



HAL
open science

Couplage d'amides par catalyse au nickel pour l'acylation de centre aliphatique, par voies photochimique ou électrochimique

Taline Kerackian

► **To cite this version:**

Taline Kerackian. Couplage d'amides par catalyse au nickel pour l'acylation de centre aliphatique, par voies photochimique ou électrochimique. Catalyse. Université Claude-Bernard Lyon 1, 2022. Français. NNT: . tel-04102675v1

HAL Id: tel-04102675

<https://hal.science/tel-04102675v1>

Submitted on 14 Jun 2023 (v1), last revised 22 May 2023 (v2)

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

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



N°d'ordre NNT : xxx

**THESE de DOCTORAT DE
L'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1**

**Ecole Doctorale N° 206
Ecole Doctorale de Chimie de Lyon**

Discipline : Catalyse homogène

Soutenue publiquement le 21/10/2022, par :
Taline Kerackian

**Couplage d'amides par catalyse au nickel pour
l'acylation de centres aliphatiques, par voie
photochimique ou électrochimique**

Devant le jury composé de :

Durandetti, Muriel
Guérinot, Amandine
Daniele, Stéphane
Ollivier, Cyril

Maître de conférences, Univ. Rouen
Maître de conférences, ESPCI Paris
Professeur, Univ. Lyon 1
Directeur de recherche CNRS, Sorbonne Univ.

Rapporteure
Rapporteure
Examineur
Examineur

Amgoune, Abderrahmane
Monteiro, Nuno

Professeur, Univ. Lyon 1
Chargé de recherche CNRS, Univ. Lyon 1

Directeur de thèse
Co-directeur de thèse

UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD - LYON 1

Président de l'Université
Président du Conseil Académique
Vice-Président du Conseil d'Administration
Vice-Présidente de la Commission Formation
Vice-Présidente de la Commission de Recherche
Directeur Général des Services

M. Frédéric FLEURY
M. Hamda BEN HADID
M. Didier REVEL
Mme Céline BROCHIER
Mme Bénédicte DURAND
M. Pierre ROLLAND

COMPOSANTES SANTÉ

Département de Formation et Centre de Recherche
en Biologie Humaine
Faculté d'Odontologie
Faculté de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud –
Charles Mérieux
Faculté de Médecine Lyon-Est
Institut des Sciences et Techniques de la
Réadaptation (ISTR)
Institut des Sciences Pharmaceutiques et
Biologiques (ISBP)

Directrice : Mme Laetitia BIGNON
Doyen : M. Jean-Christophe MAURIN
Doyen : M. Philippe PAPAREL
Doyen : M. Gilles RODE
Directeur : M. Jacques LUAUTE
Directeur : M. Claude DUSSART

COMPOSANTES & DÉPARTEMENTS DE SCIENCES & TECHNOLOGIE

Département Génie Electrique et des Procédés
(GEP)

Département Informatique

Département Mécanique

Ecole Supérieure de Chimie, Physique,
Electronique (CPE Lyon)

Institut de Science Financière et d'Assurances
(ISFA)

Institut National du Professorat et de l'Education

Institut Universitaire de Technologie de Lyon 1

Observatoire de Lyon

Polytechnique Lyon

UFR Biosciences

UFR des Sciences et Techniques des Activités
Physiques et Sportives (STAPS)

UFR Faculté des Sciences

Directrice : Mme Rosaria FERRIGNO

Directrice : Mme Saida BOUAKAZ
BRONDEL

Directeur : M. Marc BUFFAT

Directeur : Gérard PIGNAULT

Directeur : M. Nicolas LEBOISNE

Directeur : M. Pierre CHAREYRON

Directeur : M. Michel MASSENZIO

Directrice : Mme Béatrice MEZIERE

Directeur : Emmanuel PERRIN

Administratrice provisoire : Mme Kathrin
GIESELER

Directeur : M. Guillaume BODET

Directeur : M. Bruno ANDRIOLETTI

Remerciements

Cette thèse concrétise 3 années de recherches intenses et remplies de découvertes. Mais elle est aussi l'aboutissement de 26 ans passés entourée de personnes qui m'ont aidée à m'épanouir. Ce travail est donc le mien, mais n'a été possible que par le soutien et l'enseignement de toutes celles et ceux qui m'entourent. Je vais donc prendre le temps de tous les remercier. Vous me pardonnerez la longueur de ces remerciements.

Je remercie tout d'abord chacun des membres de mon jury de thèse d'avoir accepté d'évaluer ces travaux.

Je remercie aussi le ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche de m'avoir accordé une bourse de thèse, celle-ci m'a permis de réaliser mon travail avec une grande liberté.

Je veux remercier mon directeur de thèse Abderrahmane Amgoune. A tes côtés j'ai pu faire la chimie qui me plaît, une chimie où la compréhension mécanistique est au cœur des projets. Tu m'as enseigné l'exigence que requiert une bonne recherche. Je remercie mon co-directeur de thèse, Nuno Monteiro : ton calme, ta patience et ta rigueur, ont rendu la rédaction de cette thèse agréable (plutôt inattendu n'est-ce pas ?). Ta maîtrise de la littérature m'épate toujours. Je remercie mon maître de stage de M2, Didier Bouyssi : ta bonne humeur m'a convaincue d'intégrer le labo pour la thèse. Ta créativité au labo m'impressionne et elle nous a souvent sauvés dans de nombreux projets. Vous avez tous les trois été à l'écoute tout au long de ma thèse et vous m'avez aidée dès que j'en avais besoin. Dès le début de mon stage, vous avez eu confiance en moi, ce qui m'a permis de m'épanouir rapidement au labo et, plus tard, de prendre de l'assurance. De tout cela, je vous suis extrêmement reconnaissante.

Julien Vantourout, tu m'as accompagnée durant la moitié de ma thèse. J'ai pu profiter de ton expertise et de ton dynamisme. Ton soutien durant notre projet en commun a été déterminant et je suis fière d'avoir travaillé avec toi.

Gaël Tran, je suis très reconnaissante de ta présence dans l'équipe. Tu m'as aidée et beaucoup appris. Mon seul regret est de ne pas avoir publié à tes côtés.

Julien Petit, je suis triste de n'avoir passé que peu de temps avec toi au labo. Mais notre humour commun aurait pu faire des ravages (est-ce que t'aurais pas un petit chien ?).

Julien, Gaël et Julien nos sorties au bar, en compagnie des autres doctorants, ont permis d'étancher la soif d'après-labo et de créer une bonne ambiance à l'intérieur et à l'extérieur du labo.

Tania Krachko tu as permis une grande avancée de mes travaux de thèse. Tu m'as montré ce qu'était une scientifique accomplie et tu as été une grande source d'inspiration pour moi.

Antonio Reina, travailler à tes côtés au labo (littéralement) a été génial. Ton aide a été essentielle dans de nombreux projets.

Tania, Antonio, je suis extrêmement honorée que nous ayons pu publier ensemble ; vous savez l'estime que j'ai pour vous. L'équipe que nous avons formée pendant plus d'une année avec Florian, Fënril, Marion, Jeannyssa et Jérémie était géniale. La soirée au Hopper restera gravée dans les mémoires.

Je veux remercier tous les stagiaires, notamment Hugo (merci d'avoir prêté main forte sur notre projet) Lucie (les ratés en trottinette ont laissé des traces), Baptiste, Rémy, Milla (les after avec Gaétan ont été très inspirants), Mohammad, Valentin (ou devrai-je dire Valentino).

Je veux remercier tous mes collègues doctorants pour avoir partagé nos galères, nos joies, nos petits tracas mais surtout beaucoup bières au ToiToï ou au Ninka.

La première génération m'a accueillie et m'a montré la voie, merci donc à Kévin, Pauline, Mélissa, Aubin, Thomas, Romain, Gabriel, Clément, Aurélie, William, Alexandre, Clara, Francesca, et j'en oublie (le week-end chez Aubin était vraiment génial !).

Merci aux doctorants qui sont arrivés durant ma thèse, Gaétan (les soirées au Super 5 avec Milla ont été essentielles), Jordan (le déménagement avec Kéké en pleine canicule était superflu, on aurait dû s'en tenir au symposium de Rennes, rempli de moments pépites), Killian (la soirée à la K-Fet INSA reste une belle démonstration du vélo autonome), Sylvain (l'Elite et le Talent), Dan, Alexis (Breakdance ?), Carolina, Thibault, Guanfei.

Je remercie tous les membres de l'ICBMS, notamment Maurice, Jérémy, Nicolas, Michele, Bastien, Arnaud, Sybil, Frédérique, Karine, et les service de RMN et de Spectroscopie de Masse, Anne, Emmanuel, Elodie, Christian, pour leur aide et leur bienveillance.

Merci à Guillaume Pilet pour les structures DRX, ça a été un cadeau de Noël merveilleux.

Merci à toute l'équipe enseignante (Isabelle, Nathalie, Catherine, Didier ...) qui m'a permis de réaliser mon activité complémentaire d'enseignement dans de bonnes conditions, ainsi qu'aux étudiants. L'enseignement a été une très belle découverte et une activité que j'ai beaucoup appréciée.

Merci aussi à mes camarades de Master, Stacy (le stage à Naples reste mémorable), Jeannyssa, Anna et aux autres qui se reconnaîtront, et qui ont permis de rendre ces deux années d'études vivables.

Mes amis ont été un socle solide sur lequel j'ai pu m'appuyer tout au long de ma thèse.

Je veux remercier le groupe des gazelles, Méline (nos longs appels internationaux en temps de COVID, et ta présence inconditionnelle à mes côtés, je ne les oublierai pas), Mélodie (le Barabar ainsi que de nombreux autres bars lyonnais se souviendront de nous !, tous nos moments ensemble à Lyon avaient un petit goût de liberté fort appréciable), Amarine (le fameux Gumps-McDo-Dodo était parfait), Julia (t'es mon troupe à vie !), Juliane (les traquenards à Lyon n'étaient pas nécessaires, mais n'oublie jamais de documenter), Yolaine (j'adorerai toujours ton accueil à la porte des chambres d'hôtel), Léa (j'apprécie toujours tes efforts pour ne pas trop être un rayon de soleil dans nos vies), nos voyages à Bayonne, Bruxelles, en Corse et à Madère ont été remplis de moments mémorables et vous retrouver est toujours un bonheur.

Fénil nos longues soirées durant le couvre-feu, faites de grandes discussions de vins blancs trop sucrés et de twinuts, ont rendu cet épisode épidémique agréable. Chloé ta présence à ces soirées ne les a rendu que plus belles. Nos nombreuses sorties au bar ainsi que les soirées au 61 avec Gauthier ont parsemé cette thèse de moments de partage et de détente en bonne compagnie.

Lucile (j'espère que la production de clémentine est en plein essor), Gabriel, Mélody, Mélodie, Baptiste, Sara, les nombreuses soirées brondillantes ont toujours été d'un agréable confort, presque familial.

Sara, merci pour toutes les aventures que l'on a partagées. Celles-ci nous ont mené dans tout Lyon et au-delà, permettant des moments incroyables et tellement de découvertes.

Mathilde et Camille, nos découvertes artistiques en tout genre ont été l'occasion de passer plein de bons moments en votre précieuse compagnie.

Merci à l'équipe formée par Elsa (notre rituel restaurant reste la meilleure des traditions), Charlotte, Sarah, Pauline et Mélodie. Sanary et le nouvel an du covid c'était génial !

Nina, les soirées bières-memory devraient être un concept plus reconnu, merci pour les soirées détentes et les découvertes de Lyon.

Mon année ERASMUS à Glasgow a été l'une des plus belles expériences de ma vie, et elle n'aurait pas eu la même saveur sans Lucile, Mélodie et Juliane.

Je veux aussi remercier la petite famille que nous avons formée à l'IUT de Grenoble. Amarine, Méline, Mélodie, Julia, Juliane, Camille, Laurine, Lucile, Mathilde, Manon, Neven, Hugo, Dylan et bien d'autres. Nos soirées grenobloises sont mythiques et cette période restera toujours comme l'une des plus heureuses de ma vie.

Je tiens à remercier tous mes collègues de SNF, entreprise où j'ai travaillé durant plusieurs étés. J'ai pu y apprendre le travail de labo dans une très bonne ambiance.

Mes amis ligériens, Malaurie, Aurélie, Alicia, Bénédicte, Thomas, Elise, Maira, P-A, Bastien m'ont offert de beaux moments de vie (notamment en vacances dans le sud ou encore à Seaugues).

Je suis heureuse d'avoir réalisé cette thèse, elle m'a apporté ce que je recherchais. Cependant, elle a été marquée par des événements extérieurs particulièrement durs. Les différentes vagues de l'épidémie COVID ont eu une forte incidence sur mes travaux de thèse. De même, en 2020, la guerre du Haut-Karabagh (Artsakh) a fait rage pendant deux mois. Cela a eu un fort impact sur le peuple arménien, mon entourage et moi-même. Aujourd'hui la guerre menace toujours l'Arménie.

Je tiens enfin à remercier ma famille sans laquelle rien de tout cela n'aurait été possible. Les familles Kizirian et Kerackian m'ont suivie depuis mes premières boucles. Je remercie donc mes oncles et tantes, mes cousins et cousines, petits-cousins et petites-cousines, ainsi que mes arrière-petites cousines.

Je remercie mon frère pour son soutien sans faille depuis mon premier souffle jusqu'à aujourd'hui. Je veux remercier mes parents, vous avez créé un foyer où j'ai pu m'épanouir. Votre présence me donne le sentiment de pouvoir tout affronter. Je n'ai pas les mots pour exprimer ma gratitude de vous avoir tous les trois à mes côtés.

Merci à mes grands-parents, et mes arrière-grands-parents, je sais ce que je vous dois. Votre travail acharné et votre dévotion à votre famille a permis de passer en l'espace de 4 générations du statut d'apatride, rescapé du génocide arménien de 1915, à l'obtention du diplôme de docteur par l'un de vos petits-enfants. Vous m'avez inspiré et vous continuez de le faire. Vous êtes mes héros et j'espère vous avoir rendu fiers.

Je dédie enfin cette thèse au peuple arménien. Le génocide arménien de 1915, perpétré par le gouvernement turc, a fait 1.5 millions de victimes. Il n'est toujours pas reconnu par le gouvernement turc. Mais les Arméniens ont survécu, ils ont réussi à s'adapter paisiblement à leur nouvelle situation à travers le monde et continueront de le faire. Plus que ça, ils créent, inventent et développent en permanence où qu'ils soient.

"[...] Allez-y, détruisez l'Arménie ! Voyez si vous pouvez le faire. Envoyez-les dans le désert. Laissez-les sans pain ni eau. Brûlez leurs maisons et leurs églises. Voyez alors s'ils ne riront pas de nouveau, voyez s'ils ne chanteront ni ne prieront de nouveau. Car il suffirait que deux d'entre eux se rencontrent, n'importe où dans le monde pour qu'ils créent une nouvelle Arménie."

William Saroyan

La communauté arménienne m'inspire par sa capacité d'adaptation, ses compétences, sa bienveillance, son goût pour la vie et sa capacité à faire la fête dignement ! J'espère en être une digne héritière.

Table des matières

Abréviations	7
Table des ligands	8
Introduction générale.....	9
Chapitre 1 : Les réactions d'acylation et la catalyse au nickel : état de l'art et place des amides	25
I. Le nickel comme catalyseur des réactions de couplages croisés.....	25
II. Les réactions d'acylation catalysées par le nickel	48
III. Les amides dans les réactions d'acylation catalysées par le nickel	59
IV. Conclusion.....	66
Chapitre 2 : Couplage croisé d'amides et d'halogénures d'alkyle par catalyse métallophotoredox	68
I. Introduction	68
II. Etude préliminaire et optimisation	73
III. Exemplification de la réaction.....	77
IV. Proposition mécanistique.....	81
V. Conclusion.....	85
Chapitre 3 : Couplage croisé d'amides avec des partenaires aliphatiques par catalyse métallophotoredox.....	87
I. Introduction	87
II. Etude préliminaire et optimisation	92
III. Exemplification de la réaction.....	99
IV. Etudes mécanistiques	101
V. Conclusion.....	115
Chapitre 4 : Couplage croisé d'amides et d'halogénures d'alkyle par électrosynthèse.....	117
I. Introduction	117
II. Etude préliminaire et optimisation	118
III. Exemplification de la réaction.....	126
IV. Etude mécanistique.....	131
V. Conclusion.....	157
Conclusion générale	159
Expérimental section	163

Abréviations

A.O.	Addition Oxydante	HE	Ester de Hantzsch
Ac	Acétyle	HOMO	Orbitale moléculaire haute occupée
acac	Acétylacétonate	IC	Conversion interne
AcOEt	Acétate d'éthyle	ICy	1,3-Dicyclohexylimidazoline
AIBN	2,2'-Azobis(isobutyronitrile)	Int	Intermédiaire
Alk	Alkyle	<i>i</i> Pr	Isopropyle
Ar	Aryle	IPr•HCl	Chlorure de 1,3-bis-(2,4,6-Tribenzhydrylphenyl)-1H-imidazol-3-ium
BDE	Energie de dissociation de liaison	ISC	Conversion intersystème
Bn	Benzyle	L	Ligand
Boc	tert-Butoxycarbonyle	LED	Diode électroluminescente
BOX	Bisoxazoline	LUMO	Orbitale moléculaire basse vide
BPI	Bis-(pyridylamino)isoindoline	M	Métal
bpy	2,2'-Bipyridine	Me	Méthyle
Bu	Butyle	MeCN	Acétonitrile
Bz	Benzoyle	MLCT	Transfert de charge du métal au ligand
Cat	Catalyseur	NHC	Carbène <i>N</i> -hétérocyclique
Cat	Catechol	NHE	Electrode normale à hydrogène
CFL	Compact fluorescent lighting	NMP	<i>N</i> -Méthyl-2-pyrrolidone
COD	1,5-Cyclooctadiène	OTf	Triflate
CPME	Méthoxycyclopentane	PC	Photocatalyseur
Cy	Cyclohexyle	PCET	Transfert couple électron/proton
Cz	Carbazole	Ph	Phényle
DCM	Dichlorométhane	Pht	Phtalimide
dcype	1,2-Bis(dicyclohexylphosphino)éthane	Pin	Pinacol
DFT	Théorie de la fonctionnelle de la densité	ppy	2-Phénylpyridine
DHP	1,4-Dihydropyridine	RAE	Ester rédox actif
DMA	Diméthylacétamide	RMN	Résonance magnétique nucléaire
DMAP	4-Diméthylaminopyridine	SCE	Electrode au calomel saturée
DMBA	Acide 2,6-diméthylbenzoïque	SET	Transfert monoélectronique
DMDC	Dicarbonate de diméthyle	SIPr	1,3-Bis(2,6-diisopropylphényl)imidazolidine
DME	Diméthoxyethane	Stb	Stilbène
DMF	<i>N,N</i> -Diméthylformamide	Succ	Succinimide
DMSO	Diméthylsulfoxyde	t.a.	Température ambiante
dppe	1,2-Bis(diphénylphosphino)éthane	T.M.	Transmétallation
dppf	1,1'-Bis(diphénylphosphino)ferrocène	TBA	Tétra- <i>n</i> -butylammonium
DRX	Diffraction des rayons X	TBADT	Tetra- <i>n</i> -butylammonium decatungstate
dtbbpy	4,4'-Di-tert-butyl-2,2'-dipyridyle	TBS	tert-Butyldimethylsilyle
e ⁻	Electron	<i>t</i> Bu	tert-Butyle
E.R.	Elimination Réductrice	TDAE	Tetrakis(diméthylamino)ethylene
E _g	Energie de gap	TEMPO	(2,2,6,6-Tétraméthylpipéridin-1-yl)oxy
Eq.	Equation	terpy	2,2';6',2''-Terpyridine
Equiv	Equivalent	THF	Tétrahydrofurane
Et	Ethyle	THP	Tétrahydropyrane
EWD	Electroattracteur	TMS	Trimethylsilyle
EY	Eosine Y	Ts	Tosyle
GC-MS	Chromatographie en phase gazeuse - spectrométrie de masse	UV	Ultraviolet
Glyme	Diméthoxyethane	XAT	Transfert d'atome d'halogène
HAT	Transfert d'atome d'hydrogène		

Table des ligands

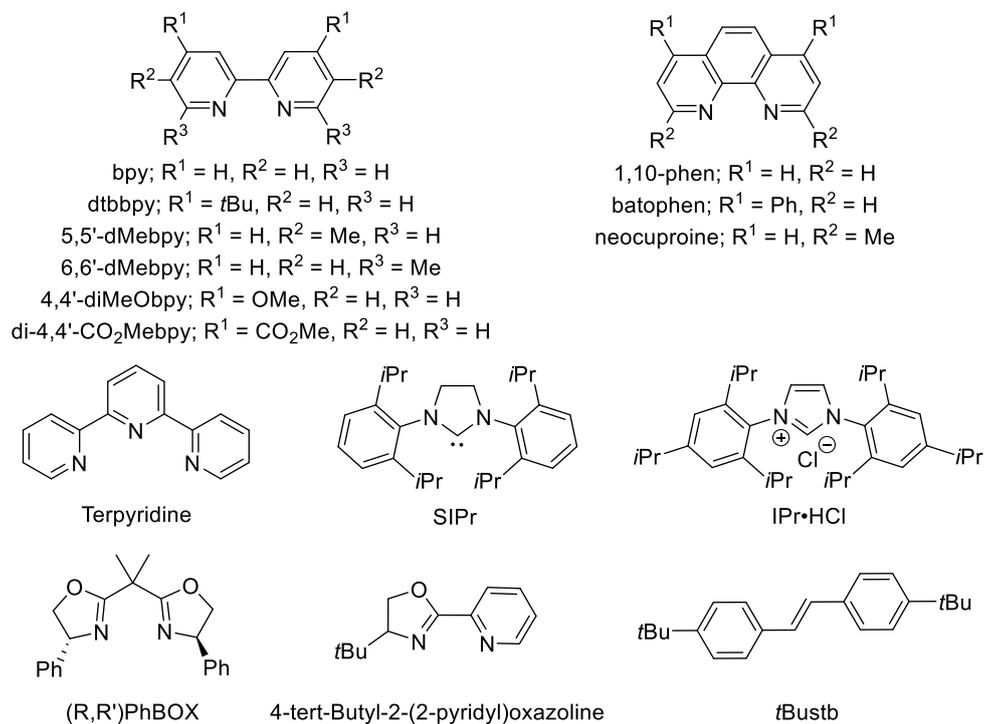


Figure 1 : Table des ligands

Introduction générale

La création de nouvelles liaisons carbone-carbone, notamment celles présentant des états d'hybridation sp^3 , trouve un fort intérêt en chimie de synthèse puisqu'elle permet de rapidement complexifier des motifs organiques afin d'accéder à des molécules d'intérêt. Il a été par ailleurs démontré que la présence de centres Csp^3 dans les structures moléculaires entraîne des répercussions positives sur la probabilité de découvrir des effets biologiques.¹

- Les cétones : une fonction plateforme et un motif récurrent dans les molécules bioactives

Le développement de nouvelles réactions d'acylation de centres Csp^3 présente un intérêt particulier dans ce domaine car elles permettent d'accéder à des cétones alkyles. Ces dernières sont omniprésentes en chimie, dans les molécules naturelles et synthétiques d'intérêt, comme des composés bioactifs (Figure 2) ou encore certains amères.

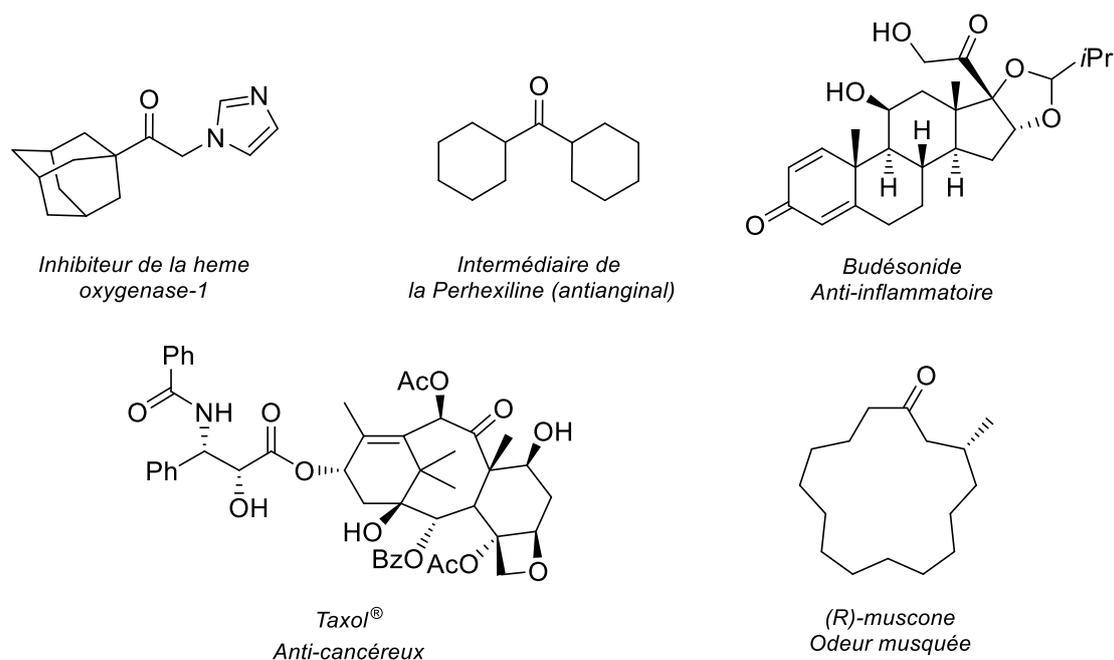


Figure 2 : Exemples de molécules bioactives présentant un motif de cétone alkyles

De plus, les cétones alkyles peuvent servir de plateforme pour accéder à d'autres fonctions chimiques. Elles peuvent être converties en imines, hydrazones, oximes, ou en amine grâce à des réactifs azotés, réduites en alcool, protégées sous forme d'acétals, ou encore transformées en composés éthyléniques. Les cétones alkyles permettent aussi la formation de cycles, aromatiques ou non, contenant des hétéroatomes. De telles structures sont des briques moléculaires pour de nombreux composés bioactifs

¹ F. Lovering, J. Bikker, C. Humblet, *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 6752.

(Figure 3).² Par conséquent, elles permettent une large diversification de fonctions et de réactivités, notamment lors d'une synthèse totale.

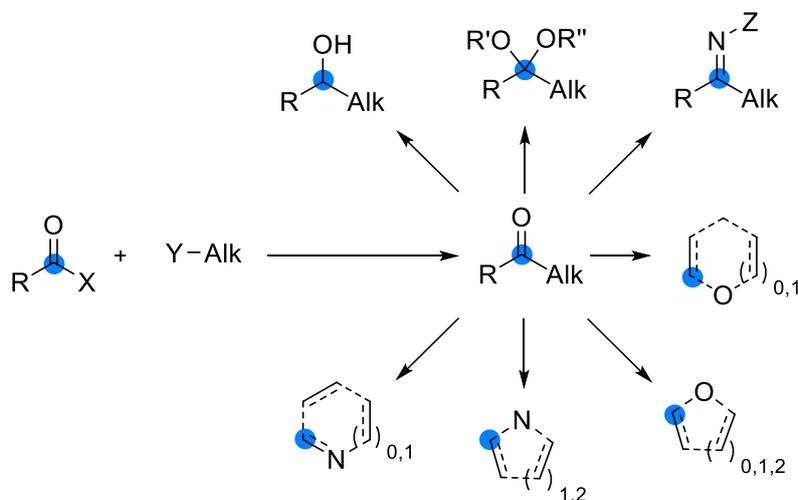


Figure 3 : Stratégies de synthèse et réactivité des cétones alkyles pour la formation de fonctions d'intérêt

Dès lors, découvrir de nouvelles méthodologies efficaces et sélectives pour l'introduction de ce motif sur des molécules diversifiées, représente un intérêt fort. En outre, la spécificité des réactions, à l'égard de divers groupements fonctionnels est un critère essentiel pour le développement de méthodologies robustes. Des conditions réactionnelles trop dures entraînent généralement une perte de spécificité et nécessitent des précautions d'emploi. Il est donc important de développer des méthodes modernes et innovantes pour réaliser ces nouvelles connexions, dans des conditions toujours plus douces.

- Méthodes de synthèse traditionnelles de cétones alkyles

La synthèse de cétones alkyles peut se faire de différentes manières : traditionnellement par oxydation d'un alcool résultant de l'addition d'un réactif organométallique sur un aldéhyde, ou par réaction de substitution d'un dérivé d'acide carboxylique (Figure 3). Cette dernière est la plus intéressante car elle permet la création directe d'une liaison C(acyl)-Csp³. Elle met généralement en jeu un agent d'acylation électrophile, qui apporte la fonction carbonyle, et un réactif nucléophile aliphatique. Les agents d'acylation couramment utilisés : les chlorures d'acide ou les anhydrides d'acide. Ils sont tous deux hautement réactifs face à des partenaires nucléophiles, et facilement préparés à partir de l'acide carboxylique correspondant.

Pour ce qui concerne les partenaires aliphatiques, les espèces organométalliques, telles que les organomagnésiens (réactif de Grignard), les organolithiens, les organosodiques, les organozinciques ou encore les organocuprates, ont été privilégiées. Leur réactivité repose sur une attaque nucléophile du dérivé acyle pour former un intermédiaire tétraédrique, suivie de la formation de la fonction cétone lors

² D. J. Foley, H. Waldmann, *Chem. Soc. Rev.* **2022**, *51*, 4094.

de l'hydrolyse du milieu réactionnel (Figure 4, Eq. 1).³ Cette méthode permet théoriquement l'accès à des cétones alkyles. Cependant, les réactions conduisant à des composés possédant des hydrogènes en position α de la fonction carbonyle s'avèrent problématiques puisque leur énolisation peut conduire à la formation d'une espèce plus stable que la cétone initialement obtenue.⁴ En outre, du fait de sa haute réactivité vis-à-vis des attaques nucléophiles, la cétone formée est également susceptible de réagir avec l'espèce organométallique pour conduire à la formation d'alcools tertiaires.⁵

Pour répondre aux limitations de ces méthodes, de nouvelles approches ont vu le jour. L'une d'elle est la réaction de Seebach Umpolung qui emprunte une stratégie différente en générant l'espèce organométallique à partir du partenaire carbonyle et évitant ainsi les réactions de sur-addition. Elle permet de coupler des aldéhydes avec des électrophiles variés, tels que des halogénures d'alkyle (Figure 4, Eq. 2).⁶ Elle requiert toutefois la conversion préalable de l'aldéhyde en S,S-acétal, et le traitement de ce dernier par le n-butyllithium, à basse température, pour générer l'organolithien correspondant. Après alkylation, une étape de déprotection est également nécessaire, laquelle fait souvent appel à l'utilisation de sels de mercure toxiques.⁷

D'autres stratégies plus acceptables sur le plan pratique ont visé l'utilisation d'amides en tant qu'agents d'acylation, tels que les très populaires amides de Weinreb (discutés plus loin). Les amides se sont progressivement imposés comme des partenaires électrophiles de choix en raison de leur plus grande stabilité/facilité d'emploi par rapport aux chlorures d'acides notamment, et des différents modes d'activation qui sont aujourd'hui disponibles pour accroître leur réactivité.

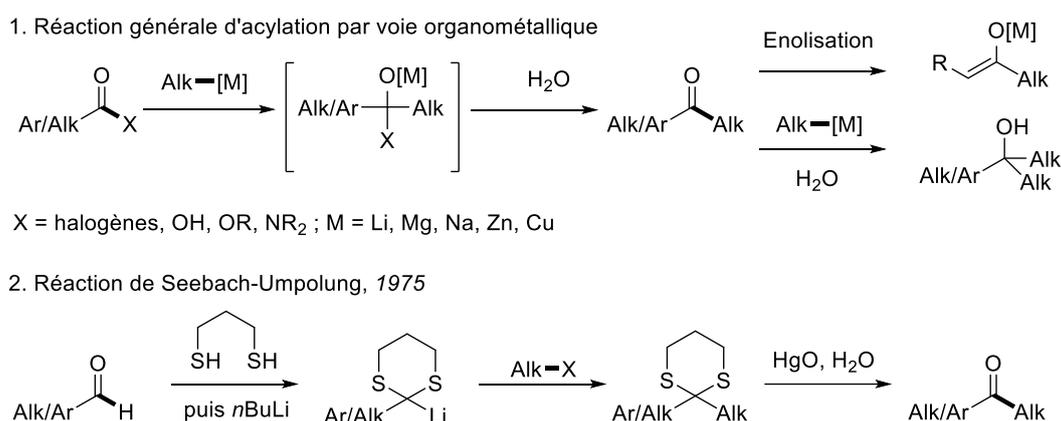


Figure 4 : Méthodes d'acylation traditionnelles par voie organométallique

³ A) R. K. Dieter, *Tetrahedron*, **1999**, 55, 4177. B) A. R. Katritzky, K. N. B. Le, L. Khelashvili, P. P. Mohapatra, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 9861. C) C. E. Loader, H. J. Anderson, *Can. J. Chem.* **1971**, 49, 1064.

⁴ A. R. Katritzky, K. Suzuki, Z. Wang, *Synlett* **2005**, 11, 1656.

⁵ M. S. Gowda, S. S. Pande, R. A. Ramakrishna, K. R. Prabhu, *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, 9, 5365.

⁶ D. Seebach, E. J. Corey, *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 231.

⁷ B.-T. Gröbel, D. Seebach, *Synthesis* **1977**, 357.

- Les amides comme agents d'acylation

La fonction amide occupe une place importante dans de nombreux domaines de la chimie (Figure 5). Des polymères synthétiques d'intérêt contiennent la fonction amide, tels que les polyacrylamides, produits chaque année à l'échelle de la centaine de milliers de tonnes. Il est estimé que la fonction amide est présente dans environ un quart des médicaments commercialisés.⁸ Dans le monde du vivant, les amides permettent d'assembler les différents acides aminés afin de former les peptides.

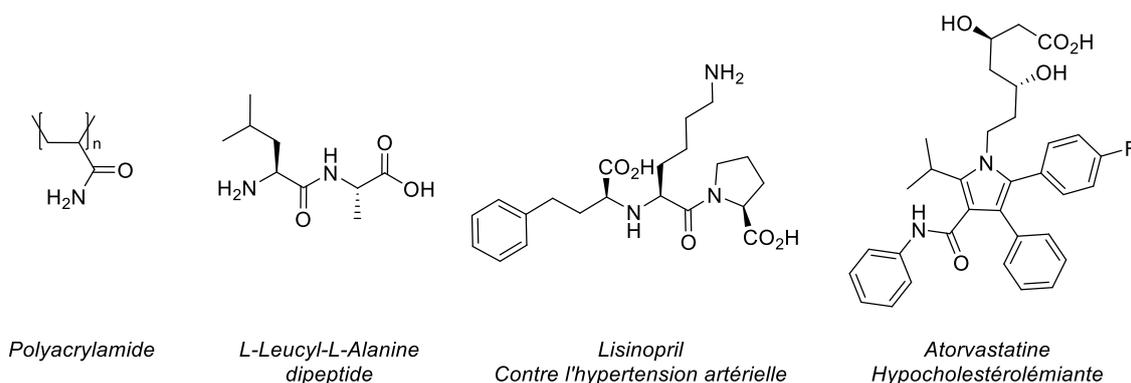


Figure 5 : Présence des amides en chimie

Les amides offrent une alternative à l'utilisation d'agents d'acylation instables. En effet, les amides sont réputés pour leur caractère inerte ; ils peuvent être conservés à l'air pendant des années sans se dégrader. Lors des réactions de couplage des amides avec un partenaire Csp³, les propriétés de la fonction amide revêtent une importance particulière. En effet, la fonction amide possède des formes de résonance (15-20 kcal/mol d'énergie de résonance pour les amides plans)⁹, conférant à la liaison C-N un caractère proche de celle de la double liaison. De plus, le recouvrement des orbitales n de l'azote et π^* de la fonction carbonyle assure une géométrie plane au travers du système formé par le carbone, l'oxygène et l'azote, et permet donc une délocalisation facilitée des électrons.¹⁰ Ces propriétés expliquent que la liaison C-N d'un amide soit très forte (98.9 kcal/mol), et donc difficile à activer (Figure 6). Le principal centre réactif des amides est l'atome de carbone, lequel est susceptible de subir une attaque nucléophile. Cependant, les substituants de la partie azotée de l'amide peuvent représenter une gêne conséquente et diminuer sa réactivité vis-à-vis de cette attaque. Leur modulation est donc essentielle pour le couplage des amides.

⁸ E. Valeur, M. Bradley, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 606.

⁹ C. R. Kemnitz, M. J. Loewen, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 2521.

¹⁰ A) G. Meng, S. Shi, M. Szostak, *Synlett* **2016**, 27, 2530. B) S. A. Glover, A. A. Rosser, *Molecules* **2018**, 23, 2834.

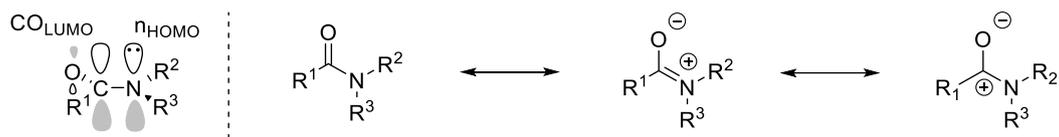


Figure 6 : Formes de résonance des amides

Les amides plans sont donc des agents d'acylation extrêmement peu efficaces. Les méthodes traditionnelles permettant de réaliser l'acylation d'un centre Csp^3 par un amide consistent à utiliser des nucléophiles forts, tels que les composés organométalliques (Figure 7).¹¹ Comme précédemment, l'intermédiaire quaternaire formé doit être stable jusqu'à l'hydrolyse afin de générer la cétone désirée. Cependant, selon la nature du métal et les conditions opératoires, la production d'une amine, résultant de la formation d'une espèce iminium suivie de l'addition d'un second équivalent de réactif organométallique, peut être préférée. Par ailleurs, la cétone formée peut s'avérer plus réactive que l'amide vis-à-vis du réactif organométallique, et réaliser ainsi une réaction de sur-addition pour former l'alcool correspondant. Toutefois, la stabilité des amides contraint à l'utilisation de conditions dures pour réaliser la première addition du nucléophile et défavorise donc la sur-addition par rapport aux agents d'acylation plus activés.

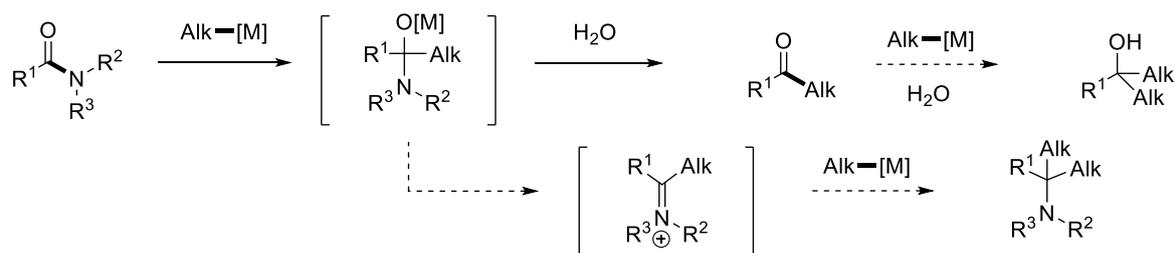


Figure 7 : Réactivité des amides avec des partenaires de couplages organométalliques aliphatiques

Les études portant sur la réactivité d'amides non-activés vis-à-vis d'espèces organométalliques débutent dès 1956, lorsque le groupe d'Evans reporte la formation de méthylcétones par réaction du *N,N*-diméthylacétamide avec un organolithien aliphatique.¹² Par la suite, d'autres amides non-activés (*N*-alkyl- et *N*-phenyl-amides) se sont avérés réactifs dans ce type de réaction, permettant la formation d'une gamme plus large de cétones alkyles. Bien que restreinte, la diversification des partenaires organométalliques a aussi été explorée. Les organolithiens hautement réactifs peuvent être remplacés par des organomagnésiens, dont la préparation est plus aisée.¹³ Enfin, l'utilisation de dérivés de lanthanides, tels que les organolanthanes ou les organoceriums, présentant un caractère moins basique, offre une meilleure tolérance fonctionnelle (Figure 8).¹⁴

¹¹ V. Pace, W. Holzer, B. Olofsson, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356, 3697.

¹² E. A. Evans, *J. Chem. Soc.* **1956**, 4691.

¹³ G. A. Olah, G. K. S. Prakash, M. Arvanaghi, *Synthesis* **1984**, 228.

¹⁴ V. Pace, W. Holzer, B. Olofsson, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356, 3697.

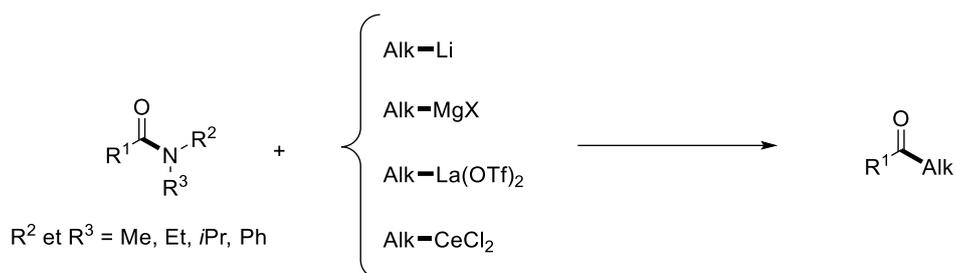


Figure 8 : Réactivité des amides simples

Il est intéressant de noter qu'une méthode originale d'alkylation d'amides secondaires a été documentée récemment, laquelle met en jeu la génération *in situ* d'espèces iminium fortement électrophiles. L'attaque nucléophile organométallique produit l'imine correspondante qui fournit la cétone désirée après hydrolyse (Figure 9).¹⁵

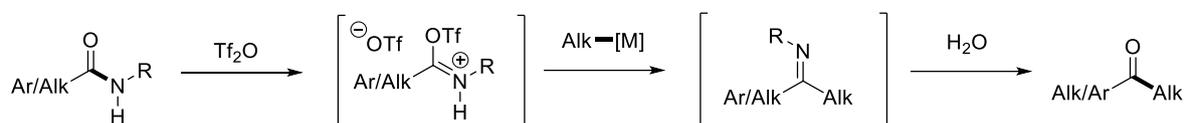


Figure 9 : Méthode de couplage des amides secondaires avec un réactif organométallique, utilisant l'anhydride triflique

Parallèlement aux améliorations apportées par l'utilisation de nouveaux partenaires nucléophiles, la conception d'amides tertiaires activés a fait l'objet de nombreuses recherches, et permis d'augmenter la portée de ces réactions.

- Activation des amides via la formation de chélates

Des efforts se sont portés sur la conception d'amides capables de former des espèces intermédiaires stables de type chélates après addition de l'espèce organométallique, de manière à limiter l'éventualité d'une sur-addition du nucléophile. L'utilisation de substituants pyridyles sur l'atome d'azote a été notamment proposée. Electroattracteur, le groupement pyridyle permet d'augmenter le caractère électrophile de la fonction carbonyle et donc la réactivité globale de l'amide face à un nucléophile. De plus, une chélation par le métal (Mg ou Li) de l'atome d'azote de cet hétérocycle et de celui de l'atome d'oxygène de l'amide, permet la formation d'un intermédiaire cyclique à six chaînons. Étonnamment, la stabilité de cet intermédiaire, comparée à l'intermédiaire usuel non cyclique, est plus faible. Il est donc plus prompt à réaliser une sur-addition du nucléophile par rapport aux amides simples (Figure 10, 1).¹⁶ Afin d'apporter une réponse systématique aux problèmes de sur-addition du partenaire nucléophile, les amides dis de Weinreb ont été développés en 1981.¹⁷ Ces *N*-méthoxy-*N*-méthylamides forment eux aussi un intermédiaire cyclique, dans ce cas à cinq chaînons, résultant de la double chélation du métal

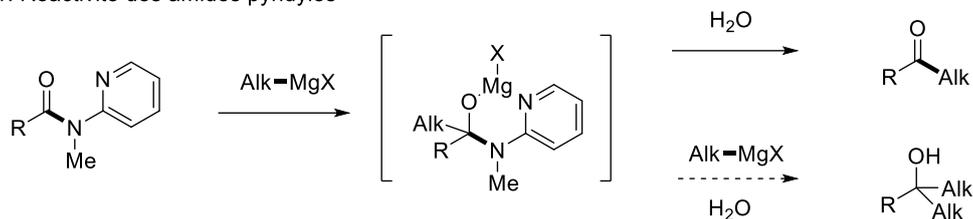
¹⁵ W. S. Bechara, G. Pelletier, A. B. Charette, *Nat. Chem.* **2012**, *4*, 228.

¹⁶ D. L. Comins, *Synlett* **1992**, 615.

¹⁷ S. Nahm, S. M. Weinreb, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3815.

par l'atome d'oxygène de la fonction amide et celui du groupement méthoxy. Cet intermédiaire extrêmement stable évite la sur-addition du nucléophile et permet de libérer la cétone après hydrolyse (Figure 10, 2).

1. Réactivité des amides pyridyles



2. Réactivité des amides de Weinreb

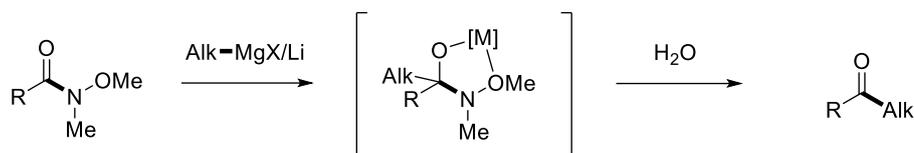


Figure 10 : Réactivité des amides pyridyles et des amides de Weinreb

Leur facilité de préparation, ainsi que leur efficacité, a permis aux amides de Weinreb de devenir des substrats de choix pour réaliser l'acylation de centres Csp^3 (Figure 11). De nombreuses synthèses totales utilisent les amides de Weinreb. Par exemple, lors de la synthèse du dolabriférol réalisée par le groupe de Dias, un amide de Weinreb permet l'acylation d'un réactif magnésien éthylique.¹⁸ La performance de ces réactions est également attestée dans le cadre de processus industriels qui les appliquent à large échelle. Ainsi, lors de la synthèse de dipeptide hydroxyéthylénique isostère, Pfizer utilise la réaction entre l'amide de Weinreb dérivée de la *N,N*-dibenzylphenylalanine avec le bromure de (1,3-dioxan-2-yléthyl)magnésium, pour former la cétone correspondante à l'échelle de 200 kilogrammes.¹⁹ Cependant, certains nucléophiles encombrés ne sont pas capables de réagir favorablement avec les amides de Weinreb, et les décomposent par déméthoxylation.²⁰

¹⁸ L. Z. Dias, M. A. De Sousa, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 5625.

¹⁹ F. J. Urban, V. J. Jasy, *Org. Process Res. Dev.* **2004**, 8, 169.

²⁰ A) S. Nahm, S. M. Weinreb, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 3815. B) S. Balasubramaniam, I. S. Aidhen, *Synthesis* **2008**, 3707.

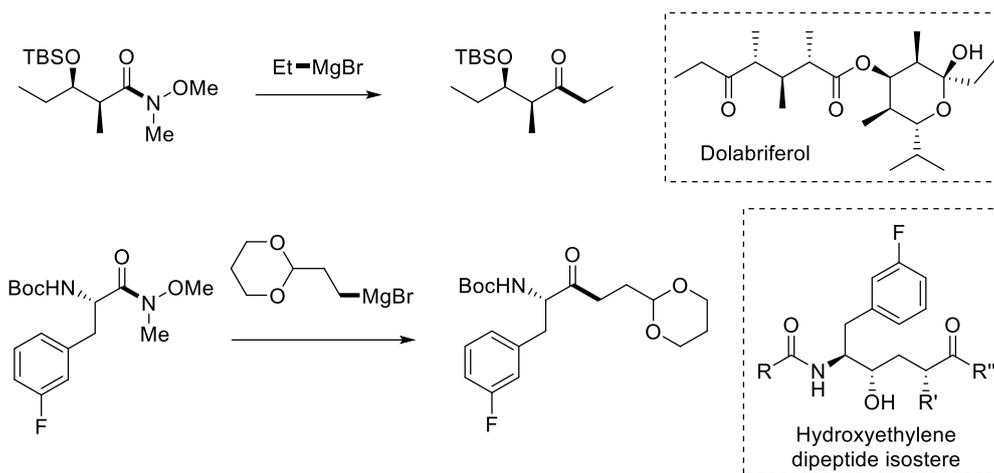


Figure 11 : Exemple d'utilisation des amides de Weinreb

- Activation des amides par effet stérique et/ou électronique

Dans le but de faciliter la réaction de substitution nucléophile, il est également possible d'agir sur la conjugaison présente au sein de la fonction amide de manière à la perturber et ainsi fragiliser la liaison C-N. Il existe plusieurs méthodes pour y parvenir. Les deux stratégies principales, qui peuvent être combinées, sont (i) l'utilisation de groupes électroattracteurs portés par l'azote, (ii) l'utilisation d'amides distordus. Dans le premier cas, la délocalisation du doublet non-liant de l'azote vers un autre groupement que la fonction carbonyle de la fonction amide permet l'augmentation du caractère électrophile du carbonyle. La deuxième approche est la plus répandue : la contrainte stérique appliquée par les substituants encombre de force la configuration géométrique de l'amide et l'empêche d'être plane. Les orbitales n de l'azote et les orbitales π^* du carbonyle ne peuvent plus se recouvrir efficacement, la conjugaison diminue (Figure 12).²¹

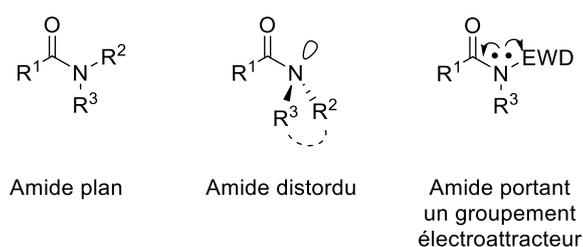


Figure 12 : Schéma des amides plans, et des amides activés par distorsion ou présence d'un groupe électroattracteur

Les amides présentant l'une ou l'autre de ces caractéristiques, ou les deux, sont dits activés. Afin d'évaluer le niveau d'activation d'un amide, certains paramètres peuvent être calculés (Figure 13).²² La valeur de l'énergie de résonance a été reliée à la déstabilisation de la liaison (O)C-N.²³ Plus elle est

²¹ A) G. Li, S. Ma, M. Szostak, *Trends Chem.* **2020**, *2*, 914. B) C. Liu, M. Szostak, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 7157.

²² C.-A. Wang, Md. M. Rahman, E. Bisz, B. Dziuk, R. Szostak, M. Szostak, *ACS Catal.* **2022**, *12*, 2426.

²³ A) A. Greenberg, D. T. Moore, T. D. DuBois, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8658. B) A. Greenberg, C. A. Venanzi, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 6951.

basse, plus la liaison (O)C-N est facilement clivable, plus l'amide est activé. La perte de résonance va impacter l'énergie de rotation des amides. En effet plus la résonance est présente, plus de l'énergie doit être apportée au système afin de réaliser la rotation totale de la liaison (O)C-N. L'affinité de protonation de l'oxygène et de l'azote de la fonction amide peut aussi indiquer son activation ou non. Plus l'amide est activé plus l'affinité pour la protonation est forte.²⁴ Elle peut aussi permettre de juger de la délocalisation vers les groupements électroattracteurs portés par l'azote.

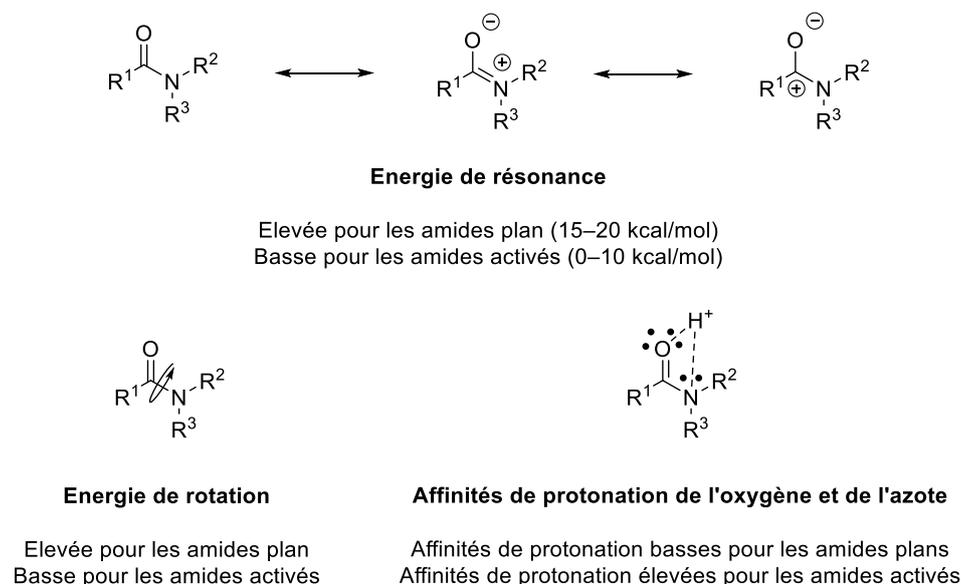


Figure 13 : Paramètres d'activation des amides : Energie d'activation et affinités de protonation

D'autres paramètres géométriques ont été définis par Winkler et Dunitz et peuvent être mesurés²⁵ : ω_1 mesure l'angle entre $R^1-C-N-R^2$, ω_2 mesure l'angle entre $O-C-N-R^3$, ω_3 mesure l'angle entre $O-C-N-R^2$, ω_4 mesure l'angle entre $R^1-C-N-R^3$. Le paramètre χ_N permet d'avoir une mesure de la torsion du côté de la partie azotée R^2-N-R^3 quand χ_C permet une mesure de la torsion du côté carbonylé R^1-C-O . Le paramètre d'angle de torsion τ mesure la torsion entre le plan formé par le système carbonylé R^1-C-O et le plan formé par l'atome d'azote et ses substituants R^2-N-R^3 , au travers de la liaison C-N (Figure 14).

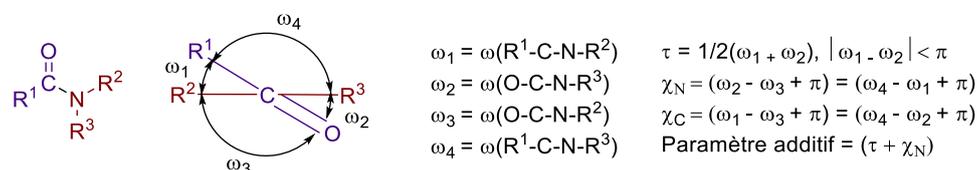


Figure 14 : Paramètres de distorsion Winkler–Dunitz (τ , χ_N , χ_C) des amides

Ainsi, un amide plan possède une valeur $\tau = 0^\circ$, quand un amide totalement distordu aurait un $\tau = 90^\circ$. L'étude précoce de lactames à conformation bloquée possédant des angles de distorsion très élevés

²⁴ R. Szostak, J. Aube, M. Szostak, *Chem. Commun.* **2015**, 51, 6395.

²⁵ F. K. Winkler, J. D. Dunitz, *J. Mol. Biol.* **1971**, 59, 169.

(jusqu'à 90°) a permis de confirmer la grande réactivité de ces composés vis-à-vis de l'attaque d'un nucléophile. Plus tard, de nombreuses autres recherches se sont portées sur les caractéristiques structurales d'amides plus simples, tels que les *N*-Boc-amides et les *N*-acyl-imides cycliques, dévoilant également des réactivités assez remarquables (Figure 15).²⁶

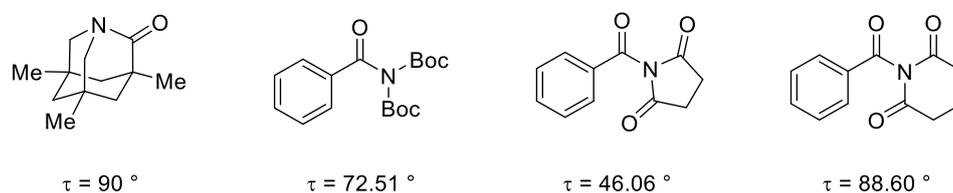


Figure 15 : Exemples d'angles de torsion selon les amides activés

La réactivité des lactames a fait l'objet de nombreuses études. Notamment, le groupe d'Aubé a reporté le couplage d'amides bi- et tricycliques avec des organolithiens ou des organomagnésiens. Néanmoins, l'amide tricyclique ne produit la cétone que dans le cas où des espèces nucléophiles tertiaires sont utilisées. Il semble qu'un encombrement stérique sur le partenaire organométallique soit nécessaire afin d'éviter la stabilisation de l'intermédiaire héli-aminal. Bien que ces deux méthodologies permettent d'éviter toute sur-addition nucléophile, il semble que la réaction soit très dépendante de la structure de l'amide, certaines structures ne permettant pas l'obtention de la cétone de manière satisfaisante.²⁷ Plusieurs groupes reportent le couplage de lactames avec des partenaires organomagnésiens.²⁸ L'azote y porte généralement un groupement électroattracteur permettant d'augmenter la réactivité de l'amide. Les amides monocycliques sont très sensibles vis-à-vis de la sur-addition. Afin d'éviter les réactions parasites, tel qu'une sur-addition, le choix des conditions de réaction doit être précis (Figure 16, 1).

La facilité d'accès aux amides autres que lactames leur confère un fort intérêt comme agent d'acylation. En 1989, le groupe de Savoia reporte l'utilisation d'amides *N*-pyrrolidinone. Leur traitement par un organomagnésien donne majoritairement le produit d'addition endocyclique, et ne forme la cétone qu'avec un rendement très faible (12%).²⁹ Le groupe de Itoh reporte un exemple de couplage de *N*-tosyl amides. Leur réaction avec un partenaire organomagnésien offre la cétone correspondante avec un rendement de 65%.³⁰ Récemment, le groupe de Szostak a reporté le couplage de *N*-acyl-azetidines avec des organolithiens ou magnésiens.³¹ Pradi³² a, quant à lui, décrit le couplage de *N*-acyl-pyrrolidines avec des organolithiens. Ces deux dernières méthodologies permettent d'améliorer la sélectivité de ces

²⁶ G. Meng, J. Zhang, M. Szostak, *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 12746.

²⁷ A) M. Szostak, L. Yao, J. Aubé, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2078. B) V. Pace, W. Holzer, B. Olofsson, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 3697.

²⁸ A) A. S. Kale, P. S. Sakle, V. K. Gumaste, A. R. A. S. Deshmukh, *Synthesis* **2007**, *17*, 2631. B) C. Palomo, J. M. Aizpurua, J. M. Garcia, M. Iturburu, J. M. Odriozola, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5184. C) K. Kong, Z. Moussa, C. Lee, D. Romo, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19844.

²⁹ A. Giovannini, D. Savoia, A. Umani-Ronchi, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 228.

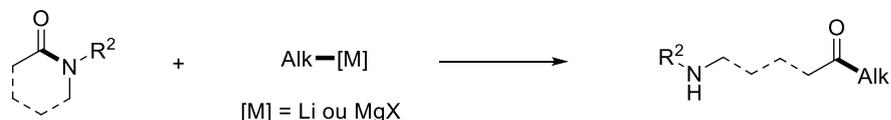
³⁰ H. Nagashima, N. Ozaki, M. Washiyama, K. Itoh, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 657.

³¹ C. Liu, M. Achtenhagen, M. Szostak, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2375.

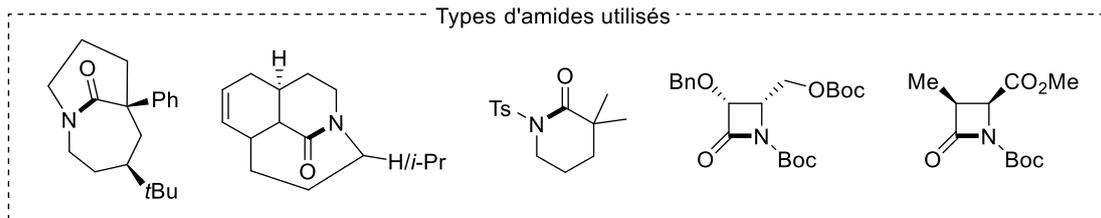
³² S. Ghinato, D. Territo, A. Maranzana, V. Capriati, M. Blangetti, C. Prandi, *Chem. Eur. J.* **2021**, *27*, 2868.

réactions et d'en généraliser l'application. La dernière va jusqu'à permettre de conduire les réactions sous air, et non sous atmosphère inerte comme cela est habituellement le cas. La tolérance de ces réactions en termes de groupements fonctionnels reste cependant limitée (Figure 16, 2).

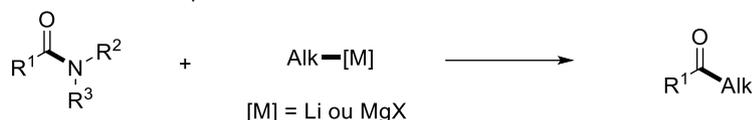
1. Réactivité des lactames



Types d'amides utilisés



2. Réactivité des amides autres que lactames



Types d'amides utilisés

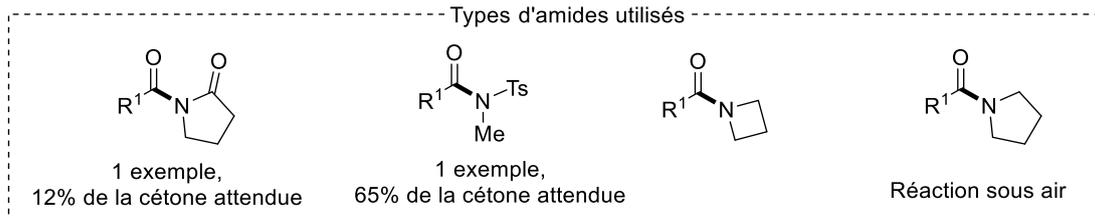


Figure 16 : Réactivité des lactames et des amides non-lactames accompagnée d'exemples d'amides utilisés

À noter, la possibilité de former des cétones dissymétriques de manière orthogonale à partir de substrats carbonylés bifonctionnels susceptibles de se comporter comme un amide de Weinreb ou un *N*-pyrrolyl amide (Figure 17).³³ Le premier partenaire organométallique ajouté réalise la substitution du *N*-pyrrole. L'amide de Weinreb réagit ensuite avec le second partenaire organométallique pour former la cétone correspondante.

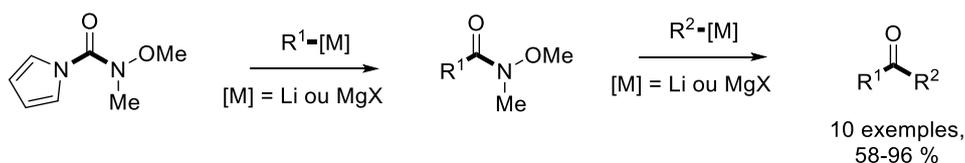


Figure 17 : Synthèse de cétones dissymétriques à partir d'amides de Weinreb *N*-pyrrole

³³ S. T. Heller, J. N. Newton, T. Fu, R. Sarpong, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 9839.

Tous ces exemples permettent l'acylation de centres Csp^3 en utilisant des amides comme agent d'acylation. Leur utilisation lors de synthèses multi-étapes et à large échelle, confirme leur fort intérêt en chimie de synthèse. Cependant la nécessité d'utiliser des nucléophiles forts pour réaliser la transformation reste une limitation majeure. Les réactifs organométalliques nécessitent généralement une étape de préparation préalable, des conditions de réactions inertes, et offrent une tolérance fonctionnelle très limitée. Par exemple, la présence d'un autre centre électrophile pourrait rapidement compromettre la transformation désirée. Comme nous allons le voir, la catalyse par les métaux de transition, en particulier par le nickel, permet de répondre à ces limitations. Elle permet notamment d'étendre le champ des partenaires nucléophiles à des composés organométalliques plus doux.

- ***L'apport de la catalyse par les métaux de transition aux réactions d'acylation***

La catalyse par les métaux de transition a permis de notables avancées dans le développement de réactions d'acylation de centre Csp^3 via les couplages croisés. En effet, la stratégie est différente des réactions d'acylation traditionnelles présentées plus haut. Le mécanisme généralement proposé met en jeu des processus rédox à 2 électrons avec trois étapes principales : (i) l'addition oxydante (A.O.), (ii) la transmétallation (T.M.) (iii) l'élimination réductrice (E.R.). Il débute ainsi par la formation d'une espèce métallique catalytiquement active **A**. Celle-ci s'insère dans la liaison C_{acyl} -Y de l'agent d'acylation pour conduire à un complexe acyl-métal **B**. Ce dernier réalise alors une réaction de transmétallation avec une espèce organométallique, suivie d'une élimination réductrice qui forme le produit et régénère l'espèce catalytiquement active (Figure 18).

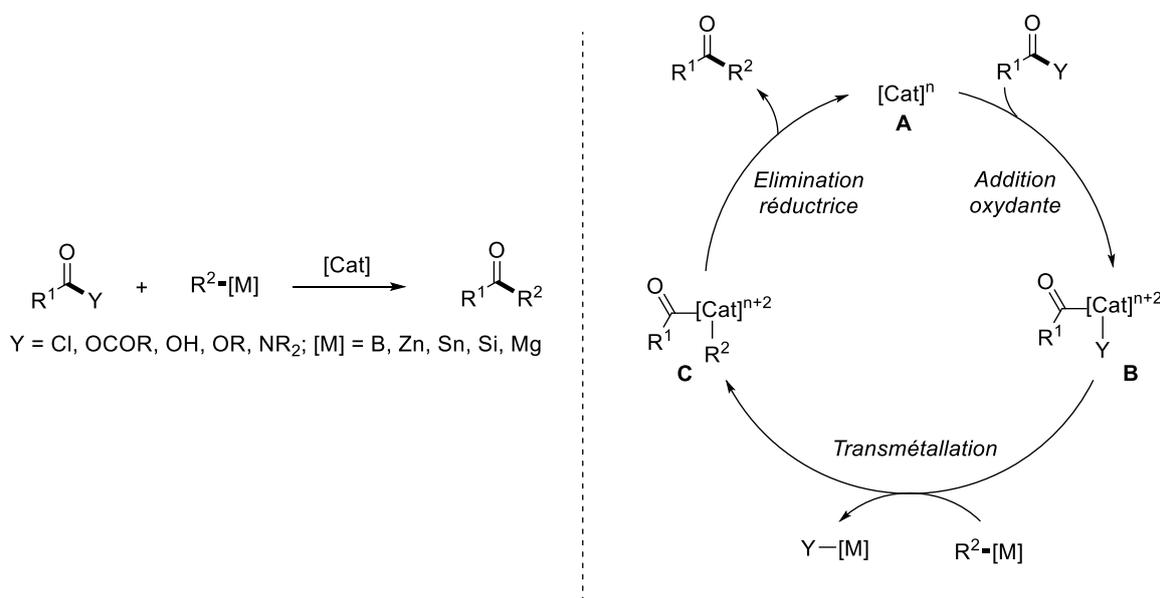


Figure 18 : Schéma et mécanisme d'une réaction d'acylation par couplage croisé entre espèce électrophile et organométallique, catalysée par des métaux de transition

Ce type de stratégie présente certains avantages : (i) L'activation de la liaison C-N via un processus d'addition oxydante sur le métal permet d'étendre la réaction à des agents d'acylation beaucoup plus

stables par une modulation de la nature du métal et du ligand ; (ii) L'incorporation du partenaire nucléophile par un processus de transmétallation permet la mise en jeu de nucléophiles plus doux, offrant un meilleur contrôle sur la sélectivité de la réaction.

Le palladium est le métal le plus utilisé pour catalyser les réactions d'acylation par couplage croisé. La tendance du palladium à promouvoir des processus de β -H élimination sur des ligands alkyles peut s'avérer limitante dans son utilisation pour la synthèse de cétones alkyles. D'autres métaux ont été utilisés afin de réaliser ces transformations, tels que le nickel, le fer, le cuivre ou le cobalt. Le nickel est le plus utilisé de ces derniers. Il est moins enclin à réaliser les réactions de β -H élimination.

Les réactions d'acylation catalytiques de centres Csp^3 utilisent généralement les chlorures d'acide ou les anhydrides carboxyliques comme agents d'acylation.³⁴ Ils peuvent être générés *in situ* à partir des acides carboxyliques correspondants grâce à l'emploi d'un agent d'activation. Cette prédominance peut s'expliquer par leur large disponibilité, ainsi que par la facilité des métaux de transition à les activer par addition oxydante (Figure 19). Récemment, l'utilisation d'autres partenaires de couplages a également été documentée : les amides activés, largement étudiés par le groupe de Szostak³⁵ et de Garg³⁶, ont confirmé leur intérêt comme alternative efficace aux agents d'acylation instables. Par ailleurs, la mise en jeu d'esters carboxyliques requière généralement des températures élevées.³⁷

Divers types d'espèces nucléophiles sont susceptibles de participer à ces réactions, notamment les composés organométalliques. Les organoboranes³⁸ sont les plus largement utilisés ; ils sont des partenaires de choix, de par leur disponibilité, leur stabilité, et leur facilité à réaliser la transmétallation. Les organoplombiques³⁹ et les organosilanes⁴⁰ ont été moins fréquemment utilisés mais sont une bonne alternative. Les organoplombiques présentent une bonne stabilité mais sont hautement toxiques, quand

³⁴ A) R. K. Dieter, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 4177. B) L. J., Gooßen, N., Rodriguez, K. Gooßen, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 3100.

³⁵ C. Liu, M. Szostak, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 7157.

³⁶ J. E. Dander, N. K. Garg, *ACS Catal.* **2017**, *7*, 1413.

³⁷ A) J. Masson-Makdissi, J. K. Vandavasi, S. G. Newman, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4094. B) A. Chatupheeraphat, H.-H. Liao, W. Srimontree, L. Guo, Y. Minenkov, A. Poater, L. Cavallo, M. Rueping, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 3724.

³⁸ A) J. Masson-Makdissi, J. K. Vandavasi, S. G. Newman, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4094. B) A. Chatupheeraphat, H.-H. Liao, W. Srimontree, L. Guo, Y. Minenkov, A. Poater, L. Cavallo, M. Rueping, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 3724.

³⁹ J. Yamada, Y. Yamamoto, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 1302.

⁴⁰ Y. Tanaka, H. Yamashita, M. Tanaka, *Organometallics* **1996**, *15*, 1524.

les organosilanes sont stables et non-toxiques. Les organozinciques⁴¹, les organolithiens⁴², les organoaluminiques⁴³ et les organomagnésiens⁴⁴ ont également été souvent utilisés mais sont peu stables.

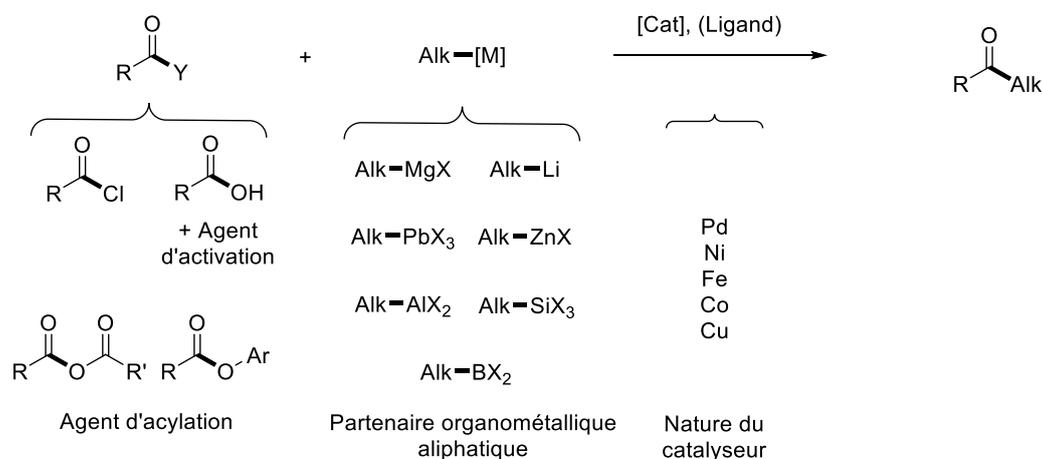


Figure 19 : Réactions d'acylation par couplages croisés entre des agents d'acylation activés et des espèces organométalliques, catalysées par des métaux de transition

Il est à noter que la catalyse par les métaux de transition offre d'autres opportunités stratégiques pour la synthèse de cétones alkyles, la plus notable étant la réalisation de couplages croisés carbonylants. Ceux-ci s'appuient sur la grande affinité que possèdent les métaux de transition avec le monoxyde de carbone. Ces méthodes présentent cependant l'inconvénient d'utiliser un gaz toxique, en excès et sous haute pression (Figure 20).⁴⁵ Par ailleurs, notons que l'aptitude des métaux à induire des processus de décarbonylation de fragments acyles peut s'avérer parfois problématique lors des réactions d'acylation.⁴⁶

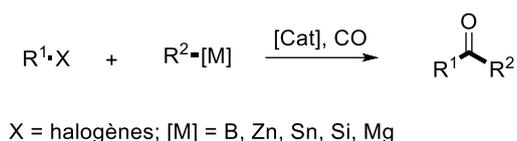


Figure 20 : Réaction de carbonylation catalysée par les métaux de transition

⁴¹ A) C. K. Reddy, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, 35, 1700. B) O. Omur Pekel, E. Erdik, M. Kalkan, *Turk. J. Chem.* **2018**, 42, 759. C) O. Omur Pekel, N. Didem Kahya, *Commun. Fac. Sci. Univ. Ank.* **2020**, 62, 1. D) A. K. Pandey, *ChemCatChem* **2022**.

⁴² C. Malanga, L. A. Aronica, L. Lardicci, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 9185.

⁴³ K. Wakamatsu, Y. Okuda, K. Oshima, H. Nozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985**, 58, 2425.

⁴⁴ A) C. Malanga, L. A. Aronica, L. Lardicci, *Tet. Lett.* **1995**, 36, 9185. B) V. Fiandanese, G. Marchese, V. Martina, L. Ronzini, *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 4805.

⁴⁵ A) R. G. Kinney, J. Tjuttrins, G. M. Torres, N. J. Liu, O. Kulkarni, B. A. Arndtsen, *Nat. Chem.* **2018**, 10, 193. B) S. Zhao, N. P. Mankad, *Catal. Sci. Technol.* **2019**, 9, 3603.

⁴⁶ A) L. Guo, M. Rueping, *Acc. Chem. Res.* **2018**, 51, 1185. B) C. Malapit, M. Borrell, M. Milbauer, C. Brigham, M. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 142, 5918. C) Q. Zhao, M. Szostak, *ChemSusChem* **2019**, 12, 2983. D) C. A. Malapit, J. R. Bour, C. E. Brigham, M. S. Sanford, *Nature* **2018**, 563, 100. E) C. Liu, G. Meng, M. Szostak, *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 12023.

Globalement, bien que très utiles sur le plan synthétique, ces méthodologies d'acylation présentent de nombreuses limitations. Certaines espèces organométalliques nécessitent d'être préformées à basse température et dans des conditions inertes. De plus, leur grande réactivité ne permet pas d'accéder à une tolérance fonctionnelle optimale. La nucléophilie des réactifs organométalliques entraîne des problèmes de chimiosélectivité, dans le cas où une molécule possède plusieurs centres électrophiles par exemple. Certaines fonctions ne tolèrent pas non plus le caractère basique des espèces organométalliques. La mise en œuvre de partenaires de couplage non-nucléophiles pourrait répondre à ces limitations.

- **La catalyse au nickel : nouvelles perspectives synthétiques et réactionnelles**

Ces dernières années, le développement de procédés d'acylation a connu une nouvelle dynamique impulsée par de nouvelles découvertes dans le domaine de la catalyse au nickel, et notamment la capacité de ce dernier à promouvoir efficacement le couplage de deux espèces électrophiles, incluant celles de nature aliphatique.⁴⁷ Ceci a permis d'accéder à des méthodologies présentant une meilleure chimiosélectivité pour la formation de cétones alkyles fonctionnalisées (Figure 21). Ces réactions permettent le couplage d'une grande diversité de partenaires électrophiles largement disponibles et variés. Toutefois, ces réactions de nature radicalaire, nécessitent la présence de quantités stœchiométriques d'un réducteur métallique hétérogène, typiquement du zinc ou du manganèse zérovalents, pour générer des radicaux alkyles et soutenir le cycle catalytique rédox, ce qui compromet une utilisation efficace de cette approche à grande échelle.⁴⁸



Figure 21 : Réactions d'acylation par couplages croisés entre électrophiles

D'autres avancées récentes dans le domaine de la catalyse au nickel, permettant de combiner celle-ci à la catalyse photorédox ou à l'électrochimie, devraient permettre de répondre à ces limitations en offrant la possibilité d'une modulation systématique des états d'oxydation du métal. Ces nouvelles stratégies laissent entrevoir la possibilité de développer des procédés beaucoup plus doux et tolérants des groupements fonctionnels pour la synthèse de cétones. Rappelons par ailleurs que le nickel permet d'envisager la mise en jeu d'amides ou d'esters longtemps considérés comme inertes vis-à-vis des méthodes de couplage. Certains amides en particulier dont la résonance est perturbée par des effets stériques ou électroniques peuvent être activés dans des conditions douces par le nickel. Contrairement aux chlorures d'acide et aux anhydrides, ces amides peuvent s'avérer stables face à un large éventail de

⁴⁷ A) C. E. I. Knappke, S. Grupe, D. Gartner, M. Corpet, C. Gosmini, A. Jacobi von Wangelin, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 6828. B) T. Moragas, A. Correa, R. Martin, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 8242.

⁴⁸ L. Yi, T. Ji, K.-Q. Chen, X.-Y. Chen, M. Rueping, *CCS Chem.* **2022**, *4*, 9.

conditions réactionnelles et permettre ainsi d'envisager une fonctionnalisation spécifique en fin de synthèse multi-étape.

C'est dans ce contexte que s'inscrit ce travail de thèse, l'objectif consistera à développer de nouveaux procédés de couplage d'amides avec des partenaires aliphatiques non-organométalliques pour la formation de cétones alkyles. Dans cette optique, de nouvelles approches catalytiques combinant la catalyse au nickel à la photochimie ou l'électrochimie seront considérées afin d'accéder à des réactivités inédites dans des conditions de réactions douces (Figure 22). Une part importante de ce travail sera consacrée à l'étude mécanistique de ces nouveaux procédés.



Figure 22 : Réactions d'acylation de centre Csp3, par couplage d'amide catalysé au nickel pour la formation de cétones alkyles

Dans un premier chapitre, un état de l'art des réactions d'acylation et de la catalyse au nickel est présenté avec une emphase particulière sur l'utilisation des amides et leur place dans les réactions d'acylation.

Un second chapitre est consacré à l'étude du couplage des amides avec des halogénures d'alkyles par catalyse métallophotorédox, utilisant des radicaux silyles en tant qu'abstracteurs d'halogènes, pour la formation de cétones alkyles.

Le troisième chapitre explore le couplage, par une approche duale métallophotorédox, d'amides à des alcanes et des éthers pour la formation de cétones alkyles. La fonctionnalisation de liaisons C-H est ici permise via un processus d'abstraction d'atome d'hydrogène à l'aide de radicaux chlores. L'étude mécanistique est partiellement consacrée à la réactivité des agents d'acylation avec une source de Ni⁰, ainsi qu'aux paramètres influant sur le processus de décarbonylation.

Enfin, le quatrième et dernier chapitre présente le couplage d'amides et d'halogénures d'alkyles par catalyse au nickel en électrosynthèse pour la formation de cétones dialkyles. Une étude mécanistique approfondie s'intéresse à la réactivité des substrats avec des espèces de nickel présentant différents états d'oxydation. La réactivité de différentes sources de radicaux alkyles a aussi été évaluée.

Chapitre 1 : Les réactions d'acylation et la catalyse au nickel : état de l'art et place des amides

Dans ce chapitre nous présenterons, dans une première partie, quelques généralités sur la catalyse au nickel, ainsi que les nouvelles stratégies catalytiques radicalaires impliquant la photochimie et l'électrochimie dont nous exposerons les principes. Une deuxième partie sera consacrée aux différentes méthodes d'acylation catalysées par le nickel ; les couplages impliquant l'utilisation d'une espèce réductrice, les couplages par catalyse métallo-photorédox, ainsi que les couplages réducteurs par voie électrochimique (couplages électro-réducteurs). La place occupée par les amides en tant qu'agents d'acylation prometteurs sera finalement discutée dans une dernière partie.

I. Le nickel comme catalyseur des réactions de couplages croisés

1. Généralités

1.1. Propriétés physiques et réactivité du nickel

Le nickel est plus abondant (80 ppm de nickel contre 0.015 ppm de palladium dans la croûte terrestre) et présente des propriétés physiques spécifiques comparé au palladium.⁴⁹ Tous deux ont une configuration électronique d^{10} . Le palladium permet généralement l'accès aux états d'oxydation suivants : Pd^0 , Pd^{II} , et Pd^{IV} . Ces états sont tous en couches fermées. Le nickel, quant à lui, offre aussi bien un accès à des états d'oxydation en couches ouvertes qu'en couches fermées, telles que : Ni^0 , Ni^I , Ni^{II} , Ni^{III} , Ni^{IV} (Figure 23). Le nickel est plus petit que le palladium, il est aussi plus électropositif que ce dernier.

La différence de propriétés physiques entre le palladium et le nickel explique la différence de réactivité de ces métaux. Elle leur confère des capacités différentes face au processus d'addition oxydante ou d'élimination réductrice.⁵⁰ L'addition oxydante d'un composé sur un centre métallique va moduler l'état d'oxydation du métal par deux électrons. Cette transformation nécessite un centre métallique possédant une haute densité électronique, un état d'oxydation bas, ainsi qu'un site de coordination vacant. La petite taille du nickel et son électropositivité se traduit par une plus grande facilité à réaliser l'addition oxydante, alors que le palladium réalise plus aisément l'élimination réductrice (Figure 23). L'addition

⁴⁹ V. P. Annanikov, *ACS Catal.* **2015**, *5*, 1964.

⁵⁰ S. Z. Tasker, E. A. Standley, T. F. Jamison, *Nature*, **2017**, *509*, 299.

oxydante a généralement lieu sur une espèce de Pd⁰. A contrario, le nickel peut l'effectuer à partir de Ni⁰ ou de Ni^I.⁵¹

Le nickel possède un autre avantage déterminant face au palladium qui concerne la stabilité des ligands alkyles. L'électropositivité et le petit diamètre du nickel rendent les processus de β-H élimination plus lents par rapport au palladium. L'élimination réductrice de fragments alkyles possédant un hydrogène en position β du nickel devient alors envisageable (Figure 23).

Les états d'oxydation stabilisés par le palladium entraînent une réactivité impliquant principalement des transformations mettant en jeu deux électrons. La capacité du nickel à stabiliser des états d'oxydation intermédiaires et à les moduler facilement lui permet de réaliser, en plus des transformations à deux électrons, des transformations mono-électroniques. Cela lui permet d'effectuer notamment des transferts mono-électroniques (SET) directement avec un substrat. La catalyse au nickel et les transformations mono-électroniques sont donc hautement compatibles.

*La combinaison de ces deux propriétés essentielles du nickel - la capacité à réaliser des transformations à un électron et à transférer des fragments alkyles - permet d'envisager la réalisation de couplages radicalaires visant la fonctionnalisation de centres Csp³.*⁵²

Afin de moduler la capacité du catalyseur à effectuer ces étapes élémentaires, le rôle du ligand peut être important. Pour favoriser l'addition oxydante ou l'élimination réductrice, la contrainte stérique et la labilité du ligand sont déterminantes. Généralement, ce sont les ligands fortement σ-donneurs, tels que les phosphines ou les carbènes N-hétérocycliques (NHC) qui sont privilégiés pour favoriser les processus à deux électrons. Cependant, afin de réaliser la promotion d'électrons et d'accéder à des configurations à couches ouvertes, les ligands à faibles champs sont particulièrement indiqués. Les ligands azotés sont donc largement utilisés dans les réactions impliquant des radicaux. La catalyse au nickel, comparativement à celle au palladium, semble être plus sensible au design de ligand. Cet attrait peut être expliqué par la plus grande réactivité du nickel, due à sa dureté, par rapport au palladium.⁵³

⁵¹ S. I. Ting, W. L. Williams, A. G. Doyle, *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 5575.

⁵² J. Diccianni, Q. Lin, T. Diao, *Acc. Chem. Res.* **2020**, *53*, 906.

⁵³ J. B. Diccianni, T. Diao, *Trends Chem.* **2019**, *1*, 830.

	Ni	Pd		
<i>Propriétés physiques</i>				
Configuration électronique	[Ar] 3d ⁸ , 4s ²	[Kr] 4d ¹⁰		
Etats d'oxydation accessibles	Ni ⁰ , Ni ^I , Ni ^{II} , Ni ^{III} , Ni ^{IV}	Pd ⁰ , Pd ^{II} , Pd ^{IV}		
Rayon de Van der Waals	1.92 Å	2.05 Å		
Electronégativité	1.91	2.20		
HSAB	Dur	Mou		
<i>Propriétés chimiques</i>				
Transformation la plus aisée	Addition oxydante	Elimination réductrice		
Vitesse de la β-H élimination	Lente (ΔG = 14 kcal/mol)	Rapide (ΔG = 7.6 kcal/mol)		
<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; border: 1px solid black; padding: 10px; text-align: center;"> $[M]^n + \begin{array}{c} X \\ \\ R \end{array} \xrightleftharpoons[\text{Elimination réductrice}]{\text{Addition oxydante}} \begin{array}{c} R-[M]^{n+2} \\ \\ X \end{array}$ </td> <td style="width: 50%; border: 1px solid black; padding: 10px; text-align: center;"> $\begin{array}{c} H \\ \\ \text{---} \\ \\ [M]^n \end{array} \xrightarrow{\beta\text{-H Elimination}} \begin{array}{c} H \\ \\ \\ \text{---} \\ \\ [M]^n \end{array}$ </td> </tr> </table>			$[M]^n + \begin{array}{c} X \\ \\ R \end{array} \xrightleftharpoons[\text{Elimination réductrice}]{\text{Addition oxydante}} \begin{array}{c} R-[M]^{n+2} \\ \\ X \end{array}$	$\begin{array}{c} H \\ \\ \text{---} \\ \\ [M]^n \end{array} \xrightarrow{\beta\text{-H Elimination}} \begin{array}{c} H \\ \\ \\ \text{---} \\ \\ [M]^n \end{array}$
$[M]^n + \begin{array}{c} X \\ \\ R \end{array} \xrightleftharpoons[\text{Elimination réductrice}]{\text{Addition oxydante}} \begin{array}{c} R-[M]^{n+2} \\ \\ X \end{array}$	$\begin{array}{c} H \\ \\ \text{---} \\ \\ [M]^n \end{array} \xrightarrow{\beta\text{-H Elimination}} \begin{array}{c} H \\ \\ \\ \text{---} \\ \\ [M]^n \end{array}$			

Figure 23 : Comparatif des propriétés physiques et chimiques du nickel et du palladium

1.2. Le nickel pour l'activation des liaisons fortes C-O et C-N

Les couplages croisés sont traditionnellement réalisés avec un halogénure d'aryle ou d'alkyle comme partenaire électrophile. Cependant, leur préparation génère des déchets halogénés polluants. Récemment de nouvelles classes d'électrophiles plus éco-compatibles ont été envisagées afin de proposer une alternative à l'utilisation de ces composés. Les dérivés du phénol sont très disponibles⁵⁴ et ont été largement utilisés comme sources d'espèces électrophiles dans les réactions de couplage ; les triflates par exemple sont couplés aisément⁵⁵, mais démontrent un manque de stabilité dans des conditions basiques. En réalisant aisément le processus d'addition oxydante, le nickel a récemment démontré une capacité remarquable à activer des liaisons C-O et C-N réputées inertes, telles que celles des éthers, des esters et des amides; il permet ainsi de catalyser le couplage de ces électrophiles très stables mais

⁵⁴ D.-G. Yu, B.-J. Li, Z.-J. Shi, *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, 1486.

⁵⁵ F. Schoenebeck, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2496.

disponibles en abondance dans la nature (Figure 24).^{56 57 58} Sur le plan synthétique, cela permet notamment de disposer de fonctions inertes vis-à-vis des réactions impliquant le palladium, ainsi que de nombreux autres métaux, dans l'optique de réaliser des réactions de fonctionnalisation orthogonales. La stabilité de ces fonctions peut également s'avérer très avantageuse en permettant la conservation de la fonction intacte tout au long d'une synthèse multi-étapes pour une fonctionnalisation en toute fin de synthèse.

Dès 1976 le groupe de Yamamoto démontre la capacité du nickel à s'insérer dans la liaison C-O des esters.⁵⁹ Bien que le palladium parvienne à réaliser ces transformations dans certains cas particuliers, il est généralement peu efficace et le nickel reste le métal de référence dans ce domaine. Pour l'activation des amides, des travaux pionniers des groupes de Szostak⁶⁰ et Zou⁶¹ ont d'abord été reportés avec le palladium. Le groupe de Garg⁶² a fait partie des premiers à démontrer l'efficacité du nickel pour effectuer leur couplage. Pour les éthers, seul le nickel permet de catalyser leur couplage,⁶³ le palladium s'est avéré incapable de l'opérer.

Il est important de noter que les esters, ainsi que les amides peuvent être engagés dans des processus de couplage décarbonylants ; ils peuvent être utilisés comme agents d'acylation ou d'arylation.⁶⁴

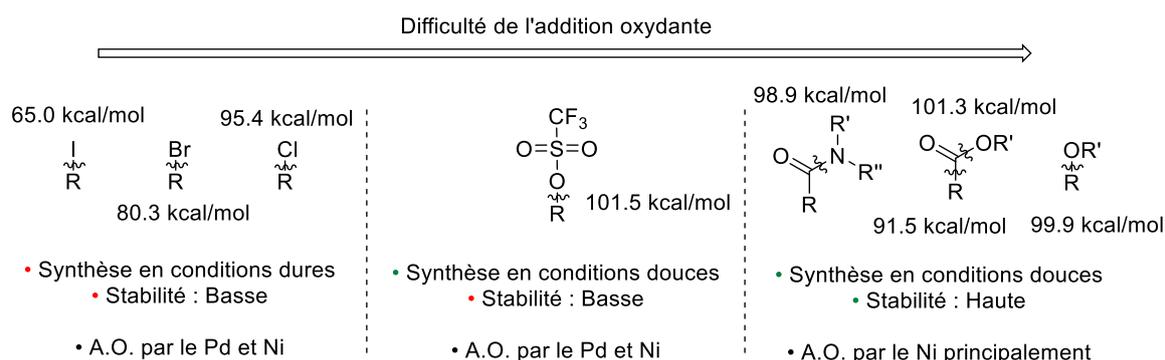


Figure 24 : Comparaison des électrophiles sur la base de leur synthèse, de leur stabilité et de leur activation

Ainsi, les propriétés intrinsèques du nickel ont pu être exploitées afin d'accéder à de nouvelles formes de réactivité, ouvrant la possibilité de coupler une nouvelle gamme de partenaires électrophiles stables.

⁵⁶ V. P. Annanikov, *ACS Catal.* **2015**, *5*, 1964.

⁵⁷ M. Tobisu, N. Chatani, *Top. Curr. Chem.* **2016**, *374*, 41.

⁵⁸ Y.-R. Luo, *CRC Press*, **2003**.

⁵⁹ J. Ishizu, T. Yamamoto, A. Yamamoto, *Chem. Lett.* **1976**, 1091.

⁶⁰ G. Meng, M. Szostak, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4364.

⁶¹ X. Li, G. Zou, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 5089.

⁶² N. A. Weires, E. L. Baker, N. K. Garg, *Nat. Chem.* **2016**, *8*, 75.

⁶³ M. Tobisu, T. Takahira, N. Chatani, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4352.

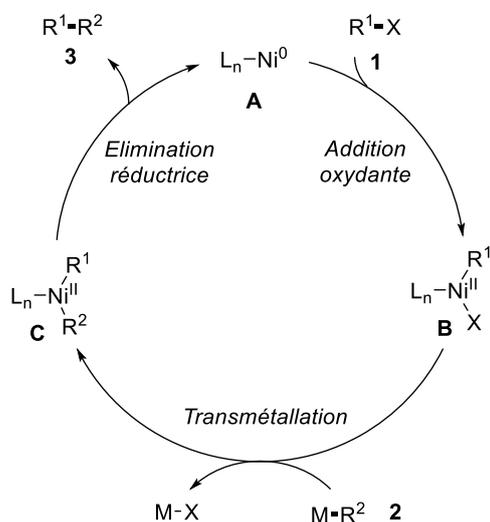
⁶⁴ R. Takise, K. Muto, J. Yamaguchi, *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 5864.

1.3. Mécanismes réactionnels avec le nickel

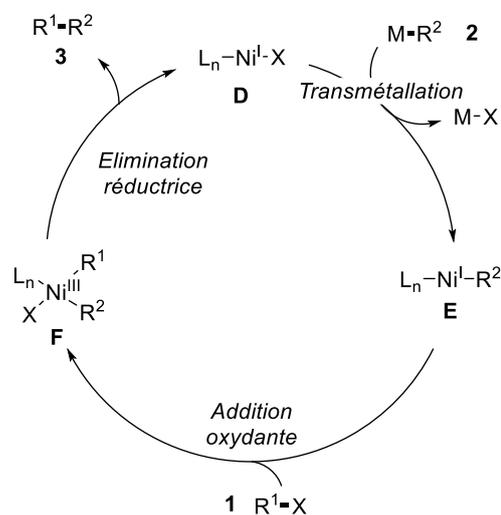
- Processus rédox à deux électrons

Contrairement au palladium, les couplages croisés classiques entre un partenaire électrophile et un partenaire nucléophile, impliquant des processus rédox à 2 électrons peuvent mettre en jeu différents couples rédox pour le nickel. Le premier implique un cycle passant par des espèces de nickel de degré d'oxydation $\text{Ni}^0/\text{Ni}^{\text{II}}$, quand l'autre passe par $\text{Ni}^{\text{I}}/\text{Ni}^{\text{III}}$. Le premier cycle catalytique est identique à celui généralement proposé lors des catalyses au palladium (Figure 25, 1). Il débute avec une espèce Ni^0 (**A**) qui subit l'addition oxydante du partenaire électrophile R^1X (**1**), pour former un complexe de Ni^{II} (**B**). Une étape de transmétallation entre ce dernier et l'espèce nucléophile M-R^2 (**2**) génère un second complexe de Ni^{II} (**C**) qui subit alors une élimination réductrice pour fournir le produit de couplage R^1R^2 (**3**) et régénérer l'espèce de Ni^0 (**A**). Un autre mécanisme possible (Figure 25, 2) dans lequel les étapes d'addition oxydante et de transmétallation sont inversées peut aussi être envisagé à partir d'espèce de Ni^{I} (**D**). Dans ce cas, il y a d'abord une réaction de transmétallation avec l'espèce M-R^2 (**2**) pour former un intermédiaire organométallique de Ni^{I} (**E**), ensuite, l'addition oxydante du substrat R^1X (**1**) sur ce dernier donne un complexe de Ni^{III} (**F**). L'élimination réductrice forme le produit R^1R^2 (**3**) et régénère l'espèce de Ni^{I} (**D**).

(1) Mécanisme du couplage croisé par $\text{Ni}^0/\text{Ni}^{\text{II}}$



(2) Mécanisme du couplage croisé par $\text{Ni}^{\text{I}}/\text{Ni}^{\text{III}}$



$\text{M} = \text{ZnX}, \text{MgX}, \text{B}(\text{OR})_2, \text{SnR}_3$; $\text{X} = \text{halogénure}, \text{pseudohalogénure}$; $\text{L}_n = \text{PR}_3, \text{dppe}, \text{dppf}, \text{bpy}, \text{terpy}, \text{NHC}$

Figure 25 : Mécanismes généraux à deux électrons pour les couplages croisés au nickel

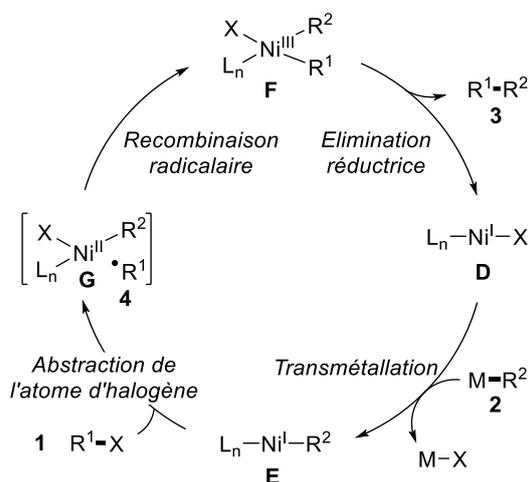
- *Processus mono-électroniques*

Comme présenté précédemment, le nickel peut aussi réaliser des processus mono-électroniques avec certains électrophiles, notamment avec les halogénures d'alkyles pour générer des radicaux alkyles par un mécanisme de transfert mono-électronique (SET). Ici aussi plusieurs degrés d'oxydation du nickel peuvent intervenir dans les mécanismes proposés pour leur couplage croisé avec un partenaire nucléophile. Le premier (

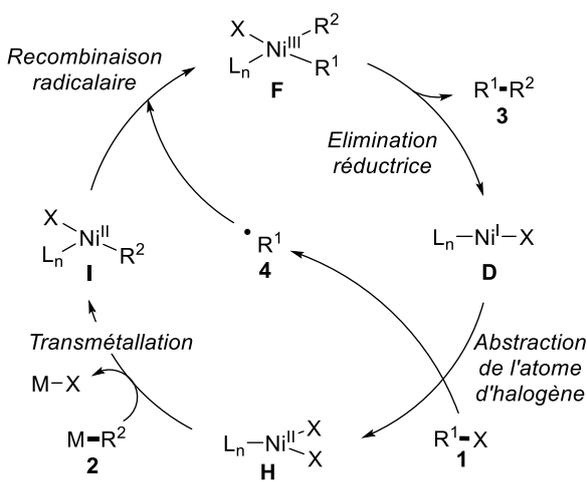
Figure 26, 1) met en jeu une espèce de Ni^I (**D**) qui effectue une transmétallation avec l'espèce R²M (**2**) pour former un intermédiaire organométallique de Ni^I (**E**). Ce dernier réalise à son tour l'abstraction de l'atome d'halogène de l'espèce R¹X (**1**) pour former un complexe de Ni^{II} (**G**) et le radical alkyle correspondant (**4**). Celui-ci se coordine au centre métallique pour générer un complexe de Ni^{III} (**F**) qui va subir une élimination réductrice pour former le produit R¹R² (**3**) et régénérer l'espèce de Ni^I (**D**). Une autre possibilité (

Figure 26, 2) débute avec un complexe de Ni^I (**D**) qui réalise l'abstraction de l'atome d'halogène de l'espèce R¹X (**1**) pour former le radical alkyle (**4**) et une espèce de Ni^{II} (**H**). Celle-ci effectue une transmétallation avec l'espèce R²M (**2**) pour former le complexe de Ni^{II} (**I**) qui se recombine alors avec le radical alkyle (**4**) et forme le complexe de Ni^{III} (**F**). Ce dernier subit une élimination réductrice pour donner le produit R¹R² (**3**) et régénérer l'espèce de Ni^I (**D**). Ces deux mécanismes diffèrent par l'étape de recombinaison du radical sur le nickel. Le premier recombine sur la même espèce de nickel ayant généré le radical, le second recombine sur une espèce de nickel différente.

(1) *Mécanisme par recombinaison radicalaire*



(2) *Mécanisme radicalaire en chaîne*



M = ZnX, MgX, B(OR)₂, SnR₃; X = halide, pseudohalogenure; L_n = PR₃, dppe, dppf, bpy, terpy, NHC

Figure 26: Mécanismes généraux pour les couplages croisés par processus mono-électroniques par recombinaison ou mécanisme en chaîne radicalaire

Si on s'intéresse plus particulièrement à l'étape de génération d'un radical alkyle à partir d'une espèce de Ni^I et d'un halogénure d'alkyle, quatre mécanismes différents ont été proposés (Figure 27).⁶⁵ Le premier (voie **a**) met en jeu l'addition oxydante de l'halogénure d'alkyle sur le Ni^I pour former un complexe de Ni^{III}, suivie par l'éjection du radical alkyle et la formation d'un Ni^{II}. Une autre possibilité est un transfert d'électron entre les deux espèces. Il peut être effectué par sphère interne (voie **c**) ou externe (voie **b**), selon qu'il implique la mise en commun d'un ligand entre les deux entités échangeant un électron ou non. Le mécanisme par sphère interne produit donc une espèce Ni^{II} et un halogénure d'alkyle radical anion. Le mécanisme par sphère interne passe par la formation d'un complexe entre le nickel et l'halogénure d'alkyle suivi par l'échange d'électrons. Ces deux mécanismes permettent la formation du radical alkyle et d'une espèce de Ni^{II}. Enfin, la possibilité d'un mécanisme d'abstraction d'atome d'halogène concerté peut être envisagée (voie **d**). Dans ce cas, l'abstraction de l'atome d'halogène par le nickel et la formation du radical alkyle ont lieu simultanément, et forment directement le radical alkyle et l'espèce de Ni^{II}.

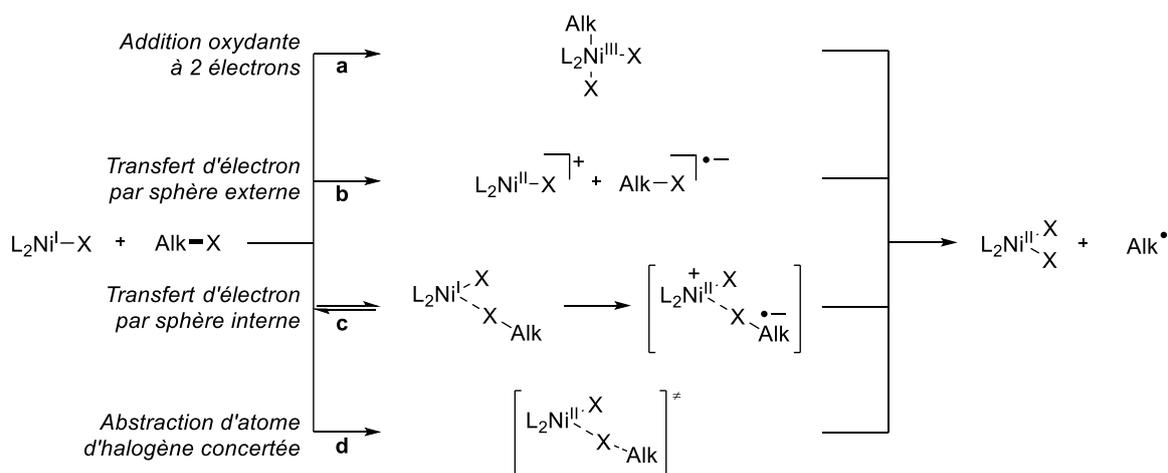


Figure 27 : Mécanismes de formation d'un radical alkyle à partir d'un halogénure d'alkyle et de Ni^I

La formation de radicaux alkyles à partir de Ni^I est particulièrement présente lors des couplages croisés entre électrophiles.

1.4. Couplage entre électrophiles utilisant une espèce réductrice

Bien que les réactions de couplages croisés entre un partenaire nucléophile et un partenaire électrophile aient été largement explorées, le développement récent de procédés de couplage de deux électrophiles a ouvert la voie à des modes de connexion plus directs. En effet, l'espèce nucléophile, généralement une

⁶⁵ A) J. Diccianni, Q. Lin, T. Diao, *Acc. Chem. Res.* **2020**, *53*, 906. B) N. Zhang, S. R. Samanta, B. M. Rosen, V. Percec, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 5848.

espèce organométallique, demande généralement une étape de préparation préalable. Les partenaires électrophiles, par exemple des halogénures d'alkyles, ont l'avantage d'être stables et disponibles commercialement. Cependant, ces réactions nécessitent habituellement la présence d'un additif réducteur en quantité super-stœchiométrique. Son rôle est de réduire les espèces de nickel et de soutenir ainsi le cycle catalytique. Le réducteur doit avoir un potentiel de réduction couvrant la fenêtre de celui des espèces de nickel ($E[\text{Ni}^{\text{II}}/\text{Ni}^{\text{I}}] = -1.52 \text{ V vs Ag/AgCl}$ dans le DMF⁶⁶). La nature du réducteur peut être variée, mais elle est habituellement métallique ; le zinc, le magnésium ou le manganèse sont des métaux de choix pour ce type de procédés (Figure 28).⁶⁷ Récemment, des réducteurs organiques ont aussi été développés (tel que le TDAE, tetrakis(diméthylamino)éthylène, $E = -0.57 \text{ V vs NHE}$) et appliqués à ce domaine.⁶⁸

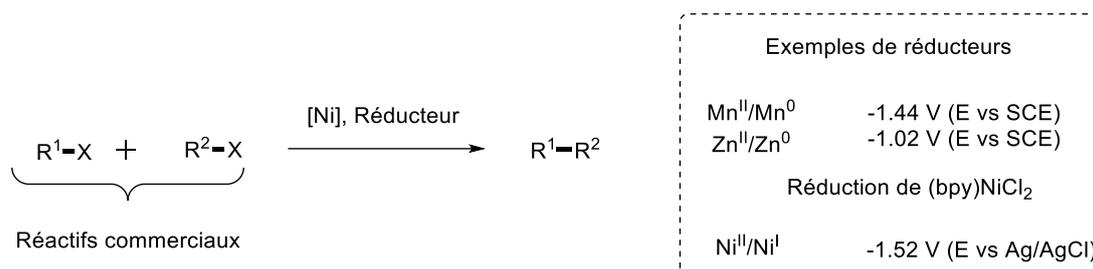


Figure 28 : Equation générale des couplages croisés entre électrophiles par voie réductrice

Les couplages croisés entre électrophiles les plus communément observés mettent en jeu le couplage entre un partenaire $\text{Csp}^2\text{-X}$ et un partenaire $\text{Csp}^3\text{-X}$. Ce type de couplage est rendu possible grâce à la capacité du nickel à activer les deux types de liaisons via des processus à 1 ou 2 électrons. Deux mécanismes principaux sont généralement proposés et diffèrent par le mode d'activation de l'espèce $\text{Csp}^3\text{-X}$, soit par un processus d'abstraction d'atome d'halogène soit par une réaction d'addition oxydante. Dans le premier cas, le mécanisme proposé (Figure 29, 1) met en jeu une espèce de Ni^0 (**A**) qui subit l'addition oxydante du composé $\text{Csp}^2\text{-X}$ (R^1X **1**) pour former un complexe de Ni^{II} (**B**). Un radical alkyle (**4**), généré par abstraction de l'atome d'halogène du substrat R^2X (**2**) par une espèce de Ni^{I} , se recombine alors au centre métallique pour générer un complexe de Ni^{III} (**C**), lequel subit une élimination réductrice pour former le produit R^1R^2 (**3**) et un complexe de Ni^{I} (**D**). La réduction du complexe de Ni^{II} (**E**) en Ni^0 (**A**) permet de régénérer l'espèce active.

Dans le second type de mécanisme (Figure 29, 2), après l'étape d'addition oxydante du composé R^1X (**1**) sur le Ni^0 (**A**), le complexe de Ni^{II} (**B**) formé est réduit en complexe de Ni^{I} (**F**) par le réducteur chimique (Mn, Zn...). Ce dernier subit une seconde addition oxydante avec un composé R^2X (**2**) pour

⁶⁶ Q. Lin, G. Dawson, T. Diao, *Synlett* **2021**, 32, 1606.

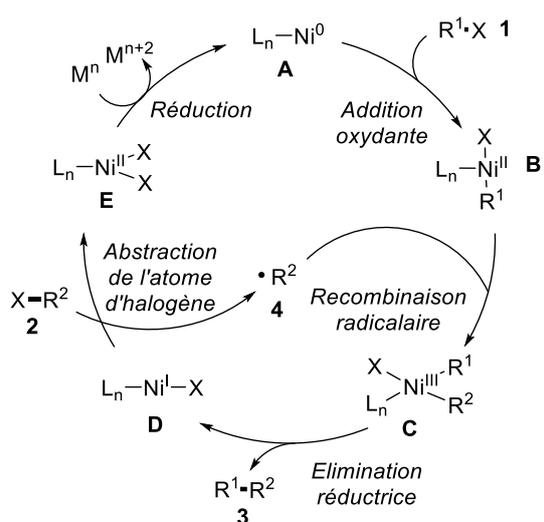
⁶⁷ E. Richmond, J. Moran, *Synthesis* **2018**, 50, 499.

⁶⁸ A) A. Garcia-Domínguez, Z. Li, C. Nevado, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 6835. B) D. J. Charboneau, E. L. Barth, N. Hazari, M. R. Uehling, S. L. Zultanski, *ACS Catal.* **2020**, 10, 12642. C) G. Li, S. Ma, M. Szostak, *Trends Chem.* **2020**, 2, 914.

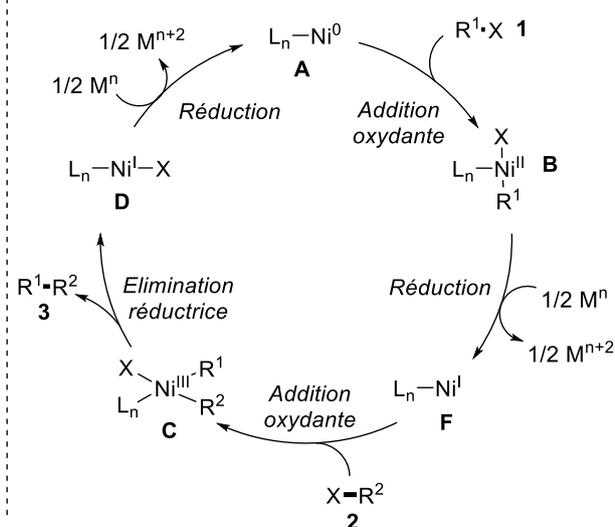
former le complexe de Ni^{III} (C). Une réaction d'élimination réductrice fournit le produit R¹R² (3) et régénère le complexe de Ni⁰ (A) après réduction du complexe de Ni^I (D).

L'un de ces mécanismes met en jeu une activation de l'espèce R²X (2) par addition oxydante, quand l'autre implique un transfert mono-électronique. La formation d'un radical alkyle libre peut être diagnostique dans la détermination du type de mécanisme.

(1) Mécanisme radicalaire en chaîne



(2) Mécanisme par réduction séquentielle



R¹ = Csp²; R² = Csp³; X = halogénure, pseudohalogénure, M = réducteur métallique ou organique

Figure 29 : Mécanismes généraux pour les couplages croisés ente électrophiles par la voie radicalaire en chaîne et la voie par réduction séquentielle

En conclusion, le nickel démontre une haute réactivité dans les réactions de couplage, le rendant particulièrement sensible aux conditions de réaction. Il offre des possibilités mécanistiques variées qui ouvrent de nombreuses perspectives pour le développement de nouvelles stratégies catalytiques et des déconnexions innovantes réalisables dans des conditions de réaction relativement douces. Sa capacité, notamment, à réaliser des processus mono-électroniques et à coupler des partenaires aliphatiques ouvre ce type de catalyse à un champ d'application très large et peu accessible à d'autres métaux tels que le palladium.

2. Nouvelles stratégies en catalyse au nickel

Comme nous venons de le voir, le nickel est un métal de choix pour catalyser des réactions de couplages croisés via des processus radicalaires. Historiquement, la génération de radicaux a longtemps nécessité l'utilisation de conditions réactionnelles dures. Elle requiert l'utilisation d'initiateurs de radicaux

dangereux, tel que le 2,2'-azobis(isobutyronitrile) (AIBN), de réactifs toxiques tels que l'hydrure de tributylétain, ainsi que la mise en œuvre de températures élevées ou d'irradiation UV, haute en énergie et peu sélective.⁶⁹ Mais récemment, la catalyse métallophotorédox et l'électrochimie ont permis de combiner la catalyse au nickel à des modes de génération de radicaux plus doux, notamment via l'utilisation d'énergie lumineuse dans le visible ou d'énergie électrique.

2.1. La catalyse métallophotorédox

La catalyse métallophotorédox, qui combine de la catalyse métallique à de la catalyse photorédox, permet de réaliser des réactions de couplages croisés sous irradiation lumineuse. Elle repose sur l'utilisation synergistique de deux catalyseurs - un catalyseur métallique (Ni, Co, ou Pd) ainsi qu'un photocatalyseur (PC, métallique ou organique), capable de convertir de l'énergie lumineuse pour promouvoir une réaction chimique. Avant d'aborder cette nouvelle stratégie de synthèse qui amène à un changement de paradigme pour la création de liaisons Csp²-Csp³ et Csp³-Csp³, il convient de définir les principes fondamentaux de la photochimie et de la catalyse photorédox.

Depuis cinquante ans le développement de la catalyse photorédox a permis d'améliorer l'accès à certaines réactions chimiques, mais aussi d'ouvrir de nouvelles voies de réactivité. Le but de ce type de catalyse est d'utiliser l'énergie lumineuse afin de réaliser sélectivement des événements chimiques d'oxydo-réductions. Bien que la photocatalyse soit largement utilisée dans de nombreux domaines de la chimie, son utilisation en chimie organique suscite un intérêt fort depuis les publications simultanées des groupes de Yoon⁷⁰, Stephenson⁷¹ et MacMillan⁷² en 2008. La photocatalyse appliquée à la chimie organique moderne se focalise essentiellement sur la captation de la lumière visible, basse en énergie. Elle emploie des photocatalyseurs de natures différentes, les principaux étant des complexes organométalliques ou des molécules organiques.⁷³

- *Mode d'action du photocatalyseur*

Le photocatalyseur absorbe l'énergie lumineuse d'un photon ayant une énergie supérieure à son énergie de gap (interval d'énergie entre un état excité et un état fondamental). Cette énergie est spécifique à chaque photocatalyseur, il est donc important d'adapter la longueur d'onde de la source lumineuse en fonction. Le photocatalyseur réalise la promotion d'un électron de son état fondamental à un état excité. Un électron passera donc de l'orbitale moléculaire haute occupée (HOMO) à l'orbitale moléculaire

⁶⁹A) R. C. McAtee, E. J. McClain, C. R. J. Stephenson, *Trends Chem.* **2019**, 1, 111. B) S. Crespi, M. Fagnoni, *Chem. Rev.* **2020**, 120, 9790.

⁷⁰M. A. Ischay, M. E. Anzovino, J. Du, T. P. Yoon, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 12886.

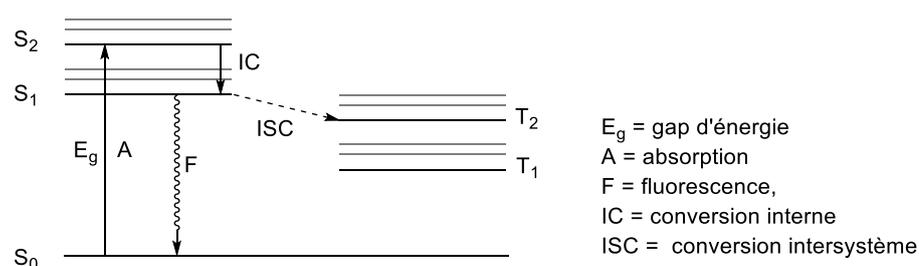
⁷¹J. M. R. Narayanam, J. W. Tucker, C. R. J. Stephenson, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 8756.

⁷²D. A. Nicewicz, D. W. C. MacMillan, *Science* **2008**, 322, 77.

⁷³J. Twilton, C. Le, P. Zhang, M. H. Shaw, R. W. Evans, D. W. C. MacMillan, *Nat. Rev.* **2017**, 1, 1.

basse vide (LUMO) plus haute en énergie. Il y a conservation de spin lors de cet événement, l'état qui est atteint est un état singulet excité. Cet état a une durée de vie minimale (autour de la nanoseconde), il peut retourner à l'état fondamental rapidement de manière radiative, par fluorescence, ou réaliser un événement non radiatif, une conversion interne. Mais il peut également réaliser une conversion intersystème (ISC) vers un état triplet. Cette conversion est interdite selon les règles de la théorie quantique non relativiste. C'est pourquoi seules certaines espèces peuvent réaliser ces transformations ; la présence d'un système aromatique étendu ou d'un atome lourd, tel qu'un halogène ou un métal de transition, peut faciliter l'ISC. Une fois l'état triplet atteint, son retour à l'état fondamental est interdit selon les règles de spin. Il a donc une longue durée de vie (autour de la microseconde). La durée de vie de l'état excité semble être primordial afin que le photocatalyseur puisse réaliser un transfert avec un autre substrat (Figure 30, 1).⁷⁴ Une fois à l'état excité, le photocatalyseur peut réaliser plusieurs événements : un transfert d'électron (SET), un transfert d'atome d'hydrogène (HAT), ou un transfert d'énergie. Ce dernier ne sera pas abordé ici.

1) Diagramme de la conversion intersystème



2) Etats singlets et triplets par conversion intersystème et processus d'oxydation et de réduction de l'état triplet

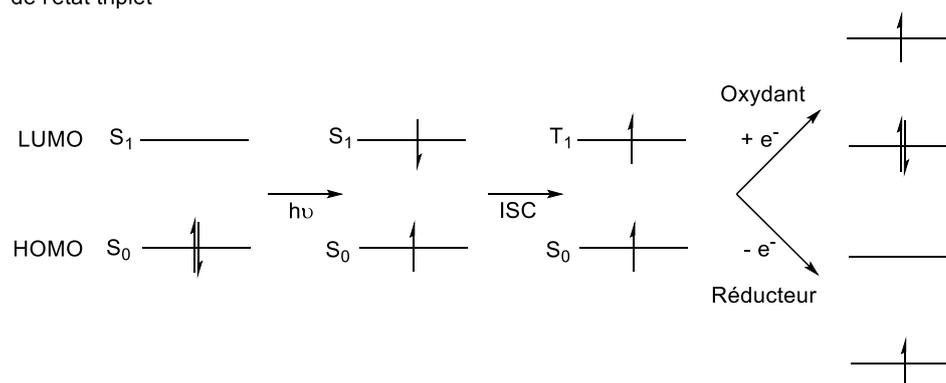


Figure 30 : Transition d'électrons et processus d'oxydation et de réduction des photocatalyseurs

⁷⁴ J. D. Bell, J. A. Murphy, *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50*, 9540.

- Mécanismes d'oxydation et de réduction photocatalytiques

Le transfert d'électron est particulièrement favorable à l'état excité. En effet, le manque d'un électron sur une orbitale à basse énergie peut être comblé par une espèce donneuse, le photocatalyseur est alors un oxydant fort. Mais l'électron sur une orbitale à haute énergie peut aussi être capté par une espèce accepteuse, le photocatalyseur est alors un réducteur fort (Figure 30, 2). Cela donne donc lieu à deux cycles catalytiques possibles commençant tous deux avec l'absorption lumineuse par le [PC] pour générer un état excité [PC]*. Le premier est un cycle oxydant ; Le [PC]* réagit donc avec un accepteur pour donner un [PC]^{•+} oxydé en radical cation et une espèce A réduite. Le [PC]^{•+} est alors réduit à l'aide d'un donneur pour redonner le [PC] initial. Le second cycle est réducteur. Le [PC]* réalise un transfert d'électron avec un donneur D pour générer un [PC]^{•-} réduit en radical anion et une espèce D oxydée. Le [PC]^{•-} est alors oxydé à l'aide d'un accepteur pour reformer le [PC] (Figure 31). Afin de réaliser ces transferts d'électrons, les potentiels d'oxydoréduction entre le substrat et le photocatalyseur doivent être compatibles. Généralement ce sont les potentiels de l'oxydation ou de la réduction de l'état excité qui sont considérés. Mais les potentiels des espèces réduites ou oxydées ne doivent pas être négligés.⁷⁵

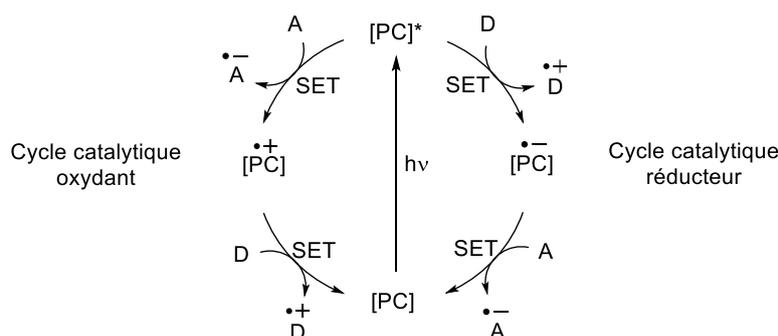


Figure 31 : Cycle catalytique oxydant et réducteur d'un photocatalyseur

- Les divers types de photocatalyseurs

Selon leur nature, les photocatalyseurs peuvent être adaptés à la photocatalyse hétérogène ou homogène. Les réactions de couplage par catalyse métallophotorédox sont essentiellement réalisées en milieu homogène et les photocatalyseurs les plus utilisés sont des complexes organométalliques ou des molécules organiques. Ils se caractérisent par leur longueur d'onde d'excitation, la durée de vie de leur état excité et leurs potentiels rédox. Il est possible de moduler les potentiels rédox en agissant sur leur structure. En effet pour les catalyseurs organométalliques, la génération de l'état excité correspond à un transfert de charge du métal au ligand (MLCT, *Metal to ligand charge transfer*). Un électron va passer d'une orbitale t_{2g} , issue du métal, à une orbitale π^* , issue du ligand (Figure 32).⁷⁶

⁷⁵ A) L. Buzzetti, G. E. M. Crisenza, P. Melchiorre, *Angew.Chem. Int.Ed.* **2019**, 58, 3730. B) R. C. McAtee, E. J. McClain, C. R. J. Stephenson, *Trends Chem.* **2019**, 1, 111.

⁷⁶ R. C. McAtee, E. J. McClain, C. R. J. Stephenson, *Trends Chem.* **2019**, 1, 111.

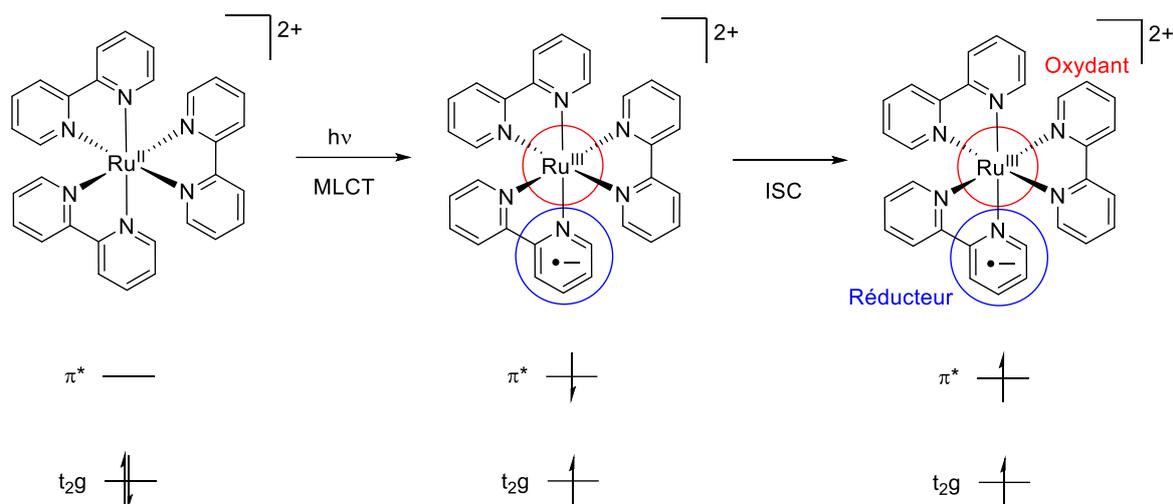
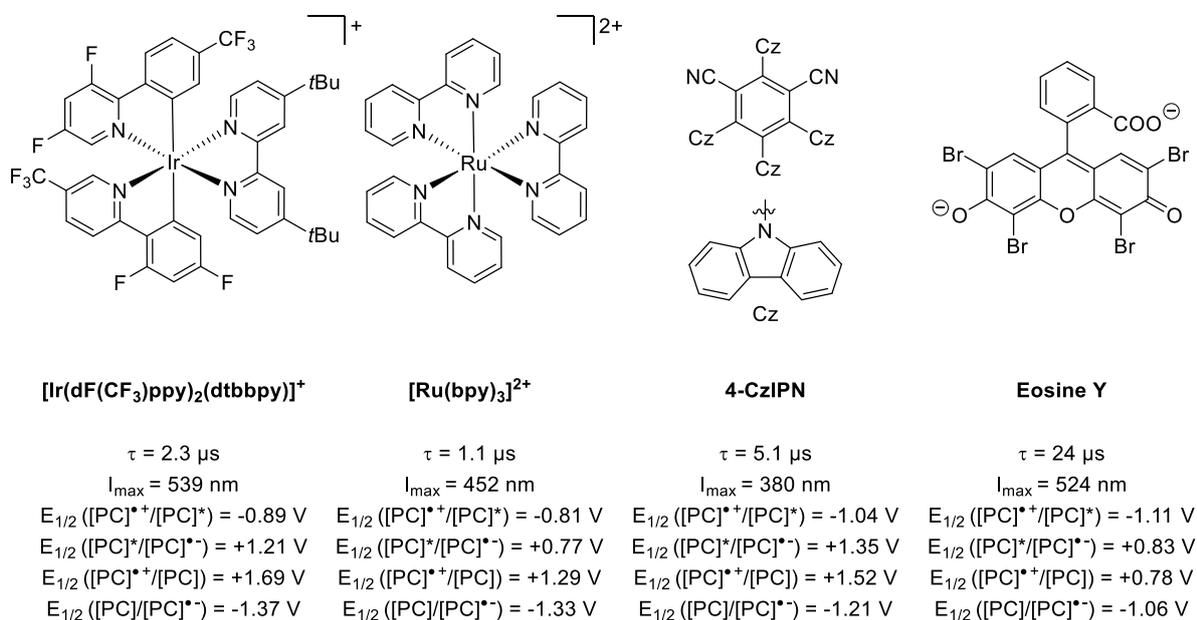


Figure 32 : Génération d'un état triplet à partir d'un état fondamental d'un photocatalyseur

Généralement les ligands utilisés sont capables de délocaliser efficacement les charges portées par le complexe. Les ligands riches en électrons vont augmenter le potentiel $E_{1/2}$ ($[PC]^*/[PC]^{+}$), et rendre le photocatalyseur plus réducteur, alors que les ligands pauvres en électrons vont augmenter le potentiel $E_{1/2}$ ($[PC]^*/[PC]^{-}$), le rendant plus oxydant. Pour les molécules organiques, le potentiel $E_{1/2}$ ($[PC]^*/[PC]^{-}$), et donc le pouvoir oxydant, augmente avec la présence de groupements pauvres en électrons.⁷⁷



τ : temps de vie de l'état triplet; I_{max} : longueur d'onde maximale d'absorption; $E_{1/2}$: potentiel de la demi-vague de réduction, mesuré à température ambiante dans l'acétonitrile vers une électrode au calomel saturé (SCE)

Figure 33 : Structure et caractéristiques de photocatalyseurs communément utilisés

⁷⁷ J. D. Bell, J. A. Murphy, *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50*, 9540.

Historiquement, l'Eosine Y, composé organique, a été un photocatalyseur privilégié dû à son fort pouvoir oxydant avec un $E_{1/2}([PC]^*/[PC]^{\cdot-})$ de +0.83 V (Figure 33).⁷⁸ Récemment, des complexes organométalliques à base de ruthénium ou d'iridium ont connu un très grand succès. Le complexe $Ru(bpy)_3$, par exemple, possède un $E_{1/2}([PC]^+/[PC]^*)$ élevé et se présente donc comme un bon réducteur. Le complexe d'iridium $[Ir(dF(CF_3)ppy)_2(dtbbpy)]^+$ possède, quant à lui, un $E_{1/2}([PC]^*/[PC]^{\cdot-})$ élevé qui en fait un bon oxydant. Les complexes d'iridium permettent de moduler le pouvoir oxydant en modifiant les ligands phenylpyridinyles et de moduler le pouvoir réducteur en modifiant le ligand bipyridine.⁷⁹ Enfin, le 1,2,3,5-tetrakis(carbazol-9-yl)-4,6-dicyanobenzène (4-CzIPN), photocatalyseur organique très utilisé dernièrement, présente un $E_{1/2}([PC]^*/[PC]^{\cdot-})$ relativement élevé.⁸⁰ La modification de sa partie centrale, accepteuse d'électron, permet de moduler le pouvoir oxydant du photocatalyseur. La modification des substituants donneurs, en périphérie de la molécule, permet quant à elle de moduler le pouvoir réducteur du photocatalyseur.⁸¹

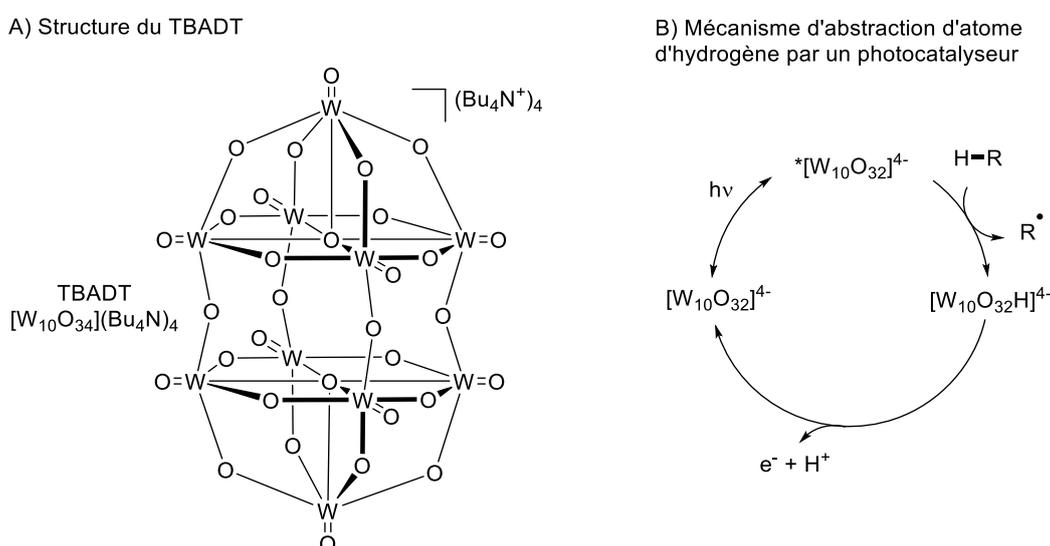


Figure 34 : Structure du TBADT et mécanisme de l'abstraction d'atome d'hydrogène par un photocatalyseur

Certains photocatalyseurs dans leur état excité peuvent également se comporter comme des abstraieurs d'atome d'hydrogène. Le transfert d'atome d'hydrogène (HAT) peut être indirect, et revient alors à un transfert d'électron usuel. Il peut aussi s'effectuer de manière directe sur le photocatalyseur. Il présente ainsi l'avantage de pouvoir activer des espèces difficiles à oxyder, puisqu'il met en jeu un processus d'abstraction d'atome. L'exemple le plus répandu d'un tel catalyseur est le tetra-*n*-butylammonium decatungstate (TBADT). Sous irradiation lumineuse, celui-ci accède à un état excité qui est ensuite capable d'abstraire un atome d'hydrogène d'un substrat pour former une espèce radicalaire. Une espèce

⁷⁸ V. Srivastavaan P. P. Singh, *RSC Adv.* **2017**, 7, 31377.

⁷⁹ T. M. Monos, A. C. Sun, R. C. McAtee, J. J. Devery, III, C. R. J. Stephenson, *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 6988.

⁸⁰ T.-Y. Shang, L.-H. Lu, Z. Cao, Y. Liu, W.-M. He, B. Yu, *Chem. Commun.* **2019**, 55, 5408.

⁸¹ E. Speckmeier, T. G. Fischer, K. Zeitler, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 15353.

tungstate hydrogénée est ainsi formée et nécessite un processus de transfert d'électron pour régénérer le catalyseur de départ (Figure 34).⁸²

- *La catalyse duale nickel/photorédox*

Les photocatalyseurs sont des espèces inertes en termes de réactivité chimique conventionnelle. Leur activation se fait sous lumière visible, à basse énergie. Ils permettent donc la génération de radicaux dans des conditions douces. Leur utilisation combinée avec la catalyse au nickel a permis de développer des réactions de couplage inédites, souvent inaccessibles via les méthodes de couplage conventionnelles. Un mécanisme typique des réactions de couplage par catalyse duale nickel/photorédox est le suivant : Le [PC] sous irradiation lumineuse accède à un état excité [PC]*. Cet état va lui permettre de réaliser un transfert d'électron avec une espèce R¹Y (**2**) pour former le radical alkyle (**3**) et le [PC]^{-•}. De son côté, le catalyseur de Ni⁰ (**A**) subit l'addition oxydante d'un substrat R²X (**1**) pour former une espèce de Ni^{II} (**B**). Celle-ci procède à la capture oxydante du radical alkyle (**3**) pour former une espèce de Ni^{III} (**C**). L'élimination réductrice de ce dernier donne le produit de couplage (**4**) et un complexe de Ni^I (**D**). Ce dernier va pouvoir être réduit par l'espèce [PC]^{-•} pour reformer le catalyseur de Ni⁰ (**A**) ainsi que le [PC], bouclant ainsi les deux cycles catalytiques (Figure 35).

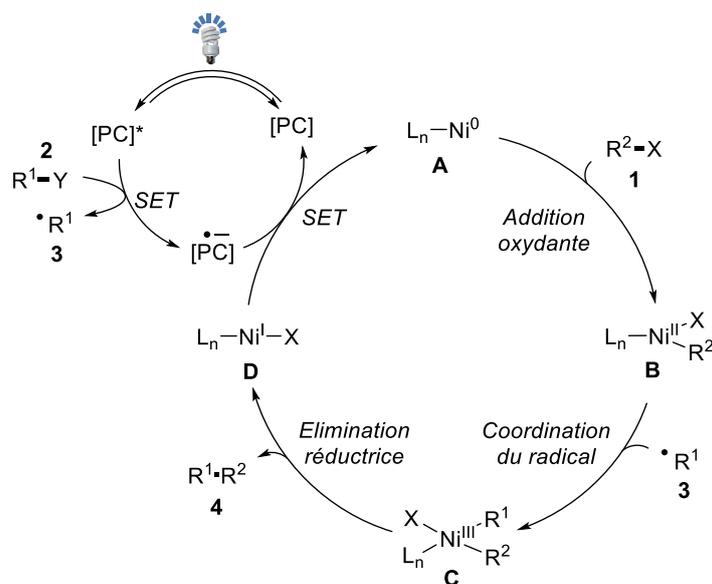


Figure 35 : Mécanisme général d'un couplage croisé par catalyse métallophotorédox

La catalyse métallophotorédox au nickel a permis le couplage de radicaux alkyles variés. La principale différence entre les diverses transformations documentées réside dans le processus de formation de ces espèces radicalaires. Ce processus peut être réalisé par transfert mono-électronique direct entre le photocatalyseur et le partenaire aliphatique, à condition que les potentiels rédox du photocatalyseur et

⁸² P. J. Sarver, V. Bacauanu, D. M. Schultz, D. A. DiRocco, Y. Lam, E. C. Sherer, D. W. C. MacMillan, *Nat. Chem.* **2020**, *12*, 459.

du partenaire aliphatique soient compatibles. Si ce n'est pas le cas, une espèce intermédiaire capable de générer par transfert mono-électronique une espèce radicalaire sacrificielle apte à réagir avec le partenaire aliphatique pour former le radical alkyle, peut être employée.

Un nombre important de partenaires nucléophiles génèrent le radical alkyle par oxydation directe avec le photocatalyseur via un transfert mono-électronique. Ils peuvent être de natures variées, les plus utilisés étant les acides carboxyliques⁸³, les trifluoroborates⁸⁴ (et ses dérivés⁸⁵), les oxalates⁸⁶ les alcools⁸⁷, les silicates⁸⁸, les sulfonates⁸⁹, et les dérivés de la 1,4-dihydropyridines⁹⁰. Toutefois, ces espèces requièrent généralement une préparation préalable (Figure 36). Seuls les éthers *N*-phtalimide⁹¹ et les xanthates⁹² nécessitent l'utilisation d'une espèce intermédiaire pour générer le radical alkyle. Les éthers *N*-phtalimide utilisent un ester de Hantzsch, les xanthates utilisent un alkyltrifluoroborate.

Les *N*-alkylanilines peuvent facilement générer un radical alkyle en position α de l'atome d'azote par un processus HAT avec l'aide directe d'un photocatalyseur.⁹³ Ce processus peut également s'appliquer aux amines non-aromatiques.⁹⁴ Cependant, afin de réaliser un processus de transfert d'atome d'hydrogène avec des espèces moins stabilisées, il est souvent nécessaire de générer une espèce radicalaire intermédiaire capable d'effectuer l'abstraction d'atome d'hydrogène, telles qu'une amine pontée⁹⁵, un radical brome⁹⁶ ou un radical chlore⁹⁷. Comme mentionné précédemment, une alternative est l'utilisation d'un photocatalyseur capable de réaliser le processus de HAT de manière directe, tel que le TBADT⁹⁸ ou des cétones diaryles⁹⁹.

Les espèces électrophiles et notamment les halogénures d'alkyles représentent une alternative plus directe au couplage des nucléophiles. Ils sont plus stables et plus abondants. Les sels de pyridinium (sels de Katritzky), accessibles à partir des amines correspondantes, sont capables dans des conditions

⁸³ Z. Zuo, D. T. Ahneman, L. Chu, J. A. Terrett, A. G. Doyle, D. W. C. MacMillan, *Science* **2014**, *345*, 437.

⁸⁴ J. C. Tellis, D. N. Primer, G. A. Molander, *Science* **2014**, *345*, 433.

⁸⁵ F. Lima, M. A. Kabeshov, D. N. Tran, C. Battilocchio, J. Sedelmeier, G. Sedelmeier, B. Schenkel, S. V. Ley, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 14085.

⁸⁶ X. Zhang, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 13862.

⁸⁷ L. Huang, T. Ji, M. Rueping, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 3532.

⁸⁸ C. Lèveque, L. Chenneberg, V. Corcé, J.-P. Goddard, C. Ollivier, L. Fensterbank, *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 462.

⁸⁹ T. Knauber, R. Chandrasekaran, J. W. Tucker, J. M. Chen, M. Reese, D. A. Rankic, N. Sach, C. Helal, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 6566.

⁹⁰ K. Nakajima, S. Nojima, Y. Nishibayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 14106.

⁹¹ F. Cong, X. Y. Lv, C. S. Day, R. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 20594.

⁹² B. A. Vara, N. R. Patel, G. A. Molander, *ACS Catal.* **2017**, *7*, 3955.

⁹³ Z. Zuo, D. T. Ahneman, L. Chu, J. A. Terrett, A. G. Doyle, D. W. C. MacMillan, *Science* **2014**, *345*, 437.

⁹⁴ C. L. Joe, A. G. Doyle, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 4040.

⁹⁵ M. H. Shaw, V. W. Shurtleff, J. A. Terrett, J. D. Cuthbertson, D. W. C. MacMillan, *Science* **2016**, *352*, 1304.

⁹⁶ D. R. Heitz, J. C. Tellis, G. A. Molander, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 12715.

⁹⁷ B. J. Shields, A. G. Doyle, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 12719.

⁹⁸ I. B. Perry, T. F. Brewer, P. J. Sarver, D. M. Schultz, D. A. DiRocco, D. W. C. MacMillan, *Nature* **2018**, *560*, 70.

⁹⁹ Y. Shen, Y. Gu, R. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 12200.

photochimiques, de générer directement un radical alkyle.¹⁰⁰ Les halogénures d'alkyle requièrent généralement la présence d'un abstracteur d'atome d'halogène pour former le radical alkyle correspondant et réaliser le processus d'abstraction d'atome d'halogène (XAT). Les dérivés silylés¹⁰¹, les amines¹⁰² ou l'ester de Hantzsch¹⁰³ peuvent jouer ce rôle et permettre une transformation efficace.

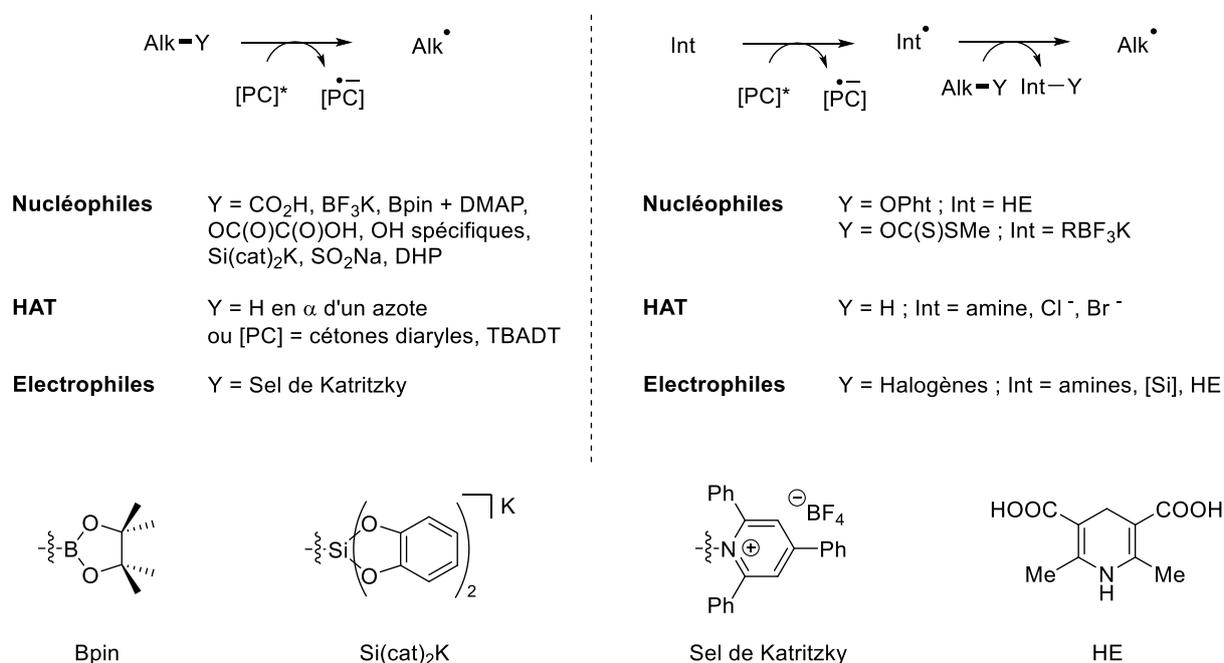


Figure 36 : Stratégies d'accès aux radicaux alkyles par SET direct et par SET indirect nécessitant un intermédiaire, selon la nature du substrat

Les réactions de couplage mettant en jeu une activation de liaisons Csp³-H représentent un véritable défi sur le plan de l'activation et de la sélectivité, du fait de la force et de l'occurrence des liaisons C-H. Leur couplage par catalyse métallophotorédox au nickel a été étudiée, et repose sur la formation d'un radical alkyle à partir d'une liaison C-H. Pour ce faire, il est nécessaire de réaliser une étape d'abstraction d'atome d'hydrogène. Celle-ci peut se faire directement avec le photocatalyseur, ou bien à l'aide d'une espèce radicalaire, capable d'abstraire un hydrogène. La valeur des énergies de liaisons rompues et formées permet d'appréhender la capacité d'un abstracteur d'hydrogène à réaliser la transformation souhaitée. La liaison formée doit être plus forte que la liaison à cliver pour que l'abstraction soit efficace. Les radicaux chlores possèdent la capacité d'activer des alcanes peu activés comme le cyclohexane, contrairement aux dérivés azotés (Figure 37).¹⁰⁴

¹⁰⁰ J. Yi, S. O. Badir, L. M. Kammer, M. Ribagorda, G. A. Molander, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 3346.

¹⁰¹ P. Zhang, C. C. Le, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 8084.

¹⁰² Z. Duan, W. Li, A. Lei, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4012.

¹⁰³ F. Song, F. Wang, L. Guo, X. Feng, Y. Zhang, L. Chu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 177.

¹⁰⁴ J. D. Bell, J. A. Murphy, *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50*, 9540.

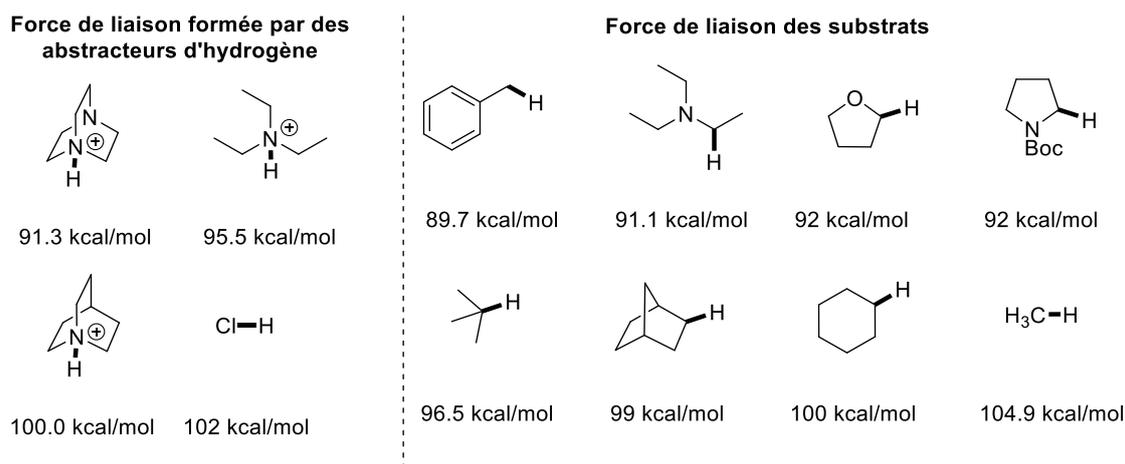


Figure 37 : Energies de dissociation de liaison d'abstracteurs d'hydrogène et de substrats

La catalyse métallophotorédox au nickel a donc permis d'envisager de nouvelles stratégies de formation de liaisons carbone-carbone, dans des conditions plus douces que les méthodes de couplage plus traditionnelles¹⁰⁵ ; elle donne accès à des substrats moins onéreux, plus abondants et chimiquement plus complexes.¹⁰⁶

2.2. La catalyse par les métaux de transition en électrosynthèse

L'électrosynthèse consiste à convertir l'énergie électrique en énergie chimique, et plus particulièrement en réaction chimique. L'utilisation d'un générateur permet d'ajuster finement le potentiel de travail et d'obtenir des réactions efficaces, sélectives, présentant une économie d'atome. La différence de potentiel appliquée au milieu réactionnel permet de réaliser des processus d'oxydo-réduction directement à la surface des électrodes. Cela permet d'éviter l'utilisation de réducteurs ou d'oxydants, qui sont généralement des espèces hautement réactives, toxiques et polluantes. C'est pour cette raison que l'électrosynthèse, bien qu'exploitée depuis le 19^{ème} siècle, a connu un regain d'intérêt dans les récentes années. Elle a notamment été utilisée en combinaison à la catalyse par les métaux de transition, dont le nickel, pour réaliser des réactions de couplages croisés.¹⁰⁷

L'électrochimie permet grâce à un générateur relié à deux électrodes, placées dans le milieu réactionnel, d'appliquer une différence de potentiel. Cette dernière est due au passage des électrons de l'anode (+) à la cathode (-). Les espèces présentes dans la solution migrent selon le potentiel appliqué, la vitesse de

¹⁰⁵ A) V. Arun, K. Mahanty, S. De Sarkar, *ChemCatChem* **2019**, *11*, 2243. B) T. Dalton, T. Faber, F. Glorius, *ACS Cent. Sci.* **2021**, *7*, 245.

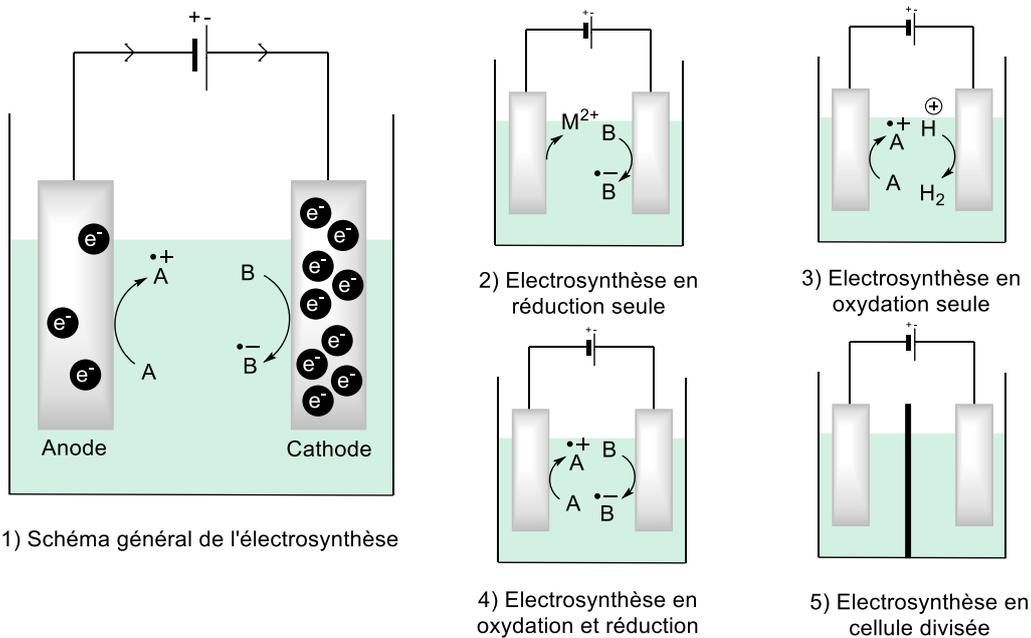
¹⁰⁶ A. Y. Chan, I. B. Perry, N. B. Bissonnette, B. F. Buksh, G. A. Edwards, L. I. Frye, O. L. Garry, M. N. Lavagnino, B. X. Li, Y. Liang, E. Mao, A. Millet, J. V. Oakley, N. L. Reed, H. A. Sakai, C. P. Seath, D. W. C. MacMillan, *Chem. Rev.* **2022**, *122*, 1485.

¹⁰⁷ J. C. Siu, N. Fu, S. Lin, *Acc. Chem. Res.* **2020**, *53*, 547.

passage des électrons représente le courant. Enfin, le circuit électrique est fermé par l'oxydation d'espèces à l'anode et la réduction d'espèces à la cathode (Figure 38, 1).

Trois scénarios réactionnels sont possibles : (i) seule la réduction est désirée, (ii) seule l'oxydation est désirée, (iii) la réduction et l'oxydation sont désirées (Figure 38, 4). Pour le premier scénario, une anode dite sacrificielle est généralement utilisée, et réalise sa propre oxydation en formant des ions métalliques (Figure 38, 2). Le deuxième scénario emploie généralement une source de protons afin de réaliser leur oxydation à la cathode, formant du dihydrogène (Figure 38, 3).

Le travail en cellule non-divisée est généralement privilégié. Toutefois, lorsqu'il existe une incompatibilité entre un substrat et l'une des électrodes, ou bien entre deux substrats formés chacun à une électrode différente, il est possible de travailler en cellule divisée, bien que ce type de montage soit plus difficile à mettre en œuvre. La cathode et l'anode sont alors plongées dans deux solutions différentes, séparées par une membrane perméable aux ions (Figure 38, 5).



Voltage : les électrons passent de l'anode à la cathode, créant une différence de potentiel entre les deux électrodes

Courant : Flux d'électrons, de réactifs et d'espèces chargées dans la solution

Sel de fond : ou électrolyte, fourni des espèces chargées, permettant un bon flux de charges et une réduction de la résistance

Un faraday : correspond à une mole d'électrons

Figure 38 : L'électrosynthèse, ses différents modes et ses montages

Afin d'assurer un bon flux d'électrons dans la solution, et une résistance moindre, l'électrosynthèse requiert généralement un solvant polaire (tel que le DMF, DMA, DMSO) et l'ajout d'un sel de fond (tel que le TBACl, TBABF₄, TBAPF₆, MgCl₂), qui augmente la présence d'espèces chargées en solution.

Le manque de reproductibilité des réactions électrochimiques a souvent été pointé du doigt. Le manque d'homogénéité des montages réactionnels en est la cause principale. En effet, les réactions ayant lieu à la surface des électrodes, leur volume, leur espacement et leur composition jouent un rôle déterminant dans le bon déroulé de la réaction. Récemment, le développement de réacteurs électrochimiques standardisés a permis de progresser face à ces problématiques.¹⁰⁸

L'électrochimie permet de moduler les évènements rédox en contrôlant le potentiel de travail. Elle est donc particulièrement adaptée aux couplages catalysés par les métaux de transition, et notamment par le nickel. Les réactions de couplages catalysées par le nickel en électrosynthèse offrent la possibilité de réaliser des transformations diverses et efficaces dans des conditions particulièrement sélectives et douces.

Des réactions d'électro-oxydation ont été développées, permettant principalement la fonctionnalisation de liaisons C-H.¹⁰⁹ Les réactions combinant oxydation et réduction ont aussi été explorées permettant notamment la formation d'un large éventail de liaisons carbone-hétéroatomes.¹¹⁰ Mais ce sont les couplages électro-réducteurs qui nous intéresseront plus particulièrement puisqu'ils permettent le couplage entre partenaires électrophiles, catalysés par le nickel, sans besoin de réducteur.¹¹¹

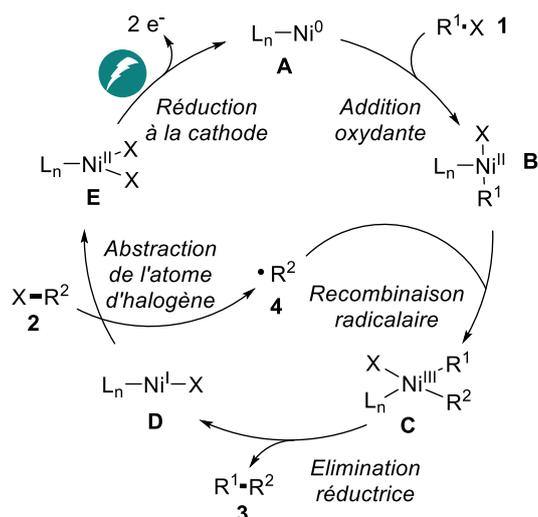
Le mécanisme général de la réaction n'a été que peu étudié mais le mécanisme généralement retenu est identique à celui proposé en conditions réductrices avec une propagation radicalaire en chaîne, à l'exception du fait que la réduction se fait directement à la cathode plutôt qu'à l'aide d'une espèce réductrice (Figure 39).

¹⁰⁸ A) C. Kingston, M. D. Palkowitz, Y. Takahira, J. C. Vantourout, B. K. Peters, Y. Kawamata, P. S. Baran, *Acc. Chem. Res.* **2020**, *53*, 72. B) C. Schotten, T. P. Nicholls, R. A. Bourne, N. Kapur, B. N. Nguyen, C. E. Willans, *Green Chem.* **2020**, *22*, 3358. C) M. C. Leech, K. Lam, *Nat. Rev. Chem.* **2022**, *1*.

¹⁰⁹ S.-K. Zhang, R. C. Samanta, A. Del Vecchio, L. Ackermann, *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 10936.

¹¹⁰ A) C. Ma, P. Fang, Z.-R. Liu, S.-S. Xu, K. Xu, X. Cheng, A. Lei, H.-C. Xu, C. Zeng, T.-S. Mei, *Sci. Bull.* **2021**, *66*, 2412. B) Y. Zhanga, W. Sunb, C. Li, *Synthesis* **2022**, *54*, 281.

¹¹¹ A) M. Troupel, M. Oçafraïn, E. Dolhem, J.-C. Folest, R. Barhdadi, *Can. J. Chem. Eng.* **1998**, *76*, 1013. B) E. Dunach, D. Franco, S. Olivero, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1605. C) J.-Y. Nédélec, J. Périchon, M. Troupel, *Top. Curr. Chem.* **1997**, *185*, 141.



$R^1 = Csp^2$; $R^2 = Csp^3$; X = halogénure, pseudohalogénure, M = réducteur métallique ou organique

Figure 39 : Mécanisme général de la réaction de couplage par électrosynthèse entre électrophiles catalysée par le nickel

L'électrosynthèse permet donc la génération de radicaux. Elle présente une haute compatibilité avec la catalyse au nickel et a permis notamment les couplages entre électrophiles. Cependant, l'électrosynthèse, couplée à la catalyse au nickel semble sous-explorée comparativement aux autres méthodologies de couplage. Son utilisation pourrait donc permettre d'accéder à de nouvelles formes de réactivité et être complémentaire d'autres méthodologies.

2.3. Comparatif des méthodes photo et électrochimiques

La photochimie et l'électrochimie sont deux moyens de réaliser des événements mono-électroniques dans des conditions douces lors d'une réaction chimique. Ces deux méthodes diffèrent cependant par leur mise en place et leurs caractéristiques, les rendant plus ou moins adaptées pour une transformation donnée. Un comparatif de ces méthodes peut aider à mieux en comprendre les enjeux (Tableau 1). Des comparatifs complets ont été publiés par les groupes de Rovis¹¹² et de De Borggraeve¹¹³.

L'électrochimie est connue pour être capable de réaliser de multiples échanges mono- et di-électroniques, quand la photochimie est généralement limitée à un seul échange mono-électronique. Pour la photochimie le contrôle sur les événements rédox se fait au travers du choix du photocatalyseur ; pour l'électrochimie il se fait par une modulation de la tension appliquée. Théoriquement, l'électrochimie permet un contrôle plus fin des événements rédox. L'usage d'une électrode de référence est alors nécessaire pour appliquer une tension précise au milieu. L'usage d'une telle électrode est

¹¹² N. E. S. Tay, D. Lehnher, T. Rovis, *Chem. Rev.* **2022**, *122*, 2487.

¹¹³ R. H. Verschueren, W. M. De Borggraeve, *Molecules* **2019**, *24*, 2122.

cependant peu pratique expérimentalement. Le travail en courant constant est donc souvent préféré, mais ne permet pas le fin contrôle du potentiel.

Tableau 1 : Comparaison de certains paramètres photochimiques et électrochimiques

Paramètre	Electrochimie	Photochimie
Processus de base	Chimie rédox	Chimie rédox
Nombre d'électrons lors des processus rédox	2 ou 1	1
Nombre de processus rédox généralement possibles sur une même espèce	Plusieurs	Un seul
Importance du transfert de masse	Grande, évènement rédox à l'interface des électrodes	Grande, le trajet optique est limité
Mesure d'efficacité	Rendement faradique	Rendement quantique
Contrôle des évènements rédox	Par le potentiostat (limité cependant)	Par le choix du photocatalyseur et de ses propriétés
Séparation des évènements de réduction et d'oxydation dans l'espace	Oui	Non
Important élément du montage réactionnel	Electrodes (matériaux, propreté, surface, positionnement)	Source lumineuse (puissance, proximité)
Limitations	Electrodes, électrolytes	Photocatalyseurs

En électrochimie, les évènements de réduction et d'oxydation sont séparés dans l'espace, quand, en photochimie, ils ont lieu autour du même photocatalyseur. En électrochimie, l'évènement rédox a lieu à l'interface de l'électrode, le transfert de masse a donc un rôle clé. Analogiquement, en photochimie, le trajet optique est limité, le transfert de masse est donc aussi très important. Dans les deux cas, l'appareillage revêt une forte importance. Dans le cas de la photochimie, la puissance de la lampe ainsi que sa proximité avec le milieu réactionnel sont des paramètres essentiels. En électrochimie les électrodes, leurs matériaux, leur propreté, leur surface et leur positionnement sont tout aussi importants. Ces deux méthodologies présentent l'avantage de pouvoir être montées en échelle, notamment au travers de la chimie en flux particulièrement bien adaptée à ces deux modes de réaction.¹¹⁴ La photochimie nécessite généralement des photocatalyseurs qui peuvent être coûteux ou nécessiter plusieurs étapes de synthèse. L'électrochimie peut nécessiter des électrodes coûteuses et peu disponibles. L'utilisation d'électrolytes en électrochimie est un paramètre limitant. Cependant la facilité d'utilisation de ces deux méthodologies, due à des conditions de réaction généralement douces, doit être soulignée.

¹¹⁴ A) C. Sambaggio, T. Noël, *Trends Chem.* **2020**, 2, 92. B) T. Noël, Y. Cao, G. Laudadio, *Acc. Chem. Res.* **2019**, 52, 10, 2858.

L'électro- et la photochimie permettent toutes deux de réaliser des événements rédox. Elles présentent de nombreux points communs. Cependant leurs différences peuvent justifier le recours à l'une ou l'autre de ces méthodologies selon la transformation visée.

Dans le cas de la catalyse au nickel, la nature de la méthode choisie va avoir un impact sur la transformation envisagée (Tableau 2). L'électrochimie peut réaliser la réduction du nickel à un ou deux électrons quand la photochimie réalise généralement une réduction à un seul électron, à l'intérieur du cycle catalytique. La photochimie permet la génération de radicaux alkyles par oxydation puis leur couplage à des espèces de nickel (Chapitre 1 page 41, trifluoroborates etc), ce qui est beaucoup plus difficile par électrochimie, puisque la formation de radicaux par oxydation se fait à l'anode et la réduction des espèces de nickel à la cathode, une limitation importante est due à la diffusion lente des radicaux, ce qui favorise leur dimérisation, ou les phénomènes de sur-oxydation. Les seuls exemples reportés couplent des radicaux benzyliques.¹¹⁵ La formation de radicaux alkyles, par exemple à partir d'halogénures d'alkyles ou d'esters rédox actifs, est aussi différente selon la méthode utilisée. Elle est réalisée par SET direct entre la source de radicaux alkyles et le nickel en électrochimie, grâce à la réduction continue du nickel au cours de la réaction. Dans le cas de la photochimie, elle est réalisée par XAT et nécessite l'utilisation d'un agent d'abstraction. Cependant, cette dernière méthode de génération de radicaux alkyles est indépendante du catalyseur de nickel. Elle peut donc être modulée sans impacter l'entièreté du système catalytique, ce qui n'est pas le cas lors du processus de SET direct avec le catalyseur de nickel en électrochimie.

Tableau 2 : Comparaison de la photochimie et de l'électrochimie appliquées aux couplages catalysés par le nickel

Paramètre	Electrochimie	Photochimie
Réduction du Ni	2 ou 1 électrons	1 électron
Couplage de radicaux alkyles, générés par oxydation	Rare	Bien documenté
Génération de radicaux alkyles, à partir d'espèces électrophiles	SET direct avec le Ni	XAT (agent d'abstraction nécessaire)

En conclusion, les propriétés intrinsèques du nickel en font le catalyseur idéal pour réaliser le couplage de centre Csp³, via la génération de radicaux alkyles. Le nickel a permis de développer de nouvelles méthodes de couplage, notamment les couplages entre électrophiles à l'aide d'une espèce réductrice, ou

¹¹⁵ A) L. Zhang, X. Hu, *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 10786. B) J. Luo, B. Hu, W. Wu, M. Hu, T. L. Liu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 6107.

encore de la métallophotoredox ou de l'électrosynthèse. Ces deux dernières méthodes permettent de réaliser des transformations dans des conditions plus douces. Le nickel semble donc d'intérêt dans le développement de méthodes novatrices de couplages radicalaires. Nous allons notamment nous intéresser à l'utilisation de la catalyse au nickel pour l'acylation de centres aliphatiques.

II. Les réactions d'acylation catalysées par le nickel

1. Réactions d'acylation par couplage croisé entre électrophiles utilisant une espèce réductrice

Les réactions de couplage entre électrophiles catalysées par le nickel ont permis de fonctionnaliser des centres aliphatiques de manière systématique. La formation de cétones alkyles, au travers de l'acylation de centres Csp^3 , basée sur des couplages réducteurs, a été au centre de nombreuses recherches. Les agents d'acylation utilisés sont généralement fortement activés, tels que les chlorures d'acide, les anhydrides carboxyliques, lesquels peuvent être générés *in situ* à partir des acides carboxyliques correspondants, ou encore les thioesters. Le défi que représente le couplage de partenaires électrophiles est d'autant plus grand que leur degré d'activation est bas. Ces couplages requièrent l'utilisation d'un réducteur en quantité super-stœchiométrique. Les réducteurs employés sont généralement métalliques, et nécessitent souvent l'ajout d'un additif supplémentaire, généralement un sel inorganique, dont le rôle est d'activer leur surface.¹¹⁶

Les divers procédés d'acylation développés ces dernières années ont essentiellement mis en jeu des dérivés halogénés ou des dérivés d'alcools comme partenaires aliphatiques :

Les halogénures aliphatiques sont des partenaires électrophiles de choix de par leur disponibilité et leur diversité. L'halogénure qui les compose va permettre une activation plus ou moins facile de ces molécules. Le défi que représente leur couplage augmente avec l'inertie de la liaison carbone-halogène. Les réactions de couplage d'iodures d'alkyle, présentant une liaison iode-carbone facilement activable, sont reportées par plusieurs groupes (Figure 40). L'équipe de Gong, notamment, les oppose à des chlorures d'acides, ainsi qu'à des anhydrides carboxyliques comme partenaires de couplage.¹¹⁷ Il est possible de former ces derniers *in situ* à partir de l'acide carboxylique correspondant. Le couplage des anhydrides se fait avec une source catalytique de Ni^0 , quand celui des chlorures d'acide utilise du Ni^{II} . Il étend cependant ces couplages à certains bromures et chlorures d'alkyle. Le groupe de Weix, quant à

¹¹⁶ A) L. Yi, T. Ji, K.-Q. Chen, X.-Y. Chen, M. Rueping, *CCS Chem.* **2022**, *4*, 9. B) D. J. Weix, *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 1767.

¹¹⁷ A) F. Wu, W. Lu, Q. Qian, Q. Ren, H. Gong, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3044. B) H. Yin, C. Zhao, H. You, K. Lin, H. Gong, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 7034.

lui, décrit le couplage de chlorures d'acides et de thioesters avec des iodures d'alkyles.¹¹⁸ Le catalyseur est une source de Ni^{II} et il n'y a pas de nécessité d'ajout d'additifs. Cependant, trois équivalents de réducteur métallique sont toujours nécessaires et la réaction doit être réalisée à 0°C. Ces conditions permettent aussi de coupler certains chlorures d'alkyle. Le groupe de Wang, par ailleurs, réalise une cyclisation intramoléculaire suivie d'un couplage à l'aide de chlorure d'acide portant une double liaison et d'un iodure d'alkyle.¹¹⁹ Les conditions sont similaires à celles présentées précédemment.

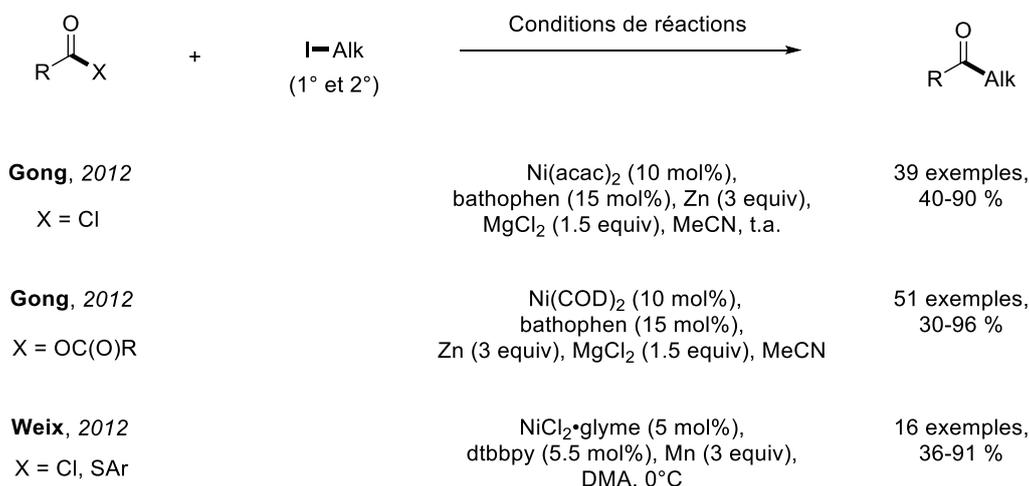


Figure 40 : Couplages croisés d'agent d'acylation avec des iodures aliphatiques

Les bromures d'alkyle sont moins réactifs que leurs équivalents iodés (Figure 41, Eq. 1). Le groupe de Gong reporte leur couplage avec des acides carboxyliques, convertis *in situ* en anhydride correspondant grâce à la présence de trois équivalents de di-*tert*-butyl dicarbonate.¹²⁰ Cette réaction est conduite en présence d'une source de Ni^{II} associée au ligand dtbbpy, dans un mélange de DMF et d'acétonitrile, à température ambiante durant 12 h. Elle nécessite également trois équivalents de zinc métallique comme réducteur, et une quantité super-stoechiométrique de chlorure de magnésium (2.5 équivalents) comme additif. Le couplage de dérivés de sucres est notamment reporté.

Le couplage des chlorures d'alkyle représente un défi plus grand par rapport à celui des bromures correspondants (Figure 41, Eq. 2). Le groupe de Reisman effectue le couplage de chlorures d'alkyle secondaires avec des chlorures d'acides aliphatiques pour accéder à des cétones dialkyles possédant un centre asymétrique en position α du carbonyle.¹²¹ La réaction nécessite une source de Ni^{II}, un ligand asymétrique (*R,R*)-diphenyl-BOX, 3 équivalents de manganèse métallique, 0.75 équivalent de l'acide 2,6-diméthylbenzoïque ; elle est réalisée à température ambiante pendant 24 h dans un mélange de THF

¹¹⁸ A. C. Wotal, D. J. Weix, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1476.

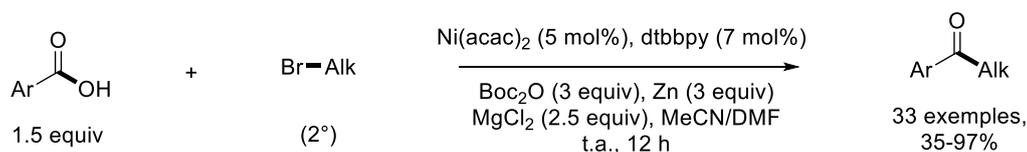
¹¹⁹ Y. Lan, C. Wang, *Commun. Chem.* **2020**, *3*, 45.

¹²⁰ X. Jia, X. Zhang, Q. Qian, H. Gong, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 10302.

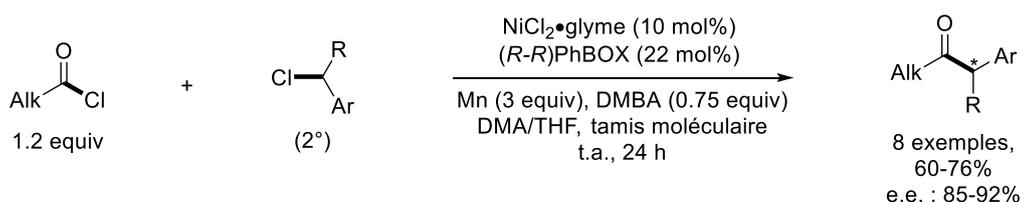
¹²¹ A. H. Cherney, N. T. Kadunce, S. E. Reisman, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 7442.

et de DMA, en présence de tamis moléculaire de 3 Å. Le couplage conduit à de bons excès énantiomériques, mais reste cependant limité aux chlorures d'alkyle benzyliques.

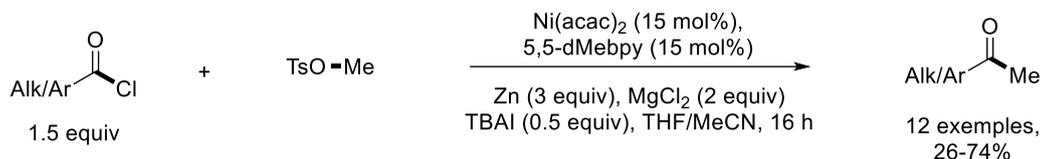
1. Gong, 2015



2. Reisman, 2013



3. Gong, 2014



4. Weix, 2016

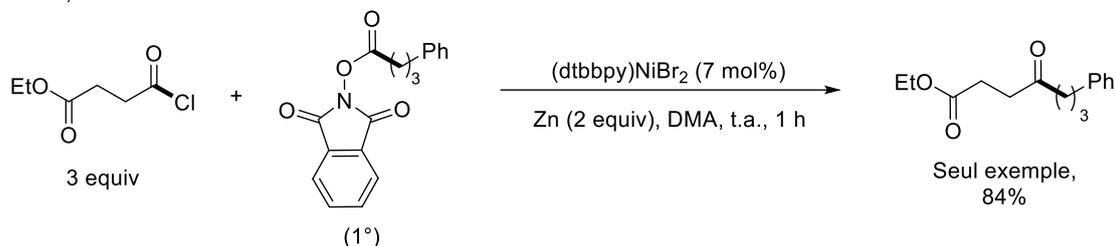


Figure 41 : Réactions d'acylation par couplages croisés entre électrophiles, utilisant des agents d'acylation activés, catalysées par le nickel

D'autres sources d'électrophiles ont aussi été utilisés pour des couplage acylant. Le groupe de Gong a réalisé le couplage du *p*-tosylate de méthyle avec des chlorures d'acides (Figure 41, Eq. 3).¹²² La réaction nécessite une source de Ni^{II}, le ligand 5,5-dMebpy, 3 équivalents de zinc métallique, 2 équivalents de chlorure de magnésium, et 0.5 équivalent d'iodure de tertbutylammonium ; elle se déroule dans un mélange de THF et d'acétonitrile durant 16 h. Bien que les rendements restent modestes, cette méthode permet de méthyler les chlorures d'acides à partir d'un simple dérivé du méthanol.

En 2016, le groupe de Weix reporte le couplage d'un chlorure d'acide à des esters de *N*-hydroxyphthalimide (Figure 41, Eq. 4).¹²³ Ces derniers sont obtenus à partir des acides carboxyliques,

¹²² Z. Liang, W. Xue, K. Lin, H. Gong, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5620.

¹²³ K. M. M. Huihui, J. A. Caputo, Z. Melchor, A. M. Olivares, A. M. Spiewak, K. A. Johnson, T. A. DiBenedetto, S. Kim, L. K. G. Ackerman, D. J. Weix, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 5016.

et sont facilement réduits pour former le radical alkyle correspondant, grâce à l'extrusion de CO₂ et le relargage de l'anion phthalimide.¹²⁴ La réaction nécessite uniquement 7 mol% d'un catalyseur de nickel portant un ligand dtbbpy, 2 équivalents de zinc métallique comme réducteur, dans le DMA à température ambiante durant 1 h. Bien qu'un seul exemple soit présenté, cela démontre la possibilité d'utiliser les esters de *N*-hydroxyphthalimide comme sources de radicaux dans les réactions d'acylation catalysées par le nickel. L'utilisation de ces réactifs est répandue, ils sont faciles d'accès, extrêmement stables et permettent de délivrer des radicaux alkyles dans des conditions réductrices. Cependant, l'économie d'atome est faible, puisque la copule libérée possède une forte masse moléculaire.

L'ensemble des méthodes décrites ci-dessus permet uniquement le couplage de partenaires aliphatiques primaires ou secondaires. En effet, une limitation récurrente des réactions d'acylation catalysées par le nickel réside dans la difficulté à réaliser le couplage de radicaux alkyles tertiaires.¹²⁵

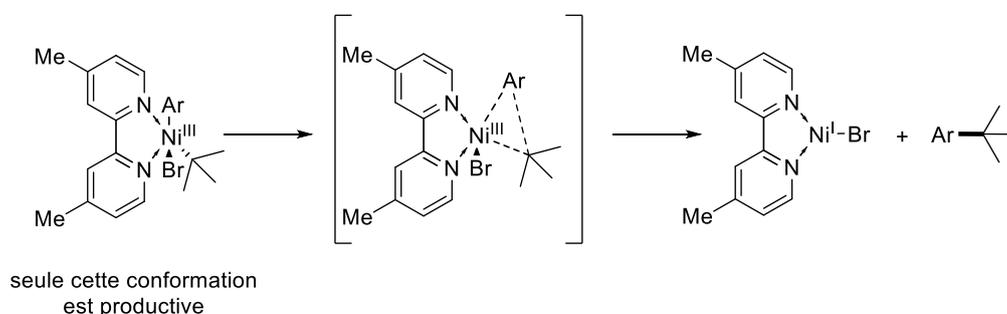


Figure 42 : Chemin réactionnel productif pour le couplage de radicaux alkyles tertiaires avec un ligand bisazoté

En 2020, le groupe de Molander a réalisé une étude mécanistique détaillée reposant sur des calculs théoriques et portant sur la réactivité des radicaux alkyles tertiaires vis-à-vis d'halogénures d'aryle.¹²⁶ Les résultats montrent que les ligands de type bipyridine, généralement utilisés dans ce type de procédé, nécessitent un déroulé d'étapes élémentaires spécifiques afin de réaliser le couplage de radicaux tertiaires. Un Ni⁰ capture le radical alkyl tertiaire pour former une espèce de Ni^I. Cette dernière réalise l'addition oxydante d'un bromure d'aryle pour former un complexe de Ni^{III}. Celui-ci doit réaliser un changement de conformation afin de produire une espèce de Ni^{III} capable de réaliser l'élimination réductrice (Figure 42). Celle-ci a lieu en couche fermée et par sphère interne. L'enchaînement de ces étapes semble défavorable dans la majorité des cas, et les tentatives de couplage des radicaux alkyles tertiaires s'avèrent souvent infructueuses.

Cependant certains groupes ont reporté le couplage de radicaux tertiaires dans des conditions spécifiques. Il est aussi important de noter que la majorité de ces réactions de couplage concerne des radicaux tertiaires cycliques présentant une gêne stérique amoindrie. Seul le groupe de Gong reporte en

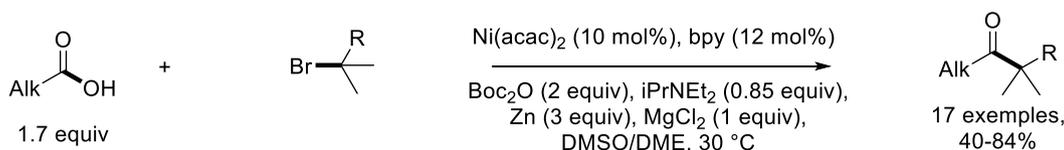
¹²⁴ S. Murarka, *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 1735.

¹²⁵ W. Xue, X. Jia, X. Wang, X. Tao, Z. Yin, H. Gong, *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50*, 4162.

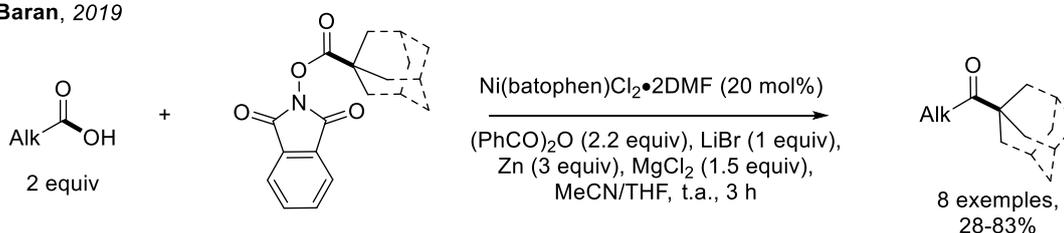
¹²⁶ M. Yuan, Z. Song, S. O. Badir, G. A. Molander, O. Gutierrez, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 7225.

2014 le couplage de bromures d'alkyles tertiaires acycliques à des acides carboxyliques par catalyse au nickel (Figure 43, Eq. 1).¹²⁷ La réaction se déroule dans un mélange DMSO/DME à 30 °C en utilisant un catalyseur de Ni^{II}, un ligand bipyridine, 2 équivalents de Boc₂O afin de générer l'anhydride d'acide *in situ*, 0.85 équivalents de l'isopropyldiéthylamine, 3 équivalents de zinc métallique, et 1 équivalent de chlorure de magnésium. Dix-sept exemples sont reportés avec de bons rendements.

1. Gong, 2014



2. Baran, 2019



3. Weix, 2019

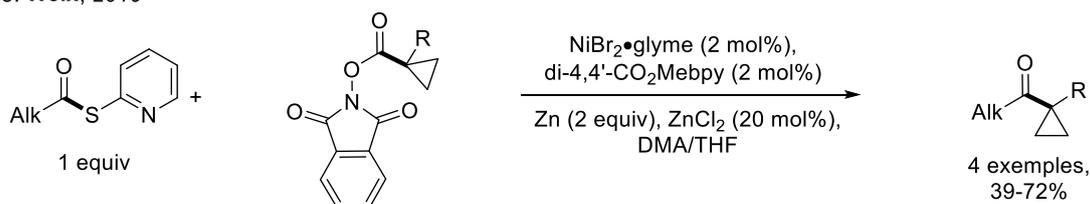


Figure 43 : Réactions d'acylation par couplages croisés de radicaux alkyles tertiaires, catalysées par le nickel

Les groupes de Baran et de Weix rapporteront en 2019 le couplage de divers radicaux alkyles tertiaires cycliques. Les travaux du groupe de Baran concernent le couplage d'esters de *N*-hydroxyphthalimide à des acides carboxyliques (Figure 43, Eq. 2).¹²⁸ La réaction nécessite un catalyseur de Ni^{II}, 2.2 équivalents de (PhCO)₂O afin de former l'anhydride d'acide *in situ*, 3 équivalents de zinc métallique, 1.5 équivalent de chlorure de magnésium, 1 équivalent de bromure de lithium, dans un mélange d'acétonitrile et de THF, à température ambiante. Huit exemples de radicaux alkyles tertiaires cycliques sont reportés. Le groupe de Weix, quant à lui, s'est intéressé au couplage de thioesters *S*-pyridyles à des esters de *N*-hydroxyphthalimide (Figure 43, Eq. 3).¹²⁹ Les substrats sont couplés à l'aide d'un catalyseur de Ni^{II}, un ligand di-4,4'-CO₂Mebpy, 2 équivalents de zinc métallique, une quantité catalytique de chlorure de zinc,

¹²⁷ C. Zhao, X. Jia, X. Wang, H. Gong, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 17645.

¹²⁸ S. Ni, N. M. Padial, C. Kingston, J. C. Vantourout, D. C. Schmitt, J. T. Edwards, M. M. Kruszyk, R. R. Merchant, P. K. Mykhailiuk, B. B. Sanchez, S. Yang, M. A. Perry, G. M. Gallego, J. J. Mousseau, M. R. Collins, R. J. Cherney, P. S. Lebed, J. S. Chen, T. Qin, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 6726.

¹²⁹ J. Wang, B. P. Cary, P. D. Beyer, S. H. Gellman, D. J. Weix, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 12081.

dans un mélange de DMA et de THF. Quatre exemples de couplages de radicaux tertiaires dérivés du cyclopropane sont reportés.

En résumé, les réactions d'acylation par couplage croisé entre électrophiles catalysées par le nickel, utilisant une espèce réductrice, permettent un accès systématique à des cétones alkyles. L'utilisation d'agents d'acylation hautement activés peut limiter l'utilisation de ces méthodologies dans le cadre de synthèses multi-étapes. En outre, l'usage de réducteurs métalliques hétérogènes peut s'avérer problématique. Leur fort pouvoir réducteur peut diminuer la tolérance fonctionnelle de ces transformations. Par ailleurs, l'activation de leur surface peut être disparate et entraîner des problèmes de reproductibilité. Enfin, lors de la montée en échelle de ces réactions, une agitation efficace du milieu hétérogène est déterminante et requiert des installations très spécifiques. Une alternative à l'utilisation de réducteurs consiste à utiliser des réducteurs organiques. Ces derniers sont largement solubles dans les solvants organiques. Néanmoins, ils forment généralement des sels insolubles au cours de la réaction.¹³⁰ Les nouvelles approches catalytiques au nickel basées sur la photochimie et l'électrochimie devraient permettre d'éviter l'emploi d'une espèce réductrice telle qu'utilisée dans ces réactions.

2. Réactions d'acylation par catalyse duale nickel/photorédox

De nombreuses méthodes d'acylation de centres Csp^3 par catalyse métallophotorédox ont été reportées, permettant l'accès aux cétones alkyles. Ces méthodes mettent en jeu essentiellement des espèces radicalaires issues de précurseurs à caractère nucléophile (organométalliques), ou neutre (alcane, éthers ...). L'emploi d'halogénures d'alkyle comme partenaires de couplage reste à ce jour extrêmement rare.

2.1. Acylation de partenaires nucléophiles

La majorité des méthodologies couplant des partenaires nucléophiles utilisent les trifluoroborates aliphatiques comme source de radicaux alkyles (Figure 44).

¹³⁰ A) L. L. Anka-Lufford, K. M. M. Huihui, N. J. Gower, L. K. G. Ackerman, D. J. Weix, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 11564. B) A. García-Domínguez, Z. Li, C. Nevado, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 6835. C) H. Xu, C. Zhao, Q. Qian, W. Deng, H. Gong, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 4022.

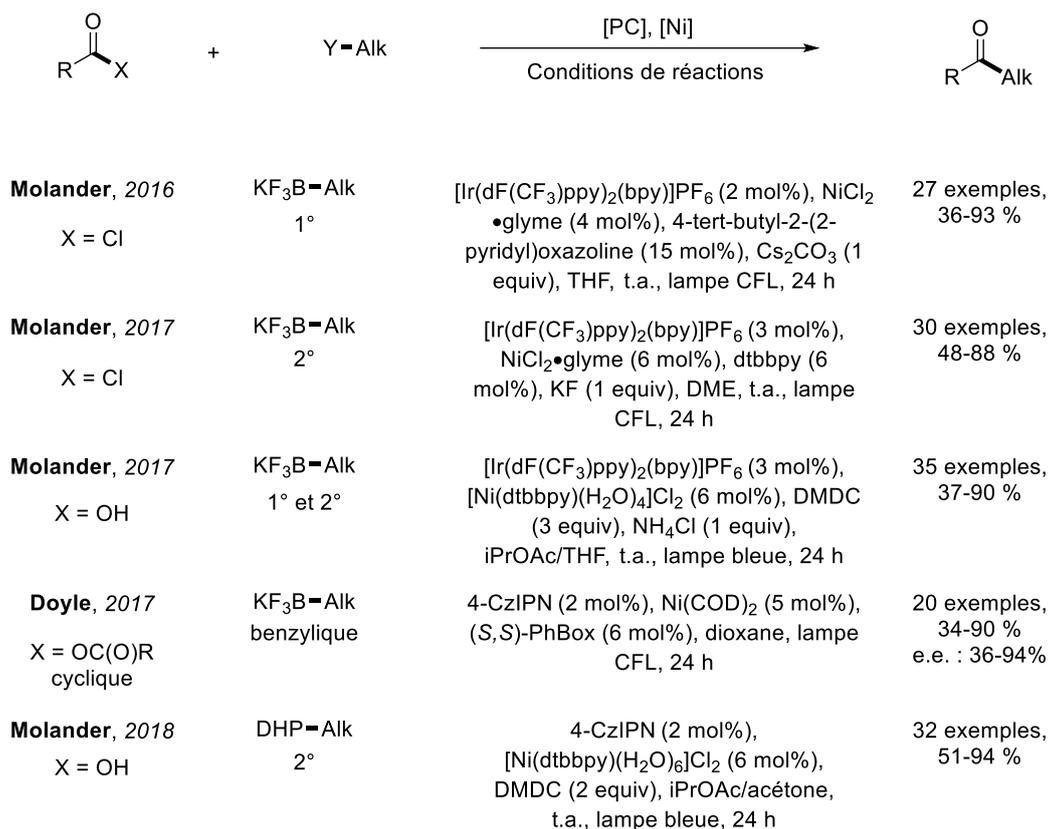


Figure 44 : Réactions d'acylation de centre Csp³ par catalyse métallophotorédox : les partenaires nucléophiles

En 2016, le groupe de Molander reporte leur couplage à des chlorures d'acides.¹³¹ La méthodologie reste cependant limitée au couplage de radicaux alkyles primaires stabilisés par un hétéroatome en position α . Un seul exemple de radical alkyle secondaire est reporté. La nécessité de la présence d'une base est aussi à noter. En 2017, le même groupe étend cette réaction de couplage à des radicaux alkyles non stabilisés.¹³² Cependant, seul le couplage de radicaux secondaires est reporté. Le couplage des trifluoroborates aliphatiques avec des acides carboxyliques, activés *in situ* en anhydride d'acide, a également permis la mise en jeu de radicaux primaires stabilisés ou secondaires non stabilisés.¹³³ En 2017, le groupe de Doyle réalise la désymétrisation d'anhydrides d'acides méso cycliques avec des radicaux benzyliques.¹³⁴ L'usage d'un ligand chiral permet d'obtenir de bons excès énantiomériques lors de la désymétrisation. À noter que, dans ce cas, la réaction ne nécessite pas d'additifs, et que le diastéréoisomère trans peut être obtenu au travers d'une réaction de décarbonylation. En 2018, le groupe de Molander décrit l'utilisation de 1,4-dihydropyridines (DHP) aliphatiques comme précurseurs de radicaux alkyles.¹³⁵ Le couplage est effectué avec des acides carboxyliques, activés *in situ* en anhydride d'acide. La méthodologie a été essentiellement appliquée au couplage de dérivés DHP de sucres ;

¹³¹ J. Amani, E. Sodagar, G. A. Molander, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 732.

¹³² J. Amani, G. A. Molander, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 1856.

¹³³ J. Amani, G. A. Molander, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3612.

¹³⁴ E. E. Stache, T. Rovis, A. G. Doyle, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 3679.

¹³⁵ S. O. Badir, A. Dumoulin, J. K. Matsui, G. A. Molander, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 6610.

cependant, il est limité au couplage de radicaux alkyles secondaires. Une autre méthodologie intéressante permet le couplage des silicates, comme source de radicaux alkyles, à des isocyanates, permettant ainsi la formation d'amides.¹³⁶ Il est important de remarquer que ces méthodologies utilisent généralement des sources de Ni^{II} stables et sont réalisées à température ambiante.

2.2. Acylation de liaisons C-H

Des méthodes d'acylation développées par catalyse métallophotorédox au nickel ont visé la fonctionnalisation de liaisons C-H (Figure 45) via des processus de HAT (les mécanismes de HAT mis en jeu sont traités plus en détail dans le Chapitre 3, pages 87-90). Il est cependant intéressant de noter que le groupe de Doyle reporte en 2016 une méthode de couplage d'anhydrides d'acides et de thioester par fonctionnalisation de liaison C-H. Cette transformation implique la formation d'un radical alkyle par HAT directe avec le photocatalyseur. La réaction est cependant limitée à la fonctionnalisation de liaisons C-H en position α d'un atome d'azote. En 2017, le groupe de Shibasaki s'appuie sur la formation de radicaux chlores pour réaliser le processus de HAT et coupler des éthers à des chlorures d'acides.¹³⁷ Plus récemment, le groupe de Murakami, inspiré par les travaux des équipes de König¹³⁸ et de Wang¹³⁹, a réalisé le couplage d'aldéhydes à des dérivés du toluène via l'activation de deux liaisons C-H sur ces deux substrats différents. Les processus de HAT sont réalisés par un radical brome qui réagit avec l'aldéhyde ainsi qu'avec le substrat benzylique pour former un radical acyle et un radical alkyle. Ces deux radicaux sont couplés entre eux par le catalyseur de nickel.¹⁴⁰ Les aldéhydes sont des réactifs d'acylation émergents en catalyse métallophotorédox et présentent un grand potentiel d'activation directe par HAT.¹⁴¹

¹³⁶ S. Zheng, D. N. Primer, G. A. Molander, *ACS Catal.* **2017**, *7*, 7957.

¹³⁷ Z. Sun, N. Kumagai, M. Shibasaki, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3727.

¹³⁸ T. E. Schirmer, A. Wimmer, F. W. C. Weinzierl, B. König, *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 10796.

¹³⁹ P. Fan, C. Zhang, L. Zhang, C. Wang, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 3875.

¹⁴⁰ T. Kawasaki, N. Ishida, M. Murakami, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 3366.

¹⁴¹ C. Raviola, S. Protti, D. Ravelli, M. Fagnoni, *Green Chem.* **2019**, *21*, 748.

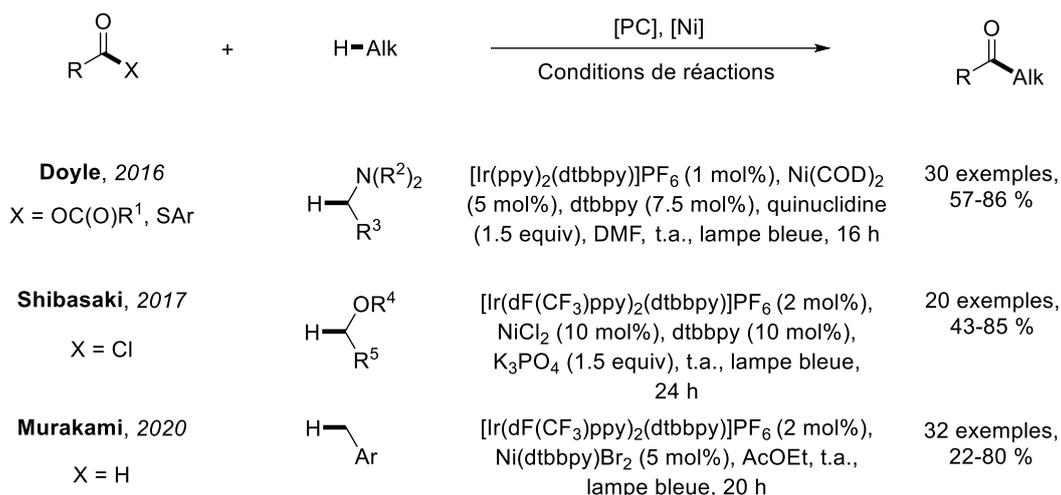


Figure 45 : Réactions d'acylation de centres Csp³ par catalyse métallophotorédox : Fonctionnalisation de liaison C-H

2.3. Acylation de partenaires électrophiles

En 2017, le groupe de MacMillan a décrit trois exemples de couplages de bromures d'alkyles à des aldéhydes.¹⁴² Cette réaction repose sur l'activation de l'aldéhyde par la quinuclidine pour la formation du radical acyle.

À notre connaissance, aucune méthode d'acylation mettant en jeu des dérivés d'acides carboxyliques n'a été reportée dans le cas de partenaires électrophiles.

3. Réactions d'acylation par couplage électro-réducteur

Les réactions d'acylation développées dans le domaine de l'électrosynthèse se sont focalisées essentiellement sur le couplage des halogénures d'alkyles comme source de radicaux alkyles (Figure 46).

Notons que le couplage d'halogénures d'alkyle à des dérivés d'acides carboxyliques par électrosynthèse est possible sans l'aide d'un catalyseur.¹⁴³ L'halogénure d'alkyle est alors converti en anion alkyle nucléophile capable d'attaquer le dérivé d'acide pour former une cétone alkyle. La formation d'un nucléophile fort reste cependant une limitation et seul le couplage d'halogénures benzyliques ou allyliques est reporté.

¹⁴² X. Zhang, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 11353.

¹⁴³ E. d'Incan, S. Sibille, J. Périchon, M.-O. Moingeon, J. Chaussard, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 4175.

Dès la fin des années 80, le groupe de Périchon décrit les premiers exemples de couplages entre électrophiles catalysés par le nickel par voie électrochimique, permettant l'acylation de centres Csp³. Ce groupe développera également de nombreux exemples de couplages non acylants en électrosynthèse, notamment entre les chlorures d'acides et des halogénures d'aryle ou d'alkyle.¹⁴⁴

Un premier rapport du groupe de Périchon en 1989 reporte le couplage de chlorure d'acyle avec des halogénures d'alkyles (Figure 46, 1).¹⁴⁵ La réaction nécessite un pré-catalyseur de bromure de nickel bipyridine, un ajout de ligand bipyridine, le TBABF₄ comme sel de fond, dans l'acétonitrile à température ambiante. Les conditions d'électrosynthèse utilisent une anode de zinc ou de magnésium, une cathode d'or ou de carbone, utilisées à une densité de courant élevée, de 100 mA. Cette réaction est cependant limitée à la formation de cétones benzyliques ou allyliques.

Un second rapport du groupe de Troupel en 1998, reporte le couplage d'anhydrides carboxyliques à des halogénures d'alkyles (Figure 46, 2).¹⁴⁶ Le pré-catalyseur est le méthanesulfonate de nickel, accompagné d'un ligand bipyridine, utilisant TBABF₄ comme sel de fond, dans le DMF à température ambiante. L'électrosynthèse est réalisée avec une anode d'aluminium ou de zinc et une cathode de nickel, à haute intensité de courant, de 400 mA. La portée de la réaction est légèrement améliorée puisqu'à la formation de cétones benzyliques s'ajoute l'accès à des cétones méthyliques.

Enfin plus récemment, le groupe de Mei reporte en 2021, le couplage d'acide carboxylique, activés *in situ* en anhydride d'acide, avec des bromures d'alkyles (Figure 46, 3).¹⁴⁷ La réaction est réalisée avec le complexe d'éthylène glycol diméthyle éther de chlorure de nickel, le ligand 6,6'-dMebpy ou la neocuproïne, le dicarbonate de di-tert-butyle afin d'activer l'acide carboxylique et le bromure de magnésium comme sel de fond, dans le DMA, à température ambiante. Les conditions d'électrosynthèse utilisent une anode de fer, une cathode de nickel mousse, à basse intensité de courant, de 6 mA. Cependant, dans ces conditions de synthèse, un processus de « chain-walking »¹⁴⁸ est opéré. Ce processus (Figure 47) est observé lorsque, après l'addition du radical alkyle sur le nickel, une chaîne linéaire aliphatique présente un hydrogène en position β du centre métallique. Une β-H élimination a alors lieu, formant une oléfine et un hydrure métallique. L'insertion migratoire de l'hydrure dans l'oléfine subséquente forme le complexe organométallique branché. L'utilisation de ligands bisazotés présentant une gêne stérique en position 6, permet de favoriser l'insertion migratoire et donc le processus de « chain walking ». La fonctionnalisation a lieu sur la position la plus stable. Ici, la position benzylique

¹⁴⁴ A) H. Marzouk, Y. Rollin, J. C. Folest, J. Y. Nédélec, J. Périchon, *J. Organomet. Chem.* **1989**, 369, C47. B) M. Durandetti, J. Périchon, *Synthesis* **2004**, 18, 3079.

¹⁴⁵ H. Marzouk, Y. Rollin, J.C. Folest, J.Y. Nédélec, J. Périchon, *J. Organomet. Chem.* **1989**, 369, C47.

¹⁴⁶ M. Troupel, M. Oçafraïn, E Dolhem, J.-C. Folest, R. Berhdadi, *Can. J. Chem. Eng.* **1998**, 76, 1013.

¹⁴⁷ K.-J. Jiao, C. Ma, D. Liu, H. Qiu, B. Cheng, T.-S. Mei, *Org. Chem. Front.* **2021**, 8, 6603.

¹⁴⁸ H. Sommer, F. Julia-Hernandez, R. Martin, I. Marek, *ACS Cent. Sci.* **2018**, 4, 153.

offre une stabilisation importante et est donc largement favorisée. Cette méthode est par conséquent limitée à la formation de cétones benzyliques.

Tous ces rapports reposent sur la formation de radicaux alkyles à partir d'halogénures d'alkyles et de Ni^I. On peut s'apercevoir que les méthodologies présentées utilisent différents matériaux de cathodes pour y parvenir (or, carbone, nickel, nickel mousse). Elles utilisent toutes un ligand dérivé de la bipyridine, dans un ratio allant de 1:1 à 1:2 par rapport à la source de nickel. Le recours à une source de Ni^{II} stable, un sel de fond, un solvant organique à température ambiante, une anode sacrificielle (puisque seule la réduction est désirée) est systématique. Enfin, des hautes ou des basses densités de courant peuvent être utilisées.

	+	X-Alk	$\xrightarrow{\text{Conditions de réactions d'électrosynthèse}}$	
Périchon, 1989 X = Cl		Cl/Br-I-Alk Benzylique ou allylique	Ni(bpy)Br ₂ (5 mol%), bpy (10 mol%) TBABF ₄ , MeCN, t.a., Mg ou Zn(+)/Au ou C(-), 100 mA	5 exemples, 48-80 %
Troupel, 1998 X = OC(O)R ¹		Cl/Br/I-Alk Benzylique ou aliphatique	Ni(CH ₃ SO ₃) ₂ (3 mol%), bpy (3 mol%) TBABF ₄ , DMF, t.a., Al ou Ni(+)/Ni(-), 400 mA	14 exemples, 20-80 %
Mei, 2021 X = OH			NiCl ₂ •glyme (10 mol%), 6,6'-dMebpy ou neocuproïne (12 mol%) Boc ₂ O (2 equiv), MgBr ₂ (1 equiv), DMA, t.a., Fe(+)/Ni mousse(-), 6 mA	47 exemples, 39-80 %

Figure 46 : Réactions d'acylation de centres Csp³ en électrosynthèse : Les partenaires électrophiles

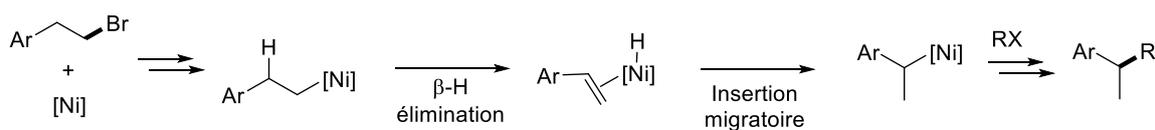


Figure 47 : Processus de « chain-walking »

Un effort pour diversifier la nature du précurseur de radicaux alkyles a été réalisé. Le couplage non-acylant d'esters de *N*-hydroxyphthalimide a été reporté (Figure 48).¹⁴⁹ Leur couplage à des halogénures aromatiques présente de nombreuses limitations, notamment une économie d'atomes faible comparée à l'utilisation des halogénures d'alkyle. Leur couplage dans les réactions d'acylation par électrosynthèse n'a pas été documenté. Dans l'ensemble, peu de rapports existent concernant le couplage entre électrophiles par électrosynthèse.¹⁵⁰

¹⁴⁹ H. Li, C. P. Breen, H. Seo, T. F. Jamison, Y. Q. Fang, M. M. Bio, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1338.

¹⁵⁰ Z. J. Gale-Day, *Synthesis* **2021**, *53*, 879.

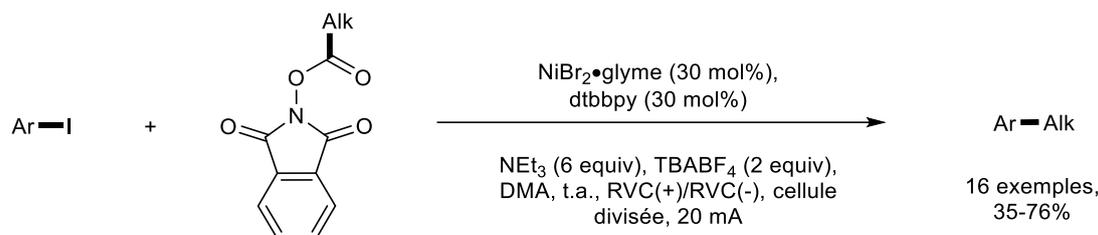


Figure 48 : Utilisation d'ester *N*-hydroxyphthalimide lors de couplages par électrosynthèse entre électrophiles

En conclusion les méthodes d'acylation catalysées au nickel permettent l'accès à des cétones diverses. Le couplage de radicaux tertiaires est cependant difficile. Les méthodologies utilisant des espèces réductrices ou l'électrosynthèse proposent principalement le couplage d'halogénures d'alkyles, quand la catalyse métallophotoredox ouvre la possibilité de coupler des réactifs aliphatiques variés.

III. Les amides dans les réactions d'acylation catalysées par le nickel

Le développement d'amides activés a démocratisé leur usage en chimie, notamment dans les réactions d'acylation traditionnelles, mais aussi celles catalysées par les métaux de transition. Lors du couplage d'amides catalysé par les métaux de transition, l'efficacité de la transformation repose essentiellement sur la capacité du métal à s'insérer dans la liaison C-N de la fonction amide (Figure 49). Quelques métaux se sont avérés capable de catalyser le couplage d'amides, tels que le traditionnel palladium, ou encore le cobalt¹⁵¹, mais c'est le nickel qui semble démontrer la plus forte capacité à activer ces substrats.¹⁵²

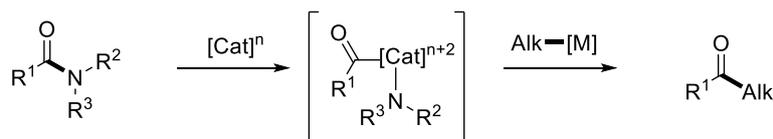


Figure 49 : Acylation de centre *Csp*³ par couplage d'amide catalysée par les métaux de transition

De nombreux couplages d'amides à des partenaires de type *Csp*², catalysés au palladium ou au nickel ont été développés pour la préparation de cétones diaromatiques (Figure 50). Notamment, les groupes de Zou¹⁵³ et de Szostak¹⁵⁴ reportent en 2015 un couplage d'amides, respectivement *N*-Ph,Ts et *N*-glutarimide, pallado-catalysé de type Suzuki-Miyaura. En 2016, le groupe de Garg décrit le premier couplage de Suzuki-Miyaura d'amides activés *N*-Boc-alkyle, catalysé par le nickel pour la formation de

¹⁵¹ M. B. Chaudhari, B. Gnanaprakasam, *Chem. Asian J.* **2019**, *14*, 76.

¹⁵² A) G. Meng, S. Shi, M. Szostak, *Synlett* **2016**, *27*, 2530. B) J. E. Dander, N. K. Garg, *ACS Catal.* **2017**, *7*, 1413.

¹⁵³ X. Li, G. Zou, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 5089.

¹⁵⁴ G. Meng, M. Szostak, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4364.

cétones diaromatiques.¹⁵⁵ Les conditions de réaction sont celles usuellement utilisées dans les couplages de Suzuki-Miyaura ; l'utilisation d'un ligand NHC est à noter. Une étude mécanistique menée ultérieurement, suggère le rôle important de l'eau pour réaliser une protonation de la partie azotée de l'amide après addition oxydante, et faciliter la transmétallation.¹⁵⁶ Il sera suivi par de nombreux autres exemples utilisant différents amides.¹⁵⁷

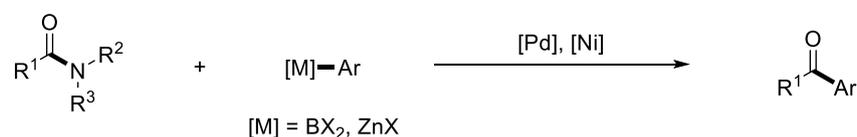


Figure 50 : Couplage d'amides à des centres Csp² par catalyse par les métaux de transition

Pour ce qui concerne l'acylation de centres Csp³ par les amides, il existe un nombre limité de procédés impliquant des partenaires organométalliques, parmi lesquels des organoboranes ou des organozinciques. Par ailleurs, les procédés de couplage entre électrophiles impliquant des amides sont quasi inexistantes.

1. Couplages à des partenaires organométalliques

La première preuve de la capacité des amides à réaliser l'acylation d'un centre Csp³, au travers de l'addition oxydante sur le nickel, a été apportée par le groupe de Johnson lors du couplage d'un phthalimide avec un diorganozincique conduisant à la formation d'un benzamide ortho-fonctionnalisé (Figure 51).¹⁵⁸ La réaction est réalisée dans le dioxane à 95 °C et sous argon. Le diorganozincique est formé *in situ* à partir du bromure d'alkyle correspondant par traitement par *n*BuLi et ZnCl₂ dans le THF, puis injecté directement dans la réaction. Cette transformation est supposée débiter par l'insertion d'un complexe Ni(bpy) dans l'une des liaisons C-N, suivie d'une dé-insertion de monoxyde de carbone, pour former le complexe aryl nickel correspondant. Ce dernier réalise alors une transmétallation avec le diorganozincique, puis une étape d'élimination réductrice permet la formation du produit de couplage et d'une espèce Ni(CO). Cette espèce Ni(CO) n'est supposément pas assez nucléophile pour réaliser à son tour l'addition oxydante, et la dissociation du CO pour reformer le Ni⁰ de départ n'est pas favorable, puisque la liaison Ni-CO est extrêmement forte. Cette transformation requiert donc une quantité stœchiométrique de Ni(COD)₂. A noter que cette réaction de couplage ne permet pas l'utilisation des

¹⁵⁵ N. A. Weires, E. L. Baker, N. K. Garg, *Nat. Chem.* **2016**, *8*, 75.

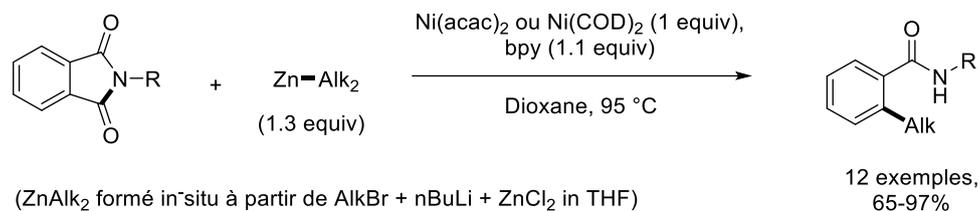
¹⁵⁶ L. L. Liu, P. Chen, Y. Sun, Y. Wu, S. Chen, J. Zhu, Y. Zhao, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 11686.

¹⁵⁷ A) G. Meng, M. Szostak, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4364. B) G. Li, S. Ma, M. Szostak, *Trends Chem.* **2020**, *2*, 914.

C) S. Shi, M. Szostak, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5872. D) C.-A. Wang, Md. M. Rahman, E. Bisz, B. Dziuk, R. Szostak, M. Szostak, *ACS Catal.* **2022**, *12*, 2426.

¹⁵⁸ S. E. Havlik, J. M. Simmons, V. J. Winton, J. B. Johnson, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 3588.

organozinciques hétéroleptiques classiques, moins réactifs que les diorganozinciques. Seuls douze exemples sont reportés, mais cette méthodologie atteste de la possibilité pour le nickel de réaliser l'addition oxydante d'une liaison C-N d'amide, ainsi que la transmétallation d'une espèce organométallique aliphatique. Il serait d'intérêt d'éviter le processus de décarbonylation, afin de permettre la formation de cétones alkyles à partir d'amides et de partenaires aliphatiques, et ainsi d'obtenir un processus catalytique en nickel pour les réactions d'acylation.



Mécanisme supposé de la réaction :

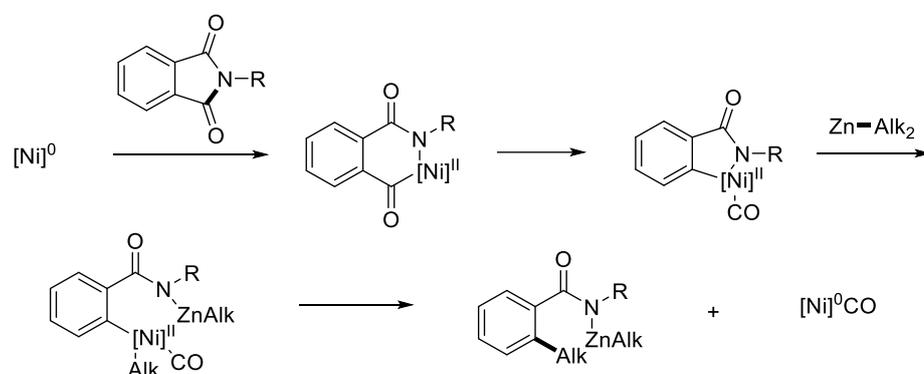


Figure 51 : Schéma général et mécanisme de la réaction entre les phthalamides et les organozinciques avec du nickel

En 2016, le groupe de Garg reporte le premier couplage d'amides activés avec des organozinciques aliphatiques, catalysé par le nickel, pour la formation de cétones alkyles (Figure 52).¹⁵⁹ Le couplage peut engager, à température ambiante, des *N*-alkyl amides activées par un groupement tosylé ou Boc. À noter que les amides secondaires et les amides de Weinreb ne semblent pas capables de réaliser cette transformation. Le couplage est effectué de manière optimale lorsque les deux substrats sont mis en présence de 10 mol% de Ni(COD)₂, 10 mol% de ligand carbénique SIPr, dans le THF à 23 °C durant 24 h, et sous atmosphère inerte. Les organozinciques sont préparés préalablement et injectés sans purification au mélange réactionnel. Lors de l'étude du champ d'application de la réaction, les amides portant un centre aromatique riche, pauvre ou neutre en électrons ont donné de bons rendements. Il a été observé que les *N*-benzyl, *N*-Boc amides donnaient généralement de meilleurs rendements avec les centres aromatiques pauvres en électrons. Le couplage de partenaires organozinciques hétéroleptiques primaires et secondaires a été reporté, le couplage de partenaires aliphatiques secondaires étant peu aisé. Cependant, les organozinciques utilisés ne portent aucune fonction chimique. Enfin, l'intérêt

¹⁵⁹ B. J. Simmons, N. A. Weires, J. E. Dander, N. K. Garg, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 3176.

synthétique de la réaction a été illustré par la préparation d'un intermédiaire de la synthèse du modulateur du récepteur glucagon, avec un rendement de 71%. À noter que la fonction ester présente sur la molécule reste intouchée, illustrant la chimiosélectivité des réactions catalysées par les métaux de transition. De plus, quand l'amide de Weinreb est utilisé, le produit est formé avec seulement 34% de rendement.

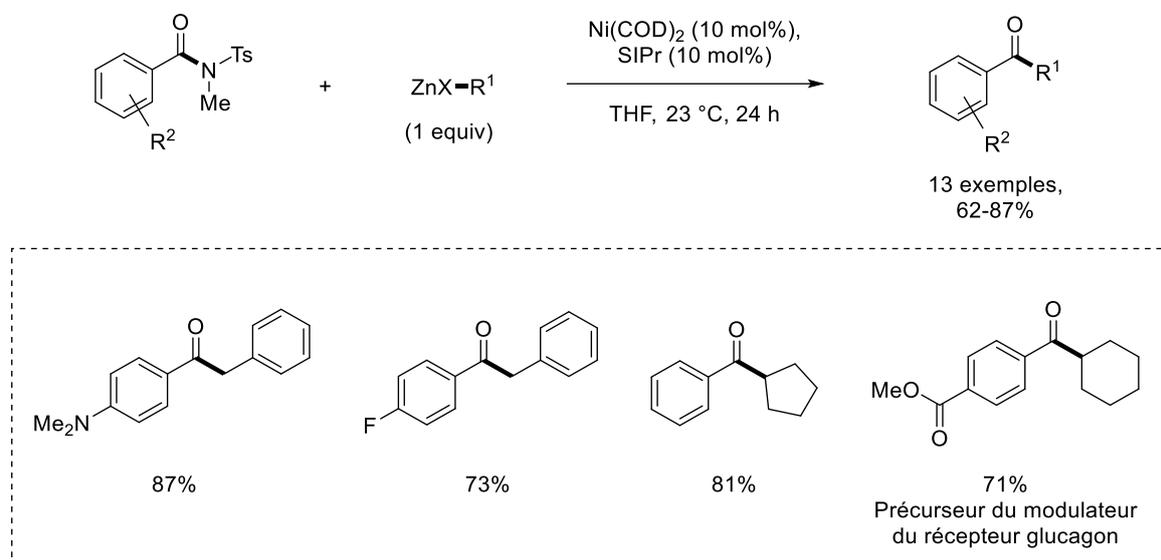


Figure 52 : Réaction de couplage des amides et des organozinciques, catalysé par le nickel

Le groupe de Garg souligne que, malgré leurs efforts, le couplage de dérivés d'acides et d'esters boroniques aliphatiques n'a pas été possible. Bien qu'ils mentionnent ce même type de limitation, le groupe de Rueping décrit en 2018 le couplage d'arylamides et d'alkylboranes, par catalyse au nickel, pour la formation de cétones alkyles (Figure 53).¹⁶⁰ Les *N*-méthyl, *N*-phénylamides réalisent le couplage le plus efficacement, bien que les *N*-Boc, *N*-phénylamides, ainsi que les *N*-tosyl, *N*-benzylamides semblent aussi compétents pour réaliser ces couplages. Comme précédemment, les alkylboranes sont préparés préalablement à la réaction, et injectés sans purification au mélange réactionnel. La réaction requiert l'usage d'un ligand carbénique, les phosphines mono- et bidentées ne montrant aucune activité. L'utilisation d'un acide de Lewis, le chlorure de lithium, permet d'améliorer les rendements en facilitant probablement l'activation des amides. Les conditions optimales de couplage soumettent les substrats à 10 mol% de Ni(COD)₂, 10 mol% de IPr.HCl, 2 équivalents de K₂CO₃, 0.5 équivalents de LiCl, dans l'éther diisopropylique, à 90 °C, durant 36 h. L'exemplification de la réaction montre que les amides portant un centre aromatique riche, neutre ou appauvri en électrons peuvent réaliser le couplage. Un substituant méthylique en position méta permet aussi une réaction efficace, malgré l'encombrement stérique important. La présence de centres fortement électrophiles, tels qu'une cétone, un ester ou un *N,N*-diéthylamide, est compatible avec ce couplage et atteste de sa chimiosélectivité. Une telle

¹⁶⁰ X. Liu, C.-C. Hsiao, L. Guo, M. Rueping, *Org. Lett.* **2018**, 20, 2976.

sélectivité serait impossible avec des réactifs organométalliques fortement nucléophiles, tels que les organomagnésiens ou les organolithiens. Le couplage de furylamides est possible, néanmoins les dérivés pyridinyl ou quinolinyl n'ont pas été des partenaires de couplage efficaces. Les partenaires aliphatiques peuvent porter des alcools protégés ou des esters (Figure 53). Cependant, seul le couplage de partenaires aliphatiques primaires a été reporté. La réaction peut être réalisée à l'échelle de 1 mmol sans perte de rendement significative.

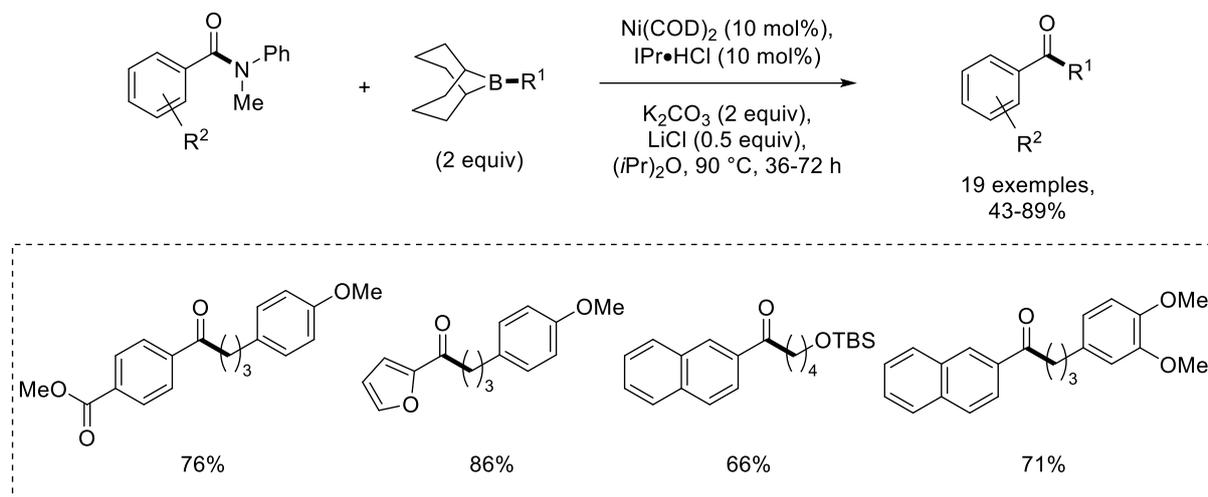


Figure 53 : Réaction de couplage des amides et des alkylboranes, catalysée par le nickel

Il est important de noter que la réaction entre l'amide et le métal de transition peut conduire à un processus décarbonylant. Le mécanisme général commence par l'addition oxydante de l'amide sur le centre métallique. Elle est suivie d'une extrusion de monoxyde de carbone, pour former un complexe de nickel aryle ou alkyle qui, en présence d'un partenaire organométallique, pourra réaliser une étape de transmétallation pour former le produit de couplage décarbonylé (Figure 54). De nombreuses réactions décarbonylantes ont donc été développées employant les amides comme sources de fragments alkyles ou aryles.¹⁶¹ Ces réactions requièrent généralement de hautes températures.

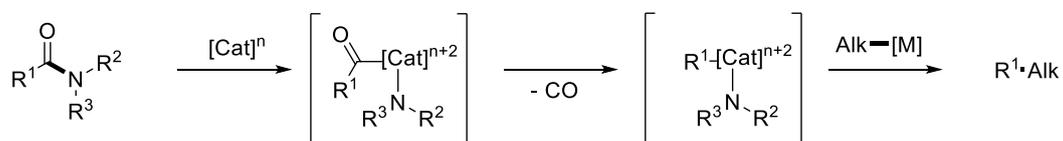


Figure 54 : Schéma réactionnel des réactions décarbonylantes

En conclusion, les méthodes de couplages d'amides avec des partenaires organométalliques offrent l'accès à des cétones alkyles variées. L'utilisation de Ni(COD)₂, sensible à l'air, nécessite généralement l'utilisation d'une boîte à gants. Ces méthodes, bien que permettant une tolérance fonctionnelle plus grande, restent limitées. Notamment, elles ne permettent pas l'accès aux cétones dialkyles. Ces

¹⁶¹ C. Liu, M. Szostak, *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 7998.

méthodes reposent sur des processus impliquant deux électrons, tel que le processus de transmétallation avec le partenaire organométallique.

Des conditions de réactions plus douces pourraient permettre d'augmenter la complexité des molécules synthétisées. Pour cela des couplages utilisant les nouvelles stratégies catalytiques au nickel ont été développés. Ces couplages reposent sur des processus mono-électroniques.

2. Couplages par processus mono-électroniques

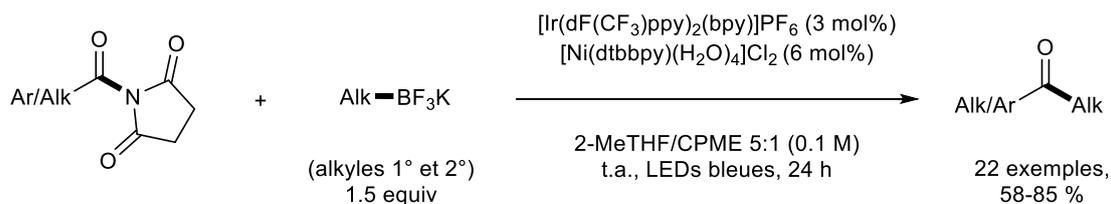
En 2017, le groupe de Molander reporte le couplage d'amides avec des trifluoroborates d'alkyle par catalyse métallophotorédox.¹⁶² Les trifluoroborates d'alkyle trouvent de nombreuses applications comme partenaires de couplage.¹⁶³ Ils sont une alternative plus stable et plus efficace lors des transmétallations, comparée à l'utilisation des acides boroniques. Ils sont aussi capables de générer des radicaux alkyles en réalisant un SET direct avec un photocatalyseur. Ce processus permet d'oxyder le trifluoroborate d'alkyle pour conduire à la formation subséquente du radical alkyle. Le procédé développé par le groupe de Molander permet la formation de cétones alkyles ou dialkyles dans des conditions douces, à température ambiante avec des réactifs relativement stables. La transformation met en jeu un complexe d'iridium comme photocatalyseur, un pré-complexe de Ni^{II} comme catalyseur, accompagné par un ligand azoté bidenté ; elle est conduite dans un mélange de solvants éthers, à température ambiante, et sous irradiation lumineuse bleue durant 24 h (Figure 55, 1). Contrairement à d'autres méthodologies d'acylation développées par le même groupe mettant en jeu des chlorures d'acide¹⁶⁴, il n'y a ici nul besoin de base. En outre, le couplage de radicaux alkyles primaires, situé en position α d'un hétéroatome, est rendu possible, en plus du couplage de radicaux alkyles secondaires. Le champ d'application ne comprend qu'un seul exemple de cétone monoalkyle. Il démontre une grande tolérance fonctionnelle avec de nombreuses fonctions azotées et oxygénées (Figure 55, 2). La montée en échelle (4.5 mmol) en divisant les quantités de catalyseur par deux permet de conserver un bon rendement. Enfin, deux mécanismes sont proposés : l'un débute par l'addition oxydante de l'amide quand le second débute par la capture du radical alkyle par le Ni⁰. Dans les deux cas le radical alkyle est généré par SET direct entre la forme excitée du photocatalyseur et le trifluoroborate d'alkyle (Figure 55, 3).

¹⁶² J. Amani, R. Alam, S. Badir, G. A. Molander, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2426.

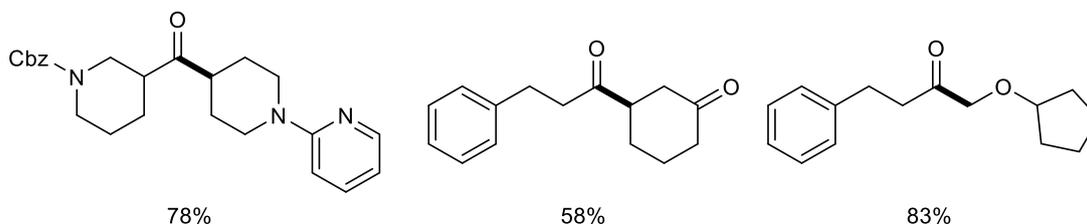
¹⁶³ A) E. Vedejs, R. Chapman, S. Fields, S. Lin, M. Schrimpf, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3020. B) S. Darses, J. P. Genet, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4313.

¹⁶⁴ A) J. Amani, G. A. Molander, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 1856. B) J. Amani, G. A. Molander, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3612.

1. Schéma général de la réaction



2. Exemples de molécules synthétisées



3. Mécanisme proposé

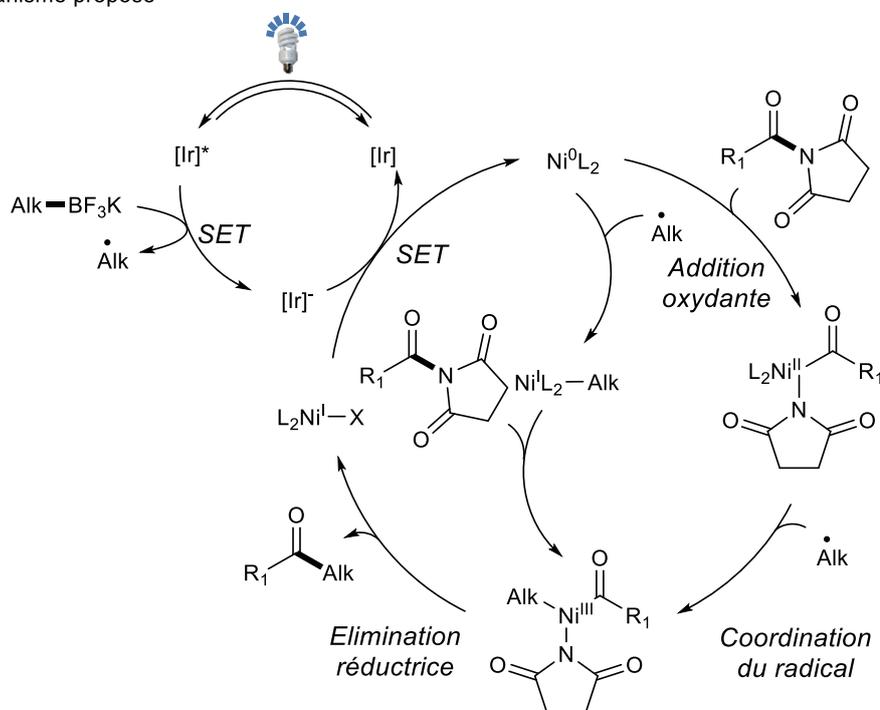


Figure 55 : Réactions de couplage d'amides et de trifluoroborates d'alkyle par catalyse nickel/photorédox

Le développement de cette méthode de couplage permet donc de réaliser l'acylation de centre Csp³ par les amides activés. La génération de radicaux alkyles se fait dans des conditions douces. La tolérance fonctionnelle est haute. Cependant le couplage systématique de radicaux alkyles primaires reste à améliorer. De plus l'utilisation de trifluoroborates d'alkyle reste une limitation. En effet, la disponibilité de ce réactif organométallique est faible et sa formation préalable à la réaction peut être nécessaire.

Au commencement de ces travaux de thèse, aucune méthode d'acylation de centre Csp³, couplant les amides à des partenaires électrophiles, par catalyse au nickel, n'avaient été reportée.¹⁶⁵

On peut toutefois noter que le groupe de Pan a publié en 2017 un premier exemple de couplage électrophile, utilisant une espèce réductrice, entre des *N*-acyl-glutarimides et des iodures d'aryle.¹⁶⁶ Le couplage est rendu possible par l'emploi d'un catalyseur de Ni^{II} stable, associé à un ligand azoté tridentate, ainsi que par l'ajout de fluorure de potassium comme additif et de deux équivalents de zinc comme réducteur. La réaction est réalisée dans le DMF à 80°C pendant 12 h et permet d'accéder à des cétones diaromatiques (Figure 56).

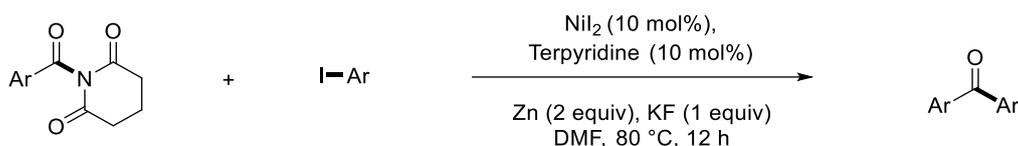


Figure 56 : Réactions de couplage entre les amides et des électrophiles, catalysées par le nickel

Par ailleurs, bien que les méthodes d'acylation de centres Csp³ catalysées par le nickel en électrosynthèse aient été explorées¹⁶⁷, aucun couplage d'amide n'a été reporté.

IV. Conclusion

Les amides ont émergé comme de nouveaux électrophiles d'intérêt. Leur stabilité les rend particulièrement intéressants pour la fonctionnalisation sélective en fin de synthèse multi-étapes. Leur couplage à des réactifs organométalliques est une voie de choix pour l'acylation de centres Csp³. Ils ont permis de répondre au problème de sur-addition nucléophile rencontré par la communauté lors de la synthèse de cétones (Weinreb). Cependant, le recours à des réactifs organométalliques hautement réactifs contraint à manipuler dans des conditions inertes. De plus, la portée des réactions est réduite par la faible tolérance fonctionnelle que ces réactifs, fortement nucléophiles, imposent. Le recours à la catalyse par les métaux de transition a permis de coupler les amides avec des partenaires moins réactifs, augmentant ainsi la tolérance fonctionnelle. L'utilisation du nickel a permis de réaliser l'acylation de centre Csp³ systématiquement, dû à sa lente β-H élimination. Un intérêt synthétique serait de remplacer l'utilisation de partenaires organométalliques par des partenaires de couplages aliphatiques plus abondants, tels que les électrophiles ou par activation directe de liaison C-H. Cependant, les couplages entre électrophiles nécessitent généralement des conditions réductrices. Les nouvelles méthodes de

¹⁶⁵ T. Moragas, A. Correa, R. Martin, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 8242.

¹⁶⁶ S. Ni, W. Zhang, H. Mei, J. H. Orcid, Yi Pan, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2536.

¹⁶⁷ M. Troupel, M. Oçafraïn, E. Dolhem, J.-C. Folest, R. Barhdadi, *Can. J. Chem. Eng.* **1998**, *76*, 1013.

catalyse au nickel, telles que la métallophotorédox ou l'électrosynthèse, permettent de générer des espèces radicalaires réactives, par transfert mono-électroniques, dans des conditions douces.

En connaissance de l'état de l'art, il nous a donc semblé d'intérêt d'étudier la compatibilité des amides lors des couplages électrophiles catalysés par le nickel. Pour éviter le recours aux conditions réductrices généralement appliquées, nous avons choisi d'étudier ces couplages par voie photo- ou électrochimique.

Chapitre 2 : Couplage croisé d'amides et d'halogénures d'alkyle par catalyse métallophotorédox

I. Introduction

Comme nous l'avons vu dans le chapitre précédent, les méthodes de couplage d'amides et de partenaires électrophiles étaient quasiment inexistantes lorsque nous avons entrepris ce projet de recherche, et ne s'appliquaient qu'à l'acylation de centres C_{sp^2} . Nous nous sommes donc proposés de développer de nouvelles réactions d'acylation de motifs aliphatiques basées sur le couplage d'amides à des bromures d'alkyle par catalyse duale nickel/photorédox. Les bromures d'alkyle ont été choisis parce qu'ils présentent une plus haute stabilité par rapport aux dérivés iodés, notamment vis-à-vis de la réaction d'hydrogénolyse. Ils sont aussi plus aisément activables que les chlorures d'alkyles, tout en étant largement disponibles.

1. Design mécanistique

Le couplage envisagé entre les amides et les bromures d'alkyle par catalyse métallophotorédox au nickel repose sur la capacité de ce dernier à réaliser l'addition oxydante des amides activés, puis la capture de radicaux alkyles (Figure 57). L'exemple reporté par le groupe de Molander (Chapitre 1, pages 64-65) semble démontrer la capacité du nickel à réaliser ces deux processus.

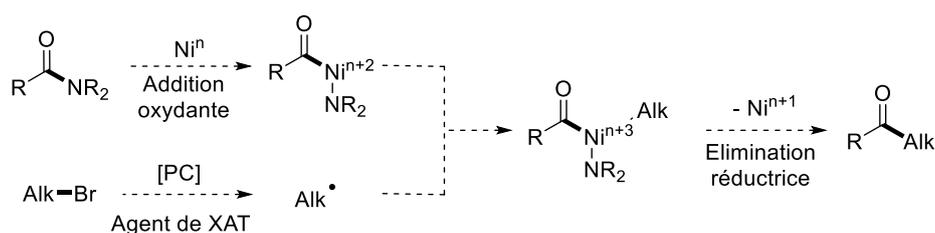


Figure 57 : Approche mécanistique pour le couplage d'amides et de bromures d'alkyle par catalyse duale Ni/photorédox

Par ailleurs, la génération de radicaux alkyles à partir de bromures d'alkyle, en photochimie, peut se faire par trois méthodes principales¹⁶⁸ (Figure 58) : par photolyse directe de la liaison carbone-halogène, par un processus de réduction mono-électronique, ou par un processus de transfert d'atome d'halogène (XAT).

¹⁶⁸ F. Julia, T. Constantin, D. Leonori, *Chem. Rev.* **2022**, *122*, 2292.

capable d'abstraire des atomes d'halogènes (Figure 59). Ces réactions sont très chimiosélectives et ont été largement explorées.¹⁷¹

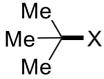
Energies de liaison d'halogénures d'alkyles			Energies de liaison d'halogénures d'étain ou de silicium		
Me-X	X = I;	57.1	SnMe ₃ -X	X = I;	76.5
	X = Br;	70.3		X = Br;	91.3
	X = Cl;	83.7		X = Cl;	101.6
Et-X	X = I;	55.8	SiMe ₃ -X	X = I;	82.1
	X = Br;	70.0		X = Br;	101.4
	X = Cl;	84.2		X = Cl;	117.0
	X = I;	56.1			
	X = Br;	71.5			
	X = Cl;	84.6			
	X = I;	54.3			
	X = Br;	70.0			
	X = Cl;	84.1			

Figure 59 : Energies de liaison des réactifs et des produits de réactions de XAT en kcal/mol

Historiquement, les dérivés de l'étain, dont les très connus Bu₃SnH et (Bu₃Sn)₂, ont été les plus utilisés pour réaliser des processus de XAT.¹⁷² Cependant, leur utilisation se confronte à de nombreuses limitations. La toxicité de ces réactifs, ainsi que celle des produits générés, est très élevée. Leur application est généralement limitée aux iodures et aux bromures d'alkyles. La formation de l'espèce radicalaire correspondante se fait généralement sous lumière UV. Les silanes sont une bonne alternative aux réactifs à base d'étain. Ils sont généralement peu toxiques, et la génération de l'espèce radicalaire peut être induite par la lumière visible. Enfin, ces derniers permettent l'abstraction d'un atome de chlore. Les silanes utilisés sont cependant spécifiques. Le tris(triméthylsilyl)silane est le plus répandu. Sa structure permet une grande stabilisation du radical par délocalisation et par protection stérique, induite par les groupements TMS adjacents.¹⁷³ Il présente aussi une cinétique d'abstraction d'halogène favorable.¹⁷⁴ Son efficacité a été notamment illustrée dans le cadre de réactions de couplage par catalyse photorédox (Figure 60).¹⁷⁵

¹⁷¹ F. Julia, T. Constantin, D. Leonori, *Chem. Rev.* **2022**, *122*, 2292.

¹⁷² S. Crespi, M. Fagnoni, *Chem. Rev.* **2020**, *120*, 9790.

¹⁷³ B. Tumanskii, M. Miriam Karni, Y. Apeloig, dans *Organosilicon Compounds: From Theory to Synthesis to Applications*; V. Lee, Academic Press: Cambridge, **2017**, *1*, 231.

¹⁷⁴ C. Chatgililoglu, C. Ferreri, Y. Landais, V. Timokhin, *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 6516.

¹⁷⁵ J.-S. Li, J. Wu, *ChemPhotoChem* **2018**, *2*, 839.

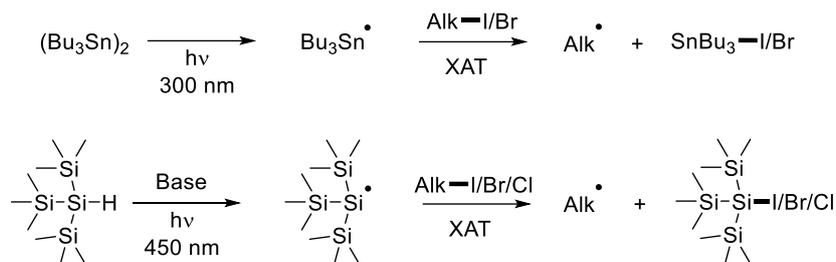


Figure 60 : Réaction générale des réactifs dérivés de l'étain et du silicium lors de processus XAT

Dans ce contexte, deux mécanismes de génération des radicaux silyles ont été proposés : soit par oxydation du silane par un photocatalyseur suivie d'une déprotonation à l'aide d'une base, soit par abstraction de l'atome d'hydrogène du silane par un radical brome.

La première possibilité mécanistique a été récemment proposée par les groupes de Gouverneur¹⁷⁶ et de Yao¹⁷⁷. Un processus d'oxydation mono-électronique de $(\text{TMS})_3\text{SiH}$ ($E^{\text{ox}}((\text{TMS})_3\text{SiH}/(\text{TMS})_3\text{SiH}^+) = +0.73 \text{ V vs SCE}$) par un photocatalyseur excité ($E_{1/2}^{\text{red}}[*\text{Ir}^{\text{III}}/\text{Ir}^{\text{II}}] = +1.21 \text{ V vs SCE}$, $E_{1/2}^{\text{red}}[*\text{EY}/\text{EY}] = +0.83 \text{ V vs SCE}$), pour former un radical cation silyle (Figure 61) est proposé. La déprotonation de ce dernier par une base permet la formation du radical silyle.

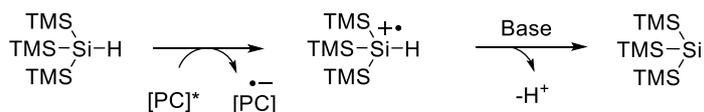


Figure 61 : Mécanisme possible pour la formation de radicaux silyles à partir d'un silane

L'autre possibilité mécanistique a été proposée par le groupe de MacMillan. Ce groupe est le premier à avoir mis en jeu des bromures d'alkyles dans des procédés de couplage par catalyse métallophotorédox (avec des bromures d'aryle comme partenaires) en utilisant un silane comme agent de XAT (Figure 62, 1).¹⁷⁸ Dans ce rapport, les auteurs argumentent le fait que, contrairement aux acides carboxyliques¹⁷⁹, les bromures d'alkyle ne sont pas capables de réaliser un processus de SET direct avec le photocatalyseur ($E_{1/2}^{\text{red}}[\text{Ir}^{\text{III}}/\text{Ir}^{\text{II}}] = -1.37 \text{ V vs SCE}$ dans l'acétonitrile, réduction du THP-Br au-delà de $-2.8 \text{ V vs Ag}/\text{Ag}^+$ dans le DMF). Afin de générer le radical alkyle correspondant, il est nécessaire d'utiliser une source de radical silyle afin de réaliser l'abstraction de l'atome de brome (Figure 62, 2). La formation d'un bromure de silyle, thermodynamiquement très stable, représente la force motrice de ce processus. Dans leur discussion mécanistique, le groupe de MacMillan propose la génération de radicaux bromes aptes à abstraire l'hydrogène du silane pour former le radical silyle, capable ensuite de réaliser le processus

¹⁷⁶ S. M. Hell, C. F. Meyer, G. Laudadio, A. Misale, M. C. Willis, T. Noël, A. A. Trabanco, V. Gouverneur, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 720.

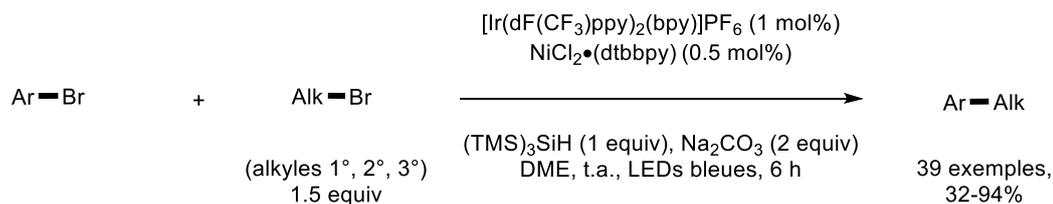
¹⁷⁷ J. Zhu, W.-C. Cui, S. Wang, Z.-J. Yao, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3174.

¹⁷⁸ P. Zhang, C. Le, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 8084.

¹⁷⁹ Z. Zuo, D. T. Ahneman, L. Chu, J. A. Terrett, D. W. C. MacMillan, *Science* **2014**, *345*, 437.

de XAT. La formation de radicaux bromés résulte de l'oxydation d'ions bromures (issus des substrats) par SET directe avec le photocatalyseur ($E_{1/2}^{\text{red}} = +0.80 \text{ V vs SCE}$, dans le DME).

1. Schéma général de la réaction



2. Mécanisme proposé

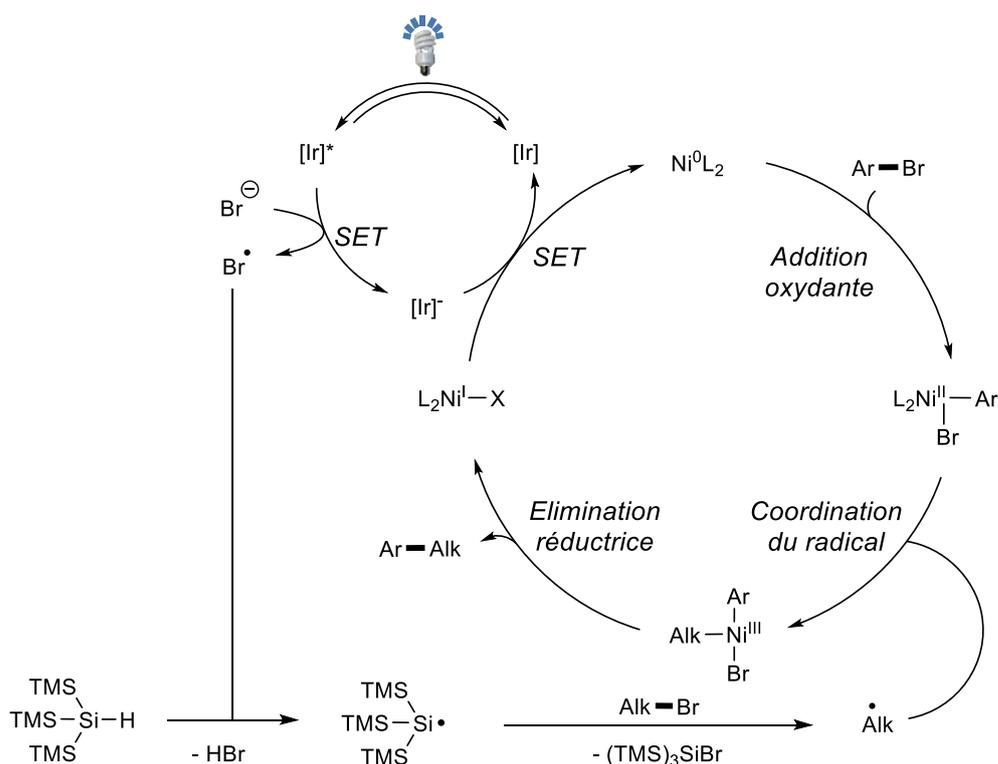


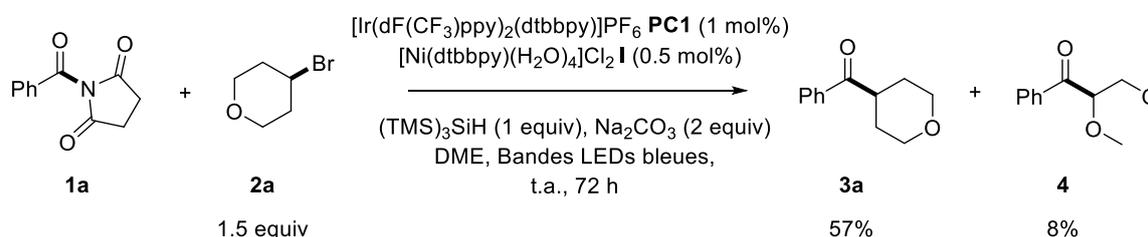
Figure 62 : Couplage de bromures d'alkyle avec des bromures d'aryle par catalyse Ni/photorédox via l'utilisation de radicaux silyles

Ainsi, afin de réaliser le couplage d'amides avec des bromures d'alkyle par catalyse photorédox, l'emploi d'un silane comme agent de XAT semble judicieux pour la génération de radicaux alkyles.

II. Etude préliminaire et optimisation

1. Etude préliminaire

Des conditions de réaction similaires à celles décrites par le groupe de MacMillan ont tout d'abord été appliquées au couplage d'amides de type *N*-acylsuccinimide, ces dernières s'étant déjà montrées réactives lors de couplages par catalyse duale Ni/photoredox (Chapitre 1, pages 64-65). Ainsi, la réactivité du *N*-benzoylsuccinimide **1a** vis-à-vis du 4-bromotetrahydropyrane **2a** (1.5 équiv) a été évaluée en présence du tris(triméthylsilyl)silane (1 équiv), en utilisant [Ir(dF(CF₃)ppy)₂(dtbbpy)]PF₆ **PC1** comme photocatalyseur (1 mol %) et [Ni(dtbbpy)(H₂O)₄]Cl₂ **I** comme catalyseur (0.5 mol%). Le premier essai a été réalisé dans le DME avec 2 équivalents de carbonate de sodium comme base, à température ambiante et sous l'irradiation lumineuse d'une bande de LED bleues (10 W, 450-470 nm). Dans ces conditions le composé désiré **3a** a pu être obtenu avec un rendement estimé (RMN ¹H) en produit désiré de 57% (Figure 63). La présence d'un produit secondaire **4** a également été observée, dont la structure a été attribuée au produit de couplage entre l'amide et le DME, utilisé comme solvant. Ce type de réaction, mettant probablement en jeu un processus HAT via la formation de radicaux halogénés, a déjà été reportée par le groupe de Molander¹⁸⁰ (cf Chapitre 3).



Rendement par RMN ¹H, utilisant le CH₂Br₂ comme standard interne

Figure 63 : Premier essai de couplage et produit secondaire

Des tests de contrôle ont été entrepris et confirment que tous les éléments de la réaction sont nécessaires. Bien que l'utilisation du *N*-benzoylsuccinimide **1a** permette théoriquement la libération de succinimidate dans le milieu réactionnel, la base s'avère tout de même indispensable.

Une optimisation de la réaction a ensuite été entreprise par une variation des divers réactifs et paramètres réactionnels.

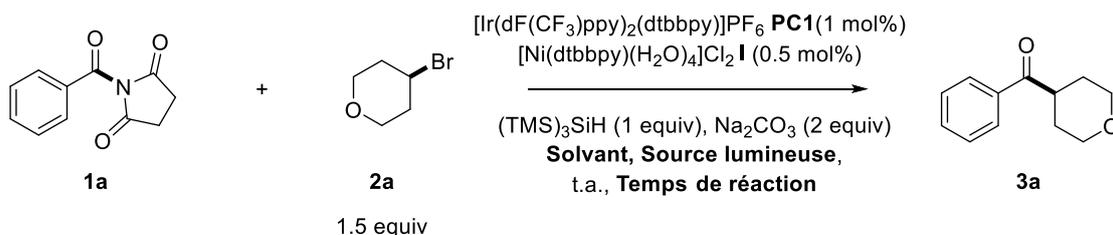
¹⁸⁰ Heitz, D., Tellis, J. and Molander, G., *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 12715.

2. Variations du solvant, de la source lumineuse et du temps de réaction

Divers autres solvants susceptibles ont tout d'abord été évalués (acétone, DME, DCM, MeCN, 2-MeTHF, dioxane), montrant que l'acétone conduit au meilleur rendement (Tableau 3, entrée 2). À noter que l'emploi d'un seul équivalent de base s'est avéré bénéfique dans ce cas (Tableau 3, entrée 3), de même que l'utilisation d'une source de lumière plus puissante (2 lampes Kessil® de 40 W, 455 nm, placées face à face), permettant ainsi de réduire le temps de réaction à 24 h et d'augmenter le rendement à 61% (Tableau 3, entrées 4). Par ailleurs, le temps de réaction peut être diminué davantage (16 h) grâce à l'utilisation d'une charge catalytique de nickel **I** plus importante (3 mol%) (Tableau 3, entrée 5).

Plus tard, la réaction a également été testée en utilisant un système d'irradiation lumineuse standardisé de type PhotoBox (EvoluChem®) équipé d'une lampe Kessil® (30 W, 450 nm), permettant d'obtenir les mêmes résultats qu'un montage utilisant deux lampes de 40 W (Tableau 3, entrée 6).

Tableau 3 : Optimisation du solvant et de la source lumineuse



Entrée	Solvant	Source lumineuse	Temps de réaction (h)	Rendement (%)
1	DME	Bandes LED	72	57 ^a
2	Acétone	Bandes LED	72	40
3	Acétone	Bandes LED	72	50 ^b
4	Acétone	Deux Lampes Kessil®	24	61
5	Acétone	Deux Lampes Kessil®	16	70 ^c
6	Acétone	Photobox	24	72 ^{b, c}
7	AcOEt	Photobox	48	65 ^{b, c}
8	AcOEt	Deux Lampes Kessil®	16	57 ^{b, c}

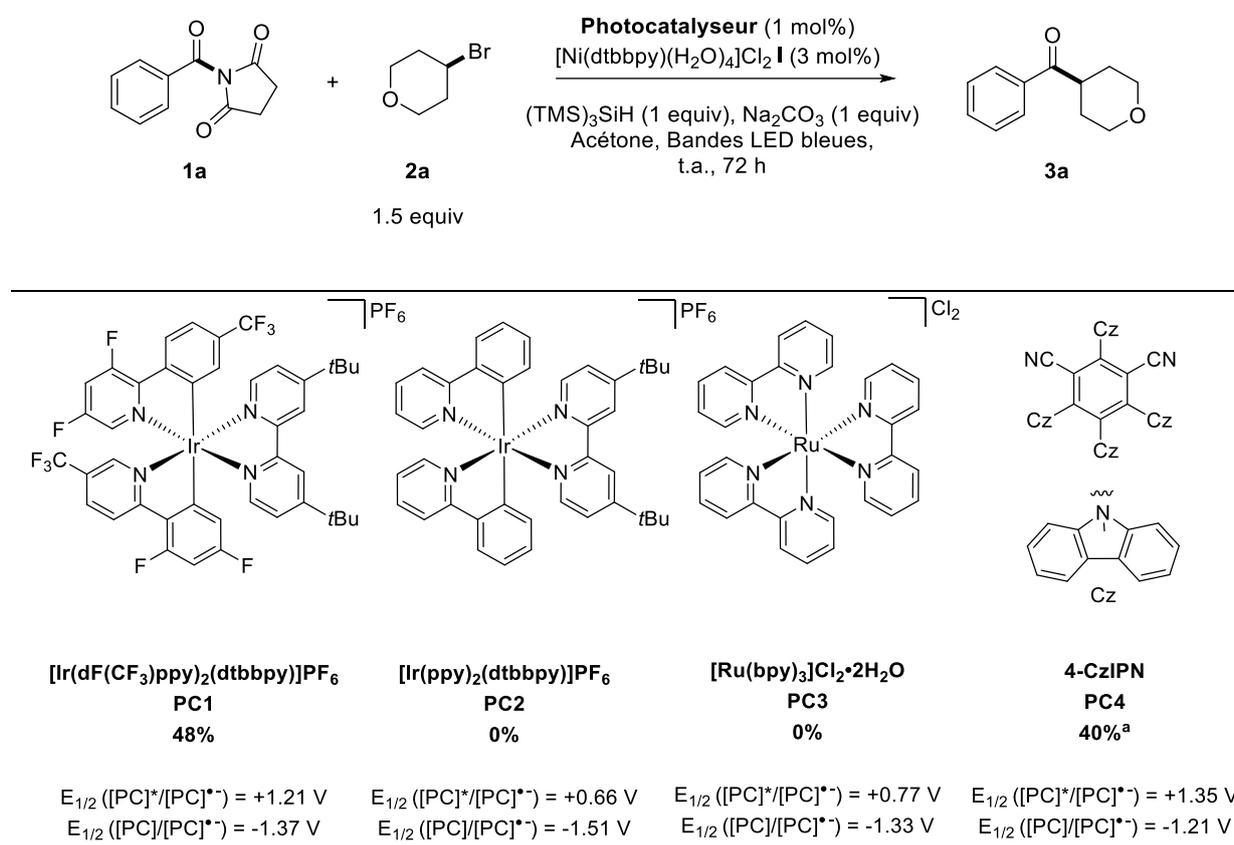
Rendement par RMN ¹H, utilisant le CH₂Br₂ comme standard interne. Bandes de LED bleues, 10 W, 450-470 nm ; Deux lampes Kessil®, 2 x 40 W, 455 nm ; Photobox, une lampe Kessil®, 30 W, 450 nm. ^a Présence du produit de couplage du solvant. ^b 1 équivalent de base. ^c 3 mol% de catalyseur de nickel.

Finalement, l'acétate d'éthyle, bien que donnant des temps de réaction plus longs, s'est avéré être un bon solvant pour cette réaction (Tableau 3, entrée 7-8) ; il sera utilisé comme alternative pour la synthèse de certaines molécules lors de l'exemplification de la réaction.

3. Variation du photocatalyseur

D'autres photocatalyseurs ont été évalués. Le 4-CzIPN **PC4** a présenté une activité proche de celle du complexe $[\text{Ir}(\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy})_2(\text{dtbbpy})]\text{PF}_6$ **PC1**, mais c'est ce dernier qui, ayant donné le rendement le plus élevé, a été retenu pour la suite des optimisations. Les photocatalyseurs $[\text{Ir}(\text{ppy})_2(\text{dtbbpy})]\text{PF}_6$ **PC2** et $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]\text{Cl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ **PC3**, ayant de forts potentiels de réduction mais de bas potentiels d'oxydation, n'ont pas permis la formation de produit. Cela met en avant l'importance primordiale du pouvoir oxydant du photocatalyseur afin de générer des radicaux alkyles et réaliser la transformation (Tableau 4).

Tableau 4 : Variation du photocatalyseur



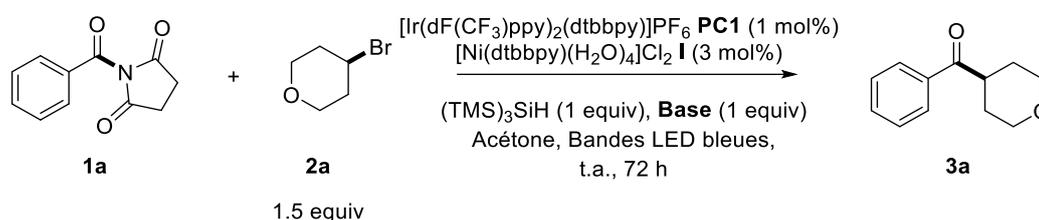
Rendement par RMN ^1H , utilisant le CH_2Br_2 comme standard interne. Bandes de LED bleues, 10 W, 450-470 nm.

^a Deux lampes Kessil®, 2 x 40 W, 450 nm.

4. Variation de la base

Parallèlement à ces expériences, l'effet de diverses autres bases organiques et inorganiques a été étudié, mais ces dernières n'ont pas conduit à de meilleurs résultats que ceux obtenus avec le carbonate de sodium (Tableau 5, entrées 2-6). À noter l'effet drastique du changement de contre-ion apporté par l'utilisation de carbonate de potassium (Tableau 5, entrées 1-2) ; de tels effets ont été précédemment observés par le groupe de Molander¹⁸¹. Au cours de cette étude, les stœchiométries des différents réactifs ont été altérées, mais n'ont pas entraîné d'augmentation du rendement.

Tableau 5 : Variation de base et ajout d'additifs



Entrée	Base	Rendement (%)
1	Na ₂ CO ₃	48
2	K ₂ CO ₃	0 ^a
3	K ₃ PO ₄	17 ^a
4	CsF	0 ^a
5	Acétate de sodium	0 ^a
6	Na ₂ WO ₄ •H ₂ O	0

Rendement par RMN ¹H, utilisant le CH₂Br₂ comme standard interne. Bandes de LED bleues, 10 W, 450-470 nm ; Deux lampes Kessil®, 2 x 40 W, 455 nm ; Photobox, une lampe Kessil®, 30 W, 450 nm. ^a 2 équivalents de base.

5. Variation de la nature de l'amide

Afin de compléter cette étude d'optimisation, nous avons tenu à comparer la réactivité de différents amides activés électroniquement ou par distorsion, et d'amides non-activés dans les conditions optimales de couplage (incluant celles de type imides : *N*-acyl-succinimide **1a**, *N*-acyl-glutarimide **1b** et *N*-acyl-saccharine **1c**, ou les simples amides de type *N*-H, Bn **1d**, *N*-H, (2,4-diF-Ph) **1e**, *N*-H, Ph **1f**, *N*-Me, Ph **1g**, *N*-Boc, Me **1h**, NH₂ **1i** et *N*-H, Me **1j**). Cette étude a confirmé la plus grande réactivité des amides activés de type *N*-acylsuccinimide et glutarimide, déjà observée précédemment par le groupe de

¹⁸¹ J. Amani, R. Alam, S. Badir, G. A. Molander, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2426.

Molander¹⁸² (Figure 64). Il reste cependant difficile de rationaliser la réactivité de ces amides en rapport à leur structure. Par exemple, les amides ayant les angles de torsion les plus élevés (tel que le *N*-phenyl-glutarimide **1b**) ne donnent pas les meilleurs rendements.

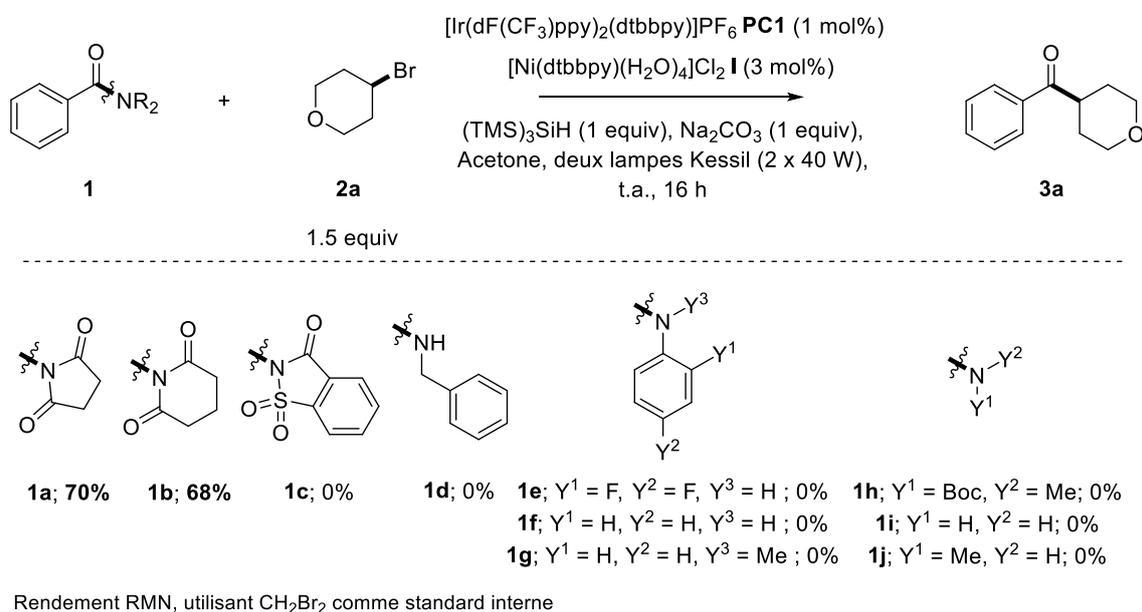


Figure 64 : Réactivité d'autres types d'amides dans les conditions standard de réaction

Pour terminer cette étude, nous avons envisagé la réalisation de notre réaction modèle à plus grande échelle afin d'évaluer son potentiel sur le plan synthétique. Réalisée sur une échelle de 1 mmol, celle-ci a fourni la cétone désirée **3a** sans perte conséquente de rendement (49%).

III. Exemplification de la réaction

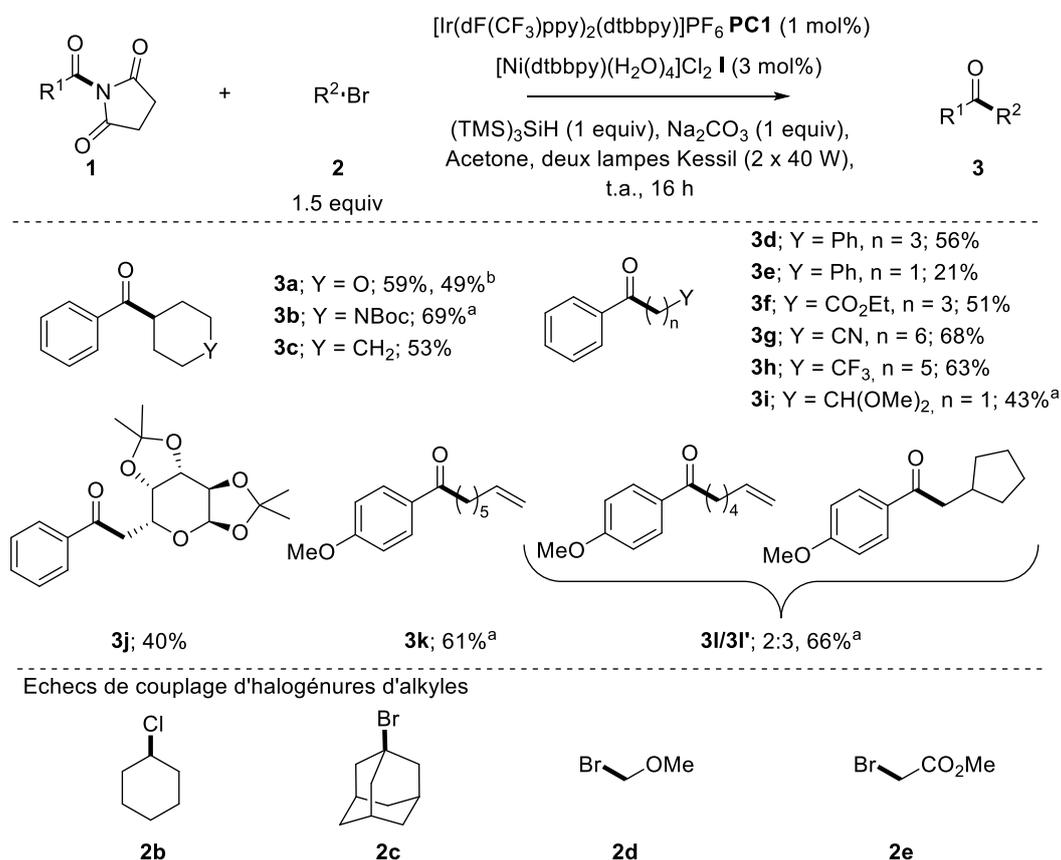
Au cours de l'étude d'optimisation de notre réaction de couplage nous avons souligné l'efficacité de deux solvants (acétone et acétate d'éthyle), ainsi que la possibilité d'utiliser deux types de montages pour ce qui concerne l'irradiation lumineuse (système PhotoBox ou simples lampes). C'est dans ce cadre-là que nous avons entrepris l'étude du champ d'application de la réaction, en explorant la réactivité de divers bromures d'alkyle **2** et *N*-acylsuccinimides **1**. Une application à la synthèse de la (*R*)-muscone a également été envisagée.

¹⁸² J. Amani, R. Alam, S. Badir, G. A. Molander, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2426.

1. Diversité des bromures d'alkyle

La variation des bromures d'alkyle a montré la possibilité de coupler des radicaux d'alkyle primaires et secondaires portant des fonctions chimiques variées (Figure 65). Ainsi, la présence d'une amine protégée (**3b**), d'un ester (**3f**), d'un nitrile (**3g**), d'un motif fluoré (**3h**) ou encore d'un acétal (**3i**) est tolérée. Un point notable est la possibilité de coupler des dérivés de sucres, tel que le D-Galactopyranose (**3j**).

Les bromures d'alkyles tertiaires se sont avérés inactifs, confirmant la difficulté d'engager ce type d'espèce dans les réactions de couplage (Chapitre 1, pages 51-53). De même des bromures primaires, tels que l'éther de bromométhyle méthylique et le bromoacetate de méthyle, n'ont pas participé à la réaction. Par ailleurs, les chlorures d'alkyle n'ont pas pu être engagés de manière efficace dans ce procédé de couplage.



^a Dans l'acétate d'éthyle, sous irradiation lumineuse dans une photobox ^b 1 mmol

Figure 65 : Exemplification du couplage par variation des halogénures d'alkyle

Un point d'intérêt de cette réaction est la possibilité d'engager des bromures d'alkyle portant une double liaison en bout de chaîne. Cette double liaison reste inerte si elle est située à plus de 5 carbones de l'atome de brome (**3k**). Cependant lorsqu'elle est à 4 carbones de distance, un processus de cyclisation

5-exo-trig de l'espèce radicalaire devient favorable, donnant un mélange de produits cyclisé et non-cyclisé (**3l/3l'**). Cette observation confirme la formation d'un radical à partir des bromures d'alkyles.

2. Diversité des *N*-acylsuccinimides

Le couplage de divers amides aryales (ou alkyles) de type *N*-acylsuccinimide a été étudié (Figure 66). Les amides aromatiques portant des substituants riches (**3m-n**), neutres (**3q, 3s**) ou appauvris (**3o-p**) en électrons ont donné de bons rendements. Le couplage supporte une gêne stérique accrue sur le noyau aromatique, avec la possibilité de coupler des amides portant un groupement méthyle en position *ortho* (**3t**). Enfin, la participation d'un amide portant un groupement ester boronique ouvre la voie à une possible post-fonctionnalisation du produit de réaction (**3r**). Par ailleurs, le couplage d'amides alkyles a permis l'accès à des cétones dialkyles dissymétriques (**3u-w**). Les cétones α,α -difluorées sont d'un grand intérêt notamment pour leur utilisation en chimie médicinale¹⁸³. La mise en jeu d'un amide de type *N*- α,α -difluoroacyl)-glutarimide dans notre réaction de couplage ouvre un nouvel accès à ce type de composé (**3x**). Nous avons déjà, au cours d'un projet antérieur du laboratoire, souligné la faible stabilité des amides α,α -difluorés dérivés du succinimide¹⁸⁴.

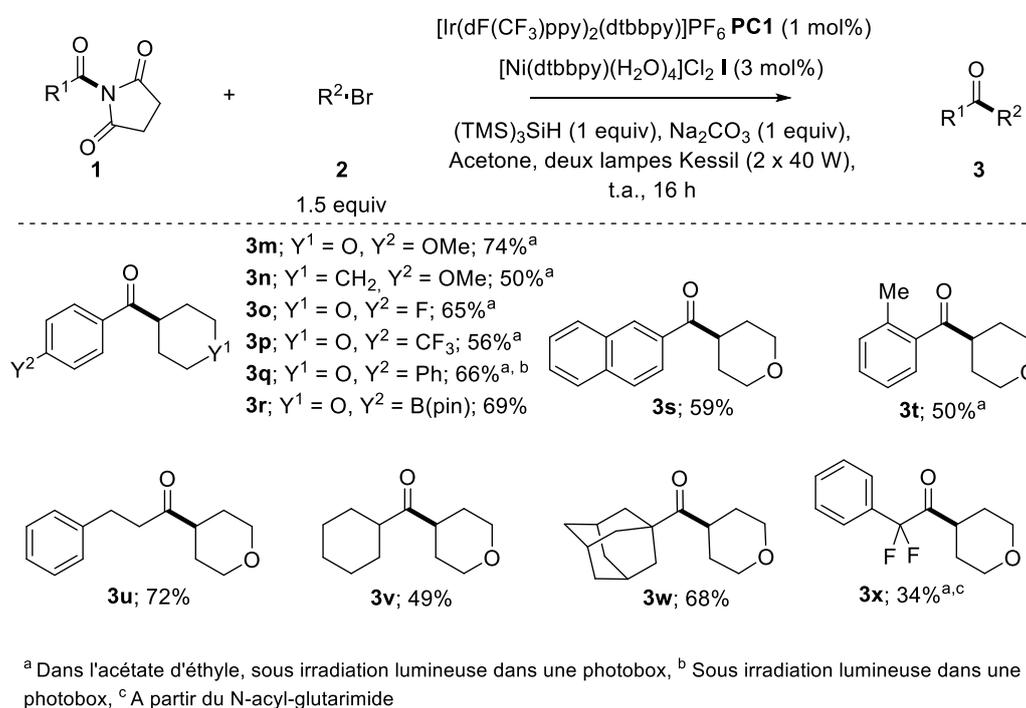


Figure 66 : Exemplification du couplage par variation des amides

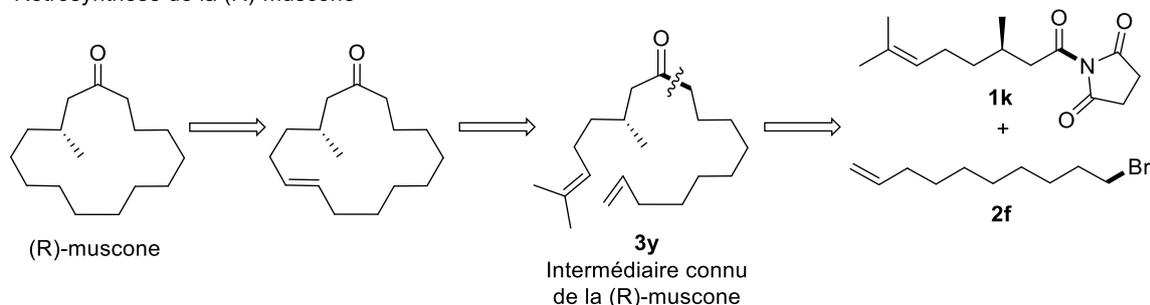
¹⁸³ G. Pattison, *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 3520.

¹⁸⁴ A. Reina, T. Krachko, K. Onida, D. Bouyssi, E. Jeanneau, N. Monteiro, A. Amgoune, *ACS Catal.* **2020**, *10*, 2189.

3. Application synthétique

La (R)-muscone est une molécule largement utilisée dans la parfumerie pour son odeur musquée. Elle a été précédemment obtenue à partir d'une cétone dialcyle dissymétrique possédant deux insaturations en bout de chaîne (**3y**) au moyen d'une réaction de métathèse suivie d'une hydrogénation (Figure 67)¹⁸⁵. Le couplage de l'amide **1k** dérivée de l'acide citronellique avec le 10-bromodéc-1-ène **2f** pourrait être un autre moyen d'accéder à cette cétone. Les essais conduits dans les conditions standard de réaction ont en effet permis de former la cétone désirée **3y** mais avec des rendements faibles ($\leq 23\%$). De plus, celle-ci est accompagnée d'un produit secondaire inséparable qui semble correspondre, d'après les analyses RMN, à un produit d'isomérisation impossible à identifier (ratio produit désiré / sous-produit 62:38).

Rétrosynthèse de la (R)-muscone



Tests de couplage catalytique

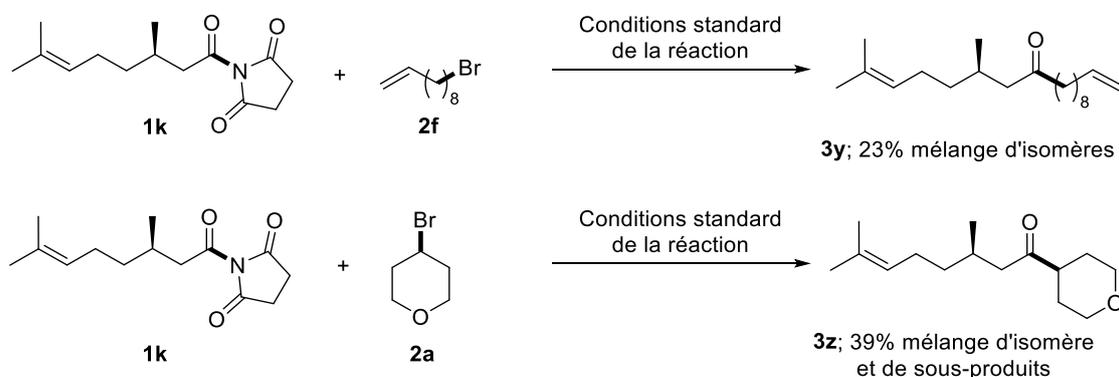


Figure 67 : Application à la synthèse formelle de la (R)-muscone

Un test de contrôle a été réalisé sur l'amide seule afin de déterminer si cette réaction secondaire pouvait être de nature photochimique.¹⁸⁶ Ainsi, lorsque l'amide a été mis en présence de notre photocatalyseur à base d'iridium sous irradiation lumineuse, aucune isomérisation n'a été observée. Il semble donc que le nickel, dans les conditions de la réaction, soit responsable de cette isomérisation. En effet, le nickel

¹⁸⁵ A) T. Misaki, R. Nagase, K. Matsumoto, Y. Tanabe, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2854. B) M. Ito, S. Kitahara, T. Ikariya, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6172.

¹⁸⁶ A) D. Cameron, S. Eisler, *J. Phys. Org. Chem.* **2018**, *31*, 3858. B) J. S. DeHovitz, T. K. Hyster, *ACS Catal.* **2022**, *12*, 8911.

est connu pour sa capacité à réaliser des réactions de « chain-walking » d'insaturations le long d'une chaîne carbonée¹⁸⁷. Un essai complémentaire de couplage de cet amide, avec cette fois le 4-bromo-tétrahydropyrane comme partenaire, a été mené, conduisant une fois encore à la formation de produits isomères **3z**. Cette étude n'a pas été poursuivie.

IV. Proposition mécanistique

Une courte étude mécanistique a été menée dans le but de proposer un mécanisme plausible pour cette réaction.

1. Mise en évidence d'un mécanisme radicalaire

Lors de l'exemplification de la réaction, le couplage du 6-bromohex-1-ène **2g** avait conduit à la formation d'un mélange de produits linéaire et cyclisé (Figure 68). Ce résultat peut être expliqué par la formation d'un radical alkyle pouvant être soit capturé directement par le nickel pour donner le produit de couplage linéaire, soit être engagé avant sa capture dans un processus de cyclisation 5-exo-trig générant ainsi un radical cyclopentylmethyl pour finalement conduire au produit cyclisé **3l'**. Le résultat de ce couplage conforte donc l'hypothèse de la formation d'un radical alkyle à partir du bromure d'alkyle. Par ailleurs, lorsque notre réaction modèle est réalisée dans les conditions standard en présence de 3 équivalents du piège à radical TEMPO, la présence de l'adduit TEMPO-THP a été détecté par GC-MS confirmant ainsi la présence de radicaux alkyles dans le milieu réactionnel.

¹⁸⁷ A) L. Guo, S. Dai, X. Sui, C. Chen, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 428. B) G. S. Kumar, A. Peshkov, A. Brzozowska, P. Nikolaienko, C. Zhu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 6513. C) H. Sommer, F. Julia-Hernandez, R. Martin, I. Marek, *ACS Cent. Sci.* **2018**, *4*, 153.

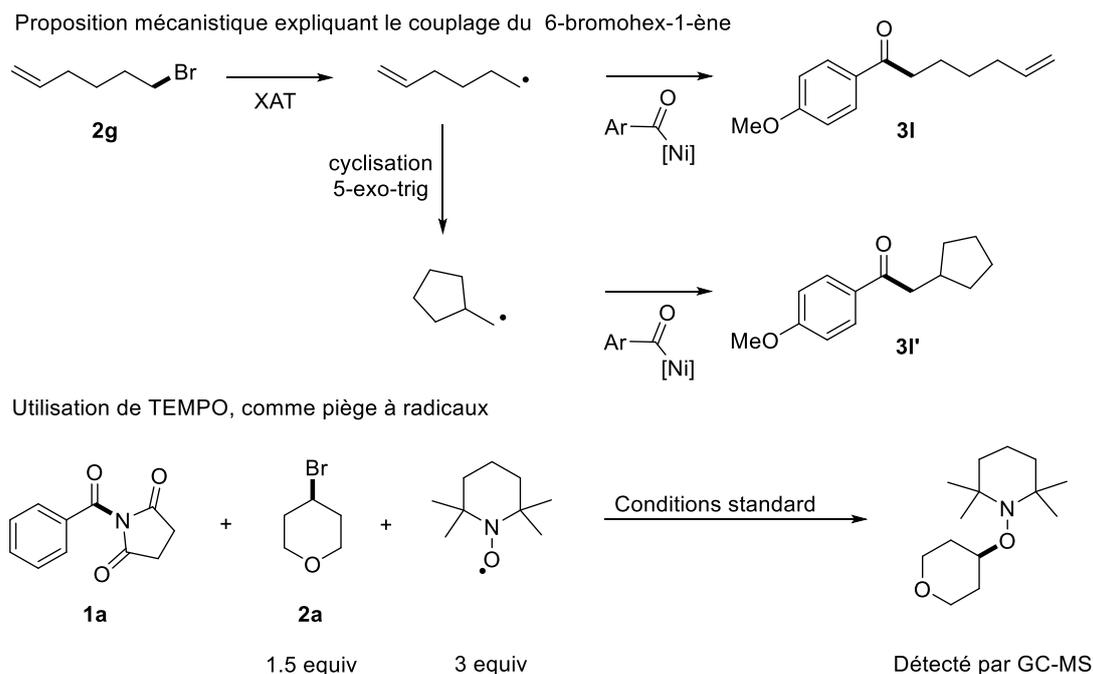


Figure 68 : Preuves en faveur d'un mécanisme radicalaire

2. Identification des sous-produits silylés

L'analyse des bruts réactionnels par RMN ^{29}Si et GC-MS a permis de détecter un composé silylé pouvant correspondre au *N*-(tris(triméthylsilyl)silyl)-succinimide **5**. Pour en attester la formation, un échantillon authentique de ce produit jamais documenté auparavant a été synthétisé par une méthode directe (Figure 69). Ses caractéristiques spectrales coïncident avec celles du sous-produit silylé. L'hypothèse la plus probable est que ce produit soit issu de la substitution nucléophile du bromure silylé, formé après le processus de XAT, par l'anion succinimidate.

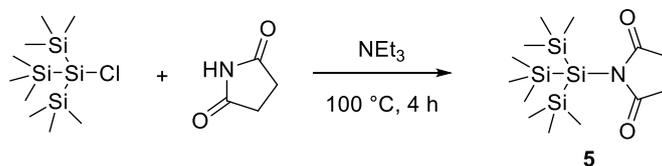


Figure 69 : Préparation d'un échantillon authentique de $(\text{TMS})_3\text{Si}$ -succinimide, sous-produit de la réaction de couplage

3. Mode de formation du radical tris(trimethylsilyl)silyl

Le mécanisme de formation des radicaux silyles décrit par le groupe de MacMillan suggère la formation de radicaux bromés directement par SET avec le photocatalyseur. Ces radicaux bromés peuvent réaliser l'abstraction de l'hydrogène du silane pour former des radicaux silyles.

L'ajout de sources de ions bromures (1 équiv) à la réaction a été réalisé. Lorsque NaBr a été ajouté le rendement (69%) reste le même. À noter l'effet important du contre-ion puisque l'ajout de LiBr ou de LiCl diminue le rendement par deux (35 et 30%, respectivement). Enfin, une tentative de remplacement de la base par du NaBr a fait chuter le rendement à 7%.

L'ensemble de ces résultats semblent indiquer que la formation du radical silyle n'implique pas la mise en jeu d'ions bromures. L'hypothèse avancée par les groupes de Gouverneur¹⁸⁸ et de Yao¹⁸⁹, proposant la formation de ce type de radical par un processus d'oxydation/déprotonation du silane semble être, dans ce cas, la plus plausible.

4. Degré d'oxydation de l'espèce catalytique active et proposition mécanistique

L'activité catalytique d'une source de Ni⁰ a été évaluée (Figure 70). Dans les conditions standard de réaction, 3 mol% de Ni(COD)₂ en association avec 3 mol% de ligand dtbbpy ont donné un rendement semblable à celui obtenu avec un pré-catalyseur de Ni^{II}. Un cycle catalytique passant par la formation de Ni⁰ s'avère donc plausible. Cette même expérience reproduite en l'absence de base donne un rendement de 30%.

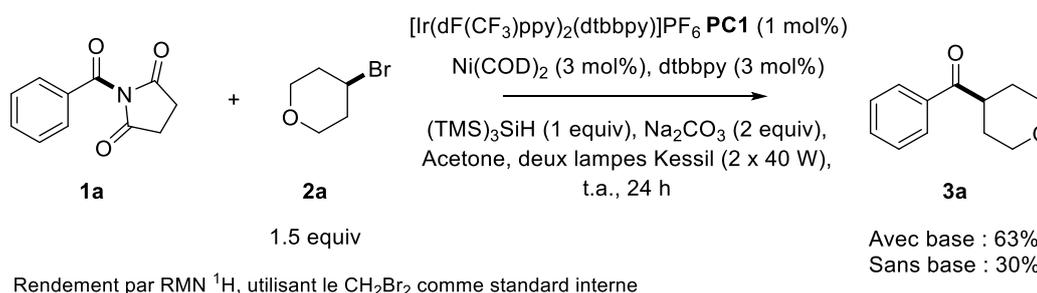


Figure 70 : Evaluation de la capacité catalytique d'une source de Ni⁰ en présence et en absence de base

¹⁸⁸ S. M. Hell, C. F. Meyer, G. Laudadio, A. Misale, M. C. Willis, T. Noël, A. A. Trabanco, V. Gouverneur, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 720.

¹⁸⁹ J. Zhu, W.-C. Cui, S. Wang, Z.-J. Yao, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3174.

À la lumière de ces expériences et tenant compte des précédents de la littérature¹⁹⁰, nous avons proposé le mécanisme suivant impliquant un complexe de Ni⁰ **A** comme espèce catalytique active, cette dernière pouvant être générée par réduction du complexe de Ni^{II} par le photocatalyseur ($E_{1/2}^{\text{red}} [\text{Ir}^{\text{III}}/\text{Ir}^{\text{II}}] = -1.37 \text{ V}$ vs SCE dans l'acétonitrile, $E [\text{Ni}^{\text{II}}/\text{Ni}^0] = -1.1 \text{ V}$ vs SCE dans le DMF¹⁹¹) :

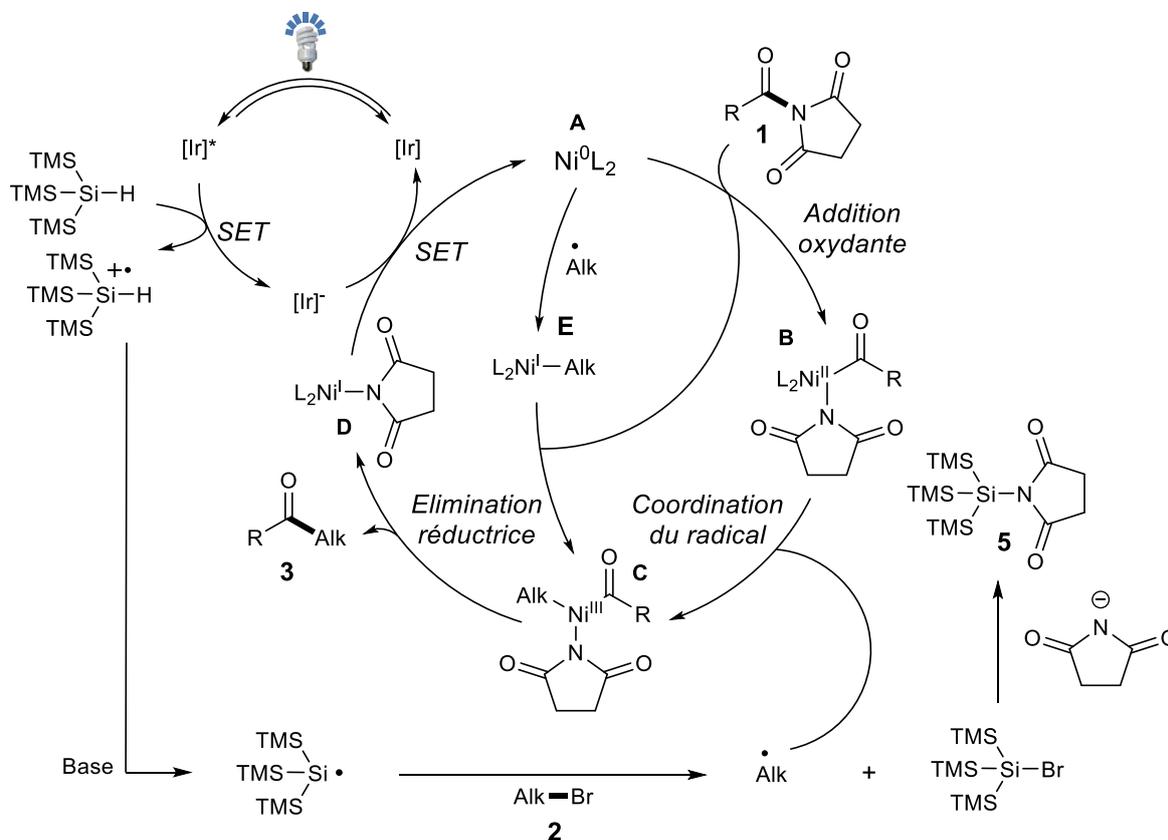


Figure 71 : Mécanisme proposé pour la formation des cétones alkyles

Sous irradiation lumineuse, le photocatalyseur accède à un état excité $[\text{Ir}]^*$. Celui-ci réalise la photooxydation du silane pour générer un radical cation silyle ainsi que la forme réduite du photocatalyseur $[\text{Ir}]$. Le radical cation silyle, avec l'aide de la base, va générer un radical silyle capable d'abstraire l'atome de brome du bromure d'alkyle **2** pour former un radical alkyle et du $(\text{TMS})_3\text{SiBr}$. De son côté le Ni⁰ **A** subi l'addition oxydante de l'amide **1** pour générer un complexe acyl-Ni^{II} succinimide **B**. Ce complexe réalise la capture du radical alkyle pour former un complexe de Ni^{III} **C** qui va subir un processus d'élimination réductrice conduisant à la formation du produit de couplage **3** et d'une espèce de Ni^I **D**. Cette dernière est réduite en Ni⁰ **A** par la forme réduite du photocatalyseur $[\text{Ir}]$, libérant ainsi du succinimide et permettant de boucler les deux cycles catalytiques. Finalement, le succinimide

¹⁹⁰ A) J. Amani, G. A. Molander, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3612. B) P. Zhang, C. Le, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 8084. C) S. M. Hell, C. F. Meyer, G. Laudadio, A. Misale, M. C. Willis, T. Noël, A. A. Trabanco, V. Gouverneur, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 720.

¹⁹¹ C. Cannes, E. Labbé, M. Durandetti, M. Devaud, J. Y. Nédélec, *J. Electroanal. Chem.* **1996**, *412*, 85.

réalise la substitution nucléophile de $(\text{TMS})_3\text{SiBr}$ pour former l'espèce $(\text{TMS})_3\text{Si}$ -succinimide **5** (Figure 71).

Un mécanisme débutant par la capture du radical alkyle par le Ni^0 **A** pour former une espèce de Ni^I **E** ne peut toutefois pas être exclu. L'addition oxydante subséquente de l'amide sur le Ni^I **E** permet de former l'espèce de Ni^{III} **C**. La suite du mécanisme restant inchangée.

V. Conclusion

Dans ce chapitre, une nouvelle méthode de synthèse de cétones alkyles a été mise au point à partir de bromures d'alkyles et d'amides en tant qu'agents d'acylation. Cette méthode met en jeu pour la première fois la participation d'un amide dans une réaction de couplage entre électrophiles par catalyse duale Ni/photoredox. Le couplage s'opère dans des conditions expérimentales douces et simples ne nécessitant pas particulièrement de précautions anhydre ou inerte ; il utilise des amides stables et faciles d'accès de type *N*-acylsuccinimide, ainsi qu'un simple sel de Ni^{II} comme source métallique.

Cette méthode s'avère complémentaire de celle proposée par le groupe de Molander qui repose sur l'utilisation d'alkyltrifluoroborates de potassium comme partenaires de couplage de ces mêmes amides. Ainsi, la réaction n'est pas limitée au couplage de radicaux alkyles primaires stabilisés, mais s'étend aux radicaux primaires et secondaires non-stabilisés. Elle reste toutefois inefficace pour le couplage des radicaux alkyles tertiaires. Une large tolérance fonctionnelle a permis l'accès à des cétones variées, avec notamment la possibilité de former des cétones dialkyles dissymétriques, de coupler des dérivés de sucres et de former des cétones α,α -difluorées. Enfin, des expériences mécanistiques ont permis de proposer un mécanisme qui fait intervenir une activation de l'amide par addition oxydante sur un complexe de Ni^0 (en adéquation avec ce qui est proposé dans la littérature pour des réactions similaires), et confirme la formation de radicaux alkyles par le biais d'un processus de type XAT mettant en jeu un radical silyle. Cette méthode possède néanmoins quelques limitations : l'utilisation d'un complexe d'iridium cher et peu abondant ; le recours à un silane coûteux et enclin à générer des sous-produits difficiles à séparer des cétones désirées.

Toutefois, l'observation lors des essais préliminaires d'un produit de couplage secondaire impliquant le DME, et probablement issu d'un processus HAT, ouvre une porte vers de nouvelles possibilités de fonctionnalisation plus directes mettant en jeu des éthers ou encore des alcanes comme partenaires de couplage. Ces nouvelles perspectives sont développées dans le chapitre suivant.

Ce travail a donné lieu à une publication : T. Kerackian, A. Reina, D. Bouyssi, N. Monteiro, A. Amgoune, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 2240.

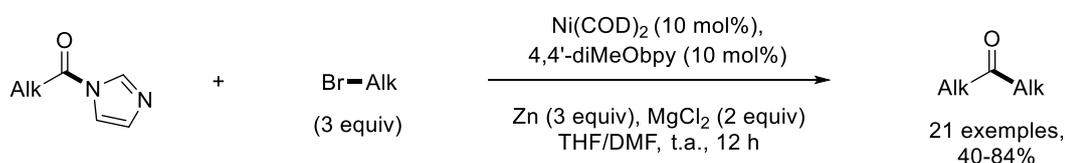
Notes additionnelles :

Des couplages réducteurs d'amides avec des partenaires électrophiles aliphatiques catalysés par le nickel ont été reportés concomitamment à la publication de nos travaux.

Une première méthode a été reportée par le groupe de Li et concerne le couplage d'amides de type *N*-acylimidazole avec des bromures d'alkyle. Les réactions sont catalysées par un système Ni(COD)₂/4,4'-diméthoxybipyridine et se déroulent en présence de zinc métallique et de chlorure de magnésium dans un mélange THF/DMF à température ambiante¹⁹². Cette méthodologie permet la formation de cétones dialkyles, et le couplage de radicaux alkyles primaires et secondaires (Figure 72, Eq. 1).

Une seconde méthode publiée par le groupe de Matsuo, repose sur le couplage indirect d'alkylamines, par le biais des sels de Katritzky, avec des *N*-acylsuccinimides¹⁹³ (Figure 72, Eq. 2). La réaction utilise un sel de Ni^{II} associé au ligand phénanthroline comme système catalytique; elle est conduite en présence de manganèse métallique et de chlorure de magnésium dans la *N*-méthyl-2-pyrrolidone à 60 °C. Le couplage de radicaux alkyles primaires et secondaires est ainsi réalisé. Cependant, seule la formation de cétones monoalkyles est possible. Cette méthode nécessite par ailleurs la préparation au préalable du sel de Katritzky à partir des alkylamines correspondantes.

1. Li, 2020



2. Matsuo, 2020

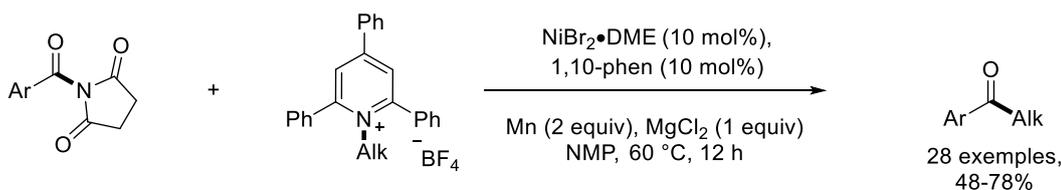


Figure 72 : Réactions de couplage entre des amides et des partenaires électrophiles, catalysées par le nickel

¹⁹² J. Zhuo, Y. Zhang, Z. Li, C. Li, *ACS Catal.* **2020**, *10*, 3895.

¹⁹³ C.-G. Yu, Y. Matsuo, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 950.

Chapitre 3 : Couplage croisé d'amides avec des partenaires aliphatiques par catalyse métallophotorédox

I. Introduction

Comme nous l'avons vu précédemment, les réactions d'acylation de liaisons Csp³-H par voie métallophotorédox ont été très peu explorées et les rares exemples décrits dans la littérature au moment où nous avons entrepris ce projet relevaient de l'utilisation de chlorures d'acyle, d'anhydrides ou de thioesters comme agents d'acylation (Chapitre 1, pages 55-56).

Notre étude portant sur le couplage d'amides avec les halogénures d'alkyle, a mis en lumière l'aptitude d'un solvant étheré tel que le DME à réagir avec les amides à travers un processus probable de type HAT. Les travaux détaillés dans ce chapitre ont visé l'étude de cette réaction secondaire, ainsi que son développement en vue de proposer une nouvelle méthode d'acylation de liaisons C-H à partir des amides. Notre hypothèse mécanistique ne diffère de la précédente que par la nature du processus de formation de l'espèce radicalaire (Figure 73).

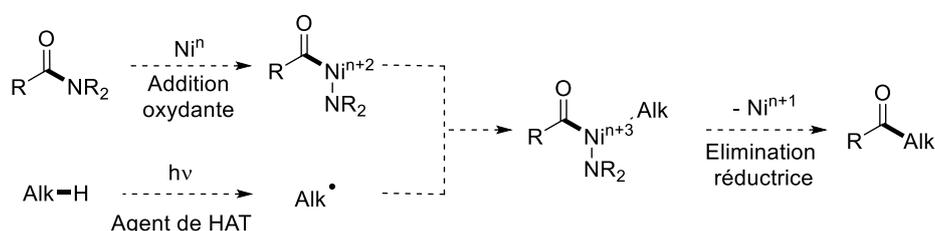


Figure 73 : Approche mécanistique pour le couplage d'amides et d'alcane par catalyse duale Ni/Photorédox

Rappelons que pour réaliser l'abstraction de l'atome d'hydrogène d'un substrat, pour la formation de radicaux alkyles, deux possibilités mécanistiques peuvent être envisagées. La première consiste à réaliser un processus de HAT au travers d'un SET direct du substrat avec un photocatalyseur. La seconde repose sur la formation d'une espèce radicalaire intermédiaire, capable d'abstraire l'atome d'hydrogène.

Ces deux processus mécanistiques sont présentés ci-dessous, dans le contexte de la catalyse métallophotorédox appliquée aux réactions d'acylation de centres Csp³.

1. Abstraction C-H par un processus d'oxydation-déprotonation

Certains composés présentant une liaison C-H activée, peuvent subir un évènement rédox mono-électronique directe avec un photocatalyseur. Ce processus est suivi d'une déprotonation permettant la formation d'un radical alkyle. Cependant, de tous les composés présentant des liaisons C-H activées, seules les amines alkyles peuvent réaliser ces transformations. En effet, les amines possèdent la particularité de pouvoir être oxydées directement par le photocatalyseur en radical cation ($E_{1/2}^{\text{red}} = +0.70\text{V vs SCE}$ pour la *N*-phenylpyrrolidine), entraînant en présence de base une déprotonation spontanée sur le carbone situé en α de l'atome l'azote, et la formation d'un radical alkyle (Figure 74, 1). Cette stratégie a été exploitée pour le groupe de Doyle afin de réaliser des réactions d'acylation par catalyse métallophotorédox¹⁹⁴ (Figure 74, 2).

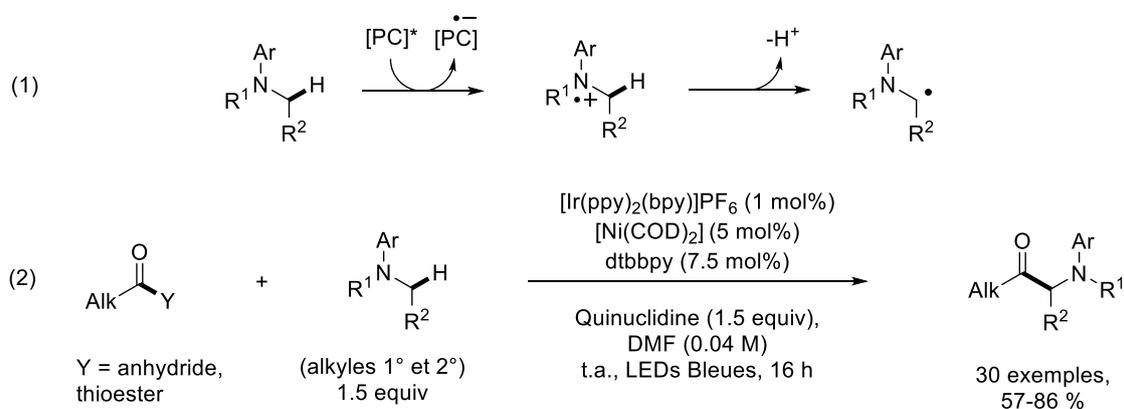


Figure 74 : Mécanisme de formation de radicaux α -aminés par voie photochimique et application aux réactions d'acylation

2. Abstraction C-H par une espèce radicalaire intermédiaire

Les méthodes utilisant une espèce radicalaire intermédiaire pour réaliser le processus de HAT ont permis de diversifier la nature des substrats couplés, comme les éthers ou les alcanes¹⁹⁵. Elles sont plus nombreuses et plus diversifiées que celles par transfert mono-électronique direct. Une grande majorité des couplages par HAT reportés dans la littérature se font à l'aide de radicaux halogènes.

¹⁹⁴ C. L. Joe, A. G. Doyle, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 4040.

¹⁹⁵ S. Bonciolini, T. Noël, L. Capaldo, *Eur. J. Org. Chem.* **2022**.

2.1. Processus de HAT via les radicaux halogènes

La génération des radicaux halogènes se fait généralement par l'oxydation de l'halogénure correspondant¹⁹⁶. Cette oxydation peut théoriquement être réalisée par SET direct entre l'halogénure et le photocatalyseur. Cependant, les hauts potentiels d'oxydation des chlorures et des bromures ($E [Cl^+ / Cl^-] = +2.03 \text{ V vs SCE}$, $E [Br^+ / Br^-] = +1.60 \text{ V vs SCE}$) rendent cette oxydation directe inatteignable pour la plupart des photocatalyseurs.

D'autres mécanismes ont été proposés pour la formation de radicaux halogènes dans les conditions de la catalyse métallophotorédox. Récemment, le groupe de Nocera a montré que des radicaux halogènes pouvaient être générés par photolyse de liaisons Ni-X ($X = Cl, Br$) à partir de complexes $Ni^{III}X_3$.¹⁹⁷ Cette observation a ensuite été mise à profit de manière indépendante par les groupes de Doyle et de Molander pour réaliser l'arylation de liaisons Csp^3-H (éthers ou alcanes) par catalyse métallophotorédox en utilisant des halogénures d'aryle (chlorures et bromures, respectivement) à la fois comme partenaires de couplage et sources d'halogènes. De manière intéressante, deux mécanismes différents sont proposés par les auteurs, notamment pour ce qui concerne le processus catalytique de formation du radical halogéné (Figure 75).

Les deux réactions débutent par une addition oxydante de l'halogénure d'aryle sur un Ni^0 **A** pour former une espèce de Ni^{II} **B** ou **E**. Le groupe de Molander¹⁹⁸ (Figure 75, 1) propose que cette dernière subisse un transfert d'énergie de la part du photocatalyseur à l'état excité, pour former un complexe de bromure de Ni^{III*} excité **C**. Une homolyse de la liaison Ni-Br produit un radical brome capable de réaliser un processus de HAT avec un éther, et de générer un radical alkyle. Ce dernier s'additionne sur le nickel pour former un complexe alkyl- Ni^{II} **D**. Après élimination réductrice, celui-ci libère le produit de couplage et recycle le Ni^0 **A**. Le groupe de Doyle¹⁹⁹ (Figure 75, 2), quant à lui, propose que le complexe d'addition oxydante **E** soit oxydé par le photocatalyseur à l'état excité en Ni^{III} **F**. Puis, sous irradiation lumineuse de cet intermédiaire une photolyse de la liaison $Ni^{III}-Cl$ se fait spontanément pour former un radical chlore. Ce dernier accomplit un processus de HAT avec un alcane, et produit un radical alkyle et un acide HX . Une base permet de neutraliser ce dernier pour éviter toutes réactions secondaires. Le radical alkyle formé s'additionne sur le complexe de Ni^{II} **H** pour former un complexe alkyl- Ni^{III} **I** qui,

¹⁹⁶ A) S. Bonciolini, T. Noël, L. Capaldo, *Eur. J. Org. Chem.* **2022**. B) S. K. Kariofillis, A. G. Doyle, *Acc. Chem. Res.* **2021**, *54*, 988.

¹⁹⁷ A) S. J. Hwang, B. L. Anderson, D. C. Powers, A. G. Maher, R. G. Hadt, D. G. Nocera, *Organometallics* **2015**, *34*, 4766. B) S. J. Hwang, D. C. Powers, A. G. Maher, B. L. Anderson, R. G. Hadt, S. L. Zheng, S. Chen, D. G. Nocera, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 6472.

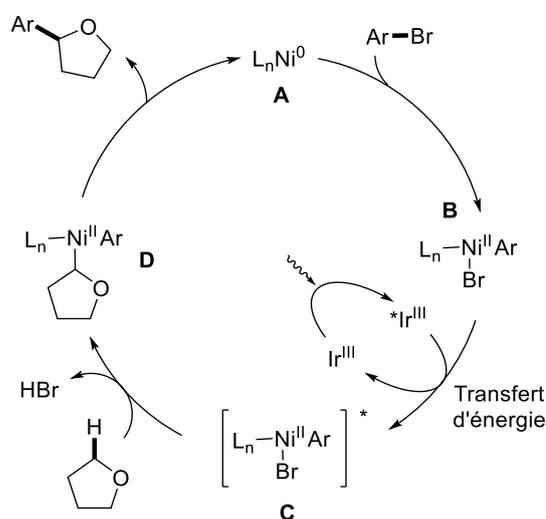
¹⁹⁸ D. R. Heitz, J. C. Tellis, G. A. Molander, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 12715.

¹⁹⁹ A) B. J. Shields, A. G. Doyle, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 12719. B) M. K. Nielsen, B. J. Shields, J. Liu, M. J. Williams, M. J. Zacuto, A. G. Doyle, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 7191.

après élimination réductrice, donne le produit de couplage et une espèce de Ni^I **J**, réduite en Ni⁰ **A** par le photocatalyseur.

Ces deux mécanismes diffèrent par l'état d'oxydation et d'excitation du nickel lors de l'homolyse de la liaison Ni-X. Dans le premier cas, le photocatalyseur module l'état d'excitation des espèces. Dans le second, il permet de moduler l'état d'oxydation du nickel. Dans une étude récente²⁰⁰ le groupe de Doyle discute la nécessité d'avoir un nickel à l'état d'oxydation +3 pour réaliser l'homolyse de la liaison Ni-X sous lumière bleue (Energie libre de dissociation de liaisons (BDFE) Ni^{II}-Cl = 77 kcal/mol ; Ni^{III}-Cl = 47 kcal/mol). La liaison Ni^{II}-Br devrait être plus facile à homolyser que la liaison Ni^{II}-Cl, et ne nécessiter qu'un simple apport d'énergie.

(1) Formation d'un radical brome par transfert d'énergie
Molander, 2016



(2) Formation d'un radical chlore par oxydation du nickel
Doyle, 2016

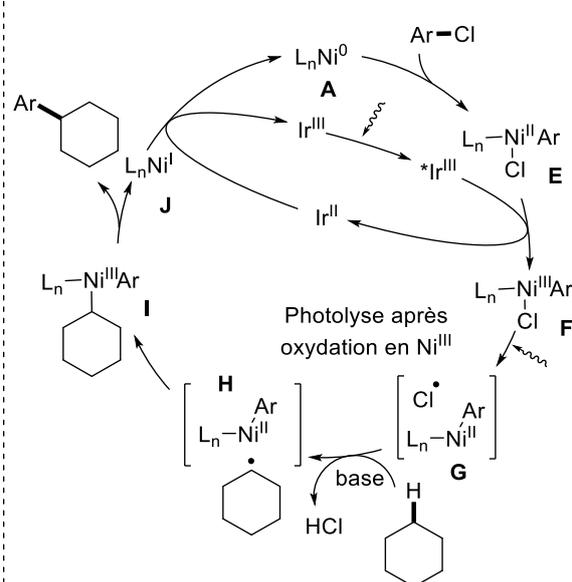


Figure 75 : Différents mécanismes de formation de radicaux halogénés

2.2. Applications aux réactions d'acylation de centre Csp³

La stratégie permettant la fonctionnalisation de liaisons Csp³-H, via la génération de radicaux alkyles à travers la photolyse de liaisons Ni-X, a été utilisée pour le développement de réactions d'acylation. Les éthers, souvent utilisés comme solvant, présentent des liaisons C-H activées en α de l'oxygène. Leur mise en jeu dans des procédés d'acylation par catalyse métallophotorédox a été reportée par le groupe de Shibasaki²⁰¹ (Figure 76). Les auteurs discutent de la nécessité d'avoir des ions chlorure (même en

²⁰⁰ S. K. Kariofillis, A. G. Doyle, *Acc. Chem. Res.* **2021**, *54*, 988.

²⁰¹ Z. Sun, N. Kumagai, M. Shibasaki, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3727.

quantité catalytique) présents dans le milieu réactionnel. En effet, lorsque le chlorure d'acide est remplacé par l'anhydride d'acide correspondant, et que la source de nickel (NiCl_2) est remplacée par $\text{Ni}(\text{OAc})_2$, le rendement devient nul. Toutefois, la réaction de l'anhydride donne le même rendement que celle du chlorure d'acide lorsqu'un équivalent de chlorure de tetrabutylammonium est ajouté ou si NiCl_2 est utilisé.

De plus, la capacité du complexe d'addition oxydante acyl- $\text{Ni}^{\text{II}}\text{Cl}$ à atteindre un état d'énergie triplet sous irradiation UV directe, permet d'obtenir le produit de couplage en l'absence de photocatalyseur, dans des conditions stœchiométriques en nickel. Des traces de produit ont été obtenues lorsque des photocatalyseurs ayant de hauts potentiels d'oxydation ont été utilisés, de même lorsque des photocatalyseurs ayant des énergies d'état triplet basses ont été testés. Ces résultats indiquent que l'état triplet est probablement atteint au travers d'un transfert d'énergie entre le complexe d'addition oxydante et le photocatalyseur excité. Le mécanisme suggéré est donc proche de celui proposé par Molander, et implique donc l'excitation du complexe de $\text{Ni}^{\text{II}}\text{Cl}$ vers un état triplet au travers d'un transfert d'énergie avec le photocatalyseur. Cela permet la génération de radicaux chlores capables de réaliser le processus de HAT avec les éthers, et donc de générer le produit final. La réaction reste cependant limitée à la mise en jeu de radicaux alkyles secondaires.

Shibasaki, 2017

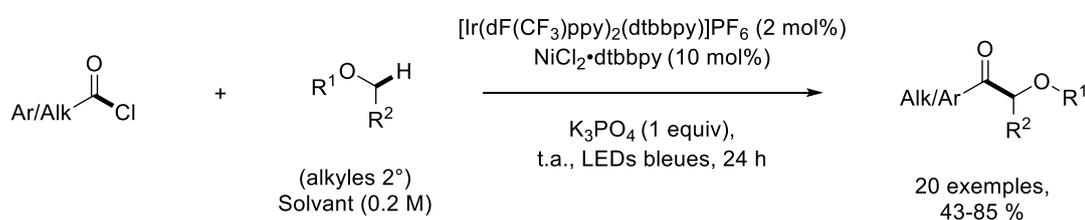


Figure 76 : Réactions d'acylation d'éthers par processus HAT impliquant un radical chlore

La fonctionnalisation de liaisons $\text{Csp}^3\text{-H}$ non-activées représente une difficulté supplémentaire par rapport à celles des amines et des éthers, notamment sur le plan de la sélectivité. Récemment, le groupe de Doyle²⁰² a décrit le couplage de simples alcanes avec des chloroformates donnant accès à des esters (Figure 77). Cette méthode offre l'accès au couplage de radicaux alkyles tertiaires. Il semble que la nature du partenaire d'acylation soit importante pour obtenir une transformation efficace. Ainsi, des exemples mettant en jeu des chlorures de carbamoyle ou d'acyle sont présentés avec des rendements plus faibles.

La réaction générale nécessite l'utilisation de Ni^0 comme catalyseur et l'emploi d'un solvant toxique, le benzène. Par ailleurs, l'utilisation de tungstate de sodium ($\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) comme additif semble importante. Les auteurs montrent cependant que son rôle est celui d'une base additionnelle permettant

²⁰² L. K. G. Ackerman, J. I. Martinez Alvarado, A. G. Doyle, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 14059.

d'accélérer la réaction. Ils attestent qu'elle ne permet pas la formation d'espèces de tungstate pouvant réaliser des processus de HAT ou jouer le rôle de photocatalyseur. Le mécanisme proposé est identique à celui présenté par le même groupe en 2016 (Figure 75), à l'exception que le chlorure d'aryle est remplacé par un chloroformate.

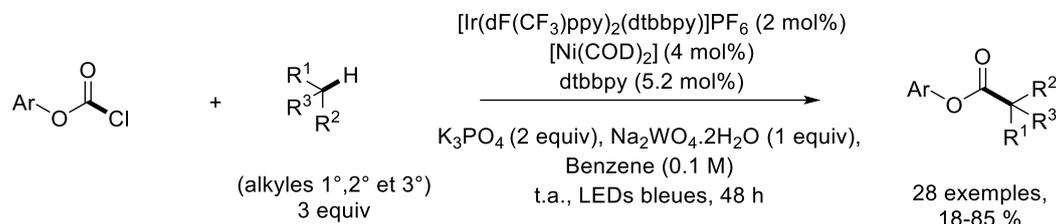


Figure 77 : Couplage des chloroformates avec des alcanes par catalyse métallophotorédox au nickel

Un des points communs de ces réactions est qu'elles mettent en jeu un réactif d'acylation chloré permettant un apport (stœchiométrique) d'atomes de chlore nécessaires au processus de HAT. Si l'on souhaite développer une méthode nouvelle basée sur l'emploi d'amides comme agents d'acylation, le recours à une source exogène d'atomes de chlore devrait s'avérer nécessaire. Dans ce cas, nous avons émis l'hypothèse selon laquelle l'ajout d'ions chlorures dans le milieu réactionnel pourrait permettre, via un échange de ligand au niveau du complexe d'addition oxydante, d'accéder à une espèce chlorure de nickel susceptible de générer des radicaux chlores par photolyse (Figure 78).

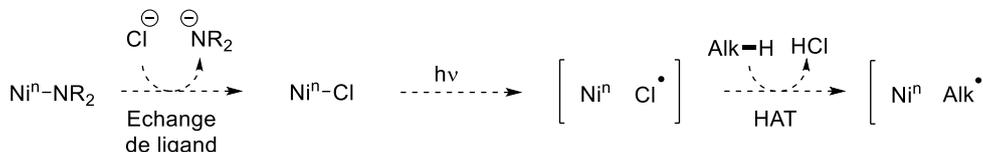


Figure 78 : Approche mécanistique pour la formation de radicaux chlores à partir d'une source exogène d'ions chlorures.

II. Etude préliminaire et optimisation

Notre étude s'est, dans un premier temps, intéressée au couplage de partenaires non-activés, les alcanes, dont l'activation était moins évidente, puis s'est portée sur le couplage de partenaires activés, les éthers.

1. Acylation de liaisons Csp³-H d'alcanes

1.1. Etude préliminaire

Un essai préliminaire de couplage a été réalisé en sélectionnant le *N*-benzoylsuccinimide **1a** et le cyclohexane **6a**, comme substrats modèles, et en nous inspirant des conditions de réaction décrites précédemment par le groupe de Doyle (Figure 77). Quelques modifications ont toutefois été apportées : un pré-complexe **I** de Ni^{II} a été utilisé, ainsi qu'une charge catalytique en iridium **PC1** de 0.5 mol%, et la présence d'un équivalent de chlorure de lithium comme source exogène d'ions chlorures. Ce premier test a été un succès, avec l'obtention d'un rendement de 50% (quantification GC-MS) en cétone désirée **7a** après 72 h de réaction (Tableau 6, entrée 1).

Des tests de contrôle ont tout d'abord confirmé la nécessité du catalyseur, du photocatalyseur, du sel de chlorure, et de l'irradiation lumineuse.

Afin de réaliser l'optimisation de la réaction efficacement, les réactions ont été réalisées sur différents montages ayant différentes sources d'irradiation (une ou deux lampes Kessil), durant différents temps d'irradiation (24 ou 72 h). Bien que la diminution du temps d'irradiation entraîne une légère baisse de rendement, elle a permis d'accélérer l'évaluation des divers paramètres réactionnels.

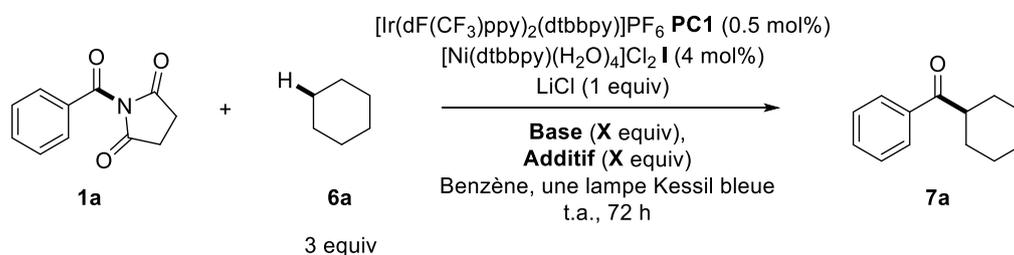
1.2. Variation des bases

Les premiers essais ont concerné la nature des bases utilisées. Ceux-ci ont confirmé l'efficacité de K₃PO₄ par rapport à une série d'autres bases inorganiques ou organiques en association avec Na₂WO₄.2H₂O (Tableau 6, entrées 2-7). La base associée K₂WO₄ donne également de bons rendements mais Na₂WO₄.2H₂O reste plus performante (Tableau 6, entrée 8). L'utilisation d'une seule de ces bases est possible mais abaisse le rendement significativement (Tableau 6, entrées 9-12). Enfin, sans base, la réaction est possible mais s'avère moins efficace (Tableau 6, entrée 13).

1.3. Variation du solvant

Par ailleurs, comme cela avait déjà été observé par Doyle, le benzène reste le seul solvant efficace dans ce type de transformation. Une série d'autres solvants (trifluorotoluène, chlorobenzène, méthoxybenzène, acétonitrile, acétone, *N,N*-diméthylformamide, acétate d'éthyle) a été évaluée mais n'a conduit à aucune réaction. À noter que l'utilisation du cyclohexane **6a** comme solvant n'a mené qu'à la formation du produit désiré à l'état de traces.

Tableau 6 : Variation de la base et des additifs



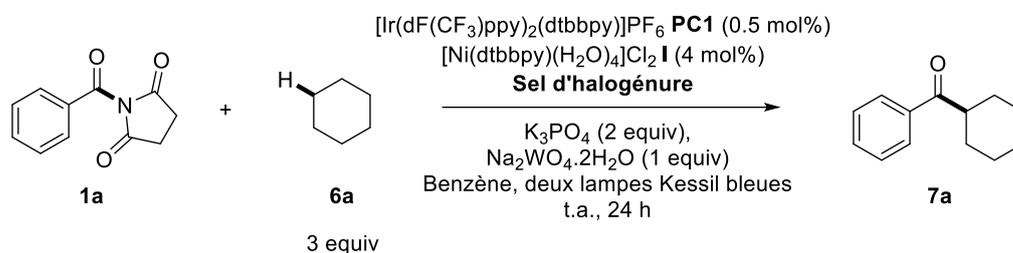
Entrée	Base	Equiv	Additif	Equiv	Rendement (%)
1	K ₃ PO ₄	2	Na ₂ WO ₄ ·2H ₂ O	1	50
2	Na ₃ PO ₄	2	Na ₂ WO ₄ ·2H ₂ O	1	<5
3	K ₂ CO ₃	2	Na ₂ WO ₄ ·2H ₂ O	1	6
4	KOAc	2	Na ₂ WO ₄ ·2H ₂ O	1	<5
5	KF	2	Na ₂ WO ₄ ·2H ₂ O	1	<5
6	Et ₃ N	2	Na ₂ WO ₄ ·2H ₂ O	1	<5
7	2,6-lutidine	2	Na ₂ WO ₄ ·2H ₂ O	1	<5
8	K ₃ PO ₄	2	K ₂ WO ₄	1	42
9	-	0	Na ₂ WO ₄ ·2H ₂ O	1	<5
10	-	0	Na ₂ WO ₄ ·2H ₂ O	3	27
11	-	0	K ₂ WO ₄	3	26
12	K ₃ PO ₄	3	-	0	40
13	-	0	-	0	18

Rendement par GC-MS, utilisant la benzophénone comme standard interne. Une lampe Kessil®, 40 W, 455 nm.

1.4. Variation du sel d'halogénure

Nous avons ensuite étudié l'influence de la nature du sel d'halogénure. L'importance du cation associé apparaît, puisqu'en dehors du chlorure de lithium, les autres sels conduisent à des rendements faibles (Tableau 7, entrées 3-6). Suivant la même tendance, il semble que seuls les ions chlorures soient capables de réaliser cette transformation puisque le bromure de lithium s'avère inefficace (Tableau 7, entrées 7).

Tableau 7 : Variation du sel d'halogénure



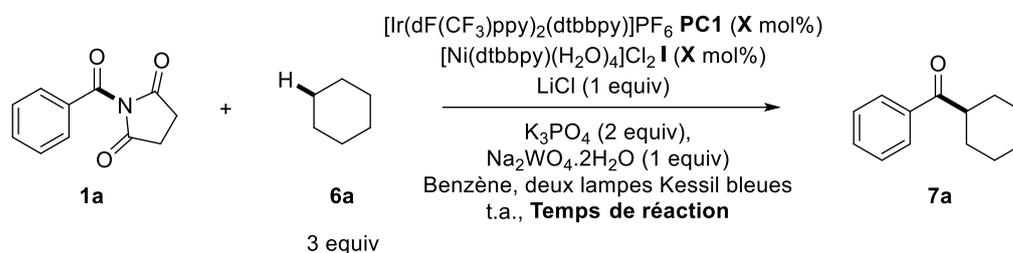
Entrée	Sel d'halogénure	Equiv	Rendement (%)
1	LiCl	1	45
2	LiCl	2	52
3	NaCl	1	22
4	KCl	1	<5
5	nBu ₄ NCl	1	<5
6	Et ₃ BnNCl	1	20
7	LiBr	1	0

Rendement par GC-MS, utilisant la benzophénone comme standard interne. Deux lampes Kessil®, 2 x 40 W, 455 nm.

1.5. Variation des charges catalytiques

L'augmentation de la charge catalytique en photocatalyseur **PC1** (Tableau 8, entrées 3-4) ou en nickel **I** (Tableau 8, entrée 5) n'a pas permis d'améliorer les rendements de manière significative. Néanmoins, l'utilisation de 5 équivalents de cyclohexane **6a** a conduit à une nette augmentation du rendement (Tableau 8, entrée 6).

Tableau 8 : Variation des charges catalytiques et du temps de réaction



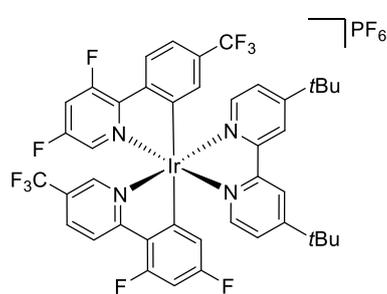
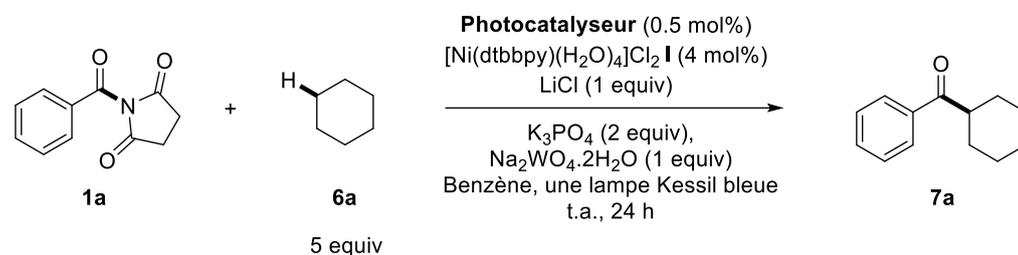
Entrée	$[\text{Ir}(\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy})_2(\text{dtbbpy})]\text{PF}_6$ PC1 (mol%)	$[\text{Ni}(\text{dtbbpy})(\text{H}_2\text{O})_4]\text{Cl}_2$ I (mol%)	Temps de réaction (h)	Rendement (%)
1	0.5	4.0	72	50 ^b
2	0.5	4.0	24	45
3	1.0	4.0	24	48
4	2.0	4.0	24	55
5	0.5	10.0	24	41
6	0.5	4.0	24	61 ^{a,b} (53 isolé)

Rendement par GC-MS, utilisant la benzophénone comme standard interne. Deux lampes Kessil®, 2 x 40 W, 455 nm. ^a 5 équivalents de cyclohexane. ^b sous irradiation lumineuse d'une seule lampe Kessil®.

1.6. Variation du photocatalyseur

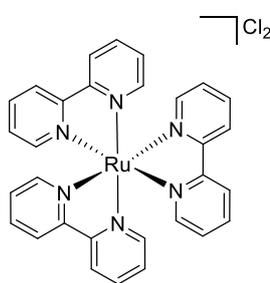
Parmi les photocatalyseurs testés, seul celui à base d'iridium, $[\text{Ir}(\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy})_2(\text{dtbbpy})]\text{PF}_6$ **PC1**, a pu fournir de bons rendements (Tableau 9). D'autres photocatalyseurs à base de ruthénium, $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$ **PC3**, ou organique, le 4-CzIPN **PC4**, n'ont donné que des traces de produit. Le temps de vie supérieur de l'état triplet du 4-CzIPN **PC4** n'a pas permis une meilleure activité de ce dernier en réaction. Cela semble exclure la possibilité d'avoir un processus de transfert d'énergie au cours de la réaction. Le complexe $[\text{Ir}(\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy})_2(\text{dtbbpy})]\text{PF}_6$ **PC1** possède un potentiel de réduction plus fort que les deux autres photocatalyseurs, ce qui semble être le seul facteur discriminant pour le choix du photocatalyseur.

Tableau 9 : Variation du photocatalyseur



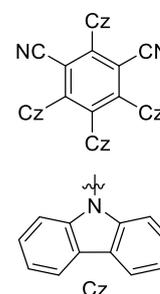
[Ir(dF(CF₃)ppy)₂(dtbbpy)]PF₆
PC1
61%

$\tau = 2.3 \mu\text{s}$
 $E_{1/2}([\text{PC}]^*/[\text{PC}]^{\bullet-}) = +1.21 \text{ V}$
 $E_{1/2}([\text{PC}]/[\text{PC}]^{\bullet-}) = -1.37 \text{ V}$



[Ru(bpy)₃]Cl₂·2H₂O
PC3
2%

$\tau = 1.1 \mu\text{s}$
 $E_{1/2}([\text{PC}]^*/[\text{PC}]^{\bullet-}) = +0.77 \text{ V}$
 $E_{1/2}([\text{PC}]/[\text{PC}]^{\bullet-}) = -1.33 \text{ V}$



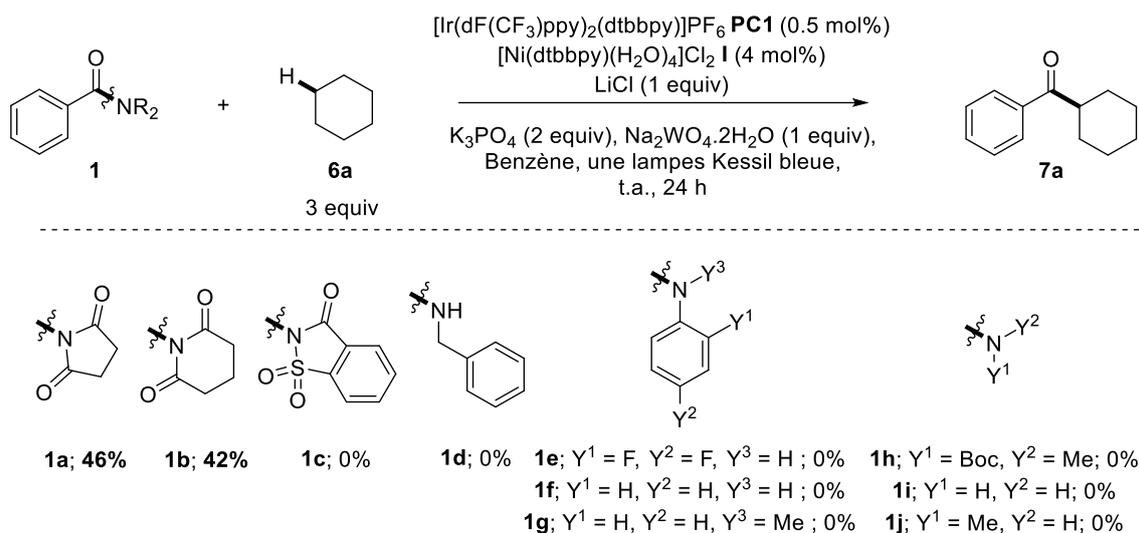
4-CzIPN
PC4
3%

$\tau = 5.1 \mu\text{s}$
 $E_{1/2}([\text{PC}]^*/[\text{PC}]^{\bullet-}) = +1.35 \text{ V}$
 $E_{1/2}([\text{PC}]/[\text{PC}]^{\bullet-}) = -1.21 \text{ V}$

Rendement par GC-MS, utilisant la benzophénone comme standard interne. Une lampe Kessil®, 40 W, 455 nm.

1.7. Variation de la nature de l'amide

Nous avons à nouveau évalué la réactivité de différents amides activés électroniquement ou par distorsion, et amides non-activés (*N*-acyl-succinimide **1a**, *N*-acyl-glutarimide **1b** et *N*-acyl-saccharine **1c**, ou les simples amides de type *N*-H,Bn **1d**, *N*-H,(2,4-diF-Ph) **1e**, *N*-H,Ph **1f**, *N*-Me,Ph **1g**, *N*-Boc,Me **1h**, NH₂ **1i** et *N*-H,Me **1j**) dans cette réaction de couplage. Cette étude a une fois encore confirmé la plus grande réactivité des amides de type *N*-acylsuccinimide **1a** et *N*-acylglutarimide **1b** (Figure 79).



Rendement RMN, utilisant CH₂Br₂ comme standard interne

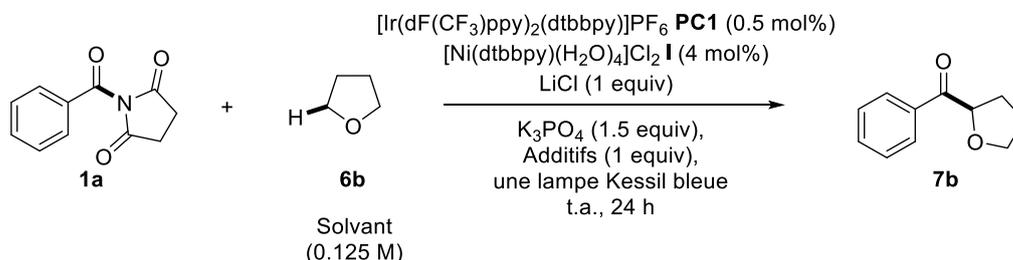
Figure 79 : Evaluation de la réactivité de divers amides

2. Acylation de liaisons Csp³-H d'éthers

La réactivité des éthers vis-à-vis du *N*-benzoylsuccinimide **1a** a tout d'abord été évaluée en utilisant le THF **6b** comme partenaire modèle de couplage. De nouveau, le benzène s'est avéré être le solvant de choix. Toutefois, l'utilisation du THF comme solvant a permis dans ce cas d'obtenir un rendement non négligeable de 29% en cétone attendue **7b** au lieu des 42% obtenus dans le benzène, ce qui permettrait de s'abstraire de l'utilisation de ce solvant toxique (Tableau 10, entrées 1 et 2). Ainsi, une augmentation des charges catalytiques en complexes d'iridium **PC1** (2 mol%) et de nickel **I** (10 mol%) a permis de compenser la perte de rendement (Tableau 10, entrée 3). Enfin, le recours à Na₂WO₄·2H₂O comme seconde base s'est avéré superflu (Tableau 10, entrée 4). Cependant, l'utilisation d'une source exogène d'ions chlorure reste nécessaire (Tableau 10, entrée 6).

Avec les conditions optimales en main pour le couplage des alcanes et des éthers avec les amides par catalyse métallophotorédox, le champ d'application de la réaction a été évalué.

Tableau 10 : Optimisation de la réaction d'acylation du THF par le *N*-benzoylsuccinimide



Entry	[Ir] mol %	[Ni] mol %	Additives (1 équiv)	Yield (%)
1	0.5	4.0	$\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ / LiCl	42 ^a (37 isolé)
2	0.5	4.0	$\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ / LiCl	29
3	2.0	10.0	$\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ / LiCl	56
4	2.0	10.0	LiCl	55 (53 isolé)
5	1.0	10.0	LiCl	50
6	2.0	10.0	None	7

Rendement par RMN, utilisant le CH_2Br_2 comme standard interne. Photobox, une lampe Kessil®, 30 W, 450 nm.

^a 5 équivalents de THF dans le benzène (0.1 M).

III. Exemplification de la réaction

Disposant de deux protocoles expérimentaux adaptés à l'acylation des alcanes et des éthers nous avons entrepris l'étude du champ d'application de cette réaction. Celle-ci a été plus restreinte que celle impliquant des halogénures aliphatiques. En ce qui concerne les alcanes, nous avons mis de côté les substrats susceptibles d'engendrer des mélanges de régioisomères et nous nous sommes limités à l'étude des cycloalcanes. Pour les éthers, nous avons sélectionné ceux à faible point d'ébullition susceptibles d'être utilisés comme solvants.

Le premier protocole utilisant le benzène comme solvant de réaction a tout d'abord été évalué (Figure 80). Lorsque les alcanes sont opposés à des amides portant un noyau aromatique riche (**7c-d**) ou neutre (**7a**) en électrons la transformation conduit à de bons rendements en cétones aryle alkyle. Cependant, les noyaux aromatiques pauvres en électrons conduisent à de faibles rendements (**7e-f**), une tendance

déjà observée par le groupe de Shibasaki²⁰³. Des cétones dialkyles peuvent également être formées (**7g**). Les cycloalcanes à cinq (**7i**) ou six chaînons réalisent le couplage avec de bons rendements. Cependant, le rendement baisse lorsque la taille du cycle atteint sept chaînons (**7h**). Enfin, l'accès à des dérivés du THF (**7b**) et du dioxane (**7j**), avec des rendements raisonnables, confirme que ces conditions sont également applicables à l'acylation des éthers. Il est important de noter que dans ces conditions expérimentales, la formation des cétones désirées s'est généralement accompagnée de la formation de produits secondaires qui ont compliqué les étapes de purification. Ces produits avaient déjà été observés lors des couplages mettant en jeu des halogénures d'alkyle (Chapitre 2), mais dans une bien moindre mesure. La nature et l'origine de ces produits sera discutée ultérieurement.

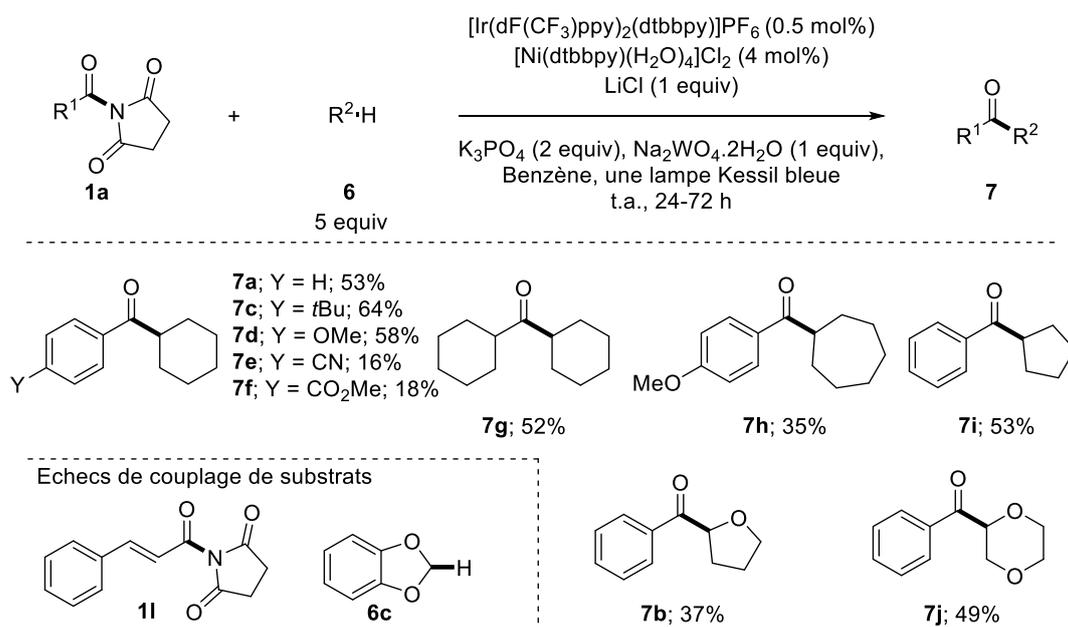


Figure 80 : Exemplification de la réaction d'acylation des alcanes et des éthers réalisée dans le benzène.

Le protocole mettant en jeu les éthers comme solvant de réaction (Figure 81) a permis de réaliser l'acylation du THF (**7b**, **7k**, **7o-p**), du dioxane (**7j**, **7l**, **7q**), de l'éther diéthylique (**7m**) et du DME (**7n**) avec des rendements satisfaisants. Ce dernier conduit à la formation de deux régioisomères, la liaison C-H secondaire étant favorisée face à la liaison C-H primaire. Cette méthode a permis de coupler avec la même efficacité des amides aryles au noyau aromatique riche (**7n-o**), neutre (**7b**, **7j**, **7m**) ou pauvre (**7q**) en électrons. Le couplage d'amides alkyles permet également la formation de cétones dialkyles (**7k**, **7l**, **7p**).

²⁰³ Z. Sun, N. Kumagai, M. Shibasaki, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3727.

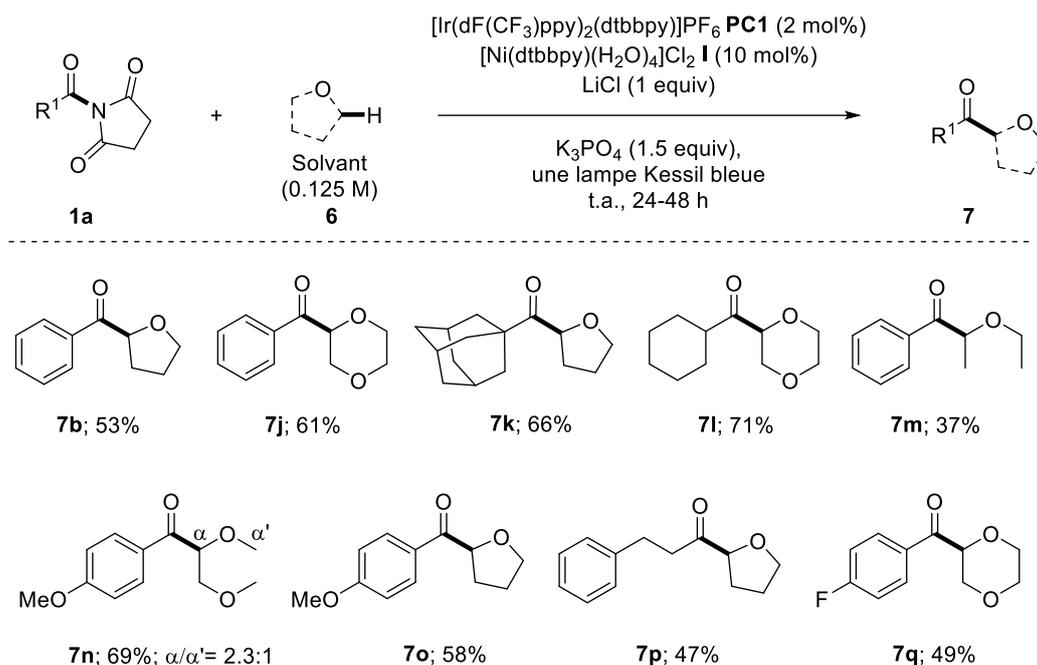


Figure 81 : Exemplification de la réaction d'acylation des éthers, utilisés comme solvant

Ainsi les deux protocoles dont nous disposons permettent l'accès à une gamme diversifiée de cétones alkyles avec des rendements raisonnables, considérant la difficulté que représente ce type de couplage. Bien que l'utilisation du benzène, d'une part, ou l'utilisation du dérivé aliphatique comme solvant de la réaction, d'autre part, représente une limitation importante à l'application de cette réaction en synthèse, celle-ci permet néanmoins un accès direct à ces cétones à partir de réactifs simples et dans des conditions douces.

IV. Etudes mécanistiques

Diverses études mécanistiques ont été conduites dans le but de proposer un mécanisme plausible pour cette transformation et déterminer l'origine des sous-produits identifiés de la réaction. Des études stœchiométriques ont notamment été entreprises concernant la synthèse, la caractérisation et la réactivité de complexes d'addition oxydante. En effet, bien que l'activation de la liaison C-N des amides par addition oxydante ait été proposée dans divers types de couplages impliquant le nickel, très peu d'informations ont pu être collectées concernant cette étape élémentaire.

1. Etude des sous-produits de la réaction

Lors du couplage de l'amide **1a** avec le cyclohexane dans les conditions optimales de réaction, le produit attendu **7a** est obtenu avec un rendement de 54%. La formation des sous-produits **7r** et **7g** est aussi observée avec des rendements respectifs de 9% et 6% (Figure 82). Le produit **7r** est observé à l'état de traces lorsque d'autres amides aromatiques fonctionnalisés sont utilisés. Cela indique que la formation de ce produit pourrait résulter à la fois d'un processus décarbonylant ou de la fonctionnalisation directe du solvant, le benzène, par un radical cyclohexyle²⁰⁴. Cependant, la formation du produit **7g**, ne semble pouvoir découler que d'un processus décarbonylant. Ainsi, suite à l'addition oxydante de l'amide sur le nickel, une désinsertion de CO est possible et peut conduire à la formation des produits **7r** et **7g**. Le produit **7r** est issu du couplage du noyau aromatique après décarbonylation au partenaire alkyle. Comme discuté par le groupe de Li²⁰⁵, le CO peut s'insérer dans une liaison alkyl-Ni, formant un fragment acyl-Ni, qui peut ensuite capturer un nouveau radical alkyle et former le produit **7g** par élimination réductrice. Il est à noter que ces produits sont également observés, bien qu'en quantités moindres, lorsque le chlorure de benzoyle est utilisé comme agent d'acylation.

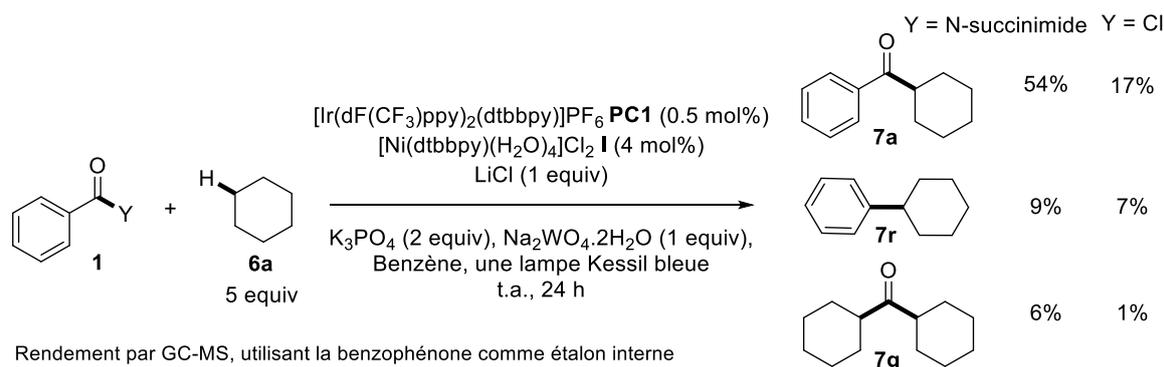


Figure 82 : Sous-produits observés lors de la réaction d'acylation du cyclohexane par catalyse métallophotorédox

2. Evaluation de la réactivité des amides avec une source de Ni⁰ en conditions stœchiométriques

(Cette étude a été réalisée en collaboration avec le Dr. T. Krachko)

Afin de mieux comprendre la réactivité des amides vis-à-vis du nickel, des études stœchiométriques ont été réalisées. Toutes les réactions présentées ont été mesurées à conversion totale (après environ une

²⁰⁴ B. J. Shields, A. G. Doyle, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 12719.

²⁰⁵ J. Zhuo, Y. Zhang, Z. Li, C. Li, *ACS Catal.* **2020**, *10*, 3895.

heure de réaction). Le Ni(COD)₂, associé au ligand dtbbpy a tout d'abord été mis en réaction avec un large excès de l'amide **1a** (ratio Ni⁰/ligand/amide = 1:1:10) dans le toluène à température ambiante (Figure 83). La formation de complexes résultant d'une addition oxydante, l'acyl-Ni^{II} succinimide **II** et le phenyl- Ni^{II} succinimide **III**, a ainsi pu être observée par RMN du proton dans un rapport 60:40, accompagnés par le complexe dicarbonyl-Ni⁰ **IV**. De manière intéressante, lorsque le couple Ni/ligand est mis en excès par rapport à l'amide (ratio Ni⁰/ligand/amide = 1.5:1.5:1), seuls les complexes **III** et **IV** sont formés. Le complexe **III** a ainsi pu être isolé et totalement caractérisé : sa structure a été déterminée par analyse de diffraction des rayons X (Figure 84). Le complexe est plan carré et le ligand succinimide est perpendiculaire au plan de coordination. Elle représente la première structure isolée issue de l'addition oxydante d'un amide sur le nickel, suivie d'un processus de décarbonylation. Malgré nos efforts, aucun des autres complexes observés n'a pu être totalement caractérisé.

Ces observations confirment qu'un processus de décarbonylation peut avoir lieu au niveau du complexe d'addition oxydante à température ambiante. La décarbonylation totale est atteinte pour un ratio Ni⁰/amide de 1.5 :1, correspondant au demi-équivalent de nickel supplémentaire nécessaire afin de capturer la totalité du monoxyde de carbone disponible, sous forme de (dtbbpy)Ni(CO)₂ **IV**, et assurer ainsi un processus de décarbonylation total. L'occurrence d'un tel processus à température ambiante n'était pas attendue, puisqu'il requiert généralement des température élevées²⁰⁶. Les complexes dicarbonyl-Ni⁰ sont connus pour être relativement inertes à des températures peu élevées et peuvent empoisonner les réactions catalytiques au nickel²⁰⁷. Ils se forment notamment lors des réactions de carbonylation, lorsque la quantité de CO appliquée est trop importante²⁰⁸.

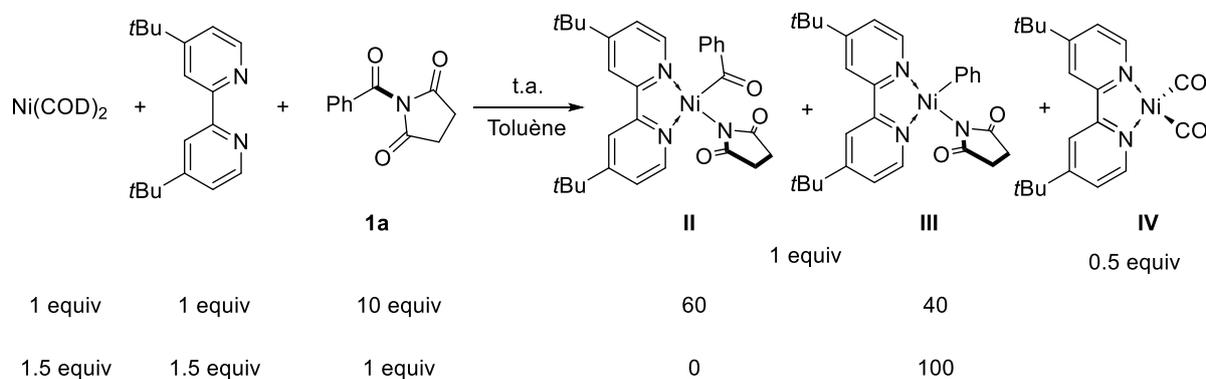


Figure 83 : Mise en évidence d'un processus de décarbonylation lors de l'addition oxydante d'un amide sur le Ni⁰

²⁰⁶ C. Liu, M. Szostak, *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 7998.

²⁰⁷ A) M. Oçafrain, M. Devaud, J.Y. Nédelec, M. Troupel, *J. Organomet. Chem.* **1998**, *560*, 103. B) M. Oçafrain, E. Dolhem, J.Y. Nédelec, M. Troupel, *J. Organomet. Chem.* **1998**, *571*, 37.

²⁰⁸ A. C. Wotal, R. D. Ribson, D. J. Weix, *Organometallics* **2014**, *33*, 5874.

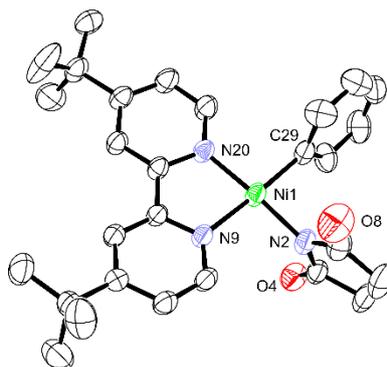


Figure 84 : Structure RX du complexe **III** d'addition oxydante de l'amide aromatique **1a** avec le Ni⁰ (les atomes d'hydrogène ont été omis par soucis de clarté, les ellipsoïdes ont été définis avec 50% de probabilité)

Il est important de noter que le groupe de Shibasaki²⁰⁹ a reporté et caractérisé le complexe d'addition oxydante d'un chlorure d'acide avec une source de Ni⁰. Aucun processus décarbonylant n'est alors observé. Cette différence de réactivité peut être expliquée par les propriétés de ligation du succinimide. C'est un ligand hémilabile possédant deux sites coordinants : l'azote et les oxygènes²¹⁰. Cette propriété lui permet de stabiliser les complexes de nickel²¹¹. De plus, son hémilabilité lui permet de coordiner une autre espèce de nickel. Or, le processus décarbonylant semble mettre en jeu deux espèces de nickel. Le ligand succinimide peut donc favoriser la formation d'espèces dimères de nickel et donc le processus de décarbonylation. Le ligand chlore ne possède pas ces caractéristiques ; il ne permet pas la formation de dimères en réaction et donc ne réalise pas le processus de décarbonylation.

3. Etude des paramètres gouvernant le processus de décarbonylation en conditions stoechiométriques

La mise en évidence d'un processus de décarbonylation, lors de l'addition oxydante du *N*-benzoylsuccinimide **1a** sur le complexe (dtbbpy)Ni(COD) à température ambiante, nous a mené à étudier plus en profondeur la réactivité des amides vis-à-vis des espèces de Ni⁰.

Il est à noter que dès le début des années 80, le groupe de Yamamoto reporte la formation de complexes acyl-Ni^{II}. Leur étude porte sur l'insertion du monoxyde de carbone dans certains complexes de Ni^{II}²¹². Ils décrivent notamment la synthèse du complexe acyl-Ni^{II} succinimide, mais ne reportent pas d'étude

²⁰⁹ Z. Sun, N. Kumagai, M. Shibasaki, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3727.

²¹⁰ A) I. J. S. Fairlamb, A. R. Kapdi, J. M. Lynam, R. J. K. Taylor, A. C. Whitwood, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 5711. B) R. Garcia-Bueno, M. D. Santana, G. Sanchez, J. Garcia, G. Garcia, J. Pérez, L. Garcia, *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 5728.

²¹¹ A) B. Nestler, E. Uhlig, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1985**, *530*, 196. B) C. N. Prieto Kullmer, J. A. Kautzky, S. W. Krska, T. Nowak, S. D. Dreher, D. W. C. MacMillan, *Science* **2022**, *376*, 532.

²¹² T. Yamamoto, T. Kohara, A. Yamamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, *54*, 2161.

concernant la réactivité de ce dernier vis-à-vis du processus de décarbonylation. Leur méthode consiste à former un complexe $(bpy)Ni^{II}R_2$, puis à réaliser un échange de ligand sur le nickel pour former le complexe $(bpy)Ni^{II}RY$. Enfin, ce dernier est soumis à une pression positive de monoxyde de carbone afin de réaliser sa carbonylation et conduire à la formation de complexes $(bpy)Ni^{II}(COR)Y$ (Figure 85). Ils reportent notamment le fait que le complexe $(bpy)Ni^{II}RY$ peut réagir avec le bromure de benzyle pour former le produit de couplage attendu²¹³. D'autres études portant sur l'insertion de monoxyde de carbone dans les liaisons Ni-R ont été menées par d'autres groupes²¹⁴. Cependant, les études de complexes acyl-nickel imidate, portant des ligands azotés, restent rares, malgré les nombreux couplages d'amides réalisés avec des catalyseurs au nickel portant de tels ligands.

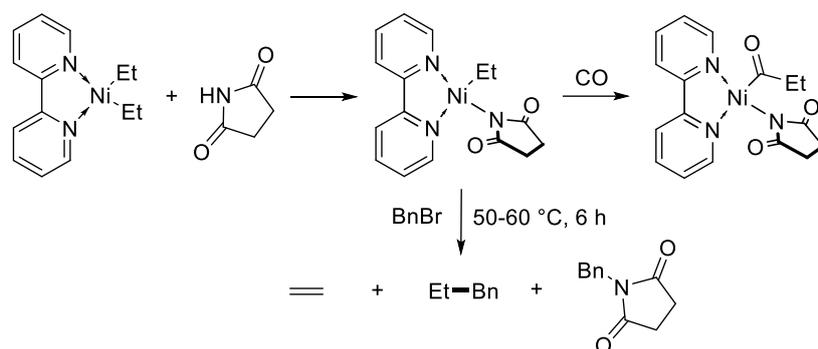


Figure 85 : Formation d'un complexe acyl-nickel succinimide, portant un ligand azoté, par carbonylation au monoxyde de carbone

3.1. Influence de la température

Nous avons commencé par réaliser une étude de l'influence de la température sur le processus de décarbonylation, par spectroscopie RMN du proton. Lors de la mise en réaction du *N*-benzoylsuccinimide **1a** avec un équivalent de $Ni(COD)_2$ et un équivalent de ligand dtbbpy dans l'éther diéthylique à température ambiante, le ratio de complexe décarbonylé **III**/carbonylé **II** est de 83:17 (Figure 86). Afin de favoriser le processus décarbonylant, une température plus élevée a été appliquée. Étonnamment, à 50°C, c'est un processus de recarbonylation qui a été observé puisque le ratio est alors passé à 44:56. Il semblerait donc qu'en chauffant à 50°C il soit possible de labiliser les ligands CO du complexe $(dtbbpy)Ni(CO)_2$, leur offrant ainsi la possibilité de se réinsérer dans la liaison Ni-Ph du complexe **III**. À noter qu'à température plus haute (80°C-100°C) la décomposition du mélange est observée.

²¹³ T. Yamamoto, T. Kohara, A. Yamamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, 54, 1720.

²¹⁴ A) G. C. Tucci, R. H. Holm, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 6489. B) A. C. Wotal, R. D. Ribson, D. J. Weix, *Organometallics* **2014**, 33, 5874.

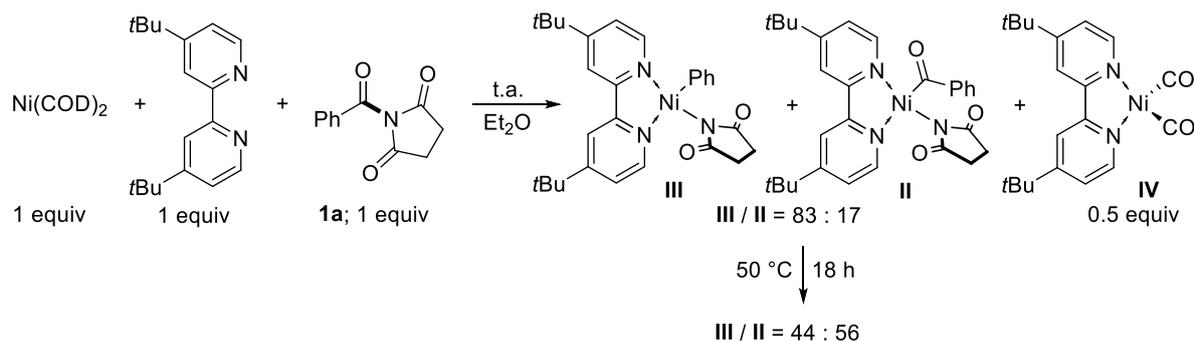


Figure 86 : Stabilité des complexes d'addition oxydante en fonction de la température

3.2. Influence de la nature du ligand

Une étude de l'influence de la nature du ligand a ensuite été entreprise, toujours par spectroscopie RMN du proton. Une variation des substituants de la bipyridine a tout d'abord été effectuée dans les conditions favorisant le plus le processus décarbonylant, c'est-à-dire en utilisant un excès du système Ni/ligand (1.5 équiv.) par rapport à l'amide **1a** (1 équiv.). Les substituants donneurs d'électrons OMe, *t*Bu et Me en position 4 et 4' du noyau bipyridine ont été étudiés (Figure 87). L'aptitude des substituant à favoriser le processus décarbonylant suit l'ordre décroissant *t*Bu > Me > OMe. Cette tendance ne suit pas le caractère donneur d'électrons de ces substituants, quantifié par la constante σ d'Hammett ($\sigma_{\text{p-OMe}} = -0.27$; $\sigma_{\text{p-}t\text{Bu}} = -0.20$; $\sigma_{\text{p-Me}} = -0.17$). Il semble donc que le processus décarbonylant ne soit pas régi uniquement par des effets électroniques. À noter que le complexe (dMebpy)Ni(CO)₂ **V** a pu être isolé et caractérisé par diffraction des rayons X, sa géométrie est tétraédrique (Figure 88).

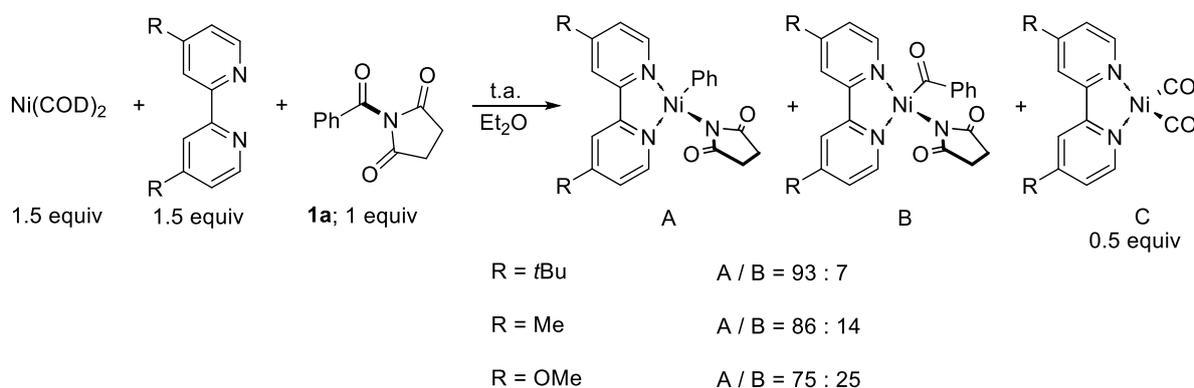


Figure 87 : Variation des substituants du ligand bipyridine

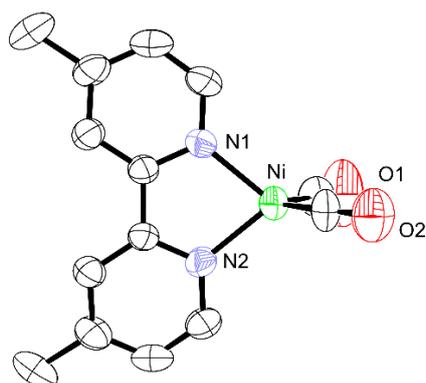


Figure 88 : Structure RX du complexe de bis CO V (les atomes d'hydrogène ont été omis par soucis de clarté, les ellipsoïdes ont été définis avec 50% de probabilité)

Lorsqu'un ligand azoté bidenté plus rigide, comme la phénanthroline, est utilisé, le processus décarbonylant semble moins favorisé qu'avec le ligand dtbbpy (Figure 89). Le ratio mesuré se rapproche de celui obtenu avec le ligand 4,4'-dMeppy.

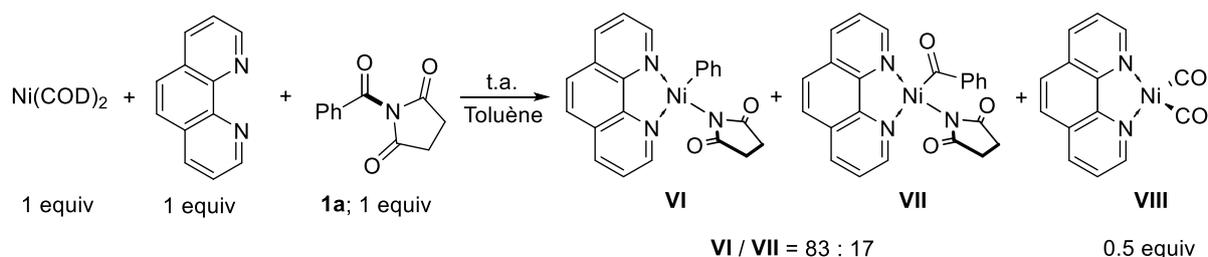


Figure 89 : Utilisation du ligand phénanthroline

Les ligands du type phosphines sont les ligands généralement utilisés lors des réactions décarbonylantes catalysées au nickel²¹⁵. L'emploi du ligand monodenté PCy₃, dans le cadre de cette étude, a conduit à des résultats difficilement interprétables. La phosphine bidentée dcype, 1,2-bis(dicyclohexylphosphino)-éthane, a uniquement permis d'obtenir le complexe d'addition oxydante décarbonylé **IX** et le complexe dicarbonyle **X** (Figure 90). Cela confirme la faculté des phosphines à promouvoir le processus de décarbonylation. À noter que le complexe dicarbonyle **X** est actif en catalyse à 180°C²¹⁶.

²¹⁵ Z. Wang, X. Wang, Y. Nashihara, *Chem Asian J.* **2020**, *15*, 1234.

²¹⁶ T. Morioka, S. Nakatani, Y. Sakamoto, T. Kodama, S. Ogoshi, N. Chatani, M. Tobisu, *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 6666.

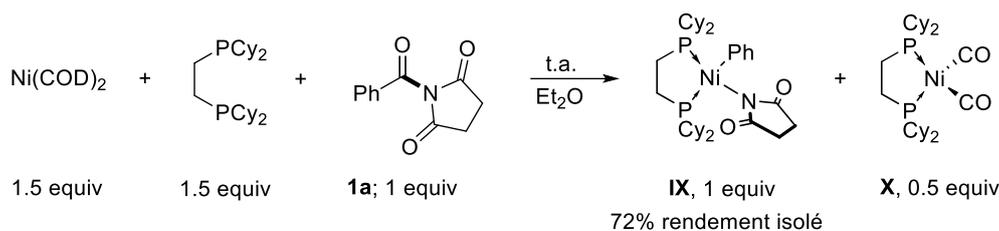


Figure 90 : Utilisation d'une diphosphine comme ligand

Enfin, l'utilisation de ligands carbéniques a été explorée. Afin d'éviter la substitution du ligand succinimide par un chlorure²¹⁷, le ligand doit être utilisé sous sa forme carbène et non sous la forme d'un sel de chlorure. L'utilisation du ligand ICy a conduit uniquement à la formation du complexe d'addition oxydante **XI**, aucun processus de décarbonylation n'ayant été observé (Figure 91). De manière intéressante, lorsque le complexe **XI** isolé a été chauffé à 120°C pendant un période de 18 h (suivi par RMN du carbone de la disparition du signal du carbonyle, $\delta_{\text{CO}} = 258.9$ ppm), le processus décarbonylant s'est avéré total et la formation du complexe phenyl-Ni **XII** correspondant est observée.

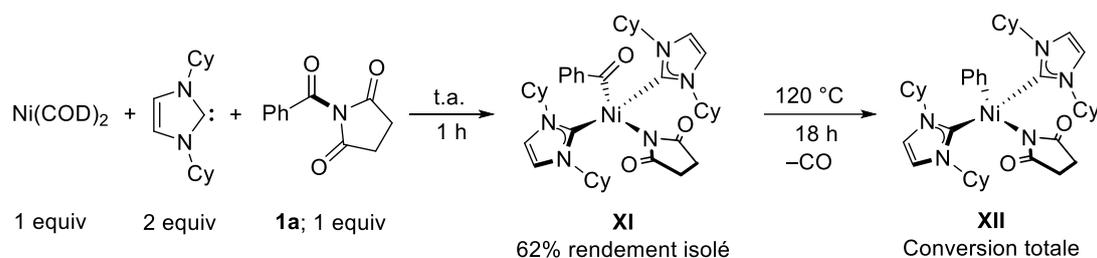


Figure 91 : Utilisation du ligand carbénique ICy

La nature et la composition du ligand semble donc jouer un rôle important lors du processus décarbonylant. Les ligands de type bipyridine opèrent un processus décarbonylant partiel, pouvant mener à un mélange de composés. Les phosphines permettent un processus décarbonylant total à température ambiante, quand les carbènes nécessitent des températures plus hautes pour amorcer le processus de décarbonylation.

3.3. Influence de la nature du précurseur carbonylé

L'influence de la nature de l'amide mis en jeu, et par ce biais du ligand imidate, a été tout d'abord étudié. L'amide *N*-acylglutarimide **1b** a été mis en réaction dans les mêmes conditions que celles utilisées précédemment pour le *N*-acylsuccinimide **1a** (Figure 92). Dans ce cas, le ratio obtenu en complexes

²¹⁷ J. Hu, Y. Zhao, J. Liu, Y. Zhang, Z. Shi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 8718.

décarbonylé **XIII** et carbonylé **XIV** est de 86:14 ; le ligand succinimide (ratio 93 :7) favorise donc un peu plus le processus de décarbonylation.

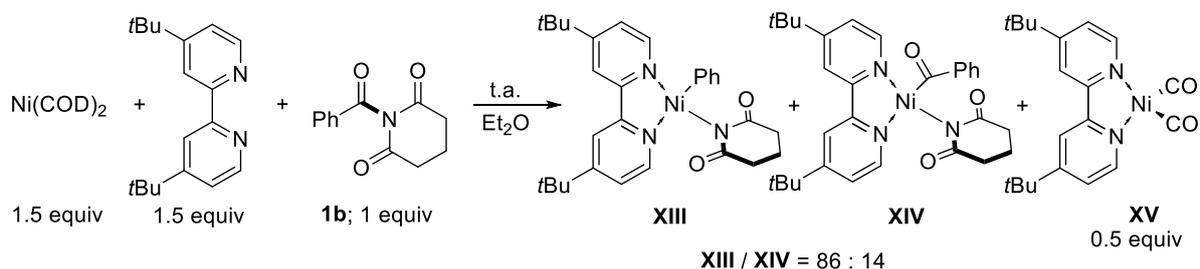


Figure 92 : Utilisation de l'amide aromatique *N*-glutarimide

Les amides *N*-Bn,Boc, notamment utilisés par le groupe de Garg dans des réactions de couplage catalytiques au nickel, semblent généralement nécessiter un apport d'énergie sous forme de chaleur afin d'être réactives²¹⁸. Cela semble en accord avec nos résultats, puisque lors de la réaction, en conditions stœchiométriques, du *N*-Bn,Boc benzamide **1m** avec le Ni⁰, l'addition oxydante n'est pas observée à température ambiante. Puis, lorsque le *N*-Boc-*N*-benzyl benzamide **1m** est chauffé à 50 °C en présence de Ni⁰, seul le complexe **XVI** décarbonylé est observé, indiquant une probable addition oxydante suivie d'un processus décarbonylant (Figure 93). Encore une fois, un excès de Ni⁰ par rapport à l'amide permet d'optimiser la formation de ce complexe pour atteindre un rendement de 70% (RMN ¹H, voir partie expérimentale).

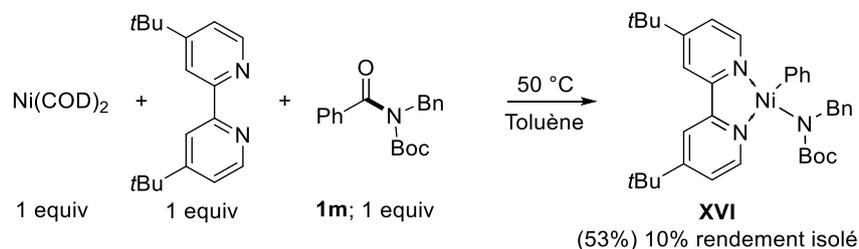


Figure 93 : Utilisation d'un *N*-Boc-benzamide

Comme déjà mentionné, le complexe acyl-Ni^{II}Cl **XVII** peut être préparé à température ambiante à partir du chlorure de benzoyle²¹⁹ (Figure 94). Le chauffage d'une solution de ce complexe dans le benzène deutéré jusqu'à 80 °C n'a pas permis d'observer de décarbonylation (suivi RMN ¹H) mais conduit à de la décomposition.

²¹⁸ J. E. Dander, N. K. Garg, *ACS Catal.* **2017**, *7*, 1413.

²¹⁹ Z. Sun, N. Kumagai, M. Shibasaki, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3727.

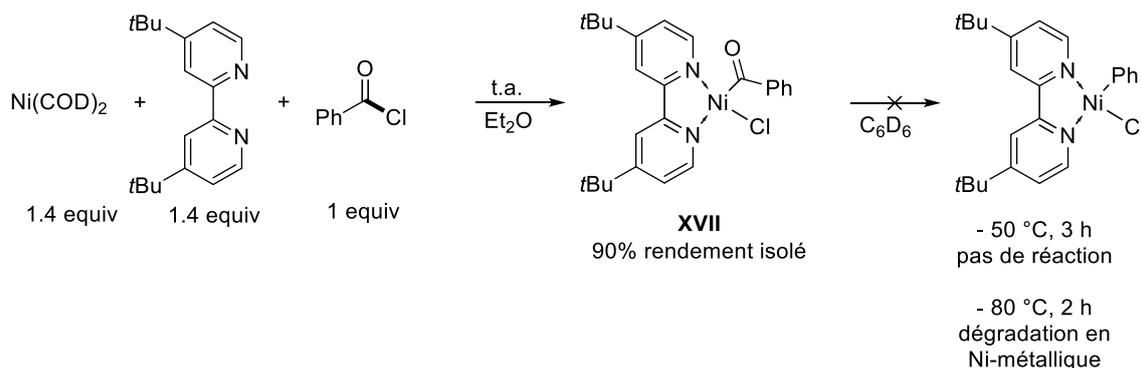


Figure 94 : Utilisation du chlorure de benzoyle

Enfin, la mise en jeu d'un ester de phényle n'a pas permis l'observation d'un quelconque complexe de nickel à température ambiante (Figure 95). Le chauffage de la réaction a entraîné la dégradation du milieu.

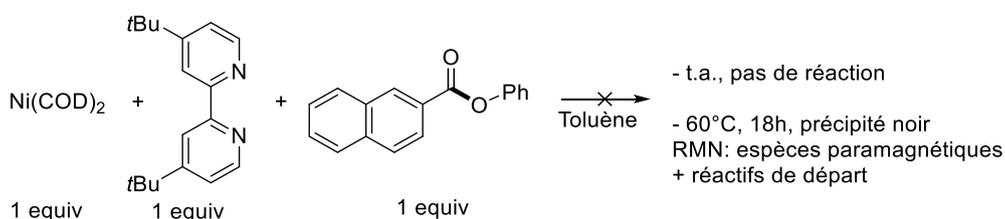


Figure 95 : Utilisation d'un ester de phényle

Après avoir étudié l'influence de la nature du groupement partant, il semblait pertinent d'évaluer l'importance de la partie acyle de l'amide. Les amides aliphatiques sont connus pour leur plus grande difficulté à réaliser l'addition oxydante par rapport aux amides aromatiques²²⁰. Or, de manière surprenante, nos observations montrent que le *N*-cyclohexylcarbonyl-succinimide **1n** est capable de réagir avec le complexe préformé (dtbbpy)Ni(COD) à température ambiante pour donner le complexe d'addition oxydante correspondant **XVIII** (Figure 96). Ce complexe a été isolé et totalement caractérisé. Une structure a pu être obtenue par DRX à partir de cristaux (Figure 97). Le complexe est plan carré. Le ligand succinimide est perpendiculaire au plan de coordination. Cela peut expliquer la grande stabilité en solution de ce complexe, le ligand succinimide offrant une protection stérique au complexe. Il représente le premier exemple de complexe Ni(acyl)(imide) issu d'un processus d'addition oxydante d'un amide sur le Ni⁰. Contrairement au cas du *N*-benzoyl-succinimide **1a**, aucun processus de décarbonylation n'est observé ici. Cela pourrait s'expliquer par la formation moins favorable du complexe décarbonylé (dtbbpy)Ni(Cy)(succ) comparé au complexe (dtbbpy)Ni(Ph)(succ) **III**, ce dernier bénéficiant d'une stabilisation supplémentaire liée à la formation d'une liaison Ni-Ph.

Des résultats similaires ont été obtenus avec l'amide neopentylcarbonyl-*N*-succinimide.

²²⁰ T. B. Boit, N. A. Weires, J. Kim, N. K. Garg, *ACS Catal.* **2018**, *8*, 1003.

Afin de voir s'il peut être possible d'induire le processus de décarbonylation en apportant de l'énergie au système, le complexe a été chauffé dans un solvant deutéré et l'évolution du système a été étudiée par RMN. A 50°C, le complexe **XVIII** isolé se dégrade, mais forme en partie le complexe (dtbbpy)Ni(CO)₂ **IV**, signe probable d'un processus décarbonylant.

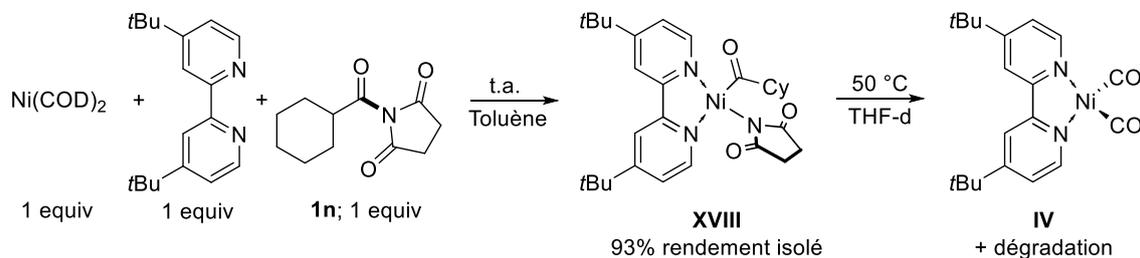


Figure 96 : Utilisation d'amide aliphatique N-succinimide

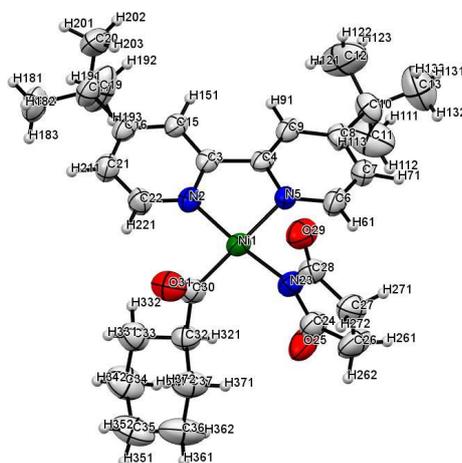


Figure 97 : Structure RX du complexe **XVIII** d'addition oxydante de l'amide aliphatique **1n** avec le Ni⁰ (les atomes d'hydrogène ont été omis par soucis de clarté, les ellipsoïdes ont été définis avec 50% de probabilité)

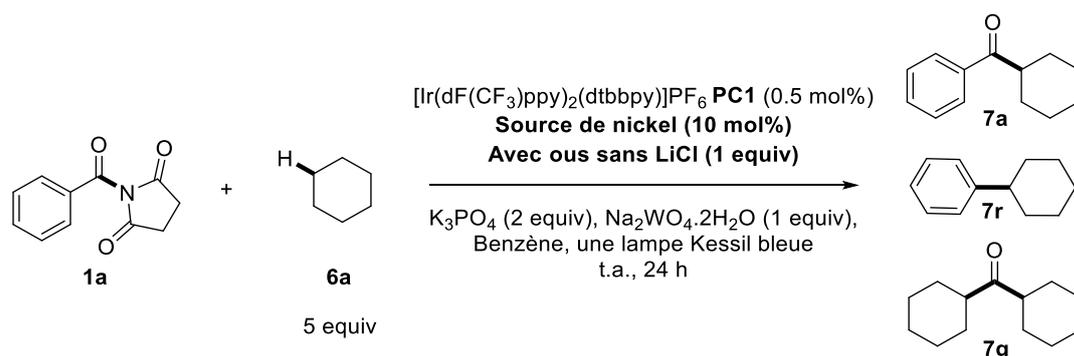
En conclusion, ces études ont permis de mieux comprendre les paramètres influençant le processus décarbonylant. L'importance de la stœchiométrie de la réaction a mis en lumière la bimolécularité du processus et la probable nécessité de piéger le CO formé. Le chauffage du milieu semble permettre la labilisation du CO mais ne permet pas de déplacer l'équilibre vers la décarbonylation. La nature du ligand ainsi que la nature de l'agent d'acylation sont des paramètres très importants. Ainsi, il est possible d'influer sur le processus de décarbonylation, en conditions stœchiométriques, en changeant l'une ou l'autre de ces conditions.

4. Etude de la réactivité de différentes sources de nickel en conditions catalytiques

Pour mieux comprendre l'influence des espèces de nickel sur la réaction catalytique, différentes sources de nickel ont été testées sur notre réaction modèle, en présence et en l'absence de chlorure de lithium, et avec une charge catalytique portée à 10 mol% (Tableau 11). Le pré-complexe $[(dtbbpy)Ni^{II}(H_2O)_4]Cl_2$ **I**, en présence de chlorure de lithium montre la formation majoritaire du produit **7a** (54%, GC-MS) ainsi que des produits **7r** et **7g** obtenus avec des rendements respectifs de 8 et 18%. Une perte de rendement conséquente en composés **7a** et **7g** est observée en absence de chlorure de lithium (Tableau 11, entrée 2). Cela suggère le rôle important des ions chlorures afin de réaliser la substitution du ligand succinimide et donc d'entretenir le cycle catalytique. La perte de rendement est moins importante sur la formation de **7r**, puisqu'il peut être issu de la fonctionnalisation directe du benzène par un radical cyclohexyle. Le complexe $[(dtbbpy)Ni^{II}(COPh)Cl]$ **XVII** démontre une bonne activité catalytique en présence d'ions chlorures (Tableau 11, entrée 3). En leur absence, cependant, une très faible activité est observée (Tableau 11, entrée 4). Le complexe de $[(dtbbpy)Ni^{II}(Ph)Succ]$ **III**, quant à lui, ne montre aucune activité catalytique en présence ou en l'absence de chlorure de lithium (Tableau 11, entrées 5-6). Pourtant si un cycle catalytique passant par Ni^0 était envisagé, cette espèce devrait être active, car formée durant le cycle pour la formation du produit **7r**. La réactivité du complexe de $Ni(COD)_2$ est encore plus surprenante. Celui-ci montre une très faible réactivité avec une conversion faible (Tableau 11, entrée 7). Cette observation serait en accord avec un empoisonnement du catalyseur dû au processus décarbonylant et à la formation des complexes **III** et **IV**, tous deux inactifs en catalyse. Si le cycle catalytique était ressemblant à ceux proposés par les groupes de Doyle ou de Shibasaki, celui-ci impliquerait la formation d'une espèce de Ni^0 afin de réaliser l'addition oxydante. Cette expérience semble indiquer que lors de notre transformation, la formation de Ni^0 n'est pas impliquée dans le cycle catalytique. Une autre possibilité mécanistique serait un cycle catalytique impliquant uniquement des espèces de Ni^I et de Ni^{III} . Afin d'évaluer l'activité catalytique d'espèces de Ni^I , nous nous sommes intéressés à la réactivité d'un complexe pseudo- Ni^I **XIX** reporté par le groupe de Hazari²²¹. Lorsque ce complexe est mis en réaction, de bons résultats sont en effet obtenus, dépassant même ceux obtenus précédemment avec le pré-complexe $[(dtbbpy)Ni^{II}(H_2O)_4]Cl_2$ **I** (Tableau 11, entrée 8).

²²¹ M. Mohadjer Beromi, G. W. Brudvig, N. Hazari, H. M. C. Lant, B. Q. Mercado, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 6094.

Tableau 11 : Evaluation de la compétence catalytique de différents complexes de nickel



Entrée	Source de nickel	LiCl (équivalent)	Rendement	Rendement	Rendement
			7a (%)	7r (%)	7g (%)
1	$[(\text{dtbbpy})\text{Ni}^{\text{II}}(\text{H}_2\text{O})_4]\text{Cl}_2$ I	1	54	8	18
2	$[(\text{dtbbpy})\text{Ni}^{\text{II}}(\text{H}_2\text{O})_4]\text{Cl}_2$ I	-	19	8	3
3	$[(\text{dtbbpy})\text{Ni}^{\text{II}}(\text{COPh})\text{Cl}]$ XVII	1	54 ^a	8 ^a	10
4	$[(\text{dtbbpy})\text{Ni}^{\text{II}}(\text{COPh})\text{Cl}]$ XVII	-	2	1	-
5	$[(\text{dtbbpy})\text{Ni}^{\text{II}}(\text{Ph})\text{Succ}]$ III	-	-	-	-
6	$[(\text{dtbbpy})\text{Ni}^{\text{II}}(\text{Ph})\text{Succ}]$ III	1	-	-	-
7	$\text{Ni}(\text{COD})_2$ (10 mol%) + dtbbpy (10 mol%) ^b	1	8	2	-
8	$[(\text{dtbbpy})\text{Ni}^{\text{I}}\text{Cl}]_2$ XIX	1	78	11	10

Rendement par GC-MS, utilisant la benzophénone comme standard interne. ^a rendement calculé en tenant compte que le catalyseur peut produire 10% du produit. ^b le $\text{Ni}(\text{COD})_2$ et la dtbbpy ont été pré-mixés dans le benzène avant l'ajout des autres réactifs.

5. Proposition mécanistique

L'ensemble de ces observations semblent fortement suggérer un cycle catalytique mettant en jeu l'activation de l'amide par une espèce Ni^{I} et non une espèce de Ni^0 . De plus, lors de la variation des photocatalyseurs, seule la capacité de réduction de ces derniers semblait importante. Cela est en accord avec un cycle catalytique passant par le Ni^{I} puisque le photocatalyseur ne sert alors qu'à réduire le nickel.

Une proposition mécanistique est présentée ci-dessous (Figure 98). Une espèce de $\text{Ni}^{\text{I}}\text{Cl}$ **A**, générée par réduction de Ni^{II} **I** par le photocatalyseur, réalise l'addition oxydante avec l'amide **1** pour former un complexe acyl- Ni^{III} **B**. La liaison Ni-Cl est alors photolysée pour former un complexe acyl- Ni^{II} **C** et un radical chlore. Le radical chlore réalise un processus de HAT avec l'alcane **6** avec l'aide d'une base,

formant un radical alkyle. Le radical se recombine avec le complexe acyl-Ni^{II} **D** pour former une nouvelle espèce alkyl(acyl)Ni^{III} **E**. Cette dernière subit une élimination réductrice pour libérer le produit de couplage **7** et un Ni^I(succinimide) **F**. Les ions chlorures réalisent alors un échange de ligand avec le succinimide pour reformer l'espèce catalytique active Ni^ICl **A**.

Dans ce processus, l'addition oxydante de l'amide sur une espèce de Ni^I génère un complexe de Ni^{III}. La désinsertion de CO doit être moins favorable à partir d'un Ni^{III} que d'un Ni^{II}. Un autre chemin réactionnel parallèle, pouvant rendre compte des sous-produits de décarbonylation peut être envisagé. Celui-ci pourrait impliquer une addition oxydante de l'amide avec une espèce de Ni⁰, formant un complexe de Ni^{II} capable de subir un processus de décarbonylation, conduisant à la formation d'espèces de nickel inactives, diminuant l'activité catalytique au cours du temps.

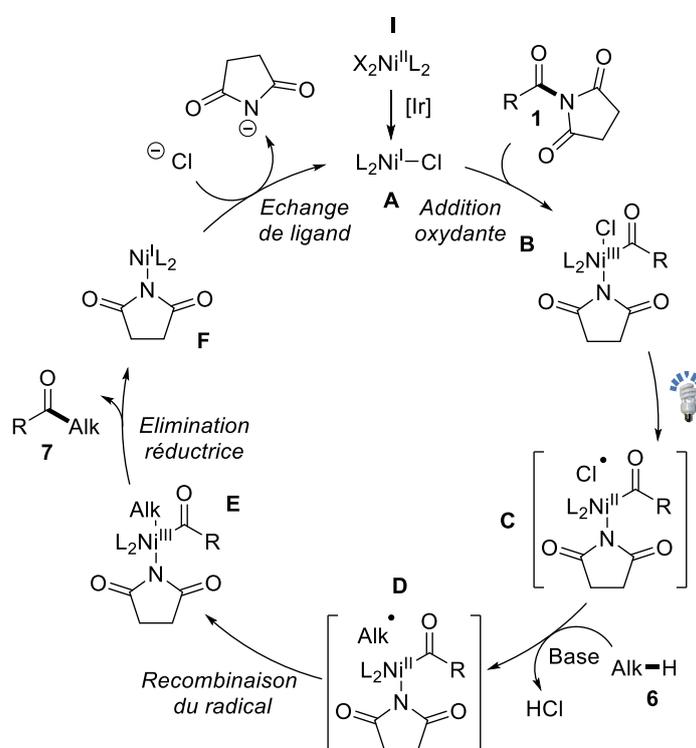


Figure 98 : Proposition mécanistique

V. Conclusion

Une nouvelle méthode d'acylation directe de liaisons Csp³-H mettant en jeu des amides comme agents d'acylation a été mise au point, basée sur la catalyse duale nickel/photorédox. Elle s'applique à des alcanes simples ou des éthers et donne accès à des cétones alkyles dans des conditions douces.

Des études mécanistiques ont été entreprises afin de proposer un mécanisme réactionnel et de mieux comprendre l'origine des sous-produits observés, attribués à un processus décarbonylant.

Les premières expériences stœchiométriques ont mis en évidence la facile addition oxydante des amides sur le Ni⁰ à température ambiante. La formation du complexe Ni-Ar **III** a confirmé la présence d'un processus décarbonylant, probablement responsable de la formation des sous-produits observés.

L'isolation et la caractérisation complète des deux premiers complexes Ni-imidates **III** et **XVIII**, issus de l'addition oxydante d'un amide avec un Ni⁰ a permis de clarifier le mode d'activation des amides par les métaux de transition.

En outre, les tests d'activités catalytiques de différents complexes de nickel ont suggéré un cycle catalytique qui, contrairement à ce qui a été proposé dans le cas des chlorures d'acide et des chloroformates, ne mettrait pas en jeu un processus d'addition oxydante sur une espèce Ni⁰, mais ferait intervenir une espèce Ni^I.

Les études des paramètres gouvernant le processus de décarbonylation ont par ailleurs montré la forte influence de la nature du ligand, mais aussi celle de l'amide. Les amides aromatiques, quels que soit les substituant de l'azote, sont particulièrement enclins à la décarbonylation, ce qui n'est pas le cas des chlorures d'acide correspondants. Une forte influence du ligand imidate face aux chlorures semble donc opérer. D'énormes efforts ont été déployés, à la suite de cette étude, dans le but de développer une transformation décarbonylante en conditions catalytiques, sans rencontrer de succès.

Enfin, les amides aliphatiques semblent moins enclins aux processus de décarbonylation. Cela peut être expliqué par une moindre stabilisation du complexe obtenu après décarbonylation. Cette différence de réactivité s'avère particulièrement intéressante car, comme nous le verrons dans le chapitre suivant, elle pourra être mise à profit pour le développement de procédés efficaces pour la synthèse de cétones dialkyles dissymétriques, plus difficiles d'accès que les simples cétones alkyles.

Ce travail a donné lieu à une publication dans le cluster « Modern Nickel-Catalyzed Reactions » : T. Kerackian, A. Reina, T. Krachko, H. Boddaert, D. Bouyssi, N. Monteiro, A. Amgoune, *Synlett* **2021**, 32, 1531.

Chapitre 4 : Couplage croisé d'amides et d'halogénures d'alkyle par électrosynthèse

I. Introduction

Lors de l'étude portant sur la réaction de couplage d'amides avec des bromures d'alkyle par catalyse métallophotorédox au nickel (Chapitre 2), l'utilisation de certains réactifs est apparue comme une limitation de la méthodologie. En effet, la réaction utilise un complexe d'iridium comme photocatalyseur, l'iridium étant un métal peu abondant et coûteux. De plus, le recours au tris(triméthylsilyl)silane a entraîné la formation de sous-produits silylés, parfois difficiles à éliminer lors de l'étape de purification des produits.

Conservant notre intérêt pour le couplage des amides aliphatiques, nous avons voulu explorer une autre approche pour le couplage de ces amides avec des partenaires électrophiles afin d'ouvrir une nouvelle voie d'accès à des cétones dialkyles dissymétriques (Figure 100). Une alternative à la génération de radicaux alkyles à l'aide d'une source de radicaux silyles, repose sur le processus de SET direct, généralement entre une espèce de Ni^I et un halogénure d'alkyle. Il faut cependant une génération constante de Ni^I au cours de la réaction. Un moyen fiable de réguler les états d'oxydation des espèces dans le milieu est le recours à l'électrochimie. La réduction des espèces de nickel à la cathode peut permettre de générer des radicaux alkyles par SET, et de régénérer les espèces actives, au cours de la réaction. Ici, seule la réduction est désirée, une anode sacrificielle est donc utilisée.

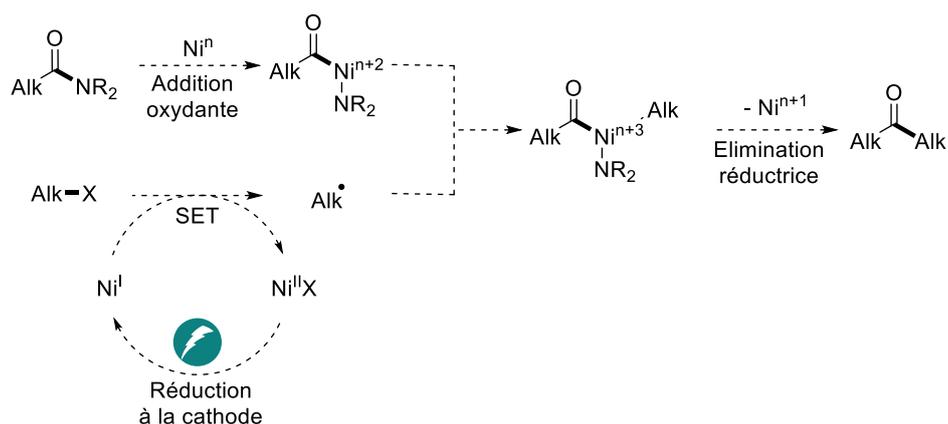


Figure 100 : Approche mécanistique pour le couplage d'amides et d'halogénures d'alkyle par électrosynthèse

L'électrosynthèse a déjà permis de réaliser un certain nombre de réactions catalysées par le nickel dans des conditions douces.²²⁴ Bien que l'acylation de centres Csp³ combinant la catalyse par le nickel et l'électrosynthèse ait été explorée durant les années 90 pour la formation de cétones dialkyles, les méthodes de couplage d'agents d'acylation activés avec des partenaires électrophiles restent peu explorées dans ce domaine. Comme décrit lors du chapitre 1 (pages 57-58), les rapports des groupes de Périchon, Troupel et Mei n'ouvrent qu'un accès très restreint aux cétones dialkyles. En effet, elles ne permettent que la formation de cétones benzyliques. De plus, elles utilisent des agents d'acylation peu stables, tels que les anhydrides et chlorures d'acides.

L'activation des amides aliphatiques par le nickel est considérée comme étant relativement difficile.²²⁵ En effet, une étude menée par le groupe de Garg²²⁶ semble suggérer, sur la base de calculs théoriques, que l'addition oxydante des amides aliphatiques est beaucoup moins favorable que celle des amides aromatiques. Cela semble en contradiction avec nos observations, puisque l'addition oxydante des amides avec le (dtbbpy)Ni⁰(COD) a été possible à température ambiante et dans des conditions identiques concernant les amides aromatiques et aliphatiques.

L'outil électrochimique devrait ouvrir la voie à une plus grande compréhension mécanistique grâce à l'utilisation de la voltammétrie cyclique, ainsi qu'au travers d'études stœchiométriques. Des interrogations mécanistiques pourraient être approfondies, notamment la détermination de l'état d'oxydation des espèces de nickel réactives, et la compréhension de leur mode d'interaction avec les divers substrats en présence.

Dans le cadre d'une collaboration avec les Drs. M. Médebielle et J. Vantourout, combinant une forte expertise dans le domaine de l'électrochimie, il nous a donc paru opportun d'explorer le potentiel de ce nouveau type d'approche. Il est important de noter qu'à l'initiation de ce projet, l'emploi des amides comme partenaires de couplages métallo-catalysés dans les procédés électrochimiques n'avait jamais, à notre connaissance, été documenté.

II. Etude préliminaire et optimisation

La reproductibilité des méthodes d'électrosynthèse étant un enjeu important, la décision de travailler avec un équipement normé a été prise dès l'étude préliminaire. Le module Electrasyn 2.0[®], ainsi que les électrodes, ont été achetées à l'entreprise IKA. Afin d'assurer une méthodologie pratique, les

²²⁴ J.-Y. Nédélec, J. Périchon, M. Troupel, *Top. Curr. Chem.* **1997**, *185*, 141.

²²⁵ A) C.-A. Wang, M. M. Rahman, E. Bisz, B. Dziuk, R. Szostak, M. Szostak, *ACS Catal.* **2022**, *12*, 2426. B) T. B. Boit, N. A. Weires, J. Kim, N. K. Garg, *ACS Catal.* **2018**, *8*, 1003.

²²⁶ L. Hie, N. F. Fine Nathel, T. Shah, E. L. Baker, X. Hong, Y.-F. Yang, P. Liu, K. N. Houk, N. K. Garg, *Nature* **2015**, *524*, 79.

expériences ont été effectuées en cellule non-divisée. Enfin, puisque seul le processus de réduction à la cathode est désiré, une anode sacrificielle est utilisée.

1. Etude préliminaire

Un premier essai de couplage a été réalisé entre le 1-(cyclohexanecarbonyl)succinimide **1n** et le 4-bromotetrahydropyrane **2a** dans le DMF à température ambiante en utilisant le complexe Ni(bpy)₂Br₂ **XX** comme catalyseur, les deux ligands permettant d'éviter une sur-réduction formant du nickel métallique²²⁷, et le bromure de lithium comme sel de fond. Une anode sacrificielle de zinc et une cathode de nickel mousse ont été choisies pour les conditions d'électrosynthèse, le courant a été placé à 8 mA et 2 F/mol ont été appliqués. Le résultat a été immédiatement encourageant puisque le produit attendu **8aa** a été obtenu avec un rendement de 36% évalué par GC-MS (Tableau 12, entrée 1).

Les tests contrôles ont été effectués, confirmant la nécessité de la source de nickel et de son ligand pour réaliser la réaction.

2. Optimisation du sel de fond

Une optimisation des conditions de réaction a été entreprise. La variation du sel de fond a dans un premier temps indiqué le perchlorate de lithium comme étant le meilleur choix (Tableau 12, entrée 5). Cependant, la conversion de l'amide, évaluée par GC-MS, n'était pas toujours totale. Le passage de 2 à 4 F/mol a permis d'obtenir des réactions complètes de façon reproductible. Les sels de fond ont ainsi été de nouveau évalués : les sels d'halogènes n'ont pas permis d'obtenir un bon rendement (Tableau 12, entrée 7). Les ions magnésiums, capables de faciliter l'activation des agents d'acylation, ont été dans notre cas néfastes pour la réaction (Tableau 12, entrée 8). Les sels TBAPF₆ et TBABF₄ ont donné les meilleurs rendements (Tableau 12, entrées 9-10). Cependant, leur prix élevé et la présence d'un contre-ion à haute masse moléculaire sont contraignants. Le KPF₆ permet d'obtenir un bon rendement, et représente une solution plus économique, sans contre-ion à haute masse moléculaire (Tableau 12, entrée 11). C'est donc cette option qui a été préférée.

²²⁷ Y. Kawamata, J. C. Vantourout, D. P. Hickey, P. Bai, L. Chen, Q. Hou, W. Qiao, K. Barman, M. A. Edwards, A. F. Garrido-Castro, J. N. deGruyter, H. Nakamura, K. Knouse, C. Qin, K. J. Clay, D. Bao, C. Li, J. T. Starr, C. Garcia-Irizarry, N. Sach, H. S. White, M. Neurock, S. D. Minter, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 6392.

Tableau 12 : Variation du sel de fond



Entrée	Sel	X F/mol	Rendement (%)
1	LiBr	2	36
2	LiCl	2	31
3	TBAPF ₆	2	46
4	TBABF ₄	2	49
5	LiClO ₄	2	55
6	LiClO ₄	4	60
7	LiBr	4	34
8	MgBr ₂	4	17
9	TBAPF ₆	4	65
10	TBABF ₄	4	63
11	KPF ₆	4	62

Rendement par GC-MS, utilisant la benzophénone comme standard interne.

3. Optimisation du système catalytique

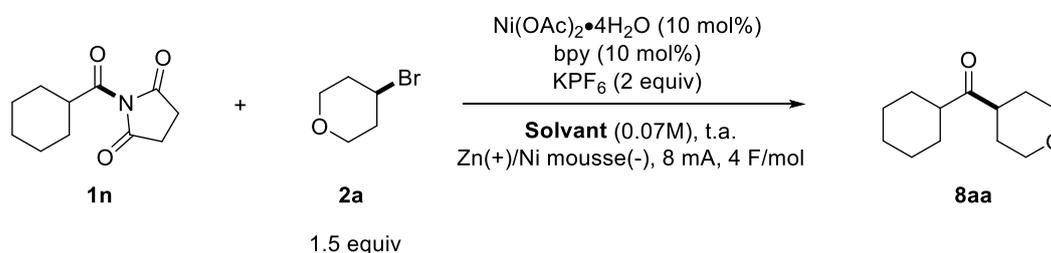
Divers catalyseurs à base de nickel ont ensuite été évalués. Toutes les sources de Ni^{II} accompagnées d'un ligand bpy ont donné de bons résultats (Tableau 13, entrées 1-5). L'acétate de nickel tétrahydrate ayant donné un rendement satisfaisant et étant peu coûteux (jusqu'à cent fois moins coûteux que le NiBr₂(glyme) et le NiCl₂(glyme)), il a été choisi comme source de nickel. Le remplacement du ligand bpy par le ligand dtbbpy, en présence de NiBr₂(glyme), a été néfaste pour la réaction (Tableau 13, entrée 6) ; toutefois, un pré-complexe de (dtbbpy)Ni(OAc)₂(H₂O)₂ **XXII** a permis de retrouver l'efficacité obtenue avec le ligand bpy (Tableau 13, entrée 7). De manière intéressante, le complexe d'addition oxydante (dtbbpy)Ni(COCy)(succ) **XVIII** s'est avéré compétent en catalyse (Tableau 13, entrée 8). Des sources de nickel ayant des états d'oxydation différents ont ensuite été testés. Le complexe de pseudo-Ni^I **XIX** démontre une compétence faible en catalyse (Tableau 13, entrée 9). L'utilisation de Ni(COD)₂ a donné des rendements peu reproductibles, mais restant majoritairement faibles (Tableau 13, entrée

Une fois la source de nickel définie ($\text{Ni}(\text{OAc})_2(\text{H}_2\text{O})_4$), le ligand a été optimisé (Tableau 13, partie inférieure). Un ligand plus rigide, tel que la bathophénanthroline, n'a pas permis une amélioration du rendement ; de même que la dtbbpy, la 4,4'-dMebpy et la 5,5'-dMebpy. La 6,6'-dMebpy possédant une gêne stérique importante autour des centres chélatants entraîne une chute plus significative de rendement. La bipyridine reste donc le ligand de choix pour cette transformation. Par ailleurs, il a été observé qu'une augmentation du ratio ligand/nickel entraîne une baisse progressive de rendement.

4. Optimisation du solvant

Des solvants polaires sont généralement utilisés lors des réactions de couplages entre électrophiles, catalysées par le nickel en électrosynthèse. Lors de la variation du solvant, le DMF est resté le meilleur choix en terme de rendement, comparé au DMA et au DMSO (Tableau 14, entrées 1-3). Le DMSO, avec un rendement de 60%, reste intéressant et servira de solvant alternatif lors de l'exemplification (Tableau 14, entrée 3). Un rendement très faible est obtenu avec l'acétonitrile (Tableau 14, entrée 4). À noter que le THF n'a pas permis de réaliser la réaction dû à une résistance du milieu réactionnel trop haute.

Tableau 14 : Variation du solvant



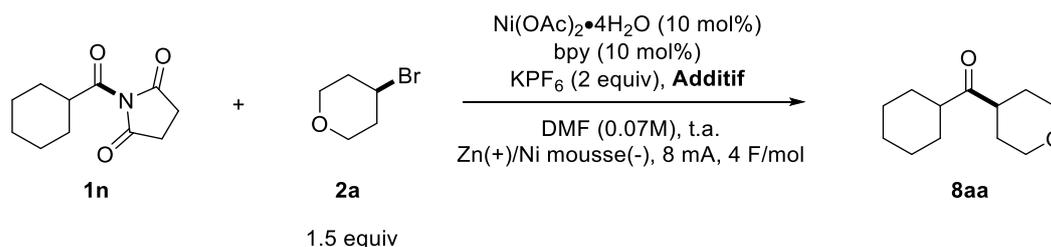
Entrée	Solvant	Rendement (%)
1	DMF	66
2	DMSO	60
3	DMA	41
4	MeCN	5

Rendement par GC-MS, utilisant la benzophénone comme standard interne.

5. Effets d'additifs et variation de la stœchiométrie du bromure d'alkyle

Certaines réactions de couplages croisés entre électrophiles utilisent des additifs afin d'améliorer l'efficacité de la réaction.²²⁸ Différents additifs ont donc été évalués. L'ajout de différents sels ou d'une base carbonate n'a pas permis d'augmenter le rendement de la réaction (Tableau 15, entrées 2-6). Par ailleurs, l'utilisation du complexe Ni(MeBPI)₂ **XXIII** (BPI = ligand bis(2-pyridylimino)isoindolate) comme navette rédox n'a pas non plus apporté d'amélioration (Tableau 15, entrée 7). Ce complexe est connu pour sa capacité à empêcher les phénomènes de sur-réduction ; il est réduit à la cathode à un certain potentiel (-1.8 V vs Fc/Fc⁺), puis oxydé à l'anode pour reformer l'espèce d'origine. En créant un court-circuit protecteur pour le système, il évite ainsi d'atteindre des potentiels plus bas, pouvant être néfastes pour certaines espèces.²²⁹ Lors de son utilisation dans notre réaction, l'électroplacage à la cathode (dépôt d'un métal solide sur la surface de l'électrode) a été drastiquement diminué, démontrant son potentiel de protection comme navette rédox.

Tableau 15 : Effets d'additifs



Entrée	Additif	Rendement (%)
1	None	66
2	NaI (1 équiv)	28
3	K ₂ CO ₃ (1 équiv)	57
4	MgCl ₂ (1 équiv)	30
5	LiBr (1 équiv)	35
6	ZnBr ₂ (10 mol%)	53
7	Ni(MeBPI) ₂ (20 mol%) XXIII	61

Rendement par GC-MS, utilisant la benzophénone comme standard interne.

²²⁸ E. Richmond, J. Moran, *Synthesis* **2018**, 50, 499.

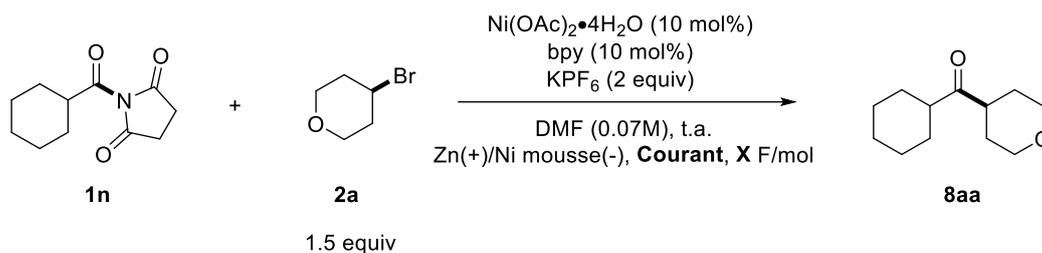
²²⁹ B. L. Truesdell, T. B. Hamby, C. S. Sevov, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 142, 5884.

L'influence de la stœchiométrie en bromure d'alkyle **2a** a également été évaluée. Dans les conditions optimales de réaction, l'utilisation de 1, 1.5 et 2 équivalents de ce réactif par rapport à l'amide a conduit à des rendements respectifs de 43, 66 et 48% (GC-MS). La quantité optimale de bromure d'alkyle est donc de 1.5 équivalents.

6. Variation des paramètres électrochimiques

L'étude des paramètres électrochimiques a montré que l'intensité du courant possède un optimum à 8 mA en terme de rendement (Tableau 16, entrées 1-5). Comme attendu, sans électricité le rendement est nul (Tableau 16, entrée 6). Lors de la variation du nombre de faraday par mole appliqué à la réaction, un optimum est atteint à 4 F/mol (Tableau 16, entrées 3,7,8).

Tableau 16 : Variation des paramètres électrochimiques



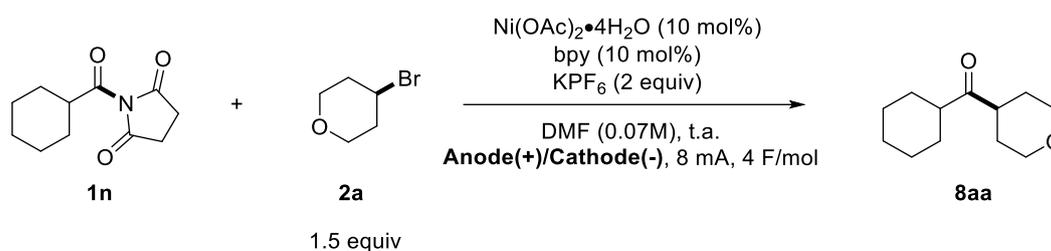
Entrée	Courant constant (mA)	Nombre de F/mol	Rendement (%)
1	4	4	54
2	6	4	53
3	8	4	66
4	10	4	64
5	12	4	60
6	Pas d'électricité	4	0
7	8	3	42
8	8	5	60

Rendement par GC-MS, utilisant la benzophénone comme standard interne.

7. Nature des électrodes

Enfin, nous avons tenté d'optimiser le procédé à travers le choix du duo d'électrodes. Le remplacement de l'anode sacrificielle de zinc par une anode sacrificielle de magnésium a entraîné une baisse drastique du rendement (Tableau 17, entrée 2), ceci pouvant s'expliquer par la différence de fenêtre rédox des deux espèces. Le remplacement de la cathode de nickel mousse par une cathode de carbone vitreux réticulé entraîne une légère baisse de rendement (Tableau 17, entrée 3) ; l'utilisation d'une cathode de graphite, peu poreuse, s'avère encore moins efficace (Tableau 17, entrée 4). Un essai visant à utiliser une anode non-sacrificielle a été réalisé à l'aide de triéthylamine en tant que réducteur sacrificiel organique ($E[\text{NET}_3/\text{NET}_3^+] = +0.69 \text{ V vs SCE}^{230}$), mais n'a permis d'obtenir le produit de couplage qu'à l'état de traces (Tableau 17, entrée 5).

Tableau 17 : Variation des électrodes



Entrée	Anode(+)/Cathode(-)	Rendement (%)
1	Zn(+)/Ni mousse(-)	66
2	Mg(+)/Ni mousse(-)	<5
3	Zn(+)/RVC(-)	48
4	Zn(+)/Graphite(-)	14
5	Graphite(+)/Ni mousse(-) + NEt_3 2 équiv	<5

Rendement par GC-MS, utilisant la benzophénone comme standard interne.

Nous avons envisagé la réalisation de notre réaction modèle à plus grande échelle afin d'évaluer son potentiel sur le plan synthétique. Elle a été réalisée sur une échelle de 1 mmol, dans un vial de 20 mL, en doublant la surface immergée des électrodes et en appliquant un courant continu de 25 mA. Cette réaction a fourni la cétone désirée **8aa** avec une amélioration du rendement notable (80%).

²³⁰ Y. Pellegrin, F. Odobel, *C. R. Chimie*, **2017**, *20*, 283.

Cette étude préliminaire montre, pour la première fois, que les amides sont compétents en tant qu'agent d'acylation dans les réactions de couplage croisés par électrosynthèse. Le couplage d'amides catalysé au nickel par électroréduction semble offrir une réaction efficace, économique, pratique et en conditions douces, pour la synthèse des cétones dialkyles. Le champ d'application de la réaction a donc été évalué.

III. Exemplification de la réaction

1. Diversité des amides

Diverses amides primaires (**8ab**, **8ac**), secondaires (**8aa**) ou tertiaires (**8ae**) ont pu réaliser le couplage de manière efficace (Figure 101). Cependant, le *t*-butyl amide qui présente une gêne stérique accrue offre un rendement diminué en cétone (**8ad**). L'accès à des cétones dialkyles possédant le motif adamantyle (**8ae**) est intéressant, ce motif revêtant une grande importance dans la conception de molécules bioactives.²³¹ Les amides peuvent porter des groupements fonctionnels tels qu'un motif difluoré (Figure 103, **8aj**) ou un atome de chlore (**8ac**), ce dernier offrant l'opportunité d'une post-fonctionnalisation. L'amide hydrocinnamyle n'a pas réalisé la réaction de manière efficace (**8af**). Cet amide est connu pour être enclin à subir des processus de décarbonylation et β -H élimination conduisant à la formation de styrène.²³² Une difluoroacétamide, ainsi que les citronnellyl et camphanyl amides n'ont pas réalisé la transformation (**8acg-8ai**). Par ailleurs, des efforts ont été portés sur la diversification des agents d'acylation. Les dérivés d'acides carboxyliques hautement activés, tels que les chlorures et les anhydrides d'acides ont donné de très faibles rendements. Les esters de phényle ou de pyridyle (**1o-p**) ont été envisagés comme partenaires de couplage mais se sont également avérés inefficaces ; le premier s'est montré totalement inerte, le second n'a jamais permis de dépasser les 23% de rendement malgré de nombreux efforts d'optimisation. D'autres amides activés ont alors été explorés. Les amides *N*-Boc,Bn **1s**, *N*-acylsaccharine **1r** et *N*-acylglutarimide **1q** se sont également montrés décevants avec un rendement optimal de 26% obtenu dans le cas du dérivé glutarimide.

Enfin, il est important de noter que, malgré les efforts d'optimisation, le couplage du *N*-benzoyl succinimide **1a** n'a pas permis d'atteindre des rendements supérieurs à 18% en produit de couplage. La présence de produits secondaires issus d'un processus de décarbonylation, mène à penser qu'il est la cause de cet échec. Cette méthodologie s'avère donc plus adaptée au couplage des amides aliphatiques.

²³¹ J. Liu, D. Obando, V. Liao, T. Lifa, R. Codd, *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 1949.

²³² C.-A. Wang, Md. M. Rahman, E. Bisz, B. Dziuk, R. Szostak, M. Szostak, *ACS Catal.* **2022**, *12*, 2426.

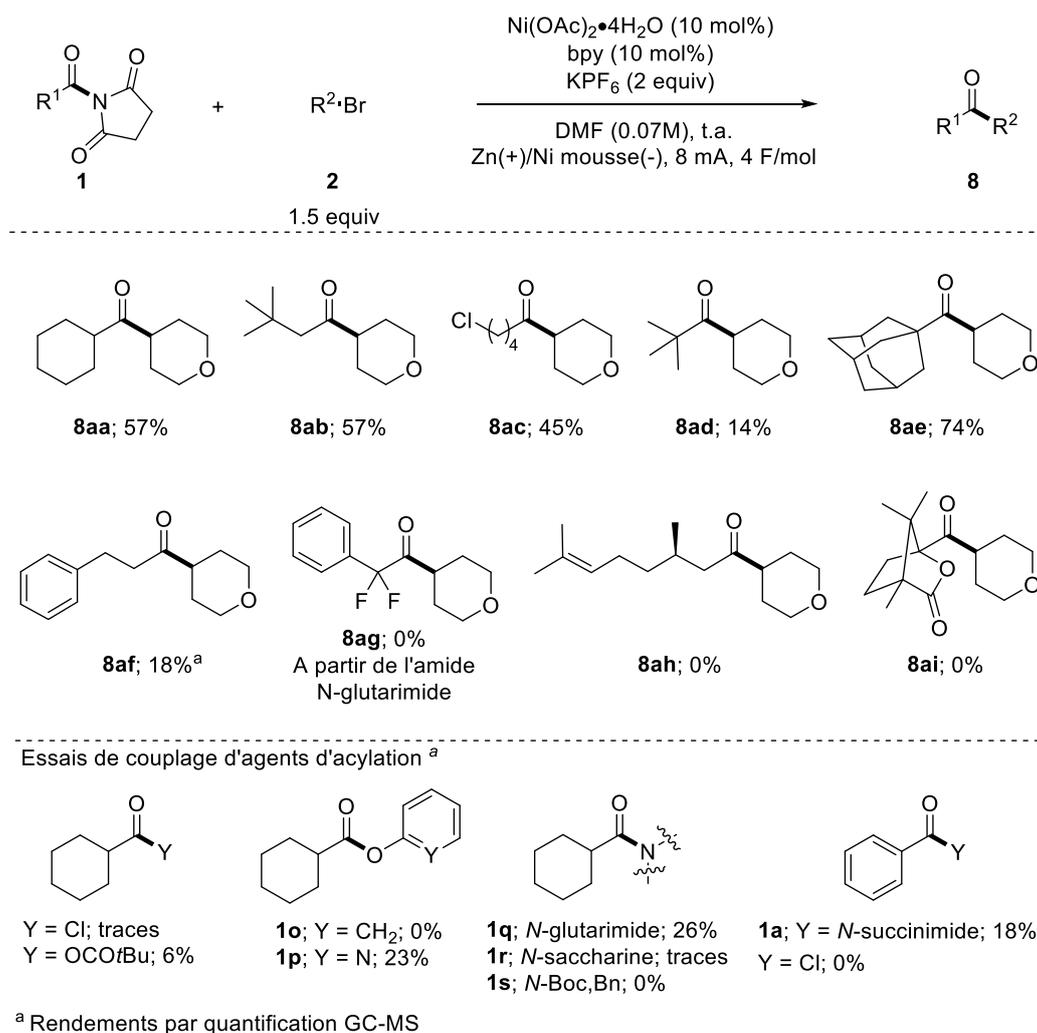
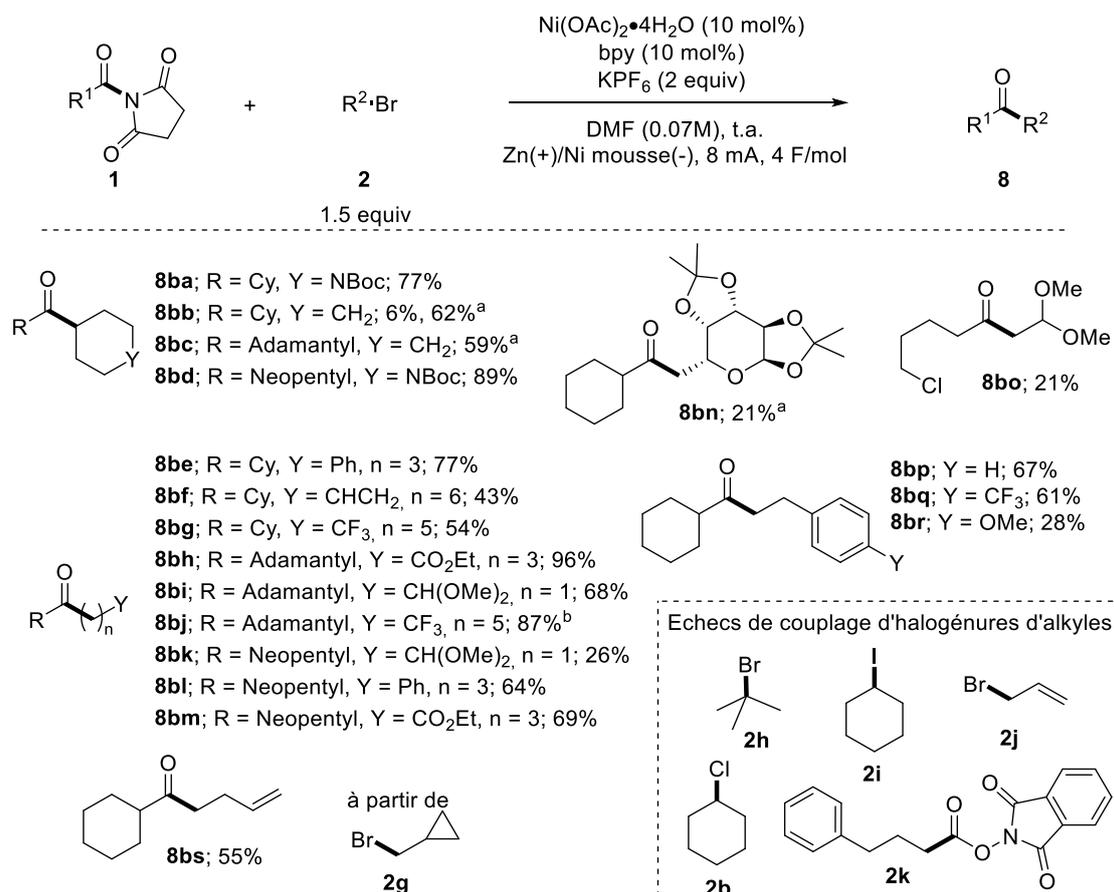


Figure 101 : Exemplification des amides et essais de diversification des agents d'acylation

2. Diversité des bromures d'alkyles et autres sources de radicaux alkyles

La réactivité de divers halogénures d'alkyle a tout d'abord été évaluée (Figure 102). Les halogénures d'alkyles primaires et secondaires sont couplés de manière efficace. De nombreuses fonctionnalités sont supportées par la réaction, telles qu'une amine protégée par un groupement Boc (**8ba**, **8bd**), un motif trifluorométhyle (**8bg**, **8bj**), un ester (**8bh**, **8bm**), un acétal (**8bi**, **8bk**, **8bo**) ou une double liaison terminale (**8bf**). Le bromure dérivé du D-galactopyranose a réalisé la réaction avec un rendement de 21% (**8bn**). À noter que le bromure de cyclopropylméthyle **2g** opère l'ouverture du cycle pour former une double liaison terminale (**8bs**). Cette observation supporte la formation d'une espèce radicalaire lors de la réaction. La possibilité de coupler des bromures de phénéthyle (1-phényl-2-bromoéthane) a été également explorée. Ceux-ci ont conduit à la formation des cétones linéaires correspondantes (**8bp-8br**), apportant ainsi une certaine complémentarité entre la présente méthode et celle développée par le groupe

de Me²³³ qui induit un processus de « chain-walking » sur ces substrats menant à la formation de cétones branchées. On peut noter pour ces exemples la tendance connue des noyaux aromatiques riches en électrons à donner de plus faibles rendements (**8br**). Un effet de solvant intéressant est également à souligner : alors que le couplage du bromure de cyclohexyle n'a donné que des rendements très faibles dans le DMF (**8bb**), l'utilisation du DMSO comme solvant a permis d'atteindre des rendements satisfaisants.



^a Dans le DMSO ^b 3 équivalents d'halogénures d'alkyles et 8 F/mol

Figure 102 : Exemplification du couplage des bromures d'alkyles

Certains bromures d'alkyle n'ont pas participé de manière satisfaisante à la réaction de couplage, notamment le bromure d'alkyle tertiaire, *t*BuBr **2h**, et le bromure de vinyle **2j**. Les iodures **2i** et chlorures **2b** de cyclohexyle se sont par ailleurs révélés beaucoup moins efficaces que leur équivalent bromé.

²³³ K.-J. Jiao, C. Ma, D. Liu, H. Qiu, B. Cheng, T.-S. Mei, *Org. Chem. Front.* **2021**, 8, 6603.

Afin d'évaluer la capacité d'autres sources de radicaux alkyles à réaliser le couplage, nous avons envisagé la mise en jeu d'esters rédox-actifs alkyle (**2k**), connus pour générer facilement le radical alkyle correspondant dans des conditions réductrices.²³⁴ Cependant, ces essais se sont soldés par un échec.

- Application synthétique

L'utilité synthétique de cette méthode a été illustrée à travers la synthèse de diverses cétones dicyclohexyles (**8bb**, **8aj**, **8ak**) utilisées comme précurseurs clés de la Perhexiline et de ses analogues (Figure 103).²³⁵ La Perhexiline est un médicament indiqué pour le traitement de l'angine de poitrine sévère. Son analogue difluoré semble également très prometteur pour le traitement de divers troubles cardiovasculaires. Les méthodes utilisées jusqu'à présent pour accéder à ces cétones dicyclohexyles mettent en jeu plusieurs étapes de synthèse. À l'aide de la présente méthode, il a été possible de préparer ces intermédiaires en une seule étape, ce qui peut s'avérer intéressant pour la recherche rapide de nouvelles molécules d'intérêt.

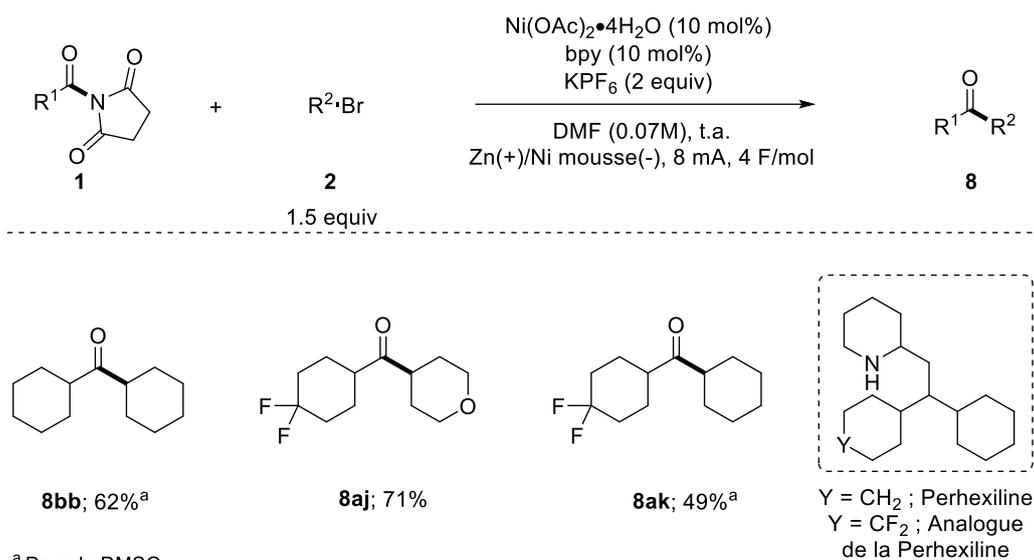


Figure 103 : Démonstration de l'intérêt synthétique de la méthode

²³⁴ S. Murarka, *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 1735.

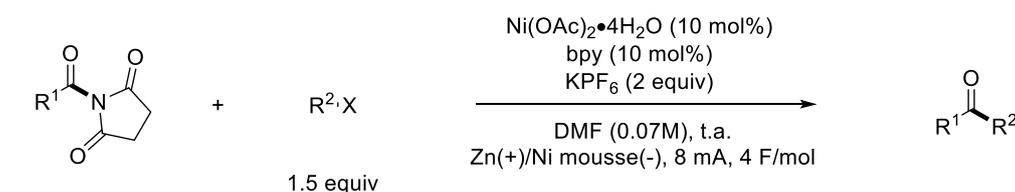
²³⁵ A) C-C. Tseng, I. R. Greig, W. T. A. Harrison, M. Zanda, *Synthesis* **2016**, *48*, 73. B) C-C. Tseng, H. Noordali, M. Sani, M. Madhani, D. M. Grant, M. P. Frenneaux, M. Zanda, I. R. Greig, *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 2780.

- *Cas particulier des halogénures benzyliques*

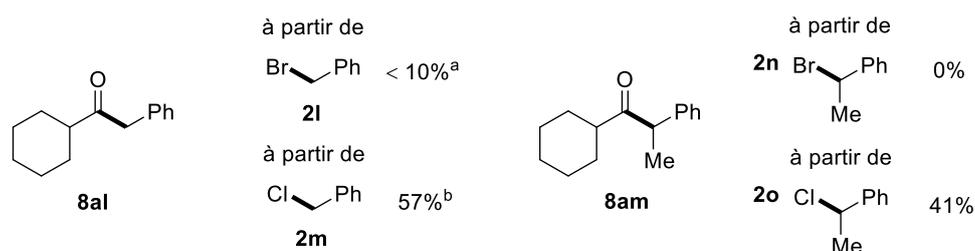
Afin de comparer notre méthodologie à celles reportées par les groupes de Périchon et Troupel (Chapitre 1 pages 57-58), nous avons entrepris le couplage de dérivés benzyliques. Cette étude a conduit à l'obtention de résultats intéressants (Figure 104). En effet, les premiers essais mettant en jeu le bromure de benzyle **2l** et le (1-bromoéthyl)benzène **2m** ont été peu satisfaisants, donnant des rendements assez faibles en cétone benzylique (**8al**, **8am**), accompagnée d'une grande quantité du produit d'homocouplage du bromure benzylique. Néanmoins, leurs équivalents chlorés (**2m** et **2o**) ont permis d'obtenir des rendements tout à fait acceptables. Une petite série de cétones benzyliques a ainsi pu être préparée par couplage de dérivés de chlorure de benzyle avec des amides primaires (**8ao**), secondaires (**8al**, **8am**, **8ap**) et tertiaires (**8an**). Un chlorure de benzyle comportant un motif de type styrénique a notamment pu être mis en jeu dans cette réaction avec un rendement acceptable de 49% (**8aq**).

La tentative de couplage d'esters rédox actifs, fortement réactifs, s'est soldée par un échec.

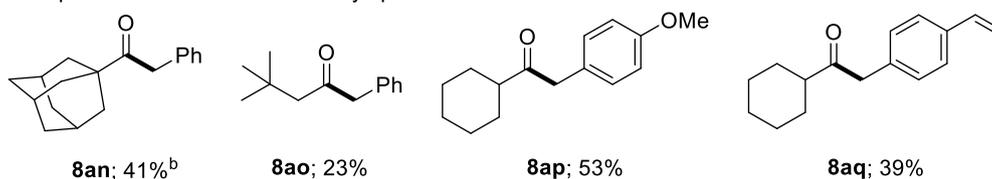
La différence de réactivité entre les précurseurs de radicaux alkyles sera étudiée plus en détails dans la partie mécanistique.



Exemplification des halogénures benzyliques



Exemplification des chlorures benzyliques



^a Rendement GC-MS ^b 3 équivalents d'halogénures d'alkyles et 8 F/mol

Figure 104 : Exemplification du couplage d'halogénures benzyliques

Cette méthodologie offre donc l'accès à une large variété de cétones dialkyles. Elle démontre une complémentarité avec les méthodes existantes. Elle permet de coupler des bromures d'alkyle linéaires sans observer de phénomène de « chain-walking » comme le groupe de Mei.²³⁶ Cette méthode est aussi plus générale que celle reportée par le groupe de Périchon²³⁷, l'accès à des cétones benzyliques est possible et étendue aux cétones dialkyles. Enfin, cette approche électrochimique ne permet pas de coupler les amides aromatiques efficacement, contrairement à l'approche photochimique développée au Chapitre 2.

IV. Etude mécanistique

L'étude du champ d'application de la réaction a soulevé des interrogations mécanistiques importantes : (i) Pourquoi les amides aromatiques ne réalisent pas le couplage efficacement ? (ii) Pourquoi diverses sources de radicaux alkyles donnent des résultats si dissemblables ?

De plus, une interrogation plus générale sur la réaction reste en suspens : Comment se comportent les deux partenaires de couplage vis-à-vis du nickel, en fonction de son état d'oxydation ?

Une étude mécanistique approfondie, combinant des études stœchiométriques et de voltammétrie cyclique a permis d'investiguer ces questions plus en détail.

1. Etude de la réactivité du nickel avec les substrats

Lors de couplages croisés catalysés au nickel par électrosynthèse, différents chemins mécanistiques ont été proposés. Selon le système catalytique utilisé, certaines équipes proposent un chemin mécanistique impliquant une réaction entre les substrats et le Ni^I²³⁸ ou le Ni⁰²³⁹. Dans notre cas, il était donc intéressant de savoir s'il était possible de distinguer entre ces deux possibilités et proposer un scénario mécanistique qui nous est propre.

²³⁶ K.-J. Jiao, C. Ma, D. Liu, H. Qiu, B. Cheng, T.-S. Mei, *Org. Chem. Front.* **2021**, 8, 6603.

²³⁷ H. Marzouk, Y. Rollin, J.C. Folest, J.Y. Nédélec, J. Périchon, *J. Organomet. Chem.* **1989**, 369, C47.

²³⁸ A) J. Luo, B. Hu, W. Wu, M. Hu, T. L. Liu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, 60, 6107. B) Y. Kawamata, J. C. Vantourout, D. P. Hickey, P. Bai, L. Chen, Q. Hou, W. Qiao, K. Barman, M. A. Edwards, A. F. Garrido-Castro, J. N. deGruyter, H. Nakamura, K. Knouse, C. Qin, K. J. Clay, D. Bao, C. Li, J. T. Starr, C. Garcia-Irizarry, N. Sach, H. S. White, M. Neurock, S. D. Minter, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, 141, 6392.

²³⁹ A) K. J. Jiao, D. Liu, H. X. Ma, H. Qiu, P. Fang, T. S. Mei, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 6520. B) H. Marzouk, Y. Rollin, J. C. Folest, J. Y. Nédélec, J. J. Périchon, *Organomet. Chem.* **1989**, 369, 47. C) S. Biswas, D. J. Weix, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 16192. D) A. C. Wotal, R. D. Ribson, D. J. Weix, *Organometallics* **2014**, 33, 5874.

Le recours à la voltammétrie cyclique peut permettre une étude plus précise de la réactivité des espèces en solution.

1.1. Réduction des réactifs de la transformation

Cette étude a débuté par la mesure par voltammétrie cyclique, en réduction, de tous les réactifs afin de déterminer quelle espèce serait réduite en réaction. Le 4-bromo-tétrahydropyrane **2a** (abrégié THP-Br) et le *N*-(cyclohexylcarbonyl)-succinimide **1n** (abrégié CyCOsucc) seront les partenaires de couplage modèles. Il apparaît clairement (courbe bleue) que le nickel en présence d'un ligand azoté bidenté est la première espèce réduite (Figure 105).

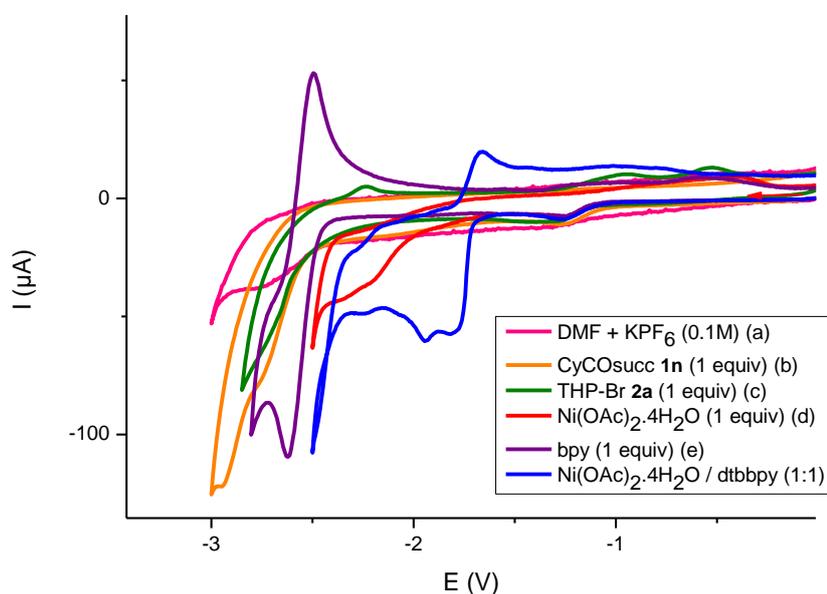


Figure 105 : Voltammétrie cyclique des réactifs (3 mM); électrode de carbone vitreux (3 mm); DMF + KPF₆ 0.1M à 0.2 V s⁻¹.

1.2. Etude de la réduction du précurseur de nickel

L'étude de la source de nickel avec un équivalent de ligand a ensuite été réalisée afin d'examiner quelles réductions seraient possibles, et à quels potentiels. Le voltammogramme permet d'observer quatre vagues de réduction. La quantification, grâce à l'ajout d'un standard de ferrocène, attribue chacune d'elles à une réduction à un électron (voir partie expérimentale, pages 231-232). S'appuyant sur les

rappports des groupes de Périchon²⁴⁰ et Mei²⁴¹, et en opposition aux rapports des groupes de Baran²⁴² et Liu²⁴³, la première vague ($R_1 = -1.81$ V vs Ag/AgNO₃) est attribuée à la réduction du (dtbbpy)Ni^{II}(OAc)₂ en (dtbbpy)Ni^I(OAc), la seconde ($R_2 = -1.94$ V vs Ag/AgNO₃) à la réduction du (dtbbpy)Ni^I(OAc) en (dtbbpy)Ni⁰, la troisième ($R_3 = -2.25$ V vs Ag/AgNO₃) à la réduction du (dtbbpy)Ni⁰ en (dtbbpy)Ni⁻, la charge étant localisée sur le ligand, et la dernière ($R_4 = -2.47$ V vs Ag/AgNO₃) à la réduction du ligand libre. Une première vague d'oxydation retour ($O_4 = -2.35$ V vs Ag/AgNO₃) correspond à la réoxydation du ligand. La seconde, ($O_1 = -1.67$ V vs Ag/AgNO₃) correspond principalement à l'oxydation du (dtbbpy)Ni^I(OAc) en (dtbbpy)Ni^{II}(OAc)₂ (Figure 106). Aucune vague d'oxydation n'est observée à des potentiels positifs.

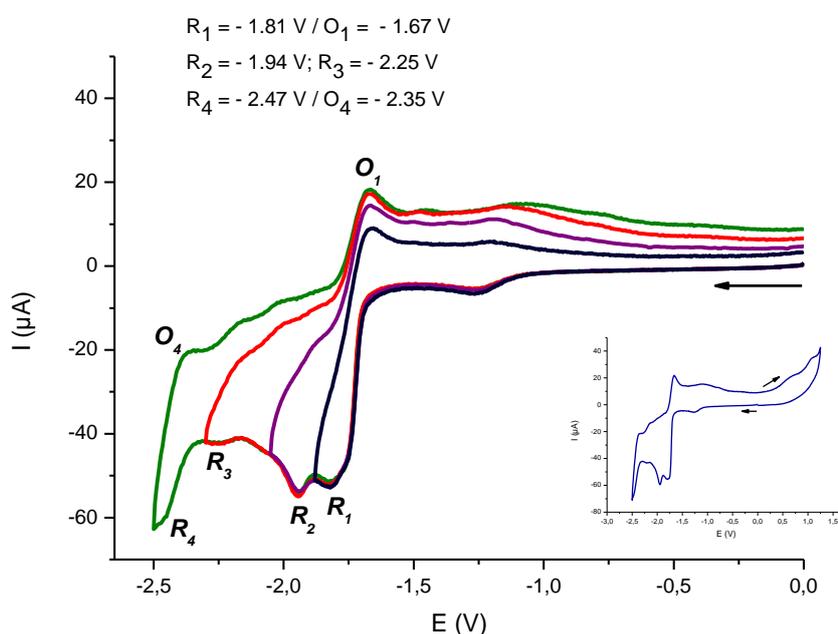


Figure 106 : Voltammétrie cyclique du Ni(OAc)₂.4H₂O 3 mM + dtbbpy 3 mM (Ni/L : 1/1) ; électrode de carbone vitreux (3 mm) ; DMF + KPF₆ 0.1M à 0.2 V s⁻¹.

Comme suggéré dans la littérature, il semble qu'un excès de ligand par rapport au nickel a pour effet de confondre les deux vagues successives de réduction lors de l'étude des complexes de nickel portant des ligands azotés bidentés. Ceci a été confirmé par l'expérience puisqu'un ratio source de nickel/ligand de 1:1 laisse apparaître deux vagues de réduction successives, quand un ratio de 1:3 ou de 1:10 ne fait apparaître qu'une vague de réduction à deux électrons (Figure 107).

²⁴⁰C. Amatore, A. Jutand, J. Périchon, Y. Rollin, *Monatsh. Chem.* **2000**, *131*, 1293.

²⁴¹K.-J. Jiao, D. Liu, H.-X. Ma, H. Qiu, P. Fang, T.-S. Mei, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 6520.

²⁴²Y. Kawamata, J. C. Vantourout, D. P. Hickey, P. Bai, L. Chen, Q. Hou, W. Qiao, K. Barman, M. A. Edwards, A. F. Garrido-Castro, J. N. deGruyter, H. Nakamura, K. Knouse, C. Qin, K. J. Clay, D. Bao, C. Li, J. T. Starr, C. Garcia-Irizarry, N. Sach, H. S. White, M. Neurock, S. D. Minter, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 63920.

²⁴³J. Luo, B. Hu, W. Wu, M. Hu, T. L. Liu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 6107.

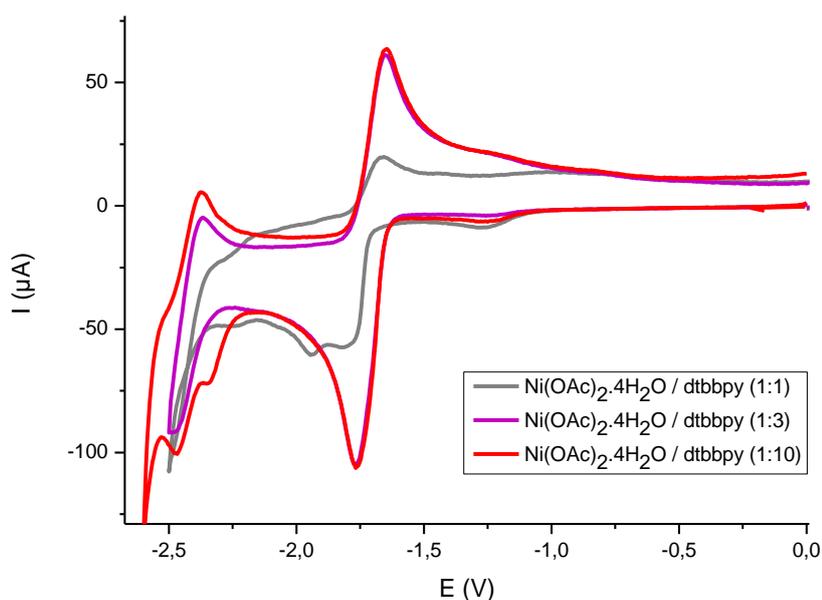


Figure 107 : Voltammétrie cyclique du $\text{Ni}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 3 mM + dtbbpy 3 mM à différents ratios ; électrode de carbone vitreux (3 mm) ; DMF + KPF_6 0.1M à 0.2 V s^{-1} .

1.3. Réactivité des bromures d'alkyle avec le nickel

La réactivité du bromure d'alkyle **2a** avec le catalyseur de nickel a ensuite été évaluée. Il montre une augmentation du courant consécutive pour la formation de Ni^{I} (R_1) et de Ni^0 (R_2), ainsi qu'une diminution de la vague d'oxydation (O_1) (Figure 108). Cependant, à une vitesse de balayage plus faible, laissant plus de temps aux réactions de se produire, la vague de Ni^0 disparaît totalement (Figure 109). Tous ces éléments sont en accord avec un processus de SET entre le bromure d'alkyle et l'espèce de Ni^{I} formée et consommée, ne donnant donc plus de vague retour.

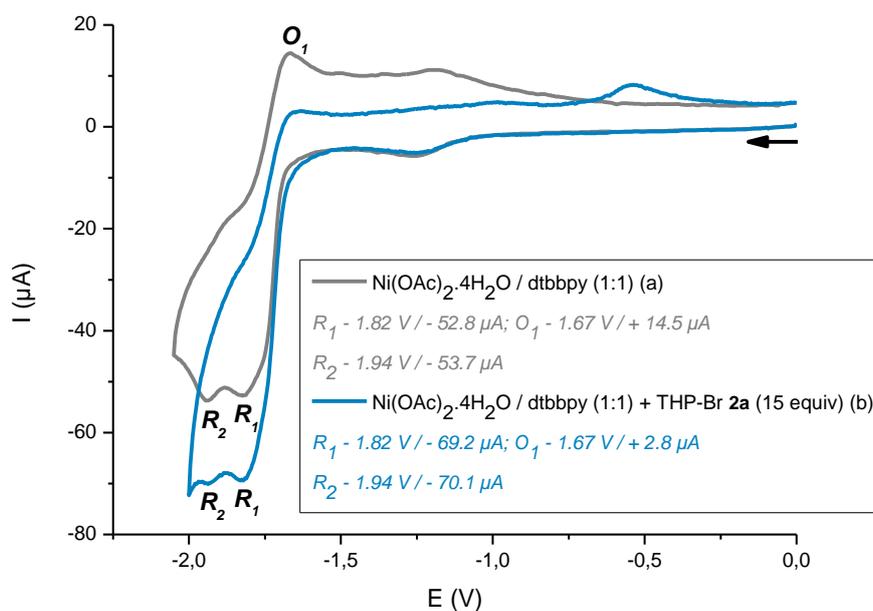


Figure 108 : Voltammétrie cyclique du $\text{Ni}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 3 mM + dtbbpy 3 mM ($\text{Ni}/\text{L} : 1/1$) en absence (courbe grise) et en présence de 15 équivalents de THP-Br 2a (courbe bleue) ; électrode de carbone vitreux (3 mm) ; DMF + KPF₆ 0.1M à 0.2 V s⁻¹.

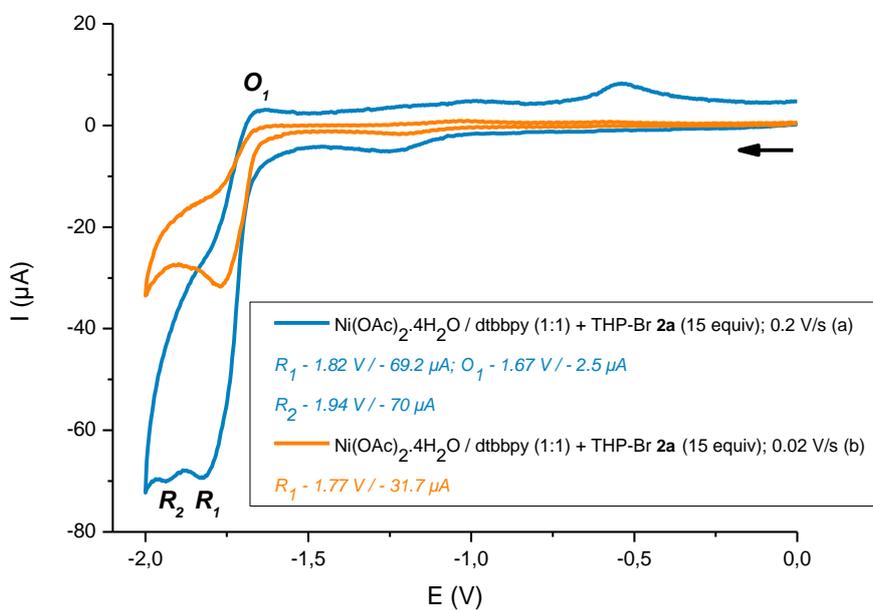


Figure 109 : Voltammétrie cyclique du $\text{Ni}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 3 mM + dtbbpy 3 mM ($\text{Ni}/\text{L} : 1/1$) en présence de 15 équivalents de THP-Br 2a à 0.2 V s⁻¹ (courbe bleue) et à 0.02 V s⁻¹ (courbe orange) ; électrode de carbone vitreux (3 mm) ; DMF + KPF₆ 0.1M.

1.4. Réactivité des amides avec le nickel

En présence de l'amide **1n**, une augmentation du courant lors de la formation de Ni^I (R₁) est observée, bien que moins importante que pour le THP-Br **2a**. Une augmentation de courant pour la formation de Ni⁰ apparaît (R₂), accompagnée d'une diminution de la vague d'oxydation (O₁) (Figure 110). Une hypothèse réactionnelle (Figure 113) met en jeu la réduction du (dtbbpy)Ni^{II}(OAc)₂ en (dtbbpy)Ni^I(OAc), suivie de l'addition oxydante de l'amide **1n** sur ce dernier pour former le (dtbbpy)Ni^{III}(OAc)(COCy)(succ), capable de fournir une espèce de (dtbbpy)Ni^{II}(X)(COCy) (par comproportionation ou réduction à la cathode). Cette espèce pourrait donc donner lieu à une vague de réduction Ni^I/Ni⁰ d'un complexe Ni(COCy). De plus, lorsque la réduction est menée à des potentiels plus bas (Figure 111), une seconde vague d'oxydation apparaît (O₂ = -1.90 V vs Ag/AgNO₃) ; celle-ci peut être attribuée à l'oxydation de (dtbbpy)Ni⁰(COCy)⁻/(dtbbpy)Ni⁰(COCy), indiquant la formation de complexe acyl-Ni. Une dernière indication provient de la mesure réalisée en réduction et en oxydation (Figure 112). Une vague d'oxydation apparaît (O₄ = +0.10 V vs Ag/AgNO₃), correspondant probablement à la formation du complexe (dtbbpy)Ni^{III}(COCy)(succ).

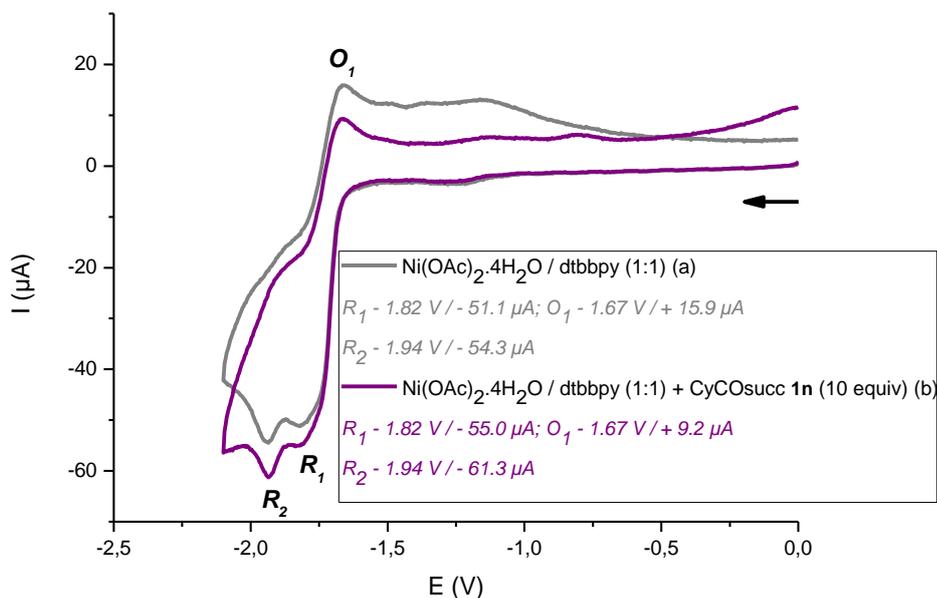


Figure 110 : Voltammétrie cyclique du Ni(OAc)₂.4H₂O 3 mM + dtbbpy 3 mM (Ni/L : 1/1) en absence (courbe grise) et en présence de 10 équivalents de CyCOsucc **1n** (courbe violette) ; électrode de carbone vitreux (3 mm) ; DMF + KPF₆ 0.1M à 0.2 V s⁻¹.

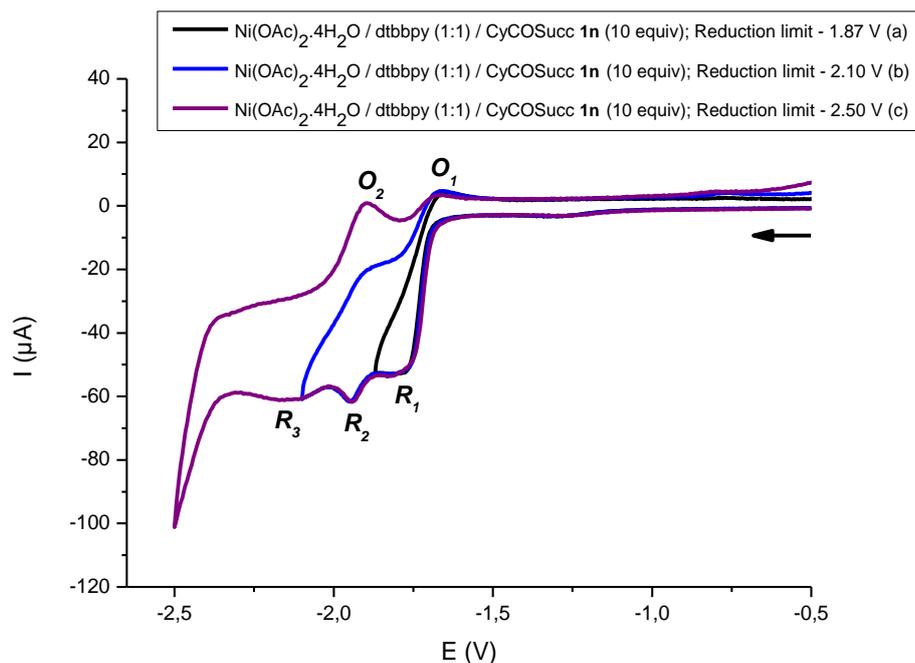


Figure 111 : Voltammétrie cyclique du Ni(OAc)₂.4H₂O 3 mM + dtbbpy 3 mM (Ni/L : 1/1) en présence de 10 équiv de CyCOSucc **1n** à une limite de réduction de -1.85 V (courbe noire), - 2.10 V (courbe bleue), -2.50 V (courbe violette) ; électrode de carbone vitreux (3 mm) ; DMF + KPF₆ 0.1M à 0.2 V s⁻¹.

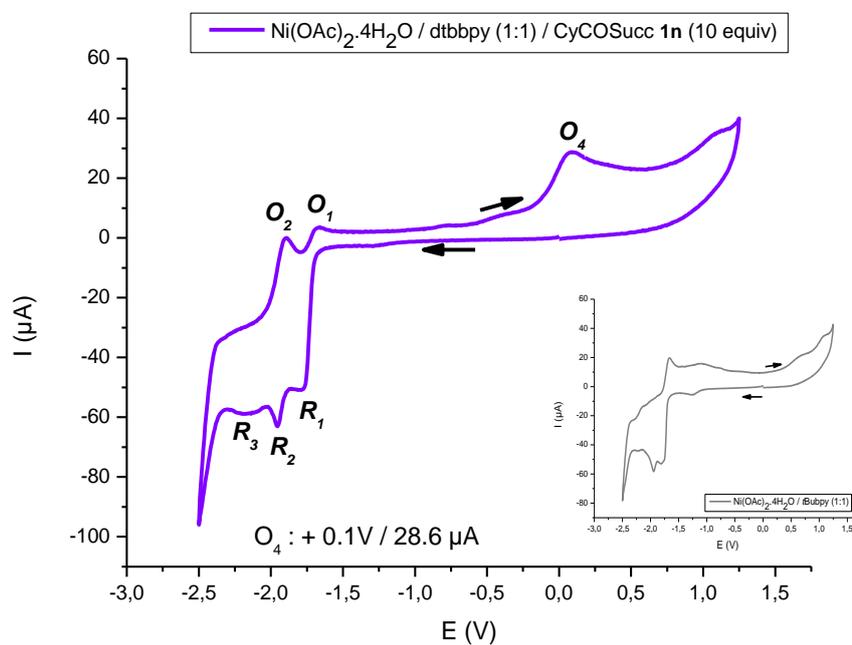


Figure 112 : Voltammétrie cyclique en réduction et en oxydation du Ni(OAc)₂.4H₂O 3 mM + dtbbpy 3 mM (Ni/L : 1/1) en présence de 10 équiv de CyCOSucc **1n**; électrode de carbone vitreux (3 mm) ; DMF + KPF₆ 0.1M à 0.2 V s⁻¹.

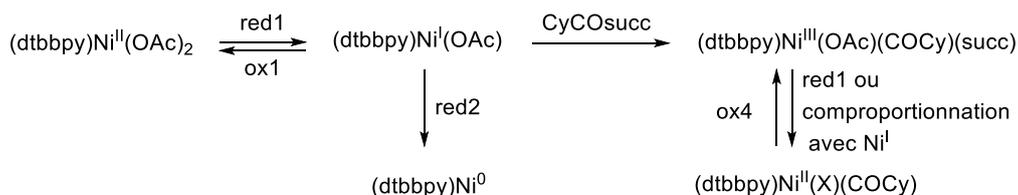


Figure 113 : Hypothèse réactionnelle lors de la voltammétrie cyclique du $\text{Ni}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ + dtbbpy (Ni/L : 1/1) en présence de 10 équiv de CyCOsucc **1n**

1.5. Réactivité des amides et des bromures d'alkyle avec le nickel

Lorsque les deux réactifs (**1n** et **2a**) sont mis en présence, une augmentation du courant importante est observée pour la formation de Ni^{I} . Une seconde vague de réduction apparaît, probablement due à la formation de $(\text{dtbbpy})\text{Ni}^{\text{II}}(\text{X})(\text{COCy})$. La vague retour est cependant très amoindrie, ce qui correspond bien à une réaction entre un acyl-Nickel et le bromure d'alkyle (Figure 114).

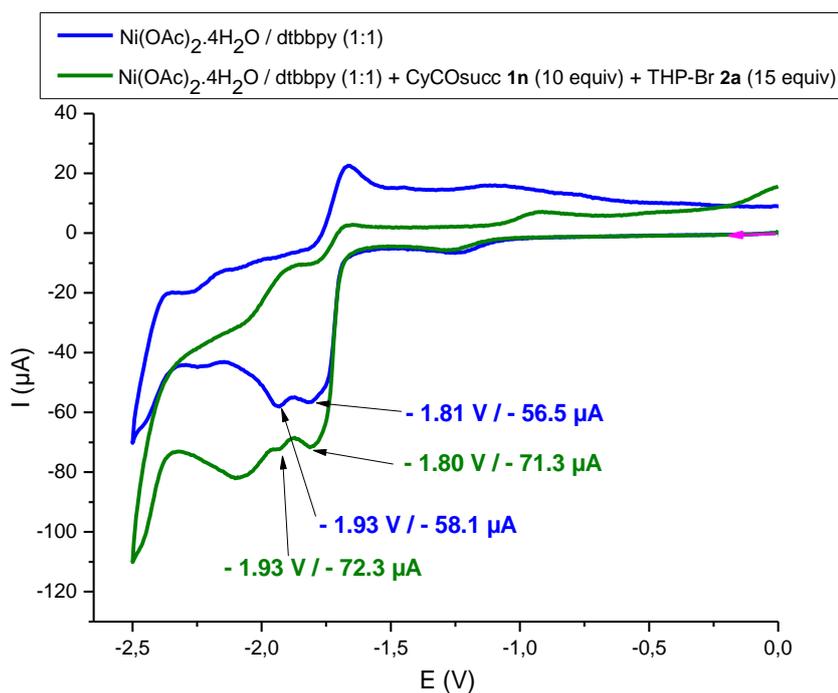


Figure 114 : Voltammétrie cyclique du $\text{Ni}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 3 mM + dtbbpy 3 mM (Ni/L : 1/1) en absence (courbe bleue) et en présence de 10 équiv de CyCOsucc **1n** et de 15 équiv de THP-Br **2a** (courbe verte) ; électrode de carbone vitreux (3 mm) ; DMF + KPF_6 0.1M à 0.2 V s^{-1} .

1.6. Réduction du complexe d'addition oxydante

Afin de confirmer l'hypothèse selon laquelle la réaction entre le nickel et l'amide **1n** passe par la formation du complexe d'addition oxydante **XVIII**, la voltammétrie de ce dernier a été mesurée (Figure 115). Ce complexe offre une première vague de réduction ($\text{Red}_1 = -1.74 \text{ V vs Ag/AgNO}_3$) attribuée à la réduction du $(\text{dtbbpy})\text{Ni}^{\text{III}}(\text{COCy})(\text{succ})$ en $(\text{dtbbpy})\text{Ni}^{\text{I}}(\text{COCy})$ (Figure 116, Figure 118). La seconde vague ($\text{Red}_2 = -1.96 \text{ V vs Ag/AgNO}_3$) est attribuée à la réduction du $(\text{dtbbpy})\text{Ni}^{\text{I}}(\text{COCy})$ en $(\text{dtbbpy})\text{Ni}^0(\text{COCy})$, la troisième à la réduction ($\text{Red}_3 = -2.16 \text{ V vs Ag/AgNO}_3$) du $(\text{dtbbpy})\text{Ni}^0(\text{COCy})$ en $(\text{dtbbpy})\text{Ni}^0(\text{COCy})^*$, la charge étant localisée sur le ligand, et la dernière ($\text{Red}_4 = -2.50 \text{ V vs Ag/AgNO}_3$) à la réduction du ligand libre. Une première vague d'oxydation retour correspond à la réoxydation du ligand, la seconde ($\text{Ox}_2 = -1.88 \text{ V vs Ag/AgNO}_3$) principalement à l'oxydation du $(\text{dtbbpy})\text{Ni}^0(\text{COCy})$ en $(\text{dtbbpy})\text{Ni}^{\text{I}}(\text{COCy})$, et la troisième ($\text{Ox}_1 = -1.67 \text{ V vs Ag/AgNO}_3$) à l'oxydation du $(\text{dtbbpy})\text{Ni}^{\text{I}}(\text{COCy})$ en $(\text{dtbbpy})\text{Ni}^{\text{III}}(\text{COCy})(\text{succ})$. En outre, lors de la mesure en réduction et en oxydation (Figure 117), une vague d'oxydation ($\text{O}_4 = -0.09 \text{ V vs Ag/AgNO}_3$) est observée, correspondant à l'oxydation de $(\text{dtbbpy})\text{Ni}^{\text{II}}(\text{COCy})(\text{succ})$ **XVIII** en Ni^{III} .

Ces résultats confirment donc qu'en condition réductrice un précurseur de nickel en présence d'amide **1n** génère des espèces de acyl-Ni.

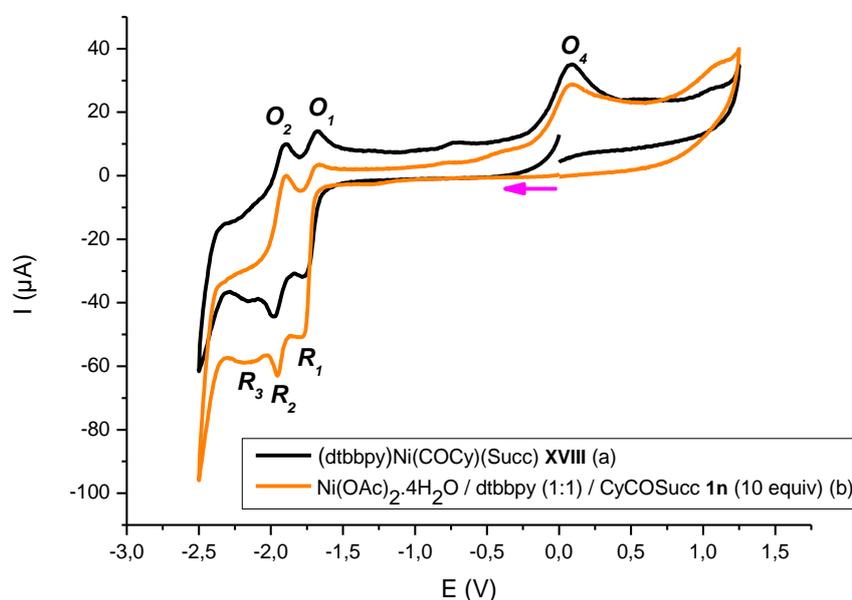


Figure 115 : Voltammétrie cyclique du $\text{Ni}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 3 mM + dtbbpy 3 mM (Ni/L : 1/1) en présence de 10 équiv de CyCOSucc **1n** (courbe orange) et du complexe d'addition oxydante $(\text{dtbbpy})\text{Ni}(\text{COCy})(\text{Succ})$ **XVIII** 3 mM (courbe noire) ; électrode de carbone vitreux (3 mm) ; DMF + KPF_6 0.1M à 0.2 V s^{-1} .

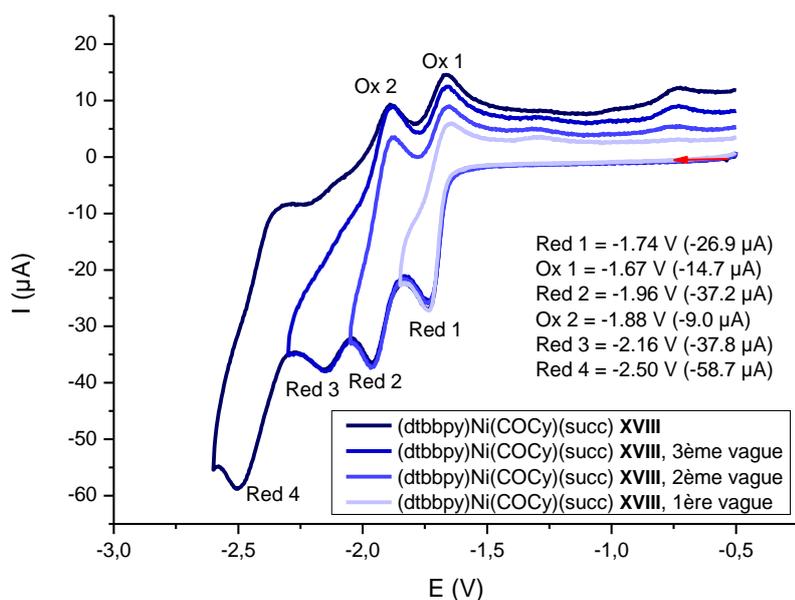


Figure 116 : Voltammétrie cyclique du complexe d'addition oxydante (dtbbpy)Ni(COCy)(Succ) XVIII 3 mM ; électrode de carbone vitreux (3 mm) ; DMF + KPF₆ 0.1M à 0.2 V s⁻¹.

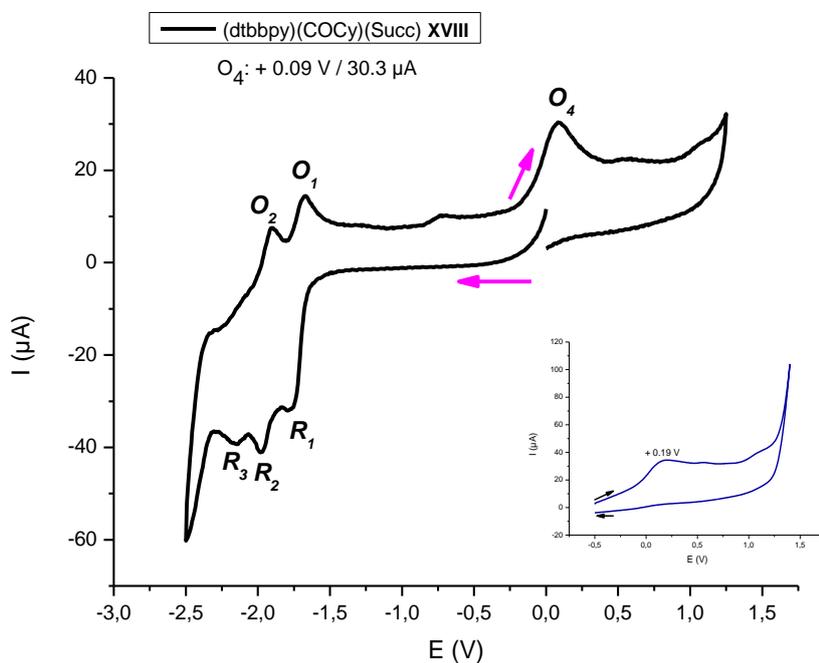


Figure 117 : Voltammétrie cyclique en réduction et oxydation du complexe d'addition oxydante (dtbbpy)Ni(COCy)(Succ) XVIII 3 mM ; électrode de carbone vitreux (3 mm) ; DMF + KPF₆ 0.1M à 0.2 V s⁻¹.

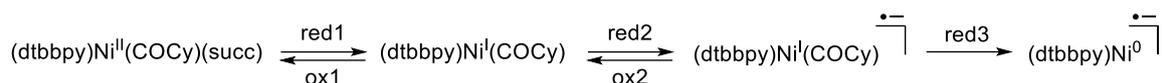


Figure 118 : Hypothèse réactionnelle lors de la voltammétrie cyclique du $(\text{dtbbpy})\text{Ni}^{\text{II}}(\text{COCy})(\text{succ})$ XVIII

1.7. Réactivité de l'amide et/ou du bromure d'alkyle avec le complexe d'addition oxydante

L'étude du complexe d'addition oxydante par voltammétrie cyclique offre la possibilité de générer des espèces de acyl-Ni à différents degrés d'oxydation, notamment des espèces de acyl-Ni^I. Afin d'explorer la réactivité de ces dernières, leur réduction en présence des substrats a été réalisée.

Lorsque le complexe d'addition oxydante est mis en réaction avec l'amide **1n** ou le bromure d'alkyle **2a** ou en présence des deux, une augmentation de courant lors de la formation de Ni^I apparaît dans chaque cas (Figure 119). Cependant, lorsque le bromure d'alkyle **2a** est mis en réaction, la diminution des vagues retour est significative, indiquant une probable réaction rapide entre le bromure d'alkyle **2a** et le $(\text{dtbbpy})\text{Ni}^{\text{I}}(\text{COCy})$ généré.

En présence d'amide **1n**, la génération de $(\text{dtbbpy})\text{Ni}^{\text{I}}(\text{COCy})$ entraîne une réaction d'addition oxydante subséquente avec l'amide **1n**, pour former un complexe $(\text{dtbbpy})\text{Ni}^{\text{III}}(\text{COCy})_2(\text{succ})$ (Figure 120). Une hypothèse réactionnelle propose la réduction de ce complexe pour former un complexe $(\text{dtbbpy})\text{Ni}^{\text{II}}(\text{COCy})_2$, capable de générer des sous-produits Cy-Cy et CyCOCy souvent observés en petites quantités lors des réactions catalytiques, et une espèce $(\text{dtbbpy})\text{Ni}^{\text{0}}(\text{COCy})$, oxydée en $(\text{dtbbpy})\text{Ni}^{\text{I}}(\text{COCy})$ à O₂.

Lorsque les deux réactifs sont en présence, les deux vagues d'oxydation diminuent. Cela montre que le THP-Br **2a** réagit avec le $(\text{dtbbpy})\text{Ni}^{\text{I}}(\text{COCy})$, diminuant ainsi la vague O₁. La diminution de O₂ suggère que moins de Ni⁰ est formé, et donc moins de sous-produits provenant de réactions d'homocouplages sont générés.

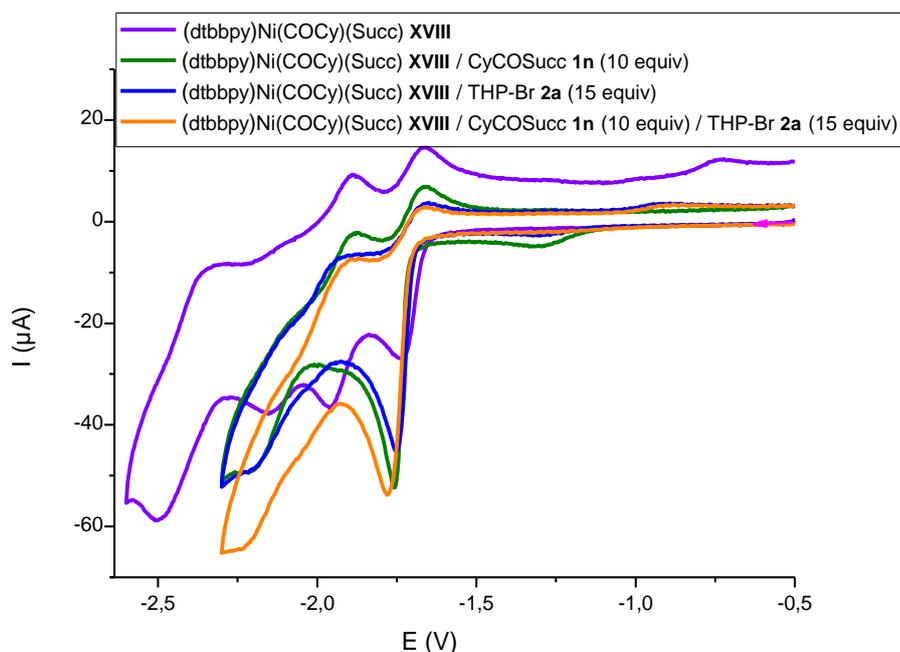


Figure 119 : Voltammétrie cyclique du complexe d'addition oxydante $(dtbbpy)Ni(COCy)(Succ)$ XVIII 3 mM en absence (courbe violette) ou en présence de 10 équiv de CyCOSucc **1n** (courbe verte), 15 équiv de THP-Br **2a** (courbe bleue) et d'un mélange de 10 équiv de CyCOSucc **1n** et de 15 équiv de THP-Br **2a** (courbe orange); électrode de carbone vitreux (3 mm) ; DMF + KPF₆ 0.1M à 0.2 V s⁻¹.

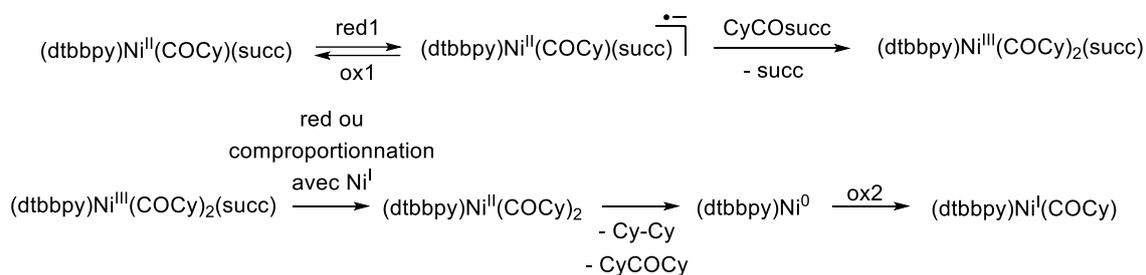


Figure 120 : Hypothèse réactionnelle lors de la voltammétrie cyclique du $(dtbbpy)Ni^{II}(COCy)(succ)$ en présence de 10 équiv de CyCOSucc

En accord avec l'hypothèse formulée plus haut concernant la réaction de l'amide avec le complexe de Ni^I (Figure 113) et afin d'apporter des éléments supplémentaires en ce sens, la réaction a été réalisée à différentes vitesses de scan. En effet, si la vitesse de scan est lente, l'amide **1n** peut réagir avec le complexe XVIII réduit à un électron, pour former un complexe $(dtbbpy)Ni^{III}(COCy)(COCy)(succ)$ qui peut être réduit en $(dtbbpy)Ni^{II}(COCy)_2$ puis former les produits d'homocouplage et du Ni⁰, faisant ainsi disparaître la vague d'oxydation O₁ et augmenter O₂. Au contraire, si la vitesse de scan est rapide, le Ni^I n'a pas le temps de réagir avec l'amide et ne donne que la seconde vague d'oxydation retour O₁. Ces spéculations ont été confirmées par l'expérience (Figure 121).

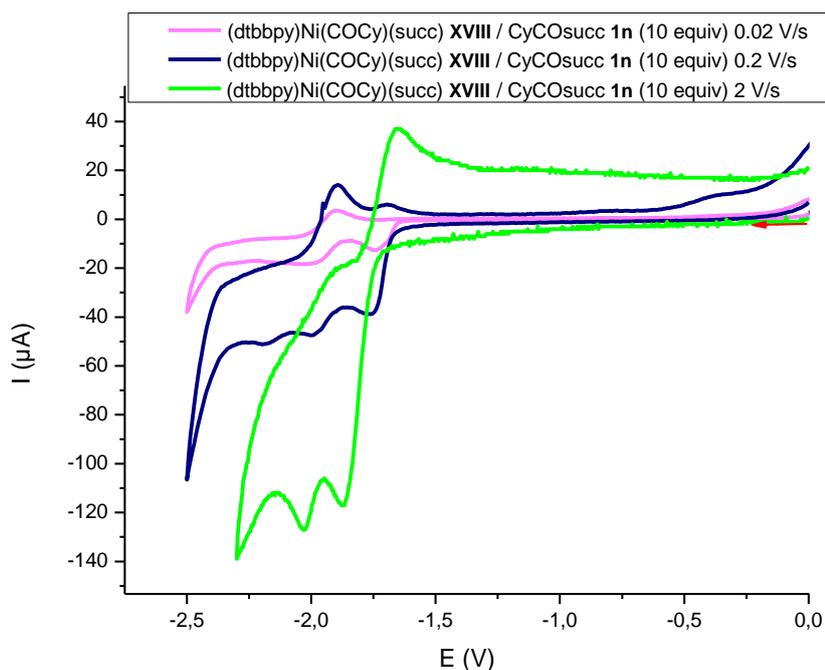


Figure 121 : Voltammétrie cyclique du complexe d'addition oxydante (dtbbpy)Ni(COCy)(Succ) XVIII 3 mM en présence de 10 équiv de CyCOSucc 1n à différentes vitesses de scan; électrode de carbone vitreux (3 mm) ; DMF + KPF₆ 0.1M.

1.8. Tests de réactivité en conditions stœchiométriques

À ce stade, le mécanisme réactionnel peut impliquer une addition oxydante de l'amide sur des espèces de Ni⁰ ou de Ni^I. Une série de tests stœchiométriques a été entreprise afin de distinguer entre ces deux possibilités.

- Réactivité des complexes d'additions oxydantes avec les bromures d'alkyles

La réaction des complexes d'additions oxydantes de nickel avec des halogénures d'alkyles dans des conditions stœchiométriques est documenté²⁴⁴. La réactivité du complexe XVIII vis-à-vis des bromures d'alkyles a donc été étudiée. Lorsque ce complexe XVIII est mis en présence de deux équivalents de 4-bromo-tetrahydropyrane 2a, le produit de couplage 8aa attendu est obtenu avec un bon rendement (53%) (Figure 122). En présence d'un réducteur métallique de zinc, le rendement reste le même. Cela indique que la réduction du complexe en Ni^I n'est pas nécessaire afin d'être productif. De plus, lors de son utilisation comme catalyseur en électrosynthèse (Chapitre 4, pages 120-121), un rendement de 42% en 8aa est obtenu.

²⁴⁴ A) T. Yamamoto, T. Kohara, A. Yamamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1981**, 54, 2161. B) S. Biswas, D. J. Weix, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 16192. C) A. C. Wotal, R. D. Ribson, D. J. Weix, *Organometallics* **2014**, 33, 5874.

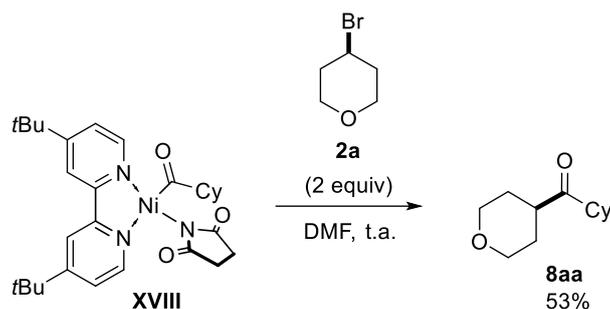


Figure 122 : Test de réactivité du complexe **XVIII** isolé avec le bromure d'alkyle **2a**

Le complexe **XVIII** semble donc être un intermédiaire compétent lors des réactions de couplage avec les bromures d'alkyles. Cela conforte l'hypothèse mécanistique émise lors du Chapitre 2. Dans le cadre de la réaction en électrosynthèse, il semble aussi que ce complexe soit un intermédiaire de réaction. Cependant, sa formation pourrait être due à l'addition oxydante de l'amide avec un Ni^0 , ou avec un Ni^I , formant un complexe de Ni^{III} réduit (à la cathode ou par comproportionnement) pour former le complexe **XVIII**.

- *Etude de la réactivité compétitive des substrats avec le Ni^0*

Afin de distinguer entre un mécanisme réactionnel impliquant du Ni^0 ou du Ni^I , la réactivité, en conditions stœchiométriques, d'une source de Ni^0 avec les substrats a été étudiée (Figure 123). L'ajout d'un mélange d'amide **1n** et de bromure d'alkyle **2a** sur un complexe de (bpy)Ni(COD) a donné un rendement bas de 19% en produit **8aa**. L'utilisation du complexe Ni(*t*Bustb)₃ a permis d'augmenter ce rendement à 39%. Cette différence peut être attribuée à une légère inhibition de la réaction due à la présence du COD. Ces rendements restent cependant faibles face à ceux obtenus lors de la réaction du complexe **XVIII** avec le bromure d'alkyle **2a** (53%).

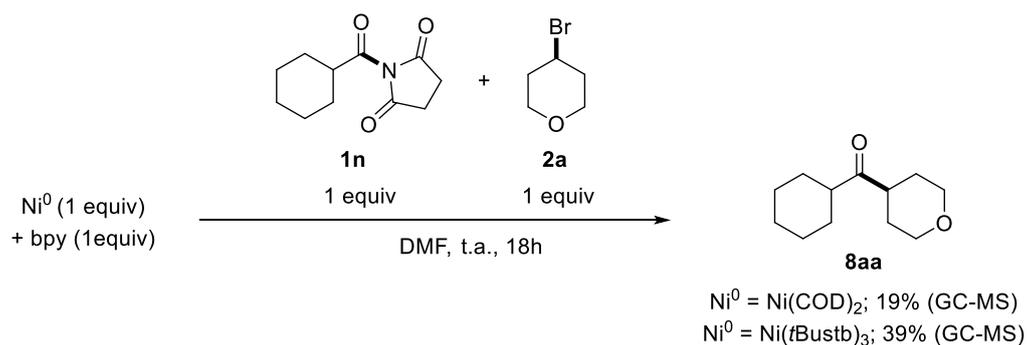


Figure 123 : Test stœchiométrique de la réactivité du bromure d'alkyle **2a** et de l'amide **1n**, simultanément, avec du Ni^0

Ces résultats tendent à montrer que le Ni^0 est un intermédiaire peu efficace lors de la réaction.

L'activation de l'amide semble donc être due principalement à une addition oxydante sur une espèce de Ni^I .

2. Etude de la réactivité des précurseurs de radicaux alkyles

La différence de réactivité observée précédemment entre les bromures et les chlorures de benzyle (page 130) nous amène à émettre l'hypothèse selon laquelle une trop grande réactivité de la source de radicaux alkyles vis-à-vis du nickel entraînerait une dimérisation importante de ces espèces, sans permettre un couplage productif. Cette hypothèse est confortée par le fait que les bromures d'alkyle et les chlorures benzyliques, moins réactifs, parviennent à réaliser le couplage efficacement, quand les bromures benzyliques et les esters rédox-actifs alkyles, plus réactifs, n'y parviennent pas.

De la même manière, le manque de réactivité des halogénures d'alkyles tertiaires est souvent attribué à leur difficulté à s'additionner sur un centre métallique encombré.

Afin de confirmer ces hypothèses, la réactivité de différents halogénures d'alkyle et de l'ester rédox-actif **2k** vis-à-vis du nickel a été étudiée.

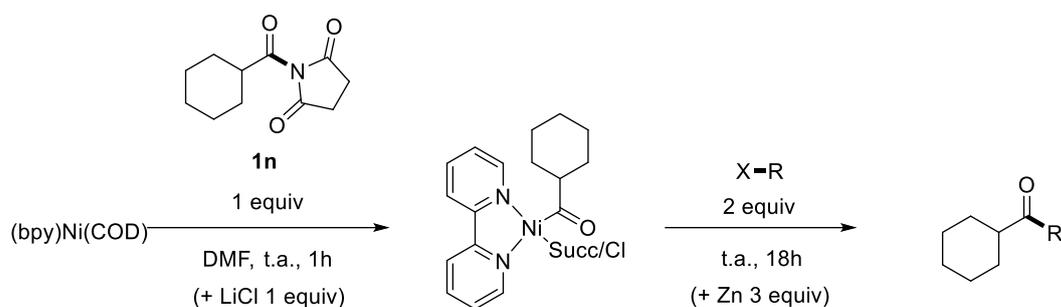
2.1. Etude de la réactivité des précurseurs de radicaux alkyles vis-à-vis d'espèces de Ni^{II}

La première étude a consisté à préformer le complexe d'addition oxydante *in situ* et à étudier la réactivité des partenaires de couplages aliphatiques avec cette espèce, via l'addition successive de l'amide **1n** (1 équiv) puis, après 1 h de réaction, de l'halogénure d'alkyle (2 équiv). La même réaction a été réalisée en présence de chlorure de lithium qui permet la formation du complexe (bpy)Ni(COCy)(Cl) *in situ*, par échange de ligand entre le succinimide et le chlorure. En effet, lorsque le complexe **XVIII** est mis en présence de chlorure de lithium, la formation totale du complexe **XXIII** est observée (voir partie expérimentale, page 211). Cela confirme le possible échange entre un ligand succinimide et un chlorure, comme supposé lors du chapitre 3. Enfin, la réaction initiale a également été réalisée en ajoutant du zinc métallique comme réducteur dans la réaction.

La réaction avec le 4-bromotetrahydropyrane **2a** donne un rendement identique à celui observé en catalyse (Tableau 18, entrée 1). L'ajout de chlorure de lithium augmente le rendement significativement ; le complexe chloré semble plus réactif que le complexe succinimide face à des partenaires aliphatiques (Tableau 18, entrée 2). La présence d'un réducteur ne semble pas avoir d'incidence sur la réaction (Tableau 18, entrée 3). Les bromures et les chlorures de benzyle, ainsi que l'ester rédox-actif, **2l**, **2m** et **2k**, donnent d'excellents rendements (Tableau 18, entrées 4-12). Les faibles rendements des bromures de benzyle et des esters rédox-actifs, observés en conditions catalytiques, ne proviennent donc pas de leur capacité à former des radicaux, ni de la capacité de ces derniers à s'additionner sur une espèce de Ni^{II}.

Le couplage de *t*BuBr **2h** n'a conduit qu'à des rendements faibles (Tableau 18, entrées 13-15). Cela montre que la recombinaison du radical tertiaire sur un complexe de acyl-Ni^{II} peut être limitante lors de son couplage en condition catalytique. En outre, lorsque le complexe chloré, moins encombré, est formé, le rendement augmente (Tableau 18, entrée 14).

Tableau 18 : Tests stœchiométriques évaluant la réactivité du complexe d'addition oxydante de l'amide **1n**, avec des partenaires aliphatiques



Entrée	X-R	LiCl	Zn	Rendement (%)
1		-	-	66 ^a
2		✓	-	81 ^a
3	2a	-	✓	64 ^a
4		-	-	87 ^b
5		✓	-	85 ^b
6	2l	-	✓	92 ^b
7		-	-	108 ^b
8		✓	-	108 ^b
9	2m	-	✓	92 ^b
10		-	-	96 ^b
11		✓	-	100 ^b
12	2k	-	✓	100 ^b
13		-	-	3 ^b
14		✓	-	12 ^b
15	2h	-	✓	1 ^b

^a Rendement déterminé par GC-MS utilisant la benzophénone comme standard interne. ^b Rendement déterminé par GC-MS sans calibration.

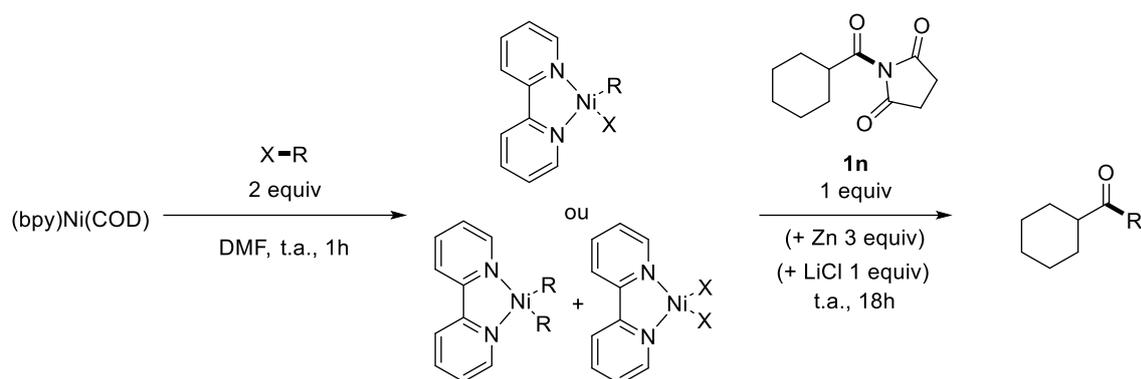
2.2. Etude de la réactivité des précurseurs de radicaux alkyles vis-à-vis d'espèces de Ni⁰

Afin de comprendre l'origine des bas rendements obtenus avec le chlorure de benzyle **2m** et l'ester rédox actif **2k**, des tests complémentaires consistant cette fois à traiter successivement le complexe de Ni⁰ par l'halogénure d'alkyle (2 équiv), pendant 1 h, puis par l'amide **1n** (1 équiv) ont été menés. Ces expériences sont basées sur des études similaires effectuées par le groupe de Weix concernant la réactivité d'halogénures d'alkyle et de bromures d'acides avec des espèces de Ni⁰.²⁴⁵

Les rendements obtenus (Tableau 19) sont significativement plus bas que ceux observés lors de l'étude précédente pour un ordre d'addition inverse. Cela est dû à la propension des partenaires aliphatiques à générer des radicaux, qui dimérisent rapidement. Le 4-bromotetrahydropyrane **2a** permet la formation du produit de couplage dans toutes ses réactions (Tableau 19, entrées 1-3). Les autres précurseurs de radicaux donnent essentiellement des rendements négligeables en l'absence de réducteur (Tableau 19, entrées 4-5, 7-8 et 10-11). Cependant, en présence de réducteur, les rendements sont significativement améliorés (Tableau 19, entrées 6, 9 et 12) ; ainsi le réducteur est capable de régénérer des espèces de Ni^{0/1} actives. Celles-ci peuvent réagir avec l'amide puis le partenaire aliphatique restant pour former le produit attendu. Ici, les rendements obtenus en présence de zinc sont significativement plus haut avec le 4-bromotetrahydropyrane **2a** et le chlorure de benzyle **2m** qu'avec le bromure de benzyle **2l** et l'ester rédox actif **2k**. Ces résultats sont en adéquation avec la tendance observée en catalyse. Cela peut s'expliquer par la très haute réactivité du bromure de benzyle et de l'ester rédox actif avec les espèces de nickel à bas degré d'oxydation conduisant à leur consommation rapide, formant l'espèce dimère, avant que l'amide n'ait pu réagir avec le nickel. Au contraire, le 4-bromotetrahydropyrane et le chlorure de benzyle sont moins réactifs ce qui laisse le temps au nickel de réaliser l'addition oxydante avec l'amide afin de mener à la formation du produit de couplage. Enfin, comme attendu, l'utilisation du *t*BuBr **2h** ne permet pas la formation du produit de couplage (Tableau 19, entrées 13-15).

²⁴⁵ A. C. Wotal, R. D. Ribson, D. J. Weix, *Organometallics* **2014**, *33*, 5874.

Tableau 19 : Tests stœchiométriques de la réactivité des partenaires aliphatiques avec le Ni⁰, suivi par l'addition d'amide **1n**

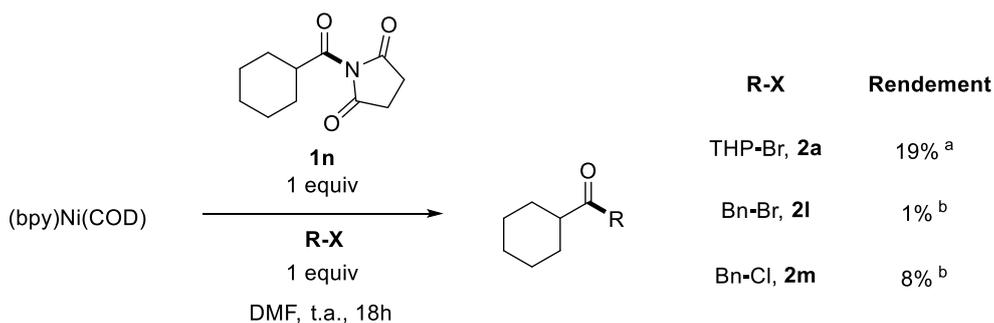


Entrée	R-X	LiCl	Zn	Rendement (%)
1		-	-	7 ^a
2		✓	-	8 ^a
3	2a	-	✓	27 ^a
4		-	-	0 ^b
5		✓	-	0 ^b
6	2l	-	✓	3 ^b
7		-	-	0 ^b
8		✓	-	0 ^b
9	2m	-	✓	25 ^b
10		-	-	0 ^b
11		✓	-	1 ^b
12	2k	-	✓	0 ^b
13		-	-	0 ^b
14		✓	-	0 ^b
15	2h	-	✓	0 ^b

^a Rendement déterminé par GC-MS utilisant la benzophénone comme standard interne. ^b Rendement déterminé par GC-MS sans calibration.

2.3. Etude de la réactivité compétitive des précurseurs de radicaux alkyles et des amides vis-à-vis d'espèces de Ni⁰

L'ajout simultané de l'amide **1n** et de la source de radical alkyle sur une espèce de Ni⁰ devrait mettre à jour la compétition en jeu entre ces deux substrats vis-à-vis du nickel. Dans cette configuration, les rendements obtenus se sont avérés extrêmement faibles, et suivent toujours la tendance observée lors des essais en catalyse (Figure 124).



^a Rendement déterminé par GC-MS utilisant la benzophénone comme standard interne.

^b Rendement déterminé par GC-MS sans calibration.

Figure 124 : Tests stœchiométriques de la réactivité des partenaires aliphatiques et de l'amide **1n**, simultanément, avec le Ni⁰

La différence de réactivité observée ci-dessus entre les différents partenaires aliphatiques est aussi visuelle. En effet, les solutions de complexes (bpy)Ni(COD) et (bpy)Ni(COCy)(X) sont de couleur sombre, quand celles des complexes de type (bpy)Ni(X)₂ sont claires et quasiment incolores. De manière intéressante, lorsqu'on ajoute le partenaire aliphatique à chacune d'entre elles, la couleur sombre persiste avec le 4-bromotetrahydropyrane **2a** et le chlorure de benzyle **2m** ; elle devient rapidement claire, légèrement bleu-vert avec le chlorure de benzyle **2l** et l'ester rédox actif **2k** (Figure 125). La couleur sombre indique que des espèces réactives sont encore en solution. À la différence, la couleur bleu-vert claire, associée à la formation d'espèces (bpy)NiX₂ générées à la suite du processus de SET, indique que celles-ci sont inertes vis-à-vis des substrats.



Figure 125 : Photo de la réaction simultanée de l'amide et divers partenaires aliphatiques avec le Ni⁰ ; à gauche le THP-Br **2a**, au milieu le BnBr **2l**, à droite le BnCl **2m**

2.4. Etude de la réactivité des précurseurs de radicaux alkyles avec le nickel par voltammétrie cyclique

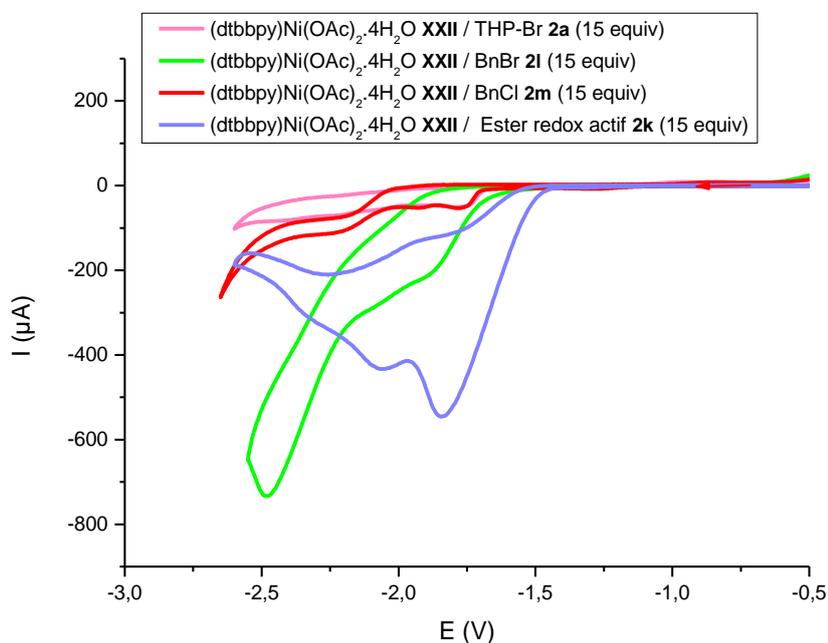


Figure 126 : Voltammétrie cyclique du complexe $(dtbbpy)Ni(OAc)_2(H_2O)_4$ **XXII** 3 mM en présence de 15 équiv de THP-Br **2a** (courbe rose), de 15 équiv de BnBr **2l** (courbe verte), de 15 équiv de BnCl **2m** (courbe rouge) ou de 15 équiv de l'ester rédox actif **2k** (courbe bleue) ; électrode de carbone vitreux (3 mm) ; DMF + KPF₆ 0.1M à 0.2 V s⁻¹.

Enfin une étude de la réactivité des partenaires aliphatiques avec le nickel a été conduite à l'aide de la voltammétrie cyclique.

La réactivité du complexe $(dtbbpy)Ni(OAc)_2(H_2O)_4$ **XXII** avec le 4-bromotetrahydropyane **2a**, le bromure de benzyle **2l**, le chlorure de benzyle **2m** et l'ester rédox actif **2k** a été évaluée (Figure 126). L'ester rédox actif **2k** se réduit avant le nickel ($E [RAE/RAE^*] = -1.63$ V vs Ag/Ag⁺ dans le DMF). Les réactivités du 4-bromotetrahydropyane **2a** et du chlorure de benzyle **2m** sont similaires. Cependant, la réactivité du bromure de benzyle **2l** est largement supérieure. Cela confirme l'hypothèse selon laquelle l'ordre de réactivité de la source de radicaux alkyles avec le nickel est important. Si une espèce réagit trop rapidement avec le nickel à bas degré d'oxydation, l'amide n'a pas le temps de réaliser un chemin réactionnel productif, et seul la dégradation du partenaire aliphatique est obtenue. Les réactivités des sources de radicaux et de l'amide avec le nickel doivent donc être compatibles.

3. Etude de la réactivité des chlorures d'acide avec le nickel

Le manque de réactivité des chlorures d'acide en conditions catalytiques est surprenant, puisque leur couplage a été effectué par le groupe de Périchon²⁴⁶ ; leur réactivité a donc également été évaluée. Un premier test en conditions stœchiométriques a consisté à mettre en réaction le complexe **XXIII** avec deux équivalents de 4-bromotetrahydropyrane **2a**. Dans ces conditions, le produit de couplage attendu **8aa** est obtenu avec un bon rendement (65%) (Figure 127), prouvant ainsi que ce complexe pourrait être un intermédiaire compétent dans des réactions de couplage catalytiques. Ce rendement est supérieur à celui obtenu avec le complexe **XVIII** (53%), suggérant une fois de plus (Chapitre 4, pages 145-146) que ce dernier, bien que moins stable dans le temps, est plus réactif vis-à-vis des bromures d'alkyles, comme suggéré plus haut.

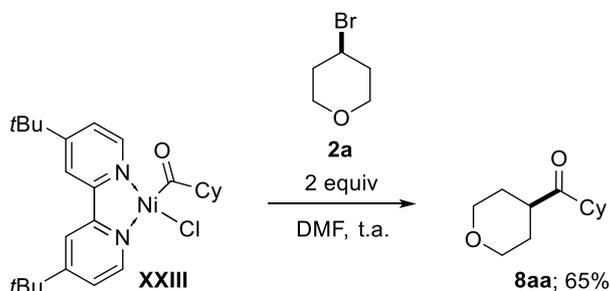
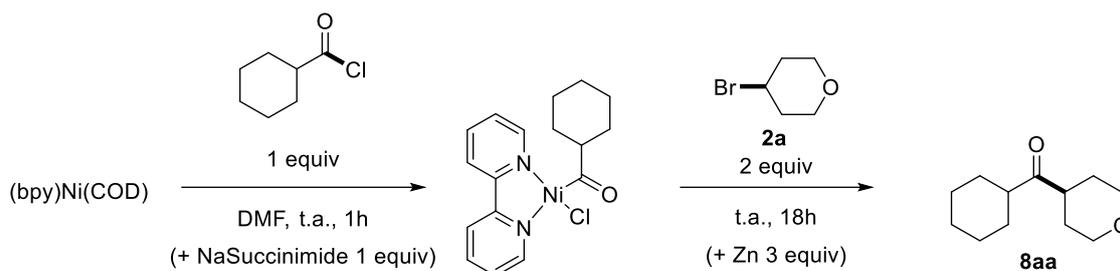


Figure 127 : Test de réactivité du complexe **XXIII** isolé

Une seconde série de tests a été réalisée, consistant à former dans un premier temps le complexe d'addition oxydante puis à le traiter par le 4-bromotetrahydropyrane **2a**, en présence ou non de zinc métallique. Les rendements obtenus sont satisfaisants mais n'égalent pas celui réalisé par échange de ligand (Figure 128; Tableau 18, entrée 1). Cela pourrait laisser envisager dans ce dernier cas un rôle de protection du succinimide présent dans le milieu réactionnel. Cependant, l'ajout d'un sel de succinimide, dans le cas présent, a conduit à une baisse de rendement, ce qui ne permet pas de conclure sur cette hypothèse (Figure 128). Une autre explication pourrait être l'instabilité du chlorure d'acide dans le DMF. L'aptitude du DMF à décomposer les chlorures d'acide par un processus de solvolysse est en effet bien documentée.²⁴⁷ Nous avons confirmé que le chlorure de cyclohexanecarboxyle se décomposait dans le DMF dans les conditions de la réaction.

²⁴⁶ H. Marzouk, Y. Rollin, J.C. Folest, J.Y. Nédelec, J. Périchon, *J. Organomet. Chem.* **1989**, 369, C47.

²⁴⁷ H. K. Hall Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 2717.



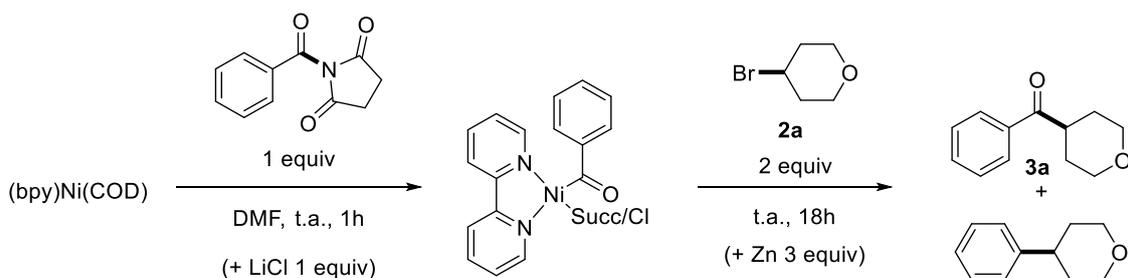
Rendement déterminé par GC-MS utilisant la benzophénone comme standard interne

Conditions	Rendement
Sans NaSucc, sans Zn	46%
Avec NaSucc, sans Zn	39%
Sans NaSucc, Avec Zn	55%

Figure 128 : Tests stœchiométriques de la réactivité du complexe d'addition oxydante d'un chlorure d'acide avec un partenaire aliphatique

4. Etude de la réactivité des amides aromatiques avec le nickel

Lors de l'exemplification, les amides aromatiques ont donné de bas rendements en produit de couplage. Le manque de productivité du *N*-benzoyl-succinimide **1a** a été attribué à des processus de décarbonylation diminuant l'activité catalytique au cours du temps. En conditions stœchiométriques, l'addition oxydante suivie de la réaction avec le 4-bromotetrahydropyran **2a** confirme les résultats obtenus en catalyse en terme de rendement en produit de couplage **3a** (Figure 129). Toutefois, on note la présence en quantité significative du produit issu du processus de décarbonylation Ph-THP. En présence d'ions chlorure, le complexe (bpy)Ni(COCy)(Cl) devrait être partiellement formé et empêcher la décarbonylation. Cela semble être confirmé par le meilleur rendement obtenu par addition de chlorure de lithium (Figure 129). Enfin, l'ajout d'un réducteur, qui favorise la formation de Ni⁰ et de ce fait le processus de décarbonylation, entraîne une baisse du rendement et une augmentation de la formation du produit décarbonylé Ph-THP (Figure 129). Ensemble, ces résultats semblent confirmer que le processus de décarbonylation est impliqué dans l'obtention de bas rendement en catalyse, en causant une perte d'activité catalytique.



Conditions	Rendement en 3a	Rendement en Ph-THP
Sans LiCl, sans Zn	11%	15%
Avec LiCl, sans Zn	31%	23%
Sans LiCl, Avec Zn	4%	37%

Rendement déterminé par GC-MS sans calibration.

Figure 129 : Tests stœchiométriques de la réactivité du complexe d'addition oxydante d'un amide aromatique avec un partenaire aliphatique

5. Mise en évidence d'un mécanisme radicalaire en chaîne

Le mode de réactivité des bromures d'alkyle a ensuite été étudié. Comme exposé lors du chapitre 1 (pages 32-33), la réactivité des bromures d'alkyles avec le nickel peut être envisagée selon deux mécanismes différents : la réduction séquentielle ou un processus radicalaire en chaîne. Notre hypothèse réactionnelle suit un processus radicalaire en chaîne : les halogénures d'alkyle réalisent un SET direct avec les espèces de Ni^I présentes en solution, pour former un radical alkyle et une espèce de Ni^{II} ; le radical alkyle réagit avec une seconde espèce de nickel. Afin de confirmer la mise en jeu de deux espèces de nickel lors de la formation du radical alkyle, un test d'horloge radicalaire peut être effectué. Celui-ci a pour but de coupler un radical alkyle pouvant réaliser une cyclisation 5-exo-trig. Le ratio des produits non-cyclisé/cyclisé sera dépendant de la concentration en nickel si le processus est bimoléculaire. Si le processus est monomoléculaire la concentration en nickel n'influera pas sur ce ratio. La réaction entre l'amide **1n** et le 6-bromo-hex-1-ène **2p** a été réalisée à différentes concentration de nickel. Le ratio entre les produits **8ar/8ar'** a été évalué par GC-MS. La courbe de la variation du ratio en fonction de la concentration de nickel possède un coefficient de linéarité de 0.3465 (Figure 130). Cela indique une relation linéaire entre le ratio des produits **8ar/8ar'** et la charge de nickel. Le processus de formation et de capture des radicaux alkyles est donc bimoléculaire en nickel, correspondant à un mécanisme radicalaire en chaîne.

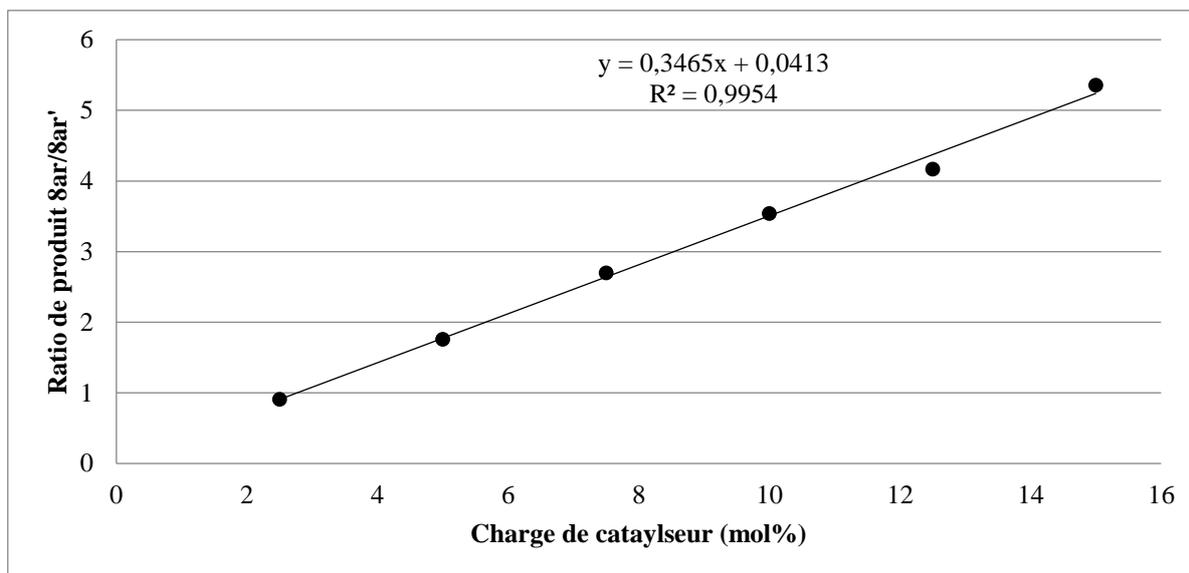
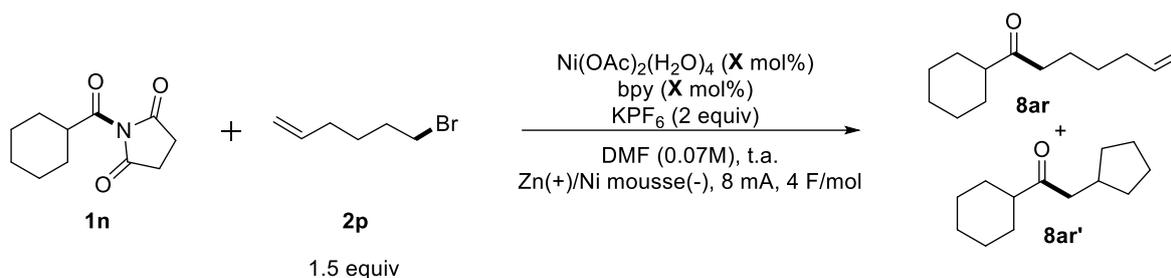


Figure 130 : Etude de l'influence de la charge en nickel sur le ratio de produit non-cyclisé et cyclisé obtenu

6. Mise en évidence d'un processus de désinsertion/réinsertion de monoxyde de carbone

Pour terminer cette étude, un test visant à clarifier les processus réactionnels possibles de l'amide avec le nickel a été entrepris. Comme suggéré dans un rapport du groupe de MacMillan²⁴⁸, une rapide désinsertion/réinsertion de CO peut avoir lieu après addition oxydante d'un dérivé d'acide carboxylique sur le nickel. Afin de vérifier si ce type de processus a lieu dans notre cas, l'amide **1t** possédant une chaîne linéaire de 6 carbones et présentant une double liaison terminale a été utilisé dans le but de réaliser une autre expérience d'horloge radicalaire. En effet, si la désinsertion de CO venait à se produire, la liaison Ni-Csp³ peut rapidement être homolysée et former un radical alkyle capable de réaliser une cyclisation 5-exo-trig, puis de se recombinaison rapidement avec le nickel (Figure 131). Le CO peut alors se réinsérer dans la liaison Ni-alkyl, pour ensuite réaliser le couplage avec le bromure d'alkyle **2a** pour conduire à la formation du produit de couplage cyclisé **8at'**. À noter que la cyclisation peut aussi

²⁴⁸ A) C. Le, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 11938. B) E. E. Stache, T. Rovis, A. G. Doyle, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 3679.

provenir de l'insertion-1,2 de la double liaison dans la liaison Ni-alkyl. Lors de la mise en réaction de l'amide **1t** avec le 4-bromo-tetrahydropyrane **2a** dans les conditions standard, un mélange de produits non-cyclisé et cyclisé **8at/8at'** est obtenu dans les proportions 74:26. Cela semble confirmer de nouveau qu'au cours de la réaction de couplage des mécanismes de désinsertion et réinsertion de CO sont à l'œuvre.

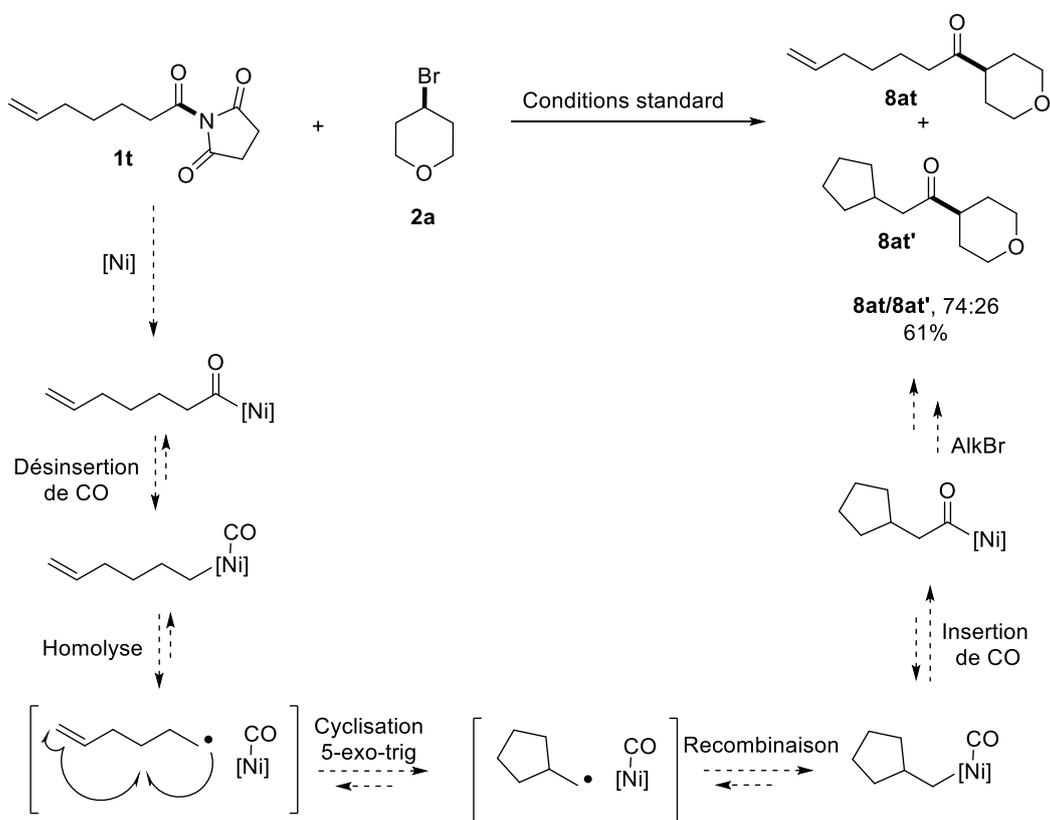


Figure 131 : Test de cyclisation d'un amide insaturé

7. Conclusions et proposition mécanistique

Les études par voltammétrie cyclique et les expériences d'horloges radicalaires ont permis d'attester de la réactivité des halogénures d'alkyles via SET selon un mécanisme radicalaire en chaîne.

Les études de voltammétrie cyclique et les études stœchiométriques ont mis en lumière (i) la réactivité des amides avec des espèces de Ni^I (ii) la présence d'un chemin non-productif, lors de la réaction des amides avec le nickel, qui explique la génération de produits d'homocouplage observés en réaction (iii) la possibilité pour le radical alkyle formé de s'additionner sur les espèces de acyl-Ni pour fournir le produit attendu.

L'importance de la compatibilité de réactivité entre les substrats et le nickel est mise en avant par l'étude de réactivité des partenaires aliphatiques. Un substrat très réactif avec le nickel ne permet pas au réactif plus modéré de réaliser un chemin réactionnel productif. Il est donc important de tenir compte de la réactivité des substrats lors de la conception d'un couplage au nickel. Celle-ci peut être rapidement évaluée par voltammétrie cyclique.

En outre, les tests stœchiométriques ont permis de comprendre les verrous mécanistiques empêchant la réaction de certains substrats. L'incompatibilité stérique du *t*BuBr **2h** avec les espèces de acyl-Ni a été mise en avant. La décomposition rapide des chlorures d'acide dans les conditions de réaction a été confirmée. La responsabilité d'un processus de décarbonylation dans l'obtention de rendements bas lors du couplage des amides aromatiques a été de nouveau attestée.

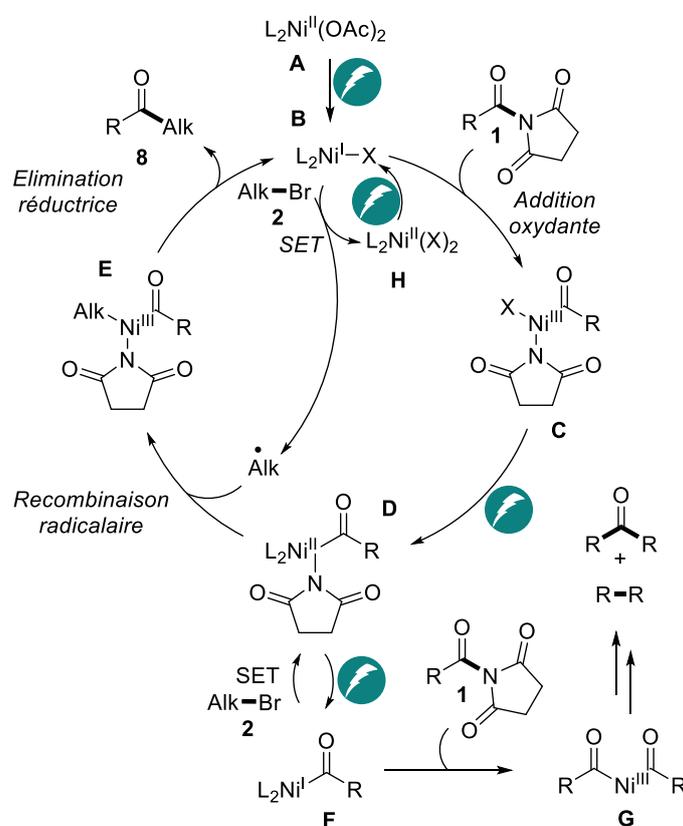


Figure 132 : Proposition mécanistique pour le couplage des amides et des halogénures d'alkyle par catalyse au nickel en électrosynthèse

Ensemble ces résultats nous ont permis de proposer le mécanisme réactionnel suivant (Figure 132) : Le précurseur de $(dtbbpy)Ni^{II}(OAc)_2$ **A** est réduit à la cathode en $(dtbbpy)Ni^I(X)$ **B**. Cette espèce réagit avec l'halogénure d'alkyle **2** par SET pour former un radical alkyle et un $(dtbbpy)Ni^{II}(X)_2$ **H**, qui sera réduit à la cathode pour réintégrer le cycle catalytique. Le $(dtbbpy)Ni^I(X)$ **B** réalise aussi l'addition oxydante avec l'amide **1** pour former une espèce $(dtbbpy)Ni^{III}(COCy)(succ)(X)$ **C**. Celle-ci forme une espèce de

(dtbbpy)Ni^{II}(COCy)(succ) **D** par réduction ou comproportionation. Cette espèce peut capter un radical alkyl pour former une espèce (dtbbpy)Ni^{III}(COCy)(succ)(Alk) **E**, qui, après élimination réductrice, forme le produit **8** et le (dtbbpy)Ni^I(X) **B**. Alternativement, l'espèce (dtbbpy)Ni^{II}(COCy)(succ) **D** peut être réduite en (dtbbpy)Ni^I(COCy) **F**, puis réagir avec l'amide **1** pour former un complexe bis-acyl Ni^{III} **G**, capable de générer des sous-produits d'homocouplage et de décarbonylation.

Cette proposition mécanistique est, à notre connaissance, la seule proposant l'activation des deux substrats de couplage par une espèce de Ni^I, à travers une addition oxydante pour l'amide, et un SET pour l'halogénure d'alkyle.

V. Conclusion

Au terme de cette étude, nous disposons d'une nouvelle méthode de couplage permettant l'acylation d'halogénures d'alkyle dans des conditions douces et en l'absence de réducteur métallique ou organique, grâce à l'électrochimie. Il s'agit de la toute première réaction de couplage d'amides par voie organométallique utilisant l'outil électrochimique.

Comparativement à l'approche photorédox développée précédemment dans le chapitre 2, cette dernière méthode est plus particulièrement destinée à la synthèse de cétones aliphatiques ou benzyliques, les amides aromatiques s'étant avérés inadaptés à ces nouvelles conditions de couplage. Elle est par ailleurs un complément intéressant aux autres procédés d'électrosynthèse de cétones, limités jusqu'à présent à la synthèse de cétones benzyliques.

Des études mécanistiques poussées basées sur des expériences stœchiométriques, d'horloge radicalaire, et de voltammétrie cyclique ont permis de mettre en lumière plusieurs aspects mécanistiques de la réaction :

- Une espèce Ni^I est mise en jeu dans les processus d'activation de l'amide (par addition oxydante), et de formation du radical alkyle (par transfert mono-électronique).
- L'addition oxydante d'amides aliphatiques (dans le cas d'un motif succinimide) sur le Ni⁰ se fait relativement bien à température ambiante. Cela nous a permis d'isoler le premier complexe acylé d'addition oxydante d'amide sur du Ni⁰ et d'avoir l'opportunité d'étudier sa réactivité.
- La réaction obéit à un mécanisme radicalaire en chaîne.
- Des processus de désinsertion/réinsertion de CO ont lieu au niveau des complexes de nickel et rendent compte des produits de décarbonylation observés comme produits secondaires, notamment lorsque les amides aromatiques sont mis en jeu.

Cette étude témoigne de l'utilité de l'outil électrochimique afin de développer des synthèses d'intérêt dans des conditions douces, ainsi que son utilité lors d'études mécanistiques. Il serait intéressant d'éviter l'usage d'une anode sacrificielle lors de cette réaction. Le développement d'un réducteur sacrificiel efficace pour notre réaction pourrait être une solution. De manière plus idéale, le processus d'oxydation à l'anode pourrait être combiné au processus de réduction afin de réaliser des transformations d'intérêt.

Ce travail est en cours de publication (soumise) : T. Kerackian, J. Vantourout, D. Bouyssi, N. Monteiro, M. Medebielle, A. Amgoune. ChemRxiv : 10.26434/chemrxiv-2022-mbqs6.

Notes additionnelles :

Concomitamment à la publication de nos travaux, le groupe de Xia²⁴⁹ a reporté une réaction de couplage d'acides carboxyliques aromatiques - activés *in situ* sous forme d'anhydrides, avec des iodures d'alkyles, combinant également la catalyse par le nickel à l'électrochimie. Cependant, cette méthodologie est pour le moment limitée à la formation de cétones aryles alkyles.

²⁴⁹ X. Zhou, L. Guo, H. Zhang, R. Y. Xia, C. Yang, W. Xia, *Adv. Synth. Catal.* **2022**, 364, 1526.

Conclusion générale

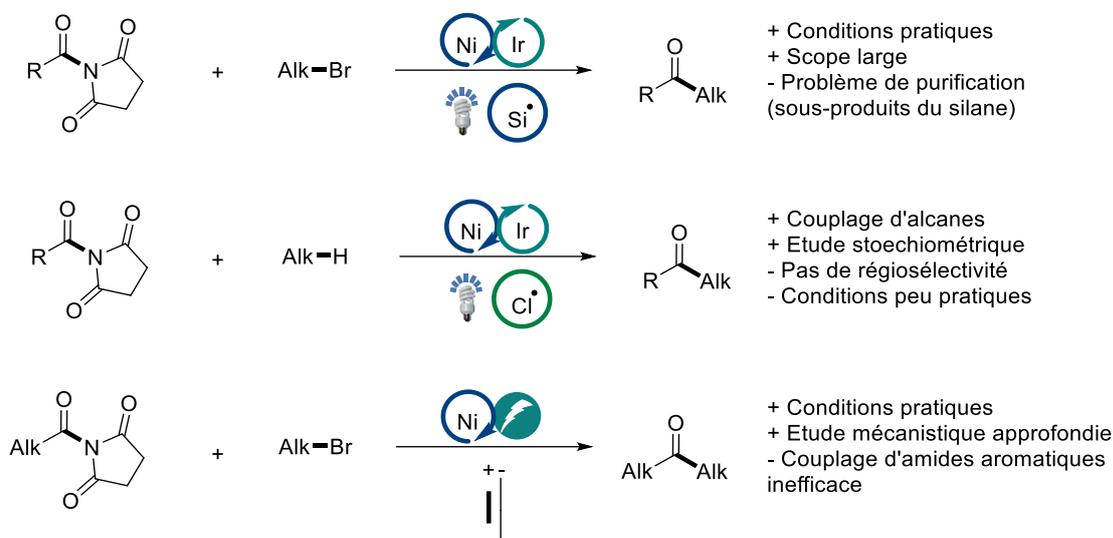
Au cours de ce travail de thèse, de nouvelles réactions de couplage entre électrophiles, centrées sur l'utilisation des dérivés d'acides carboxyliques stables et faciles d'accès - les amides - ont été explorées. Ces réactions reposent sur l'aptitude des *N*-acylimides, dont la résonance est perturbée, à pouvoir être activées par addition oxydante sur un métal de transition (Pd, Ni). Le recours à la catalyse au nickel a permis plus précisément le développement de méthodes d'acylation de centres Csp^3 destinées à la synthèse de cétones alkyles (Figure 133). Dans ce but, la capacité de ce métal à réaliser des processus mono-électroniques a pu être exploitée dans la mise au point de différentes stratégies radicalaires impliquant la catalyse métallophotorédox et l'électrochimie, permettant d'accéder à ces composés dans des conditions douces et sans avoir recours à des réactifs ou catalyseurs sensibles à l'air ou à l'humidité.

Une première méthodologie de couplage basée sur la catalyse métallophotorédox a été développée et a permis l'accès aux cétones alkyles et dialkyles. Cette méthode utilise des bromures d'alkyle comme partenaires de couplage et repose sur la mise en jeu d'un radical silyle intermédiaire pour activer ces derniers sous forme de radicaux alkyles par un processus d'abstraction d'halogène (XAT). Elle délivre ainsi les premiers exemples de couplages entre partenaires électrophiles par catalyse métallophotorédox impliquant des amides.

Souhaitant rehausser davantage le défi que représente l'activation de substrats aliphatiques, nous avons envisagé la fonctionnalisation de liaisons C-H d'alcane ou d'éthers. L'activation de ces derniers, via un processus de transfert d'atome d'hydrogène (HAT), a été rendue possible grâce à la mise en jeu d'ions chlorures exogènes capables de générer des radicaux chlore, via la formation puis la photolyse de liaisons nickel-chlore. Sur le plan mécanistique, nous avons démontré que l'addition oxydante des *N*-acylimides aromatiques ou aliphatiques sur le Ni^0 se fait facilement à température ambiante. Notamment, les complexes obtenus à partir des imides aromatiques ont montré une certaine sensibilité vis-à-vis de la décarbonylation, rendant compte de la formation de produits secondaires. Cette étude a permis d'isoler et de caractériser structurellement pour la première fois un complexe imidate directement issu de l'addition oxydante d'un amide sur le nickel, supportant ainsi les hypothèses émises quant au mode d'activation de la liaison C-N des amides dans les couplages métallo-catalysés.

Pour finir, une dernière méthode d'acylation mettant en jeu des halogénures d'alkyle a été développée, cette fois basée sur l'utilisation de l'outil électrochimique. Cette méthode s'est avérée plus particulièrement adaptée au couplage des amides aliphatiques ; elle a ainsi permis l'accès à un large éventail de cétones dialkyles. Une étude mécanistique approfondie a permis d'acquiescer de nombreuses clés de compréhension quant aux mécanismes réactionnels mis en jeu. Elle suggère notamment pour la première fois dans ce type de procédé, l'existence d'un processus catalytique dans lequel une espèce Ni^I est impliquée dans l'activation des deux partenaires de couplage, par addition oxydante ou par transfert

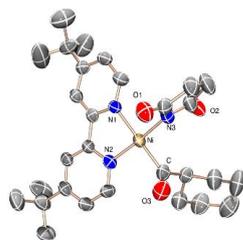
mono-électronique. Cette méthode délivre les premiers exemples de couplage métallo-catalysé d'amides par voie électrochimique.



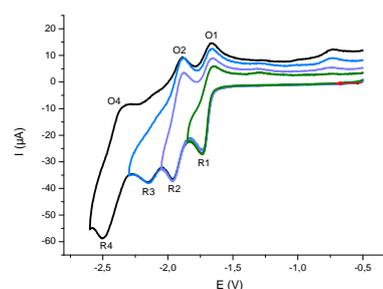
Aspect mécanistique



- Mise en évidence d'un processus de décarbonylation



- Isolation de complexes d'addition oxydante



- Etude de réactivité des amides et halogénures d'alkyles par voltammétrie cyclique

Figure 133 : Schéma récapitulatif des réactions développées

Ces méthodes permettent donc le couplage d'amides à des halogénures d'alkyles ou des dérivés aliphatiques possédant des liaisons C-H activées ou non. La fonctionnalisation C-H offre un champ d'application plus restreint, due principalement à la difficile régiosélectivité de ces méthodes. Elle nécessite aussi, à cause de sa sensibilité à l'oxygène, un travail en boîte à gants quand les deux autres méthodes sont réalisées sur paillasse. L'électrochimie évite l'utilisation de silane et d'un photocatalyseur onéreux, mais utilise une anode sacrificielle. L'ensemble de ces méthodes nécessitent des équipements de photo ou d'électrochimie. Les équipements standardisés deviennent de plus en plus accessibles économiquement et garantissent la reproductibilité des résultats obtenus.

Dans le cadre de nos études, les approches photochimique et électrochimique ont permis d'accéder à deux types de réactivité différents. La méthodologie développée par voie photochimique a permis, par exemple, de coupler les amides aromatiques de manière efficace, quand la voie électrochimique s'est avérée uniquement performante dans le cas des amides aliphatiques. Cela montre que d'une approche à

l'autre les mécanismes ou les cinétiques réactionnelles peuvent varier de manière significative. Selon notre hypothèse, cela peut tenir au fait que dans le procédé d'électrosynthèse une seconde réduction d'un complexe de nickel est réalisée, alors que dans les conditions photochimiques cet évènement ne semble pas se produire, ce qui reflète la capacité de chaque technique à réaliser plusieurs processus rédox (Chapitre 1, I, C, 1). Rappelons que l'électrochimie repose sur des échanges entre milieux hétérogènes à la surface de l'électrode, quand la photochimie repose sur des échanges en phase homogène, autour du photocatalyseur.

Malgré le développement de ces trois méthodologies complémentaires, certains objectifs restent hors de portée, tels que le couplage de radicaux alkyles tertiaires, ou le développement d'un processus décarbonylant catalytique. Des travaux complémentaires pourraient donc être entrepris pour relever ces défis. D'autres réactifs d'acylation pourraient aussi être explorés ; notamment, l'activation de dérivés carbonylés moins réactifs mais plus accessibles que les imides, tels que les amides non-cycliques du type *N*-Boc, ou encore les esters carboxyliques, reste inaccessible dans les conditions de nos réactions. Par ailleurs, l'utilisation de thioamides pourrait aussi ouvrir la voie vers la synthèse de thiocétones d'intérêt.²⁵⁰

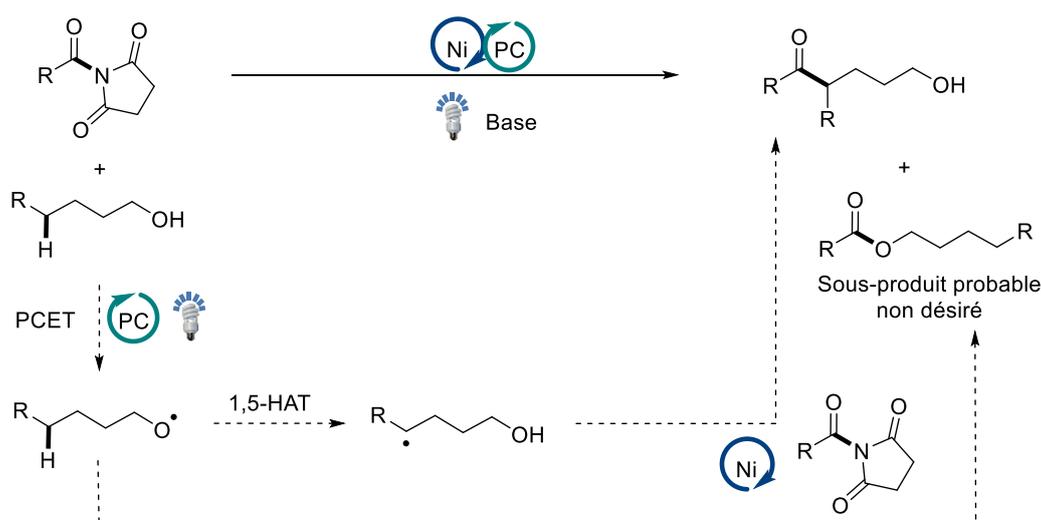


Figure 134 : Perspective pour le couplage d'amides à des alcools aliphatiques par catalyse métallophotorédox

D'autres perspectives pourraient être envisagées afin d'étendre le champ d'application de ces méthodologies. Par exemple, les méthodes de formation de radicaux alkyles à partir de composés hautement disponibles tels que les alcools, ont un fort potentiel dans le domaine de la catalyse métallophotorédox.²⁵¹ Il est possible de former un radical alcoxy par transfert couplé électron/proton (PCET) entre un photocatalyseur et un alcool aliphatique et d'accéder ainsi à un radical alkyle via un processus de 1,5-HAT. Leur couplage aux amides pourrait alors être réalisé pour la formation de cétones

²⁵⁰ G. Li, Y. Xing, H. Zhao, J. Zhang, X. Hong, M. Szostak, *Angew. Chem.* **2022**, *134*.

²⁵¹ E. Tsui, H. Wang, R. R. Knowles, *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 11124.

aliphatiques fonctionnalisées (Figure 134). Ici, un intérêt supplémentaire d'utiliser un amide stable, à la place des traditionnels chlorures et anhydrides d'acides, résiderait dans le fait de limiter la formation d'esters par réaction compétitive de l'alcool avec le dérivé d'acide carboxylique.

La formation de radicaux alkyles à partir de composés hautement disponibles représente un fort intérêt. Afin d'éviter totalement cette réaction secondaire, l'utilisation de la chimie en flux pourrait permettre de s'assurer de la formation du radical alkyles, avant son injection en réaction avec l'amide.

Experimental section

Table of Contents

General Information	164
I. Synthesis of starting materials.....	165
1. Synthesis of photocatalysts.....	165
2. Synthesis of nickel catalysts.....	167
3. Synthesis of amides and carboxylic esters	169
4. Synthesis of alkyl bromide	178
II. Experimental section for Chapter 2.....	179
1. Preparation of ketones 3a to 3x	179
2. Mechanistic experiments.....	188
III. Experimental section for Chapter 3.....	190
1. Preparation of ketones 7a to 7q	190
2. Mechanistic experiments.....	196
IV. Experimental section for Chapter 4.....	214
1. Preparation of ketones 8aa to 8ar and 8ba to 8bs	214
2. Mechanistic experiments.....	226

General Information

^1H , and ^{13}C spectra were recorded on Bruker Avance 300 or 400 spectrometers at 298K. Chemical shifts (δ) are expressed in parts per million. ^1H and $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spectra were recorded with reference to the solvent resonances (for CDCl_3 , δ_{H} at 7.26 ppm, δ_{C} at 77.16 ppm). Crude reaction products were identified using ^1H NMR and GC/MS analysis. The following abbreviations and their combinations are used: br, broad; s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; quint, quintet; m, multiplet.

GC-MS analyses were performed using Shimadzu GC-2010 Gas Chromatograph coupled to a GCMS-QP2010S mass spectrometer using helium as the carrier gas at a flow rate of 1.19 mL/min and an initial oven temperature of 70 °C. The column used was a Zebron 5ms (30 m length, 0.25 mm diameter and 0.25 μm thickness). The injector temperature was 250 °C. The detector temperature was 250 °C. For runs with the initial oven temperature of 70 °C, temperature was increased with a 9 °C/min ramp after 70 °C hold for 1 min to a final temperature of 240 °C, then hold at 240 °C for 8 min (split mode of injection, total run time of 27.89 min). GC-MS yields were determined by adding benzophenone as an internal standard to the crude reaction mixtures and by integration of crude GC-MS spectra. The high-resolution mass spectra of organic molecules were recorded by direct introduction in a positive and negative ion mode on a hybrid quadrupole time-of-flight mass spectrometer (MicroTOFQ-II, Bruker Daltonics, Bremen) with an Electrospray Ionization (ESI) ion source. The solutions were infused at 180 $\mu\text{L}/\text{h}$. The mass range of the analysis was 50-1000 m/z and the calibration was done with sodium formate. The high-resolution spectra of organometallic complexes were acquired using a hybrid Quadrupole - Time-of-Flight (QTOF) mass spectrometer (Impact II, Bruker, Bremen, Germany) equipped with a cold-spray (CSI) ionization source (CryoSpray, Bruker, Bremen, Germany). The nebulizing and drying gases were cooled down using cold nitrogen gas. To increase the accuracy and stability of temperature regulation, the pressure of the nebulizing gas was adjusted to 0.06 Mpa and the drying gas flow rate was fixed at 1,5 L/min. The temperature was adjusted to 5°C and controlled to within $\pm 0.2^\circ\text{C}$. The sample was directly delivered without dilution to the system by an infusion syringe pump at a flow rate of 10 $\mu\text{L}/\text{min}$. HRMS analyses were performed in full scan acquisition mode with a mass range from 50 to 1200 Da at an acquisition rate of 1 Hz. The calibration of the mass spectrometer was performed with a sodium formate cluster solution.

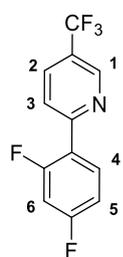
Flash chromatographies were performed using silica gel 60 Å (40-63 μm). TLC analyses were carried out on pre-coated TLC-sheets ALUGRAM Xtra SIL G/UV254. The plates were visualized using a 254 nm ultraviolet lamp.

Anhydrous solvents (on molecular sieves) and reagents were purchased at the highest grade and used as received.

I. Synthesis of starting materials

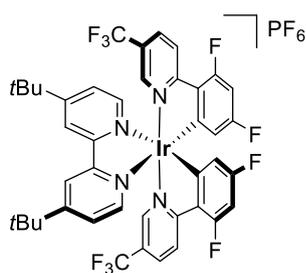
1. Synthesis of photocatalysts

2-(2,4-Difluorophenyl)-5-(trifluoromethyl)pyridine



A three-necked 250 mL round-bottomed flask was equipped with magnetic stirring bar, a cold-water reflux condenser. The flask was sequentially charged with 2-chloro-5-(trifluoromethyl)pyridine (5.46 g, 30.0 mmol, 1.00 equiv), (2,4-difluorophenyl)boronic acid (5.68 g, 36.0 mmol, 1.20 equiv), potassium carbonate (12.4 g, 90 mmol, 3 equiv) palladium acetate (202 mg, 0.90 mmol, 0.03 equiv) and triphenylphosphine (472 mg, 1.80 mmol, 0.06 equiv). After closing, the flask was flushed with nitrogen three times. Toluene (40 mL), water (40 mL) and ethanol (8 mL) were added via septum under argon. The flask was heated to reflux for 16h. After this time, the flask was cooled to room temperature and quenched with water (100 mL). The organic phase was separated and then the aqueous phase was extracted with diethyl ether (3 x 200 mL). The combined organics were washed with brine (3 x 200 mL) and then dried over MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. The crude residue was then purified *via* silica gel column chromatography (EtOAc: Pentane 1:99 – 4:96 v:v) to give the title compound as a white solid in 85% yield (6.62 g, 25.5 mmol). Analytical data are consistent with those previously reported in the literature.²⁵² $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.96 (s, 1H, H-1), 8.94-7.89 (m, 3H, H-2-3-4), 7.07-6.91 (m, 2H, H-5-6). $^{19}\text{F } \{^1\text{H}\} \text{NMR}$ (282.2 MHz, CDCl_3) δ -62.40, -107.22, -112.04.

$[\text{Ir}(\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy})_2\text{dtbbpy}]\text{PF}_6$ (PC1)

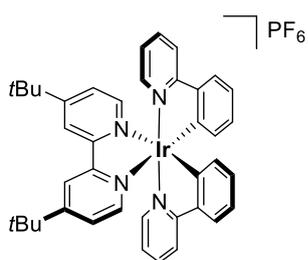


A 20 mL microwave reaction vial equipped with a magnetic stir bar was charged with $\text{IrCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ (1 equiv; 1.06 mmol; 336 mg) and $\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}$ (8 equiv; 8.4 mmol; 2.16 g) in 8 mL of ethylene glycol. The vial was capped, and the reaction mixture was stirred at 200 °C for 50 minutes under microwave irradiation. The mixture was then cooled to room temperature, then dtbbpy (1.5 equiv; 1.6 mmol; 420 mg) was added and the vial was stirred at 200 °C for 30 minutes under microwave irradiation. The mixture was then cooled to room temperature, then 100 mL of water were added, and the aqueous phase was washed with cyclohexane (3 x 40 mL) and then extracted with EtOAc (6 x 40 mL). After concentrate under vacuum, 40 mL of water and NH_4PF_6 (30 equiv; 16 mmol; 2.5 g) in 50 mL of water were added. The formed precipitate was filtered and washed with H_2O (4 x 10 mL) and cyclohexane (4 x 10 mL). After that, the precipitate was taken in acetone and concentrate, prior to be recrystallized in acetone with Et_2O at low temperature.

²⁵² Q. Zhu, D. Graff, R. Knowles, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 741.

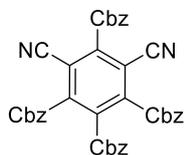
Obtained as yellow crystals (0.611 g, 55% yield). Spectroscopic and physical data matched those reported in the literature²⁵³. ¹H NMR (300 MHz, acetone-d₆) δ 8.93 (s, 2H), 8.63-8.60 (m, 2H), 8.42-8.39 (m, 2H), 8.179-8.17 (m, 2H), 7.83-7.80 (m, 4H), 6.90-6.82 (m, 2H), 5.99-5.95 (m, 2H), 1.42 (s, 18H). ¹⁹F {¹H} NMR (282.2 MHz, acetone-d₆) δ -63.67 (6F), -71.42 (3F), -73.92 (3F), -104.71 (2F), 108.02 (2F). ³¹P NMR (121.4 MHz, acetone-d₆) δ -144.26 (heptuplet, *J* = 708.86 Hz).

[Ir(ppy)₂dtbbpy]PF₆ (PC2)



A 20 mL microwave reaction vial equipped with a magnetic stir bar was charged with IrCl₃ xH₂O (1 equiv; 0.33 mmol; 100 mg) and ppy (8 equiv; 2.68 mmol; 0.38 mL) in 4 mL of ethylene glycol. The vial was capped, and the reaction mixture was stirred at 200 °C for 50 minutes under microwave irradiation. The mixture was then cooled to room temperature, then dtbbpy (1.5 equiv; 0.5 mmol; 133 mg) was added and the vial was stirred at 200 °C for 30 minutes under microwave irradiation. The mixture was then cooled to room temperature, then 100 mL of water were added, and the aqueous phase was washed with cyclohexane (3 x 40 mL) and then extracted with EtOAc (6 x 40 mL). After concentrate under vacuum, 40 mL of water and NH₄PF₆ (30 equiv; 16 mmol; 2.5 g) in 50 mL of water were added. The formed precipitate was filtered and washed with H₂O (4 x 10 mL) and cyclohexane (4 x 10 mL). After that, the precipitate was taken in acetone and concentrate, prior to be recrystallized in acetone with Et₂O at low temperature. Obtained as yellow crystals (0.151 g, 51% yield). Spectroscopic and physical data matched those reported in the literature²⁵³. ¹H NMR (300 MHz, acetone-d₆) δ 8.90 (s, 2H), 8.26 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 8.01–7.94 (m, 4H), 7.91 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.80 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 7.73 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 7.15 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 7.05 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.93 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 6.36 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.44 (s, 18H).

2,4,5,6-Tetrakis(carbazol-9-yl)-4,6-dicyanobenzene (4CzIPN) (PC4)



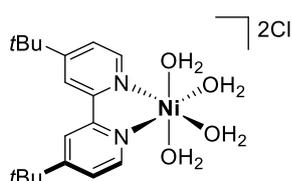
NaH (60% in oil, 0.60 g, 15.0 mmol) was added slowly to a stirred solution of carbazole (1.67 g, 10.0 mmol) in dry THF (40 mL) under a nitrogen atmosphere at room temperature. After 30 min, tetrafluoroisophthalonitrile (0.40 g, 2.00 mmol) was added. After stirring at room temperature for 12 h, 2 mL of water was added to the mixture to quench the excess NaH. The resulting mixture was then concentrated under reduced pressure and washed with water and EtOH to yield the yellow crude product, which was purified by recrystallization from hexane/CH₂Cl₂, to give 4CzIPN as a yellow solid (0.868 g, 55% yield). Spectroscopic and physical data

²⁵³ T. M. Monos, A. C. Sun, R. C. McAtee, J. J. Devery, C. R. J. Stephenson, *J. Org. Chem.*, **2016**, *81*, 6988.

matched those reported in the literature²⁵⁴. ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz, ppm): δ 8.33 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.17 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.87 (d, J = 4.0 Hz, 4H), 7.85-7.82 (m, 4H), 7.74-7.70 (m, 6H), 7.53-7.42 (m, 6H), 7.15-7.05 (m, 8H), 6.77 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 6.68 (t, J = 8.0 Hz, 2H).

2. Synthesis of nickel catalysts

[Ni(dtbbpy)(H₂O)₄]Cl₂ (I)



An oven-dried 100 mL round bottom flask equipped with a magnetic stirrer was charged with dtbbpy (1 equiv; 1.54 mmol; 413 mg) and 30 mL of absolute ethanol. To this solution was added under stirring a solution of NiCl₂ (1 equiv; 1.54 mmol; 200 mg) in 30 mL of absolute ethanol. The reaction mixture was refluxed over 5 h. During reaction the initial yellow solution turn green, and a green deposit was formed. The precipitate was collected by filtration and washed with hot ethanol and Et₂O. Prior to be recrystallized in CH₂Cl₂ with Et₂O at low temperature. Spectroscopic and physical data matched those reported in the literature²⁵⁵. Obtained as green solid (0.400 g, 55% yield).

Ni(bpy)₂Br₂ (XX)

To a 50 mL round bottom flask was added a saturated solution of 2,2'-bipyridine (2 equiv, 8 mmol, 1.25 g) in MeOH (5 mL) followed by the addition of a solution of NiBr₂•3H₂O (1 equiv, 4 mmol, 0.874 g) in MeOH (5 mL). The mixture immediately turned green. After cooling to ambient temperature, the solution was evaporated, forming a green solid. The solid is filtered and washed with acetone. The green solid is dried under vacuum. This solid was used as catalyst without further purification (1.91 g, 90% yield). Physical data matched those reported in the literature²⁵⁶.

Ni(bpy)₃Br₂ (XXI)

To a 50 mL round bottom flask was added a saturated solution of 2,2'-bipyridine (3 equiv, 12 mmol, 1.87 g) in MeOH (5 mL) followed by the addition of a solution of NiBr₂•3H₂O (1 equiv, 4 mmol, 0.874

²⁵⁴ H. Huang, X. Li, C. Yu, Y. Zhang, P. S. Mariano, W. Wang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 1500.

²⁵⁵ A. Singh, U. Anandhi, M. A. Cinellu, P. R. Sharp, *Dalton Trans.*, **2008**, 2314.

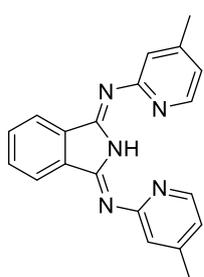
²⁵⁶ Y. Kawamata, J. C. Vantourout, D. P. Hickey, P. Bai, L. Chen, Q. Hou, W. Qiao, K. Barman, M. A. Edwards, A. F. Garrido-Castro, J. N. deGruyter, H. Nakamura, K. Knouse, C. Qin, K. J. Clay, D. Bao, C. Li, J. T. Starr, C. Garcia-Irizarry, N. Sach, H. S. White, M. Neurock, S. D. Minteer, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 6392.

g) in MeOH (5 mL). The mixture immediately turned red. After cooling to ambient temperature, the solution was evaporated, forming a pink solid. The solid is filtered and washed with acetone. The pink solid is dried under vacuum. This solid was used as catalyst without further purification (2.59 g, 94% yield). Physical data matched those reported in the literature²⁵⁷.

Ni(dtbbpy)(OAc)₂(H₂O)₄ (XXII)

A 250 mL round bottom flask was charged with Ni(OAc)₂(H₂O)₄ (1.0 equiv, 4.00 mmol, 0.995 g), dtbbpy (1.0 equiv, 4.00 mmol, 1.074 g) and methanol (60.0 mL). The resulting mixture was stirred at RT overnight. Then, solvent was evaporated, the solid obtained was washed with diethyl ether and dried to give the product as a blue solid (0.290 g, 15%). Physical data matched those reported in the literature²⁵⁸.

MeBPI



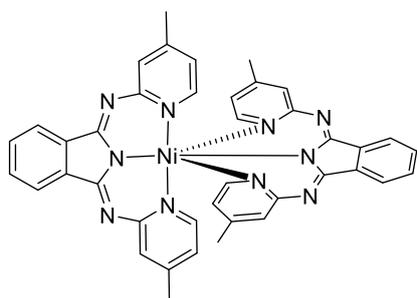
A 500 mL round bottomed flask was charged with phthalonitrile (10 g, 78 mmol, 1 equiv), 4-methylpyridin-2-amine (21.1 g, 195 mmol, 2.5 equiv), anhydrous CaCl₂ (3.03 g, 28 mmol, 0.35 equiv), hexanol (250 mL) and a magnetic stir bar. The mixture was allowed to reflux for 16 hours and then cooled to -20 °C. The crude product was collected by vacuum filtration and suspended in 250 mL of hexanes. The yellow solid was collected via vacuum filtration and then dissolved in DCM and filtered through a plug of celite®. The solvent was removed in vacuo and the resulting orange solid was recrystallized in ethanol (150 mL). The title compound was filtered and collected as fine yellow crystals (8.42 g, 33%). Spectroscopic and physical data matched those reported in the literature²⁵⁹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 14.1 (br s, 1H), 8.46 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 8.11 (br s, 2H), 7.66-7.63 (m, 2H), 7.33 (br s, 2H), 6.96-6.94 (m, 2H), 2.40 (s, 6H).

²⁵⁷ Y. Kawamata, J. C. Vantourout, D. P. Hickey, P. Bai, L. Chen, Q. Hou, W. Qiao, K. Barman, M. A. Edwards, A. F. Garrido-Castro, J. N. deGruyter, H. Nakamura, K. Knouse, C. Qin, K. J. Clay, D. Bao, C. Li, J. T. Starr, C. Garcia-Irizarry, N. Sach, H. S. White, M. Neurock, S. D. Minter, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 6392.

²⁵⁸ J. Amani, R. Alam, S. Badir, G. A. Molander, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2426.

²⁵⁹ B. L. Truesdell, T. B. Hamby, C. S. Sevov, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 5884.

Ni(MeBPI)₂ (XXIII)



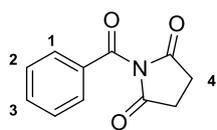
Under atmospheric conditions, a screw-capped vial (50 mL) was charged with MeBPI ligand (2.0 equiv, 2.6 mmol, 850 mg), Ni(OAc)₂•4H₂O (1.0 equiv, 1.3 mmol, 330 mg) and a magnetic stirbar. To these solids was added an anhydrous solution of Et₃N in MeOH (10% Et₃N in MeOH v/v). The vial was sealed with a Teflon-lined cap and placed in an oil bath at 100 °C. The vial was removed from the oil bath after 15 min and was allowed to cool to room temperature while stirring. After 1 h, a crystalline solid formed and was isolated by filtration. The solid was washed with cold (0 °C) MeOH followed by diethyl ether. Residual solvent impurities were removed under high vacuum to yield the titled complex. Spectroscopic and physical data matched those reported in the literature²⁶⁰. The title compound was obtained as yellow solid (0.807 g, 87%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 53.07 (br s, 4H), 34.53 (br s, 4H), 13.61 (br s, 6H), 12.46 (br s, 4H), 1.62 (br s, 2H), -6.50 (br s, 12 H).

3. Synthesis of amides and carboxylic esters

General procedure for synthesis from acyl chlorides. An oven dried 500 mL round bottom flask equipped with a magnetic stirrer was charged with the selected amine (1 equiv; 30.2 mmol), triethylamine (2 equiv; 60.4 mmol; 8.4 mL) and DMAP (0.2 equiv; 0.6 mmol; 916 mg) in dry dichloromethane (170 mL). The solution was stirred at 0 °C and acyl chloride (1.1 equiv; 33.3 mmol) was added dropwise. After complete addition, the reaction mixture was stirred at room temperature overnight. Then, Et₂O was added, and the precipitate was filtered-off. The solution was washed with HCl 1 N (200 mL) and brine (2 x 200 mL), dried with MgSO₄ and concentrate under vacuum. The desired product was reprecipitated in dichloromethane with cyclohexane. Benzamide, *N*-methylbenzamide, and *N*-benzylbenzamide were purchased from Alfa Aesar®

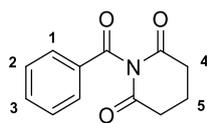
²⁶⁰ C. S. Sevov, S. L. Fisher, L. T. Thompson, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 15378.

1-Benzoylpyrrolidine-2,5-dione (1a)



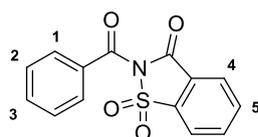
Obtained as a white crystal (3.81 g; 62%). Spectroscopic and physical data matched those reported in the literature²⁶¹. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.86-7.84 (m, 2H, H-1), 7.70-7.65 (m, 1H, H-3), 7.53-7.48 (m, 2H, H-2), 2.94 (s, 4H, H-4).

1-Benzoylpiperidine-2,6-dione (1b)



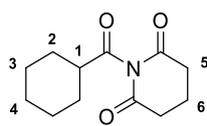
Obtained as a white solid (3.5 g; 53%). Spectroscopic and physical data matched those reported in the literature²⁶². **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.86-7.84 (m, 2H, H-1), 7.16-6.95 (m, 3H, H-2-3), 1.84 (t, *J* = 6 Hz, 4H, H-4), 0.88 (q, *J* = 6 Hz, 2H, H-5).

1-2-Benzoylbenzo[d]isothiazol-3(2H)-one 1,1-dioxide (1c)



Obtained as a white solid (0.700 g; 46%). Spectroscopic and physical data matched those reported in the literature²⁶³. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.14-8.12 (m, 1H, H-Ar), 8.01-8.02 (m, 2H, H-Ar), 7.95-7.89 (m, 1H, H-Ar), 7.78-7.75 (m, 2H, H-Ar), 7.68-7.63 (m, 1H, H-Ar), 7.53-7.48 (m, 2H, H-Ar).

1-(Cyclohexanecarbonyl)piperidine-2,6-dione (1q)



Obtained as a white solid (1.14 g; 49%). Spectroscopic and physical data matched those reported in the literature²⁶⁴. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 2.67-2.63 (m, 4H, H-5), 2.63-2.56 (m, 1H, H-1), 2.06-1.93 (m, 4H), 1.84-1.76 (m, 2H), 1.68-1.58 (m, 2H), 1.53-1.39 (m, 2H), 1.32-1.14 (m, 3H).

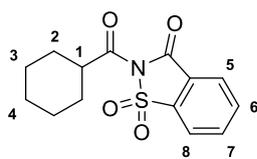
²⁶¹ Y. Osumi, C. Liu, M. Szostak, *Org. Biomol. Chem.*, **2017**, *15*, 8867.

²⁶² Y. Liu, M. Achtenhagen, R. Liu, M. Szostak, *Org. Biomol. Chem.*, **2018**, *16*, 1322.

²⁶³ C. Liu, G. Meng, Y. Liu, R. Liu, R. Lalancette, R. Szostak, M. Szostak, *Org. Lett.*, **2016**, *18*, 4194.

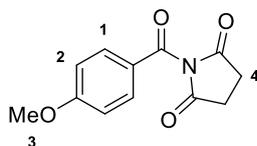
²⁶⁴ G. Meng, M. Szostak, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 796.

2-(Cyclohexanecarbonyl)benzo[d]isothiazol-3(2H)-one 1,1-dioxide (1r)



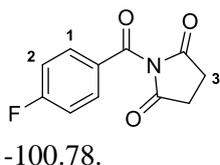
Obtained as a white solid. Spectroscopic and physical data matched those reported in the literature²⁶⁵. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.17-8.12 (m, 1H, H-Ar), 7.99-7.88 (m, 3H, H-Ar), 3.39 (tt, J = 11.2 Hz, J = 3.4 Hz, 1H, H-1), 2.03-1.93 (m, 2H, H-Cy), 1.89-1.80 (m, 2H, H-Cy), 1.77-1.68 (m, 1H, H-Cy), 1.65-1.50 (m, 2H, H-Cy), 1.46-1.23 (m, 2H, H-Cy).

1-(4-Methoxybenzoyl)pyrrolidine-2,5-dione



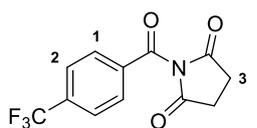
Obtained as a white solid (4.60 g; 65%). Spectroscopic and physical data matched those reported in the literature²⁶⁶. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.84-7.81 (m, 2H, H-1), 6.97-6.94 (m, 2H, H-2), 3.89 (s, 3H, H-3), 2.91 (s, 4H, H-4).

1-(4-Fluorobenzoyl)pyrrolidine-2,5-dione



Obtained as a yellow solid (3.17 g; 43%). Spectroscopic and physical data matched those reported in the literature²⁶⁶. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.91-7.84 (m, 2H, H-1), 7.21-7.13 (m, 2H, H-2), 2.93 (s, 4H, H-3). ¹⁹F NMR (282.2 MHz, CDCl₃) δ -100.78.

1-(4-(Trifluoromethyl)benzoyl)pyrrolidine-2,5-dione

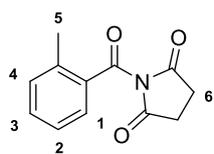


The solution was washed with HCl 1 N (200 mL), saturated NaHCO₃ (200 mL) and brine (2 x 200 mL), dried with MgSO₄ and concentrate under vacuum. The desired product was reprecipitated in dichloromethane with cyclohexane. Obtained as a beige solid (5.87 g; 73%). Spectroscopic and physical data matched those reported in the literature²⁶⁶. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.96-7.90 (m, 2H, H-1), 7.79-7.72 (m, 2H, H-2), 2.95 (s, 4H, H-3). ¹⁹F NMR (282.2 MHz, CDCl₃) δ -63.39.

²⁶⁵ L. Chen, Y. Gu, J. Jian, Y. Liu, L. Miao, Z. Wang, Z. Zeng, *Synthesis* **2019**, 51, 4078.

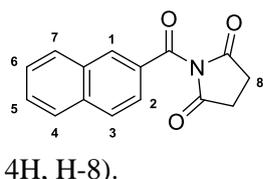
²⁶⁶ M. Cui, Z. Chen, T. Liu, H. Wang, Z. Zeng, *Tetrahedron Lett.*, **2017**, 58, 3819.

1-(2-Methylbenzoyl)pyrrolidine-2,5-dione



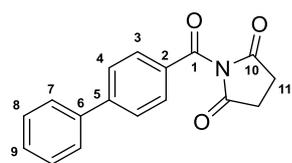
Isolated by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc 3:1). Obtained as a white solid (5.11 g; 77%). Spectroscopic and physical data matched those reported in the literature²⁶⁷. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.43-7.37 (m, 2H, H-1-3), 7.27-7.23 (m, 1H, H-4), 7.21-7.16 (m, 1H, H-2), 2.83 (s, 4H, H-6), 2.55 (s, 3H, H-5).

1-(2-Naphthoyl)pyrrolidine-2,5-dione



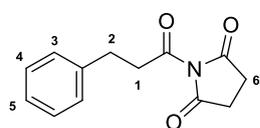
Obtained as a white solid (4.65 g; 61%). Spectroscopic and physical data matched those reported in the literature²⁶⁸. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.35 (s, 1H, H-4), 8.00-7.87 (m, 4H, H-2-3-4-7), 7.69-7.55 (m, 2H, H-5-6), 2.99 (s, 4H, H-8).

1-([1,1'-Biphenyl]-4-carbonyl)pyrrolidine-2,5-dione



Obtained as a white solid (45%). **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.95-7.90 (m, 2H, H-4), 7.73-7.68 (m, 2H, H-7), 7.64-7.59 (m, 2H, H-3), 7.51-7.39 (m, 3H, H-8-9), 2.95 (s, 4H, H-11). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 175.0 (C-10), 167.5 (C-1), 147.9 (C-6), 139.3 (C-5), 131.2 (C-8), 130.0 (C-2), 129.1 (C-3), 128.7 (C-9), 127.6 (C-7), 127.4 (C-4), 29.2 (C-11). **HRMS (EI) m/z:** [M]⁺ Calcd. for C₁₇H₁₃NO₃ 279.0890; Found 279.0890.

1-(3-Phenylpropanoyl)pyrrolidine-2,5-dione



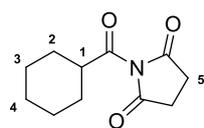
Obtained as a white solid (0.530 g; 23%). Spectroscopic and physical data matched those reported in the literature²⁶⁹. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.32-7.26 (m, 2H, H-3), 7.24-7.19 (m, 3H, H-4-5), 3.22 (t, *J* = 7.62 Hz, 2H, H-1), 3.02 (t, *J* = 7.62 Hz, 2H, H-2), 2.73 (s, 4H, H-6).

²⁶⁷ Y. Osumi, C. Liu, M. Szostak, *Org. Biomol. Chem.*, **2017**, *15*, 8867.

²⁶⁸ M. Cui, Z. Chen, T. Liu, H. Wang, Z. Zeng, *Tetrahedron Lett.*, **2017**, *58*, 3819.

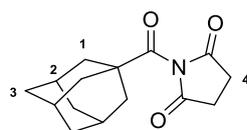
²⁶⁹ J. Amani, R. Alam, S. Badir, G. A. Molander, *Org. Lett.*, **2017**, *19*, 2426.

1-(Cyclohexanecarbonyl)pyrrolidine-2,5-dione (1n)



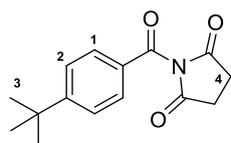
Obtained as a white solid (1.0 g; 50%). Spectroscopic and physical data matched those reported in the literature²⁷⁰. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.09 (tt, *J* = 10.87 Hz, *J* = 3.52 Hz, 1H, H-1), 2.79 (s, 4H, H-5), 1.96-1.87 (m, 2H, H-2), 1.82-1.75 (m, 2H, H-2), 1.69-1.63 (m, 1H, H-4), 1.54-1.41 (m, 2H, H-3), 1.39-1.19 (m, 3H, H-3-4).

1-(Adamantane-1-carbonyl)pyrrolidine-2,5-dione



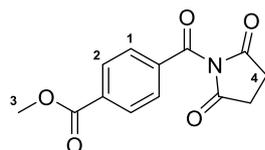
Isolated by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc 3:1). Obtained as a white solid (0.817 g; 31%). Spectroscopic and physical data matched those reported in the literature²⁷¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.69 (s, 4H, H-4), 1.97-1.90 (s, 3H, H-2), 1.84-1.78 (m, 6H, H-1), 1.67-1.57 (m, 6H, H-3).

1-(4-(Tert-butyl)benzoyl)pyrrolidine-2,5-dione



Obtained as a white solid (5.61 g; 72%). Spectroscopic and physical data matched those reported in the literature²⁷². ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.81-7.77 (m, 2H, H-1), 7.53-7.48 (m, 2H, H-2), 2.93 (s, 4H, H-4), 1.34 (s, 9H, H-3).

1-(4-(Methoxycarbonyl)benzoyl)pyrrolidine-2,5-dione



Obtained as a white solid (864 mg; 57%). Spectroscopic and physical data matched those reported in the literature²⁷³. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.16-8.13 (m, 2H, H-2), 7.90-7.87 (m, 2H, H-1), 3.96 (s, 3H, H-3), 2.95 (s, 4H, H-4).

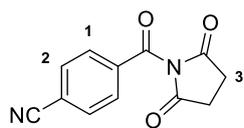
²⁷⁰ Y. Osumi, C. Liu, M. Szostak, *Org. Biomol. Chem.*, **2017**, *15*, 8867.

²⁷¹ J. Amani, R. Alam, S. Badir, G. A. Molander, *Org. Lett.*, **2017**, *19*, 2426.

²⁷² G. S. Lee, J. Won, S. Choi, M.-H. Baik, S. H. Hong, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 16933.

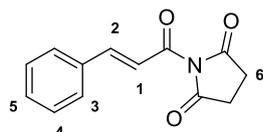
²⁷³ Y. Osumi, C. Liu, M. Szostak, *Org. Biomol. Chem.*, **2017**, *15*, 8867.

4-(2,5-Dioxypyrrolidine-1-carbonyl)benzonitrile



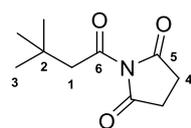
Obtained as a white solid (749 mg; 22%). Spectroscopic and physical data matched those reported in the literature²⁷⁴. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.93-7.89 (m, 2H, H-2), 7.82-7.78 (m, 2H, H-1), 2.96 (s, 4H, H-3).

1-Cinnamoylpyrrolidine-2,5-dione (II)



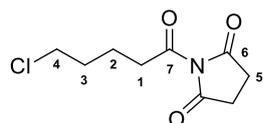
Obtained as a white solid (4.28 g; 61%). Spectroscopic and physical data matched those reported in the literature²⁷⁵. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.91 (d, ³J_{H-H trans} = 15.8 Hz, 1H, H-1), 7.62-7.57 (m, 2H, H-3), 7.45-7.38 (m, 3H, H-4-5), 7.03 (d, ³J_{H-H trans} = 15.8 Hz, 1H, H-2), 2.86 (s, 4H, H-6).

1-(3,3-Dimethylbutanoyl)pyrrolidine-2,5-dione



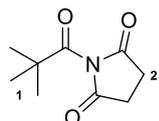
Obtained as a white solid (3.3 g; 57%). **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 2.79 (s, 2H, H-1), 2.78 (s, 4H, H-4), 1.07 (s, 9H, H-3). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 174.4 (C-5), 172.0 (C-6), 51.0 (C-1), 31.8 (C-2), 29.6 (C-3), 28.7 (C-4). **HRMS (ESI) m/z:** [M + Na]⁺ Calcd. for C₁₀H₁₅NNaO₃ 220.0944; Found 220.0950.

1-(5-Chloropentanoyl)pyrrolidine-2,5-dione



Obtained as a yellow solid (1.4 g; 64%). **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 3.57-3.53 (m, 2H, H-4), 2.95-2.89 (m, 2H, H-1), 2.79 (s, 4H), 1.86-1.82 (m, 4H, H-2-3). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 174.4 (C-6), 172.4 (C-7), 44.5 (C-4), 38.1 (C-1), 31.5 (C-3), 28.6 (C-5), 21.1 (C-2). **HRMS (ESI) m/z:** [M + Na]⁺ Calcd. for C₉H₁₂ClNaO₃ 240.0398; Found 240.0406.

1-Pivaloylpyrrolidine-2,5-dione



Obtained as a white solid (32%). Spectroscopic and physical data matched those reported in the literature²⁷⁶. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 2.81 (s, 4H, H-2), 1.28 (s, 9H, H-1).

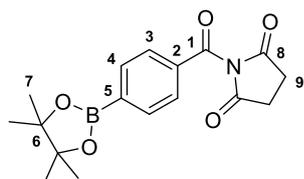
²⁷⁴ M. Cui, Z. Chen, T. Liu, H. Wang, Z. Zeng, *Tetrahedron Lett.*, **2017**, 58, 3819.

²⁷⁵ V. A. Soloshonok, C. Cai, V. J. Hruby, L. Van Meervelt, T. Yamazaki, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 6688.

²⁷⁶ R. H. Taaning, K. B. Lindsay, B. Schiott, K. Daasbjerg, T. Skrydstrup, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 10253.

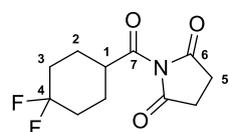
General procedure for synthesis from carboxylic acids. An oven dried 500 mL round bottom flask equipped with a magnetic stirrer was charged with the selected carboxylic acid (1 equiv; 4.03 mmol) and dimethylformamide (0.2 equiv; 0.81 mmol; 62 μ L) in dry dichloromethane (20 mL). The solution was stirred at 0 $^{\circ}$ C and oxalyl chloride (1.1 equiv; 4.43 mmol; 380 μ L) in 5 mL of dry dichloromethane was added dropwise. After complete addition, the reaction mixture was stirred at room temperature for 3 hours. A second oven dried 500 mL round bottom flask equipped with a magnetic stirrer was charged with succinimide (1.1 equiv; 4.43 mmol; 440 mg), DMAP (0.2 equiv; 0.81 mmol; 100 mg) and triethylamine (1.2 equiv; 4.84 mmol; 680 μ L) in dry dichloromethane (20 mL). The solution was stirred at 0 $^{\circ}$ C, and freshly prepared acyl chloride was added dropwise. After complete addition, the reaction mixture was stirred at room temperature overnight. Reaction was followed by TLC until completion, then Et₂O was added to precipitate salts. The filtrate was washed with a saturated solution of NaHCO₃ (1 x 100 mL), HCl 1M (1 x 100 mL) and brine (1 x 100 mL), dried with MgSO₄ and recrystallized (unless otherwise stated) from CH₂Cl₂ with cyclohexane.

1-(4-(4,4,5,5-Tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoyl)pyrrolidine-2,5-dione



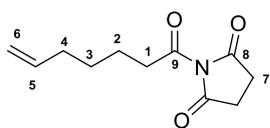
Obtained as a white solid (0.280 g; 25%). **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.91-7.88 (m, 2H, H-3), 7.80-7.78 (m, 2H, H-4), 2.89 (s, 4H, H-9), 1.33 (s, 12H, H-7). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 174.7 (C-8), 168.0 (C-1), 135.1 (C-5), 135.1 (C-3), 133.5 (C-2), 129.6 (C-4), 84.5 (C-6), 29.1 (C-9), 24.9 (C-7). **HRMS (ESI) m/z:** [M + H]⁺ Calcd. for C₁₇H₂₁BNO₅ 330.1507; Found 330.1506.

1-(4,4-Difluorocyclohexane-1-carbonyl)pyrrolidine-2,5-dione



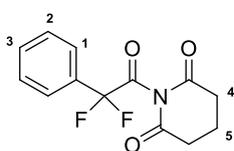
An additional crystallization step was needed to obtain pure compound. After reprecipitation the white solid was dissolved in the minimum of DCM and kept at -30 $^{\circ}$ C. After a night big colorless crystals were formed. Crystals were filtered, washed with pentane and dried under vacuum to give the product as colorless crystals (0.3 g; 24%). **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 3.27-3.19 (m, 1H, H-1), 2.82 (s, 4H, H-5), 2.20-2.07 (m, 2H, H-3), 2.04-1.97 (m, 2H, H-3), 1.92-1.74 (m, 4H, H-2). **¹³C NMR** (75.8 MHz, CDCl₃) δ 174.5 (d, J = 2.2 Hz, C-7), 174.4 (C-6), 122.5 (t, J = 242.3 Hz, C-4), 43.4 (C-1), 32.5 (t, J = 24.9 Hz, C-3), 28.7 (C-5), 24.6 (dd, J = 8.0 Hz, J = 2.2 Hz, C-2). **¹⁹F NMR** (282.2 MHz, CDCl₃) δ -94.50 (d, J = 239.8 Hz, 1F), -99.94 (d, J = 237.0 Hz, 1F). **HRMS (ESI) m/z:** [M + Na]⁺ Calcd. for C₁₁H₁₃F₂NNaO₃ 268.0756; Found 268.0760.

1-(Hept-6-enoyl)pyrrolidine-2,5-dione (*1t*)



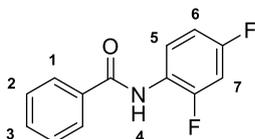
No precipitation step, obtained as an orange oil (1.0 g; 82%). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 5.85-5.71 (m, 1H, H-5), 5.04-4.93 (m, 2H, H-6), 2.88 (t, $J = 7.14$ Hz, 2H, H-1), 2.79 (s, 4H, H-7), 2.11-2.03 (m, 2H, H-4), 1.75-1.65 (m, 2H, H-3), 1.50-1.42 (m, 2H, H-2). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 174.4 (C-8), 172.9 (C-9), 138.3 (C-5), 114.9 (C-6), 38.8 (C-1), 33.4 (C-4), 28.6 (C-7), 28.0 (C-3), 23.1 (C-2). **HRMS (ESI) m/z:** $[\text{M} + \text{Na}]^+$ Calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NaNO}_3$ 232.0944; Found 232.0945.

1-(2,2-Difluoro-2-phenylacetyl)piperidine-2,6-dione



In an oven-dried 100 mL round bottom flask, oxalyl chloride (1.0 equiv; 5.8 mmol; 500 μL) in dry dichloromethane (5 mL) was added dropwise to an ice cooled solution of 2,2-difluoro-2-phenylacetic acid (1.0 equiv; 5.8 mmol) in dry dichloromethane (15 mL) containing a catalytic amount of DMF (0.2 equiv; 1.16 mmol; 100 μL). After complete addition, the reaction mixture was allowed to stir at room temperature for 3 h. In a second oven-dried 100 mL round bottom flask, a solution of glutarimide (1.1 equiv; 6.38 mmol, 0.722 g) and triethylamine (1.5 equiv; 8.7 mmol; 1.2 mL) in dry dichloromethane (15 mL) was prepared, cooled to 0 $^\circ\text{C}$, and treated dropwise with the freshly prepared acid chloride solution. The resulting reaction mixture was allowed to stir at room temperature overnight. After removal of the volatiles under vacuum, the residue was purified by flash chromatography (Petroleum ether/Ethyl acetate 1:1) to give the desired amide as colorless crystals (1.217 g, 75% yield). Spectroscopic and physical data matched those reported in the literature²⁷⁷. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.65–7.59 (m, 2H, H-1), 7.54–7.41 (m, 3H, H-2-3), 2.66 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 6.8$ Hz, 4H, H-4), 2.00 (quint, $^3J_{\text{H-H}} = 6.8$ Hz, 2H, H-5).

N-(4-Fluorophenyl)benzamide (*1e*)

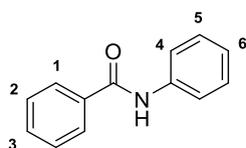


Obtained as a white solid (1.68 g; 36%). Spectroscopic and physical data matched those reported in the literature²⁷⁸. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.39-8.32 (m, 1H, H-5), 8.09 (s, 1H, H-4), 7.90-7.88 (m, 2H, H-1), 7.62-7.50 (m, 3H, H-2-3), 7.13-7.05 (m, 1H, H-6), 6.81-6.73 (m, 1H, H-5). $^{19}\text{F NMR}$ (282.2 MHz, CDCl_3) δ -115.72 (1F), -137.33 (1F).

²⁷⁷ A. Reina, T. Krachko, K. Onida, D. Bouyssi, E. Jeanneau, N. Monteiro, A. Amgoune, *ACS Catal.* **2020**, *10*, 2189.

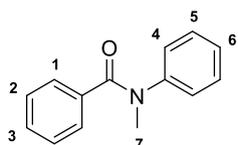
²⁷⁸ J. M. Muñoz, J. Alcazar, A. Hoz, A. Díaz-Ortíz, S. A. Alonso de Diego, *Green Chem.*, **2012**, *14*, 1335.

N-Phenylbenzamide (*1f*)



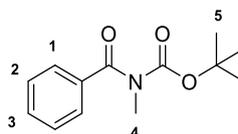
Obtained as a white solid (96%). Spectroscopic and physical data matched those reported in the literature²⁷⁹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.88-7.58 (m, 2H, H-Ar), 7.66-7.63 (m, 2H, H-Ar), 7.55-7.45 (m, 3H, H-Ar), 7.39-7.34 (m, 2H, H-Ar), 7.18-7.13 (m, 1H, H-Ar).

N-Methyl-*N*-phenylbenzamide (*1g*)



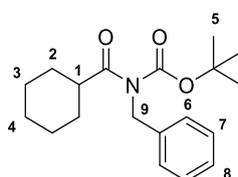
Obtained as a yellow solid. Spectroscopic and physical data matched those reported in the literature²⁸⁰. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.30-7.11 (m, 8H, H-Ar), 7.05-7.02 (m, 2H, H-Ar), 3.50 (s, 3H, H-7).

Tert-butyl benzoyl(methyl)carbamate (*1h*)



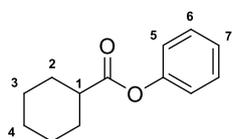
Obtained as a clear oil (1.19 g; 81%). Spectroscopic and physical data matched those reported in the literature²⁸¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.52-7.36 (m, 5H, H-Ar), 3.31 (s, 3H, H-4), 1.15 (s, 9H, H-5).

Tert-butyl benzyl(cyclohexanecarbonyl)carbamate (*1s*)



Obtained as a clear oil (1.17 g; 80%). Spectroscopic and physical data matched those reported in the literature²⁸². ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.31-7.25 (m, 2H, H-Ar), 7.24-7.19 (m, 3H, H-Ar), 4.86 (s, 2H, H-9), 3.40 (tt, *J* = 11.2 Hz, *J* = 3.2 Hz, 1H, H-1), 1.94-1.85 (m, 2H, H-Cy), 1.83-1.74 (m, 2H, H-Cy), 1.72-1.64 (m, 1H, H-Cy), 1.63-1.43 (m, 2H, H-Cy), 1.41 (s, 9H, H-5), 1.36-1.19 (m, 3H, H-Cy).

Phenyl cyclohexanecarboxylate (*1o*)



Phenol (1 equiv, 15 mmol, 1.41 g) was dissolved in 20 mL of 10% aq. NaOH (50 mmol) solution in a 100 mL flask. Solutions of tetra-*n*-butylammonium chloride (10 mol%, 1.5 mmol, 417 mg) in DCM (5 mL) and cyclohexanecarbonyl chloride

²⁷⁹ F. Xiao, Y. Liu, C. Tang, G.-J. Deng, *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 984.

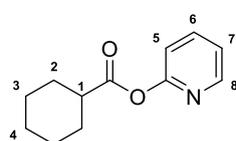
²⁸⁰ A. M. Whittaker, V. M. Dong, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, *54*, 1312.

²⁸¹ G. Meng, P. Lei, M. Szostak, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2017**, *19*, 2158.

²⁸² L. Hie, E. L. Baker, S. M. Anthony, J.-N. Desrosiers, C. Senanayake, N. K. Garg, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *128*, 15353.

(1 equiv, 15 mmol, 2 mL) in DCM (15 mL) were added at once at 0 °C. The reaction mixture was kept under vigorous magnetic stirring for 30 minutes and then poured into the icy water (50 mL). The organic layer was separated, and the aqueous layer was extracted with Et₂O (2×40 mL). The combined organic extracts were washed with sat. NaCl solution. After drying on Na₂SO₄, the solvent was evaporated, and the residue was subjected to chromatographic purification on silica gel (Petroleum ether/Ethyl acetate 9:1) to give the desired product as colorless oil (1.76 g, 57% yield). Spectroscopic and physical data matched those reported in the literature²⁸³. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.41-7.34 (m, 2H), 7.24-7.19 (m, 1H), 7.08-7.04 (m, 2H), 2.56 (tt, J = 11.2 Hz, J = 3.7 Hz, 1H), 2.11-2.03 (m, 2H), 1.87-1.78 (m, 2H), 1.72-1.53 (m, 3H), 1.44-1.25 (m, 3H).

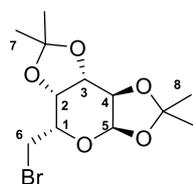
Pyridin-2-yl cyclohexanecarboxylate (1p)



Obtained as a white solid, in a mixture with the pyridone product. Spectroscopic and physical data matched those reported in the literature²⁸⁴. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.39-8.35 (m, 1H, H-8), 7.78-7.71 (m, 1H, H-6), 7.20-7.15 (m, 1H, H-7), 7.05-7.00 (m, 1H, H-5), 2.63-2.52 (m, 1H, H-1), 2.12-2.03 (m, 2H, H-Cy), 1.84-1.75 (m, 2H, H-Cy), 1.66-1.51 (m, 3H, H-Cy), 1.38-1.21 (m, 3H, H-Cy).

4. Synthesis of alkyl bromides

6-Bromo-6-deoxy-1,2:3,4-di-O-isopropylidene-α-D-galactopyranose



To a cooled solution of *N*-bromosuccinimide (1.5 equiv, 3 mmol, 0.53 g) in *N,N*-dimethylformamide (7 mL) was added Ph₃P (2 equiv, 4 mmol, 1.05g) in small portions. After 10 min, the temperature was raised to room temperature and a solution of 1,2:3,4-di-O-isopropylidene-α-D-galactopyranose (1 equiv, 2 mmol, 0.52 g) in *N,N*-dimethylformamide (3 mL) was added. After 2.5 h when the formation of adduct was complete, the mixture was heated at 80°C, until TLC indicated the conversion into product to be complete (2.2 h). The mixture was cooled, aq 5% NaHCO₃, (2 mL) was added, and the solution was concentrated. A solution of the semicrystalline residue in Et₂O was washed with aq 5% NaHCO₃, dried, and concentrated. Column chromatography (Petroleum ether/Ethyl acetate 2:1) of the residue gave the product as a colorless gum (0.225 g, 35%). Spectroscopic and physical data matched those reported in the literature²⁸⁵. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.54 (d, J = 4.9 Hz, 1H, H-5), 4.64 (dd, J = 7.9 Hz, J = 2.5

²⁸³ D. Katayev, V. Matoušek, R. Koller, A. Togni, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5898.

²⁸⁴ H. Tatamidani, F. Kakiuchi, N. Chatani, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3597.

²⁸⁵ G. Hodosi, B. Podanyi, J. Kuzsmann, *Carbohydr. Res.* **1992**, *230*, 327.

Hz, 1H, H-6), 4.38 (dd, $J = 8.0$ Hz, $J = 1.9$ Hz, 1H, H-6), 4.33-4.31 (m, 1H, H-1), 3.98 (td, $J = 6.8$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 1H, H-4), 3.55-3.49 (m, 1H, H-3), 3.45-3.39 (m, 1H, H-2), 1.55 (s, 3H, H-8), 1.45 (s, 3H, H-8), 1.36 (s, 3H, H-7), 1.34 (s, 3H, H-7).

II. Experimental section for Chapter 2

1. Preparation of ketones **3a** to **3x**

General procedure. A 10 mL scintillation vial (with screw cap) equipped with a magnetic stirbar was charged with [Ir(dF(CF₃)ppy)₂dtbbpy]PF₆ **PC1** (1 mol%; 0.005 mmol; 5.6 mg), [Ni(dtbbpy)(H₂O)₄]Cl₂ **I** (3 mol%; 0.015 mmol; 7.05 mg), sodium carbonate (1 equiv; 0.5 mmol; 53 mg), tris(trimethylsilyl)silane (1 equiv; 0.5 mmol; 154 μ L), the selected pyrrolidine-2,5-dione (1 equiv; 0.5 mmol; 101 mg) and bromoalkane (1.5 equiv; 0.75 mmol) in dry solvent (5 mL). The vial was sparged with argon and capped, and the reaction mixture was stirred at room temperature under Blue LED irradiation for the allotted time. The mixture was then filtered through Celite® using dichloromethane as eluent to remove solid residues. The volatiles were then removed from the filtrate under vacuum to yield a crude residue which was purified by flash chromatography (silica gel, appropriate mixture of cyclohexane/ethyl acetate) to afford the corresponding ketone.

Conditions and lighting set-ups:

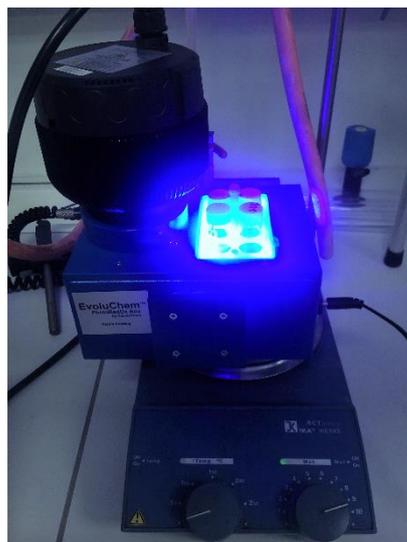
Conditions A: The reaction was run in acetone for 18-24 h under the irradiation of two 40W blue LED Kessil® lamps (A160WE Tuna Blue, 455 nm) used at 100% color and light intensity and placed 2-3 cm away from the reaction vial with an external cooling fan that maintains the temperature below 33°C (Fig S1, A).

Conditions B: The reaction was run in ethyl acetate for 24-72 h under the irradiation of a 450 nm EvoluChem™ 30W blue LED lamp with a built-in fan switched on (P303-30-1 450nm) using the EvoluChem™ device on a stirrer plate (Fig S1, B).

For optimization a 450-470 nm, 10W, blue LED band was used in a crystallizer, samples were placed 1-2 cm away from the edges.



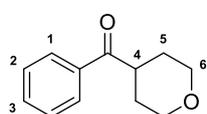
A. Double Kessil®



B. EvoluChem™ PhotoRedOx Box

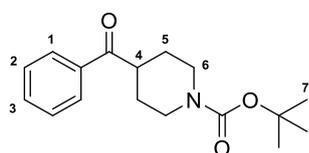
Figure S1. Reaction set-ups

Phenyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methanone (3a)



Prepared according to general conditions A (18 h), and purified by flash chromatography (cyclohexane/ethyl acetate, gradient 1:0 to 9:1) to give a colorless oil (0.056 g; 59%). Spectroscopic and physical data matched those reported in the literature²⁸⁶. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.95-7.94 (m, 2H, H-1), 7.59-7.55 (m, 1H, H-3), 7.50-7.46 (m, 2H, H-2), 4.08-4.03 (m, 2H, H-6), 3.59-3.46 (m, 3H, H-4-6), 1.94-1.77 (m, 4H, H-5).

1-(*t*-Butoxycarbonyl)-4-(benzoyl)piperidine (3b)



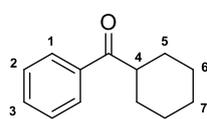
Prepared according to general conditions B (48 h), and purified by flash chromatography (cyclohexane/ethyl acetate, gradient 1:0 to 9:1) to give a white solid (0.100 g; 69%). Spectroscopic and physical data matched those reported in the literature²⁸⁷. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.96-7.90 (m, 2H, H-1), 7.60-7.53 (m, 1H, H-3), 7.51-7.43 (m, 2H, H-2), 4.16 (dt, *J* = 13.3, 3.6 Hz, 2H, H-6), 3.40 (tt,

²⁸⁶ C. Wang, G. Ralph, J. Derosa, M. Biscoe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *56*, 856.

²⁸⁷ T. B. Boit, N. A. Weires, J. Kim, N. K. Garg, *ACS Catalysis*, **2018**, *8*, 1003.

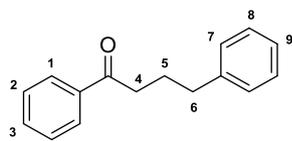
$J = 11.0, 3.8$ Hz, 1H, H-4), 2.94-2.85 (m, 2H, H-6), 1.90-1.80 (m, 2H, H-5), 1.76-1.63 (m, 2H, H-5), 1.46 (s, 9H, H-7).

Cyclohexylphenylmethanone (3c)



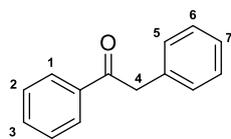
Prepared according to general conditions A (18 h), and purified by flash chromatography (cyclohexane/ethyl acetate, gradient 1:0 to 9:1) to give a white solid (0.060 g; 53%). Spectroscopic and physical data matched those reported in the literature²⁸⁸. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.95-7.93 (m, 2H, H-1), 7.56-7.52 (m, 1H, H-3), 7.48-7.45 (m, 2H, H-2), 3.30-3.21 (m, 1H, H-4) 1.92-1.83 (m, 4H, H-5), 1.76-1.72 (m, 1H, H-6), 1.58-1.25 (m, 5H, H-6-7).

1,4-Diphenylbutan-1-one (3d)



Prepared according to general conditions A (18 h), and purified by flash chromatography (cyclohexane/ethyl acetate, gradient 1:0 to 8:2) to give a clear oil (0.063 g; 56%). Spectroscopic and physical data matched those reported in the literature²⁸⁹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.94-7.91 (m, 2H, H-1), 7.58-7.52 (m, 1H, H-3), 7.48-7.421 (m, 2H, H-2), 7.33-7.27 (m, 2H, H-7), 7.23-7.18 (m, 3H, H-8-9), 2.99 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, H-4), 2.73 (t, $J = 7.85$ Hz, 2H, H-5), 2.14-2.05 (m, 2H, H-6).

1,2-Diphenylethanone (3e)



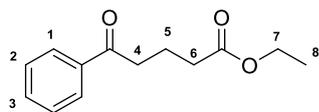
Prepared according to general conditions A (18h). Flash chromatography (cyclohexane/ethyl acetate, gradient 1:0 to 8:2) gave a yellow solid (0.021 g; 21%) contaminated with c.a. 15 mol% of (TMS)₃SiH. Spectroscopic and physical data matched those reported in the literature²⁹⁰. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.03-8.01 (m, 2H, H-1), 7.59-7.54 (m, 1H, H-3), 7.49-7.44 (m, 2H, H-2), 7.36-7.31 (m, 2H, H-5), 7.28-7.25 (m, 3H, H-6-7), 4.29 (s, 2H, H-4).

²⁸⁸ A. Biju, F. Glorius, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9761.

²⁸⁹ G. Meng, M. Szostak, *Org. Lett.*, **2018**, *20*, 6789.

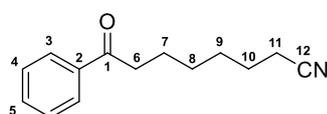
²⁹⁰ A. Biju, F. Glorius, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9761.

Ethyl 5-oxo-5-phenylpentanoate (3f)



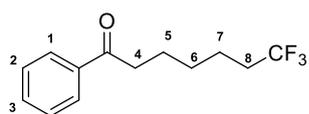
Prepared according to general conditions A (18 h), and purified by flash chromatography (cyclohexane/ethyl acetate, gradient 1:0 to 8:2) to give a white solid (0.056 g; 51%). Spectroscopic and physical data matched those reported in the literature²⁹¹. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.97-7.95 (m, 2H, H-1), 7.58-7.53 (m, 1H, H-3), 7.48-7.43 (m, 2H, H-2), 4.15 (q, *J* = 7.16 Hz, 2H, H-7), 3.05 (t, *J* = 7.24 Hz, 2H, H-6), 2.43 (t, *J* = 7.14 Hz, 2H, H-4), 2.07 (quint, *J* = 7.17 Hz, 2H, H-5), 1.25 (t, *J* = 7.16 Hz, 3H, H-8).

8-Oxo-8-phenyloctanenitrile (3g)



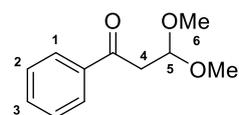
Prepared according to general conditions A (18 h), and purified by flash chromatography (cyclohexane/ethyl acetate, gradient 1:0 to 8:2) to give a yellow oil (0.073 g; 68%). **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.97-7.94 (m, 2H, H-3), 7.59-7.54 (m, 1H, H-5), 7.49-7.44 (m, 2H, H-4), 2.98 (t, *J* = 7.13 Hz, 2H, H-6), 2.35 (t, *J* = 7.01 Hz, 2H, H-11), 1.77-1.66 (m, 4H, H-7-10), 1.54-1.42 (m, 4H, H-8-9). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 200.2 (C-1), 137.1 (C-2), 133.1 (C-5), 128.7 (C-3), 128.2 (C-4), 119.9 (C-12), 38.4 (C-6), 28.7 (C-7), 28.6 (C-8), 25.5 (C-9), 24.0 (C-10), 17.2 (C-11). **HRMS (ESI) m/z:** [M + Na]⁺ Calcd. for C₁₄H₁₇NNaO 238.1198; Found 238.1202.

7,7,7-Trifluoro-1-phenylheptan-1-one (3h)



Prepared according to general conditions A (18 h), and purified by flash chromatography (cyclohexane/ethyl acetate, gradient 1:0 to 8:2) to give a white sticky solid (0.077 g; 63%). Spectroscopic and physical data matched those reported in the literature²⁹². **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.97-7.95 (m, 2H, H-1), 7.59-7.54 (m, 1H, H-3), 7.49-7.44 (m, 2H, H-2), 2.99 (t, *J* = 9.0 Hz, 2H, H-4), 2.18-2.01 (m, 2H, H-8), 1.83-1.73 (m, 2H, H-5), 1.67-1.57 (m, 2H, H-6), 1.51-1.44 (m, 2H, H-7). **¹⁹F NMR** (282.2 MHz, CDCl₃) δ -66.4.

3,3-Dimethoxy-1-phenylpropan-1-one (3i)



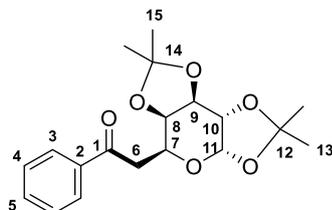
Prepared according to general conditions B (48h), and purified by flash chromatography (cyclohexane/ethyl acetate, gradient 1:0 to 7:3) to give a clear oil (0.042 g; 43%). Spectroscopic and physical data matched those reported in the

²⁹¹ T. Meyer, Z. Yin, X.-F. Wu, *Tetrahedron Lett.*, **2019**, 60, 864.

²⁹² G. H. Lonca, D. Y Ong, T. M. H. Tran, C. Tejo, S. Chiba, F. Gagosz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 11440.

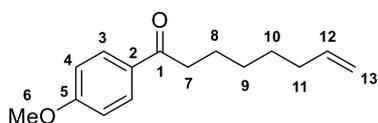
literature²⁹³. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.97-7.94 (m, 2H, H-1), 7.59-7.54 (m, 1H, H-3), 7.49-7.44 (m, 2H, H-2), 5.01 (t, *J* = 3.0 Hz, 1H, H-5), 3.41 (s, 6H, H-6), 3.28 (d, *J* = 3.0 Hz, 2H, H-4).

1-Phenyl-2-((3aR,5R,5aS,8aS,8bR)-2,2,7,7-tetramethyltetrahydro-5H-bis([1,3]dioxolo)[4,5-b:4',5'-d]pyran-5-yl)ethan-1-one (3j)



Prepared according to general conditions A (18 h), and purified by flash chromatography (cyclohexane/ethyl acetate, gradient 1:0 to 1:1) to give a brown oil (0.035 g; 40%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.00-7.98 (m, 2H, H-3), 7.59-7.53 (m, 1H, H-5), 7.48-7.43 (m, 2H, H-4), 5.51 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H, H-11), 4.67-4.64 (m, 1H, H-7), 4.55-4.50 (m, 1H, H-10), 4.38-4.31 (m, 2H, H-8-9), 3.43-3.25 (m, 2H, H-6), 1.60 (s, 3H, H-13), 1.48 (s, 3H, H-13), 1.34 (s, 6H, H-15). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 197.6 (C-1), 137.1 (C-2), 133.3 (C-5), 128.7 (C-3), 128.3 (C-4), 109.3 (C-12), 109.0 (C-14), 96.6 (C-11), 72.6 (C-10), 71.0 (C-9), 70.6 (C-8), 64.4 (C-7), 39.5 (C-6), 26.2 (C-13), 26.2 (C-13), 25.2 (C-15), 24.6 (C-15). HRMS (EI) *m/z*: [M + H]⁺ Calcd. for C₁₉H₂₄NaO₆ 371.1465; Found 371.1458.

1-(4-Methoxyphenyl)oct-7-en-1-one (3k)

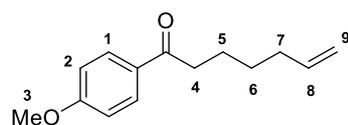


Prepared according to general conditions B (24 h), and purified by flash chromatography (cyclohexane/ethyl acetate, gradient 1:0 to 8:2) to give a clear oil (0.071 g; 61%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.96 – 7.91 (m, 2H, H-3), 6.95-6.90 (m, 2H, H-4), 5.81 (ddt, *J* = 16.9, 10.2, 6.7 Hz, 1H, H-12), 5.03 – 4.91 (m, 2H, H-13), 3.86 (s, 3H, H-6), 2.93 – 2.88 (m, 2H, H-7), 2.10 – 2.03 (m, 2H, H-11), 1.78-1.68 (m, 2H, H-8), 1.49-1.36 (m, 4H, H-9-10); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 199.2 (C-1), 163.4 (C-5), 138.9 (C-12), 130.4 (C-3), 130.2 (C-2), 114.4 (C-13), 113.7 (C-4), 55.5 (C-6), 38.3 (C-7), 33.7 (C-11), 29.0 (C-10), 28.8 (C-9), 24.5 (C-8). HRMS (ESI) *m/z*: [M + H]⁺ calcd. for C₁₅H₂₁O₂ 233.1541; Found 233.1536.

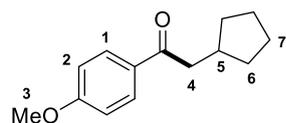
1-(4-Methoxyphenyl)hept-6-en-1-one 3l and 2-cyclopentyl-1-(4-methoxyphenyl)ethan-1-one 3l' were obtained as a mixture using general conditions B (24 h). ¹H NMR of crude reaction using dibromomethane as an internal standard indicated a 2:3 ratio of products **3l/3l'**. Purification by flash

²⁹³ A. Clerici, N. Pastori, O. Porta, *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 217.

chromatography (cyclohexane/ethyl acetate, gradient 1:0 to 9:1) gave 0.072 g (66%) of a 1:1 mixture of both compounds as a clear oil:

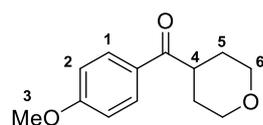


3I : Spectroscopic and physical data matched those reported in the literature²⁹⁴. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.96-7.93 (m, 2H, H-1), 6.94-6.91 (m, 2H, H-2), 5.88-5.75 (m, 1H, H-8), 5.04-4.98 (m, 2H, H-9), 3.87 (s, 3H, H-3), 2.92 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, H-4), 2.14-2.07 (m, 2H, H-7), 1.77-1.70 (m, 2H, H-5), 1.50-1.43 (m, 2H, H-6).



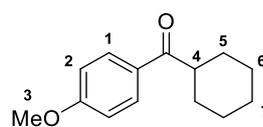
3I' : Spectroscopic and physical data matched those reported in the literature²⁹⁵. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.96-7.93 (m, 2H, H-1), 6.94-6.91 (m, 2H, H-2), 3.87 (s, 3H, H-3), 2.92 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, H-4), 2.42-2.32 (m, 1H, H-5), 1.91-1.82 (m, 2H, H-6), 1.64-1.55 (m, 4H, H-7), 1.23-1.14 (m, 2H, H-6).

(4-Methoxyphenyl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methanone (3m)



Prepared according to general conditions B (24 h), and purified by flash chromatography (cyclohexane/ethyl acetate, gradient 1:0 to 8:2) to give a light yellow solid (0.081 g; 74%). Spectroscopic and physical data matched those reported in the literature²⁹⁶. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.94 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, H-1), 6.94 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, H-2), 4.03 (ddd, *J* = 11.62, 4.02, 2.80 Hz, 2H, H-6), 3.87 (s, 3H, H-3), 3.55 (td, *J* = 11.57, 2.46 Hz, 2H, H-6), 3.49-3.40 (m, 1H, H-4), 1.96-1.82 (m, 2H, H-5), 1.78-1.73 (m, 2H, H-5).

Cyclohexyl(4-methoxyphenyl)methanone (3n)



Prepared according to general conditions B (24 h), and purified by flash chromatography (cyclohexane/ethyl acetate, gradient 1:0 to 8:2) to give a clear oil (0.055 g; 50%). Spectroscopic and physical data matched those reported in the literature²⁹⁷. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.94 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, H-1), 6.94 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, H-2), 3.86 (s, 3H, H-3), 3.25-3.18 (m, 1H, H-4), 1.87-1.71 (m, 5H, H-5-6), 1.56-1.24 (m, 5H, H-6-7).

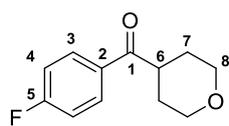
²⁹⁴ E. Enholm, Z. Jia, *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 9159.

²⁹⁵ J. Lopp, V. Schmidt, *Org. Lett.*, **2019**, *21*, 8031.

²⁹⁶ P. Dingwall, A. Greb, L. N. S. Crespín, R. Labes, B. Musio, J.-S. Poh, P. Pasau, D. C. S. Blackmore, V. Ley, *Chem. Commun.*, **2018**, *54*, 11685.

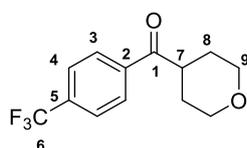
²⁹⁷ P. Dingwall, A. Greb, L. N. S. Crespín, R. Labes, B. Musio, J.-S. Poh, P. Pasau, D. C. S. Blackmore, V. Ley, *Chem. Commun.*, **2018**, *54*, 11685.

(4-Fluorophenyl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methanone (3o)



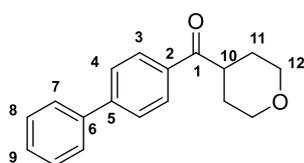
Prepared according to general conditions B (48 h), and purified by flash chromatography (cyclohexane/ethyl acetate, gradient 1:0 to 8:2) to give a white solid (0.068 g; 65%). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.00-7.95 (m, 2H, H-3), 7.17-7.11 (m, 2H, H-4), 4.05 (ddd, $J = 11.6, 4.1, 2.4$ Hz, 2H, H-8), 3.55 (td, $J = 11.5, 2.7$ Hz, 2H, H-8), 3.49-3.40 (m, 1H, H-6), 1.95-1.74 (m, 4H, H-7). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 200.3 (C-1), 165.8 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 255.26$ Hz, C-5), 132.3 (d, $^4J_{\text{C-F}} = 2.86$ Hz, C-2), 131.0 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 9.15$ Hz, C-3), 116.0 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 22.17$ Hz, C-4), 67.4 (C-8), 42.7 (C-6), 29.2 (C-7). $^{19}\text{F NMR}$ (282.2 MHz, CDCl_3) δ -107.09. **HRMS (ESI) m/z:** $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{FO}_2$ 209.0972; Found 209.0975.

(4-(Trifluoromethyl)phenyl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methanone (3p)



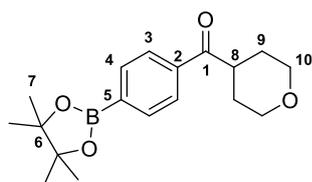
Prepared according to general conditions B (48 h), and purified by flash chromatography (cyclohexane/ethyl acetate, gradient 1:0 to 8:2) to give a white solid (0.072 g; 56%). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.05-8.02 (m, 2H, H-3), 7.76-7.73 (m, 2H, H-4), 4.06 (ddd, $J = 11.6, 4.0, 2.6$ Hz, 2H, H-9), 3.61-3.44 (m, 3H, H-7-9), 1.95-1.76 (m, 4H, H-8). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 200.9 (C-1), 138.7 (C-2), 134.4 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 32.7$ Hz, C-5), 128.7 (C-3), 125.90 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 3.7$ Hz, C-4), 123.6 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 272.7$ Hz, C-6), 67.2 (C-9), 43.0 (C-7), 28.9 (C-8). $^{19}\text{F NMR}$ (282.2 MHz, CDCl_3) δ -63.15. **HRMS (ESI) m/z:** $[\text{M} + \text{Na}]^+$ Calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{NaO}_2$ 281.0766; Found 281.0762.

Oxan-4-yl-(4-phenylphenyl)methanone (3q)



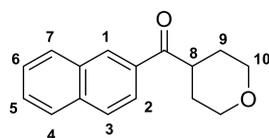
Prepared according to general conditions B (24 h, acetone as solvent), and purified by flash chromatography (cyclohexane/ethyl acetate, gradient 1:0 to 9:1) to give a beige solid (0.088 g; 66%). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.05-8.01 (m, 2H, H-3), 7.72-7.68 (m, 2H, H-4), 7.65-7.61 (m, 2H, H-7), 7.51-7.38 (m, 3H, H-8-9), 4.08 (ddd, $J = 11.5, 4.1, 2.4$ Hz, 2H, H-12), 3.63-3.49 (m, 3H, H-10-12), 1.99-1.79 (m, 4H, H-11). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 201.4 (C-1), 145.8 (C-6), 139.8 (C-5), 134.5 (C-2), 129.0 (C-3), 128.9 (C-8), 128.3 (C-9), 127.4 (C-7), 127.3 (C-4), 67.4 (C-12), 42.7 (C-10), 29.2 (C-11). **HRMS (ESI) m/z:** $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{O}_2$ 267.1385; Found 267.1380.

(Tetrahydro-2H-pyran-4-yl)(4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)methanone (3r)



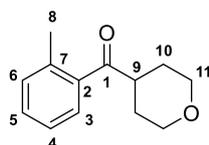
Prepared according to general conditions A (18h), and purified by flash chromatography (cyclohexane/ethyl acetate, gradient 1:0 to 8:2) to give a yellow solid (0.109 g; 69%). **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.90 (m, 4H, H-3-4), 4.08-4.02 (m, 2H, H-10), 3.61-3.45 (m, 3H, H-8-10), 1.94-1.75 (m, 4H, H-9), 1.36 (s, 12H, H-7). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 202.3 (C-1), 137.9 (C-2-5), 135.2 (C-4), 127.4 (C-3), 84.4 (C-6), 67.4 (C-10), 42.9 (C-8), 29.2 (C-9), 25.0 (C-7). **HRMS (ESI) m/z:** [M + H]⁺ Calcd. for C₁₈H₂₆BO₄ 317.1919; Found 317.1922.

Naphthalen-2-yl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methanone (3s)



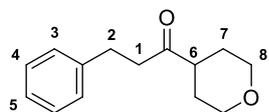
Prepared according to general conditions A (18 h), and purified by flash chromatography (cyclohexane/ethyl acetate, gradient 1:0 to 9:1) to give a beige solid (0.071 g; 59%). Spectroscopic and physical data matched those reported in the literature²⁹⁸. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.46 (s, 1H, H-1), 8.03-7.96 (m, 2H, H-2-3), 7.92-7.87 (m, 2H, H-4-7), 7.63-7.53 (m, 2H, H-5-6), 4.11-4.07 (m, 2H, H-10), 3.70-3.58 (m, 3H, H-8-10), 2.02-1.83 (m, 4H, H-9).

(Tetrahydro-2H-pyran-4-yl)(o-tolyl)methanone (3t)



Prepared according to general conditions B (72 h), and purified by flash chromatography (cyclohexane/ethyl acetate, gradient 1:0 to 9:1) to give a clear oil (0.051 g; 50%). **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.36 (m, 1H, H-3), 7.26-7.21 (m, 1H, H-4), 7.14-7.10 (m, 2H, H-5-6), 3.93-3.87 (m, 2H, H-11), 3.41-3.32 (m, 2H, H-11), 3.20-3.09 (m, 1H, H-9), 2.30 (s, 3H, H-8), 1.75-1.62 (m, 4H, H-10). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 206.5 (C-1), 138.0 (C-7), 137.6 (C-2), 131.9 (C-5), 130.9 (C-6), 127.3 (C-3), 125.7 (C-4), 67.4 (C-11), 45.7 (C-9), 28.6 (C-10), 20.8 (C-8). **HRMS (ESI) m/z:** [M + H]⁺ Calcd. for C₁₃H₁₇O₂ 205.1223; Found 205.1221.

3-Phenyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)propan-1-one (3u)

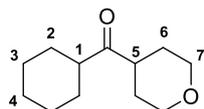


Prepared according to general conditions A (18 h), and purified by flash chromatography (cyclohexane/ethyl acetate, gradient 1:0 to 8:2) to give a clear oil (0.079 g; 72%). Spectroscopic and physical data matched those reported in

²⁹⁸ K. V. Butler, K. Bohn, C. A. Hrycyna, J. Jin, *Med. Chem. Commun.*, **2016**, 7, 1016.

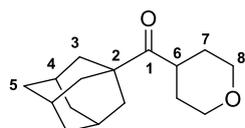
the literature²⁹⁹. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.31-7.26 (m, 2H, H-3), 7.22-7.16 (m, 3H, H-4-5), 4.00-3.96 (m, 2H, H-8), 3.40 (dt, *J* = 10.79 Hz, *J* = 2.86 Hz, 2H, H-8), 2.90 (t, *J* = 7.28 Hz, 2H, H-1), 2.80 (t, *J* = 7.23 Hz, 2H, H-2), 2.56-2.46 (m, 1H, H-6), 1.76-1.59 (m, 4H, H-7).

Cyclohexyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methanone (3v)



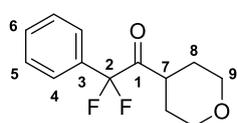
Prepared according to general conditions A (18 h), and purified by flash chromatography (cyclohexane/ethyl acetate, gradient 1:0 to 9:1) to give a clear oil (0.048 g; 49%). Spectroscopic and physical data matched those reported in the literature³⁰⁰. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 4.02-3.98 (m, 2H, H-7), 3.47-3.38 (m, 2H, H-7), 2.72-2.65 (m, 1H, H-5), 2.54-2.46 (m, 1H, H-1), 1.80-1.76 (m, 4H, H-2), 1.70-1.66 (m, 4H, H-6), 1.40-1.22 (m, 6H, H-3-4).

Adamantan-2-yl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methanone (3w)



Prepared according to general conditions A (18 h), and purified by flash chromatography (cyclohexane/ethyl acetate, gradient 1:0 to 9:1) to give a clear oil (0.085 g; 68%). **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 4.01-3.97 (m, 2H, H-8), 3.43 (td, *J* = 12.07 Hz, *J* = 1.78 Hz, 2H, H-8), 3.11 (tt, *J* = 11.58 Hz, *J* = 3.79 Hz, 1H, H-6), 2.09-2.02 (m, 3H, H-4), 1.82-1.67 (m, 14H, H-3-5-7), 1.47-1.42 (m, 1H, H-5). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 216.4 (C-1), 67.4 (C-8), 47.1 (C-6), 41.0 (C-2), 37.8 (C-3), 36.7 (C-5), 29.5 (C-7), 27.9 (C-4). **HRMS (ESI) m/z:** [M + H]⁺ Calcd. for C₁₆H₂₅O₂ 249.1849; Found 249.1850.

2,2-Difluoro-2-phenyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)ethan-1-one (3x)



Prepared from *N*-acyl-glutarimide derivative according to general conditions A (18 h), and purified by flash chromatography (cyclohexane/ethyl acetate, gradient 1:0 to 9:1) to give an orange oil (0.041 g; 34%). **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.55-7.43 (m, 5H, H-4-5-6), 3.98-3.94 (m, 2H, H-9), 3.45-3.36 (m, 2H, H-9), 3.17-3.07 (m, 1H, H-7), 1.80-1.59 (m, 4H, H-8). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 201.2 (t, ²*J*_{C-F} = 31.0 Hz, C-1), 132.1 (t, ²*J*_{C-F} = 20.0 Hz, C-3), 131.2 (C-6), 129.0 (C-5), 125.7 (t, ³*J*_{C-F} = 6.0 Hz, C-4), 116.3 (t, ¹*J*_{C-F} = 253.0 Hz, C-2),

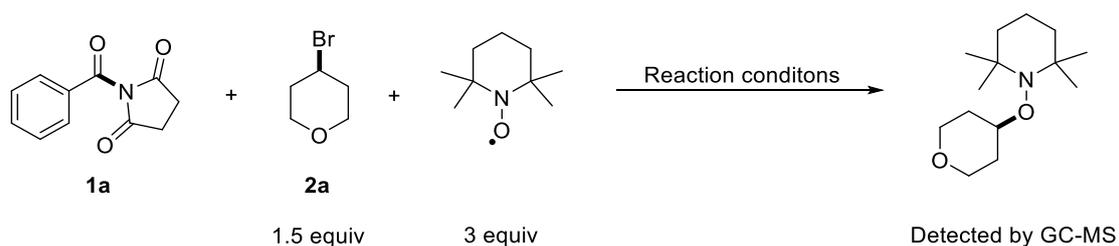
²⁹⁹ Q. Wang, L. Liu, J. Dong, T. Tian, Z. Chen, *New J. Chem.*, **2019**, *43*, 9384.

³⁰⁰ C.-C. Tseng, H. Noordali, M. Sani, M. Madhani, D. M. Grant, M. P. Frenneaux, M. Zanda, I. R. J. Greig, *Med. Chem.*, **2017**, *60*, 2780.

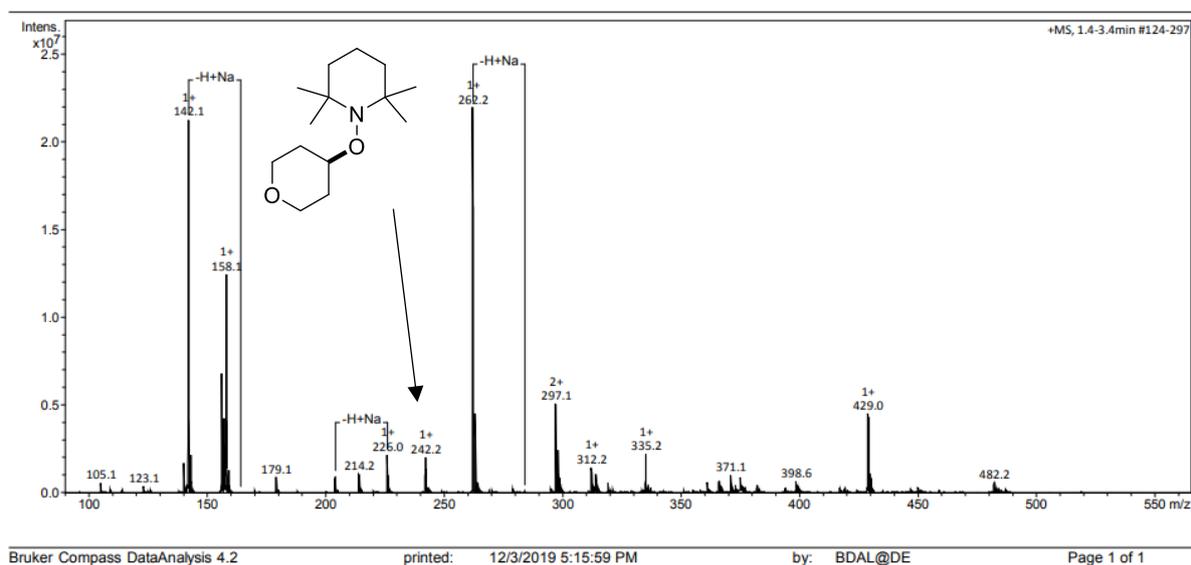
67.0 (C-9), 42.4 (C-7), 28.3 (C-8). ^{19}F NMR (282.2 MHz, CDCl_3) δ -105.6. HRMS (ESI) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ Calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{NaO}_2$ 263.0854; Found 263.0857.

2. Mechanistic experiments

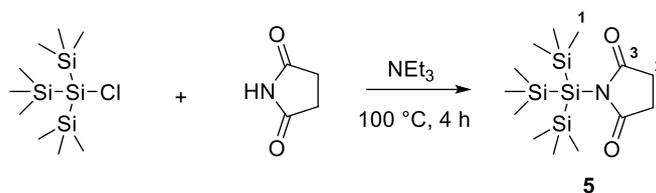
2.1. Radical mechanism investigation



GCMS (ESI) (M+H): 242 m/z



2.2. Preparation of silylated succinimide **5**



1-(1,1,1,3,3,3-Hexamethyl-2-(trimethylsilyl)trisilan-2-yl)pyrrolidine-2,5-dione (5) is an unknown compound and was prepared using a literature procedure.³⁰¹ To a 50 mL round bottom flask equipped with a stirrer bar, chlorotris(trimethylsilyl)silane (1 equiv, 2 mmol, 0.6 g) and succinimide (1 equiv, 2 mmol, 0.2 g) were added in triethylamine (2 mL) and stirred for 10 minutes. Then the mixture was heated at 100 °C in an oil bath for 4 hours. The reaction mixture was then allowed to reach room temperature. Hexane (2 mL) was added, a precipitate formed which was filtered off, and the filtrate was concentrated in vacuo. This operation was repeated once again to give the desired product as a white solid (0.641 g, 93%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.70 (s, 4H, H-2), 0.23 (s, 27H, H-1). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 183.2 (C-3), 30.9 (C-2), 1.5 (C-1). **HRMS (ESI):** calcd. for C₁₃H₃₂NO₂Si₄ (M+H): 346.1505; Found: 346.1508.

³⁰¹ A. Smith, H. Rzepa, A. White, D. Billen, K. Hii, *J. Org. Chem.*, **2010**, 75, 3085.

III. Experimental section for Chapter 3

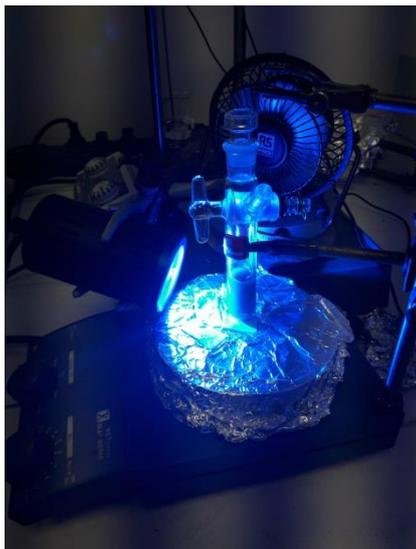
1. Preparation of ketones **7a** to **7q**

General procedure (conditions A)

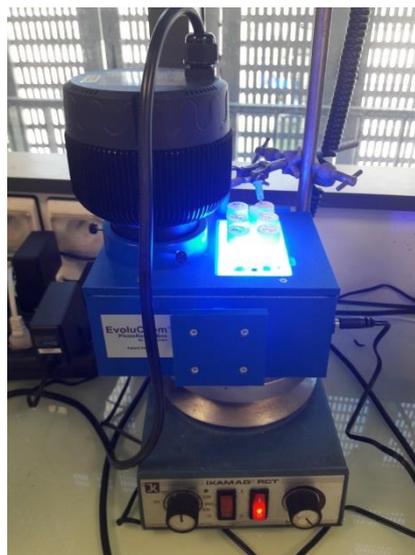
In an argon-filled glovebox, a 10 mL Schlenk tube equipped with a magnetic stir bar was charged with Ir[(dF(CF₃)ppy)₂(dtbbpy)]PF₆ **PC1** (0.003 mmol, 3.2 mg), [Ni(dtbbpy)(H₂O)₄]Cl₂ **I** (0.024 mmol, 11.2 mg), potassium phosphate tribasic (1.2 mmol, 254 mg), sodium tungstate dihydrate (0.6 mmol, 200 mg), lithium chloride (0.6 mmol, 25 mg), the selected *N*-acyl-succinimide (0.6 mmol) and alkane (3.0 mmol) in dry benzene (6 mL). The sealed vessel was taken out of the glovebox and the reaction mixture was stirred at room temperature for 24-48 hours under the irradiation of a 40W blue LED Kessil® lamp (A160WE Tuna Blue 455 nm) used at 100% color and light intensity and placed 2-3 cm away from the reaction vessel with an external cooling fan that maintains the temperature below 35°C (Fig S2, A). The mixture was then filtered through a short pad of Celite® using dichloromethane as eluent to remove solid residues. The volatiles were removed under vacuum to give a crude residue which was subjected to column chromatography on silica gel (eluent: cyclohexane/EtOAc) to give the title compound.

General procedure (conditions B)

On the bench top, a 8 mL scintillation vial equipped with a magnetic stir bar was charged with Ir[(dF(CF₃)ppy)₂(dtbbpy)]PF₆ **PC1** (0.008mmol, 9 mg), [Ni(dtbbpy)(H₂O)₄]Cl₂ **I** (0.04 mmol, 18.7 mg), potassium phosphate tribasic (0.6 mmol, 127 mg), lithium chloride (0.4 mmol, 17 mg), the selected *N*-acyl-succinimide (0.4 mmol) in the chosen alkane as solvent (3.2 mL, 0.125 M). The vial was sparged with argon, sealed, and the reaction mixture was stirred at room temperature for 24-48 hours under the irradiation of a 450 nm EvoluChem™ 30W blue LED lamp (P303-30-1 450 nm with a built-in fan switched on) using the EvoluChem™ device on a stirrer plate (Fig S2, B). The mixture was then filtered through a short pad of Celite® using dichloromethane as eluent to remove solid residues. The volatiles were removed under vacuum to give a crude residue which was subjected to column chromatography on silica gel (eluent:cyclohexane/EtOAc) to give the title compound.



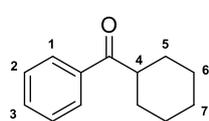
A. One Kessil®



B. EvoluChem™ PhotoRedOx Box

Figure S2. Reaction set-ups

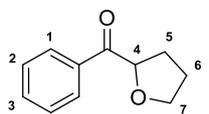
Cyclohexylphenylmethanone (7a)



Prepared according to general conditions A (0.6 mmol scale, 24 h), and purified by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc = 10:1) to give a white solid (0.060 g; 53%). Spectroscopic and physical data matched those reported in the literature³⁰².

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.96-7.92 (m, 2H, H-1), 7.57-7.51 (m, 1H, H-3), 7.48-7.43 (m, 2H, H-2), 3.31-3.21 (m, 1H, H-4) 1.92-1.82 (m, 4H, H-5), 1.76-1.72 (m, 1H, H-6), 1.52-1.23 (m, 5H, H-6-7).

Phenyl(tetrahydrofuran-2-yl)methanone (7b)



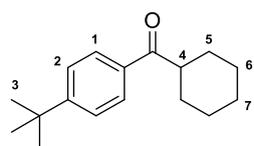
Prepared according to reaction conditions A (0.6 mmol scale, 0.039 g; 37%) or B (0.4 mmol scale, 0.0375 g, 53%) (24 h), and purified by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc = 10:1) to give a clear oil. Spectroscopic and physical data

matched those reported in the literature³⁰³. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.01-7.98 (m, 2H, H-1), 7.60-7.54 (m, 1H, H-3), 7.50-7.44 (m, 2H, H-2), 5.26 (dd, *J* = 8.37 and 5.76 Hz, 1H, H-4), 4.08-3.94 (m, 2H, H-7), 2.35-2.23 (m, 1H, H-5), 2.20-2.09 (m, 1H, H-5), 2.02-1.92 (m, 2H, H-6).

³⁰² A. Biju, F. Glorius, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9761.

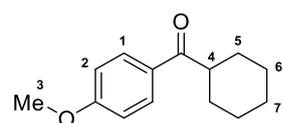
³⁰³ Z. Sun, N. Kumagai, M. Shibasaki, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3727.

(4-(Tert-butyl)phenyl)(cyclohexyl)methanone (7c)



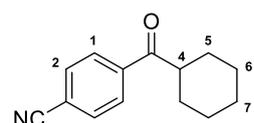
Prepared according to reaction conditions A (0.6 mmol scale, 24 h), and purified by preparative chromatography (Cyclohexane/EtOAc = 10:1) to give a light-yellow oil (0.108 g) containing title compound contaminated with dicyclohexylmethanone. Ratio title compound / dicyclohexylmethanone = 5:1; calc. yield for ***(4-(tert-butyl)phenyl)(cyclohexyl)methanone*** : 64%. Spectroscopic and physical data matched those reported in the literature³⁰⁴. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.91-7.87 (m, 2H, H-1), 7.49-7.45 (m, 2H, H-2), 3.25 (tt, J = 12.0 and 3.0 Hz, 1H, H-4), 1.91-1.71 (m, 6H, H-5-6), 1.56-1.40 (m, 3H, H-6-7), 1.34 (s, 9H, H-3), 1.29-1.23 (m, 1H, H-7).

Cyclohexyl(4-methoxyphenyl)methanone (7d)



Prepared according to reaction conditions A (0.6 mmol scale, 24 h), and purified by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc = 10:1) to give a white solid (0.076 g; 58%). Spectroscopic and physical data matched those reported in the literature³⁰⁵. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.95-7.92 (m, 2H, H-1), 6.95-6.92 (m, 2H, H-2), 3.87 (s, 3H, H-3), 3.22 (tt, J = 12.0 and 3.0 Hz, 1H, H-4), 1.89-1.82 (m, 4H, H-5), 1.76-1.71 (m, 1H, H-7), 1.56-1.24 (m, 5H, H-6-7).

4-(Cyclohexanecarbonyl)benzotrile (7e)



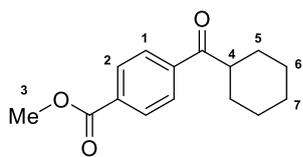
Prepared according to reaction conditions A (0.6 mmol scale, 24 h), and purified by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc = 10:1) to give a clear oil (0.020 g; 16%). Spectroscopic and physical data matched those reported in the literature³⁰⁶. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.01-8.00 (m, 2H, H-2), 7.77-7.75 (m, 2H, H-1), 3.21 (tt, J = 11.1 and 3.1 Hz, 1H, H-4), 1.89-1.83 (m, 4H, H-5), 1.76-1.72 (m, 1H, H-7), 1.52-1.34 (m, 4H, H-6), 1.31-1.22 (m, 1H, H-7).

³⁰⁴ Wu, F.; Lu, W.; Qian, Q.; Ren, Q.; Gong, H. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3044.

³⁰⁵ X. Zhang, Z. Wang, X. Fan, J. Wang, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 10660.

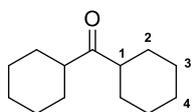
³⁰⁶ J. Amani, G. A. Molander, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 1856.

Methyl 4-(cyclohexanecarbonyl)benzoate (7f)



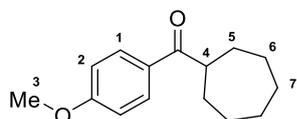
Prepared according to reaction conditions A (0.6 mmol scale, 24 h), and purified by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc = 10:1) to give a white solid (0.026 g; 18%). Spectroscopic and physical data matched those reported in the literature³⁰⁷. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.12-8.10 (m, 2H, H-2), 7.98-7.96 (m, 2H, H-1), 3.94 (s, 3H, H-3), 3.25 (tt, *J* = 11.2 and 3.2 Hz, 1H, H-4), 1.90-1.82 (m, 4H, H-5), 1.75-1.72 (m, 1H, H-7), 1.52-1.35 (m, 4H, H-6), 1.31-1.23 (m, 1H, H-7).

Dicyclohexylmethanone (7g)



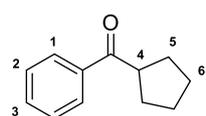
Prepared according to reaction conditions A (0.6 mmol scale, 24 h), and purified by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc = 9:1) to give a light-yellow oil (0.060 g; 52%). Spectroscopic and physical data matched those reported in the literature³⁰⁸. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 2.49-2.44 (m, 2H, H-1), 1.76-1.74 (m, 8H, H-2), 1.66-1.64 (m, 2H, H-4), 1.34-1.17 (m, 10H, H-3-4).

Cycloheptyl(4-methoxyphenyl)methanone (7h)



Prepared according to reaction conditions A (0.6 mmol scale, 24 h), and purified by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc = 9:1) to give a light-yellow oil (0.0488 g; 35%). Spectroscopic and physical data matched those reported in the literature³⁰⁹. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.95-7.90 (m, 2H, H-1), 6.95-6.90 (m, 2H, H-2), 3.86 (s, 3H, H-3), 3.43-3.34 (m, 1H, H-4), 1.95-1.87 (m, 2H, H-5), 1.84-1.75 (m, 2H, H-5), 1.72-1.54 (m, 8H, H-6-7).

Cyclopentyl(phenyl)methanone (7i)



Prepared according to reaction conditions A (0.6 mmol scale, 24 h), and purified by preparative chromatography (Cyclohexane/EtOAc = 10:1) to give a light-yellow oil (0.066 g) containing title compound contaminated with dicyclopentylmethanone³¹⁰ (Dcpm). Ratio *Cyclopentyl(phenyl)methanone*/Dcpm = 5:1; calc. yield for

³⁰⁷ J. E. Dander, N. A. Weires, N. K. Garg, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3934.

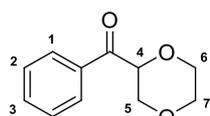
³⁰⁸ J. Amani, G. A. Molander, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 1856.

³⁰⁹ X. Zhang, Z. Wang, X. Fan, J. Wang, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 10660.

³¹⁰ D. Jones, K. Smith, M. Elliott, G.El-Hiti, *Tetrahedron* **2015**, *71*, 6285.

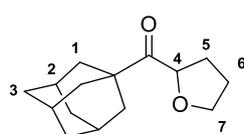
Cyclopropyl(phenyl)methanone: 53%. Spectroscopic and physical data matched those reported in the literature³¹¹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.00-7.96 (m, 2H, H-1), 7.57-7.51 (m, 1H, H-3), 7.48-7.42 (m, 2H, H-2), 3.77-3.66 (m, 1H, H-4), 1.96-1.88 (m, 4H, H-5), 1.79-1.64 (m, 4H, H-6).

(1,4-Dioxan-2-yl)(phenyl)methanone (7j)



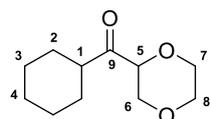
Prepared according to reaction conditions A (0.6 mmol scale, 0.057 g; 49%) or B (0.4 mmol scale, 0.047 g; 61%) (24 h), and purified by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc = 10:1) to give a yellow solid. Spectroscopic and physical data matched those reported in the literature³¹². ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.00-7.96 (m, 2H, H-1), 7.61-7.56 (m, 1H, H-3), 7.50-7.44 (m, 2H, H-2), 4.97 (dd, *J* = 2.89 and 11.78 Hz, 1H, H-4), 4.08 (dd, *J* = 2.84 and 9.35 Hz, 1H, H-5), 4.00-3.85 (m, 2H, H-5-7), 3.81-3.66 (m, 3H, H-6-7).

Adamantan-1-yl-(tetrahydrofuran-2-yl)methanone (7k)



Prepared according to reaction conditions B (0.4 mmol scale, 24 h), and purified by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc = 10:1) to give a colorless oil (0.062 g; 66%). Spectroscopic and physical data matched those reported in the literature³¹². ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.78 (dd, *J* = 7.9 and 6.2 Hz, 1H, H-4), 3.99 (dt, *J* = 8.3 and 6.8 Hz, 1H, H-7), 3.90-3.85 (m, 1H, H-7), 2.11-1.71 (m, 19H, H-1-2-3-5-6).

(1,4-Dioxan-2-yl)(cyclohexyl)methanone (7l)

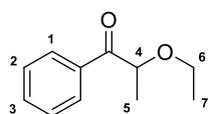


Prepared according to reaction conditions B (0.4 mmol scale, 48 h), and purified by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc = 10:1) to give a colorless solid (0.056 g; 71%). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.15 (dd, *J* = 9.8 and 3.1 Hz, 1H, H-5), 4.00 (dd, *J* = 11.7 and 3.1 Hz, 1H, H-6), 3.90-3.86 (m, 1H, H-6), 3.80-3.68 (m, 2H, H-8), 3.65-3.55 (m, 1H, H-7), 3.45 (dd, *J* = 11.7 and 9.8 Hz, 1H, H-7), 2.79 (m, 1H, H-1), 1.90-1.60 (m, 5H, H-2-4), 1.37-1.15 (m, 5H, H-3-4). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 211.1 (C-9), 79.3 (C-5), 67.8 (C-8), 66.8 (C-6), 66.4 (C-7), 46.1 (C-1), 28.3 (C-2), 27.9 (C-2), 25.9 (C-3), 25.8 (C-3), 25.6 (C-4). HRMS (ESI) *m/z*: [M+Na]⁺ Calcd. for C₁₁H₁₈NaO₃ 221.1148; Found 221.1145.

³¹¹ X. Zhang, Z. Wang, X. Fan, J. Wang, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 10660.

³¹² Z. Sun, N. Kumagai, M. Shibasaki, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3727.

2-Ethoxy-1-phenylpropan-1-one (7m)

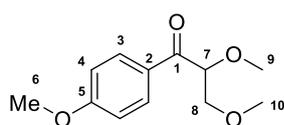


Prepared according to reaction conditions B (0.4 mmol scale, 48 h), and purified by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc = 10:1) to give a colorless oil (0.027 g; 37%). Spectroscopic and physical data matched those reported in the literature³¹³.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.10-8.05 (m, 2H, H-1), 7.61-7.53 (m, 1H, H-3), 7.50-7.43 (m, 2H, H-2), 4.67 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H, H-4), 3.60-3.43 (m, 2H, H-6), 1.50 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, H-5), 1.22 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, H-7).

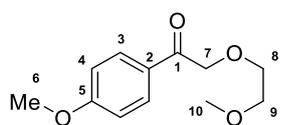
7n : *2,3-Dimethoxy-1-(4-methoxy)phenylpropan-1-one* and its regioisomer *2-(2-methoxyethoxy)-1-(4-methoxy)phenylethan-1-one* were prepared according to reaction conditions B (0.4 mmol scale, 48 h), and purified by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc = 9:1) as colorless oils: The first fraction yielded 0.043 g (48%) of *2,3-Dimethoxy-1-(4-methoxy)phenylpropan-1-one*, and the second fraction afforded 0.019 g (21%) of isomer *2-(2-methoxyethoxy)-1-(4-methoxy)phenylethan-1-one*:

2,3-Dimethoxy-1-(4-methoxy)phenylpropan-1-one



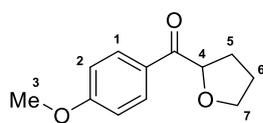
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.07 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, H-3), 6.94 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, H-4), 4.66 (dd, *J* = 5.9 and 4.2 Hz, 1H, H-7), 3.87 (s, 3H, H-6), 3.72-3.71 (m, 2H, H-8), 3.41 (s, 3H, H-9), 3.37 (s, 3H, H-10). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 196.9 (C-1), 163.9 (C-5), 131.3 (C-3), 128.5 (C-2), 113.9 (C-4), 84.3 (C-7), 73.5 (C-8), 59.5 (C-10), 58.1 (C-9), 55.6 (C-6). HRMS (ESI) *m/z*: [M+Na]⁺ Calcd. for C₁₂H₁₆NaO₄ 247.0941; Found 247.0949.

2-(2-Methoxyethoxy)-1-(4-methoxy)phenylethan-1-one



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.93 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, H-3), 6.93 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, H-4), 4.77 (s, 2H, H-7), 3.87 (s, 3H, H-6), 3.75 (m, 2H, H-8), 3.62 (m, 2H, H-9), 3.38 (s, 3H, H-10). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 195.1 (C-1), 163.9 (C-5), 130.4 (C-3), 128.1 (C-2), 114.0 (C-4), 74.1 (C-9), 72.2 (C-8), 70.9 (C-7), 59.1 (C-10), 55.6 (C-6). HRMS (ESI) *m/z*: [M+Na]⁺ Calcd. for C₁₂H₁₆NaO₄ 247.0941; Found 247.0937.

4-Methoxyphenyl(tetrahydrofuran-2-yl)methanone (7o)

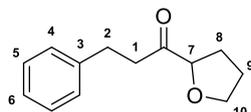


Known compound. **Erreur ! Signet non défini.** Prepared according to reaction conditions B (0.4 mmol scale, 24 h), and purified by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc = 10:1) to give a clear oil (0.048 g; 58%). Spectroscopic

³¹³ Z. Sun, N. Kumagai, M. Shibasaki, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3727.

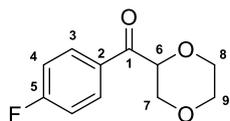
and physical data matched those reported in the literature³¹⁴. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.98 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, H-1), 6.94 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, H-2), 5.20 (dd, *J* = 8.3 and 5.8 Hz, 1H, H-4), 4.01-3.97 (m, 2H, H-7), 3.86 (s, 3H, H-3), 2.25-2.12 (m, 2H, H-5), 1.98-1.94 (m, 2H, H-6).

3-Phenyl-1-(tetrahydrofuran-2-yl)propan-1-one (7p)



Prepared according to reaction conditions B (0.4 mmol scale, 24 h), and purified by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc = 9:1) to give a light-yellow oil (0.038 g; 47%). Spectroscopic and physical data matched those reported in the literature³¹⁴. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.31-7.25 (m, 2H, H-5), 7.21-7.17 (m, 3H, H-4-6), 4.33-4.28 (m, 1H, H-7), 3.93-3.88 (m, 2H, H-10), 2.96-2.80 (m, 4H, H-2-1), 2.22-2.09 (m, 1H, H-8), 1.95-1.77 (m, 3H, H-8-9).

(1,4-Dioxan-2-yl)(4-fluorophenyl)methanone (7q)



Prepared according to reaction conditions B (0.4 mmol scale, 48 h), and purified by flash chromatography (Cyclohexane/EtOAc = 5:1) to give a yellow oil (0.041 g; 49%). **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 8.05-8.00 (m, 2H, H-3), 7.15-7.10 (m, 2H, H-4), 4.86 (dd, *J* = 6.39, *J* = 2.92 Hz, 1H, H-6), 4.05 (dd, *J* = 8.86 and 2.91 Hz, 1H, H-7), 3.97-3.82 (m, 2H, H-7-8), 3.80-3.64 (m, 3H, H-8-9). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 194.5 (C-1), 166.1 (d, ¹*J*_{C-F} = 256.23 Hz, C-5), 131.9 (d, ³*J*_{C-F} = 9.45 Hz, C-3), 131.3 (C-2), 115.9 (d, ²*J*_{C-F} = 21.88 Hz, C-4), 77.5 (C-6), 68.1 (C-9), 66.9 (C-7), 66.4 (C-8). **¹⁹F NMR** (282.2 MHz, CDCl₃) δ -106.28. **HRMS (ESI)** *m/z*: [M+H]⁺ Calcd. for C₁₁H₁₂FO₃ 211.0765; Found 211.0772.

2. Mechanistic experiments

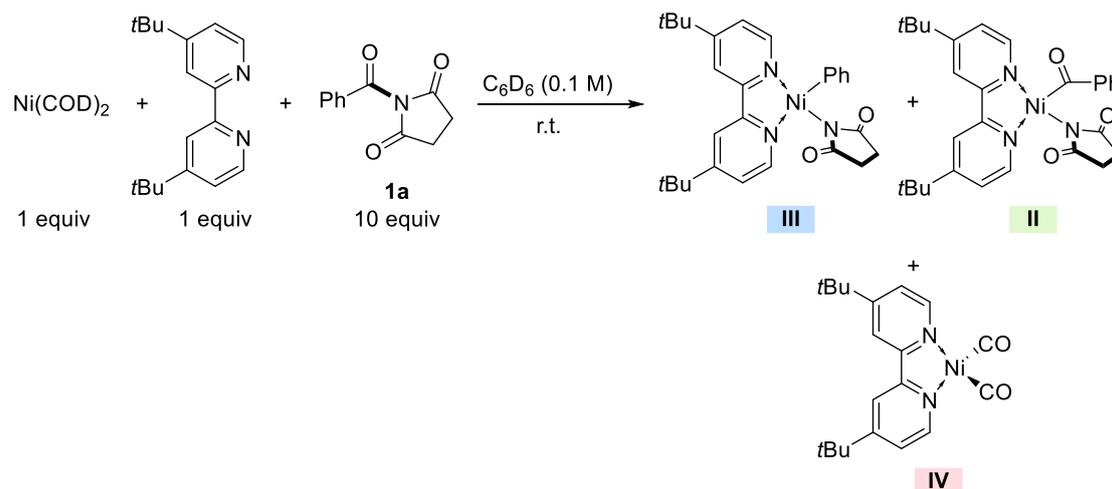
All manipulations were performed under an atmosphere of dry argon employing standard Schlenk-line and glovebox techniques. All solvents were purchased in molecular sieves under nitrogen from Sigma-Aldrich and additionally dried over freshly activated molecular sieves (4 Å). Deuterated solvents (C₆D₆ and CD₂Cl₂) were degassed and stored over activated 4 Å molecular sieves.

³¹⁴ Z. Sun, N. Kumagai, M. Shibasaki, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3727.

^1H and $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spectra were recorded with reference to the solvent resonances (for CD_2Cl_2 , δ_{H} at 5.32 ppm, δ_{C} at 53.84 ppm; for C_6D_6 , δ_{H} at 7.16 ppm, δ_{C} at 128.06 ppm). The ^1H and ^{13}C NMR signals were attributed by means of 2D HSQC and HMBC experiments.

2.1. Stoichiometric studies: C–N bond oxidative addition of acylation agents with Ni^0

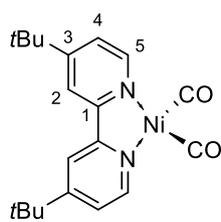
Reaction of $\text{Ni}(\text{COD})_2/\text{dtbbpy}$ (1 equiv) with *N*-benzoylsuccinimide (10 equiv)



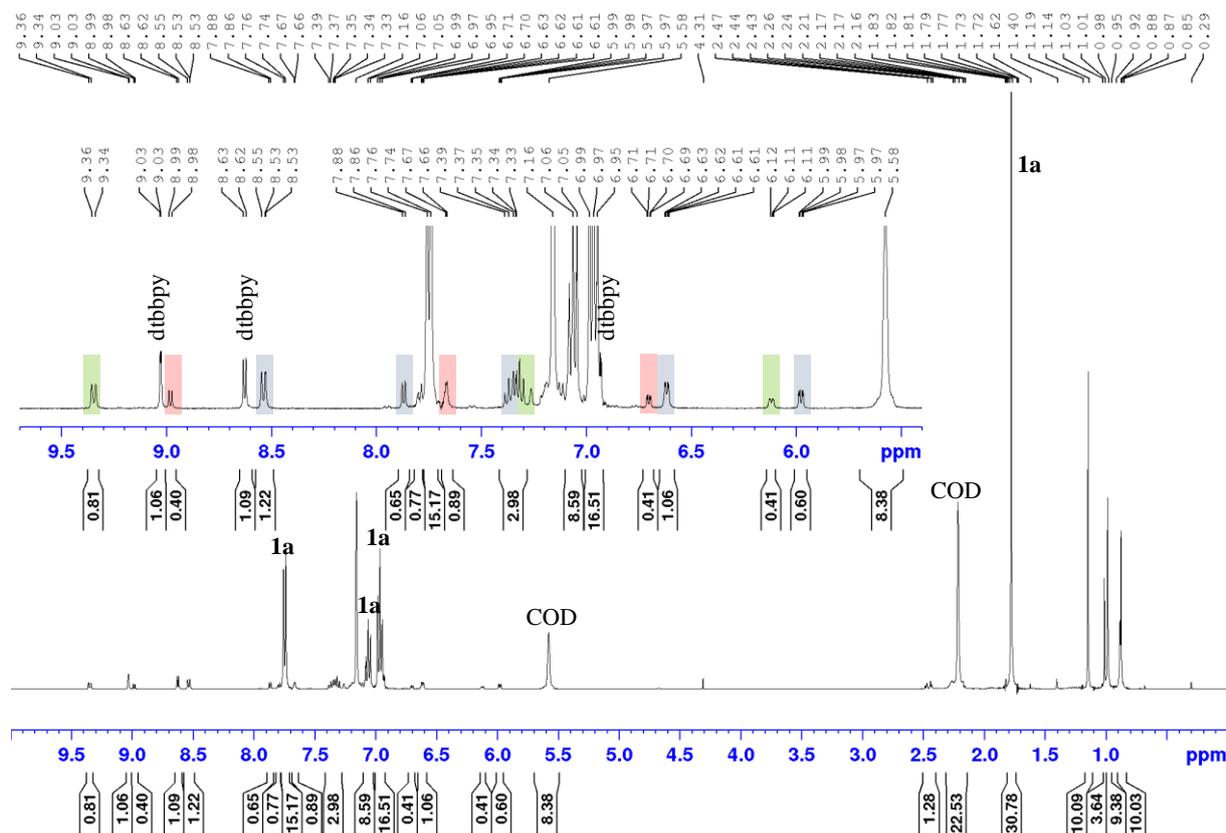
In a glovebox, a 4 mL vial was charged with $\text{Ni}(\text{COD})_2$ (1 equiv, 0.005 mmol, 1.4 mg), dtbbpy (1 equiv, 0.005 mmol, 1.3 mg) and C_6D_6 (0.5 mL, 0.1 M). The resulting mixture was stirred at RT for 10 min to give a deep purple solution. Then, *N*-benzoylsuccinimide (10 equiv, 0.050 mmol, 10.2 mg) was added as a solid, and the mixture was stirred at RT for 10 min at which time a dark red solution was formed. The resulting solution was transferred to a J. Young NMR tube. The tube was sealed and removed from the glovebox. The reaction mixture was directly analyzed by ^1H and $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spectroscopy,³¹⁵ indicating a mixture of complexes **III** and **II** in 60/40 ratio, complex **IV**, excess of starting amide **1a**, free COD and excess of dtbbpy. All attempts to further characterize or isolate complexes **IV** and **II** were unsuccessful due to decomposition. Complex **II** was tentatively assigned based on diagnostic ^1H NMR signals (δ_{H} : 9.35 (d, $^3J_{\text{H-H}} = 7.9$ Hz, *o*- C_6H_5) and $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ signal of the carbonyl moiety (δ_{C} : 247.0 (s, $\underline{\text{C}}\text{O}$)), in comparison with the corresponding acyl Ni^{II} -chloride complex (**VI**).³¹⁶

³¹⁵ $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spectrum was recorded after repeating the experiment in $\text{THF-}d_8$ (to increase solubility), also the concentration of the mixture was increased 35 times.

³¹⁶ Z. Sun, N. Kumagai, M. Shibasaki, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3727.

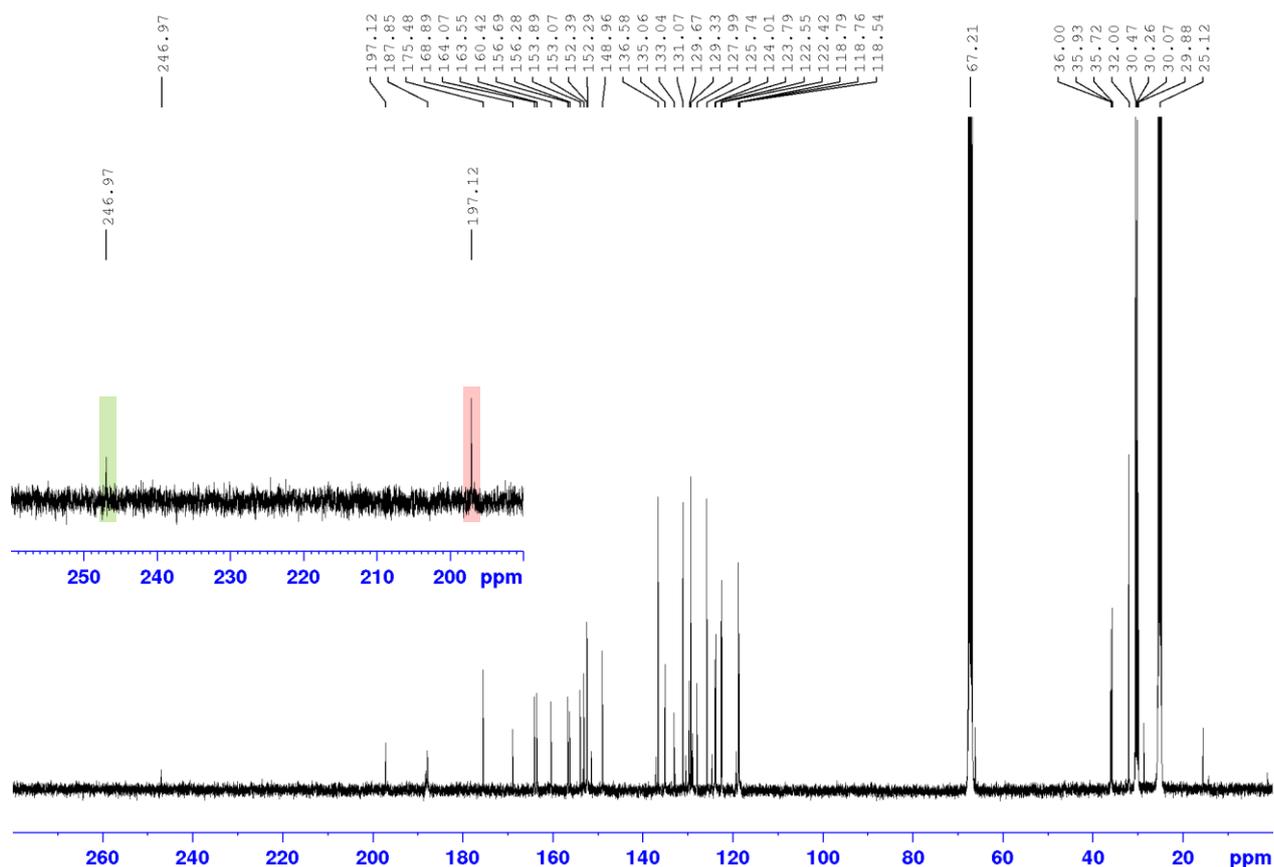


Some characteristic NMR resonances of $(dtbbpy)Ni(CO)_2$ (**IV**) were identified from the spectra of the reaction mixture: 1H NMR (300 MHz, C_6D_6): 8.98 (2H, d, $^3J_{H-H} = 5.7$ Hz, H^5), 7.67 (2H, d, $^4J_{H-H} = 1.8$ Hz, H^2), 6.70 (2H, dd, $^3J_{H-H} = 5.0$ Hz, $^4J_{H-H} = 1.9$ Hz, H^4), 1.00 (18H, s, $C(CH_3)_3$). $^{13}C\{^1H\}$ NMR (100.6 MHz, THF- d_8): δ 197.1 (s, $\underline{C}O$).³¹⁷



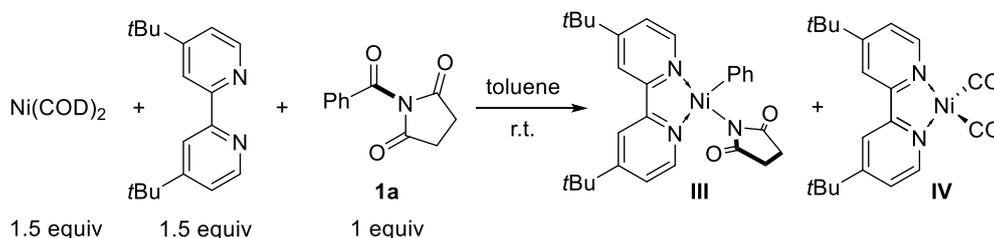
1H NMR spectrum (400 MHz, C_6D_6) of the reaction between **1a** (10 equiv), $Ni(COD)_2$ (1 equiv) and dtbbpy (1 equiv). Remaining signals of complexes **II** and **IV** are overlapping with signals of **1a**.

³¹⁷ Diagnostic ^{13}C NMR signal of the carbonyl moiety is in agreement with that of earlier reported (Phen)Ni(CO)₂ complex, see: S. Nakatani, Y. Ito, S. Sakurai, T. Kodama, M. Tobisu, *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 7588.



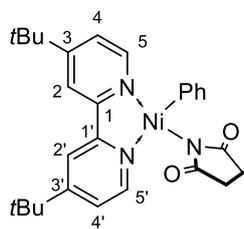
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR spectrum (100.6 MHz, $\text{THF-}d_8$) of the reaction between **1a** (10 equiv), $\text{Ni}(\text{COD})_2$ (1 equiv) and dtbbpy (1 equiv).

Preparation of $(\text{dtbbpy})\text{Ni}(\text{Ph})\text{Succ}$ (**III**) :



In a glovebox, a 20 mL vial was charged with $\text{Ni}(\text{COD})_2$ (1.5 equiv, 0.400 mmol, 110.0 mg), dtbbpy (1.5 equiv, 0.400 mmol, 107.4 mg) and toluene (3.0 mL). The resulting mixture was stirred at RT for 1 hour to give a deep purple solution. Then, *N*-benzoylsuccinimide **1a** (1 equiv; 0.266 mmol; 54.0 mg) was added, and the mixture was stirred at RT for 1 hour at which time a dark red suspension was formed. The orange precipitate was collected on a glass frit, washed with pentane (3 x 1 mL), and dried under

reduced pressure to give [(dtbbpy)Ni(Ph)Succ] **III** as an orange powder (120 mg, 89% yield). Crystals suitable for X-ray crystallography were grown from a saturated Et₂O solution of [(dtbbpy)Ni(Ph)Succ] **III** at 20 °C.



¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ 7.89 (1H, d, ⁴J_{H-H} = 1.6 Hz, H^{2'}), 7.81 (1H, d, ⁴J_{H-H} = 1.8 Hz, H²), 7.79 (1H, d, ³J_{H-H} = 5.8 Hz, H^{5'}), 7.63 (2H, d, ³J_{H-H} = 7.6 Hz, *o*-C₆H₅), 7.46 (1H, dd, ³J_{H-H} = 5.8 Hz, ⁴J_{H-H} = 1.9 Hz, H^{4'}), 7.23 (1H, d, ³J_{H-H} = 6.2 Hz, H⁵), 7.12 (1H, dd, ³J_{H-H} = 6.1 Hz, ⁴J_{H-H} = 2.0 Hz, H⁴), 6.92 (2H, t, ³J_{H-H} = 7.3 Hz, *m*-C₆H₅), 6.83 (1H, t, ³J_{H-H} = 7.2 Hz, *p*-C₆H₅), 2.51 (2H, *virtual* ddd, ³J_{H-H} = ²J_{H-H} = 17.4 Hz, ³J_{H-H} = 12.8 Hz, CH^aH^b), 2.28 (2H, *virtual* ddd, ³J_{H-H} = ²J_{H-H} = 17.3 Hz, ³J_{H-H} = 12.8 Hz, CH^aH^b), 1.40 (9H, s, C(CH₃)₃), 1.33 (9H, s, C(CH₃)₃); ¹H NMR (400 MHz, C₆D₆): 8.60 (2H, d, ³J_{H-H} = 7.6 Hz, *o*-C₆H₅), 7.91 (1H, d, ³J_{H-H} = 5.8 Hz, H^{5'}), 7.37 (1H, d, ³J_{H-H} = 5.8 Hz, H⁵), 7.33 (2H, t, ³J_{H-H} = 7.4 Hz, *m*-C₆H₅), 7.13 (1H, t, ³J_{H-H} = 7.4 Hz, *p*-C₆H₅), 7.07 (1H, d, ⁴J_{H-H} = 1.3 Hz, H^{2'}), 6.99 (1H, d, ⁴J_{H-H} = 1.7 Hz, H²), 6.48 (1H, dd, ³J_{H-H} = 5.8 Hz, ⁴J_{H-H} = 1.7 Hz, H^{4'}), 5.94 (1H, dd, ³J_{H-H} = 6.1 Hz, ⁴J_{H-H} = 2.0 Hz, H⁴), 2.47 (2H, *virtual* ddd, ³J_{H-H} = ²J_{H-H} = 17.5 Hz, ³J_{H-H} = 13.2 Hz, CH^aH^b), 2.22 (2H, *virtual* ddd, ³J_{H-H} = ²J_{H-H} = 17.4 Hz, ³J_{H-H} = 13.0 Hz, CH^aH^b), 0.92 (9H, s, C(CH₃)₃), 0.83 (9H, s, C(CH₃)₃); ¹³C{¹H} NMR (100.6 MHz, CD₂Cl₂): δ 189.7 (s, CO), 164.3 (s, C^{3'}), 163.6 (s, C³), 156.1 (s, C^{1'}), 154.7 (s, *ipso*-C₆H₅), 153.5 (s, C¹), 152.2 (s, C⁵), 148.3 (s, C^{5'}), 136.1 (s, *o*-C₆H₅), 126.0 (s, *m*-C₆H₅), 124.1 (s, C^{4'}), 123.7 (s, C⁴), 122.8 (s, *p*-C₆H₅), 117.70 (s, C^{2'}), 117.67 (s, C²), 35.8 (s, C(CH₃)₃), 35.7 (s, C(CH₃)₃), 32.0 (s, CH₂), 30.4 (s, C(CH₃)₃), 30.2 (s, C(CH₃)₃). HRMS (ESI) *m/z*: [M-succinimide]⁺ calcd. for C₂₄H₂₉N₂Ni: 403.1679; Found: 403.1677.

X-ray crystal structure determination of [(dtbbpy)Ni(Ph)Succ] (**III**)

Single-crystals suitable for X-ray crystallography were grown within a week from a saturated diethyl ether solution of [(dtbbpy)Ni(Ph)Succ] **III** under argon at 20 °C.

Experimental. Single-crystal X-ray diffraction study of complex **III** was carried out with a Gemini diffractometer and the related analysis software.³¹⁸ An absorption correction based on the crystal faces was applied to the data sets (analytical).³¹⁹ The structure was solved by direct methods using the SIR97 program,³²⁰ combined with Fourier difference syntheses and refined against F using reflections with

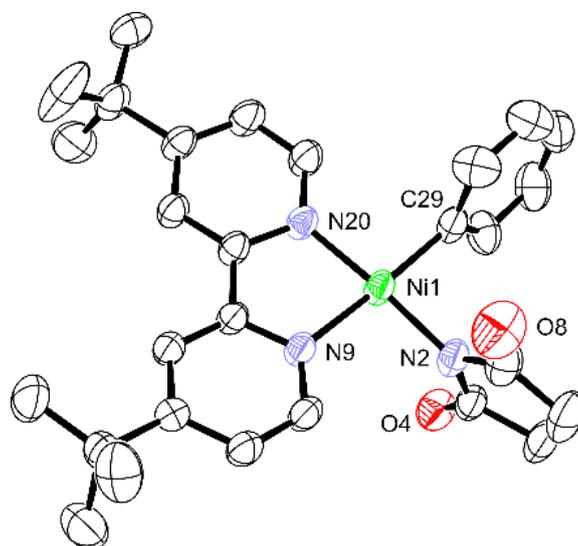
³¹⁸ CrysAlisPro, v. 1.171.33.46 (rel. 27-08-2009 CrysAlis171.NET), Oxford Diffraction Ltd., 2009.

³¹⁹ a) J. De Meulenaer, H. Tompa, *Acta Crystallogr.* **1965**, *19*, 1014-1018; b) R. H. Blessing, *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.* **1995**, *51*, 33-38.

³²⁰ A. Altomare, M. C. Burla, M. Camalli, G. L. Cascarano, C. Giacovazzo, A. Guagliardi, A. G. G. Moliterni, G. Polidori, R. Spagna, *J. Appl. Crystallogr.*, **1999**, *32*, 115-119.

[$I/\sigma(I) > 3$] by using the CRYSTALS program.³²¹ All atomic displacement parameters for non-hydrogen atoms were refined with anisotropic terms. The hydrogen atoms were theoretically located based on the conformation of the supporting atom and were refined by using the riding model. X-ray diffraction crystallographic data and refinement details are summarized in Table S1 and selected bond lengths and angles are collated in Table S2.

CCDC-2165451 contains the supplementary crystallographic data for crystal structure of complex **III**. These data can be obtained free of charge from The Cambridge Crystallographic Data Centre via www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.



Single-crystal X-ray structure (in ellipsoid model) of complex [(dtbbpy)Ni^{II}(Ph)(Succ)].

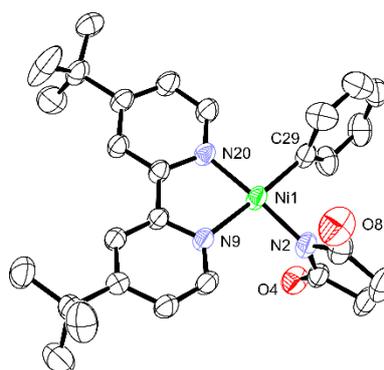
³²¹ D. J. Watkin, C. K. Prout, J. R. Carruthers, P. W. Betteridge in CRISTAL Issue 11, Chemical Crystallography Laboratory, Oxford, **1999**.

Table S1. Single-crystal X-ray diffraction data and crystal structure refinement results for complex **III**.

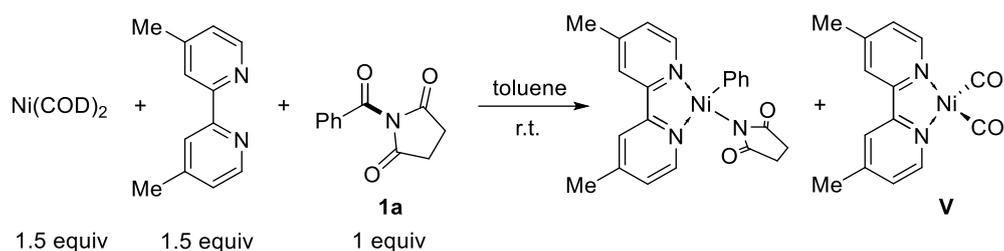
Formula	C ₂₈ H ₃₃ N ₃ Ni ₁ O ₂
Mw (g.mol ⁻¹)	502.30
T (K)	293
Crystal system	Monoclinic
Space group	P2 ₁ /c
Crystal shape	Block
Crystal color	Red
Crystal size (mm ³)	0.17×0.28×0.30
Density	1.273
μ (mm ⁻¹)	0.769
a (Å)	11.1345(7)
b (Å)	23.828(1)
c (Å)	10.8541(6)
α (°)	90
β (°)	114.524(7)
γ (°)	90
V (Å ³)	2619.9(2)
Z	4
Unique refl. / R_{int}	6518 / 0.034
R(F) / R_w(F)	0.0355 / 0.0382
S	1.55
No. refl. Used	4416
No. refined param.	307
Elec. residue (e ⁻ .Å ⁻³)	-0.30 / +0.38
Abs. correction	Analytical

Table S2. Selected bond lengths (Å) and angles (°) for complex **III**.

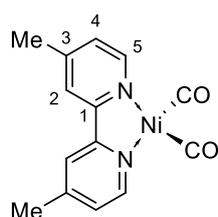
Ni₁-N₂₀	1.9108(16)
Ni₁-N₉	1.9605(16)
Ni₁-N₂	1.8825(16)
Ni₁-C₂₉	1.890(2)
N₂₀-Ni₁-N₉	82.84(7)
N₂₀-Ni₁-N₂	175.55(8)
N₉-Ni₁-N₂	94.84(7)
N₂₀-Ni₁-C₂₉	95.30(8)
N₉-Ni₁-C₂₉	174.47(8)
N₂-Ni₁-C₂₉	87.35(8)



Preparation of (dMebpy)Ni(CO)₂ (V) :

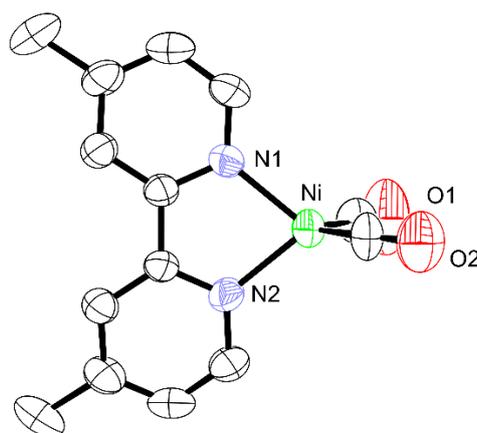


In a glovebox, a 20 mL vial was charged with Ni(COD)₂ (1.5 equiv, 0.400 mmol, 110.0 mg), dMebpy (1.5 equiv, 0.400 mmol, 73.7 mg) and toluene (5.0 mL). The resulting mixture was stirred at RT for 1 hour to give a deep purple solution. Then, *N*-benzoylsuccinimide **1a** (1 equiv; 0.266 mmol; 54.0 mg) was added, and the mixture was stirred at RT for 2 hours at which time a dark red suspension was formed. The orange precipitate was collected on a glass frit, washed with Et₂O (3 x 1 mL), and dried under reduced pressure to give [(dMebpy)Ni(Ph)Succ] as an orange powder (102 mg, 92% yield).



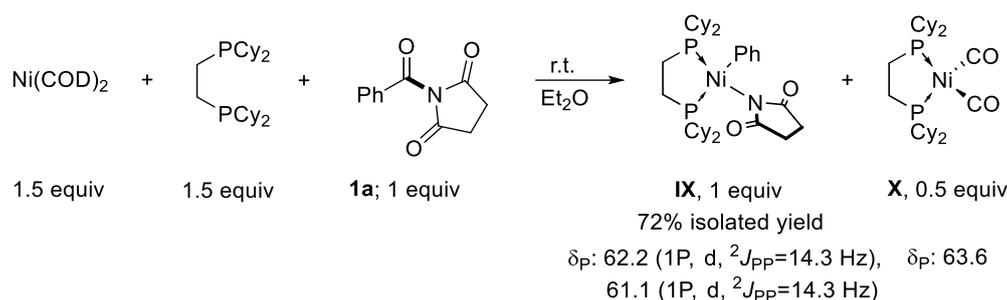
Isolation and characterization of (dMebpy)Ni(CO)₂ V : After removal of [(dMebpy)Ni(Ph)Succ], the toluene filtrate was put in the fridge for 24h. At this time, deep purple crystals formed, which were filtered off, washed with cold pentane (1.5 mL) and dried under reduced pressure to give [(dMebpy)Ni(CO)₂] **V** as purple crystals (14 mg, 35% yield).

¹H NMR (400 MHz, C₆D₆): 8.82 (2H, d, ³J_{H-H} = 5.4 Hz, H⁵), 7.02 (2H, s, H²), 6.31 (2H, d, ³J_{H-H} = 5.4 Hz, ⁴J_{H-H} = 0.7 Hz H⁴), 1.74 (6H, s, CH₃). ¹³C{¹H} NMR (100.6 MHz, CD₂Cl₂): δ 197.4 (s, CO), 151.9 (s, C¹), 151.8 (s, C⁵), 145.6 (s, C³), 125.2 (s, C⁴), 121.4 (s, C²), 20.7 (s, CH₃).



Single-crystal X-ray structure (in ellipsoid model) of complex [(dMebpy)Ni⁰(CO)₂].

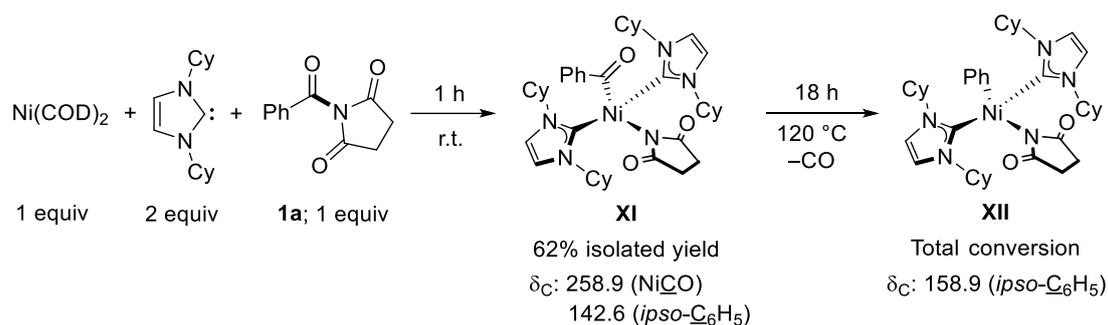
Reaction of Ni(COD)₂/dcype (1.5 equiv) with *N*-benzoylsuccinimide **1a (1 equiv)**



In a glovebox, a 4 mL vial was charged with Ni(COD)₂ (1.5 equiv, 0.0075 mmol, 2.1 mg), dcype (1.5 equiv, 0.0075 mmol, 3.2 mg) and THF-d₈ (0.5 mL, 0.1 M). The resulting mixture was stirred at RT for 10 min. Then, *N*-benzoylsuccinimide **1a** (1 equiv, 0.005 mmol, 1.0 mg) was added as a solid, and the mixture was stirred at RT for 10 min. The resulting solution was transferred to a J. Young NMR tube. The tube was sealed and removed from the glovebox. The reaction mixture was directly analyzed by ¹H, ³¹P{¹H} and ¹³C{¹H} NMR spectroscopy.

IX: ¹H NMR (300 MHz, THF-d₈): δ 7.54 (2H, dd, $^3J_{\text{H-H}} = 7.3$ Hz, $^4J_{\text{H-P}} = 6.3$ Hz, *o*-C₆H₅), 6.77 (2H, td, $^3J_{\text{H-H}} = 7.3$ Hz, $^4J_{\text{H-H}} = 1.3$ Hz, *m*-C₆H₅), 6.63 (1H, t, $^3J_{\text{H-H}} = 7.1$ Hz, *p*-C₆H₅), 2.41 (2H, d, $^2J_{\text{H-H}} = 11.4$ Hz), 2.26 (2H, d, $^2J_{\text{H-H}} = 12.7$ Hz), 1.98–1.02 (46H, m), 0.66 (2H, dq, $^2J_{\text{H-H}} = 12.4$ Hz, $J_{\text{H-P}} = 3.4$ Hz). ³¹P{¹H} NMR (121.5 MHz, THF-d₈): δ 62.2 (1P, d, $^2J_{\text{P-P}} = 14.3$ Hz), 61.1 (1P, d, $^2J_{\text{P-P}} = 14.3$ Hz). ¹³C{¹H} NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 189.2 (s, CO), 158.1 (dd, $^2J_{\text{C-P}} = 79.8$ Hz, $^2J_{\text{C-P}} = 38.5$ Hz, *ipso*-C₆H₅), 136.4 (s, *o*-C₆H₅), 125.7 (dd, $^4J_{\text{C-P}} = 5.5$ Hz, $^4J_{\text{C-P}} = 1.9$ Hz, *m*-C₆H₅), 121.8 (s, *p*-C₆H₅), 34.3 (d, $^1J_{\text{C-P}} = 10.6$ Hz, CH), 34.1 (s, CH), 32.0 (s, COCH₂), 31.9 (s, COCH₂), 29.3 (d, $J_{\text{C-P}} = 2.8$ Hz, CH₂), 28.7 (s, CH₂), 28.0 (s, CH₂), 27.8 (d, $J_{\text{C-P}} = 2.4$ Hz, CH₂), 27.6 (d, $J_{\text{C-P}} = 4.9$ Hz, CH₂), 27.4 (d, $J_{\text{C-P}} = 4.6$ Hz, CH₂), 27.2 (d, $J_{\text{C-P}} = 3.5$ Hz, CH₂), 27.1 (d, $J_{\text{C-P}} = 4.0$ Hz, CH₂), 26.2 (s, CH₂), 26.1 (s, CH₂), 23.8 (t, $^1J_{\text{C-P}} = ^2J_{\text{C-P}} = 21.8$ Hz, PCH₂), 18.5 (dd, $^1J_{\text{C-P}} = 21.0$ Hz, $^2J_{\text{C-P}} = 12.3$ Hz, PCH₂).

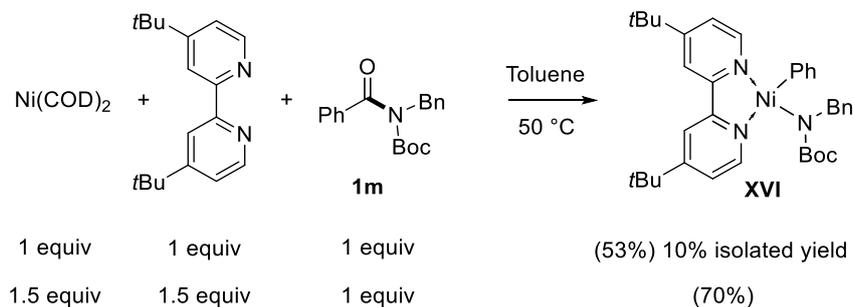
Reaction of Ni(COD)₂/ICy (1 equiv) with *N*-benzoylsuccinimide **1a (1 equiv)**



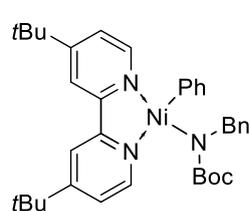
In a glovebox, a 4 mL vial was charged with Ni(COD)₂ (1 equiv, 0.005 mmol, 1.4 mg), ICy (2 equiv, 0.01 mmol, 2.3 mg) and C₆D₆ (0.5 mL, 0.1 M). The resulting mixture was stirred at RT for 10 min. Then, *N*-benzoylsuccinimide **1a** (1 equiv, 0.005 mmol, 1.0 mg) was added as a solid, and the mixture was stirred at RT for 10 min. The resulting solution was transferred to a J. Young NMR tube. The tube was sealed and removed from the glovebox. The reaction mixture was directly analyzed by ¹H and ¹³C{¹H} NMR spectroscopy.

XI: ¹H NMR (400 MHz, C₆D₆): δ 8.48 (2H, dd, ³J_{H-H} = 7.7 Hz, ⁴J_{H-H} = 1.2 Hz, *o*-C₆H₅), 7.19 (2H, t, ³J_{H-H} = 7.6 Hz, *m*-C₆H₅), 7.04 (1H, tt, ³J_{H-H} = 7.3 Hz, ⁴J_{H-H} = 1.2 Hz, *p*-C₆H₅), 6.55 (4H, br.s, CH_{Cy}), 6.28 (4H, s, NCH=), 2.43–2.27 (10H, m, CH_{2Cy}), 1.94 (4H, s, C(O)CH₂), 1.98–1.84 (14H, m, CH_{2Cy}), 1.36–1.12 (16H, m, CH_{2Cy}); ¹³C{¹H} (C₆D₆, 100.6 MHz): 258.9 (s, Ni-CO), 188.9 (s, N-CO), 178.9 (s, N-C-N), 142.6 (s, *ipso*-C₆H₅), 130.0 (s, *p*-C₆H₅), 128.1 (s, *o*-C₆H₅), 127.7 (s, *m*-C₆H₅), 116.9 (s, NCH=), 59.3 (s, CH_{Cy}), 35.3 (s, CH_{2Cy}), 34.8 (s, CH_{2Cy}), 32.0 (s, CH_{2C(O)}), 26.7 (s, CH_{2Cy}), 26.4 (s, CH_{2Cy}), 26.2 (s, CH_{2Cy}).

Reaction of Ni(COD)₂/dtbbpy (1 and 1.5 equiv) with tert-butyl benzyl(phenylcarbonyl)carbamate **1m (1 equiv)**

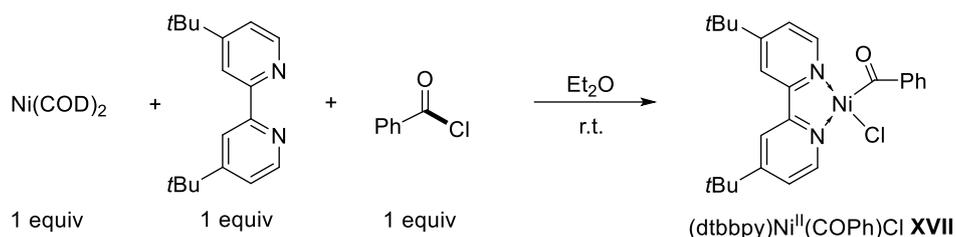


In a glovebox, a 20 mL vial was charged with Ni(COD)₂ (1 equiv, 0.400 mmol, 110.0 mg), dtbbpy (1 equiv, 0.400 mmol, 107.4 mg) and toluene (4.0 mL). The resulting mixture was stirred at RT for 15 hours to give a deep purple solution. Then, tert-butyl benzyl(phenylcarbonyl)carbamate **1m** (1 equiv; 0.400 mmol; 124 mg) was added, and the mixture was stirred at RT for 30 min at which time a dark orange suspension was formed. The orange precipitate was collected on a glass frit, washed with pentane (3 x 1 mL), and dried under reduced pressure to give [(dtbbpy)Ni^{II}(Ph)(*N*-Boc,Bn)] **XVI** as an orange powder (24 mg, 10% yield).



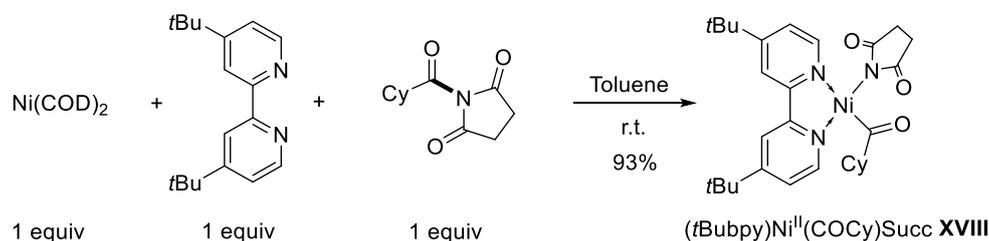
¹H NMR (300 MHz, THF-*d*): 8.01 (2H, br s), 7.95-7.77 (2H, m), 7.70 (2H, d, $3J_{\text{H-H}} = 6.9$ Hz), 7.66-7.46 (1H, m), 7.43 (2H, d, $3J_{\text{H-H}} = 6.2$ Hz), 7.26 (1H, dd, $2J_{\text{H-H}} = 5.9$ Hz, $3J_{\text{H-H}} = 1.8$ Hz), 7.06 (2H, t, $3J_{\text{H-H}} = 7.1$ Hz), 7.01-6.82 (3H, m), 6.77 (1H, t, $3J_{\text{H-H}} = 7.2$ Hz), 4.28 (1H, d, $2J_{\text{H-H}} = 13.5$ Hz), 3.21 (1H, d, $2J_{\text{H-H}} = 13.6$ Hz), 1.37 (9H, s), 1.35 (9H, s), 1.32 (9H, s); **¹³C{¹H} NMR** (100.6 MHz, THF-*d*): □□163.1, 162.6, 161.0, 160.0, 156.8, 153.0, 152.7, 150.3, 145.6, 130.2, 127.9, 125.7, 123.5, 122.8, 122.2, 118.3, 117.1, 74.8, 52.1, 35.8, 30.2, 30.0, 29.5.

Preparation of [(dtbbpy)Ni^{II}(COPh)Cl] (XVII)



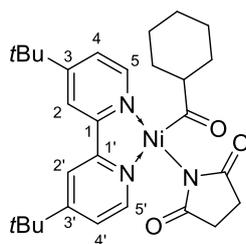
[(dtbbpy)Ni^{II}(COPh)Cl] **XVII** was synthesized according to a literature procedure³²². In a glovebox, a 20 mL vial was charged with Ni(COD)₂ (1 equiv, 0.400 mmol, 110.0 mg), dtbbpy (1 equiv, 0.400 mmol, 107.4 mg) and Et₂O (4.0 mL). The resulting mixture was stirred at RT for 15 hours to give a deep purple solution. Then, benzoyl chloride (1 equiv; 0.400 mmol; 46 μ L) was added, and the mixture was stirred at RT for 30 min at which time a dark red suspension was formed. The red precipitate was collected on a glass frit, washed with pentane (3 x 1 mL), and dried under reduced pressure to give [(dtbbpy)Ni^{II}(COPh)Cl] **XVII** as a red powder (172 mg, 90% yield). The product was stored at -30 °C in glove box. Spectroscopic characteristics of [(dtbbpy)Ni^{II}(COPh)Cl] **XVII** are identical to those reported.

Preparation of [(dtbbpy)Ni^{II}(COCy)Succ] (XVIII)



In a glovebox, a 20 mL vial was charged with Ni(COD)₂ (1.0 equiv, 0.400 mmol, 110.0 mg), dtbbpy (1.0 equiv, 0.400 mmol, 107.4 mg) and toluene (3.0 mL). The resulting mixture was stirred at room temperature for 1 hour to give a deep purple solution. Then, *N*-acyl-succinimide **1n** (1 equiv; 0.400 mmol; 581.2 mg) was added, and the mixture was stirred for an additional hour at which time a dark red suspension was formed. The orange precipitate was collected on a glass frit, washed with pentane (3 x 1 mL), and dried under reduced pressure to give the desired oxidative addition complex [(dtbbpy)Ni^{II}(COCy)(Succ)] **XVIII** as an orange powder (200 mg, 93% yield).

³²² Z. Sun, N. Kumagai, M. Shibasaki, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3727.



^1H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2): δ 7.99 (1H, d, $^3J_{\text{H-H}} = 6.1$ Hz, H^5), 7.84 (1H, s, $\text{H}^{2'}$), 7.82 (1H, s, H^2), 7.71 (1H, d, $^3J_{\text{H-H}} = 5.8$ Hz, $\text{H}^{5'}$), 7.41 (1H, d, $^3J_{\text{H-H}} = 7.4$ Hz, $\text{H}^{4'}$), 7.34 (1H, d, $^3J_{\text{H-H}} = 7.9$ Hz, H^4), 3.43-3.15 (1H, m, COCH), 2.53 (4H, s, $\text{N}(\text{CO})_2(\text{CH}_2)_2$), 2.19-2.15 (2H, m, COCy), 1.64-1.60 (3H, m, COCy), 1.37 (18H, s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.28-1.11 (5H, m, COCy); **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR** (100.6 MHz, CD_2Cl_2): δ 264.6 (s, COCy), 190.2 (s, $\text{N}(\text{CO})_2(\text{CH}_2)_2$), 164.1 (s, C^3), 163.5 (s, C^3), 155.5 (s, $\text{C}^{1'}$), 152.7 (s, C^1), 151.4 (s, C^5), 148.1 (s, $\text{C}^{5'}$), 124.1 (s, C^4), 123.9 (s, C^4), 118.2 (s, C^2), 117.5 (s, $\text{C}^{2'}$), 56.3 (s, COCH), 35.7 (s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 32.0 (s, $\text{N}(\text{CO})_2(\text{CH}_2)_2$), 30.4 (s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 30.2 (s, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 29.1 (s, COCy), 26.6 (s, COCy), 26.4 (s, COCy). **HRMS** (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{Cl}]^-$ calcd. for $\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{ClN}_3\text{NiO}_3$: 570.2039; Found: 570.2051.

X-ray crystal structure determination of [(dtbbpy)Ni^{II}(COCy)(Succ)] (XVIII)

Single-crystals suitable for X-ray crystallography were grown within a week from a saturated THF solution of [(dtbbpy)Ni(COCy)Succ] **XVIII** under argon at 20 °C.

Experimental. Single-crystal X-ray diffraction study of complex [(dtbbpy)Ni^{II}(COCy)(Succ)] **XVIII** was carried out with a Gemini diffractometer and the related analysis software.³²³ An absorption correction based on the crystal faces was applied to the data sets (analytical).³²⁴ The structure was solved by direct methods using the SIR97 program,³²⁵ combined with Fourier difference syntheses and refined against F using reflections with $[I/\sigma(I) > 3]$ by using the CRYSTALS program.³²⁶ All atomic displacement parameters for non-hydrogen atoms were refined with anisotropic terms. The hydrogen atoms were theoretically located based on the conformation of the supporting atom and were refined by using the riding model. X-ray diffraction crystallographic data and refinement details are summarized in Table S3 and selected bond lengths and angles are collated in Table S4.

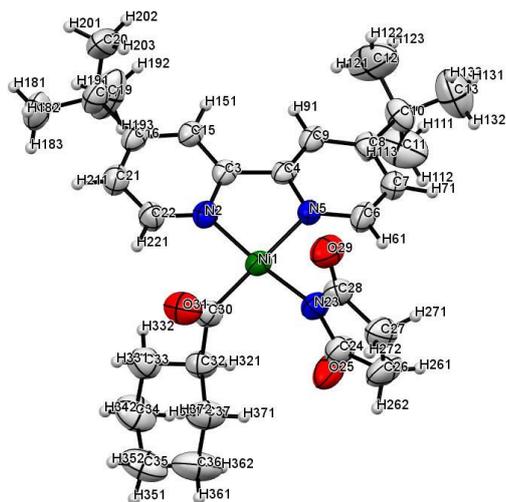
CCDC-2165451 contains the supplementary crystallographic data for crystal structure of complex [(dtbbpy)Ni^{II}(COCy)(Succ)] **XVIII**. These data can be obtained free of charge from The Cambridge Crystallographic Data Centre via www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

³²³ CrysAlisPro, v. 1.171.33.46 (rel. 27-08-2009 CrysAlis171.NET), Oxford Diffraction Ltd., **2009**.

³²⁴ a) J. De Meulenaer, H. Tompa, *Acta Crystallogr.* **1965**, *19*, 1014-1018; b) R. H. Blessing, *Acta Crystallogr.*, Sect. A: Found. *Crystallogr.* **1995**, *51*, 33-38.

³²⁵ A. Altomare, M. C. Burla, M. Camalli, G. L. Cascarano, C. Giacovazzo, A. Guagliardi, A. G. G. Moliterni, G. Polidori, R. Spagna, *J. Appl. Crystallogr.*, **1999**, *32*, 115-119.

³²⁶ D. J. Watkin, C. K. Prout, J. R. Carruthers, P. W. Betteridge in CRISTAL Issue 11, Chemical Crystallography Laboratory, Oxford, **1999**.



Single-crystal X-ray structure (in ellipsoid model) of complex $[(dtbbpy)Ni^{II}(COCy)(Succ)]$ XVIII.

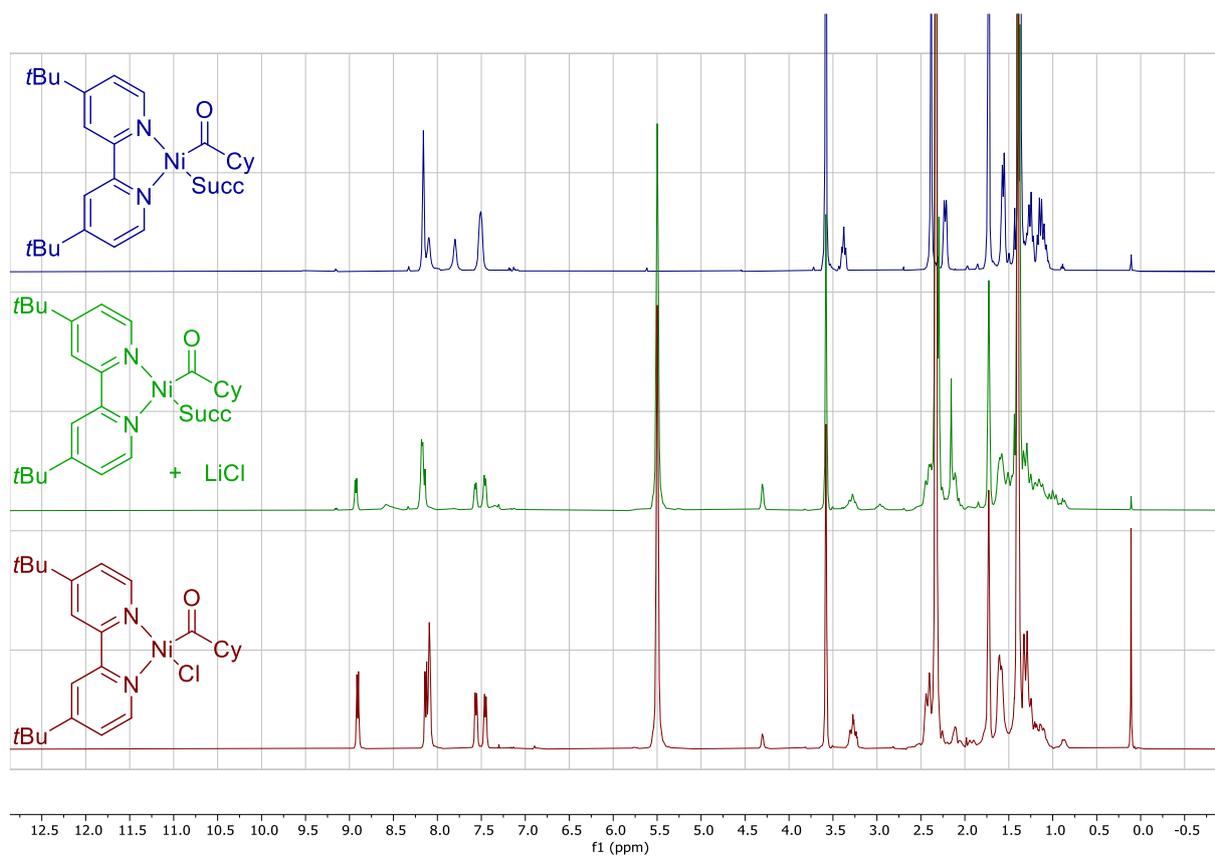
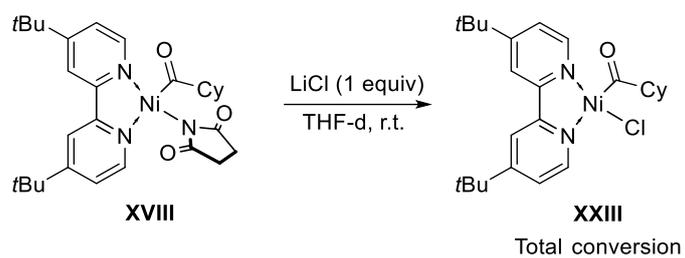
Table S3 Single-crystal X-ray diffraction data and crystal structure refinement

Formula	$C_{29}H_{39}N_3Ni_1O_3$
Formula weight (g.mol ⁻¹)	536.4
Crystal system	monoclinic
Space group	P2 ₁ /n
T (K)	293
a (Å)	15.942(2)
b (Å)	11.685(1)
c (Å)	18.518(2)
β (deg.)	109.49(1)
V (Å ³)	3252.2(7)
Z	4
ρ_{cal} (g.cm ⁻³)	1.095
μ (mm ⁻¹)	0.625
Crystal shape	needle
Crystal color	black
Crystal size (mm ³)	0.156 × 0.230 × 0.829
No. reflections / R_{int}	8205 / 0.046
No. reflections used	3557
No. parameters refined	325
R(F) / R_w(F) [I/σ(I)>3]	0.0779 / 0.0801
S	1.05
Δρ_{max} / Δρ_{min} (e ⁻ .Å ⁻³)	+1.53 / -0.80
Absorption correction	analytical

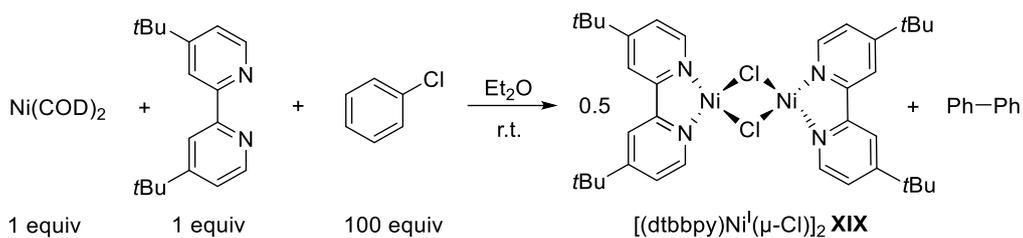
Table S4 Selected bond lengths (Å) and angles (°)

Bond Lengths (Å)	Ni1-N2	1.907(3)		Ni1-N5	1.999(4)		Ni1-N23	1.918(4)
Bond Angles (deg)	N2-Ni1-N5	82.1(1)		N2-Ni1-N23	174.0(2)		N5-Ni1-N23	94.9(2)

Reaction of [(dtbbpy)Ni^{II}(COCy)(Succ)] (XVIII) (1 equiv) with lithium chloride (1 equiv)



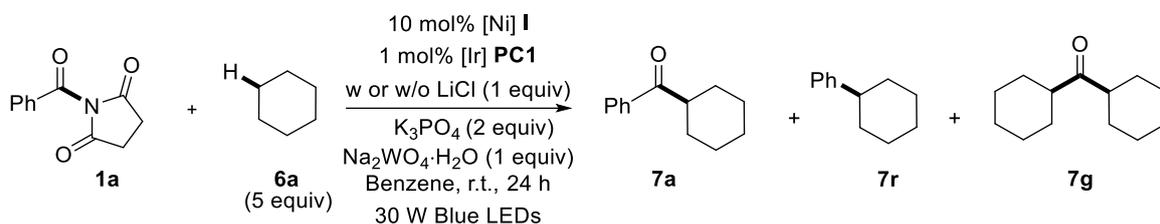
Preparation of [(dtbbpy)Ni^I(μ-Cl)]₂ (**XIX**)



[(dtbbpy)Ni^I(μ-Cl)]₂ **XIX** was synthesized according to a literature procedure.³²⁷ In a glovebox, a 50 mL Schlenk flask containing a stir bar was charged with Ni(COD)₂ (1 equiv, 0.727 mmol, 200.0 mg), dtbbpy (1 equiv, 0.727 mmol, 195.2 mg) and Et₂O (10.0 mL). The resulting mixture was stirred at RT for 10 minutes to give a deep purple solution. Then, chlorobenzene (100 equiv, 72.7 mmol, 7.4 mL) was added, and the mixture was stirred at RT for 16 hours. After 16 hours, the Schlenk was brought onto a Schlenk line and the now deep red solution was evaporated to dryness under reduced pressure. Then the Schlenk was brought into a glove box. The red solids were washed with pentane (4 x 5 mL), extracted with THF (10 mL) and the THF extract was filtered through a Celite. The THF filtrate was concentrated to approximately 2 mL of volume and cooled to -30 °C in a freezer for 24 hours, yielding black crystals. Crystals were isolated by filtration, washed with pentane (3 x 2 mL) and dried under reduced pressure to give as a grey powder (130 mg, 49% yield). Spectroscopic characteristics of [(dtbbpy)Ni^I(μ-Cl)]₂ **XIX** are identical to those reported.

³²⁷ M. Mohadjer Beromi, G. W. Brudvig, N. Hazari, H. M. C. Lant, B. Q. Mercado, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 6094.

2.2. Evaluation of catalytic activity of nickel precursors for the acylation of cyclohexane with N-benzoylsuccinimide



General procedure: In an argon-filled glovebox, a 8 mL screw vial equipped with a magnetic stir bar was charged with Ir[(dF(CF₃)ppy)₂(dtbbpy)]PF₆ **PC1** (1 mol%, 0.003 mmol, 3.4 mg), selected Ni-catalyst (10 mol%, 0.03 mmol), potassium phosphate tribasic (2 equiv, 0.6 mmol, 127.4 mg), sodium tungstate dihydrate (1 equiv, 0.3 mmol, 99 mg), with or without lithium chloride (1 equiv, 0.3 mmol, 12.7 mg), N-benzoyl-succinimide **1a** (1 equiv, 0.3 mmol, 61 mg) and cyclohexane (5 equiv, 1.5 mmol, 162 μ L) in dry benzene (3 mL, 0.1 M). The sealed vial was taken out of the glovebox and the reaction mixture was stirred at room temperature for 24 hours under the irradiation of a 450 nm EvoluChem™ 30W blue LED lamp (P303-30-1 450 nm with a built-in fan switched on) using the EvoluChem™ device on a stirrer plate. The crude reaction mixture was then analyzed by GC-MS using benzophenone (1 equiv, 0.3 mmol, 54.7 mg) as an internal standard.

IV. Experimental section for Chapter 4

1. Preparation of ketones **8aa** to **8ar** and **8ba** to **8bs**

Electrochemical experiments were conducted using an ElectraSyn 2.0. Information and details can be found at <https://www.ika.com/en/Products-Lab-Eq/Electrochemistry-Kit-csp-516/ElectraSyn-20-Package-cpdt-20008980/>. All the electrodes (graphite, RVC, zinc, magnesium, aluminum, nickel, and nickel foam) were purchased on the IKA website (<https://www.ika.com/en/Products-Lab-Eq/Electrochemistry-Kit-Accessories-cspacc-516/>). To simultaneously perform different reactions, the ElectraSyn was equipped with the IKA carousel (<https://www.ika.com/en/Products-Lab-Eq/Electrochemistry-Kit-csp-516/IKA-Carousel-cpdt-20017512/>).

General procedure.

A 5 mL ElectraSyn vial equipped with a magnetic stir bar was charged first with solids, Ni(OAc)₂•4H₂O (10 mol%; 0.025 mmol; 6 mg), 2,2'-Bipyridine (10 mol%, 0.025 mmol; 4 mg), KPF₆ (2 equiv; 0.5 mmol; 92 mg), the selected amide (1 equiv; 0.25 mmol). The ElectraSyn vial was then sealed with a cap equipped with sacrificial anode (zinc) and cathode (Ni foam). The vial was subjected to three vacuum/argon cycle, and an argon balloon was kept on the reaction. Dry DMF (3.5 mL) was then added, followed by the selected halogenoalkane (1.5 equiv; 0.375 mmol). The reaction mixture was electrolyzed under a constant current of 8 mA until 4 F.mol⁻¹ were delivered (Fig S3). The mixture was then filtered through Celite® using dichloromethane as eluent to remove solid residues, concentrated in vacuo, and the crude residue was subjected to column chromatography on silica gel (eluent: cyclohexane/EtOAc) to give the title compound.

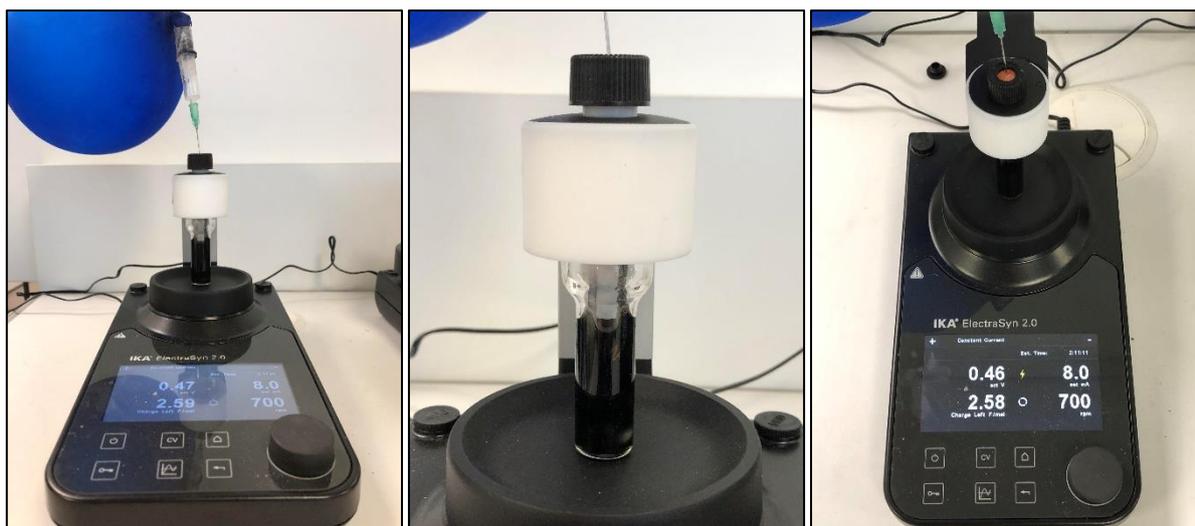
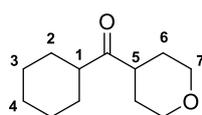


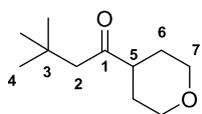
Figure S3. Reaction set-up with IKA™ device

Cyclohexyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methanone (8aa)



Prepared according to general conditions and purified by flash chromatography (cyclohexane/ethyl acetate, gradient 1:0 to 8:2) to give a clear oil (0.028 g; 57%). Spectroscopic and physical data matched those reported in the literature³²⁸. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.02-3.96 (m, 2H, H-7), 3.46-3.37 (m, 2H, H-7), 2.74-2.64 (m, 1H, H-5), 2.53-2.45 (m, 1H, H-1), 1.79-1.72 (m, 4H, H-2), 1.71-1.66 (m, 4H, H-6), 1.40-1.18 (m, 6H, H-3-4).

3,3-Dimethyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)butan-1-one (8ab)

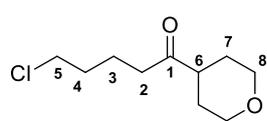


Prepared according to reaction conditions and purified by flash chromatography (cyclohexane/ethyl acetate, gradient 1:0 to 9:1) to give a clear oil (0.026 g; 57%). Spectroscopic and physical data matched those reported in the literature³²⁹. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.02-3.96 (m, 2H, H-7), 3.39 (td, *J* = 10.88 Hz, *J* = 3.33 Hz, 2H, H-7), 2.54-2.44 (m, 1H, H-5), 2.33 (s, 2H, H-2), 1.72-1.57 (m, 4H, H-6), 1.00 (s, 9H, H-4).

³²⁸ C.-C. Tseng, H. Noordali, M. Sani, M. Madhani, D. M. Grant, M. P. Frenneaux, M. Zanda, I. R. Greig, *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 2780.

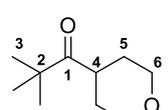
³²⁹ X. Zhang, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 11353.

5-Chloro-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)pentan-1-one (8ac)



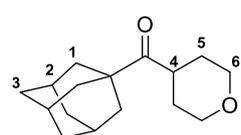
Prepared according to reaction conditions and purified by flash chromatography (cyclohexane/ethyl acetate, gradient 1:0 to 6:4) to give a clear oil (0.023 g; 45%). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 4.03-3.97 (m, 2H, H-8), 3.55-3.51 (m, 2H, H-5), 3.46-3.37 (m, 2H, H-8), 2.59-2.47 (m, 3H, H-2-6), 1.81-1.66 (m, 8H, H-3-4-7). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 211.5 (C-1), 67.4 (C-8), 47.7 (C-6), 44.9 (C-5), 39.4 (C-2), 32.1 (C-4), 28.3 (C-7), 21.0 (C-3). **HRMS (ESI)** m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{ClO}_2$ 205.0990; Found 205.0988.

2,2-Dimethyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)propan-1-one (8ad)



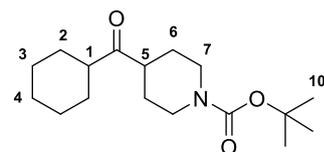
Prepared according to reaction conditions and purified by flash chromatography (cyclohexane/ethyl acetate, gradient 1:0 to 8:2) to give a clear oil (0.006 g; 14%). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 4.03-3.97 (m, 2H, H-6), 3.44 (t, $J = 12.21$ Hz, 2H, H-6), 3.09 (tt, $J = 11.25$ Hz, $J = 3.93$ Hz, 1H, H-4), 1.80 (qd, $J = 12.99$ Hz, $J = 4.52$ Hz, 2H, H-5), 1.52-1.46 (m, 2H, H-5), 1.56 (s, 9H, H-3). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 217.0 (C-1), 67.4 (C-6), 44.9 (C-2), 41.9 (C-4), 29.7 (C-5), 26.1 (C-3). **HRMS (ESI)** m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{O}_2$ 171.1380; Found 171.1380.

((3*r*,5*r*,7*r*)-Adamantan-1-yl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methanone (8ae)



Prepared according to general conditions and purified by flash chromatography (cyclohexane/ethyl acetate, gradient 1:0 to 8:2) to give a white solid (0.046 g; 74%). Spectroscopic and physical data matched those reported in the literature³³⁰. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 4.00-3.96 (m, 2H, H-6), 3.43 (td, $J = 12.31$ Hz, $J = 1.99$ Hz, 2H, H-6), 3.10 (tt, $J = 11.53$ Hz, $J = 3.62$ Hz, 1H, H-4), 2.08-2.02 (m, 3H, H-2), 1.83-1.66 (m, 14H, H-1-3-5), 1.47-1.40 (m, 2H, H-5).

Tert-butyl 4-(cyclohexanecarbonyl)piperidine-1-carboxylate (8ba)



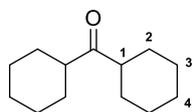
Prepared according to reaction conditions and purified by flash chromatography (cyclohexane/ethyl acetate, gradient 1:0 to 7:3) to give a clear oil (0.057 g; 77%). Spectroscopic and physical data matched those reported in the literature³³¹. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 4.12-4.08 (m,

³³⁰ A. Amgoune, T. Kerackian, A. Reina, D. Bouyssi, N. Monteiro, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 2240.

³³¹ W. G. Shuler, R. A. Swyka, T. T. Schempp, B. J. Spinello, M. J. Krische, *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 12517.

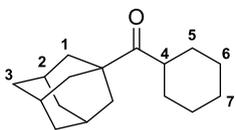
2H, H-7), 2.80-2.71 (m, 2H, H-7), 2.65-2.55 (m, 1H, H-5), 2.53-2.45 (m, 1H, H-1), 1.71-1.61 (m, 7H, H-2-6-4), 1.59-1.49 (m, 2H, H-6), 1.44 (s, 9H, H-10), 1.37-1.18 (m, 5H, H-3-4).

Dicyclohexylmethanone (8bb)



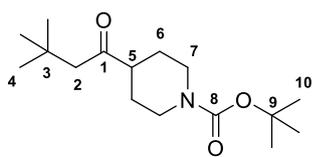
Prepared according to reaction conditions, in DMSO as a solvent instead of DMF, and purified by flash chromatography (cyclohexane/ethyl acetate, gradient 1:0 to 9:1) to give a clear oil (0.030 g; 62%). Spectroscopic and physical data matched those reported in the literature³³². **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 2.51-2.42 (m, 2H, H-1), 1.79-1.73 (m, 8H, H-2), 1.66-1.64 (m, 2H, H-4), 1.38-1.16 (m, 10H, H-3-4).

*((3*r*,5*r*,7*r*)-Adamantan-1-yl)(cyclohexyl)methanone (8bc)*



Prepared according to reaction conditions, in DMSO as a solvent instead of DMF, and purified by flash chromatography (cyclohexane/ethyl acetate, gradient 1:0 to 95:5) to give a white solid (0.036 g; 59%). Spectroscopic and physical data matched those reported in the literature³³³. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 2.84 (tt, *J* = 11.16 Hz, *J* = 3.30 Hz, 1H, H-4), 2.05-2.03 (m, 3H, H-2), 1.80-1.79 (m, 6H, H-1), 1.78-1.66 (m, 9H, H-3-5-7), 1.59-1.54 (m, 2H, H-5), 1.39-1.22 (m, 5H, H-6-7).

Tert-butyl 4-(3,3-dimethylbutanoyl)piperidine-1-carboxylate (8bd)

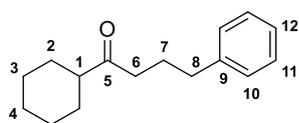


Prepared according to reaction conditions and purified by flash chromatography (cyclohexane/ethyl acetate, gradient 1:0 to 75:25) to give a clear oil (0.063 g; 89%). **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 4.13-4.09 (m, 2H, H-7), 2.79-2.69 (m, 2H, H-7), 2.41 (tt, *J* = 11.43 Hz, *J* = 3.75 Hz, 1H, H-5), 2.34 (s, 2H, H-2), 1.79-1.73 (m, 2H, H-6), 1.55-1.47 (m, 2H, H-6), 1.45 (s, 9H, H-10), 1.01 (s, 9H, H-4). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 212.2 (C-1), 154.7 (C-8), 79.6 (C-9), 52.8 (C-2), 50.2 (C-5), 43.3 (C-7), 31.1 (C-3), 29.8 (C-4), 28.5 (C-10), 27.4 (C-6). **HRMS (ESI)** *m/z*: [M+Na]⁺ Calcd. for C₁₆H₂₉NNaO₃ 306.2040; Found 306.2040.

³³² A. Amgoune, T. Kerackian, A. Reina, T. Krachko, H. Boddaert, D. Bouyssi, N. Monteiro, *Synlett* **2021**, 32, 1531.

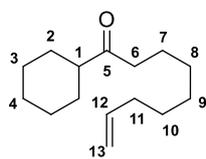
³³³ J. Amani, G. A. Molander, *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 1856.

1-Cyclohexyl-4-phenylbutan-1-one (8be)



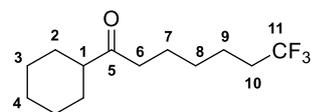
Prepared according to reaction conditions and purified by flash chromatography (cyclohexane/ethyl acetate, gradient 1:0 to 95:5) to give a clear oil (0.044 g; 77%). **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.31-7.25 (m, 2H, H-11), 7.21-7.16 (m, 3H, H-10-12), 2.61 (t, *J* = 7.17 Hz, 2H, H-8), 2.44 (t, *J* = 7.14 Hz, 2H, H-6), 2.36-2.26 (m, 1H, H-1), 1.90 (q, *J* = 7.35 Hz, 2H, H-7) 1.81-1.75 (m, 4H, H-2), 1.68-1.64 (m, 1H, H-4), 1.36-1.19 (m, 5H, H-3-4). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 214.1 (C-5), 141.9 (C-9), 128.6 (C-10), 128.4 (C-11), 126.0 (C-12), 50.9 (C-1), 39.8 (C-6), 35.3 (C-8), 28.6 (C-2), 26.0 (C-7), 25.8 (C-3), 25.2 (C-4). **HRMS (ESI)** *m/z*: [M+H]⁺ Calcd. for C₁₆H₂₃O 231.1743; Found 231.1742.

1-Cyclohexylnon-8-en-1-one (8bf)



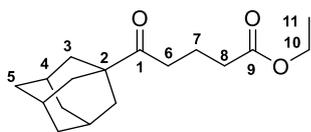
Prepared according to reaction conditions and purified by flash chromatography (cyclohexane/ethyl acetate, gradient 1:0 to 95:5) to give a clear oil (0.024 g; 43%). **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 5.86-5.73 (m, 1H, H-12), 5.02-4.90 (m, 2H, H-13), 2.41 (t, *J* = 7.23 Hz, 2H, H-6), 2.36-2.27 (m, 1H, H-1), 2.06-1.99 (m, 2H, H-2), 1.83-1.76 (m, 3H, H-2-11), 1.69-1.63 (m, 1H, H-11), 1.59-1.49 (m, 2H, H-3), 1.42-1.20 (m, 12H, H-3-4-7-8-9-10). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 215.0 (C-5), 139.2 (C-12), 114.4 (C-13), 51.0 (C-1), 40.8 (C-6), 33.9 (C-11), 29.3 (C-9), 29.1 (C-8), 28.9 (C-10), 28.7 (C-2), 26.0 (C-4), 25.9 (C-3), 23.8 (C-7). **HRMS (ESI)** *m/z*: [M+H]⁺ Calcd. for C₁₅H₂₇O 223.2056; Found 223.2050.

1-Cyclohexyl-7,7,7-trifluoroheptan-1-one (8bg)



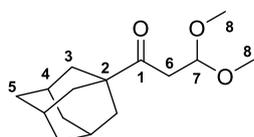
Prepared according to reaction conditions and purified by flash chromatography (cyclohexane/ethyl acetate, gradient 1:0 to 9:1) to give a clear oil (0.034 g; 54%). **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 2.44 (t, *J* = 7.14 Hz, 2H, H-6), 2.36-2.27 (m, 1H, H-1), 2.14-1.98 (m, 2H, H-2), 1.85-1.75 (m, 4H, H-2-10), 1.68-1.64 (m, 1H, H-4), 1.62-1.50 (m, 4H, H-3), 1.39-1.20 (m, 7H, H-4-7-8-9). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 214.0 (C-5), 127.3 (q, ¹*J*_{C-F} = 277.26 Hz, C-11), 51.0 (C-1), 40.2 (C-6), 33.67 (q, ²*J*_{C-F} = 28.35 Hz, C-10), 28.6 (C-2), 28.4 (C-8), 26.0 (C-4), 25.8 (C-3), 23.2 (C-7), 21.9 (d ³*J*_{C-F} = 2.95 Hz, C-9). **¹⁹F NMR** (282.2 MHz, CDCl₃) δ -66.42 (t, *J* = 11.2 Hz, 3F). **HRMS (EI)** *m/z*: [M]⁺ Calcd. for C₁₃H₂₁OF₃ 250.1539; Found 250.1533.

Ethyl 5-((3*r*,5*r*,7*r*)-adamantan-1-yl)-5-oxopentanoate (8bh)



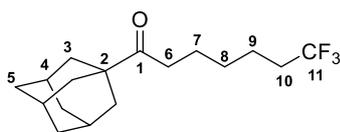
Prepared according to reaction conditions and purified by flash chromatography (cyclohexane/ethyl acetate, gradient 1:0 to 95:5) to give a clear oil (0.067 g; 96%). **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 4.12 (q, *J* = 7.14 Hz, 2H, H-10), 2.51 (t, *J* = 7.05 Hz, 2H, H-8), 2.29 (t, *J* = 7.23 Hz, 2H, H-6), 2.05-2.01 (m, 3H, H-4), 1.86 (q, *J* = 7.05 Hz, 2H, H-7), 1.79-1.78 (m, 6H, H-3), 1.75-1.62 (m, 6H, H-5), 1.25 (t, *J* = 7.14 Hz, 3H, H-11). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 214.9 (C-1), 173.4 (C-9), 60.3 (C-10), 46.3 (C-2), 38.3 (C-3), 36.6 (C-4), 34.9 (C-6), 33.5 (C-8), 28.0 (C-5), 19.0 (C-7), 14.3 (C-11). **HRMS (ESI)** *m/z*: [M+H]⁺ Calcd. for C₁₇H₂₇O₃ 279.1955; Found 279.1953.

1-((3*r*,5*r*,7*r*)-Adamantan-1-yl)-3,3-dimethoxypropan-1-one (8bi)



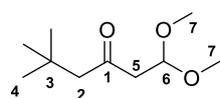
Prepared according to reaction conditions and purified by flash chromatography (cyclohexane/ethyl acetate, gradient 1:0 to 9:1) to give a white solid (0.043 g; 68%). **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 4.83 (t, *J* = 5.43 Hz, 1H, H-7), 3.36 (s, 6H, H-8), 2.76 (d, *J* = 5.43 Hz, 2H, H-6), 2.06-2.02 (m, 3H, H-4), 1.79-1.78 (m, 6H, H-3), 1.76-1.63 (m, 6H, H-5). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 212.3 (C-1), 102.6 (C-7), 54.5 (C-8), 46.7 (C-2), 40.3 (C-6), 38.0 (C-3), 36.7 (C-4), 28.0 (C-5). **HRMS (ESI)** *m/z*: [M+Na]⁺ Calcd. for C₁₅H₂₄NaO₃ 275.1618; Found 275.1617.

1-((3*r*,5*r*,7*r*)-Adamantan-1-yl)-7,7,7-trifluoroheptan-1-one (8bj)



Prepared according to reaction conditions, with 3 equivalents of alkyl halide instead of 1.5 equivalents and 8 F/mol instead of 4 F/mol and purified by flash chromatography (cyclohexane/ethyl acetate, gradient 1:0 to 95:5) to give a clear oil (0.066 g; 87%). **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 2.44 (t, *J* = 7.14 Hz, 2H, H-10), 2.14-1.98 (m, 5H, H-4-6), 1.80-1.79 (m, 6H, H-3), 1.76-1.65 (m, 6H, H-5), 1.61-1.51 (m, 4H, H-7-9), 1.38-1.28 (m, 2H, H-8). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 215.4 (C-1), 127.3 (q, ¹*J*_{C-F} = 277.63 Hz, C-11), 46.4 (C-2), 38.3 (C-3), 36.7 (C-4), 35.6 (C-6), 33.7 (q, ²*J*_{C-F} = 37.55 Hz, C-10), 28.5 (C-7), 28.1 (C-5), 23.2 (C-8), 21.7 (q, ³*J*_{C-F} = 4.01 Hz, C-9). **¹⁹F NMR** (282.2 MHz, CDCl₃) δ -66.38 (t, *J* = 11.2 Hz, 3F). **HRMS (ESI)** *m/z*: [M+H]⁺ Calcd. for C₁₇H₂₆F₃O 303.1930; Found 303.1931.

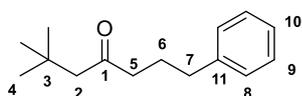
1,1-Dimethoxy-5,5-dimethylhexan-3-one (8bk)



Prepared according to reaction conditions and purified by flash chromatography (cyclohexane/ethyl acetate, gradient 1:0 to 8:2) to give a clear oil (0.012 g; 26%).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 4.77 (q, $J = 5.58$ Hz, 1H, H-6), 3.35 (s, 6H, H-7), 2.68 (d, $J = 5.61$ Hz, 2H, H-5), 2.33 (s, 2H, H-2), 1.00 (s, 9H, H-4). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 207.6 (C-1), 102.0 (C-6), 56.2 (C-2), 54.1 (C-7), 48.6 (C-5), 31.1 (C-3), 29.8 (C-4). **HRMS (EI)** m/z : $[\text{M}]^+$ Calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}_3$ 188.1407; Found 188.1402.

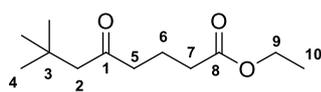
6,6-Dimethyl-1-phenylheptan-4-one (8bl)



Prepared according to reaction conditions and purified by flash chromatography (cyclohexane/ethyl acetate, gradient 1:0 to 95:5) to give a clear oil (0.035 g; 64%).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.31-7.25 (m, 2H, H-9), 7.21-7.16 (m, 3H, H-8-10), 2.62 (t, $J = 7.23$ Hz, 2H, H-7), 2.39 (t, $J = 7.14$ Hz, 2H, H-5), 2.27 (s, 2H, H-2), 1.89 (q, $J = 7.59$ Hz, 2H, H-6), 1.00 (s, 9H, H-4). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 210.8 (C-1), 141.8 (C-11), 128.6 (C-8), 128.5 (C-9), 126.0 (C-10), 55.1 (C-2), 44.3 (C-5), 35.2 (C-7), 31.1 (C-3), 29.9 (C-4), 25.2 (C-6). **HRMS (ESI)** m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{O}$ 219.1743; Found 219.1744.

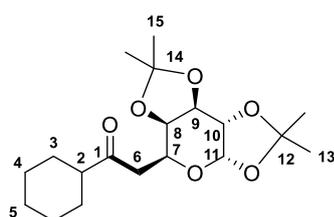
Ethyl 7,7-dimethyl-5-oxooctanoate (8bm)



Prepared according to reaction conditions and purified by flash chromatography (cyclohexane/ethyl acetate, gradient 1:0 to 75:25) to give a clear oil (0.037 g; 69%).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 4.11 (q, $J = 7.14$ Hz, 2H, H-9), 2.45 (t, $J = 7.05$ Hz, 2H, H-5), 2.31 (t, $J = 7.32$ Hz, 2H, H-7), 2.28 (s, 2H, H-2), 1.86 (q, $J = 7.05$ Hz, 2H, H-6), 1.24 (q, $J = 7.14$ Hz, 3H, H-10), 1.00 (s, 9H, H-4). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 210.2 (C-1), 173.4 (C-8), 60.4 (C-9), 55.1 (C-2), 44.0 (C-5), 33.4 (C-7), 31.2 (C-3), 29.9 (C-4), 18.9 (C-6), 14.3 (C-10). **HRMS (ESI)** m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{O}_3$ 215.1642; Found 215.1642.

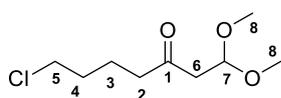
1-Cyclohexyl-2-((3a*S*,5*S*,5a*R*,8a*R*,8*bS*)-2,2,7,7-tetramethyltetrahydro-5*H*-bis([1,3]dioxolo)[4,5-*b*:4',5'-*d*]pyran-5-yl)ethan-1-one (8bn)



Prepared according to reaction conditions, in DMSO as a solvent instead of DMF, and purified by flash chromatography (cyclohexane/ethyl acetate, gradient 1:0 to 8:2) to give a clear oil (0.015 g; 21%). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 5.46 (d, $J = 5.04$ Hz, 1H, H-11), 4.59 (dd, $J = 7.89$ Hz, $J = 2.40$ Hz, 1H, H-7), 4.34-4.27 (m, 2H, H-9-10), 4.19 (dd, $J = 7.98$

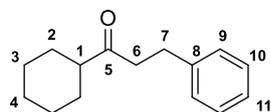
Hz, $J = 2.01$ Hz, 1H, H-8), 2.76 (qd, $J = 17.22$ Hz, $J = 6.87$ Hz, 2H, H-6), 2.39-2.30 (m, 1H, H-2), 1.91-1.85 (m, 2H, H-3), 1.78-1.74 (m, 2H, H-3), 1.67-1.62 (m, 2H, H-5), 1.59 (s, 3H, H-13), 1.45 (s, 3H, H-13), 1.32 (s, 6H, H-15), 1.28-1.18 (m, 4H, H-4). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 211.5 (C-1), 109.2 (C-12), 108.9 (C-14), 96.5 (C-11), 72.6 (C-9), 70.9 (C-8), 70.6 (C-10), 64.1 (C-7), 51.2 (C-2), 41.4 (C-6), 28.4 (C-3), 28.3 (C-3), 26.2 (C-13), 26.2 (C-13), 26.0 (C-15), 25.8 (C-15), 25.8 (C-4), 25.2 (C-4), 24.6 (C-5). **HRMS (ESI)** m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{31}\text{O}_6$ 355.2115; Found 355.2110.

7-Chloro-1,1-dimethoxyheptan-3-one (8bo)



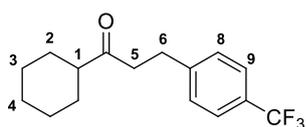
Prepared according to reaction conditions and purified by flash chromatography (cyclohexane/ethyl acetate, gradient 1:0 to 7:3) to give a clear oil (0.011 g; 21%). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 4.78 (t, $J = 5.70$ Hz, 1H, H-7), 3.53 (t, $J = 6.33$ Hz, 2H, H-5), 3.35 (s, 6H, H-8), 2.71 (d, $J = 5.67$ Hz, 2H, H-6), 2.49 (t, $J = 6.87$ Hz, 2H, H-2), 1.80-1.70 (m, 4H, H-3-4). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 207.1 (C-1), 101.8 (C-7), 54.1 (C-8), 46.6 (C-6), 44.7 (C-5), 43.0 (C-2), 31.9 (C-4), 20.7 (C-3). **HRMS (ESI)** m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd. for $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{ClNaO}_3$ 231.0758; Found 231.0752.

1-Cyclohexyl-3-phenylpropan-1-one (8bp)



Prepared according to reaction conditions and purified by flash chromatography (cyclohexane/ethyl acetate, gradient 1:0 to 9:1) to give a clear oil (0.036 g; 67%). Spectroscopic and physical data matched those reported in the literature³³⁴. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.31-7.26 (m, 2H, H-10), 7.22-7.16 (m, 3H, H-9-11), 2.92-2.86 (m, 2H, H-7), 2.79-2.74 (m, 2H, H-6), 2.36-2.27 (m, 1H, H-1), 1.86-1.75 (m, 4H, H-2), 1.69-1.63 (m, 1H, H-4), 1.38-1.17 (m, 5H, H-3-4).

1-Cyclohexyl-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)propan-1-one (8bq)



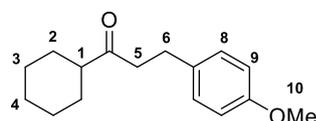
Prepared according to reaction conditions and purified by flash chromatography (cyclohexane/ethyl acetate, gradient 1:0 to 95:5) to give a white solid (0.043 g; 61%). Spectroscopic and physical data matched those reported in the literature³³⁵. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.52 (d, $J = 7.89$ Hz, 2H, H-9), 7.29 (d, $J =$

³³⁴ J. Amani, G. A. Molander, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 1856.

³³⁵ M.-H. Baik, S. Choi, S. H. Hong, G. S. Lee, J. Won, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 16933.

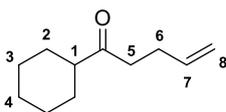
7.86 Hz, 2H, H-8), 2.93 (t, $J = 7.23$ Hz, 2H, H-6), 2.80-2.74 (m, 2H, H-5), 2.36-2.26 (m, 1H, H-1), 1.83-1.75 (m, 4H, H-2), 1.68-1.63 (m, 1H, H-4), 1.37-1.19 (m, 5H, H-3-4).

1-Cyclohexyl-3-(4-methoxyphenyl)propan-1-one (8br)



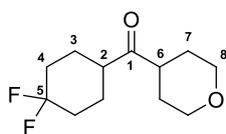
Prepared according to reaction conditions and purified by flash chromatography (cyclohexane/ethyl acetate, gradient 1:0 to 9:1) to give a clear oil (0.017 g; 28%). Spectroscopic and physical data matched those reported in the literature³³⁶. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.12-7.07 (m, 2H, H-8), 6.84-6.79 (m, 2H, H-9), 3.78 (s, 3H, H-10), 2.85-2.79 (m, 2H, H-6), 2.74-2.69 (m, 2H, H-5), 2.35-2.25 (m, 1H, H-1), 1.81-1.74 (m, 4H, H-2), 1.67-1.61 (m, 1H, H-4), 1.36-1.16 (m, 5H, H-3-4).

1-Cyclohexylpent-4-en-1-one (8bs)



Prepared according to reaction conditions and purified by flash chromatography (cyclohexane/ethyl acetate, gradient 1:0 to 95:5) to give a yellow solid (0.023 g; 55%). Spectroscopic and physical data matched those reported in the literature³³⁷. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 5.87-5.73 (m, 1H, H-7), 5.05-4.93 (m, 2H, H-8), 2.53 (t, $J = 7.53$ Hz, 2H, H-5), 2.36-2.26 (m, 3H, H-1-6), 1.86-1.75 (m, 4H, H-2), 1.69-1.64 (m, 1H, H-4), 1.36-1.23 (m, 5H, H-3-4).

(4,4-Difluorocyclohexyl)(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methanone (8aj)

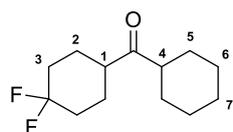


Prepared according to reaction conditions and purified by flash chromatography (cyclohexane/ethyl acetate, gradient 1:0 to 9:1) to give a clear oil (0.041 g; 71%). **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 4.01 (dt, $J = 11.37$ Hz, $J = 3.48$ Hz, 2H, H-8), 3.47-3.39 (m, 2H, H-8), 2.78-2.68 (m, 1H, H-6), 2.61-2.44 (m, 1H, H-2), 2.20-2.09 (m, 2H, H-4), 1.90-1.67 (m, 10H, H-3-4-7). **¹³C NMR** (75.8 MHz, CDCl₃) δ 213.1 (d, $J = 1.9$ Hz, C-1), 122.7 (t, $J = 241.5$ Hz, C-5), 67.2 (C-8), 46.0 (C-2), 45.9 (C-6), 32.8 (dd, $J = 25.7$ Hz, $J = 23.8$ Hz, C-4), 28.3 (C-7), 25.0 (d, $J = 10.5$ Hz, C-3). **¹⁹F NMR** (282.2 MHz, CDCl₃) δ -93.13 (d, $J = 235.4$ Hz, 1F), -100.75 (d, $J = 238.7$ Hz, 1F). **HRMS (ESI)** m/z : $[M+H]^+$ Calcd. for C₁₂H₁₈F₂O₂ 233.1348; Found 233.1350.

³³⁶ Y. M. A. Yamada, Y. Uozumi, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1375.

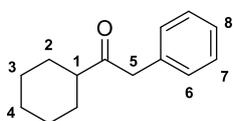
³³⁷ D. L. J. Clive, M. P. J. Pham, *Org. Chem.* **2009**, *74*, 1685.

Cyclohexyl(4,4-difluorocyclohexyl)methanone (8ak)



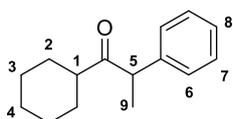
Prepared according to reaction conditions, in DMSO as a solvent instead of DMF, and purified by flash chromatography (cyclohexane/ethyl acetate, gradient 1:0 to 95:5) to give a white solid (0.028 g; 49%). Spectroscopic and physical data matched those reported in the literature³³⁸. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 2.59-2.45 (m, 2H, H-1-4), 2.21-2.07 (m, 2H, H-5), 1.87-1.65 (m, 10H, H-2-3-5), 1.42-1.17 (m, 6H, H-6-7). **¹⁹F NMR** (282.2 MHz, CDCl₃) δ -93.00 (d, *J* = 235.4 Hz, 1F), -100.65 (d, *J* = 237.6 Hz, 1F).

1-Cyclohexyl-2-phenylethan-1-one (8al)



Prepared according to reaction conditions, with 3 equivalents of alkyl halide instead of 1.5 equivalents and 8 F/mol instead of 4 F/mol and purified by flash chromatography (cyclohexane/ethyl acetate, gradient 1:0 to 95:5) to give a clear oil (0.029 g; 57%). Spectroscopic and physical data matched those reported in the literature³³⁹. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.35-7.22 (m, 3H, H-7-8), 7.23-7.16 (m, 2H, H-6), 3.73 (s, 2H, H-5), 2.46 (tt, *J* = 11.19 Hz, *J* = 3.39 Hz, 1H, H-1), 1.84-1.75 (m, 4H, H-2), 1.68-1.63 (m, 1H, H-4), 1.42-1.16 (m, 5H, H-3-4).

1-Cyclohexyl-2-phenylpropan-1-one (8am)



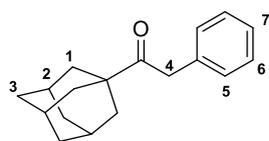
Prepared according to reaction conditions and purified by flash chromatography (cyclohexane/ethyl acetate, gradient 1:0 to 95:5) to give a clear oil (0.022 g; 41%). Spectroscopic and physical data matched those reported in the literature³⁴⁰. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.39-7.23 (m, 5H, H-6-7-8), 3.94 (q, *J* = 6.87 Hz, 1H, H-5), 2.45 (tt, *J* = 11.16 Hz, *J* = 3.57 Hz, 1H, H-1), 1.90-1.62 (m, 4H, H-2), 1.52-1.46 (m, 1H, H-4), 1.40 (d, *J* = 6.96 Hz, 3H, H-9), 1.34-1.05 (m, 5H, H-3-4).

³³⁸ C.-C. Tseng, H. Noordali, M. Sani, M. Madhani, D. M. Grant, M. P. Frenneaux, M. Zanda, I. R. J. Greig, *Med. Chem.*, **2017**, *60*, 2780.

³³⁹ A. H. Stoll, A. Krasovskiy, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 606.

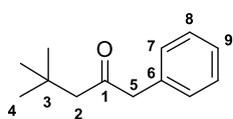
³⁴⁰ A. C. Wotal, D. J. Weix, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1476.

*1-((3*r*,5*r*,7*r*)-Adamantan-1-yl)-2-phenylethan-1-one (8an)*



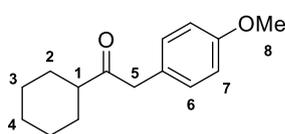
Prepared according to reaction conditions, with 3 equivalents of alkyl halide instead of 1.5 equivalents and 8 F/mol instead of 4 F/mol and purified by flash chromatography (cyclohexane/ethyl acetate, gradient 1:0 to 95:5) to give a white solid (0.026 g; 41%). Spectroscopic and physical data matched those reported in the literature³⁴¹. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.33-7.22 (m, 3H, H-6-7), 7.21-7.14 (m, 2H, H-5), 3.77 (s, 2H, H-4), 2.09-2.04 (m, 3H, H-2), 1.87-1.86 (m, 6H, H-1), 1.79-1.67 (m, 6H, H-3).

4,4-Dimethyl-1-phenylpentan-2-one (8ao)



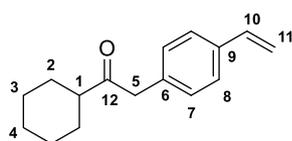
Prepared according to reaction conditions and purified by flash chromatography (cyclohexane/ethyl acetate, gradient 1:0 to 95:5) to give a clear oil (0.011 g; 23%). **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.23 (m, 3H, H-8-9), 7.20-7.17 (m, 2H, H-7), 3.66 (s, 2H, H-5), 2.36 (s, 2H, H-2), 1.00 (s, 9H, H-4). **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 208.0 (C-1), 134.4 (C-6), 129.6 (C-7), 128.8 (C-8), 127.0 (C-9), 54.1 (C-5), 52.2 (C-2), 31.2 (C-3), 29.8 (C-4). **HRMS (ESI)** m/z: [M+H]⁺ Calcd. for C₁₃H₁₉O 191.1430; Found 191.1431.

1-cyclohexyl-2-(4-methoxyphenyl)ethan-1-one (8ap)



Prepared according to reaction conditions and purified by flash chromatography (cyclohexane/ethyl acetate, gradient 1:0 to 95:5) to give a clear oil (0.031 g; 53%). Spectroscopic and physical data matched those reported in the literature³⁴². **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.12-7.08 (m, 2H, H-6), 6.88-6.83 (m, 2H, H-7), 3.79 (s, 3H, H-8), 3.66 (s, 2H, H-5), 2.45 (tt, *J* = 11.28 Hz, *J* = 3.30 Hz, 1H, H-1), 1.83-1.74 (m, 4H, H-2), 1.67-1.63 (m, 1H, H-4), 1.37-1.19 (m, 5H, H-3-4).

1-Cyclohexyl-2-(4-vinylphenyl)ethan-1-one (8aq)



Prepared according to reaction conditions and purified by flash chromatography (cyclohexane/ethyl acetate, gradient 1:0 to 95:5) to give a clear oil (0.022 g; 39%). **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.35 (m, 2H, H-8), 7.16-7.13 (m, 2H, H-7), 6.75-6.65 (m, 1H, H-10), 5.76-5.70 (m, 1H,

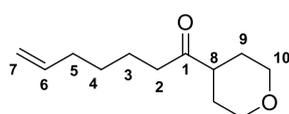
³⁴¹ P. K. Elkin, V. V. Levin, A. D. Dilman, M. I. Struchkova, P. A. Belyakov, D. E. Arkhipov, A. A. Korlyukov, V. A. Tartakovskiy, *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 5259.

³⁴² F. T. Pulikottil, R. Pilli, R. V. Suku, R. Rasappan, *Org. Lett.* **2020**, 22, 2902.

H-11), 5.25-5.21 (m, 1H, H-11), 3.71 (s, 2H, H-5), 2.45 (tt, $J = 11.28$ Hz, $J = 3.30$ Hz, 1H, H-1), 1.84-1.75 (m, 4H, H-2), 1.66-1.63 (m, 1H, H-4), 1.38-1.22 (m, 5H, H-3-4). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 211.3 (C-12), 136.6 (C-10), 136.4 (C-9), 134.1 (C-6), 129.8 (C-7), 126.6 (C-8), 113.8 (C-11), 50.3 (C-5), 47.7 (C-1), 28.7 (C-2), 25.9 (C-3), 25.7 (C-4). HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd. for $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{O}$ 229.1587; Found 229.1585.

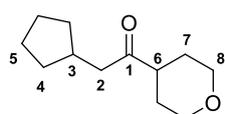
1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)hept-6-en-1-one (8ar) and *2-cyclopentyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)ethan-1-one (8ar')* were obtained as a mixture. Prepared according to reaction conditions and purified by flash chromatography (cyclohexane/ethyl acetate, gradient 1:0 to 8:2) to give a 74:26 mixture of both compounds as a clear oil (0.030 g; 61%).

1-(Tetrahydro-2H-pyran-4-yl)hept-6-en-1-one (8ar)



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.86-5.72 (m, 1H, H-6), 5.04-4.92 (m, 2H, H-7), 4.00 (dt, $J = 11.52$, 3.00 Hz, 2H, H-10), 3.42 (td, $J = 11.46$, 3.12 Hz, 2H, H-10), 2.59-2.48 (m, 1H, H-8), 2.45 (t, $J = 7.14$ Hz, 2H, H-2), 2.10-2.02 (m, 2H, H-5), 1.76-1.54 (m, 6H, H-3-9), 1.43-1.32 (m, 2H, H-4). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 212.1 (C-1), 138.6 (C-6), 114.8 (C-7), 67.4 (C-10), 47.7 (C-8), 40.2 (C-2), 33.7 (C-5), 28.7 (C-9), 28.3 (C-4), 23.2 (C-3). HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_2$ 197.1536; Found 197.1535.

2-Cyclopentyl-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)ethan-1-one (8ar')

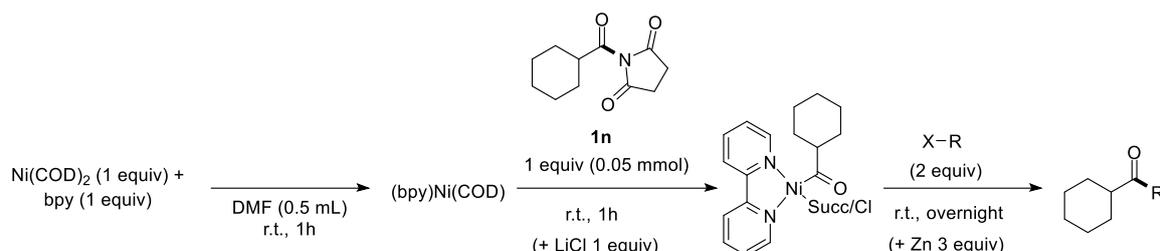


^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.00 (dt, $J = 11.52$, 3.00 Hz, 2H, H-8), 3.42 (td, $J = 11.46$, 3.12 Hz, 2H, H-8), 2.59-2.48 (m, 1H, H-6), 2.45 (t, $J = 7.14$ Hz, 2H, H-2), 2.29-2.19 (m, 1H, H-3), 1.76-1.54 (m, 8H, H-4-7), 1.43-1.32 (m, 4H, H-5). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 212.2 (C-1), 67.4 (C-8), 47.8 (C-6), 46.8 (C-2), 35.5 (C-3), 32.8 (C-7), 29.8 (C-4), 25.1 (C-5). HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_2$ 197.1536; Found 197.1535.

2. Mechanistic experiments

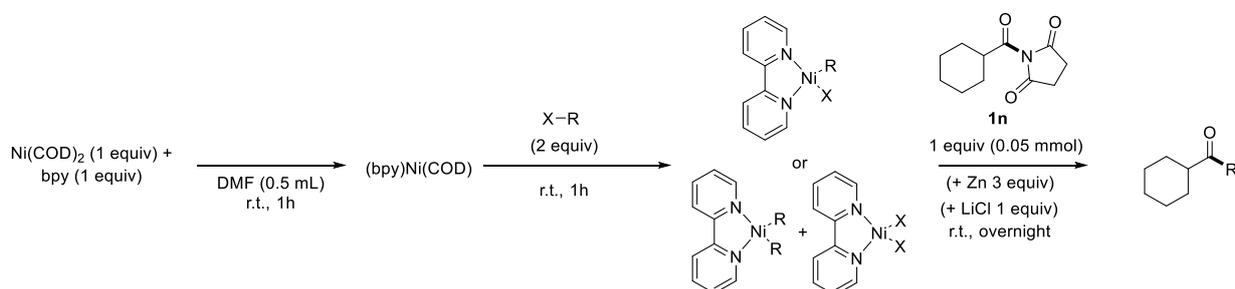
2.1. Stoichiometric tests

Procedure for the addition of alkyl radicals precursors on Ni^{II}(COCy)(X) preformed species



In an argon-filled glovebox, a 5 mL vial equipped with a magnetic stir bar was charged with Ni(COD)₂ (1 equiv, 0.05 mmol, 14 mg), bipyridine (1 equiv, 0.05 mmol, 8 mg), in dry DMF (0.5 mL) and left to stir for 1 hour. Then, *N*-cyclohexanecarbonyl-succinimide **1n** (1 equiv, 0.05 mmol, 10 mg), with or without lithium chloride (1 equiv, 0.05 mmol, 2 mg), was added, and the solution was left one more hour to stir. Finally, the selected alkyl halide (2 equiv, 0.1 mmol), with or without zinc dust (3 equiv, 0.15 mmol, 10 mg), was added and left to stir overnight. The crude reaction mixture was then analyzed by GC-MS using benzophenone (1 equiv, 0.05 mmol, 9 mg) as an internal standard.

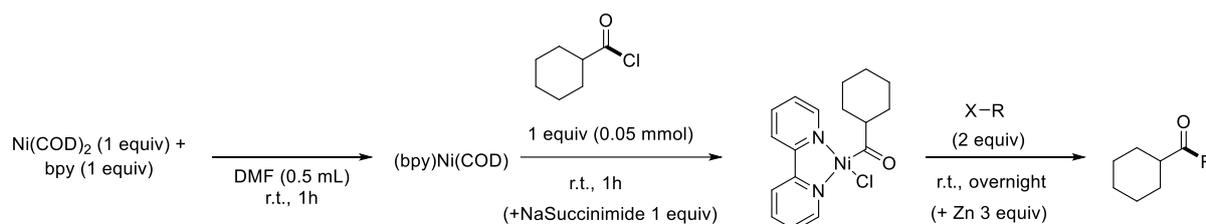
Procedure for the addition of alkyl radical precursors on Ni⁰ followed by amide addition



In an argon-filled glovebox, a 5 mL vial equipped with a magnetic stir bar was charged with Ni(COD)₂ (1 equiv, 0.05 mmol, 14 mg), bipyridine (1 equiv, 0.05 mmol, 8 mg), in dry DMF (0.5 mL) and left to stir for 1 hour. Then, selected alkyl halide (2 equiv, 0.1 mmol) was added, and the solution was left one more hour to stir. Finally, *N*-cyclohexanecarbonyl-succinimide **1n** (1 equiv, 0.05 mmol, 10 mg), with or without lithium chloride (1 equiv, 0.05 mmol, 2 mg) and with or without zinc dust (3 equiv, 0.15 mmol,

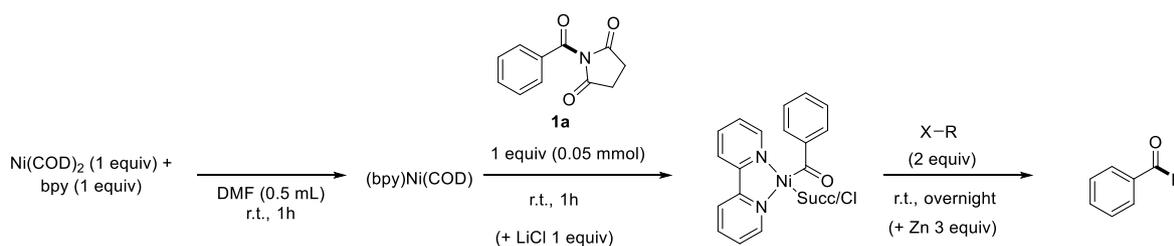
10 mg), was added and left to stir overnight. The crude reaction mixture was then analyzed by GC-MS using benzophenone (1 equiv, 0.05 mmol, 9 mg) as an internal standard.

Procedure for the addition of alkyl radicals precursors on Ni^{II}(COCy)(Cl) preformed species



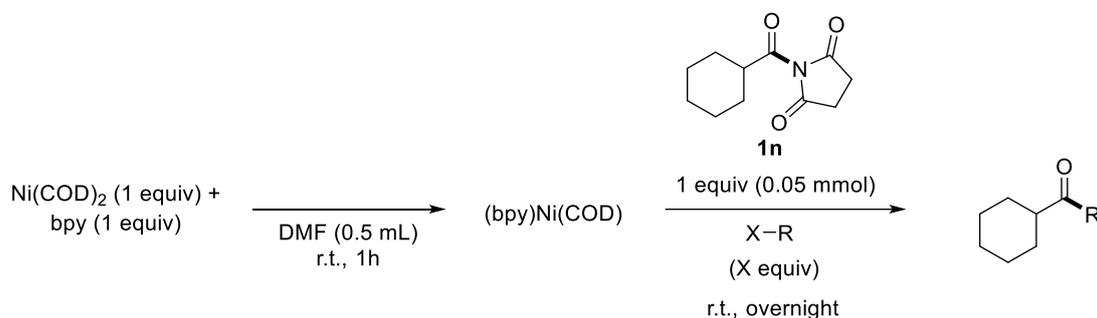
In an argon-filled glovebox, a 5 mL vial equipped with a magnetic stir bar was charged with Ni(COD)₂ (1 equiv, 0.05 mmol, 14 mg), bipyridine (1 equiv, 0.05 mmol, 8 mg), in dry DMF (0.5 mL) and left to stir for 1 hour. Then, cyclohexanecarbonyl chloride (1 equiv, 0.05 mmol, 7 μ L), with or without sodium succinimide (1 equiv, 0.05 mmol, 6 mg), was added, and the solution was left one more hour to stir. Finally, the selected alkyl halide (2 equiv, 0.1 mmol), with or without zinc dust (3 equiv, 0.15 mmol, 10 mg), was added and left to stir overnight. The crude reaction mixture was then analyzed by GC-MS using benzophenone (1 equiv, 0.05 mmol, 9 mg) as an internal standard.

Procedure for the addition of alkyl radicals precursors on Ni^{II}(COPh)(X) preformed species



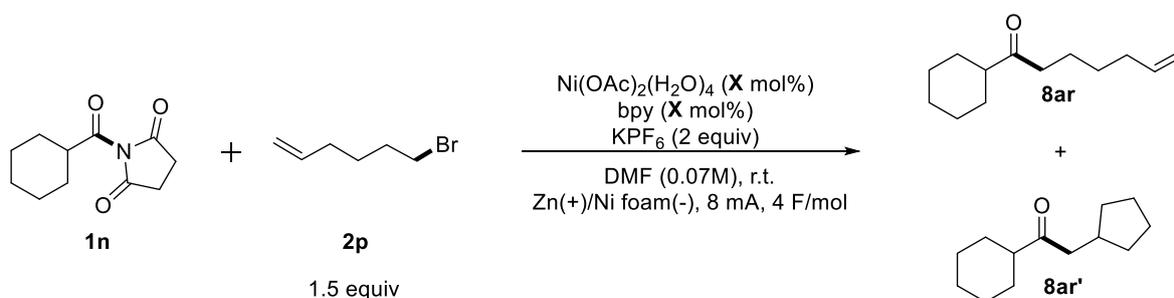
In an argon-filled glovebox, a 5 mL vial equipped with a magnetic stir bar was charged with Ni(COD)₂ (1 equiv, 0.05 mmol, 14 mg), bipyridine (1 equiv, 0.05 mmol, 8 mg), in dry DMF (0.5 mL) and left to stir for 1 hour. Then, *N*-benzoyl-succinimide **1a** (1 equiv, 0.05 mmol, 10 mg), with or without lithium chloride (1 equiv, 0.05 mmol, 2 mg), was added, and the solution was left one more hour to stir. Finally, the selected alkyl halide (2 equiv, 0.1 mmol), with or without zinc dust (3 equiv, 0.15 mmol, 10 mg), was added and left to stir overnight. The crude reaction mixture was then analyzed by GC-MS using benzophenone (1 equiv, 0.05 mmol, 9 mg) as an internal standard.

Procedure for the simultaneous addition of alkyl radical precursors and amide to Ni⁰



In an argon-filled glovebox, a 5 mL vial equipped with a magnetic stir bar was charged with Ni(COD)₂ (1 equiv, 0.05 mmol, 14 mg), bipyridine (1 equiv, 0.05 mmol, 8 mg), in dry DMF (0.5 mL) and left to stir for 1 hour. Another 5 mL vial equipped with a magnetic stir bar was charged with *N*-cyclohexanecarbonyl-succinimide **1n** (1 equiv, 0.05 mmol, 10 mg), the selected alkyl halide (2 equiv, 0.1 mmol), in dry DMF (0.5 mL) and left to stir for 10 minutes. Then this solution was syringed and injected in the first vial, containing the nickel solution. The obtained mixture was left to stir overnight. The crude reaction mixture was then analyzed by GC-MS using benzophenone (1 equiv, 0.05 mmol, 9 mg) as an internal standard.

2.2. Radical chain mechanism experiment



A 5 mL ElectraSyn vial equipped with a magnetic stir bar was charged first with solids, Ni(OAc)₂·4H₂O (2.5, 5, 7.5, 10, 12.5 or 15 mol%; 1.5, 3, 4.5, 6, 7.5 or 9 mg), 2,2'-Bipyridine (2.5, 5, 7.5, 10, 12.5 or 15 mol%; 1, 2, 3, 4, 5 or 6 mg), KPF₆ (2 equiv; 0.5 mmol; 92 mg), the amide **1n** (1 equiv; 0.25 mmol, 52 mg). The ElectraSyn vial cap equipped with sacrificial anode (zinc) and cathode (Ni foam) was inserted into the mixture. The vial was subjected to three vacuum/argon cycle, and an argon balloon was kept on the reaction. Dry DMF (3.5 mL) was then added followed by **2p** (1.5 equiv; 0.375 mmol, 42 μL). The reaction mixture was electrolyzed under a constant current of 8 mA until 4 F·mol⁻¹ were delivered. The mixture was then filtered through Celite® using dichloromethane as eluent to remove solid residues,

concentrated *in vacuo*, and the crude residue was injected in GC-MS. The Linear/Cyclized (L/C) ratio was measured and the following graphic was produced. The L/C ratio varies with the nickel catalyst loading, pointing out a bimolecular process, which is consistent with a radical chain mechanism.

2.3. Cyclic voltammetry measurements

General procedures for cyclic voltammetry measurements:

Electrochemical measurements were performed using an EG & G-Princeton Applied Research 263A all-in-one potentiostat-galvanostat, using a standard three-electrode setup with a glassy carbon electrode (working electrode, diameter = 3 mm), platinum wire auxiliary electrode and a non-aqueous Ag/Ag⁺ (0.01 M AgNO₃ + 0.1 M nBu₄NClO₄) system in acetonitrile as the reference electrode. The Powersuite software was used for cyclic voltammetry experiments. Data were saved using Microsoft Excel and treated using the Origin Pro 8.5 software.

All solutions under the study were 0.1 M in the supporting electrolyte KPF₆ with the voltage scan rate of 0.2 V s⁻¹. Anhydrous DMF was obtained from Fisher Scientific. Solutions (10 mL) were thoroughly bubbled with dry argon for 15 minutes to remove oxygen before any experiment and kept under positive pressure of argon. Under these experimental conditions the ferrocene/ferrocenium couple, used as external reference for potential measurements, was located at $E_{1/2} = + 0.06 \text{ V (+ 0.38 V vs SCE)}$. $E \text{ (V vs SCE)} = E \text{ (Ag/Ag}^+ \text{ 0.01 M)} + 0.32$.³⁴³

³⁴³ V. P. Pavlishchuk, A. W. Addison, *Inorg. Chim. Acta.* **2000**, 298, 97.

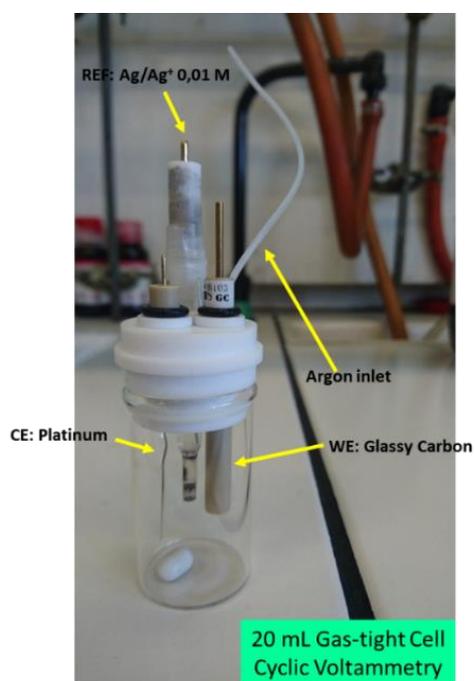
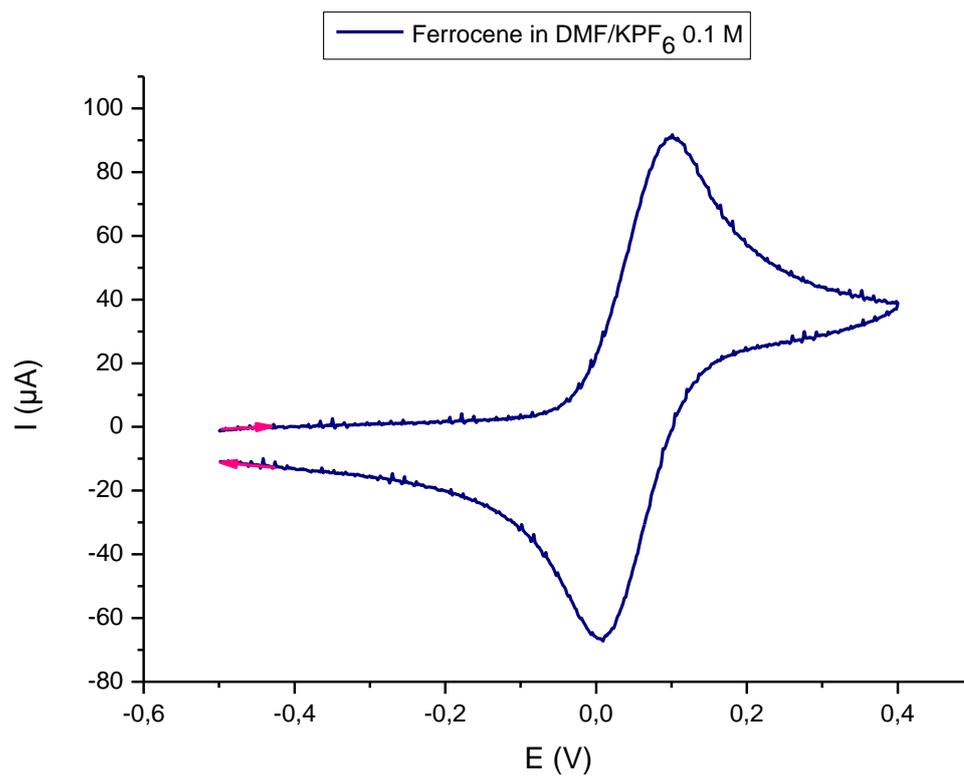


Figure S4. Cell used for cyclic voltammetry

Determination of number of electrons involved in the first reduction step of complex Ni(OAc)₂/ dtbbpy (1:1) (Figure 106) and Ni(OAc)₂/ dtbbpy (1:3) (Figure 107):

At room temperature for a chemically reversible system, the theoretical value of $\Delta E_p (= E_{pc} - E_{pa})$, where E_{pc} is the cathodic peak potential, and E_{pa} is the anodic peak potential) is equal to ~ 58 mV for a one-electron process while $\Delta E_p \sim 29$ mV for a two-electron process.³⁴⁴

For the Ni(OAc)₂/dtbbpy (1:1) complex (Figure 106), the half-wave potential $E_{1/2}$ at 0.2 V s^{-1} for the first partially reversible reduction step (as determined by the average of the cathodic and anodic peak potentials) is equal to -1.74 V. At 0.2 V s^{-1} the ratio of the cathodic and anodic peak currents, i_{pc}/i_{pa} , is higher than 1.0 ($i_{pc}/i_{pa} \sim 2.9$) indicating a follow-up chemical reaction. The peak splitting $\Delta E_p (= E_{pc} - E_{pa}) \sim 140$ mV (no ohmic potential drop compensation) is higher than the expected one for a chemically reversible one-electron transfer and most likely results from a subsequent chemical reaction of the electrogenerated Ni^I (disproportionation or decomposition).

For the Ni(OAc)₂/dtbbpy (1:3) complex (Figure 107), a quasi-reversible system is observed and the half-wave potential $E_{1/2}$ at 0.2 V s^{-1} is equal to -1.71 V. At 0.2 V s^{-1} the ratio of the cathodic and anodic peak currents, i_{pc}/i_{pa} , is slightly higher than 1.0 ($i_{pc}/i_{pa} \sim 1.67$). The peak splitting $\Delta E_p (= E_{pc} - E_{pa}) \sim 118$ mV (no ohmic potential drop compensation) and should however correspond to a two-electron reduction process. Indeed, the peak current for the reduction of Ni(OAc)₂/dtbbpy (1:3) is twice higher than the peak current of both first two-reduction steps for the Ni(OAc)₂/dtbbpy (1:1) complex which is a good indication that both reductions steps at -1.81 and -1.94 V (Figure 106) are most probably one-electron reductions.

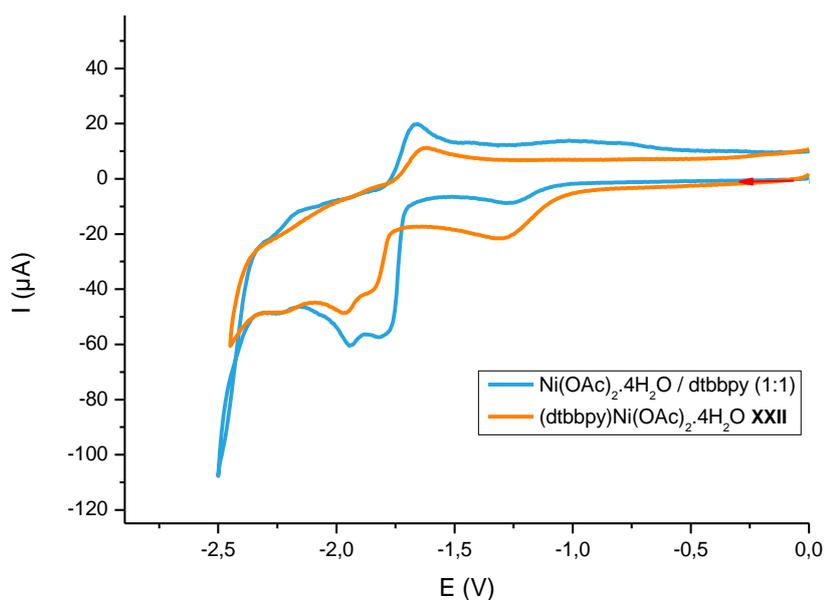
Number of electrons involved in the first two reduction steps of complex (dtbbpy)Ni(COCy)(Succ) complexe XVIII (Figure 116):

The half-wave potential $E_{1/2}$ at 0.2 V s^{-1} for the first quasi-reversible reduction step (as determined by the average of the cathodic and anodic peak potentials) is equal to -1.70 V with a peak splitting $\Delta E_p (= E_{pc} - E_{pa}) \sim 70$ mV (no ohmic drop compensation). This value although higher than the expected 58 mV is in favor of a one-electron reduction.

³⁴⁴ Electrochemical Methods: Fundamentals and Applications, 2nd Edition. Eds: A. J. Bard, L. R. Faulkner, John Wiley & Sons, Inc, 2000.

The half-wave potential $E_{1/2}$ at 0.2 V s^{-1} for the second quasi-reversible reduction step (as determined by the average of the cathodic and anodic peak potentials) is equal to -1.92 V with a peak splitting $\Delta E_p (= E_{pc} - E_{pa}) \sim 80 \text{ mV}$ (no ohmic drop compensation). This value although higher than the expected 58 mV is in favor of a one-electron reduction.

For a reversible one-electron process the number of electrons could be measured from the peak-current using the equation: $i_p = 0.446n^{3/2}SD^{1/2}(Fv/RT)^{1/2}C$ with n the number of electrons, S the surface of the electrode, D the diffusion coefficient, v the scanning rate and C the concentration.³⁴⁵ However Minter and White³⁴⁶ reported that the determination of number of electrons using calculated D diverge from the expected electrochemical process.



Voltammétrie cyclique du $\text{Ni}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 3 mM + dtbbpy 3 mM (Ni/L : 1/1) (courbe bleue) et du complexe de $(\text{dtbbpy})\text{Ni}(\text{OAc})_2(\text{H}_2\text{O})_4$ XXII 3 mM ; électrode de carbone vitreux (3 mm) ; DMF + KPF_6 0.1M à 0.2 V s^{-1} .

³⁴⁵ Electrochemical Methods: Fundamentals and Applications, 2nd Edition. Eds: A. J. Bard, L. R. Faulkner, John Wiley & Sons, Inc, 2000.

³⁴⁶ K. Barman, M. A. Edwards, D. P. Hickey, C. Sandford, Y. Qiu, R. Gao, S. D. Minter, H. S. White, *ChemElectroChem* 2020, 7, 1473.

Résumé

Ces travaux de thèse se sont focalisés sur le développement d'approches radicalaires pour l'acylation catalytique de fragments aliphatiques basées sur l'activation C-N des amides par le nickel et la mise en jeu de radicaux alkyles comme partenaires de couplage, utilisant la photo- ou l'électrochimie.

Une première méthodologie de couplage entre électrophiles par catalyse duale nickel/photoredox est décrite. Les radicaux alkyles sont obtenus à partir de bromures d'alkyle, par abstraction d'halogène (XAT) à l'aide de radicaux silyles. Cette méthode offre un accès aisé à des cétones alkyles originales dans des conditions douces.

Une seconde méthodologie est ensuite présentée. Elle a visé l'acylation directe de simples alcanes (ou d'éthers) offrant une voie d'accès complémentaire aux cétones alkyles par catalyse duale nickel/photoredox. Dans ce cas, les radicaux alkyles sont issus de l'abstraction d'un atome d'hydrogène (HAT) opérée par un radical chlore. Des études mécanistiques ont suggéré un cycle catalytique passant par un système Ni^I/Ni^{III}. De plus la caractérisation d'intermédiaires catalytiques a permis de prouver la présence d'un processus décarbonylant opérant à température ambiante.

La dernière méthode utilise l'électrosynthèse afin de former des radicaux alkyles à partir d'halogénures d'alkyle en présence d'un catalyseur de nickel. Le couplage à des amides aliphatiques permet la formation de cétones dialkyles variées. Une étude mécanistique combinant des mesures de voltammétrie cyclique, ainsi que des tests stœchiométriques a permis (*i*) de proposer une activation des deux substrats par une espèce de Ni^I (*ii*) d'apporter des éléments de réponses quant à la non-réactivité de certains substrats.

Abstract

This thesis explores the development of radical approaches for the acylation of aliphatic moieties based on C-N activation of amides by nickel, and alkyl radicals as coupling partners, using photo- or electrochemistry.

A first cross-electrophile coupling methodology, using dual nickel/photoredox catalysis, is described. Alkyl radicals are formed from alkyl bromides by halide abstraction (XAT) using silyl radicals. This approach gives access to original alkyl ketones motifs, under mild conditions.

A second methodology is presented, which aimed to achieve acylation of simple alkanes (or ethers), offering a complementary pathway to the formation of alkyl ketones by dual nickel/photoredox catalysis. In this case, alkyl radicals are generated through hydrogen atom abstraction (HAT) operated by a chlorine radical. Mechanistic studies suggested a Ni^I/Ni^{III} catalytic cycle. Isolation and characterization of catalytic intermediates allowed to ascertain the presence of a decarbonylating process at room temperature.

The last methodology uses electrosynthesis to generate alkyl radicals from alkyl halides in presence of nickel catalysts. Coupling of aliphatic amides allowed for the formation of various dialkyl ketones. Mechanistic studies, combining cyclic voltammetry measurements and stoichiometric experiments, allowed us to (*i*) propose the activation of both substrates by Ni^I species (*ii*) understand the reasons for inefficient substrates in our reaction.