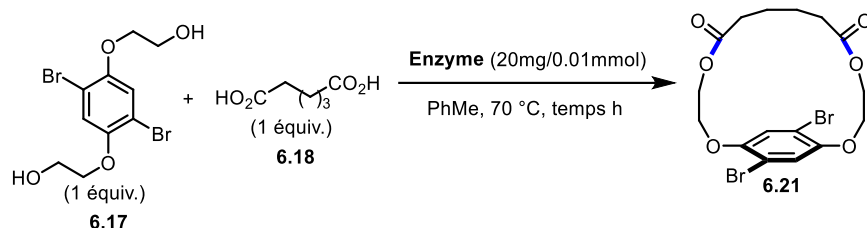
Tableau 6-4 : Tentative de macrocyclisation énantiosélective avec le précurseur « étendu » **6.17**



Entrée	Concentration [mM]	Temps (h)	Rendement 6.21 (%)
1	5	18	0
2	2.5	18	0
3	2.5	48	0

Il existe d'autres lipases ayant la même fonction que CALB tout en possédant des sites actifs différents ouvrant la porte à d'autres sélectivités et réactivités. C'est notamment le cas de la lipase CALA issue de la même souche que la lipase CALB, *Candida Antartica A*, qui est apte à effectuer des réactions d'estérifications. Cette enzyme peut accepter des groupes acyles hautement ramifiés ainsi que des chaînes latérales avec un important encombrement stérique due à sa poche hydrophobe plus large que celle de CALB.⁷ L'entrée 1 du tableau 6.5 montre qu'en présence de la lipase CALA à une concentration de 2.5 mM en 18 h le cyclophane **6.21** a seulement été observé sous forme de traces. Encore une fois, la réaction a été soumise à une concentration diluée de 1.25 mM en 48 h (entrée 2) mais aucun impact sur le rendement n'a été observé, seulement quelques milligrammes ont été récupérés. Tout comme CALA, les enzymes présentées dans les entrées 3, 4 et 5 du tableau 6.5, sont des estérases aptes à effectuer des réactions d'estérification. Dans une concentration de 2.5 mM, les lipases Liposome Mucor (entrée 3), Codexis Lipase (entrée 4) et Liposome IM20 NOVO (entrée 5) ont été testées mais malheureusement aucun cyclophane **6.21** désiré n'a été observé.

Tableau 6-5 : Évaluation de différentes enzymes pour la formation du macrocycle désiré **6.21**



Entrée	Enzyme	Concentration [mM]	Temps (h)	Rendement 6.21 (%)
1	CALA	2.5	18	traces
2	CALA	1.25	48	traces
3	Liposome Mucor	2.5	18	0
4	Codexis Lipase	2.5	18	0
5	Liposome IM20	2.5	18	0
	NOVO			

De nombreux efforts ont été réalisés dans le but d'obtenir de nouveaux cyclophanes planaires chiraux. L'étude de longueur de chaîne proche du corps aromatique pour évaluer l'impact de l'encombrement stérique des substituants bromes du cycle aromatique, a révélé que malheureusement le site actif de l'enzyme est très sensible et ne permet pas une cyclisation avec les changements apportés. Dans un dernier effort, pour ne laisser aucune éventualité de côté, la macrocyclisation a également été réalisée en présence du catalyseur de DMAP chiral **6.6** (Schéma 6.6). Comme pour les résultats précédents en présence de ce catalyseur, aucun cyclophane désiré **6.21** n'a été isolé.

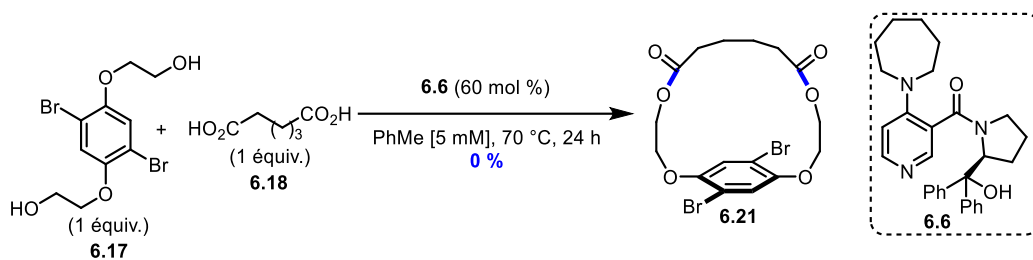


Schéma 6.6 : Macrocyclisation pour former le cyclophane **6.21** en présence du catalyseur de DMAP chiral **6.6**

La prochaine étape serait donc d'évaluer le changement des groupement hydroxyles par des groupement amines.

6.2 Travaux effectués sur la synthèse de macrolactames avec une chiralité planaire

Les résultats de la section 6.1 sur la synthèse de cyclophanes macrolactones énantiométriques n'ont pas été fructueux. Il a donc été décidé que le projet s'orientait vers la synthèse des macrolactames. Il est connu que la lipase CALB peut également être engagée dans des réactions d'amidation.⁸⁻¹⁰ Avant de se lancer dans la synthèse de nouveaux précurseurs et dans le but d'avoir une preuve de concept d'amidation avec CALB et un substrat modèle ressemblant le plus possible au futur précurseur de macrocyclisation, il a été réalisé une réaction intermoléculaire de résolution cinétique avec CALB entre une amine primaire et un acide carboxylique (Schéma 6.8). La réaction intermoléculaire entre l'amine **6.22** primaire et l'acide myristique a été effectuée dans le toluène à une concentration de 100 mM en présence de CALB à 70 °C pendant 18 h. L'ester **6.23** a été obtenu avec un rendement de 42 % et un excès énantiomérique de 98 % (avec un rendement théorique maximal de 50 %). Ce résultat préliminaire nous encourage donc à poursuivre le projet pour la formation atroposélective de macrolactames. La partie suivante a pour but d'évoquer les différentes voies de synthèse qui ont été envisagées pour les précurseurs macrocycliques.

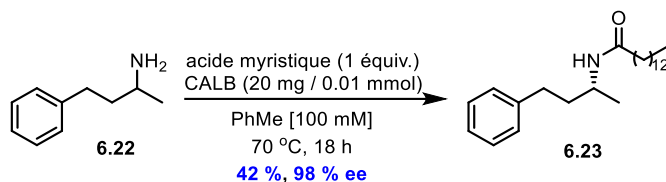


Schéma 6.7 : Évaluation de l'enzyme dans une réaction intermoléculaire pour la synthèse de **6.23**

6.2.1 Tentative de synthèse de cyclophanes planaires chiraux : lactamisation énantioenrichie

Ce projet a vu le jour suite à la réussite du projet sur la synthèse de cyclophanes planaires chiraux.¹ Dans la section précédente (6.2) il a été vu que CALB peut effectuer une réaction d'amidation intermoléculaire, le but est maintenant d'adapter la réaction au niveau intramoléculaire. Dans la même optique que le précédent projet, les deux précurseurs se composent d'une chaîne aliphatique variable comportant à chaque extrémités une fonction acide carboxylique et une diamine se composant d'un corps aromatique contenant deux substituants situés en *para* l'un de l'autre (Figure 6.3).

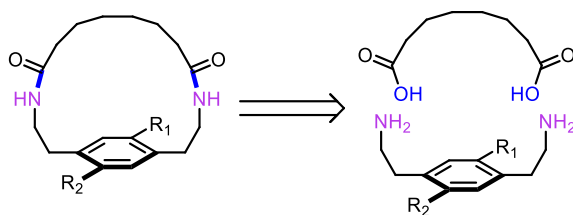
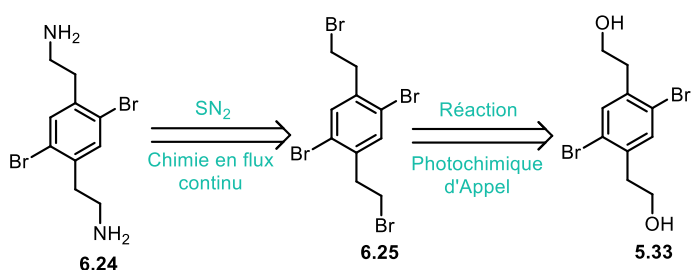


Figure 6.3 : Analyse rétrosynthétique envisagée pour la synthèse de macrolactames

Concernant le précurseur diamine, plusieurs voies de synthèse ont été envisagées (Figure 6.4). La première était en trois étapes (Figure 6.4a), et en partant du diol modèle **5.33**, effectuer une réaction photochimique de type Appel avec des conditions développés dans notre groupe¹¹ pour obtenir le composé **6.25**. Ensuite soumettre ce dernier aux conditions développées par le groupe du professeur Lebel pour la synthèse d'amines en flux continu.¹²

La deuxième voie qui a été envisagée en quatre étapes (Figure 6.5b), en partant toujours du diol **5.33**, était de former le composé dimésylé **6.27** correspondant, pour ensuite engager ce dernier en réaction avec de l'azoture de sodium pour former le composé azoture correspondant **6.26**. Et enfin l'idée était de convertir le dérivé **6.26** en diamine dans les conditions de Staudinger¹³

a) Voie de synthèse 1



b) Voie de synthèse 2

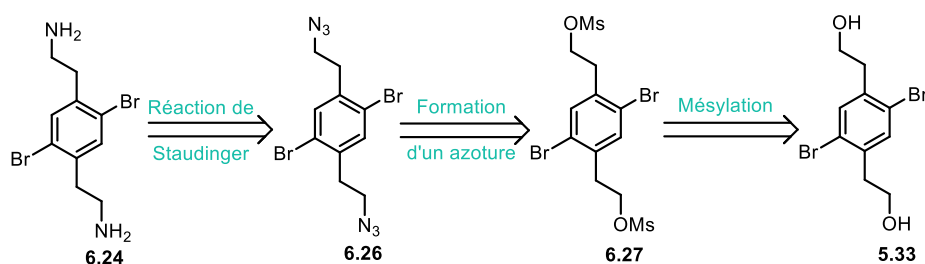


Figure 6.4 : Analyse rétrosynthétique pour la synthèse diamine **6.24** pour l'amidation macrocyclique

Concernant la voie de synthèse 1 (Schéma 6.9), la première étape en débutant avec le diol **5.33**, a été de réaliser une réaction photochimique de type Appel avec les conditions réactionnelles développées dans le chapitre 4. La conversion du diol **5.33** au composé tétrabromé **6.25** en présence du catalyseur de cuivre $[Cu(tmp)(BINAP)]BF_4$, de tétrabromoéthane et de bromure de sodium, a été obtenue avec un rendement de 50 %. La synthèse du diol **5.33** demande déjà un certain nombre d'étapes de synthèse. Le composé tétrabromé **6.25** a été obtenu avec juste assez de milligrammes pour poursuivre la synthèse du diamine **6.24**. Le substrat tétrabromé **6.25** a d'abord été soumis dans des conditions de substitution nucléophile en chimie traditionnelle. La réaction a été effectuée dans un excès d'ammoniaque dans le méthanol à 150 °C pendant une heure. Aucun produit désiré n'a été isolé. Le problème de cette expérience est, même dans un

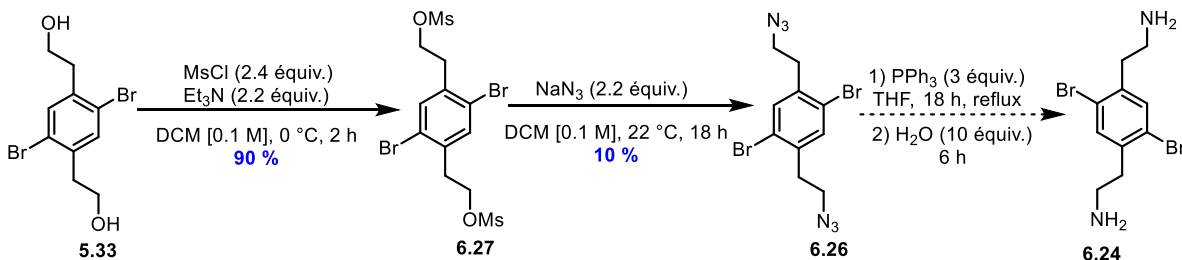


Schéma 6.9 : Tentative de synthèse du précurseur diamine **6.24** par la voie de synthèse 2

Considérant la difficulté et la quantité d'étapes à fournir pour la synthèse du diamine **6.24** une autre stratégie a été envisagée pour ce projet. Dans le but de trouver une solution efficace concernant la synthèse des précurseurs macrocycles, les chaînes aliphatiques seront des diamines, qui sont beaucoup plus accessibles commercialement; et que les groupements acides carboxyliques soient sur le corps aromatique (Figure 6.5).

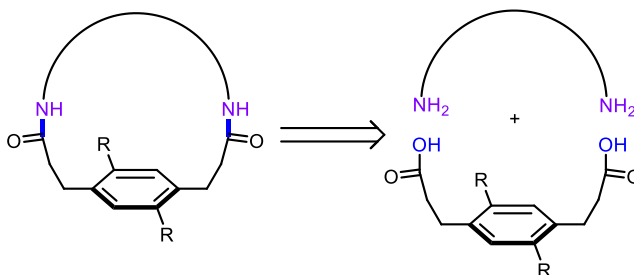


Figure 6.5 : Nouvelle analyse rétrosynthétique envisagée pour la synthèse atroposélective de macrolactames

Avant de se lancer dans la synthèse des précurseurs, il est important de réaliser la réaction intermoléculaire de résolution cinétique dynamique avec un substrat semblable aux prochains précurseurs macrocycliques. C'est pourquoi la réaction entre l'acide carboxylique **6.28** et l'hexylamine **6.29** (Schéma 6.11a) a été réalisée dans le toluène à une concentration de 100 mM en présence de CALB à 70 °C pendant 18 h. Le produit **6.30** a été obtenu avec un rendement de 71 %. Afin de s'assurer que CALB soit bien à l'origine de la réaction d'amidation, la réaction a également été réalisée en absence de l'enzyme. Dans ce cas aucun produit désiré **6.30** n'a été observé et l'acide carboxylique a été récupéré dans sa totalité (Schéma 6.11).

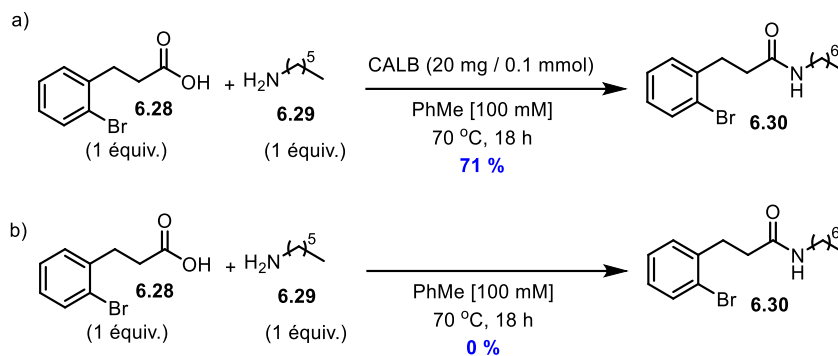


Schéma 6.10 : Test intermoléculaire pour la synthèse de **6.30**. a) en présence de CALB. b) en l'absence de CALB

6.2.1.1 Synthèse des précurseurs

Cette section a pour but de présenter les synthèses réalisées pour obtenir les différents précurseurs. Une partie est consacrée aux précurseurs diacides carboxyliques, et l'autre aux précurseurs diester qui sont nécessaire aussi bien pour la synthèse des macrocycles racémiques, qu'énantioenrichie.

6.2.1.1.1 Les diacides

Tout comme dans la section 6.1, les groupements R sur le corps aromatique choisis pour sont des bromes. Les groupements phényles ont également été choisi pour essayer de résoudre certains problèmes liés à la solubilité des macrocycles (voir section 6.2.1.2). La synthèse de tels diacides nécessitent au minimum quatre étapes à partir du terephaldéhyde **6.31**. La première étape est une réaction de Horner-Wadsworth-Emmons¹⁴ entre l'aldéhyde **6.31** et le phosphonoacétate de triéthyle **6.32** en présence d'hydrure de sodium. Le dicinnamate **6.33** est obtenu avec un rendement de 83 % (Schéma 6.12). Ce dernier est soumis dans des conditions d'hydrogénation en présence de palladium sur charbon et 1 atm de dihydrogène afin d'obtenir le composé réduit **6.34** avec un rendement de 97 %. Le dérivé dibromé **6.35** correspondant est obtenu à 68 % en utilisant un excès de brome. Et enfin le substrat **6.35** est soumis à des conditions de saponification en présence d'hydroxyde de sodium afin d'obtenir le précurseur macrocyclique **6.36** avec un rendement de 99 %.

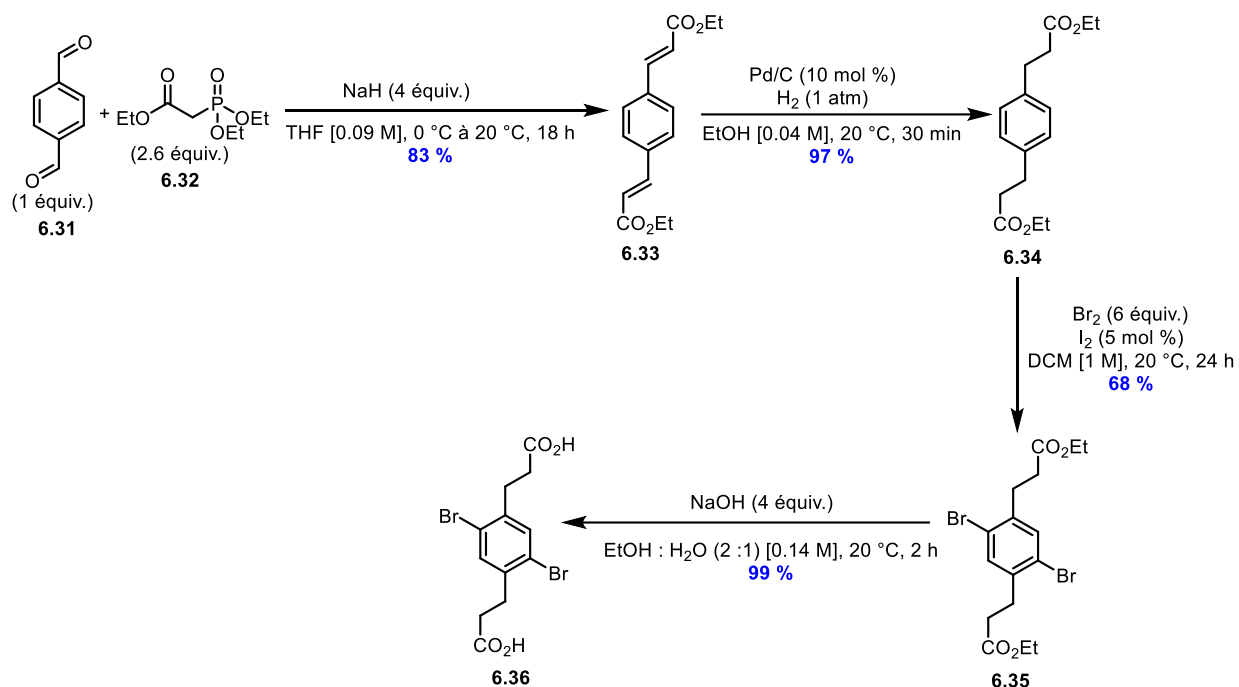


Schéma 6.11 : Synthèse du précurseur macrocyclique **6.35**

L'installation de bromes sur le cycle aromatique apporte un avantage non négligeable permettant la fonctionnalisation varié à cette position. Dans le but d'augmenter la solubilité des macrocycles discutés dans la section 6.2.1.2, des groupements phényles ont été installés sur le précurseur **6.35**. Ce dernier a été soumis à des conditions de Suzuki¹⁵ en présence de l'acide phénylboronique **6.37** afin d'obtenir le composé **6.38** avec un rendement de 95 % (Schéma 6.13). Les mêmes conditions de saponification que dans la synthèse précédente ont permis d'obtenir 99 % du précurseur macrocyclique **6.39**.

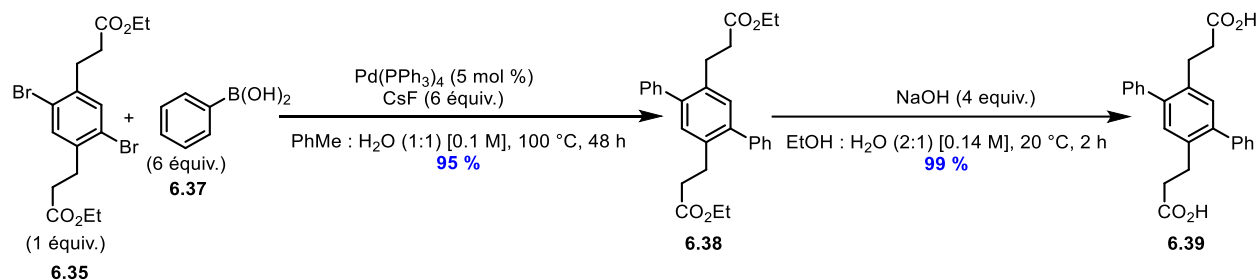


Schéma 6.12 : Couplage de Suzuki et réaction de saponification pour l'obtention du précurseur macrocyclique **6.39**

6.2.1.1.2 Les diesters

Il sera vu dans les sections 6.2.1.2, et 6.2.2, l'utilisation de différents diesters sont nécessaires comme précurseur macrocyle au projet (Figure 6.6). Cette section présente leur voie de synthèse.

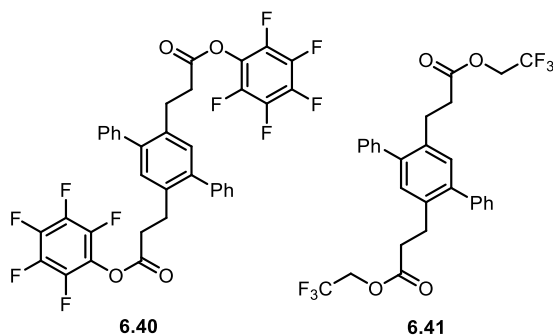


Figure 6.6 : Précurseurs macrocycliques sous leur forme diester

Les conditions d'estérification de Steglich ont déjà été mentionnées dans la section 6.1.1.3, et donc l'acide carboxylique **6.39** a été soumis dans ces mêmes conditions réactionnelles (Schéma 6.14) avec le pentafluorophénol **6.12** et le trifluoroéthanol pour obtenir respectivement les diester **6.40** et **6.41** avec des rendements de 70 % et 89 %.

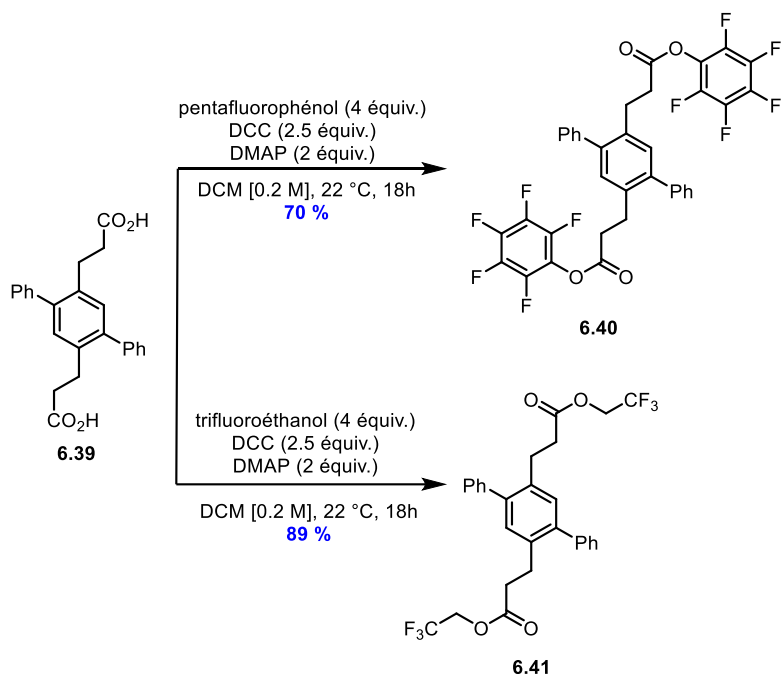


Schéma 6.13 : Réaction d'estérification pour obtenir les précurseurs **6.40** et **6.41**

6.2.1.2 Évaluation de l'enzyme CALB dans des réactions de macrocyclisations

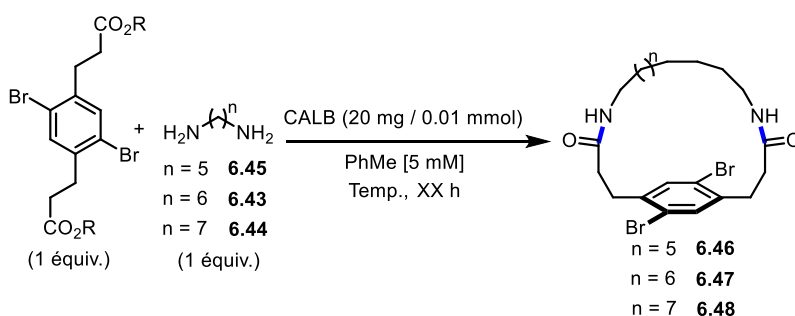
Avec les précurseurs en main, la réaction de macrocyclisation en présence de la lipase CALB a pu être réalisée selon les conditions réactionnelles similaires à celles rapportées dans la section 6.1. Dans le but de conserver une taille de macrocycle optimale, une chaîne diamine de 6 carbones a été sélectionnée pour débiter les expériences de cette réaction (Tableau 6.6, entrées 1 à 4). L'entrée 1 montre les conditions réactionnelles standard, mais aucun macrocycle **6.46** n'a été formé. Ensuite, les entrées 2 et 4 montrent respectivement une augmentation du temps de réaction à 48 h et une augmentation de la température à 90 °C mais sans toutefois une augmentation visible du rendement. Enfin ne voyant aucun résultat, l'ester éthylique **6.35** (entrée 4) a été remplacé par le diacide dans le but de favoriser la transamidation mais malheureusement le diester a été récupéré dans sa totalité.

Contrairement aux fonctions ester des macrolactones, il est possible que les fonctions amides sur les macrolactames confèrent une rigidité plus importante due à la résonnance que confère la fonction amide. Dans le but d'évaluer toutes les possibilités, une chaîne diamine à 7 carbones a

été testée (entrée 5 et 6). Cependant que ce soit avec le diacide **6.36** (entrée 5) et le diester éthylique **6.35** (entrée 6) encore une fois aucun résultat concluant n'a été observé.

Dans une dernière tentative de cyclisation avec le substrat **6.36** il a tout de même été testé une chaîne diamine à 5 carbones (entrée 7 et 8). Malheureusement aucun produit désiré **6.46** n'a été observé dans les conditions réactionnelles standard à 90 °C (entrée 7). Enfin, dans le but de tester un solvant alternatif, l'entrée 7 montre que la réaction a été effectuée dans l'acétonitrile sans toutefois aboutir à la formation du cyclophane désiré **6.46**

Tableau 6-6 : Sélection de tentative de macrocyclisation avec le précurseur **6.35** et **6.36**



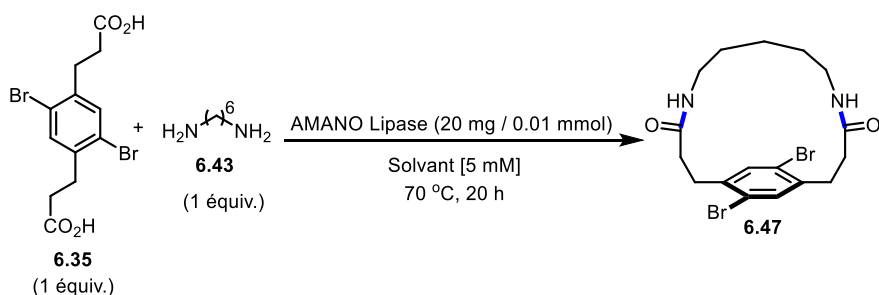
		Température	Temps	Rendement	Groupe R
	Entrée	(°C)	(h)	(%)	
n = 6	1	70	20	0	R = H
	2	90	20	0	R = H
	3	90	48	0	R = H
	4	90	20	0 ^a	R = Et
n = 7	5	90	20	0	R = H
	6	90	20	0 ^a	R = Et
n = 5	7	90	20	0	R = H
	8 ^b	70	20	0	R = H

^aDiester récupéré quantitativement

^bRéaction effectuée dans MeCN

Il a été reporté dans la littérature, l'utilisation de la lipase *Burkholderia cepacia* ou Amano PS dans des réactions de résolution cinétique d'alcool secondaire.¹⁶⁻¹⁸ Leurs résultats montrent d'excellents rendements et excès énantiomérique pour l'obtention des (*R*)-ester. Selon les modèles de son site actif,⁴ Amano PS contient trois domaines dont le site active et deux poches hydrophobes. Ces dernières vont déterminer l'énantiosélectivité de l'ester désiré. L'aménagement des poches hydrophobes permettent l'accès aux substrats plus encombrés en position *para* ou *ortho* du cycle aromatique au site actif. De plus Amano est une lipase supportée sur support solide commercialement disponible, et tolérante aux solvants organiques. C'est pourquoi, la lipase Amano PS a été choisi pour être testé dans les conditions réactionnelles standard avec le précurseur **6.36** (tableau 6.7). Les entrée 1 et 2 montrent respectivement les essais dans le toluène et l'acétonitrile, cependant pour aucune de deux réactions testées, le macrocycle désiré n'a pas été observé.

Tableau 6-7 : Tentative de macrocyclisation avec le précurseur **6.36** en présence de la lipase Amano LS



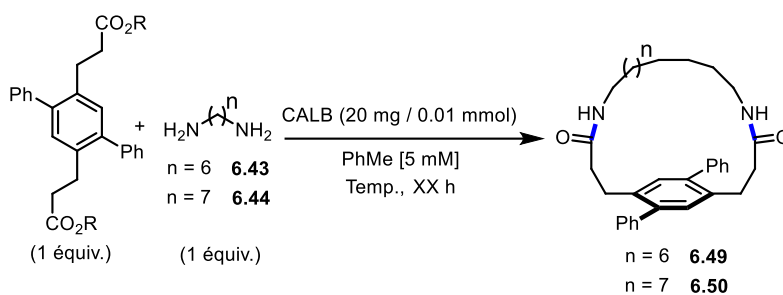
Entrée	Solvant	Rendement
		6.47 (%)
1	PhMe	0
2	MeCN	0
2	MeCN	0

Pour les réactions présentées précédemment il a été observé, après le temps de réaction imparti, la formation d'un précipité blanc et insoluble dans chaque réaction. Ce dernier a bien tenté d'être analysé par analyse RMN ou spectroscopie de masse mais étant insoluble aucune conclusion claire n'a pu en être tirée. Afin de vérifier si le précipité était bien le macrocycle souhaité, un substrat alternatif conçu pour être soluble dans les solvant organiques a été envisagé.

Installer des groupements phényles à la place de bromes permettrait de rendre plus soluble le cyclophane final. C'est pourquoi, comme présenté dans la partie 6.2.1.1, les dérivés des acides et esters avec les groupements phényles ont été synthétisés.

Le tableau 6.8 présente les résultats obtenus avec les dérivés de ce nouveau précurseur. Concernant les entrées 1 à 6 une chaîne diamine aliphatique de six carbones **6.43** a été choisie alors que pour les entrées 7 et 8 une chaîne de sept carbones **6.44** a été utilisée. Encore une fois la variation de la chaîne vise à favoriser la fermeture du macrocycle. L'entrée 1 montre que la réaction a été réalisée dans les conditions standard avec le précurseur diester éthylique **6.38** mais aucun cyclophane **6.49** n'a été obtenu, le diester de départ a été récupéré dans sa totalité. Cela indique que la transestérification avec un ester éthylique n'est pas favorable au site actif de CALB. L'entrée 2 rapporte la macrocyclisation dans les conditions standards avec le diacide **6.39**, regrettamment aucune augmentation de rendement n'a été observée pour le cyclophane **6.49**. Pour l'entrée 3, un mélange 1 :1 de toluène et THF a été utilisé dans le but de solubiliser le plus possible le macrocycle formé dans le milieu réactionnel. Seulement des traces de macrocycles **6.49** ont pu être observées par RMN. CALB étant très fonctionnelle dans l'acétonitrile,¹⁰ il a été jugé utile de réaliser l'expérience dans ce solvant (entrée 4) mais malheureusement aucun produit n'a été observé. Enfin utiliser un ester activé comme vu dans la section 6.1.1.3, pouvait être une solution à la macrocyclisation. Comme montré dans la section de synthèse des précurseurs (6.2.1.1.2), le composé **6.40** a été utilisé (entrée 5) dans les conditions standard et un rendement de 25 % du macrocycle désiré a été obtenu. Cependant la réaction contrôle sans CALB a été effectuée en parallèle et un rendement de 31 % a été obtenu (voir section suivante 6.2.2). Ce résultat indique clairement que cet ester **6.40** est trop réactif pour les groupements diamine de la chaîne aliphatiques qui sont assez nucléophiles pour effectuer la réaction de macrocyclisation sans l'aide de CALB.

Tableau 6-8 : Tentative de lactamisation atroposélective de 6.49 et 6.50



		Température		Groupe R	
	Entrée	(°C)	Solvant	Rendement (%)	
n = 6	1	90	PhMe	0 ^a	R = Et
	2	90	PhMe	0	R = H
	3	70	PhMe : THF ^b	traces	R = H
	4	70	MeCN	0	R = H
	5	70	PhMe	25 ^c	R = C ₆ F ₅
	6	70	PhMe	0 ^d	R = CH ₂ CF ₃
n = 7	7	70	PhMe	0 ^d	R = CH ₂ CF ₃
	8	70	THF	0	R = H

^aDiestre récupéré quantitativement

^bRatio (1 :1)

^cRéaction contrôle sans CALB donne 35 % de rendement

^dPar spectroscopie de masse, masse (M/Z) du monoamide observé

Au vu de ce résultat (entrée 5 et section 6.2.2), l'utilisation d'un ester avec un groupe partant moins réactif a été une idée encourageante (entrée 6). En effet mon collègue Javier Guerrero travaillant également sur la synthèse de macrocyclisation assisté par CALB utilise un ester synthétisé à partir du trifluoroéthanol. C'est pourquoi il a été décidé de synthétiser l'ester **6.41** (section 6.2.1.1.2) afin de l'évaluer dans les réactions de macrocyclisation, mais comme le montre l'entrée 6, malheureusement aucun macrocycle **6.49** n'a été isolé. Cependant il a été observé par spectroscopie de masse, la masse (m/z) de l'espèce monoamide. C'est-à-dire que l'amidation n'a été observé que sur un seul des groupements ester du composé **6.41**. Cela étant un résultat

encourageant, il est possible que la chaîne à six carbones ne soit pas assez longue pour fermer le cycle. C'est pourquoi l'entrée 7 montre la même réaction que précédemment mais avec une chaîne diamine de sept carbones. Malheureusement le même résultat a été observé, à savoir l'apparition du monoamide mais aucune trace du macrocycle **6.50**. L'entrée 8 du tableau, avait été effectuée en parallèle de l'entrée 3, afin de favoriser la solubilité du macrocycle mais aucun résultat probant n'a été observé pour cette entrée.

Au vu des résultats obtenus pour cette section, il est clair que CALB ne permet pas la formation du macrolactame désiré. Comme vu plus haut dans le tableau 6.8, il existe d'autres lipases aptes à effectuer des réactions d'estérification notamment la lipase Amano. Dans un dernier effort la réaction a été effectuée entre le diester **6.41** et l'heptadiamine **6.44** en présence de la lipase Amano dans les conditions réactionnelles standard (Schéma 6.16a). Cette fois encore aucun macrocycle désiré n'a été obtenu. Enfin, la réaction entre le diester **6.41** et l'heptadiamine **6.44** a été effectuée en présence de CALA mais sans succès pour l'obtention du macrocycle **6.50** (Schéma 6.16b).

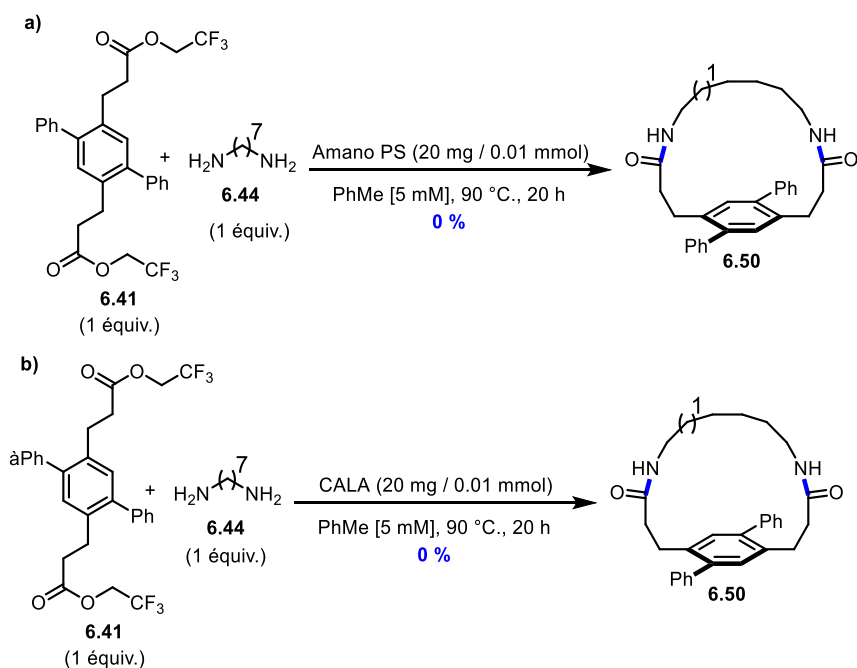


Schéma 6.14 : Tentative de macrocyclisation du macrocycle **6.50** en présence différentes enzymes.

Beaucoup d'efforts ont été concentrés sur la formation de macrolactames énantiométriques, mais les résultats n'ont pas été aussi fructueux qu'espéré. Il est clair que la liaison amide entre un acide carboxylique et une amine peut être catalysée par l'enzyme (Schéma 6.10 section 6.2.1). Cependant avec le modèle présenté dans ce chapitre quelque chose empêche la cyclisation. Une hypothèse qui peut expliquer ces résultats, est qu'il y a une ou plusieurs interactions, due au groupement amide, dans le site actif de l'enzyme avec les acides aminés présents autour du cycle catalytique. Dans le but de prouver que ce sont bien les azotes qui posent un problème à la cyclisation dans le site actif, il a été réalisé la réaction entre le diester **6.41** et l'heptadiol **6.52** (Schéma 6.17). De manière étonnante aucun macrocycle n'a été obtenu, et encore une fois seule la monoestérification a été observé par spectrométrie de masse.

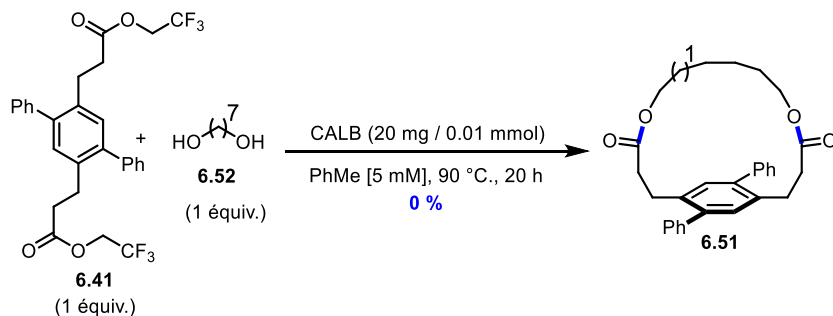


Schéma 6.15 : Tentative de macrocyclisation enzymatique entre le diester **6.41** et l'heptadiol **6.52**

Il est important de rappeler que les travaux précédents dans le groupe ont permis l'obtention de cyclophanes planaires chiraux en présence de CALB (voir chapitre 5). La différence ici est que le groupement ester est inversé (Figure 6.7), c'est-à-dire que la chaîne linéaire est un diol est non le diacide. Le dernier résultat (Schéma 6.16) montre qu'une simple inversion de groupement fonctionnel empêche totalement l'enzyme d'effectuer la réaction de macrocyclisation. La position du site de cyclisation du monoester n'est pas adéquate pour la fermeture du cycle dans le site actif de l'enzyme.

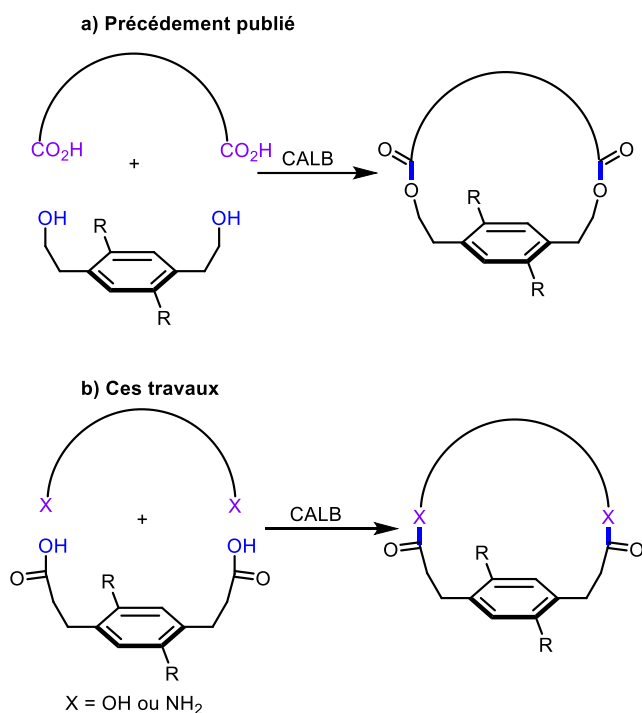


Figure 6.7 : Représentation schématique a) des cyclophanes précédemment publié et b) des nouveaux cyclophanes désirés

6.2.2 Synthèse des macrocycles racémiques

Lorsqu'il s'agit de faire des synthèses énantiosélectives, il est nécessaire de réaliser en parallèle la version racémique du composé afin de pouvoir mesurer l'excès énantiomérique. Cette partie va être consacrée à la synthèse et à la caractérisation des macrocycles racémiques **6.49**, **6.50** et **6.53**. Au fur et à mesure de l'avancement du projet, voyant que les macrocycles ayant les groupements phényle sur le corps aromatique sont nettement plus solubles que la version bromée, il a été décidé que les versions racémiques des macrocycles seront synthétisées comme tels.

Il a été montré que dans le tableau 6.8 dans la section 6.2.1.2 la macrocyclisation peut s'effectuer sans l'aide de CALB. La synthèse des macrocycliques racémiques a été donc faite en une seule étape à partir de l'ester **6.40**, avec la chaîne diamine correspondante (Schéma 6.18). Les macrocycles **6.49** (Schéma 6.18a), **6.50** (Schéma 6.18b) et **6.53** (Schéma 6.18c) ont été obtenus avec respectivement des rendements de 21 %, 35 % et 38 %.

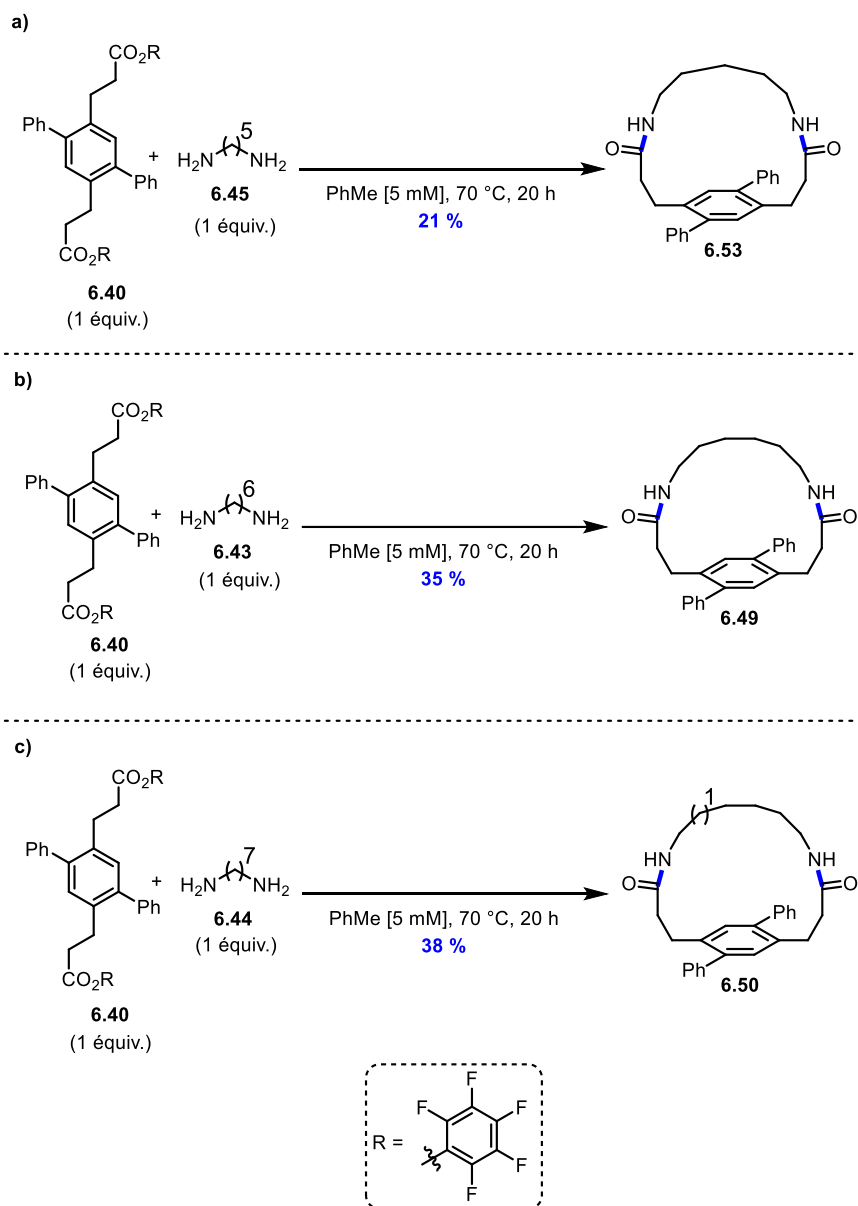


Schéma 6.16 : Synthèse des macrocycles **6.49**, **6.50** et **6.53** dans leur version racémique

Il est possible qu'au-dessus d'une certaine température les méthylènes adjacents au cycle aromatique peuvent effectuer une rotation libre, alors l'atropoisomérisme n'est pas conservé.¹ Il est important de s'assurer que cette rotation n'est pas liée. Une fois les macrocycles racémiques en main, il a été possible d'effectuer une expérience de température variable afin de s'assurer qu'il n'y a aucune rotation des liaisons du cyclophane (Figure 6.8). Pour cela le macrocycle **6.53** a été solubilisé dans le tétrahydroéthanol deutéré et soumis à une expérience de température

variable. La température maximale atteinte a été de 129 °C (spectre 1 est à 25 °C et le spectre 5 est à 129 °C), d'après les spectres RMN visibles à la Figure 6.8, les pics diastéréotopiques, compris entre 3.5 ppm et 2.0 ppm, sont toujours visibles ce qui montre que le macrocycle est stable à haute température. Cette expérience a été effectuée en parallèle des tentatives de synthèse des macrocycles énanti enrichis dans le but de s'assurer que les conditions de réaction à 90 °C n'étaient pas un problème pour maintenir l'atropoisomérisme à des températures élevées.

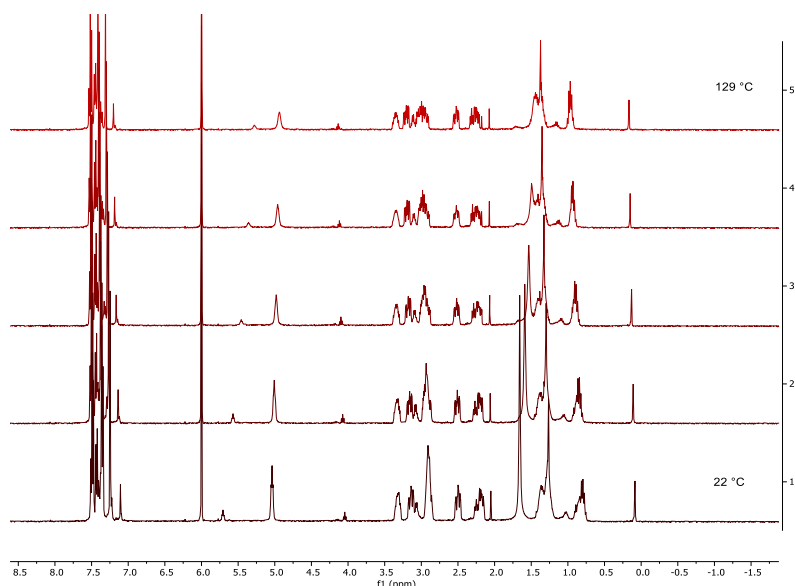


Figure 6.8 : Expérience RMN de température variable du macrocycle **6.53**

La synthèse des macrocycles racémiques a permis de pouvoir les caractériser par RMN ^1H et ^{13}C ainsi que par spectrométrie de masse.¹⁹ Et aussi la preuve que la synthèse de ces macrocycles est possible mais que l'obtention des versions énanti enrichies par la catalyse enzymatique reste problématique.

6.3 Conclusion

En résumé, de nombreux efforts ont été effectués à la tentative de synthèse de nouvelles macrocyclisations enzymatiques. Les différentes expériences ont permis d'élucider certaines limitations mais aussi de nouvelles voies à explorer. Pour le précurseur benzylique il est clair que les diols sont trop encombrés stériquement par les substituants en *ortho*. Bien que cela ne soit pas de bon augure pour les futures études peut-être des substituants plus petits tels que chlorure ou méthoxy pourraient être tolérés. Ensuite, l'échec des tentatives de cyclisation avec le précurseur diol où les hydroxyles sont en position gamma, permet de montrer que ce n'est pas seulement l'encombrement stérique qui peut empêcher la cyclisation, mais que le site de cyclisation ou d'estérification joue un rôle tout aussi important. Les expériences dans lesquelles les fonctions acide carboxylique et hydroxyle ont été essentiellement échangées par rapport aux exemples précédemment publiés, indiquent que le site d'estérification possède des limitations. Enfin, les premières tentatives de formation de lactames de cyclophanes n'ont pas été productives, cependant dans l'ensemble il semble que le processus peut être possible à condition que les groupements amines du noyau du cyclophane, soient placés exactement à la même position que les hydroxyles précédents. La synthèse de tels substrats semble rester un défi, mais les expériences décrites dans ce chapitre, ont permis de montrer l'utilité de l'acide carboxylique **6.39**, qui pourrait subir un réarrangement de Curtius pour potentiellement donner le précurseur diamine souhaité en une seule étape. Ces principes de conception devraient conduire à la première synthèse de macrolactamisation atroposélective dans un avenir proche.

6.4 Références bibliographiques

1. Gagnon, C.; Godin, É.; Minozzi, C.; Sosoe, J.; Pochet, C.; Collins, S. K., *Science* **2020**, 367 (6480), 917-921.
2. Ziegler, K.; Eberle, H.; Ohlinger, H., *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1933**, 504 (1), 94-130.
3. Pellissier, H., *Tetrahedron* **2007**, 64 (8), 1563-1601.
4. Ó Dálaigh, C.; Connon, S. J., *J. Org. Chem.* **2007**, 72 (18), 7066-7069.
5. Neises, B.; Steglich, W., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, 17 (7), 522-524.
6. Ouellette, R. J.; Rawn, J. D., 21 - Carboxylic Acid Derivatives. In *Organic Chemistry Study Guide*, Ouellette, R. J.; Rawn, J. D., Eds. Elsevier: Boston, 2015; pp 385-418.
7. Kirk, O.; Christensen, M. W., *Org Process Res Dev.* **2002**, 6 (4), 446-451.
8. Nechab, M.; Azzi, N.; Vanthuyne, N.; Bertrand, M.; Gastaldi, S.; Gil, G., *J. Org. Chem.* **2007**, 72 (18), 6918-6923.
9. Poulhès, F.; Vanthuyne, N.; Bertrand, M. P.; Gastaldi, S.; Gil, G., *J. Org. Chem.* **2011**, 76 (17), 7281-7286.
10. Yang, Q.; Zhao, F.; Zhang, N.; Liu, M.; Hu, H.; Zhang, J.; Zhou, S., *Chem. Commun.* **2018**, 54 (100), 14065-14068.
11. Minozzi, C.; Grenier-Petel, J.-C.; Parisien-Collette, S.; Collins, S. K., *Beilstein J. Org. Chem.* **2018**, 14, 2730-2736.
12. Audubert, C.; Bouchard, A.; Mathieu, G.; Lebel, H., *J. Org. Chem.* **2018**, 83 (22), 14203-14209.
13. Staudinger, H.; Meyer, J., *Helv. Chim. Acta* **1919**, 2 (1), 635-646.
14. Wadsworth Jr., W. S., Synthetic Applications of Phosphoryl-Stabilized Anions. In *Organic Reactions*, 2004; pp 73-253.
15. Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A., *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20 (36), 3437-3440.
16. Theil, F.; Lemke, K.; Ballschuh, S.; Kunath, A.; Schick, H., *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6 (6), 1323-1344.
17. Ferreira, I. M.; Yoshioka, S. A.; Comasseto, J. V.; Porto, A. L. M., *RSC Advances* **2017**, 7 (21), 12650-12658.

18. Dulęba, J.; Siódmiak, T.; Marszałł, M. P., *Process Biochem* **2022**, *120*, 126-137.
19. Voir Chapitre 10, section 10.2 pour la caractérisation des macrocycles

Chapitre 7 Introduction aux concepts de procédés de transfert d'atome d'hydrogène et radicaux thiyles

7.1 Généralités

Les molécules organiques d'intérêt pharmaceutique ou industriel contiennent un grand nombre de liaisons C-H de différentes natures. Les liaisons C-H aliphatiques primaires, secondaires ou tertiaires ont chacune des forces de liaison différentes. Les molécules complexes peuvent avoir différentes liaisons C-H alcéniques, alcyniques, aromatiques ou hétéroaromatiques et peuvent être présentes dans des environnements stériques différents. En somme la diversité rend la fonctionnalisation sélective des liaisons C-H difficile. Pouvoir accéder directement à ces liaisons C-H représente un grand intérêt dans la synthèse organique et permet de réduire les étapes de synthèses. Les liaisons C-H aliphatiques sont considérées comme non fonctionnelles à cause de leur manque de réactivité.¹ Les stratégies de fonctionnalisation des liaisons C-H, en synthèse organique, reposent généralement sur l'utilisation de groupements directeurs ou activateurs.² C'est-à-dire que ces groupements sont liés de manière irréversible au substrat afin d'une part de favoriser la réactivité en rapprochant le catalyseur de la liaison C-H et d'autre part d'aider à orienter la sélectivité désirée de la liaison C-H.³ Depuis les dernières années, de nombreuses méthodes directes de fonctionnalisation C-H ont été développées,^{1, 4-8} permettant ainsi l'activation sélective de certaines liaisons dans des molécules structurellement complexes et importantes en chimie médicinale.⁹ Un concept des plus attirants est le transfert d'atome d'hydrogène (*Hydrogen Atom Transfer* HAT), qui consiste en la coupure homolytique de la liaison C-H.¹⁰⁻¹¹ Ce procédé consiste en un déplacement concerté d'un électron et d'un proton du substrat, vers un accepteur d'hydrogène en une seule étape. Le processus HAT est considéré comme une sous-classe des processus de PCET dans lesquels le proton et l'électron se déplacent simultanément (Figure 7.1).^{10, 12} Les processus HAT représentent une étape importante dans grand nombre de réactions chimiques et offrent une variété de possibilités permettant la fonctionnalisation directe de liaison C-H aliphatiques de manière très sélective. Ce processus

permet d'éviter l'introduction de groupements directeurs sur un substrat et la réactivité est régit par un choix adéquat de conditions réactionnelles (comme un abstracteur d'hydrogène).^{10, 13}

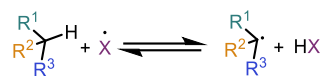


Figure 7.1 : Clivage homolytique d'une liaison C-H via un transfert d'atome d'hydrogène (où X est un abstracteur d'hydrogène)

Un paramètre thermodynamique à prendre en compte dans les processus HAT est l'énergie de dissociation des liaisons (*bond dissociation energy*, BDE) de la liaison C-H à briser. Plus la BDE est faible plus le radical généré est stable et la rupture de la liaison ne demande pas un radical haut en énergie.^{10, 12} Cependant, cette règle ne s'applique pas dans tous les cas et d'autres facteurs doivent être pris en compte pour expliquer la différence de sélectivité de certains substrats.¹³⁻¹⁵ Par exemple, l'hyperconjugaison et la conjugaison,¹⁶ l'encombrement stérique¹⁷ ou encore la présence d'hétéroatomes¹⁸ peuvent influencer la rupture de la liaison C-H (Figure 7.2).^{10, 19} Les BDEs des liaisons C-H ayant un hétéroatome en position α sont généralement comprises entre 80 et 95 kcal•mol⁻¹, alors que les BDEs des liaisons primaires et secondaires des hydrocarbures sont plus fortes (environ 100 kcal•mol⁻¹ ou plus). La présence d'un hétéroatome abaisse de manière significative la valeur de la BDE.

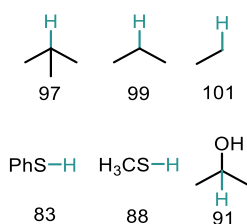


Figure 7.2 : Énergie de dissociation de liaison (kcal.mol⁻¹) de la liaison C-H (en vert) de composés sélectionnés

Pour les voies de synthèse impliquant un processus d'HAT, il est nécessaire de choisir un abstracteur d'hydrogène qui corresponde le mieux à la valeur de la BDE du substrat d'intérêt. De nos jours il existe un choix assez large d'abstracteurs et ceux-ci sont généralement des radicaux

formés *in situ* (Figure 7.3).¹² Parmi ces abstraiteurs, il est possible de trouver les radicaux alcoxyles²⁰ ou aminoalcoxyles,²¹ les radicaux thiyles,²²⁻²³ les radicaux halogénés,²⁴ les radicaux amine cations²⁵ ou enfin des complexes de type métal-oxo.²⁶ Il s'agit ici d'une liste non exhaustive et il en existe bien d'autres.^{12, 27} Ces abstraiteurs d'hydrogènes peuvent être générés par voie thermique ou photochimique. Lorsqu'une réaction HAT se produit, du point de vue thermodynamique, la liaison nouvellement formé X-H (où X est un abstracteur d'hydrogène quelconque) doit être plus forte que la liaison C-H à cliver (force motrice du processus).

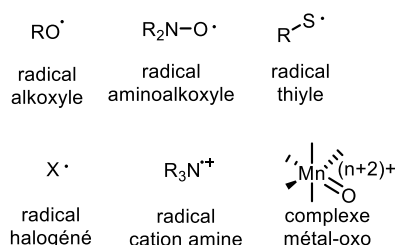


Figure 7.3 : Sélection d'abstraiteurs d'hydrogènes utilisés dans des processus de HAT

Les thiols et leurs radicaux correspondants comptent parmi les agents les plus utiles pour les réactions de HAT.²³ Les BDE des thiols varient selon que les thiols sont aliphatiques ou aromatiques (Figure 7.4). Les thiols alkyles possèdent des BDE généralement comprises aux alentours de 87 kcal•mol⁻¹ et cela quelle que soit la structure du résidu alkyle.^{23, 28} Par exemple dans la figure 7.4a, la cystéine possède une BDE de 86 kcal•mol⁻¹ et les thioacides alkyles ou aromatique, possèdent respectivement une BDE de 88 et 87 kcal•mol⁻¹. Il est à noter, à titre d'exemple, que le sulfure d'hydrogène est bien moins réactif et possède une BDE de 91 kcal•mol⁻¹. Due à la stabilisation du radical par résonance, les thiols aromatiques possèdent une BDE plus faible (Figure 7.4b). Le thiophénole a une BDE de 79 kcal•mol⁻¹, cependant la présence d'un substituant influence cette valeur. Par exemple les groupements électrodonneurs en position *para*, tel que le 4-aminobenzénethiol, diminue la valeur de cette BDE (70 kcal•mol⁻¹), ou au contraire les groupements électroattracteurs, tel que le 4-nitrobenzenethiol augmente la valeur de la BDE (82 kcal•mol⁻¹). Les substituants halogénés augmentent aussi la valeur de la BDE et ont également un effet sur la variation du pKa et les potentiels photorédox du thiol associé.²⁹ Les disulfides fournissent d'excellent radicaux thiyles (particulièrement lorsqu'un environnement

non réducteur est nécessaire) et ce grâce à leur BDE qui est bien plus faible que celles des thiols. Les BDE pour les disulfides alkyles sont aux alentours de $65 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ quant aux disulfides aromatiques la valeur de la BDE se situe aux alentours de $50 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$.^{23, 28}

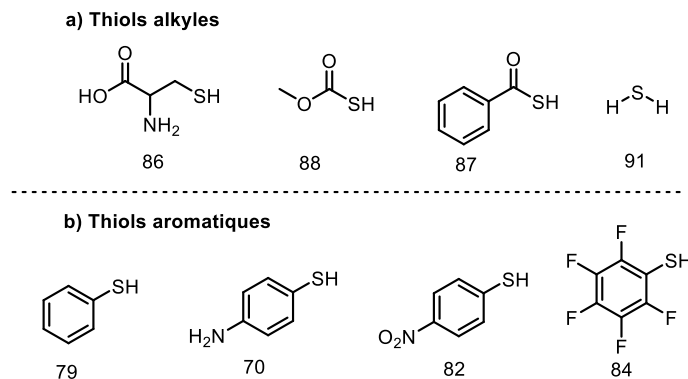


Figure 7.4 : Énergie de dissociation de liaison ($\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) d'une sélection de thiols alkyles et aromatiques

Les thiols et disulfides sont d'excellents candidats pour la génération de radicaux thiyles.²³ Non seulement parce qu'il existe un nombre important de thiol commercialement disponibles mais aussi parce qu'il est possible de faire varier les valeurs sde BDE simplement en modifiant la structure des thiols. Dans la suite de ce chapitre seront seulement évoqués les radicaux thiyles et leur utilisation pour des réactions de racémisation d'alcools secondaire.

7.2 Racémisation d'alcools secondaires par un procédé HAT

Les processus de HAT sont décrits et utilisés dans de nombreuses voies de synthèse.³ La racémisation d'alcools secondaires a été bien étudiée depuis des années, notamment dans des procédés de résolution cinétique dynamique (voir chapitre 5, section 5.2).³⁰ Dans ce type de processus, la racémisation de l'alcool secondaire est généralement engagée par des catalyseurs de ruthénium qui racémisent l'alcool énantiométrique par des séries de réactions d'oxydation et réduction. Depuis plusieurs années, des méthodes de racémisation via des procédé HAT ont vu le

jour. Dans la suite de ce chapitre il sera détaillé comment les radicaux thiyles sont impliqués dans les processus de HAT, de manière thermique ou photochimique.

7.2.1 Processus HAT thermique via la formation d'un radical thiyle

Pour que le radical thiyle soit impliqué dans un processus HAT, il doit être généré au préalable. Il existe différentes méthodes pour générer un radical thiyle. Sans citer toutes les possibilités,²³ une méthode des plus courantes est la génération du radical à partir des thiols. Soit par un processus HAT avec un initiateur (Figure 7.5a)^{23,31} soit par une oxydation par un complexe métal-oxo (Figure 7.5b).³² Une autre méthode est la génération du radical à partir de disulfides. Soit par homolyse par irradiation du disulfide (l'irradiation est généralement entre 300 et 355 nm) (Figure 7.5c),³³ soit par réduction à un électron (PCET) du disulfide (Figure 7.5d).³⁴

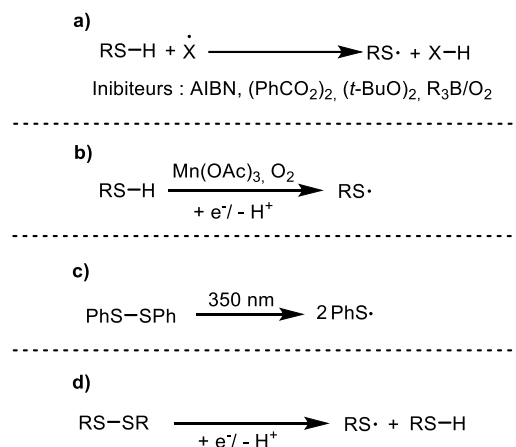


Figure 7.5 : Sélection d'exemples pour la génération de radicaux thiyles

En 1998, Robert publie un mécanisme de racémisation d'amines secondaires à travers une réaction en chaîne de radicaux en utilisant des radicaux thiyles (Figure 7.6a).³⁵ Les auteurs n'ont fournis aucun détails sur la partie expérimentale de cette transformation, cependant cet exemple sert à démontrer, avant tout, que les réactions HAT peuvent être intéressantes sur le plan synthétique. Les auteurs utilisent le *tert*-butyl hyponitrite comme initiateur thermique de radicaux. Le radical *tert*-butoxyle formé peut générer le radical thiyle nécessaire pour effectuer la HAT sélective. Le triphénylsilanethiol a été sélectionné comme le plus efficace (due au

groupement triphénylsilyle qui agit comme accepteur de π -électrons) pour la transformation. Deux ans plus tard, Robert publie l'épimérisation sélective des diols *cis*-1,2 (Figure 7.6b).³⁶

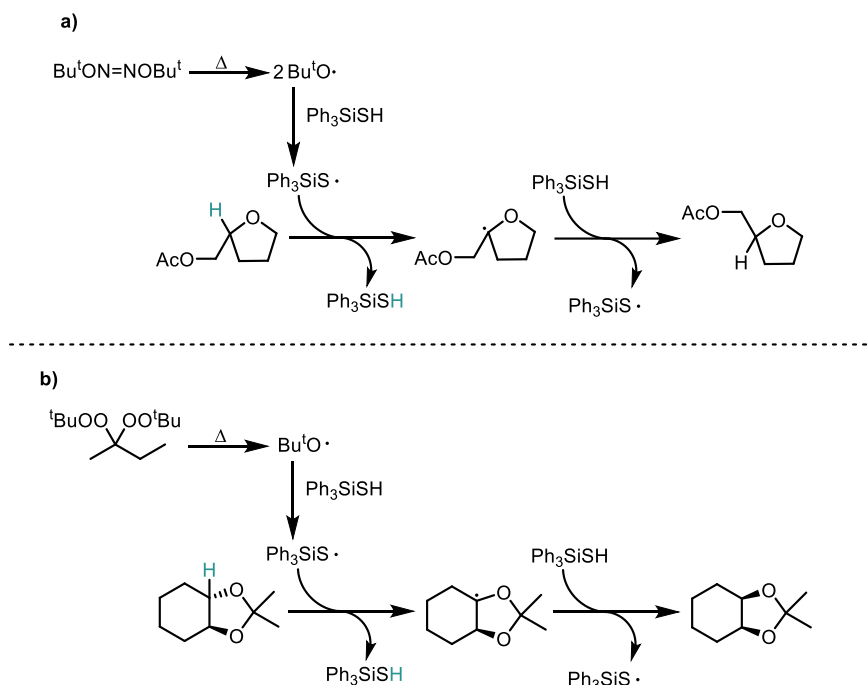


Figure 7.6 : Mécanisme généraux pour a) racémisation du (*R*)-acétate tétrahydrofurfuryl et b) épimérisation de diols 1,2 via des radicaux thiyles générés thermiquement

En 2006, le groupe de Bertrand a utilisé la même stratégie pour effectuer la racémisation d'amine aliphatique non activée et benzylique (Schéma 7.1)³⁷⁻³⁸ Dans leur première publication³⁸ sur la racémisation d'amines aliphatiques les auteurs utilisent le thioglycolate et l'AIBN pour générer thermiquement le radical thiyle **7.5**. Les auteurs obtiennent une racémisation complète de l'amine **7.2** avec une conversion quantitative.

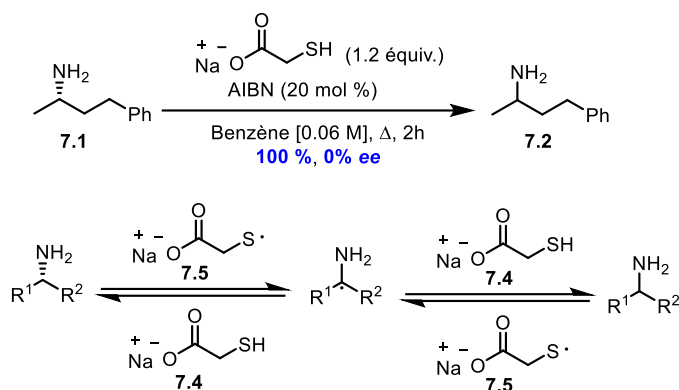


Schéma 7.1 : Racémisation d'amine aliphatique non activée par un radical thiyle

Un an plus tard, les mêmes auteurs ont utilisé leur stratégie de racémisation dans un processus de résolution cinétique dynamique (Schéma 7.2).³⁸ Bertrand et son groupe, pour cette transformation ont utilisé le thiol **7.6** qui, combiné avec l'AIBN, génère le radical thiyle correspondant, pour racémiser le composé **7.2**. En présence de l'enzyme CALB et d'un agent acétylant, les auteurs obtiennent un rendement 70 % pour la formation de l'amide **7.5** et un excès énantiomérique de 99 %.

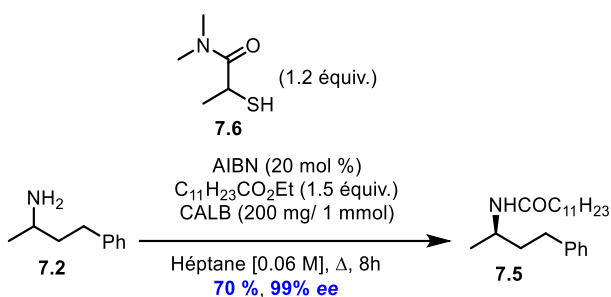


Schéma 7.2 : Résolution cinétique dynamique thermique d'amine aliphatique via une HAT par un radical thiyle

7.2.2 Processus HAT photocatalytique via la formation d'un radical thiyle

Récemment, la photocatalyse a su s'implanter comme une voie plus douce et efficace pour les processus de HAT.^{10, 12} Wandlandt et son groupe ont reporté l'utilisation de photocatalyseurs à base d'iridium et le co-catalyseur triphénylsilanethiol en présence d'une base pour favoriser

l'isomérisation sélective des diols *cis*-1,2 en diols *trans*-1,2 (Schéma 7.3).³⁹ Après déprotonation du triphénylsilanethiol par DABCO, le photocatalyseur, sous son état excité, peut effectuer un transfert d'électron avec le thiolate pour générer le radical thiyle correspondant. Ce dernier peut sélectivement abstraire un hydrogène du diol **7.7**. D'après des études mécanistiques, il s'avère que contrairement aux processus thermiques, celui-ci est réversible et serait gouverné par un contrôle thermodynamique (produit *cis* vers un produit *trans*) et les auteurs obtiennent 69 % du produit **7.8** *trans*. D'autres systèmes photocatalytiques utilisant des complexes de tungstate ont également été reporté pour des isomérisations sélective par HAT.³⁹

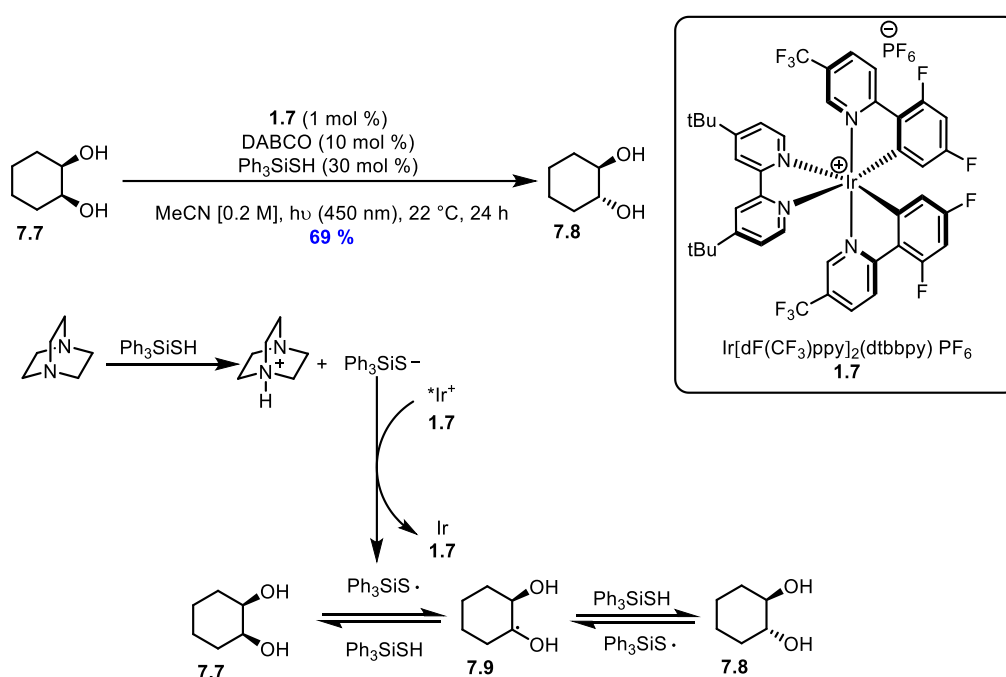


Schéma 7.3 : Épimérisation de *cis*-1,2-diol vers *trans*-1,2-diol par voie photocatalytique et la génération d'un radical thiyle

En 2018, Zhou rapporte la première DKR photocatalytique et enzymatique d'amines aliphatiques (Schéma 7.4).⁴⁰ Encore une fois, les auteurs utilisent un photocatalyseur à base d'iridium pour former (par processus SET) le radical thiyle **7.12** qui va agir comme abstracteur d'hydrogène sur le substrat **7.2** et former le radical **7.13** correspondant. Ce dernier va à son tour être un abstracteur d'hydrogène pour régénérer l'amine racémique **7.2**. Parallèlement le processus de

résolution est effectuée en présence de CALB et d'un donneur d'acyle. Les auteurs obtiennent l'amide **7.11** avec 88 % de rendement et un excès énantiomérique de 99 %.

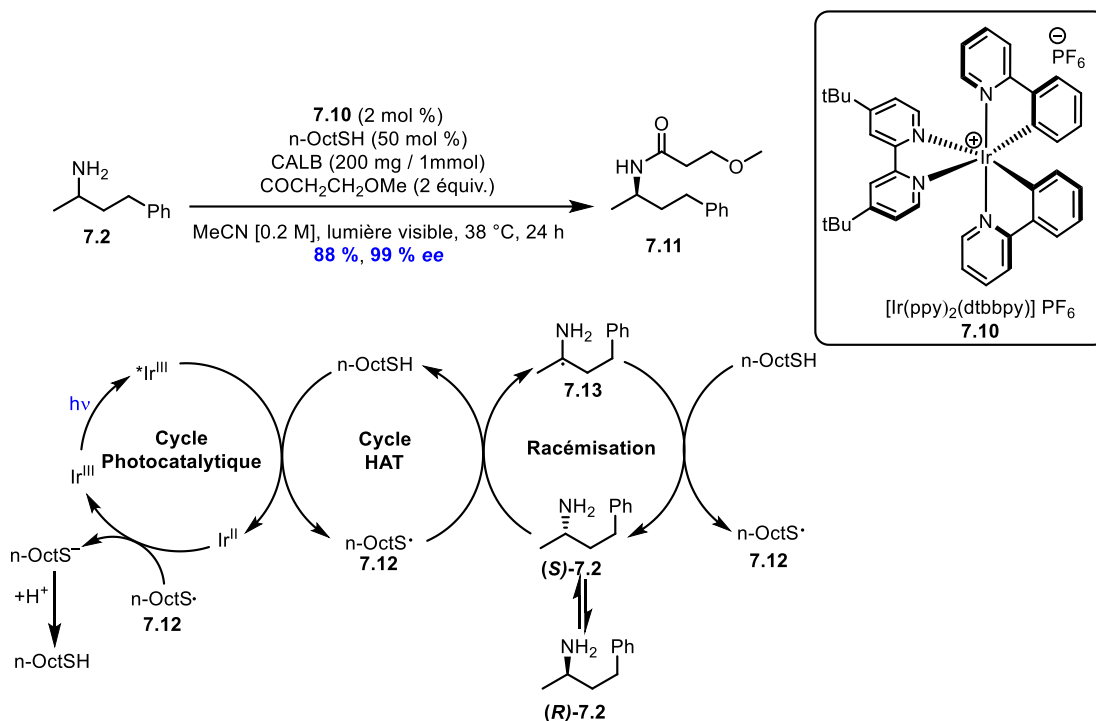


Schéma 7.4 : Processus de DKR enzymatique et photocatalytique pour la synthèse d'amides énantio-pures impliquant la formation d'un radical thiyle

Depuis les dernières années, le développement d'épimérisation d'alcools secondaire⁴¹ et la racémisation d'amines secondaires⁴⁰ dans des conditions douces de photocatalyse a permis d'obtenir de nouvelles stéréosélectivités intéressantes en synthèse organique. Cette technique est aussi compatible avec des conditions de catalyse enzymatique permettant d'obtenir des composés hautement énantioenrichis.

7.3 Mise en contexte et buts de projets du chapitre 8

La combinaison de la biocatalyse et photocatalyse permet de réaliser des transformations sélectives alimentées par la lumière visible et offre de nombreux avantages, notamment de nouvelles réactivités, une énantiosélectivité élevée. Il est à noter également que les synthèses

sont plus écologiques avec de rendements généralement plus élevés. Des développements récents ont démontré que la photobiocatalyse permet de débloquer de nouvelles réactivités.⁴²⁻⁴³ La figure 7.7 représente deux stratégies de combinaisons de photobiocatalyse avec de photocatalyseurs externes pour des transformations sélectives. La figure 7.7a, Hyster⁴⁴ effectue une désacétoxylation énantiosélective en présence du photocatalyseur rose de bengale et l'enzyme nicotinamide (NtDBR). MacMillan et Hyster (Figure 7.7b)⁴⁵ ont démontrés qu'une DKR de cétones- β -substitués pouvait être réalisés en combinant la catalyse photoredox, l'organocatalyse et la catalyse enzymatique pour la synthèse d'alcool énantioenrichie.

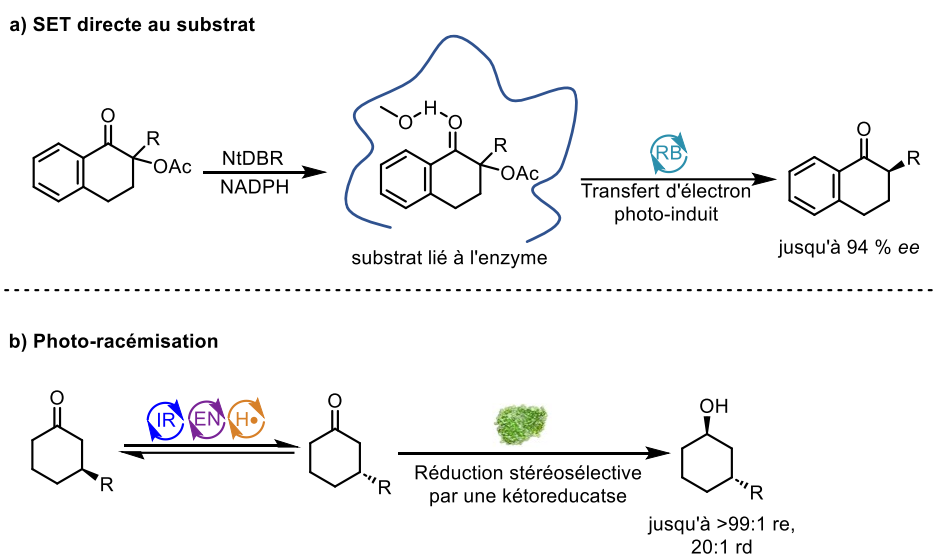


Figure 7.7 : Stratégie de photobiocatalyse pour des transformations sélectives. a) déacétoxylation via un processus SET avec la nicotinamide. b) Photo- et organocatalytique racémisation suivit d'une réduction enzymatique.

La résolution cinétique dynamique,³⁰ qu'elle soit catalysée par une enzyme⁴⁶⁻⁴⁷ ou non⁴⁸⁻⁴⁹ est un procédé largement développé et hautement énantiosélectif permettant l'obtention d'esters et d'amides énantioenrichis. Les processus de racémisation associés, catalysé par des complexes de ruthénium, ont largement été étudiés dans les années 1990.⁵⁰⁻⁵¹ Au cours des dernières années, les processus de HAT thermiques ou photochimiques ont prouvé qu'ils étaient tout aussi efficaces pour les racémisations d'alcools secondaires et d'amines aliphatiques. Bien que les études basées sur la formation de radicaux se sont développées ces dernières années, l'extension aux alcools

aliphatiques et aromatiques sont non reportés. C'est dans ce cadre que s'inscrit mon troisième projet de thèse. Utiliser nos connaissances sur la photocatalyse à base de complexes de cuivre pour générer des radicaux thiyles susceptibles d'engendrer une HAT. Mes buts de projets sont les suivants :

1. Utiliser la librairie de photocatalyseurs à base de cuivre dans le but de cibler un complexe optimal pour de nouvelles conditions de racémisation d'alcools secondaires via un processus HAT impliquant la génération de radicaux thiyles.
2. Optimiser les conditions de réaction pour améliorer le processus. Le criblage de plusieurs disulfides et de bases seront à considérer tout comme l'évaluation de la cinétique de la réaction.
3. Appliquer ces conditions de racémisation dans un processus de DKR en présence de CALB, et optimiser les conditions du système de catalyse coopératif.
4. Étudier l'étendue de la réaction sur les alcools/amines aliphatiques et aussi benzyliques. Déterminer la limitation des groupements fonctionnels liés à l'utilisation de CALB.

7.4 Références bibliographiques

1. Goldman, A. S.; Goldberg, K. I. In *Organometallic C-H Bond Activation: An Introduction*, 2005; pp 1-43.
2. Sambigioglio, C.; Schönbauer, D.; Blicke, R.; Dao-Huy, T.; Pototschnig, G.; Schaaf, P.; Wiesinger, T.; Zia, M. F.; Wencel-Delord, J.; Besset, T.; Maes, B. U. W.; Schnürch, M., *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47* (17), 6603-6743.
3. Rasheed, O. K.; Sun, B., *ChemistrySelect* **2018**, *3* (21), 5689-5708.
4. Crabtree, R. H., *Chem. Rev.* **2010**, *110* (2), 575-575.
5. Davies, H. M. L.; Du Bois, J.; Yu, J.-Q., *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40* (4), 1855-1856.
6. Rouquet, G.; Chatani, N., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52* (45), 11726-11743.
7. Hartwig, J. F., *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138* (1), 2-24.
8. Kärkäs, M. D., *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47* (15), 5786-5865.
9. Cernak, T.; Dykstra, K. D.; Tyagarajan, S.; Vachal, P.; Krska, S. W., *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45* (3), 546-576.
10. Capaldo, L.; Ravelli, D., *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *2017* (15), 2056-2071.
11. Mayer, J. M., *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44* (1), 36-46.
12. Capaldo, L.; Ravelli, D.; Fagnoni, M., *Chem. Rev.* **2022**, *122* (2), 1875-1924.
13. Salamone, M.; Bietti, M., *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48* (11), 2895-2903.
14. Bietti, M., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57* (51), 16618-16637.
15. Milan, M.; Salamone, M.; Costas, M.; Bietti, M., *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51* (9), 1984-1995.
16. Chen, M. S.; White, M. C., *Science* **2010**, *327* (5965), 566-571.
17. Dondi, D.; Ravelli, D.; Fagnoni, M.; Mella, M.; Molinari, A.; Maldotti, A.; Albin, A., *Chem. Eur. J.* **2009**, *15* (32), 7949-7957.
18. Li, C.; Danovich, D.; Shaik, S., *Chem. Sci.* **2012**, *3* (6), 1903-1918.
19. Luo, Y.-R., *Comprehensive handbook of chemical bond energies*. CRC press: 2007.
20. Tsui, E.; Wang, H.; Knowles, R. R., *Chem. Sci.* **2020**, *11* (41), 11124-11141.
21. DiLabio, G. A.; Franchi, P.; Lanzalunga, O.; Lapi, A.; Lucarini, F.; Lucarini, M.; Mazzonna, M.; Prasad, V. K.; Ticconi, B., *J. Org. Chem.* **2017**, *82* (12), 6133-6141.

22. Jin, J.; MacMillan, D. W. C., *Nature* **2015**, 525 (7567), 87-90.
23. Dénès, F.; Pichowicz, M.; Povie, G.; Renaud, P., *Chem. Rev.* **2014**, 114 (5), 2587-2693.
24. Kariofillis, S. K.; Doyle, A. G., *Acc. Chem. Res.* **2021**, 54 (4), 988-1000.
25. Xiao, W.; Wang, X.; Liu, R.; Wu, J., *Chin Chem Lett* **2021**, 32 (6), 1847-1856.
26. Nam, W., *Acc. Chem. Res.* **2007**, 40 (7), 522-531.
27. Fokin, A. A.; Schreiner, P. R., *Chem. Rev.* **2002**, 102 (5), 1551-1594.
28. Luo, Y.-R., *Handbook of bond dissociation energies in organic compounds*. CRC press: 2002; p 273-285.
29. Bordwell, F.; Zhang, X.-M.; Satish, A.; Cheng, J.-P., *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116 (15), 6605-6610.
30. Thejashree, G. L.; Doris, E.; Gravel, E.; Namboothiri, I. N. N., *Eur. J. Org. Chem.* **2022**, 2022 (44), e202201035.
31. Ollivier, C.; Renaud, P., *Chem. Rev.* **2001**, 101 (11), 3415-3434.
32. Nguyen, V.-H.; Nishino, H.; Kajikawa, S.; Kurosawa, K., *Tetrahedron* **1998**, 54 (38), 11445-11460.
33. Darmany, A. P.; Gregory, D. D.; Guo, Y.; Jenks, W. S.; Burel, L.; Eloy, D.; Jardon, P., *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120 (2), 396-403.
34. Hoffman, M. Z.; Hayon, E., *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94 (23), 7950-7957.
35. Cai, Y., *Chem. Commun.* **1998**, (10), 1145-1146.
36. Dang, H.-S.; Roberts, B. P., *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41 (44), 8595-8599.
37. Escoubet, S.; Gastaldi, S.; Vanthuyne, N.; Gil, G.; Siri, D.; Bertrand, M. P., *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2006 (14), 3242-3250.
38. Escoubet, S.; Gastaldi, S.; Vanthuyne, N.; Gil, G.; Siri, D.; Bertrand, M. P., *J. Org. Chem.* **2006**, 71 (19), 7288-7292.
39. Zhang, Y.-A.; Gu, X.; Wendlandt, A. E., *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, 144 (1), 599-605.
40. Yang, Q.; Zhao, F.; Zhang, N.; Liu, M.; Hu, H.; Zhang, J.; Zhou, S., *Chem. Commun.* **2018**, 54 (100), 14065-14068.
41. Wang, Y.; Carder, H. M.; Wendlandt, A. E., *Nature* **2020**, 578 (7795), 403-408.
42. Meyer, L.-E.; Eser, B. E.; Kara, S., *Curr. Opin. Green Sustain. Chem.* **2021**, 31, 100496.

43. Peng, Y.; Chen, Z.; Xu, J.; Wu, Q., *Org Process Res Dev.* **2022**, *26* (7), 1900-1913.
44. Biegasiewicz, K. F.; Cooper, S. J.; Emmanuel, M. A.; Miller, D. C.; Hyster, T. K., *Nat. Chem.* **2018**, *10* (7), 770-775.
45. DeHovitz, J. S.; Loh, Y. Y.; Kautzky, J. A.; Nagao, K.; Meichan, A. J.; Yamauchi, M.; MacMillan, D. W. C.; Hyster, T. K., *Science* **2020**, *369* (6507), 1113-1118.
46. Larsson, A. L. E.; Persson, A. B.; Bäckvall, J.-E., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36* (11), 1211-12-12.
47. Verho, O.; Bäckvall, J.-E., *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137* (12), 3996-4009.
48. Ó Dálaigh, C.; Connon, S. J., *J. Org. Chem.* **2007**, *72* (18), 7066-7069.
49. Lee, S. Y.; Murphy, J. M.; Ukai, A.; Fu, G. C., *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134* (36), 15149-15153.
50. Shvo, Y.; Czarkie, D.; Rahamim, Y.; Chodosh, D. F., *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108* (23), 7400-7402.
51. Chowdhury, R. L.; Bäckvall, J.-E., *J. Chem. Soc., Chem. commun.* **1991**, (16), 1063-1064.

Chapitre 8 Chemoenzymatique Dynamic Kinetic Resolution of Secondary Alcohols Employing Copper-Based Photocatalysts

Clémentine Minozzi, Nicolas Dowe, Noémie Beaucage and Shawn K. Collins

Département de Chimie, Centre for Green Chemistry and Catalysis, Université de Montréal, 1375
Avenue Thérèse-Lavoie-Roux, Montréal, QC H2V 0B3

ACS Catal. 2023, 13, 8347-8353

Contributions :

- Clémentine Minozzi a réalisé la synthèse de 56 photocatalyseurs, le criblage de ces photocatalyseurs avec les disulfides SS1, SS4 et SS5. Elle a aussi réalisé les études cinétiques de 3h, 8 h ainsi que 24 des 48 photocatalyseurs et effectué les données photophysique (absorbance, émission et lifetime). Clémentine Minozzi a également réalisé l'optimiation de la réaction de DKR. Et a aussi effectué l'étendue de la réaction sur tous les substrats ainsi que l'expérience de montée en échelle sur le gramme. Elle a effectué toutes les études mécanistiques lié à la réaction. Clémentine Minozzi a participé à la rédaction de l'article, et a rédigé la majorité de la partie expérimentale.
- Nicolas Dowe a réalisé la synthèse des photocatalyseurs suivants : Cu(**dmop**)(**BINAP**)BF₄, Cu(**bathocup**)(**BINAP**)BF₄, Cu(**dmop**)(**SEGPhos**)BF₄, Cu(**NN**)(**PP**)BF₄, Cu(**dmop**)(**SEGPhos**)BF₄. Il a également réalisé le criblage des complexes pour les disulfides SS2 et SS3. Il a réalisé la synthèse de la majorité des alcools de départ et des acétates correspondant hormis les entrées suivantes (de la table 1 de l'article) : entrées 7, 10, 11, 13, 14.
- Noémie Beaucage a réalisé des voltampérométrie cyclique du complexe Cu(**dtbbpy**)(**DPEPhos**)BF₄ et du disulfide (PH₃SiS)₂

- Shawn K. Collins participé à la mise en œuvre des expériences et à la rédaction du manuscrit.

8.1 Abstract

A tandem photo- and biocatalytic dynamic kinetic resolution of secondary alcohols and amines has been achieved employing a commercially available lipase CALB, and a heteroleptic copper complex. The process is an example of using copper-based photocatalysis to promote Hydrogène Atom Transfer (HAT) processes employing thiyl radicals. A screening of 48 complexes and 5 disulfides identified Cu(dtbbpy)(DPEPhos)BF₄ and (Ph₃SiS)₂ as an optimal catalyst system to promote the HAT process. The catalytic system represents a general system for radical-mediated racemization applicable to both aliphatic and aromatic alcohols and amines (18 examples, 60→97 % yield, 76→99 % ee).

Keywords: Copper, photocatalysis, dynamic kinetic resolution, secondary alcohols, biocatalysis

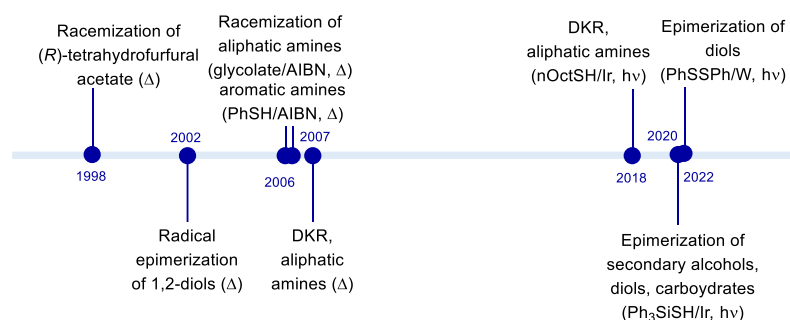
8.2 Introduction

Photocatalysis¹⁻⁹ and biocatalysis¹⁰⁻¹³ are both regarded as green tools for molecular synthesis that proceed under relatively mild reactions conditions. It is not surprising that the merger of the two fields has garnered significant interest. Where photocatalysis can be exploited to promote redox transformations or generate reactive intermediates, biocatalysis is utilized to perform asymmetric synthesis with often exquisite levels of selectivity. Photo-biocatalysis can involve enzymes that require light for catalytic activity and take advantage of the chiral environment to induce asymmetry.¹⁴⁻¹⁸ Such processes can be used to address long standing challenges in molecular synthesis, such as enantioselective Csp³-Csp³ couplings.¹⁹⁻²⁰ Photo-biocatalysis can also utilize both individual enzymes and photocatalysts in linear cascades. Such systems often manipulate photocatalysis to engage challenging redox transformations, in tandem with a stereoselective enzymatic step, often but not exclusively, with co-factors.²¹⁻²⁵ The coupling of biocatalysis and transition metal catalysis also provides powerful tools for molecular synthesis. The Bäckvall dynamic kinetic resolution of alcohols is a potent chemoenzymatic strategy for

preparing enantioenriched secondary alcohols and amines from racemic precursors.²⁶ The process typically employs lipases and proteases as enantioselective acylating agents and transition metal complexes as catalysts to promote racemization of the secondary alcohol or amine. Different catalysts can promote racemization either through sequential oxidation/reduction²⁷⁻²⁸ or via reversible carbocation formation.²⁹⁻³⁰ In 1998, Roberts studied an alternative mechanism for racemization via radical chain mechanisms employing thiyl radicals (Figure 1). Alkanethiols substituted by electron withdrawing groups could racemize (R)-tetrahydrofurfuryl acetate,³¹ and subsequent reports demonstrated that thiyl radicals could also epimerize 1,2-diols.³² In 2006, Bertrand and co-workers showed that the same strategy could be employed for the racemization of non-activated aliphatic amines using thioglycolate/AIBN to thermally generate thiyl radicals.³³ Exploiting knowledge of important S-H and C-H bond dissociation energies (BDEs) for designing such processes, a DKR process was later developed for aliphatic amines.³⁴⁻³⁵ Recently, photocatalysis has emerged as a milder and efficient route to hydrogen atom transfer chemistry via thiyl radicals. Wendlandt and co-workers have reported that Ir-based photocatalysts under blue light irradiation promote selective, catalytic isomerization of cis-1,2-diols to trans-diequatorial-1,2-diols employing triphenylsilanethiol (Ph₃SiSH) as a co-catalyst.³⁶ The power of the strategy was particularly effective for selective “editing” of stereocenters in complex carbohydrates.³⁶⁻³⁸ Other photocatalytic systems employing decatungstate complexes³⁹ and thermally promoted processes⁴⁰ have also been reported for selective isomerizations via HAT and many other thiyl mediated HAT processes continue to be reported.^{32, 41-42} Not surprisingly, the first photocatalytic and enzymatic DKR for unactivated aliphatic amines was reported in 2018 by Zhou and co-workers.⁴³ Using an Ir-based catalyst and n-OctSH, a variety of primary aliphatic amines were converted to their corresponding amides in high yields and enantioselectivities. Despite the ability of photocatalysis to promote mild racemization of stereocenters, it is surprising that its compatibility with biocatalysis in the context of DKR has not been further developed. While radical based approaches have been studied in the past two decades for aliphatic amines, extensions to aliphatic alcohols and more widely used aromatic substrates are noticeably absent, and investigation of alternative photocatalysts is still in its infancy. Our group has demonstrated that heteroleptic copper

complexes,⁴⁴⁻⁵⁷ of the type Cu(NN)(PP)X can be fine-tuned for various applications in photocatalysis,⁵⁸⁻⁵⁹ and it is probable that they could be designed for HAT-type processes. Herein, we report on the design of a heteroleptic copper-based complex for a photocatalytic and chemoenzymatic dynamic kinetic resolution of secondary alcohols and amines with broad scope.

Past Work: Thiyl Radical-Mediated Hydrogen Atom Transfer (HAT)



This Work:

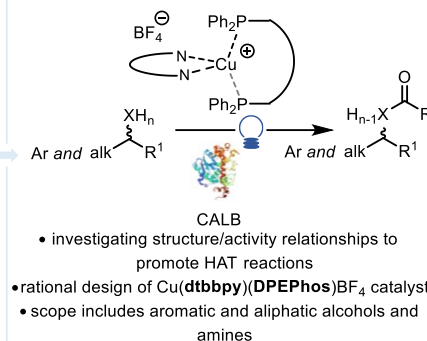


Figure 8.1 : A timeline of thiyl radical-promoted HAT/isomerisation toward photocatalytic chemoenzymatic dynamic kinetic resolution

8.3 Results and discussions

Optimization of Catalyst System. To optimize a heteroleptic copper complex for hydrogen atom transfer (HAT), a series of different diimine (**NN**) and bisphosphine (**PP**) ligands were selected for evaluation (Figure 2). Four bisphosphines were selected: two bisphosphines having wide bite angles, **DPEPhos** and **XantPhos**, as well two with smaller bite angles, **SEGPhos** and **BINAP**. Twelve diimine ligands were selected that varied electronics, steric effects and coordination geometry, leading to a total of 48 different catalyst structures. As a starting point, (Ph₃SiS)₂ was selected as a disulfide, given previous reports of the parent silane as an effective HAT promoter.³⁶⁻³⁸ DABCO was chosen as an electron donor, acetonitrile as the solvent and the reaction mixtures were irradiated under blue LEDs. Efficiency was judged by the degree of racemization of the secondary alcohol **8.1** over 24 hours (Figure 2). In examining general trends, heteroleptic complexes derived from **SEGPhos** tend to show good levels of racemization of **8.1** over 24 hours (~<60% *ee* of **8.1**). Previous reports have suggested that bisphosphines having small bite angles tend to afford

complexes that are good excited state electron acceptors.⁵⁸ Amongst the diimines, four ligands (**dtbbpy** ((4,4'-di-*tert*-butyl-2,2'-dipyridyl), **batho** ((4,7-diphenyl-1,10-phenanthroline), **bathocup** ((2,9-dimethyl-4,7-diphenyl-1,10-phenanthroline), **dq** (2,2'-biquinoline)) displayed generally good levels of racemization. Several of the ligands have also been used in other heteroleptic copper complexes for single electron transfer chemistry. Surprisingly, only two complexes afforded the secondary alcohol **8.1** in less than 20% *ee* after 24 hours, with the complex Cu(**dtbbpy**)(**DPEPhos**)BF₄ being the best (10% *ee* of **8.1**). The large bite angle **DPEPhos** is well-established to reinforce the tetrahedral geometry of the ground and excited states, enhancing emissive properties of the complex. While in most cases the absorption coefficient is lower compared to analogous homoleptic diimine complexes, excited state reduction potentials remain similar while oxidation potentials are much improved. The sum effect results in complexes that are both efficient reducing and oxidizing agents in their excited states.⁶⁰ Subsequently, a survey of different bases to replace DABCO were investigated (see insert in Figure 2), however none were as effective as DABCO. Amongst the organic and inorganic bases selected, the inorganic bases were largely unproductive while others that could serve as good electron donors (quinuclidine, TMP, NPh₃) afforded some racemization of alcohol **8.1** (<50% *ee*). Note that when the racemization of secondary alcohol **8.1** with disulfide **SS1** was conducted in the dark, no racemization was observed either at room temperature (79 % recovered **8.1**, 99 % *ee*) or at 40 °C (70 % **8.1**, 99 % *ee*). Similarly, no racemization was observed in the absence of the copper catalyst (83 % **8.1**, 99 % *ee*).⁶¹ When the disulfide **SS1** was replaced by its corresponding thiol (Ph₃SiSH), the racemization process shut down.⁶²

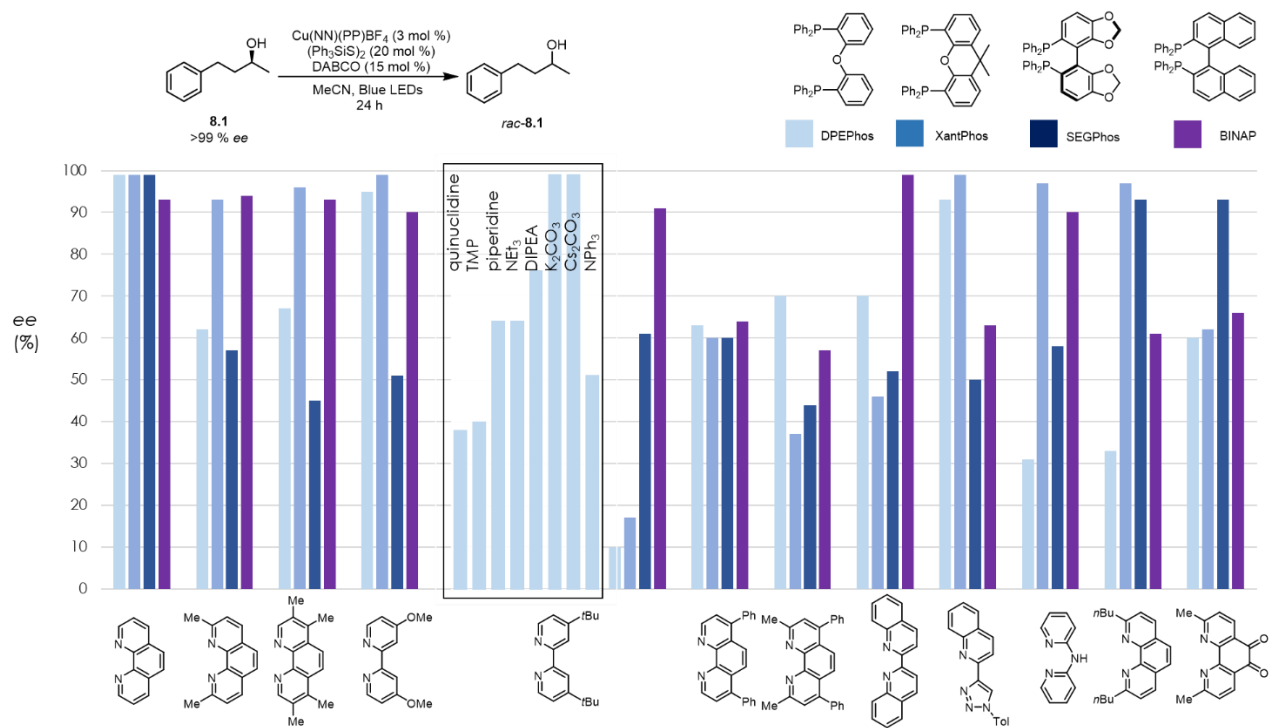


Figure 8.2 : Optimization of a heteroleptic copper complex for racemization of secondary alcohols

Next, the effect of the nature of the disulfide was investigated. Five disulfides were selected including the original $(\text{Ph}_3\text{SiS})_2$ **SS1**, two of which having heteroaromatic substituents (**SS2** and **SS3**), aromatic substituents **SS4** (BDE = 70 kcal/mol) and aliphatic substituents **SS5** (BDE = 86 kcal/mol) (Figure 3).⁶³ The racemization of the aliphatic secondary alcohol **8.1** was investigated at various time points over 24 h to gauge their reactivity (Figure 3, left). The heteroaromatic-substituted disulfides did not produce almost any racemization over a 24 hour period. The racemization of alcohol **1** plateaued at approximately 50% ee with aromatic disulfide **SS3**. Encouraging results were obtained with the dicysteine derivative **SS5**, arriving at 33% ee of **8.1** after 24 h. Despite the encouraging reactivity, **SS1** remained the most active. Both **SS1** and **SS5** were then investigated in the racemization of benzylic alcohol **8.2** (Figure 3, right). Gratifyingly, both **SS5** and **SS1** again produced good levels of racemization of the benzylic alcohol, with **SS1** affording the lowest ee after 24 hours (15 % ee of **8.2**).

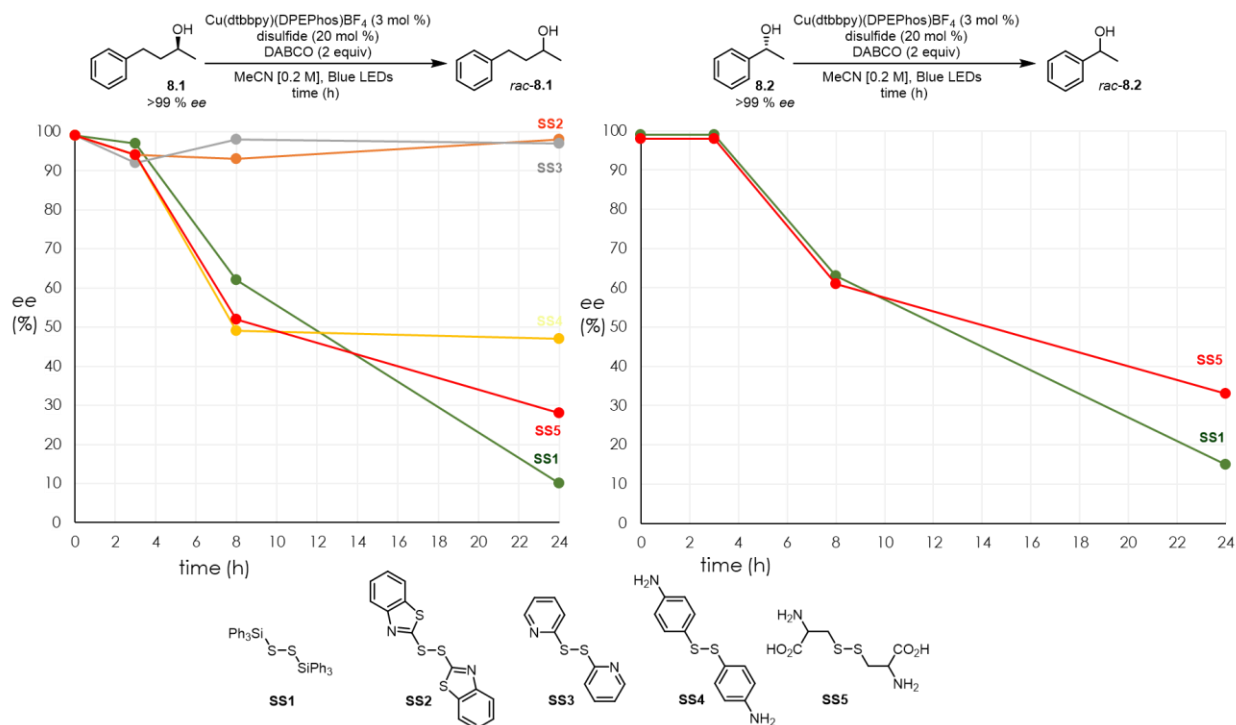


Figure 8.3 : Optimization of the disulfide for the photocatalytic racemization of secondary alcohols

The racemization of the secondary alcohols is proposed to occur via hydrogen atom transfer (HAT) with a thiyl radical. There are several possibilities for generating thiyl radicals (Figure 4a). Upon irradiation with blue LEDs, Cu(dtbbpy)(DPEPhos)BF₄ is promoted to its excited state. A report from Glorius and co-workers suggested that disulfides can undergo transformation to thiyl radicals via an energy transfer mechanism.⁶⁴ Stern-Volmer plots display no quenching with the disulfide **SS1**, or a secondary alcohol, but rather with the DABCO additive. One possibility is that following reductive quenching, subsequent SET from the reduced ground state of Cu(dtbbpy)(DPEPhos)BF₄ to **SS1** generates the thiyl radical (catalytic cycle **A**, Figure 4a). While some disulfides are reduced at low potentials (~1.6 to -2.8V),⁶⁵⁻⁶⁶ cyclic voltammograms of **SS1** showed a much lower reduction potential ($E_{1/2}$ red = -0.88 V vs SCE). If such reduction were to occur, the thiyl radical could undergo productive reversible HAT to racemize the secondary alcohol. TEMPO trapping of a radical intermediate for a secondary amine substrate was observed via ESI-MS analysis. As no racemization is observed when the corresponding thiol is used in place

of the disulfide, it suggests that some mechanism is operative to generate thiyl radicals from the disulfide. Reduction of the disulfide would also result in the formation of thiolate anion. Such thiolates are good single electron reducing agents and could also quench the excited state of the copper complex in an alternate catalytic cycle (catalytic cycle **B**, Figure 4 **a**). In doing so, another equivalent of thiyl radical would be generated for HAT with the secondary alcohol. With conditions in hand for a photochemical racemization, a dynamic kinetic resolution (DKR) process was investigated using racemic secondary alcohol **8.2**, solid-supported CALB lipase and isopropenyl acetate as the acyl donor (Figure 4, **c**). Experimentation revealed that **8.2** could be converted to (*R*)-**8.3** in 73% yield and 99 % *ee* after 24 hours. Heating the reaction to 40 °C to promote enzyme activity had no significant effect on the outcome of the DKR. Repeating the DKR in either PhMe or THF resulted in a significant drop in the yield of (*R*)-**8.3** (27-48 % yield).

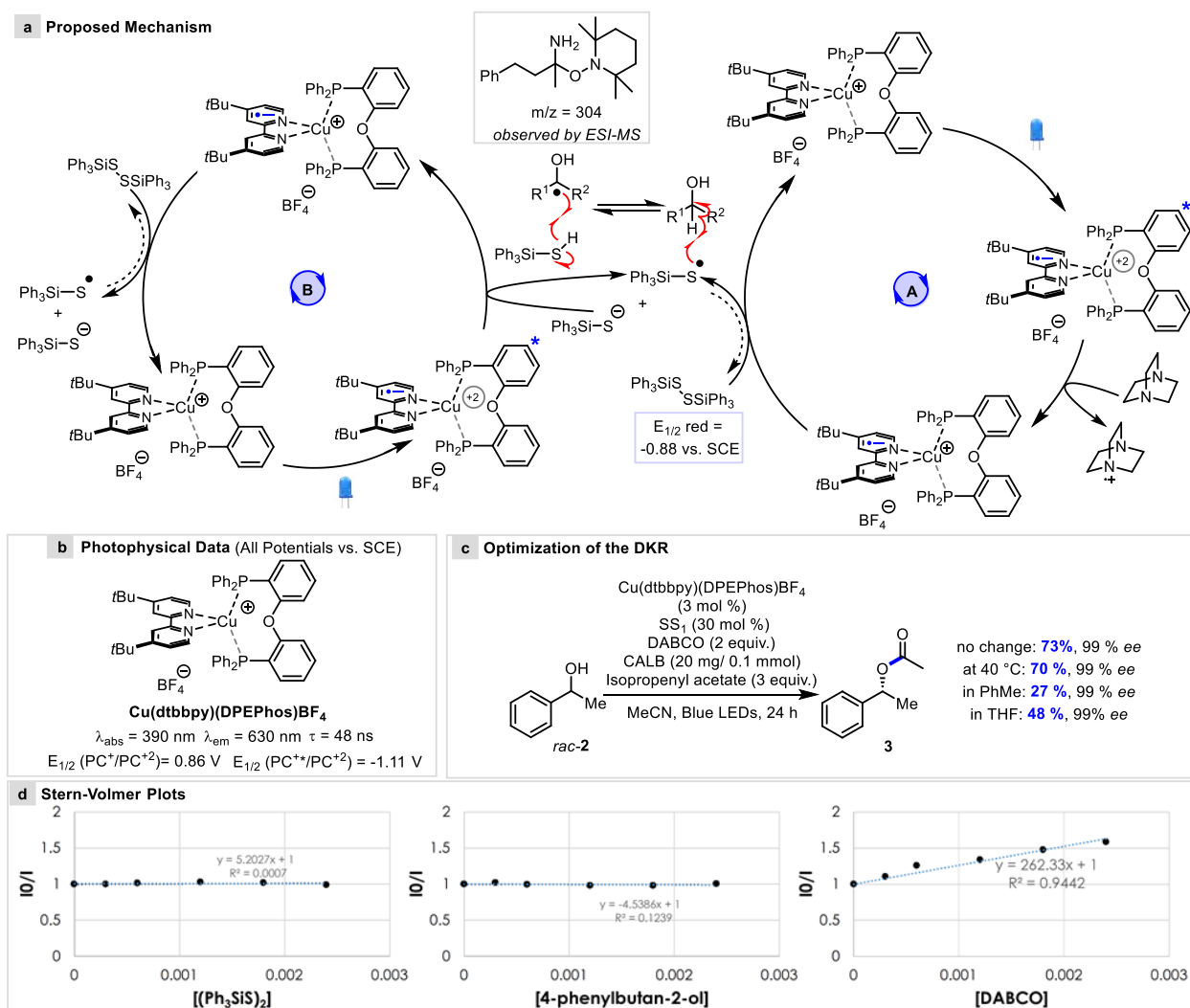
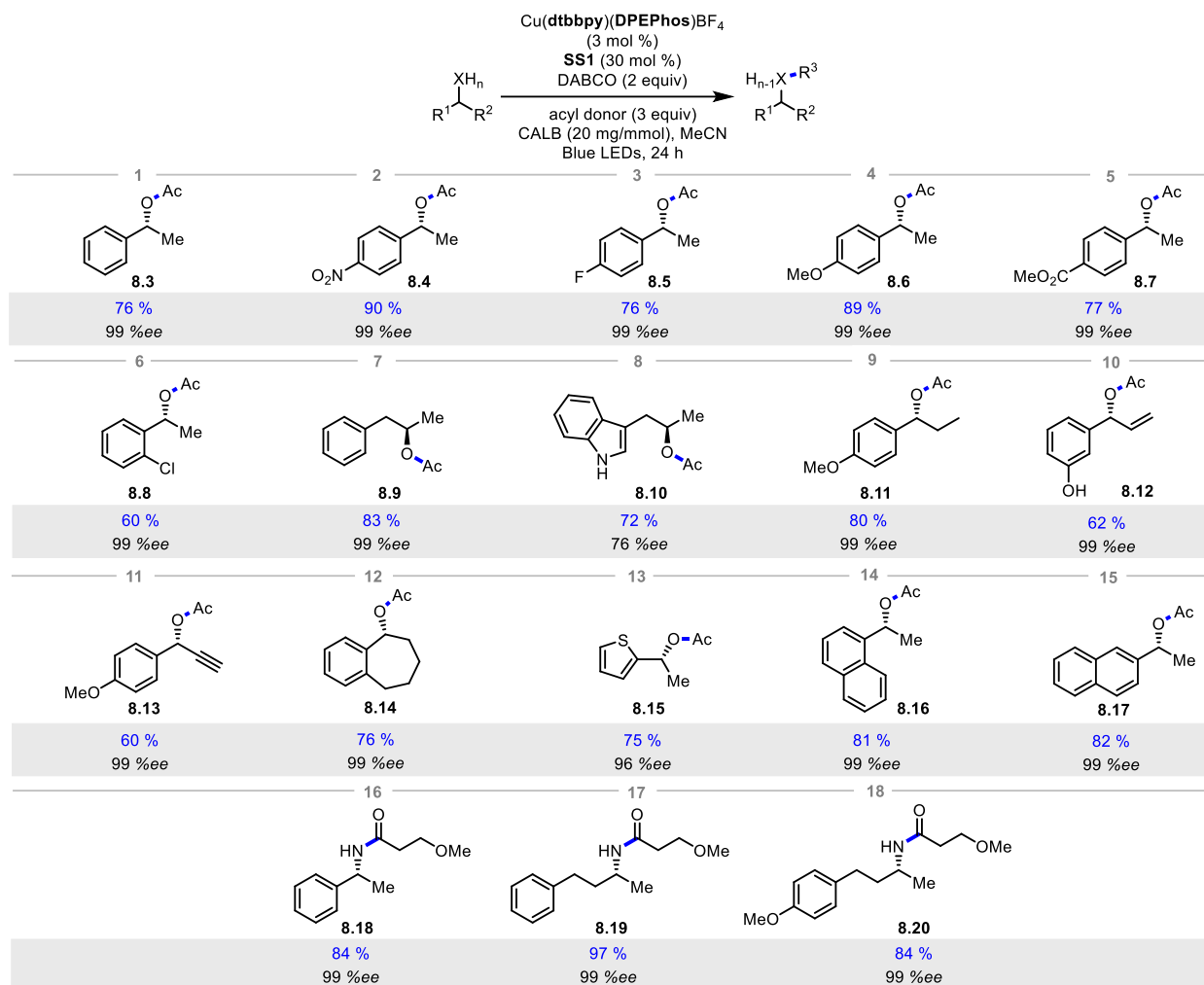


Figure 8.4 : A proposed mechanism: a) possible catalytic cycles, b) catalyst photophysical data, c) optimization of resulting dynamic kinetic resolution of secondary alcohols, and d) Stern-Volmer plots for the racemization reaction.

Evaluation of Scope. Following identification of the Cu(dtbbpy)(DPEPhos)BF₄/(Ph₃Si)₂ (**SS1**) catalytic system, it was evaluated in the biocatalytic/photocatalytic DKR of various alcohols and amines (Table 1). As the model secondary alcohol **8.2** underwent DKR to afford the acetate (*R*)-**8.3** in 76 % isolated yield (99 % ee), further evaluation of the tolerance to aromatic substituents was probed. The nitro-substituted acetate **8.4** was isolated in 90% yield (99 % ee), demonstrating that the nitro substituent did not interfere with the photochemistry. Furthermore, the presence of *p*-fluoride (**8.5**), *p*-methoxy (**8.6**), *p*-methylcarboxy (**8.7**) or *o*-chloride (**8.8**) all afforded the

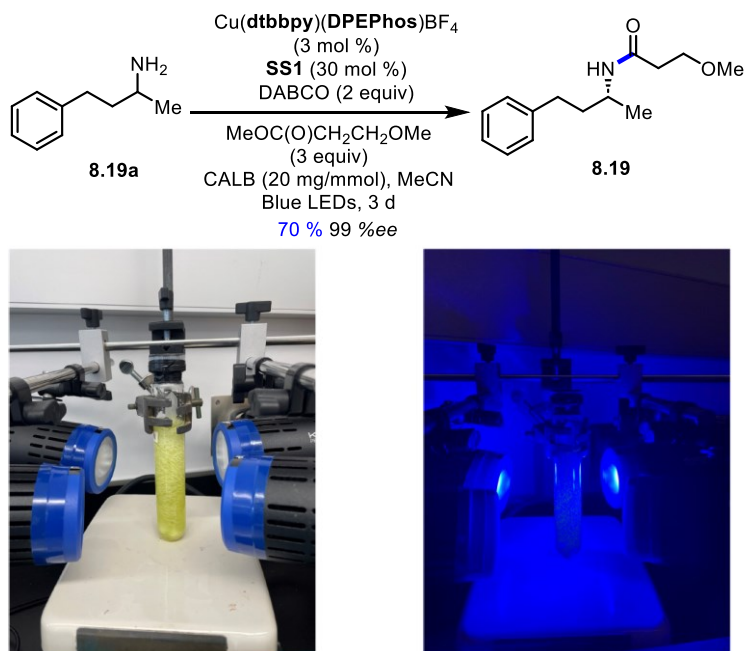
corresponding acetates in good yields and enantioselectivities (60→89%, 99 % *ee*). Unactivated aliphatic alcohols were equally reactive: acetate **8.9** was isolated in 99 % *ee* while the indole-based acetate **8.10** was isolated in 76 % *ee*.⁶⁷ Secondary alcohols bearing substituents other than Me that are accepted by CALB were also well tolerated (**8.11**→**8.13**). In particular, the successful DKR to afford the alkenyl-substituted **8.12** and alkynyl-substituted **8.13** are noteworthy. During DKR, the α -substituted radical intermediates could undergo delocalization with the alkene or alkyne to afford rearranged products. However, acceptable yields and *ee*'s were obtained for all substrates. Secondary alcohols having other aromatics, such as 1-benzosuberyl, 2-thiophenyl, 1-naphthyl or 2-naphthyl were also all well tolerated in the biocatalytic/photocatalytic protocol (**8.14**→**8.17**, 75→82%, 96-99 % *ee*). Finally, secondary amines were also subjected to DKR (Table 1, entries 16-18). The amide **8.18** was isolated in 84% yield and 99 % *ee*. It should be noted that in previous attempts at racemization using thermal condition (PhSH, AIBN, Δ),⁶⁸ low yields of the racemized amine (30-50%) were obtained as competing oxidation and imine formation was observed. Unactivated amines afforded the amides **8.19** and **8.20** in high yields and enantioselectivities as well and were used to demonstrate the DKR on larger scale.

Tableau 8-1 : Photochemical DKR of secondary alcohols and amines employing the Cu(dtbbpy)(DPEPhos)BF₄ catalyst.^a



^a Yields following chromatography

The amine **8.19a** was subjected to the optimized conditions for a reaction time of 3 days (Scheme 1) and afforded amide **8.19** in 70% (99 % *ee*).



Scheme 8.1 : Gram scale synthesis via DKR

8.4 Conclusion

In summary, a tandem photo- and biocatalytic dynamic kinetic resolution of secondary alcohols and amines has been achieved employing a commercially available lipase and heteroleptic copper complex. The racemization is made possible by a $\text{Cu}(\text{NN})(\text{PP})\text{X}$ -type complex, an example of using copper-based photocatalysis to promote HAT processes employing common thiyl radicals. A screening approach identified $\text{Cu}(\text{dtbbpy})(\text{DPEPhos})\text{BF}_4$ from amongst 48 complexes, and $(\text{Ph}_3\text{SiS})_2$ from amongst five disulfides, as an optimal catalyst system to promote the HAT process. Mechanistic studies are consistent with a catalytic cycle in which $\text{Cu}(\text{dtbbpy})(\text{DPEPhos})\text{BF}_4$ is reductively quenched by DABCO in the excited state and single electron transfer from the ground state to the disulfide generates the requisite thiyl radical for HAT. In contrast to previous radical-mediated racemization methods (thermal and photochemical), the catalytic system described herein is the first general system applicable to aliphatic and aromatic alcohols and amines (18 examples, 60→97 % yield, 76→99 % *ee*). The above exemplifies the potential utility to exploit photocatalysis using base metal complexes in modern HAT processes and synthesis mediated by thiyl radicals.

Supporting information

Experimental procedures, tabular data, absorbance, emission and excited lifetime data, spectral data. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

Acknowledgements

The authors acknowledge the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC, Discovery 1043344 and RGPIN-2020-05006), Université de Montréal and the Fonds de recherche Nature et technologie via the Centre in Green Chemistry and Catalysis (FRQNT-2020-RS4-265155-CCVC) for generous funding. The authors thank Ms. Noémie Beaucage and the Ms. Alizée Debiais (Rochefort group, UdeM) for help obtaining CV data, D. Chartrand for help obtaining excited state lifetime data, and Dr. Calvin Lai (Lebel group, UdeM) for access to HPLC equipment.

8.5 References

1. Prier, C. K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W., *Chem. Rev.* **2013**, *113* (7), 5322-5363.
2. Karkas, M. D.; Porco Jr, J. A.; Stephenson, C. R., *Chem. Rev.* **2016**, *116* (17), 9683-9747.
3. Romero, N. A.; Nicewicz, D. A., *Chem. Rev.* **2016**, *116* (17), 10075-10166.
4. Shaw, M. H.; Twilton, J.; MacMillan, D. W., *J. Org. Chem.* **2016**, *81* (16), 6898-6926.
5. Skubi, K. L.; Blum, T. R.; Yoon, T. P., *Chem. Rev.* **2016**, *116* (17), 10035-10074.
6. Teegardin, K.; Day, J. I.; Chan, J.; Weaver, J., *Org Process Res Dev.* **2016**, *20* (7), 1156-1163.
7. Stephenson, C. R. J. Y., Tehshik P. MacMillan, David W.C., *Visible light photocatalysis in organic chemistry*. Wiley-VCH Verlag, 2017; p 1-455.
8. Twilton, J.; Le, C.; Zhang, P.; Shaw, M. H.; Evans, R. W.; MacMillan, D. W., *Nat. Rev. Chem.* **2017**, *1* (7), 0052.

9. Marzo, L.; Pagire, S. K.; Reiser, O.; König, B., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57* (32), 10034-10072.
10. Sheldon, R. A.; Woodley, J. M., *Chem. Rev.* **2018**, *118* (2), 801-838.
11. Sheldon, R. A.; Brady, D., *ChemSusChem* **2019**, *12* (13), 2859-2881.
12. Lubberink, M.; Schnepel, C.; Citoler, J.; Derrington, S. R.; Finnigan, W.; Hayes, M. A.; Turner, N. J.; Flitsch, S. L., *ACS Catal.* **2020**, *10* (17), 10005-10009.
13. Sheldon, R. A.; Brady, D., *ChemSusChem* **2022**, *15* (9), e202102628.
14. Schmermund, L.; Jurkaš, V.; Özgen, F. F.; Barone, G. D.; Büchenschütz, H. C.; Winkler, C. K.; Schmidt, S.; Kourist, R.; Kroutil, W., *ACS Catal.* **2019**, *9* (5), 4115-4144.
15. Meyer, L.-E.; Eser, B. E.; Kara, S., *Curr. Opin. Green Sustain. Chem.* **2021**, *31*, 100496.
16. DeHovitz, J. S.; Hyster, T. K., *ACS Catal.* **2022**, *12* (15), 8911-8924.
17. Harrison, W.; Huang, X.; Zhao, H., *Acc. Chem. Res.* **2022**, *55* (8), 1087-1096.
18. Peng, Y.; Chen, Z.; Xu, J.; Wu, Q., *Org Process Res Dev.* **2022**, *26* (7), 1900-1913.
19. Emmanuel, M. A.; Greenberg, N. R.; Oblinsky, D. G.; Hyster, T. K., *Nature* **2016**, *540* (7633), 414-417.
20. Fu, H.; Cao, J.; Qiao, T.; Qi, Y.; Charnock, S. J.; Garfinkle, S.; Hyster, T. K., *Nature* **2022**, *610* (7931), 302-307.
21. Litman, Z. C.; Wang, Y.; Zhao, H.; Hartwig, J. F., *Nature* **2018**, *560* (7718), 355-359.
22. Sosa, V.; Melkie, M.; Sulca, C.; Li, J.; Tang, L.; Li, J.; Faris, J.; Foley, B.; Banh, T.; Kato, M., *ACS Catal.* **2018**, *8* (3), 2225-2229.
23. Peng, Y.; Li, D.; Fan, J.; Xu, W.; Xu, J.; Yu, H.; Lin, X.; Wu, Q., *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, *2020* (7), 821-825.
24. Bierbaumer, S.; Schmermund, L.; List, A.; Winkler, C. K.; Glueck, S. M.; Kroutil, W., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *134* (17), e202117103.
25. Ge, R.; Zhang, P.; Dong, X.; Li, Y.; Sun, Z.; Zeng, Y.; Chen, B.; Zhang, W., *ChemSusChem* **2022**, *15* (20), e202201275.
26. Verho, O.; Bäckvall, J.-E., *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137* (12), 3996-4009.
27. Shvo, Y.; Czarkie, D.; Rahamim, Y.; Chodosh, D. F., *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108* (23), 7400-7402.

28. Conley, B. L.; Pennington-Boggio, M. K.; Boz, E.; Williams, T. J., *Chem. Rev.* **2010**, *110* (4), 2294-2312.
29. Akai, S.; Tanimoto, K.; Kanao, Y.; Egi, M.; Yamamoto, T.; Kita, Y., *Angew. Chem.* **2006**, *118* (16), 2654-2657.
30. Akai, S.; Hanada, R.; Fujiwara, N.; Kita, Y.; Egi, M., *Org. Lett.* **2010**, *12* (21), 4900-4903.
31. Cai, Y., *Chem. Commun.* **1998**, (10), 1145-1146.
32. Dang, H.-S.; Roberts, B. P., *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41* (44), 8595-8599.
33. Escoubet, S.; Gastaldi, S.; Vanthuynne, N.; Gil, G.; Siri, D.; Bertrand, M. P., *J. Org. Chem.* **2006**, *71* (19), 7288-7292.
34. Gastaldi, S.; Escoubet, S.; Vanthuynne, N.; Gil, G.; Bertrand, M. P., *Org. Lett.* **2007**, *9* (5), 837-839.
35. Coniglio, A.; Galli, C.; Gentili, P.; Vadala, R., *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7* (1), 155-160.
36. Zhang, Y.-A.; Palani, V.; Seim, A. E.; Wang, Y.; Wang, K. J.; Wendlandt, A. E., *Science* **2022**, *378* (6618), 383-390.
37. Wang, Y.; Carder, H. M.; Wendlandt, A. E., *Nature* **2020**, *578* (7795), 403-408.
38. Carder, H. M.; Wang, Y.; Wendlandt, A. E., *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144* (26), 11870-11877.
39. Oswood, C. J.; MacMillan, D. W., *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *144* (1), 93-98.
40. Wang, Y.; Hu, X.; Morales-Rivera, C. A.; Li, G.-X.; Huang, X.; He, G.; Liu, P.; Chen, G., *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140* (30), 9678-9684.
41. Loh, Y. Y.; Nagao, K.; Hoover, A. J.; Hesk, D.; Rivera, N. R.; Colletti, S. L.; Davies, I. W.; MacMillan, D. W. C., *Science* **2017**, *358* (6367), 1182-1187.
42. Panferova, L. I.; Zubkov, M. O.; Kokorekin, V. A.; Levin, V. V.; Dilman, A. D., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60* (6), 2849-2854.
43. Yang, Q.; Zhao, F.; Zhang, N.; Liu, M.; Hu, H.; Zhang, J.; Zhou, S., *Chem. Commun.* **2018**, *54* (100), 14065-14068.
44. Hockin, B. M.; Li, C.; Robertson, N.; Zysman-Colman, E., *Catal. Sci. Technol.* **2019**, *9* (4), 889-915.
45. Hossain, A.; Bhattacharyya, A.; Reiser, O., *Science* **2019**, *364* (6439), eaav9713.
46. König, B., *Science of Synthesis: Photocatalysis in Organic Synthesis*. Thieme: 2019.

47. Traub, L.; Reiser, O., *Phys. Sci. Rev.* **2019**, *4* (7).
48. Lévêque, C.; Levernier, E.; Corcé, V.; Fensterbank, L.; Malacria, M.; Ollivier, C., Photoredox Catalysis, an Opportunity for Sustainable Radical Chemistry. In *Advanced Green Chemistry: Part 2: From Catalysis to Chemistry Frontiers*, World Scientific: 2020; pp 49-121.
49. Mejía, E.; Luo, S.-P.; Karnahl, M.; Friedrich, A.; Tschierlei, S.; Surkus, A.-E.; Junge, H.; Gladiali, S.; Lochbrunner, S.; Beller, M., *Chem. Eur. J.* **2013**, *19* (47), 15972-15978.
50. Alkan-Zambada, M.; Hu, X., *Organometallics* **2018**, *37* (21), 3928-3935.
51. Hossain, A.; Vidyasagar, A.; Eichinger, C.; Lankes, C.; Phan, J.; Rehbein, J.; Reiser, O., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57* (27), 8288-8292.
52. Matsuo, K.; Yamaguchi, E.; Itoh, A., *Asian J. Org. Chem.* **2018**, *7* (12), 2435-2438.
53. Hossain, A.; Engl, S.; Lutsker, E.; Reiser, O., *ACS Catal.* **2019**, *9* (2), 1103-1109.
54. Engl, S.; Reiser, O., *ACS Catal.* **2020**, *10* (17), 9899-9906.
55. Gracia, L.-L.; Luci, L.; Bruschi, C.; Sambri, L.; Weis, P.; Fuhr, O.; Bizzarri, C., *Chem. Eur. J.* **2020**, *26* (44), 9929-9937.
56. Hunter, C. J.; Boyd, M. J.; May, G. D.; Fimognari, R., *J. Org. Chem.* **2020**, *85* (13), 8732-8739.
57. Li, C.; Dickson, R.; Rockstroh, N.; Rabeah, J.; Cordes, D. B.; Slawin, A. M. Z.; Hünemörder, P.; Spannenberg, A.; Bühl, M.; Mejía, E.; Zysman-Colman, E.; Kamer, P. C. J., *Catal. Sci. Technol.* **2020**, *10* (22), 7745-7756.
58. Minozzi, C.; Caron, A.; Grenier-Petel, J.-C.; Santandrea, J.; Collins, S. K., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57* (19), 5477-5481.
59. Caron, A.; Morin, É.; Collins, S. K., *ACS Catal.* **2019**, *9* (10), 9458-9464.
60. Beaudelot, J.; Oger, S.; Peruško, S.; Phan, T.-A.; Teunens, T.; Moucheron, C.; Evano, G., *Chem. Rev.* **2022**, *122* (22), 16365-16609.
61. Some other common photocatalysts were also evaluated. See Supporting Information for details.
62. When the racemization of **1** was conducted under optimized conditions with Cu(bathocup)(XantPhos)BF₄ (2 mol %), DABCO (10 mol %) and (Ph₃SiS)₂ (30 mol %), MeCN, blue LEDs, 18 h, a 37 % ee of **1** was observed. When (Ph₃SiS)₂ was exchanged for Ph₃SiSH (30 mol %), the ee of recovered **1** was 99 %.

63. Dénès, F.; Pichowicz, M.; Povie, G.; Renaud, P., *Chem. Rev.* **2014**, *114* (5), 2587-2693.
64. Teders, M.; Henkel, C.; Anhäuser, L.; Strieth-Kalthoff, F.; Gómez-Suárez, A.; Kleinmans, R.; Kahnt, A.; Rentmeister, A.; Guldi, D.; Glorius, F., *Nat. Chem.* **2018**, *10* (9), 981-988.
65. Christensen, T. B.; Daasbjerg, K., *Acta Chem. Scand.* **1997**, *51*, 307-3174.
66. Qin, Y.; Zhu, Q.; Sun, R.; Ganley, J. M.; Knowles, R. R.; Nocera, D. G., *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143* (27), 10232-10242.
67. The lower ee is not a result of the DKR, but a limitation of CALB. Kinetic resolution of the corresponding alcohol occurs in only 65% ee. See Supporting Information for details.
68. Escoubet, S.; Gastaldi, S.; Vanthuynne, N.; Gil, G.; Siri, D.; Bertrand, M. P., *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *2006* (14), 3242-3250.

Chapitre 9 Conclusions et perspectives

Dans cette thèse, trois projets ont été présentés impliquant deux grandes catégories : i) la photocatalyse, ii) la catalyse enzymatique. Dans un premier temps, la synthèse et l'évaluation de photocatalyseurs à base de cuivre ont été réalisés et criblés dans une réaction de type Appel. Le processus a été optimisé en chimie en débit continu (Chapitre 4). Dans un deuxième temps, la synthèse de précurseurs macrocyclique a permis de les évaluer dans des réactions de macrocyclisation pour l'obtention de cyclophanes planaires chiraux (Chapitre 6). Dans un troisième temps, le développement d'un processus de résolution cinétique dynamique a été réalisé avec l'utilisation, en parallèle, de complexe de cuivre(I) et de l'enzyme CALB pour l'obtention d'esters énanti enrichis (Chapitre 8).

9.1 Réaction photocatalytique de type Appel réalisée en chimie en débit continu avec des photocatalyseurs à base de cuivre

9.1.1 Conclusions

Les objectifs du Chapitre 3 ont été réalisés avec succès. La librairie de 50 photocatalyseurs à base de cuivre(I) a été criblée pour un processus SET dans une transformation de type Appel. Ce criblage a permis d'identifier le meilleur photocatalyseur pour cette transformation qui est $[\text{Cu}(\text{tmp})(\text{BINAP})]\text{BF}_4$. Un rendement de 99 % en utilisant des DELs avec une longueur d'onde de 394 nm a été obtenu pour la conversion de l'alcool **9.1** en la version bromé **9.2** (Schéma 9.1a). Une fois les conditions réactionnelles optimisées, une étendue de la réaction a été réalisée sur divers substrats, les rendements sont compris entre 89 et 99 %. La réaction a été transposée avec succès en chimie en débit continu et le temps de réaction a pu être diminué à 4 h seulement (au lieu de 24 h en *batch*) pour des rendements allant de 83 à 86 % (Schéma 9.1b).

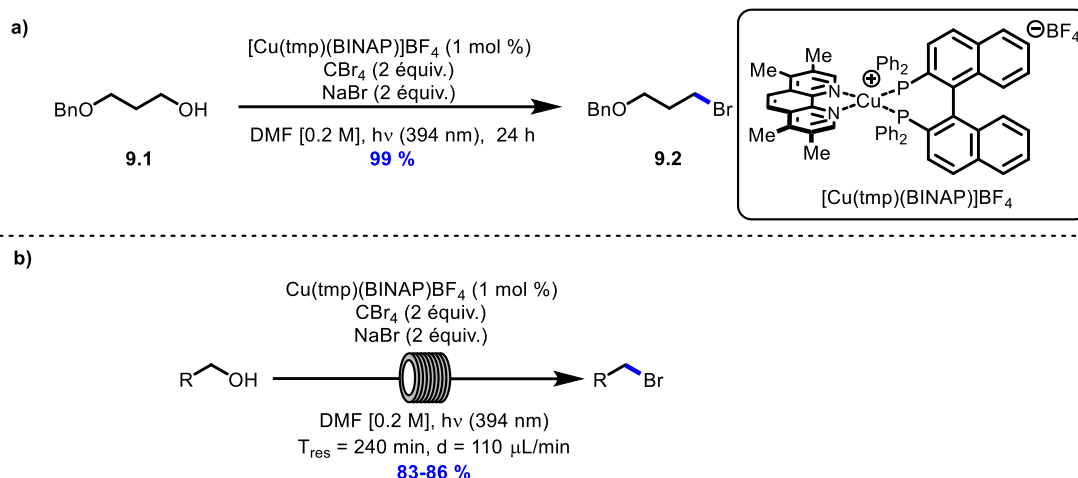


Schéma 9.1 : a) Conversion de l'alcool **9.1** en l'halogène correspondant **9.2** via une réaction de type Appel, b) Conditions réactionnelles adaptées en chimie en débit continu

9.1.2 Perspectives

Une perspective pour ce projet serait de faire varier le nucléophile qui attaque l'intermédiaire de type Vilsmeier-Haack (Figure 9.1). L'azoture de sodium est connu pour être un bon nucléophile, la conversion d'alcool en composé azoture serait tout aussi intéressante et pourrait donner accès à la formation d'amine primaire, ou simplement un précurseur pour la chimie « click ».¹

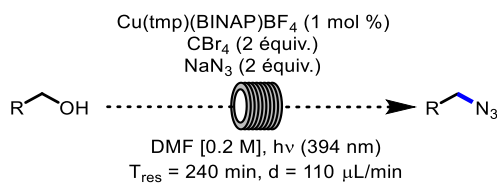


Figure 9.1 : Synthèse d'azotures par voie photocatalytique utilisant un complexe de cuivre(I)

9.2 Développement et tentative de synthèse de macrolactones et macrolactames ayant une chiralité planaire

9.2.1 Conclusions

Le deuxième projet décrit dans cette thèse portait sur la tentative de synthèse de nouveaux cyclophanes planaires chiraux. Ce projet comportait deux principaux enjeux : la synthèse de macrolactones et de macrolactames. Le précurseur benzylique **9.3** a été évalué dans plusieurs conditions macrocycliques, que ce soient des conditions enzymatiques ou non (Figure 9.2a). La taille de la chaîne aliphatique a été diversifiée pour favoriser la macrocyclisation. Même si aucun cyclophane planaire chiral **9.4** n'a été observé, une limitation de CALB au niveau du site d'estérification a été prouvée. Les groupements bromes du précurseur **9.3** sont un encombrement stérique trop important et empêchent le substrat d'être assez proche du site actif. Concernant la synthèse de macrolactames, dans un premier temps, les efforts ont porté sur la synthèse d'un précurseur diamine **9.6** (Figure 9.2b). Que ce soient des conditions de réaction nucléophile en présence d'ammoniaque en chimie traditionnelle ou en chimie en débit continu, aucun précurseur diamine n'a été obtenu. Des tentatives pour former la diamine dans des conditions réactionnelles de Staudinger n'a pas abouti au produit désiré. Enfin, même en adoptant une approche différente comme en inversant les fonctionnalités diacides et diamines (Figure 9.2c) il s'avère que le site d'estérification de l'enzyme possède des limitations. Cependant les versions racémiques ont été synthétisées avec succès. Il semble clair que le processus de macrocyclisation doit être effectué avec les groupements diamines sur le corps aromatique.

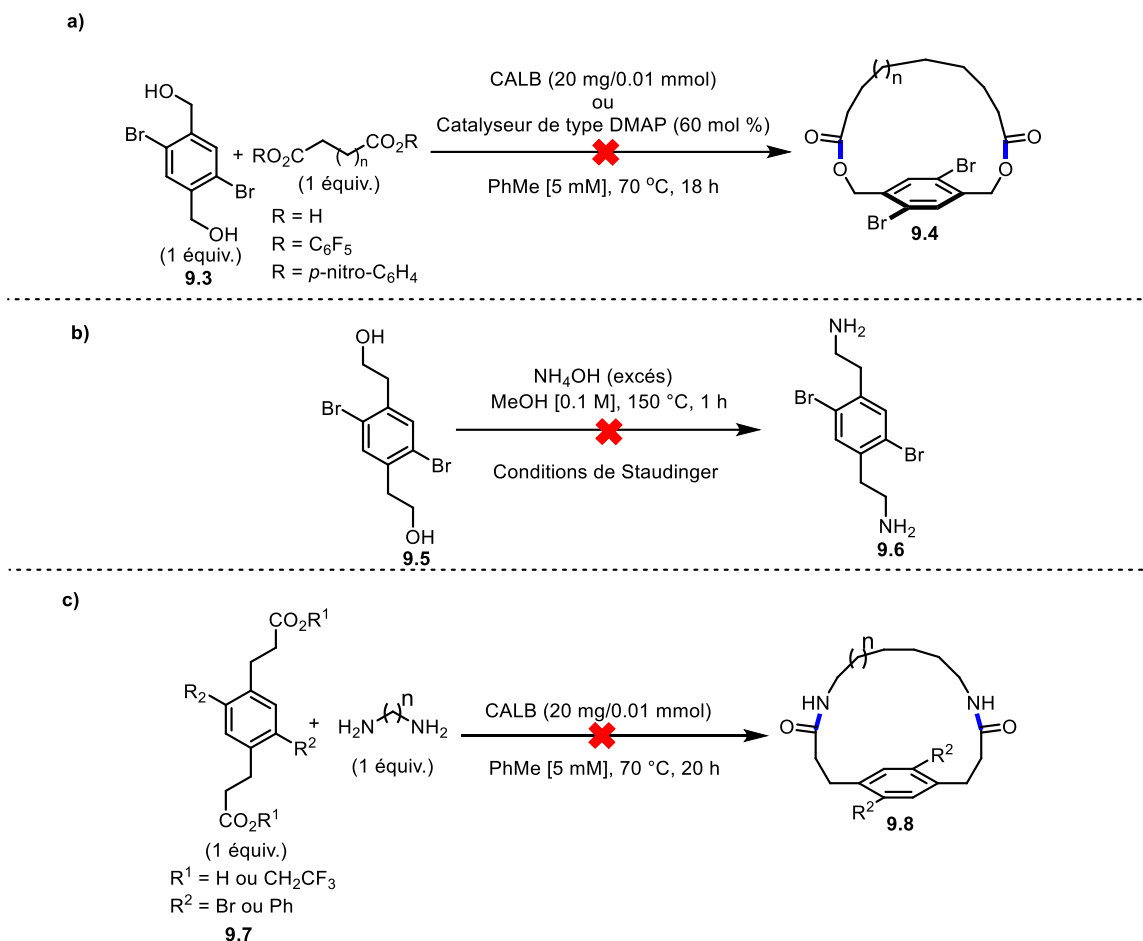


Figure 9.2 : Tentatives de macrocyclisation pour l'obtention de cyclophanes chiraux planaire avec a) un diol ou c) un diacide et b) tentative du précurseur diamine

9.2.2 Perspectives

La synthèse du précurseur **9.6** montré en figure 9.2b semble être rester un défi. Une des principales perspectives pour ce projet serait de développer des conditions permettant l'obtention de tels diamines. Il serait intéressant de soumettre le composé diacide **9.6** dans des conditions pour un réarrangement de Curtius développé par le groupe Lebel (Figure 9.3a).² Ces conditions permettraient l'obtention, en une seule étape, d'un diimine **9.9** protégé par des groupement Boc qui peuvent être facilement déprotégés en conditions acide. Une autre route envisagée (Figure 9.3b) serait, à partir du 2,2'-(1-4-phénylène)diacétonitrile **9.10** commercialement disponible effectuer une réduction pour obtenir le diamine. Les groupements

bromes en para peuvent être rajoutés avant ou après la réduction. Mon collègue Guillaume Roland a pu réaliser quelques expériences préliminaires et a réussi à synthétiser le précurseur **9.11** avec un rendement de 63 %.

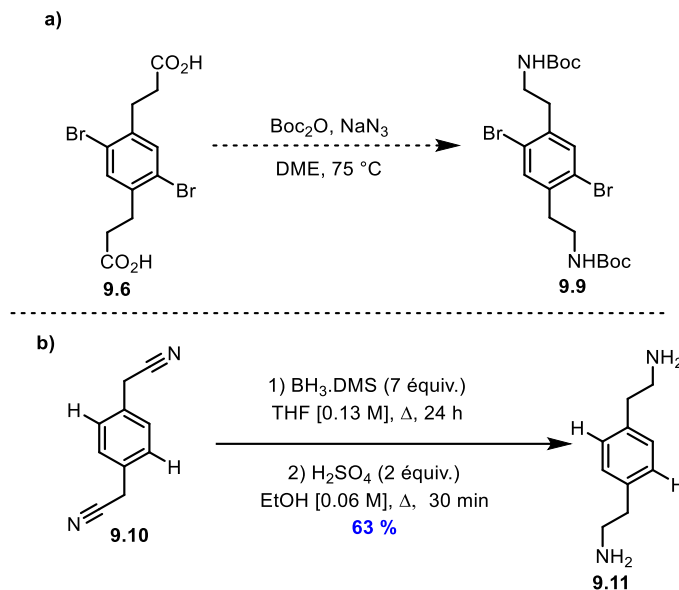


Figure 9.3 : a) synthèse de Curtius envisagée pour l'obtention de diamine protégée, b) synthèse du diamine **9.11**

9.3 Résolution cinétique dynamique chimioenzymatique d'alcool secondaire via une photocatalyse à base de complexe de cuivre(I)

9.3.1 Conclusion

Le troisième projet de cette thèse portait sur le développement d'une résolution cinétique dynamique photo-et biocatalytique d'alcools secondaires. Le criblage d'une librairie de 48 complexes de cuivre a permis d'identifier le photocatalyseur $[\text{Cu}(\text{dtbbpy})(\text{DPEPhos})]\text{BF}_4$ efficace pour la racémisation d'alcools via un processus de HAT (Schéma 9.2a). D'après ce criblage, il a été possible de déterminer que les phosphines avec un grand angle de morsure (tel que le ligand DPEPhos) renforcent la géométrie tétraédrique des états fondamental et excité ce qui améliore les propriétés émissives du complexe. Les optimisations effectuées ont permis de déterminer que

le disulfide $(\text{Ph}_3\text{SiS})_2$ en présence du DABCO sont les conditions optimales de racémisation (jusqu'à 90 % de racémisation de l'alcool **9.9**). Une optimisation de la DKR a permis d'obtenir jusqu'à plus 71 % de l'ester **9.11**. Une étendue de la réaction a été effectuée sur vingt substrats pour donner dans l'ensemble des esters hautement énantiométriques.

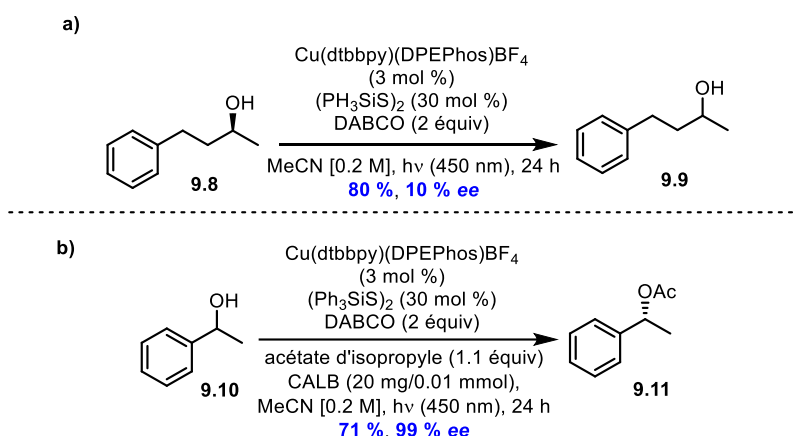


Schéma 9.2 : a) Racémisation d'alcool secondaire par voie photocatalytique, b) DKR photo-et biocatalytique développé pour l'obtention d'esters hautement énantiométriques

9.3.2 Perspectives

Le processus de DKR développé précédemment n'est que l'application ou la preuve de concept que les photocatalyseurs de cuivre(I) sont aptes à catalyser la formation des espèces qui pourraient engendrer des processus de HAT. Une des perspectives intéressantes à explorer pour la suite de ce projet pourrait être, l'alkylation en α de l'hétéroatome de composés aliphatiques. En 2021 Rovis a publié une méthode de fonctionnalisation en α de trialkyleamine.³ Un résultat préliminaire a été effectué et la double alkylation de produit **9.12** en présence d'un complexe de cuivre et du disulfide $(\text{Ph}_3\text{SiS})_2$ a fourni le produit **9.14** avec un rendement de 19 %. C'est un résultat encourageant qui laisse place à de nombreuses optimisations. La sélectivité du site d'alkylation pourrait être obtenue en faisant varier les conditions réactionnelles.

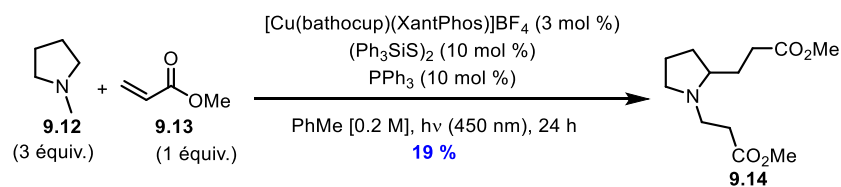


Schéma 9.3 : Fonctionnalisation direct en α de trialkyleamine via un processus HAT en présence de complexes de cuivre

L'élucidation des modes d'action et la toxicité des substances médicamenteuses sont des éléments essentiels dans le développement des médicaments. Généralement pour ce type de procédé, les carbone isotopes ¹³C et ¹⁴C sont très utilisés comme marqueurs mais sont dispendieux. MacMillan a récemment publié l'incorporation des isotopes d'hydrogène, deutérium et tritium (2H,D et 3H, T) sur des liaisons C-H des substances pharmaceutique.⁴ Les auteurs utilisent un système photocatalytique à base d'iridium pour effectuer un processus de HAT en présence d'eau deutérée. Il serait intéressant d'appliquer notre système photocatalytique précédemment développé pour l'incorporation de deutérium. Simplement dans les mêmes conditions de racémisation optimisé, l'ajout d'eau deutérée pourrait permettre l'incorporation de deutérium (Figure 9.4).

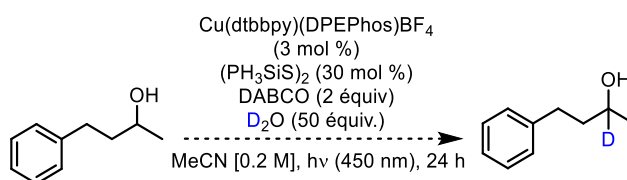


Figure 9.4 : Incorporation de deutérium via un procédé HAT avec un complexe de cuivre

9.4 Références bibliographiques

1. Devaraj, N. K.; Finn, M. G., *Chem. Rev.* **2021**, *121* (12), 6697-6698.
2. Lebel, H.; Leogane, O., *Org. Lett.* **2006**, *8* (25), 5717-5720.
3. Shen, Y.; Funez-Ardoiz, I.; Schoenebeck, F.; Rovis, T., *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143* (45), 18952-18959.
4. Loh, Y. Y.; Nagao, K.; Hoover, A. J.; Hesk, D.; Rivera, N. R.; Colletti, S. L.; Davies, I. W.; MacMillan, D. W. C., *Science* **2017**, *358* (6367), 1182-1187.

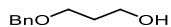
Annexe 1 – Supporting information of Chapter 4

A1.1 - General

All reactions that were carried out under anhydrous conditions were performed under an inert argon or nitrogen atmosphere in glassware that had previously been dried overnight at 120 °C or had been flame dried and cooled under a stream of argon or nitrogen. All chemical products were obtained from Sigma-Aldrich Chemical Company or Alfa Aesar and were reagent quality. Technical solvents were obtained from VWR International Co. Anhydrous solvents (CH_2Cl_2 , Et_2O , THF, DMF, toluene, and n-hexane) were dried and deoxygenated using a GlassContour system (Irvine, CA). Synthesis and characterization of all copper-based catalysts, including the optimized catalyst $\text{Cu}(\text{tmp})(\text{BINAP})\text{BF}_4$, has been previously reported.¹ Isolated yields reflect the mass obtained following flash column silica gel chromatography. Organic compounds were purified using the method reported by W. C. Still² and using silica gel obtained from Silicycle Chemical division (40-63 nm; 230-240 mesh). Analytical thin-layer chromatography (TLC) was performed on glass-backed silica gel 60 coated with a fluorescence indicator (Silicycle Chemical division, 0.25 mm, F254.). Visualization of TLC plate was performed by UV (254 nm), KMnO_4 or p-anisaldehyde stains. All mixed solvent eluents are reported as v/v solutions. Concentration refers to removal of volatiles at low pressure on a rotary evaporator. All reported compounds were homogeneous by thin layer chromatography (TLC) and by ^1H NMR spectroscopy. NMR spectra were taken in deuterated CDCl_3 using Bruker AV-300 and AV-400 instruments unless otherwise noted. Signals due to the solvent served as the internal standard (CHCl_3 : δ 7.27 for ^1H , δ 77.0 for ^{13}C). The acquisition parameters are shown on all spectra. The ^1H NMR chemical shifts and coupling constants were determined assuming first-order behavior. Multiplicity is indicated by one or more of the following: s (singlet), d (doublet), t (triplet), q (quartet), m (multiplet), br (broad); the list of couplings constants (J) corresponds to the order of the multiplicity assignment. High resolution mass spectroscopy (HRMS) was done by the Centre régional de spectrométrie de masse at the Département de Chimie, Université de Montréal using an Agilent LC-MSD TOF system using ESI mode of ionization unless otherwise noted.

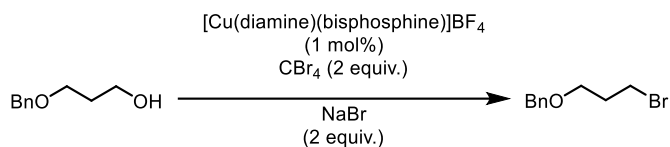
A1.2 - Experimental procedures and characterization data

Procedure for alcohol substrate 4.1:



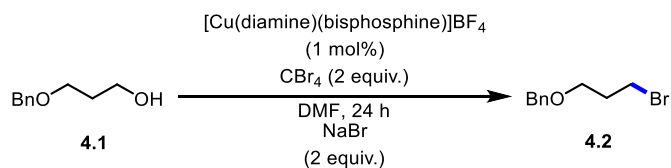
3-(Benzyloxy)propan-1-ol: The Bn-protected alcohol **1** was prepared using a procedure reported by Glimore et al. NMR data was in accordance with what was previously reported.³

General procedure for screening of copper catalysts with alcohol 4.1:



A open oven-dried reaction vial was charged with a stir bar was added copper catalyst (0.002 mmol, 0.01 equiv), the alcohol (33 mg, 0.20 mmol, 1.0 equiv), carbon tetrabromide (67 mg, 0.4 mmol, 2.0 equiv) and sodium bromide (41 mg, 0.40 mmol, 2.0 equiv). The flask vial was capped, purged with a stream of nitrogen and dry DMF (1.5 mL) was added via syringe. The reaction mixture was stirred under LEDs for 24 h. The mixture was poured into a separatory funnel containing Et₂O (10 mL) and H₂O (10 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with Et₂O (2 × 10 mL). The combined organic layers were washed with sat. Na₂S₂O₃ solution and brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated in vacuo. The residue was purified by chromatography (100 % hexanes) to afford the desired product as a colorless oil. NMR data was in accordance with what was previously reported.⁴

Table A1.1 : Tabular data for the catalytic Appel reaction



- In absence of catalyst, 380 nm: 0% yield of 2
- In absence of catalyst, 450 nm: 0% yield of 2

		Yield (%)			
	<i>none</i>	DPEPhos	Xantphos	dppf	BINAP
phen	1	64	89	12	45
dmp	1	0	78	13	18
tmp	1	74	68	13	99
dmbp	-	44	97	13	78
dtbbp	-	22	78	21	87
batho	1	13	10	15	20
dq	5	0	0	13	22
pytri	-	0	67	21	68
quintri	-	64	70	13	54
iquintri	-	80	70	10	87

Batch reaction:

All photocatalysis batch reactions were performed in 5-dram vials that were placed in the center of an aluminum cylinder in which the interior was lined with a light-emitting diode (LED) strip connected to a power source. LED strips were purchased from Creative Lightings (<https://www.creativelightings.com/>). No temperature regulation of the reactions was necessary.

Blue LED strips: <http://www.creativelightings.com/Sapphire-Blue-LED-Flex-Strips-12vdc-WP-300-Metr-p/cl-frs5050wpdd-5m-12v-bl.htm> ;

Purple LED strips: <http://www.creativelightings.com/Purple-UV-LED-Flex-Strips-12vdc-WP-300-Meter-p/cl-frs5050wpdd-5m-12v-uv.htm>.

General procedure for the Appel reaction in batch:

To an open oven-dried reaction vial charged with a stir bar, copper catalyst (2 mg, 0.002 mmol, 0.01 equiv), the alcohol (0.20 mmol, 1.0 equiv), carbon tetrabromide (131.6 mg, 0.4 mmol, 2.0 equiv) and sodium bromide (41 mg, 0.40 mmol, 2.0 equiv) was added. The flask vial was capped, purged with a stream of nitrogen and dry DMF (1.5 mL) was added via syringe. The reaction mixture was stirred under purple LEDs (394 nm) for 24 h. The vessel was opened and the mixture was poured into a separatory funnel containing Et₂O (10 mL) and H₂O (10 mL). The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with Et₂O (2 × 10 mL). The combined organic layers were washed with sat. Na₂S₂O₃ solution, brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by chromatography (100 % hexanes).

Procedure for the synthesis of anhydride: To an open oven-dried reaction vial charged with a stir bar was added copper catalyst (2 mg, 0.002 mmol, 0.01 equiv), the *p*-anisic acid (31 mg, 0.20 mmol, 1.0 equiv), carbon tetrabromide (68 mg, 0.2 mmol, 1.0 equiv) and 2,6-lutidine (0.45 μL, 0.40 mmol, 2.0 equiv). The vial was capped, purged with a stream of nitrogen and dry DMF (1.5 mL) was added via syringe. The reaction mixture was stirred under purple LEDs (394 nm) for 12

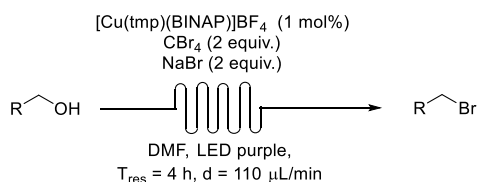
h. The mixture was poured into a separatory funnel containing Et₂O (10 mL) and H₂O (10 mL). The layers were separated and the aqueous layer was extracted with Et₂O (2 × 10 mL). The combined organic layers were washed with saturated NaHCO₃, H₂O, brine sat. Na₂S₂O₃ solution, brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo* and concentrated in vacuo to afford the desired anhydride.

For flow reaction:

LED strips were purchased from Creative Lightings (<https://www.creativelightings.com/>). No temperature regulation of the reactions was necessary



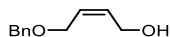
General procedure for the Appel reaction in continuous flow:



To a 2 mL loop was loaded a solution with copper catalyst (0.002 mmol, 0.01 equiv), the alcohol (0.20 mmol, 1.0 equiv), carbon tetrabromide (131,6 mg, 0.4 mmol, 2.0 equiv) and sodium bromide (41 mg, 0.40 mmol, 2.0 equiv) and 2 mL of dry DMF. The solution was pumped with a Syrris pump through two reactors of PFA tubing wound around purple LED strips for a total residence time of four hours and a flow rate 110 μ L/min. The eluted reaction mixture was poured into a separatory funnel containing Et₂O (10 mL) and H₂O (10 mL). The layers were separated, and the aqueous

layer was extracted with Et₂O (2 × 10 mL). The combined organic layers were washed with sat. Na₂S₂O₃ solution, brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by chromatography to afford the desired product.

Characterization of alcohol substrates:

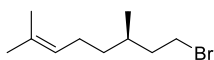


(Z)-4-(Benzyloxy)but-2-en-1-ol: NaH (60% in mineral oil, 135.6 g, 5.65 mmol, 1equiv.) was added very slowly to a solution of cis-2-butene-1,4-diol (1 g, 11.3 mmol, 2equiv.) in THF (30 mL) at 0 °C. The resulting mixture was stirred at room temperature for 30 min and then benzyl bromide (0.69 mL, 5.65 mmol, 1equiv.) was added. The reaction mixture stirred for 12 h at room temperature. The reaction was quenched with NH₄Cl. The aqueous phase was extracted three times with EtOAc and the combined organic phases were dried over Na₂SO₄. After removal of solvent under reduced pressure the residue was purified by silica gel column chromatography (Hexane/AcOEt = 95/5 ~ 90/10) to give a yellow oil (313.6 mg, 32 %) NMR data was in accordance with what was previously reported.⁵

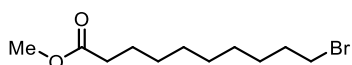
Characterization of bromides:



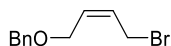
8-Bromo-2,6-dimethyloct-2-ene: Following the general procedure in flow, citronellol (31 mg, 0.20 mmol, 1 equiv.), carbon tetrabromide (131.6 mg, 0.4 mmol, 2.0 equiv) sodium bromide (41 mg, 0.40 mmol, 2.0 equiv) was dissolved in 2 mL of dry DMF. The crude reaction mixture was purified by chromatography (100 % Hexanes) to afford the desired product as a yellow oil (36 mg, 83 %). NMR data was in accordance with what was previously reported.⁶



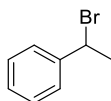
8-Bromo-2,6-dimethyloct-2-ene: Following the general procedure in flow, citronellol (31 mg, 0.20 mmol, 1 equiv.), carbon tetrabromide (131.6 mg, 0.4 mmol, 2.0 equiv) sodium bromide (41 mg, 0.40 mmol, 2.0 equiv) was dissolved in 2 mL of dry DMF. The crude reaction mixture was purified by chromatography (100 % Hexanes) to afford the desired product as a yellow oil (36 mg, 83 %). NMR data was in accordance with what was previously reported.⁷



Methyl 10-bromodecanoate: Following the general procedure in flow, methyl 10-hydroxydecanoate (40.5 mg, 0.20 mmol, 1 equiv.), carbon tetrabromide (131.6 mg, 0.4 mmol, 2.0 equiv) sodium bromide (41 mg, 0.40 mmol, 2.0 equiv) was dissolved in 2 mL of dry DMF. The crude product was purified by chromatography (100 % Hexanes) to afford the desired product as a yellow oil (46 mg, 85 %). NMR data was in accordance with what was previously reported.⁸

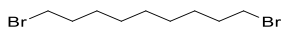


(Z)-(((4-Bromobut-2-en-1-yl)oxy)methyl)benzene: Following the general procedure in flow, (Z)-4-(benzyloxy)but-2-en-1-ol (35.6 mg, 0.20 mmol, 1 equiv.), carbon tetrabromide (131,6 mg, 0.4 mmol, 2.0 equiv) and sodium bromide (41 mg, 0.40 mmol, 2.0 equiv) was dissolved in 2 mL of dry DMF. The crude reaction mixture was purified by chromatography (100 % Hexanes) to afford the desired product as a yellow oil (27 mg, 86 %). NMR data was in accordance with what was previously reported.⁴

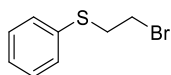


(1-Bromoethyl)benzene: Following the general procedure in flow, 1-phenyl-ethanol (24 μ L, 0.20 mmol, 1 equiv.), carbon tetrabromide (131,6 mg, 0.4 mmol, 2.0 equiv) and sodium bromide (41 mg, 0.40 mmol, 2.0 equiv) was dissolved in 2 mL of dry DMF. The crude reaction mixture was

purified by chromatography (100 % Hexanes) to afford the desired product as a yellow oil (27 mg, 86 %). NMR data was in accordance with what was previously reported.⁹

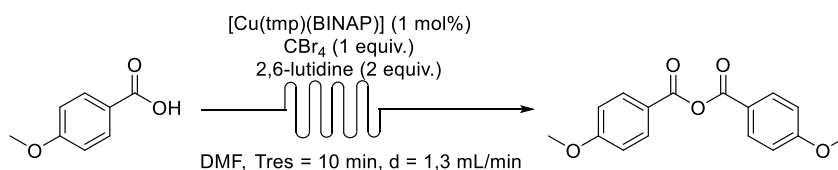


1,9-Dibromononane: Following the general procedure in batch, 1,9-nonanediol (38.4 μ L, 0.20 mmol, 1 equiv.), carbon tetrabromide (131.6 mg, 0.4 mmol, 2.0 equiv) and sodium bromide (41 mg, 0.40 mmol, 2.0 equiv) were dissolved in 2 mL of dry DMF. The crude reaction mixture was purified by chromatography (100 % Hexanes) to afford the desired product as a yellow oil (57 mg, 99 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 3.41 (t, J = 6.9 Hz, 4H), 1.89-1.82 (m, 4H), 1.47-1.40 (m, 4H), 1.34-1.28 (m, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ = 34.13, 32.91, 29.36, 28.77, 28.24.



(2-Bromoethyl)(phenyl)sulfane: Following the general procedure in batch, 2-(phenylthio)ethan-1-ol (30.8 mg, 0.20 mmol, 1 equiv.), carbon tetrabromide (131.6 mg, 0.4 mmol, 2.0 equiv) and sodium bromide (41 mg, 0.40 mmol, 2.0 equiv) was dissolved in 2 mL of dry DMF. The crude reaction mixture was purified by chromatography (100 % Hexanes) to afford the desired product as a yellow oil (43 mg, 99 %). NMR data was in accordance with what was previously reported.¹⁰

Synthesis of anhydride 4.11:



A 2 mL loop was loaded with a solution with copper catalyst (0.002 mmol, 0.01 equiv), the *p*-anisic acid (31 mg, 0.20 mmol, 1.0 equiv), carbon tetrabromide (68 mg, 0.1 mmol, 1.0 equiv) and 2,6-lutidine (0.45 μ L, 0.40 mmol, 2.0 equiv) in 2 mL of dry DMF. The solution was pumped through a Syrris pump with a residence time of 20 minutes and a flow rate of 1.3 mL/min. The mixture was poured into a separatory funnel containing Et₂O (10 mL) and H₂O (10 mL). The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with Et₂O (2 \times 10 mL). The combined organic layers were washed with sat. Na₂S₂O₃ solution, brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated *in*

vacuo. Anhydride was obtained as a yellow solid (54 mg, 90 %). NMR data was in accordance with what was previously reported.⁴

A1.3 - References

1. Minozzi, C.; Caron, A.; Grenier-Petel, J.-C.; Santandrea, J.; Collins, S. K., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57* (19), 5477-5481.
2. Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A., *J. Org. Chem.* **1978**, *43* (14), 2923-2925.
3. Plutschack, M. B.; Seeberger, P. H.; Gilmore, K., *Org. Lett.* **2017**, *19* (1), 30-33.
4. Dai, C.; Narayanam, J. M. R.; Stephenson, C. R. J., *Nat. Chem.* **2011**, *3* (2), 140-145.
5. Fujiu, M.; Negishi, K.; Guang, J.; Williard, P. G.; Kuroki, S.; Mikami, K., *Dalton Trans.* **2015**, *44* (45), 19464-19468.
6. Schroeder, B. C.; Kurosawa, T.; Fu, T.; Chiu, Y. C.; Mun, J.; Wang, G. J. N.; Gu, X.; Shaw, L.; Kneller, J. W.; Kreouzis, T., *Advanced Functional Materials* **2017**, *27* (34), 1701973.
7. Flachsbarth, B.; Fritzsche, M.; Weldon, P. J.; Schulz, S., *Chem. Biodivers.* **2009**, *6* (1), 1-37.
8. Barclay, T. G.; Constantopoulos, K.; Zhang, W.; Fujiki, M.; Matisons, J. G., *Langmuir* **2012**, *28* (40), 14172-14179.
9. Li, Z.; Ebule, R.; Kostyo, J.; Hammond, G. B.; Xu, B., *Chem. Eur. J.* **2017**, *23* (52), 12739-12743.
10. Su, T.; Xie, S.; Wei, H.; Yan, J.; Huang, L.; Li, X., *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21* (18), 5830-5840.

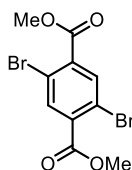
Annexe 2 – Supporting information of Chapter 6

A2.1 General

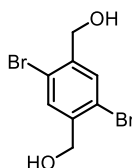
All reactions that were carried out under anhydrous conditions were performed under an inert argon or nitrogen atmosphere in glassware that had previously been dried overnight at 120 °C or had been flame dried and cooled under a stream of argon or nitrogen. All chemical products were obtained from Millipore-Sigma, Alfa Aesar, or Oakwood Chemicals and were reagent quality. The DMAP chiral were synthesized according to the reported literature.¹ Anhydrous solvents (CH₂Cl₂, Et₂O, THF, DMF, PhMe, and *n*-hexane) were dried and deoxygenated using a GlassContour system (Irvine, CA). Isolated yields reflect the mass obtained following flash column silica gel chromatography. Organic compounds were purified using the method reported by W. C. Still² and using silica gel obtained from Silicycle Chemical division (40-63 nm; 230-240 mesh). Analytical thin-layer chromatography (TLC) was performed on glass-backed silica gel 60 coated with a fluorescence indicator (Silicycle Chemical division, 0.25 mm, F254.). Visualization of TLC plates was performed by UV (254 nm), KMnO₄, *p*-anisaldehyde, or bromo cresol stains. All mixed solvent eluents are reported as *v/v* solutions. Concentration refers to removal of volatiles at low pressure on a rotary evaporator. All reported compounds were homogeneous by thin layer chromatography (TLC) and by ¹H NMR spectroscopy. NMR spectra were taken in deuterated CDCl₃ using Bruker AV-300, AV-400 and AV-500 instruments unless otherwise noted. Signals due to the solvent served as the internal standard (CHCl₃: δ 7.27 for ¹H, δ 77.0 for ¹³C). The ¹H NMR chemical shifts and coupling constants were determined assuming first-order behavior. Multiplicity is indicated by one or more of the following: s (singlet), d (doublet), t (triplet), q (quartet), m (multiplet), br (broad); the list of couplings constants (*J*) corresponds to the order of the multiplicity assignment. High-resolution mass spectroscopy (HRMS) was done by the Centre régional de spectrométrie de masse at the Département de Chimie, Université de Montréal using an Agilent LC-MSD TOF system using ESI mode of ionization unless otherwise noted. SFC analyses were done by the Centre régional de spectrométrie de masse at the Département de Chimie,

Université de Montréal from an Agilent 1260 Infinity Analytical SFC System coupled with an Agilent Single Quadrupole MS 6120

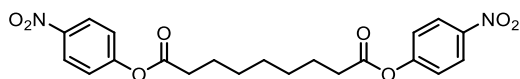
Synthesis of precursors:



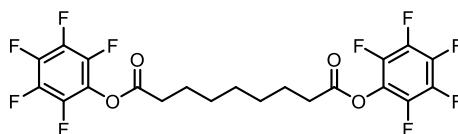
Dimethyl 2,5-dibromoterephthalate : To a solution of 2,5-dibromoterephthalic acid (5 g, 15.4 mmol, 1 equiv.) in MeOH (45 mL, 0.3 M) was added few drops of sulfuric acid. The mixture was stirred for 18 h at reflux. The mixture was quenched with a saturated solution of NaHCO₃ and extracted three times with EtOAc. The organic layers were combined and washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated to yield the pure product without further purification as a white solid (4.43 g, 82 %). Spectral data were in accordance with previous report.³ **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)**: δ 8.06 (s, 2H), 3.96 (s, 6H).



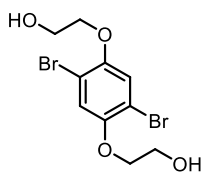
(2,5-Dibromo-1,4-phenylene)dimethanol: To a solution of dimethyl 2,5-dibromoterephthalate (500 mg, 1342 μmol, 1 equiv.) in dry and anhydrous diethylether (13 mL, 0.1 M) was added slowly at 0 °C DIBAL-H (8.52 mL of solution at 1 M in THF, 6 equiv.). The reaction mixture was stirred 18 h at room temperature and quenched with Rochelle salts and stirred another 30 min. Then HCl 1M was added to reach pH = 3. The aqueous phase was extracted three times with EtOAc. The organic layers were combined and dried with MgSO₄ and concentrated. The resulting material was purified by silica gel chromatography (30 % EtOAc to 70 % in hexanes) to give 364 mg (87 %) of a white solid. Spectral data were in accordance with previous report.⁴ **¹H NMR (400 MHz, MeOD)**: δ 7.70 (s, 2H), 4.62 (s, 4H)



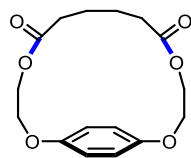
Bis(4-nitrophenyl) nonanedioate: Azelic acid (500 mg, 2.66 mmol, 1 equiv.) 4-nitrophenol (1.48 g, 10.6 mmol, 4 equiv.), EDC (764 mg, 3.98 mmol, 1.5 equiv.), HOBT (538 mg, 3.98 mmol, 1.5 equiv.) and DIPEA (515 mg, 3.98 mmol, 1.5 equiv.) were dissolved in DCM (18 mL, 0.2 M) in a round bottom flask with a stir bar at 0 °C. The reaction was then stirred at 25 °C for 16 h. Water was added to the reaction mixture and extracted 3 times with EtOAc. The organic layers were combined and dried with MgSO₄ and concentrated. The resulting material was purified by silica gel chromatography (20 % EtOAc in hexanes), to give 149 mg (13 %) of a yellow solid. Spectral data were in accordance with previous report.⁵ **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ 8.27 (d, *J* = 9.1 Hz, 4H), 7.27 (d, *J* = 8.8 Hz, 4H), 2.64 – 2.59 (m, 4H), 1.81 – 1.76 (m, 4H), 1.49 – 1.40 (m, 4H).



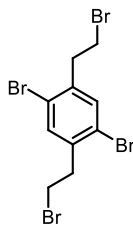
Bis(perfluorophenyl) nonanedioate: Azelic (1 g, 5.31 mmol, 1 equiv) ,pentafluorophenol (3.9 g, 21.3 mmol, 4 equiv.), DCC (2.74 g, 13.3 mmol, 2.5 equiv.) and DMAP (1.3 g, 10.6 mmol, 2 equiv.) were dissolved in DCM (35 mL, 0.1 M) in a round bottom flask with a stir bar at 0 °C. The reaction was then stirred at 25 °C for 16 h. The reaction was cooled down to -20 °C (freezer) and the urea by-product was filtered off, rinsing with DCM. Following purification by column chromatography (5 % ethyl acetate in hexanes), the desired product was obtained as a white solid 1 g (36 %). Spectral data were in accordance with previous report.⁶ **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ 2.67 (t, *J* = 7.4 Hz, 4H), 1.81 – 1.74 (m, 4H), 1.53 – 1.38 (m, 6H).



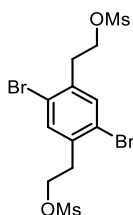
2,2'-((2,5-Dibromo-1,4-phenylene)bis(oxy))bis(ethan-1-ol): To a solution of 1,4-bis(2'-hydroxyethoxy)benzene (3.0 g, 15 mmol) in 2-butanone (30 mL, 0.5 M) was added *N*-bromosuccinimide (6.6 g, 36 mmol, 2.5 equiv) at 65 °C, and the mixture was stirred 18 h at 65 °C. The mixture was then poured into water (150 mL) and the resultant precipitates were washed in water for 2 h and was collected on a filter paper. The resultant solids were dissolved in a minimum of acetone. The solution was then poured into cold *n*-hexanes, and the precipitates were collected by filtration, concentrated to give white solids. Yield 3.54 g (67 %). Spectral data were in accordance with previous report. ⁷ **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ 7.15 (s, 2H), 4.13 – 4.06 (m, 4H), 4.00 – 3.93 (m, 4H).



2,5,12,15-Tetraoxa-1(1,4)-benzenacyclopentadecaphane-6,11-dione : To a solution of the corresponding diol 2-((4-(2-hydroxyethoxy)benzyl)oxy)ethan-1-ol (50 mg, 0.25 mmol, 1 equiv.) in PhMe (5 mM) was added the adipic acid (36.9 mg, 0.25 mmol, 1 equiv) and CALB. The reaction mixture was stirred for 24 h at 70 °C. The reaction mixture was evaporated under vacuum and purified by silica gel chromatography (15 % EtOAc in hexanes) to give 54.4 mg (70 %) of a white powder. **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 6.98 – 6.77 (m, 4H), 4.42 – 4.33 (m, 3H), 4.15 – 4.07 (m, 3H), 4.03 (t, *J* = 4.5 Hz, 1H), 3.99 – 3.85 (m, 1H), 2.46 – 2.22 (m, 4H), 1.93 – 1.49 (m, 4H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ = 173.3, 153.0, 117.2, 115.8, 69.8, 66.9, 66.7, 64.8, 62.9, 62.7, 61.6, 34.0, 33.8, 29.7, 24.7, 24.3. **HRMS (ESI)** *m/z* calculated for C₁₆H₂₀O₆ [M+H]⁺ 309.1332, found 309.1341.

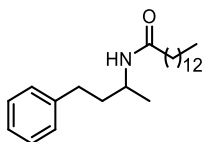


1,4-Dibromo-2,5-bis(2-bromoethyl)benzene : To an open oven-dried reaction vial charged with a stir bar was added copper catalyst (2 mg, 0.002 mmol, 0.01 equiv), the alcohol (0.20 mmol, 1.0 equiv), carbon tetrabromide (131.6 mg, 0.4 mmol, 2.0 equiv) and sodium bromide (41 mg, 0.40 mmol, 2.0 equiv). The flask vial was capped, purged with a stream of nitrogen and dry DMF (1.5 mL) was added via syringe. The reaction mixture was stirred under purple LEDs (394 nm) for 24 h. The vessel was opened and the mixture was poured into a separatory funnel containing Et₂O (10 mL) and H₂O (10 mL). The layers were separated, and the aqueous layer was extracted with Et₂O (2 × 10 mL). The combined organic layers were washed with sat. Na₂S₂O₃ solution, brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by chromatography (100 % Hexanes). Spectral data were in accordance with previous report.⁸ **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)**: δ = 7.46 (s, 2H), 3.57 (t, *J* = 7.4 Hz, 4H), 3.24 (t, *J* = 7.4 Hz, 4H).

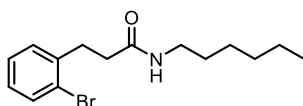


(2,5-Dibromo-1,4-phenylene)bis(ethane-2,1-diyl) dimethanesulfonate: To a solution of 2,2'-(2,5-dibromo-1,4-phenylene)bis(ethan-1-ol) (60 mg, 0.17 mmol, 1 equiv.) in dry DCM (2 mL, 0.1 M) was added triethylamine (45 mg, 0.44 mmol, 2.4 equiv.) the solution was stirred 10 min at room temperature and then was added methanesulfonyl chloride (50.9 mg, 0.44 mmol, 2.4 equiv.). The solution was stirred for 4 h and HCl [1 M] was added. The aqueous layers was extracted 3 times with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. The residue was purified by chromatography (5 EtOAc in Hexanes) to give an oil 87 mg (98 %). **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)**: δ = 7.49 (s, 1H), 4.42 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H), 3.15 (d, *J*

= 6.6 Hz, 2H), 2.95 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 136.7, 135.3, 123.4, 67.7, 37.5, 35.3. HRMS (ESI) m/z calculated for $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{Br}_2\text{O}_6\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ 497.8672, found 497.9088.



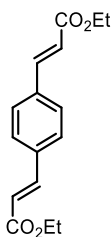
N-(4-phenylbutan-2-yl)propionamide: To a solution of 1-methyle-3-phenylpropylamine (200 mg, 1.34 mmol, 1 equiv.) in PhMe (13 mL, 0.1 M) was added myricic acid (306 mg, 1.34 mmol, 1 equiv.) and CALB (200 mg, 20 mg/0.01 mmol). The reaction was stirred at 70 °C for 18 h. The resulting mixture was evaporated. Following purification by column chromatography (5 to 20 % MeOH in DCM), the desired product was obtained as a white solid 59 mg (48 %). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.31 – 7.26 (m, 2H), 7.23 – 7.15 (m, 3H), 5.18 (s, 1H), 4.23 – 3.97 (m, 1H), 2.89 – 2.56 (m, 2H), 2.11 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.95 – 1.71 (m, 2H), 1.60 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 1.39 – 1.21 (m, 20H), 1.17 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.88 (t, J = 6.8 Hz, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 172.4, 141.8, 128.5, 128.3, 125.9, 45.0, 38.7, 37.1, 32.5, 31.9, 29.7, 29.7, 29.6, 29.5, 29.4, 29.4, 29.3, 25.9, 22.7, 21.2, 14.1. HRMS (ESI) m/z calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{41}\text{NO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 360.3260, found 360.3269.



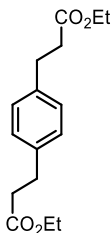
3-(2-Bromophenyl)-N-hexylpropanamide: To a solution of 1-methyle-3-phenylpropylamine (200 mg, 1.34 mmol, 1 equiv.) in PhMe (13 mL, 0.1 M) was added myricic acid (306 mg, 1.34 mmol, 1 equiv.) and CALB (200 mg, 20 mg/0.01 mmol). The reaction was stirred at 70 °C for 18 h. The resulting mixture was evaporated. Following purification by column chromatography (5 to 20 % MeOH in DCM), the desired product was obtained as a white solid 59 mg (48 %). ^1H NMR (400 MHz, DMSO): δ = 7.56 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.47 – 7.23 (m, 2H), 7.23 – 7.06 (m, 1H), 2.88 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 2.37 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 1.42 – 1.38 (m, 2H), 1.36 – 1.17 (m, 6H), 1.06 – 0.72 (m, 5H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ = 141.3, 132.8, 131.0, 130.9, 128.5, 128.3, 124.2, 35.9, 32.2, 31.5, 30.8,

30.9, 26.3, 22.5, 14.4. **HRMS (ESI)** m/z calculated for $C_{15}H_{22}BrNO$ $[M+H]^+$ 314.0934, found 314.0935.

1,1-Dibromo-3,13-dioxo-1(1,4)-benzenacyclotetradecaphane-4,12-dione:

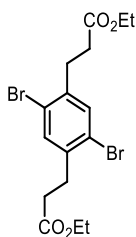


(2E,2'E)-Diethyl 3,3'-(1,4-Phenylene)diacrylate: Sodium hydride (5 g, 146 mmol, 4 equiv.) was carefully solubilized in THF (400 mL 85 mM) under N_2 atmosphere. Triethyl phosphonoacétate (21.3 g, 95 mmol, 2.6 equiv.) was added via syringe. The mixture was stir for 1 h at 0 °C. Then a solution of terephthalaldehyde (5g, 36.5 mmol, 1 equiv.) in 50 mL of THF was slowly added via syringe. The reaction mixture was then stir for 20 h and quenched with a aqueous solution of NH_4Cl and extracted 3 x with Et_2O . The organic layers were combined and washed with brine and dry over $MgSO_4$. Following purification by column chromatography (5 to 20 % ethyl acetate in hexanes), the desired product was obtained as a white solid 7.8 g (83 %). Spectral data were in accordance with previous report. ⁹ 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.67 (d, J = 16.0 Hz, 2H), 7.55 (s, 4H), 6.48 (d, J = 16.0 Hz, 2H), 4.28 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 1.35 (t, J = 7.1 Hz, 1H).

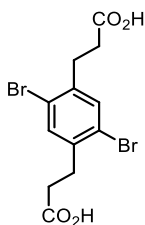


Diethyl 3,3'-(1,4-Phenylene)dipropionate : In a 500 mL flask under N_2 , (2E,2'E)-Diethyl 3,3'-(1,4-Phenylene)diacrylate (3.49 g, 12.7 mmol, 1 equiv.) was solubilized in anhydrous EtOH, 10 wt % palladium on carbon (850 mg, 8.02 mmol, 0.6 equiv.) was added and 1atm of H_2 bubble into the

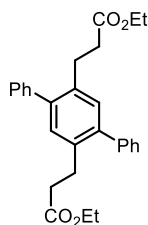
solution for 15 min. The reaction was then stirred for 45 minutes (or completion by TLC). After a purge of N₂ into the flask, the mixture was filtered on Celite® and concentrated to give the pure product as a white solid 3.21 g (91 %). Spectral data were in accordance with previous report.⁹ **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ 7.12 (s, 4H), 4.12 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 2.91 (dd, *J* = 8.5, 7.2 Hz, 4H), 2.60 (dd, *J* = 8.5, 7.2 Hz, 4H), 1.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H).



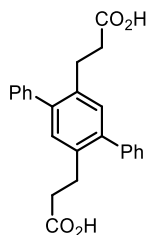
Diethyl 3,3'-(2,5-dibromo-1,4-phenylene)dipropionate : Diethyl 3,3'-(1,4-Phenylene)dipropionate (1 g, 3.78 mmol, 1 equiv.) was solubilized in anhydrous DCM under N₂. Iodine (19.2 mg, 0.06 mmol, 2 mol %) was added and bromine (2.42 g, 15.1 mmol, 4 equiv.) was slowly added via syringe. The mixture was stirred in the dark for 24 h. The mixture was carefully quenched with a saturated aqueous solution of Na₂S₂O₃ at 0 °C. The solution was extracted 3 x with EtOAc. The organic layers were washed with brine and dried over MgSO₄ and concentrated. Following purification by column chromatography (5 to 20 % ethyl acetate in hexanes), the desired product was obtained as a white solid 1.09 g (68 %). **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ 7.42 (s, 2H), 4.15 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 2.99 (t, *J* = 7.7 Hz, 4H), 2.61 (dd, *J* = 8.3, 7.2 Hz, 4H), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ = 172.3, 139.8, 134.2, 123.1, 60.6, 33.9, 30.7, 14.2. **HRMS (ESI)** *m/z* calculated for C₁₆H₂₀Br₂O₄ [M+H]⁺ 434.9801, found 434.9817.



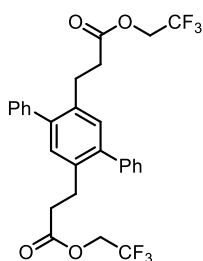
3,3'-(2,5-Dibromo-1,4-phenylene)dipropionic acid: Diethyl 3,3'-(2,5-dibromo-1,4-phenylene)dipropionate (536 mg, 1.23 mmol, 1 equiv.) was solubilized in a mixture of EtOH :H₂O (2.5:1) (9 mL 0.14 M). Sodium hydroxide (202 mg, 5.04 mmol, 4 equiv.) was added and the reaction mixture was stirred for 2 h at 45 °C. H₂O was added to the mixture and extracted 1 x with EtOAc. Aqueous phase was acidified with HCl (1 M) until pH= 3. The aqueous phase was then extracted 3 time with EtOAc, washed with brine dry over MgSO₄ and concentrated. The desired product was obtained without further purification as a white powder 400 mg (86 %). **¹H NMR (400 MHz, CD₃OD):** δ 7.53 (s, 2H), 2.98 (t, J = 7.7 Hz, 4H), 2.60 (dd, J = 8.2, 7.2 Hz, 4H). **¹³C NMR (100 MHz, (CD₃)₂SO):** δ = 173.9, 140.6, 134.2, 123.2, 34.4, 30.9. **HRMS (ESI)** m/z calculated for C₁₂H₁₂Br₂O₄ [M+HH₄]⁺ 397.9421, found 397.9429.



Diethyl 3,3'-(2,5-phenyl-1,4-phenylene)dipropionate: Diethyl 3,3'-(2,5-dibromo-1,4-phenylene)dipropionate (500 mg, 1.15 mmol, 1 equiv.), tetrakis(triphenylphosphine)palladium (66.2 mg, 0.057 mmol, 5 mol %), CsF (1.05 mg, 6.88 mmol, 6 equiv.) and phenylboronic acid (559 mg, 4.59 mmol, 4 equiv.) was added into a scealled tube under N₂ atmosphere. A mixture of EtOH: H₂O (1:1) (6.40 mL, 0.1 M) was added to the scealled tube. The reaction mixture was then stirred for 48 h at 100 °C. The mixture was quenched with H₂O and extracted with EtOAc x 3 times. The organics layers was combined and washed with brine, dried over MgSO₄. Following purification by column chromatography (5 to 10 % ethyl acetate in hexanes), the desired product was obtained as a white solid 431 mg (84 %). **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ 7.46 – 7.39 (m, 4H), 7.40 – 7.31 (m, 6H), 7.14 (s, 2H), 4.04 (q, J = 7.1 Hz, 4H), 3.06 – 2.87 (m, 4H), 2.66 – 2.33 (m, 4H), 1.16 (t, J = 7.2 Hz, 6H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 172.8, 141.2, 141.2, 135.8, 130.9, 129.1, 128.3, 127.1, 60.3, 35.4, 27.9, 14.144. **HRMS (ESI)** m/z calculated for C₂₈H₃₀O₄ [M+NH₄]⁺ 448.2482, found 448.2498.

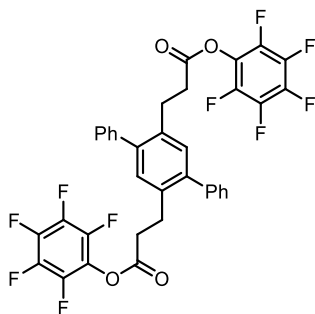


3,3'-(2,5-Diphenyl-1,4-phenylene)dipropionic acid: Diethyl 3,3'-(2,5-phenyl-1,4-phenylene)dipropionate (465 mg, 1.08 mmol, 1 equiv.) was solubilized in a mixture of EtOH :H₂O (2.5:1) (7 mL 0.14 M). Sodium hydroxide (177 mg, 4.43 mmol, 4 equiv.) was added and the reaction mixture was stirred for 2 h at 45 °C. H₂O was added to the mixture and extracted 1 x with EtOAc. Aqueous phase was acidified with HCl (1 M) until pH= 3. The aqueous phase was then extracted 3 times with EtOAc, washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated. The desired product was obtained without further purification as a white powder 400 mg (99 %). **¹H NMR (400 MHz, (CD₃)₂SO):** δ 7.51 – 7.42 (m, 4H), 7.43 – 7.33 (m, 6H), 7.13 (s, 2H), 2.79 (t, *J* = 7.9 Hz, 4H), 2.39 – 2.34 (m, 4H). **¹³C NMR (100 MHz, (CD₃)₂SO):** δ 174.1, 141.3, 141.0, 136.1, 130.9, 129.4, 128.8, 127.5, 35.1, 27.8. **HRMS (ESI) *m/z*** calculated for C₂₄H₂₂O₄ [M+Na]⁺ 397.1410, found 397.1418.



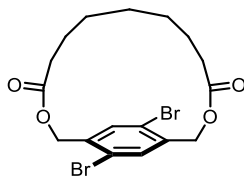
Bis(2,2,2-trifluoroethyl) 3,3'-(2,5-diphenyl-1,4-phenylene)dipropionate: 3,3'-(2,5-diphenyl-1,4-phenylene)dipropionic acid (261 mg, 0.7 mmol, 1 equiv), trifluoroethanol (279 mg, 2.79 mmol, 4 equiv.), DCC (441 mg, 2.09 mmol, 3 equiv.) and DMAP (85.2 mg, 0.6 mmol, 1 equiv.) were dissolved in DCM (7 mL, 0.1 M) in a round bottom flask with a stir bar at 0 °C. The reaction was then stirred at 25 °C for 16 h. The reaction was cooled down to -20 °C (freezer) and the urea by-product was

filtered off, rinsing with DCM. Following purification by column chromatography (5 % ethyl acetate in hexanes), the desired product was obtained as a white solid 335 mg (89 %). **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ 7.47 – 7.42 (m, 4H), 7.41 – 7.32 (m, 6H), 7.14 (s, 2H), 4.36 (q, *J* = 8.5 Hz, 4H), 3.03 – 2.95 (m, 4H), 2.61 – 2.47 (m, 4H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 171.1, 141.3, 140.9, 135.3, 131.0, 129.0, 128.4, 127.3, 124.3, 121.5, 60.22 (q, *J* = 36.6 Hz), 34.5, 27.7. **HRMS (ESI)** *m/z* calculated for C₂₈H₂₄F₆O₄ [M+NH₄]⁺ 556.1917, found 556.1938.



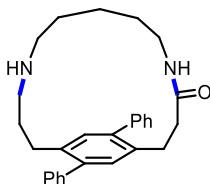
Bis(perfluorophenyl) 3,3'-(2,5-phenyl-1,4-phenylene)dipropionate: 3,3'-(2,5-diphenyl-1,4-phenylene)dipropionic acid (296 mg, 0.79 mmol, 1 equiv), pentafluoroethanol (581 mg, 3.16 mmol, 4 equiv.), DCC (489 mg, 2.37 mmol, 3 equiv.) and DMAP (96.4 g, 0.79 mmol, 1 equiv.) were dissolved in DCM (8 mL, 0.1 M) in a round bottom flask with a stir bar at 0 °C. The reaction was then stirred at 25 °C for 16 h. The reaction was cooled down to -20 °C (freezer) and the urea by-product was filtered off, rinsing with DCM. Following purification by column chromatography (5 % ethyl acetate in hexanes), the desired product was obtained as a white solid 259 mg (49 %). **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ 7.52 – 7.42 (m, 4H), 7.44 – 7.33 (m, 6H), 7.22 (s, 2H), 3.10 (dd, *J* = 8.6, 7.1 Hz, 4H), 2.78 (dd, *J* = 8.6, 7.1 Hz, 4H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 168.6, 141.5, 140.7, 135.1, 131.1, 129.0, 128.5, 127.4, 34.0, 27.8. **HRMS (ESI)** *m/z* calculated for C₃₆H₂₀F₂O₄ [M+NH₄]⁺ 724.1540, found 724.1537.

Synthesis of macrocycles:

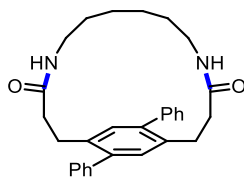


General procedure for racemic macrocyclisation:

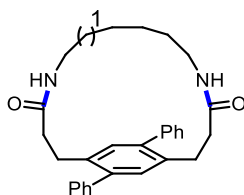
To a solution of the corresponding ester (1 equiv.) in PhMe (5 mM) was added the amine (1 equiv) and the reaction mixture was stirred for 24 h at 90 °C. The crude reaction mixture was concentrated and following purification by column chromatography (10 % MeOH in DCM).



1²,1⁵-Diphenyl-5,11-diaza-1(1,4)-benzenacyclotetradecaphane-4,12-dione: Following general procedure for racemic macrocyclisation, Bis(perfluorophenyl) 3,3'-(2,5-phenyl-1,4-phenylene)dipropionate (59.7 mg, 0.085 mmol, 1 equiv.), cadaverine (8.63 mg, 0.085 mmol, 1 equiv.) were dissolve in PhMe (0.5 M). The crude reaction mixture was concentrated and following purification by column chromatography (10 % MeOH in DCM) to afford the desired product as a white solid 8 mg (21 %). **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ 7.52 – 7.43 (m, 4H), 7.43 – 7.32 (m, 6H), 7.27 (s, 2H), 5.05 (bs, 2H), 3.44 – 3.34 (m, 2H), 3.17 (ddd, *J* = 15.1, 9.8, 3.4 Hz, 2H), 2.97 – 2.82 (m, 4H), 2.54 (ddd, *J* = 15.1, 9.8, 3.7 Hz, 2H), 2.25 – 2.16 (m, 2H), 0.94 – 0.80 (m, 6H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 171.7, 141.2, 140.8, 135.1, 131.3, 129.1, 129.1, 128.6, 127.4, 39.2, 36.1, 29.7, 29.4, 28.0, 24.0. **HRMS (ESI)** *m/z* calculated for C₂₉H₃₂N₂O₂ [M+H]⁺ 441.2537, found 441.2532.



1²,1⁵-Diphenyl-5,12-diaza-1(1,4)-benzenacyclopentadecaphane-4,13-dione : Following general procedure for racemic macrocyclisation, Bis(perfluorophenyl) 3,3'-(2,5-phenyl-1,4-phenylene)dipropionate (36.9 mg, 0.052 mmol, 1 equiv.), hexdiamine (6.07 mg, 0.052 mmol, 1 equiv.) were dissolve in PhMe (0.5 M). The crude reaction mixture was concentrated and following purification by column chromatography (10 % MeOH in DCM) to afford the desired product as a white solid 8.31 mg (35 %). **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)**: δ 7.49 – 7.41 (m, 4H), 7.40 – 7.33 (m, 6H), 7.23 (s, 2H), 5.15 (bs, 2H), 3.46 – 3.27 (m, 2H), 3.16 (ddd, *J* = 15.1, 8.6, 3.5 Hz, 2H), 2.98 – 2.87 (m, 4H), 2.44 (ddd, *J* = 14.9, 8.6, 3.5 Hz, 2H), 2.07 (ddd, *J* = 14.9, 9.5, 3.4 Hz, 2H), 1.45 – 1.27 (m, 4H), 1.18 – 0.93 (m, 4H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 171.7, 141.2, 141.0, 135.0, 131.7, 129.0, 128.5, 127.2, 38.4, 35.5, 28.9, 28.5, 25.5. **HRMS (ESI)** *m/z* calculated for C₃₀H₃₄N₂O₂ [M+H]⁺ 455.2693, found 455.2692.

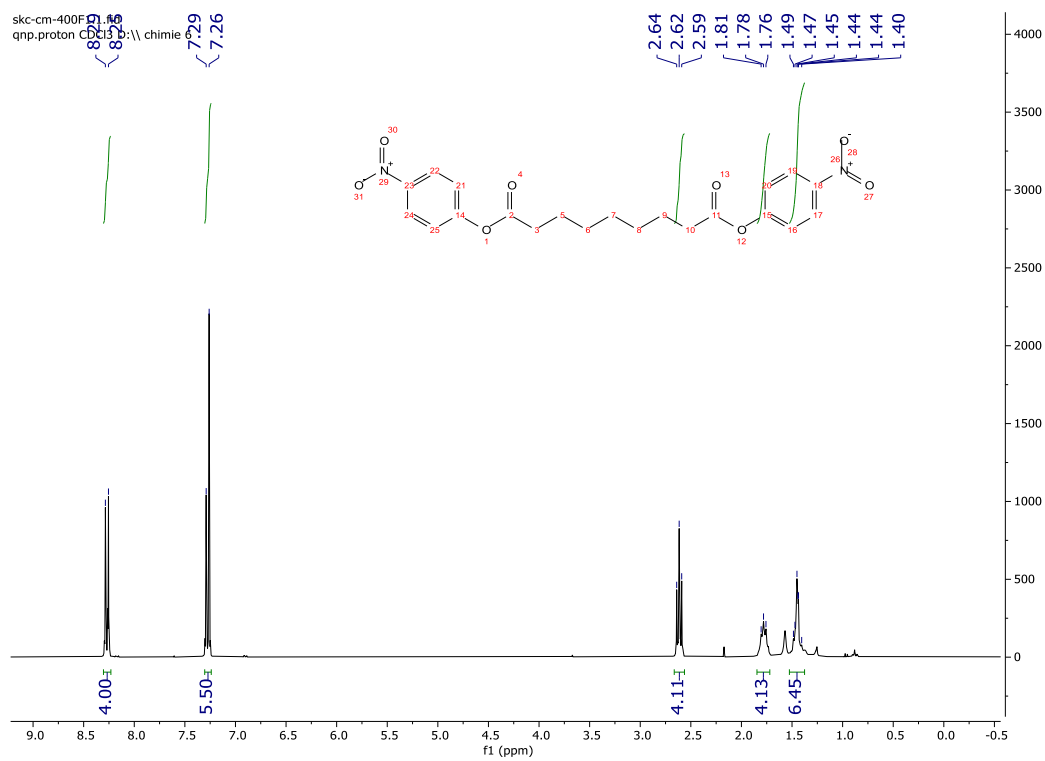


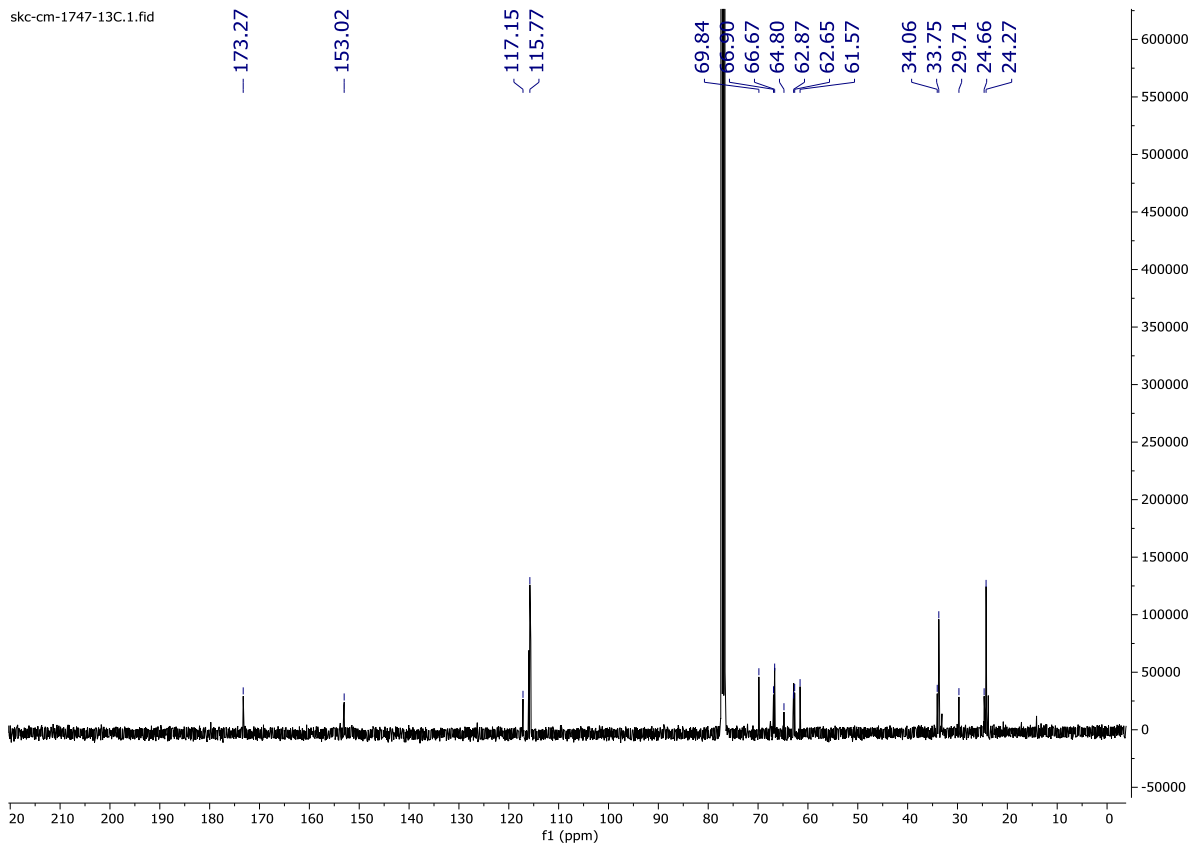
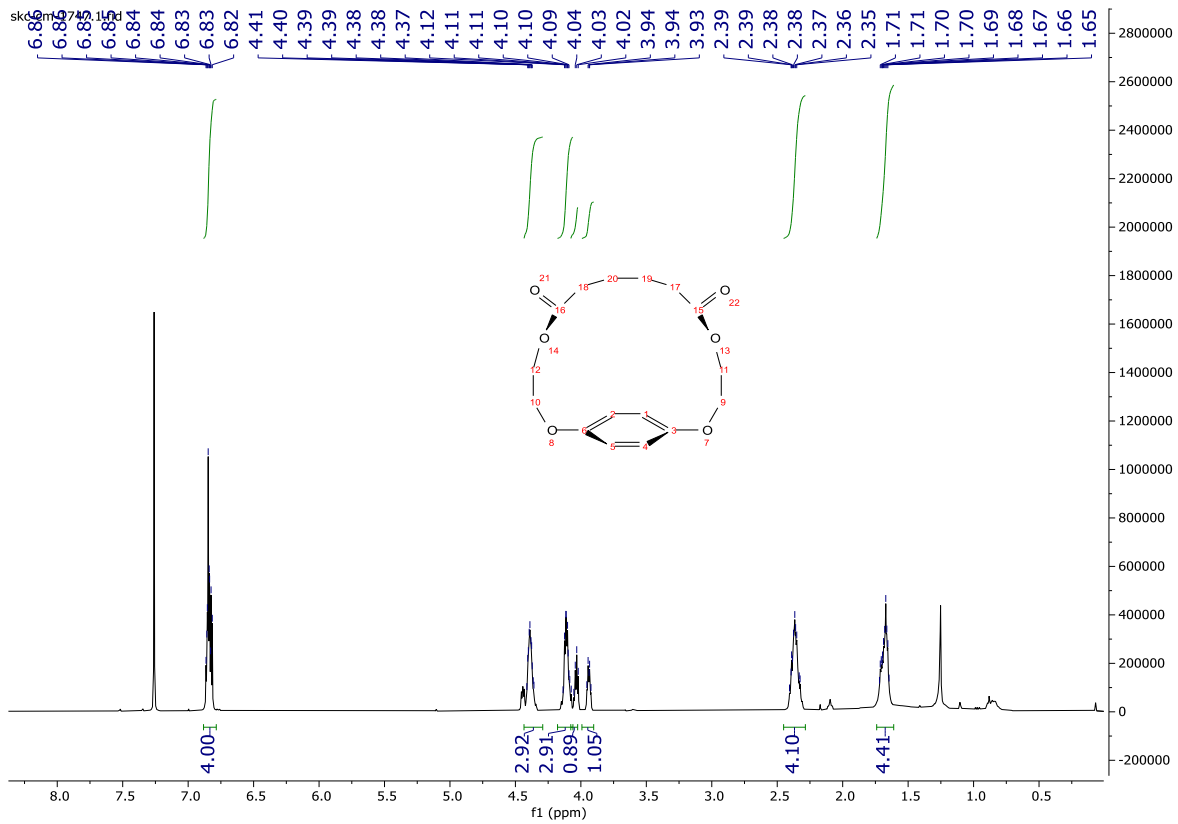
1²,1⁵-Diphenyl-5,13-diaza-1(1,4)-benzenacyclohexadecaphane-4,14-dione: Following general procedure for racemic macrocyclisation, Bis(perfluorophenyl) 3,3'-(2,5-phenyl-1,4-phenylene)dipropionate (59.7 mg, 0.085 mmol, 1 equiv.), heptdiamine (11 mg, 0.085 mmol, 1 equiv.) were dissolve in PhMe (0.5 M). The crude reaction mixture was concentrated and following purification by column chromatography (10 % MeOH in DCM) to afford the desired product as a white solid 15 mg (38 %). **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)**: δ 7.48 – 7.42 (m, 4H), 7.40 – 7.33 (m, 6H), 7.25 (s, 2H), 5.13 (bs, 2H), 3.24 – 3.11 (m, 4H), 3.08 – 2.99 (m, 2H), 2.55 (ddd, *J* = 14.2, 10.6, 3.1 Hz, 2H), 2.29 (ddd, *J* = 15.5, 8.3, 3.2 Hz, 2H), 1.34 – 1.25 (m, 6H), 1.11 – 1.00 (m, 4H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ 171.8, 141.3, 135.0, 130.5, 129.2, 128.4, 127.2, 38.7, 35.4, 30.6, 29.8, 29.7, 28.9, 27.8, 25.6, 23.2. **HRMS (ESI)** *m/z* calculated for C₃₁H₃₆N₂O₂ [M+H]⁺ 469.2849, found 469.2853.

General procedure for enzymatic macrocyclisation:

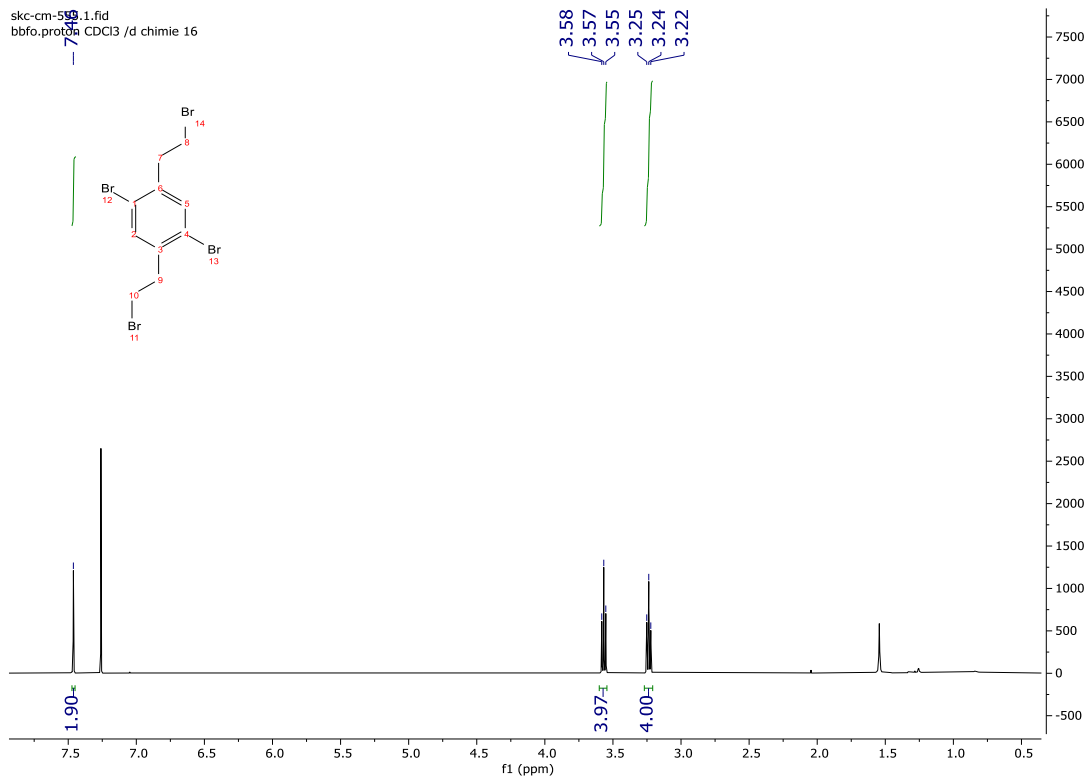
To a solution of the corresponding carboxylic acid or ester (1 equiv.) in PhMe (5 mM) was added the amine (1 equiv) and CALB. The reaction mixture was stirred for 24 h at 70 °C. The crude was concentrated and analyzed by NMR.

NMR DATA FOR NEW COMPOUNDS

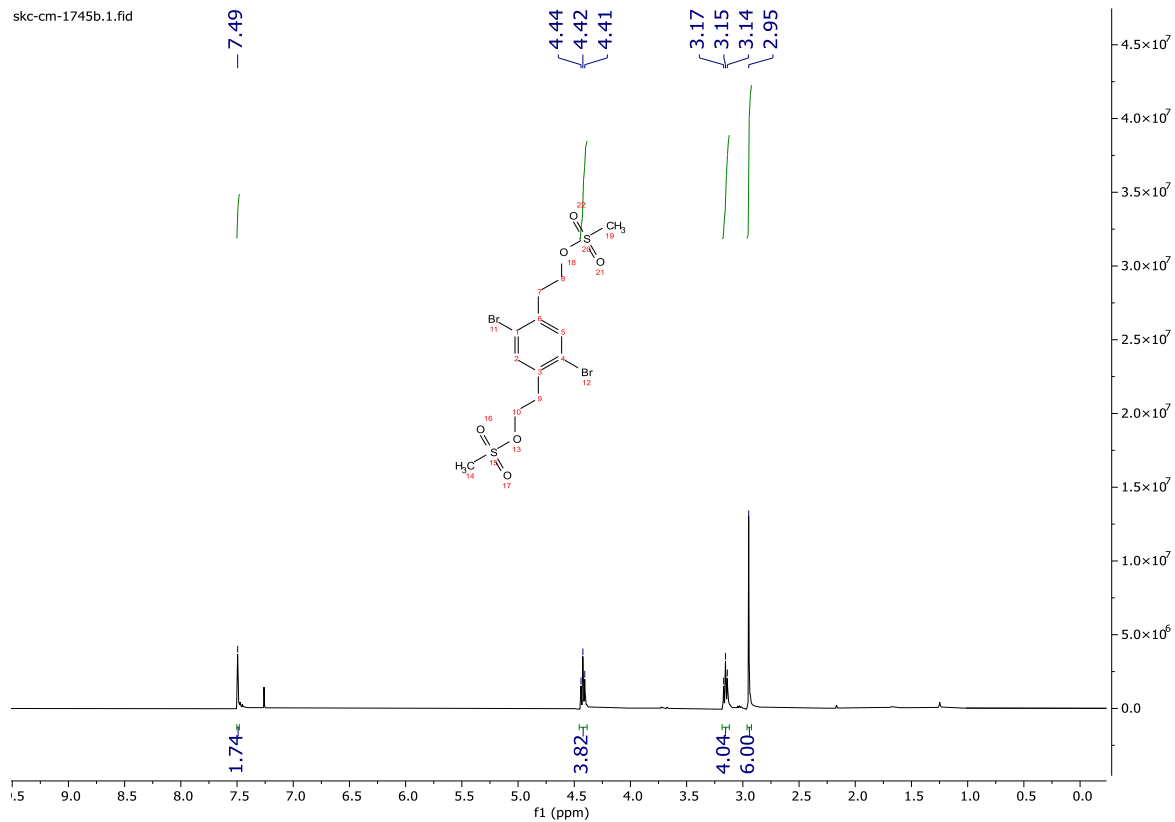




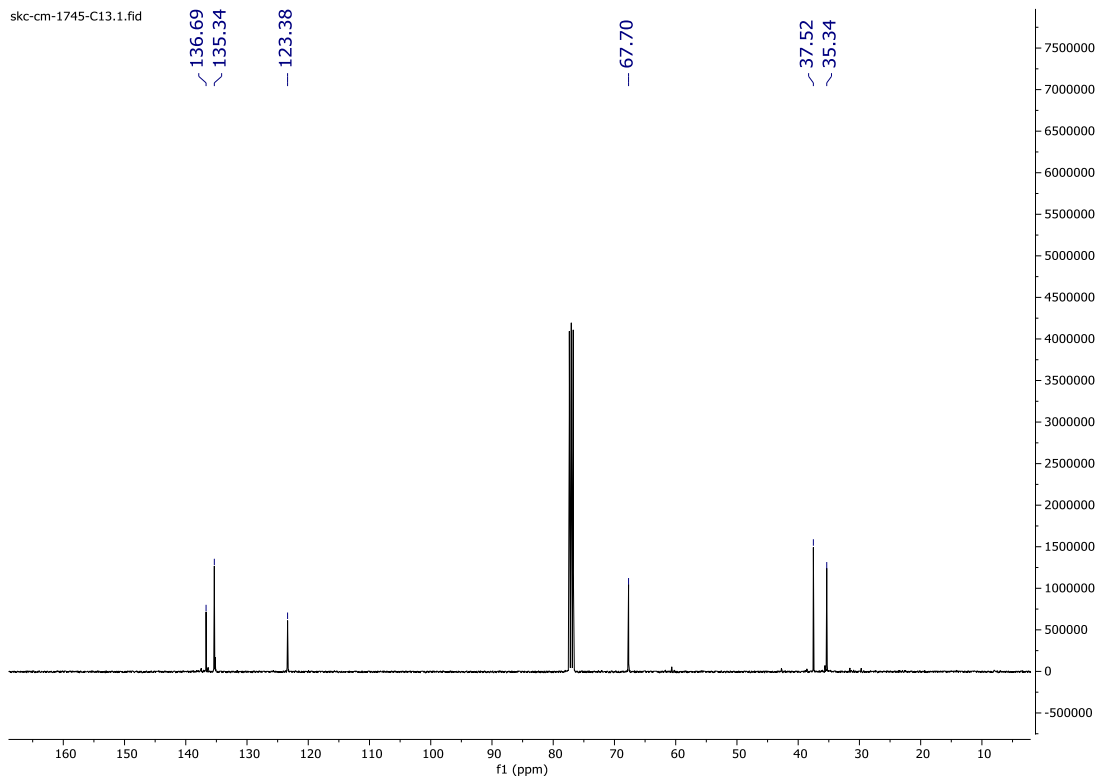
skc-cm-599.1.fid
bbfo.proton CDCl3 /d chimie 16

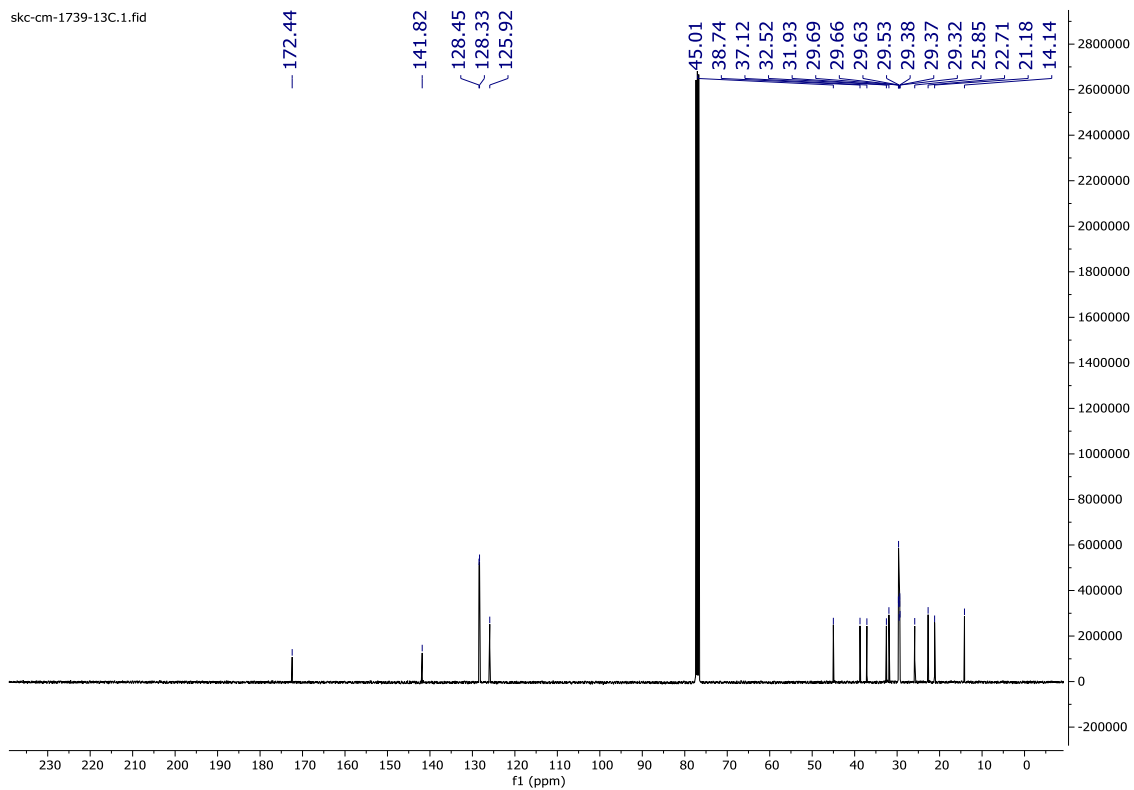
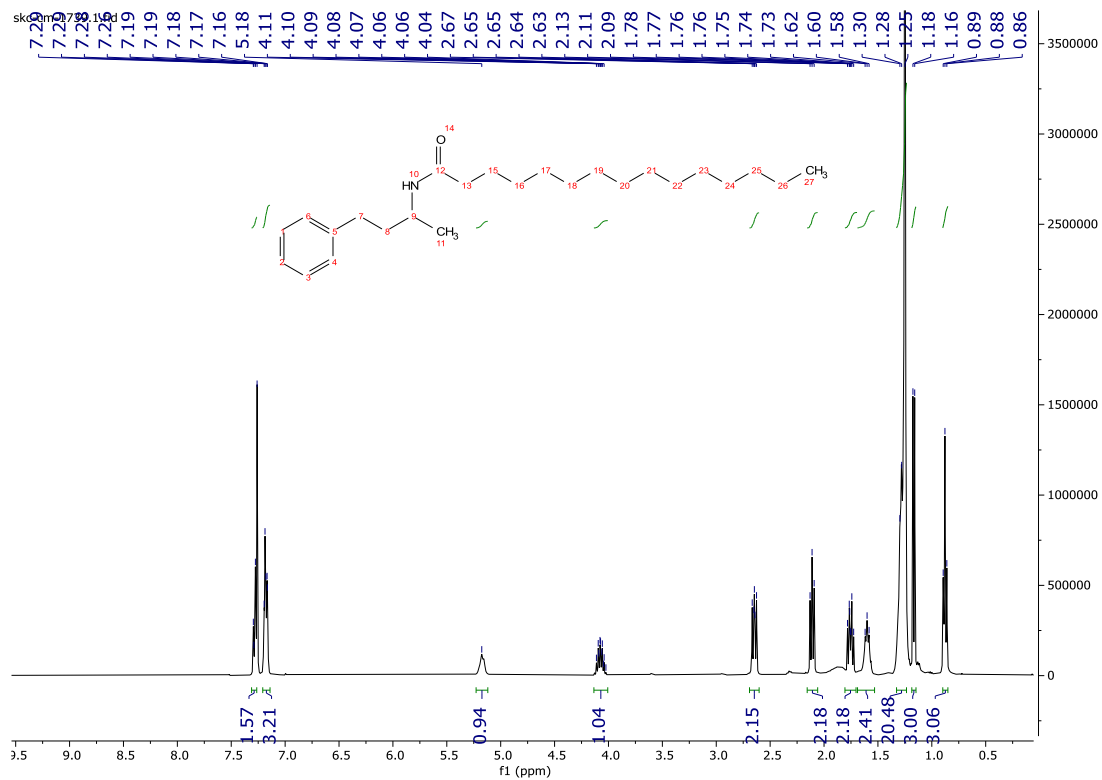


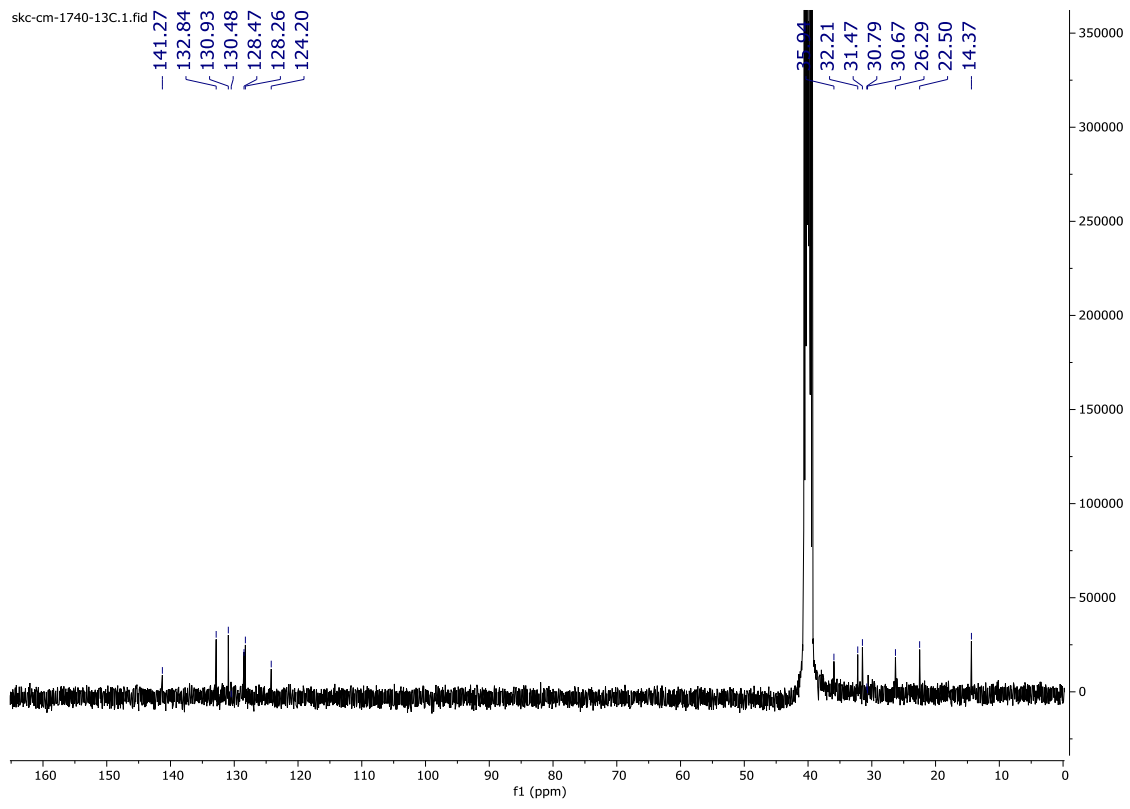
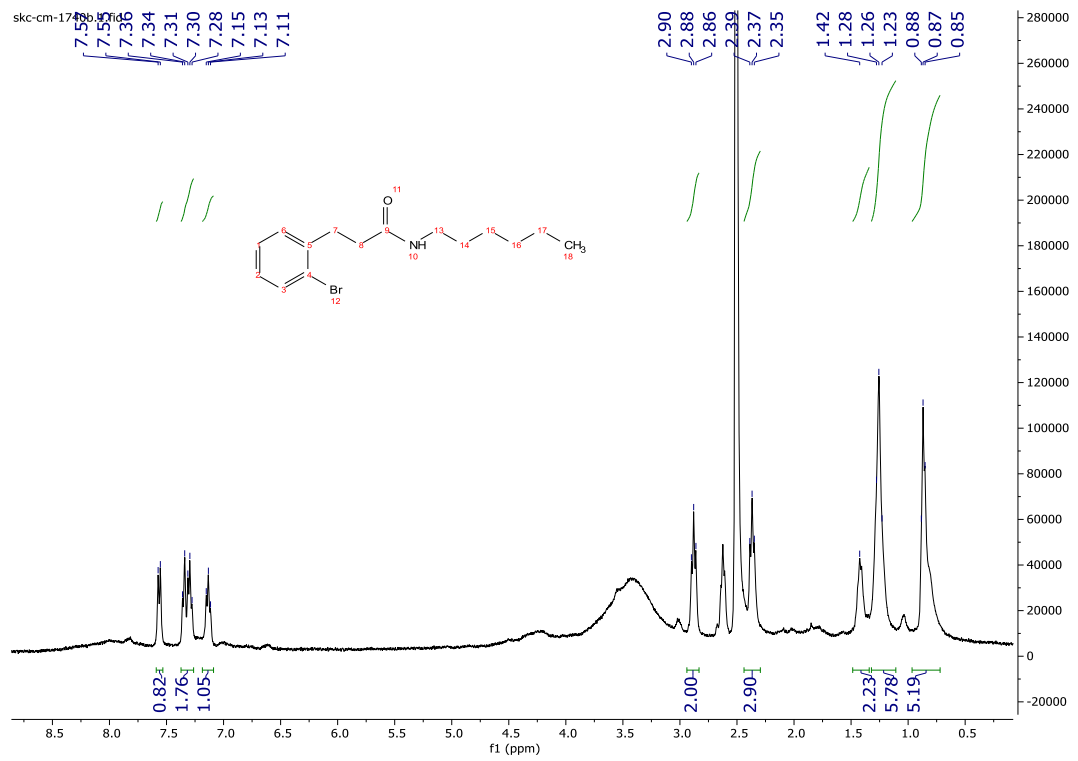
skc-cm-1745b.1.fid

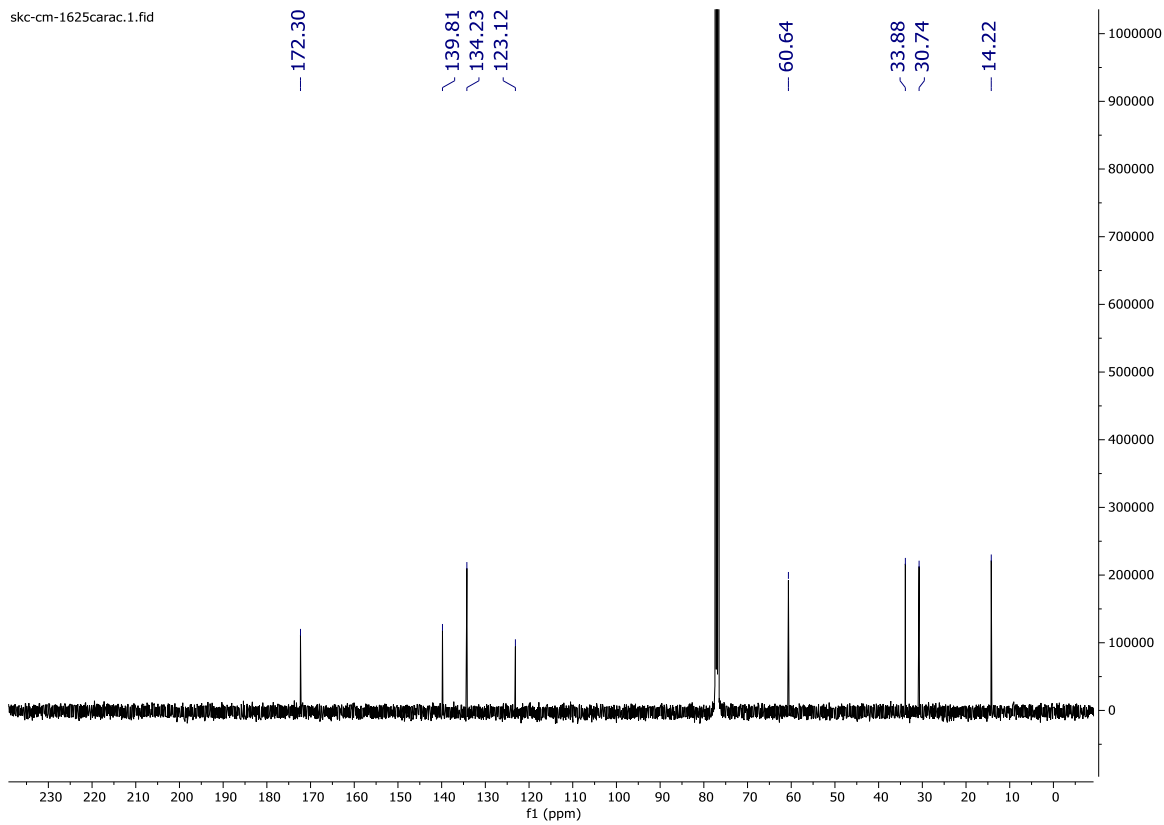
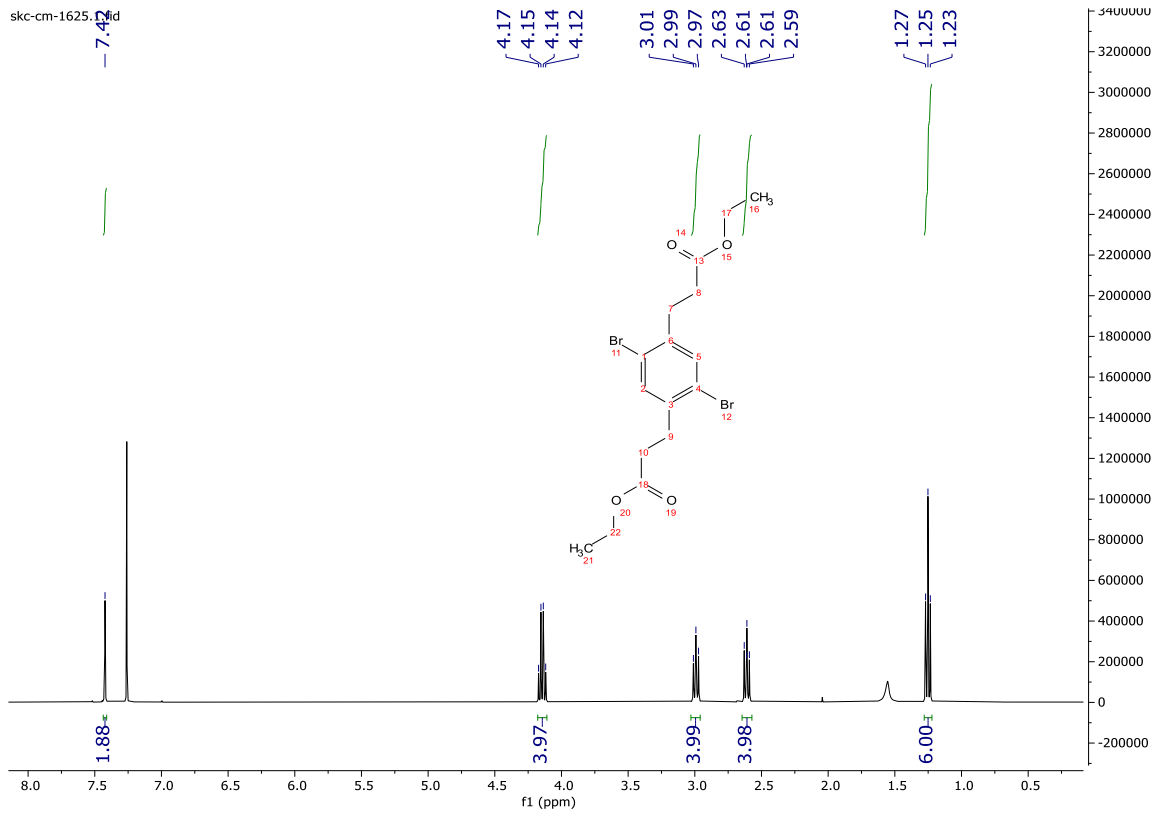


skc-cm-1745-C13.1.fid

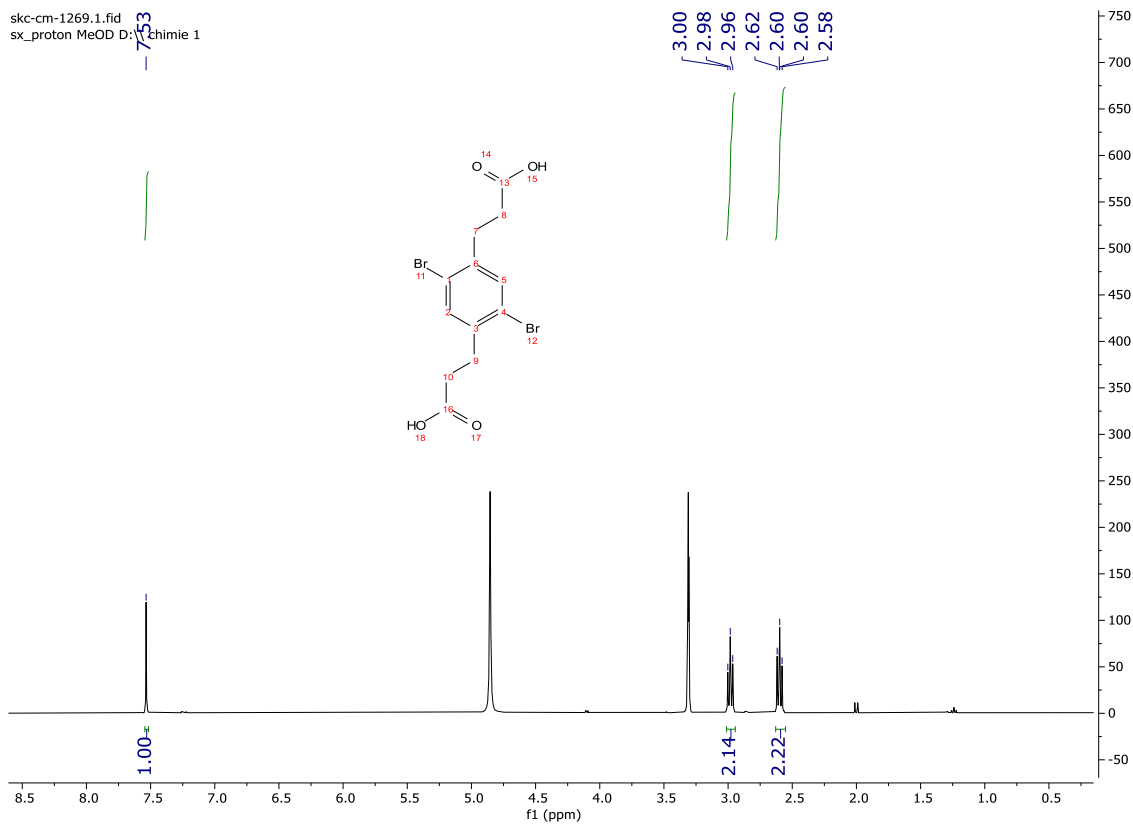




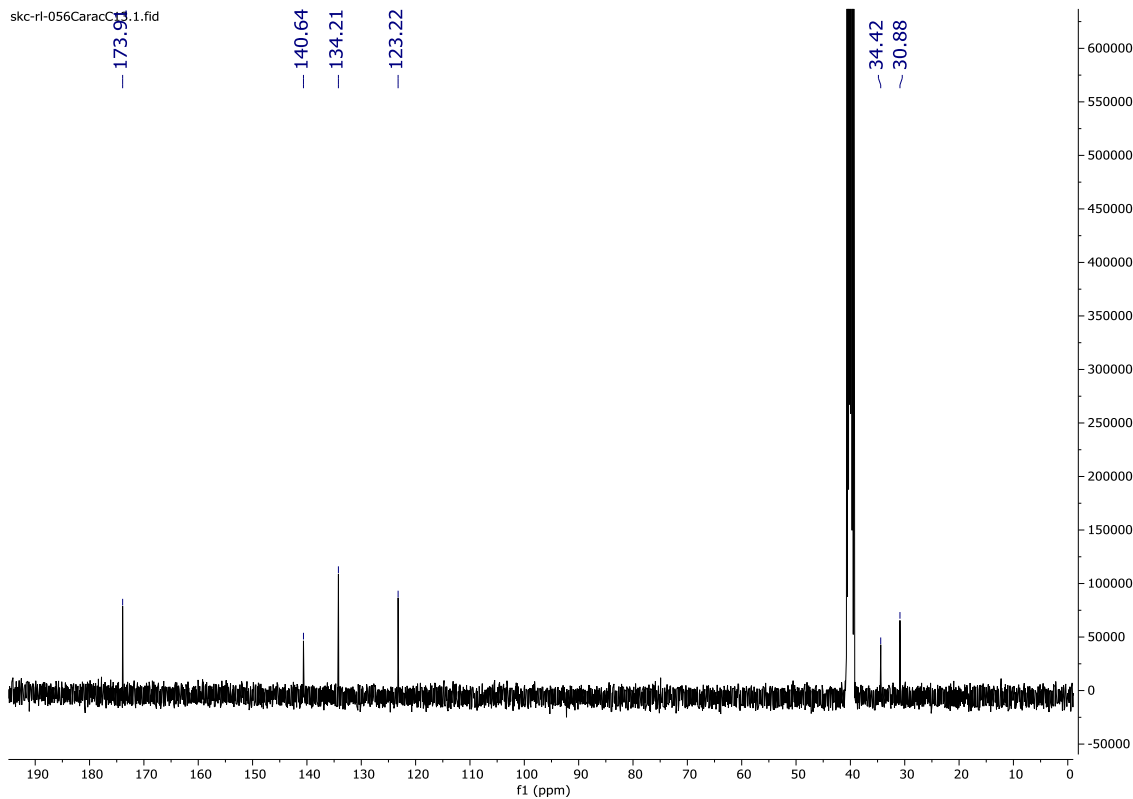


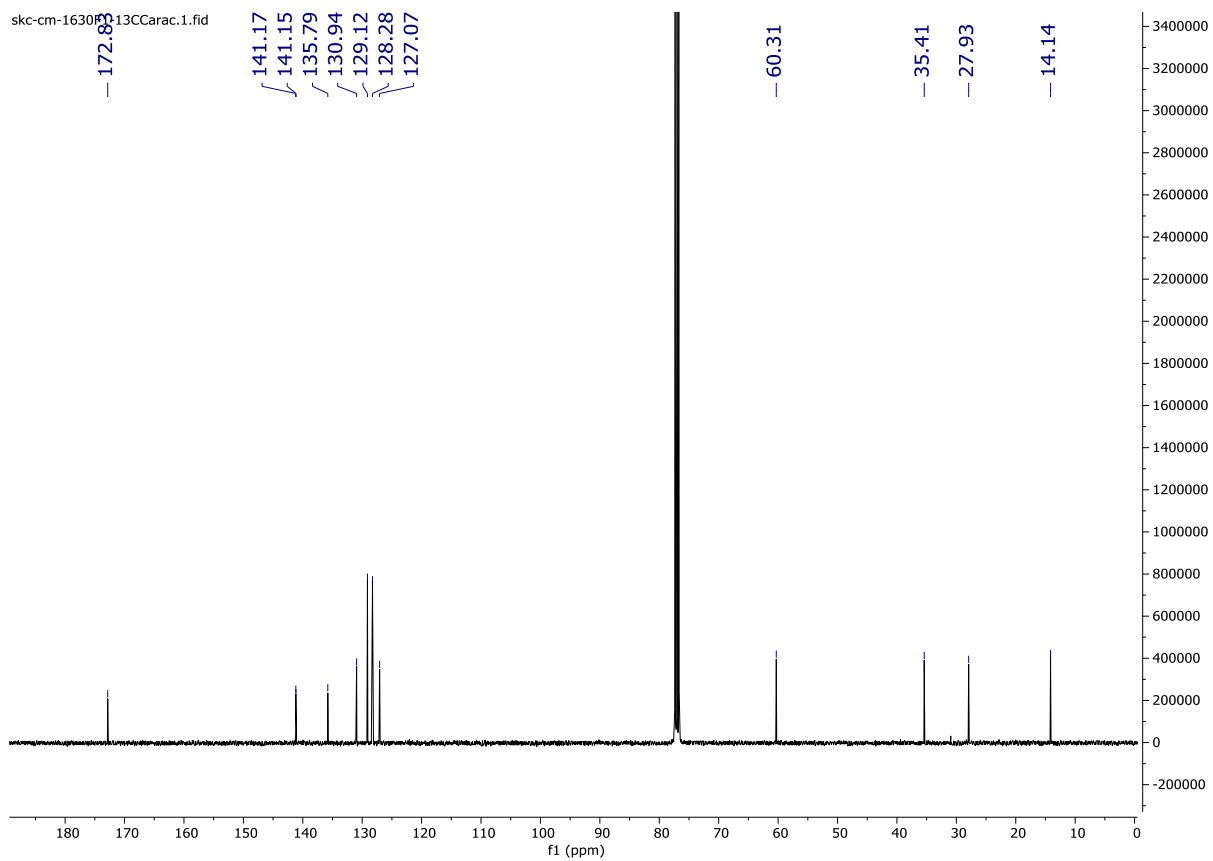
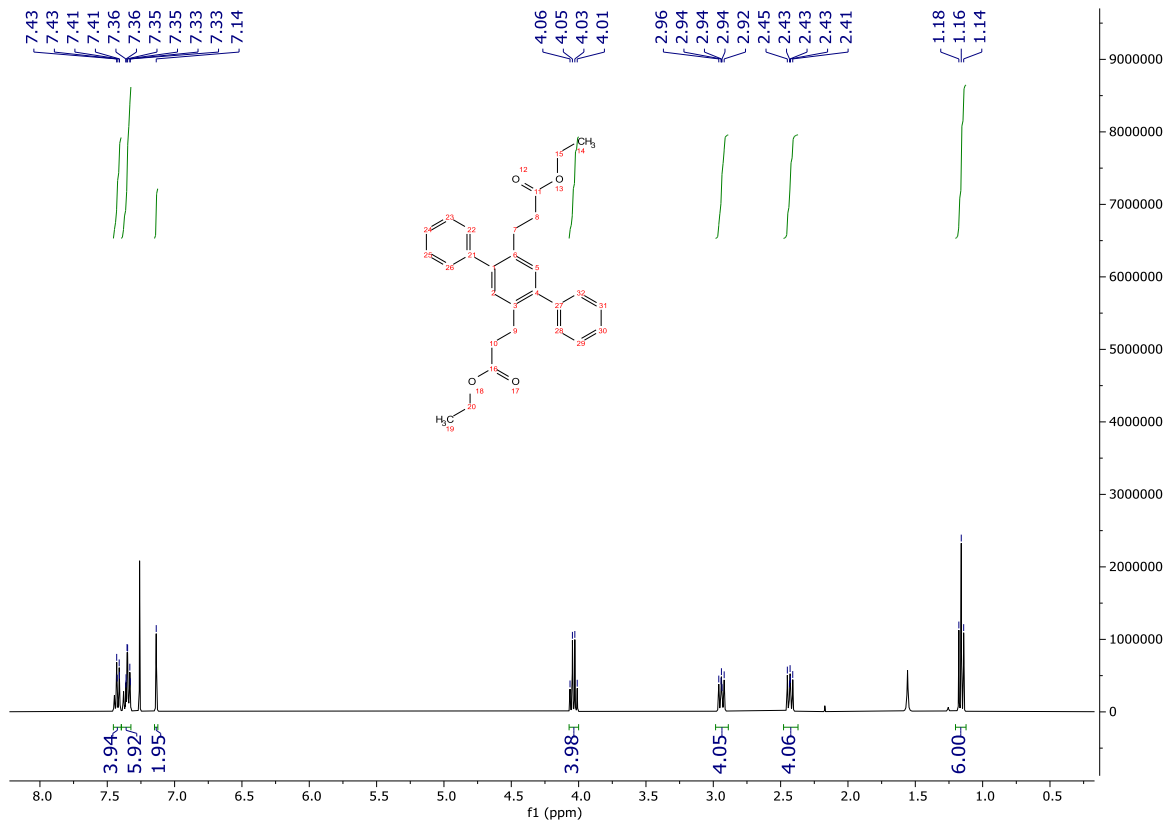


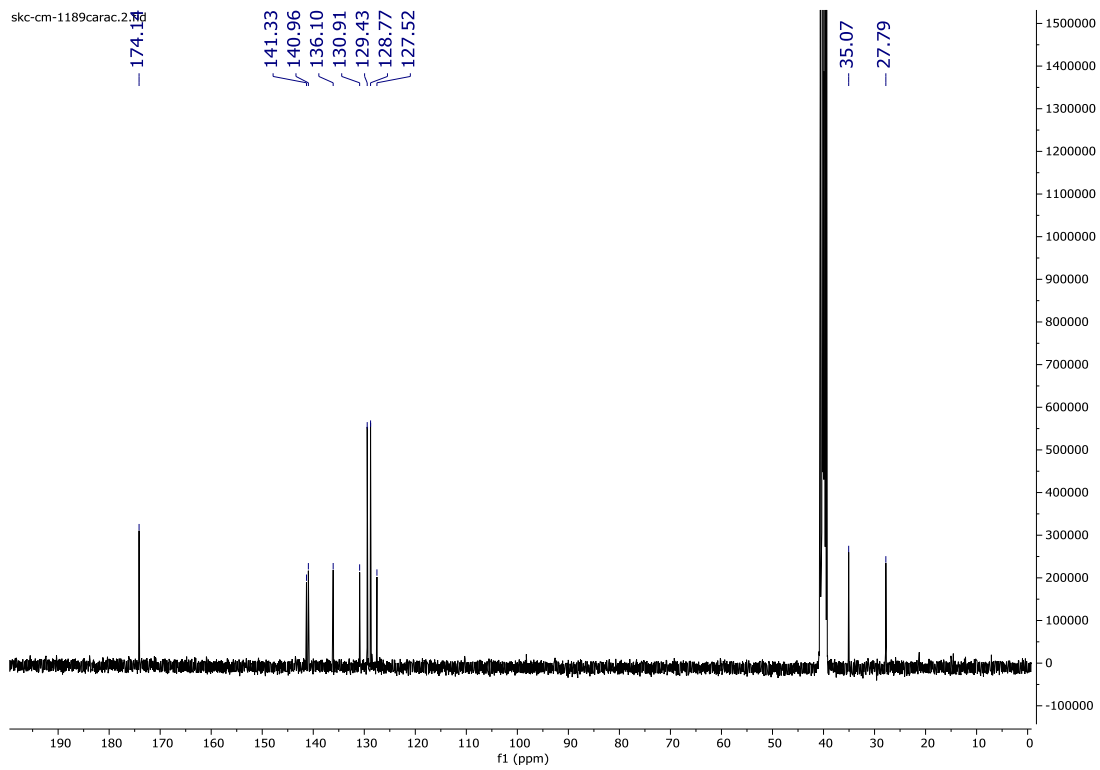
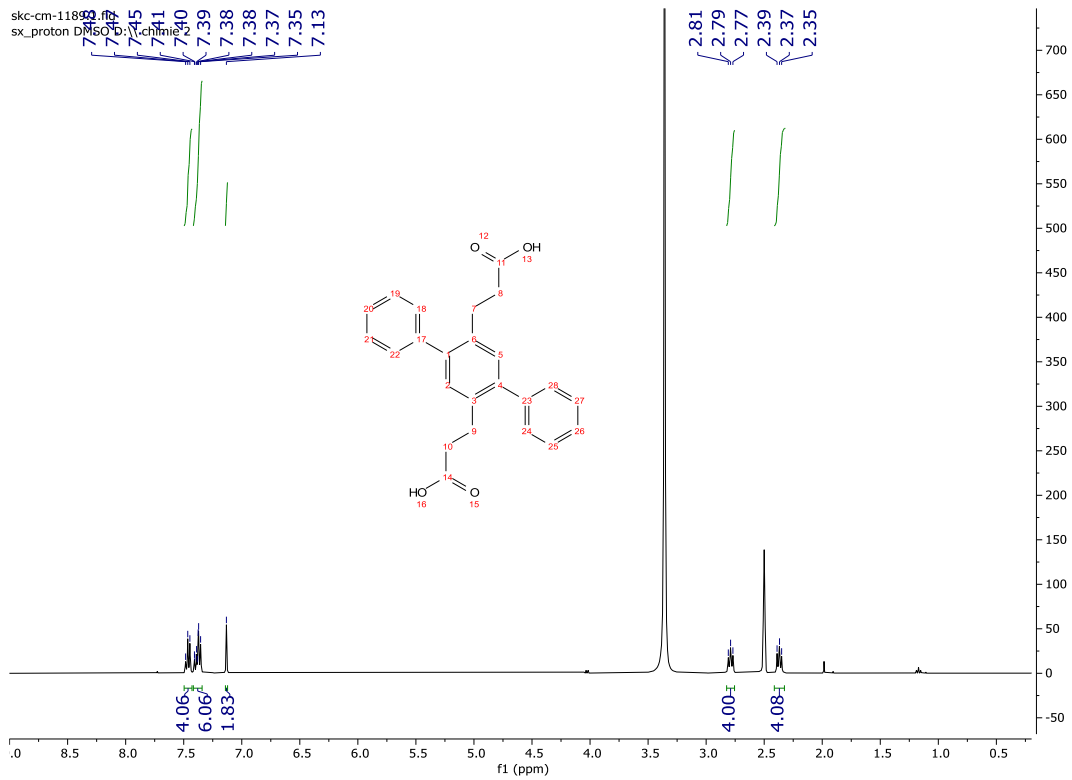
skc-cm-1269.1.fid
sx_proton MeOD D: chimie 1

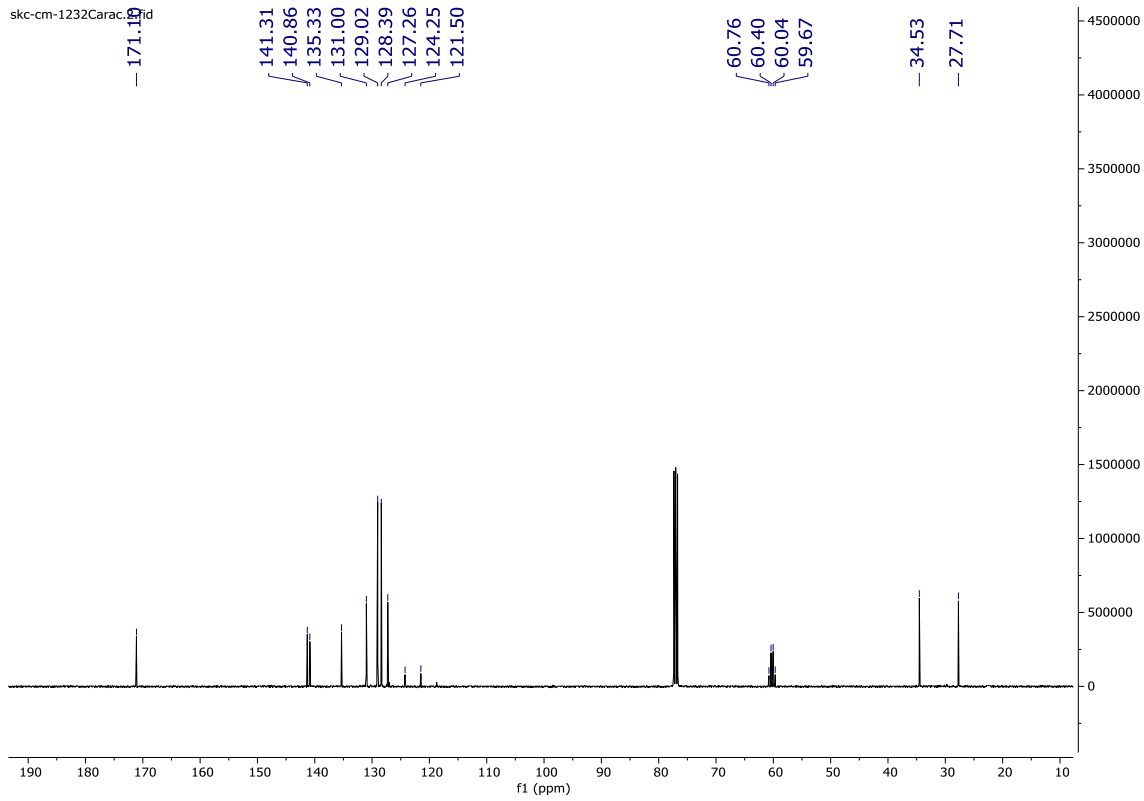
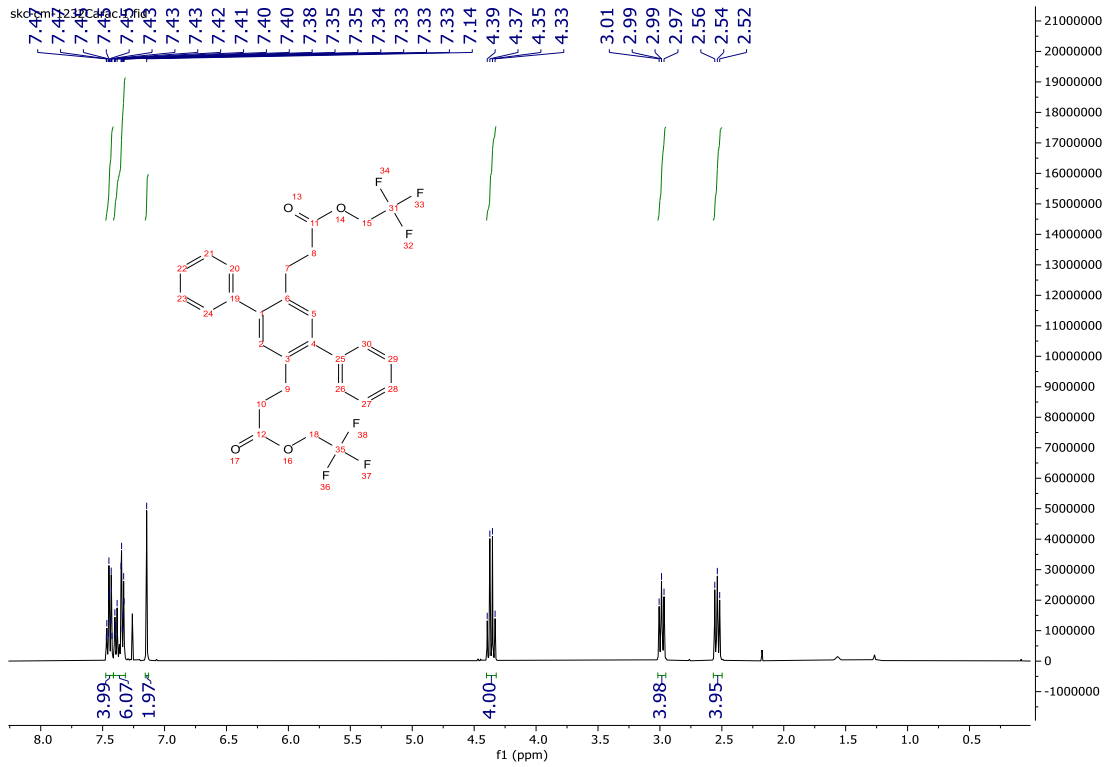


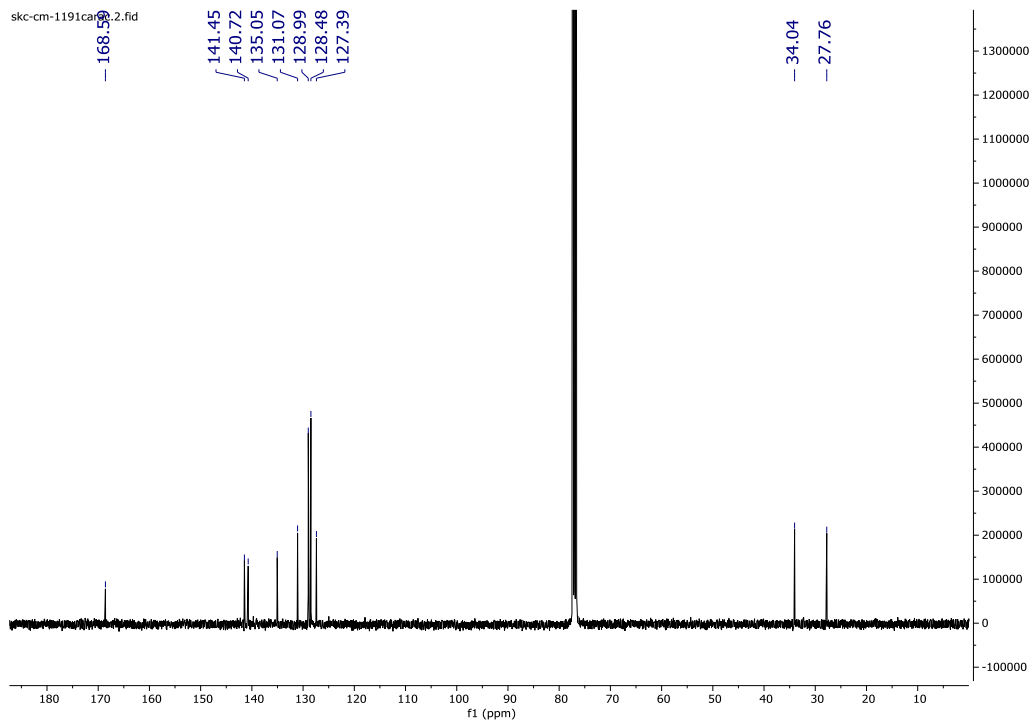
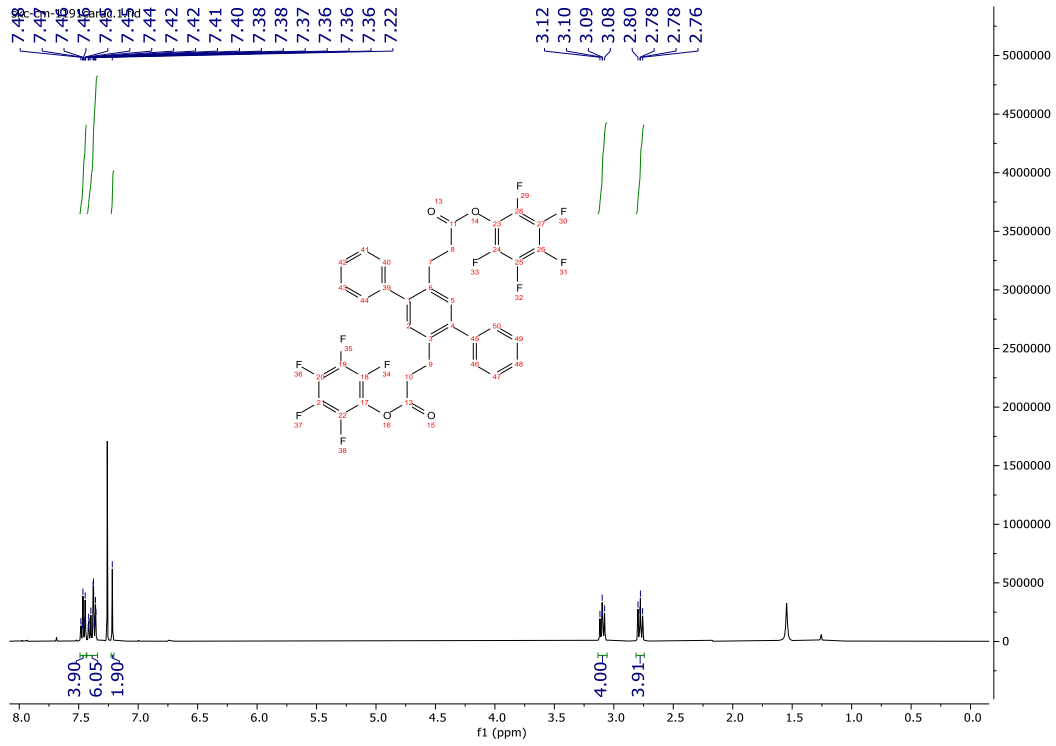
skc-rl-056CaracC

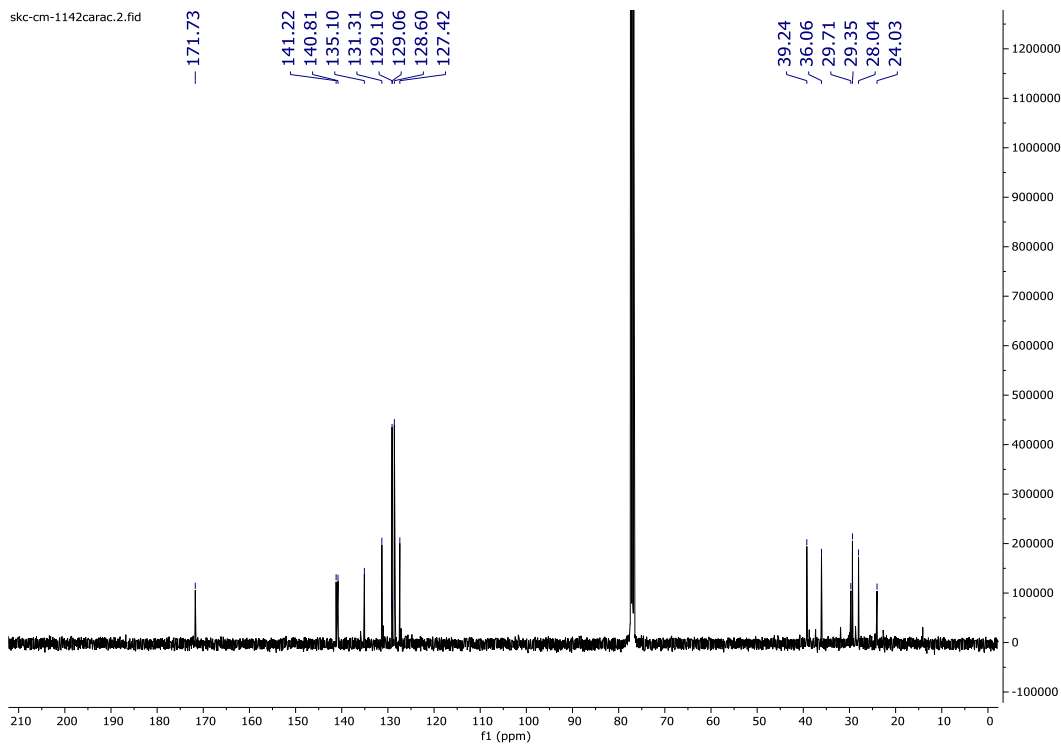
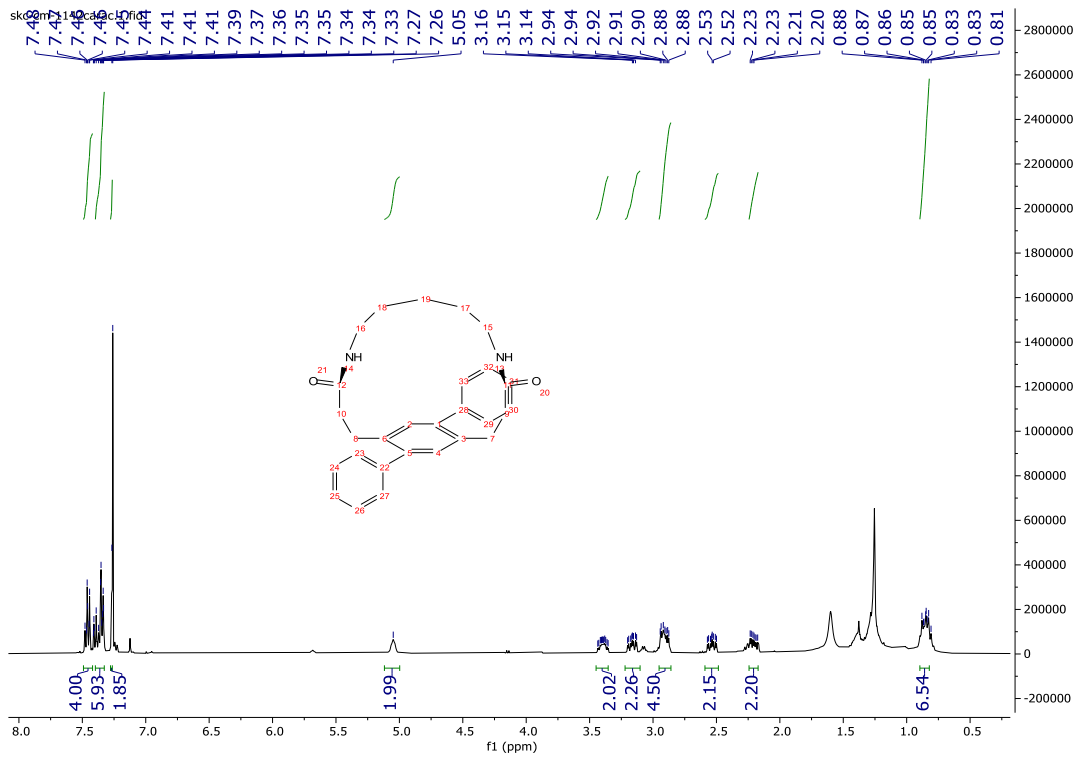


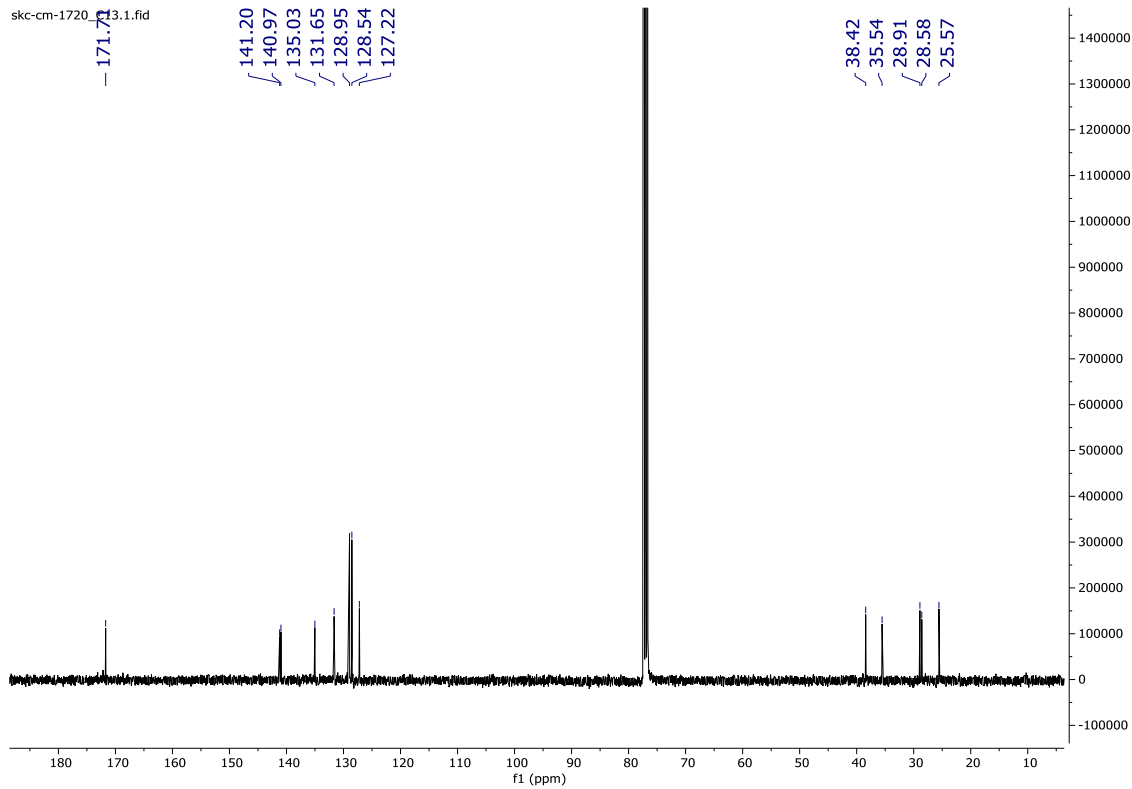
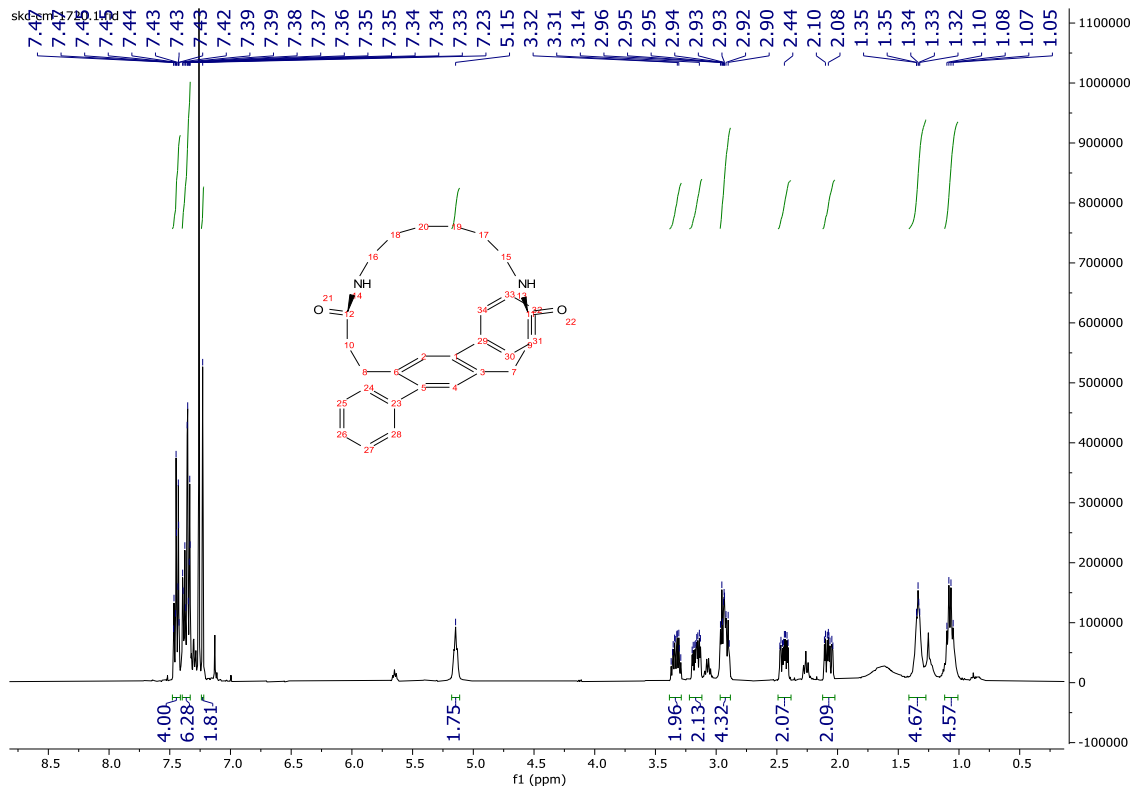


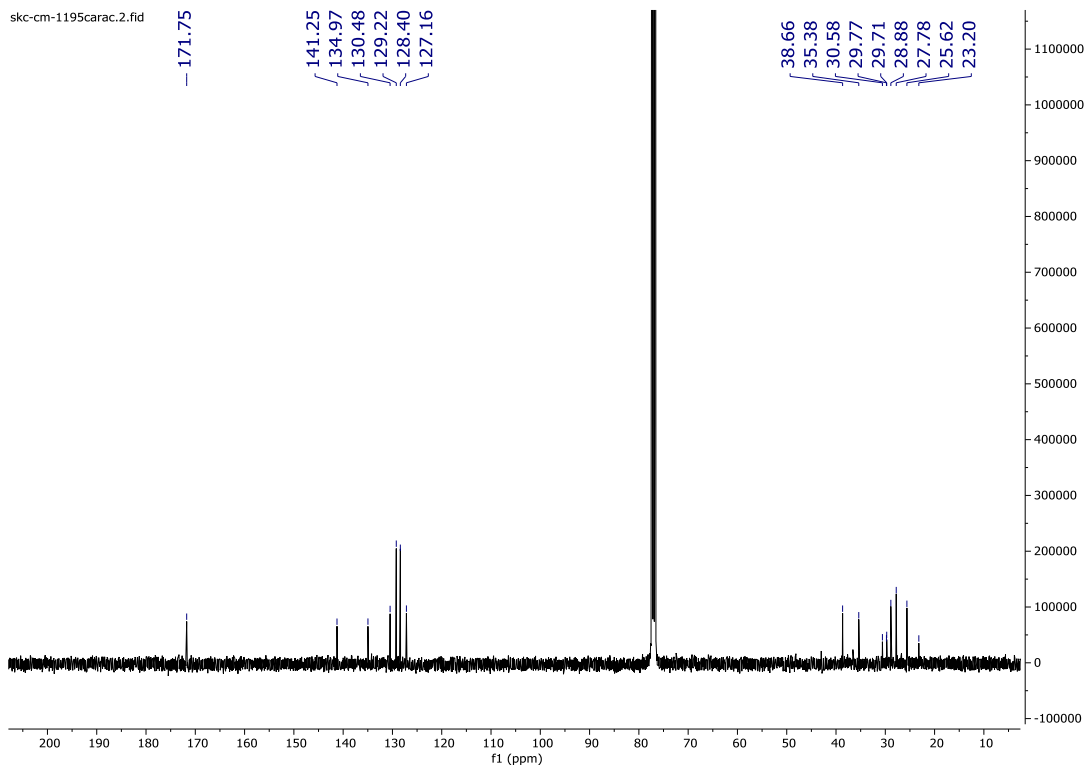
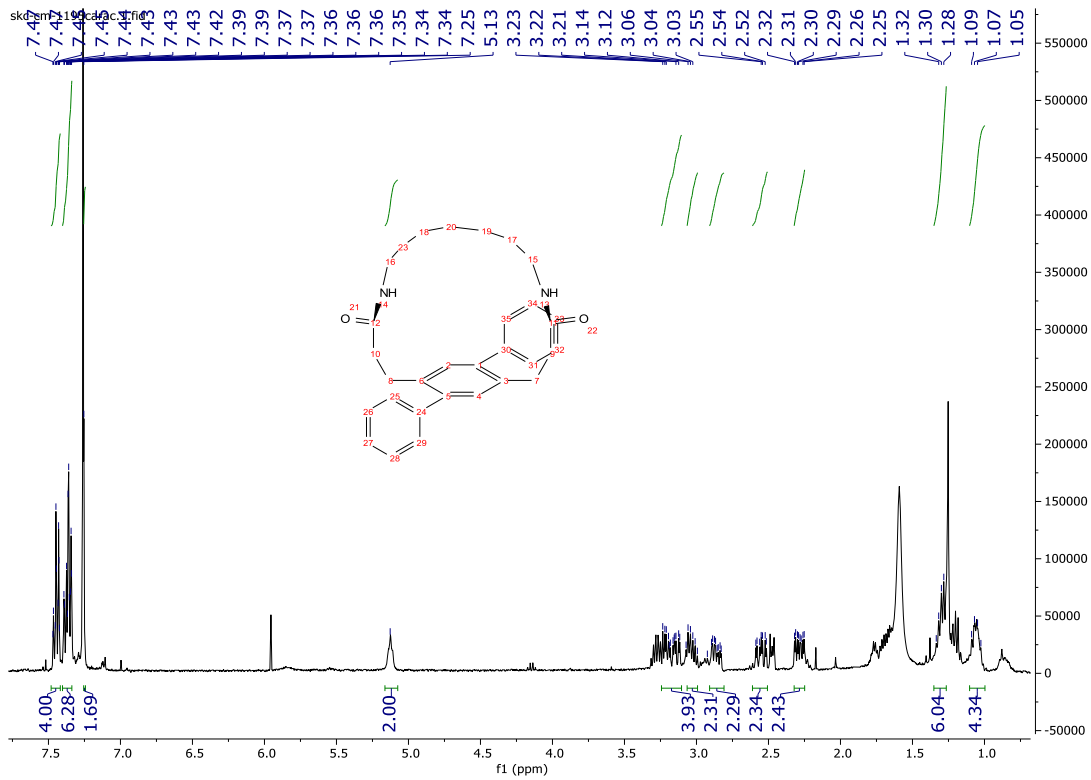












References

1. Ó Dálaigh, C.; Connon, S. J., *J. Org. Chem.* **2007**, *72* (18), 7066-7069.
2. Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A., *J. Org. Chem.* **1978**, *43* (14), 2923-2925.
3. Van Humbeck, J. F.; McDonald, T. M.; Jing, X.; Wiers, B. M.; Zhu, G.; Long, J. R., *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136* (6), 2432-2440.
4. Gégout, A.; Figueira-Duarte, T. M.; Nierengarten, J.-F.; Listorti, A.; Armaroli, N., *Synlett* **2006**, *2006* (18), 3095-3099.
5. Okuno, Y.; Horita, K.; Yonemitsu, O.; Shibata, K.; Amemiya, T.; Holm, R. H., *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* **1984**, (0), 1115-1118.
6. Imming, P.; Jung, M.-H., *Arch. Pharm.* **1995**, *328* (1), 87-91.
7. Abdellatif, M. M.; Nomura, K., *Org. Lett.* **2013**, *15* (7), 1618-1621.
8. Bradsher, C. K.; Hunt, D. A., *J. Org. Chem.* **1981**, *46* (22), 4608-4610.
9. Young, C. A.; Hammack, A.; Lee, H. J.; Jia, H.; Yu, T.; Marquez, M. D.; Jamison, A. C.; Gnade, B. E.; Lee, T. R., *ACS Omega* **2019**, *4* (27), 22332-22344.

Annexe 3 – Supporting information of Chapter 8

GENERAL:

All reactions that were carried out under anhydrous conditions were performed under an inert argon or nitrogen atmosphere in glassware that had previously been dried overnight at 120 °C or had been flame dried and cooled under a stream of argon or nitrogen.¹ All chemical products were obtained from Sigma-Aldrich Chemical Company, Alfa Aesar or Oakwood Chemicals and were reagent quality. Previously synthesized diimines include²⁻³: 2-(1-(*p*-tolyl)-1H-1,2,3 triazol-4-yl)quinoline (**quintri**), di(pyridine-3-yl)amine (**dpa**), 2,9-dibutyl-1,10-phenanthroline (**bphen**), 1,10-phenanthroline-5,6-dione (**dmop**). The disulfides 2,2'-dibithiolbis(benzothiazole)(120-78-5), 2,2'-dithiodipyridine (2127-03-9), 4-aminophenyldisulfide (722-27-0) and cystine (56-89-3) were obtained from Sigma-Aldrich. Anhydrous solvents (CH₂Cl₂, Et₂O, THF, DMF, toluene, and *n*-hexane) were dried and deoxygenated using a GlassContour system (Irvine, CA). Isolated yields reflect the mass obtained following flash column silica gel chromatography. Organic compounds were purified using the method reported by W. C. Still⁴ and using silica gel obtained from Silicycle Chemical division (40-63 nm; 230-240 mesh). Analytical thin-layer chromatography (TLC) was performed on glass-backed silica gel 60 coated with a fluorescence indicator (Silicycle Chemical division, 0.25 mm, F₂₅₄). Visualization of TLC plates was performed by UV (254 nm), KMnO₄, *p*-anisaldehyde or CAM stains. All mixed solvent eluents are reported as v/v solutions. Concentration refers to removal of volatiles at low pressure on a rotary evaporator. All reported compounds were homogeneous by thin layer chromatography (TLC) and by ¹H NMR. NMR spectra were taken in deuterated CDCl₃ using Bruker AV-400 and AV-500 instruments unless otherwise noted. Signals due to the solvent served as the internal standard (CHCl₃: δ 7.26 for ¹H, δ 77.0 for ¹³C). The acquisition parameters are shown on all spectra. The ¹H NMR chemical shifts and coupling constants were determined assuming first-order behavior. Multiplicity is indicated by one or more of the following: s (singlet), d (doublet), t (triplet), q (quartet), m (multiplet), br (broad); the list of couplings constants (*J*) corresponds to the order of the multiplicity assignment.

High resolution mass spectroscopy (HRMS) was done by the Centre régional de spectrométrie de masse at the Département de Chimie, Université de Montréal from an Agilent LC-MSD TOF system using ESI mode of ionization unless otherwise noted. Supercritical fluid chromatography (SFC) analyses were done by the Centre régional de spectrométrie de masse at the Département de Chimie, Université de Montréal from an Agilent 1260 Infinity Analytical SFC System coupled with an Agilent Single Quadrupole MS 6120. High performance liquid chromatography (HPLC) analyses were performed on a Hewlett Packard 1100 Series quaternary gradient pump with diode-array detector interfaced with HP Chemstation software. Values for enantiomeric excess were determined using a chiral column.

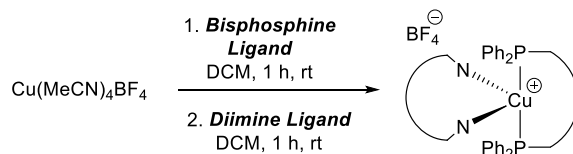
EXPERIMENTAL PROCEDURES AND CHARACTERIZATION DATA

General Comments/Procedures for Ligands: Commercially available diimines include: 1,10-phenanthroline (**phen**), 2,9-dimethyl-1,10-phenanthroline (**dmp**), 3,4,7,8-tetramethyl-1,10-phenanthroline (**tmp**), 4,4'-dimethoxy-2,2'-bipyridine (**dmbp**), 4,4'-di-*tert*-butyl-2,2'-dipyridyl (**dtbbp**), 4,7'-diphenyl-1,10-phenanthroline (**batho**), 2,9-dimethyl-4,7-diphenyl 1,10-phenanthroline (**bathocup**) 2,2'-biquinoline (**dq**).

Characterization data for the following catalysts has already been reported elsewhere²⁻³:

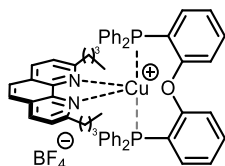
Cu(Phen)(DPEPhos)BF₄, Cu(dmp)(DPEPhos)BF₄, Cu(tmp)(DPEPhos)BF₄, Cu(dmbp)(DPEPhos)BF₄, Cu(dtbbp)(DPEPhos)BF₄, Cu(batho)(DPEPhos)BF₄, Cu(dq)(DPEPhos)BF₄, Cu(quitri)(DPEPhos)BF₄.
Cu(Phen)(XantPhos)BF₄, Cu(dmp)(XantPhos)BF₄, Cu(tmp)(XantPhos)BF₄, Cu(dmbp)(XantPhos)BF₄, Cu(dtbbp)(XantPhos)BF₄, Cu(bahto)(XantPhos)BF₄, Cu(bathocup)(XantPhos)BF₄, Cu(dq)(XantPhos)BF₄, Cu(quitri)(XantPhos)BF₄, Cu(dpa)(XantPhos)BF₄, Cu(bphen)(XantPhos)BF₄, Cu(dmop)(XantPhos)BF₄. Cu(Phen)(BINAP)BF₄, Cu(dmp)(BINAP)BF₄, Cu(tmp)(BINAP)BF₄, Cu(dmbp)(BINAP)BF₄, Cu(dtbbp)(BINAP)BF₄, Cu(batho)(BINAP)BF₄, Cu(dq)(BINAP)BF₄, Cu(quintri)(BINAP)BF₄. Cu(dmp)((*S*)-SEGPhos)BF₄,

General Procedure for the Synthesis of Heteroleptic Complexes:

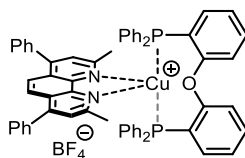


To a stirred solution of Cu(MeCN)₄(BF₄) (1.0 equiv.) in anhydrous dichloromethane (0.005 M) was added the corresponding phosphine (1.05 equiv.). The reaction was stirred at room temperature for one hour. Then, to the reaction mixture was added the corresponding diimine (1.05 equiv.). The reaction mixture was stirred for an additional hour. The reaction mixture was concentrated on a rotary evaporator to approximately a fifth of the original volume and Et₂O was added

dropwise to precipitate the product. Filtration afforded the desired complex as a coloured solid. Note that three of 60 complexes used in the study $\text{Cu}(\text{dmop})(\text{BINAP})\text{BF}_4$, $\text{Cu}(\text{bathocup})(\text{BINAP})\text{BF}_4$, $\text{Cu}(\text{dmop})(\text{SEGPhos})\text{BF}_4$ rapidly degraded upon isolation and as such, the complexes were prepared *in-situ*.

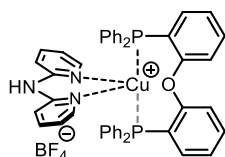


Cu(bphen)(DPEPhos)BF₄: Following the general procedure, $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{BF}_4$ (100 mg, 0.32 mmol, 1 equiv.) and **DPEPhos** (178 mg, 0.33 mmol, 1.05 equiv.) were dissolved in anhydrous dichloromethane (65 mL). After one hour, **bphen** (98 mg, 0.33 mmol, 1.05 equiv.) was added. The reaction mixture was stirred for one hour. The desired product was obtained by filtration as an orange solid (205 mg, 71 %). **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ = 8.45 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.90 (s, 2H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.34 – 7.30 (m, 2H), 7.19 – 7.17 (m, 8H), 7.04 – 7.00 (m, 8H), 6.96 – 6.93 (m, 10H), 2.90 – 2.75 (m, 4H), 1.24 (m, 4H), 0.88 – 0.64 (m, 4H), 0.60 (t, J = 7.1 Hz, 3H); **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ = 162.7, 158.1, 143.0, 138.3, 133.6, 132.9, 132.1, 131.6, 129.9, 128.5, 128.1, 126.3, 125.6, 125.2, 123.5, 120.3, 40.8, 30.6, 22.3, 13.9; **HRMS (ESI)** m/z calculated for $\text{C}_{56}\text{H}_{52}\text{CuN}_2\text{OP}_2$ [M]⁺ 893.2845 found 893.2859; **HRMS (ESI)** m/z calculated for BF_4 [M]⁻ 87.0062; found 87.0029.

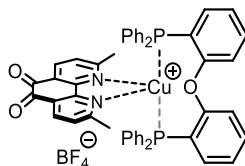


Cu(bathocup)(DPEPhos)BF₄: Following the general procedure, $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{BF}_4$ (100 mg, 0.32 mmol, 1 equiv.) and **DPEPhos** (178 mg, 0.33 mmol, 1.05 equiv.) were dissolved in anhydrous dichloromethane (65 mL). After one hour, **bathocup** (115 mg, 0.31 mmol, 1. equiv.) was added. The reaction mixture was stirred for one hour. The desired product was obtained by filtration as

a yellow solid (266 mg, 82 %). **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ = 7.83 (s, 2H), 7.61 – 7.55 (m, 6H), 7.53 – 7.49 (m, 6H), 7.38 – 7.34 (m, 2H), 7.31 – 7.27 (m, 2H), 7.24 – 7.20 (m, 6H), 7.09 – 6.96 (m, 18H), 2.52 (s, 6H); **¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃)** δ = 158.5, 158.4, 150.3, 143.9, 136.4, 133.8, 132.9, 132.4, 132.0, 131.9, 131.7, 130.0, 129.5, 129.4, 129.1, 128.6, 128.6, 128.5, 125.7, 125.7, 125.4, 123.7, 120.2, 27.4; **HRMS (ESI)** m/z calculated for C₆₂H₄₈CuN₂OP₂ [M]⁺ 961.2552 found 961.2532; **HRMS (ESI)** m/z calculated for BF₄ [M]⁻ 87.0062 found 87.0029.

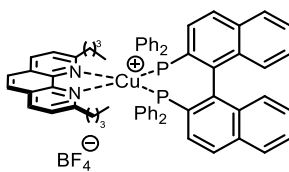


Cu(dpa)(DPEPhos)BF₄: Following the general procedure, Cu(MeCN)₄BF₄ (50 mg, 0.16 mmol, 1 equiv.) and **DPEPhos** (90 mg, 0.17 mmol, 1.05 equiv.) were dissolved in anhydrous dichloromethane (65 mL). After one hour, **dpa** (39.8 mg, 0.17 mmol, 1.05 equiv.) was added. The reaction mixture was stirred for one hour. The desired product was obtained by filtration as a pale-yellow solid (79 mg, 64 %). **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ = 8.98 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 4.8, 2H), 7.50 – 7.45 (m, 2H), 7.33 – 7.28 (m, 6H), 7.25 – 7.15 (m, 9H), 7.11 – 7.06 (m, 8H), 7.01 – 6.94 (m, 4H), 6.87 – 6.83 (m, 2H), 6.44 – 6.40 (m, 2H); **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ = 157.9, 157.8, 153.9, 147.0, 138.8, 134.3, 133.3, 133.2, 133.1, 131.6, 131.4, 131.2, 131.0, 130.0, 128.8, 128.8, 125.0, 124.9, 124.8, 120.1, 116.8, 116.0; **HRMS (ESI)** m/z calculated for C₄₆H₃₇CuN₃OP₂ [M]⁺ 772.1702 found 772.1709; **HRMS (ESI)** m/z calculated for BF₄ [M]⁻ 87.0062; found 87.0029.

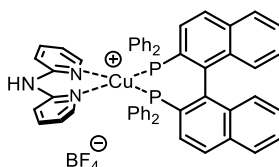


Cu(dmop)(DPEPhos)BF₄: Following the general procedure, Cu(MeCN)₄BF₄ (50 mg, 0.16 mmol, 1 equiv.) and **DPEPhos** (90 mg, 0.17 mmol, 1.05 equiv.) were dissolved in anhydrous

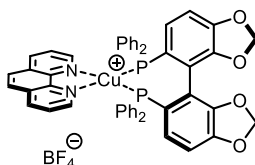
dichloromethane (65 mL). After one hour, **dmop** (40 mg, 0.17 mmol, 1.05 equiv.) was added. The reaction mixture was stirred for one hour. The desired product was obtained by filtration as a brown solid (123 mg, 92 %). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.42 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.38 – 7.35 (m, 3H), 7.29 – 7.27 (m, 3H), 7.24 – 7.22 (m, 2H), 7.16 – 7.12 (m, 9H), 7.03 – 6.99 (m, 9H), 6.96 – 6.93 (m, 3H), 2.40 (s, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ = 176.4, 165.7, 158.2, 150.1, 138.3, 133.8, 132.8 (t, J = 7.7 Hz), 132.6, 131.1 (t, J = 16.9 Hz), 130.3, 128.9 (t, J = 4.6 Hz), 128.5, 126.5, 125.5, 124.8, 124.7, 124.5, 27.29; **HRMS (ESI)** m/z calculated for $\text{C}_{50}\text{H}_{38}\text{CuN}_2\text{O}_3\text{P}_2$ $[\text{M}]^+$ 839.1648 found 839.1624; **HRMS (ESI)** m/z calculated for BF_4 $[\text{M}]^-$ 87.0071; found 86.0096.



Cu(bphen)(BINAP)BF₄: Following the general procedure, $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{BF}_4$ (75 mg, 0.24 mmol, 1 equiv.) and **BINAP** (156 mg, 0.25 mmol, 1.05 equiv.) were dissolved in anhydrous dichloromethane (65 mL). After one hour, **bphen** (73.3 mg, 0.25 mmol, 1.05 equiv.) was added. The reaction mixture was stirred for one hour. The desired product was obtained by filtration as a pale orange solid (183 mg, 76 %). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.57 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 8.08 (s, 2H), 7.81 (m, 3H), 7.78 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.63 – 7.51 (m, 7H), 7.42 – 7.36 (m, 7H), 7.15 (ddd, J = 8.3, 6.8, 1.3 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 6.9 Hz, 5H), 6.95 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.43 – 6.39 (m, 2H), 5.93 – 5.89 (m, 4H), 2.87 – 2.64 (m, 4H), 1.37 – 1.29 (m, 4H), 0.68 (q, J = 7.4 Hz, 4H), 0.24 (t, J = 7.4 Hz, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ = 161.7, 143.2, 137.7, 136.68, 133.7, 133.2, 131.6, 129.0, 128.8, 128.3, 128.2, 127.9, 127.3, 126.8, 126.5, 126.3, 124.9, 40.1, 31.7, 22.3, 13.1; **HRMS (ESI)** m/z calculated for $\text{C}_{64}\text{H}_{56}\text{CuN}_2\text{P}_2$ $[\text{M}]^+$ 977.3209 found 977.3184; **HRMS (ESI)** m/z calculated for BF_4 $[\text{M}]^-$ 87.0029; found 87.0059.

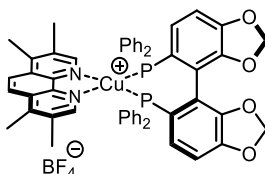


Cu(dpa)(BINAP)BF₄: Following the general procedure, Cu(MeCN)₄BF₄ (75 mg, 0.24 mmol, 1 equiv.) and **BINAP** (156 mg, 0.25 mmol, 1.05 equiv.) were dissolved in anhydrous dichloromethane (65 mL). After one hour, **dpa** (42.9 mg, 0.25 mmol, 1.05 equiv.) was added. The reaction mixture was stirred for one hour. The desired product was obtained by filtration as a pale-yellow solid (190 mg, 76 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ =, 8.85 (s, 1H), 7.85 (dd, *J* = 5.5, 1.8 Hz, 2H), 7.68 – 7.60 (m, 5H), 7.58 (d, *J* = 8.2 Hz 1H), 7.53 – 7.45 (m, 5H), 7.42 – 7.35 (m, 7H), 7.34 – 7.27 (m, 6H), 7.00 – 6.96 (m, 2H), 6.88 – 6.83 (m, 4H), 6.79 – 6.71 (m, 4H), 6.61 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.57 – 6.51 (m, 4H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ =154.7, 147.6, 139.4, 139.3, 134.3, 133.8, 133.00, 132.9, 132.1, 132.1, 132.0, 131.8, 131.8, 130.5, 129.8, 129.6, 129.5, 129.1, 128.8, 127.8, 127.5, 127.1, 126.7, 126.66, 126.4, 117.4, 116.4. HRMS (ESI) *m/z* calculated for C₅₄H₄₁CuN₃P₂ [M]⁺ 856.2066 found 856.2072. HRMS (ESI) *m/z* calculated for BF₄ [M]⁻ 87.0029; found 87.0060.

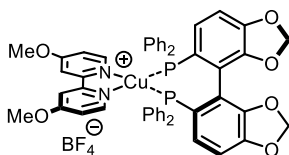


Cu(phen)((S)-SEGPhos) BF₄: Following the general procedure, Cu(MeCN)₄BF₄ (40 mg, 0.13 mmol, 1 equiv.) and **(S)-SEGPhos** (81.7 mg, 0.13 mmol, 1.05 equiv.) were dissolved in anhydrous dichloromethane (65 mL). After one hour, **phen** (24 mg, 0.13 mmol, 1.05 equiv.) was added. The reaction mixture was stirred for one hour. The desired product was obtained by filtration as a yellow solid (84.2 mg, 98 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ =, δ 8.72 – 8.69 (m, 2H), 8.64 (dd, *J* = 8.2, 1.5 Hz, 2H), 7.96 (dd, *J* = 8.1, 4.8 Hz, 2H), 7.36 – 7.27 (m, 7H), 7.24 – 7.18 (m, 7H), 7.17 – 7.06 (m, 8H), 6.57 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.32 – 6.28 (m, 2H), 6.01 (d, *J* = 1.4 Hz, 2H), 5.78 (d, *J* = 1.4 Hz, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ =150.6, 148.6, 147.6, 147.6, 143.3, 138.1, 133.9, 133.2, 131.8, 131.6, 131.39, 131.2, 130.6, 130.4, 129.8, 129.1, 128.3, 127.6, 125.9, 125.5, 125.4, 125.3, 118.2,

108.5, 108.4, 108.4, 101.5; **HRMS (ESI)** m/z calculated for $C_{50}H_{36}CuN_2O_4P_2 [M]^+$ 853.1446 found 853.1450. **HRMS (ESI)** m/z calculated for $BF_4 [M]^-$ 87.0029; found 87.0045.

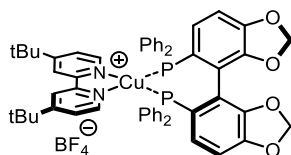


Cu(tmp)((S)-SEGPhos) BF₄: Following the general procedure, $Cu(MeCN)_4BF_4$ (40 mg, 0.13 mmol, 1 equiv.) and **(S)-SEGPhos** (81.7 mg, 0.13 mmol, 1.05 equiv.) were dissolved in anhydrous dichloromethane (65 mL). After one hour, **tmp** (36.1 mg, 0.13 mmol, 1.05 equiv.) was added. The reaction mixture was stirred for one hour. The desired product was obtained by filtration as a yellow solid (94 mg, 81 %). **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ = 8.31 (s, 2H), 8.14 (s, 2H), 7.34 – 7.30 (m, 2H), 7.28-7.26 (m, 2H), 7.24-7.25 (m, 3H), 7.20 – 7.12 (m, 13H), 6.56 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.26 – 6.22 (m, 2H), 6.02 (d, J = 1.4 Hz, 2H), 5.80 (d, J = 1.4 Hz, 2H), 2.81 (s, 6H), 2.47 (s, 6H); **¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃)** δ = 151.1, 148.6, 147.7, 144.8, 142.1, 134.1, 133.3, 133.2, 131.7, 131.2, 130.6, 130.3, 129.1, 128.2, 128.0, 126.0, 125.5, 123.4, 118.4, 108.2, 101.6, 17.7, 15.0.; **HRMS (ESI)** m/z calculated for $C_{54}H_{44}CuN_2O_4P_2 [M]^+$ 909.2072 found 909.2081. **HRMS (ESI)** m/z calculated for $BF_4 [M]^-$ 87.0029; found 87.0446.

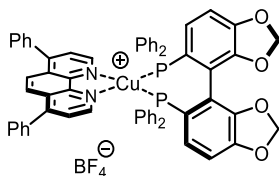


Cu(dmbp)((S)-SEGPhos) BF₄: Following the general procedure, $Cu(MeCN)_4BF_4$ (40 mg, 0.13 mmol, 1 equiv.) and **(S)-SEGPhos** (81.7 mg, 0.13 mmol, 1.05 equiv.) were dissolved in anhydrous dichloromethane (65 mL). After one hour, **dmbp** (29 mg, 0.13 mmol, 1.05 equiv.) was added. The reaction mixture was stirred for one hour. The desired product was obtained by filtration as a yellow solid (81.4 mg, 72 %). **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ = 8.22 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 7.99 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.31-7.29 (m, 8H), 7.25 – 7.16 (m, 12H), 6.97 (dd, J = 6.0, 2.4 Hz, 2H), 6.52 (d, J = 8.1 Hz,

2H), 6.30 – 6.26 (m, 2H), 5.97 (d, $J = 1.5$ Hz, 2H), 5.73 (d, $J = 1.5$ Hz, 2H), 4.20 (s, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 168.1, 154.4, 150.3, 148.34, 147.5, 134.1, 133.2, 132.1, 132.1, 132.0, 131.9, 131.9, 131.7, 130.6, 130.2, 129.1, 128.2, 125.8, 125.8, 118.2, 113.9, 108.3, 107.94, 101.4, 57.2$; **HRMS (ESI)** m/z calculated for $\text{C}_{50}\text{H}_{40}\text{CuN}_2\text{O}_6\text{P}_2$ $[\text{M}]^+$ 889.1657 found 889.1661; **HRMS (ESI)** m/z calculated for BF_4 $[\text{M}]^-$ 87.0029; found 87.0050.

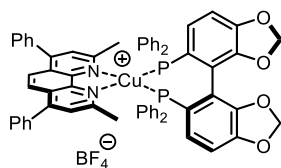


Cu(dtbbpy)((S)-SEGPhos) BF_4 : Following the general procedure, $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{BF}_4$ (40 mg, 0.13 mmol, 1 equiv.) and **(S)-SEGPhos** (81.7 mg, 0.13 mmol, 1.05 equiv.) were dissolved in anhydrous dichloromethane (65 mL). After one hour, **dtbbpy** (36.6 mg, 0.13 mmol, 1.05 equiv.) was added. The reaction mixture was stirred for one hour. The desired product was obtained by filtration as a yellow solid (74 mg, 62 %). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 8.31$ (d, $J = 1.8$ Hz, 2H), 8.22 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 7.55 (dd, $J = 5.6, 1.8$ Hz, 2H), 7.33 – 7.28 (m, 8H), 7.25 – 7.11 (m, 13H), 6.54 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.29 – 6.24 (m, 2H), 5.99 (d, $J = 1.4$ Hz, 2H), 5.77 (d, $J = 1.4$ Hz, 2H), 1.47 (s, 18H); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 163.6, 152.0, 150.2, 148.5, 147.6, 134.1, 133.2, 132.0, 131.8, 131.6, 131.5, 131.3, 131.2, 130.7, 130.3, 129.1, 128.3, 125.9, 125.4, 123.5, 118.9, 118.2, 108.37, 101.5, 35.6, 30.5$; **HRMS (ESI)** m/z calculated for $\text{C}_{56}\text{H}_{52}\text{CuN}_2\text{O}_4\text{P}_2$ $[\text{M}]^+$ 941.2698 found 941.2698; **HRMS (ESI)** m/z calculated for BF_4 $[\text{M}]^-$ 87.0029; found 87.0048.

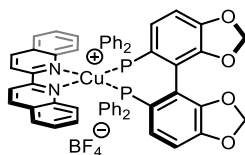


Cu(batho)((S)-SEGPhos) BF_4 : Following the general procedure, $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{BF}_4$ (40 mg, 0.13 mmol, 1 equiv.) and **(S)-SEGPhos** (81.7 mg, 0.13 mmol, 1.05 equiv.) were dissolved in anhydrous dichloromethane (65 mL). After one hour, **batho** (44.5 mg, 0.13 mmol, 1.05 equiv.) was added.

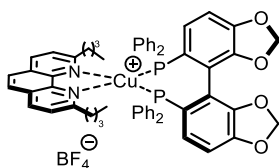
The reaction mixture was stirred for one hour. The desired product was obtained by filtration as a yellow solid (110 mg, 85 %). **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ =, 8.80 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H), 8.13 (s, 2H), 7.90 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H), 7.62 – 7.55 (m, 10H), 7.39 – 7.32 (m, 7H), 7.25 – 7.17 (m, 13H), 6.58 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.35 – 6.31 (m, , 2H), 6.02 (d, *J* = 1.4 Hz, 2H), 5.79 (d, *J* = 1.4 Hz, 2H); **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ = 150.5, 150.2, 148.8, 148.6, 147.7, 144.0, 136.2, 134.0, 133.4, 131.8, 131.6, 131.5, 131.3, 130.6, 130.4, 130.2, 129.7, 129.6, 129.2, 129.1, 128.4, 127.5, 126.0, 125.6, 125.4, 125.1, 118.3, 108.4, 101.5; **HRMS (ESI)** *m/z* calculated for C₆₂H₄₄CuN₂O₄P₂ [M]⁺ 1005.2072 found 1005.2081; **HRMS (ESI)** *m/z* calculated for BF₄ [M]⁻ 87.0029; found 87.0048.



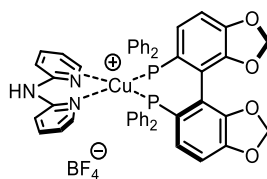
Cu(bathocup)((S)-SEGPhos) BF₄: Following the general procedure, Cu(MeCN)₄BF₄ (40 mg, 0.13 mmol, 1 equiv.) and **(S)-SEGPhos** (81.7 mg, 0.13 mmol, 1.05 equiv.) were dissolved in anhydrous dichloromethane (65 mL). After one hour, **bathocup** (48.2 mg, 0.13 mmol, 1.05 equiv.) was added. The reaction mixture was stirred for one hour. The desired product was obtained by filtration as an orange solid (106 mg, 79 %). **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ = 8.12 (s, 2H), 7.82 (s, 2H), 7.68 – 7.58 (m, 10H), 7.33 – 7.29 (m, 7H), 7.24 – 7.18 (m, 6H), 7.06 – 7.03 (m, 7H), 6.60 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.52 – 6.48 (m, 2H), 6.12 (d, *J* = 1.3 Hz, 2H), 5.97 (d, *J* = 1.5 Hz, 2H), 2.69 (s, 6H); **¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃)** δ = 159.2, 157.3, 150.9, 149.0, 148.8, 148.0, 147.0, 144.1, 143.9, 136.7, 136.3, 134.57, 133.7, 133.6, 133.4, 133.3, 133.1, 132.3, 130.9, 130.2, 130.1, 129.7, 129.6, 129.2, 128.99, 128.9, 128.1, 127.2, 126.4, 126.2, 124.4, 29.6; **HRMS (ESI)** *m/z* calculated for C₆₄H₄₈CuN₂O₄P₂ [M]⁺ 1033.2385 found 1033.2389; **HRMS (ESI)** *m/z* calculated for BF₄ [M]⁻ 87.0029; found 87.0055.



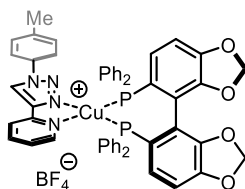
Cu(dq)((S)-SEGPhos) BF₄: Following the general procedure, Cu(MeCN)₄BF₄ (40 mg, 0.13 mmol, 1 equiv.) and **(S)-SEGPhos** (81.7 mg, 0.13 mmol, 1.05 equiv.) were dissolved in anhydrous dichloromethane (65 mL). After one hour, **dq** (34.3 mg, 0.13 mmol, 1.05 equiv.) was added. The reaction mixture was stirred for one hour. The desired product was obtained by filtration as a dark orange solid (110 mg, 91 %). **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ = 9.14 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 8.92 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 8.10 (dd, *J* = 8.2, 1.4 Hz, 2H), 8.02 (dd, *J* = 8.5, 1.1 Hz, 2H), 7.65 – 7.61 (m, 2H), 7.30 – 7.28 (m, 2H), 7.24 – 7.18 (m, 6H), 7.05 – 6.97 (m, 6H), 6.86 – 6.76 (m, 8H), 6.68 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.53 – 6.49 (m, 2H), 6.15 (d, *J* = 1.4 Hz, 2H), 6.01 (d, *J* = 1.4 Hz, 2H); **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ = 153.1, 149.1, 147.9, 145.7, 140.7, 134.4, 133.1, 132.9, 132.4, 132.2, 132.0, 131.5, 130.6, 130.4, 130.0, 129.7, 128.9, 128.7, 128.6, 127.76, 127.2, 125.4, 125.3, 125.1, 121.3, 118.6, 108.2, 101.7; **HRMS (ESI)** *m/z* calculated for C₅₆H₄₀CuN₂O₄P₂ [M]⁺ 929.1759 found 929.1740; **HRMS (ESI)** *m/z* calculated for BF₄ [M]⁻ 87.0029; found 87.0052.



Cu(bphen)((S)-SEGPhos) BF₄: Following the general procedure, Cu(MeCN)₄BF₄ (40 mg, 0.13 mmol, 1 equiv.) and **(S)-SEGPhos** (81.7 mg, 0.13 mmol, 1.05 equiv.) were dissolved in anhydrous dichloromethane (65 mL). After one hour, **bphen** (39.1 mg, 0.13 mmol, 1.05 equiv.) was added. The reaction mixture was stirred for one hour. The desired product was obtained by filtration as a orange solid (56 mg, 42 %). **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ = 8.57 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 8.08 (s, 2H), 7.79 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.64 (m, 4H), 7.47 – 7.43 (m, 3H), 7.29 (m, 4H), 7.23 – 7.16 (m, 6H), 7.12 – 7.06 (m, 3H), 6.97 – 6.89 (m, 2H), 6.71 – 6.48 (m, 6H), 5.97 (d, *J* = 1.4 Hz, 2H), 5.80 (d, *J* = 1.5 Hz, 2H), 2.73 – 2.69 (m, 4H), 1.37 – 1.31 (m, 4H), 0.24 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H); **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ = 161.7, 148.9, 148.8, 143.2, 137.7, 134.8, 134.7, 134.2, 132.3, 132.2, 131.5, 131.0, 130.2, 129.8, 128.8, 128.7, 127.9, 127.8, 127.2, 126.8, 126.3, 124.9, 108.5, 107.3, 101.12, 40.1, 31.7, 22.3, 13.0; **HRMS (ESI)** *m/z* calculated for C₅₈H₅₂CuN₂O₄P₂ [M]⁺ 965.2698 found 965.2697; **HRMS (ESI)** *m/z* calculated for BF₄ [M]⁻ 87.0029; found 87.0055.



Cu(dpa)((S)-SEGPhos) BF₄: Following the general procedure, Cu(MeCN)₄BF₄ (40 mg, 0.13 mmol, 1 equiv.) and **(S)-SEGPhos** (81.7 mg, 0.13 mmol, 1.05 equiv.) were dissolved in anhydrous dichloromethane (65 mL). After one hour, **dpa** (22.9 mg, 0.13 mmol, 1.05 equiv.) was added. The reaction mixture was stirred for one hour. The desired product was obtained by filtration as a pale-yellow solid (40 mg, 33 %). **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ = 9.06 (s, 1H), 7.66 – 7.64 (m, 5H), 7.47 (d, *J* = 8.5 Hz, 3H), 7.36 – (m, 7H), 7.19 – 7.17 (m, 5H), 7.13 – 7.11 (m, 5H), 6.71 – 6.88 (m, 2H), 6.51 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.39 – 6.35 (m, 3H), 5.94-5.52 (m, 2H), 5.67-5.64 (m, 2H); **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ = 154.5, 148.3, 147.6, 139.3, 134.4, 134.3, 133.1, 133.0, 132.9, 132.3, 131.6, 131.3, 130.7, 129.9, 129.2, 129.1, 128.1, 125.4, 117.2, 116.4, 108.3, 101.5, 101.3; **HRMS (ESI) m/z** calculated for C₄₈H₃₇CuN₃O₄P₂ [M]⁺ 844.1550 found 844.1566; **HRMS (ESI) m/z** calculated for BF₄ [M]⁻ 86.0071; found 86.0084.



Cu(quintri)((S)-SEGPhos) BF₄: Following the general procedure, Cu(MeCN)₄BF₄ (75 mg, 0.24 mmol, 1 equiv.) and **(S)-SEGPhos** (153 mg, 0.25 mmol, 1.05 equiv.) were dissolved in anhydrous dichloromethane (65 mL). After one hour, **quintri** (71.8 mg, 0.25 mmol, 1.05 equiv.) was added. The reaction mixture was stirred for one hour. The desired product was obtained by filtration as a yellow solid (179 mg, 78 %). **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ = 9.78 (s, 1H), 8.71 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.58 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.05– 8.02 (m, 2H), 7.96 – 7.89 (m, 3H), 7.47 – 7.43 (m, 4H), 7.32 – 7.28 (m, 5H), 7.22 – 7.13 (m, 6H), 7.07 – 7.02 (m, 3H), 6.97 – 6.86 (m, 5H), 6.68 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.46 – 6.38 (m, 2H), 6.18 – 6.14 (m, 1H), 6.08 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 5.98 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 5.91 (d, *J* = 1.5

Hz, 1H), 5.73 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 2.47 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) $\delta = 148.7, 148.4, 148.1, 146.9, 145.4, 140.0, 134.3, 134.2, 133.8, 133.7, 133.5, 133.4, 130.7, 130.4, 129.9, 129.8, 129.6, 129.1, 129.0, 128.8, 128.7, 128.3, 128.1, 127.9, 127.8, 127.4, 127.2, 126.2, 123.8, 120.8, 120.6, 108.4, 101.5, 101.3, 21.2$.; HRMS (ESI) m/z calculated for $\text{C}_{56}\text{H}_{42}\text{CuN}_4\text{O}_4\text{P}_2$ $[\text{M}]^+$ 959.1972 found 959.1980; HRMS (ESI) m/z calculated for BF_4 $[\text{M}]^-$ 86.0071; found 87.0093

DEVELOPMENT OF THE RACEMIZATION

General considerations for the photochemical reactions:

All photocatalysis reactions for reaction optimization were performed in 5-dram vials that were placed in a homemade photoreactor. Each slot is aligned with a light-emitting diode (LED) strip connected to a power source. LED strips were purchased from Creative Lightings (<https://www.creativelightings.com/>). The vial bottoms were maintained at approximately 0.5 cm from the light source. An external fan was used to maintain an average temperature below 30 °C.

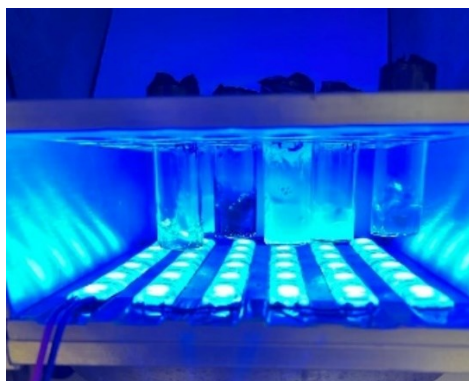


Figure A3. 1 : Homemade photoreactor used for the photochemical HAT

An experimental set-up using four PRL160L 456 nm Kessil® lamps equipped with PRL160 Rig for the DKR reaction.

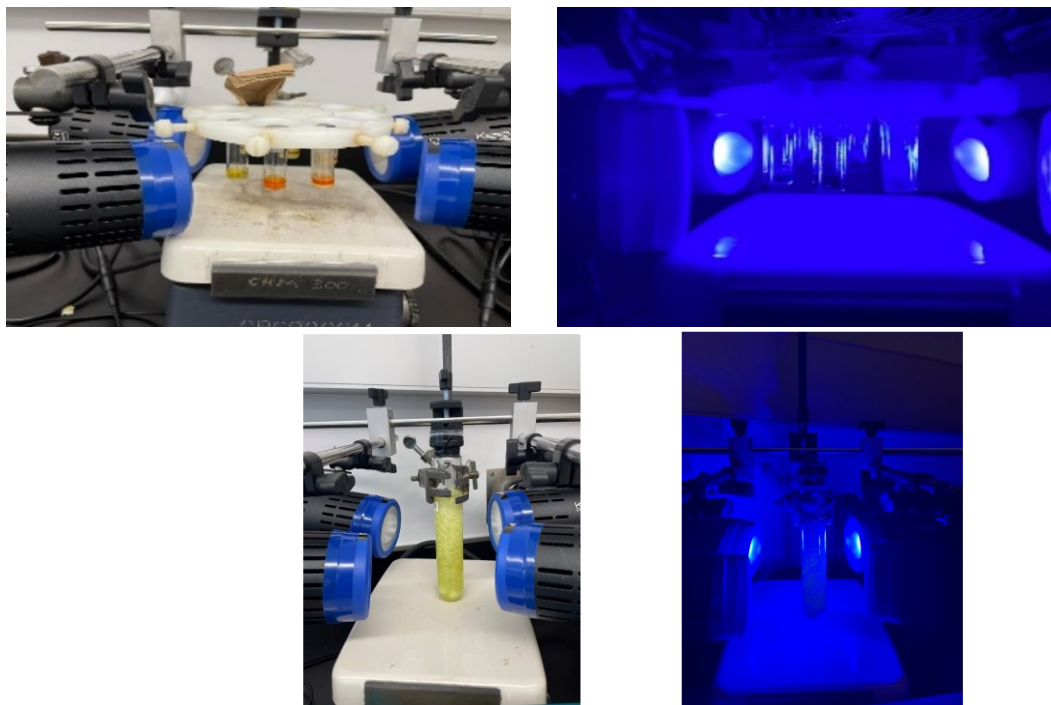
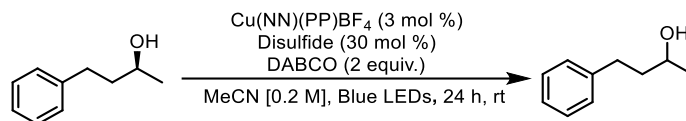


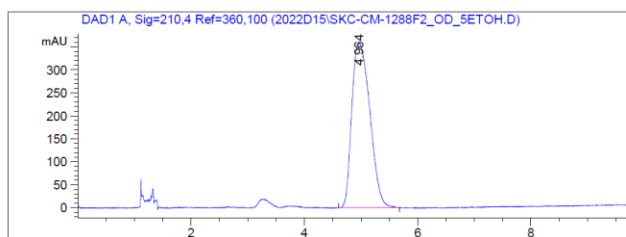
Figure A3. 2 : Set up using Kessil® lamps for DKR reactions: top) set up for substrate scope. Bottom) set up for gram scale (using 2 fans)

General Procedure for Racemization Studies:



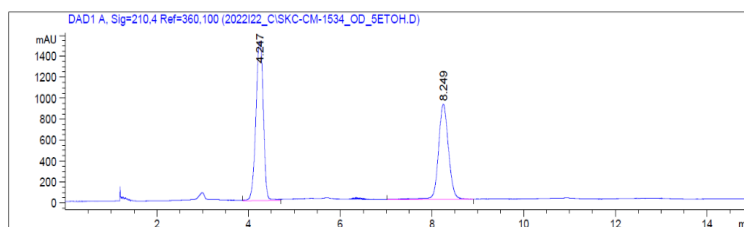
In a 5-dram vial previously flame dried and purged with argon, the copper complex (3 mol %), DABCO (2 equiv.) and disulfide (30 mol %) were added to the vial and sealed with a septum. The vial was submitted to three vacuum/argon purging cycles. Dry and degassed MeCN (0.2 M) was added. The alcohol *R*-1 (1 equiv.) was added via a syringe (if it is a liquid, if not it was added as a solid before the purge). Under an argon atmosphere, the septum was quickly removed and the vial was sealed with a screwcap and further sealed with parafilm. The reaction vessel was then placed in the photoreactor. After 24 h, the reaction mixture was concentrated and the crude residue was purified by flash column chromatography to afford the racemized alcohol. The enantiomeric purity was determined by SFC-MS analysis in comparison with authentic racemic material (OD-H, BPR pressure: 150 bar, column temperature: 30 °C, injection volume: 15 μ L into 20 μ L loop, solvent: 5 % EtOH, signal = 210.4 nm): *t*_R of rac-1: 4 min and 8 min

Enantioenriched :



Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	4.964	BB	0.3640	7958.30078	359.93207	100.0000

Best result of racemization:

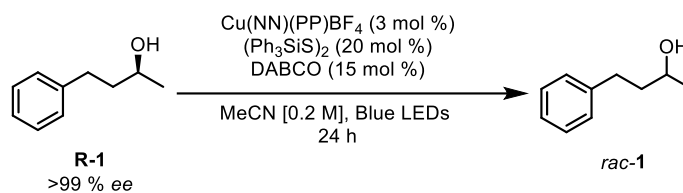


Signal 1: DAD1 A, Sig=210,4 Ref=360,100

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	4.247	BB	0.1751	1.70926e4	1520.55371	54.9547
2	8.249	BB	0.2382	1.40105e4	906.97620	45.0453

Tabular Data from Screening:

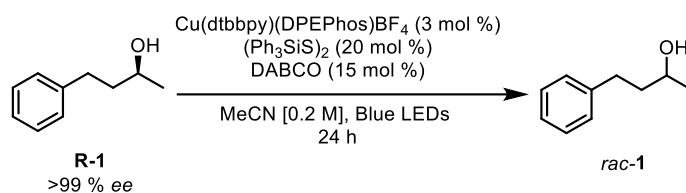
Table A3. 1 : Evaluating heteroleptic copper complexes of the photochemical racemization of secondary alcohol **1**



NN	PP (ee of 1)			
	DPEPhos	Xantphos	SEGPhos	BINAP
phen	99	99	99	93
dmp	62	93	57	94
tmp	64	96	45	93
dmbp	95	99	51	90
dtbbpy	10	17	61	89
batho	63	60	60	64
bathocup	70	37	44	57
dq	70	46	52	99
quintri	93	99	50	63
dpa	31	97	58	10
bphen	33	97	93	29
dmop	60	62	93	34

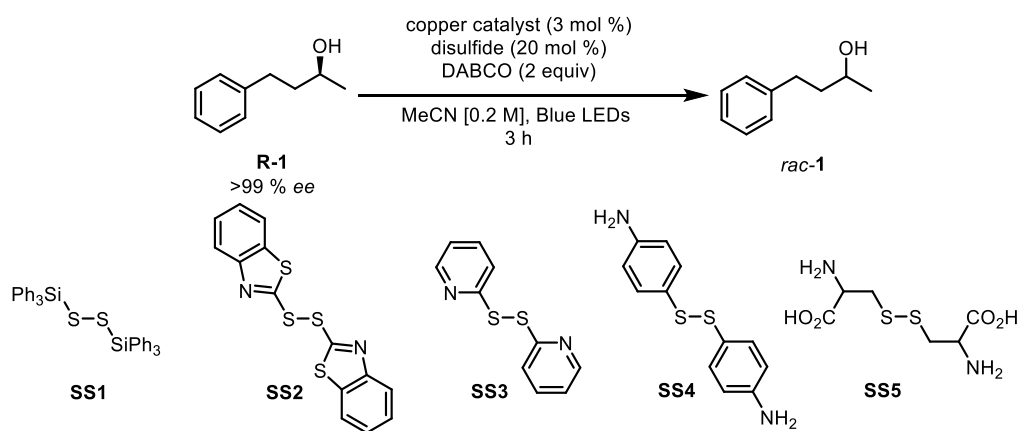
Note: The isolated yields reported in Table A3.2 and A3.2 are affected by problematic purification. Residual disulfide co-elutes by TLC, flash chromatography and during SFC analysis. In order to report accurate ee values, some fractions during flash chromatography were excluded to remove all traces of the disulfide.

Table A3. 2 : Evaluating the effect of light and copper in the racemization



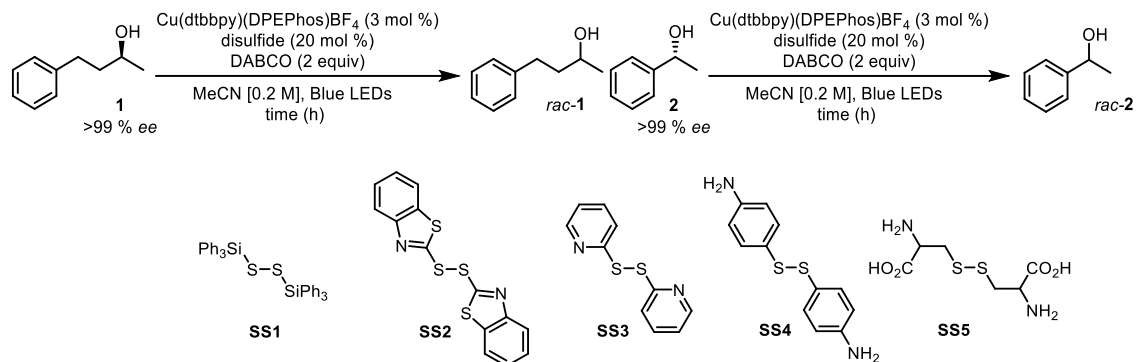
Entry	Changes	Yield (%) ^a	ee (%)
1	no	85	10
2	No light	79	99
3	No light, 40°C	70	99
4	No Cu	83	99

Table A3. 3 : Evaluating heteroleptic copper complexes of the photochemical racemization of secondary alcohol **1** with shortened reaction times (3 h)



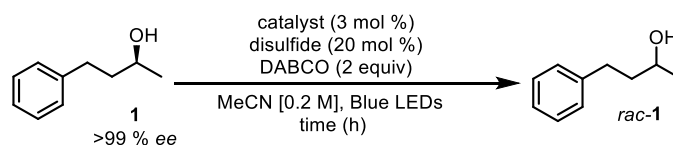
Copper catalyst	Disulfide (ee of 1)				
	SS1	SS2	SS3	SS4	SS5
Cu(dtbbpy)(DPEPhos)BF ₄	97	94	92	94	94
Cu(dtbbpy)(DPEPhos)BF ₄ (8 h)	38	93	99	49	52
Cu(dpa)(DPEPhos)BF ₄	94	93	93	91	93
Cu(bphen)(DPEPhos)BF ₄	94	93	92	92	93
Cu(dtbbpy)(XantPhos)BF ₄	93	93	92	92	91
Cu(bathocup)(XantPhos)BF ₄	93	93	99	92	92
Cu(dq)(XantPhos)BF ₄	93	93	94	92	92
Cu(tmp)(SEGPhos)BF ₄	94	95	99	93	91
Cu(bathocup)(SEGPhos)BF ₄	94	95	92	92	92
Cu(quintri)(SEGPhos)BF ₄	93	96	92	92	92
Cu(bathocup)(BINAP)BF ₄	94	95	99	91	92

Table A3. 4 : Evaluating heteroleptic copper complexes of the photochemical racemization of secondary alcohols.

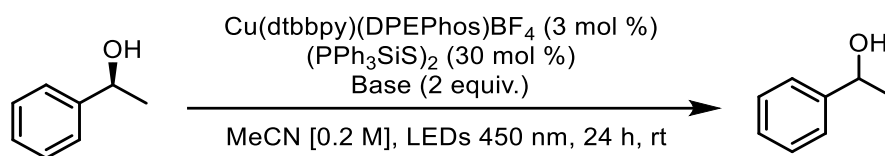


Time (h)	Disulfide (<i>ee</i> of 1)					Disulfide (<i>ee</i> of 2)				
	SS1	SS5	SS5	SS5	SS5	SS1	SS2	SS3	SS4	SS5
0	99	99	99	99	99	99	99	99	99	99
3	97	94	92	94	94	97	94	92	94	94
8	62	93	98	49	52	62	93	98	49	52
24	10	98	97	47	28	10	98	97	47	28

Table A3. 5 : Evaluating heteroleptic copper complexes of the photochemical racemization of secondary alcohols.



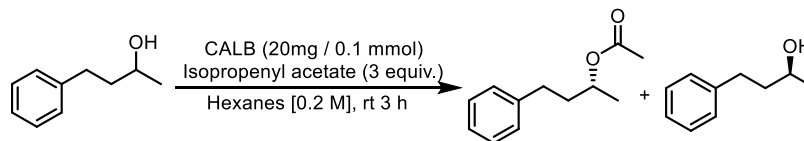
Catalyst	<i>ee</i> 3 (%)
Cu(dtbbpy)(DPEPhos)BF ₄	10
Cu(dmp) ₂ BF ₄	99
Ru(bpy) ₃ PF ₆	93
Ir[dF(CF ₃)ppy] ₂ (dtbbpy)PF ₆	90

Table A3. 6 : Evaluation of bases

Entry	Bases	Yield (%) ^a	ee (%)
1	Quinuclidine	87	38
2	TMP	79	40
3	Piperidine	82	64
4	Et ₃ N	70	64
5	DIPEA	76	76
6	Ph ₃ N	80	51
7	K ₂ CO ₃	78	99
8	Cs ₂ CO ₃	81	99

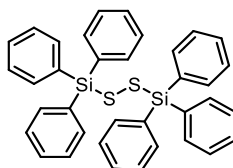
SUBSTRATE SYNTHESIS

Synthesis of enantioenriched alcohol 1:



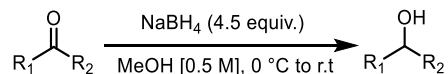
(S)-4-Phenylbutan-2-ol (1): In flame dry flask under N₂, 4-phenylbutan-2-ol (550 mg, 3.66 mmol, 1 equiv.) was solubilized in hexanes (7.3 mL, 0.5 M). CALB (20 mg/0.1 mmol) and isopropenyl acetate (1.1 g, 11 mmol, 3 equiv.) was subsequently added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h. The reaction mixture was concentrated in vacuo and the crude residue purified by column chromatography (15 % EtOAc in hexanes) to afford the enantioenriched alcohol as a colorless oil (352 mg, 50 %). Spectral data were in accordance with previous report.⁵
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.31 – 7.27 (m, 2H), 7.23 – 7.16 (m, 3H), 3.86 – 3.81 (m, 1H), 2.88 – 2.64 (m, 2H), 1.81 – 1.75 (m, 2H), 1.23 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H).

Synthesis of disulfide SS1:



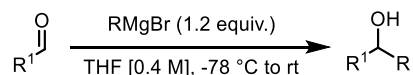
1,2-Bis(triphenylsilyl)disulfane (SS1): In a 20 mL vial equipped with a stirring bar, triphenylsilanethiol (1 g, 3.35 mmol, 1.0 equiv.) and eosin Y (21.6 mg, 0.034 mmol, 1 mol %) were dissolved in a mix of EtOH/H₂O 9:1 (7 mL, 0.5 M). Then, TMEDA (0.5 mL, 3.35 mmol, 1 equiv.) was added and oxygen was bubbled for 5 minutes. The reaction mixture was stirred under oxygen and irradiated with green LEDs for 12 h. Following concentration *in vacuo* and purification by column chromatography (5 to 10 % ethyl acetate in hexanes), the desired product was obtained as a white powder (1.64 g, 84 %). **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ = 7.66 – 7.61 (m, 12H), 7.49 – 7.35 (m, 9H); **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ = 135.2, 135.0, 130.2, 128.0. **HRMS:** No ionization via ESI.

General procedure for reduction of ketones:



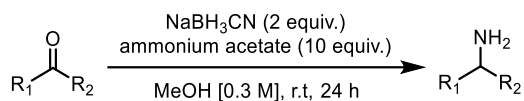
To a solution of the corresponding ketone (1 equiv.) in MeOH (0.5 M), at 0 °C was added NaBH₄ (4.5 equiv.) slowly in 3 portions over 15 min. The cold bath was removed, and the mixture was then stirred at room temperature until consumption of starting material (monitored by TLC). NH₄Cl in aqueous solution was added and the mixture was extracted with EtOAc (3x). The organic layers were combined and washed with brine, dried with MgSO₄ and concentrated. The resulting material was purified by silica gel chromatography.

General procedure for the addition of Grignard reagents:



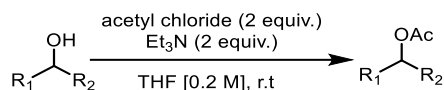
To a solution of the corresponding aldehyde (1 equiv.) in anhydrous THF (0.4 M) at -78 °C under Ar was added dropwise alkyl magnesium bromide (1.2 equiv.). The cold bath was removed, and the reaction was warmed and stirred at room temperature until complete consumption of starting material (monitored by TLC). The mixture was diluted with 1M aq HCl and extracted with EtOAc (3x). The combined organic phases were washed with brine, dried with MgSO₄ and concentrated. The resulting material was purified by silica gel chromatography.

General procedure reductive amination of ketones:



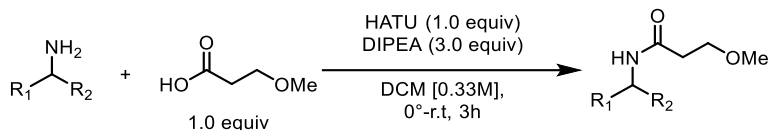
Ammonium acetate (10 equiv.) and NaBH₃CN (2 equiv.) were successively added to a solution of the corresponding ketone (equiv.) in dry MeOH (0.3 M). The reaction mixture was stirred at room temperature for 24 h, and then carefully quenched using HCl 6 N (5 mL) until acidic pH (~3) was reached. The aqueous phase was extracted using CH₂Cl₂ (3x) and then basified using NaOH 10 N (10 mL) until pH 12. Once basified, the aqueous phase was extracted using CH₂Cl₂ (3x) and the combined organic phases were washed with brine. The resulting organic phase was dried over anhydrous MgSO₄, and concentrated. The resulting material was purified by silica gel chromatography.

General procedure for acetylation:

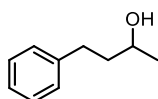


To a solution of alcohol (1 equiv.) in anhydrous THF (0.2 M) under Ar was added triethylamine (2 equiv.) via syringe and acetyl chloride (2 equiv.). The mixture was stirred at room temperature until complete consumption of the starting material (monitored by TLC). The mixture was diluted with H₂O and extracted with EtOAc (3X). The organic layers were combined and washed with brine, dried with MgSO₄ and concentrated. The resulting material was purified by silica gel chromatography.

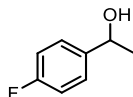
General procedure for amidation:



In an oven dried flask were consecutively added: amine (0.002 mol, 1 equiv), 3-methoxypropionic acid (0.002 mol, 1 equiv), N,N-diisopropylamine (0.006 mol, 3 equiv) in anhydrous CH₂Cl₂ (0.33M). The resulting mixture was cooled to 0°C with an ice bath and HATU (0.002 mol, 1 equiv) was added in 2 portions. The resulting mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 3h. The reaction mixture was then quenched with NaHCO₃ (aq, sat). The aqueous layer was extracted with ethyl acetate (3x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine (25 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated in vacuo. The residue was purified via flash chromatography to afford the amide product.

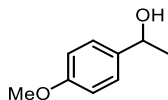


4-Phenylbutan-2-ol (1): According to the general procedure for reduction of ketones, benzylacetone (4.0 g, 27 mmol, 1 equiv.) was reduced with NaBH₄ (3.1 g, 81 mmol, 3 equiv.) in MeOH (70 mL, 0.5 M). Following silica gel chromatography (20:80 EtOAc:Hexanes) the desired product was isolated as an oil (3.93 g, 97 %). Spectral data were in accordance with a previous report.⁵ ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.31 – 7.27 (m, 2H), 7.23 – 7.16 (m, 3H), 3.86 – 3.81 (m, 1H), 2.88 – 2.64 (m, 2H), 1.81 – 1.75 (m, 2H), 1.23 (d, J = 6.2 Hz, 3H).

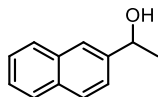


1-(4-Fluorophenyl)ethan-1-ol (5a): According to the general procedure of reduction of ketones, 4-fluoroacetophenone (569 mg, 4.12 mmol, 1 equiv.) was reduced with NaBH₄ (701 mg, 18.5 mmol, 4.5 equiv.) in MeOH (8 mL, 0.5 M). Following silica gel chromatography (20: 80

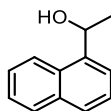
EtOAc:Hexanes) the desired product was isolated as a oil (465 mg, 81 %). Spectral data were in accordance with a previous report.⁵ **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 7.34 – 7.30 (m, 2H), 7.04 – 6.99 (m, 2H), 4.86 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 1.46 (d, J = 6.5 Hz, 3H).



1-(4-Methoxyphenyl)ethan-1-ol (6a): According to the general procedure of reduction of ketones, 4-methoxyacetophenone (601 mg, 4.00 mmol, 1 equiv.) was reduced with NaBH₄ (681 mg, 18 mmol, 4.5 equiv.) in MeOH (8 mL, 0.5 M). Following silica gel chromatography (25:75 EtOAc:Hexanes) the desired product was isolated as a oil (310 mg, 51 %). Spectral data were in accordance with a previous report.⁵ **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 7.29 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.85 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H) 1.47 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

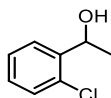


1-(Naphthalen-2-yl)ethan-1-ol (17a): According to the general procedure of reduction of ketones, 2-acetylnaphthalene (681 mg, 4.00 mmol, 1 equiv.) was reduced with NaBH₄ (681 mg, 18 mmol, 4.5 equiv.) in MeOH (8 mL, 0.5 M). Following silica gel chromatography (15:85 EtOAc:Hexanes) the desired product was isolated as a white solid (537 mg, 78 %). Spectral data were in accordance with a previous report.⁵ **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 7.86 – 7.82 (m, 4H), 7.53 – 7.44 (m, 3H), 5.11 – 5.05 (m, 1H), 1.59 (d, J = 6.5 Hz, 2H).

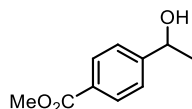


1-(Naphthalen-1-yl)ethan-1-ol (16a) : According to the general procedure of reduction of ketones, 1-acetylnaphthalene (681 mg, 4.00 mmol, 1 equiv.) was reduced with NaBH₄ (681 mg,

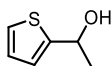
18 mmol, 4.5 equiv.) in MeOH (8 mL, 0.5 M). Following silica gel chromatography (15:85 EtOAc:Hexanes) the desired product was isolated as an oil (608 mg, 88 %). Spectral data were in accordance with a previous report.⁶ **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 8.12 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.90 – 7.88 (m, 1H), 7.79 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.55 – 7.47 (m, 3H), 5.70 – 5.65 (m, 1H), 1.68 (d, J = 6.5 Hz, 3H).



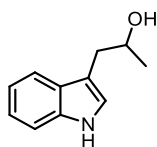
1-(2-Chlorophenyl)ethan-1-ol (8a) : According to the general procedure of reduction of ketones, 2-chloroacetophenone (618 mg, 4.00 mmol, 1 equiv.) was reduced with NaBH₄ (681 mg, 18 mmol, 4.5 equiv.) in MeOH (8 mL, 0.5 M). Following silica gel chromatography (20:80 EtOAc:Hexanes) the desired product was isolated as an oil (438 mg, 70 %). Spectral data were in accordance with a previous report.⁷ **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 7.59 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.36 – 7.27 (m, 2H), 7.20 (td, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 5.29 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 1.49 (d, J = 6.4 Hz, 3H).



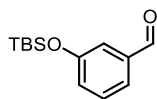
Methyl 4-(1-hydroxyethyl)benzoate (7a): According to the general procedure of reduction of ketones, 4-(carboxymethyl)acetophenone (712 mg, 4.00 mmol, 1 equiv.) was reduced with NaBH₄ (681 mg, 18 mmol, 4.5 equiv.) in MeOH (8 mL, 0.5 M). Following silica gel chromatography (25:75 EtOAc:Hexanes) the desired product was isolated as an oil (612 mg, 85 %). Spectral data were in accordance with a previous report.⁸ **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 8.02 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.99 – 4.94 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 1.51 (d, J = 6.5 Hz, 3H).



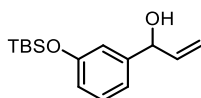
1-(Thiophen-2-yl)ethan-1-ol (15a): According to the general procedure of reduction of ketones, 2-acetylthiophene (504 mg, 4.00 mmol, 1 equiv.) was reduced with NaBH₄ (681 mg, 18 mmol, 4.5 equiv.) in MeOH (8 mL, 0.5 M). Following silica gel chromatography (25:75 EtOAc:Hexanes) the desired product was isolated as an oil (502 mg, 99 %). Spectral data were in accordance with a previous report.⁹ **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 7.26 – 7.22 (m, 1H), 7.01 – 6.93 (m, 2H), 5.21 – 5.08 (m, 1H), 1.61 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).



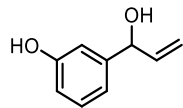
1-(1H-Indol-3-yl)propan-2-ol (10a) : The desired product was synthesized according to a known procedure.¹⁰ To a solution of isatin (3.37 mL, 20.0 mmol, 1 equiv.) in acetone (100 mL, 0.2 M) was added diethylamine (2.07 mL, 20.0 mmol, 1 equiv.) at room temperature. After stirring for 1 h at room temperature, the excess acetone was removed by evaporation under reduced pressure. The purification of the crude product by flash column chromatograph on silica gel (eluent: Hexane/EtOAc = 1/1) gave the product (3.15 g, 89% yield) as a colorless solid. The pure product (3.15 g, 15.4 mmol, 1 equiv.) was then solubilized in dry THF (30.7 mL 0.5 M) under a nitrogen atmosphere. To the solution/suspension was added via syringe a solution of borane dimethyl sulfide complex (7.28 mL, 76.8 mmol, 5 equiv.). The reaction mixture was stirred at room temperature until TLC revealed complete consumption of the starting material. The reaction mixture was quenched with aqueous HCl 0.3 M. The aqueous phase was extracted with EtOAc 3 times. The combined organic phases were washed with water, then dried over MgSO₄, filtered, and concentrated. The resulting material was purified by filtration through short columns of silica to give of the desired product as an oil (1.84 g, 68 %). NMR data was in accordance with what was previously reported.¹⁰ **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 8.14 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.49 – 7.35 (m, 1H), 7.25 – 7.19 (m, 1H), 7.18 – 7.12 (m, 1H), 7.06 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.22 – 4.04 (m, 1H), 3.00 (ddd, *J* = 14.3, 4.4, 0.9 Hz, 1H), 2.83 (dd, *J* = 14.3, 8.3 Hz, 1H), 1.81 (s, 1H), 1.32 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H).



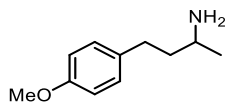
3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)benzaldehyde (12b): To a solution of 3-hydroxybenzaldehyde (3.42 g, 28 mmol), triethylamine (4.25 g, 1.5 equiv.) and 4-dimethylaminopyridine (86 mg, 0.7 mmol, 0.025 equiv.) in DCM (175 mL, 160 mM) was added *tert*-butyldimethylsilyl chloride (6.20 g, 41.2 mmol, 1.5 equiv.) portion wise. After stirring for 2 h at room temperature, water was added. The aqueous phase was extracted with DCM, the combined organic phases were dried over MgSO₄ and concentrated in vacuo to afford the desired product as a colorless oil (6.6 g, 100 % yield). NMR data was in accordance with what was previously reported.¹¹ **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** 9.98 (s, 1H), 7.56 – 7.47 (m, 1H), 7.45 – 7.40 (m, 1H), 7.39 – 7.33 (m, 1H), 7.18 – 7.08 (m, 1H), 1.02 (s, 9H), 0.25 (s, 6H).



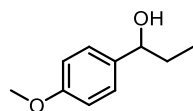
1-(3-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)phenyl)prop-2-en-1-ol (12c): According to the general procedure for organomagnesium addition on aldehydes, vinylmagnesium bromide solution 1 M in THF (12.5 mL, 2.5 equiv.) was added dropwise to a solution of **12b** (1.18 g, 10 mmol, 1 equiv.) in dry THF (10 mL, 0.5 M) at -78°C. Following silica gel chromatography (10:90 EtOAc:Hexanes) the desired product was isolated as an oil (0.998 g, 75%). **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃)** δ 7.21 (m, 1H), 6.96 (m, 1H), 6.86 (m, 1H), 6.76 (m, 1H), 6.03 (m, 1H), 5.34 (dt, $J = 17.1, 1.4$ Hz, 1H), 5.19 (dt, $J = 10.3, 1.4$ Hz, 1H), 5.15 (t, $J = 20$ Hz, 1H), 1.92 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 0.99 (s, 9H), 0.20 (s, 6H); **¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃)** δ 156.0, 144.4, 140.3, 129.6, 119.5, 119.3, 118.2, 115.3, 75.3, 25.8, 18.3, -4.3; **HRMS (ESI) m/z** calculated for [C₁₅H₂₄O₂Si], [M+H]⁺ 263.1465; found 263.1473.



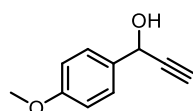
3-(1-Hydroxyallyl)phenol (12a): To a solution of **12c** (106 mg, 0.35 mmol = 1 equiv.) in dry THF (2 mL, 0.2 M) was slowly added TBAF (865 μ L of solution in 1 M THF, 0.865 mmol, 2.5 equiv.). The mixture was stirred 15 min and water was added. The aqueous phase was extracted 3 times with EtOAc. The combined organic phases were dried over MgSO_4 and concentrated in vacuo, the crude reaction mixture was purified by column chromatography on silica gel (35 % EtOAc in hexanes) to afford the desired product as a white solid (39.2 mg, 59% yield). **^1H NMR (400 MHz, Acetone- d_6)** δ 8.21 (s, 1H), 7.15 – 7.11 (m, 1H), 6.89 – 6.88 (m, 1H), 6.85 – 6.83 (m, 1H), 6.71 – 6.69 (m, 1H), 5.97 (ddd, $J = 17.2, 10.3, 5.9$ Hz, 1H), 5.31 – 5.26 (m, 1H), 5.11 – 5.08 (m, 1H), 5.05 – 5.03 (m, $J = 10.3, 1.7$ Hz, 1H), 4.42 – 4.38 (m, 1H); **^{13}C NMR (101 MHz, Acetone)** δ 156.4, 144.8, 140.9, 140.9, 128.1, 116.4, 112.9, 112.2, 111.9, 73.4, 28.6, 28.4, 28.2, 28.0, 27.8, 27.6, 27.4. **HRMS (ESI) m/z** calculated for $[\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_2]$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 149.0608; found 149.0613.



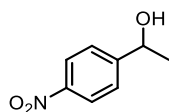
4-(4-Methoxyphenyl)butan-2-amine (20a): According to the general procedure of reductive amination, 4-(4-methoxyphenyl)-2-butanone (267 mg, 1.5 mmol, 1 equiv.) was reduced with NaBH_3CN (189 mg, 3 mmol, 2 equiv.) in dry MeOH (5 mL, 0.3 M). Following silica gel chromatography (5:95 MeOH:DCM) the desired product was isolated as an oil (188 mg, 70 %). **^1H NMR (400 MHz, CDCl_3)**: δ 7.11 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.83 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.94 – 2.88 (m, 1H), 2.66 – 2.54 (m, 2H), 1.66 – 1.57 (m, 2H), 1.30 (bs, 2H), 1.10 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H). **^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3)** $\delta = 157.7, 134.4, 129.2, 113.8, 55.3, 46.5, 42.1, 32.0, 24.1$. **HRMS (ESI) m/z** calculated for $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 180.1383 found 180.1398.



1-(4-Methoxyphenyl)propan-1-ol (11a): According to the general procedure for organomagnesium addition on aldehydes, ethylmagnesium bromide (4.17 mL, 3M in Et₂O, 0.0125 mol, 2.5 equiv) was added dropwise to 4-methoxybenzaldehyde (621 μ L, 0.005 mol, 1 equiv.) in dry THF (5 mL, 1M) at -78°C. Following silica gel chromatography (10:90 EtOAc:Hexanes) the desired product was isolated as an oil (764 mg, 92%). Spectral data were in accordance with a previous report.¹² **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ 7.31 – 7.27 (m, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.54 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 1.87 – 1.68 (m, 2H), 0.90 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

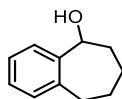


1-(4-Methoxyphenyl)prop-2-yn-1-ol (13a): According to the general procedure for organomagnesium addition on aldehydes, ethynylmagnesium bromide (25 mL, 0.5M in THF, 0.0125 mol, 2.5 equiv) was added dropwise on 4-methoxybenzaldehyde (621 μ L, 0.005 mol, 1 equiv.) in dry THF (5 mL, 1M) at -78°C. Following silica gel chromatography (10:90 EtOA:Hcexanes) the desired product was isolated as an oil (330 mg, 41%). Spectral data were in accordance with a previous report.¹³ **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ 7.52 – 7.44 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.43 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.67 (s, 1H).



1-(4-Nitrophenyl)-1-ethanol (4a): Following a slightly modified procedure¹⁴⁻¹⁵, in an oven-dried round-bottom flask was added titanium (IV) isopropoxide (4.4 mL, 0.015 mol, 3 equiv) under a nitrogen atmosphere in anhydrous THF (5 mL, 0.5M). The mixture was cooled to 0°C with an ice bath and titanium (IV) chloride (548 μ L, 1.0M in CH₂Cl₂, 0.005 mol, 1 equiv) was added dropwise

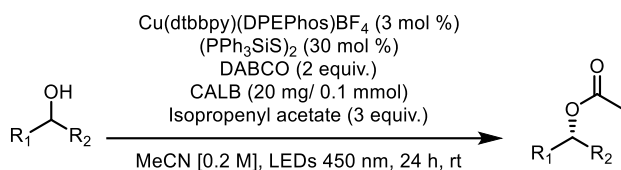
via a syringe pump over 30 mins. The resulting mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 2h. The reaction mixture was then cooled to 0°C and methyllithium (12.5 mL, 1.5M in Et₂O, 0.02 mol, 4 equiv) was added via a syringe pump over 40 mins. The mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 1h. The reaction mixture was cooled to -50°C with a dry ice/acetone bath and 4-nitrobenzaldehyde (464 mg, 0.003 mol, 0.6 equiv) was added in portions. The resulting mixture was stirred for 4h at -50°C. The reaction mixture was then added to toluene/2M HCl. The organic layer was washed with NaHCO₃(aq, sat), dried on Na₂SO₄ and concentrated in vacuo. Purification by flash chromatography (20:80→30:70 EtOAc:Hexanes) afforded the desired product as an oil (263 mg, 51%). Spectral data were in accordance with a previous report.¹⁶ **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ 8.20 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.54 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.05-5.00 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.67 (s, 1H), 1.52 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).



6,7,8,9-Tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-ol (14a): According to the general procedure of reduction of ketones, 1-Benzosuberone (510 mg, 3.15 mmol, 1 equiv.) was reduced with NaBH₄ (537 mg, 18 mmol, 4.5 equiv.) in MeOH (6.3 mL, 0.5 M). Following silica gel chromatography (25:75 EtOAc:Hexanes) the desired product was isolated as an oil (506 mg, 99 %). **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 7.44 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.25 – 7.11 (m, 2H), 7.10 (dd, *J* = 7.3, 1.6 Hz, 1H), 4.94 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 2.97 – 2.85 (m, 1H), 2.81 – 2.66 (m, 1H), 2.10 – 1.92 (m, 2H), 1.87 – 1.81 (m, 0H), 1.81 – 1.72 (m, 3H), 1.54 – 1.42 (m, 1H). **¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ = 144.3, 140.8, 129.52, 127.0, 126.1, 124.6, 74.0, 36.6, 35.8, 27.8, 27.6. **HRMS (ESI)** *m/z* calculated for C₁₁H₁₄O [M+Na]⁺ 185.0937 found 185.0932.

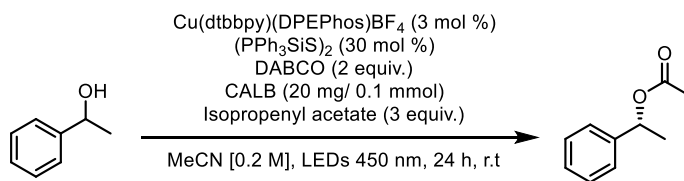
DYNAMIC KINETIC RESOLUTION PROCEDURES AND EXPERIMENTAL DATA

General Procedure for DKR reactions:



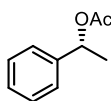
In a 5-dram vial previously flame dried and purged with argon, the copper complex (3 mol %), DABCO (2 equiv.) and disulfide (30 mol %) were added to the vial and sealed with a septum. The vial was submitted to three vacuum/argon purging cycles. Dry and degassed MeCN (0.2 M) was added. The alcohol/amine (1 equiv.) was added via a syringe (if it is a liquid, if not it was added as a solid before the purge) and isopropenyl acetate (or other) (3 equiv.) was added via syringe. Under an argon atmosphere, the septum was quickly removed and the vial was sealed with a screwcap and further sealed with parafilm. The reaction vessel was then placed in the photoreactor. After 24 h, the reaction mixture was concentrated and the crude residue was purified by flash column chromatography to afford the enantioenriched ester/amide. The enantiomeric purity was determined by SFC-MS or HPLC analysis in comparison with authentic racemic material.

Table A3. 5 : Optimization of DRK reaction



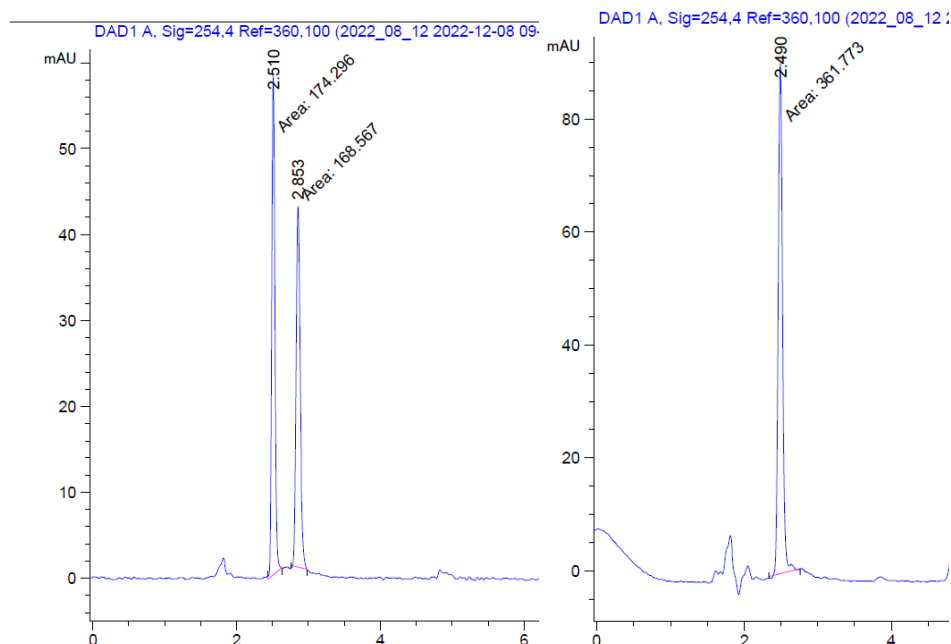
Entry	Changes	Yield (%) ^a	ee (%)
1	no	75	99
2	40 °C	70	99
3	4Å MS	18	99
4	PhMe	27	99
5	THF	48	99

Characterization of the scope of the DKR:

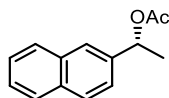


(R)-1-Phenylethyl acetate (3): According to the general procedure of DKR reaction, phenylethanol (24.4 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.), Cu(dtbbpy)(DPEPhos)BF₄ (6 mg, 0.006 mmol, 3 mol %), DABCO (44.9 mg, 0.4 mmol, 2 equiv.), (PPh₃SiS)₂ (35 mg, 0.06 mmol, 30 mol %), isopropenyl acetate (60.1 mg, 0.6 mmol, 3 equiv.) and CALB (40 mg, 20 mg/0.1 mmol) in dry MeCN (1 mL, 0.2 M) was stirred and irradiated under blue LEDs for 24 h to give after flash chromatography (5 % EtOAc in Hexanes) the desired product as an oil (24.7 mg, 75 %). Spectral data were in accordance with a previous report.¹⁷ ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.35 (d, *J* = 4.3 Hz, 4H), 7.31 – 7.28 (m, 1H), 5.89 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.54 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H). The enantiomeric ratio was determined by HPLC analysis using Chiracel-AD column (1 % IPA/hexanes at 1.5 mL/min, signal = 254.4 nm), retention time: *t*_R (major)=2.5 min and *t*_R (minor)=2.8 min.

The racemic ester was formed using general procedure for acetylation above. Purification occurred via chromatography using the identical conditions shown above (575 mg, 70 % yield).

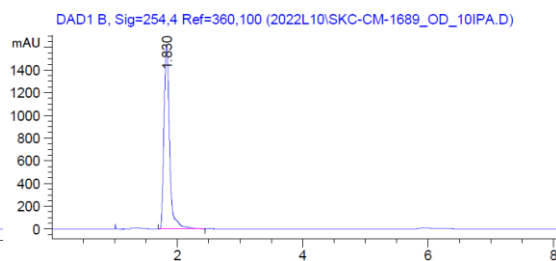
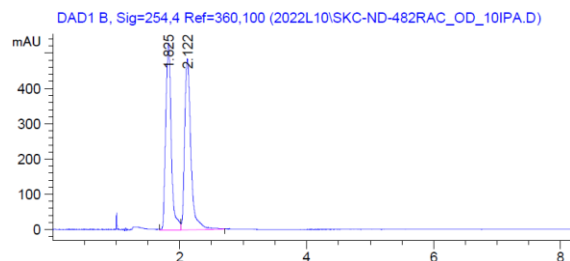


Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %	Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	2.510	MM	0.0497	174.29602	58.42401	50.8355	1	2.490	MM	0.0662	361.77328	91.03822	100.0000
2	2.853	MM	0.0665	168.56667	42.27625	49.1645							

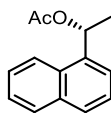


(R)-1-(Naphthalen-2-yl)ethyl acetate (17): According to the general procedure of DKR reaction, 1-(naphthalen-2-yl)ethan-1-ol (34.4 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.), Cu(dtbbpy)(DPEPhos)BF₄ (6 mg, 0.006 mmol, 3 mol %), DABCO (44.9 mg, 0.4 mmol, 2 equiv.), (PPh₃SiS)₂ (35 mg, 0.06 mmol, 30 mol %), isopropenyl acetate (60.1 mg, 0.6 mmol, 3 equiv.) and CALB (40 mg, 20 mg/0.1 mmol) in dry MeCN (1 mL, 0.2 M) was stirred and irradiated under blue LEDs for 24 h to give after flash chromatography (5 % EtOAc in Hexanes) the desired product as an oil (35.3 mg, 82 %). Spectral data were in accordance with a previous report.¹⁸ **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** 7.87 – 7.82 (m, 4H), 7.52 – 7.47 (m, 3H), 6.07 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.64 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H). The enantiomeric ratio was determined by SFC analysis using Chiracel-OD-H column (3 % IPA, BPR pressure: 150 bar, column temperature: 30 ° C, signal = 254.4 nm), retention time: *t*_R (major)=1.8 min and *t*_R (minor)=2.1 min.

The racemic ester was formed using general procedure for acetylation. Purification occurred via chromatography using the identical conditions shown above (287 mg, 67 % yield).

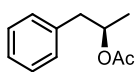
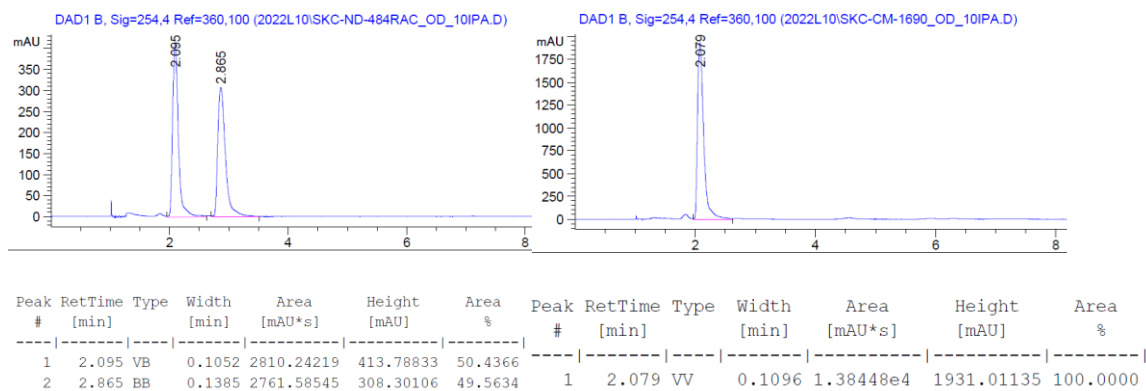


Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %	Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	1.825	BV	0.0947	3203.97412	528.56366	49.0043	1	1.830	BV	0.0988	1.01340e4	1624.28027	100.0000
2	2.122	VB	0.1063	3334.17944	484.15723	50.9957							



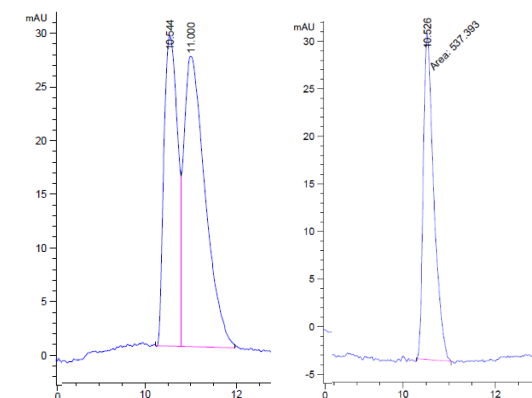
(R)-1-(Naphthalen-1-yl)ethyl acetate (16): According to the general procedure of DKR reaction, 1-(naphthalen-2-yl)ethan-1-ol (34.4 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.), Cu(dtbbpy)(DPEPhos)BF₄ (6 mg, 0.006 mmol, 3 mol %), DABCO (44.9 mg, 0.4 mmol, 2 equiv.), (PPh₃SiS)₂ (35 mg, 0.06 mmol, 30 mol %), isopropenyl acetate (60.1 mg, 0.6 mmol, 3 equiv.) and CALB (40 mg, 20 mg/0.1 mmol) in dry MeCN (1 mL, 0.2 M) was stirred and irradiated under blue LEDs for 24 h to give after flash chromatography (5 % EtOAc in Hexanes) the desired product as an oil (34.9 mg, 81 %). Spectral data were in accordance with a previous report.¹⁹ ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.09 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.57 – 7.46 (m, 3H), 6.66 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.71 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H). The enantiomeric ratio was determined by SFC analysis using Chiracel-OD-H column (3 % IPA, BPR pressure: 150 bar, column temperature: 30 ° C, signal = 254.4 nm), retention time: *t*_R (major)=2.1 min and *t*_R (minor)=2.8 min.

The racemic ester was formed using the general procedure for acetylation. Purification occurred via chromatography using the identical conditions shown above (227 mg, 53 % yield).



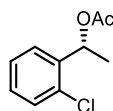
(R)-1-Phenylpropan-2-yl acetate (9): According to the general procedure of DKR reaction, 1-phenylpropan-2-ol (27.2 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.), Cu(dtbbpy)(DPEPhos)BF₄ (6 mg, 0.006 mmol, 3 mol %), DABCO (44.9 mg, 0.4 mmol, 2 equiv.), (PPh₃SiS)₂ (35 mg, 0.06 mmol, 30 mol %), isopropenyl acetate (60.1 mg, 0.6 mmol, 3 equiv.) and CALB (40 mg, 20 mg/0.1 mmol) in dry MeCN (1 mL, 0.2 M) was stirred and irradiated under blue LEDs for 24 h to give after flash chromatography (5 % EtOAc in Hexanes) the desired product as an oil (29.6 mg, 83 %). Spectral data were in accordance with a previous report.¹⁸ ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.32 – 7.27 (m, 2H), 7.25 – 7.17 (m, 3H), 5.17 – 5.08 (m, 1H), 2.84 (ddd, *J* = 70.8, 13.6, 6.6 Hz, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.22 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H). The enantiomeric ratio was determined by HPLC analysis using Chiralcel-AD column (1 % IPA/hexanes at 1 mL/min, signal = 254.4 nm), retention time: *t*_R (major)=10.5 min and *t*_R (minor)=11 min.

The racemic ester was formed using the general procedure for acetylation. Purification occurred via chromatography using the identical conditions shown above (134 mg, 38 % yield).



Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	10.544	BV	0.3243	610.78351	29.65602	40.3861
2	11.000	VB	0.4492	901.57867	27.73586	59.6139

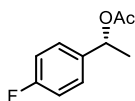
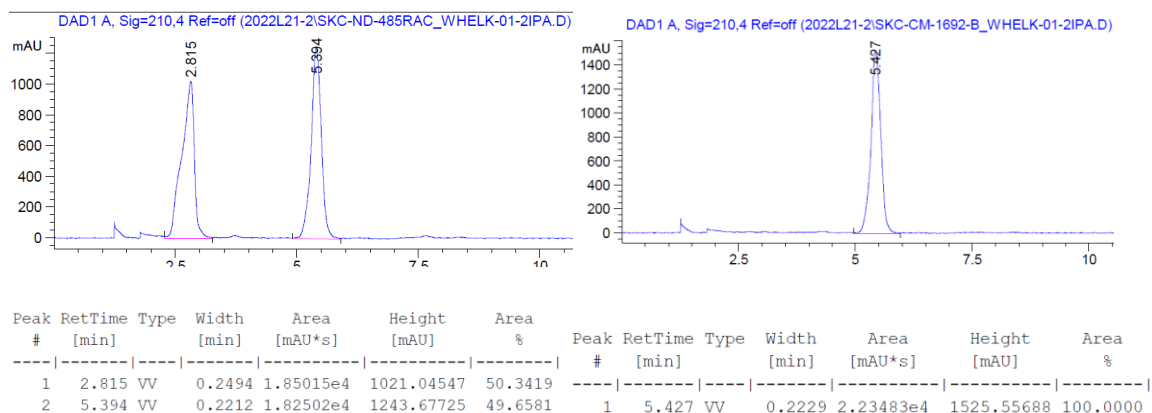
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	10.526	MM	0.2638	537.39294	33.94611	100.0000



(R)-1-(2-Chlorophenyl)ethyl acetate (8): According to the general procedure of DRK reaction, 1-(2-chlorophenyl)ethan-1-ol (31.3 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.), [Cu(dtbbp)(DPEPhos)]BF₄ (6 mg, 0.006

mmol, 3 mol %), DABCO (44.9 mg, 0.4 mmol, 2 equiv.), (PPh₃SiS)₂ (35 mg, 0.06 mmol, 30 mol %), isopropenyl acetate (60.1 mg, 0.6 mmol, 3 equiv.) and CALB (40 mg, 20 mg/0.1 mmol) in dry MeCN (1 mL, 0.2 M) was stirred and irradiated under blue LEDs for 24 h to give after flash chromatography (5 % EtOAc in Hexanes) the desired product as an oil (23.4 mg, 59 %). Spectral data were in accordance with a previous report.²⁰ ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):) δ 7.45 (dd, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.36 – 7.33 (m, 1H), 7.30 – 7.27 (m, 1H), 7.24 – 7.19 (m, 1H), 6.22 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.52 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H). The enantiomeric ratio was determined by SFC analysis using Chiracel-WELCK-01 column (3 % IPA, BPR pressure: 150 bar, column temperature: 30 °C, signal = 210.4 nm), retention time: *t*_R (major)=2.8 min and *t*_R (minor)=5.4 min.

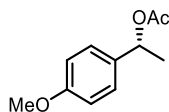
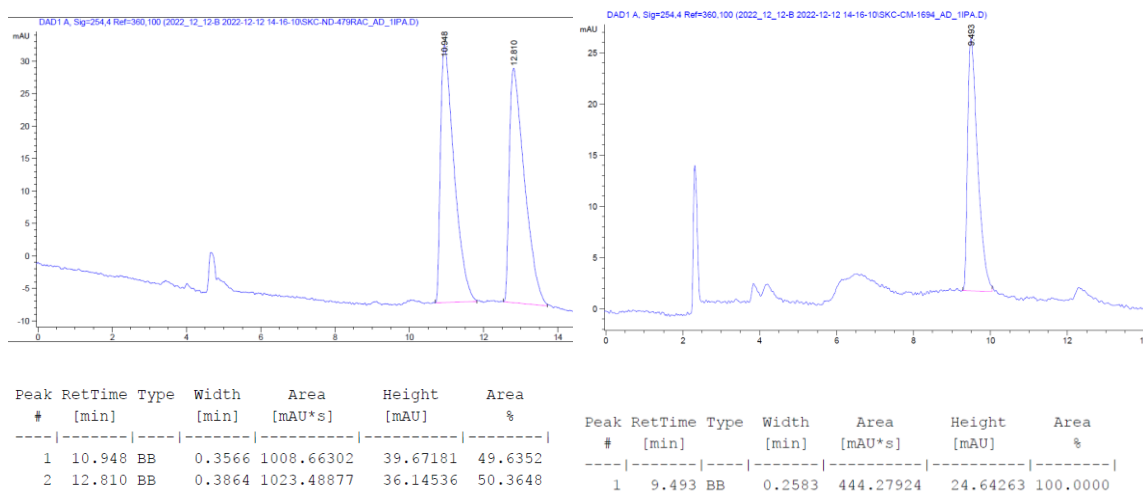
The racemic ester was formed using the general procedure for acetylation. Purification occurred via chromatography using the identical conditions shown above (165 mg, 42 % yield).



(R)-1-(4-Fluorophenyl)ethyl acetate (5): According to the general procedure of DKR reaction, 1-(4-fluorophenyl)ethan-1-ol (28 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.), Cu(dtbbpy)(DPEPhos)BF₄ (6 mg, 0.006 mmol, 3 mol %), DABCO (44.9 mg, 0.4 mmol, 2 equiv.), (PPh₃SiS)₂ (35 mg, 0.06 mmol, 30 mol %), isopropenyl acetate (60.1 mg, 0.6 mmol, 3 equiv.) and CALB (40 mg, 20 mg/0.1 mmol) in dry MeCN (1 mL, 0.2 M) was stirred and irradiated under blue LEDs for 24 h to give after flash chromatography (5 % EtOAc in Hexanes) the desired product as an oil (27.8 mg, 76 %). Spectral

data were in accordance with a previous report.¹⁸ **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ 7.37 – 7.31 (m, 2H), 7.09 – 6.99 (m, 2H), 5.86 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.53 (d, J = 6.6 Hz, 3H).). The enantiomeric ratio was determined by HPLC analysis using Chiracel-AD-H column (1 % IPA/hexanes at 1.5 mL/min, signal = 254.4 nm), retention time: t_R (major)=10 min and t_R (minor)=12.8 min.

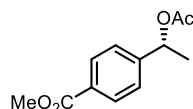
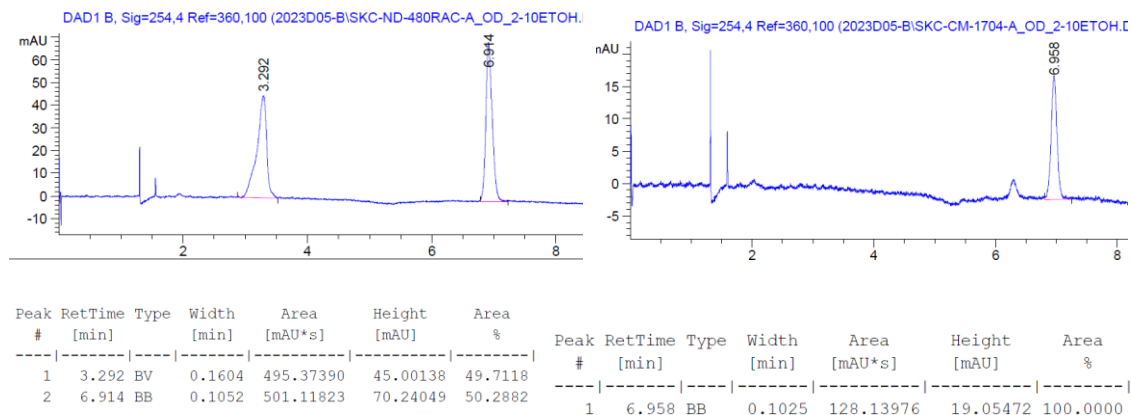
The racemic ester was formed using the general procedure for acetylation. Purification occurred via chromatography using the identical conditions shown above (303 mg, 83 % yield).



(R)-1-(4-Methoxyphenyl)ethyl acetate (6): According to the general procedure of DKR reaction, 1-(2-chlorophenyl)ethan-1-ol (44.8 mg, 0.29 mmol, 1 equiv.), Cu(dtbbpy)(DPEPhos)BF₄ (9 mg, 0.008 mmol, 3 mol %), DABCO (66 mg, 0.6 mmol, 2 equiv.), (PPh₃SiS)₂ (51.5 mg, 0.09 mmol, 30 mol %), isopropenyl acetate (88.4 mg, 0.88 mmol, 3 equiv.) and CALB (60 mg, 20 mg/0.1 mmol) in dry MeCN (1.5 mL, 0.2 M) was stirred and irradiated under blue LEDs for 24 h to give after flash chromatography (5 % EtOAc in Hexanes) the desired product as an oil (51 mg, 88 %). Spectral data were in accordance with a previous report.¹⁸ **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ 7.29 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.85 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.52 (d, J = 6.6 Hz, 3H). The enantiomeric ratio was determined by SFC analysis using Chiracel-OD-H column (2 to 10 %

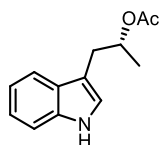
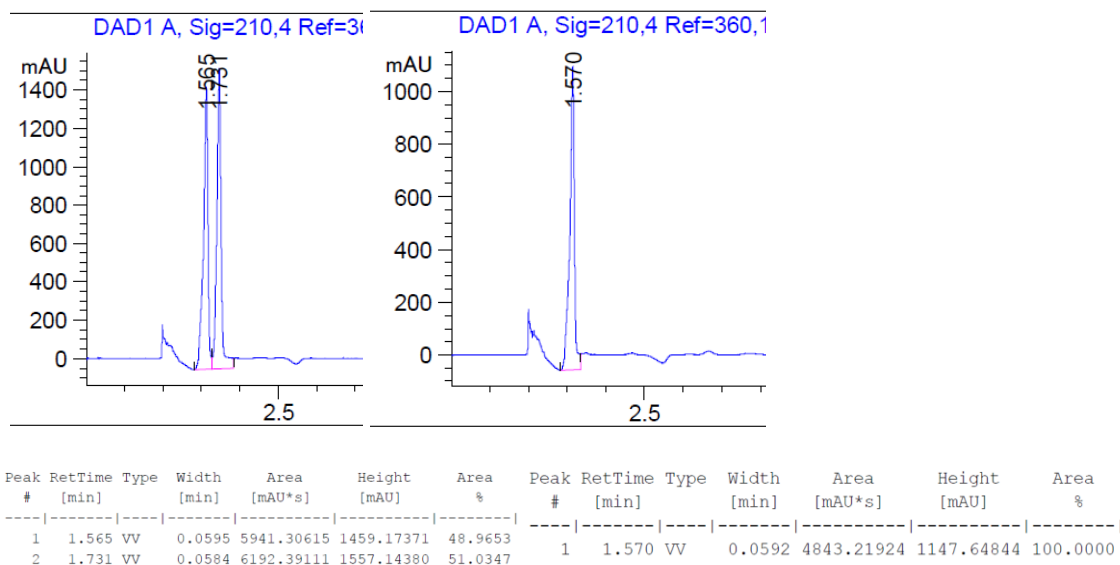
EtOH at 1.5 mL/min, BPR pressure: 150 bar, column temperature: 30 °C, signal = 254.4 nm), retention time: t_R (major)=3.3 min and t_R (minor)=6.9 min.

The racemic ester was formed using the general procedure for acetylation. Purification occurred via chromatography using the identical conditions shown above (256 mg, 66 % yield).



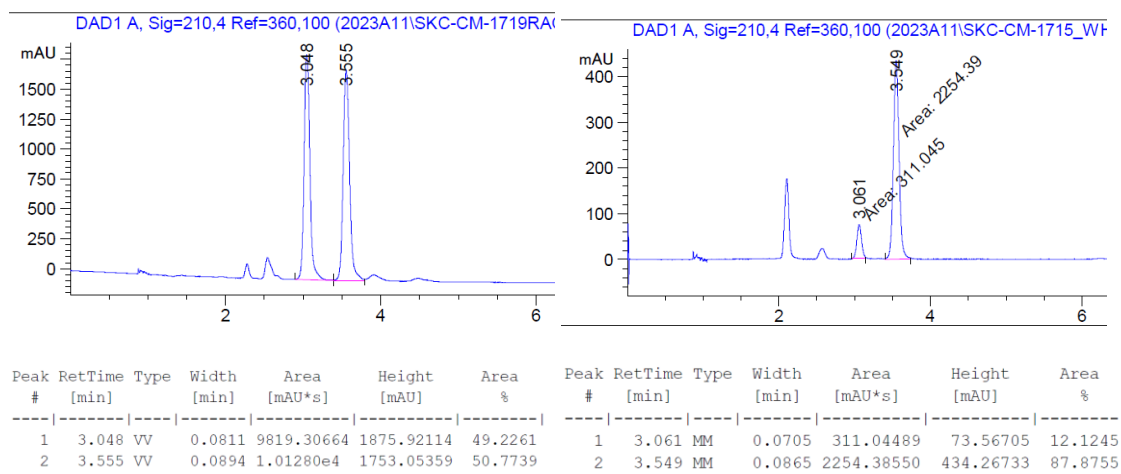
Methyl (*R*)-4-(1-acetoxyethyl)benzoate (7): According to the general procedure of DKR reaction, methyl 4-(1-hydroxyethyl)benzoate (36 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.), Cu(dtbbpy)(DPEPhos)BF₄ (6 mg, 0.006 mmol, 3 mol %), DABCO (44.9 mg, 0.4 mmol, 2 equiv.), (PPh₃SiS)₂ (35 mg, 0.06 mmol, 30 mol %), isopropenyl acetate (60.1 mg, 0.6 mmol, 3 equiv.) and CALB (40 mg, 20 mg/0.1 mmol) in dry MeCN (1 mL, 0.2 M) was stirred and irradiated under blue LEDs for 24 h to give after flash chromatography (7 % EtOAc in Hexanes) the desired product as an oil (34.2 mg, 77 %). Spectral data were in accordance with a previous report.²¹ ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.01 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 5.90 (q, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.53 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H). The enantiomeric ratio was determined by SFC analysis using Chiracel-AD-H column (10 % IPA, BPR pressure: 150 bar, column temperature: 30 °C, signal = 210.4 nm), retention time: t_R (major)=1.6 min and t_R (minor)=1.7 min.

The racemic ester was formed using the general procedure for acetylation. Purification occurred via chromatography using the identical conditions shown above (295 mg, 66 % yield).

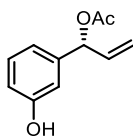
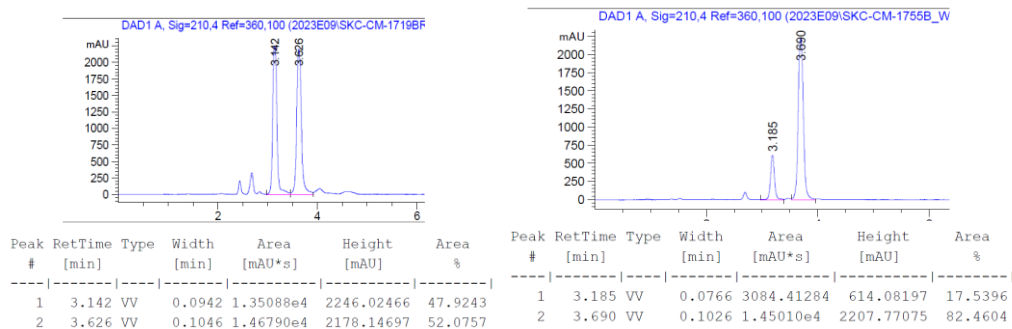
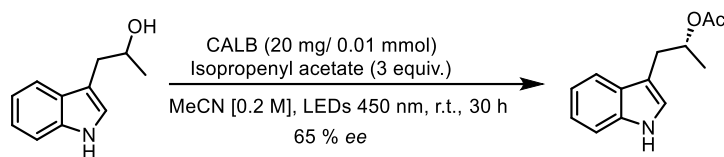


(R)-1-(1H-indol-3-yl)propan-2-yl acetate (10): According to the general procedure of DKR reaction, 1-(1H-indol-3-yl)propan-2-ol (38.3 mg, 0.22 mmol, 1 equiv.), Cu(dtbbpy)(DPEPhos)BF₄ (6.62 mg, 0.0065 mmol, 3 mol %), DABCO (49 mg, 0.44 mmol, 2 equiv.), (PPh₃SiS)₂ (38 mg, 0.066 mmol, 30 mol %), isopropenyl acetate (65.5 mg, 0.66 mmol, 3 equiv.) and CALB (45 mg, 20 mg/0.1 mmol) in dry MeCN (1 mL, 0.2 M) was stirred and irradiated under blue LEDs for 24 h to give after flash chromatography (25 % EtOAc in Hexanes) the desired product as an oil (34.2 mg, 72 %). **H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 8.00 (bs, 1H), 7.67 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.21 – 7.11 (m, 2H), 7.03 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.23 – 5.16 (m, 1H), 3.10 (dd, J = 14.4, 5.9 Hz, 1H), 2.90 (dd, J = 14.4, 7.0 Hz, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.25 (d, J = 6.2 Hz, 3H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ = 170.8, 136.1, 127.8, 122.4, 122.0, 119.4, 119.17, 112.1, 111.0, 71.3, 31.7, 21.5, 19.6. **HRMS (ESI)** m/z calculated for C₁₃H₁₅NO₂ [M+Na]⁺ 240.0995 found 240.0995. The enantiomeric ratio was determined by SFC analysis using Chiracel-WHELK-01 column (20 % MeOH, BPR pressure: 150 bar, column temperature: 30 ° C, signal = 210.4 nm), retention time: t_R (major)=3 min and t_R (minor)=3.5 min.

The racemic ester was formed using the general procedure for acetylation. Purification occurred via chromatography using the identical conditions shown above (75.9 mg, 68 % yield).



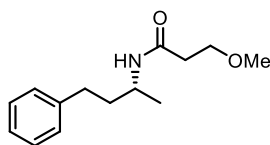
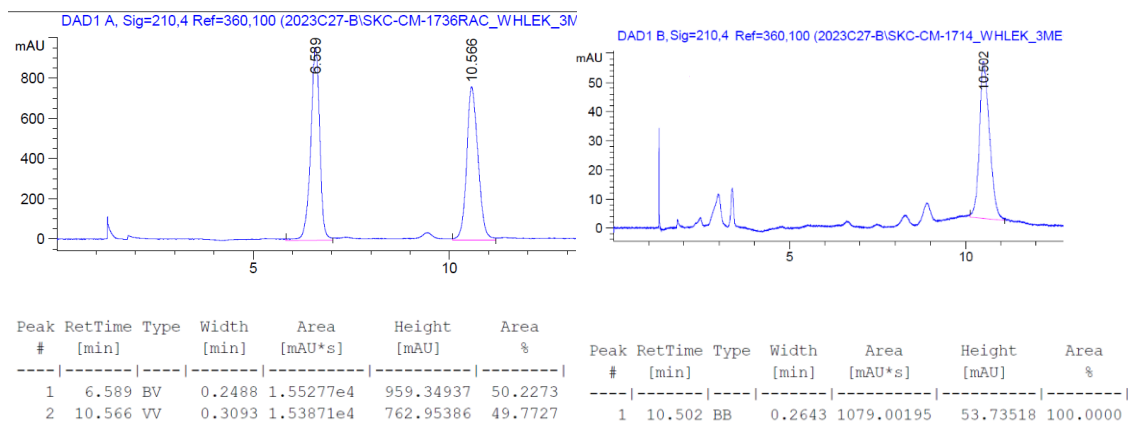
Note that a kinetic resolution was performed that showed that the lower ee obtained in the DKR is due to the nature of the substrate and not the racemization process:



(R)-1-(3-Hydroxyphenyl)allyl acetate (12) : According to the general procedure of DKR reaction, 3-(1-hydroxyallyl)phenol (30 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.), Cu(dtbbpy)(DPEPhos)BF₄ (6 mg, 0.006

mmol, 3 mol %), DABCO (44.9 mg, 0.4 mmol, 2 equiv.), (PPh₃SiS)₂ (35 mg, 0.06 mmol, 30 mol %), isopropenyl acetate (60.1 mg, 0.6 mmol, 3 equiv.) and CALB (40 mg, 20 mg/0.1 mmol) in dry MeCN (1 mL, 0.2 M) was stirred and irradiated under blue LEDs for 24 h to give after flash chromatography (10 % EtOAc in Hexanes) the desired product as an oil (24 mg, 60 %). **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 7.25 – 7.21(m, 1H), 7.01 – 6.89 (m, 1H), 6.86 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 1.0 Hz, 0H), 6.27 – 6.16 (m, 1H), 6.09 (s, 1H), 6.00 (ddd, *J* = 17.2, 10.4, 6.0 Hz, 1H), 5.39 – 5.08 (m, 2H), 2.15 (s, 3H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ = 170.8, 156.0, 140.4, 135.9, 129.9, 119.2, 117.2, 115.3, 114.1, 21.3. **HRMS (ESI)** *m/z* calculated for C₁₁H₁₂O₃ [M+Na]⁺ 215.0679 found 215.0688. The enantiomeric ratio was determined by SFC analysis using Chiracel-WHELK column (3 % MeOH), BPR pressure: 150 bar, column temperature: 30 °C, signal = 210.4 nm, retention time: *t*_R (major)=6 min and *t*_R (minor)=10 min.

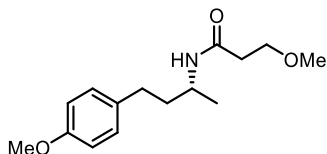
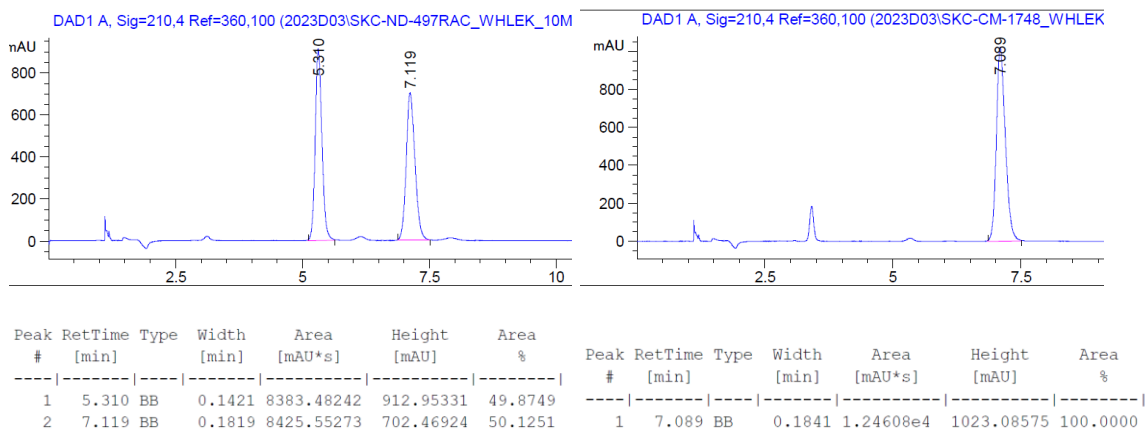
The racemic ester was formed using the general procedure for acetylation. Purification occurred via chromatography using the identical conditions shown above (39.2 mg, 59 % yield).



(R)-3-Methoxy-N-(4-phenylbutan-2-yl)propanamide (19) : According to the general procedure of DKR reaction, 1-methyl-3-phenylpropylamine (29.8 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.), Cu(dtbbpy)(DPEPhos)BF₄ (6 mg, 0.006 mmol, 3 mol %), DABCO (44.9 mg, 0.4 mmol, 2 equiv.),

(PPh₃SiS)₂ (35 mg, 0.06 mmol, 30 mol %), methyl 3-methoxypropionate (76.1 mg, 0.6 mmol, 3 equiv.) and CALB (40 mg, 20 mg/0.1 mmol) in dry MeCN (1 mL, 0.2 M) was stirred and irradiated under blue LEDs for 24 h to give after flash chromatography (90 % EtOAc in Hexanes) the desired product as an oil (45.8 mg, 97 %). Spectral data were in accordance with a previous report.²² **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ 7.31 – 7.26 (m, 2H), 7.20 – 7.14 (m, 3H), 5.95 (br, 1H), 4.12 – 3.99 (m, 1H), 3.63 (dd, *J* = 6.1, 5.5 Hz, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.67 – 2.57 (m, 2H), 2.42 (dd, *J* = 6.3, 5.3 Hz, 2H), 1.79 – 1.71 (m, 1H), 1.17 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H). The enantiomeric ratio was determined by SFC analysis using Chiracel-WHELK-01 column (10 % MeOH, BPR pressure: 150 bar, column temperature: 30 °C, signal = 210.4 nm), retention time: *t*_R (major)=7 min and *t*_R (minor)=5 min.

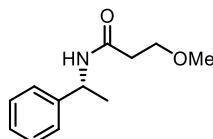
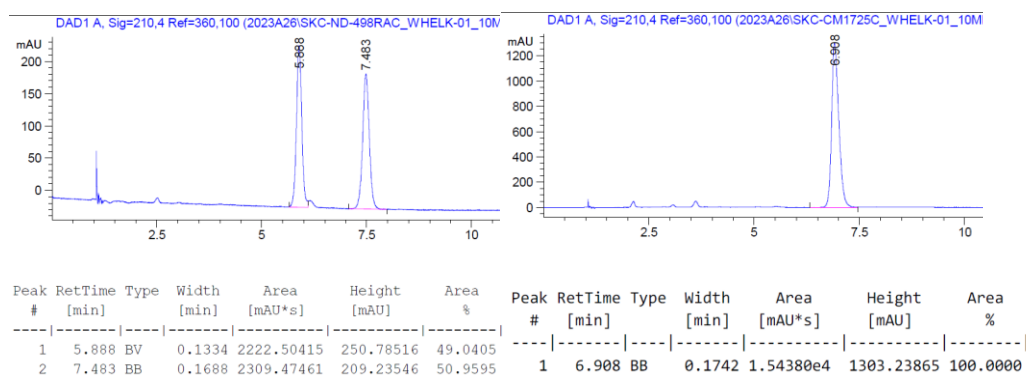
The racemic amide was formed using the general procedure for amidation of amines. Purification occurred via chromatography using the identical conditions shown above (430 mg, 91 % yield).



(R)-3-Methoxy-N-(4-(4-methoxyphenyl)butan-2-yl)propanamide (20): According to the general procedure of DKR reaction, 4-(4-methoxyphenyl)butan-2-amine (25 mg, 0.14 mmol, 1 equiv.), Cu(dtbbpy)(DPEPhos)BF₄ (4 mg, 0.004 mmol, 3 mol %), DABCO (31.3 mg, 0.3 mmol, 2 equiv.), (PPh₃SiS)₂ (24.4 mg, 0.04 mmol, 30 mol %), methyl 3-methoxypropionate (50 mg, 0.4 mmol, 3 equiv.) and CALB (40 mg, 20 mg/0.1 mmol) in dry MeCN (1 mL, 0.2 M) was stirred and irradiated

under blue LEDs for 24 h to give after flash chromatography (90 % EtOAc in Hexanes) the desired product as an oil (31 mg, 84 %). Spectral data were in accordance with a previous report.²² **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 7.09 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.95 (s, 1H), 4.08 – 3.99 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.65 – 3.60 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.67 – 2.54 (m, 2H), 2.42 (dd, J = 6.2, 5.3 Hz, 2H), 1.77 – 1.67 (m, 2H), 1.16 (d, J = 6.6 Hz, 3H). The enantiomeric ratio was determined by SFC analysis using Chiracel-WHELK-01 column (10 % MeOH, BPR pressure: 150 bar, column temperature: 30 °C, signal = 210.4 nm), retention time: t_R (major)=6 min and t_R (minor)=7 min.

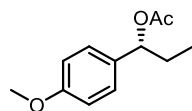
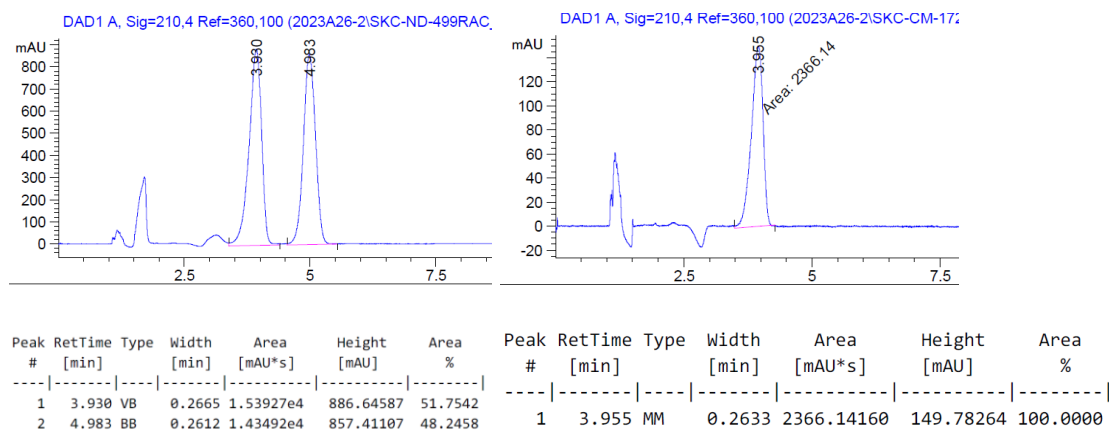
The racemic amide was formed using the general procedure for amidation of amines. Purification occurred via chromatography using the identical conditions shown above (62 mg, 54 % yield).



(R)-3-Methoxy-N-(1-phenylethyl)propanamide (18): According to the general procedure of DKR reaction, methylbenzylamine (24.2 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.), Cu(dtbbpy)(DPEPhos)BF₄ (6 mg, 0.006 mmol, 3 mol %), DABCO (44.9 mg, 0.4 mmol, 2 equiv.), (PPh₃SiS)₂ (35 mg, 0.06 mmol, 30 mol %), methyl 3-methoxypropionate (71.6 mg, 0.6 mmol, 3 equiv.) and CALB (40 mg, 20 mg/0.1 mmol) in dry MeCN (1 mL, 0.2 M) was stirred and irradiated under blue LEDz for 24 h to give after flash chromatography (90 % EtOAc in Hexanes) the desired product as an oil (28.3 mg, 68 %). **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ 7.24-7.29 (m, 4H), 6.45 (bs, 1H), 5.14 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 3.71 – 3.57 (m, 2H), 2.80 (s, 2H), 2.46 (m, 2H), 1.48 (d, J = 6.9 Hz, 3H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ = δ 170.5, 143.5,

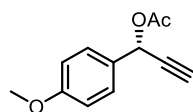
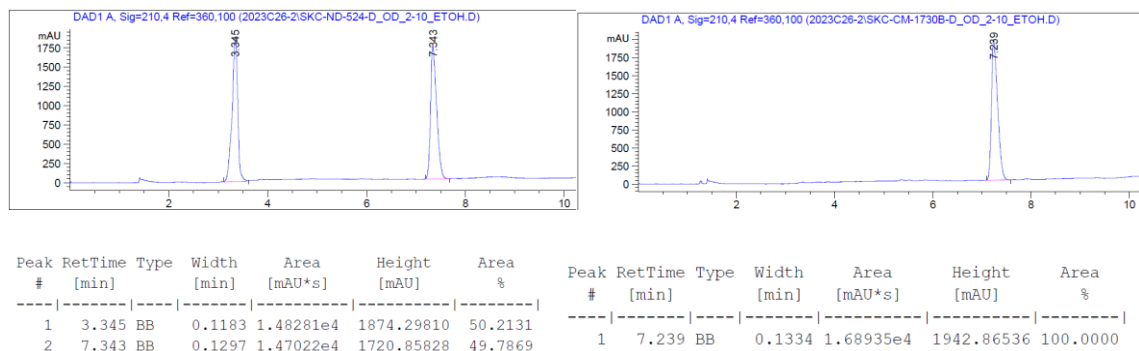
128.6, 127.2, 126.0, 68.8, 58.8, 48.6, 38.6, 37.2, 22.1. **HRMS (ESI)** m/z calculated for $C_{12}H_{17}NO_2$ $[M+H]^+$ 208.1332 found 203.1341. The enantiomeric ratio was determined by SFC analysis using Chiracel-AD-H column (10 % MeCN : EtOH (1 : 1), BPR pressure: 150 bar, column temperature: 30 °C, signal = 210.4 nm), retention time: t_R (major)=4 min and t_R (minor)=5 min.

The racemic amide was formed using the general procedure for amidation of amines. Purification occurred via chromatography using the identical conditions shown above (207 mg, 50 % yield).



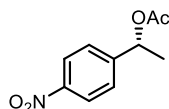
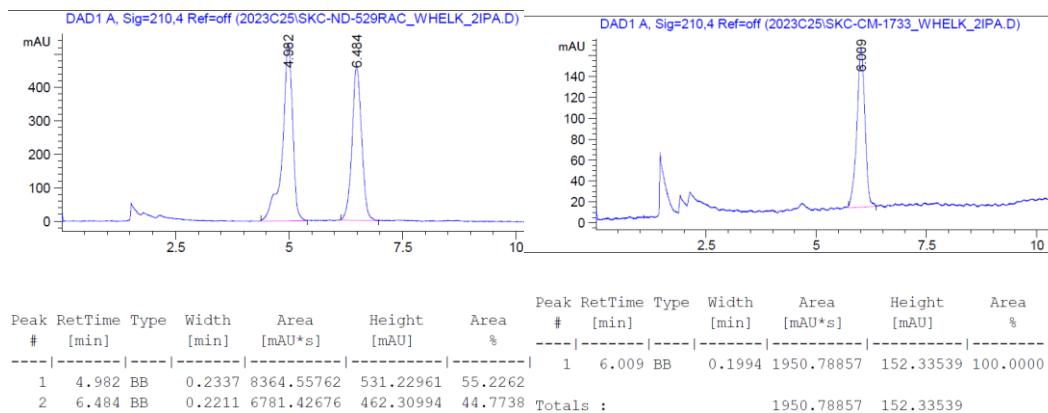
1-(4-Methoxyphenyl)propyl acetate (11): According to the general procedure of DKR reaction, 1-(4-methoxyphenyl)propan-1-ol (32.2 mg, 0.20 mmol, 1 equiv.), Cu(dtbbpy)(DPEPhos)BF₄ (6.06 mg, 0.0060 mmol, 3 mol %), DABCO (44.9 mg, 0.40 mmol, 2 equiv.), (PPh₃SiS)₂ (35 mg, 0.066 mmol, 30 mol %), isopropenyl acetate (65.5 mg, 0.66 mmol, 3 equiv.) and CALB (45 mg, 20 mg/0.1 mmol) in dry MeCN (1 mL, 0.2 M) was stirred and irradiated under blue LEDs for 24 h to give after flash chromatography (5 % EtOAc in Hexanes) the desired product as an oil (33.2 mg, 80 %). Spectral data were in accordance with previous report.²³ **H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ 7.22 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.86 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.13 – 2.06 (m, 1H), 0.97 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.77 (d, J = 6.8 Hz, 3H). The enantiomeric ratio was determined by SFC analysis using Chiracel-OD column (2 to 10 % EtOH, BPR pressure: 150 bar, column temperature: 30 °C, signal = 210.4 nm), retention time: t_R (major)=3 min and t_R (minor)=7 min.

The racemic ester was formed using the general procedure for acetylation. Purification occurred via chromatography using the identical conditions shown above (42 mg, 24 % yield).



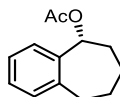
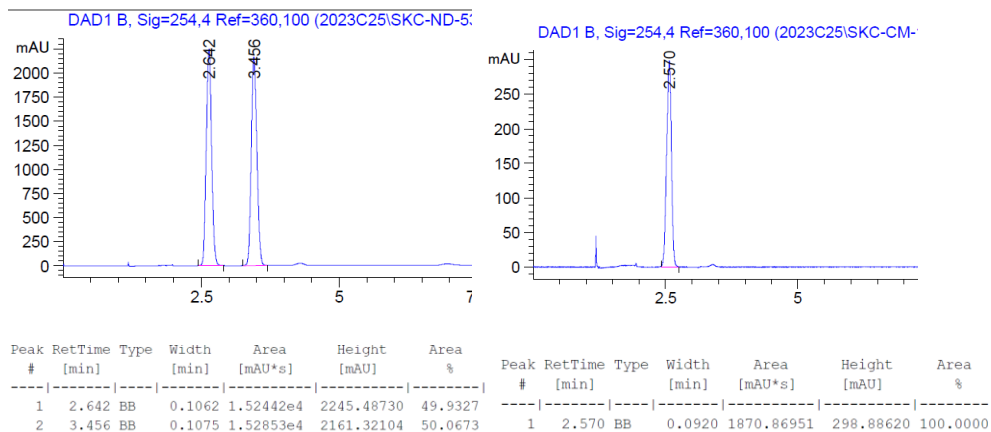
3-Acetoxy-3-(4-methoxyphenyl)prop-1-yne (13): According to the general procedure of DKR reaction, 1-(4-methoxyphenyl)prop-2-yn-1-ol (32.4 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.), Cu(dtbbpy)(DPEPhos)BF₄ (6.06 mg, 0.0060 mmol, 3 mol %), DABCO (44.9 mg, 0.40 mmol, 2 equiv.), (PPh₃SiS)₂ (35 mg, 0.066 mmol, 30 mol %), isopropenyl acetate (61 mg, 0.60 mmol, 3 equiv.) and CALB (40 mg, 20 mg/0.1 mmol) in dry MeCN (1 mL, 0.2 M) was stirred and irradiated under blue LEDs for 24 h to give after flash chromatography (5 % EtOAc in Hexanes) the desired product as an oil (24.5 mg, 60 %). Spectral data were in accordance with a previous report.²⁴ **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ 7.47 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.91 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.41 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.64 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 2.09 (s, 3H). The enantiomeric ratio was determined by SFC analysis using Chiracel-WHELK-01 column (2 % IPA, BPR pressure: 150 bar, column temperature: 30° C, signal = 210.4 nm), retention time: *t*_R (major)=5 min and *t*_R (minor)=6 min.

The racemic ester was formed using the general procedure for acetylation. Purification occurred via chromatography using the identical conditions shown above (112 mg, 89 % yield).



1-(4-Nitrophenyl)ethyl acetate (4): According to the general procedure of DKR reaction, 1-(4-nitrophenyl)ethan-1-ol (33.4 mg, 0.20 mmol, 1 equiv.), Cu(dtbbpy)(DPEPhos)BF₄ (6.06 mg, 0.0060 mmol, 3 mol %), DABCO (44.9 mg, 0.40 mmol, 2 equiv.), (PPh₃SiS)₂ (35 mg, 0.060 mmol, 30 mol %), isopropenyl acetate (60.1 mg, 0.60 mmol, 3 equiv.) and CALB (45 mg, 20 mg/0.1 mmol) in dry MeCN (1 mL, 0.2 M) was stirred and irradiated under blue LEDs for 24 h to give after flash chromatography (5 % EtOAc in Hexanes) the desired product as an oil (37.7 mg, 90 %). Spectral data were in accordance with a previous report.²⁵ **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ 8.21 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.51 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.92 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.55 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H). The enantiomeric ratio was determined by SFC analysis using Chiracel-AD column (3 % IPA BPR pressure: 150 bar, column temperature: 30 ° C, signal = 210.4 nm), retention time: *t*_R (major)=2.6 min and *t*_R (minor)=3.5 min.

The racemic ester was formed using the general procedure for acetylation. Purification occurred via chromatography using the identical conditions shown above (41 mg, 52 % yield).

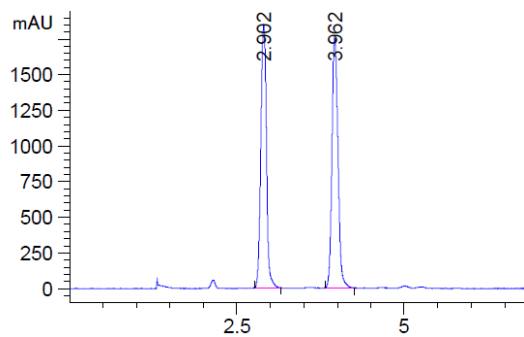


(R)-6,7,8,9-Tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-yl acetate (14): According to the general procedure of DKR reaction, 6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo[7]annulen-5-ol (32.4 mg, 0.20 mmol, 1 equiv.), Cu(dtbbpy)(DPEPhos)BF₄ (6.06 mg, 0.0060 mmol, 3 mol %), DABCO (44.9 mg, 0.40 mmol, 2 equiv.), (PPh₃SiS)₂ (35 mg, 0.060 mmol, 30 mol %), isopropenyl acetate (60.1 mg, 0.60 mmol, 3 equiv.) and CALB (45 mg, 20 mg/0.1 mmol) in dry MeCN (1 mL, 0.2 M) was stirred and irradiated under blue LEDs for 24 h to give after flash chromatography (5 % EtOAc in Hexanes) the desired product as an oil (31 mg, 76 %). **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 7.32 – 7.27 (m, 1H), 7.21 – 7.14 (m, 2H), 7.15 – 7.09 (m, 1H), 5.95 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 2.98 (ddd, *J* = 14.7, 8.8, 1.6 Hz, 1H), 2.76 (ddd, *J* = 14.4, 9.6, 1.9 Hz, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.04 – 1.80 (m, 4H), 1.80 – 1.68 (m, 1H), 1.66 – 1.54 (m, 1H). **¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃)** δ = δ 170.1, 141.4, 140.3, 129.8, 127.6, 126.1, 76.0, 35.8, 33.5, 27.7, 27.3, 21.3. **HRMS (ESI)** *m/z* calculated for C₁₂H₁₇NO₂ [M+NH₄]⁺ 222.1487 found 222.1487

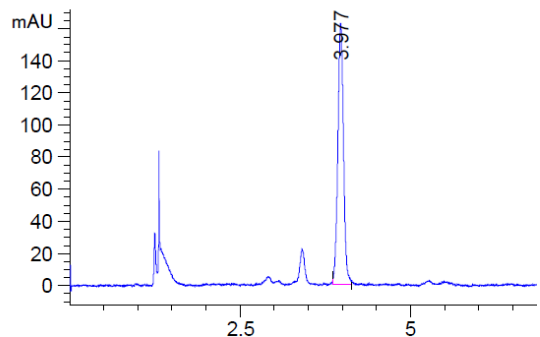
The enantiomeric ratio was determined by SFC analysis using Chiracel-WHELK-01 column (3 % MeOH BPR pressure: 150 bar, column temperature: 30 °C, signal = 210.4 nm), retention time: *t*_R (major)=2.9 min and *t*_R (minor)=3.9 min.

The racemic ester was formed using the general procedure for acetylation. Purification occurred via chromatography using the identical conditions shown above (173 mg, 80 % yield).

DAD1 A, Sig=210,4 Ref=360,100 (2023D03\SKC-C



DAD1 A, Sig=210,4 Ref=360,100 (2023D03\SKC-C



Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	2.902	BB	0.0923	1.08084e4	1846.55811	49.5836
2	3.962	BB	0.0982	1.09900e4	1751.23779	50.4164

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	3.977	BB	0.0878	929.36664	162.38820	100.0000

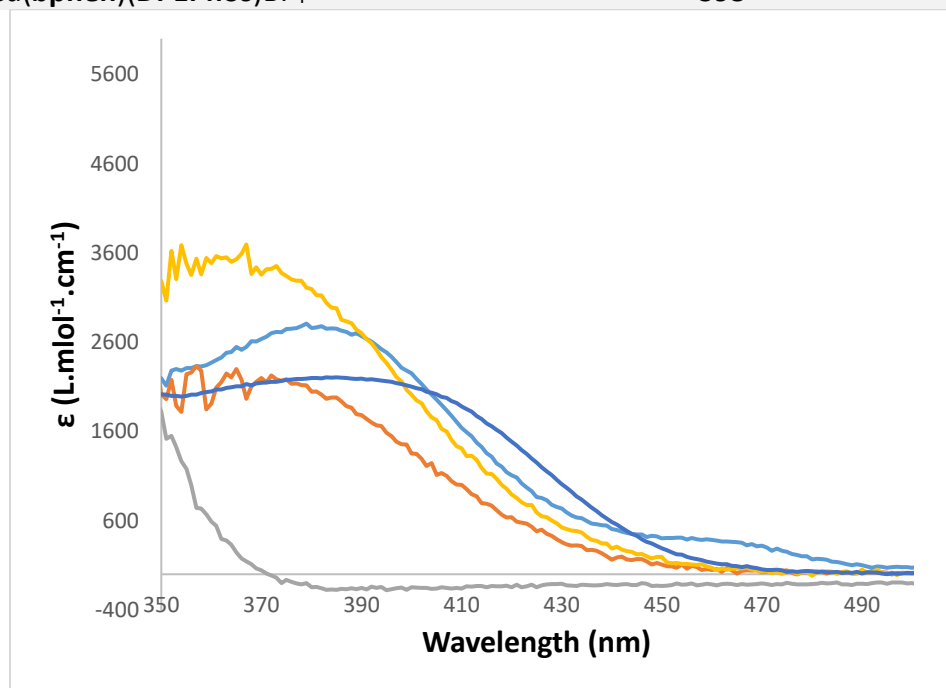
PHOTOPHYSICAL DATA

ABSORBANCE/EMISSION DATA

Absorbance UV-Vis spectra were recorded with Varian Cary 5000 UV-Vis-NIR Spectrophotometer in a quartz cuvette.

Table A3. 6 : Tabular data for the UV spectra of the five best copper complexes

Cu(NN)(PP)BF ₄	λ_{max} (nm)
Cu(bathocup)(XantPhos)BF ₄	397
Cu(dtbbpy)(DPEPhos)BF ₄	390
Cu(dtbbpy)(XantPhos)BF ₄	383
Cu(dpa)(DPEPhos)BF ₄	362
Cu(bphen)(DPEPhos)BF ₄	395



- Cu(bphen)(DPEPhos)BF₄
- Cu(dpa)(DPEPhos)BF₄
- Cu(bathocup)(XantPhos)BF₄
- Cu(dtbbpy)(DPEPhos)BF₄
- Cu(bphen)(XantPhos)BF₄

Figure A3. 3 : UV-visible absorption spectrum of new Cu(NN)(PP)BF₄ complexes recorded at ambient temperature in CH₂Cl₂ (5.0 · 10⁻⁴M).

EMISSION DATA

Emission datas for Cu(**bathocup**)(**XantPhos**)BF₄, Cu(**dtbbpy**)(**XantPhos**)BF₄ were previously reported.³ Emission spectra were recorded with the Varian Cary Eclipse Fluorescence Spectrophotometer/Fluorometer in quartz cuvette.

Table A3. 7 : Tabular data for the emission spectra of the five best copper complexes

Cu(NN)(PP)BF ₄	λ_{max} (nm)
Cu(bathocup)(XantPhos)BF ₄	491
Cu(dtbbpy)(DPEPhos)BF ₄	630
Cu(dtbbpy)(XantPhos)BF ₄	616
Cu(dpa)(DPEPhos)BF ₄	493
Cu(bphen)(DPEPhos)BF ₄	545

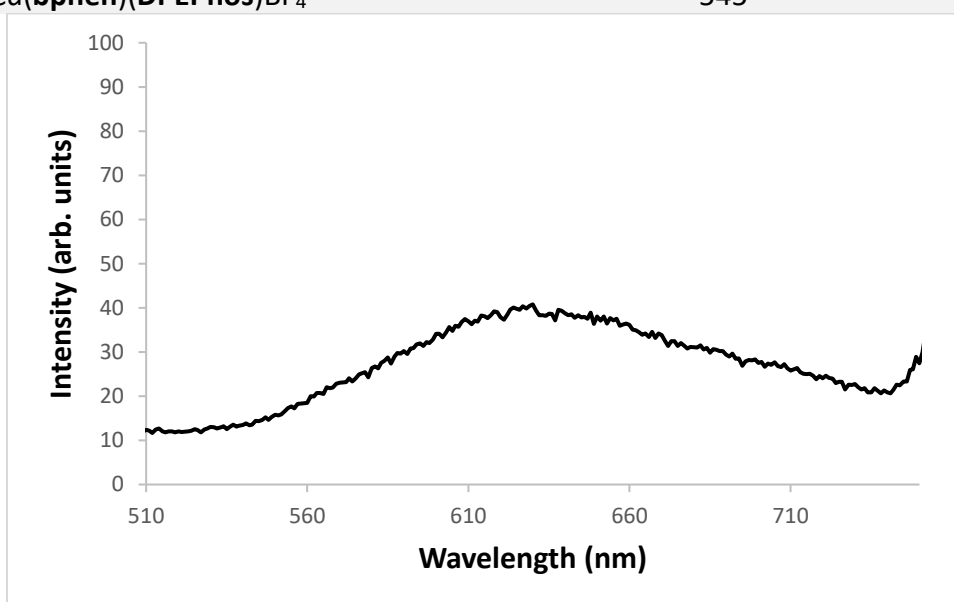


Figure A3. 4 : Emission spectrum of Cu(**dtbbpy**)(**DPEPhos**)BF₄ excited at 390 nm, recorded at ambient temperature in CH₂Cl₂ ($5 \cdot 10^{-4}$ M).

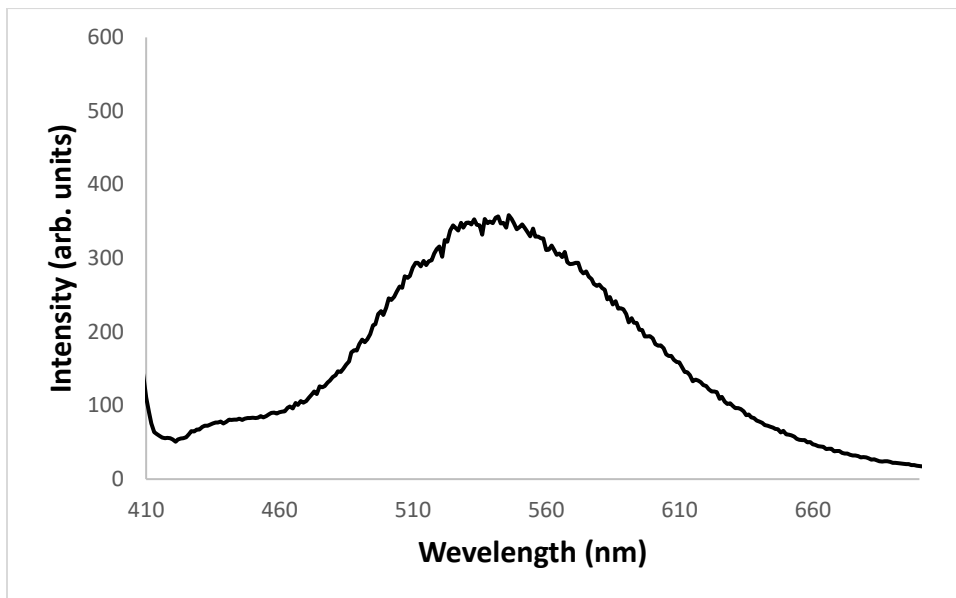


Figure A3. 5 : Emission spectrum of Cu(**bphen**)(DPEPhos)BF₄ excited at 385 nm, recorded at ambient temperature in CH₂Cl₂ (5·10⁻⁴ M).

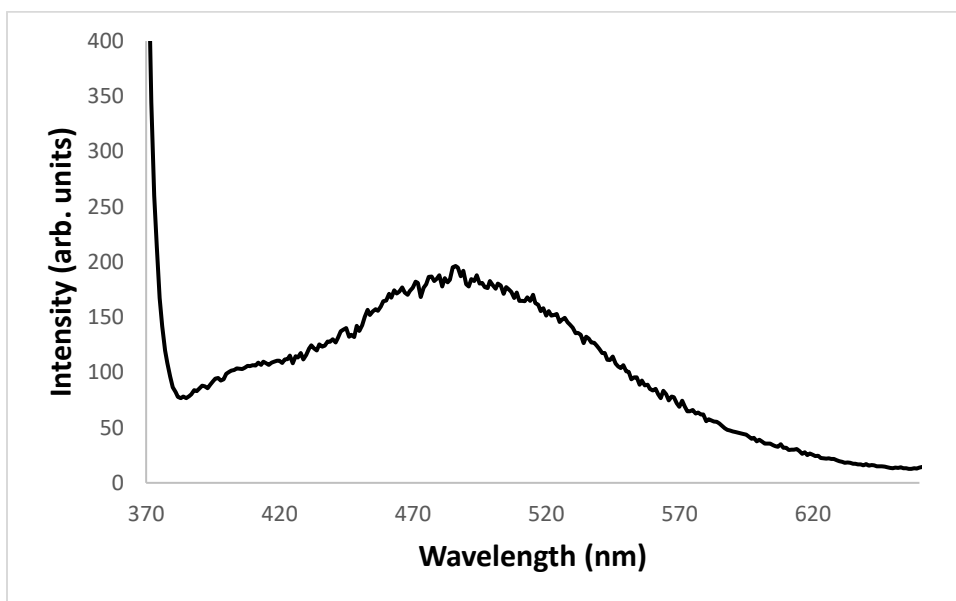


Figure A3. 6 : Emission spectrum of Cu(**dpa**)(DPEPhos)BF₄ excited at 350 nm, recorded at ambient temperature in CH₂Cl₂ (5·10⁻⁴ M).

Excited state lifetime data

Lifetime data for Cu(**bathocup**)(**XantPhos**)BF₄, Cu(**dtbbpy**)(**XantPhos**)BF₄ were previously reported.³ Lifetime measurements of new complexes were accomplished with an Edinburgh Instruments Mini Tau Lifetime Fluorimeter with an EPL 405 laser (exciting at 405 nm) with a standard deviation of 1-2%.

Table A3. 8 : Tabular data for the lifetime spectra of the five best copper complexes.

Cu(NN)(PP)BF ₄	τ (ns)
Cu(bathocup)(XantPhos)BF ₄	4
Cu(dtbbpy)(DPEPhos)BF ₄	48
Cu(dtbbpy)(XantPhos)BF ₄	143
Cu(dpa)(DPEPhos)BF ₄	15
Cu(bphen)(DPEPhos)BF ₄	123

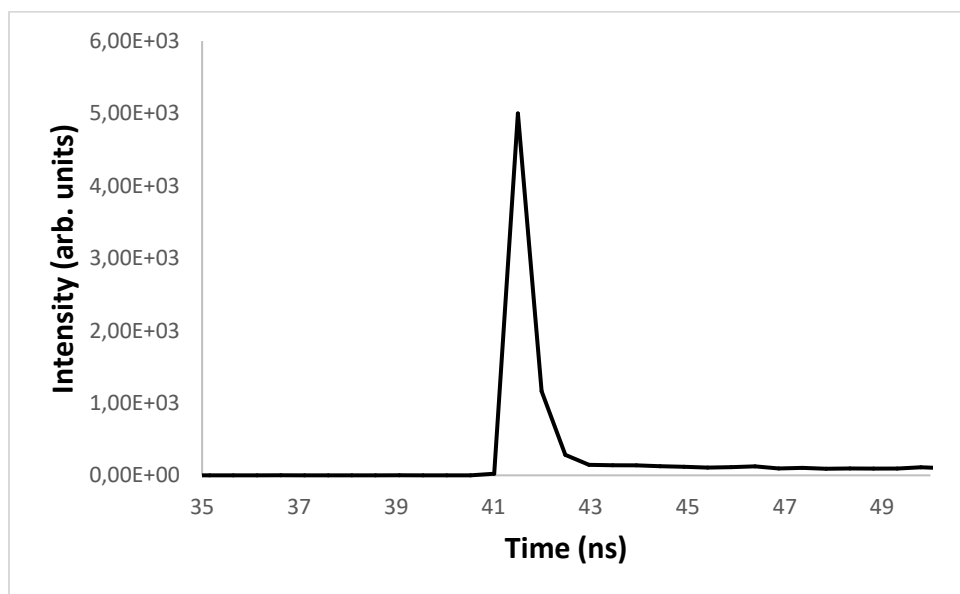


Figure A3. 7 : Lifetime measurement of Cu(**dtbbpy**)(**DPEPhos**)BF₄ excited at 405 nm, recorded at ambient temperature in degassed CH₂Cl₂ (1.25·10⁻⁴ M).

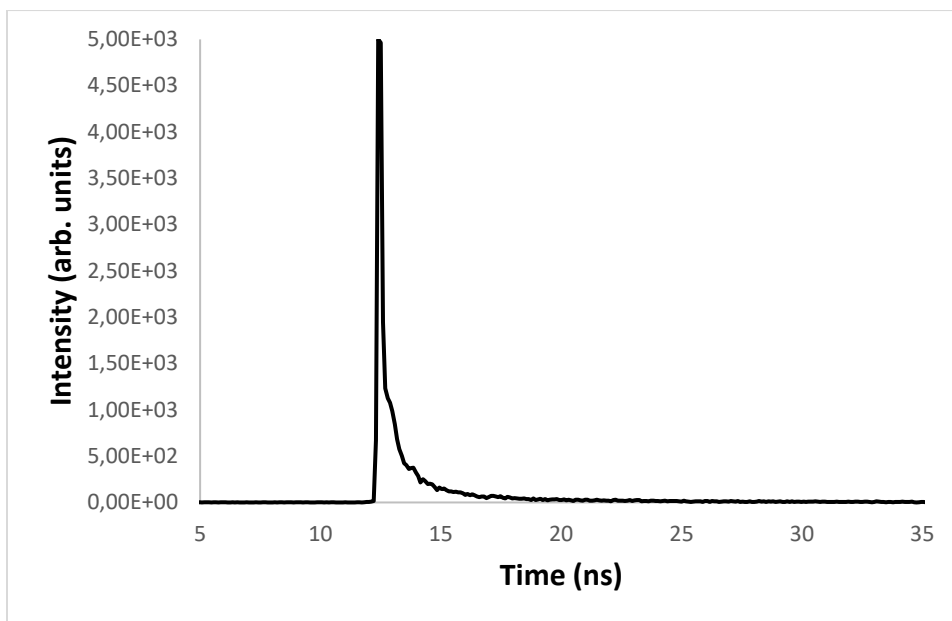


Figure A3. 8 : Lifetime measurement of Cu(dpa)(DPEPhos)BF₄ excited at 405 nm, recorded at ambient temperature in degassed CH₂Cl₂ (1.25·10⁻⁴ M).

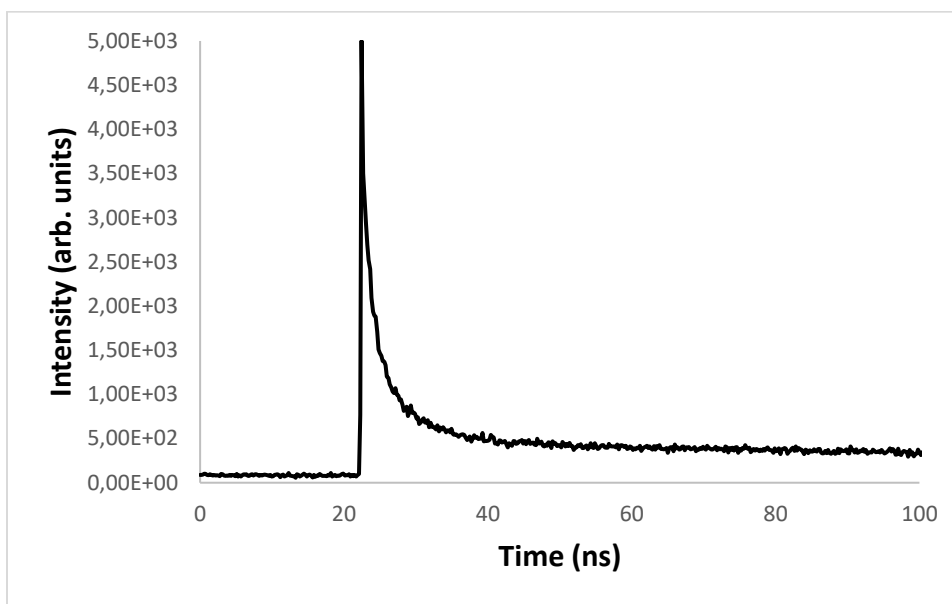


Figure A3. 9 : Lifetime measurement of Cu(bphen)(DPEPhos)BF₄ excited at 405 nm, recorded at ambient temperature in degassed CH₂Cl₂ (1.25·10⁻⁴ M).

Stern-Volmer Experiments:

Quenching experiments were performed by examining the effect of the copper complexes on the excited state emission upon addition of each reaction component. Emission measurements were done with the Varian Cary Eclipse Fluorescence Spectrophotometer/Fluorometer in a quartz cuvette. Solutions were purged with N₂ for 5 min prior to measurement.

Table A3. 9 : Excited State Emission Quenching with DABCO

[DABCO] (mM)	Intensity
0	47.1
0.3	42.6
0.6	37.4
1.2	35.2
1.8	31.9
2.4	29.7

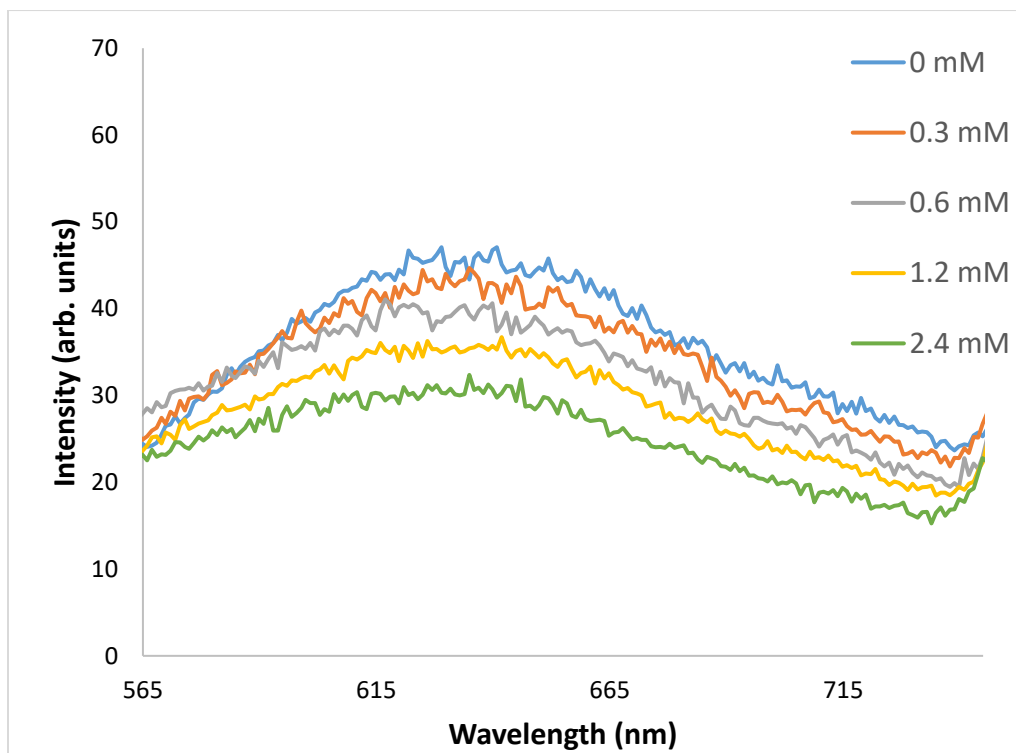


Figure A3. 10 : Emission spectra of $\text{Cu}(\text{dtbbpy})(\text{DPEPhos})\text{BF}_4$ with various concentrations of DABCO, excited at 390 nm recorded at ambient temperature in CH_2Cl_2 (1×10^{-4} M).

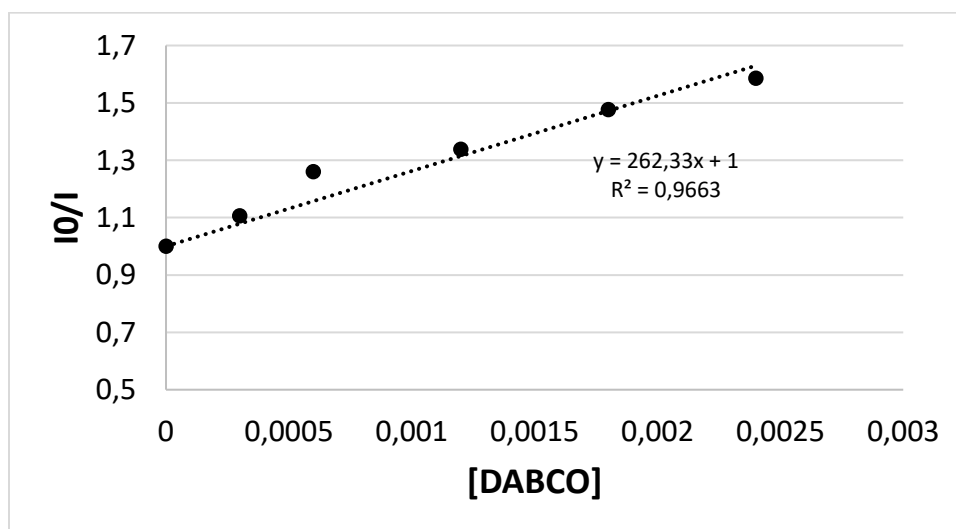


Figure A3. 11 : Stern-Volmer plot of $\text{Cu}(\text{dtbbpy})(\text{DPEPhos})\text{BF}_4$ with DABCO.

Table A3. 10 Excited State Emission Quenching with $(\text{Ph}_3\text{SiS})_2$.

$[(\text{Ph}_3\text{SiS})_2]$ (mM)	Intensity
0	47.1
0.3	46.5
0.6	45.8
1.2	46.3
1.8	46.2
2.4	47.5

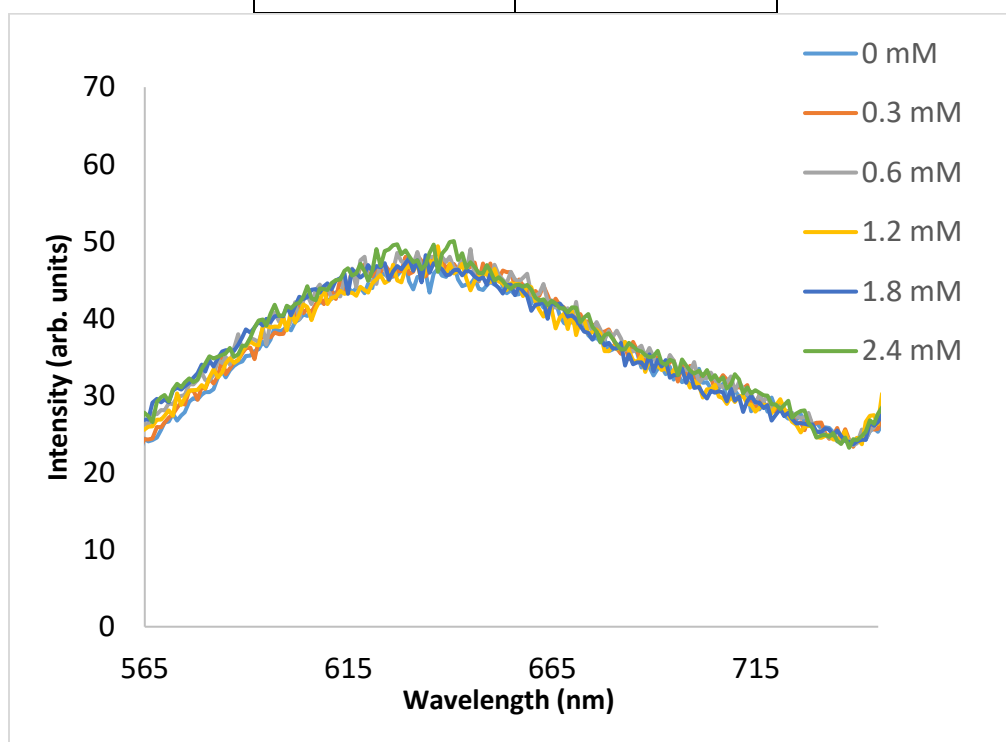


Figure A3. 12 : Emission spectra of $\text{Cu}(\text{dtbbpy})(\text{DPEPhos})\text{BF}_4$ with various concentrations of $(\text{Ph}_3\text{SiS})_2$, excited at 390 nm recorded at ambient temperature in dichloromethane ($1 \times 10^{-4} \text{ M}$).

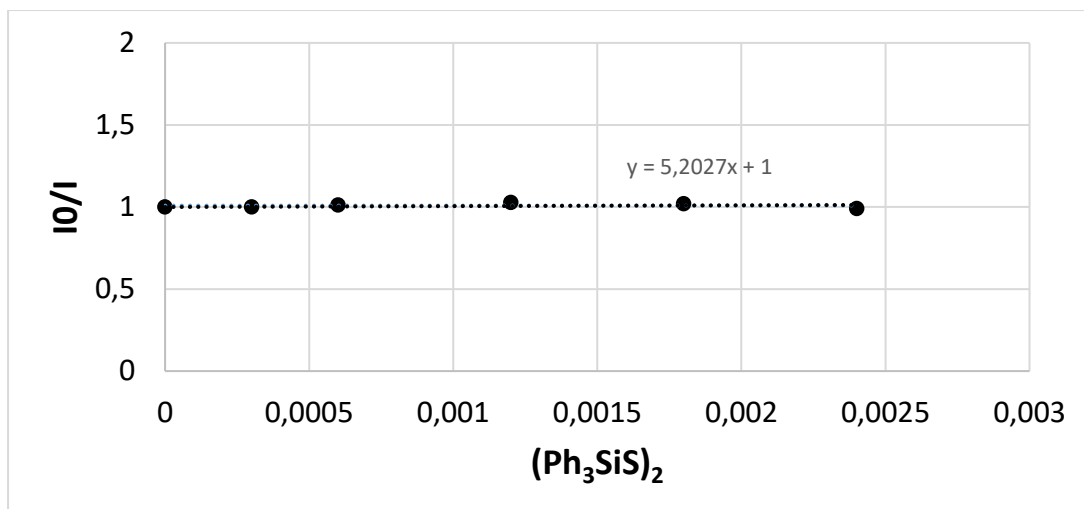


Figure A3. 13 : Stern-Volmer plot of $\text{Cu}(\text{dtbbpy})(\text{DPEPhos})\text{BF}_4$ with $(\text{Ph}_3\text{SiS})_2$.

Table A3. 11 : Excited State Emission Quenching with 4-phenylbutan-2-ol.

4-phenylbutan-2-ol (mM)	Intensity
0	47.1
0.3	46.1
0.6	47.3
1.2	48.1
1.8	48.1
2.4	46.9

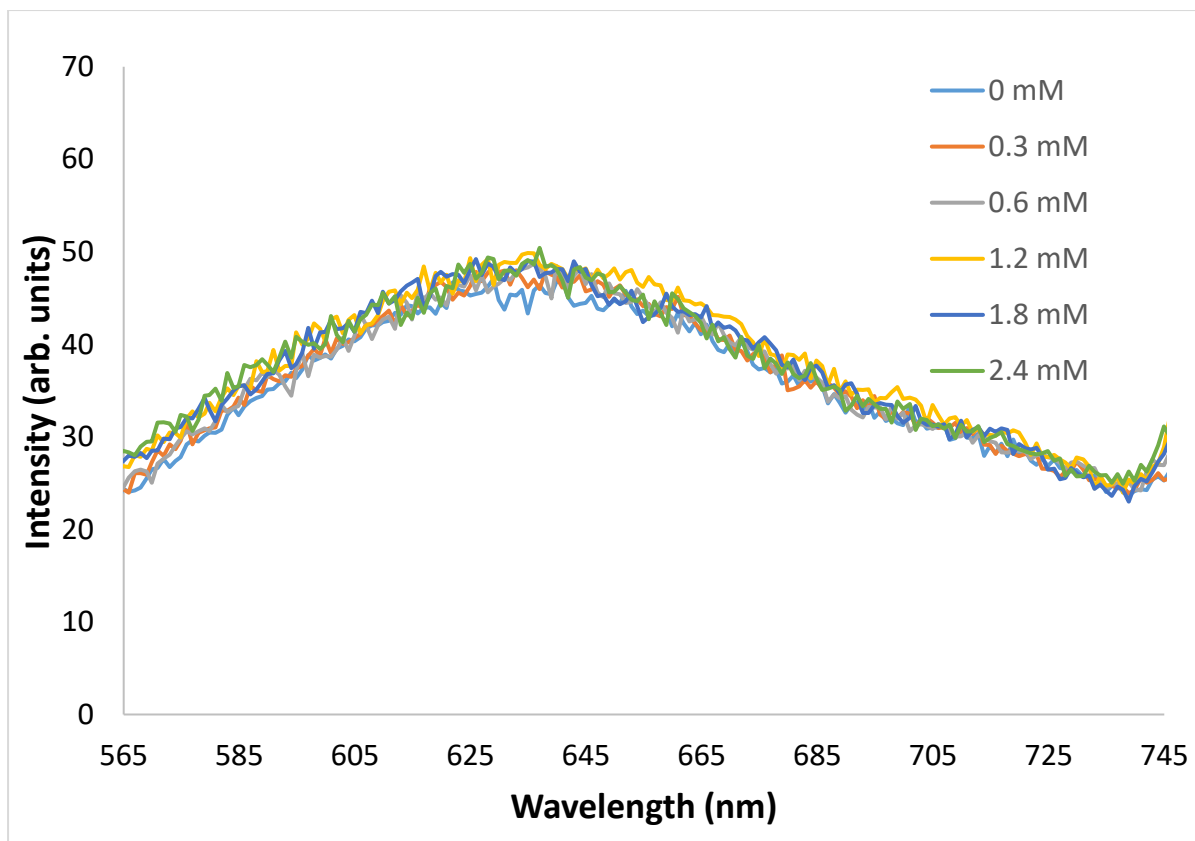


Figure A3. 14 : Emission spectra of Cu(dtbbpy)(DPEPhos)BF₄ with various concentrations of 4-phenylbutan-2-ol, excited at 390 nm recorded at ambient temperature in dichloromethane (1x10⁻⁴M).

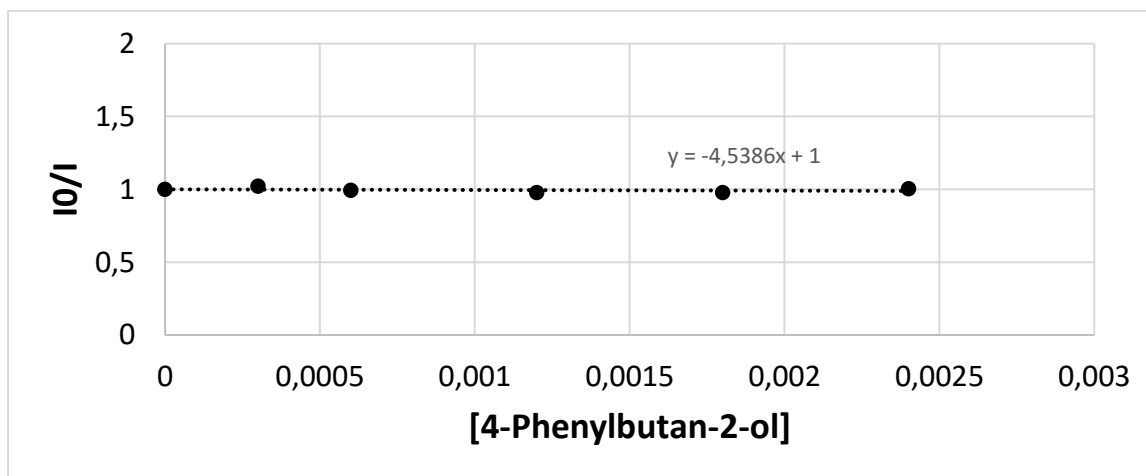


Figure A3. 15 : Stern-Volmer plot of Cu(dtbbpy)(DPEPhos)BF₄ with 4-phenylbutan-2-ol.

ELECTROCHEMICAL DATA

Cyclic voltammetry measurements in dry acetonitrile (MeCN) with tetra-*n*-butylammonium hexafluorophosphate (TBAPF₆) as the supporting electrolyte were performed using a standard three-electrode cell, consisting of a silver wire pseudo-reference electrode, a platinum wire counter electrode and a glassy carbon disk working electrode with a BioLogic SP-50 potentiostat. The solutions were degassed with a flow of argon for 10 minutes prior to the measurements, which was left over the surface of the solution during the measurements. All measurements were carried out at 22 °C. All potentials were reported to the mid-point potential of the ferrocene/ferrocenium (Fc/Fc⁺) redox couple which was determined in the aforementioned electrolyte.

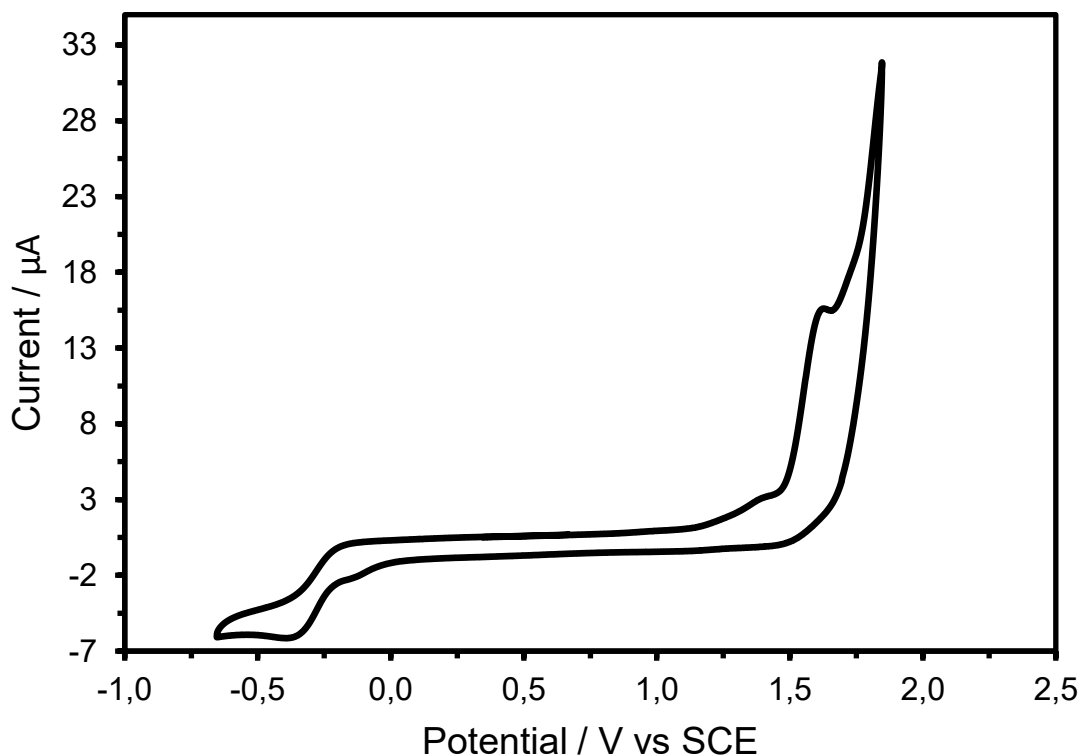


Figure A3. 16 : Cyclic voltammogram of Cu(dtbbpy)(DPEPhos)BF₄ in MeCN (1 mM) using TBAPF₆ (100 mM) as supporting electrolyte at a scan rate of 50 mV·s⁻¹

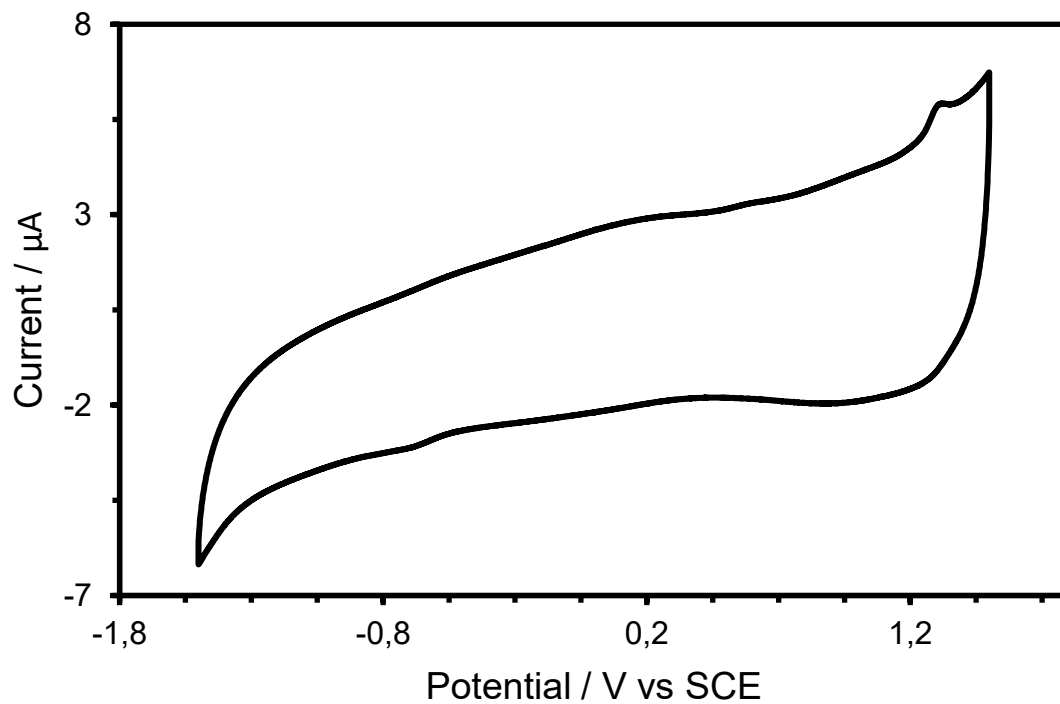
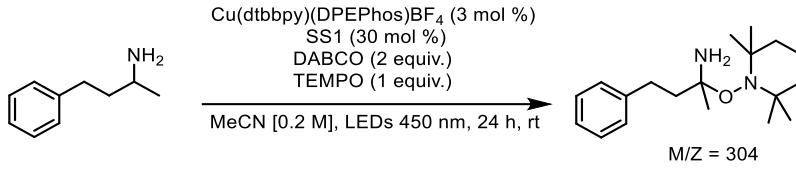


Figure A3. 17 : Cyclic voltammogram of $(\text{Ph}_3\text{SiS})_2$ in MeCN (20 mM) using TBAPF_6 (100 mM) as supporting electrolyte at a scan rate of $100 \text{ mV}\cdot\text{s}^{-1}$

TEMPO Experiments:



Rapport de masse exacte

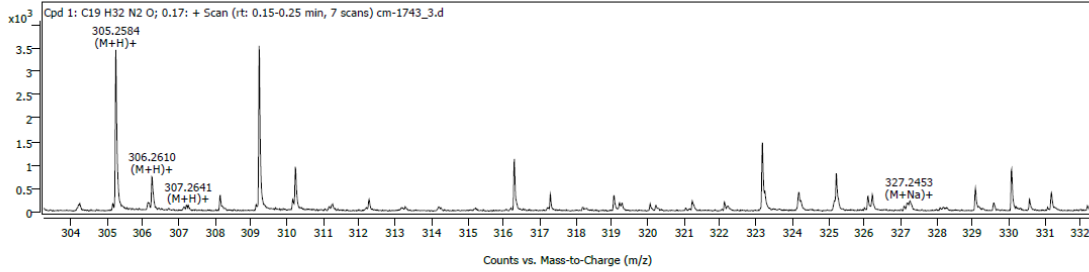
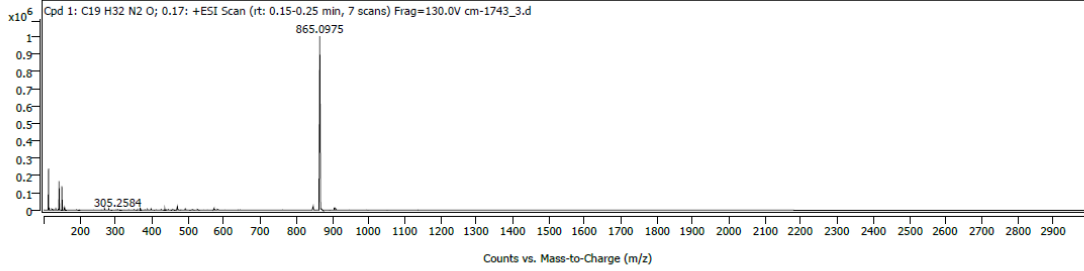
Sample Information

Name	cm-1743_3	Data File Path	D:\MassHunter\Data\2023C29\cm-1743_3.d
Instrument	TOF-Agilent	Acq. Time (Local)	3/29/2023 9:37:45 AM (UTC-04:00)
Inj. Vol. (ul)	1	Method (Acq)	ESI_POS_DL.m
Operator	KG	Comment	

Compound Details

Cpd. 1: C₁₉H₃₂N₂O

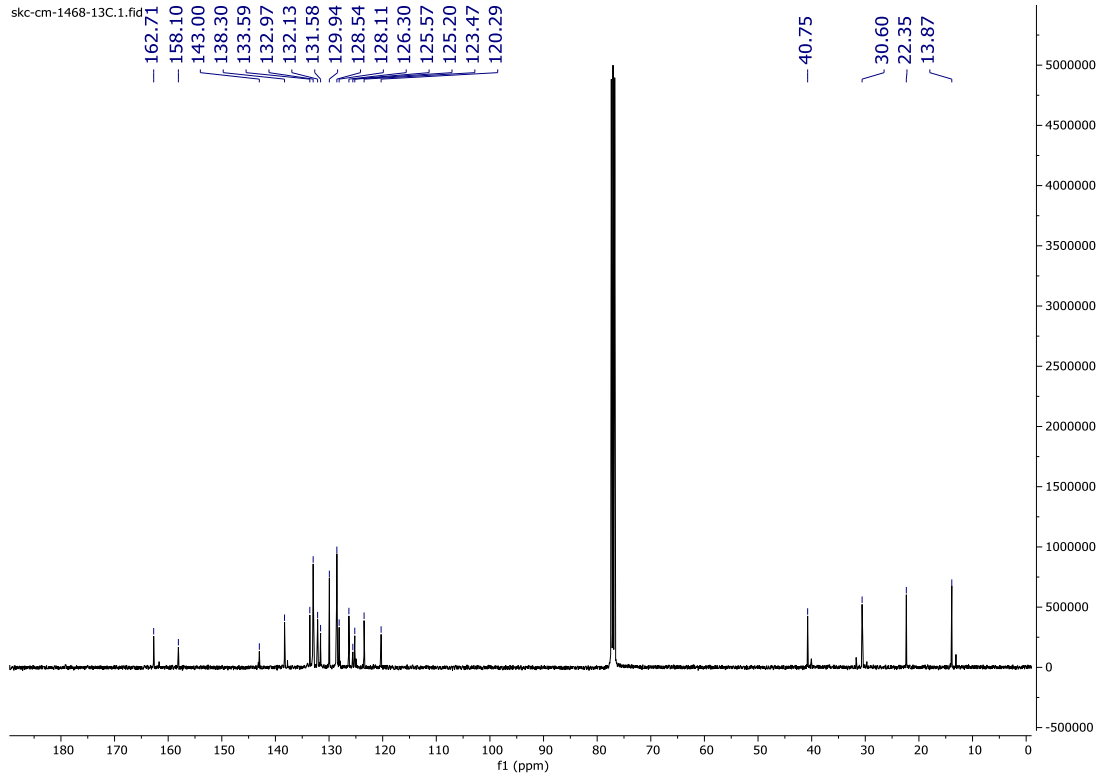
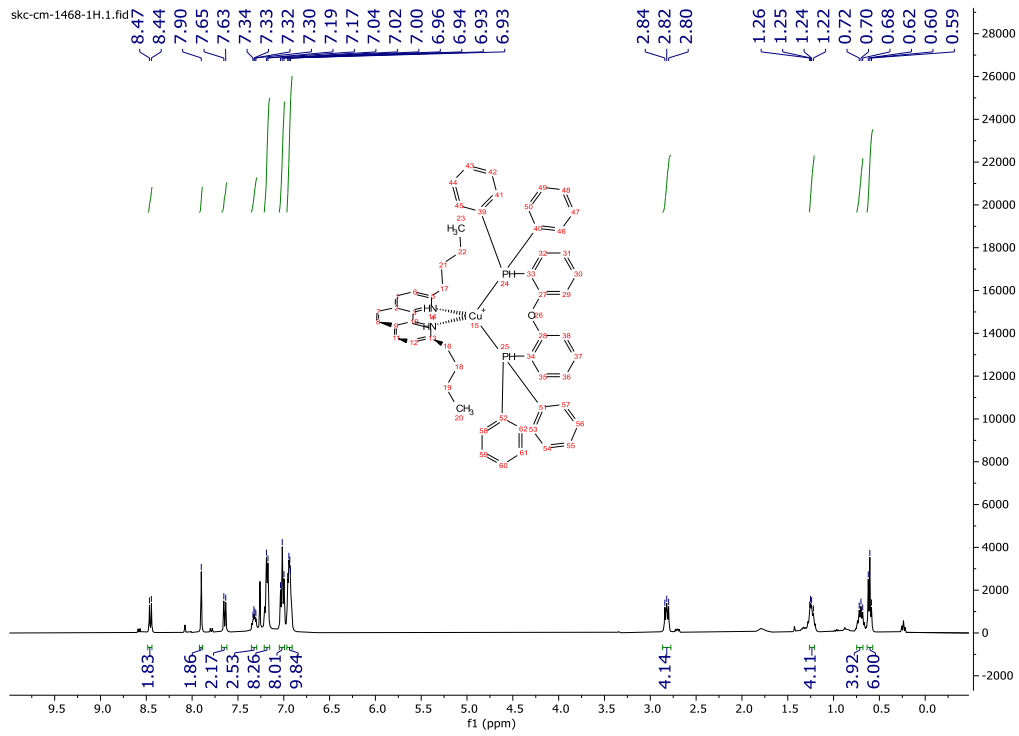
Compound Spectra (overlaid)

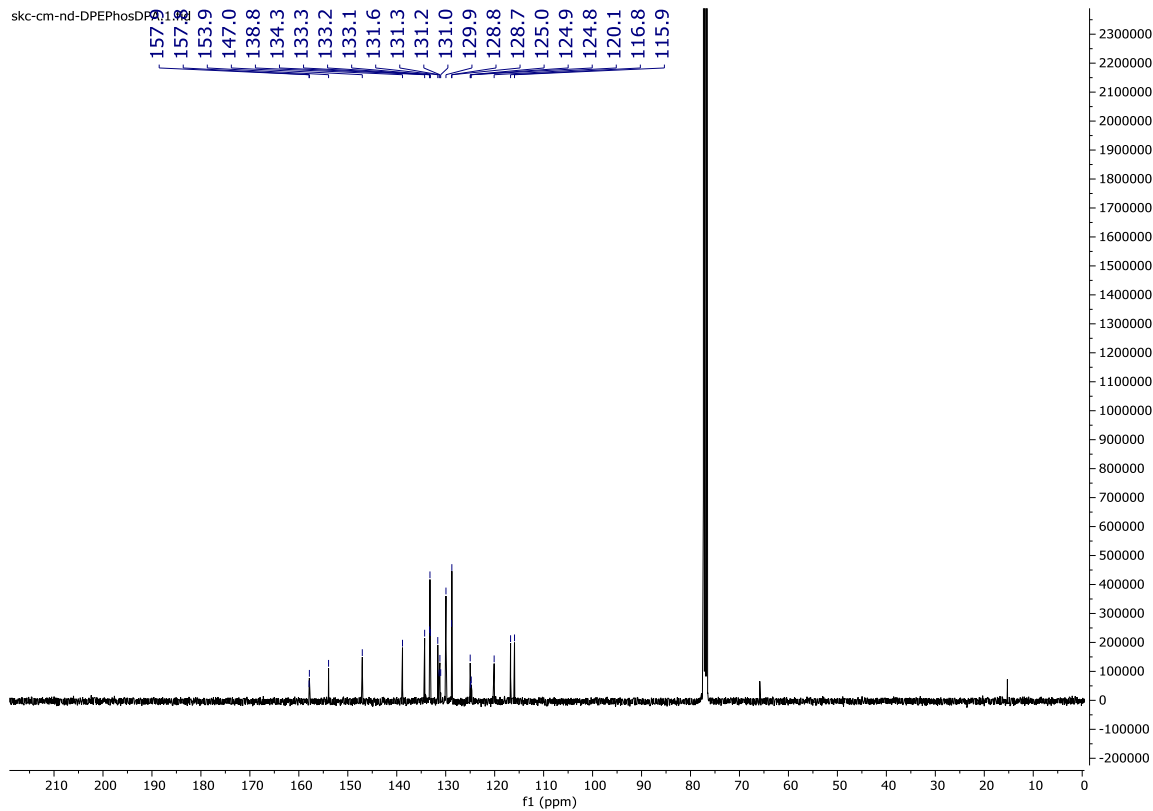
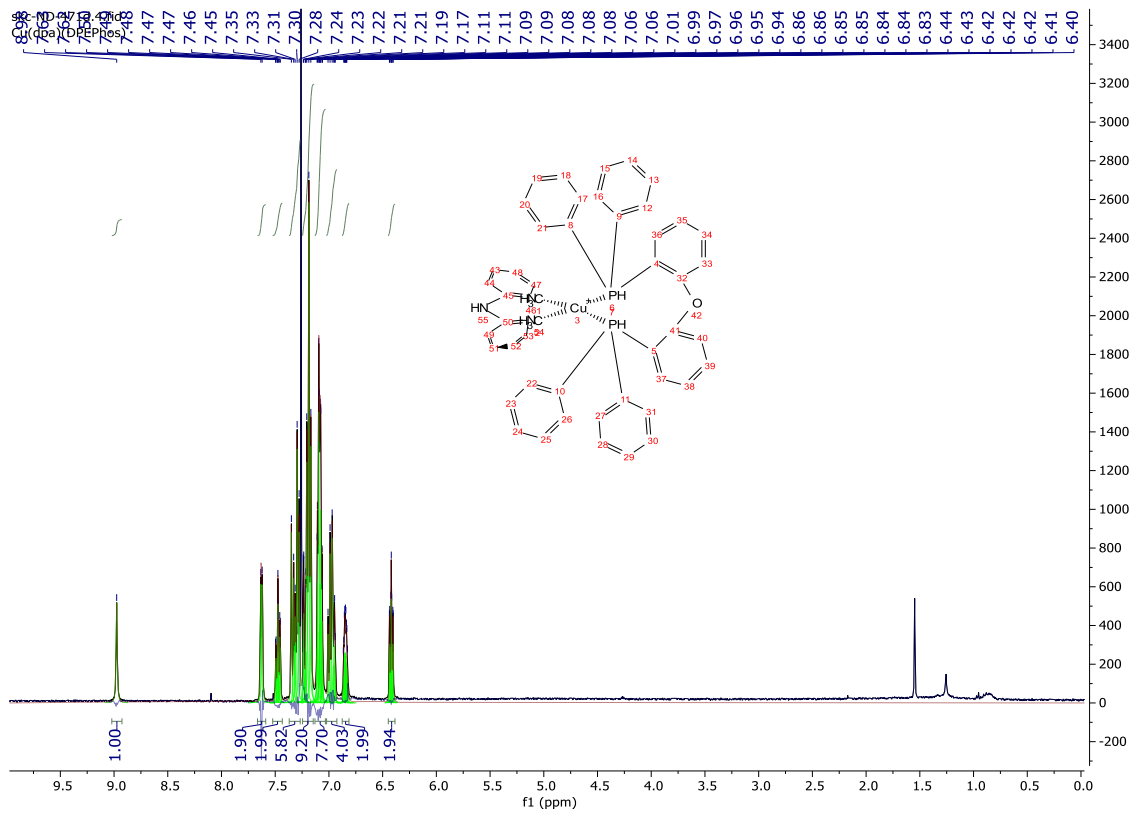


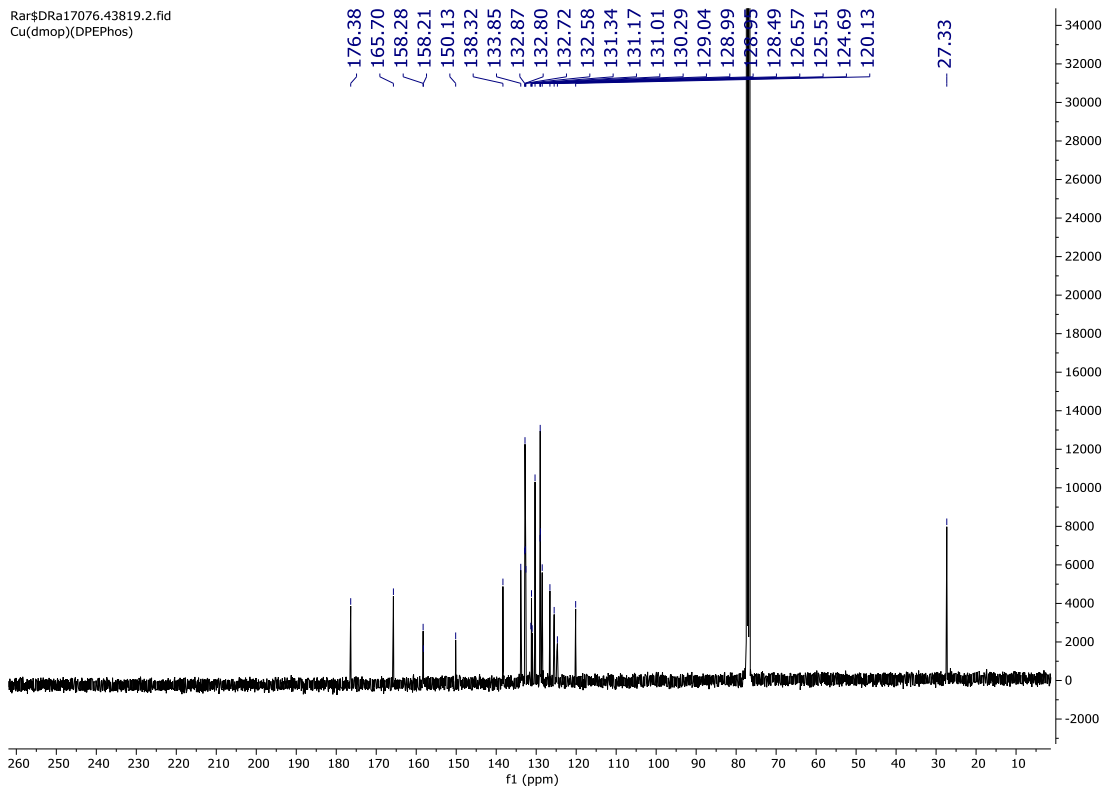
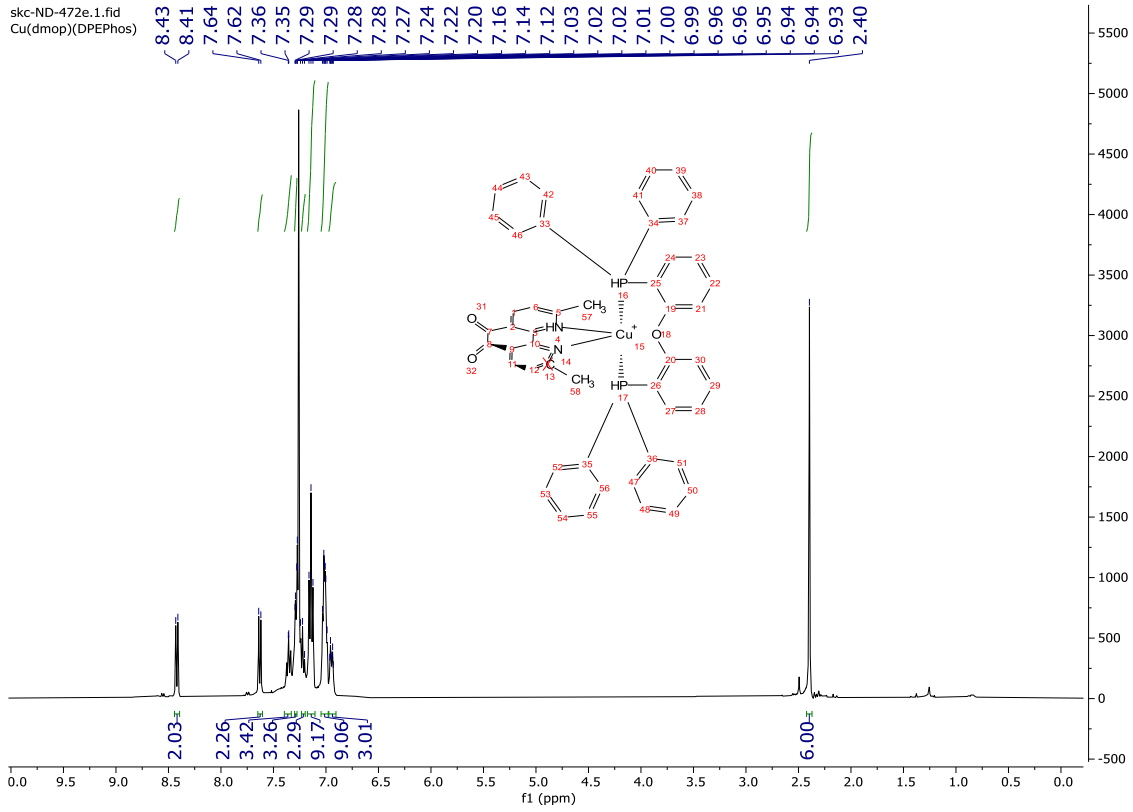
Spectrum Peaks (Max. 1)

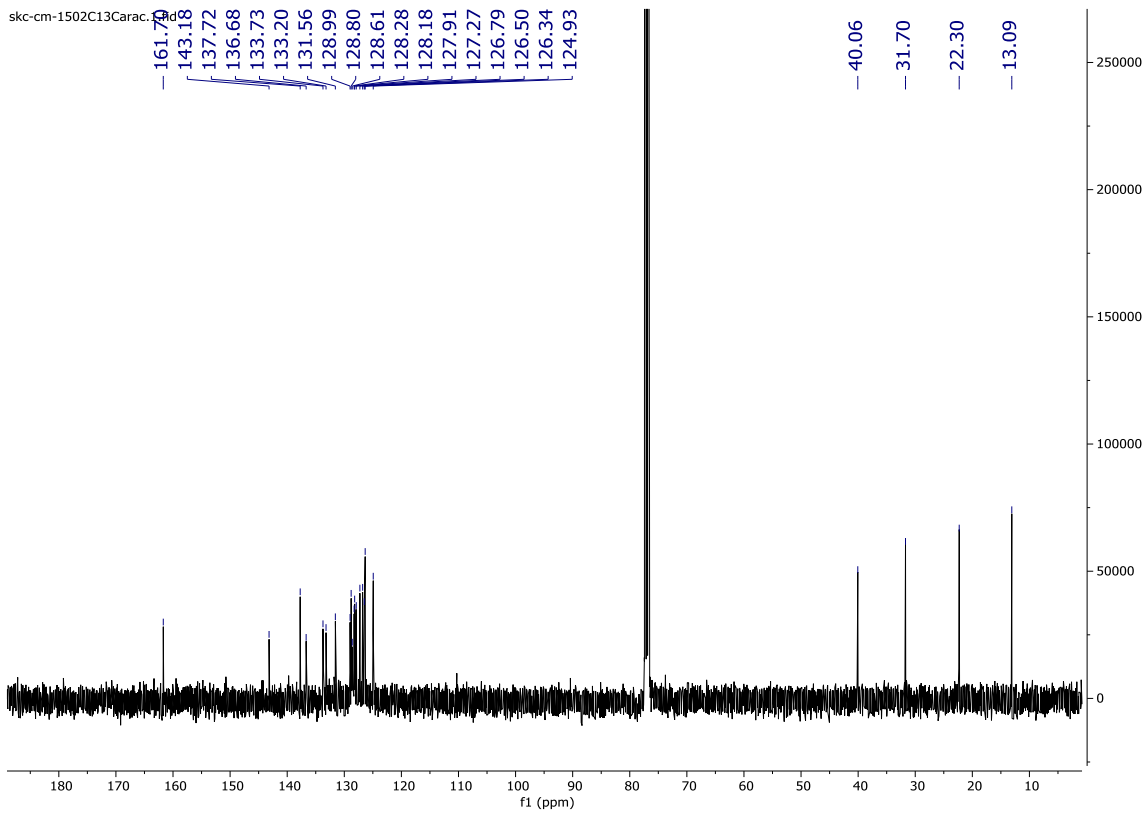
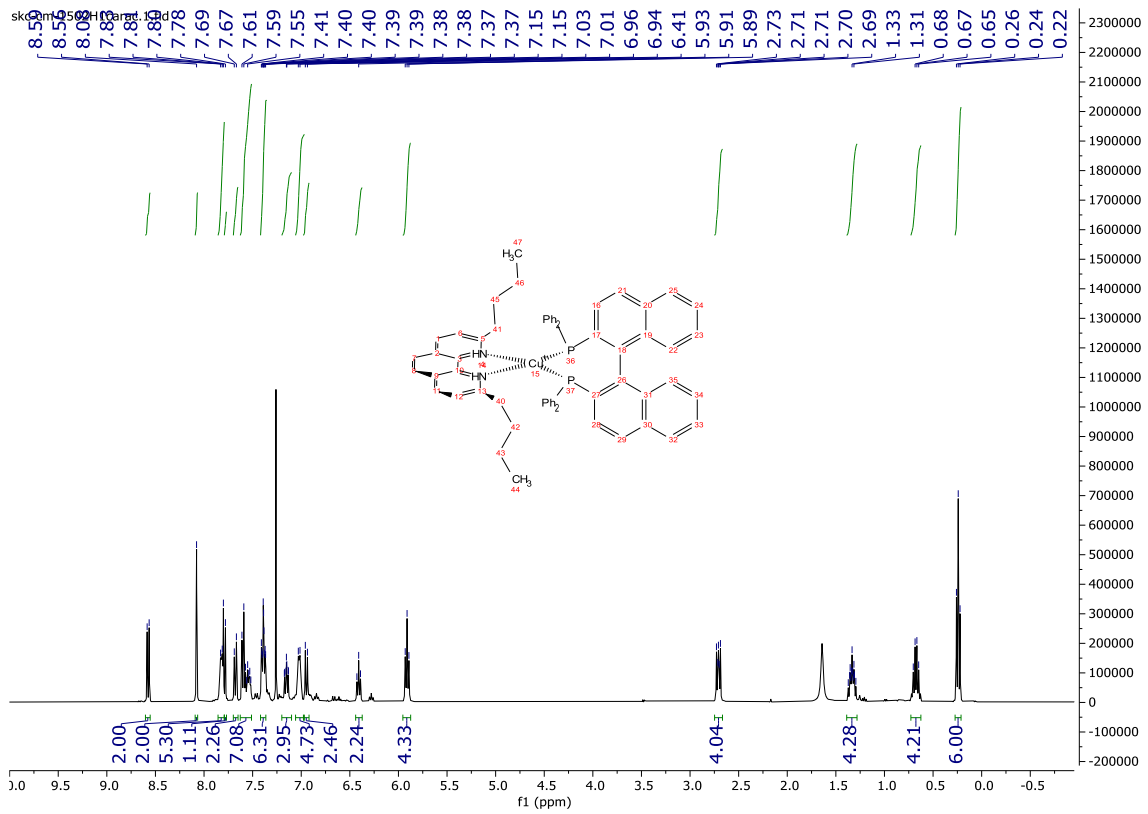
Ion Species	Formula	Abund	m/z	m/z (Calc)	Diff (ppm)
(M+H) ⁺	C ₁₉ H ₃₂ N ₂ O	3478	305.2589	305.25874	-1.14

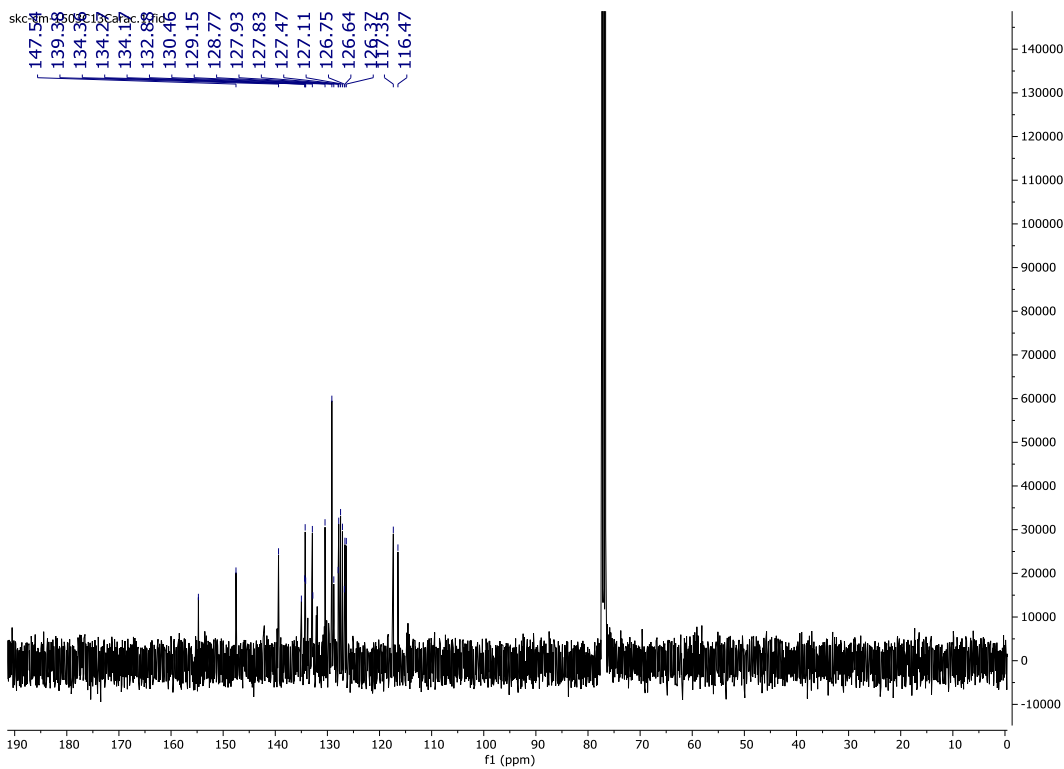
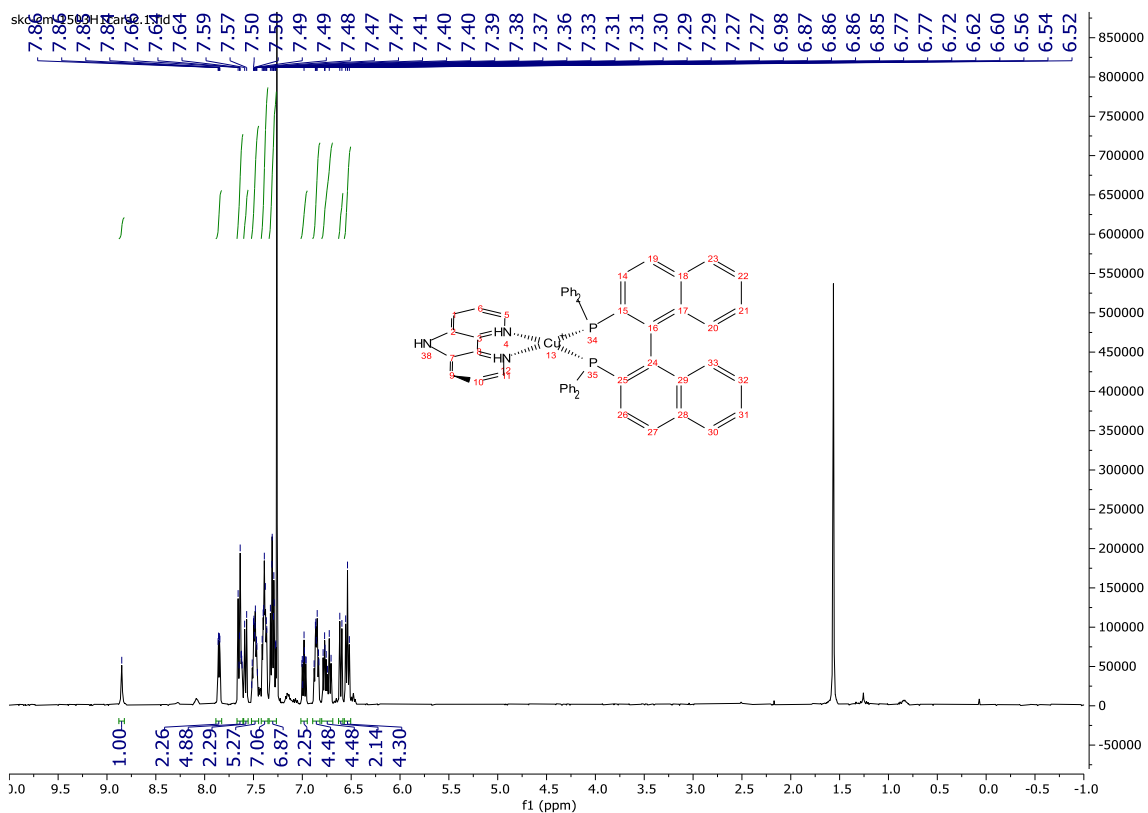
NMR DATA FOR NEW COMPOUNDS

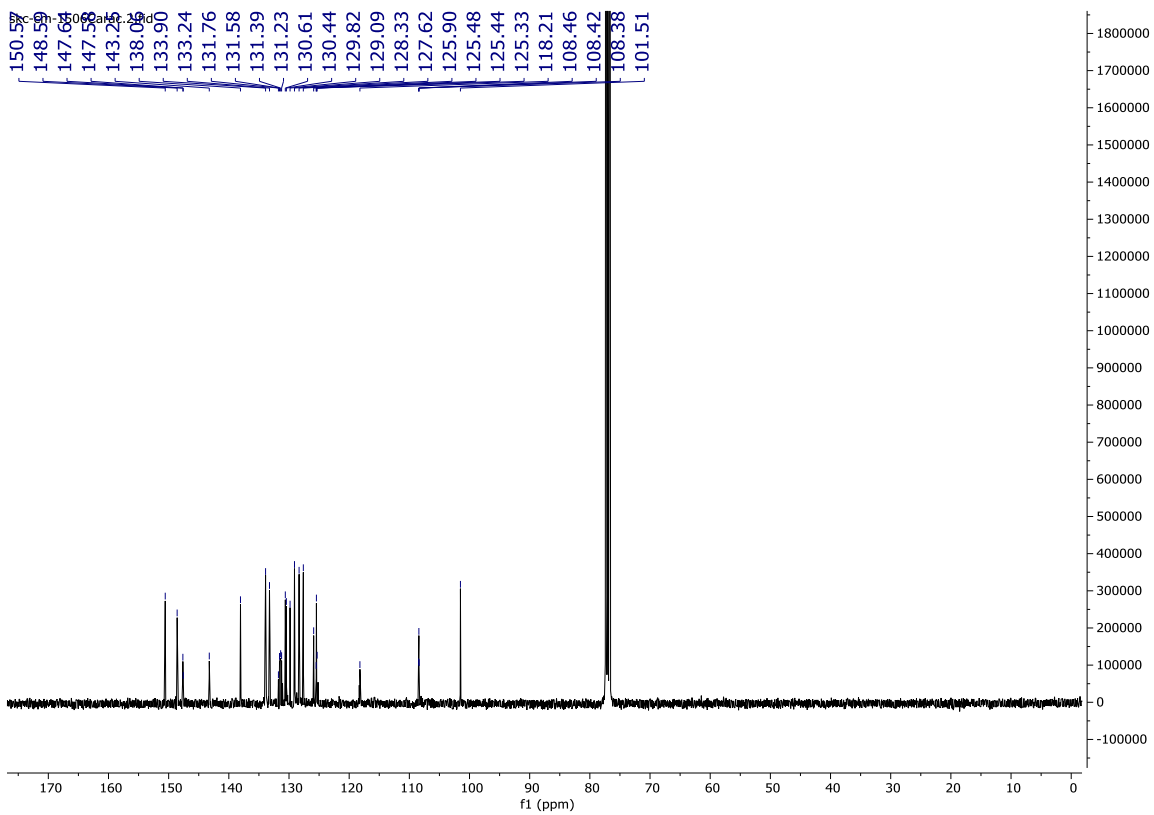
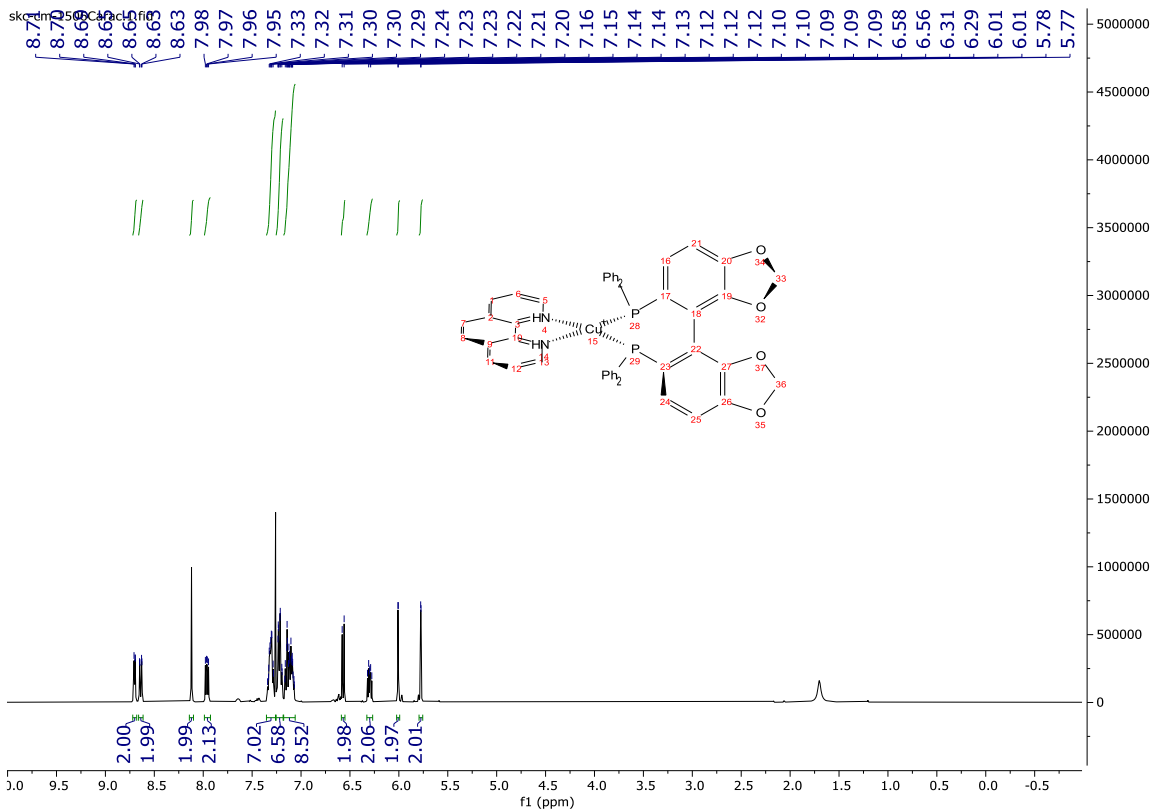


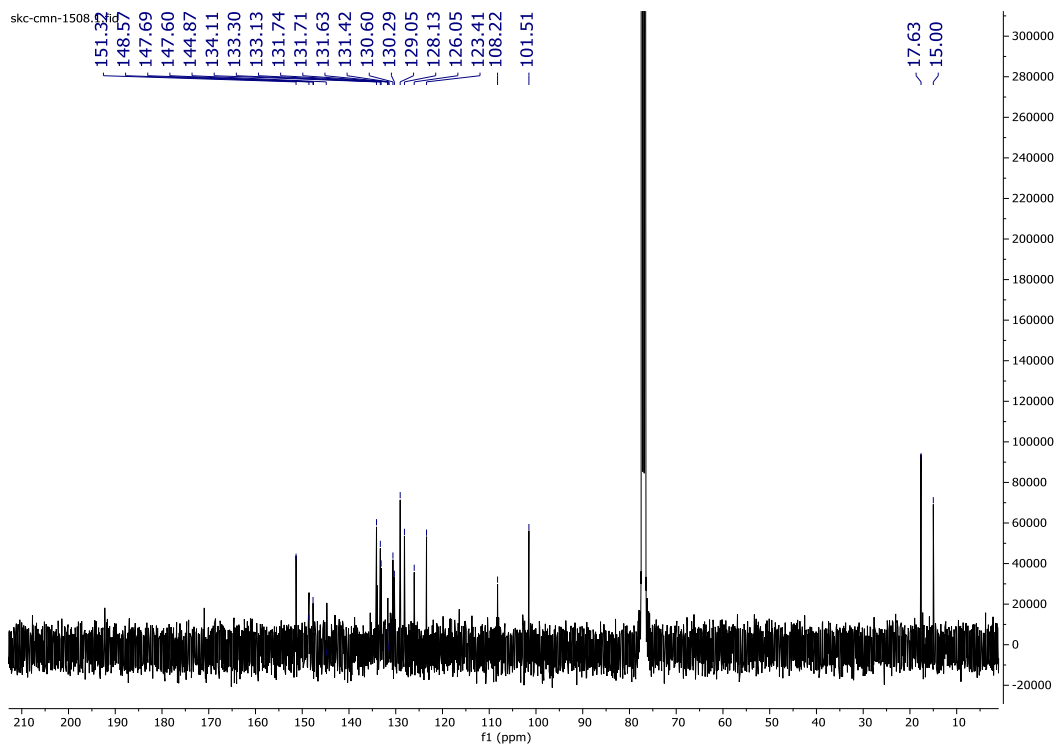
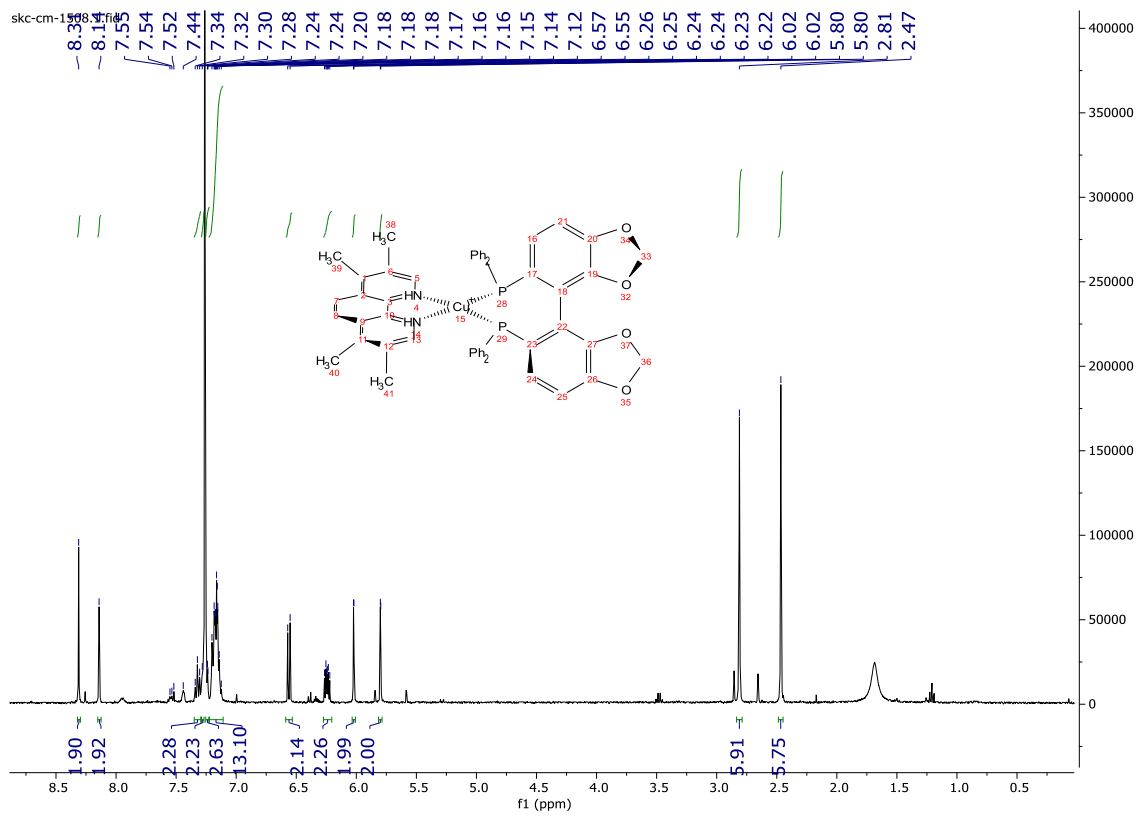


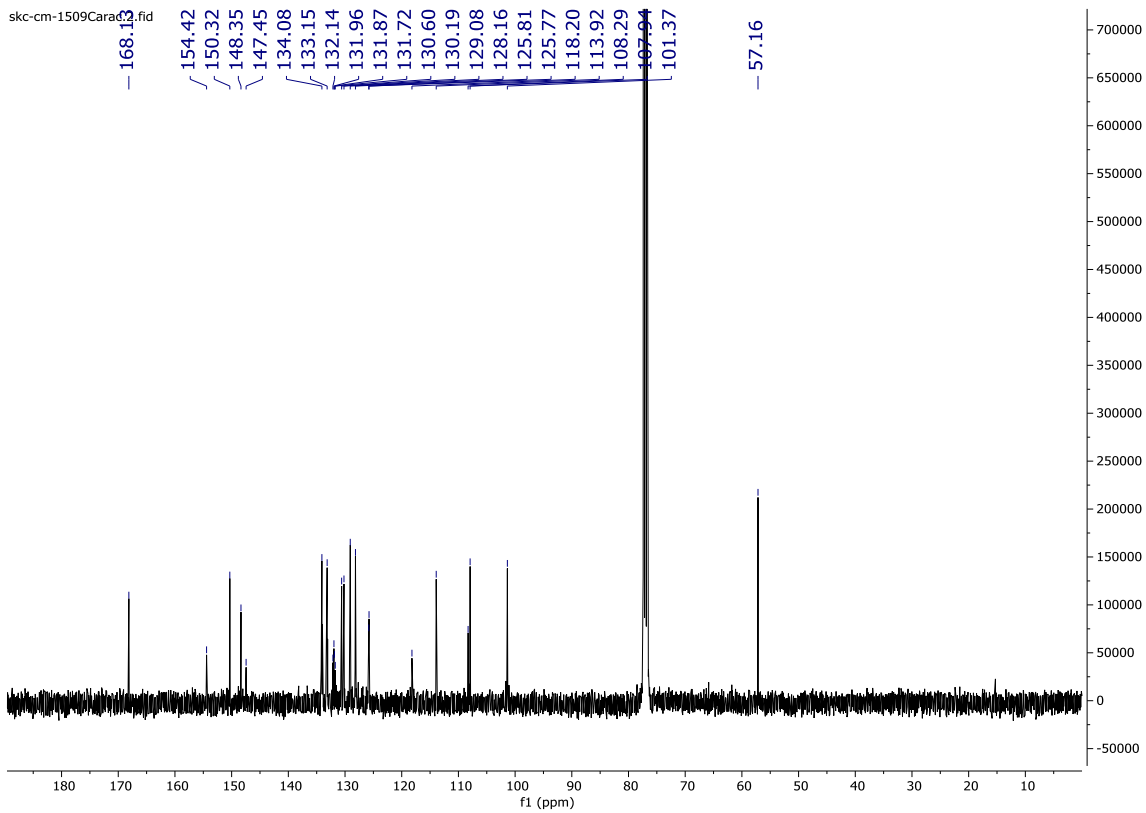
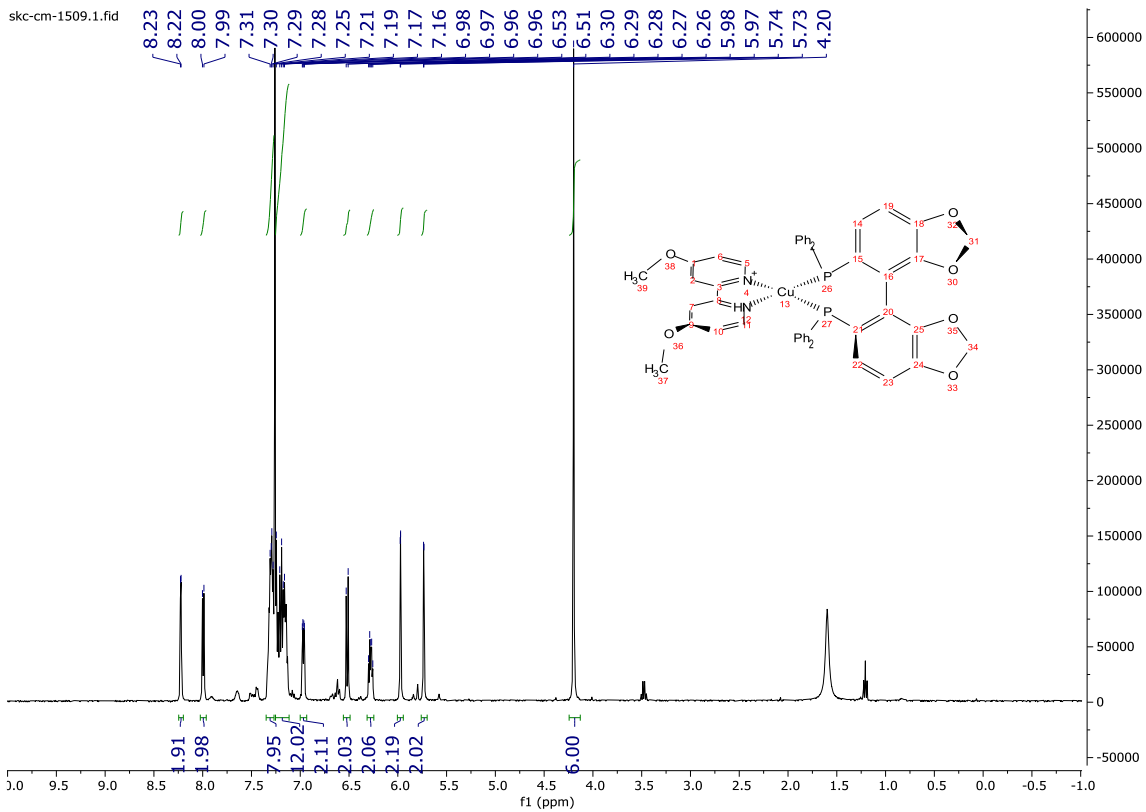


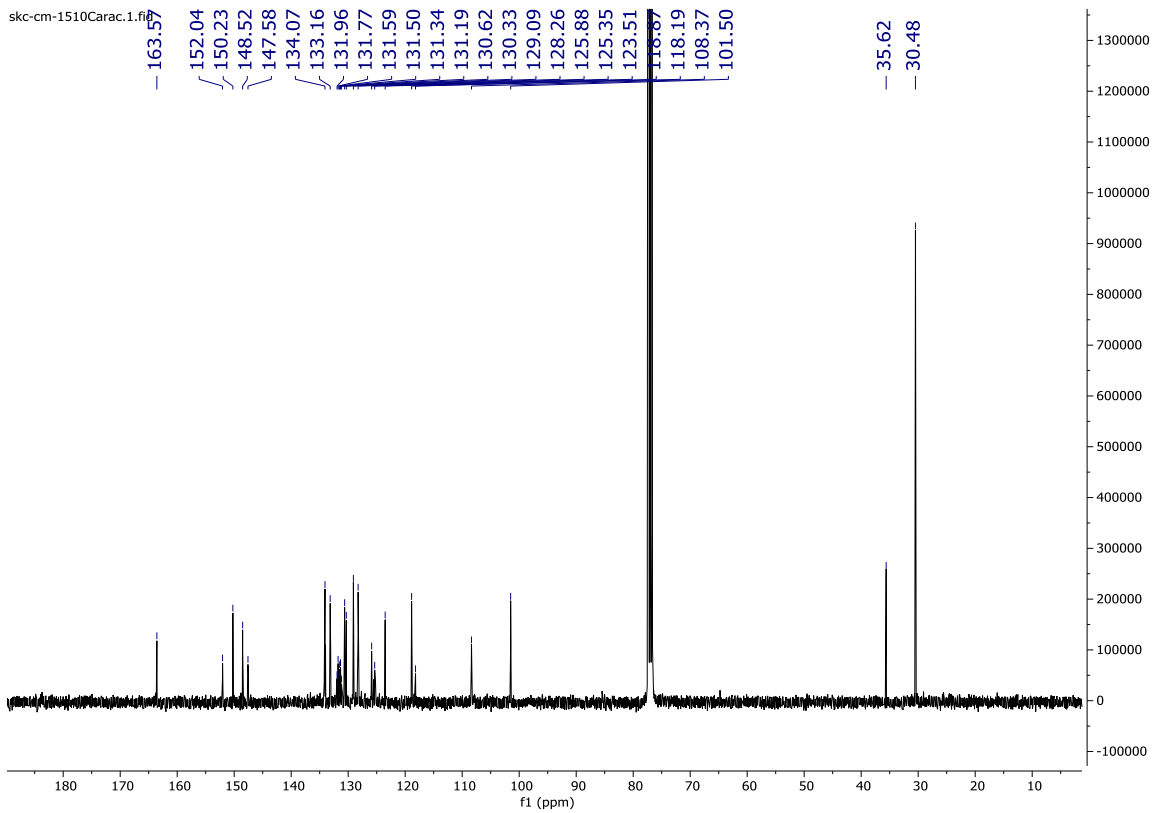
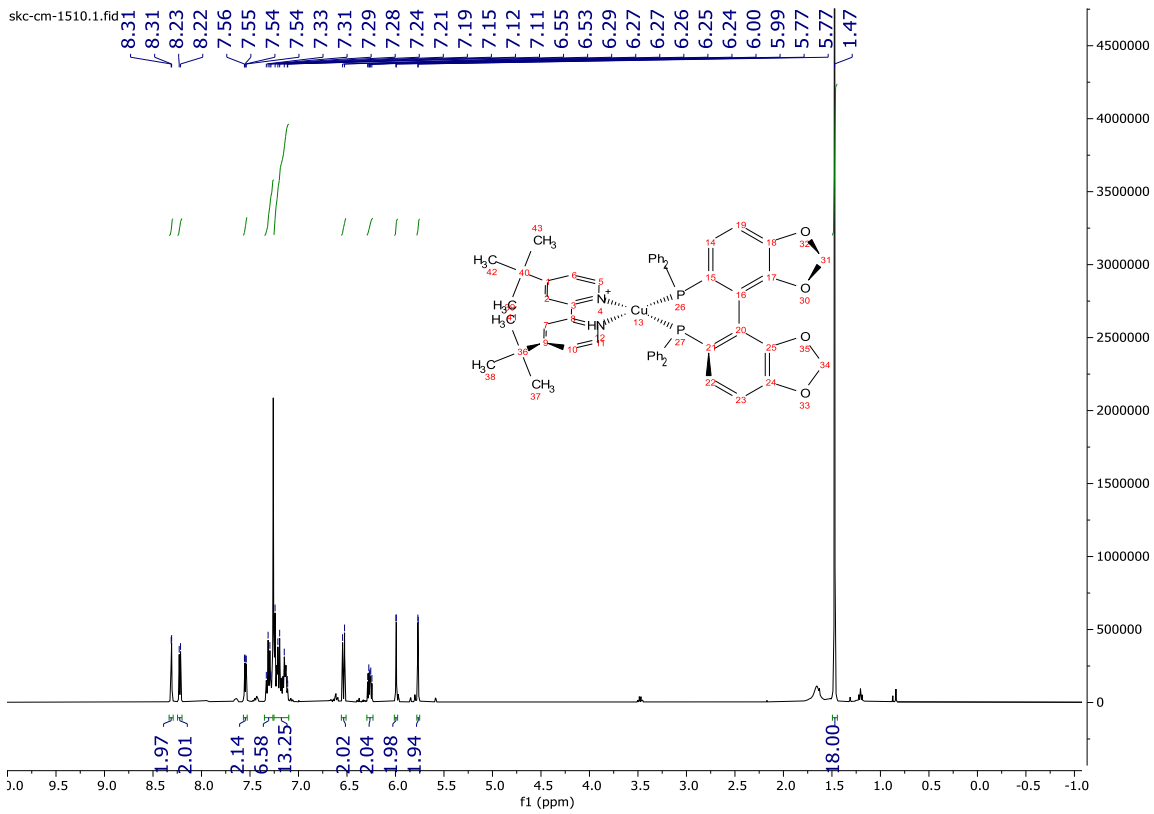


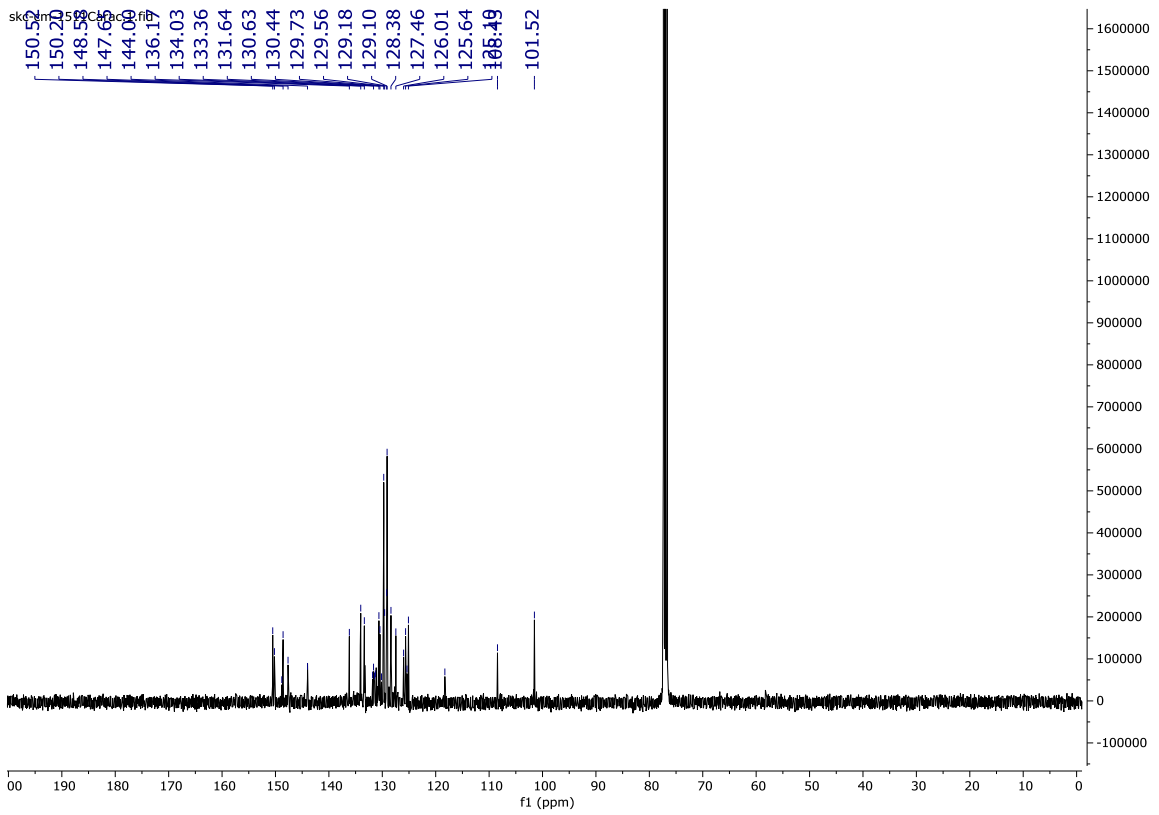
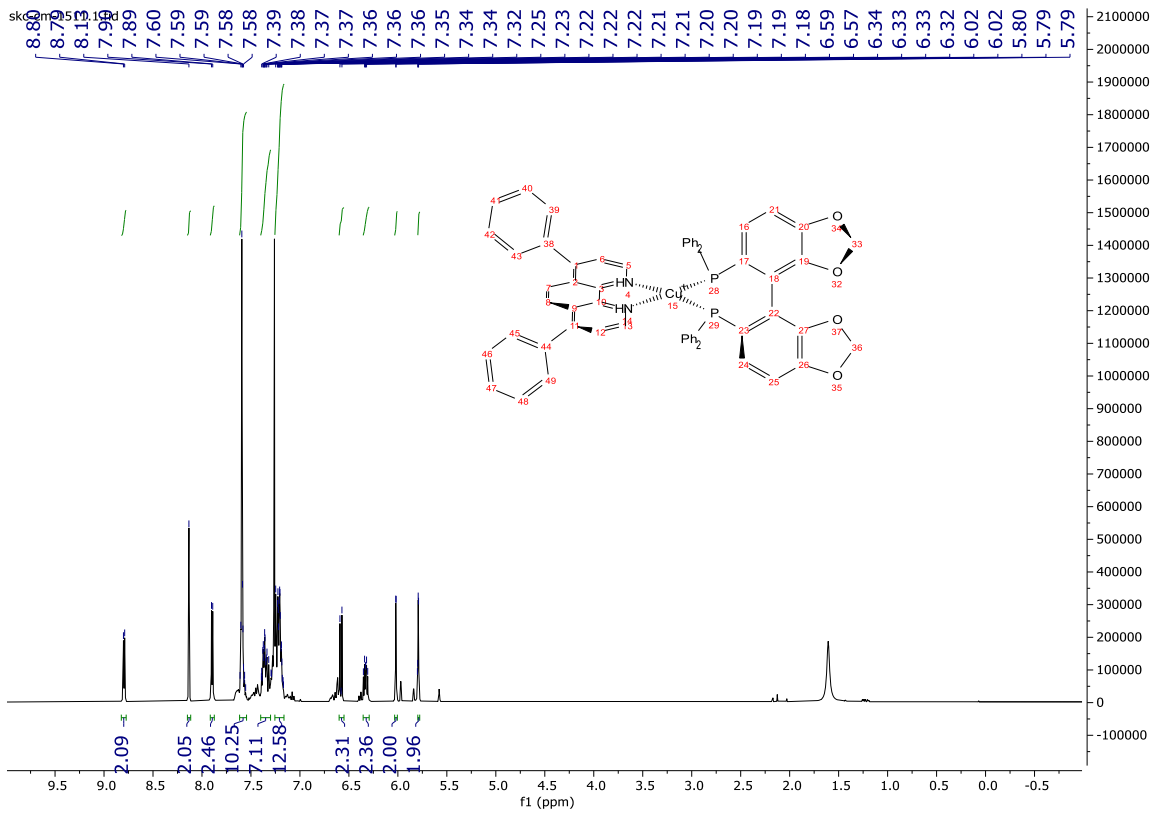


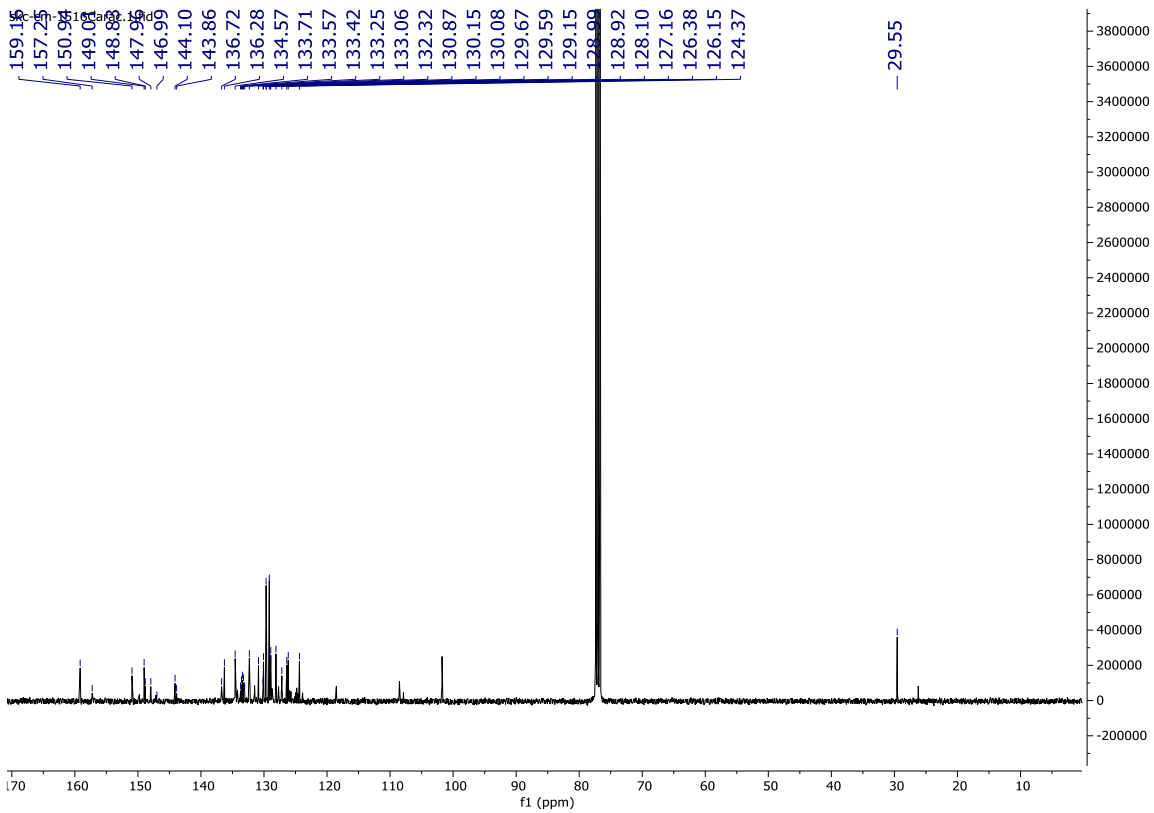
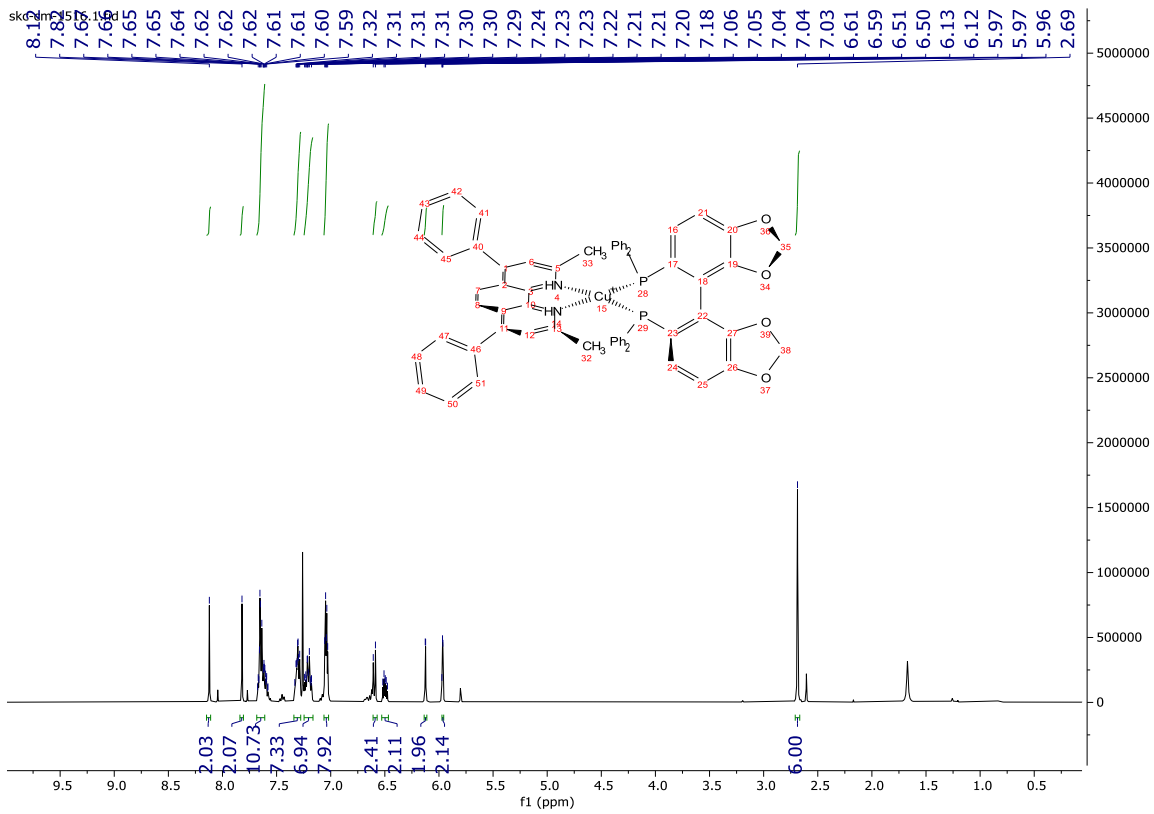


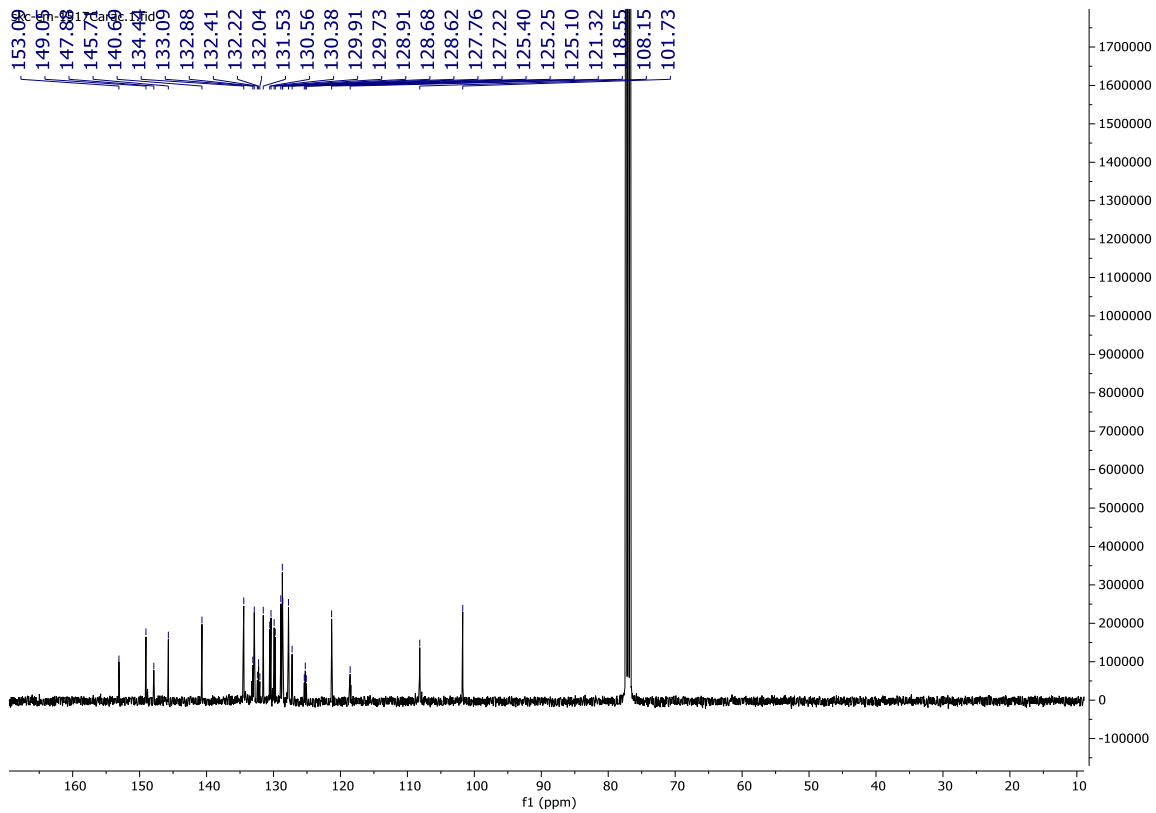
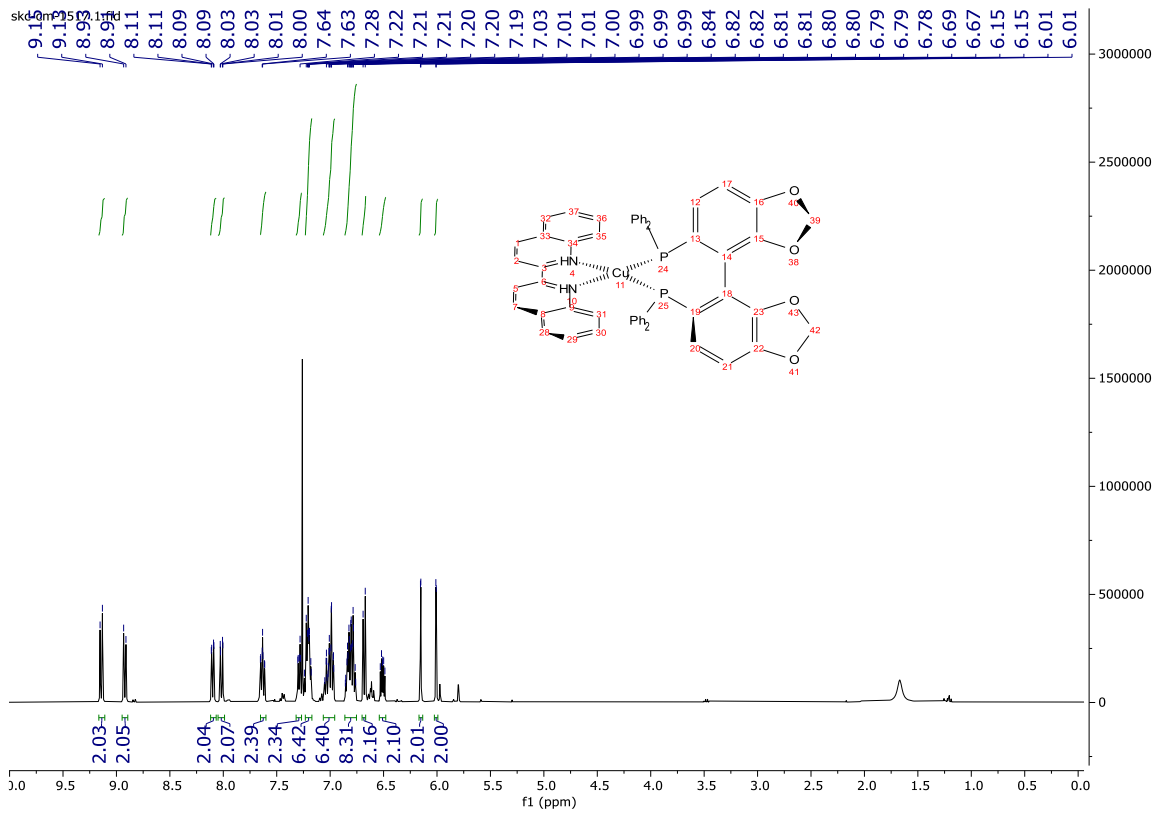


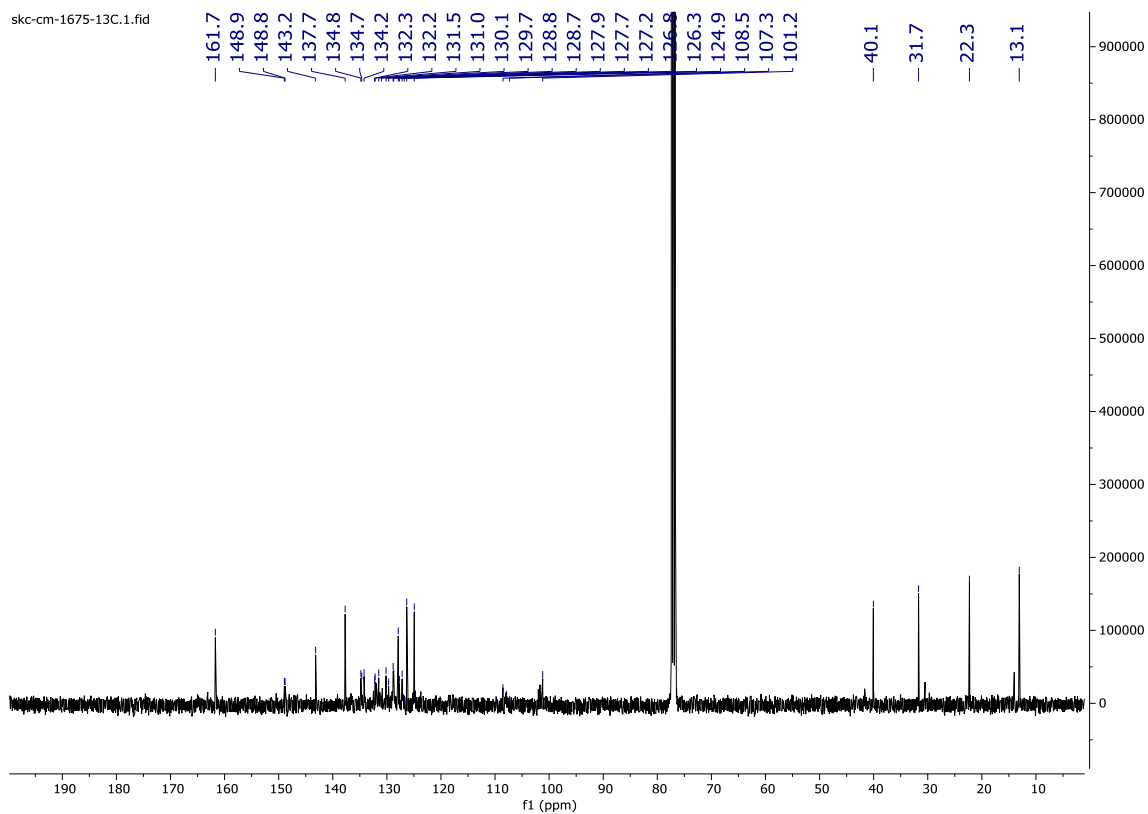
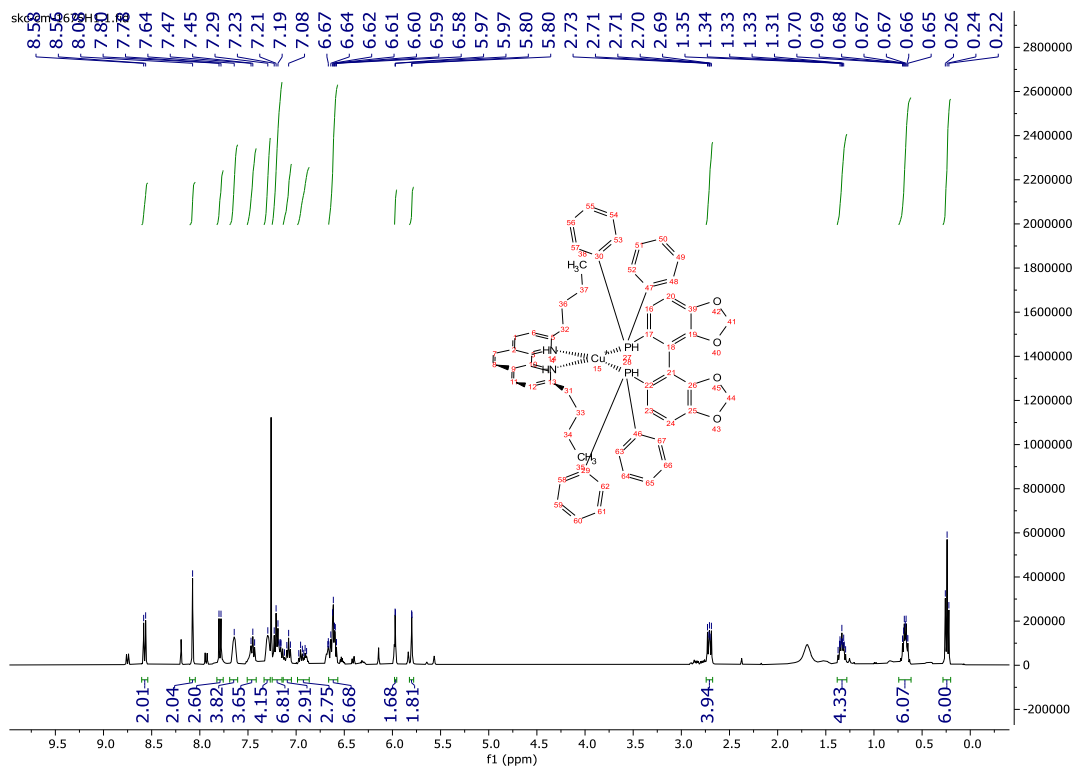




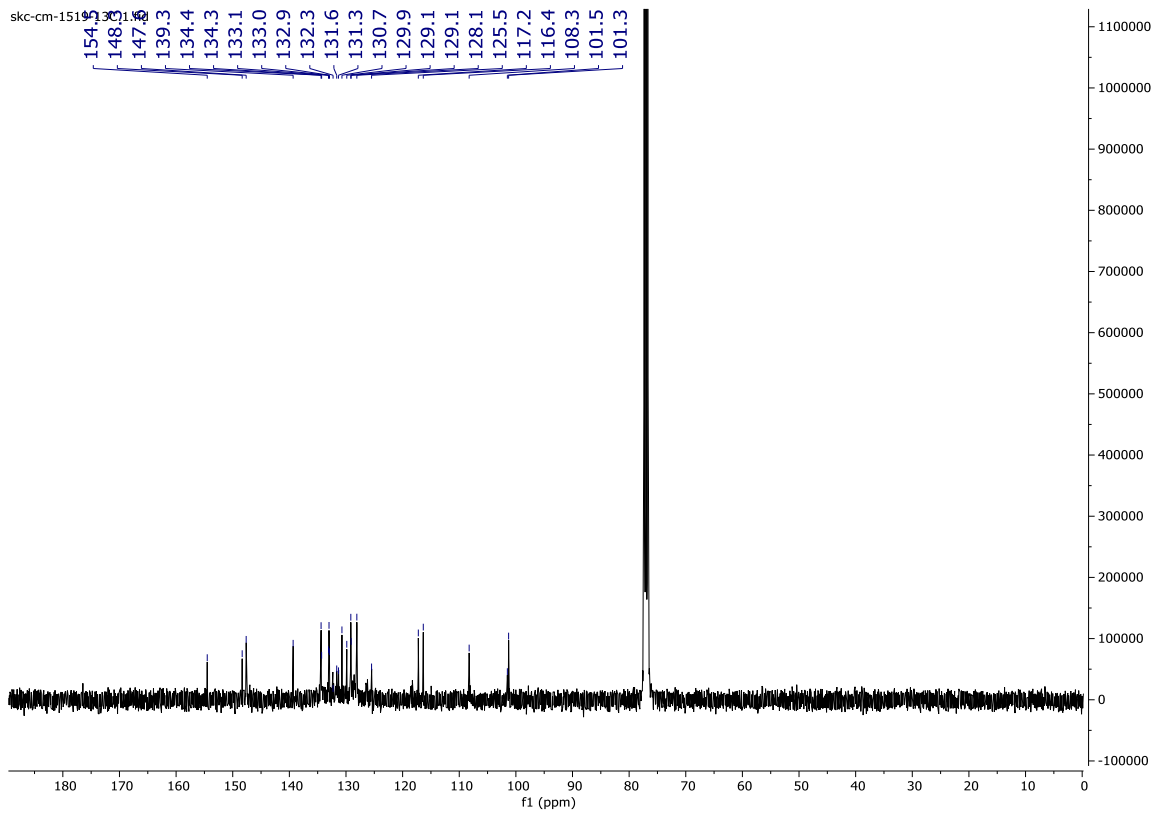
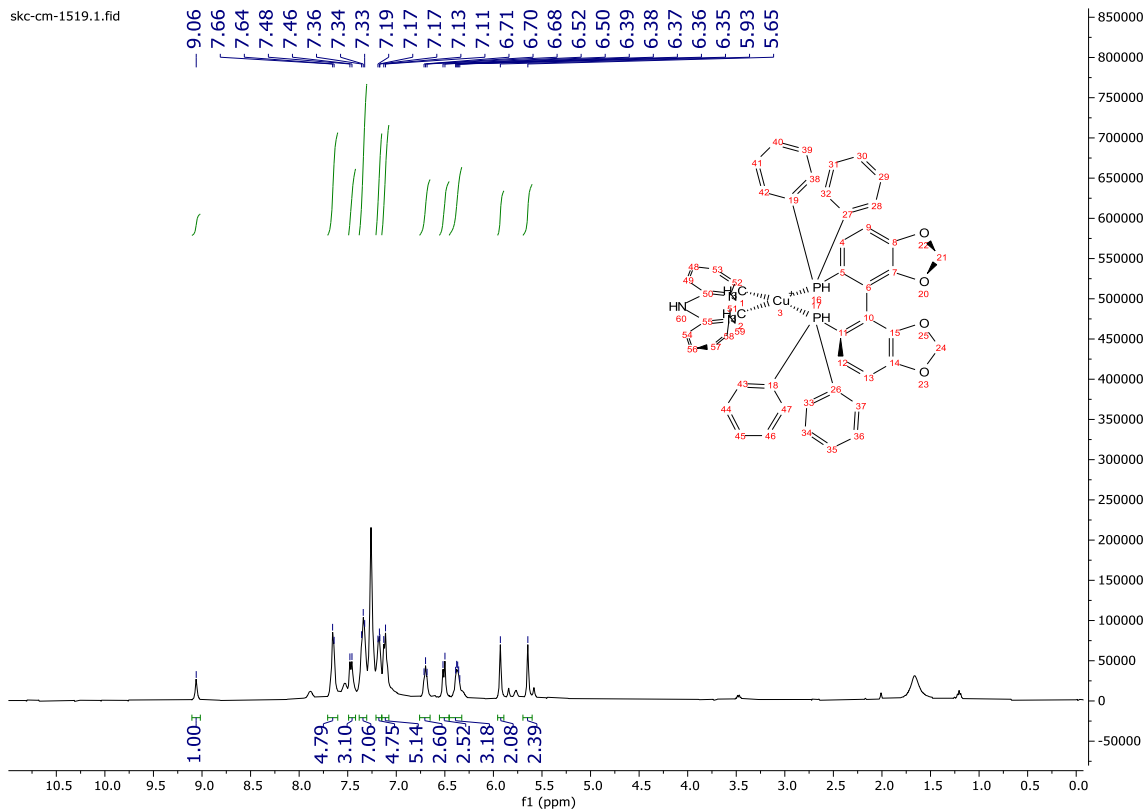


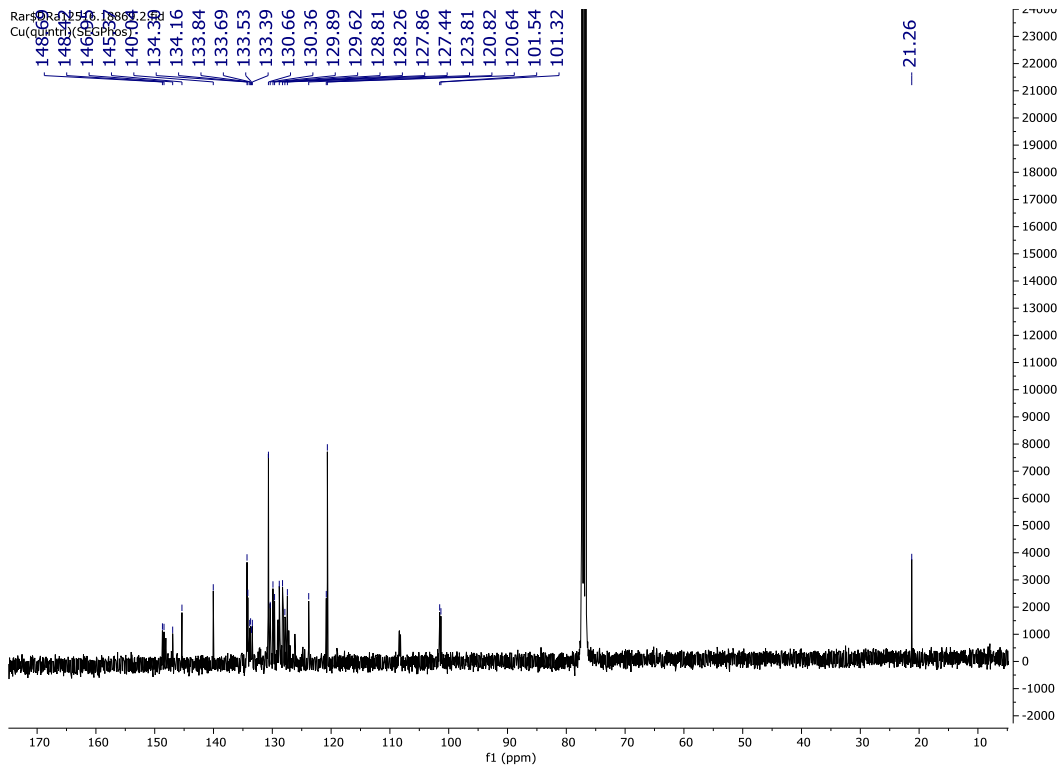
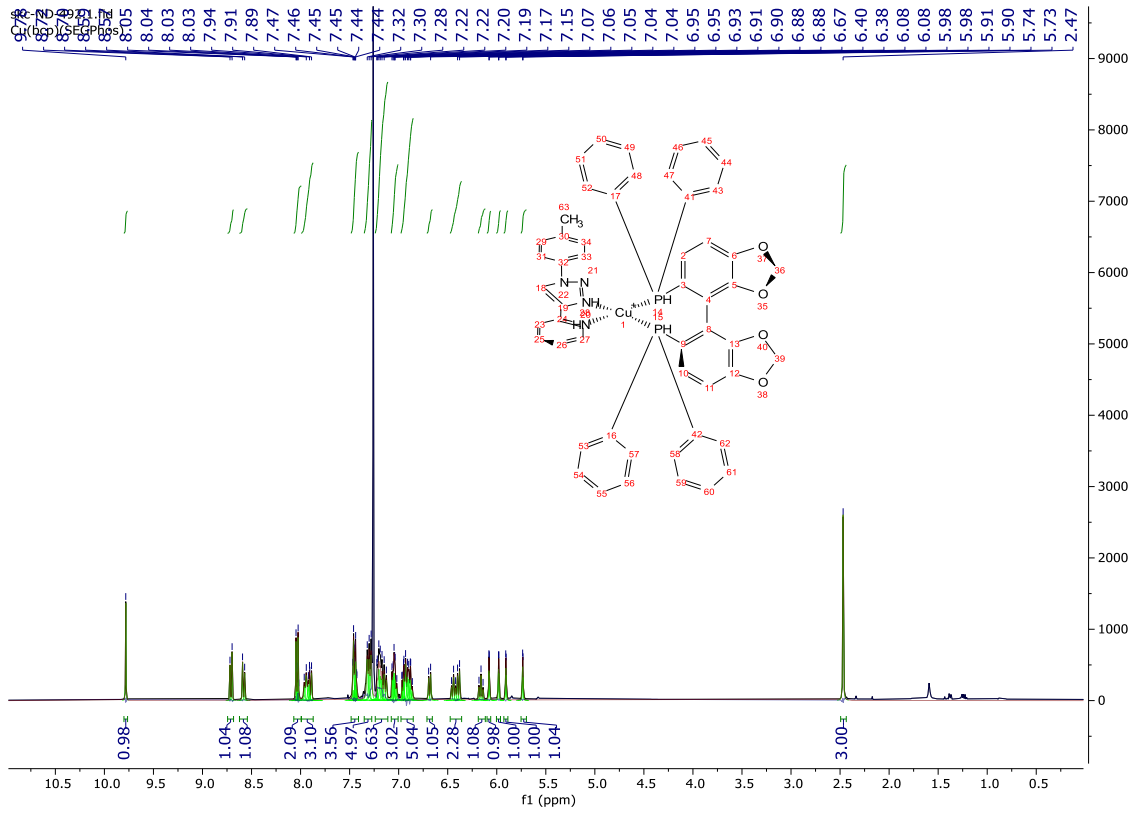


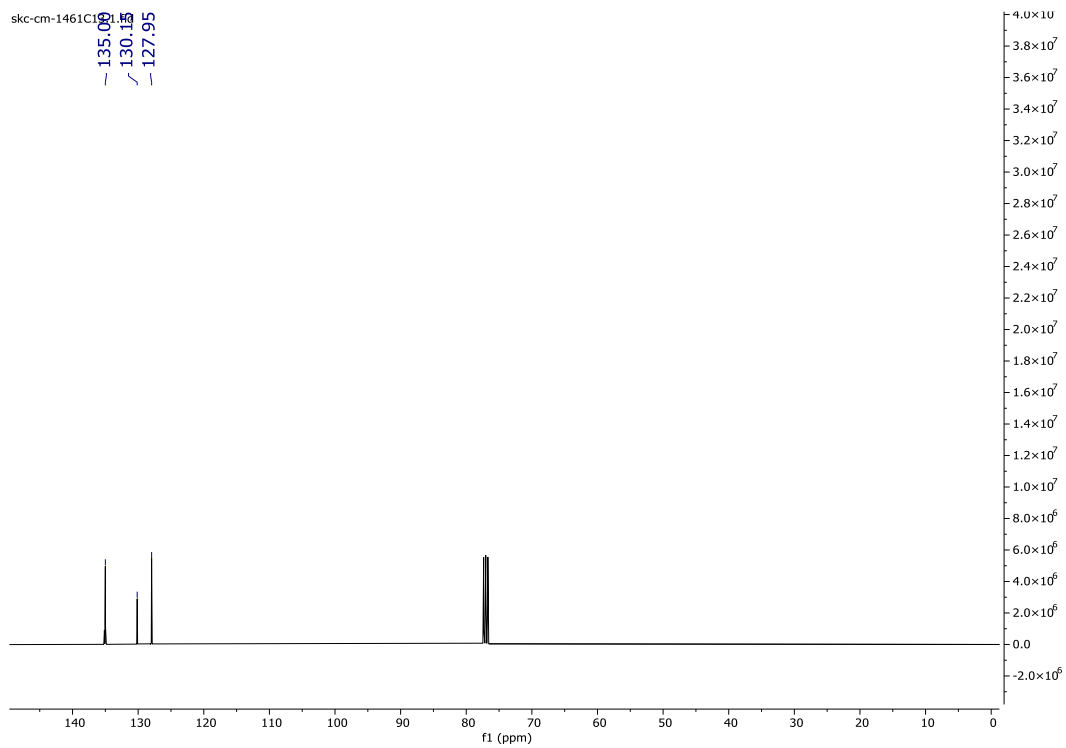
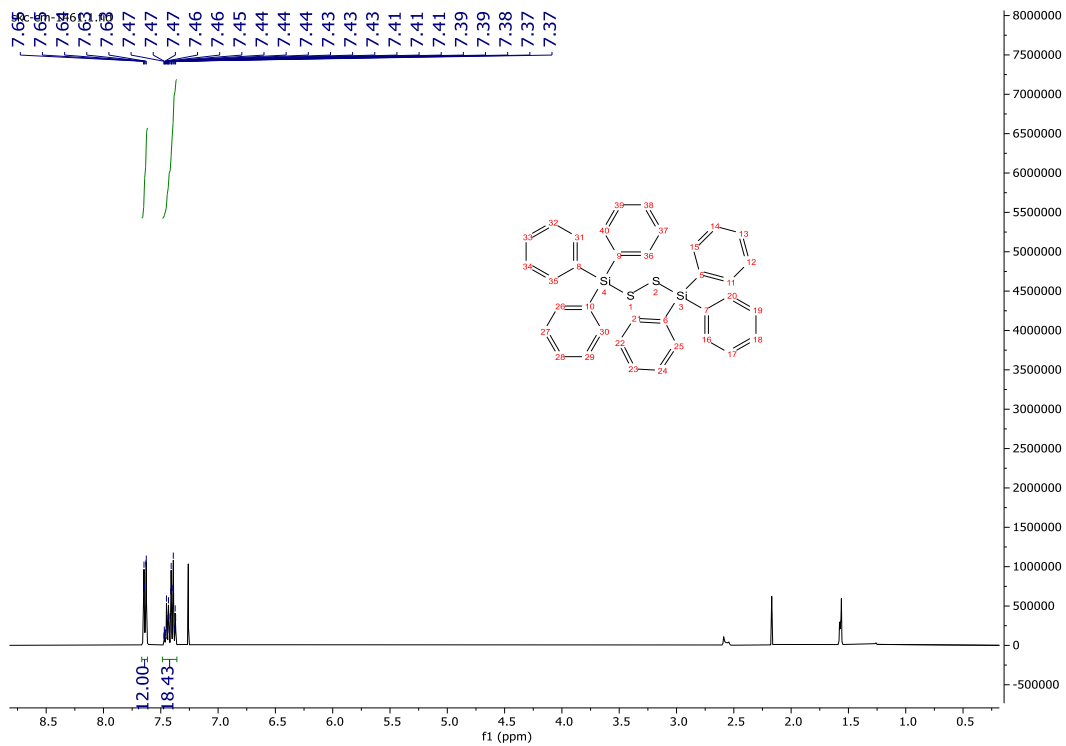


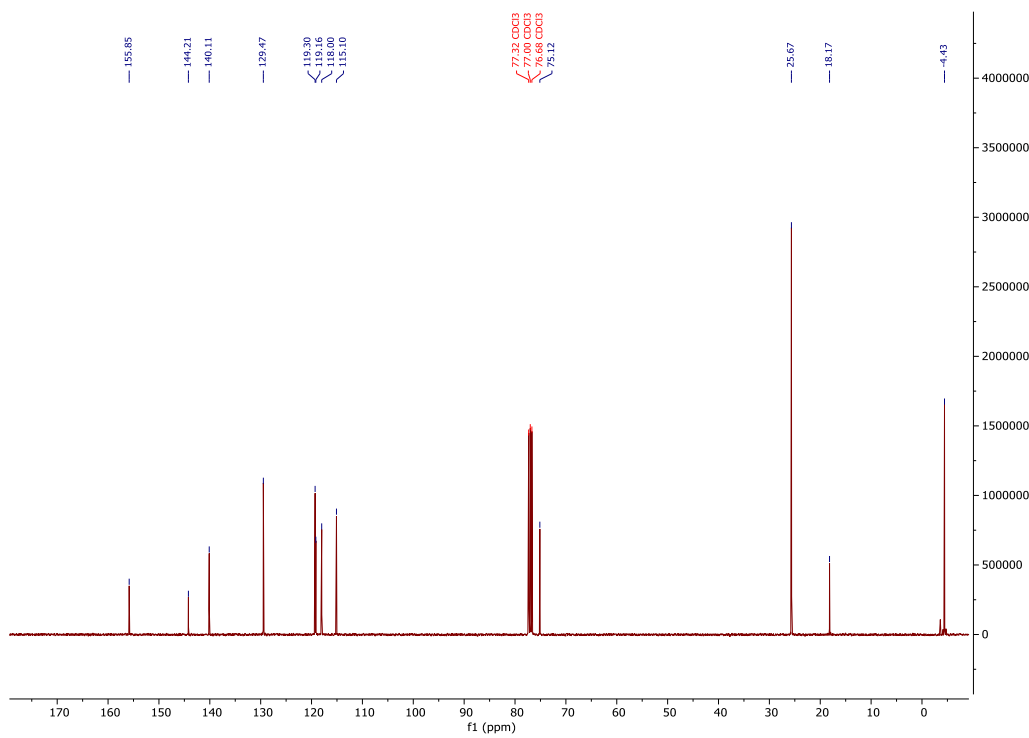
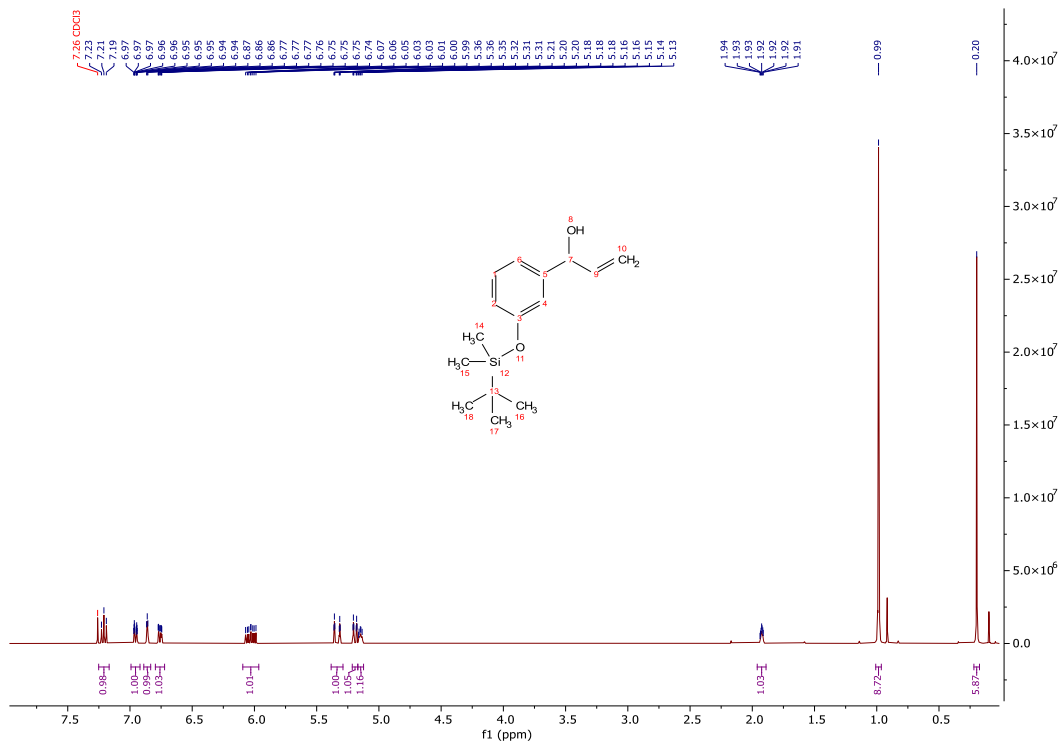


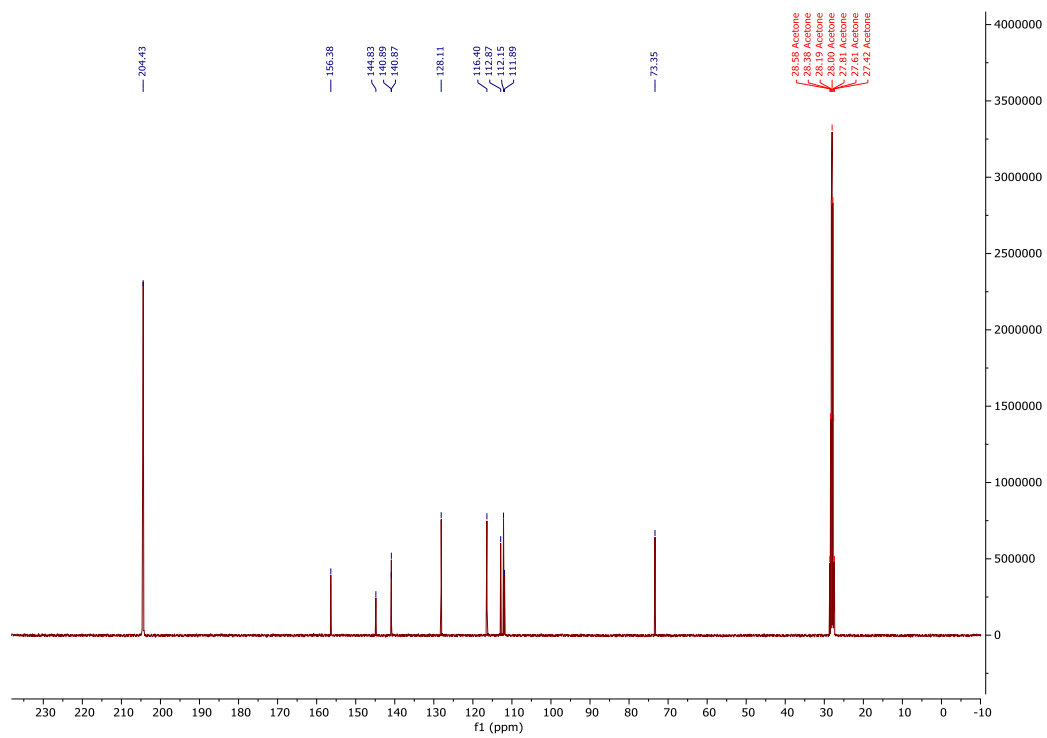
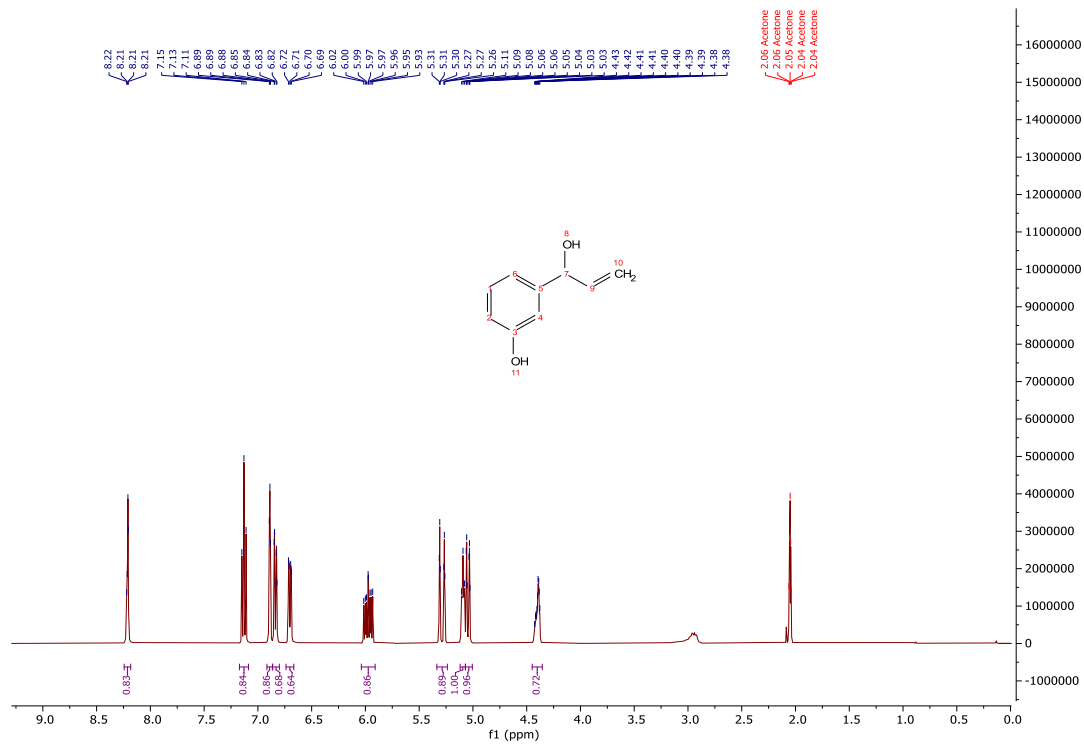
skc-cm-1519.1.fid

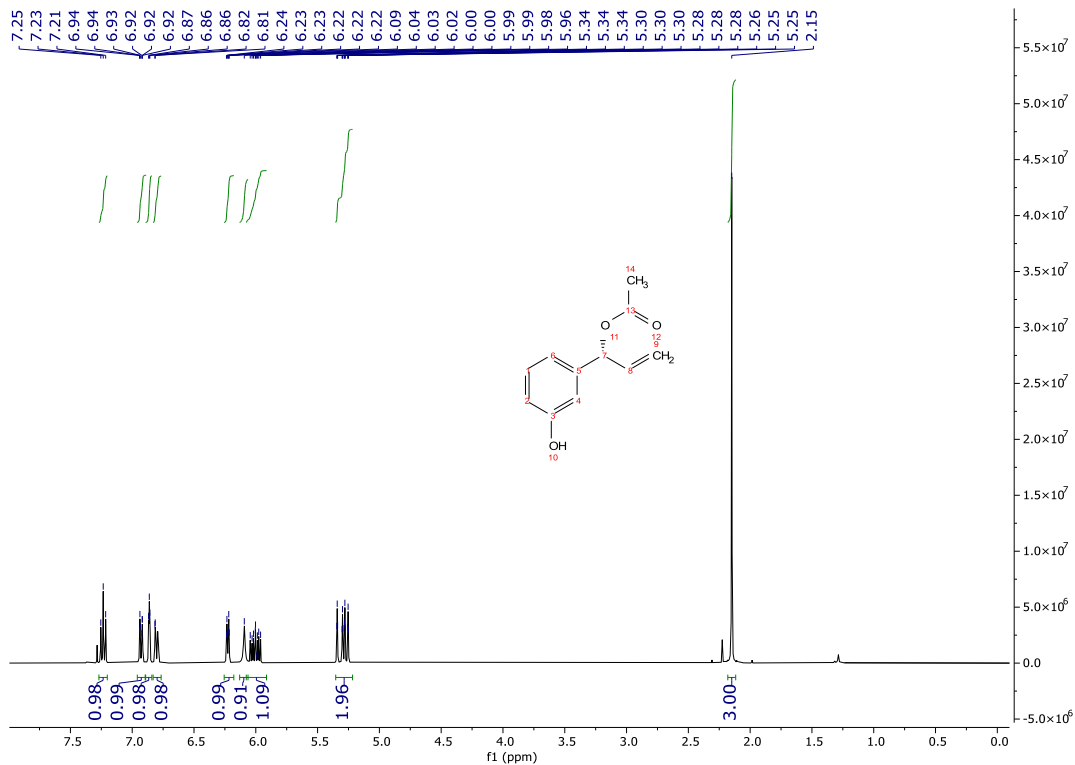




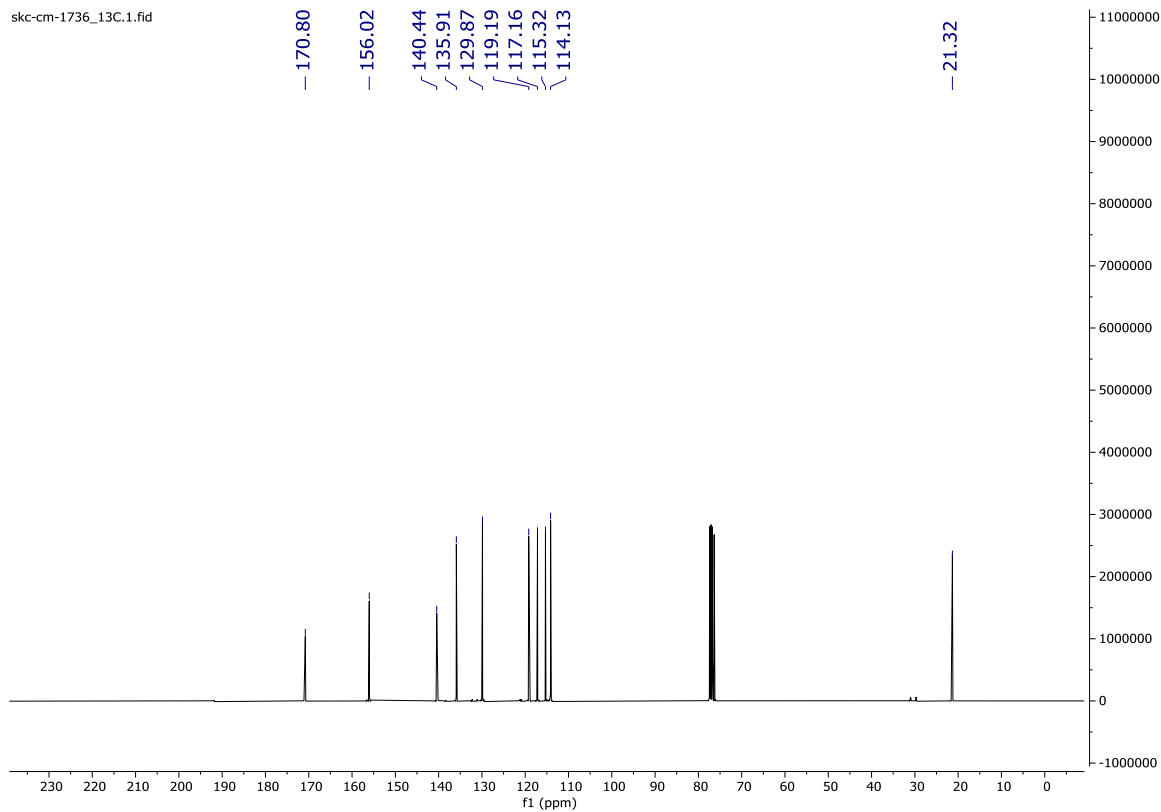


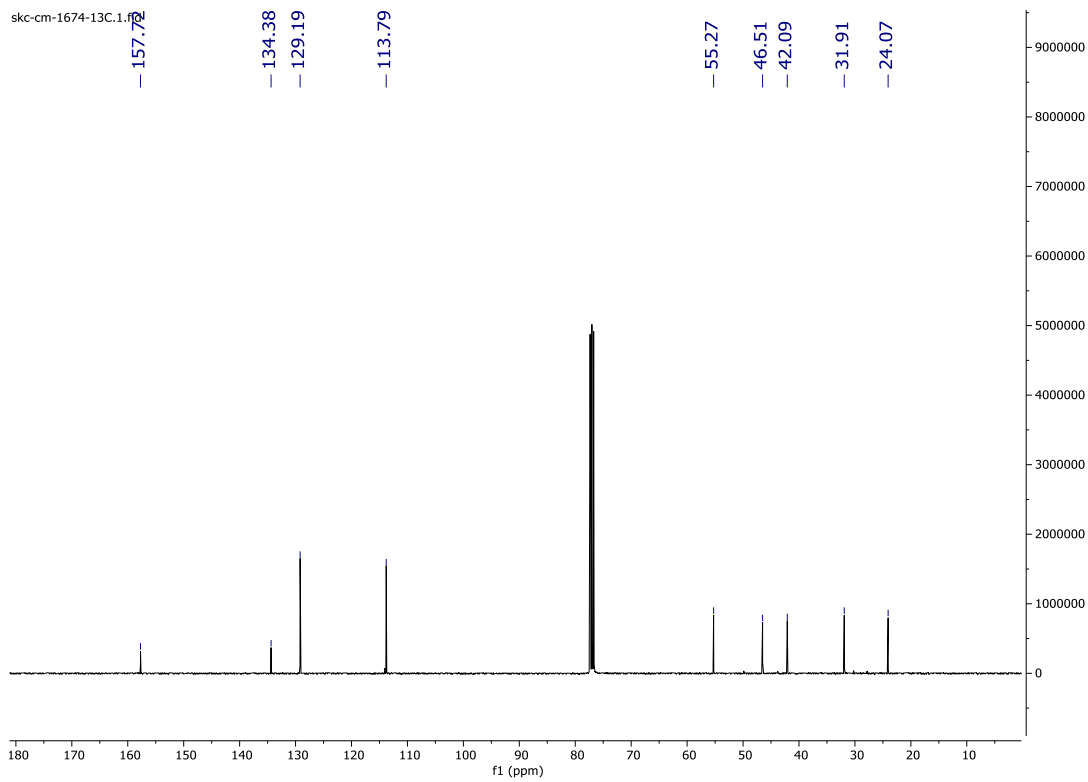
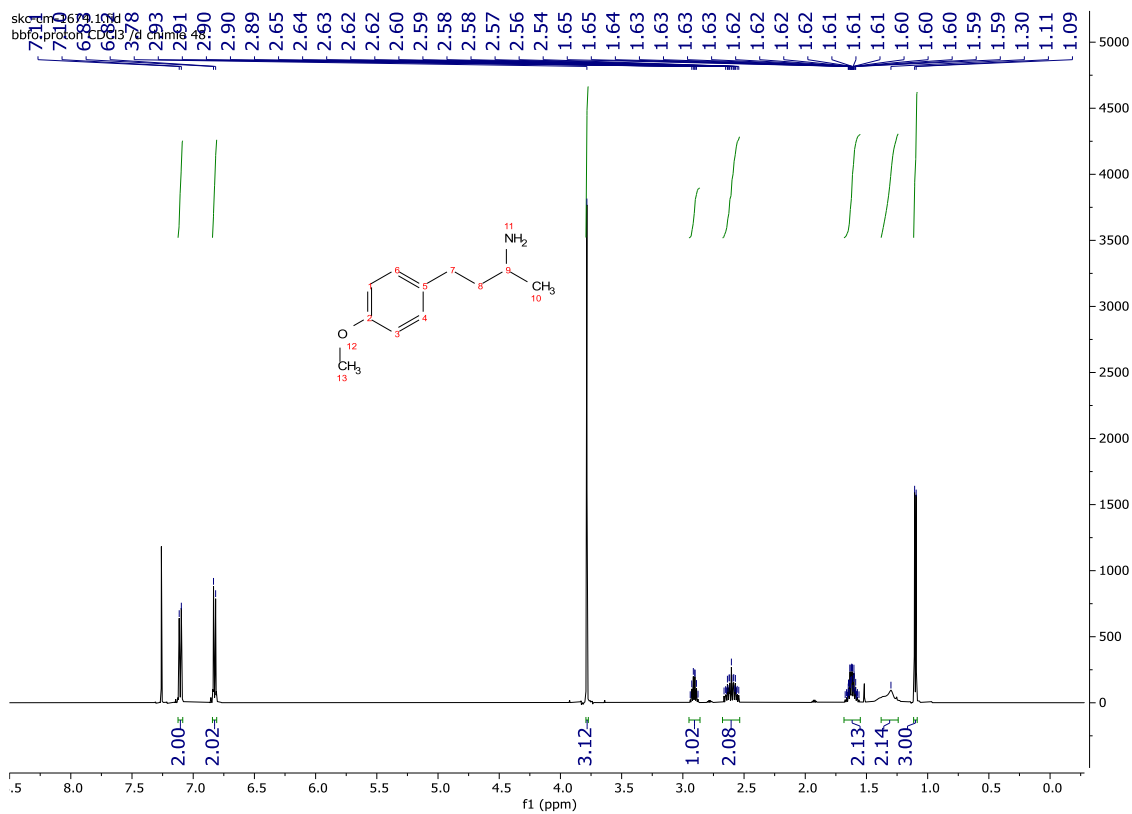


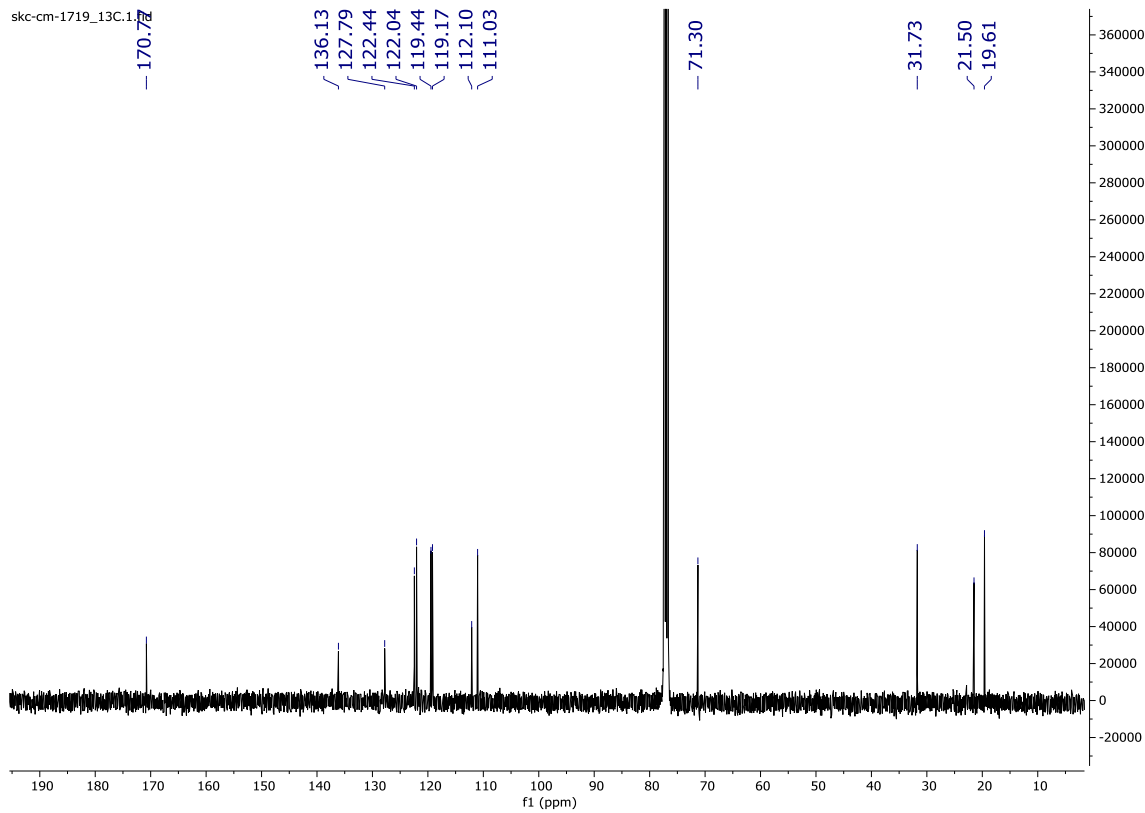
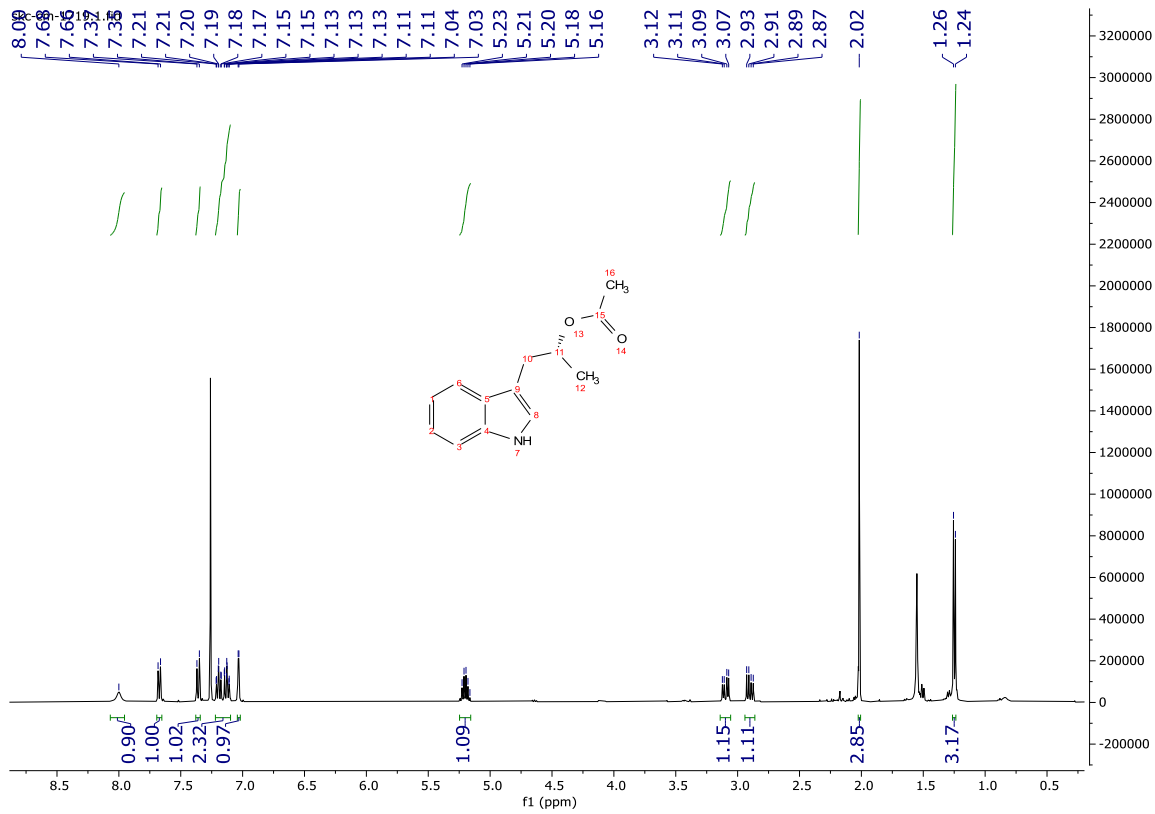


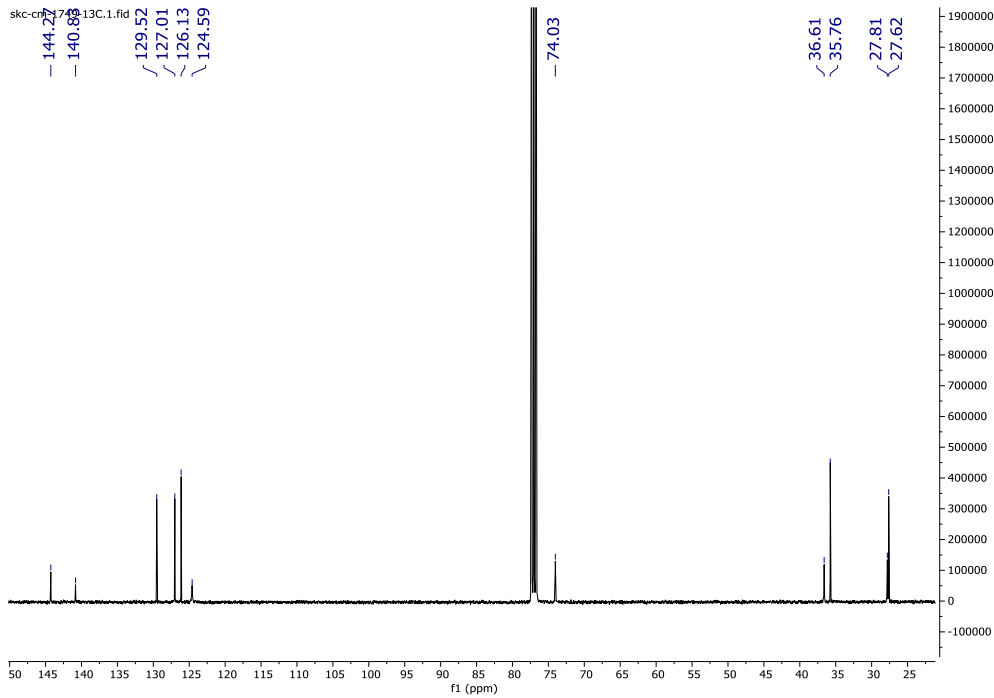
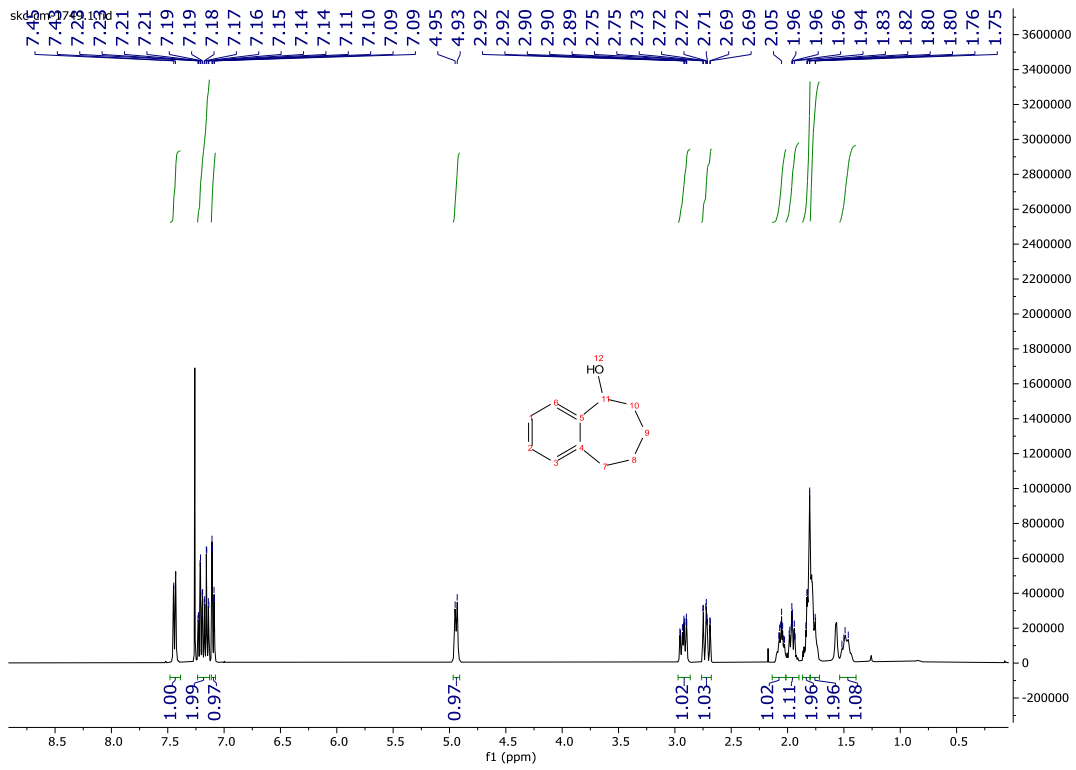


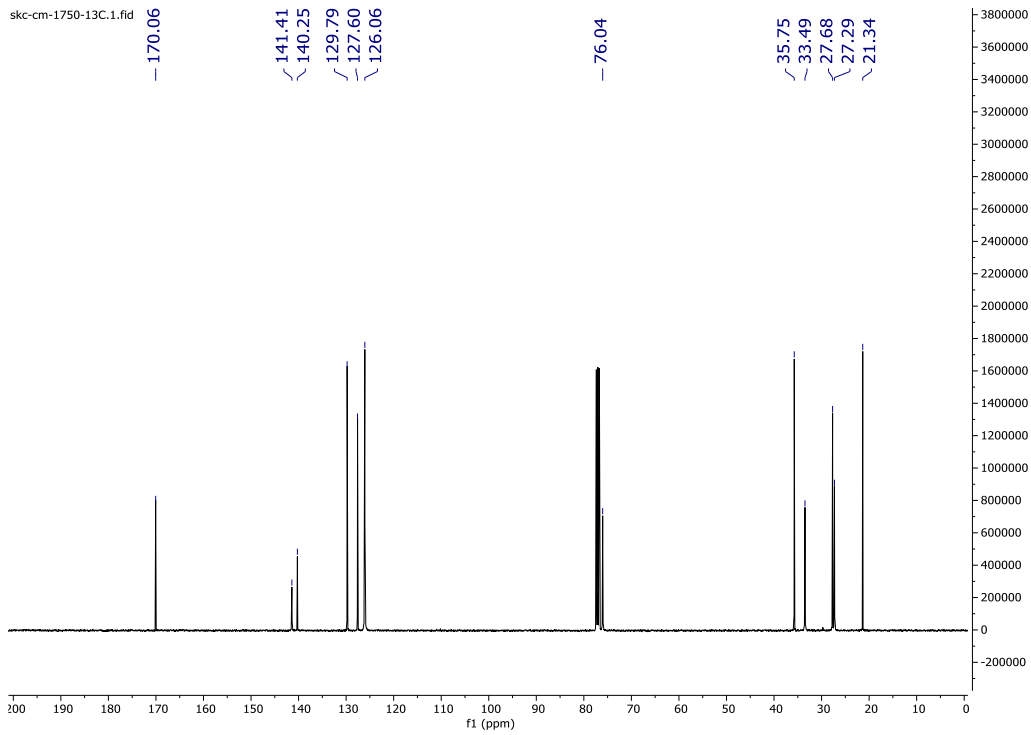
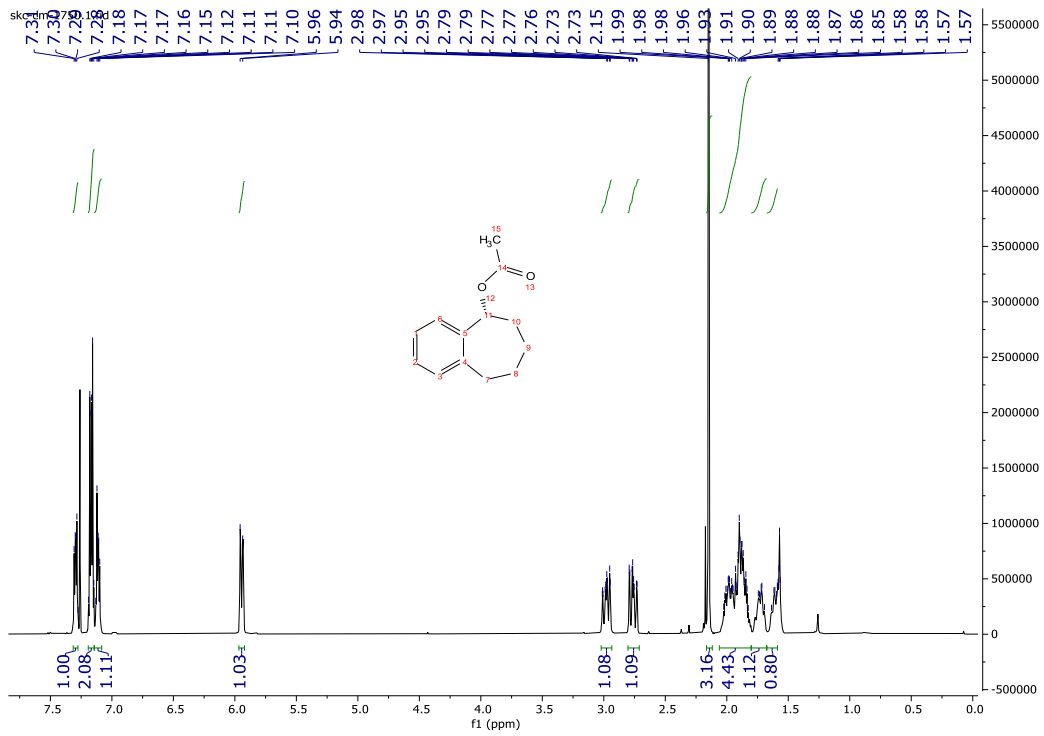
skc-cm-1736_13C.1.fid











References:

1. D. F. Shriver, M. A. D., *The Manipulation of Air-Sensitive Compounds*
Wiley-VCH: New York, 1986.
2. Minozzi, C.; Caron, A.; Grenier-Petel, J.-C.; Santandrea, J.; Collins, S. K., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57* (19), 5477-5481.
3. Cruché, C.; Neiderer, W.; Collins, S. K., *ACS Catal.* **2021**, *11* (14), 8829-8836.
4. Still, W. C. K., M.; Mitra, A., *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.
5. Wei, Y.; Xue, D.; Lei, Q.; Wang, C.; Xiao, J., *Green Chem.* **2013**, *15* (3), 629-634.
6. Hackl, L.; Ho, L. P.; Bockhardt, D.; Bannenberg, T.; Tamm, M., *Organometallics* **2022**, *41* (6), 836-851.
7. Zhang, C.; Hu, B.; Chen, D.; Xia, H., *Organometallics* **2019**, *38* (16), 3218-3226.
8. Lapuh, M. I.; Cormier, G.; Chergui, S.; Aitken, D. J.; Boddaert, T., *Org. Lett.* **2022**, *24* (45), 8375-8380.
9. Yan, D.; Dai, P.; Chen, S.; Xue, M.; Yao, Y.; Shen, Q.; Bao, X., *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16* (15), 2787-2791.
10. Garden, S. J.; da Silva, R. B.; Pinto, A. C., *Tetrahedron* **2002**, *58* (42), 8399-8412.
11. Gerken, P. A.; Wolstenhulme, J. R.; Tumber, A.; Hatch, S. B.; Zhang, Y.; Müller, S.; Chandler, S. A.; Mair, B.; Li, F.; Nijman, S. M. B.; Konietzny, R.; Szommer, T.; Yapp, C.; Fedorov, O.; Benesch, J. L. P.; Vedadi, M.; Kessler, B. M.; Kawamura, A.; Brennan, P. E.; Smith, M. D., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56* (49), 15555-15559.
12. Yang, B.; Dong, K.; Li, X.-S.; Wu, L.-Z.; Liu, Q., *Org. Lett.* **2022**, *24* (10), 2040-2044.
13. Widner, D. L.; Knauf, Q. R.; Merucci, M. T.; Fritz, T. R.; Sauer, J. S.; Speetzen, E. D.; Bosch, E.; Bowling, N. P., *J. Org. Chem.* **2014**, *79* (13), 6269-6278.
14. Reetz, M. T.; Westermann, J.; Steinbach, R.; Wenderoth, B.; Peter, R.; Ostarek, R.; Maus, S., *Chem. Ber.* **1985**, *118* (4), 1421-1440.
15. Weidmann, B.; Seebach, D., *Helv. Chim. Acta* **1980**, *63* (8), 2451-2454.

16. Yu, Q.; Zhou, D.; Liu, Y.; Huang, X.; Song, C.; Ma, J.; Li, J., *Org. Lett.* **2023**, *25* (1), 47-52.
17. Köckinger, M.; Hanselmann, P.; Roberge, D. M.; Geotti-Bianchini, P.; Kappe, C. O.; Cantillo, D., *Green Chem.* **2021**, *23* (6), 2382-2390.
18. Yun, I.; Park, J. Y.; Park, J.; Kim, M.-J., *J. Org. Chem.* **2019**, *84* (24), 16293-16298.
19. Sato, Y.; Kayaki, Y.; Ikariya, T., *Chem. Commun.* **2012**, *48* (30), 3635-3637.
20. Cheng, Y.; Xu, G.; Wu, J.; Zhang, C.; Yang, L., *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51* (17), 2366-2369.
21. Baba, H.; Moriyama, K.; Togo, H., *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52* (33), 4303-4307.
22. Yang, Q.; Zhao, F.; Zhang, N.; Liu, M.; Hu, H.; Zhang, J.; Zhou, S., *Chem. Commun.* **2018**, *54* (100), 14065-14068.
23. Wang, Y.; Zhang, L.; Yang, Y.; Zhang, P.; Du, Z.; Wang, C., *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135* (48), 18048-18051.
24. Pradhan, T. R.; Mohapatra, D. K., *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361* (15), 3605-3611.
25. Päiviö, M.; Mavrynsky, D.; Leino, R.; Kanerva, L. T., *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011* (8), 1452-1457.