NNT : 0000AIXM0000

THÈSE DE DOCTORAT

Soutenue à Aix-Marseille Université
le 19 décembre 2024 par

Nadhrata ASSANI

Design d'intermédiaires de Breslow plus réducteurs pour de nouvelles stratégies en organocatalyse réductive

Discipline

Sciences chimiques

École doctorale

ED250 – SCIENCES CHIMIQUES

Laboratoire/Partenaires de recherche

Institut de Chimie Radicalaire (ICR),
Aix-Marseille Université

Composition du jury

Anis TLILI DR Université Lyon 1, CNRS	Rapporteur
Etienne BRACHET MCF Université Paris Cité	Rapporteur
Stéphanie BASTIN CR Université Toulouse III, CNRS	Examinatrice
David MARTIN DR Université Grenoble Alpes, CNRS	Président du jury
Patrice VANELLE PR Aix-Marseille Université	Directeur de thèse
Julie BROGGI MCF Aix-Marseille Université	Co-directrice de thèse

Remerciements

À mes parents,
Pour vos sacrifices immenses, votre amour inconditionnel, votre soutien indéfectible, et vos prières constantes à mon égard. Votre foi en moi a été une lumière dans les moments d'incertitude, et les valeurs que vous m'avez transmises avec tant de dévouement continuent de guider mes pas. Vos encouragements ont été une source de force, m'aidant à affronter les épreuves avec un peu plus de sérénité. Je vous aime.

À mes beaux-parents,
Pour votre présence chaleureuse et votre soutien constant qui ont été une source de réconfort dans cette aventure.

À mes frères et sœurs,
Votre amour, votre soutien et l'affection profonde que nous partageons forment un noyau fort et plein d'amour qui m'a énormément aidée. Cette complicité et cette présence bienveillante ont été pour moi une force précieuse au quotidien.

À toi, mon compagnon d'aventure et mon pilier essentiel,
C'est au cours de cette thèse que nos chemins se sont croisés, et depuis, tu as été bien plus qu'un simple soutien : un véritable allié. Merci pour tout ce que tu as fait pour moi au fil des années. Tu as su être là dans les moments d'incertitude, apaiser mon stress, illuminer mes journées par ton sourire et ton amour, et m'offrir une sérénité inestimable. Tu es bien plus qu'une présence à mes côtés : tu es une source d'inspiration et le moteur de ma vie. Je t'aime plus que les mots ne peuvent l'exprimer.

À ma famille et à mes amis proches,
Merci pour votre présence, votre amour et votre soutien, qui ont enrichi cette aventure.

Je tiens à remercier toutes les personnes qui m'ont entouré, épaulé, et conseillé pour mener à bien ce travail de thèse.

En premier lieu, je voudrais remercier Monsieur le Docteur **David Martin**, Monsieur le Docteur **Anis Tlili**, Monsieur le Docteur **Etienne Brachet** et Madame le Docteur **Stéphanie Bastin**, d'avoir acceptés de juger mon travail de thèse. Merci pour leurs questions et pour la discussion lors de la soutenance de thèse.

Je tiens également à remercier,

Mon Directeur de thèse, Monsieur le Professeur **Patrice Vanelle**, directeur du LPCR, qui m'a offert l'opportunité de réaliser ce travail de thèse. Je tiens à vous remercier chaleureusement pour votre soutien indéfectible, votre aide précieuse et l'enthousiasme que vous avez toujours témoigné à l'égard de mon travail. Votre confiance, symbolisée notamment par la proposition d'un poste en CDD après la thèse, m'a profondément touchée et honorée. Merci encore pour tout ce que vous avez apporté à mon parcours, tant sur le plan scientifique que personnel.

Madame le Docteur **Julie Broggi**, qui a co-dirigé ce travail avec dévouement. Merci de m'avoir donné ma chance et permis de participer à ce projet. Ton soutien, depuis mon stage de master jusqu'à la dernière année de thèse, a été précieux. Ta rigueur, ta détermination et ton aide m'ont non seulement enrichie sur le plan scientifique, mais aussi aidée à progresser en tant que chimiste. Je te suis profondément reconnaissante pour ta patience et tes efforts pour m'inculquer des compétences et des valeurs essentielles. Bien que j'aie encore beaucoup à apprendre, je garderai toujours tes précieux conseils en tête. Au-delà de ton rôle de chef, j'ai eu la chance de découvrir une belle personne, à la fois remarquable et profondément bienveillante. Merci pour tout.

Messieurs les Docteurs **Didier Gigmes** et **Nicolas Ferré**, qui ont été les deux directeurs de l'Institut de Chimie Radicalaire (ICR) pendant ma thèse, pour m'avoir accueilli au sein de cette unité de recherche.

Monsieur le Docteur **Sébastien Redon**, pour sa gentillesse, ses conseils toujours judicieux et son implication précieuse dans le projet, qui ont été d'une grande aide tout au long de cette thèse. Merci également pour sa disponibilité et son soutien constant durant ce parcours.

Messieurs les Docteurs **David Martin** et **Eder Tomas de Mendivil**, pour leur accueil chaleureux au sein de leur laboratoire grenoblois, leur gentillesse et leurs conseils précieux qui ont grandement enrichi le projet.

Monsieur le Docteur **Youssef Kabri**, le maître incontesté des colonnes, toujours prêt à m'offrir son aide au laboratoire et à s'impliquer avec dévouement dans mon projet. Merci pour ta patience et ton écoute, pour ces longues heures où tu as accueilli mes récits de vie, mes passions pour le football, l'OM, et mes rêves d'un avenir radieux pour l'équipe des Comores (rendez-vous à la Coupe du Monde 2026 !). Ta constante présence ainsi que tes conseils avisés, qu'ils soient professionnels ou personnels, m'ont été d'une grande aide. Je me réjouis de poursuivre cette collaboration avec toi dans ce nouveau projet qui s'annonce prometteur.

Monsieur le Docteur **Vincent Remusat**, pour sa gentillesse, sa présence énergisante, son rire pétillant, et ses "coups de gueule" qui ont insufflé rythme et vivacité au laboratoire. Je tiens à te remercier d'avoir pris le temps de répondre à mes questions, qu'elles soient pratiques ou techniques, notamment en RMN, ainsi que pour nos discussions toujours aussi agréables.

Monsieur le Docteur **Omar Khoumeri**, je tiens à exprimer toute ma gratitude pour son calme et sa tranquillité d'esprit, qui ont été d'un grand réconfort dans les moments difficiles. Ses astuces avisées, sa disponibilité infaillible, et son aide constante m'ont été d'une grande valeur. Je garde un souvenir particulier de nos discussions géopolitiques, toujours riches et captivantes, ainsi que de son accompagnement éclairé tout au long de cette aventure. Enfin, je le remercie chaleureusement pour son aide précieuse le jour de ma soutenance.

Monsieur le Docteur **Romain Paoli-Lombardo**, que j'ai eu la chance de rencontrer lors de mon stage de M1, avant de le redécouvrir pleinement durant ces années de thèse. Toujours prompt, avec une touche d'enthousiasme et de sarcasme, à rappeler la "supériorité" des pharmaciens, il marque le laboratoire par sa présence joyeuse et sa gentillesse. Merci pour tous ces bons moments partagés, les fous rires mémorables, et ces vendredis "roue libre" d'anthologie qui resteront gravés dans ma mémoire. Enfin, merci pour nos discussions riches et variées, parfois inattendues mais toujours passionnantes. (Signé la rose des Comores)

Monsieur le Professeur **Thierry Terme**, pour sa gentillesse, sa bonne humeur qui ensoleille nos midis quand il nous fait l'honneur de sa présence.

Messieurs les Docteurs **Cédric Spitz** et **Nicolas Primas**, pour leur gentillesse, leur sens de l'humour inégalé et leur sourire quotidien.

Mesdames les Docteurs **Fanny Mathias**, **Manon Roche**, **Karine Barral** et **Caroline Ducros**, pour leur gentillesse constante depuis mon arrivée au laboratoire, leur bonne humeur communicative et leurs sourires toujours présents.

Je remercie également le Professeur **Maxime Crozet**, le Professeur **Christophe Curti** et le Docteur **Armand Gellis**, pour leur professionnalisme et leur sympathie.

Madame **Françoise Arecchi**, sans qui le laboratoire ne serait pas le même. Merci pour ta gentillesse, ton aide précieuse en toutes circonstances, tes conseils avisés et tes paroles réconfortantes qui m'ont toujours apporté soutien et sérénité.

Madame **Patricia Pagani**, pour ta gentillesse infinie, ton rire contagieux et ton aide à chaque fois que j'en ai eu besoin.

Monsieur **Aurélien Cloet**, que j'ai toujours adoré écouter parler de ses nombreuses passions, que ce soit pour la cuisine ou le sport. Tu as su apporter une touche d'humour unique (qui se magnifie lorsque l'éthanol entre dans la danse), ainsi qu'une bonne humeur contagieuse. Merci aussi pour tes délicieux petits plats, préparés avec tant de générosité. Je te souhaite tout le meilleur pour la suite de ton aventure, où qu'elle te conduise.

Monsieur **Théo-Bob Muller**, pour avoir assuré le bon fonctionnement de l'appareil LC-MS et pour son expertise dans les analyses réalisées.

Merci au service d'analyses du Spectropole, le Docteur **Gregory Excoffier** pour les analyses élémentaires, les Docteurs **Valérie Monnier** et **Gaelle Hisler**, pour la spectrométrie de masse haute résolution.

Merci enfin à l'ensemble des doctorants et étudiants passés par le laboratoire,

Je tiens à remercier chaleureusement le Docteur **Guillaume Tintori**, mon superviseur lors de mon stage de M1. Bien que nos chemins ne se soient pas croisés durant ma thèse, c'est grâce à son soutien, à ses encouragements et à la passion qu'il a su transmettre pour sa thématique de recherche que j'ai, en partie, souhaité revenir vers ce laboratoire. Merci encore pour tout ce que tu as apporté à mon parcours.

Merci aux Docteurs **Arona Fall** et **Yuxi Zhao**, que j'ai d'abord rencontrés lors de mon stage de M1, avant de vous redécouvrir par la suite. Je vous suis reconnaissante pour votre gentillesse et pour l'aide précieuse que vous m'avez apportée au laboratoire. Je vous souhaite tout le meilleur, tant sur le plan professionnel que personnel.

Merci au Docteur **Marion Casanova**, avec qui j'ai eu le plaisir de partager une paillasse pendant plus d'un an et demi. Par son soutien, sa gentillesse, son humour et sa bienveillance, elle a véritablement égayé mon début de thèse et m'a aidée à relativiser certaines situations. Je te souhaite beaucoup de courage pour la suite de tes études, ainsi que pour ta future carrière et ta vie personnelle.

Merci au Docteur **Tataye Moussounda Moussounda**, avec qui j'ai eu le plaisir de partager le labo 4 pendant un an. Merci pour nos nombreux débats passionnés autour du football et nos échanges enrichissants sur la vie et la spiritualité. Ta gentillesse m'a également beaucoup touchée. Je te souhaite tout le meilleur, à toi et à ta petite famille, en espérant que nos chemins se recroiseront un jour.

Merci au Docteur **Ludivine Delfau**, pour son aide précieuse au laboratoire dans le cadre du projet ANR AldyRed. J'espère que tu gardes un bon souvenir de Marseille ! Un grand merci aussi pour ton accueil chaleureux à Grenoble et, bien sûr, pour m'avoir fait découvrir mon tout premier tacos grenoblois ! Je te souhaite le meilleur pour la suite.

Merci au Docteur **Oscar Leonardo Avendaño Leon**, la touche colombienne du laboratoire, qui a su illuminer l'atmosphère par sa bienveillance, sa gentillesse et sa bonne humeur inégalée. Ce fut un véritable plaisir de te côtoyer et d'apprendre à te connaître durant ces trois années. Nos bons moments et nos éclats de rire (« she pas compris », « cacambert » pour n'en citer que quelques-uns) resteront gravés dans ma mémoire. À très bientôt à Tolima !

Merci au Docteur **Hugo Roux**, pour ton sérieux, ta bienveillance et ta sympathie. Je te souhaite tout le meilleur pour la suite de tes projets.

Merci à **Ines Jacquet**, notre organisatrice des fameux JDR, pour avoir réussi à nous réunir autour de ta passion pour les jeux de société. Je te remercie également pour ta gentillesse, ton aide chaque fois que j'en ai eu besoin, les nombreux trajets en voiture où tu as enrichi ma discographie

et pour ta fameuse tisane citron-verveine, qui a calmé ma toux plus d'une fois ! Je te souhaite bon courage pour ta dernière année de thèse.

Merci à **Safeh Khemiri**, arrivée récemment au laboratoire, mais avec qui j'ai rapidement noué une belle amitié. Tu es une personne merveilleuse, et ta gentillesse, ta bienveillance et ton aide précieuse durant les dernières semaines de ma thèse m'ont profondément touchée. Tu n'as pas seulement pris soin de moi, mais aussi de mes proches, sans que rien ne t'y oblige, et pour cela, tu as une place éternelle dans mon cœur. Merci pour nos fous rires, nos débats sur les relations, nos nombreux allers-retours à Sephora et au Bodrum. Je te souhaite le meilleur pour la suite de ta thèse et pour ta vie personnelle. Et surtout, n'oublie pas : en 2025 on rafle tout !

Merci à **Saïd Ait Taleb**, pour sa bienveillance, sa sympathie et ses délicieuses pâtisseries qui ont enchanté mes papilles.

Merci à **Yu Su**, pour sa gentillesse. Je te souhaite plein de courage pour ta thèse et tout le meilleur pour la suite de ton parcours.

Merci à **Lia Perez Rostgaard**, la première étudiante que j'ai eu le privilège de superviser, et qui est rapidement devenue bien plus qu'une simple stagiaire. Merci pour ton travail sur ce sujet complexe, ta bonne humeur constante, tes cours d'espagnol, nos séances de sport bien rythmées (avec ton bras cassé !), ainsi que nos discussions à Lidl, les rires partagés et ce fameux repas cubain. Je te souhaite une réussite exceptionnelle pour la suite de ton parcours, et je souhaite également à toi et à Yadiel tout le meilleur pour l'avenir.

Merci à **Maximilien Fil**, **Minh Hang Do** et **Amandine Avenel**, les stagiaires du labo 4, qui ont apporté une véritable dose de joie et de bonne humeur dans un environnement qui était jusque-là un peu solitaire pour moi. Grâce à vous, ce labo est devenu beaucoup plus vivant et agréable. Merci pour votre gentillesse et votre énergie. Je vous souhaite à tous les trois tout le meilleur pour la suite de vos parcours.

Enfin merci également à **Romain Mustière**, **Vincent Montero** et **Alexandre Benech** d'avoir été présents pendant cette aventure.

Affidavit

Je soussignée, Nadhrata ASSANI, déclare par la présente que le travail présenté dans ce manuscrit est mon propre travail, réalisé sous la direction scientifique du Prof Patrice VANELLE et du Dr Julie BROGGI, dans le respect des principes d'honnêteté, d'intégrité et de responsabilité inhérents à la mission de recherche. Les travaux de recherche et la rédaction de ce manuscrit ont été réalisés dans le respect à la fois de la charte nationale de déontologie des métiers de la recherche et de la charte d'Aix-Marseille Université relative à la lutte contre le plagiat.

Ce travail n'a pas été précédemment soumis en France ou à l'étranger dans une version identique ou similaire à un organisme examinateur.

Fait à Marseille, le 24 octobre 2024

Signature :

Nadhrata ASSANI



Cette œuvre est mise à disposition selon les termes de la Licence Creative Commons Attribution - Pas d'Utilisation Commerciale - Pas de Modification 4.0 International.

Liste de publications et participation aux conférences

1) Liste des publications réalisées dans le cadre du projet de thèse :

1. On the redox properties of the dimers of thiazol-2-ylidenes that are relevant for radical catalysis – L. Delfau, **N. Assani**, S. Nichilo, J. Pecaut, C. Philouze, J. Broggi, D. Martin, E. Tomás-Mendivil, *ACS Org. Inorg. Au*, **2023**, *3*, 136-142.
2. A simple *N*-heterocyclic carbene for the catalytic up-conversion of aldehydes into stoichiometric super electron donors – **N. Assani**, L. Delfau, P. Smits, S. Redon, Y. Kabri, E. Tomás-Mendivil, P. Vanelle, D. Martin, J. Broggi, *Chem. Sci.*, **2024**, *15*, 14699-14704.

2) Participation aux conférences au cours de la période de thèse :

Communications par affiches :

1. Journées Franco-Italiennes de la Chimie (JFIC 2022) – Toulon, France – 26-27 Avril 2022 – "Generation of powerful organic electron donors by thermal or water-assisted decarboxylation of benzimidazolium carboxylates".
   G. Tintori, A. Fall, **N. Assani**, Y. Zhao, D. Bergé-Lefranc, S. Redon, P. Vanelle, J. Broggi.

2. Journée de la Chimie SCF Sud-PACA – Marseille, France – 31 Mars 2023 – "Route to simultaneous oxidative and reductive transformations by parallel catalysis with *N*-heterocyclic carbenes".
   N. Assani, L. Delfau, E. Tomás-Mendivil, S. Redon, P. Vanelle, D. Martin , J. Broggi.

3. EuropaCat2023 – Prague, Tchéquie – 27 Août-09 Septembre 2023 – "Simultaneous oxidative and reductive transformations from with *N*-heterocyclic carbenes organocatalysis".
   N. Assani, L. Delfau, E. Tomás-Mendivil, S. Redon, P. Vanelle, D. Martin , J. Broggi.

La participation à ce congrès a été rendue possible grâce à l'obtention d'une bourse octroyée par la Division de Catalyse de la Société Chimique de France (SCF).

4. Journée de l'école doctorale ED250 – Marseille, France – 24 Juin 2024 – "Harnessing *N*-heterocyclic carbenes for simultaneous oxidative and reductive reactions".
   N. Assani, L. Delfau, P. Smits, S. Redon, Y. Kabri, E. Tomás-Mendivil, P. Vanelle, D. Martin, J. Broggi.

5. 1st Bern Symposium on Radical Chemistry (Bern-SRC 2024) – Berne, Suisse – 26-28 Juin 2024 – "A simple *N*-heterocyclic carbene for the catalytic conversion of aldehydes into Super Electron Donors".
   N. Assani, L. Delfau, P. Smits, S. Redon, Y. Kabri, E. Tomás-Mendivil, P. Vanelle, D. Martin, J. Broggi.

6. 15th European Conference on Organic Free Radicals (ECoFR XV) – Manchester, Royaume-Uni – 2-4 Septembre 2024 – "A simple *N*-heterocyclic carbene for the catalytic conversion of aldehydes into Super Electron Donors".
   N. Assani, L. Delfau, P. Smits, S. Redon, Y. Kabri, E. Tomás-Mendivil, P. Vanelle, D. Martin, **J. Broggi**.

Communications orales :

1. Congrès Semaines d'Etudes en Chimie Organique 60 (SECO60) – Arêches-Beaufort, France – 21-26 Mai 2023 – "Concomitant oxidative and reductive transformations from *N*-heterocyclic carbene organocatalysis".
   N. Assani, L. Delfau, E. Tomás-Mendivil, S. Redon, P. Vanelle, D. Martin , J. Broggi.

2. Journée scientifique de l'ICR – Marseille, France – 21 Juillet 2023 – "Concomitant oxidative and reductive transformations from *N*-heterocyclic carbene organocatalysis".
   N. Assani, L. Delfau, E. Tomás-Mendivil, S. Redon, P. Vanelle, D. Martin , J. Broggi.

Résumé

Cette thèse vise à développer de nouveaux intermédiaires de Breslow plus puissants pour élargir leurs capacités de réduction en catalyse organique. Les intermédiaires de Breslow sont des intermédiaires aminoénols nucléophiles cruciaux en organocatalyse, formés par addition d'un carbène *N*-hétérocyclique sur divers composés carbonylés. Traditionnellement utilisés pour promouvoir des transformations oxydatives catalytiques, ils ont récemment montré leur potentiel comme réducteurs dans des réactions par transfert mono-électronique, ouvrant la voie à des réactivités radicalaires. Cependant, leurs limites actuelles restreignent l'activation de substrats à bas potentiels de réduction. En modifiant la structure énamine des intermédiaires Breslow, notamment en s'inspirant des « Super Donneurs d'Électrons » (SDE), nous avons cherché à renforcer leur potentiel réducteur.

Dans la première partie, nous avons ainsi exploré la génération de réducteurs plus puissants par addition de carbènes de type imidazolylidène sur divers aldéhydes. Cette approche a également permis de développer une nouvelle stratégie où l'énolate de Breslow joue un double rôle : il agit à la fois comme source d'électrons pour des transformations réductrices complexes et comme intermédiaire clé pour la valorisation des aldéhydes en esters *via* des réactions oxydatives.

Dans la seconde partie, nous avons cette fois modulé la partie électrophilique de ces intermédiaires de Breslow en évaluant de nouvelles sources d'électrons. Un second système redox a ainsi été mis au point permettant la formation de réducteur de type Aza-Breslow par addition du carbène sur des aldimines. Différents amides ont ainsi obtenu par voie oxydative en parallèle des produits réduits. Enfin, l'activation d'alcools benzyliques par les carbène *N*-hétérocyclique a donné l'accès à la réduction efficace de divers groupements fonctionnels (sulfones, halogénures d'aryle), ouvrant de nouvelles perspectives pour l'organocatalyse réductive.

Mots clés : Intermédiaire de Breslow, réactions redox, donneurs d'électrons organiques, chimie radicalaire

Abstract

This thesis aims to develop new and more powerful Breslow intermediates to broaden their reduction capabilities in organic catalysis. Breslow intermediates are crucial nucleophilic aminoenol intermediates in organocatalysis, formed by the addition of an *N*-heterocyclic carbene to various carbonyl compounds. Traditionally used to promote catalytic oxidative transformations, they have recently shown their potential as reductants in single-electron transfer reactions, opening the way to radical reactivities. However, their current limitations restrict the activation of substrates with low reduction potential. By modifying the enamine structure of Breslow intermediates, notably by drawing inspiration from “Super Electron Donors” (SEDs), we sought to enhance their reducing potential.

In the first part, we explored the generation of more powerful reductants by the addition of imidazolylidene-type carbenes to various aldehydes. This approach also allowed us to develop a new strategy where the Breslow enolate plays a dual role: it acts both as an electron source for complex reductive transformations and as a key intermediate for the valorization of aldehydes into esters *via* oxidative reactions.

In the second part, we modulated the electrophilic part of these Breslow intermediates by evaluating new electron sources. A second redox system was thus developed allowing the formation of Aza-Breslow reductant by addition of the carbene to aldimines. Different amides were thus obtained by oxidative route in parallel to the reduced products. Finally, the activation of benzylic alcohols by *N*-heterocyclic carbenes gave access to the efficient reduction of various functional groups (sulfones, aryl halides), opening new perspectives for reductive organocatalysis.

Keywords : Breslow intermediate, Redox reactions, organic electron donors, radical chemistry

Abréviations et notations

A	AAAC	*Acyclic (Alkyl)(Amino) Carbene,* Amino(alkyl)carbène acyclique
	AcOEt	Acétate d'éthyle
	AcOH	Acide acétique
	ACN	Acétonitrile
	Ad	1-Adamantyle
	ADAC	*Acyclic Di(Amino) Carbene,* Di(amino)carbène acyclique
B	BDE	*Bond Dissociation Energy*, énergie de dissociation de liaison
C	CAAC	*Cyclic Alkyl Amino Carbene*, Carbène amino alkyle cyclique
	Cat	Catalyseur
	CoA	Coenzyme-A
	Conv.	Conversion
	CTC	Complexe de Transfert de Charge
	CV	*Cyclic Voltammetry*, Voltampérométrie cyclique
D	DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
	DEO	Donneur d'Electrons Organique
	DET	*Double Electron Transfer*, Double transfert électronique
	DFT	*Density Functional Theory*, Théorie de la Fonctionnelle de la Densité
	Dipp	2,6-diisopropylphenyl
	DMAP	4-Diméthylaminopyridine
	DMSO	Diméthylsulfoxyde
	DMF	*N,N*-Diméthylformamide
	DQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
E	E	Potentiel
	$E_{1/2}$	Potentiel de demi-vague
	ECS	Electrode au Calomel Saturé
	équiv.	Nombre d'équivalent
F	Fc/ Fc^+	Couple Redox Ferrocène/Ferrocenium
H	HAA	*Hydrogen Atom Abstraction*, Abstraction d'atome d'hydrogène
	HAT	*Hydrogen Atom Transfer*, Transfert d'atome d'hydrogène
I	*i*-Pr	Isopropyle
J	J	Constante de couplage
K	KHDMS	Potassium bis(triméthylsilyl)amide
L	LED	*Light-Emitting Diiode*, Diiode électroluminescente
	LUMO	*Lowest Unoccupied Molecular Orbital*, Orbitale moléculaire inoccupée la plus basse
M	MeOH	Méthanol
	Mes	Mésityle : 2,4,6-triméthylphényle
	MIC	Carbène Mésoionique
	MTBE	Méthyle *tert*-butyle éther
N	NHC	*N-Heterocyclic carbene*, Carbène *N*-hétérocyclique
O	Ox	Oxydant

P	Py	Pyridine
R	Redox	Oxydo-réduction
	RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
	RPE	Résonance Paramagnétique Electronique
	RX	Rayons X
S	SET	*Single Electron Transfer*, Transfert mono-électronique
	SDE	Super Donneur d'Electrons
T	t.a.	Température ambiante
	^{t}BuOK	Tert-butylate de potassium
	TEMPO	(2,2,6,6-Tétraméthylpipéridin-1-yl)oxy
	THF	Tétrahydrofurane
Symbole	λ	Longueur d'onde

Table des matières

Remerciements 2
Affidavit 8
Liste de publications et participation aux conférences 10
Résumé 13
Abstract 14
Abréviations et notations 15
Présentation du projet ANR AldyRed 24
Chapitre 1 – Introduction générale et état de l'art 28
I. Généralités sur les carbènes et les carbènes *N*-hétérocycliques 28
A. Définition et généralités du carbène 28
1. Les carbènes triplets 29
2. Les carbènes singulets 30
2.1. Généralités sur les carbènes singulets 30
2.2. Stabilisation des carbènes singulets 31
2.2.1. Stabilisation électronique 31
2.2.2. Stabilisation stérique 33
B. Définition et généralités sur les carbènes *N*-hétérocycliques 33
1. Définition des NHC 33
2. Propriétés des carbènes *N*-hétérocycliques 35
2.1. Propriétés stériques des NHC 35
2.1.1. Nature des substituants 35
2.1.2. Rôle du squelette 36
2.1.3. Géométrie et contraintes stériques 36
2.2. Propriétés électroniques des NHC 37
2.2.1. Stabilisation électronique 37
2.2.2. Basicité et pK_A des NHC 37
II. Organocatalyse polaire *via* l'intermédiaire énol de Breslow 39
A. Formation de Breslow par addition sur aldéhyde 40
1. L'intermédiaire de Breslow : sa découverte et la définition de l' « umpolung » 40
2. La condensation benzoïne 44
3. La réaction de Stetter 47
B. Formation de Breslow par addition sur aldéhydes α,β-insaturés 50
III. Organocatalyse polaire et oxydative *via* l'acylium de Breslow 53

A. Formation par addition sur un ester 54
1. Transestérification 54
2. Polymérisation 55
B. Formation par élimination d'un groupement partant (Voie 2) 56
1. A partir d' α -haloaléhydes 57
2. A partir d'époxyaldéhydes 57
C. Formation par oxydation *in situ* de l'intermédiaire de Breslow (Voie 3) 58
1. Oxydation par l'oxygène 58
2. Oxydation par un oxydant métallique 60
3. Oxydation par des oxydants organiques 62
3.1. Oxydation par la phénazine 62
3.2. Oxydation avec le TEMPO• 65
IV. Organocatalyse réductive *via* l'énolate de Breslow 67
A. Catalyse réductive radicalaire dans les enzymes 67
B. Evaluation et études mécanistiques de la voie réductive 68
1. Reconsidération du mécanisme de la condensation benzoïne 68
2. Identification des espèces impliquées dans la réduction *via* l'intermédiaire de Breslow 69
C. Organocatalyse réductive radicalaire *via* deux SET consécutifs 71
1. Organocatalyse réductive à partir d'aldéhyde saturé 72
1.1. Réduction de nitroalcènes 72
1.2. Réduction de nitrobenzyles halogénés 73
2. Organocatalyse réductive à partir d'énals 74
2.1. Réduction de dérivés nitroarènes 74
2.1.1. Mécanisme général avec additif nucléophile 74
2.1.2. Réduction de nitrobenzène sulfonique 75
2.1.3. Réduction de dérivés du nitrobenzène sans additif nucléophile 76
2.2. Réduction de dérivés polyhalogénés 77
D. Organocatalyse réductrice radicalaire *via* un seul SET 78
1. Etude électrochimique de l'oxydation de l'intermédiaire de Breslow 78
2. Système de réduction à deux composantes 79
2.1. Mécanisme général 79
2.2. Réduction de sels de pyridinium de Katritzky 80
2.3. Réduction composés α-bromoesters et α-bromoamide 82

2.4. Réduction d'esters redox-actifs 82
2.5. Réduction de dérivés diazo et peroxyesters 84
2.6. Réduction de dérivés d'oximes éthers cycliques 85
2.7. Réduction de iodures d'alkyle 86
3. Réévaluation des potentiels d'oxydation des énolates de Breslow 87
4. Réduction à trois composants en présence d'alcène 89
4.1. Mécanisme général 89
4.2. Relais radicalaire avec radicaux alkyles 89
4.3. Relais radicalaire avec des radicaux aryles 91
Contexte et objectifs de la thèse 95
Chapitre 2 – Conversion catalytique des aldéhydes en super donneurs d'électrons stœchiométriques à l'aide d'un imidazolylidène 100
I. Étude du comportement de l'imidazolylidène dans la réaction d'aryl-acylation des alcènes 101
A. Etude préliminaire : exploration de la réactivité des imidazoliums 101
1. Application des conditions rapportées pour la réaction d'aryl-acylation d'alcènes catalysée par un thiazolylidène 102
2. Application des conditions rapportées pour la réaction d'aryl-acylation d'alcènes par un triazolylidène MIC 103
3. Explications de la formation des différents sous-produits 104
B. Optimisations des conditions réactionnelles 105
1. Optimisation du solvant et de la quantité d'aldéhyde 105
2. Optimisation de la base 107
C. Exploration de la réactivité 109
D. Conclusion 111
II. Développement d'un système redox pour la réduction simultanée d'halogénoaryles et l'estérification d'aldéhydes 111
A. Principe et objectifs 111
B. Etude préliminaire 113
C. Optimisation des conditions réactionnelles 114
1. Evaluation de divers azoliums pour la réaction d'arylation d'alcènes 114
2. Optimisation de la durée, température de réaction et concentration de solvant 117
3. Optimisation de la quantité d'aldéhyde, d'iodobenzène et de catalyseur 118
4. Optimisation du solvant de réaction 119
5. Optimisation de la base 120

D. Exemplification du système catalytique 121
1. Exploration de la voie réductrice : évaluation de différents halogénures d'aryle 121
2. Exploration de la voie réductrice : évaluation de différents alcènes encombrés 123
3. Exploration de la voie oxydative : évaluation de différents aldéhydes 124
4. Exploration de la voie oxydative : évaluation de différents alcools 125
5. Réduction de différents iodures d'aryle et estérification concomitante de l'aldéhyde 126
E. Etudes mécanistiques 128
1. Deutériation et piégeage radicalaire 128
2. Mécanisme proposé 129
3. Etude électrochimique des potentiels de réduction des énolates issus d'imidazolylidènes 130
F. Conclusion 133
Chapitre 3 – Développement de nouvelles méthodologies de réduction à partir d'autres électrophiles 136
I. Développement d'une stratégie redox innovante pour la réduction de substrats challenging et l'oxydation des imines *via* l'Intermédiaire Aza-Breslow 136
A. Organocatalyse oxydative *via* l'intermédiaire Aza-Breslow 136
1. Aza-Breslow : définition, généralités, propriétés 136
2. Propriétés catalytiques oxydatives 138
2.1. Réactivité via la voie oxydative 139
2.2. Réactivité via la voie oxygénatrice 139
B. Organocatalyse réductive *via* l'intermédiaire Aza-Breslow 141
1. Principe et objectifs 141
2. Etude préliminaire 143
3. Optimisation des conditions réactionnelles 145
3.1. Evaluation de divers sels d'iminium pour la réduction 145
3.2. Optimisation du temps et de la température de réaction 146
3.3. Optimisation du solvant 147
3.4. Optimisation de la base 148
3.5. Défis dans la reproductibilité 152
4. Etude de la réactivité du système catalytique 154
4.1. Synthèse des imines 154
4.2. Evaluation de différentes imines 155
4.3. Evaluation de différents iodures d'aryle 158

4.4. Evaluation de différents alcools 159
4.5. Etudes mécanistiques 161
4.5.1. Evaluation d'additions intra- et intermoléculaires 161
4.5.2. Expériences de marquage isotopique 163
C. Conclusion 165
II. Etudes préliminaires sur le développement d'un système catalytique par activation d'alcool avec les NHC 166
A. Optimisation de la réactivité réductrice 166
1. Evaluation de la quantité d'alcool benzylique 166
2. Evaluation de la quantité de base et de pré-catalyseur 167
3. Evaluation du catalyseur 168
4. Optimisation du solvant de réaction 169
5. Optimisation de la base 171
B. Exemplification de la réactivité réductrice 171
1. Réduction de différents iodures d'aryle 171
2. Réduction de bromures d'aryle et sulfones sous photo-activation 173
C. Mécanisme proposé 173
D. Conclusion 175
Conclusion générale 179
Perspectives 180
Partie expérimentale 184
I. Partie expérimentale du chapitre 2 184
General considerations 184
A. *NHC*-catalyzed aryl-acylation of styrene 186
B. Synthesis and characterization of starting materials 187
C. *NHC*-catalyzed arylation of alkenes: scope of iodoaryles 190
D. *NHC*-catalyzed arylation of alkenes: scope of alkenes. 195
E. *NHC*-catalyzed arylation of alkenes oxidative process: scope of aldehydes 197
F. *NHC*-catalyzed reduction of iodoaryles with aldehydes 201
G. Synthesis of acylium salts B^+ 204
H. Electrochemical characterization of acylium salts B^+ 207
II. Partie expérimentale du chapitre 3 208
A. Synthesis and characterization of imines 208
B. *NHC*-catalyzed reduction of iodophenanthrene and concomitant oxidation of imines 210

C. *NHC*-catalyzed reduction of iodoaryles with imines 213

Annexe 217

Présentation du projet ANR AldyRed

Cette thèse s'inscrit dans le cadre du projet ANR AldyRed, visant à étudier les capacités réductrices des intermédiaires de Breslow ainsi que leurs applications potentielles. Le projet rassemble deux équipes de recherche aux expertises complémentaires (Figure 1).

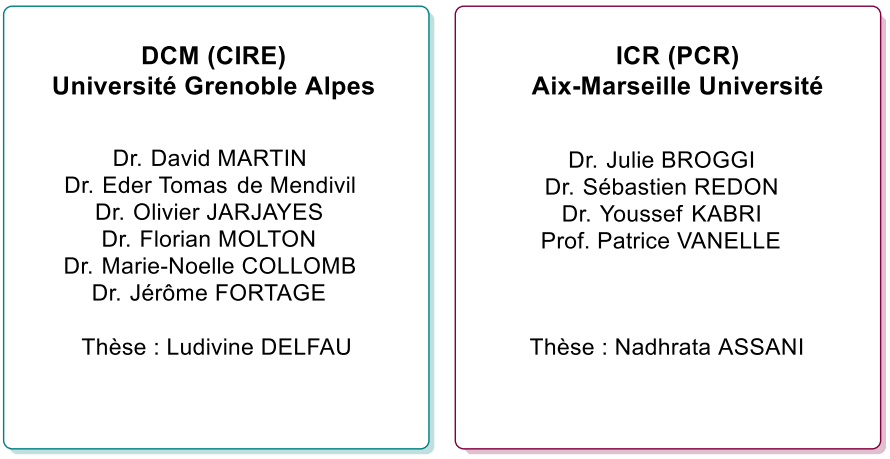


Figure 1. Collaborateurs du projet ANR AldyRed.

Dans le cadre de cette thèse, des études ont été menées sur les méthodologies de catalyse promues par les carbènes *N*-hétérocycliques (NHC), sous la supervision du Prof. Patrice VANELLE et du Dr. Julie BROGGI au sein de l'ICR (groupe PCR). Ces travaux se sont concentrés sur deux approches principales : la première impliquant les aldéhydes comme sources de donneurs d'électrons organiques (DEO), et la seconde portant sur l'utilisation d'autres électrophiles comme sources de DEO.

En parallèle, l'étude approfondie des propriétés redox des intermédiaires de Breslow, menée par Ludivine DELFAU, en thèse sous la supervision du Dr. David MARTIN et du Dr. Eder TOMAS-MENDIVIL au DCM, a permis de rationaliser les résultats expérimentaux en termes d'études mécanistiques.

L'ambition du projet AldyRed est d'utiliser les aldéhydes comme donneurs d'électrons organiques (DEO) pour des transformations réductrices en chimie organique, offrant ainsi une alternative aux réactifs métalliques (Schéma 1). Les DEO neutres, tels que les énamines, ont démontré un fort pouvoir réducteur ($E < -1$ V *vs* ECS) et une grande flexibilité. Cependant, les DEO actuellement disponibles sont généralement utilisés de manière stœchiométrique, générant des déchets indésirables. Les aldéhydes, qui sont à la fois abondants et issus de ressources durables, pourraient combler cette lacune en étant activés pour devenir des donneurs d'électrons efficaces *via* la formation d'intermédiaires de Breslow **B•H**, générés à partir de NHC. Ces intermédiaires, grâce à leur inversion de polarité ("umpolung"), permettent de convertir les aldéhydes en nucléophiles efficaces (Schéma 1) et constituent ainsi des éléments clés dans de nombreuses transformations oxydatives catalysées par les NHC.

Ces dernières années, de nouvelles méthodologies ont permis d'exploiter l'intermédiaire de Breslow en tant que donneur d'électrons pour la réduction de divers oxydants doux ayant des

potentiels > -1.3 V. Le projet AldyRed s'articule par conséquent autour de trois axes majeurs : (1) approfondir la compréhension des processus redox des aldéhydes en présence de NHC, (2) concevoir de nouveaux DEO et (3) développer des transformations réductrices catalysées par les NHC.

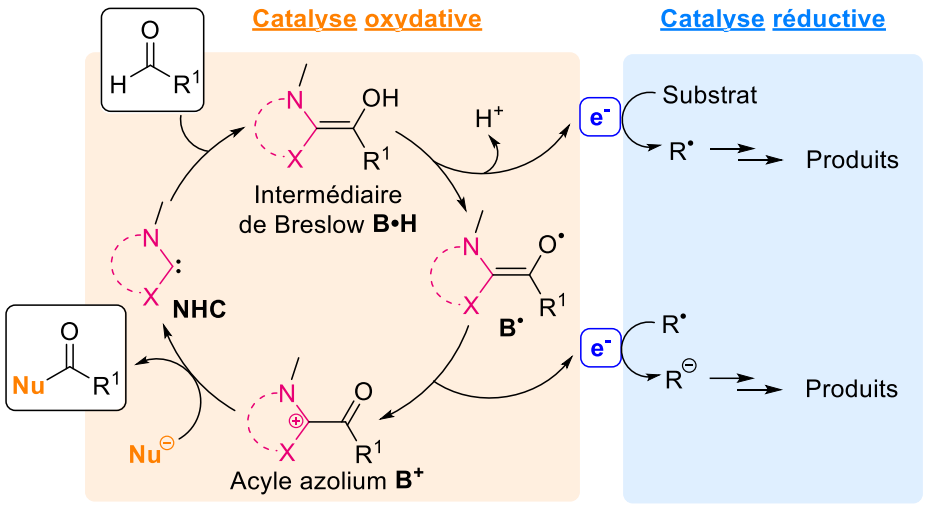


Schéma 1. Organocatalyse oxydative et réductive via l'intermédiaire de Breslow.

Les résultats préliminaires suggéraient que les intermédiaires de Breslow pouvaient rivaliser avec les "Super Donneurs d'Electrons" (SDE) en termes de capacité réductrice. Ce projet visait à approfondir cette chimie en s'appuyant sur les progrès récents rapportés dans la littérature, pour repousser les frontières de la catalyse NHC radicalaire.

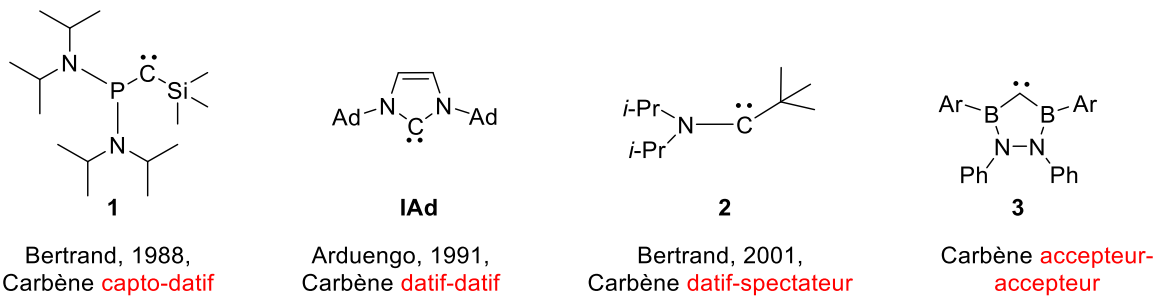
Chapitre 1 – Introduction générale et état de l’art

Chapitre 1 – Introduction générale et état de l'art

I. Généralités sur les carbènes et les carbènes *N*-hétérocycliques

A. Définition et généralités du carbène

Un carbène est un atome de carbone neutre et divalent, doté de six électrons sur sa couche de valence. Il établit deux liaisons covalentes et présente une lacune électronique, lui conférant à la fois des propriétés électrophiles (attraction d'électrons) et nucléophiles (don de doublets électroniques). Historiquement, les carbènes étaient perçus comme des intermédiaires particulièrement réactifs et instables. En effet, ces espèces sont généralement très réactives, et ont une durée de vie très courte, souvent inférieure à une nanoseconde.[1] Toutefois, certaines peuvent être stabilisées à basse température (< 77 K), permettant leur caractérisation par spectroscopie.[1]
Malgré cette instabilité, des carbènes stables ont été isolés à la fin des années 1980.[2,3] En 1988, G. Bertrand[4] synthétisa le phosphinosilyl-carbène **1**, suivi de l'isolement du premier carbène *N*-hétérocyclique (NHC), le 1,3-diadamantylimidazol-2-ylidène (**IAd**), par Arduengo[5] (Figure 2).



1 — Bertrand, 1988, Carbène capto-datif

IAd — Arduengo, 1991, Carbène datif-datif

2 — Bertrand, 2001, Carbène datif-spectateur

3 — Carbène accepteur-accepteur

Figure 2. Exemples de carbènes singulets stables.

Les carbènes se classent en deux catégories : les carbènes triplets et les carbènes singulets, selon l'état de spin de leurs deux électrons non impliqués dans des liaisons covalentes (Figure 3). Ces électrons peuvent se répartir entre deux orbitales libres distinctes, appelées n_σ et p_π. En 1968, Gleiter et Hoffmann[6] ont établi que lorsque cet écart énergétique (ΔE) est inférieur à 2 eV, les électrons occupent deux orbitales différentes, conduisant à un carbène triplet, caractérisé par des spins parallèles dans deux orbitales distinctes. En revanche, si ΔE dépasse l'énergie d'appariement, les deux électrons se retrouvent dans la même orbitale, créant ainsi un carbène singulet, où les électrons sont appariés avec des spins opposés dans une seule orbitale. L'écart énergétique ΔE est principalement influencé par la nature des groupements portés par le centre carbénique[7].

[1] M. B. Smith, J. March, MARCH's advanced organic chemistry 6th Ed. In Wiley-Interscience, Ed. **2007**, p 234.
[2] H. Tomioka, *Acc. Chem. Res.,* **1997**, 30, 315-321.
[3] D. Bourissou, O. Guerret, F. P. Gabbai, G. Bertrand, *Chem. Rev.,* **2000,** 100, 39-91.
[4] A. Igau, H. Grutzmacher, A. Baceiredo, G. Bertrand, *J. Am. Chem. Soc.,* **1988**, 110, 6463-6466.
[5] A. J. Arduengo III, R. L. Harlow, M. Kline, *J. Am. Chem. Soc.,* **1991**, 113, 361-363.
[6] R. Gleiter, R. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc*., **1968**, *90*, 5457.
[7] D. Bourissou, O. Guerret, F. P. Gabbai, G.Bertrand, *Chem. Rev*., **2000**, *100*, 39.

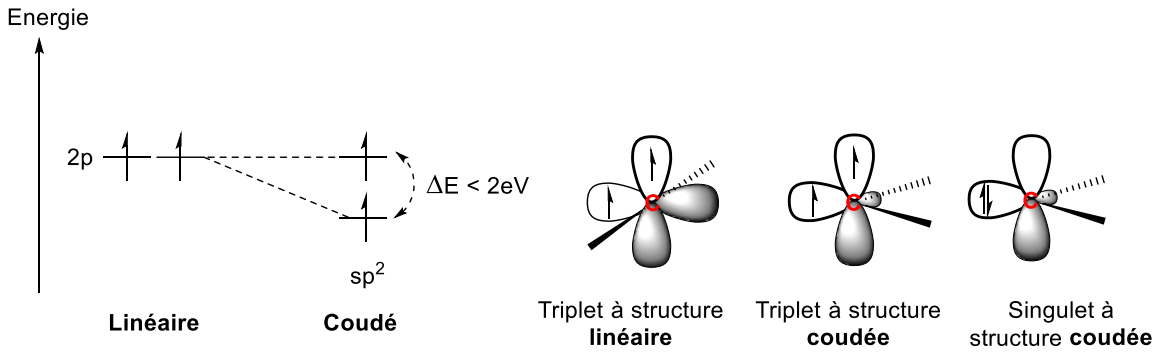


Figure 3. Multiplicités de spin et géométries des carbènes.

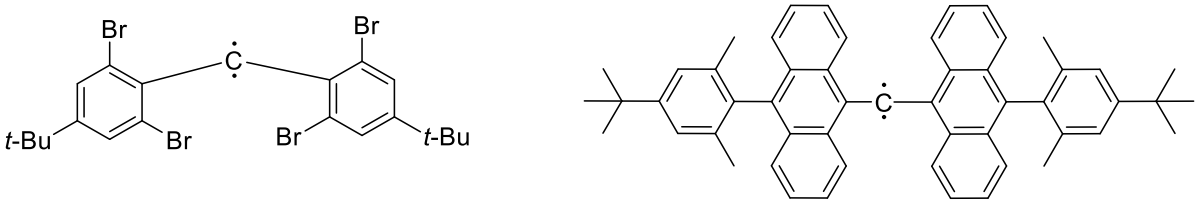
1. Les carbènes triplets

Les carbènes triplets, également appelés carbènes de Schrock, comme mentionné précédemment, se caractérisent par des spins parallèles de leurs électrons, chacun occupant respectivement les orbitales n_σ et p_π (Figure 3). Cette configuration donne un spin total de 1 (paramagnétique), conférant aux carbènes triplets un comportement di-radicalaire. En raison de cette structure, ils sont généralement nucléophiles et très réactifs et leur instabilité rend leur isolement difficile.

On distingue deux types de carbènes triplet : ceux avec une structure moléculaire coudée (hybridation sp^2) et ceux avec une structure linéaire (hybridation sp). Bien qu'aucun carbène triplet n'ait encore été isolé de manière permanente, plusieurs modèles ont été synthétisés et caractérisés. Par exemple, Tomioka et ses collaborateurs ont réussi à caractériser le premier carbène triplet stabilisé pendant plusieurs secondes dans des conditions normales. Ce carbène, le diphénylcarbène **4**, possède une structure coudée (Figure 4).[8] Ils ont également stabilisé le carbène triplet **5** en créant un réseau aromatique étendu, générant un encombrement stérique autour du centre carbénique.[9] Cette méthode a permis de stabiliser ce carbène à structure linéaire en solution à température ambiante pendant une semaine.

[8] a) H. Tomioka, M. Hattori, K. Hirai, S. Murata, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 8723.; b) H. Tomioka, T. Watanabe, K. Hirai, K. Furukawa, T. Takui, K. Itoh, , *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 6376.

[9] a) E. Iwamoto, K. Hirai, H. Tomioka, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 14664-14665.; b) H. Tomioka, E. Iwamoto, H. Itakura, K. Hirai, *Nature*, **2001**, *412*, 626.



4

Temps de demi-vie = 16s à 25 °C
Structure **coudée**

5

Temps de demi-vie = 1 semaine à 25 °C
Structure **linéaire**

Figure 4. Exemples de carbènes triplets.

Pour ce projet, nous nous intéresserons plus en détail à l'état singulet, plus stable.

2. Les carbènes singulets

2.1. Généralités sur les carbènes singulets

En ce qui concerne les carbènes singulets, ils se distinguent par des spins antiparallèles, qui occupent la même orbitale n_σ, laissant l'orbitale p_π vacante. Leur nature diamagnétique, avec un spin total nul, résulte de cette orbitale p_π inoccupée, ce qui conduit l'atome de carbone à adopter une hybridation sp^2, avec un angle de liaison aigu (Figure 5). La présence d'une orbitale pleine et d'une orbitale vacante confèrent à ces carbènes un caractère ambiphile, leur permettant d'agir à la fois comme électrophiles et nucléophiles.

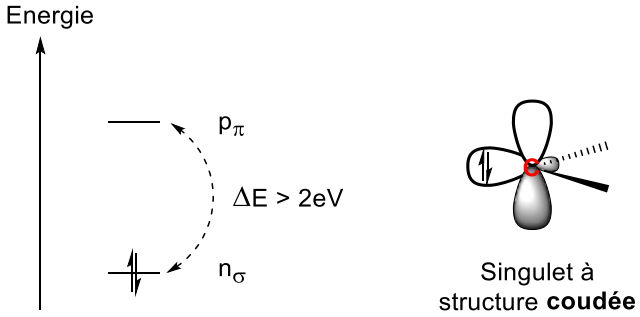


Figure 5. Multiplicité de spin et géométrie des carbènes singulets.

Contrairement aux carbènes triplets, plusieurs carbènes singulets stables ont été identifiés et isolés à ce jour. Ces carbènes, également appelés carbènes de Fischer, se distinguent par leur stabilité souvent attribuée à la présence d'au moins un substituant mésomère donneur (M^+) contenant un hétéroatome tel que l'azote ou le phosphore, stabilisant la lacune électronique du carbène.

En 1988, G. Bertrand a rapporté la synthèse du premier carbène singulet isolable, le λ^3-phosphinocarbène-λ^5-phosphaacétylène **1**, stabilisé par des interactions favorables entre des substituants adjacents de phosphore et de silicium (Figure 2).[4,10]

[10] G. R. Gillette, A. Baceiredo, G. Bertrand, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1990**, *29*, 1429-1431.

Il existe plusieurs modes de stabilisation pour les carbènes singulets, selon la nature électronique du second substituant.

2.2. *Stabilisation des carbènes singulets*

La stabilisation des carbènes peut se faire de deux manières : par stabilisation électronique ou par stabilisation stérique.

2.2.1. Stabilisation électronique

La stabilisation électronique des carbènes singulets dépend des substituants environnants, avec des effets inductifs et mésomères qui influencent la multiplicité de l'état fondamental et déterminent l'écart n_σ-p_π.[11,12]

- Effet inductif : Les substituants attracteurs d'électrons (comme les halogènes ou l'azote) favorisent l'état singulet en stabilisant l'orbitale non liante n_σ, augmentant ainsi l'écart n_σ-p_π. À l'inverse, les substituants donneurs d'électrons réduisent cet écart.
- Effets mésomères : Les substituants peuvent être classés en deux catégories[11] :
    - Donneurs d'électrons π (D) : Interagissent avec l'orbitale p_π vacante du carbène, augmentant ainsi son énergie.
    - Attracteurs d'électrons π (A) : Interagissent avec l'orbitale n_σ pleine du carbène, stabilisant ainsi l'état fondamental.

En fonction de leurs substituants, les carbènes singulets peuvent être classés en quatre catégories (Figure 6) :

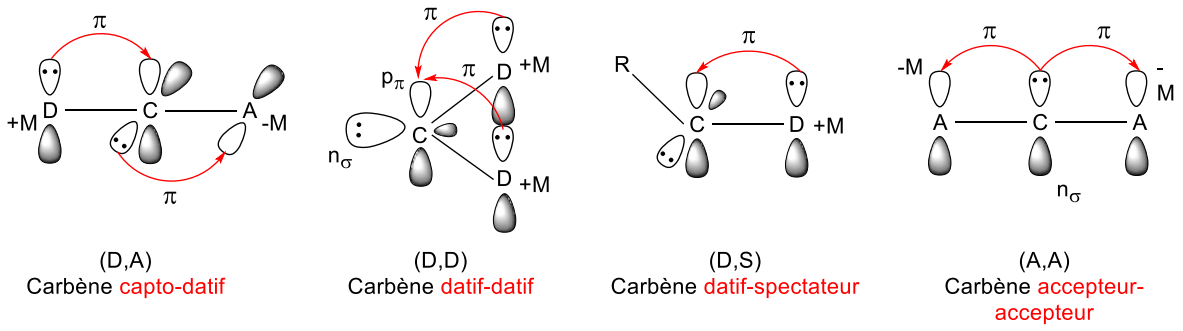


Figure 6. Modes de stabilisation des carbènes singulets.

1. Carbène *capto-datif* (D,A) : Stabilisé par un groupement donneur d'électrons et un groupement accepteur d'électrons. Par exemple, dans les phosphino(silyl)carbènes **1** (Figure 1), la stabilisation résulte de l'interaction entre le doublet non liant d'un hétéroatome donneur et l'orbitale vacante p_π du carbène, tandis que le substituant

[11] D. Bourissou, O. Guerret, F. P. Gabbai, G. Bertrand, *Chem. Rev.*, **2000**, *100*, 39-91.
[12] J. Vignolle, X. Cattoën, D. Bourissou, *Chem. Rev.*, **2009**, *109*, 3333-3384.

accepteur stabilise l'orbitale n_σ, contribuant ainsi à une augmentation de l'écart σ-p_π qui stabilise le centre carbène, et favorise l'état singulet.

2. Carbène *datif-datif* (D,D) : Stabilisé par l'interaction de deux substituants donneurs d'électrons (+M). Par exemple, le carbène *N*-hétérocyclique (NHC) **IAd** (Figure *2*) isolé par Arduengo[28] présente une structure coudée et est stabilisé par l'interaction entre les doublets non liants de ses deux substituants donneurs d'électrons et l'orbitale p_π du carbone central. Ces interactions augmentent à la fois l'énergie de l'orbitale p_π et l'écart σ-p_π. En plus des NHC, les diaminocarbènes, sont des exemples courants de carbènes utilisant ce mode de stabilisation datif-datif.

3. Carbène *datif-spectateur* (D,S) : Ce mode de stabilisation s'applique au carbène amino(alkyl)carbène acyclique (AAAC, *Acyclic (Alkyl)(Amino) Carbene*) **2**[13] (Figure 1) et repose sur l'interaction du centre carbénique avec un unique substituant π-donneur. Le second substituant n'exerce pas d'effet mésomère, mais peut avoir un effet inductif soit donneur, soit accepteur. Les amino(alkyl)carbènes cycliques[14] (CAAC, *Cyclic (Alkyl)(Amino) Carbenes*) et les di(amino)carbènes acycliques[15] (ADAC, *Acyclic Di(Amino) Carbenes*) sont également stabilisés par ce mode datif-spectateur. Depuis l'isolement du premier CAAC par l'équipe de Bertrand en 2005[16], ces carbènes ont connu un développement considérable. Dans ce contexte, le centre carbénique interagit avec un seul substituant mésomère donneur, tandis que le second substituant, dépourvu d'effet mésomère, est décrit comme spectateur. Ce substituant spectateur est une chaîne alkyle, et le centre carbénique est lié à un carbone quaternaire (sp^3). Ce substituant alkyle est donc considéré comme π-innocent et agit en tant que σ-donneur (+I).[17,18] La présence d'un carbone quaternaire adjacent est essentielle pour éviter l'isomérisation en imine *via* un transfert de 1,2-H. Le remplacement de l'un des centres azotés, qui sont σ-attracteurs et π-donneurs dans les NHC, par un centre carboné σ-donneur et non π-donneur, rendent les CAAC à la fois plus nucléophiles et plus électrophiles que les NHC (**IAd** par exemple).[19]

4. Carbène *accepteur-accepteur* (A,A) : Ce mode de stabilisation est le moins fréquent et aussi le moins efficace. Il concerne des carbènes stabilisés par deux groupements accepteurs d'électrons (-M). Les substituants avec une orbitale p vacante, parallèle à l'une des orbitales p du carbène hybridé sp, confèrent à ces carbènes une géométrie linéaire, selon les prédictions DFT. Le doublet non liant du carbène se délocalise alors sur trois orbitales p, créant un système π réparti sur les trois atomes. Les

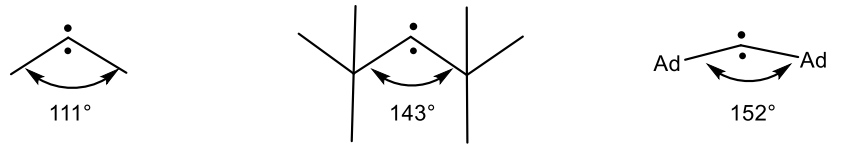
[13] S. Solé, H. Gornitzka, W. W. Schoeller, D. Bourissou, G. Bertrand, *Science,* **2001**, *292*, 1901-1903.
[14] M. Melaimi, R. Jazzar, M. Soleilhavoup, G. Bertrand, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2017**, *56*, 10046-10068.
[15] V. Lavallo, J. Mafhouz, Y. Canac, B. Donnadieu, W. W. Schoeller, G. Bertrand, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 8670-8671.
[16] M. Z. Kassaee, F. A. Shakib, M. R. Momeni, M. Ghambarian, S. M. Musavi, *J. Org. Chem.,* **2010**, *75*, 2539-2545.
[17] V. Lavallo, Y. Canac, C. Präsang, B. Donnadieu, G. Bertrand, *Angew. Chem. Int. Ed.,* **2005**, *44*, 5705-5709.
[18] C. M. Weinstein, G. P. Junor, D. R. Tolentino, R. Jazzar, M. Melaimi, G. Bertrand, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 9255-9260.
[19] V. Lavallo, Y. Canac, B. Donnadieu, W. W. Schoeller, G. Bertrand, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 3488.

diborylcarbènes, comme le composé **3**, en sont un bon exemple grâce aux orbitales vacantes des atomes de bore (Figure 1). Le groupement boryle, plus électropositif que le carbone, agit ainsi comme un accepteur π et un donneur σ. Bien que ces carbènes singulets aient été caractérisés, ils n'ont jamais été isolés sous forme libre, en raison de leur isomérisation réversible.[20]

2.2.2. Stabilisation stérique

La stabilisation stérique des carbènes singulets repose sur l'encombrement des substituants volumineux autour du centre carbénique, réduisant ainsi sa réactivité et prolongeant sa durée de vie en limitant les interactions parasites.[11]

L'encombrement stérique peut également modifier la géométrie du carbène en élargissant l'angle de liaison autour du carbone. Lorsque les substituants sont suffisamment volumineux, cet élargissement favorise une géométrie plus linéaire, entraînant la dégénérescence des orbitales p du carbone et favorisant ainsi un état triplet plutôt qu'un état singulet.



diméthylcarbène **6** di(*tert*-butyl)carbène **7** diadamantylcarbène **8**

Figure 7. Effet du substituant sur l'état singulet.

L'influence de l'encombrement stérique sur la multiplicité de l'état fondamental des carbènes est illustrée par plusieurs exemples de carbènes alkylés : le diméthylcarbène[21] **6**, le di(tert-butyl)carbène[22] **7** et le diadamantylcarbène[23] **8**. Ces trois espèces présentent des angles de liaison théoriques croissants de 111°, 143° et 152°, respectivement (Figure 7). Parmi elles, seule le carbène **6** une présente un état singulet, confirmant que plus l'encombrement est élevé, plus l'état triplet est favorisé.

B. Définition et généralités sur les carbènes *N*-hétérocycliques

1. Définition des NHC

Les carbènes *N*-hétérocycliques (NHC) sont une classe de carbènes consistant en des espèces hétérocycliques comportant un atome de carbone sous forme de carbène et au moins un atome d'azote dans leur structure cyclique (Schéma 2).[24] Grâce à la richesse électronique du centre carbénique, les NHC agissent comme de puissants nucléophiles.

[20] M. Menzel, H. J. Winkler, T. Ablelom, D. Steiner, S. Fau, G. Frenking, W. Massa, A. Berndt, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1995**, *34*, 1340-1343.

[21] C. A. Richards Jr, S. J. Kim, Y. Yamaguchi, H. F. Schaefer III, *J. Am. Chem. Soc.,* **1995,** 117, 10104-10107.

[22] J. E. Gano, R. H. Wettach, M. S. Platz, V. P. Senthilnathan, *J. Am. Chem. Soc.,* **1982,** 104, 2326-2327.

[23] D. R. Myers, V. P. Senthilnathan, M. S. Platz, M. Jones Jr, *J. Am. Chem. Soc.,* **1986,** 108, 4232-4233.

[24] N. Marion, S. Diez-Gonzalez, S. P. Nolan, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, 2988-3000.

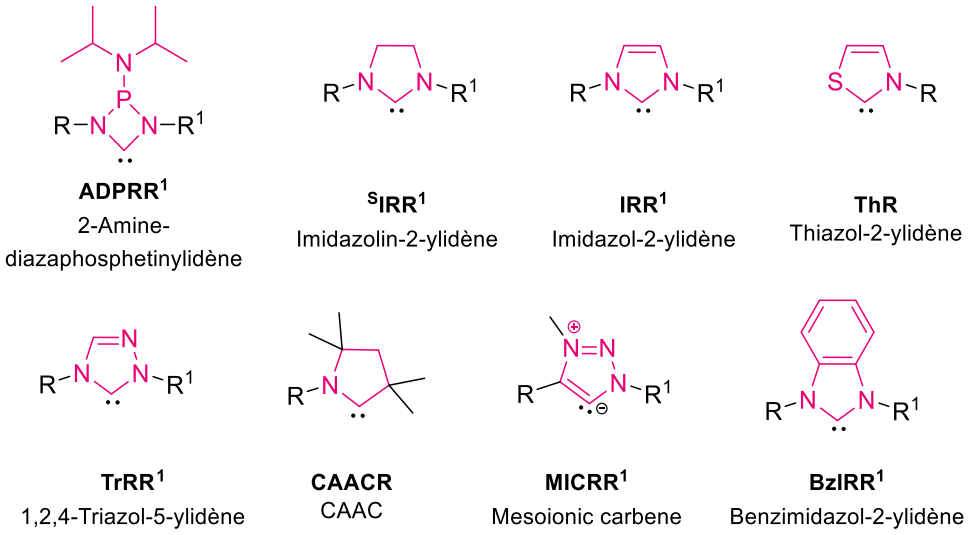


Schéma 2. Structures générales de carbènes *N*-hétérocycliques.

Pendant longtemps, les carbènes ont été considérés impossibles à isoler du fait de leur haute réactivité, jusqu'aux premières tentatives du groupe de Wanzlick en 1960. Ils ont étudié des composés tels que les thiazol-2-ylidènes **ThR**, les imidazol-2-ylidènes **IRR¹** et les imidazolin-2-ylidènes **SIRR¹** (Schéma 2), et ont démontré que la présence de substituants amino vicinaux pouvait modifier la stabilité des carbènes.[11,25] Cependant, en raison de la faible stabilité des carbènes libres, ils n'ont réussi à isoler que les formes dimériques de ces NHC. Cela les a conduits à proposer la théorie de l'« équilibre de Wanzlick »[26,27] (Schéma 3), suggérant l'existence d'un équilibre dynamique entre les carbènes libres et leurs formes dimériques.

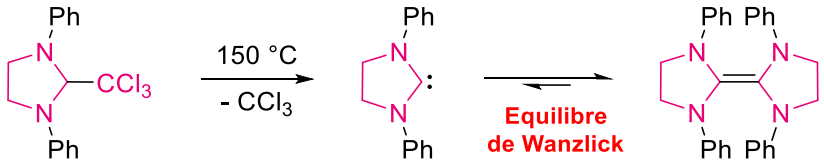
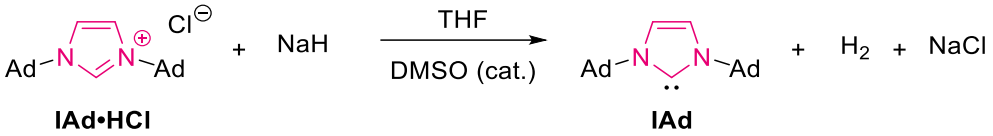


Schéma 3. NHC libre synthétisé par Wanzlick.

Au début des années 1990, Arduengo et ses collègues ont surmonté les défis liés à l'isolement des carbènes *N*-hétérocycliques en introduisant des groupements volumineux sur les atomes d'azote (Schéma 4).[28,29,30] Ces substituants, tels que les adamantyles, stabilisent cinétiquement les carbènes en empêchant leur dimérisation grâce à l'encombrement stérique qu'ils génèrent. Cette approche leur a permis de synthétiser, caractériser et isoler le premier NHC sous forme cristalline, le 1,3-diadamantylimidazol-2-ylidène (**IAd**), obtenu par simple déprotonation du chlorure de 1,3-bis(adamantyl)imidazolium.

[25] H. W. Wanzlick, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **1962**, 1, 75-80.
[26] a) H. W. Wanzlick, E. Schikora, *Angew. Chem.* **1960**, *72*, 494; b) H. W. Wanzlick, E. Schikora, *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 2389- 2393.
[27] R. W. Alder, M. E. Blake, L. Chaker, J. N. Harvey, F. Paolini, J. Schutz, *Angew. Chem., Int. Ed.,* **2004**, *43*, 5896-5911.
[28] A. J. Arduengo, R. L. Harlow, M. Kline, *J. Am. Chem. Soc.,* **1991**, *113*, 361-363.
[29] A. J. Arduengo, H. V. R. Dias, R. L. Harlow, M. Kline, *J. Am. Chem. Soc.,* **1992**, *114*, 5530-5534.
[30] A. J. Arduengo, J. R. Goerlich, W. J. Marshall, *J. Am. Chem. Soc.,* **1995**, *117*, 11027-11028.



IAd•HCl **IAd**

Schéma 4. 1,3-diadamantylimidazol-2-ylidène IAd, premier NHC libre stable isolé par Arduengo.

Différents facteurs stériques et électroniques influencent la stabilité des carbènes, et ces aspects seront abordés en détail dans la suite du manuscrit.

2. Propriétés des carbènes *N*-hétérocycliques

La stabilité et la réactivité du centre carbénique des NHC sont fortement influencées par divers facteurs, tels que la présence d'atomes d'azote, la structure du squelette, la nature des substituants sur l'azote, ainsi que la taille et l'aromaticité de l'hétérocycle (Figure 8). Ces éléments ont un impact direct sur les propriétés électroniques et stériques des NHC.

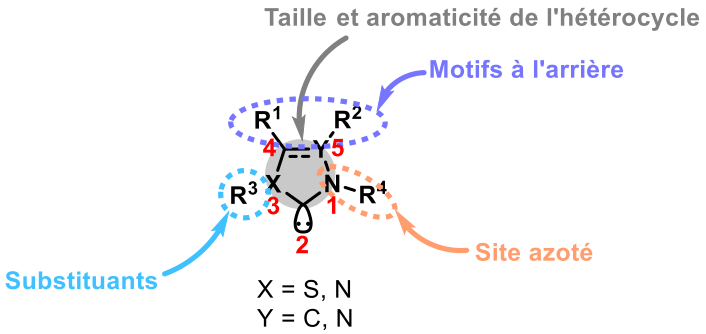


Figure 8. Caractéristiques structurelles des NHC.

2.1. Propriétés stériques des NHC

2.1.1. Nature des substituants

Les substituants portés par les atomes d'azote jouent un rôle clé dans la stabilisation cinétique des NHC. Par exemple, les *N*-substituants adamantyles du carbène **IAd** offrent l'encombrement stérique nécessaire pour empêcher la dimérisation, évitant ainsi la formation du tétraaminoéthylène correspondant selon l'équilibre de Wanzlick (Schéma 3).[26] En revanche, remplacer ces substituants par des groupements méthyles (**IMe**) entraîne une instabilité des carbènes en faveur de leur dimère.[29] De même, l'utilisation de groupements phényles plans comme *N*-substituants ne permet pas l'isolement du NHC libre. Cependant, des groupements aromatiques substitués, tels que le mésityle (2,4,6-triméthylphényl, Mes) et le 2,6-diisopropylphényl (Dipp), ont permis l'isolement des carbènes libres correspondants : le 1,3-bis(2,4,6-triméthylphényl) imidazolinylidène (**^{s}IMes**) ou le 1,3-bis(2,6-diisopropylphényl) imidazol-2-ylidène (**IDipp**) (Figure 9).[30]

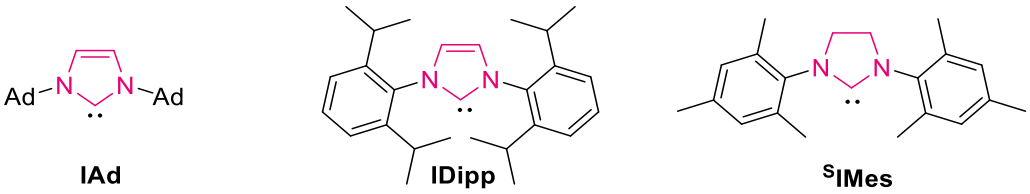


Figure 9. Exemples de NHC stables.

2.1.2. Rôle du squelette

La structure du squelette NHC influence fortement leur stabilité. On distingue deux types de NHC : ceux capables de former un ion azolium aromatique et ceux dont la saturation en C4-C5 empêche l'aromatisation. Avant 1995, il était généralement admis que la double liaison entre les carbones C4 et C5 du cycle imidazol-2-ylidène était essentielle pour obtenir des NHC stables et isolables comme **IAd** ou **IDipp**. Cependant, l'isolement du **^{S}IMes** libre (Figure 9) par Arduengo a remis en question cette hypothèse.[30] En réalité, la stabilisation thermodynamique liée à la délocalisation des électrons 6π n'est qu'un facteur de stabilisation additionnel, offrant un léger gain d'énergie d'environ 25 kcal/mol grâce à l'aromaticité partielle des carbènes contenant des hétéroatomes.[31] Les NHC dérivés de composés hétérocycliques aromatiques bénéficient ainsi de cette stabilisation supplémentaire, renforçant leur stabilité et leur efficacité dans diverses réactions.

2.1.3. Géométrie et contraintes stériques

Les NHC possèdent une architecture flexible qui peut moduler leur capacité à donner des électrons et à imposer des contraintes géométriques autour du centre carbénique, influençant ainsi la pression stérique dans cette région. D'après des études de diffraction des rayons X, les atomes d'azote dans les NHC se situent dans un environnement plan, avec des angles N-C-N compris entre 100° et 120°, en accord avec l'hybridation sp^2 du carbène.[30] De plus, les NHC présentent des longueurs de liaison N-C relativement courtes (1,32-1,37 Å) par rapport à leurs précurseurs azolium (1,28-1,33 Å). Cette diminution de la longueur de liaison indique un caractère partiel de double liaison entre les atomes d'azote et le carbène, due au transfert des doublets non liants des azotes vers l'orbitale vacante du carbène. Cette forte interaction tend à élever l'énergie de la LUMO (*Lowest Unoccupied Molecular Orbital*), renforçant ainsi la stabilité des NHC. Ce phénomène peut être expliqué par des formes de résonance, dans lesquelles les doublets électroniques des atomes d'azote stabilisent la structure du NHC, comme le montre la structure **II** (Figure 10). Ces caractéristiques soulignent l'importance des interactions électroniques dans la stabilité et la réactivité des NHC.

[31] C. Boehme, G. Frenking, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 2039-2046.

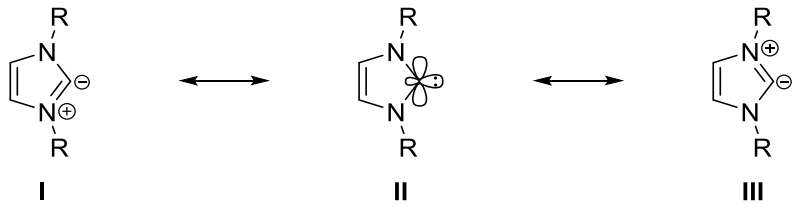


Figure 10. Structures de résonance des NHC.

2.2. Propriétés électroniques des NHC

2.2.1. Stabilisation électronique

La stabilisation électronique des NHC est largement influencée par les sites azotés, jouant un rôle clé dans leur stabilité. Contrairement aux carbènes "classiques", généralement considérés comme pauvres en électrons, les NHC se comportent comme des nucléophiles et peuvent adopter plusieurs structures de résonance (Figure 10). Le transfert supplémentaire d'électrons s depuis le carbone carbénique, ainsi que le don d'électrons p des atomes d'azote, favorisent la structure de résonance **II**. Ces effets électroniques abaissent l'énergie de l'orbitale s occupée, contribuant ainsi à la stabilisation du carbène (Figure 11).

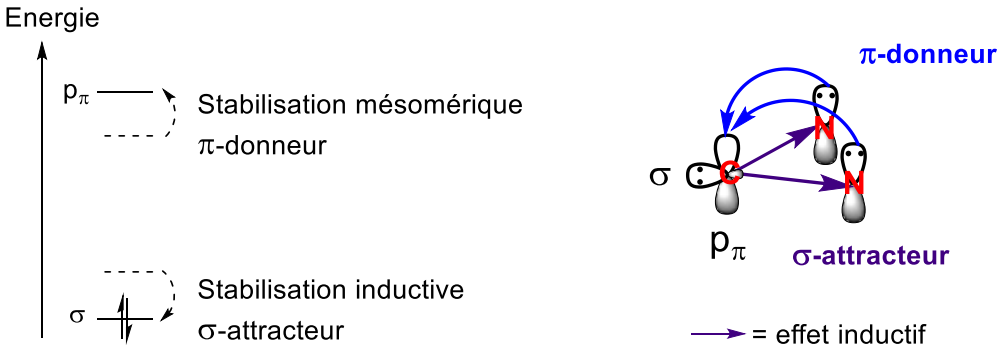


Figure 11. Stabilisation électronique des NHC.

Les NHC tirent également avantage d'une stabilisation par interactions datif-datif (Figure 6). Lorsqu'ils sont substitués par des groupes amino fortement π-donneurs, ces derniers compensent la déficience électronique du centre carbénique. Les substituants sur les atomes d'azote renforcent cette stabilisation en combinant un effet σ-attracteur et un effet π-donneur d'électrons. Cette combinaison crée un écart énergétique important entre les états singulet et triplet du carbène, stabilisant nettement l'état singulet.

2.2.2. Basicité et pK_A des NHC

Les caractéristiques électroniques des NHC leur confèrent des propriétés basiques et nucléophiles remarquables. Comme évoqué précédemment, ils possèdent à la fois une orbitale vacante p_π et une orbitale remplie σ, leur procurant un potentiel à la fois nucléophile et électrophile. Cependant, la forte interaction entre les atomes d'azote et l'orbitale p_π réduit considérablement leur caractère électrophile, ce qui les classe principalement parmi les fortes bases de Lewis et les puissants nucléophiles. Leur basicité élevée est influencée par plusieurs

facteurs tels que la nature des *N*-substituants, l'angle de liaison carbénique N-C-N et la structure cyclique du carbène. Ces paramètres modulent les valeurs de pK_A et la basicité des NHC. [32,33] (Figure 12).

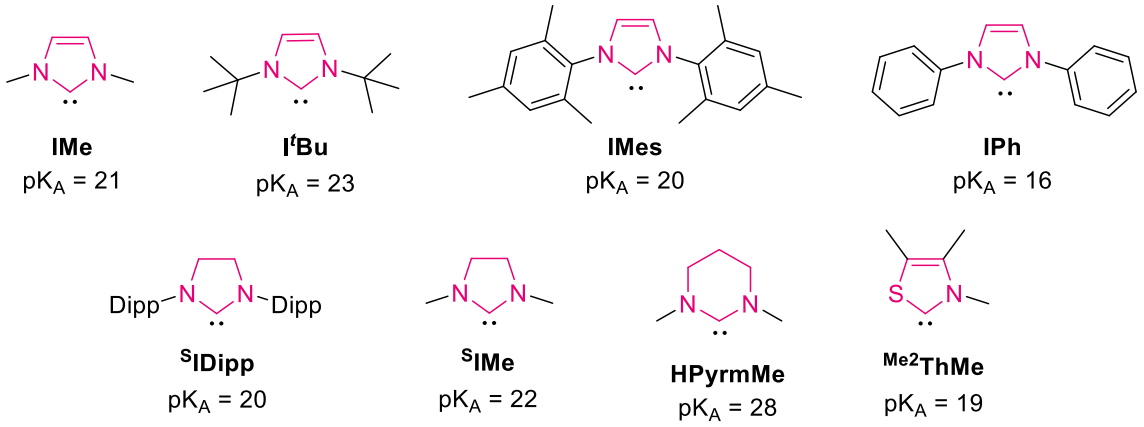


Figure 12. Structures et valeurs théoriques de pK_A de certains NHC dans le DMSO.

Les valeurs de pK_A mesurées pour les NHC dans le DMSO montrent que le pK_A augmente avec le caractère donneur des *N*-substituants et de l'angle de liaison N-C-N. Cela explique pourquoi le carbène **IPh** est moins basique que les carbènes **IMe**, **IMes** ou **ItBu**, par exemple. De plus, un angle N-C-N plus large, comme dans les NHC à cycles à six chaînons (**HPyrmMe**), favorise une plus grande basicité par rapport à ceux à cycle à cinq chaînons (**IMe**), en augmentant le caractère p de l'orbitale σ du carbène. Les thiazolylidènes font partis des carbènes les plus acides, avec des valeurs comprises entre 18 et 19 (19 pour ^{Me2}**ThMe**).

La grande stabilité des NHC a permis leur large utilisation en catalyse organométallique, où ils agissent en tant que ligands σ-donneurs robustes. En formant des liaisons fortes avec les métaux de transition, les complexes organométalliques contenant des NHC sont non seulement stables, mais également riches en électrons. Ces caractéristiques ont été largement exploitées dans de nombreuses réactions, telles que les couplages croisés impliquant des complexes de palladium ou de nickel (Suzuki-Miyaura, Heck, Sonogashira, Negishi) ainsi que dans des réactions de métathèse d'alcènes avec des complexes de ruthénium ou de rhénium et des réactions d'hydrofonctionnalisation.[34,35]

En plus de leur rôle de ligands pour divers métaux de transition en catalyse organométallique, les NHC sont également largement utilisés en organocatalyse. Dans le cadre de nos travaux, nous détaillerons ces réactivités dans ce chapitre.

[32] A. M. Magill, K. J. Cavell, B. F. Yates, *J. Am. Chem. Soc.* **2004,** 126, 8717-8724.

[33] Z. Wang, X-S. Xue, Y. Fu, P. Ji, *Chem. Asian. J.,* **2020**, *15*, 169-181.

[34] a) F. Glorius, "*N-Heterocyclic Carbenes in Transition Metal Catalysis*", Springer, **2007**.; b) C. S. J. Cazin, "*N-Heterocyclic Carbenes in Transition Metal Catalysis and Organocatalysis*", Springer, **2011**.; c) J. F. Hartwig, "*Organotransition Metal Chemistry: From Bonding to Catalysis",* Univ Science Books, **2009**.

[35] S. Díez-González, N. Marion, S. P. Nolan, *Chem. Rev.,* **2009**, *109*, 3612-3676.

II. Organocatalyse polaire *via* l'intermédiaire énol de Breslow

Depuis une quinzaine d'années, les NHC suscitent un intérêt croissant en organocatalyse pour leur grande efficacité dans la formation de liaisons C–C et C–X (avec X = O ou N) sous des conditions de réaction douces. Grâce à leurs caractéristiques électroniques et stériques variées, les NHC offrent plusieurs modes d'activation, rendant ces catalyseurs particulièrement polyvalents et attractifs dans diverses réactions organiques (Figure 13).

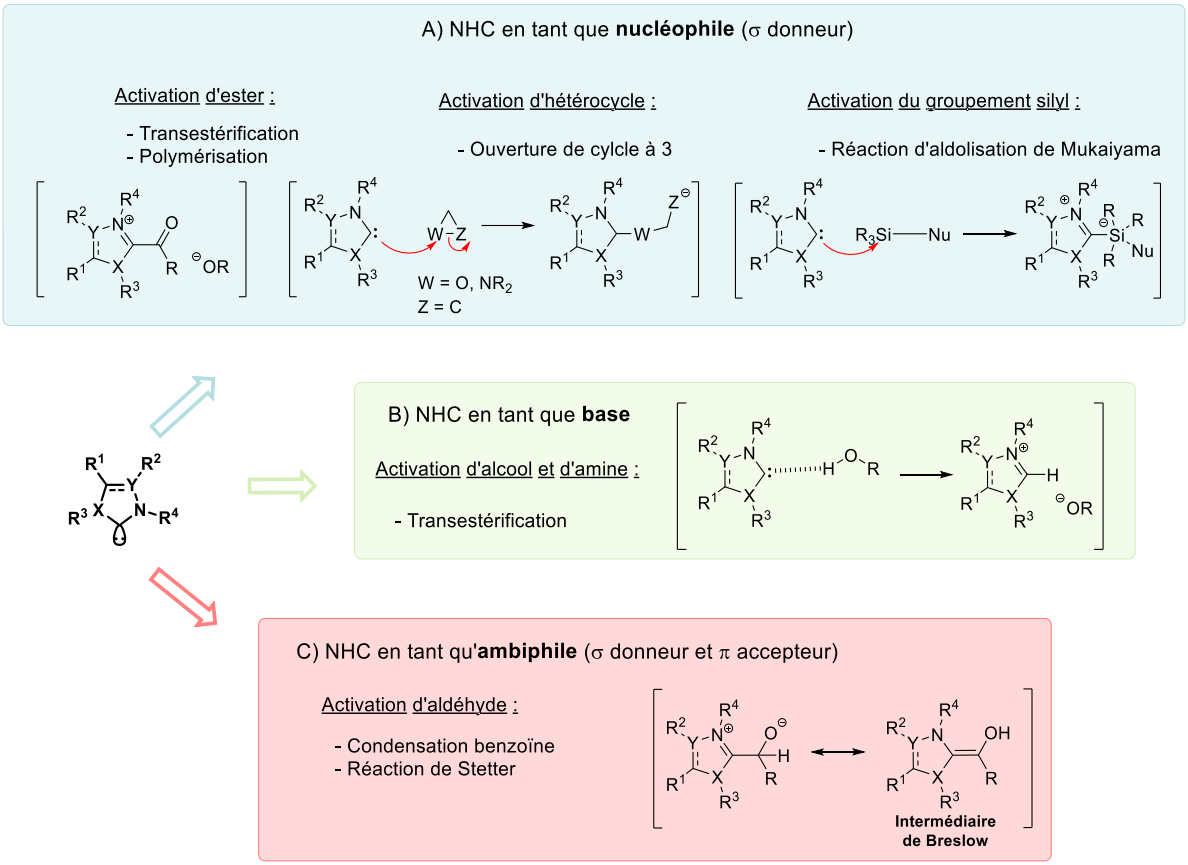


Figure 13. Différents modes d'activation des substrats par les NHC.

Les carbènes *N*-hétérocycliques se distinguent par leur forte nucléophilie, permettant l'activation efficace de nombreux substrats électrophiles. Par exemple, l'addition à un ester génère un intermédiaire acyle azolium **B⁺** par substitution nucléophile du groupement -OR (Figure 13a). Cet intermédiaire **B⁺** est plus réactif que l'ester d'origine et est donc particulièrement adapté aux réactions de transestérification.[36]

Les NHC peuvent également initier l'ouverture de cycles époxydes et aziridines, et leur grande basicité de Lewis favorise l'activation de substrats silylés, comme dans la réaction d'aldolisation de Mukaiyama.[37,38] En outre, grâce à leur basicité de Brønsted, ils forment des liaisons

[36] a) G. A. Grasa, R. M. Kissling, S. P. Nolan, *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 21, 3583-3586.; b) G. A. Grasa, T. Güveli, R. Singh, S. P. Nolan, *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 7, 2812-2819.; c) G. W. Nyce, J. A. Lamboy, E. F. Connor, R. M. Waymouth, J. L. Hedrick, *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 21, 3587-3590.

[37] M. J. Fuchter, *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, 12286.

[38] B. Maji, M. Breugst, H. Mayr, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 6915.

hydrogènes avec des alcools et des amines, ouvrant ainsi de nouvelles voies pour des réactions de transestérification (Figure 13b).[39]

Enfin, ils démontrent également une grande polyvalence par leur addition sur des aldéhydes entraînant la formation d' « intermédiaires de Breslow[40] » après un transfert de proton (Figure 13c). Ce processus, connu sous le nom de « umpolung[41] », permet d'inverser la polarité de la fonction carbonyle, initialement électrophile, en une fonction nucléophile.

Les réactions d'ouverture de cycle, la réaction de Mukaiyama-aldol, ainsi que les réactions de transestérification impliquant la déprotonation d'un alcool par un NHC, ne passent pas par la formation d'un intermédiaire de Breslow et ne seront donc pas abordées dans la suite du manuscrit.

A. Formation de Breslow par addition sur aldéhyde

1. L'intermédiaire de Breslow : sa découverte et la définition de l' « umpolung »

En 1958, les travaux pionniers de R. Breslow sur des modèles de réactions biochimiques catalysées par la thiamine (vitamine B1) ont mis en évidence le rôle crucial des carbènes *N*-hétérocycliques dans la catalyse biomimétique (Schéma 5).[40,42] Sous sa forme coenzymatique phosphorylée, la vitamine pyrophosphate de thiamine (TPP), également appelé thiamine diphosphate (TDP) joue un rôle clé dans de nombreux processus métaboliques, notamment la décarboxylation oxydative du pyruvate, une étape essentielle dans le cycle de l'acide citrique (cycle de Krebs).

Dans ces réactions, la thiamine est déprotonée par son motif aminopyrimidine, générant un carbène thiazolylidène, une espèce réactive qui s'additionne sur le pyruvate **9**.[43] Cela forme un intermédiaire tétraédrique **10** qui, après la libération de dioxyde de carbone (CO_2), conduit à la formation d'un intermédiaire énaminol **ThCH$_2$Pyr-B•H** appelé hydroxyéthyl-TPP, identifié comme l'intermédiaire de Breslow[44]. Cet intermédiaire est essentiel pour la conversion du pyruvate en acétyl-CoA, une molécule clé qui entre dans le cycle de Krebs pour la production d'ATP[45], indispensable au métabolisme énergétique cellulaire.

---

[39] a) M. Movassaghi, M. A. Schmidt, *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 2453.; b) C.-L. Lai, H. M. Lee, C.-H. Hu, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 6265.

[40] R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.,* **1958**, *80*, 3719-3726.

[41] D. Seebach, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.,* **1979**, *18*, 239-258.

[42] a) R. Breslow, C. Schmuck, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 8241-8242. b) M. Pareek, Y. Reddi, *Chem. Sci.*, **2021**, *12*, 7973-7992.

[43] D. Kern, G. Kern, H. Neef, K. Tittmann, M. Killenberg-Jabs, C. Wikner, G. Schneider, G. Hübner, *Science,* **1997**, *275*, 67-70.

[44] a) A. Berkessel, S. Elfert, V. Yatham, J.-M. Neudörfl, N. E. Schlörer, J. H. Teles, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, 12370-12374.; b) A. Berkessel, V. R. Yatham, S. Elfert, J.-M. Neudörfl, *Angew. Chem. Int. Ed.,* **2013**, *52*, 11158-11162.

[45] M. S. Patel, N. S. Nemeria, W. Furey, F. Jordan, *J. Biol. Chem.* **2014**, *289*, 16615-16623.

Dans le complexe enzymatique pyruvate déshydrogénase[46,47], l'intermédiaire de Breslow **ThCH$_2$Pyr-B•H** transfère deux électrons à un lipoamide **11**, initiant ainsi une cascade de réactions. La décomposition de cet intermédiaire libère le carbène thiazolylidène et un dérivé lipoate **12**, qui réagit ensuite avec le coenzyme A (CoA)[48] pour former l'acétyl-CoA. Le dithiol **13** libéré est finalement réoxydé en lipoamide **11** par une dihydrolipoyl déshydrogénase.

Des études ont permis d'observer ces intermédiaires avec une précision remarquable atteignant des résolutions de 1,06 et 1,10 Å confirmant ainsi directement le mécanisme proposé.[49,50]

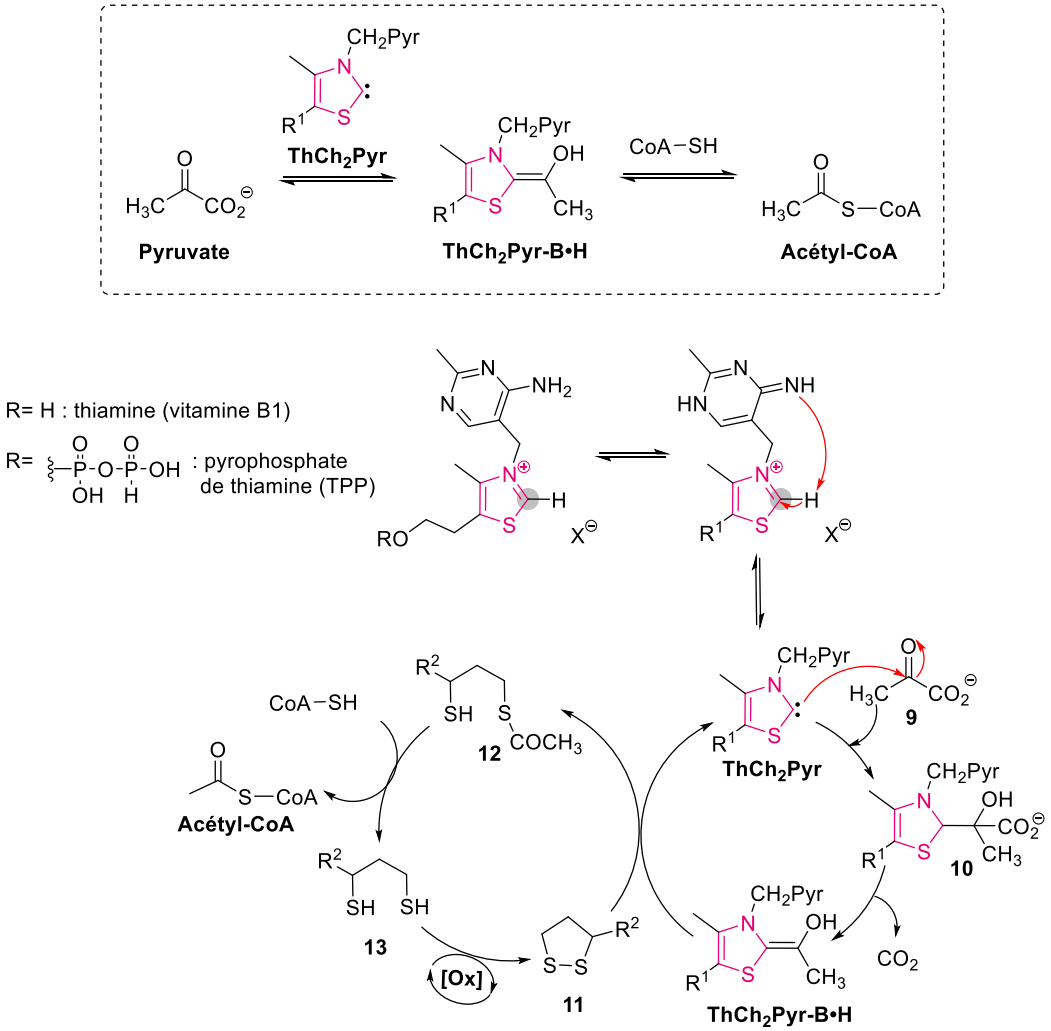


Schéma 5. Mécanisme de décarboxylation oxydative du pyruvate catalysé par la thiamine.

Bien que Breslow ait proposé l'existence des intermédiaires de Breslow dès 1958[40], ce n'est qu'en 2012 que le groupe de Berkessel a rapporté la première synthèse du di(amino)énol **13** en faisant

[46] L. J. Reed, *Acc. Chem. Res.* **1974**, *7*, 40-46.

[47] Z. H. Zhou, D. B. McCarthy, C. M. O'Connor, L. J. Reed, J. K. Stoops, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA,* **2001**, *98,* 14802-14807.

[48] P. Belloti, M. Koy, M. N. Hopkinson, F. Glorius, *Nat. Rev.* **2021**, *5*, 711-725

[49] D. Meyer, P. Neumann, R. Ficner, K. Tittmann, *Nat. Chem. Biol.* **2013**, *9*, 488-491.

[50] D. Meyer, P. Neumann, E. Koers, H. Sjuts, S. Ludtke, G. M. Sheldrick, R. Ficner, K. Tittmann, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA,* **2012**, *109*, 10867-10872.

réagir le **^{S}IDipp** avec le benzaldéhyde (Figure 14).[44a] En 2018, ils ont isolé l'intermédiaire de Breslow **14** dérivé du benzimidazolilydène **BzDipp**[51], suivi en 2019 de la confirmation par diffraction des rayons X de la structure du dérivé **15** obtenu à partir du thiazolylidène **Th^{Me2}Dipp** et du pentafluorobenzaldéhyde.[52]

Les intermédiaires de Breslow sont généralement générés par l'addition de NHC sur des aldéhydes ou des dérivés apparentés conduisant à des tautomères carbonylés.[53,54] Pour déplacer l'équilibre céto-énolique vers la forme énol, il est crucial de considérer les paramètres électroniques et stériques. La stabilité de ces intermédiaires dépend donc à la fois de la nature du NHC et de la structure électronique de l'électrophile.
Du point de vue stérique, les atomes d'azote doivent être substitués par des groupements volumineux pour éviter la dimérisation du carbène, permettant ainsi son addition à l'aldéhyde. Le **Dipp**, fréquemment utilisé comme *N*-substituant, agit comme un bon donneur d'énergie de dispersion (DED) grâce à sa large surface électronique polarisable. Sa structure, avec un noyau phényle et des groupements isopropyles volumineux, renforce les interactions de dispersion de van der Waals, augmentant ainsi l'encombrement stérique et la surface de contact.

Sur le plan électronique, il est essentiel que l'aldéhyde soit relativement pauvre en électrons, car des substituants attracteurs d'électrons sont indispensables à la stabilité de l'intermédiaire de Breslow. L'équipe de Berkessel a réussi à isoler exclusivement des Breslow formés à partir d'aldéhydes électro-déficients (Figure 14), comme les énaminols issus d'imidazolinylidènes (**13**, **16**, **17** et **18**). De plus, d'autres intermédiaires de Breslow, provenant de benzimidazolylidènes (**14**, **21** à **24**) et de thiazolylidènes (**15**, **19** et **25**) et également formés à partir d'aldéhydes pauvres en électrons, ont été caractérisés *in situ*, mais leur isolement n'a pas été réalisable.

La nature électronique du NHC est tout aussi déterminante que celle de l'aldéhyde pour la stabilité de l'intermédiaire de Breslow. Contrairement aux imidazolinylidènes et autres carbènes plus riches en électrons, aucun intermédiaire de Breslow n'a été caractérisé à partir de triazolylidènes. Cela s'explique par leur forte électrophilie, qui limite leur capacité à stabiliser l'énol intermédiaire, déplaçant ainsi l'équilibre vers la formation des acyles azolium. Les calculs DFT de Berkessel soutiennent cette hypothèse en montrant que l'énol issu d'un triazolylidène possède une énergie environ 50 kJ/mol supérieure à celle de la cétone correspondante, rendant thermodynamiquement défavorable la formation de l'intermédiaire de Breslow.

[51] M. Paul, P. Sudkaow, A. Wessels, N. E. Schlörer, J.-M. Neudörfl, A. Berkessel, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2018**, *57*, 8310-8315.
[52] M. Paul, J.-M. Neudörfl, A. Berkessel, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2019**, *58*, 10596-10600.
[53] D. Enders, O. Niemeier, A. Henseler, *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 5606-5655.
[54] P.-C. Chiang, J. W. Bode, *Royal Society of Chemistry*, **2011**, 399-435.

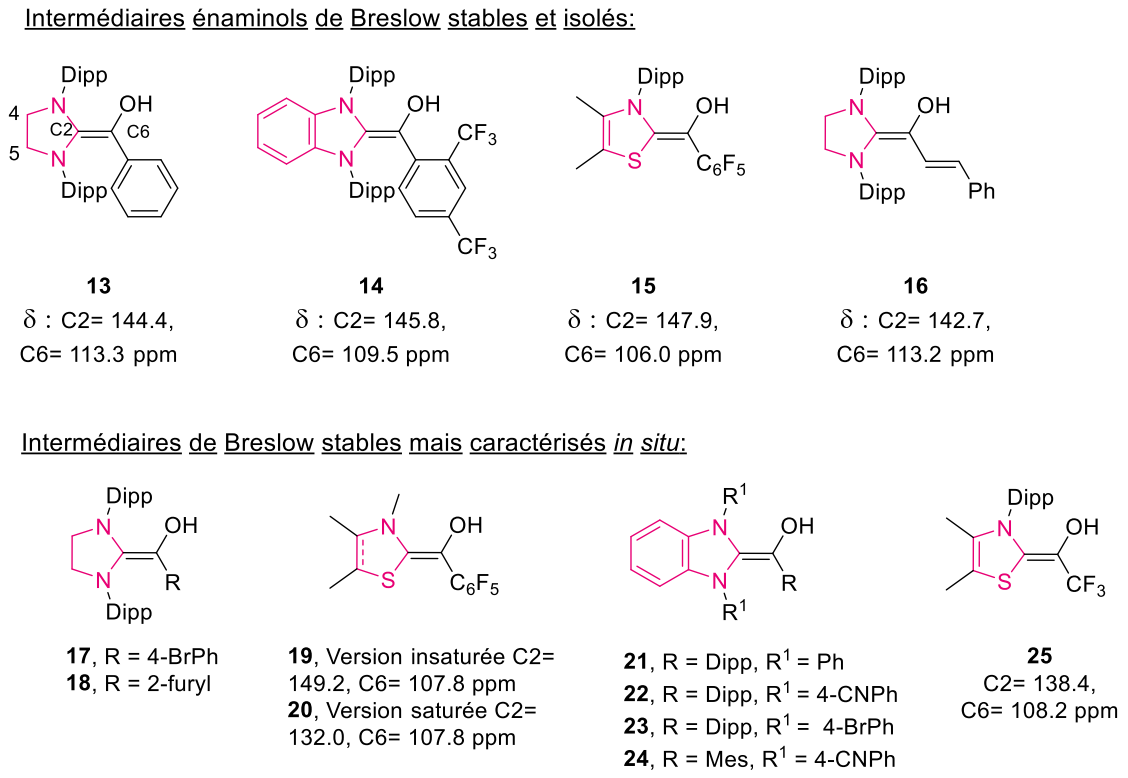


Figure 14. Déplacements chimiques des carbones C2 et C6 d'intermédiaires de Breslow stables.

En raison de la difficulté d'isoler les intermédiaires de Breslow, des formes éthérifiées ont été synthétisées et isolées pour évaluer leurs propriétés (Schéma 6). Ces éthers d'énol sont préparés par alkylation du carbène avec du chlorométhyl méthyl éther (MOM-Cl), suivie d'une déprotonation pour les imidazolidinylènes (**^{S}IMes**), ou par déprotonation des sels **26** en présence de ^{t}BuOK pour les imidazolylidènes (**IMes**, **IDipp**). La longueur de la liaison C2=C6 des éthers d'énol est presque identique dans les composés saturé **^{S}IMes-OCH$_3$** et insaturé **IMes-OCH$_3$** (1.349 Å et 1.348 Å, respectivement). Cela suggère qu'une résonance zwitterionique impliquant un azolium aromatique n'a pas d'influence significative sur la structure de l'éther d'énol **IMes-OCH$_3$**. Cette observation est en accord avec les données de diffraction des rayons X rapportées par Mayr et ses collaborateurs pour les 2-benzylidène **IMes-CHPh** ($d_{C=C}$ = 1,361 Å) et 2-benzylidène **^{S}IMes-CHPh** ($d_{C=C}$ = 1,354 Å).[55] Les déplacements chimiques des carbones C2 et C6 dans les éthers d'énol se situent dans les plages typiques de δ = 138-146 ppm (C2) et 100-115 ppm (C6), comme cela a également été observé pour les énaminols de Breslow caractérisés.

[55] a) B. Maji, M. Horn, H. Mayr, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, 6231-6235.; b) B. Maji, H. Mayr, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, 10408-10412.

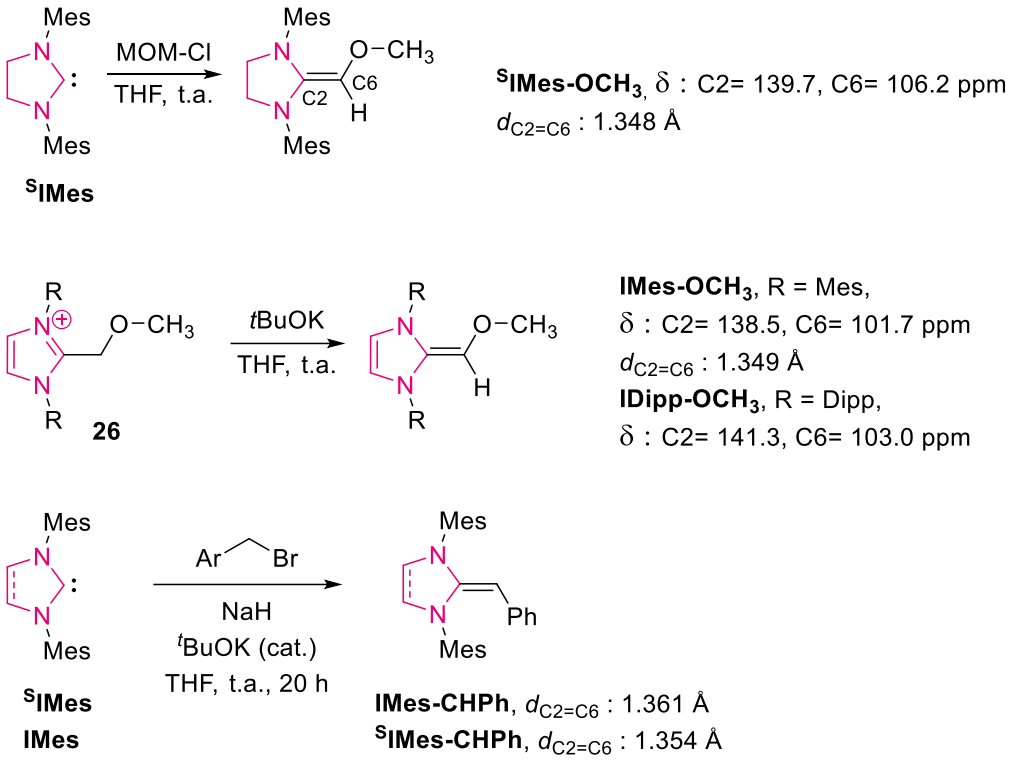


Schéma 6. Dérivés éthers d'énol d'intermédiaires de Breslow.

En organocatalyse, lorsque l'intermédiaire de Breslow se forme à partir d'un aldéhyde, il provoque une inversion de polarité du carbone carbonyle, transformant ce centre électrophile en un nucléophile transitoire, un phénomène appelé « umpolung[41] » (Schéma 7). Cette inversion permet à l'intermédiaire de Breslow, de réagir comme nucléophile dans des réactions chimiques, notamment dans des réactions de couplage ou de formation de liaisons carbonées. Les NHC sont fréquemment utilisés comme catalyseurs dans des réactions d'acylation, telles que la condensation benzoïne et la réaction de Stetter. L'addition de NHC à des aldéhydes α, β-insaturés permet l'umpolung du carbone en position β, formant ainsi une espèce « Homo-Breslow », couramment utilisée dans des réactions d'annélation, bien documentées dans la littérature. Quelques exemples de ces réactivités seront abordés dans la suite de ce manuscrit. Les facteurs favorisant l'umpolung et stabilisant l'état nucléophile incluent l'utilisation de NHC à fortes capacités σ-donneuses pour stabiliser le carbanion, ainsi que des aldéhydes avec des substituants attracteurs d'électrons. La résonance délocalise les charges, renforçant ainsi la stabilité de l'intermédiaire nucléophile.

2. La condensation benzoïne

La condensation benzoïne, étudiée pour la première fois en 1832 par Wöhler et Liebig[56] à travers l'homocouplage du benzaldéhyde catalysé par le cyanure, a vu son mécanisme clarifié en 1943 par Ukai[57]. Il a démontré que l'association d'un sel de thiazolium et d'une base pouvait catalyser

[56] F. Wöhler, J. Liebig, *Ann. Pham.*, **1832**, 3, 249-282.

[57] T. Ukai, R. Tanaka, T. Dokawa, *J. Pharm. Soc. Jpn,* **1943**, 63, 296-300.

efficacement cette réaction pour produire des benzoïnes. En 1958, Breslow[40] a proposé un mécanisme détaillé de cette réaction, qui commence par l'addition d'un NHC sur un aldéhyde, formant l'intermédiaire de Breslow **B•H**. Cet intermédiaire est stabilisé par hyperconjugaison négative avec le cation azolium. Il s'additionne ensuite une seconde molécule d'aldéhyde, aboutissant à la formation de la benzoïne et à la régénération du catalyseur NHC (Schéma 7).

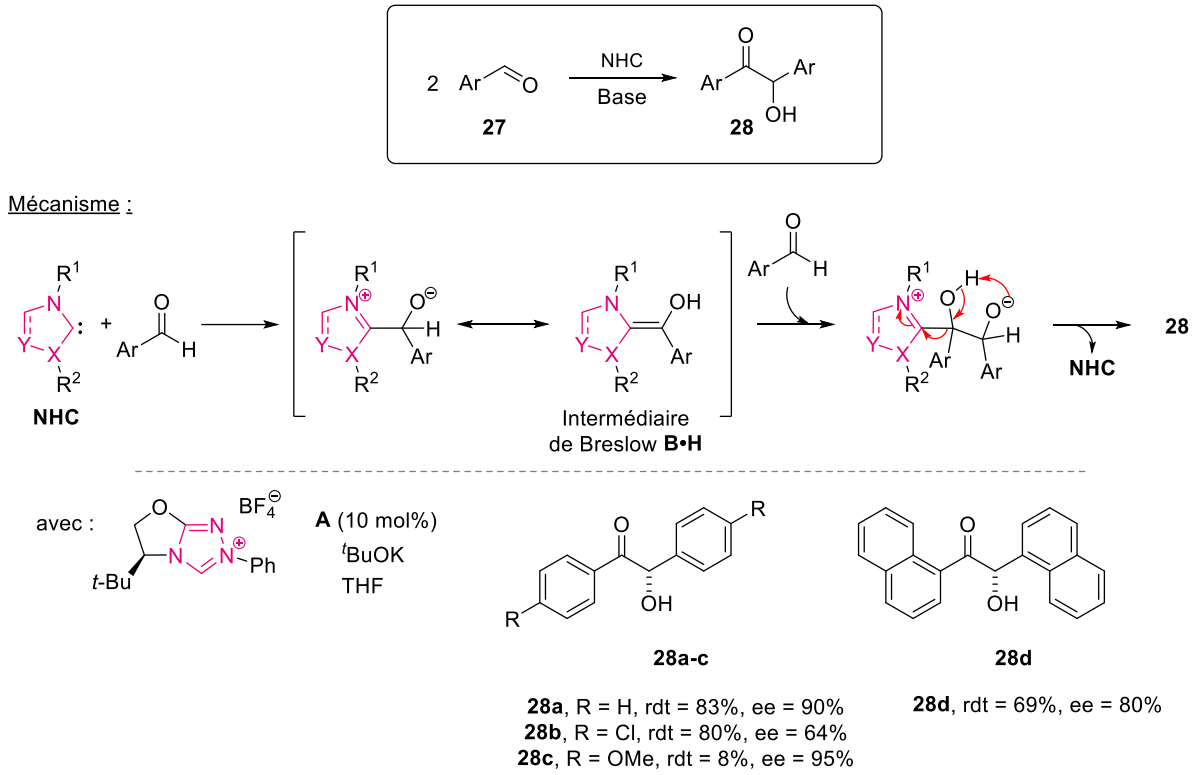


Schéma 7. Mécanisme de la condensation benzoïne.

Depuis lors, divers NHC, tels que les thiazolylidènes, imidazolinylidènes, benzimidazolylidènes et triazolylidènes, ont été utilisés pour catalyser cette réaction de formation de liaisons C-C, transformant efficacement les aldéhydes aromatiques en dérivés de la benzoïne. Cette réaction, qui crée un centre stéréogène, a conduit au développement de nombreux catalyseurs NHC chiraux pour induire une stéréosélectivité élevée, avec des excès énantiomériques souvent supérieurs à 85%.[58]

Les réactions de condensation de benzoïne peuvent également se produire de manière intramoléculaire, conduisant à la formation de dérivés cycliques de type β-céto-alcool[59], une voie particulièrement efficace avec des aldéhydes aromatiques pauvres en électrons (Schéma 8). Toutefois, cette réaction peut être compliquée par la présence de substituants en position ortho, qui créent une gêne stérique, ou par des problèmes de sélectivité, comme cela est observé avec le formaldéhyde. Par ailleurs, en biochimie, il est bien établi que la thiamine peut catalyser

[58] D. Enders, U. Kallfass, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 1743.

[59] J. L. Moore, T. Rovis, *Top. Curr. Chem.*, **2010,** *291*, 77-144.

la conversion des aldéhydes aliphatiques en acyloïnes dans des solutions aqueuses tamponnées[60], illustrant ainsi une autre application de ces réactions de condensation.

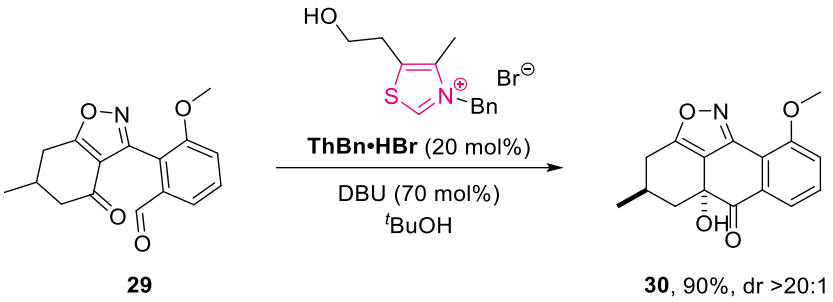


Schéma 8. Condensation benzoïne intramoléculaire.

Une variante de la condensation benzoïne a été étendue aux imines[61], permettant la formation d'α-cétoamides **33** (Schéma 9). La désulfination du sulfonylamide **32** génère un acylimine **32'**, sur lequel s'additionne ensuite l'intermédiaire de Breslow **ThBn-B•H** formé à partir de la 4-formylpyridine **31** et du thiazolylidène **ThBn**. Divers aldéhydes aromatiques ont été utilisés, les aldéhydes pauvres en électrons étant les plus efficaces, en combinaison avec différents sulfonylamides pour obtenir **33** avec des rendements élevés (73-98%). Avec l'aldéhyde aliphatique (acétaldéhyde), le rendement chute à 62%, en raison d'une moindre stabilité du Breslow issu de cet aldéhyde.

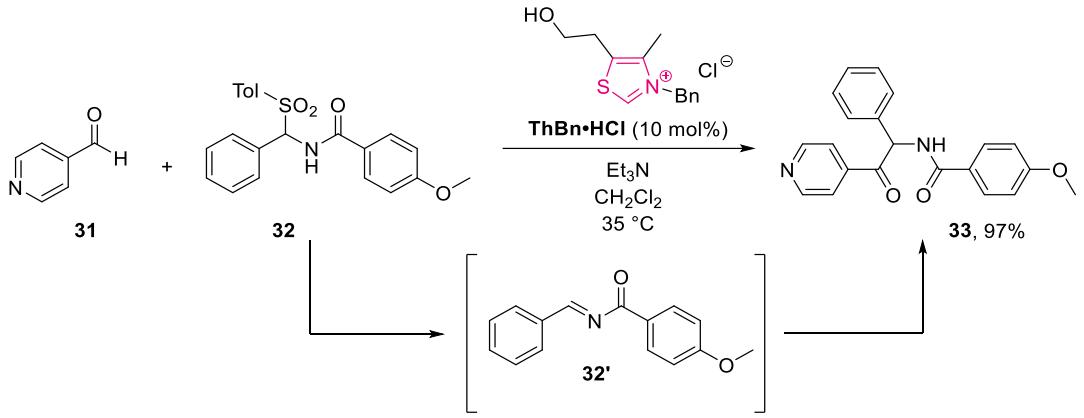


Schéma 9. Formation d'α-aminocétones par condensation benzoïne sur amide.

Après avoir exploré la condensation benzoïne et ses variantes, il est pertinent de s'intéresser à une autre réaction organocatalytique clé dans la chimie des NHC : la réaction de Stetter. Alors que la condensation benzoïne permet la formation de liaisons carbone-carbone à partir de la condensation d'un aldéhyde, la réaction de Stetter, quant à elle, élargit les possibilités synthétiques en générant des liaisons carbone-carbone entre un aldéhyde et un accepteur de Michael.

[60] W. Tagaki, H. Hara, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.,* **1973**, 891.

[61] J. A. Murry, D. E. Frantz, A. Soheili, R. Tillyer, E. J. J. Grabowski, P. J. Reider, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 9696.

3. La réaction de Stetter

Le concept de la condensation benzoïne, initialement destiné au couplage de deux aldéhydes, a été étendu aux substrats comportant des accepteurs de Michael, par la formation de 1,4-dicétones (Schéma 11). Cette extension, introduite par Stetter[62] dans les années 1970, repose sur l'addition 1,4 d'un intermédiaire de Breslow à un composé α,β-insaturé. L'intermédiaire de Breslow réagit avec le composé électrophile, généralement une cétone α,β-insaturé, pour former une nouvelle liaison C-C. Après cette addition nucléophile, le produit final subit une tautomérisation, aboutissant à un composé 1,4-dicarbonylé **35**, tandis que le catalyseur NHC est régénéré, prêt à initier un nouveau cycle catalytique.

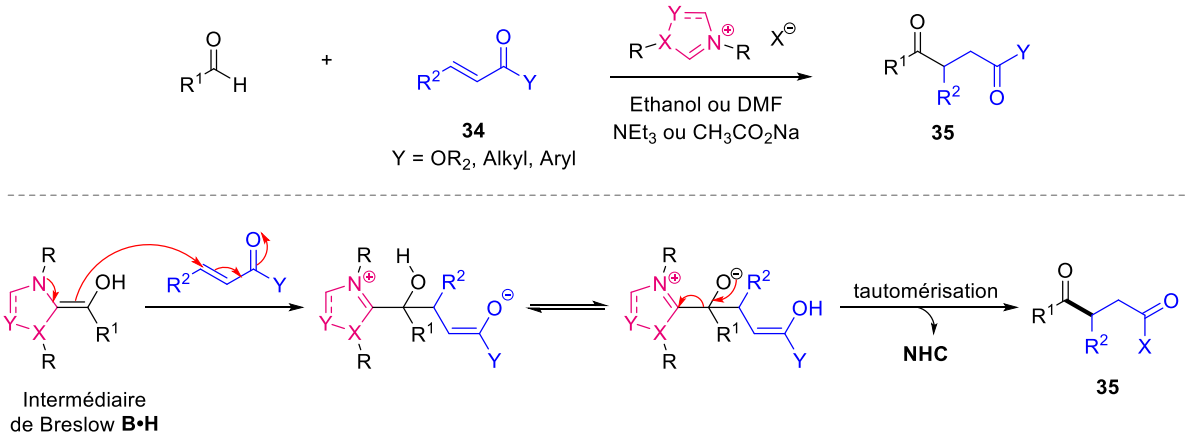


Schéma 10. Mécanisme de la réaction de Stetter.

Connue sous le nom de « réaction de Stetter », cette réaction peut également être réalisée avec des nitriles **36** et des esters α,β-insaturés **38**, conduisant respectivement à des 4-cétonitriles **37** et des 4-cétoesters **39** (Schéma 11).

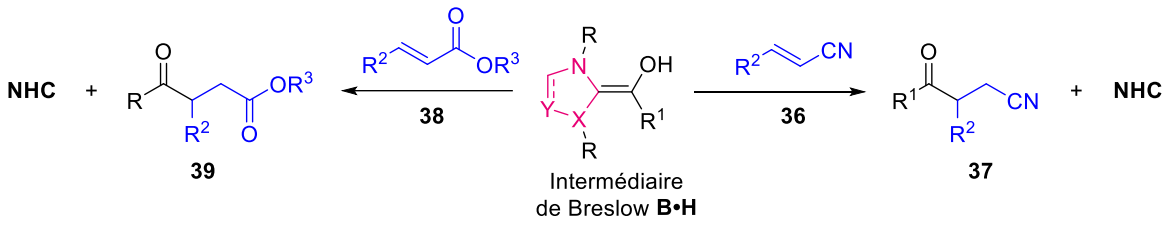


Schéma 11. Formation de 4-cétonitriles and 4-cétoesters *via* la réaction de Stetter.

En 1996, D. Enders[63] a introduit la première réaction de Stetter intramoléculaire énantiosélective. Cette avancée a permis la synthèse énantiosélective de la 4-chromanone **41** grâce à l'utilisation du 1,2,4-triazolylidène **TrPh** portant un 1,2-dioxane chiral. Cette méthode offre un contrôle précis de la stéréochimie lors de la cyclisation intramoléculaire à partir d'un aldéhyde aromatique **40** portant un accepteur de Michael (Schéma 12). Après l'addition du carbène sur la fonction aldéhyde et la formation de l'intermédiaire de Breslow, ce dernier s'additionne sur la double liaison activée de l'accepteur de Michael. Le contrôle stéréochimique repose sur un modèle d'état de transition, où le groupement phényle de la partie dioxane masque la face « ré »

[62] H. Stetter, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1976**, *15*, 639-712.

[63] D. Enders, *Helv. Chim. Acta.*, **1996**, *79*, 1899-1902.

arrière du Breslow, orientant ainsi l'addition de l'accepteur de Michael sur la face la moins encombrée du Breslow (la face avant « si »).

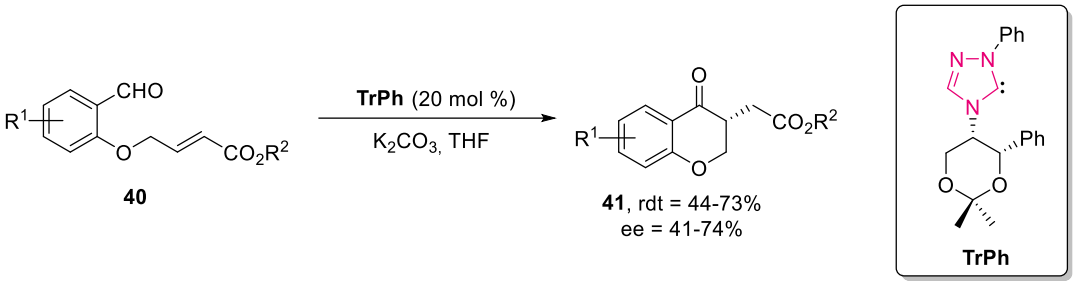


Schéma 12. Cyclisation intramoléculaire énantiosélective catalysée par un triazolylidène chiral.

Depuis cette découverte, la cyclisation intramoléculaire de Stetter énantiosélective a fait l'objet de nombreuses études et développements, avec l'apparition de divers triazolylidènes chiraux décrits dans la littérature (Schéma 13).[64]

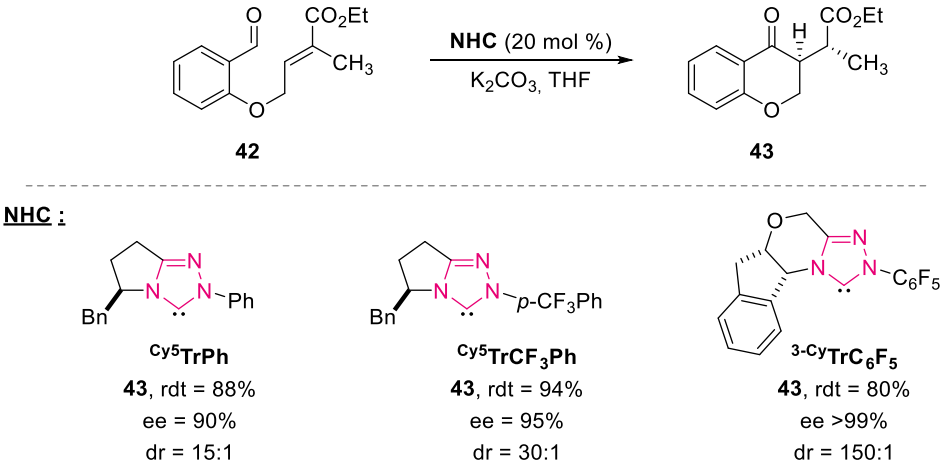


Schéma 13. Triazolylidènes chiraux développés pour la réaction de Stetter.

Bien que de nombreuses études aient été menées sur la réaction de Stetter, son application demeure relativement restreinte en raison de sa compétition avec la réaction de condensation benzoïne. Cette compétition est principalement due à la forte réactivité des aldéhydes, qui favorise la formation de produits de condensation benzoïne au détriment de l'addition 1,4 nécessaire à la réaction de Stetter. Pour contourner cette limitation, Scheidt a eu l'idée de remplacer l'aldéhyde par des composés silylés (acylsilanes)[65] (Schéma 14) ou par des α-céto carboxylates[66] (Schéma 15).

L'addition de **ThEt** sur un acylsilane **45** entraîne la formation d'un intermédiaire zwitterionique **I**, qui subit un réarrangement de Brook, conduisant à la formation de l'intermédiaire silylé **II**. Le

[64] a) T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 10298-10299.; b) T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 6284-6289.

[65] a) A. E. Mattson, A. R. Bharadwaj, K. A. Scheidt, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 2314-2315.; b) A. E. Mattson, K. A. Scheidt, *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 4363-4366.

[66] M.C. Myers, A. R. Bharadwaj, B. C. Milgram, K. A. Scheidt, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 14675-14680.

réarrangement de Brook est une réaction dans laquelle un groupement organosilyle, initialement lié à un atome de carbone, échange sa position avec un proton d'un groupement hydroxyle sous l'effet d'une base, produisant un éther de silyle (l'intermédiaire **II**). L'intermédiaire **II** est ensuite désilylé par substitution avec un alcool tel que l'isopropanol (*i*-PrOH). L'intermédiaire de Breslow **ThEt-B•H**, ainsi généré, s'additionne préférentiellement sur l'aldéhyde conjugué, aboutissant au composé 1,4-dicarbonylé **46** attendu. Le caractère moins électrophile de l'acylsilane empêche l'intermédiaire **ThEt-B•H** de s'additionner sur lui-même, évitant ainsi la formation de produits d'autocondensation (Schéma 14). Comparé aux aldéhydes, l'acylsilane offre une alternative plus sélective et efficace pour la réaction de Stetter.

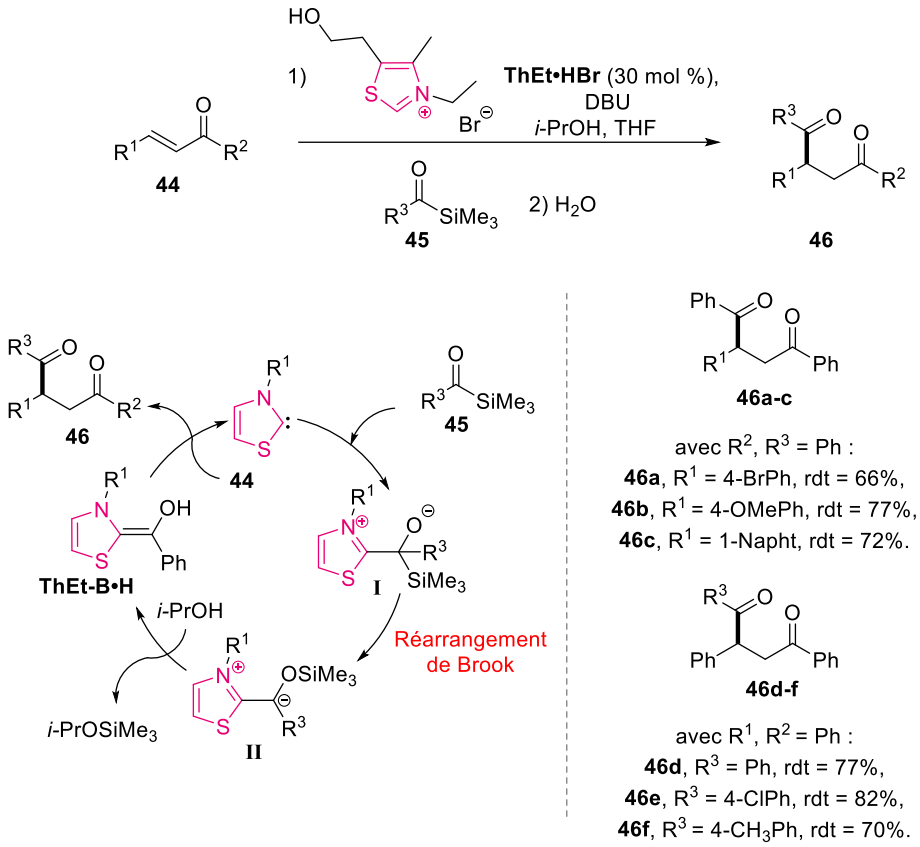


Schéma 14. Formation de l'intermédiaire de Breslow à partir d'un acylsilane pour la réaction de Stetter.

En milieu aqueux neutre, l'addition du thiazolylidène **ThBn** sur le dérivé céto-carboxylate **48** génère, après décarboxylation, l'intermédiaire énaminol **ThBn-B•H**, qui s'additionne ensuite sur l'acylimidazole **47** pour former le composé 1,4-dicarbonylé **49** (Schéma 15).[66]

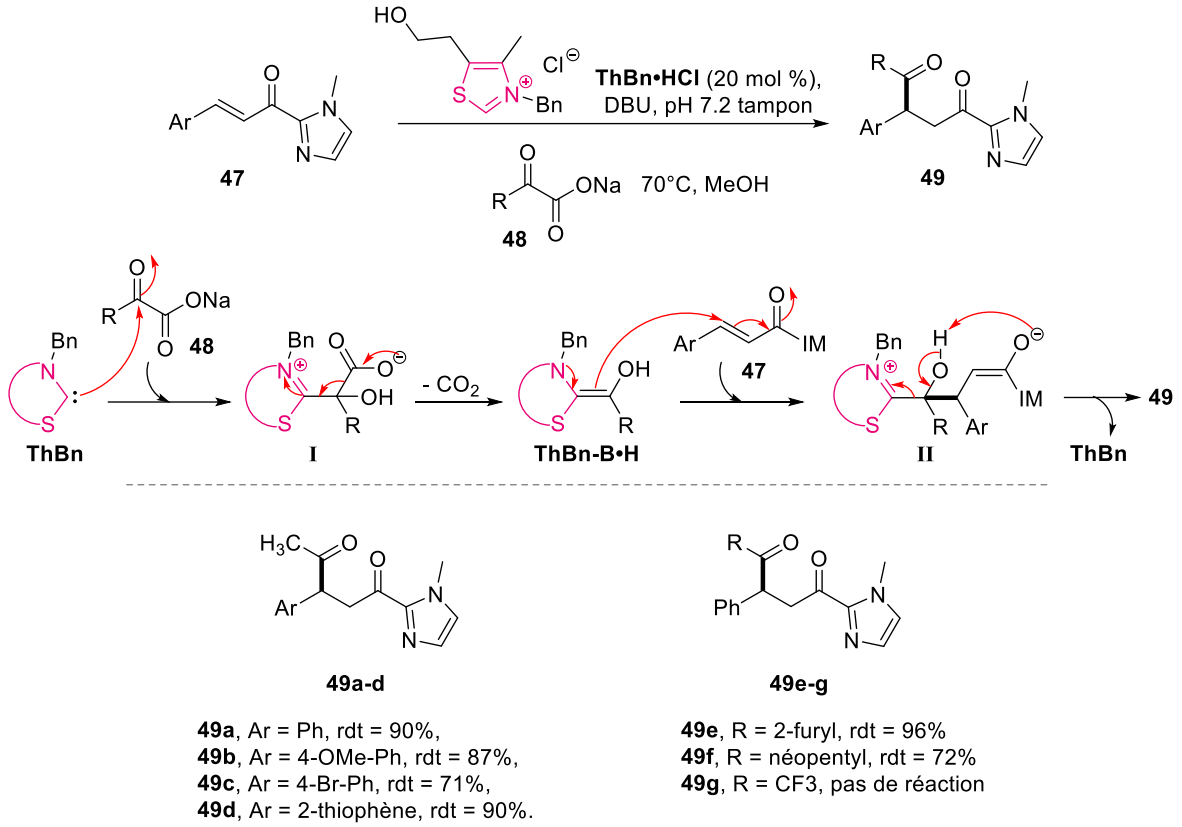


Schéma 15. Formation de l'intermédiaire de Breslow à partir d'un céto-carboxylate pour la réaction de Stetter.

La réaction nécessite une température de 70 °C pour garantir une décarboxylation efficace. Cette méthode tolère divers carbonyles aromatiques ainsi que des carboxylates aryliques et aliphatiques. En revanche, l'utilisation de trifluorométhylpyruvate de sodium ne permet pas d'obtenir le produit **49g**, car cet α-cétocarboxylate semble former un hydrate ou un hémiacétal dans les conditions réactionnelles, ce qui empêche donc l'addition du carbène.[67] Les produits issus de cette réaction d'addition peuvent être convertis de manière efficace en esters et amides.

En plus des dérivés carbonylés simples (cétones, aldéhydes), le carbène peut également s'additionner sur les aldéhydes α,β-insaturés et les esters. Cette interaction conduit à la formation d'intermédiaires de Breslow spécifiques à ces substrats, ouvrant ainsi la voie à des réactions distinctes et diversifiées.

B. Formation de Breslow par addition sur aldéhydes α,β-insaturés

L'addition d'un carbène *N*-hétérocyclique sur un aldéhyde α,β-insaturé entraîne, après déprotonation, la formation d'un intermédiaire de Breslow particulier. Cet intermédiaire est semblable (homologue) à un énolate, et est désigné sous le terme d'homoénolate.[68] Les homoénolates ont une inversion de polarité (umpolung conjugué) différente de celle des énolates

[67] V. Broicher, D. Geffken, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 5243-5244.

[68] R. S. Menon, A. T. Bijub, V. Nair, *Chem. Soc. Rev.*, **2015**, *44*, 5040-5052.

de Breslow traditionnels. L'addition du NHC se fait toujours sur le C de l'aldéhyde, mais l'homoénolate possède un caractère nucléophile au niveau du carbone en β du carbonyle (Schéma 16).

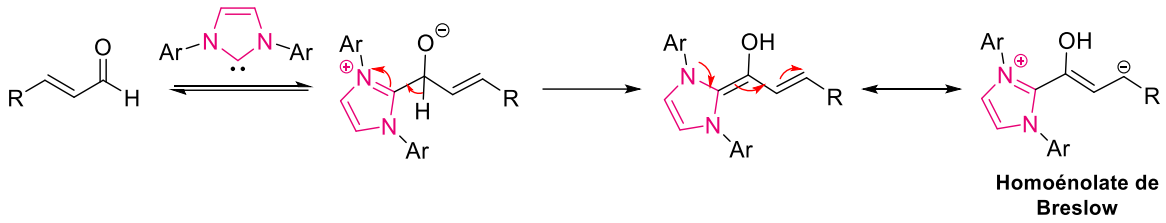


Schéma 16. Formation d'homoénolate de Breslow.

Cette polarisation négative du carbone en β ouvre de nombreuses possibilités de réactivités intéressantes. En présence d'un autre équivalent d'aldéhyde, on pourrait anticiper la formation de benzoïne ou de composés dérivés de la réaction de Stetter. Cependant, l'utilisation d'un catalyseur stériquement encombré tel que **IMes** ou **IDipp** permet de diriger la réaction vers l'addition d'un électrophile en position β.

Les premiers exemples de réactivité d'homoénolates générés par NHC ont été reportés indépendamment et simultanément en 2004 par Glorius[69] et Bode[70]. Ces études ont montré l'utilité synthétique de l'homoénolate dans la synthèse de γ-lactones 2,3-disubstituées **50** (Schéma 17). Après la formation de l'homoénolate **I**, l'addition nucléophile du carbanion β sur un aldéhyde entraîne la formation d'un intermédiaire énol-alcoolate **II**. L'énol de **II** s'isomérise en son tautomère cétone correspondant **III**. Par la suite, l'addition intramoléculaire de l'alcoolate (ou de sa forme protonée) sur la fonction carbonyle conduit à la fermeture du cycle lactone et à la régénération du catalyseur NHC (Schéma 17).

L'utilisation du thiazolylidène **^{Me2}ThBn** ne permet pas la formation de la γ-butyrolactone **50**, ne produisant que des traces indésirables de benzoïne. Ce résultat n'est pas surprenant et s'explique par la faible nucléophilie des thiazolylidènes dans la formation d'homoénolates. Leur faible stabilité, due à une faible basicité et à la présence d'un atome de soufre, entraîne une réactivité accrue et un risque élevé de formation de produits secondaires. En revanche, les imidazolylidènes et les triazolylidènes, qui présentent une plus grande stabilité, sont préférés pour la génération d'homoénolates.

Le choix du catalyseur influence également le contrôle stéréochimique de la réaction. Par exemple, les imidazolylidènes **IMes** et **IDipp** favorisent la formation de l'isomère cis de la lactone **50**, tandis que l'utilisation du catalyseur **ICy** inhibe complètement la réaction. L'encombrement stérique apporté par les groupements Dipp et Mes contribue probablement au contrôle stéréochimique lors de l'état de transition, favorisant ainsi la formation du produit souhaité.

[69] C. Burstein, F. Glorius, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 6205-6208.

[70] S. S. Sohn, E. L. Rosen, J. W. Bode, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 14370-14371.

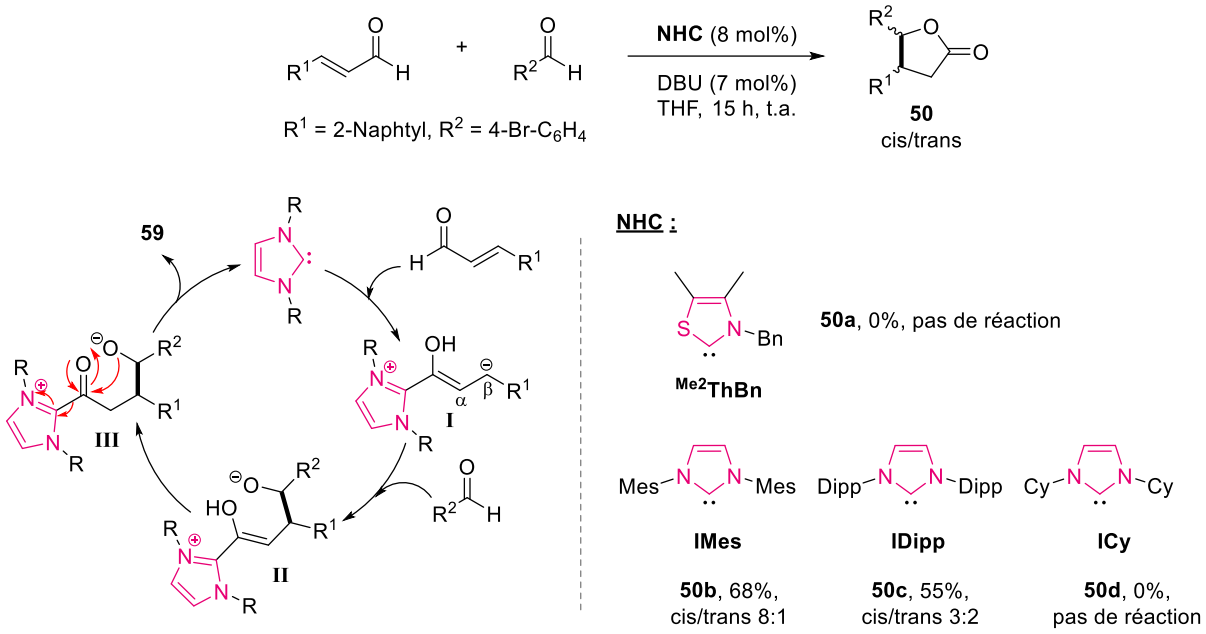


Schéma 17. Mécanisme de la formation de γ-butyrolactone catalysée par NHC.

La réactivité de ces dérivés homoénolates de Breslow a également été explorée avec d'autres électrophiles. Par exemple, en 2005, J. W. Bode a décrit la formation de γ-lactames **52** par addition d'homoénolates sur des sulfonylimines **51**.[71] Par la suite, des études ont rapporté la formation de spiro γ-butyrolactones **54** par addition d'homoénolates sur des 1,2-diones **53** [72], ainsi que la formation de cyclopentènes tri-substitués **56** par addition sur des cétones α,β-insaturées **55** [73] et la formation de dihydropyridinones **58** par une réaction de Diels-Alder[74] à partir d'azadiène **57** (Schéma 18).

[71] M. He, J. W. Bode, *Org. Lett*, **2005**, *7*, 3131-3134.
[72] V. Nair, S. Vellalath, M. Poonoth, R. Mohan, E. Suresh, *Org. Lett*, **2006**, *8*, 507-509.
[73] V. Nair, S. Vellalath, M. Poonoth, E. Suresh, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 8736-8737.
[74] M. He, J. R. Struble, J. W. Bode, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 8418-8420.

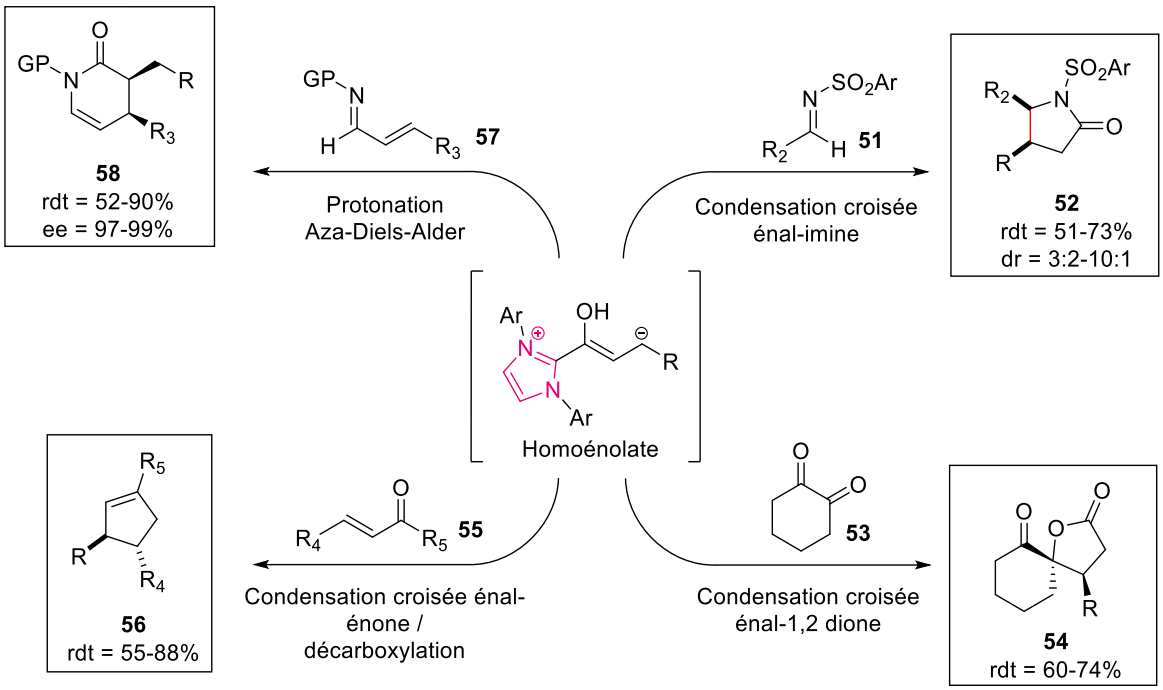


Schéma 18. Réactions générales à partir d'homoénolates.

Comme mentionné dans cette partie, les principales réactions organocatalytiques impliquant l'intermédiaire énol de Breslow reposent sur l'utilisation d'électrophiles tels que les aldéhydes saturés, cétones et les aldéhydes α,β-insaturés. Dans ces réactions, l'intermédiaire énol de Breslow joue un rôle clé en inversant la polarité des électrophiles, permettant ainsi la formation de produits par des réactions de condensation. (Schéma 19).

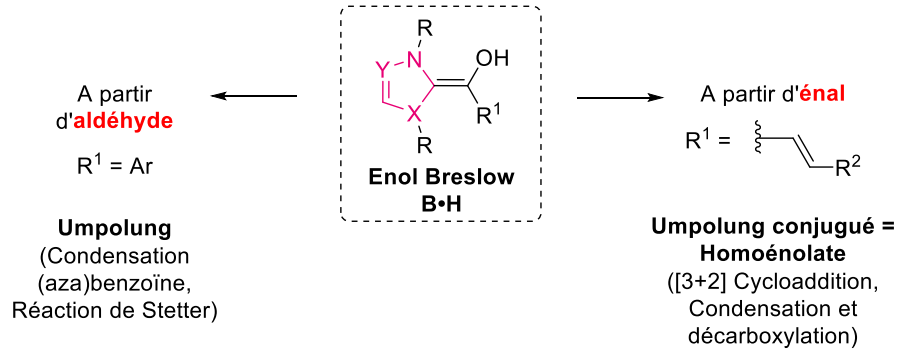


Schéma 19. Récapitulatif des réactions en organocatalyse *via* l'intermédiaire de Breslow.

En outre, en organocatalyse, l'intermédiaire de Breslow **B•H** peut également exister sous une autre forme, l'acyle azolium $\mathbf{B}^+$. Il existe trois principales voies par lesquelles cet acylium peut être généré et ces voies seront explicitées dans la suite du manuscrit.

III. Organocatalyse polaire et oxydative *via* l'acylium de Breslow

En organocatalyse, le NHC peut activer une gamme variée d'électrophiles en formant des intermédiaires énol de Breslow par addition sur des composés carbonylés (tels que les aldéhydes

et les énals). Il peut également activer des esters, conduisant à la formation d'un acyle azolium **B**$^+$, un intemédiaire particulièrement électrophile, sur lequel une large variété de nucléophiles peut facilement s'ajouter. De plus, cet acylium **B**$^+$ peut être généré à partir de l'énol de Breslow par deux voies distinctes (Schéma 20).

- **Addition sur un ester (Voie 1)** : L'addition d'un NHC sur un ester conduit à la formation d'un acylium **B**$^+$ par l'élimination du groupement alcoolate.
- **Tautomérisation après élimination d'un groupement partant (Voie 2)** : Une méthode pour obtenir l'acyle azolium **B**$^+$ à partir de l'intermédiaire de Breslow ou d'un dérivé consiste en l'élimination d'un groupement partant (par exemple, un halogène ou un groupement alkoxy). Cette élimination est suivie par la tautomérisation du résidu énol en un groupement carbonyle, transformant ainsi l'énol, généralement moins réactif, en une forme carbonylée beaucoup plus réactive.
- **Oxydation de l'énaminol de Breslow (Voie 3)** : L'énaminol de Breslow **B•H** peut être oxydé par un oxydant à deux électrons (organique ou métallique par exemple) pour former l'acyle azolium **B**$^+$.

Ces trois voies permettent de générer l'acylium **B**$^+$ pour accéder à des réactivités supplémentaires telles que des additions nucléophiles, des condensations, ou des substitutions.

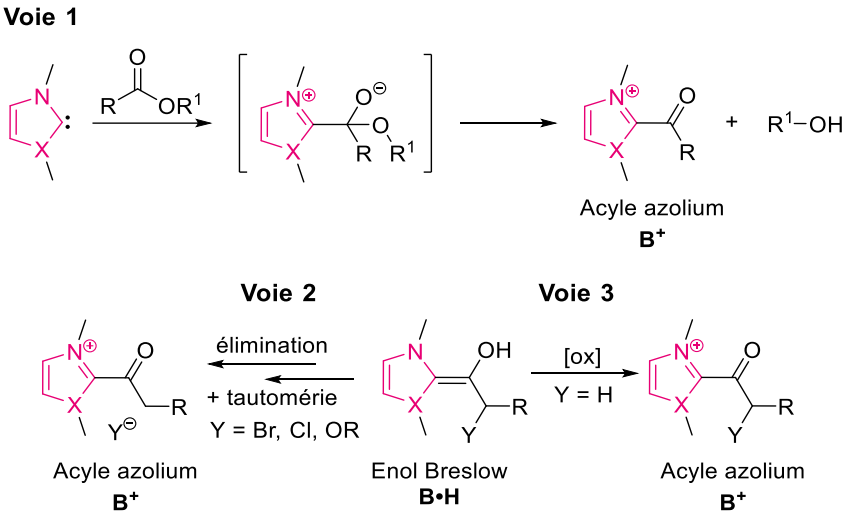


Schéma 20. Modes de formation de la forme acyle azolium de l'intermédiaire de Breslow.

A. Formation par addition sur un ester

1. Transestérification

L'utilisation de la catalyse par les carbènes *N*-hétérocycliques pour les réactions d'estérification permet de développer une réactivité douce, sélective et plus efficace que les stratégies d'estérification traditionnelles, utilisant des nucléophiles forts en quantités stœchiométriques. De faibles quantités d'imidazolylidènes ont ainsi permis l'acylation de divers alcools primaires **60**

et secondaires **62** avec l'ester méthylique **59**.[75,76] De plus, l'estérification à partir d'acétate de vinyle **64**[77] a également été réalisée, conduisant à la formation des esters **66** avec d'excellents rendements.

Lors de cette réaction, l'addition du NHC sur l'ester génère un dérivé acyle azolium **IRR-B**$^+$, qui permet l'addition d'un alcool, menant à la formation d'un intermédiaire tétraédrique **I**. Cette étape est suivie par la réorganisation de l'intermédiaire I, qui entraîne la régénération du carbène et la formation des esters souhaités (Schéma 21).

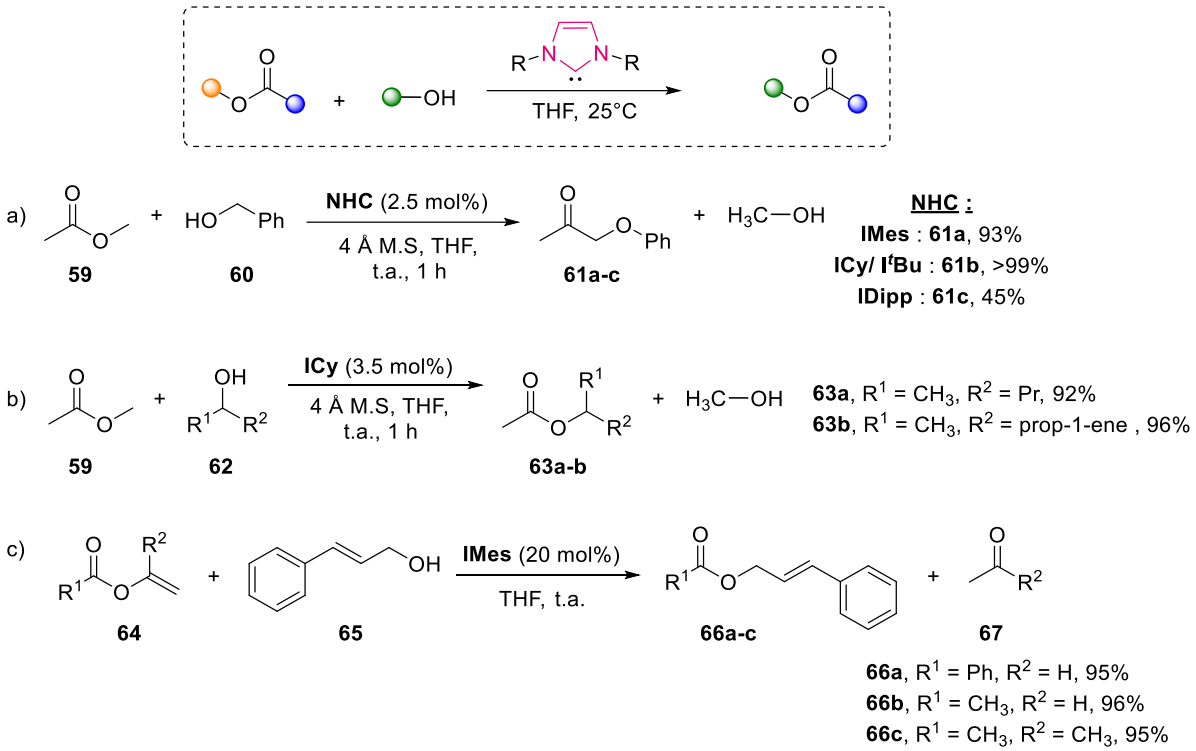


Schéma 21. Réactions de transestérification d'esters vinyliques et méthyliques.

Les NHC sont des catalyseurs de transestérification efficaces. Les réactions de transestérification avec des alcools primaires **60** ont été difficiles avec le catalyseur stériquement encombré **IDipp** mais plus faciles lorsque des catalyseurs NHC plus petits (**ICy** et **I^{t}Bu**) ont été utilisés. La grande nucléophilie apportée par ces substituants alkyles joue également un rôle crucial dans le déplacement de l'équilibre de la réaction vers l'estérification et impacte son efficacité. Il est également à noter que les esters acryliques peuvent poser des problèmes lors de la transestérification en raison de réactions secondaires indésirables, telles que l'isomérisation ou la polymérisation.

2. Polymérisation

[75] G. W. Nyce, J. A. Lamboy, E. F. Connor, R. M. Waymouth, J. L. Hedrick, *Org. Lett*. **2002**, *4*, 3587-3590.
[76] G. A. Grasa, R. M. Kissling, S. P. Nolan, *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 3583-3586.
[77] G. A. Grasa, T. Guveli, R. Singh, S. P. Nolan, *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 2812-2819.

L'utilisation des carbènes *N*-hétérocycliques comme catalyseurs en polymérisation présente plusieurs avantages par rapport aux approches conventionnelles. En raison de l'absence de métaux lourds, de conditions de réaction plus douces et d'une formation réduite de sous-produits. Ils s'avèrent particulièrement efficaces dans les réactions de polymérisation par transestérification.

En 2002, le groupe de J. L. Hedrick[75] [78] a démontré que les NHC permettent de catalyser des réactions de polycondensation et de polymérisation de manière pratique, facilitant la synthèse de polymères biodégradables et de précurseurs de dendrimères.

Le poly(éthylène téréphtalate) (PET), un polyester commercial majeur, est généralement synthétisé *via* un procédé de polymérisation par condensation en deux étapes (Schéma 22). D'abord, la transestérification du téréphtalate de diméthyle (DMT) avec un excès d'éthylène glycol (EG) permet de former du bis-(2-hydroxyéthyl)téréphtalate (BHET) et du méthanol comme sous-produit, à des température de 150 à 200 °C. Le méthanol formé est éliminé en continu pour favoriser la formation de BHET. Ensuite, le BHET subit une polycondensation à haute température (270-290 °C) sous basse pression ou sous vide, pour produire des chaînes de poly(éthylène téréphtalate) (PET), tout en libérant de l'éthylène glycol. Ces deux étapes nécessitent généralement des catalyseurs organométalliques optimisés pour chacune des étapes. L'utilisation de l'imidazolylidène **IMe** a considérablement amélioré le processus en permettant la condensation du DMT avec un excès d'EG dans le THF à température ambiante en une heure, offrant une amélioration notable par rapport aux systèmes classiques.

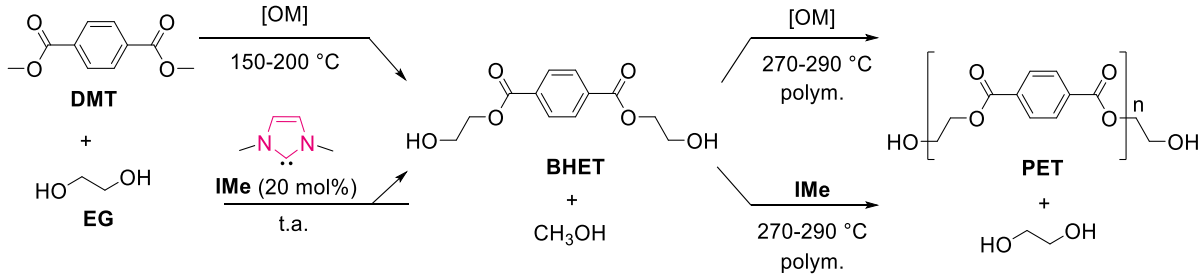


Schéma 22. Polymérisation *via* des réactions de transestérification.

B. Formation par élimination d'un groupement partant (Voie 2)

La formation d'un acyle azolium $\mathbf{B}^+$ à partir de l'énaminol de Breslow **B•H** peut se produire par l'élimination d'un groupement partant. Cette élimination peut résulter, par exemple, de l'élimination d'un halogène à partir d'un α-haloaldéhyde. De même, les époxyaldéhydes peuvent servir de groupements partants *via* l'ouverture du cycle époxyde, permettant ainsi la génération de l'acyle azolium $\mathbf{B}^+$.

[78] G. W. Nyce, T. Glauser, E. F. Connor, A. Mock, R. M. Waymouth, J. L. Hedrick, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 3046-3056.

1. A partir d' α -haloaléhydes

En 2004, Rovis a décrit la transformation catalysée par un NHC d' α-haloaldéhydes en agent d'acylation (Schéma 23).[79] Après addition du carbène sur l'haloaldéhyde, la déshalogénation permet la formation de l'intermédiaire acyle azolium **Tr-B⁺**. L'addition de divers nucléophiles sur cet acyle **Tr-B⁺** permet la formation de composés acylés (ester, amide, etc.) ainsi que la régénération du carbène. Différents nucléophiles tels que des alcools et des amines ont été efficacement testés. Les α-bromoaldéhydes se sont montrés plus réactifs que leurs analogues chlorés (ex : **68a**, X = Br, rdt = 80% *vs* **68a**, X = Cl, rdt = 65%) (Schéma 23).

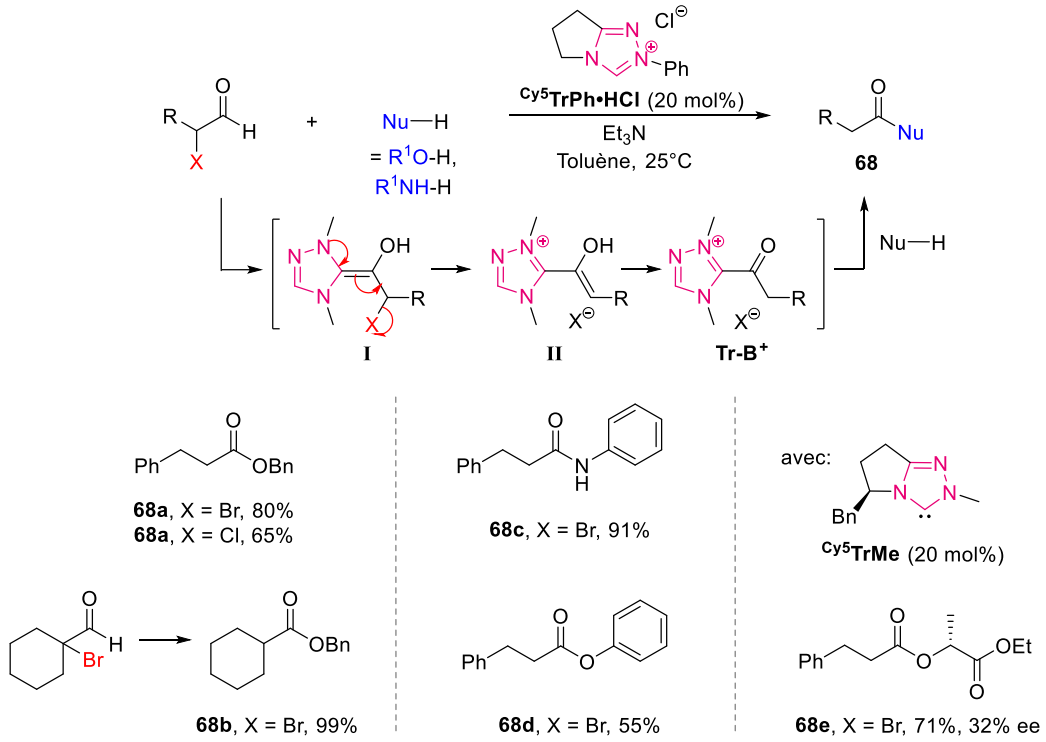


Schéma 23. Oxydation d'α-haloaldéhydes en composes acylés *via* la formation d'un acyle azolium **Tr-B⁺**.

Concernant le pré-catalyseur, les sels de triazolium et de thiazolium se sont avérés efficaces, tandis qu'un imidazolium tel que **IMes** n'a fourni que des traces de produit. Cette absence de réactivité peut s'expliquer par l'encombrement stérique des groupements mésityles portés par le carbène, qui empêche la déshalogénation.[79] L'acyle énantioenrichi **68e** est obtenu en utilisant le triazolylidène chiral **Cy5TrMe** (rdt = 71%, ee = 32%).

2. A partir d'époxyaldéhydes

Les époxyaldéhydes[80] peuvent également faire office de « groupement partant » pour la formation d'acyles azolium *via* l'ouverture du cycle époxyde **69**. L'addition d'un alcool sur l'intermédiaire

[79] N. T. Reynolds, J. R. de Alaniz, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 9518-9519.

[80] K. Y.-K. Chow, J. W. Bode, J. Am. Chem. Soc., **2004**,*126*, 8126-8127.

^{Me2}**ThBn-B$^+$** ainsi obtenu permet la formation de dérivés β-hydroxy esters **70** avec d'excellents rendements et des rapports diastéréomériques élevés (Schéma 24).

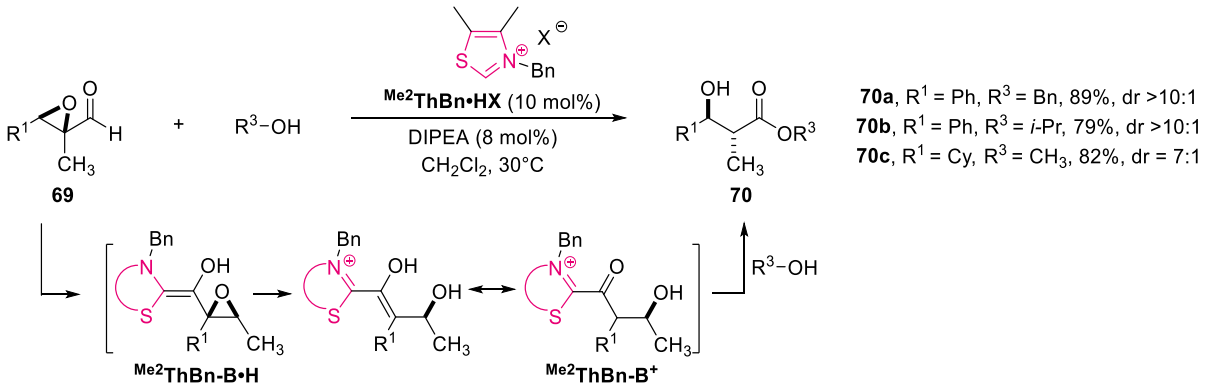


Schéma 24. Génération de la forme acyle azolium à partir d'époxyaldéhydes.

C. Formation par oxydation *in situ* de l'intermédiaire de Breslow (Voie 3)

La formation de l'acyle azolium **B$^+$** à partir de l'intermédiaire de Breslow peut également être réalisée par une oxydation *in situ* utilisant un oxydant à deux électrons. Cette oxydation peut être effectuée avec divers agents oxydants, notamment le dioxygène, des oxydants métalliques ou organiques.

1. Oxydation par l'oxygène

Une réaction d'estérification d'aldéhydes α,β-insaturés catalysée par le benzimidazolylidène **BzIBn** en présence de bromures d'alkyle ou d'aryle sous oxygène de l'air a été décrite (Schéma 25).[81] L'estérification catalytique aérobie a été réalisée avec succès en présence de DBU et de K_2CO_3 (1,5 équiv) dans un mélange de solvants THF : ^{t}BuOH (5:1).

L'oxydation de l'intermédiaire de Breslow **BzIBn-B•H** par l'oxygène (E^0(DMF) = +1.0 V *vs* ECS)[82] se déroule *via* un mécanisme d'insertion d'oxygène, comme l'a confirmé une expérience de marquage isotopique avec du ^{18}O. Dans ce processus, l'intermédiaire de Breslow **BzIBn-B•H** s'additionne sur le dioxygène pour former l'intermédiaire peroxyde correspondant **I**. La décomposition de ce peroxyde **I** en un peracide déprotoné **II** induit la régénération du NHC. Ce peracide **II** s'additionne ensuite sur une autre molécule d'aldéhyde pour donner l'adduit hydroxy peroxyle **III** qui se décompose en deux équivalents d'acide carboxylique correspondants **IV**. Ces acides sont alkylés par du bromure d'allyle, de cinnamyle ou de benzyle pour former les esters **71**, marqués à l'^{18}O sur les atomes du carbonyle et de l'alcool dans un rapport d'environ 1 :1 (Schéma 25).

[81] B. Maji, S. Vedachalan, X. Ge, S. Cai, X.-W. Liu, *J. Org. Chem.*, **2011**, *76*, 3016-3023.
[82] M. L. Pegis, J. A. S. Roberts, D. J. Wasylenko, E. A. Mader, A. M. Appel, J. M. Mayer, *Inorg. Chem.*, **2015**, *54*, 11883−11888.

Les aldéhydes portant des substituants électroattracteurs, tels que le brome, le chlore ou le nitro, ont donné les esters **71** correspondants avec d'excellents rendements. En revanche, les aldéhydes substitués par un groupement donneur d'électrons, comme le méthoxy ont produit des rendements modérés en composé **71**.

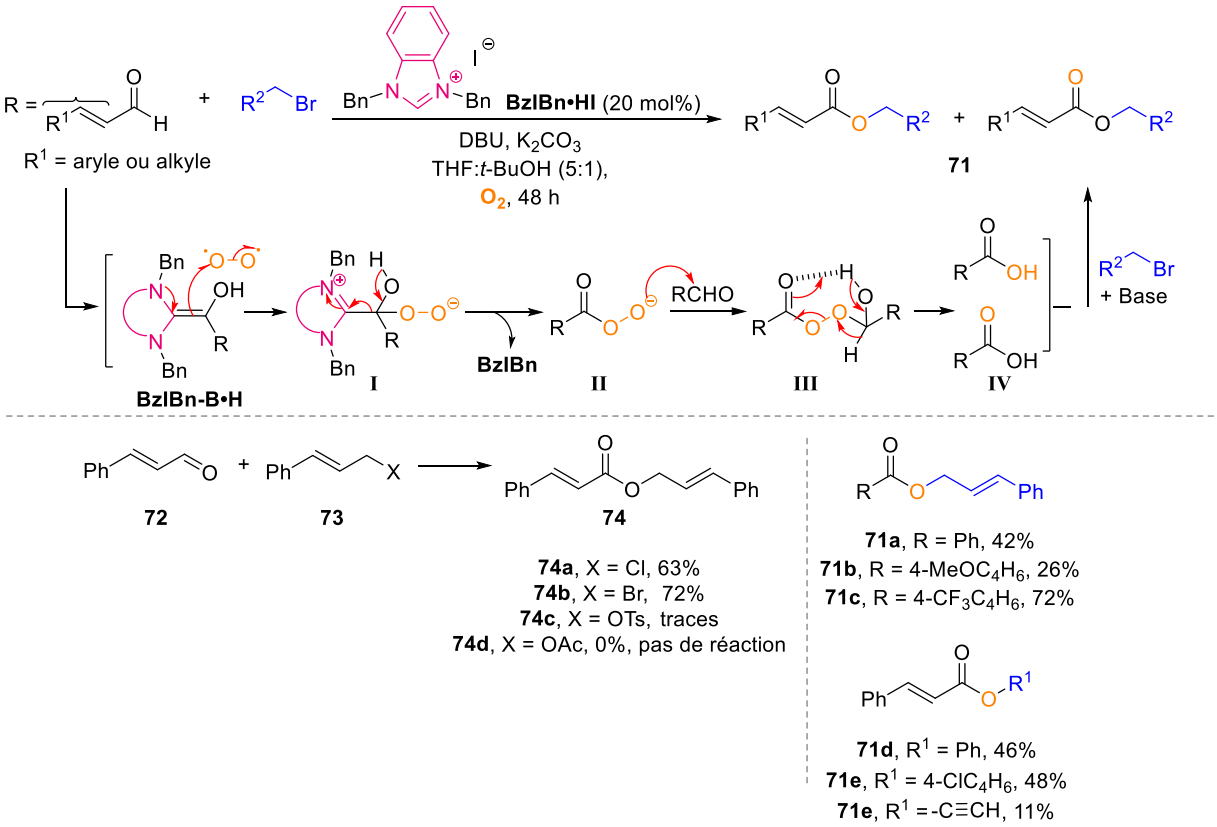


Schéma 25. Estérification d'aldéhydes *via* l'oxydation du Breslow par l'oxygène.

Différents groupements partants ont été évalués pour la réaction d'estérification du cinnamaldéhyde **72** avec divers halogénures de cinnamyle **73**. Parmi ceux-ci, les dérivés bromés se sont révélés les plus efficaces.

D'autres réactions oxydatives catalysées par les NHC impliquant un processus d'oxydation par l'oxygène ont été décrites telle que la réaction d'ouverture de cycle d'aziridine **75** en présence d'aldéhydes et de **IDipp•HCl** (Schéma 26).[83]

[83] Y.-K. Liu, R. Li, L. Yue, B.-J. Li, Y.-C. Chen, Y. Wu, L.-S. Ding, *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 1521-1524.

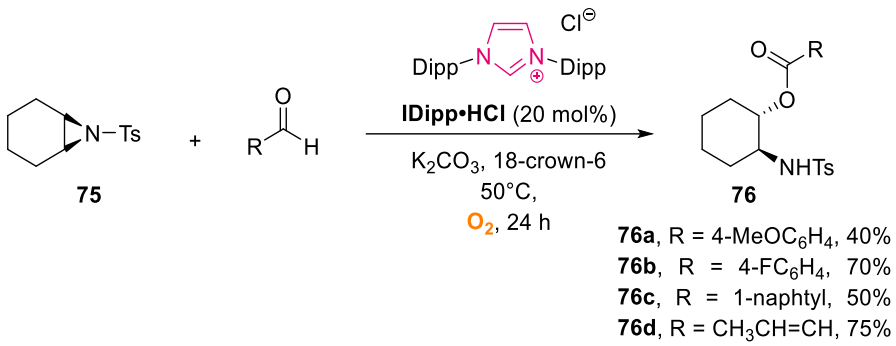


Schéma 26. Ouverture de cycle de l'aziridine *via* oxydation à l'oxygène.

De nombreuses transformations oxydatives des aldéhydes ont été rapportées dans la littérature, passant par l'oxydation d'intermédiaires de Breslow en acyle azolium en présence de divers oxydants métalliques.

2. Oxydation par un oxydant métallique

Différents oxydants inorganiques ont été utilisés avec succès pour la transformation oxydative d'aldéhydes catalysée par les NHC. Ce type de réactivité avait déjà été exploré par Corey[84] en 1968, avec l'estérification oxydative d'aldéhydes utilisant du dioxyde de manganèse IV (MnO_2) comme oxydant et catalysée par le cyanure. Plus de 50 ans plus tard, Scheidt[85] a découvert que cette transformation est beaucoup plus efficace lorsque le catalyseur au cyanure est remplacé par un carbène. Ces transformations oxydatives ont été réalisées avec succès à partir à la fois d'aldéhydes saturés[85] et insaturés[86], avec de bons rendements en présence de la base DBU et de l'oxydant MnO_2 (Schéma 27).

Différents sels d'iminiums ont été testés, et le 1,2,4-triazolium **TrMe•HI** a donné les meilleurs résultats. Cette différence d'efficacité en fonction du type de catalyseur utilisé peut s'expliquer par le fait que l'acyle azolium **TrMe-B**$^+$ est plus électrophile et donc plus réactif que ceux issus de thiazolium ^{Me2}**ThMe-B**$^+$ ou d'imidazolium **IMes-B**$^+$. De plus, l'encombrement stérique autour du centre carbénique semble également avoir un léger impact négatif sur l'efficacité de l'oxydation.

[84] E. J. Corey, N. W. Gilman, B. E. Ganem, *J. Am. Chem. Soc*. **1968**, *90*, 5616-5617.
[85] B. E. Maki, K. A. Scheidt, *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 4331-4334.
[86] B. E. Maki, A. Chan, E. M. Phillips, K. A. Scheidt, *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 3102-3109.

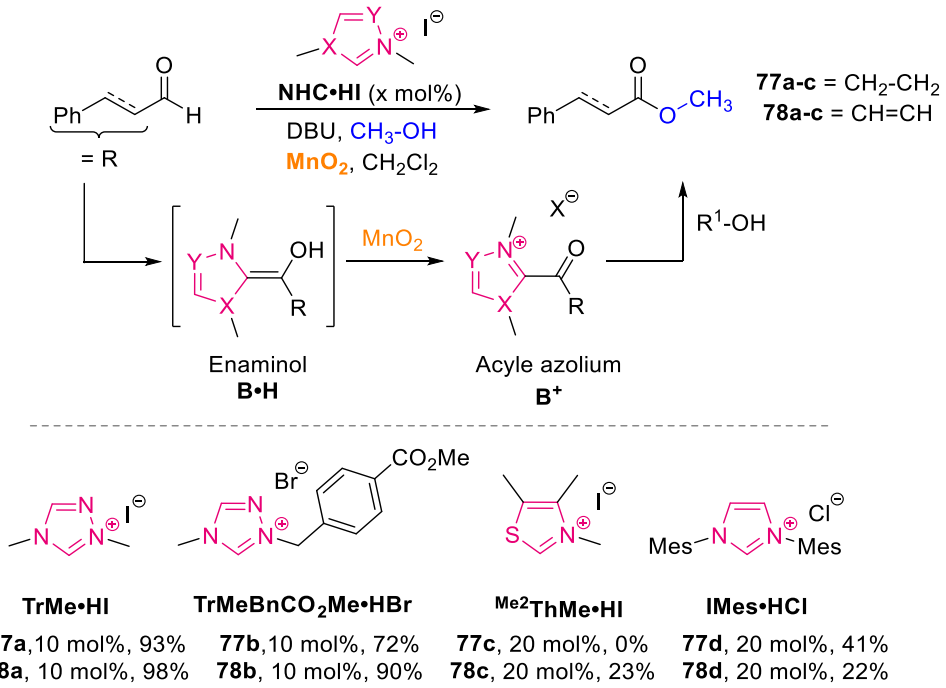


Schéma 27. Formation d'un acyl azolium **B**$^+$ par oxydation du Breslow avec MnO_2.

L'estérification oxydative catalysée par les NHCs peut également se faire à partir d'alcool au lieu d'aldéhyde (Schéma 28).[87,88] Dans ce cas, le processus comprend deux étapes d'oxydation en tandem : d'abord, l'oxydation de l'alcool propargylique ou allylique **79-81** en aldéhyde par MnO_2 ; ensuite, l'oxydation de l'intermédiaire de Breslow (formé par addition du carbène sur l'aldéhyde) en ion acyl azolium **IMes-B**$^+$. Un autre équivalent d'alcool s'additionne finalement sur **IMes-B**$^+$ pour donner l'ester insaturé correspondant **79'-81'**, régénérant ainsi le catalyseur carbène.

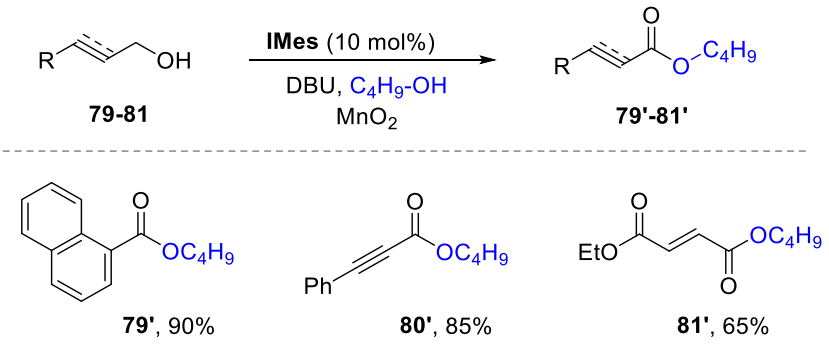


Schéma 28. Formation d'esters insaturés *via* l'oxydation d'alcools par le MnO_2.

[87] B. E. Maki, A. Chan, E. M. Phillips, K. A. Scheidt, *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 371-374.

[88] M. Rueping, H. Sunden, L. Hubener, E. Sugiono, *Chem. Commun.*, **2012**, *48*, 2201-2203.

Ces transformations utilisent le catalyseur simple et facilement disponible **IMes**, se déroulent dans des conditions douces avec des matières premières accessibles, et sont comparables à la réaction de Tishchenko, qui est généralement catalysée par des métaux.[89]

3. Oxydation par des oxydants organiques

3.1. Oxydation par la phénazine

En 2011, l'équipe de Y. Takemoto a montré que la phénazine **83** (E_{red} = -0,6 V)[90] peut être réduite en présence d'aldéhydes sous catalyse NHC, produisant ainsi de la dihydrophénazine **85**. Ils ont en effet décrit une réaction de thioestérification d'aldéhydes *via* une activation redox externe en présence de phénazine **83** (Schéma 29).[91] Cette réaction commence par un premier transfert d'électron (SET) de l'énaminol de Breslow **TrRR-B•H** vers la phénazine **83**, générant un radical-cation **TrRR-B$^{\bullet+}$** oxydé et un radical-anion phénazine **83$^{\bullet-}$**. Un second SET réduit ce dernier en **83^{2-}**, ce qui permet la formation d'un acyle azolium **TrRR-B^{+}** oxydé. Le thiol **82** s'additionne ensuite sur cet intermédiaire, conduisant à la formation du thioester **84** et de la dihydrophénazine **85**.

Cette thioestérification est catalysée par des triazolylidènes, avec des substituants variables selon le type d'aldéhyde. Pour les aldéhydes aromatiques, le triazolylidène **^{Cy5}TrC$_6$F$_5$** est utilisé en présence de la triéthylamine (Et_3N), tandis que pour les aldéhydes aliphatiques, le triazolylidène **^{Cy5}TrMes** est préféré avec DBU. Les aldéhydes aliphatiques étant moins réactifs que les aldéhydes aromatiques, ils nécessitent l'utilisation d'un catalyseur plus nucléophile (**^{Cy5}TrMes**) et d'une base plus forte (DBU).

[89] a) T. Seki, T. Nakajo, M. Onaka, *Chem. Lett.*, **2006**, *35*, 824-829.; b) The Tishchenko Reaction, A. M. P. Koskinen, A. O. Kataja *in* Organic Reactions, **2015**, *86*, (Ed. S. E. Denmark *et al*, John Wiley & Sons, Inc).

[90] A. Hollas, X. Wei, V. Murugesan, Z. Nie, B. Li, D. Reed, J. Liu, V. Sprenkle, W. Wang, *Nat. Energy*, **2018**, *3*, 508-514.

[91] T. Uno, T. Inokuma, Y. Takemoto, *Chem. Commun.*, **2012**, *48*, 1901-1903.

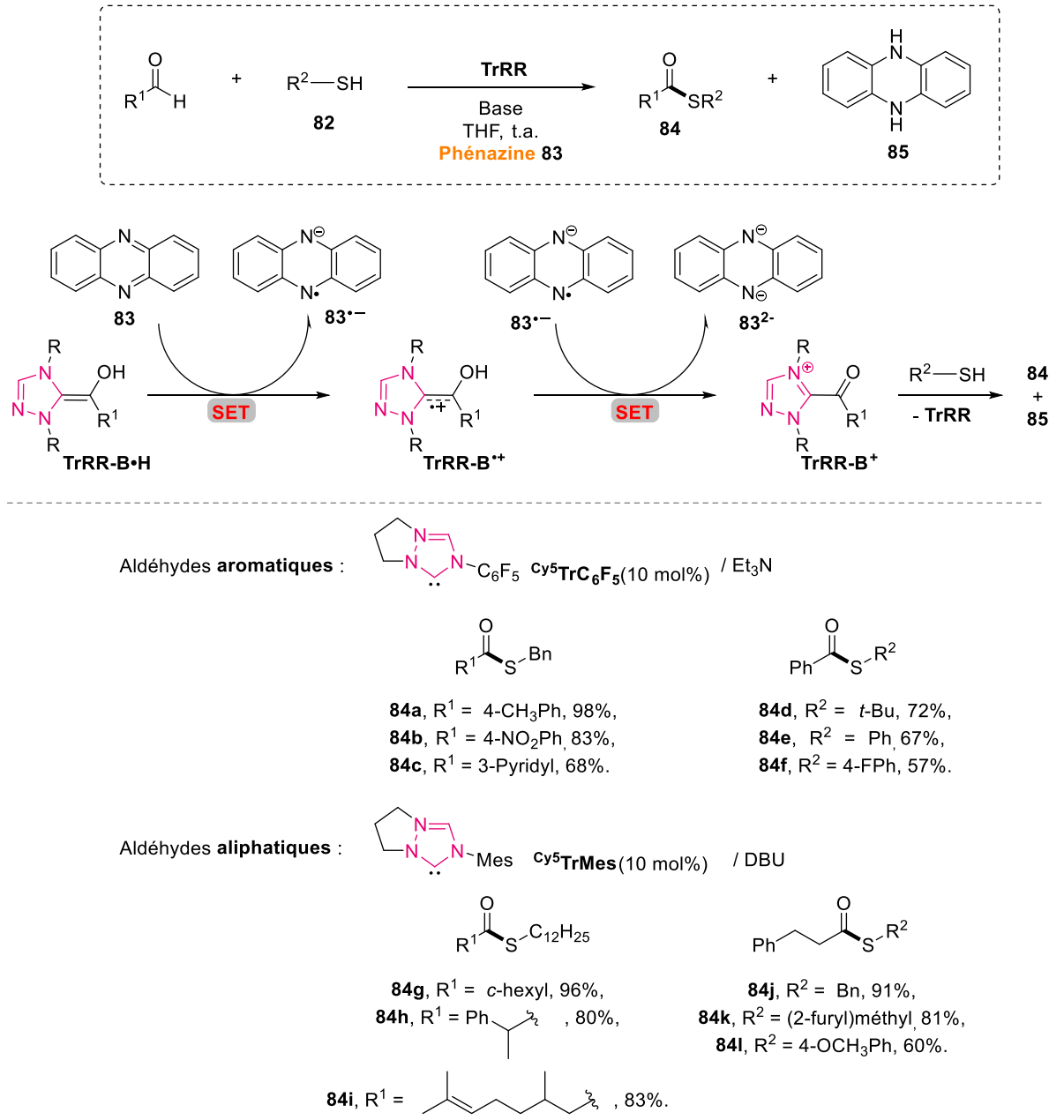


Schéma 29. Thioestérification *via* oxydation de la phénazine.

D'autres oxydants organiques ont également été utilisés pour les transformations oxydatives des aldéhydes *via* l'oxydation des intermédiaires de Breslow **B•H** (Schéma 30). Par exemple, A. Studer a décrit la synthèse de dihydropyranones par lactonisation oxydative à partir d'un énal avec un accepteur de Michael 1,3-dicarbonylé en présence d'un dérivé de quinone **86**.[92] Après formation de l'homoénolate de Breslow à partir de l'énal, ce dernier est oxydé par la quinone **86** en un acyle azolium α,β-insaturé **TrRR-B⁺**, sur lequel va s'additionner un accepteur de Michael. Après transfert de proton, la fermeture du cycle lactone permet la régénération du carbène et la libération d'une dihydropyranone. Cette réaction, catalysée par un triazolylidène **TrMe**, a permis d'obtenir des dihydropyranones avec des rendements satisfaisants (51-89%).

[92] S. De Sarkar, A. Studer, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2010**, *49*, 9266-9269.

Parmi les oxydants étudiés, l'azobenzène[93] **87** (E_{red} = -1,3 V *vs* ECS)[94] a été utilisé avec succès pour la lactonisation intramoléculaire catalytique d'aldéhydes en présence d'un thiazolylidène **^{Me}ThMes**, donnant d'excellents rendements (74-95%). Enfin, des dérivés de la riboflavine[95] **88** ont également été utilisés comme oxydants pour des réactions de synthèse de lactames énantioenrichies à partir d'aldéhydes et sulfonylimines aromatiques, en présence d'un triazolylidène chiral. Ces réactions ont conduit à des rendements excellents et à des excès énantiomériques élevés (rdt = 74-98%, ee = 97-<99%).

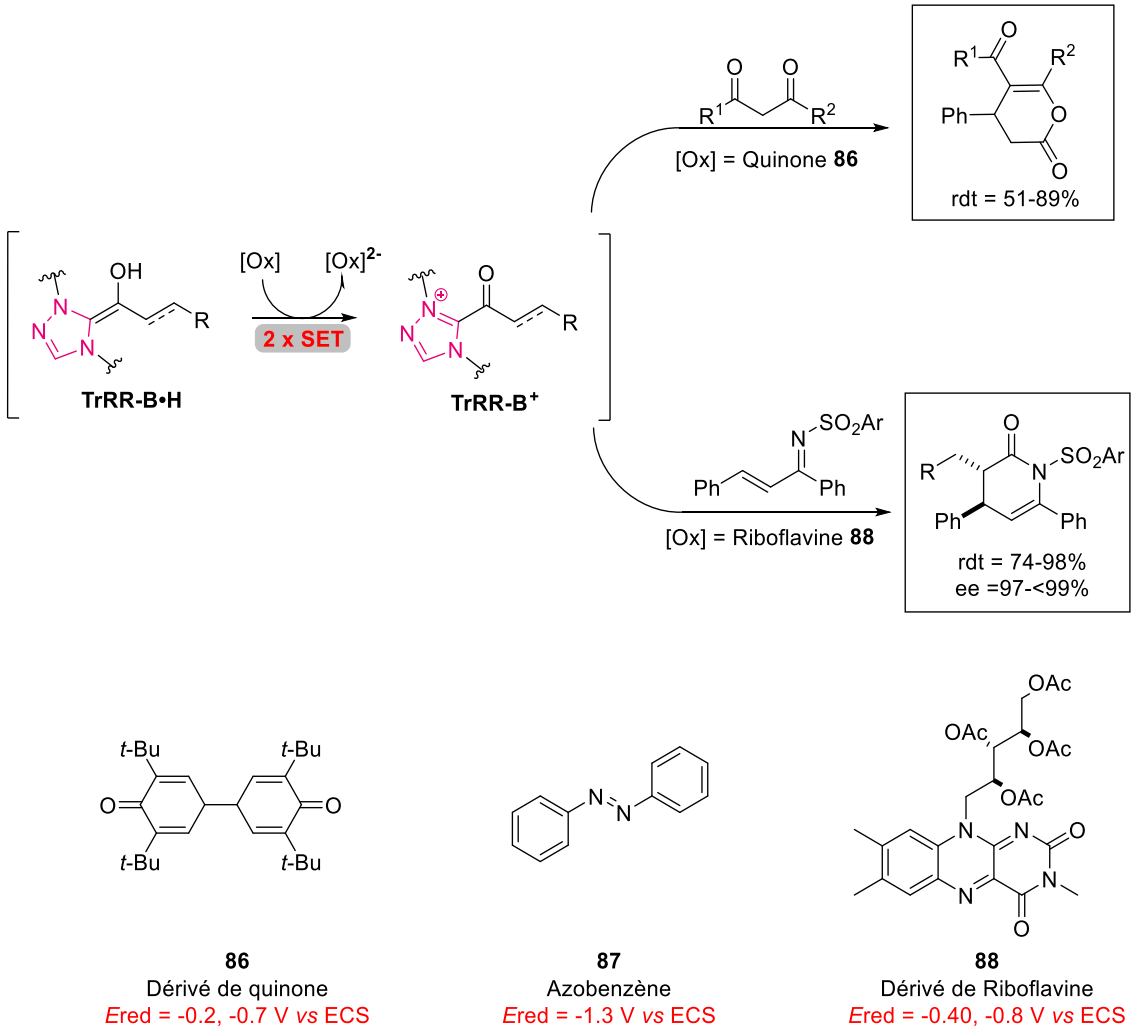


Schéma 30. Réactions oxydatives et oxydants organiques courants pour l'oxydation de l'intermédiaire de Breslow.

Ces oxydants organiques ont permis la transformation oxydative des aldéhydes *via* un mécanisme commun impliquant l'oxydation de l'intermédiaire de Breslow **B•H**. Cela génère ainsi une forme acyle azolium **B$^+$**, sur laquelle divers nucléophiles peuvent s'additionner pour former le produit oxydé et, facilitant ainsi la régénération du NHC. Dans ces transformations, l'oxydant

[93] C. A. Rose, K. Zeitler, *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 4552-4555.

[94] J. L. Sadler and A. J. Bard, *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 1979-1989.

[95] a) X. Zhao, K. E. Ruhl, T. Rovis, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2012**, *51*, 12330-12333.; b) S. Iwahana, H. Iida, E. Yashima, *Chem. Eur. J.*, **2011**, *17*, 8009–8013.

est retrouvé sous sa forme réduite dans le milieu réactionnel, il n'intervient pas dans la formation du produit oxydé.

À l'inverse, le TEMPO•, un oxydant organique polyvalent, remplit un double rôle : il permet non seulement l'oxydation des aldéhydes en formant l'acyle azolium **B**$^+$, mais agit également comme précurseur du nucléophile qui s'additionne à **B**$^+$. Dans cette réaction, le TEMPO• réduit (sous forme de TEMPO$^-$) intervient directement, conférant au TEMPO• une fonction unique parmi les oxydants organiques utilisés dans de telles transformations.

3.2. Oxydation avec le TEMPO•

En 2008, Studer et ses collaborateurs ont développé une méthode catalysée par un triazolylidène pour convertir des aldéhydes en esters en utilisant le radical 2,2,6,6-tétraméthyl-1-piperidinyloxy (TEMPO•) comme oxydant et comme nucléophile (Schéma 31).[96]

Dans cette réaction, l'intermédiaire de Breslow **TrMe-B•H** est oxydé par un SET au TEMPO•. Cela génère la forme oxydée radical-cation **TrMe-B**$^{•+}$ et la forme réduite TEMPO$^-$. La déprotonation de **TrMe-B**$^{•+}$ par TEMPO$^-$ forme TEMPO-H (retrouvé en fin de réaction) et l'intermédiaire radicalaire **TrMe-B•**. **TrMe-B•** est oxydé par SET par une deuxième molécule de TEMPO•, formant ainsi du TEMPO$^-$ et le cation acylium **TrMe-B**$^+$. Finalement, ce second anion TEMPO$^-$ s'additionne sur l'acylium **TrMe-B**$^+$, pour former l'ester de TEMPO **90** et régénérer le carbène **TrMe** (Schéma 31).

[96] J. Guin, S. De Sarkar, S. Grimme, A. Studer, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 8727.

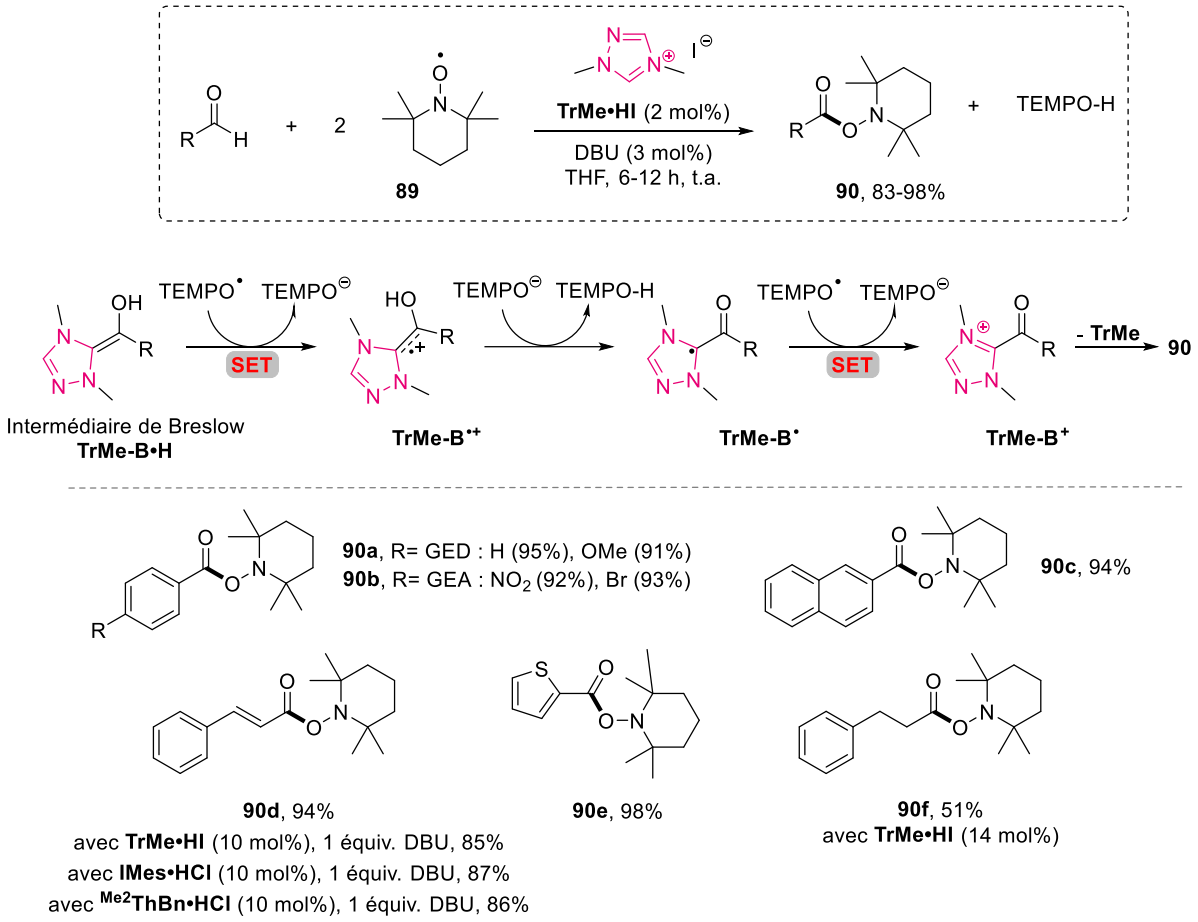


Schéma 31. Oxydation catalytique d'aldéhyde par TEMPO•.

L'oxydation catalytique du *trans*-cinammaldéhyde pour donner le dérivé acyl-TEMPO **90d** a été testée en présence de différents précurseur NHC, de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène (DBU, 1 équiv.), et de TEMPO• dans le THF à température ambiante. Les catalyseurs triazolylidène **TrMe**, imidazolylidène **IMes** et thiazolylidène ^{Me2}**ThBn** ont tous montré des résultats similaires, permettant l'oxydation de l'aldéhyde avec de très bons rendements, démontrant ainsi que la structure du carbène n'influe pas sur l'oxydation.

La quantité initiale de DBU, fixée à 1 équivalent, a pu être réduite à 3 mol%, indiquant que le DBU sert uniquement de base pour générer le catalyseur carbénique. Une légère amélioration de l'efficacité de la réaction a également pu être obtenue avec l'utilisation d'une quantité catalytique de DBU.

Les dérivés du benzaldéhyde, qu'ils soient appauvris ou enrichis en électrons, ainsi que les substrats encombrés et les hétérocycles, ont donné les produits d'oxydation correspondants avec de bons à d'excellents rendements (44-98%) (Schéma 31). De plus, pour les substrats insaturés, aucune oxydation de la double liaison n'a été observée, prouvant la sélectivité de l'oxydation du TEMPO• vis-à-vis de l'intermédiaire de Breslow. L'aldéhyde aliphatique a réagi plus lentement, nécessitant une augmentation de la quantité de catalyseur pour donner le produit oxydé **90f**.

Cette étude constitue la première réaction d'oxydation catalytique d'un aldéhyde par un NHC, dans laquelle le produit oxydé et le produit réduit réagissent ensemble pour former le produit final dans un mécanisme en mode polaire. Dans ce mécanisme, la forme réduite du substrat agit ensuite comme nucléophile, assurant la régénération du catalyseur NHC en fin de réaction.

Les oxydants organiques utilisés pour ces réactions d'oxydation ont un potentiel redox modéré, E_{red}(TEMPO•/TEMPOH) = -0,32 V *vs* ECS[97], E_{red}(azobenzène) = -1.3 V). Cela suggère que l'intermédiaire de Breslow dérivé de **TrMe** (ou **IMes** ou **^{Me2}ThBn**) possède un pouvoir réducteur suffisant pour réduire des substrats ayant des potentiels de réduction similaires. Ces résultats ont ouvert la voie à l'application de ce système à la catalyse réductrice de substrats.

IV. Organocatalyse réductive *via* l'énolate de Breslow

Les transformations réductives catalysées par un NHC étaient déjà connues dès 1958 dans les milieux biologiques. En effet, des enzymes incluant un cofacteur thiamine (vitamine B1) peuvent catalyser l'acétylation de la coenzyme A par oxydation décarboxylative du pyruvate.

A. Catalyse réductive radicalaire dans les enzymes

Le mécanisme de formation de l'intermédiaire de Breslow à partir de la thiamine implique le transfert de deux électrons (polaire). Cependant, dans les systèmes enzymatiques anaérobies, ce mécanisme coexiste avec un second mécanisme, de nature radicalaire. En effet, la *pyruvate ferredoxine oxydoréductase* (PFOR), enzyme clé de la famille des 2-cétoacides oxydoréductases, catalyse la décarboxylation oxydative du pyruvate pour former de l'acétyl-CoA et du CO_2 en utilisant le pyrophosphate de thiamine (TPP) comme cofacteur.[98,99,100]

[97] L. Falivene, R. Credendino, A. Poater, A. Petta, L. Serra, R. Oliva, V. Scarano, L. Cavallo, *Organometallics* **2016**, *35*, 2286-2293.

[98] a) K. Uyeda, J. C. Rabinowitz, *J. Biol. Chem.*, **1971**, *246*, 3120-3125.; b) L. Kerscher, D. Oesterhelt, *Eur. J. Biochem.*, **1981**, *116*, 595-600.

[99] S. W. Ragsdale, *Chem. Rev.*, **2003**, *103*, 2333-2346.

[100] K. Tittmann, *FEBS J.*, **2009**, *276*, 2454-2468.

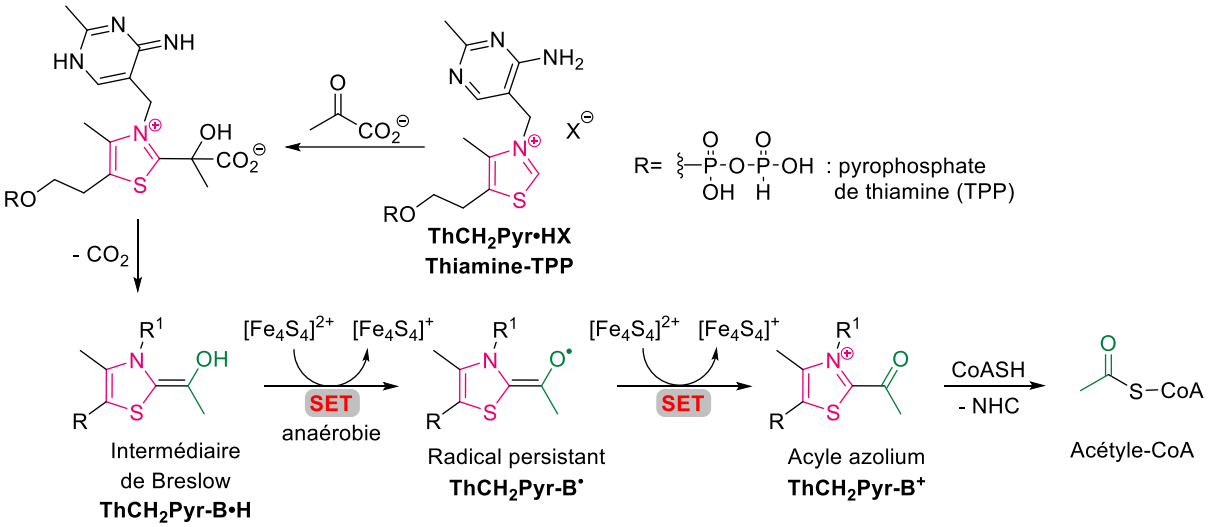


Schéma 32. Mécanisme de formation de l'acétyl-CoA par décarboxylation oxydative.

Ce mécanisme commence par l'association du pyruvate au TPP au sein du site actif de l'enzyme, suivie de sa décarboxylation qui permet la libération de CO_2 et la formation de l'intermédiaire de Breslow. Ce dernier réduit par SET un cluster $[Fe_4S_4]$ et forme le radical stabilisé **ThCH$_2$Pyr-B$^\bullet$**. Cet intermédiaire radical **ThCH$_2$Pyr-B$^\bullet$** a été identifié par spectroscopie de résonance paramagnétique électronique[101,102] (RPE) et cristallisé dans l'enzyme avec une haute résolution[103]. Un second SET oxyde l'intermédiaire **ThCH$_2$Pyr-B$^\bullet$** en une forme acylium **ThCH$_2$Pyr-B$^+$**, sur laquelle s'additionne ensuite le coenzyme A (CoA) pour former l'acétyl-CoA, tout en régénérant la thiamine (Schéma 32).[104]

Inspirées par la nature, diverses réactions d'oxydation organocatalytiques de l'intermédiaire de Breslow ont été développées. Ces études ont permis de mieux identifier et caractériser les intermédiaires impliqués à chaque étape du processus, offrant ainsi une compréhension plus claire des mécanismes réactionnels en jeu.

B. Evaluation et études mécanistiques de la voie réductive

1. Reconsidération du mécanisme de la condensation benzoïne

La réaction de condensation benzoïne, initialement décrite en 1958 et impliquant l'intermédiaire de Breslow, a été réévaluée en 2015 par l'équipe de Rehbein[105] (Schéma 33). Cette étude a remis

[101] a) S. O. Mansoorabadi, J. Seravalli, C. Furdui, V. Krymov, G. J. Gerfen, T. P. Begley, J. Melnick, S. W. Ragsdale, G. H. Reed, *Biochemistry*, **2006**, *45*, 7122-7131.; b) G. H. Reed, S. W. Ragsdale, S. O. Mansoorabadi, *Biochim. Biophys. Acta,* **2012**, *1824*, 1291-1298.

[102] R. A. W. Frank, C. W. M. Kay, J. Hirst, B. F. Luisi, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1662-1668.

[103] E. Chabrière, X. Vernède, B. Guigliarelli, M-H. Charon, E. C. Hatchikian, J. C. Fontecilla-Camps, *Science,* **2001**, *294*, 2559-2563.

[104] S. Menon, S. W. Ragsdale, *Biochemistry*, **1997**, *36,* 8484-8494.

[105] J. Rehbein, S.-M. Ruser, J. Phan, *Chem. Sci.*, **2015**, *6*, 6013.

en question l'idée d'un mécanisme purement polaire, en suggérant que des processus radicalaires pourraient également être impliqués dans la formation de la benzoïne.

En effet, son équipe a détecté la présence d'intermédiaires radicalaires durant la réaction et a mis en évidence la formation d'un intermédiaire radical dérivé de l'intermédiaire de Breslow, suite à son oxydation par SET avec une seconde molécule d'aldéhyde. Ce processus formerait un radical-cation du Breslow ^{Me2}**ThMe-B•H**$^{\bullet+}$ et un radical aldéhyde **A**$^{\bullet}$, observés et caractérisés par RPE. Il a été proposé que ces espèces radicalaires se couplent *via* un mécanisme de couplage radical-radical pour former la liaison carbone-carbone de la benzoïne.

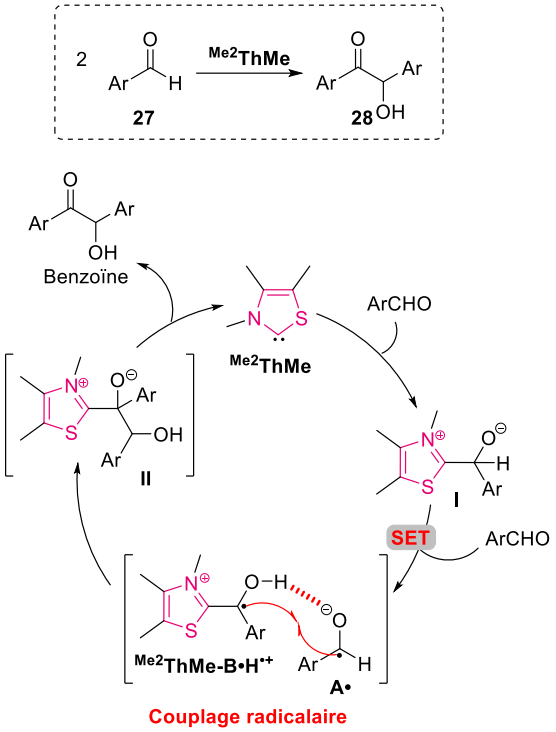


Schéma 33. Réinterprétation du mécanisme de la condensation benzoïne.

Bien que Rehbein n'ait pas exclu le mécanisme classique de Breslow, elle a montré que, dans certaines conditions, une voie radicalaire pouvait coexister ou même prédominer. La réactivité observée dépend ainsi des conditions réactionnelles et des substrats. Par exemple, les aldéhydes pauvres en électrons, porteurs de groupements attracteurs d'électrons, sont plus susceptibles de subir un transfert mono-électronique, favorisant la formation d'intermédiaires radicalaires.

Cette étude concorde avec les travaux de Studer sur la réduction du TEMPO par transfert mono-électronique SET *via* l'intermédiaire de Breslow, soutenant l'idée que l'intermédiaire **B•H** dispose d'un pouvoir réducteur suffisant pour céder un électron. Cependant, la structure exacte de la forme oxydée radicalaire dérivée de l'intermédiaire de Breslow a été débattue dans la littérature jusqu'en 2019.

2. Identification des espèces impliquées dans la réduction *via* l'intermédiaire de Breslow

Comme évoqué précédemment, l'équipe de J. Rehbein[105] a rapporté dans la littérature l'observation de signaux RPE provenant de la réaction d'un aldéhyde avec un NHC. Ces signaux avaient initialement été attribués au radical-cation **IDipp-B•H**$^{•+}$, issu de l'oxydation à 1 électron de l'intermédiaire énol de Breslow **IDipp-B•H** (Schéma 34). Cependant, les travaux de G. Bertrand et D. Martin[106] ont récemment démontré qu'ils devaient tous être réattribués au radical capto-datif neutre **IDipp-B•**.

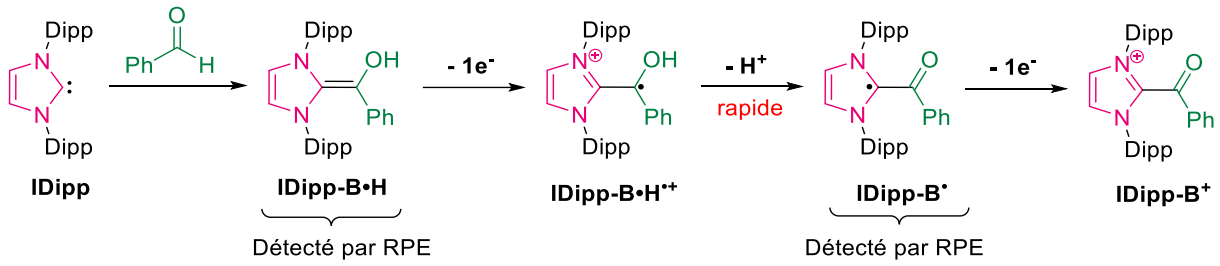


Schéma 34. Intermédiaire radical impliqué dans l'organocatalyse radicalaire.

En effet, lors de leurs expériences avec le benzaldéhyde en présence du 1,3-bis(2,6-diisopropylphényl)imidazolylidène **IDipp**, ils ont détecté par RPE la coexistence de l'intermédiaire énol de Breslow **IDipp-B•H** et d'un composé paramagnétique, identifié comme le radical **IDipp-B•**. Par ailleurs, des études mécanistiques et électrochimiques sur les énols de Breslow ont révélé que leur oxydation mono-électronique génère des radicaux-cations très acides, lesquels se déprotonent rapidement, favorisant ainsi la formation du radical **IDipp-B•**. Ainsi, la forme **IDipp-B•H**$^{•+}$ est instable et se convertit rapidement en **IDipp-B•**, excluant sa persistance dans de telles conditions.

Les travaux de Bertrand et Martin, combinant spectroscopie RPE, voltammétrie cyclique (CV) et calculs DFT, ont permis d'approfondir la compréhension de la nature de ces intermédiaires. Ils ont également démontré de manière concluante que l'intermédiaire énol **IDipp-B•H** n'était pas assez réducteur pour promouvoir un transfert mono-électronique vers des oxydants doux et former le radical **IDipp-B•**. Ces travaux ont ainsi réfuté les hypothèses mécanistiques précédentes d'un SET directement à partir de l'intermédiaire énol **B•H** pour la réduction de substrats ayant un potentiel redox inférieur à -0.5 V.

En effet, les premières études sur l'utilisation des NHC dans des réactions de catalyse radicalaire réductrice avaient avancé l'hypothèse que l'énol de Breslow **B•H** était l'espèce réductrice. Dans ces réactions, qui seront détaillées dans la section suivante, divers substrats, tels que des dérivés du nitro-styrène (E_{red} = −0.62 V *vs* ECS), des oxydes de pyridine (E_{red} < −0.9 V), des bromures de benzyle benzyle (E_{red} = −0.8 V), des nitrobenzènes (E_{red} < −0,9 V), et des carbamates de nitrobenzène sulfonique (E_{red} ≈ −1,2 V) étaient réduits en présence de thiazolylidènes et d'aldéhydes. Cependant, les travaux de Martin et Bertrand ont montré que l'énol **B•H** n'était pas capable de promouvoir directement la réduction par SET de ces substrats. En effet, l'énol **IDipp-B•H**, dérivé de l'imidazolylidène **IDipp** – un NHC particulièrement riche en électrons grâce à son squelette imidazole – présente un potentiel d'oxydation relativement faible de $E_{1/2}$ = −0,8 V et

[106] V. Regnier, E. A. Romero, F. Molton, R. Jazzar, G. Bertrand, D. Martin, *J. Am. Chem. Soc.*, **2019**, *141*, 1109-1117.

serait donc à peine suffisamment réducteur pour effectuer ces réductions. Les dérivés de Breslow utilisés en catalyse sont formés d'un thiazolylidène, encore moins riche en électrons, et ont donc très probablement des potentiels d'oxydation encore moins négatif, limitant leur efficacité en tant qu'agents réducteurs de ces substrats.

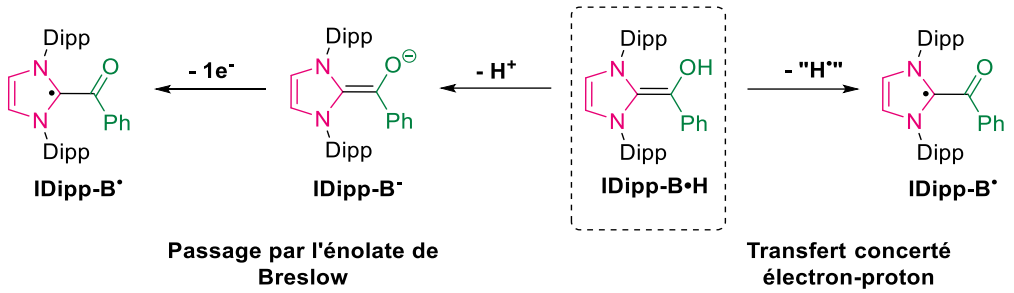


Schéma 35. Voies potentielles de formation du radical **IDipp-B•** à partir de l'énol **IDipp-B•H**.

Les conclusions de ces études suggèrent que la formation à bas potentiel des radicaux **B•**, pourrait résulter soit d'un SET des énolates **B⁻** correspondants, soit d'un transfert concerté de protons et d'électrons (- « H• ») à partir de l'énol **B•H** (Schéma 35). Étant donné que ces réactions organocatalytiques se déroulent dans des conditions très basiques, nous considérerons dans la section suivante que l'énolate **B⁻**, riche en électrons, constitue l'espèce réductrice, bien que la littérature indique généralement que c'est l'intermédiaire énol **B•H** qui joue ce rôle.

C. Organocatalyse réductive radicalaire *via* deux SET consécutifs

Suite aux travaux pionniers de Studer sur l'oxydation catalytique d'aldéhydes en présence de l'oxydant TEMPO•, et aux études ultérieures sur les intermédiaires impliqués, l'organocatalyse réductrice radicalaire par les NHC a été largement développée. Cette réactivité, basée sur un mécanisme impliquant deux transferts successifs d'électrons mono-électroniques, a été étendue à une grande variété d'oxydants. Elle permet ainsi la réduction du substrat tout en oxydant simultanément l'aldéhyde. Cette avancée a ouvert la voie à de nouvelles applications en catalyse, qui seront explorées dans les sections suivantes de ce manuscrit.

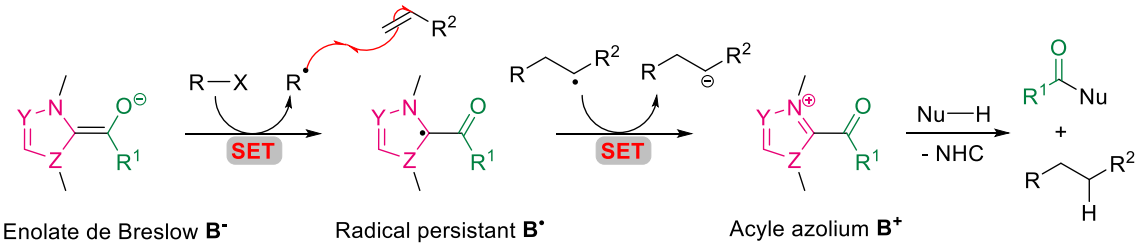


Schéma 36. Mécanisme général de l'organocatalyse réductive radicalaire.

Le substrat **R-X** subit une première réduction *via* un SET par l'énolate de Breslow **B⁻**, conduisant à la formation d'un intermédiaire radicalaire **R•** et de la forme oxydée radical **B•** (Schéma 36). Après addition radicalaire de **R•** sur un partenaire d'addition (ex : un alcène), un second SET vers ce nouveau radical **R-alkyl•** génère l'acyle azolium **B⁺** et l'anion **R-alkyle⁻** (mécanisme croisé radical-polaire). Un nucléophile **Nu-H** permet enfin la protonation de **R-alkyle⁻** en **R-alkyle-H** et

la formation du produit d'oxydation de l'aldéhyde par addition du nucléophile **Nu**$^-$ sur le carbonyle de **B**$^+$. Cette dernière étape régénère ainsi le catalyseur NHC.

1. Organocatalyse réductive à partir d'aldéhyde saturé

1.1. Réduction de nitroalcènes

En 2014, Chi a rapporté la première réaction de couplage réducteur β,β de deux nitroalcènes *via* un mécanisme faisant intervenir des transferts mono-électroniques à partir de l'énolate de Breslow **B**$^-$.[107] Dans ce mécanisme, le nitroalcène agit comme accepteur d'électrons, tandis que l'aldéhyde joue le rôle de précurseur de l'agent réducteur.

Le processus débute par la réduction du nitroalcène **91** *via* SET de l'énolate de Breslow **^{Cy5}TrC$_6$F$_5$-B**$^-$, générant l'intermédiaire radical-anion **I** et le radical Breslow **^{Cy5}TrC$_6$F$_5$-B$^\bullet$**. L'intermédiaire **I** s'additionne ensuite sur une seconde molécule de nitroalcène, formant l'intermédiaire radical **II**, qui est réduit en anion **III** par un second SET de **^{Cy5}TrC$_6$F$_5$-B$^\bullet$**. Ce dernier est alors oxydé en acyle azolium **^{Cy5}TrC$_6$F$_5$-B**$^+$ sur lequel s'additionne le méthanol, libérant l'ester méthylique **93** et régénérant le carbène (Schéma 37).

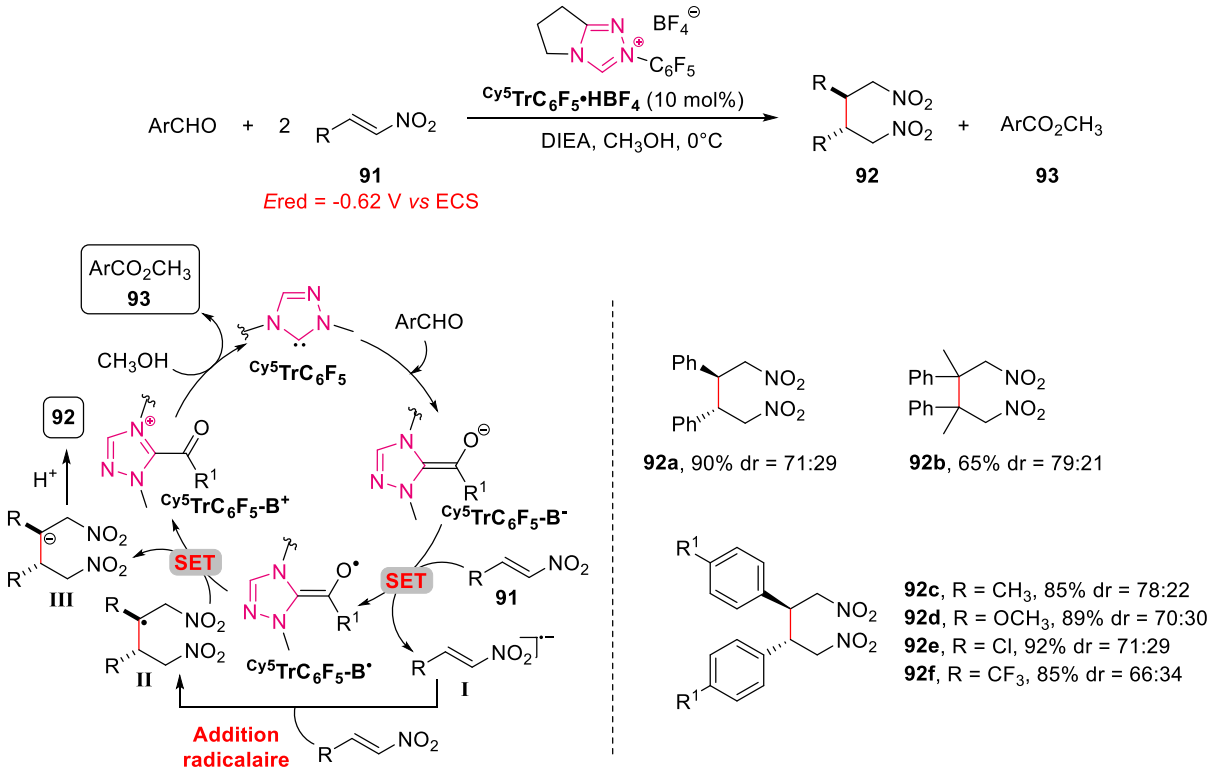


Schéma 37. Couplages β, β réducteurs de nitroalcènes par les NHC.

Ce mécanisme a été confirmé par spectroscopie RPE, qui a révélé la formation du radical-anion **I** dérivé du nitroalcène comme intermédiaire clé. Ces réactions ont montré une grande efficacité, générant des couplages β,β sur des nitro-styrènes portant aussi bien des groupements électrodonneurs qu'électroattracteurs, avec d'excellents rendements (**92c-f**). Les produits

[107] Y. Du, Y. Wang, X. Li, Y. Shao, G. Li, R. D. Webster, Y. R. Chi, *Org.Lett.*, **2014**, *16*, 5678.

obtenus ont présenté des rapports diastéréomériques (dr ≈ 70:30) en faveur de la forme trans du produit de couplage **92**. De plus, le trans-β-méthyl-β-nitro-styrène a été bien toléré, avec un rendement de 65% pour le produit de couplage **92b**.

Comme mentionné précédemment, d'autres substrats, dont les potentiels de réduction se situent entre −1,2 V et −0,8 V ont pu être réduits dans le cadre de l'organocatalyse réductive *via* l'énolate de Breslow **B**$^-$.

1.2. Réduction de nitrobenzyles halogénés

En s'appuyant sur le mécanisme de réduction précédemment décrit, plusieurs réactions de couplage réducteur ont été développées *via* la réduction de bromures de benzyle (E_{red} = −0,8 V *vs* ECS) par l'énolate de Breslow ^{Cy5}**TrC$_6$F$_5$-B**$^-$ (Schéma 38).
Ces réactions de couplage se déroulent selon deux principaux mécanismes. Premièrement, l'intermédiaire anionique, obtenu après la réduction des bromures de benzyle par deux SETs successifs, peut s'additionner sur divers électrophiles, tels que les imines[108] **95** ou les céto-esters **97**. Alternativement, les réactions peuvent également se faire par addition radicalaire de l'intermédiaire radical, formé par un SET de l'énolate de Breslow, avec des partenaires tels que les nitro-alcènes[108] **91** et **99**. Dans tous les cas, en fin de réaction, l'addition d'un nucléophile sur l'acylium ^{Cy5}**TrC$_6$F$_5$-B**$^+$ permet la régénération du carbène et la formation d'un ester.

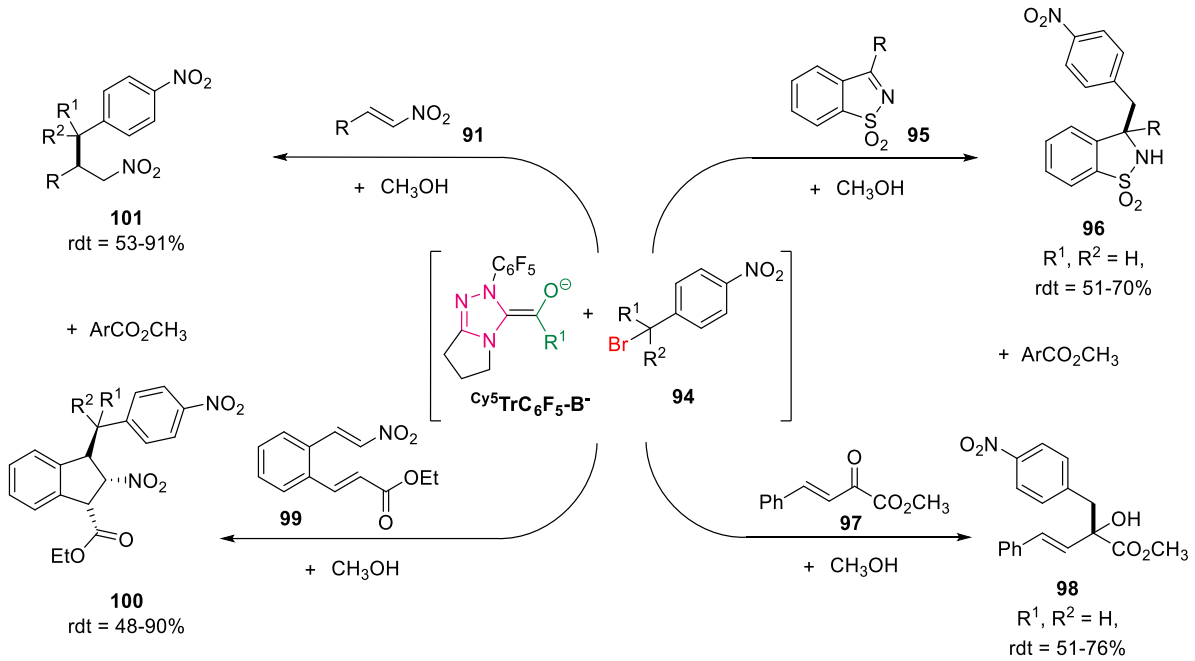


Schéma 38. Réactions générales de couplage par réduction de bromures de nitrobenzyle.

[108] a) Y. Wang, Y. Du, X. Huang, X. Wu, Y. Zhang, S. Yang, Y. R. Chi, *Org. Lett.*, **2017**, *19*, 632-635.; b) B.-S. Li, Y. Wang, R. S. J. Proctor, Y. Zhang, R. D. Webster, S. Yang, B. Song, Y. R. Chi,. *Nat. Commun.*, **2016**, *7*, 12933.

2. Organocatalyse réductive à partir d'énals

2.1. Réduction de dérivés nitroarènes

2.1.1. Mécanisme général avec additif nucléophile

En 2014, Rovis a rapporté la β-hydroxylation d'énals par utilisation des nitroarènes déficients en électrons pour oxyder l'intermédiaire de Breslow (Schéma 39).[109] La réduction par transfert mono-électronique de la 4-nitropyridine oxyde **102** ($-0.8 < E_{red} < -0.3$ V) génère un intermédiaire radical **102•**. Celui-ci se couple ensuite avec la forme oxydée **^{Cy5}TrClPh-B•** du Breslow, conduisant à la formation de l'intermédiaire **I**. Ce dernier se décompose, libérant le nitroso-arène **104** et un alcoolate, lequel, après tautomérisation, forme l'acyle azolium **^{Cy5}TrClPh-B^{+}**. L'addition subséquente de méthanol sur cet acyle **^{Cy5}TrClPh-B^{+}** permet la formation de l'hydroxyester **103** ainsi que la régénération du NHC. La présence du groupement nitro est indispensable au processus d'oxydation, et donc à la β-hydroxylation de l'énal.

La réaction tolère diverses substitutions en position β de l'énal : aryle (**103a**), hétéroaryle (**103c**) et alkyle (**103d**). Cependant, les systèmes fortement déficients en électrons comme le 4-nitrocinnamaldéhyde, mènent à des rendements plus faibles (**103b**, rdt = 30%), une formation accrue de sous-produit I**II,** probablement due à une β-protonation de **^{Cy5}TrClPh-B^{-}** plus rapide que son oxydation.

[109] a) N. A. White, T. Rovis, *J.Am. Chem. Soc*., **2014**, *136*, 14674.; b) N. A. White, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc*., **2015**, *137*, 10112.

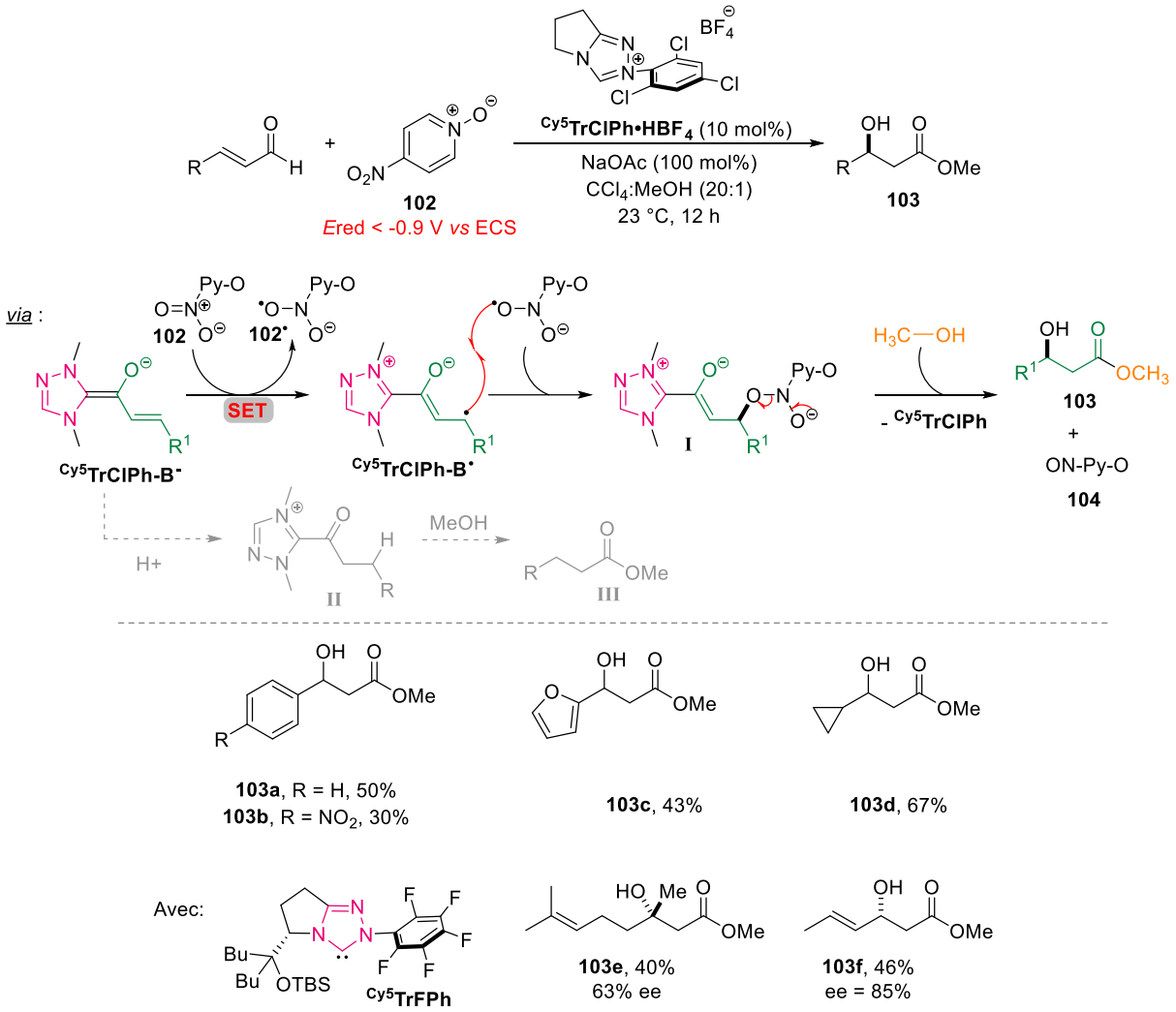


Schéma 39. Oxydation d'énals par la nitropyridine.

Une version asymétrique de cette réactivité a été développé à partir du triazolylidène chiral **Cy5TrFPh**. Cette méthode est compatible avec les énals aryliques et aliphatiques, qu'ils soient riches ou déficients en électrons, et offre d'excellents excès énantiomériques (83-85%). Bien que la réaction soit tolérante à la β,β-disubstitution, elle n'a fourni l'alcool tertiaire **103e**, à partir d'un énal trisubstitué, qu'avec un rendement de 40% et un ee modeste de 63%. Cela suggère que la réaction d'oxydation de l'énal ainsi que le contrôle stéréochimique deviennent plus difficiles en présence d'une substitution supplémentaire sur la double liaison.

Des intermédiaires radicaux similaires issus des énals ont également été étudiés par divers groupements pour des réactions visant la formation de nouvelles liaisons carbone-carbone.

2.1.2. Réduction de nitrobenzène sulfonique

La version asymétrique de la β-hydroxylation des énals di-substitués en position β s'est révélée plus difficile à réaliser avec la nitropyridine oxyde **102** et le triazolylidène chiral **Cy5TrFPh**. Cette complexité a conduit à la recherche d'un meilleur contrôle énantiosélectif, aboutissant à

l'utilisation de nouveaux dérivés de nitro-arènes comme oxydants (Schéma 40).[110] Dans ce cas, la chiralité reste portée par le catalyseur triazolylidène **^{Cy5Np}TrMes**, tandis que l'oxydant utilisé est un carbamate de nitrobenzène sulfonique **105** (E_{red} = -1,2 V vs Fc/Fc^{+})[111], dont la liaison N-O est réduite par transfert mono-électronique au cours du processus d'oxydation, générant un radical centré sur l'azote et un dérivé nitroaryle. Ce dernier est ensuite réduit par un second SET, permettant ainsi l'oxydation du Breslow *via* le même mécanisme que celui décrit précédemment avec **102**. Cette approche permet d'obtenir l'hydroxyester **106** avec des rendements et des excès énantiomériques satisfaisants (rendement : 45-98 %, ee : 91-98 %).

Une alternative consiste à utiliser un oxydant chiral de type nitrobenzène sulfonique en combinaison avec un catalyseur non chiral.[112] Basée sur la même réactivité, cette approche permet d'obtenir des excès énantiomériques similaires.

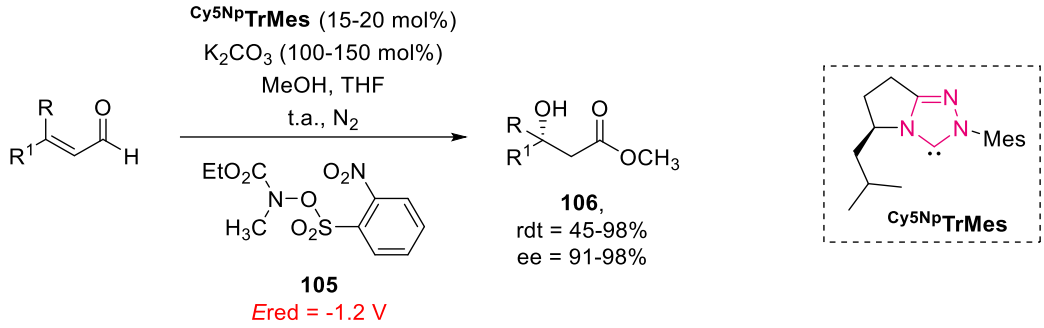


Schéma 40. Oxydation d'énal par carbamate de nitrobenzène sulfonique.

Des variantes de cette réaction d'oxydation des énals par des dérivés de nitroarènes ont été développées sans l'ajout d'un additif nucléophile, permettant d'explorer de nouvelles réactivités.

2.1.3. Réduction de dérivés du nitrobenzène sans additif nucléophile

En l'absence d'additif nucléophile, la synthèse de cyclopentanones à partir d'énals par transfert monoélectronique peut être réalisée soit par homo-couplage d'un énal sur lui-même, soit par couplage croisé de deux homoénolates différents en présence d'un oxydant tel que la nitropyridine *N*-oxide (Schéma 41).[113] Dans ce processus, un second homoénolate se forme, permettant à l'intermédiaire radical (généré *via* le SET du Breslow) de s'y ajouter. Le produit d'addition subit ensuite un second SET, suivi de l'addition nucléophile de l'homoénolate sur la forme cétonique du second homoénolate. Après hydrolyse et décarboxylation, cela aboutit à la formation de la cyclopentanone **107**, tout en régénérant le carbène. Cette méthode a été développée en version asymétrique utilisant le triazolylidène chiral **$^{F\text{-}Cy5}$TrFPh**. Elle s'applique aussi bien aux énals aromatiques, qu'ils soient riches ou pauvres en électrons.

[110] Y. Zhang, Y. Du, Z. Huang, J. Xu, X. Wu, Y. Wang, M. Wang, S. Yang, R. D. Webster, Y. R. Chi, *J. Am. Chem. Soc.*, **2015**,*137*, 2416.
[111] P. J. Wardman, *Phys. Chem. Ref. Data,* **1989**, *18*, 1637.
[112] H. Wang, Y. Wang, X. Chen, C. Mou, S. Yu,H. Chai, Z. Jin, Y. R. Chi, *Org. Lett.*, **2019***, 21*, 7440-7444.
[113] N. A. White, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.*, **2015**, *137*, 10112-10115.

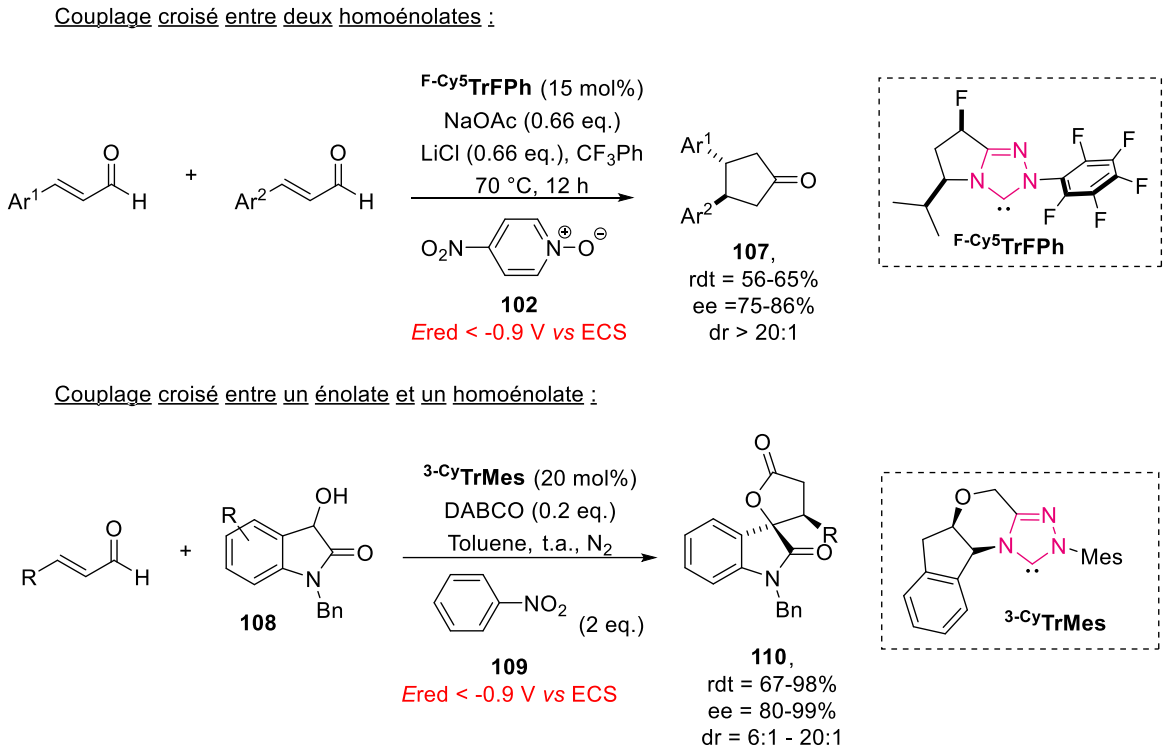


Schéma 41. Couplages croisés d'énal et énolate.

Par ailleurs, l'homoénolate peut également se coupler avec une molécule d'hydroxyindolinone **108**, qui, après réduction du nitrobenzène *via* SET, se transforme en énolate. Cette réaction permet la formation de dérivés spirooxindoles **110** (Schéma 41).[114] En utilisant le triazolylidène chiral **$^{3\text{-Cy}}$TrMes**, cette réactivité est applicable aussi bien aux énals aliphatiques qu'aromatiques, offrant une formation asymétrique de dérivés spirooxindoles avec d'excellents rendements et un excellent contrôle de l'énantiosélectivité (rdt = 67-98%, ee = 80-99%).

En plus de l'utilisation de dérivés nitroarènes comme oxydants SET, des recherches menées par les groupes de Sun[115] et Chi[116] ont montré que les polyhalogénures peuvent également être réduits efficacement *via* SET par l'énolate de Breslow.

2.2. Réduction de dérivés polyhalogénés

Après réduction d'hexachloroéthane (C_2Cl_6) *via* deux SET consécutifs de l'homénolate de Breslow **^{Cy5}TrMes-^{H}B^{-}**, divers précurseurs nucléophiles tels que les composés 1,3-dicarbonylés **112** peuvent s'additionner sur la forme oxydée du Breslow **^{Cy5}TrMes-^{H}B^{+}** qui se forme (Schéma 42).[116] Dans ces cas, la double liaison de l'énal est monosubstituée en position β et l'addition du

[114] X. Y. Chen, K.-Q. Chen, D.-Q. Sun, S. Ye, *Chem. Sci.*, **2017**, *8*, 1936.
[115] W. Yang, W. Hu, X. Dong, X. Li, J. Sun, *Angew. Chem.*, **2016**, *128*, 16015.
[116] X. Wu, Y. Zhang, Y. Wang, J. Ke, M. Jeret, R. N. Reddi, S. Yang, B.-A. Song, Y. R. Chi, *Angew. Chem.*, **2017**, *129*, 2988.

nucléophile sur la forme oxydée ^{Cy5}**TrMes-**^{H}**B**$^{+}$ se fait en position β menant aux produits **113** avec de bons rendements.

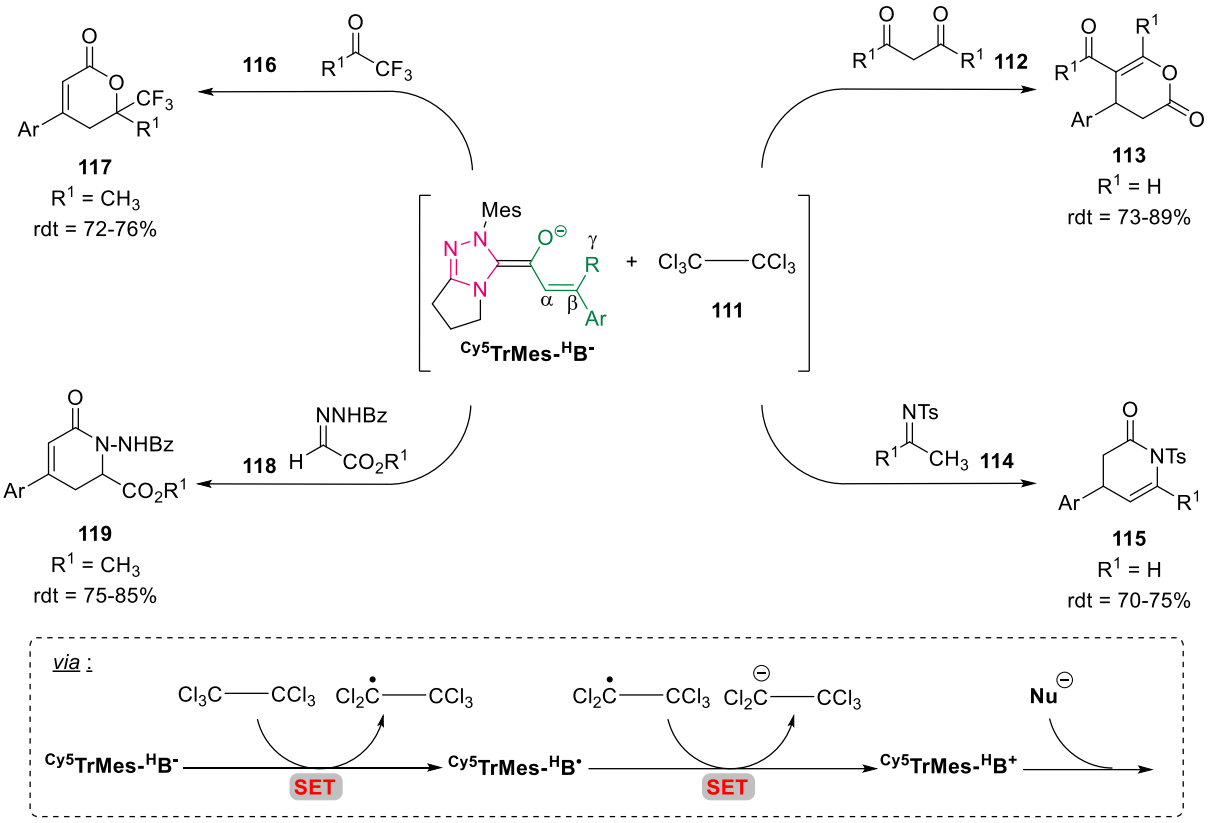


Schéma 42. Réactions générales d'annélation par réduction d'hexachloroéthane.

En revanche, dans le cas où la double liaison de l'énal est disubstituée, ^{Cy5}**TrMes-**^{H}**B**$^{-}$ s'additionne par sa position γ sur des électrophiles comme les imines **114**, les cétones **116** et les hydrazines **118**, pour former des lactones **117** et lactames **115** et **119** correspondants avec d'excellents rendements.

Par la suite, d'autres réactions réductives *via* l'intermédiaire de Breslow ont émergé, notamment des réactions d'organocatalyse radicalaire qui impliquent le transfert d'un unique électron.

D. Organocatalyse réductrice radicalaire *via* un seul SET

1. Etude électrochimique de l'oxydation de l'intermédiaire de Breslow

En 1997, Fukuzumi a étudié par voltammétrie cyclique les propriétés redox des formes énolates ^{R1R2}**ThBn-B**$^{-}$ d'intermédiaires de Breslow préparés à partir d'aldéhydes et de NHC thiazolylidène en présence d'un excès de DBU.[117] Deux systèmes redox réversibles ont été observés : la première oxydation, conduisant à la formation du radical capto-datif ^{R1R2}**ThBn-B**$^{\bullet}$, a été observée

[117] a) I. Nakanishi, S. Itoh, T. Suenobu, H. Inoue, S. Fukuzumi, *Chem. Lett.*, **1997**, *26*, 707.; b) I. Nakanishi, S. Itoh, *Chem. Commun.*, **1997**, 1927-1928.; c) I. Nakanishi, S. Itoh, S. Fukuzumi, *Chem. Eur. J.*, **1999**, *5*, 2810-2818.; d) I. Nakanishi, S. Itoh, T. Suenobu, S. Fukuzumi, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, *37*, 992.

à des potentiels variant entre E_{ox} = -0,77 et -0,97 V *vs* ECS, tandis que la seconde oxydation, aboutissant à l'acylium ^{R1R2}**ThBn-B^{+}**, s'est produite à des potentiels compris entre E_{ox} = -0,41 et -0,73 V *vs* ECS (Schéma 43).

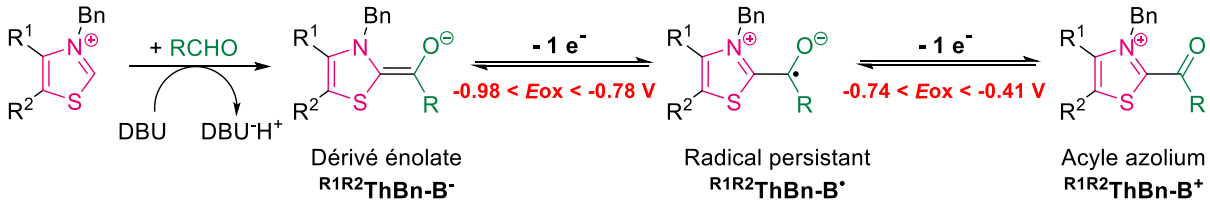


Schéma 43. Oxydation de l'intermédiaire de Breslow *via* deux transferts mono-électroniques.

Suite aux travaux précédents sur la réduction de divers oxydants par un mécanisme impliquant deux SET du Breslow, et en considérant les études électrochimiques de l'équipe de Fukuzumi sur l'énolate thiazolylidène ^{R1R2}**ThBn-B^{-}**, de nouvelles réactivités en organocatalyse réductrice radicalaire par les NHC et ne nécessitant qu'un seul SET ont été développées.

2. Système de réduction à deux composantes

2.1. Mécanisme général

Bien que ces nouvelles réactivités reposent sur le même principe de réduction d'oxydants organiques par l'énolate de Breslow ^{R1R2}**ThBn-B^{-}**, elles n'impliquent qu'un seul SET (Schéma 44).

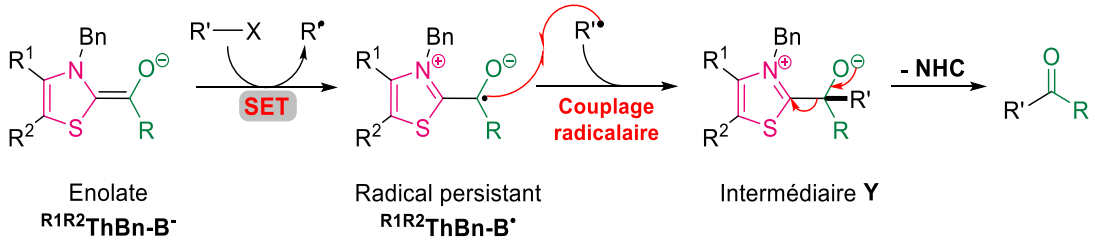


Schéma 44. Mécanisme général de l'organocatalyse radicalaire réductrice *via* un SET.

Dans ce mécanisme à deux composants, l'énolate ^{R1R2}**ThBn-B^{-}** réduit le substrat par SET en un intermédiaire radical **R$^{\bullet}$** et génère le radical persistant ^{R1R2}**ThBn-B$^{\bullet}$**. Ce radical ^{R1R2}**ThBn-B$^{\bullet}$** permet alors un couplage radical-radical avec **R$^{\bullet}$**, conduisant à la formation de dérivés cétones et à la régénération du carbène. Les couplages radical-radical ne sont possibles que si au moins un des partenaires présente une certaine persistance, ce qui est le cas pour le radical ^{R1R2}**ThBn-B$^{\bullet}$** dans cette réactivité. En effet, l'encombrement stérique créé par les *N*-substituants volumineux contribue à la stabilité du radical ^{R1R2}**ThBn-B$^{\bullet}$**, assurant ainsi sa nature persistante.[118]

[118] D. Leifert, A. Studer, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2020**, *59*, 74-108.

2.2. Réduction de sels de pyridinium de Katritzky

En 2020, Hong et ses collaborateurs ont décrit la formation de cétones stériquement encombrées **122** par couplage croisé entre des sels de Katritzky et des aldéhydes aromatiques, catalysée par le thiazolylidène **^{Cy7}ThDipp**.[119,120] Les sels de Katritzky, qui sont des sels de pyridinium, sont facilement obtenus par condensation d'amines primaires, telles que les acides α-aminés, avec des sels de pyrylium (Schéma 45). Ces sels constituent d'excellents précurseurs de radicaux alkyles *via* une désamination réductive.[121]

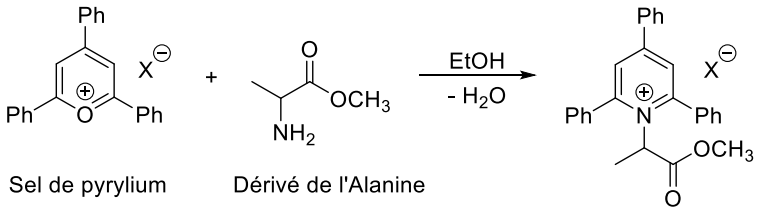


Schéma 45. Préparation des sels de Katritzky à partir des acides α-aminés.

Selon le mécanisme général de réduction précédemment décrit, l'énolate de Breslow **^{Cy7}ThDipp-B$^-$** réduit la liaison C-N des sels de pyridinium **120** (E_{red} = -0.60 V *vs* ECS dans ACN)[122,123] par transfert mono-électronique, générant ainsi un radical alkyle **121** ainsi que la forme oxydée radical **^{Cy7}ThDipp-B$^•$** du Breslow. Ces deux espèces se couplent ensuite pour former les cétones **122** (Schéma 46).

[119] I. Kim, H. Im, H. Lee, S. Hong, *Chem. Sci.*, **2020**, *11*, 3192-3197.

[120] Q. Shi, K. Chen, L. Guo, L. Han, D. Wei, Y. Lan, *Org. Chem. Front.*, **2023**, *10*, 2155-2164.

[121] Y. Gao, S. Jiang, N.-D. Mao, H. Xiang, J.-L. Duan, X.-Y. Ye, L.-W.Wang, Y. Ye, T. Xie, *Top. Curr. Chem.*, **2022**, *380*, 25.

[122] For reviews on Katritzky salts: a) F.-S. He, S. Ye, J. Wu, *ACS Catal.*, **2019**, *9*, 8943.; b) S. L. Rossler, B. J. Jelier, E. Magnier, G. Dagousset, E. M. Carreira, A. Togni, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2020**, *59*, 9264.; c) C. B. Kelly, R. Padilla-Salinas, *Chem. Sci.*, **2020**, *11*, 10047.

[123] a) D. Kong, P. J. Moon, R. J. Lundgren, *Nat. Catal.*, **2019**, *2*, 473; b) J. T. M. Correia, V. A. Fernandes, B. T. Matsuo, J. A. C. Delgado, W. C. de Souza, M. W. Paixão, *Chem. Commun.*, **2020**, *56*, 503; c) J. W. Greenwood, B. T. Boyle, A. McNally, *Chem. Sci.*, **2021**, *12*, 10538.

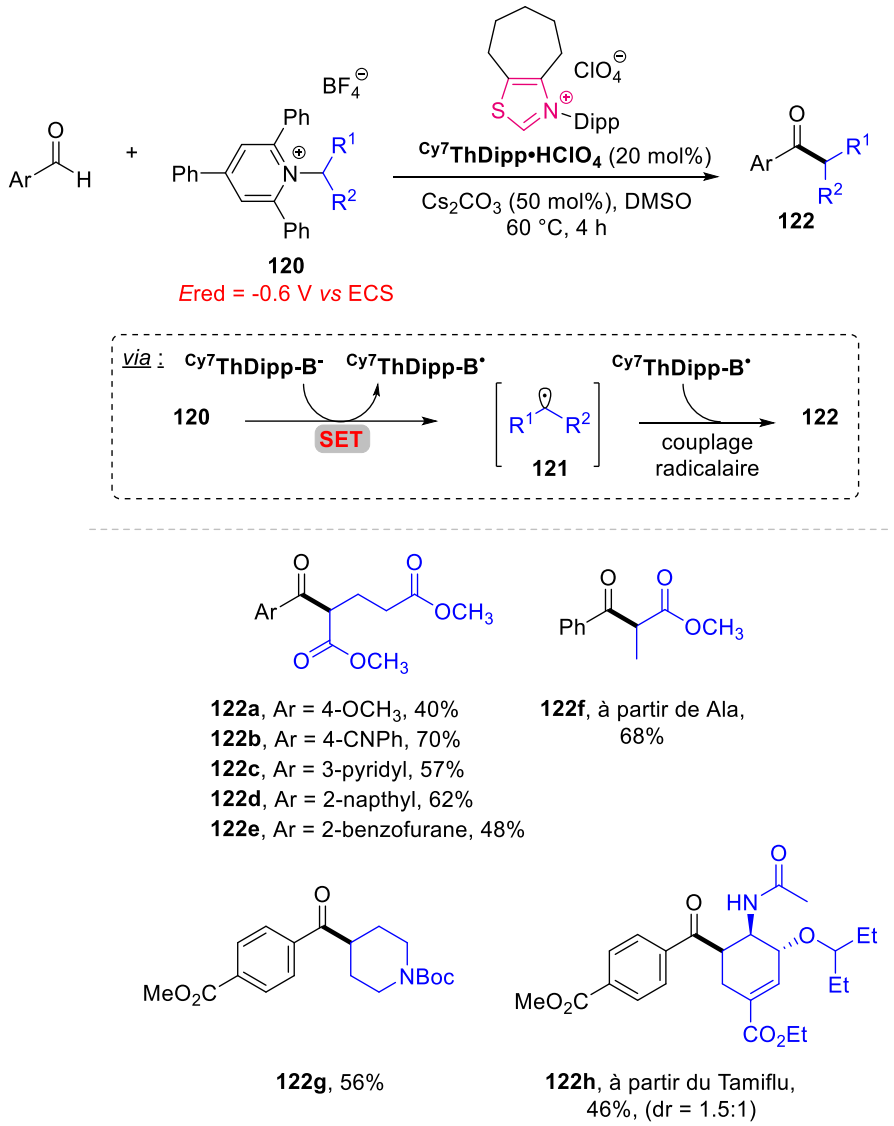


Schéma 46. Couplage croisé désaminatif d'aldéhydes avec des sels de pyridinium de Katritzky.

Cette réactivité utilisant le thiazolylidène **^{Cy7}ThDipp** est uniquement applicable aux aldéhydes aromatiques et a permis la synthèse efficace de cétones à partir de ces aldéhydes, qu'ils soient substitués par des groupements électrodonneurs ou électroattracteurs, encombrants ou porteurs d'hétérocycles (rdt = 40-75 %). De plus, divers sels de Katritzky dérivés d'acides aminés, de peptides et de molécules bioactives ont été réduits avec succès pour former des cétones à partir de dérivés du benzaldéhyde, avec de bons rendements (**122f**, **122g**, **122h**).

Ces travaux ont ouvert la voie à l'acylation des aldéhydes par couplage radicalaire, stimulant ainsi l'exploration de nouveaux précurseurs de radicaux alkyles ayant des potentiels de réduction plus bas. Cela permet d'approfondir l'étude des capacités réductrices des énolates dérivés de l'intermédiaire de Breslow.

2.3. *Réduction composés α-bromoesters et α-bromoamide*

Parmi les nouveaux précurseurs de radicaux alkyles explorés pour la réaction d'alkylacylation des aldéhydes par couplage radicalaire, les dérivés α-bromoesters et α-bromoamides **123** (E_{red} = −0,77 V *vs* ECS dans le DMSO) se sont avérés être d'excellents précurseurs de radicaux alkyles (Schéma 47).[124] Les aldéhydes aromatiques et aliphatiques se sont révélés être des donneurs d'acyle appropriés dans cette catalyse radicalaire, aboutissant à la formation des cétones **125** avec de bons rendements (rdt = 17-91%). Le **^{Cy7}ThDipp** a été utilisé pour les aldéhydes aromatiques, tandis que le **^{Cy7}ThNp** a été utilisé pour les aldéhydes aliphatiques.

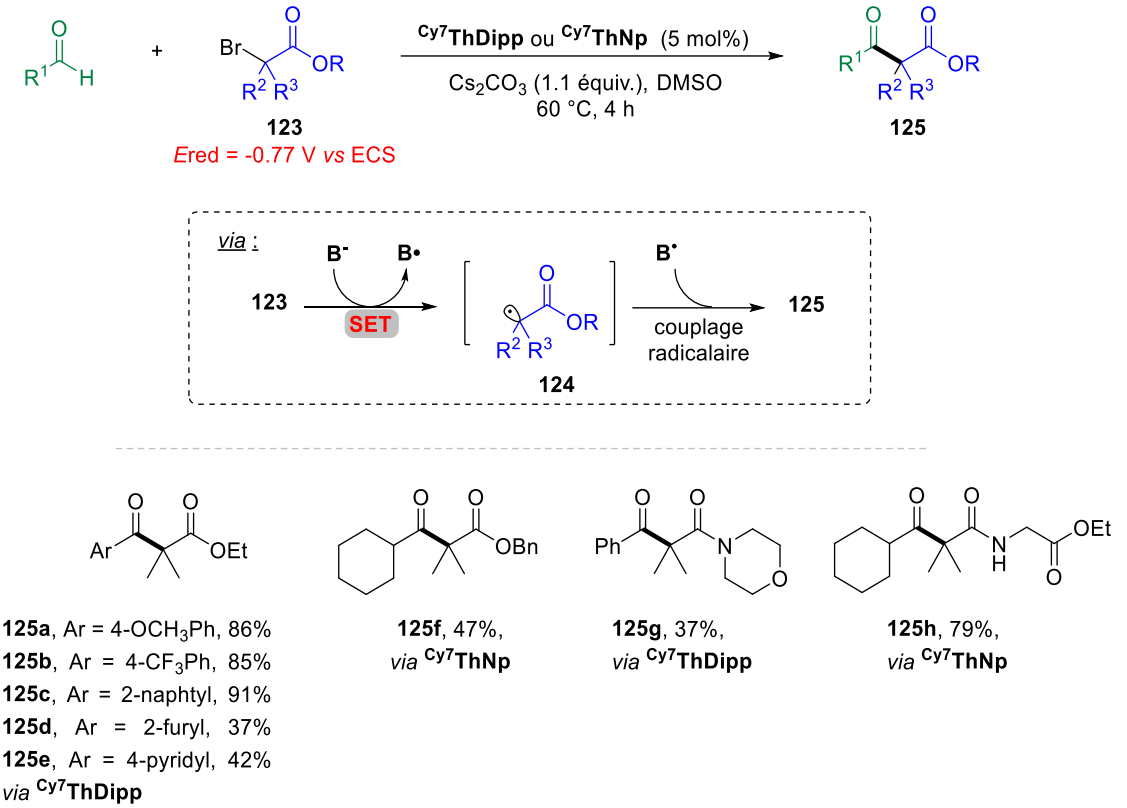


Schéma 47. Synthèse de céto-esters *via* la réduction de α-bromoesters et bromoamides.

Après avoir étudié les précurseurs de radicaux alkyles dérivés sur des α-bromoesters et α-bromoamides, qui ont permis d'obtenir des cétones avec de bons rendements, nous nous tournons maintenant vers une autre catégorie de précurseurs de radicaux alkyles, les esters redox-actifs.

2.4. *Réduction d'esters redox-actifs*

Les esters redox-actifs **126** (E^0_{red} = -1.3 V *vs* ECS dans MeCN)[125] sont également connus comme de bons précurseurs de radicaux alkyles **127** par scission homolytique de la liaison N-O, suivie d'une décomposition rapide produisant du CO_2 et un anion phtalamide activée par la lumière ou

[124] T. Ishii, K. Nagao, H. Ohmiya, *Tetrahedron*, **2021**, *91*, 132212.

[125] K. Okada, K. Okamoto, N. Morita, K. Okubo, M. Oda, *J. Am.Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 9401.

la chaleur et ont donc été utilisés avec succès par l'équipe d'Ohmiya pour la formation de cétones stériquement encombrées **128** à partir d'aldéhydes aromatiques. [126,127]

L'utilisation du thiazolylidène **^{Cy7}ThDipp** a permis d'obtenir diverses cétones **128** avec des rendements satisfaisants (rdt = 24-78%) à partir d'une série d'aldéhydes aromatiques et d'esters de NHPI aliphatiques et aromatiques (Schéma 48).

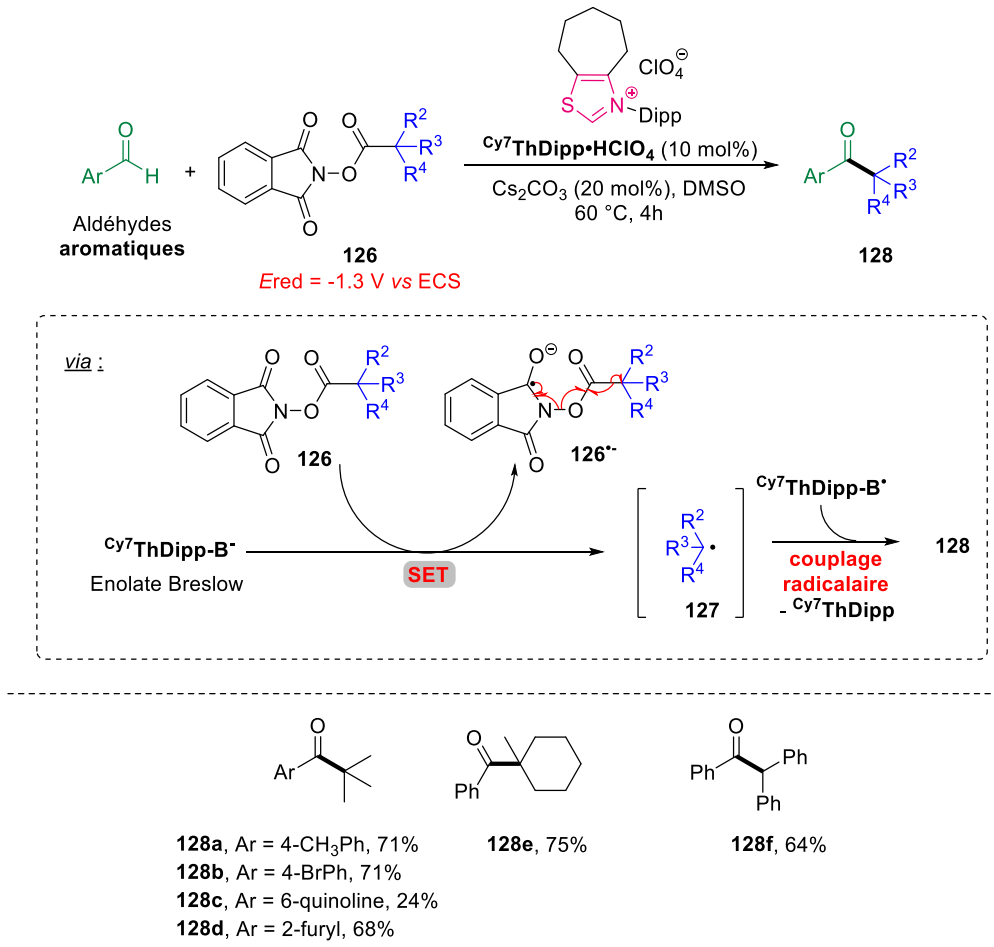


Schéma 48. Réduction d'esters NHPI et couplage radicalaire avec des aldéhydes aromatiques.

Bien que ce protocole ait permis de préparer une gamme variée de cétones, il restait limité aux aldéhydes aromatiques. Or, les formes énolates **B**$^-$ des Breslow formés à partir d'aldéhydes aliphatiques possèdent des potentiels d'oxydation similaires à ceux dérivés d'aldéhydes aromatiques (par exemple : E_{ox} = −0,96 V pour l'acétaldéhyde et E_{ox} = −0,97 V pour l'*o*-tolualdéhyde)[117]. Théoriquement, la réduction par SET *via* un énolate de Breslow **B**$^-$ issu d'aldéhyde aliphatique devrait par conséquent être possible.

L'incompatibilité des aldéhydes aliphatiques avec le thiazolylidène **^{Cy7}ThDipp** semble s'expliquer par l'encombrement stérique autour du centre carbénique lors du couplage radical-radical. En effet, les *N*-substituants volumineux, tels que le 2,6-diisopropylphenyl (Dipp) ou le diphénylméthyle, créent un encombrement stérique important, ce qui empêche un couplage

[126] T. Ishii, Y. Kakeno, K.Nagao, H. Ohmiya, *J. Am. Chem. Soc.*, **2019**, *141*, 3854−3858.

[127] R. Song, Y. R. Chi, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2019**, *58*, 8628-8630.

efficace. De plus, le radical du Breslow **B•** formé à partir d'un aldéhyde aliphatique est plus encombré en raison de la nature sp^3 du carbone en position α, rendant ce couplage moins favorable par rapport aux aldéhydes aromatiques. Cependant, en remplaçant le *N*-substituant par un groupement néopentyle (**^{Cy7}ThNp**), l'encombrement est éloigné du centre carbénique, facilitant ainsi l'addition du carbène sur les aldéhydes aliphatiques et permettant un couplage radical-radical efficace (Schéma 49).[128]

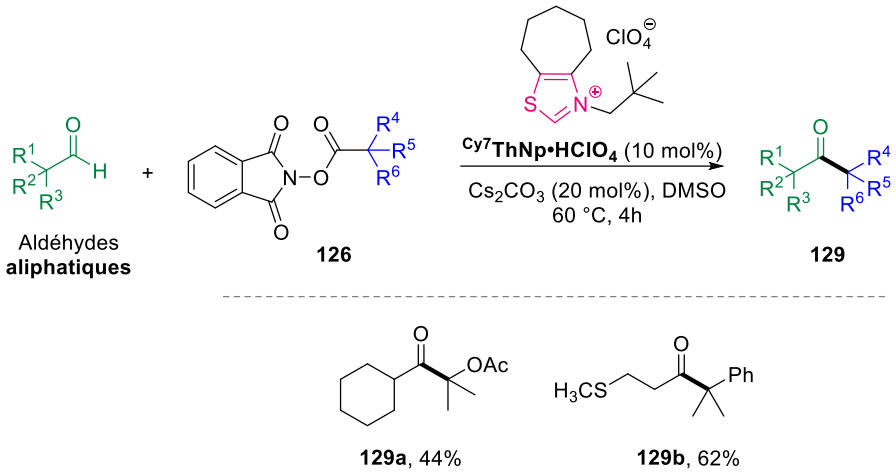


Schéma 49. Réduction d'esters redox actifs et couplage radicalaire avec aldéhydes aliphatiques.

L'utilisation de **Th^{Cy7}Np** a fourni des cétones stériquement encombrées **129** à partir d'aldéhydes aliphatiques avec de bons rendements (29-95%).

Les chercheurs ont poursuivi leurs efforts pour fonctionnaliser les aldéhydes par réduction des précurseurs de radicaux alkyles via l'intermédiaire de Breslow, cherchant à générer des radicaux alkyles à partir de précurseurs encore plus difficiles à réduire.

2.5. Réduction de dérivés diazo et peroxyesters

L'alkylation des aldéhydes aromatiques peut également être réalisée en utilisant des dérivés diazo[129] **130** et des peroxyesters[130] **134** comme oxydants à un électron pour l'énolate de Breslow dérivé de thiazolylidène à haute température (Schéma 50). Avec des potentiels de réduction inférieurs à -1,5 V, ces composés représentent des substrats plus difficiles à réduire que ceux précédemment décrits. Ce faible potentiel souligne la forte capacité réductrice des énolates dérivés des thiazolylidènes, bien qu'une activation thermique du système catalytique soit encore nécessaire pour favoriser la réaction. Divers β-cyano-cétones **133** et dicétones **136** ont pu être obtenues avec des rendements élevés (**133**, rdt = 50-90 % et **136**, rdt = 45-87 %).

[128] Y. Kakeno, M. Kusakabe, K. Nagao, H. Ohmiya, *ACS Catal.*, **2020**, *10*, 8524-8529.
[129] J.-M. Wang, T. Chen, C.-S. Yao, K. Zhang, *Org. Lett.*, **2023**, *25*, 3325-3329.
[130] C. Liu, J. Wang, X. Liu, J. Feng, D. Du, *Chem. Commun.*, **2023**, *59*, 13175-13178.

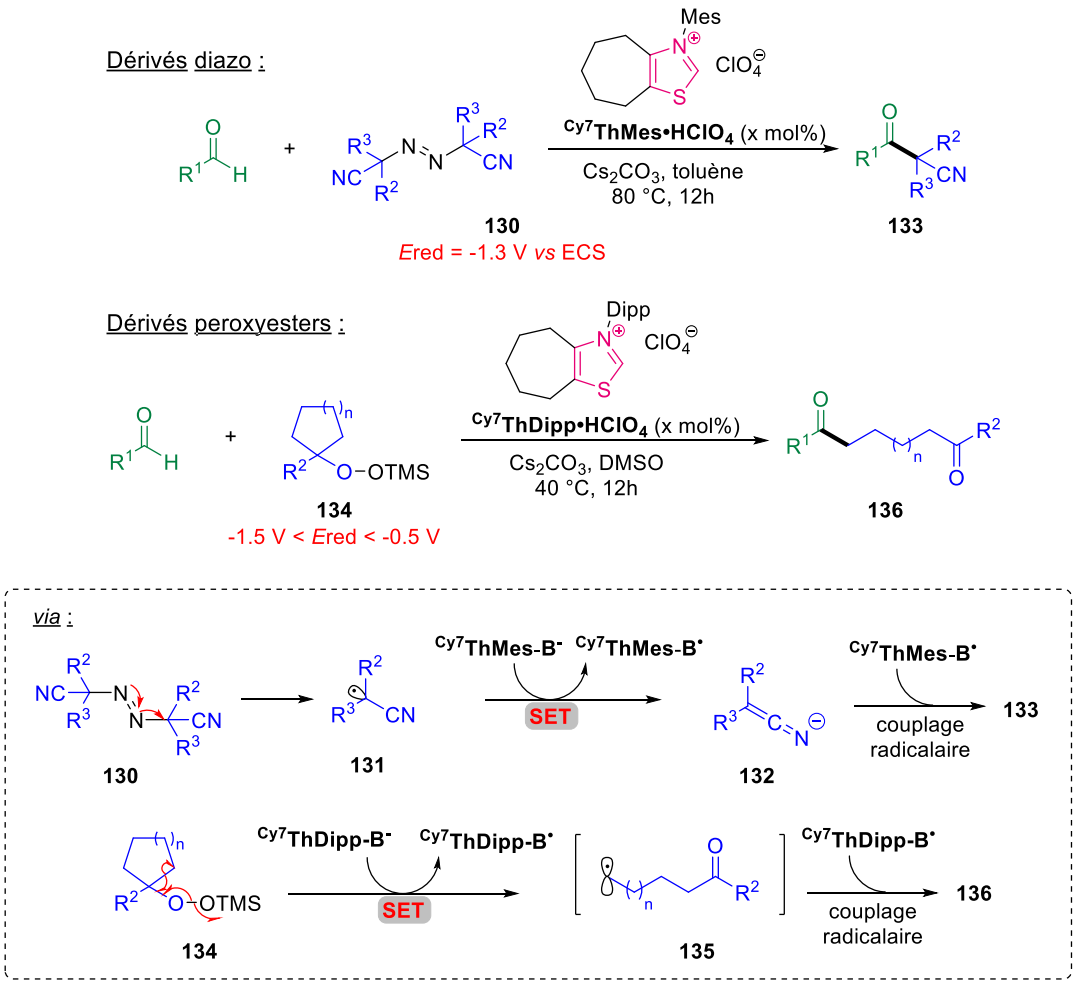


Schéma 50. Réduction de dérivés diazo et peroxyesters.

2.6. *Réduction de dérivés d'oximes éthers cycliques*

En 2021, les groupes de Yang[131] et Guo[132] ont indépendamment rapporté la synthèse de cétonitriles **140** par couplage radicalaire entre des éthers d'oximes de cyclobutane et des aldéhydes aromatiques (Schéma 51). Les dérivés d'oximes éthers cycliques **137** (E_{red} = -1,6 V *vs* ECS dans MeCN)[133] sont utilisés comme précurseurs de radicaux alkyles[134] après réduction *via* SET par l'énolate **^{Cy6}ThDipp-B$^-$** de Breslow, suivie d'une ouverture de cycle pour former le radical β-cyanoalkyle **139**. Les éthers d'oxime, avec un potentiel de réduction plus bas que les substrats précédemment évoqués (E_{red} > -1,5 V), illustrent ainsi le fort pouvoir réducteur de l'énolate **^{Cy6}ThDipp-B$^-$**.

[131] H.-B. Yang, D.-H. Wan, *Org. Lett.*, **2021**, *23*, 1049-1053.

[132] Z. Zhang, X. Zou, Z. Li, Y. Gao, Y. Qu, Y. Quan, Y. Zhou, J. Li, J. Sun, K. Guo,. *Org. Chem. Front.*, **2021**, *8*, 6074-6079.

[133] X.-Y. Yu, Q.-Q. Zhao, J. Chen, W.-J. Xiao, J.-R. Chen, *Acc. Chem. Res.*, **2020**, 53, 1066.

[134] C. Chen, J. Zhao, X. Shi, L. Liu, Y.-P. Zhu, W. Sun, B. Zhu, *Org. Chem. Front.*, **2020**, *7*, 1948-1969.

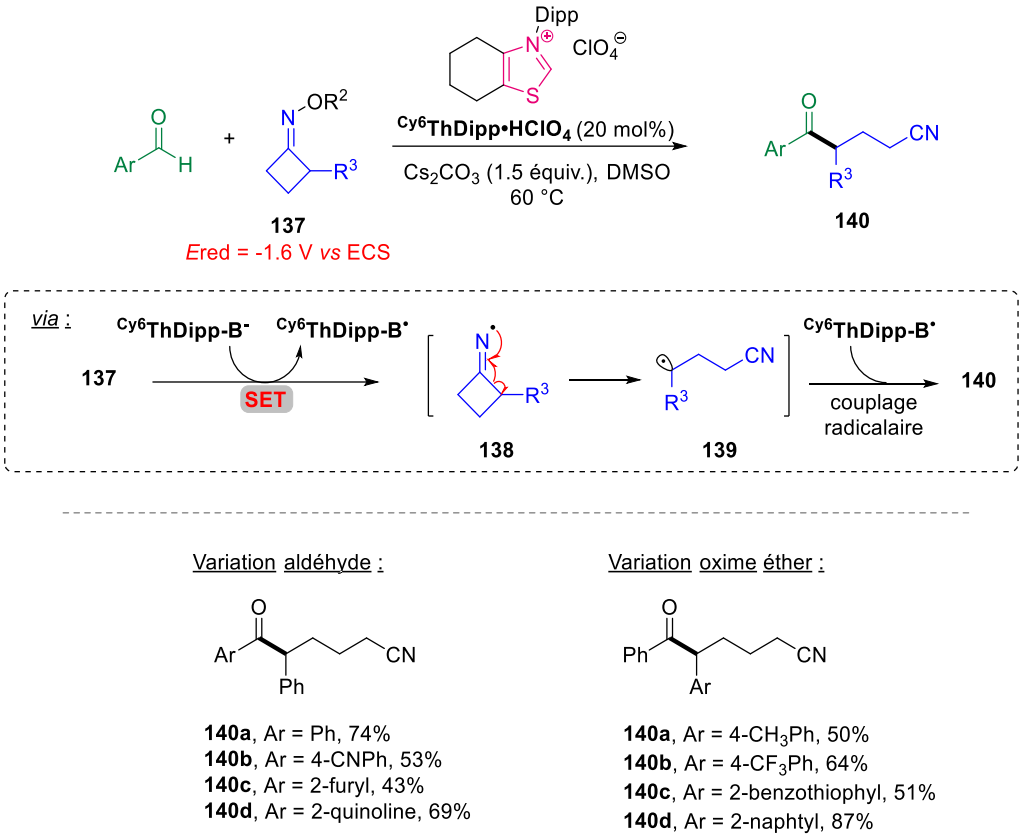


Schéma 51. Alkyl-acylation d'aldéhydes *via* la réduction d'oximes éthers cycliques.

Les cétones **140** ont été obtenus avec succès à partir d'aldéhydes aromatiques, qu'ils soient riches ou pauvres en électrons, avec des rendements élevés (rdt = 43-88%). Divers oximes éthers ont également été testés, mais le rendement en cétones diminue considérablement lorsque l'oxime est aliphatique, la réaction n'étant pas favorisée dans ce cas (**140g**, rdt = 19%). Cela peut s'expliquer par le fait que le radical **139** formé dans ce contexte est non stabilisé en raison de sa nature sp^3, ce qui le rend plus susceptible à une abstraction d'hydrogène parasite plutôt qu'à un couplage radical-radical avec le radical du Breslow **^{Cy6}ThDipp-B•**.

Les énolates thiazolylidènes **Th-B$^-$** mentionnés jusqu'à présent ont démontré leur efficacité pour la réduction de substrats ayant des potentiels de réduction supérieurs à -1,6 V. Pour réduire des substrats avec des potentiels de réduction inférieurs à -1,6 V, il a été nécessaire de chercher des énolates de Breslow plus réducteurs que ceux issus des thiazolylidènes, ce qui a conduit à explorer d'autres familles de précurseurs de carbènes NHC.

2.7. Réduction de iodures d'alkyle

Le groupe de G. Bertrand a proposé que l'énolate **^{CO2Et}MICDipp-B$^-$** dérivé d'un carbène mésoionique, avec un potentiel d'oxydation bas (E_{ox} = -1,8 V *vs* ECS), pourrait agir comme un puissant réducteur pour les iodures d'alkyle non activés (E_{red} < -2 V *vs* ECS). Ils ont ainsi décrit la

synthèse d'une large variété de cétones **143** à partir d'aldéhydes aromatiques et de dérivés d'iodures d'alkyle (Schéma 52).[135]

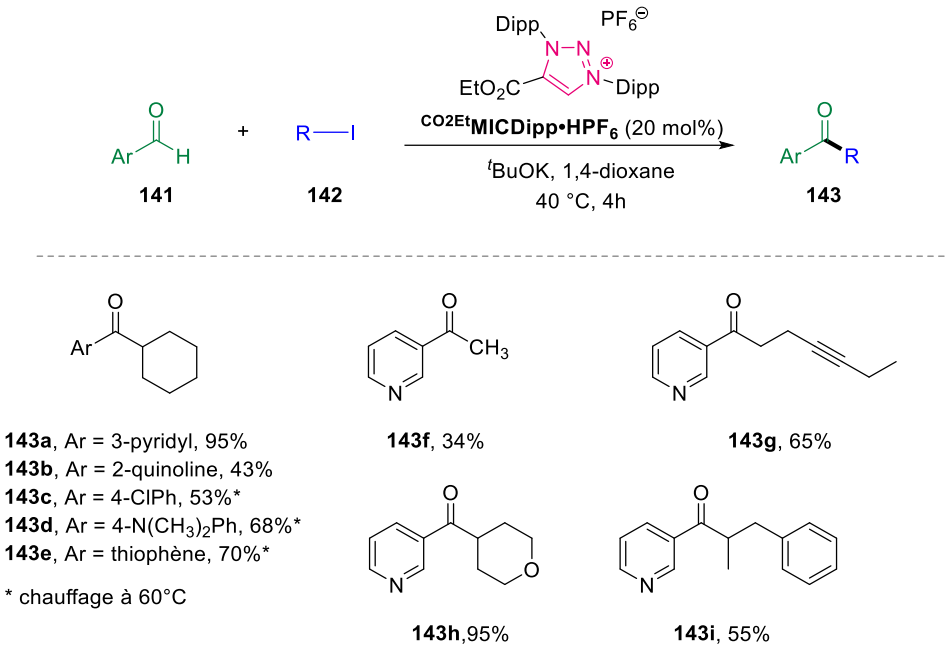


Schéma 52. Réduction d'iodures d'alkyle.

Les aldéhydes aromatiques pauvres en électrons (comme ceux dérivés de la pyridine, de la quinoléine ou contenant des groupements électroattracteurs) ont réagi efficacement, tandis que les aldéhydes riches en électrons ont nécessité des températures plus élevées. Plusieurs iodures d'alkyle primaire ont été réduits avec de bons rendements (**143f**, **143g**) , bien que dans le cas du méthyl iodure (E_{red} = -2.2 V *vs* ECS), le rendement n'ait atteint que 34 %. Ce faible rendement pourrait s'expliquer soit par une réduction plus difficile, soit par une instabilité du radical alkyle généré après la réduction par SET de l'énolate ^{CO2Et}**MICDipp-B**$^-$, le rendant susceptible à un transfert d'atome d'hydrogène (HAT). Les iodures d'alkyle secondaire ont produit les cétones **143h** et **143i** attendues avec des rendements élevés, tandis que les halogénures tertiaires n'ont pas réagi, probablement en raison de leur encombrement stérique.

3. Réévaluation des potentiels d'oxydation des énolates de Breslow

Les énolates thiazolylidènes ^{Cy7}**ThDipp-B**$^-$, ^{Cy7}**ThNp-B**$^-$ et ^{Cy6}**ThDipp-B**$^-$ ont été largement utilisés pour réduire des substrats dont les potentiels de réduction se situent entre -0,6 et -1,6 V. Cela semblait contredire les travaux de Fukuzumi[117], qui avaient établi que les potentiels d'oxydation de ces énolates étaient supérieurs à -1 V, rendant la réduction thermodynamiquement impossible. Toutefois, en 2021, l'équipe de D. Martin a réévalué ces potentiels et a démontré

[135] C. Liu, Z. Zhang, L.-L. Zhao, G. Bertrand, X. Yan, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2023**, e202303478.

qu'ils étaient en réalité plus bas que ceux initialement rapportés dans la littérature (Schéma 53).[136]

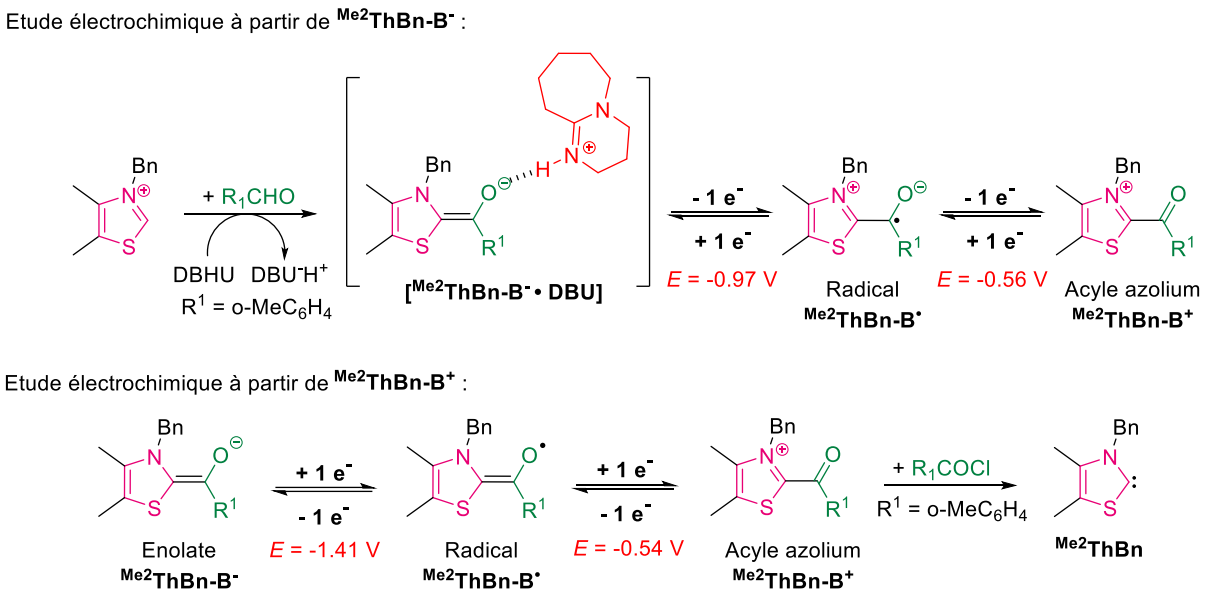


Schéma 53. Génération d'énolates **B**$^-$ *in situ* ou par réduction de **B**$^+$.

Les premières études électrochimiques menées par Fukuzumi, ont été réalisées à partir d'énolates générés *in situ* avec un excès d'aldéhyde et de DBU. Cependant, la présence de DBU, qui peut se complexer avec l'énolate, a introduit des biais dans les mesures, rendant les résultats moins fiables en raison de la complexité des mélanges (Schéma 53). L'équipe de D. Martin a contourné ce problème en conduisant ces études électrochimiques sur des sels d'acyle azolium isolables, synthétisés à partir de NHC et de chlorures d'acyle correspondants. Ces nouvelles mesures, basées sur les potentiels de réduction des sels **B**$^+$, ont offert une compréhension plus précise de la capacité redox des énolates **B**$^-$ (-1.41 V pour ^{Me2}**ThBn-B**$^•$ dans le Schéma 53), révélant qu'ils possèdent un pouvoir réducteur plus fort que prévu, avec des potentiels d'oxydation inférieurs à -1,3 V *vs* ECS, ce qui explique la faisabilité de ces réductions (Schéma 54).

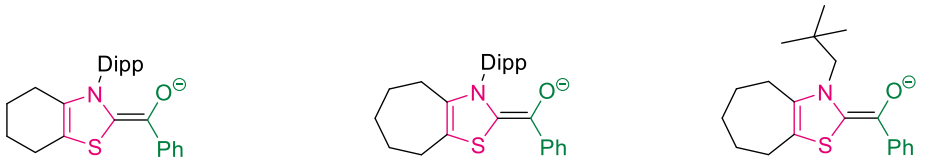


Schéma 54. Valeurs des potentiels d'oxydation des énolates réévaluées.

Après la réévaluation des potentiels d'oxydation des énolates de Breslow et la mise en évidence de leur capacité redox plus forte que prévue, ces résultats ont ouvert la voie à de nouvelles explorations dans le domaine des réactions de couplage. La meilleure compréhension des

[136] L. Delfau, S. Nichilo, F. Molton, J. Broggi, E. Tomàs-Mendivil, D. Martin, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2021**, *60*, 26783-26789.

systèmes réducteurs a permis d'envisager des mécanismes plus complexes, notamment la réduction à trois composants en présence d'alcènes.

4. Réduction à trois composants en présence d'alcène

4.1. Mécanisme général

Ces travaux démontrant la génération de radicaux alkyles à partir de la réduction de divers accepteurs d'électrons ont élargi la portée des réactions de couplage à deux composants déjà établies. L'introduction d'un alcène mono-substitué dérivé du styrène comme partenaire pour l'addition du radical formé **R•** a permis la 1,2-difonctionnalisation des alcènes *via* une cascade radicalaire à trois composants (Schéma 55). Une fois le radical **R•** formé, il s'additionne sur un alcène pour générer un nouvel intermédiaire radical alkyle **R'•**. Ce dernier se couple ensuite avec le radical cétyle persistant **B•**, aboutissant ainsi au produit de couplage à trois composants **144**.

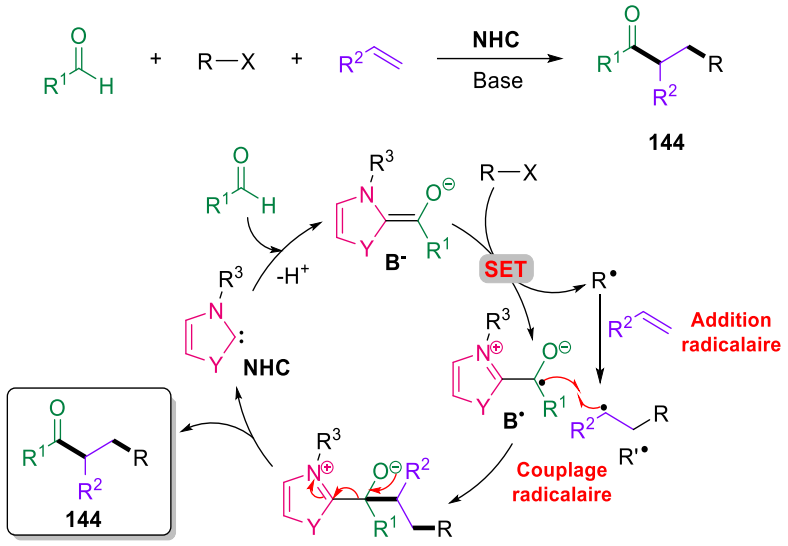


Schéma 55. Mécanisme général du relais radicalaire en présence d'alcène.

L'étendue de cette réactivité de relais radicalaire a été élargie, non seulement en utilisant des substrats dont la réduction par des énolates **Th-B**$^-$ dérivés des thiazolylidènes avait déjà été démontrée, mais également avec des substrats présentant des potentiels de réduction plus faibles, mettant ainsi en évidence la grande capacité réductrice de ces énolates.

4.2. Relais radicalaire avec radicaux alkyles

Les groupes de H. Ohmiya, K. Guo et D. Du ont ainsi étendu la portée de la réactivité des radicaux alkyles précédemment générés en appliquant ces systèmes à l'alkyl-acylation de différents alcènes. Ces réactions en relais radicalaires catalysées par les thiazolylidènes ^{Cy6}**ThDipp** ou ^{Cy7}**ThDipp** ont été réalisées en utilisant des précurseurs de radicaux alkyles tels que les sels de

Katritzky[119], les esters de NHPI[137], les α-bromoesters[138] ou les oximes esters cycliques[139] comme précurseurs de radicaux alkyles (Schéma 56).

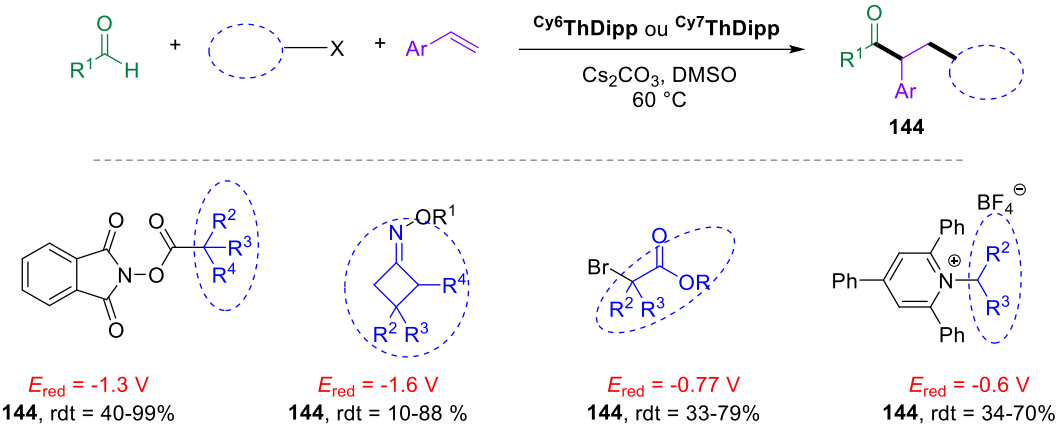


Schéma 56. Alkyl-acylation d'alcènes.

Les alcènes utilisés sont principalement des alcènes monosubstitués dérivés du styrène. Dans tous les cas, les produits d'alkyl-acylation **144** ont été obtenus avec des alcènes, qu'ils soient riches ou pauvres en électrons, et avec des rendements allant de 34 à 99%.

Les polyhalogénures, dont les potentiels de réduction ($-1.5 < E_{red} < -0.8$ V) sont similaires aux substrats précédemment mentionnés, ont été utilisés avec succès pour des réactions de polyhalogénation en présence d'alcènes. Ces composés, couramment disponibles dans le commerce, sont fréquemment employés comme oxydants à un électron en catalyse photo-redox et organométallique. En 2020, les groupes de Ohmiya, Li et Wang ont indépendamment rapporté des réactions de 1,2-halogéno-alkyl-acylation d'alcènes à partir d'halogénures du réactif de Togni I [140] **146**, de difluorométhyle[141] **147**, ou de tétrachlorométhane[142] **148**, en tant que précurseurs de radicaux perhaloalkyles (Schéma 57). Dans tous les cas, des thiazolylidènes étaient utilisés comme catalyseurs (**Cy7ThDipp** ou **Cy6ThDipp**). Ces méthodes présentent une grande flexibilité en ce qui concerne les alcènes, permettant le couplage efficace de styrènes, éthers vinyliques, esters vinyliques et alcènes non activés avec des aldéhydes aromatiques.

[137] Avec esters NHPI : T. Ishii, K. Ota, K. Nagao, H. Ohmiya, *J. Am. Chem. Soc.*, **2019**, *141*, 14073-14077.
[138] Avec bromoesters : K. Ota, K. Nagao, H. Ohmiya, *Org. Lett.*, **2020**, *22*, 3922-3925.
[139] Avec oximes esters : a) Y. Gao, Y. Quan, Z. Li, L. Gao, Z. Zhang, X. Zou, R. Yan, Y. Qu, K. Guo, *Org. Lett.*, **2021**, *23*, 183-189.; b) L. Chen, S. Jin, J. Gao, T. Liu, Y. Shao, J. Feng, K. Wang, T. Lu, D. Du, *Org. Lett.*, **2021**, *23*, 394-399.
[140] a) J.-L. Li, Y.-Q. Liu, W.-L. Zou, R. Zeng, X. Zhang, Y. Liu, B. Han, Y. He, H.-J. Leng, Q.-Z. Li, *Angew. Chem. Int. Ed*, **2020**, *59*, 1863-1870.; b) B. Zhang, Q. Peng, D. Guo, J. Wang, *Org. Lett.*, **2020**, *22*, 443-447.
[141] H.-B. Yang, Z.-H. Wang, J.-M. Li, C. Wu, *Chem. Commun.*, **2020**, *56*, 3801-3804.
[142] M. Kusakabe, K. Nagao, H. Ohmiya, *Org. Lett.*, **2021**, *23*, 7242-7247.

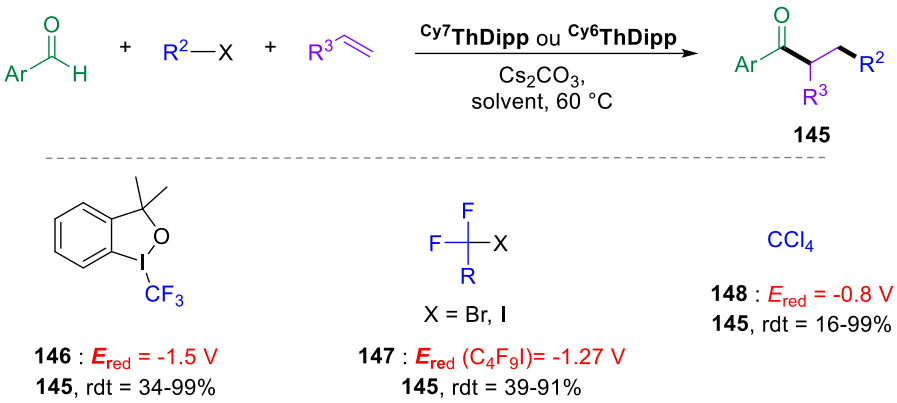


Schéma 57. Polyhalogénation d'alcènes.

Toutes les réactions d'acylation présentées jusqu'à présent reposaient sur la génération de radicaux alkyles par la réduction de divers précurseurs dont les potentiels variaient entre -0,6 et -1,6 V. Cependant, le développement de nouveaux carbènes mésoioniques a permis d'obtenir des énolates de Breslow plus donneurs, capables de réduire des substrats ayant des potentiels de réduction inférieurs à ceux rencontrés jusqu'à présent, élargissant ainsi les possibilités d'application.

4.3. Relais radicalaire avec des radicaux aryles

Comme décrit jusqu'ici, une vaste gamme de réactions d'alkyl-acylation d'alcènes a été développée, exploitant la réduction de substrats présentant des potentiels de réduction faibles (E_{red} ≈ -0,6 à -1,6 V) *via* un relais radicalaire.

Nous avons vu que l'équipe de Bertrand a mis au point un système utilisant l'énolate mésoionique ^{CO2Et}**MICDipp-B**$^-$ (E_{ox} = -1.8 V), pour la réduction d'iodures d'alkyle. Cet énolate, doté d'un pouvoir réducteur supérieur à celui des énolates thiazolylidènes, permet aussi la réduction d'iodures d'aryle.[143] En effet, grâce à sa forte capacité réductrice, l'énolate ^{CO2Et}**MICDipp-B**$^-$ active des liaisons particulièrement difficiles, comme celles des iodures d'aryle, qui possèdent un potentiel de réduction bas autour de -2,24 V *vs* ECS[144].

Dans ce contexte, une réaction d'aryl-acylation a été développée pour réduire divers iodures d'aryle, qu'ils soient enrichis ou appauvris en électrons, et même encombrés (Schéma 58). Différents alcènes dérivés du styrène ont également été utilisés avec succès (rdt = 38-75 %).

[143] W. Liu , A. Vianna, Z. Zhang, S. Huang, L. Huang, M. Melaimi, G. Bertrand, X. Yan, *Chem Catalysis,* **2021**, *1*, 196-206.

[144] L. Pause, M. Robert and J.-M. Savéant, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 7158-7159.

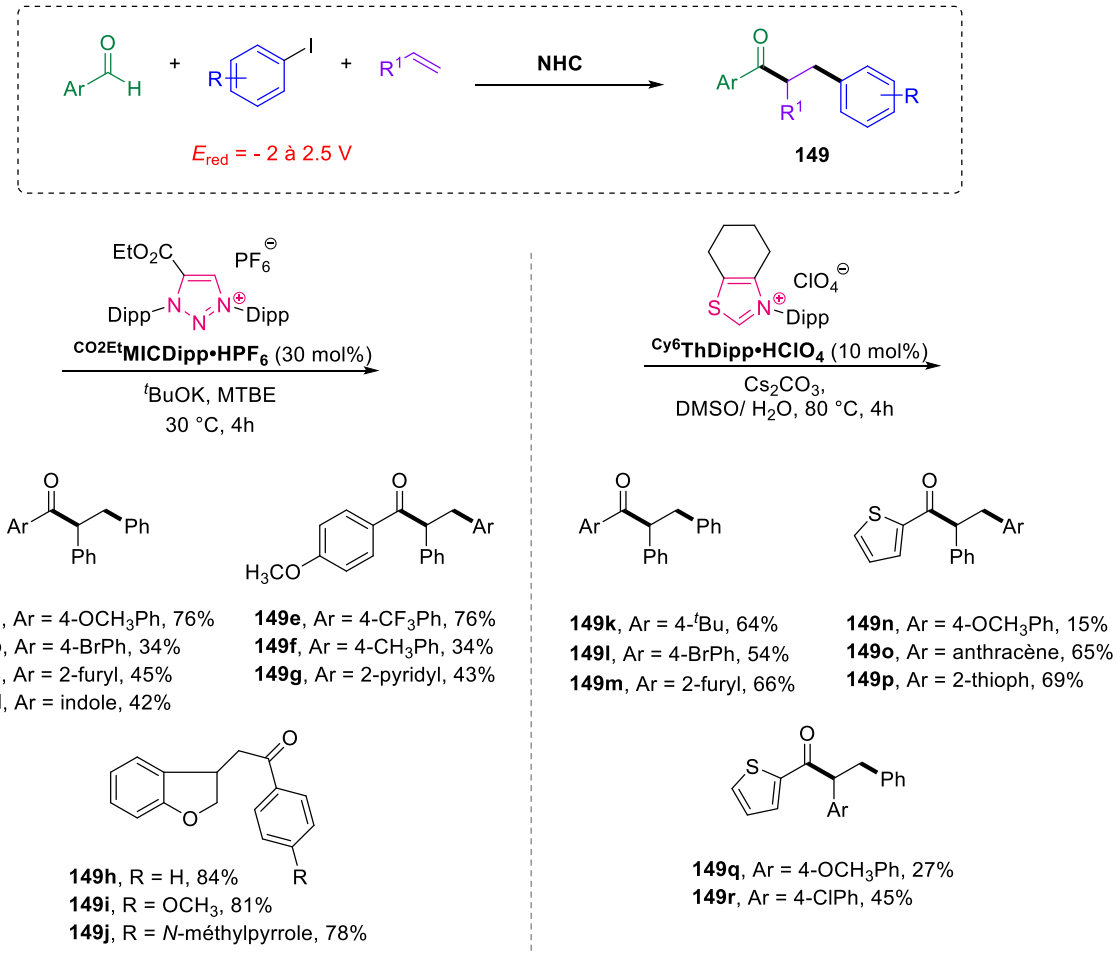


Schéma 58. Réaction d'aryl-acylation d'alcènes.

Cette réactivité a également été rapportée par le groupe d'Ohmiya, qui a utilisé le thiazolylidène ^{Cy6}**ThDipp** à une température élevée de 80°C.[145] L'exigence thermique souligne la nécessité d'une activation supplémentaire pour permettre aux énolates de thiazolylidènes de réduire des substrats aussi difficiles que les iodures d'aryles. Grâce à ce procédé, diverses cétones β-aromatiques **149** ont ainsi pu être construites *via* un couplage radicalaire à trois composants avec de bons rendements (rdt = 15-71%).

[145] Y. Matsuki, N. Ohnishi, Y. Kakeno, S. Takemoto, T. Ishii, K. Nagao, H. Ohmiya, *Nat. Commun.*, **2021**, *12*, 3848.

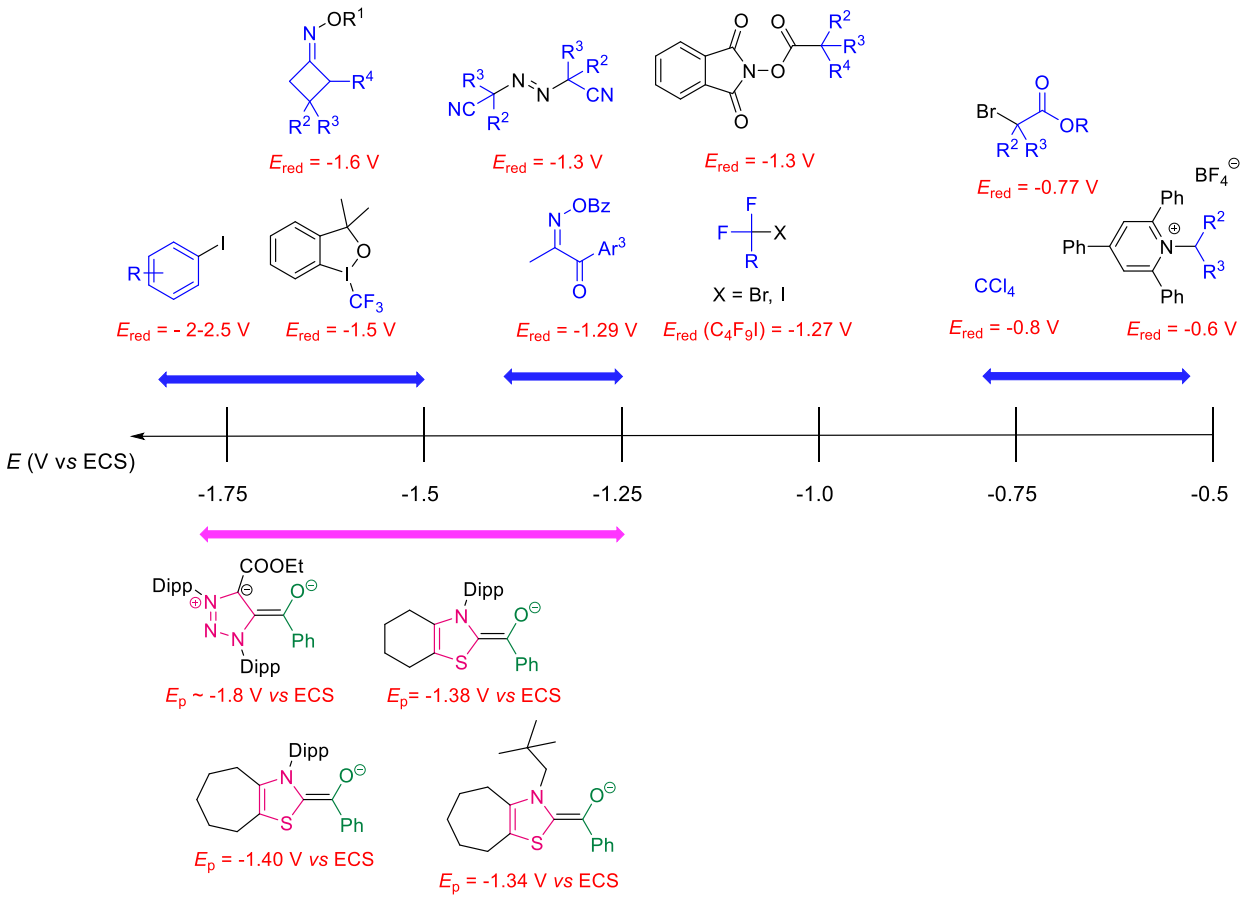


Schéma 59. Potentiels redox des énolates et des substrats utilisés.

Contexte et objectifs de la thèse

Dans ce premier chapitre, il a été démontré que les intermédiaires énaminols de Breslow **B•H** ont été couramment utilisés en catalyse oxydative pour convertir des composés carbonylés en divers produits d'oxydation. Pour ces transformations, une oxydation préalable de l'énaminol **B•H** en cation acyl azolium **B**$^+$ est nécessaire (Schéma 60, organocatalyse oxydative). Pendant longtemps, les réactifs oxydants utilisés pour ces réactions catalysées par les NHCs n'étaient pas envisagés comme des substrats potentiels. Récemment, différentes études ont commencé à considérer l'intermédiaire énaminol comme un réducteur potentiel pour la promotion de réactions radicalaires par transferts mono-électroniques. Contrairement aux (photo)catalyseurs de SET classiques, le catalyseur énaminol ne nécessite pas de photoactivation et est régénéré grâce à l'utilisation d'aldéhydes comme sources d'électrons. Les formes énaminolates dérivés de thiazolylidènes et triazolylidènes ont des potentiels d'oxydation encore plus intéressants, pouvant atteindre jusqu'à -1,7 V. Ils permettent ainsi la génération de radicaux **R**$^\bullet$ à partir d'oxydants **R-X** considérés facile à réduire tels que les réactifs de Togni, les pyridiniums de Katritzky ou les *N*-(acyloxy)-phtalimides mentionnés précédemment.

Cependant, sous des conditions douces, les activations inférieures à -2,5 V restent hors de portée des énaminols de Breslow actuellement connus. De plus, la plupart des transformations actuelles intègrent l'aldéhyde dans le produit final, conduisant principalement à la formation de dérivés carbonylés par couplage entre le radical transitoire **R**$^\bullet$ et le radical persistant **B**$^\bullet$ du énaminol oxydé, maintenant ainsi une neutralité redox du cycle (Schéma 60, organocatalyse réductive).

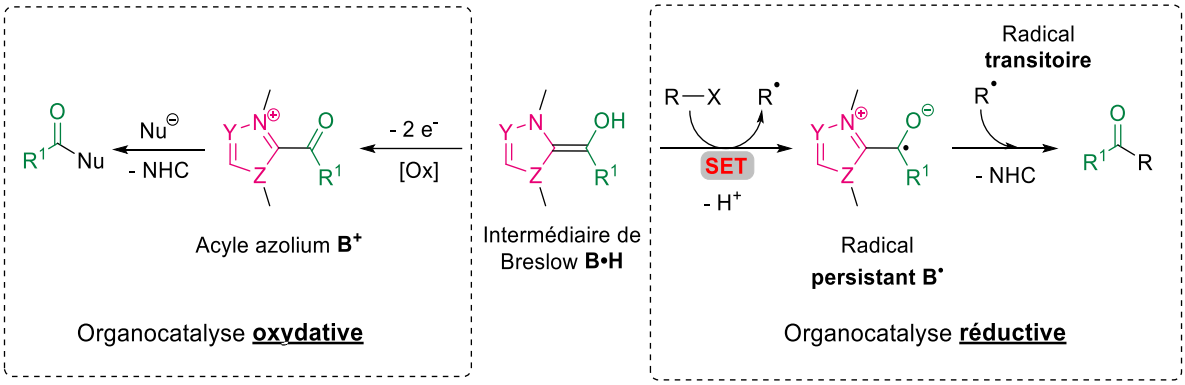


Schéma 60. Organocatalyse oxydative et réductive *via* l'intermédiaire de Breslow.

Partant de ce constat et dans le cadre du projet ANR AldyRED, le premier objectif de ma thèse était de développer de nouveaux intermédiaires de Breslow plus puissants que ceux déjà décrits, capables d'atteindre des potentiels de réduction inférieurs à -1,7 V. De tels agents de réduction permettraient la réduction de substrats avec des potentiels inférieurs à -2 - -2,5 V, dépassant ainsi les limites des catalyseurs actuels et toujours sans l'aide de photoactivation. Notre démarche visait donc à concevoir de nouvelles structures énamines de type Breslow offrant une plus grande variété de capacités réductrices. De tels catalyseurs pourraient ainsi promouvoir la réduction de substrats réputés difficiles à réduire comme les halogénures d'aryles ou les dérivés sulfones.

Pour le design de ces nouveaux Breslow, nous nous sommes inspirés des études approfondies menés dans notre laboratoire sur les donneurs d'électrons organiques (DEO).[146] Parmi ces DEO, les « Super Donneurs d'Électrons » (SDE) de type tétraaminoéthylenes comme **$(IMe)_2$**, ou bis-pyridinylidènes comme **$(DMAP^nPr)_2$**, ont des potentiels redox d'environ -1,3 V et ont la capacité de transférer spontanément deux électrons pour générer des intermédiaires anioniques (Schéma 61).[147] Ces SDE qui sont en fait des dimères de carbènes imidazolylidènes ou pyridinylidènes nous ont inspirés pour moduler la structure des intermédiaires de Breslow. La capacité des SDE à transférer rapidement leurs deux électrons repose sur les propriétés électroniques du noyau azoté et sur la planarité de la forme dimére. En combinant la partie carbène des SDE (imidazolylidène, pyridinylidène ou benzimidazolylidène) à la forme énolate des Breslow, nous espérions accroître leur pouvoir réducteur comparé aux énolates thiazolylidènes ou triazolylidènes (Schéma 61). La modulation des propriétés stériques autour de l'alcène pourrait également nous permettre de contrôler le transfert mono- (SET) ou bi-électronique (DET), et ainsi contrôler la formation d'espèces réactives radicalaires ou anioniques. Les premières études théoriques de l'équipe du Dr D. Martin annonçaient d'ailleurs des potentiels inférieurs à -2,0 V *vs* ECS pour l'énolate 1,3-bis-(2,6-diisopropylphenyl)-imidazolylidène **IDipp-B**$^-$.[106] Ces résultats nous ont encouragé à explorer ces carbènes, jusqu'alors peu étudiés et considérés inefficaces en catalyse redox .

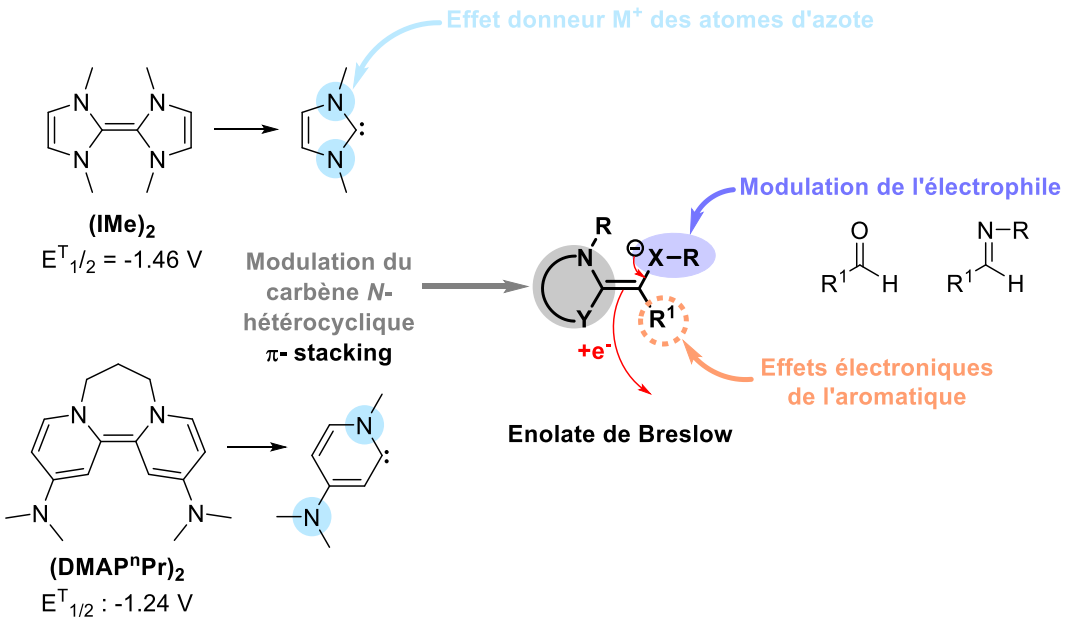


Schéma 61. Modulation des caractéristiques structurales de l'énolate de Breslow.

Pour améliorer ces propriétés réductrices, nous avons également examiné la partie alcoolate des Breslow en modulant l'électrophile à partir duquel se forme l'intermédiaire de Breslow. Remplacer l'aldéhyde par une imine, pour former un Aza-Breslow, introduirait ainsi un atome

[146] J. Broggi, T. Terme, P. Vanelle, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53*, 384.

[147] J. A. Murphy, S-z. Zhou, D. W. Thomson, F. Schoenebeck, M. Mahesh, S. R. Park, T.Tuttle, L. E. A. Berlouis, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, 5178 -5183.

d'azote supplémentaire, dont l'effet mésomère donneur (M^+) pourrait renforcer le pouvoir réducteur de l'alcène.

Notre second objectif était de développer de nouvelles réactivités à partir de ces nouveaux réducteurs Breslow. Comme indiqué précédemment, les résultats en organocatalyse réductrice promue par les NHC avaient soit permis la réduction de substrats peu challenging soit des réactions redox-neutres où le produit réduit ne pouvait être dissocié du produit oxydé. Nous souhaitions donc développer un système catalytique permettant d'exploiter la réactivité du radical transitoire **R•** dans des réactions d'addition intra- ou intermoléculaire (Schéma 62).

Comparé aux catalyseurs redox classiques qui se régénèrent *via* des transferts d'électrons depuis des donneurs sacrificiels en excès, l'intermédiaire de Breslow peut avantageusement se régénérer à partir d'un électrophile comme source d'électron et d'un nucléophile pour la libération du catalyseur NHC. Un aldéhyde et un alcool ont souvent été utilisé et évite les réactions radicalaires causés par les donneurs sacrificiels. Dans cette étude, différents alcools ont été comparés dans le but, d'une part, de régénérer efficacement le catalyseur NHC et assurer ainsi la continuité du cycle catalytique, et d'autre part, de convertir le « déchet de l'aldéhyde » en un produit ester d'intérêt par addition de l'alcool à la forme oxydée acylium du Breslow **B⁺**.

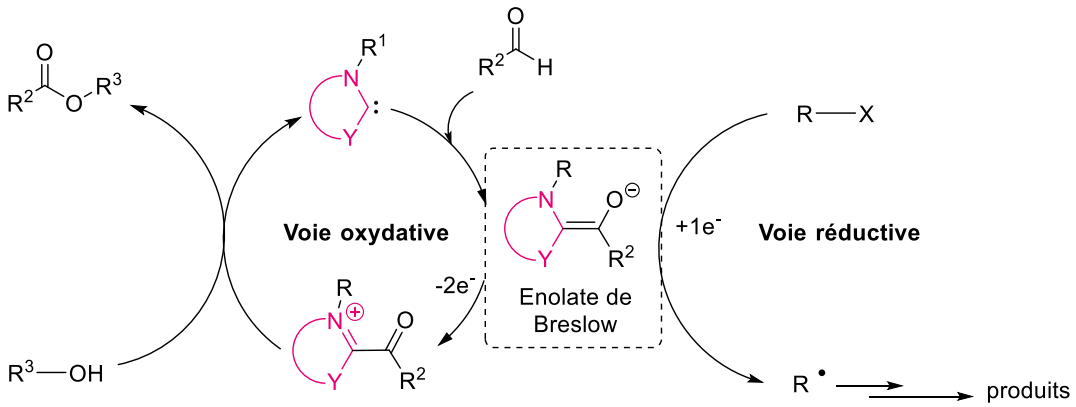


Schéma 62. Processus réductifs et oxydatifs simultanés et interdépendants.

Ces deux aspects seront donc considérés afin de développer deux processus redox simultanés et interdépendants, conduisant à la formation de deux produits distincts, tout en évitant l'utilisation de donneurs d'électrons sacrificiels. D'une part, le processus réducteur valorisera le radical transitoire **R•**, et d'autre part, le processus oxydatif transformera les aldéhydes en esters.

Chapitre 2 – Conversion catalytique des aldéhydes en super donneurs d'électrons stœchiométriques à l'aide d'un imidazolylidène

---

Ce chapitre aborde le développement de puissants réducteurs basés sur les énolates de Breslow issus d'imidazolylidènes, ainsi que l'élaboration d'une méthodologie catalytique reposant sur deux processus redox simultanés et interdépendants. Une partie de l'exploration de cette méthodologie catalytique a été réalisée avec la contribution de Ludivine DELFAU, lors de son stage dans notre laboratoire dans le cadre du projet ANR AldyRed. Les résultats issus de ce chapitre ont été publiés dans le journal *Chemical Science*.[148]

[148] N. Assani, L. Delfau, P. Smits, S. Redon, Y. Kabri, E. Tomás-Mendivil, P. Vanelle, D. Martin, J. Broggi, *Chem. Sci.*, **2024**, *15*, 14699-14704.

Chapitre 2 – Conversion catalytique des aldéhydes en super donneurs d'électrons stœchiométriques à l'aide d'un imidazolylidène

Comme évoqué dans le chapitre introductif, l'organocatalyse radicalaire *via* les NHC a connu un essor depuis quelques années. Plusieurs groupes ont rapporté l'utilisation de l'énaminol de Breslow comme agent réducteur formel. Cependant, les potentiels d'oxydation de ces intermédiaires, pouvant atteindre jusqu'à -1,7 V, limitent l'activation de substrats plus difficiles ayant des potentiels de réduction inférieurs à -2,5 V. Dans le but de développer de nouveaux intermédiaires de Breslow plus puissants, avec des potentiels inférieurs à -1,7 V, nous nous sommes intéressés à la modulation des caractéristiques structurales de ces Breslow, en nous inspirant des SDE (Super Donneurs d'Électrons) largement étudiés au sein de notre laboratoire.

Parmi ces SDE, les dimères pontés tétraaminoéthylenes **(IMe)$_2$** sont reconnus pour leur puissant pouvoir réducteur, leur permettant de réduire des substrats à potentiels bas (< -2 V) (Schéma 63). La forme dimérique **(IMe)$_2$** étant instable, tandis que la forme carbène est thermodynamiquement plus favorisée, il est peu probable que l'**IMe** dimérise. Cela favoriserait plutôt son addition à un aldéhyde, aboutissant à la formation d'intermédiaires de Breslow possiblement dotés d'un pouvoir réducteur élevé.

De plus, des études électrochimiques[149] et théoriques[150] ont montré que l'imidazolylidène **IDipp** permettrait la formation d' un intermédiaire énolate de Breslow **IDipp-B$^-$** plus puissant, avec un potentiel d'oxydation autour de -2,1 V, inférieurs à ceux des énolates formés à partir de thiazolylidènes (**^{Cy6}ThDipp-B$^-$** E_{ox} = -1,4 V) ou de carbènes mésoioniques (**^{CO2Et}MICDipp-B$^-$** E_{ox} = -1,8 V). Cependant, les Breslow imidazolylidènes n'ont jusqu'à présent jamais montré d'efficacité dans ce type de réactivité radicalaire et sont généralement considérés comme inadaptés pour de telles applications.

[149] C. L. Deardorff, E. R. Sikma, C. P. Rhodes, T. W. Hudnall, *Chem. Commun.*, **2016**, *52*, 9024-9027.
[150] F. F. Mulks, M. Melaimi, X. Yan, M.-H. Baik, G. Bertrand, *J. Org. Chem.*, **2023**, *88*, 2535-2542.

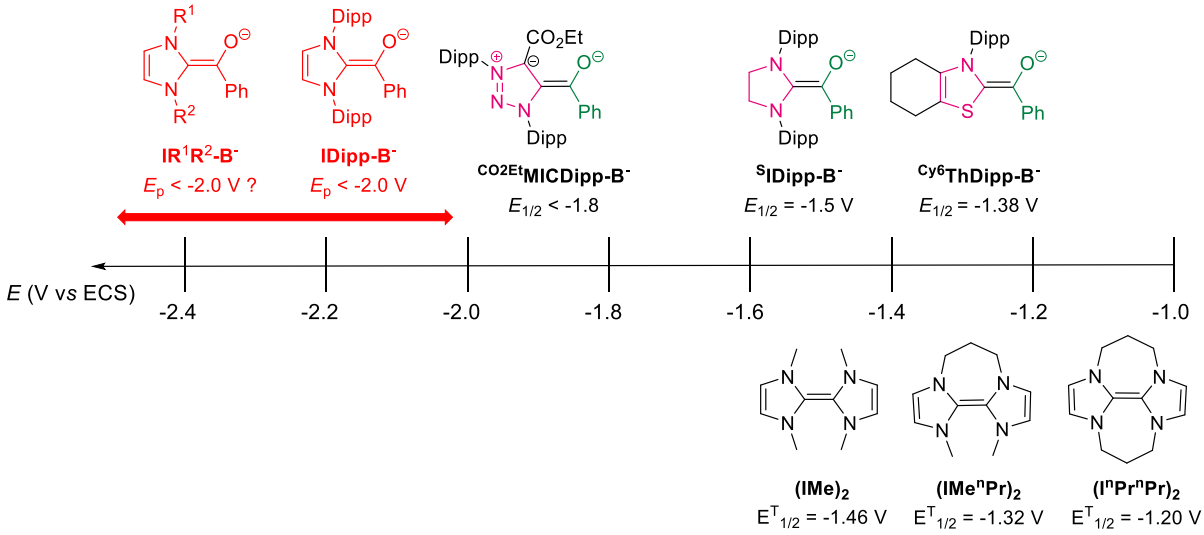


Schéma 63. Echelle de potentiels de réduction des énolates de Breslow et SDE.

Ces éléments nous ont donc amenés à explorer les sels d'imidazolium en tant que précurseurs d'intermédiaires de Breslow potentiellement plus puissants.

I. Étude du comportement de l'imidazolylidène dans la réaction d'aryl-acylation des alcènes

L'objectif est de déterminer si un imidazolylidène peut être un catalyseur viable pour ces transformations radicalaires, en comparaison avec d'autres systèmes NHC plus couramment utilisés et décrits dans la littérature. Notre approche repose sur l'étude de la réaction d'aryl-acylation du styrène décrite par les groupes de Bertrand[151] et Ohmiya[152] en 2021. Cette réaction, décrite dans le chapitre 2 (partie V), constitue une base solide pour évaluer la capacité des imidazoliums à participer efficacement à des processus catalytiques radicalaires, ouvrant ainsi la voie à de nouvelles perspectives dans le domaine.

A. Etude préliminaire : exploration de la réactivité des imidazoliums

Pour évaluer la réactivité des imidazoliums, nous avons commencé par étudier le plus simple des carbènes de type imidazolylidène, le 1,3-di(méthyl)imidazol-2-ylidene **IMe**. La réaction d'aryl-acylation du styrène **152a** se déroule en présence de benzaldéhyde **150a**, d'iodobenzène **151a**, du sel d'imidazolium **IMe•HI** précurseur du NHC, et d'une base (Schéma 64). Les conditions expérimentales rapportées par les groupes d'Ohmiya et Bertrand avec les triazolium et thiazolium diffèrent. Nous avons donc testé la réactivité des imidazoliums en nous basant successivement sur chacune des méthodologies décrites.

[151] W. Liu, A. Vianna, Z. Zhang, S. Huang, L. Huang, M. Melaimi, G. Bertrand, X. Yan, *Chem Catalysis*, **2021**, 1, 196-206.

[152] Y. Matsuki, N. Ohnishi, Y. Kakeno, S. Takemoto, T. Ishii, K. Nagao and H. Ohmiya, *Nat. Commun.*, **2021**, *12*, 3848.

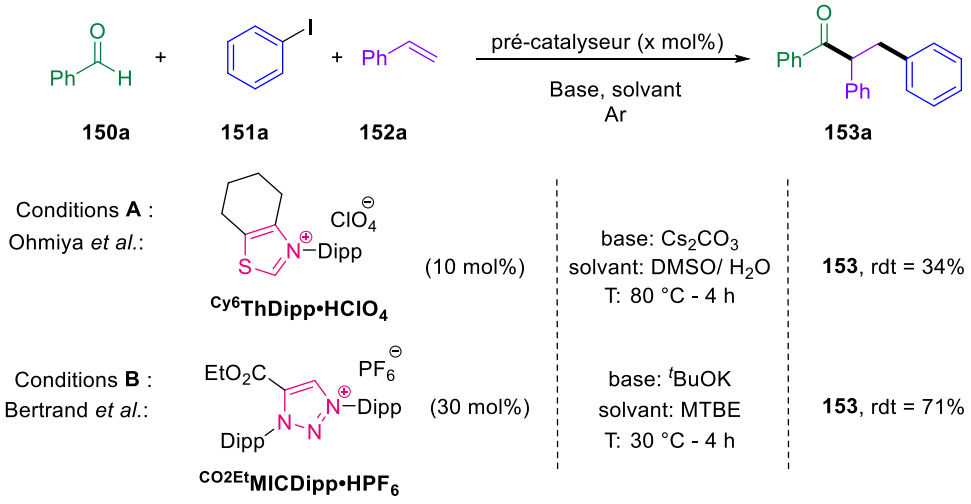


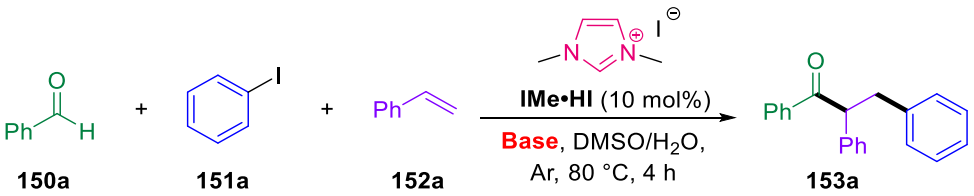
Schéma 64. Conditions réactionnelles de l'aryl-acylation d'alcènes.

Comme mentionné précédemment dans l'introduction, le groupe d'Ohmiya a utilisé le thiazolylidène **^{Cy6}ThDipp** activé à 80 °C en présence de carbonate de césium (Cs_2CO_3). En revanche, dans les travaux du groupe de Bertrand, le NHC utilisé est le carbène mésoionique **^{CO2Et}MICDipp** généré après déprotonation à température ambiante avec du *tert*-butylate de potassium (^{t}BuOK) (Schéma 64).

1. Application des conditions rapportées pour la réaction d'aryl-acylation d'alcènes catalysée par un thiazolylidène

Nous avons initialement appliqué les conditions réactionnelles **A** du groupe d'Ohmiya à la réduction de l'iodobenzène **151a** en présence du pré-catalyseur **IMe•HI** (Tableau 1).

Tableau 1. Evaluation des conditions réactionnelles A pour l'aryl-acylation du styrène.



Entrée	Base	pK_A	Conversion RMN ^{1}H **153a** (%)
1	Cs_2CO_3	10.3	<1
2	^{t}BuOK	17	59

Après quatre heures à 80 °C, cette approche n'a pas permis d'obtenir le produit d'aryl-acylation **153a** désiré (Tableau 1, entrée 1). Cette inefficacité s'explique par la faible basicité du carbonate de césium (pK_A de 10,3), insuffisante pour déprotoner l'imidazolium **IMe•HI** et générer le carbène

actif **IMe**, nécessaire à la formation du Breslow. Cela ne remet toutefois pas en cause le pouvoir réducteur de l'énolate de Breslow **IMe-B**$^-$, mais souligne plutôt la nécessité d'une base suffisamment forte pour initier la réaction. En effet, en remplaçant le Cs_2CO_3 par le *tert*-butylate de potassium (^{t}BuOK), le produit d'aryl-acylation **153a** est obtenu avec une conversion de 59% (Tableau 1, entrée 2). Ce résultat est supérieur au rendement de 34 % reporté par Ohmiya pour cette même réaction utilisant le sel de thiazolium ^{Cy6}**ThDipp•HClO$_4$** (Schéma 64).

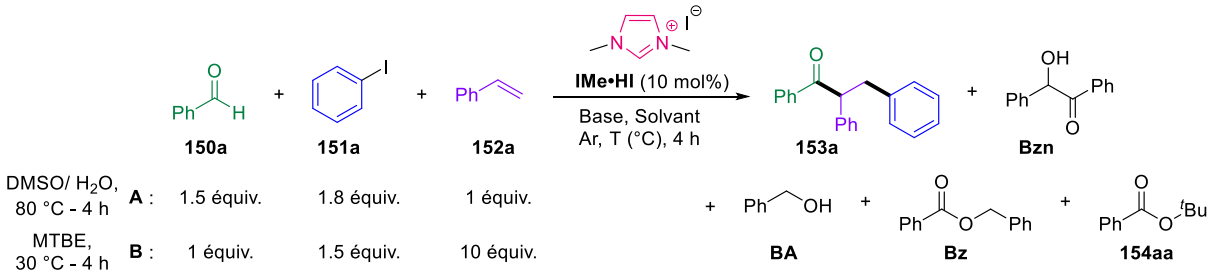
Ce résultat suggère que l'énolate dérivé du thiazolylidène ^{Cy6}**ThDipp-B**$^-$ nécessiterait une activation thermique pour pouvoir transférer un électron au substrat. À l'inverse, l'énolate issu de l'imidazolylidène **IMe-B**$^-$, plus réactif, pourrait ne pas nécessiter une telle activation thermique, ce qui expliquerait la conversion plus élevée observée sous ces conditions.

Sur la base de ces résultats, nous avons décidé de tester également les conditions **B** rapportées par Bertrand, dans lesquelles la réaction se déroule à température ambiante, pour mieux comprendre la réactivité des sels d'imidazolium dans ces conditions plus douces.

2. Application des conditions rapportées pour la réaction d'aryl-acylation d'alcènes par un triazolylidène MIC

Sous les conditions **B**, nous avons observé non seulement la formation du produit d'aryl-acylation **153a** avec une conversion (41%) bien inférieure au résultat rapporté par Bertrand (rdt = 71%), mais aussi l'apparition de sous-produits non décrits dans la littérature (Tableau 2, entrée 3). Les sous-produits, identifiés par RMN et MS, incluent la benzoïne **Bzn** (32%), le benzoate de benzyle **Bz** (24%), le benzoate de *tert*-butyle **154aa** (<2%) et l'alcool benzylique **BA** (<2%).

Tableau 2. Premiers tests pour la réaction d'aryl-acylation du styrène avec **IMe**.



Entrée	Conditions	Base	Conversion RMN ^{1}H (%)				
			153a	**Bzn**	**BA**	**Bz**	**154aa**
1	**A**	Cs_2CO_3	<1	n.o	n.o	n.o	n.o
2	**A**	^{t}BuOK	59	n.o	n.o	n.o	n.o
3	**B**	^{t}BuOK	41 (25)	32	<2	24	<2

n.o = non observé

Ces sous-produits n'ont pas été obtenus lors de l'application des conditions **A** (Tableau 2, entrée 2).

3. Explications de la formation des différents sous-produits

Hormis le **Bzn**, tous ces sous-produits semblent résulter d'une réduction compétitive de l'aldéhyde, suggérant que l'énolate issu de l'imidazolylidène **IMe-B⁻** est plus donneur et donc plus réducteur, au point de réduire l'aldéhyde – une capacité non observée avec le ^{CO2Et}**MICDipp** ou le thiazolylidène ^{Cy6}**ThDipp**.
Le mécanisme de formation de la benzoïne **Bzn** a été détaillé précédemment dans la section II. A. 2. consacrée à l'utilisation des NHC en organocatalyse polaire (Schéma 7). Ce mécanisme polaire implique l'addition de l'intermédiaire de Breslow sur un deuxième équivalent d'aldéhyde (Schéma 65).

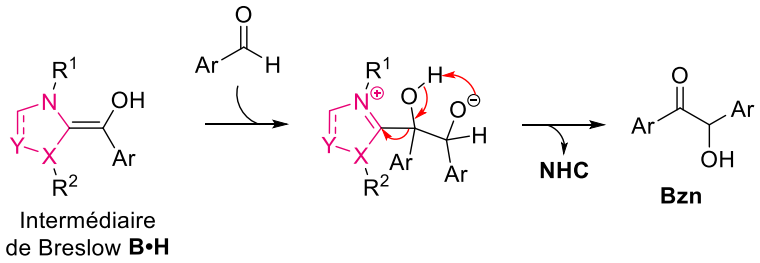


Schéma 65. Mécanisme général de formation de la benzoïne.

En ce qui concerne l'alcool benzylique **BA**, nous pensons qu'il provient de la réduction de l'aldéhyde par l'énolate **IMe-B⁻**. Ce dernier réduit par transfert mono-électronique **150a**, générant un intermédiaire cétyle **150a•** et la forme oxydée radical **IMe-B•** du Breslow.
L'intermédiaire cétyle **150a•** est ensuite converti en un intermédiaire alcoolate **150a⁻**, soit par abstraction d'un hydrogène (HAT), soit par une seconde réduction par SET suivie d'une protonation. Cet anion **150a⁻** peut alors être protoné pour former l'alcool benzylique **BA**.

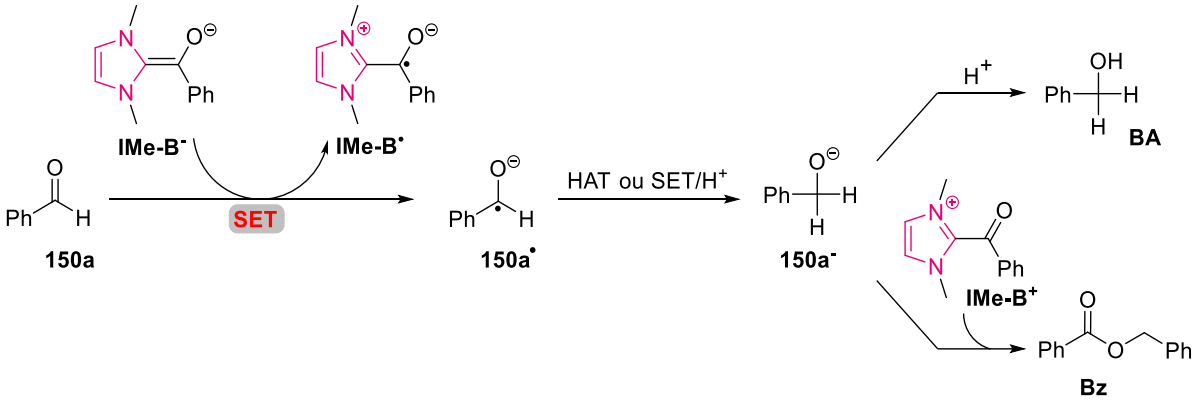


Schéma 66. Mécanismes suggérés pour la formation de l'alcool benzylique et du benzoate de benzyle.

En tenant compte de ce mécanisme, on peut suggérer que le benzoate de benzyle **Bz** est formé suite à l'addition de l'intermédiaire alcoolate **150a⁻** sur la forme oxydée acylium **IMe-B⁺** du Breslow, permettant ainsi la régénération du carbène. Ce sous-produit semble donc résulter d'un mécanisme croisé « radical-polaire ». De même, le benzoate de *tert*-butyle **154aa** résulterait de l'addition du *tert*-butylate sur la forme acylium **IMe-B⁺**.

Bien que l'hypothèse selon laquelle le carbène pourrait transférer directement des électrons à l'aldéhyde ne puisse être totalement exclue, il est plus plausible que ce soit l'intermédiaire énolate **IMe-B**$^-$ qui soit responsable de ce transfert d'électron et de la réduction de l'aldéhyde. Cela repose sur l'idée que la réaction d'addition de l'aldéhyde sur le NHC est plus rapide que le transfert direct d'électrons par le carbène.

Pour confirmer que ces sous-produits proviennent bien de la réduction de l'aldéhyde, nous avons réalisé une réaction de contrôle avec uniquement l'aldéhyde, en présence de l'imidazolium **IMe•HI** et de ^{t}BuOK dans le MTBE (Schéma 67). Les mêmes sous-produits ont été observés mais en quantités différentes par rapport à la réaction précédente. De plus, du benzile, qui est issu de l'oxydation de la benzoïne **Bzn**, a également été formé. La formation de la benzoïne est majoritaire dans ces cas, signifiant que le mécanisme polaire est favorisé. Lorsque cette réaction a été répétée avec le pré-catalyseur ^{Cy6}**ThDipp•HClO$_4$**, aucune réaction n'a eu lieu, prouvant ainsi que l'énolate formé à partir du thiazolylidène est moins réducteur et incapable de réduire l'aldéhyde.

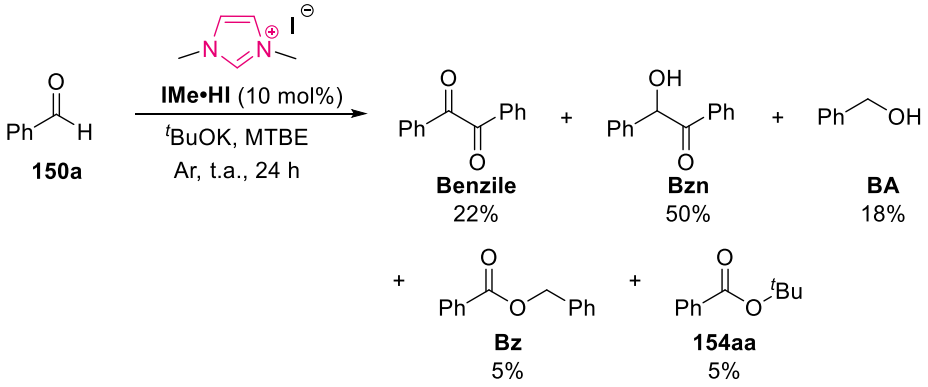


Schéma 67. Réduction de l'aldéhyde par l'énolate de Breslow dérivé de l'imidazolylidène.

La formation de ces sous-produits met clairement en évidence une compétition entre la réduction de l'iodobenzène ($E_{1/2}$ = -2 à 2.5 V *vs* ECS) et celle du benzaldéhyde (E_{red} = -1,8 V *vs* ECS), lors de l'utilisation de l'imidazolylidène **IMe**. Cette compétition semble favoriser la réduction de l'aldéhyde, comme en témoigne la proportion plus élevée (59%) de produits issus du benzaldéhyde par rapport au produit d'aryl-acylation **153a** (41%) (Tableau 2, entrée 3). Ce résultat est cohérent avec le fait que le benzaldéhyde est plus facilement réductible en raison de son potentiel de réduction moins négatif.

Ces observations suggèrent que, bien que les imidazolylidènes présentent des défis de sélectivité liés à leur forte réactivité, ils offrent un potentiel intéressant pour le développement de méthodologies en catalyse radicalaire. Nous avons donc entrepris d'optimiser cette réaction afin de favoriser la réduction de l'iodobenzène.

B. Optimisations des conditions réactionnelles

1. Optimisation du solvant et de la quantité d'aldéhyde

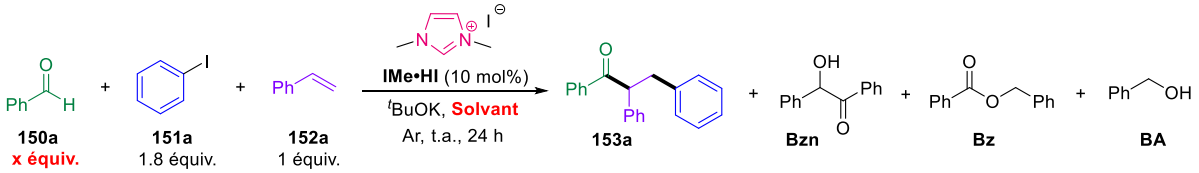
Afin d'optimiser la réaction d'aryl-acylation et de favoriser la réduction de l'iodobenzène **151a**, différentes quantités de benzaldéhyde **150a** et différents solvants ont été testés (Tableau 3).

Seuls les sous-produits majoritaires, **Bz** et **Bzn**, ont été considérés lors de l'optimisation.

L'utilisation du benzaldéhyde **150a** en excès (1.8 équivalent) favorise peut-être la compétition pour la réduction de ce composé. Nous avons décidé de réduire la quantité à un seul équivalent. Le produit de couplage **153a** est alors obtenu avec une conversion de 72% (Tableau 3, entrée 2). Dans ces conditions, les sous-produits **Bz** et **BA** issus de l'aldéhyde n'ont été détectés qu'à l'état de traces lors de la réaction d'aryl-acylation.

Ce résultat suggère qu'en utilisant une quantité limitante d'aldéhyde par rapport à la quantité d'iodobenzène, la réduction de l'iodobenzène serait favorisée par rapport à celle du benzaldéhyde. Ce phénomène est surprenant, sachant que le benzaldéhyde a un potentiel de réduction moins négatif. Il est possible qu'une stabilité accrue du complexe de transfert de charge (CTC) formé entre l'énolate imidazolylidène et l'iodobenzène explique cette observation. De plus, la réduction de l'iodobenzène est un processus irréversible, tandis que celle du benzaldéhyde est réversible ; ainsi, bien que la réduction du benzaldéhyde puisse se produire, elle est susceptible d'être partiellement inversée au cours de la réaction, ce qui réduirait son impact global.

Tableau 3. Optimisation de la quantité d'aldéhyde et du solvant.



Entrée	Nb équiv. **150a**	Solvant	Conversion RMN ^{1}H (%)			
			153a	**Bzn**	**Bz**	**BA**
1	1.8	MTBE	41	32	24	<2
2	1	MTBE	72	19	5	4
3	1	Dioxane	49	42	3	6
4	1	DMF	47	30	13	9

La polarité du solvant joue également un rôle clé en favorisant la formation et la stabilité des complexes de transfert de charge, ce qui est essentiel dans les réactions de réduction par transfert d'électrons. Pour optimiser la réaction d'aryl-acylation, nous avons donc comparé l'efficacité de différents solvants (Tableau 3).

De façon inattendue, la réactivité dans le *N*,*N*-diméthylformamide (DMF), pourtant beaucoup plus polaire que le MTBE, est inférieure, avec une conversion en produit d'aryl-acylation de 47% (Tableau 3, entrée 4). Étant donné que les transferts d'électrons se déroulent généralement mieux dans des solvants polaires comme le DMF, cette baisse de réactivité par rapport au MTBE suggère deux hypothèses. La première est que le DMF pourrait favoriser la réduction de l'aldéhyde, ce qui expliquerait la conversion légèrement plus faible obtenue avec un autre solvant polaire, le 1,4-dioxane (49%, Tableau 3, entrée 3). Cela indiquerait que dans des solvants

polaires, la réduction du benzaldéhyde **150a** est privilégiée, au détriment de celle de l'iodobenzène **151a**.

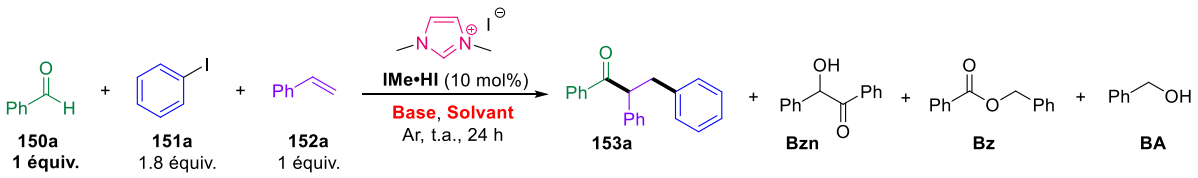
La seconde hypothèse suggère que l'étape de transfert d'électron pour la réduction de l'iodobenzène n'est probablement pas l'étape limitante du mécanisme global. Cette idée est renforcée par l'absence d'iodobenzène dans le brut réactionnel final. Dans les solvants polaires, il est possible qu'après la réduction de la liaison C-I de l'iodobenzène, une partie du radical aryle intermédiaire s'additionne sur l'alcène **152a**, tandis qu'une autre partie subit un transfert d'hydrogène (HAT) pour former du benzène, non détecté en raison de son évaporation.

Dans ce contexte, il est peu probable que l'étape limitante soit l'addition du radical aryle sur l'alcène **152a**, compte tenu de la forte réactivité de ce radical. Il est donc plus probable que l'étape limitante soit le couplage entre le radical aryle et la forme oxydée radical **IMe-B•** du Breslow.

2. Optimisation de la base

L'objectif de cette partie est de tester la réactivité d'aryl-acylation en présence de différentes bases (Tableau 4). La réaction d'aryl-acylation du styrène **152a** est effectuée avec le pré-catalyseur imidazolium **IMe•HI**, le benzaldéhyde **150a**, l'iodobenzène **151a** et différentes bases dans le MTBE.

Tableau 4. Optimisation de la base.



Entrée	Base	Solvant	Conversion RMN ^{1}H (%)			
			153a	**Bzn**	**Bz**	**BA**
1	-	MTBE	<1	<1	<1	<1
2	^{t}BuOK	MTBE	72	19	5	4
3	^{t}BuOK	DMF	47	30	13	9
4	^{t}BuONa	MTBE	<1	22	<1	78
5	^{t}BuONa	DMF	32	24	<1	44
6	KHMDS	MTBE	<1	57	<1	24

Il est important de souligner que, en l'absence de base, ni la réaction de couplage ni la réduction ne se produisent. Cela confirme que la déprotonation du carbène, la formation de l'intermédiaire de Breslow et sa déprotonation en énolate sont indispensables à cette réactivité catalytique.

Nous avons testé différentes bases nucléophiles (^{t}BuONa, KHMDS) dans le MTBE, mais aucune conversion en produit **153a** n'a été observée ((Tableau 4, entrées 5 et 6). Dans le cas de ^{t}BuONa, ce résultat peut être influencé par la dureté du cation sodium. En effet, l'équipe de D. Martin[136] a démontré que les cations durs (comme le lithium et le sodium) interagissent plus fortement avec l'oxygène de l'énolate de Breslow **B**$^-$, stabilisant la charge négative et rendant ainsi le potentiel du Breslow moins négatif (Schéma 68).

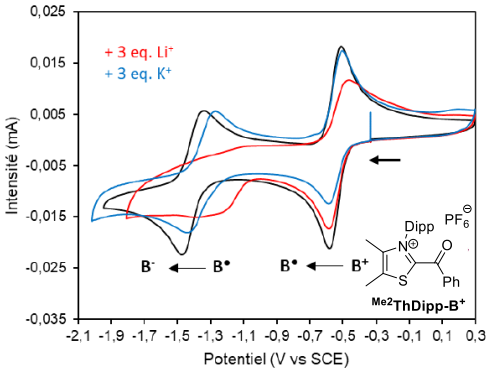


Schéma 68. Voltammogrammes cycliques de l'acyle azolium **^{Me2}Thipp-B$^+$** en présence d'excès de $LiClO_4$ ou de KPF_6.

L'ajout de trois équivalents de perchlorate de lithium ($LiClO_4$) ou d'hexafluorophosphate de potassium (KPF_6) à l'acyle azolium **^{Me2}Thipp-B$^+$** (courbe noire, $E_{red}^{1/2}$ (**^{Me2}Thipp-B$^•$/ ^{Me2}Thipp-B$^-$**) = -1.5 V *vs* ECS), entraîne des déplacements de potentiel : un léger déplacement vers des potentiels moins négatifs en présence de cations potassium (courbe bleue, E_{red} = -1.45 V), et un déplacement plus prononcé en présence de cations lithium, plus durs (selon la théorie HSAB « *Hard and Soft Acid and Bases* ») et avec une plus forte affinité pour l'oxygène (courbe rouge, E_{red} = -1.3 V) (Schéma 68).

Dans la réduction de **151a**, ce phénomène pourrait expliquer la plus faible réactivité du système catalytique en présence de ^{t}BuONa. Dans le DMF, une conversion de 32% en **153a** a été obtenue avec ^{t}BuONa contre 47% avec ^{t}BuOK (entrées 5 et 3). Dans le MTBE, la très faible solubilité de ^{t}BuONa et de KHMDS était en cause et a empêché la formation du produit d'aryl-acylation (entrées 4 et 6).
La réduction préférentielle du benzaldéhyde en présence de ^{t}BuONa, pourrait peut-être due à une meilleure activation de l'oxygène du carbonyle par le sodium, ce qui abaisse le potentiel de réduction de l'aldéhyde, comme observé dans la réduction des composés carbonylés en présence de SmI_2.[153]

Après optimisation, les conditions réactionnelles optimales ont été déterminées comme étant l'utilisation du sel d'imidazolium **IMe•HI** avec un équivalent d'aldéhyde et de ^{t}BuOK comme base dans le MTBE. Sur cette base, nous avons approfondi l'étude de la réactivité de ce système réducteur dans le contexte de l'aryl-acylation afin de déterminer si des résultats similaires à ceux rapportés dans la littérature pouvaient être obtenus avec un imidazolylidène.

[153] D. J. Procter, R. A. Flowers, T. Skrydstrup, « *Organic Synthesis using Samarium Diiodide: A Practical Guide* », **2009**.

C. Exploration de la réactivité

Pour explorer davantage la réactivité de notre nouveau système réducteur dans le cadre de l'aryl-acylation, nous avons évalué la réduction de divers halogénures d'aryle en présence de benzaldéhyde et de styrène (**153a**-**153c**, Schéma 69).

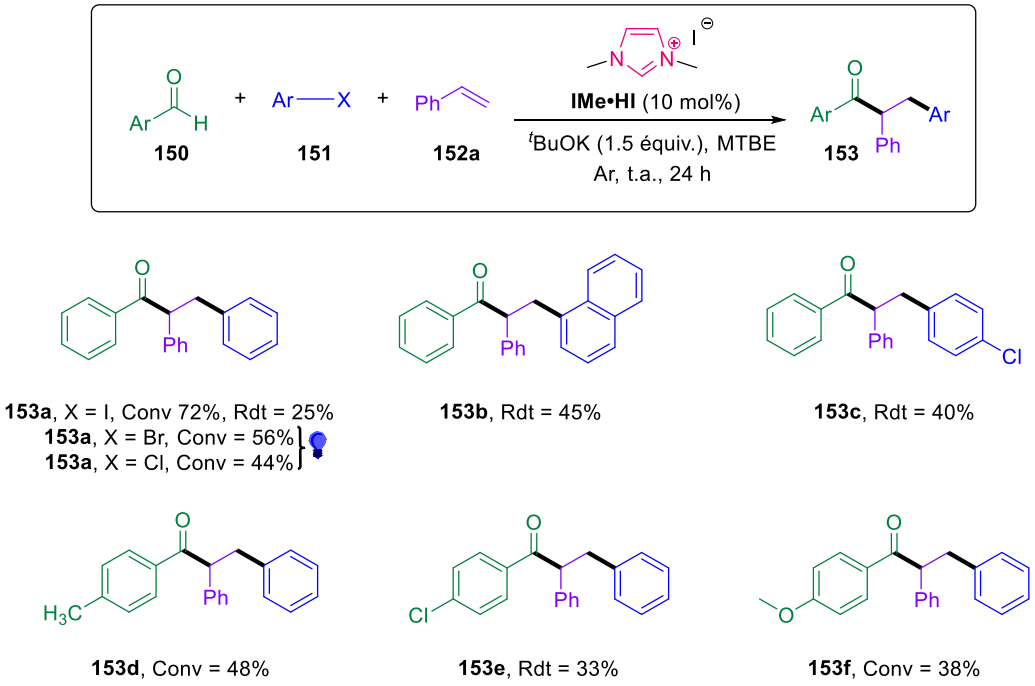


Schéma 69. Exemplification à d'autres dérivés halogénures d'aryles et aldéhydes.

Dans les conditions réactionnelles optimisées à température ambiante, l'énolate **IMe-B**$^-$ s'est également révélé capable de réduire le 1-iodonaphtalène ainsi que le 1-chloro-4-iodobenzène, permettant ainsi la formation des produits de couplage **153b-c** après couplage de l'aryle radical intermédiaire avec le radical persistant Breslow **IMe-B**$^•$. Bien que les rendements obtenus soient modestes, ils concordent avec les résultats rapportés par Ohmiya, qui utilise des catalyseurs thiazolylidènes dans du DMSO à 80 °C. Les arylcétones **153** ont été obtenues avec des rendements de 25 à 45%, ce qui est comparable aux résultats de la méthodologie précédemment rapportée par Ohmiya et al., utilisant le catalyseur thiazolylidène ^{Cy6}**ThDipp** dans du DMSO à 80 °C (**153a** : 34 % ; **153b** : 52 % ; **153c** : 34 % dans leur cas).

Pour approfondir cette étude, nous avons examiné la capacité de l'énolate **IMe-B**$^-$ à réduire des substrats ayant des potentiels de réduction plus bas que celui du iodobenzène. Notre attention s'est alors portée sur la réduction du bromobenzène ($E_{1/2}$ ≈ -2.5 V *vs* ECS) et du chlorobenzène ($E_{1/2}$ ≈ -2,9 V *vs* ECS). Malheureusement, notre système catalytique n'a pas réussi à réduire ces halogénures d'aryle, et seuls de la benzoïne **Bnz** et du benzoate de benzyle **Bz** ont été détectés dans les bruts réactionnels. La réduction des bromures et chlorures d'aryle s'avère plus difficile, car les tailles plus petites des atomes de brome (1.14 Å) et de l'atome de chlore (1 Å) par rapport

à l'iode (1.4 Å) entraînent des liaisons C-Br (1.94 Å) et C-Cl (1.77 Å) plus courtes que la liaison C-I (2.14 Å) et, par conséquent, plus difficiles à réduire.[154]

Pour pallier ce manque de réactivité, nous avons testé une activation photochimique de l'intermédiaire de Breslow, dans le but d'augmenter son pouvoir réducteur. L'activation photochimique par lumière bleue (λ = 440 nm, distance = 0 cm) a permis d'améliorer la réactivité du Breslow, conduisant à la formation du produit de couplage **153a** souhaité à partir du bromobenzène ou du chlorobenzène, bien que les conversions restent modestes (X = Br : 56%, X = Cl : 44%).

Nous avons ensuite élargi notre étude en testant différents aldéhydes. Nous avons supposé que la présence de groupements électrodonneurs, tels que le méthoxy, sur l'aldéhyde pourrait améliorer le pouvoir réducteur de l'intermédiaire de Breslow. Cependant, les conversions des produits de couplage **153e** et **153f** obtenus avec l'anisaldéhyde et le chloroaldéhyde se sont avérées inférieures à celle obtenue avec le benzaldéhyde.

Ces résultats pourraient s'expliquer par une diminution de l'électrophilie des aldéhydes substitués par un groupement électrodonneur, rendant plus difficile l'addition du carbène et donc la formation de l'intermédiaire de Breslow. Une autre hypothèse serait que la présence de groupements électrodonneurs rend l'énolate de Breslow plus réducteur, favorisant ainsi la réduction de l'aldéhyde plutôt que celle de l'iodobenzène. En effet, dans ces cas, une augmentation significative des sous-produits de réduction de l'aldéhyde, tels que le **Bzn** et le **Bz** a été observée.

Ces différentes évaluations nous permettent de conclure que l'énolate **IMe-B**$^-$ est capable de réduire divers halogénures d'aryles, y compris des substrats plus difficiles à réduire sous activation photochimique.

Par ailleurs, nous avons souhaité évaluer l'étape d'addition radicalaire de l'intermédiaire radical aryle sur le styrène en testant un autre partenaire d'addition. Pour cela, nous avons utilisé l'acétyl *N*-méthylpyrrole **155** comme partenaire d'addition. Cependant, en milieu basique et en présence d'un excès de base, les réactions qui ont été favorisées sont l'aldolisation et la crotonisation du pyrrole **155** sur l'aldéhyde **150b**, conduisant à la formation du composé **157**, suivie par l'addition d'un second équivalent de pyrrole sur l'alcène de **157**, aboutissant au composé **158**. Ces réactions, de nature purement polaire, ne passent pas par l'intermédiaire de Breslow. Il est à noter que la formation de benzoïne a été observée de manière minoritaire (< 10%) (Schéma 70).

[154] Haynes, W. M. (Ed.)., **2015**, *CRC Handbook of Chemistry and Physics* (96th ed.). CRC Press.

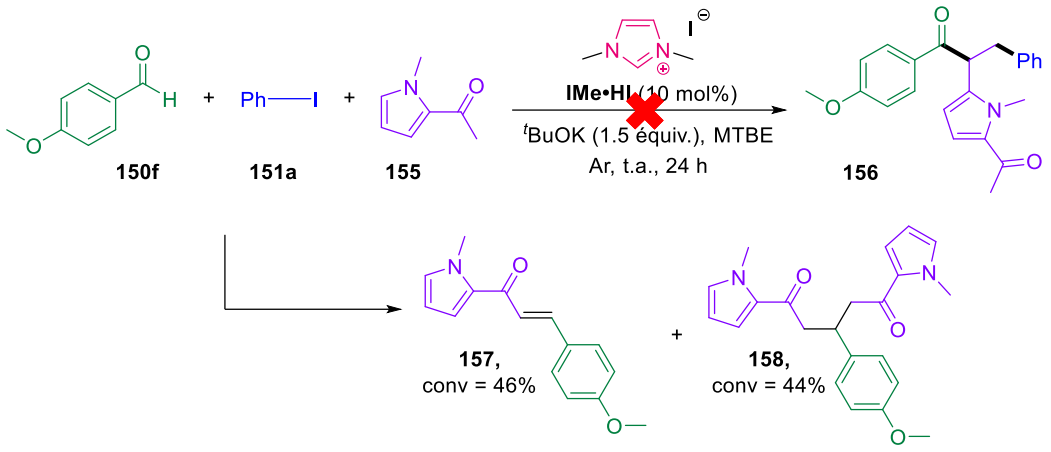


Schéma 70. Essai d'aryl-acylation avec l'acétyl *N*-méthylpyrrole.

D. Conclusion

Cette étude préliminaire démontre l'efficacité du 1,3-di(méthyl)imidazol-2-ylidène **IMe**, en tant que catalyseur de l'aryl-acylation du styrène. Cette réactivité lui permet de convertir les aldéhydes en de puissantes sources stœchiométriques d'électrons, favorisant ainsi des transformations réductrices de divers iodures d'aryle à température ambiante. Avant ces travaux, les imidazol-2-ylidènes avaient été testés sans succès et jugés inadaptés pour promouvoir des transformations radicalaires à partir des aldéhydes. Cette étude révèle donc le potentiel de ces NHC pour générer des énolates capables de transferts mono-électroniques (SET) à bas potentiels redox.

Étant donné que notre objectif initial était simplement de vérifier si les imidazolylidènes pouvaient générer de bons énolates de Breslow donneurs, et que la réactivité de ces systèmes avait déjà été décrite, nous avons orienté notre attention vers le développement d'une nouvelle réactivité. Nous avons ainsi cherché à mettre en place une approche permettant la concomitance de deux cycles redox distincts, ouvrant la voie à des transformations inédites.

II. Développement d'un système redox pour la réduction simultanée d'halogénoaryles et l'estérification d'aldéhydes

A. Principe et objectifs

Que ce soit dans les travaux de Bertrand, Ohmiya, ou même dans nos précédents résultats (I. Étude du comportement de l'imidazolylidène dans la réaction d'aryl-acylation des alcènes), il a également été constaté que les réactions de réduction par SET impliquant des NHC sont globalement neutres sur le plan redox. En effet, il a été observé que les réactions de réduction par SET par des NHC demeurent globalement neutres sur le plan redox. En effet, les radicaux transitoires **R•** formés durant ces processus sont interceptés par des radicaux persistants dérivés de l'intermédiaire de Breslow **B•** conduisant ainsi à la formation de dérivés cétoniques et à la régénération du carbène.

Notre objectif était donc de développer un système catalytique capable de valoriser ce radical transitoire **R•** afin d'explorer de nouvelles réactivités à partir de l'intermédiaire de Breslow. Contrairement aux catalyseurs redox classiques, qui se régénèrent *via* des transferts d'électrons à partir de donneurs sacrificiels, l'intermédiaire de Breslow peut se régénérer efficacement grâce à un nucléophile pour libérer le NHC. L'utilisation d'un excès d'alcool comme régénérant nucléophile a été démontrée dès 1980 par Inoue et Higashiuba. Ils ont montré que des substrats facilement réductibles, tels que la phénazine **159** (E_{red} = -0,6 V)[155] ou l'azobenzène (E_{red} = -1,3 V)[156] pouvaient être réduits en présence d'aldéhydes sous catalyse NHC, formant respectivement la dihydrophénazine **160** et la benzidine, ainsi que l'ester méthylique **161** comme produit d'oxydation de l'aldéhyde (Schéma 71). [157] L'alcool s'additionne sur la forme oxydée **B⁺**, libérant ainsi un produit d'oxydation de l'aldéhyde et régénérant le catalyseur.

En 2015, le groupe de Chi a élargi cette méthodologie en développant des fonctionnalisations réductrices de céto-esters **162**. La réduction de bromures de nitrobenzyles activés **163** (E_{red} < -0,8 V) ou des nitroalcènes (E_{red} < -0,6 V)[158] par des énolates de Breslow conduit à des radicaux benzyles qui s'additionnent sur les céto-esters **162**, donnant des hydroxy-esters **164**, avec la formation simultanée d'ester méthylique **161** en présence de méthanol. [159]

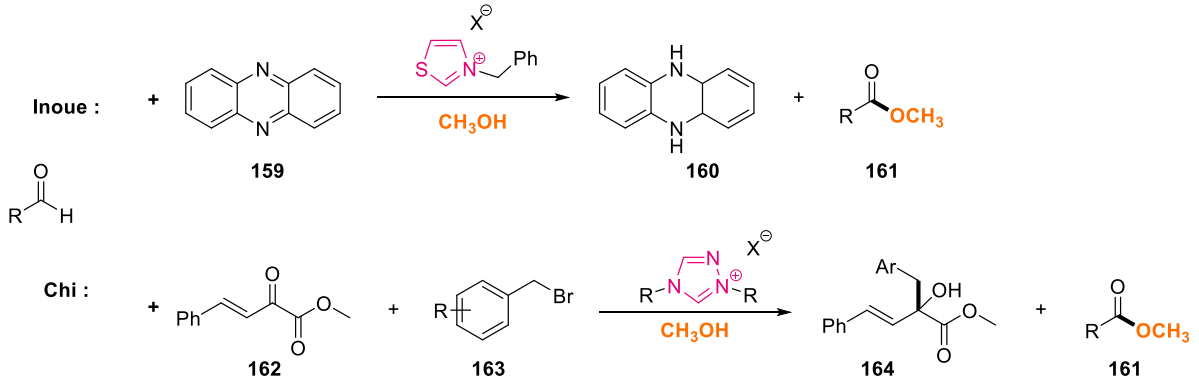


Schéma 71. Optimisation des aldéhydes en organocatalyse NHC *via* l'addition nucléophile.

Cette approche a principalement été utilisée pour réduire des substrats présentant de faibles potentiels de réduction, et la possibilité d'addition du radical a été peu explorée. Nous avons donc envisagé d'étendre cette stratégie, qui combine la réduction d'un substrat avec l'oxydation d'aldéhydes, à des substrats ayant des potentiels de réduction plus bas. En particulier, nous avons décidé d'étudier la réactivité des iodures d'aryle, dont la réduction par des

[155] A. Hollas, X. Wei, V. Murugesan, Z. Nie, B. Li, D. Reed, J. Liu, V. Sprenkle, W. Wang, *Nat. Energy*, **2018**, *3*, 508-514.

[156] J. L. Sadler and A. J. Bard, *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 1979-1989.

[157] H. Inoue and K. Higashiuba, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, **1980**, 549-550.

[158] J. A. Squella, J. C. Sturm, B. Weiss-lopez, M. Bonta, L. J. Nunez-Vergara, J. *Electroanal. Chem.*, **1999**, *466*, 90-98.

[159] a) Y. Du, Y. Wang, X. Li, Y. Shao, G. Li, R. D. Webster and Y. R. Chi, *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 5678–5681.; b) S. Li, Y. Wang, R. S. J. Proctor, Y. Zhang, R. D. Webster, S. Yang, B. Song and Y. R. Chi, *Nat. Commun.*, **2016**, *7*, 12933.; c) Y. Wang, Y. Du, X. Huang, X. Wu, Y. Zhang, S. Yang, Y. R. Chi, *Org. Lett.*, **2017**, *19*, 632–635.; d) Y. Wang, X. Wu, Y. R. Chi, *Chem. Commun.*, **2017**, *53*, 11952–11955.

imidazolylidènes s'est révélée possible *via* des réactions d'aryl-acylation. Notre défi consistait alors à identifier les conditions réactionnelles optimales pour explorer la réactivité d'addition radicalaire des intermédiaires radicaux aryles.

B. Etude préliminaire

Nous avons tout d'abord étudié l'addition réductrice de l'iodobenzène **151a** sur le 1,1'-diphényléthylène **165a** en présence de benzaldéhyde **150a**, de *tert*-butylate de potassium, et d'une quantité catalytique (10 mol%) du sel imidazolium **IMe•HI**, précurseur du carbène **IMe**. Après 24 heures à température ambiante, l'analyse par RMN du mélange réactionnel a révélé la formation du 1,1,2-triphényléthane **166aa** avec une conversion de 69%, accompagnée de la formation concomitante du benzoate de *tert*-butyle **154aa** (Schéma 72).

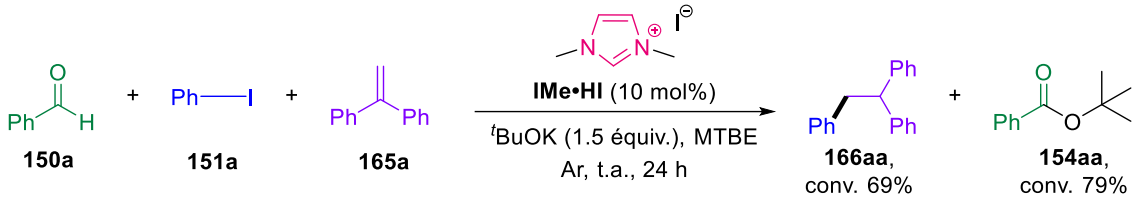


Schéma 72. Réduction de l'iodobenzène en présence de benzaldéhyde et 1,1-diphényléthylène.

Le composé **166aa** obtenu n'intègre pas l'aldéhyde, suggèrant que l'énolate **IMe-B**$^-$ permet la réduction de l'iodobenzène en un intermédiaire radicalaire aryle **Ar•**, qui s'additionne ensuite sur l'alcène **165a** (Schéma 73). L'aryle radical **Ar•** obtenu ne se couple pas au radical du Breslow **IMe-B•**, évitant la formation, de **154aa**. Parallèlement, le ^{t}BuOK s'additionne sur le dérivé acylium **IMe-B**$^+$ de l'intermédiaire de Breslow, conduisant à la régénération du carbène et à l'estérification simultanée de l'aldéhyde.

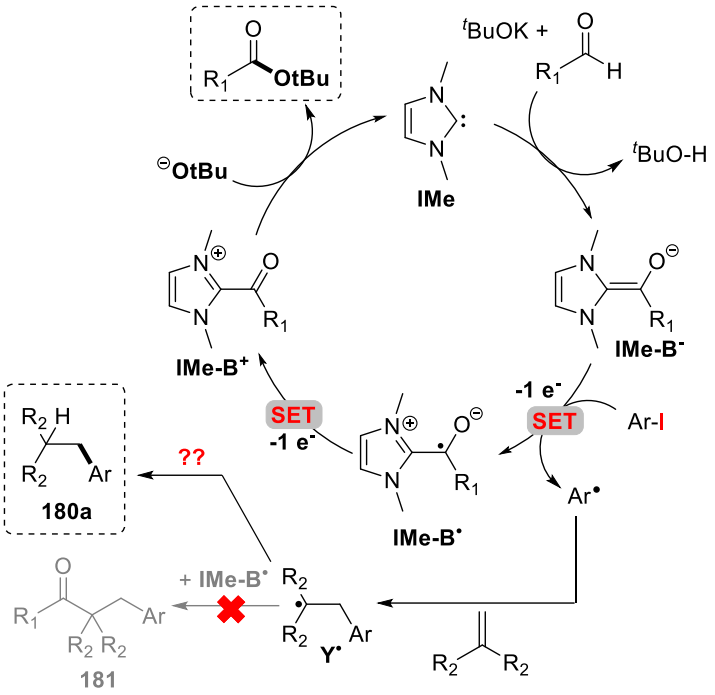


Schéma 73. Hypothèse de travail permettant l'obtention de deux produits distincts simultanément.

Fort de ce résultat prometteur, nous avons entrepris l'optimisation des conditions réactionnelles pour maximiser cette nouvelle réactivité. Nous avons d'abord concentré nos efforts sur l'évaluation de différents sels d'azolium afin d'identifier celui offrant la meilleure efficacité catalytique.

C. Optimisation des conditions réactionnelles

1. Evaluation de divers azoliums pour la réaction d'arylation d'alcènes

Différents sels d'imidazolium ont été testés pour la réaction d'arylation, révélant des taux de conversion variables en composé **166aa** variables en fonction de l'encombrement stérique des *N*-substituants du carbène *N*-hétérocyclique (Schéma 74). En effet, une augmentation de l'encombrement stérique du **IMe** au **IDipp** semble réduire la conversion en **166aa**. La meilleure conversion de 69% a été obtenue avec carbène le moins encombré **IMe**.

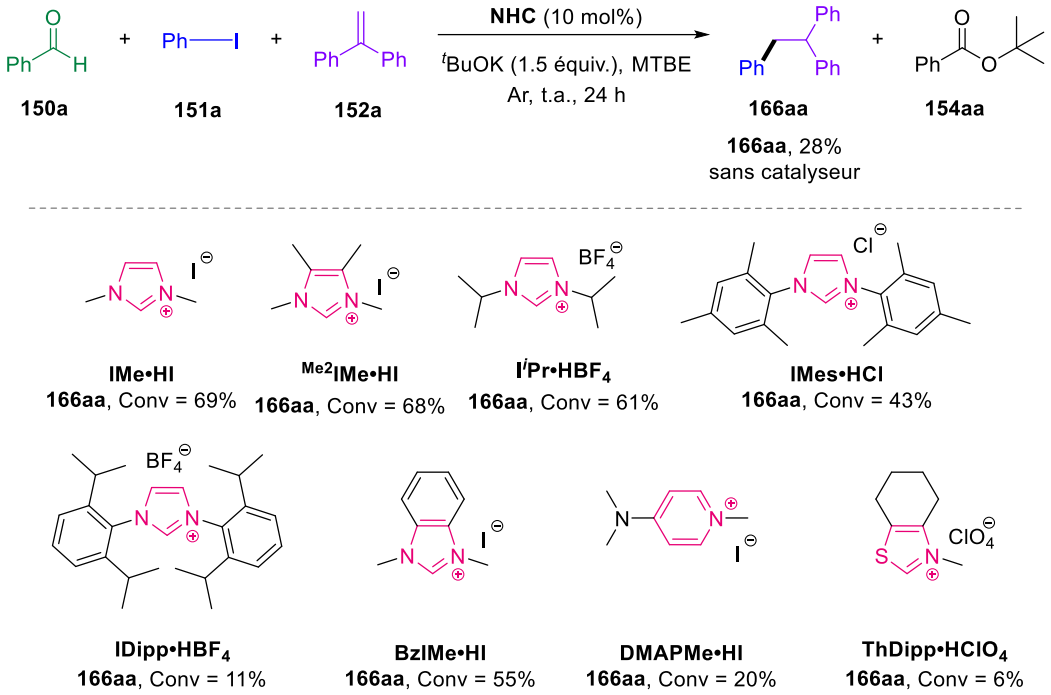


Schéma 74. Evaluation de différents sels d'azolium pour la réaction d'arylation du diphényléthylène.

Les mesures des potentiels redox par voltampérométrie cyclique (CV) des formes acyliums des Breslow issus d'imidazolylidènes **IR^{1}R^2-B$^+$** ont montré que tous les imidazoliums testés possédaient des pouvoirs réducteurs similaires (E_p ≈ -1,1 à -1,8 V *vs* ECS). Par conséquent, les variations de réactivité observées lors de la réaction d'arylation ne peuvent pas être attribuées à des différences de pouvoir réducteur.

Il semble que l'encombrement stérique des *N*-substituants ait un impact négatif sur la nucléophilie des NHC. En effet, cet encombrement réduit probablement leur capacité à s'additionner efficacement sur le benzaldéhyde pour former l'intermédiaire de Breslow **B•H**. Cet encombrement pourrait également entraver la formation d'un complexe de transfert de charge (CTC) intime entre l'intermédiaire **B$^-$** et le substrat, ce qui ralentirait les transferts d'électrons.

L'encombrement stérique induit par la présence de groupements méthyles sur le cycle de l'imidazolylidène semble également affecter sa nucléophilie. En effet, le pré-catalyseur **^{Me2}IMe•HI** a conduit à une conversion plus modeste (68 %) que **IMe•HI** (69%).

Les supers donneurs d'électrons (SDE) de type 2,2-dipyridinylidènes comme **SDE1-3** sont connus en tant que réducteurs plus puissants que leurs homologues bis-imidazolylidènes. Ils sont capables de réduire des substrats difficiles tels que les iodures d'aryle à température ambiante (Schéma 75).[147]

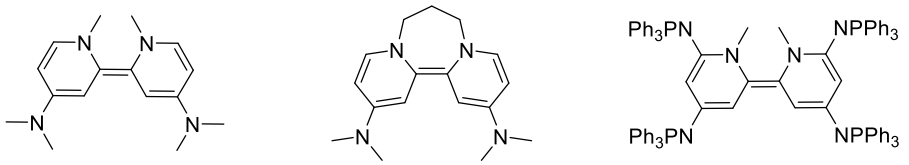


Schéma 75. Réducteurs 2,2-di-pyridin-2-ylidènes **SDE**.

Dans le but de former un Breslow énol incorporant le motif aminopyridine et ainsi obtenir un pouvoir réducteur supérieur, nous avons testé le sel d'amino pyridinium **DMAPMe•HI** comme précurseur dans la réaction d'arylation. Il s'est néanmoins révélé nettement moins efficace (20% de produit **166aa** formé) que les sels d'imidazolium. Cette différence d'efficacité pourrait s'expliquer par une rapide dimérisation du carbène pyridinylidène après déprotonation du sel, qui se produirait plus rapidement que son addition sur le benzaldéhyde. Cette dimérisation est en accord avec un équilibre de Wanzlick en faveur de la formation du dimère bis-pyridinylidène, super donneur d'électrons mais non régénérable dans ces conditions.[26,160]

Dans le cas de cette réaction d'arylation, le sel de thiazolium ^{Cy6}**ThDipp•HClO$_4$** s'est avéré peu efficace, avec une conversion de seulement 6%. Cette faible performance est probablement due au pouvoir réducteur inférieur du Breslow thiazolylidène comparé à celui des Breslow imidazolylidènes. Les résultats montrent clairement que les énaminolates de Breslow **B**$^-$ dérivés d'imidazolylidènes sont non seulement plus réducteurs, mais aussi plus efficaces.

Il est intéressant de noter qu'une conversion de 28% en produit **166aa** a été observée en l'absence de NHC, ce qui suggère l'existence d'une réaction secondaire non catalytique, probablement induite par le *tert*-butylate de potassium. En 2016, Murphy a rapporté la formation d'espèces réductrices telles que **DEO-1** et **DEO-2** à partir du benzaldéhyde en présence de ^{t}BuOK (Schéma 76).[161] L'espèce **DEO-1** se forme par addition nucléophile du *tert*-butylate sur la fonction aldéhyde, suivie d'une déprotonation, tandis que l'espèce **DEO-2** résulte de l'addition du *tert*-butylate en position *para* du benzaldéhyde, suivie d'une déprotonation. Cependant, ces espèces semblent peu réactives, puisque dans notre cas uniquement 28% conversion est observé.

[160] a) J. A. Murphy, J. Garnier, S. R. Park, F. Schoenebeck, S. Zhou, A. T. Turner, *Org. Lett.,* **2008**, *10*, 1227-1230.; b) J. Garnier, J. A. Murphy, S. Zhou, A. T. Turner, *Synlett.,* **2008**, 2127-2130.
[161] J. P. Barham, G. Coulthard, R. G. Kane, N. Delgado, M. P. John, J. A. Murphy, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, *55*, 4492-4496.

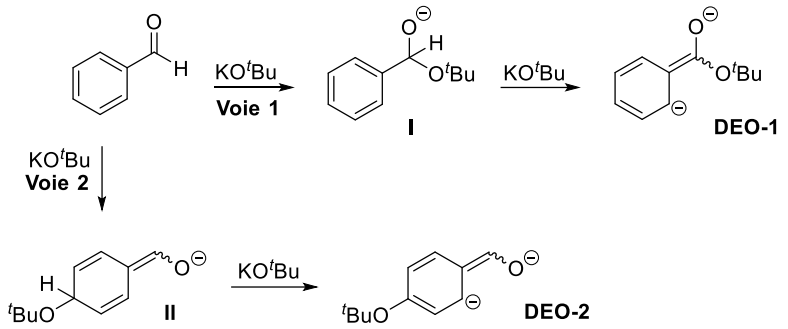


Schéma 76. Mécanismes de formation de donneurs d'électrons à partir du benzaldéhyde en présence de ^{t}BuOK.

L'imidazolium **IMe•HI** s'étant avéré être le plus performant, nous avons décidé de le conserver pour la suite de l'optimisation des différentes conditions réactionnelles.

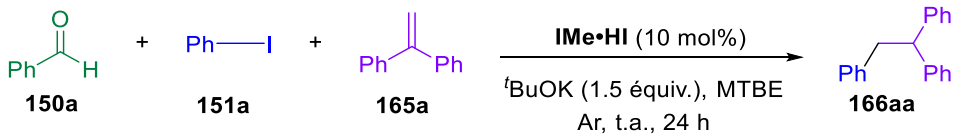
2. Optimisation de la durée, température de réaction et concentration de solvant

Pour déterminer les conditions optimales pour la réaction d'arylation, nous nous sommes focalisés sur l'optimisation de la formation du 1,1,2-triphényléthane **166aa**. Différents temps de réaction, températures et concentrations de solvant ont été testés.

La température idéale pour la réaction s'est révélée être à température ambiante (25 °C). Un chauffage à 60 °C n'a pas amélioré l'activation du Breslow (Tableau 5, entrées 3 *vs* 6). L'augmentation de température n'a pas favorisé une meilleure efficacité de la réaction.

Concernant la concentration du solvant, nous avons d'abord pensé qu'augmenter la concentration pourrait favoriser les interactions entre les réactifs. Cependant, les résultats ont montré que la concentration optimale du solvant est de 0,33 M (Tableau 5, entrées 2, 3, 4 , 5). Des concentrations plus élevées ont conduit à une augmentation des réactions compétitives, notamment la réduction du benzaldéhyde.

Tableau 5. Optimisation du temps, de la température et de la concentration de la réaction.



Entrée	Temps (h)	T (°C)	Solvant conc. (mol/L)	Conversion RMN ^{1}H **166aa** (%)
1	18	25	0.33	45
2	24	25	0.1	49
3	24	25	0.33	69
4	24	25	0.4	66
5	24	25	0.5	63
6	24	60	0.33	63
7	48	25	0.33	76

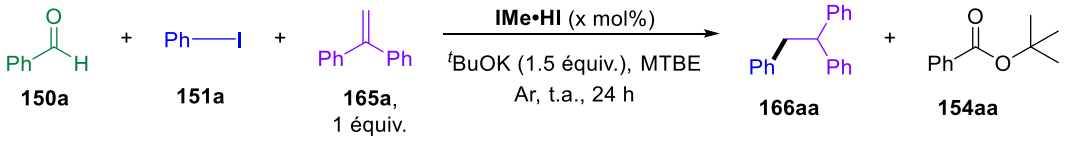
Les réactions impliquant un transfert électronique nécessitent souvent des temps prolongés pour atteindre une conversion totale. Après plusieurs essais, nous avons déterminé que le temps de réaction optimal était de 24 heures. Au-delà de cette durée, nous avons observé la formation de benzoate de benzyle **Bz**, indiquant une compétition accrue entre la réduction de l'iodobenzène et celle du benzaldéhyde. Cette observation est cohérente avec les études antérieures qui ont décrit la formation de **Bz** *via* la réduction du benzaldéhyde par l'énolate **IMe-B**$^-$. Un maximum à 76% de conversion en produit d'arylation **166aa** a été observé. L'allongement du temps de réaction à 48 heures n'a pas amélioré cette conversion mais a plutôt favorisé la réduction du benzaldéhyde, suggérant que l'iodobenzène avait peut-être été entièrement consommé (et réduit en benzène, qui est volatil).

La possibilité d'une consommation totale de l'iodobenzène nous a conduits à réévaluer les quantités de substrat et de catalyseur utilisées.

3. Optimisation de la quantité d'aldéhyde, d'iodobenzène et de catalyseur

Afin d'aller au-delà du plateau des 76% de conversion dans la réaction d'arylation, nous avons envisagé d'augmenter la quantité de catalyseur **IMe•HI**. Si ce taux maximum était dû à l'épuisement du catalyseur, il est possible que la réaction ait atteint cette limite de conversion avant que tout l'iodobenzène n'ait été réduit par l'énolate **IMe-B**$^-$. Dans ce cas, une augmentation de la quantité de catalyseur permettrait d'améliorer la conversion, en augmentant le nombre de cycles catalytiques. Cependant, le passage à 15 ou 20 mol% de catalyseur n'a pas eu l'effet escompté et n'a pas augmenté la conversion en produit **166aa** (Tableau 6, entrées 6 et 7).

Tableau 6. Optimisation de la quantité d'aldéhyde, d'iodobenzène et de catalyseur



Entrée	Cat (mol%)	Nb équiv. aldéhyde	Nb équiv. iodobenzène	Conversion RMN ^{1}H **166aa** (%)
1	-	1	1.8	28
2	10	1	1.8	69
3	5	1.5	1.8	61
4	10	1.5	1.8	76
5	10	1.5	2.5	76
6	15	1.5	1.8	70
7	20	1.5	1.8	62
8	10	2	1.8	76

L'augmentation du nombre d'équivalents d'iodobenzène de 1,8 à 2,5 a entraîné une production accrue de benzoate de benzyle **Bz**. Pour limiter la formation de ce sous-produit, nous avons réduit

la quantité d'aldéhyde à un équivalent, ce qui s'est avéré efficace bien que la conversion en produit d'arylation **166aa** soit inférieure à celle obtenue avec 1,5 équivalent.

À l'inverse, augmenter la quantité de benzaldéhyde à 2 équivalents a permis d'atteindre une conversion de 76% pour le produit de couplage **166aa** (entrée 8). Toutefois, cette augmentation favorise également la formation de sous-produits issus de la réduction du benzaldéhyde par l'énolate de Breslow, tels que **Bz** et l'alcool benzylique **BA**. Comme indiqué précédemment, une compétition existe entre la réduction de l'iodobenzène et celle du benzaldéhyde. Heureusement, la cinétique de la réaction de réduction semble favoriser la réduction de l'iodobenzène, puis la réduction de l'aldéhyde quand le premier est consommé. Néanmoins, il reste important de souligner que notre système est très sensible aux variations des conditions expérimentales.

Les meilleures conditions réactionnelles identifiées à partir de ces essais sont l'utilisation de 1,5 équivalent d'aldéhyde, 1,8 équivalent d'iodobenzène et 10 mol% de catalyseur **IMe•HI**.

Ces optimisations nous ont conduit à formuler des hypothèses sur le mécanisme réactionnel impliqué (Schéma 77). L'énolate **IMe-B**$^-$ transfère un électron par SET, ce qui réduit l'iodobenzène en un intermédiaire aryle radical **151a**$^\bullet$. Cet intermédiaire peut soit s'additionner à l'alcène **165a** pour former le produit d'arylation **166aa** (**voie I**), soit subir un transfert d'hydrogène (HAT) pour donner du benzène (**voie II**). Alternativement, le benzène peut également se former après la conversion du radical aryle **151a**$^\bullet$ en un anion **151a**$^-$ *via* un second SET, suivi de la protonation de cet anion (**voie III**).

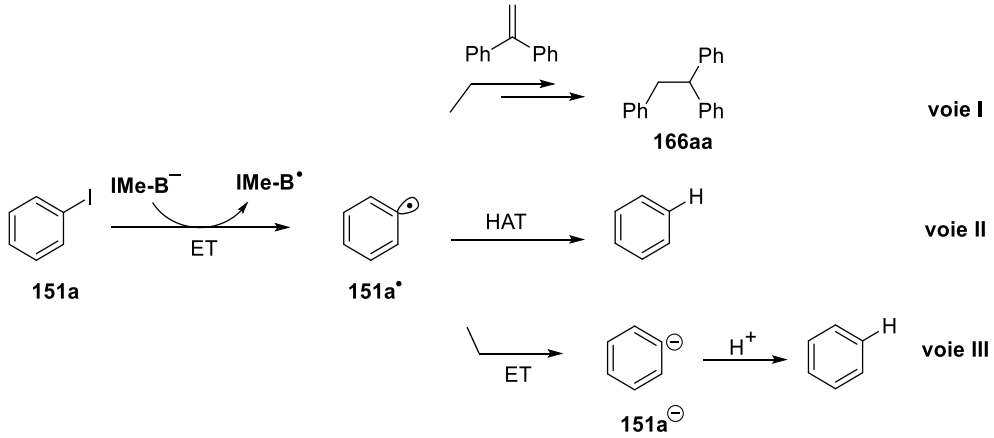


Schéma 77. Hypothèses sur les mécanismes réactionnels impliqués.

La conversion maximale de 76% de **166aa** pourrait s'expliquer par le fait qu'une partie de l'iodobenzène réduit capte un hydrogène plus rapidement qu'il ne s'additionne. La forte réactivité des radicaux aryles appuie cette hypothèse.[162]

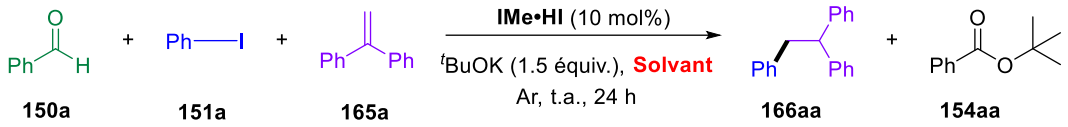
4. Optimisation du solvant de réaction

Une optimisation supplémentaire a révélé que l'éther méthylique de *tert*-butyle (MTBE) était le solvant donnant le meilleur taux de conversion (76%) en produit **166aa**. De manière surprenante,

[162] A. M. Rosa, A. M. Lobo, P. S. Branco, S. Prabhakar, *Tetrahedron*, **1997**, *1*, 285-298.

les meilleurs résultats ont été obtenus avec des solvants non polaires, alors que les solvants polaires sont généralement connus pour faciliter les transferts d'électrons. Il est intéressant de noter que le taux de conversion n'était pas influencé par l'énergie de dissociation de la liaison C-H (BDE_{C-H}, Bond Dissociation Energy) des solvants. Par exemple, les solvants avec une BDE_{C-H} élevée, tels que le benzène (113 kcal/mol) et le pentane (100 kcal/mol) (Tableau 7, entrées 2 et 3), ont montré une réactivité similaire à celle de solvants avec une BDEC-H plus faible, comme l'éther diéthylique (93 kcal/mol) et le toluène (89 kcal/mol) (Tableau 7, entrées 6 et 8). Le résultat de 29% de conversion en **166aa** observé dans le DMF est particulièrement intrigant, étant donné qu'il s'agit d'un solvant polaire, connu pour faciliter les transferts d'électrons (Tableau 7, entrée 9). Ces observations suggèrent que l'hydrogène qui termine la réaction ne provient probablement pas du solvant.

Tableau 7. Evaluation de différents solvants de réaction



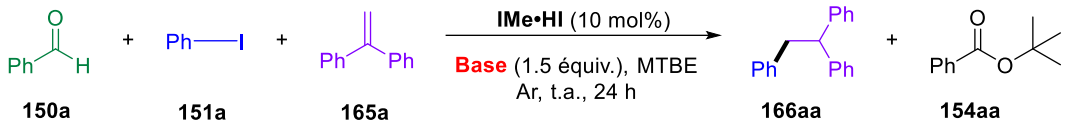
Entrée	Solvant	BDE_{C-H} (kcal/mol)	Conversion RMN ^1H **166aa** (%)
1	MTBE	nd (ETBE : 96.9)	69
2	Benzene	112.9 ± 0.5	57
3	Pentane	100.2	54
4	1,4-dioxane	96.6	51
5	Acetonitrile	96	21
6	Et_2O	93.0	50
7	THF	92.1	33
8	Toluène	88.5 ± 1.5	52
9	DMF	85-93	29

L'étape suivante pour améliorer notre méthodologie a consisté à optimiser la nature de la base utilisée dans la réaction. Étant donné que la réaction témoin, réalisée sans catalyseur **IMe•HI** dans le MTBE, a donné le produit d'arylation **166aa** avec une conversion de 28%, nous avons cherché à évaluer l'influence de différentes bases dans notre système catalytique.

5. Optimisation de la base

Le dernier paramètre évalué a été la nature de la base. Étant donné la faible solubilité de certaines bases dans le MTBE, elles ont également été testées dans le DMF. Comme mentionné précédemment, la conversion en produit d'arylation **166aa** avec l'utilisation de ^{t}BuOK dans le DMF a chuté drastiquement, passant de 76% à 29%.

Tableau 8. Optimisation de la base



150a **151a** **165a** **166aa** **154aa**

Entrée	Base (pK_A)	Solvant	Conversion RMN ^{1}H **166aa** (%)
1	^{t}BuOK (17)	MTBE	28*
2			76
3	^{t}BuOK	DMF	29
4	^{t}BuONa (16)		10
5	$NaNH_2$ (38)		22
6	Pipéridine (11.2)		n.o
7	DBU (13.5)		n.o

*Réaction témoin sans catalyseur **IMe•HI**.

Plusieurs bases nucléophiles, telles que ^{t}BuONa et $NaNH_2$, ont été comparées à ^{t}BuOK, mais elles se sont avérées légèrement moins efficaces (Tableau 8, entrées 3, 4 et 5). La meilleure réactivité de ^{t}BuOK pourrait s'expliquer par une meilleure stabilisation de l'énolate de Breslow **IMe-B**$^-$ par le cation potassium. En revanche, les bases non nucléophiles, comme la pipéridine ou le DBU, n'ont produit aucune réduction (Tableau 8, entrées 6 et 7).

En conclusion, les meilleurs taux de conversion ont été obtenus à 76 % pour le produit d'arylation **166aa**. Les conditions réactionnelles optimales comprenaient l'utilisation de benzaldéhyde **150a** (1,5 équivalent), d'iodobenzène **151a** (1,8 équivalent) et d'alcène **165a** (1 équivalent), en présence du catalyseur imidazolium **IMe•HI** (10 mol%). La réaction a été réalisée dans du MTBE comme solvant, avec ^{t}BuOK (1,5 équivalent) comme base, le tout sous atmosphère d'argon. Le mélange réactionnel a été agité pendant 24 heures à une température de 25 °C.

Après avoir déterminé ces conditions optimales, nous les avons appliquées à différents substrats.

D. Exemplification du système catalytique

1. Exploration de la voie réductrice : évaluation de différents halogénures d'aryle

Dans les conditions de réaction optimales, la stratégie d'arylation par voie réductive, combinée à l'oxydation de l'aldéhyde en benzoate de *tert*-butyle **154aa** à l'aide de **IMe•HI** à température ambiante, s'est révélée efficace. L'énolate de Breslow **IMe-B**$^-$ a réduit par SET divers halogénures d'aryle, avec des rendements allant de modérés à bons (Schéma 78).

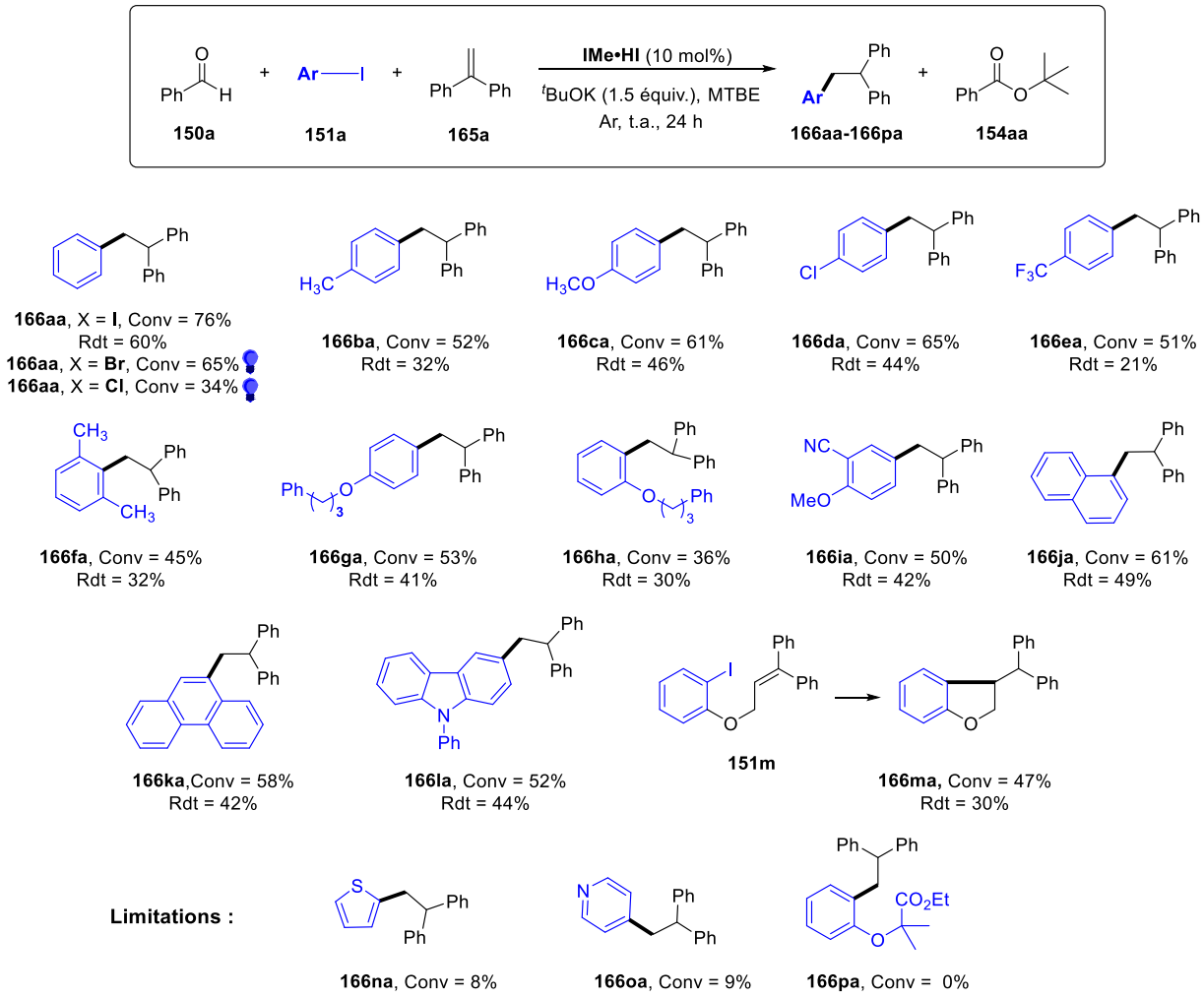


Schéma 78. Exemplification de l'hydroarylation catalysée par **IMe•HI** du 1,1'-diphényléthylène avec des iodures d'aryle dans les conditions pré-optimisées.

Des tests sur divers iodures d'aryle ont montré que les iodures d'aryle portant des groupements électrodonneurs ou électroattracteurs (**151a**-**151i**) étaient bien tolérés et fournissaient les produits d'arylation **166** avec des rendements modérés à bons. Les iodures d'aryle stériquement encombrés ont également été tolérés (**151k**-**151l**), ce qui montre que l'encombrement stérique a peu d'influence sur la réaction. Le système réducteur est tolérant envers le groupement nitrile (**166ia**), caractéristique de la chimio-sélectivité de cette réduction.

Une limitation a été rencontrée avec les hétérocycles : le 2-iodo thiophène **151n** et le 4-iodopyridine **151o** ont bien été réduits, mais moins de 10% des produits d'addition souhaités **166na** et **166oa** ont été observés. Cette faible réactivité s'explique par le fait que le 1,1'-diphényléthylène **165a** n'était pas suffisamment riche en électrons pour piéger efficacement les radicaux électrophiles pyridyle et thiényle dans nos conditions douces à température ambiante. D'après la littérature, l'addition de ces radicaux électrophiles se produit exclusivement sur des alcènes riches en électrons et requiert généralement des températures élevées ou une photo-irradiation.

Pour l'iodure d'aryle **151m**, qui contient à la fois un substituant iodé et un alcène, la réduction de la liaison carbone-iode conduit à la formation d'un radical aryle. Ce radical est ensuite engagé dans une cyclisation intramoléculaire et permet *via* une réaction 5-*exo*-*trig*, la formation du dihydro-benzofurane **166ma**, isolé avec un rendement modeste de 30 %.

Nous avons été satisfaits de constater que ce protocole pouvait également être appliqué à des halogénoaryles plus difficiles à réduire, tels que le bromobenzène et le chlorobenzène, par activation photochimique à lumière bleue (λ = 440 nm, distance = 0 cm).

Par la suite, différents alcènes diaryléthylènes ont été testés.

2. Exploration de la voie réductrice : évaluation de différents alcènes encombrés

Différents alcènes ont été évalués pour la réaction d'arylation en présence de benzaldéhyde **150a**, iodobenzène **151a** et du catalyseur **IMe•HI** dans les conditions préalablement optimisées (Schéma 80).

Les alcènes **165b**-**165f** ont été synthétisés par Ludivine Delfau, doctorante dans l'équipe de David Martin au DCM à Grenoble. Dans le cadre du projet ANR Aldyred, elle a effectué un séjour dans notre laboratoire, au cours duquel elle a contribué aux tests de ces différents alcènes. Leur synthèse a été réalisée *via* la réaction de Wittig, impliquant l'addition d'un ylure de phosphore sur les différentes cétones correspondantes en milieu basique (Schéma 79).

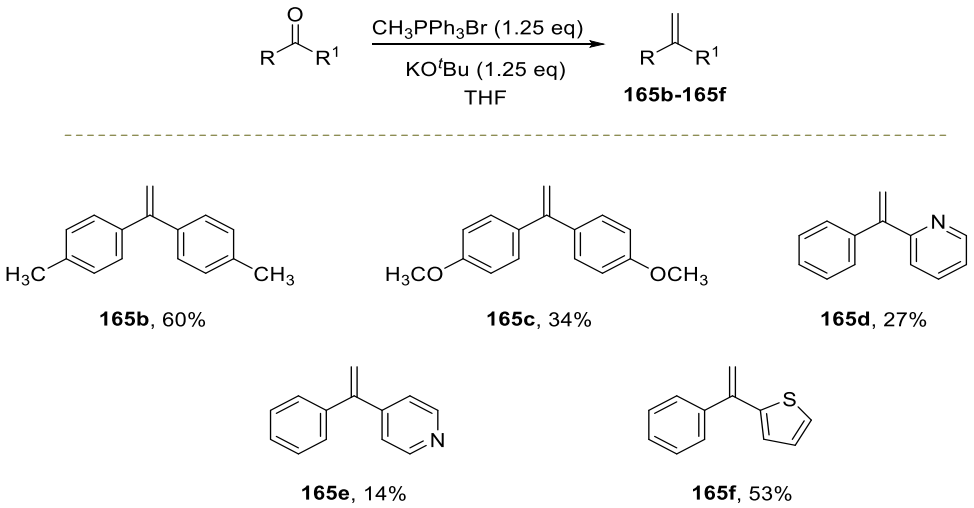


Schéma 79. Synthèse des différents alcènes.

L'évaluation de divers alcènes a révélé que les alcènes contenant deux cycles aromatiques géminés pouvaient être arylés avec des rendements modérés à bons (Schéma 80). Le couplage réducteur avec l'iodobenzène **151a** s'est en effet bien déroulé pour les diaryl- et hétéroaryl-éthylènes géminés **165b**-**165f**. En revanche, l'arylation n'a pas eu lieu avec le trans-stilbène **165h**, ce qui démontre que les deux cycles aromatiques doivent être en position géminale pour obtenir une réaction efficace. Cette configuration géminée pourrait favoriser un meilleur empilement π dans le complexe de transfert de charge (CTC) entre le système catalytique, l'intermédiaire radicalaire aryle et l'alcène.

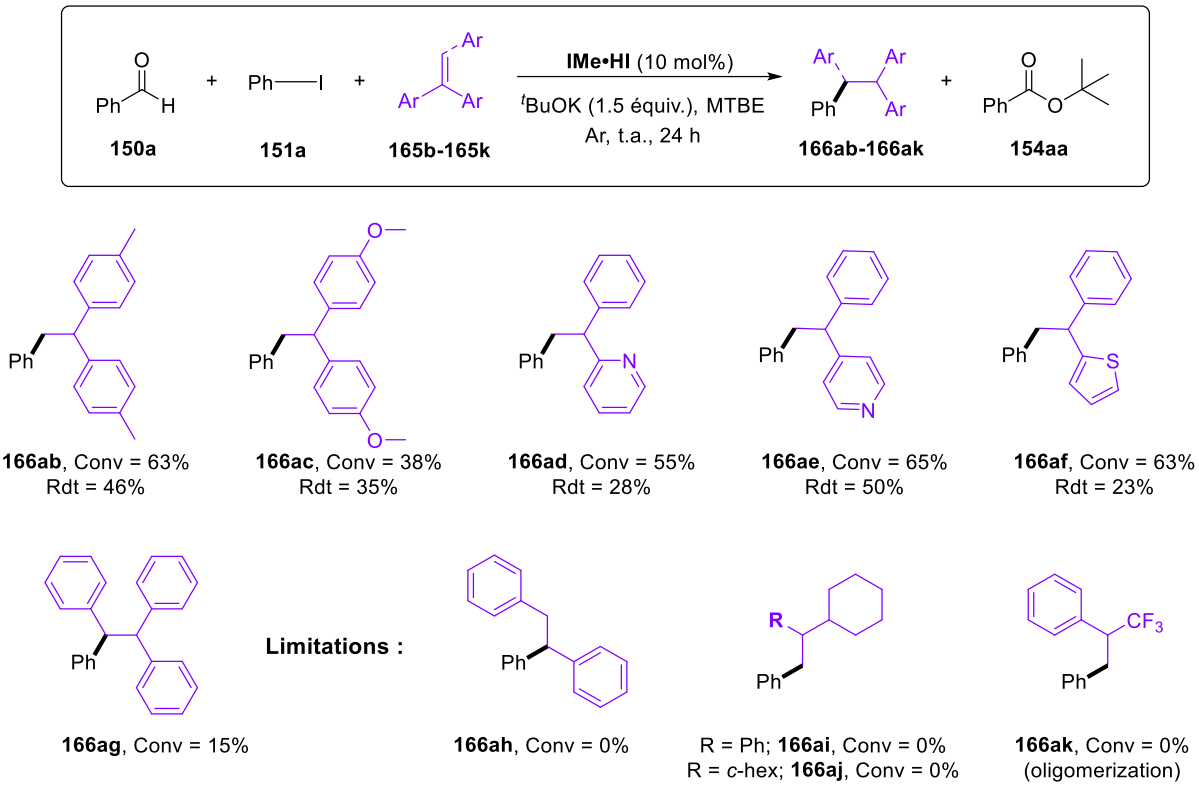


Schéma 80. Exemplification de l'hydroarylation catalysée par **IMe•HI** de différents diaryléthylènes dans les conditions pré-optimisées.

L'addition sur l'éthylène trisubstitué **165g** a également été possible, bien que plus difficile, avec une conversion de 15%. Cependant, les homologues aliphatiques **165i**-**165k** n'ont pas pu piéger le radical phényle, car la formation des produits correspondants (**166ia**-**166ka**) n'a pas été observée. De plus, pour l'α-(trifluorométhyl)styrène **165k**, qui est pauvre en électrons, les larges bandes observées dans les spectres RMN ^{1}H du mélange brut suggèrent la formation d'oligomères.

Dans l'ensemble, le couplage réducteur entre un halogénure d'aryle et un alcène est efficace pour un large éventail de dérivés iodés, à condition que les alcènes soient substitués par deux groupements aromatiques en position géminée.

La voie oxydative a, par la suite, également été testée avec différents aldéhydes et alcools afin d'obtenir les produits d'estérification correspondants.

3. Exploration de la voie oxydative : évaluation de différents aldéhydes

Une évaluation de divers aldéhydes a été réalisée en utilisant l'iodobenzène **151a** et le 1,1-diphényléthylène **165a** comme partenaires de couplage, en présence du catalyseur **IMe•HI** dans les conditions pré-optimisées (Schéma 81). Les arylaldéhydes possédant des groupements donneurs d'électrons ont été bien tolérés, permettant l'obtention du produit d'arylation ainsi que la formation concomitante de l'ester de *tert*-butyle correspondant.

En revanche, l'aldéhyde **150g**, qui contient un groupement cyano attracteur d'électrons, n'a pas produit le composé d'arylation **166aa** et n'a généré que 26 % de l'ester correspondant **154ga**. Ce résultat suggère que la désactivation due au groupement cyano rend l'intermédiaire de Breslow moins réducteur.

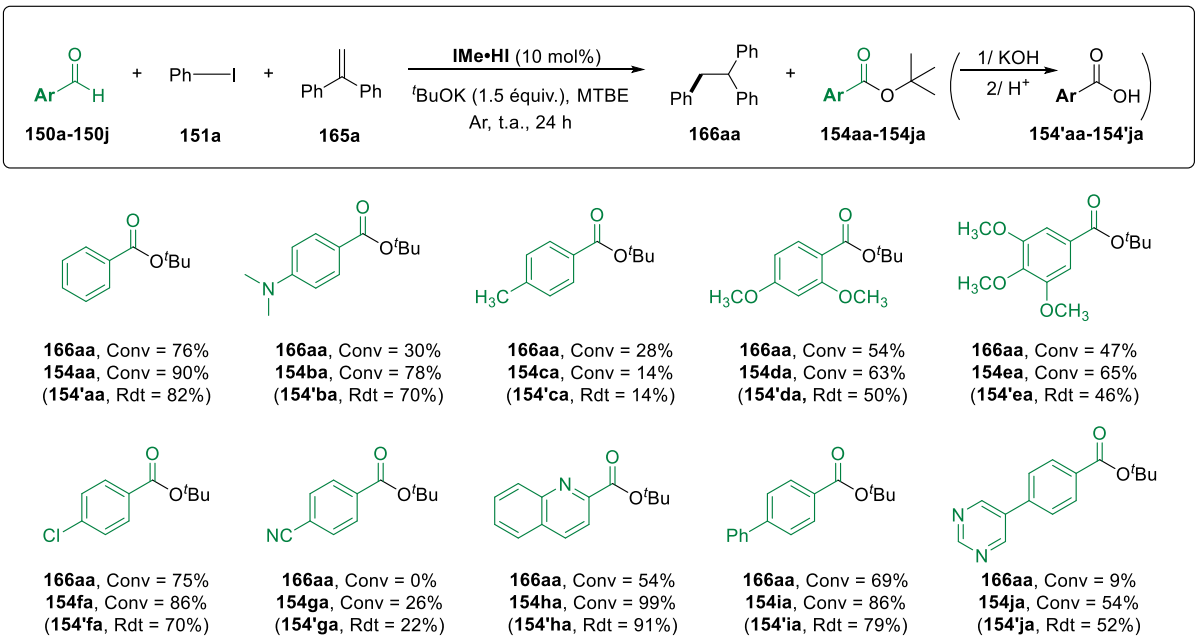


Schéma 81. Exemplification de l'hydroarylation du 1,1'-diphényléthylène et concomitante estérification de divers aldéhydes catalysée par **IMe•HI** dans les conditions pré-optimisées.

Pour être bien tolérés, les arylaldéhydes doivent être ni trop riches ni trop pauvres en électrons. Cet équilibre est crucial, car il permet à l'aldéhyde d'être suffisamment électrophile pour une addition rapide du NHC, tout en étant assez riche en électrons pour former un énolate de Breslow hautement réducteur.

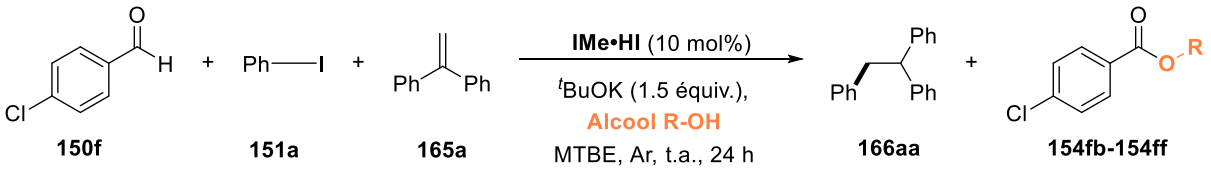
De manière satisfaisante, le co-produit ester **154** a pu être facilement éliminé de la réaction brute et récupéré avec de bons rendements par saponification, suivie d'une précipitation acide de l'acide carboxylique correspondant **154'** à partir de la solution aqueuse.

Enfin, afin de compléter l'évaluation de la voie oxydative, une évaluation de l'ajout de différents alcools a été réalisée.

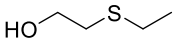
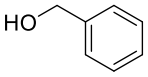
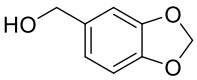
4. Exploration de la voie oxydative : évaluation de différents alcools

Nous avons été ravis de constater que ce protocole de synthèse a été appliqué à divers alcools autres que le méthanol comme le 2-(éthylthio)éthan-1-ol, l'alcool benzylique et les dérivés de l'alcool benzylique (Tableau 9). Cela a permis d'obtenir le benzoate correspondant avec des rendements modérés à bons (**154fa**-**154fe**). Par contre, l'isopropanol stériquement encombré ne permettait pas d'obtenir l'ester correspondant (**154fe**). En effet, il existe une compétition entre l'addition d'isopropanol et de *tert*-butanol (issu de la protonation de la base) en faveur de ce dernier.

Tableau 9. Evaluation de l'addition de différents alcools.



150f **151a** **165a** **166aa** **154fb-154ff**

Entrée	Alcool R-OH	Conversion RMN ^{1}H NMR (%)	
		166aa	154fb-154ff
1	H_3C—OH	71	81
2		56	69
3		79	68
4		>99	52
5		42	<1*

*Obtention de benzoate de *tert*-butyle

Ces résultats signifient également que la régénération du catalyseur peut se faire à partir de divers alcools.

5. Réduction de différents iodures d'aryle et estérification concomitante de l'aldéhyde

Enfin, nous avons évalué la réduction de différents iodures d'aryle par l'énolate **IMe-B**$^-$ tout en observant la formation concomitante de l'ester oxydé **154ab**, en l'absence d'alcène et en présence de méthanol (Schéma 82). L'énolate formé **IMe-B**$^-$ a permis la réduction par SET de divers iodures d'aryle **151i**-**151n** et la formation de benzoate de méthyle avec de bons taux de conversion. Les iodures d'aryle stériquement encombrés et les substrats contenant des groupements électrodonneurs ont été bien tolérés, aboutissant à la production du composé réduit (**168i** à **168n**) avec des taux de conversion variant de 53% à 75%.

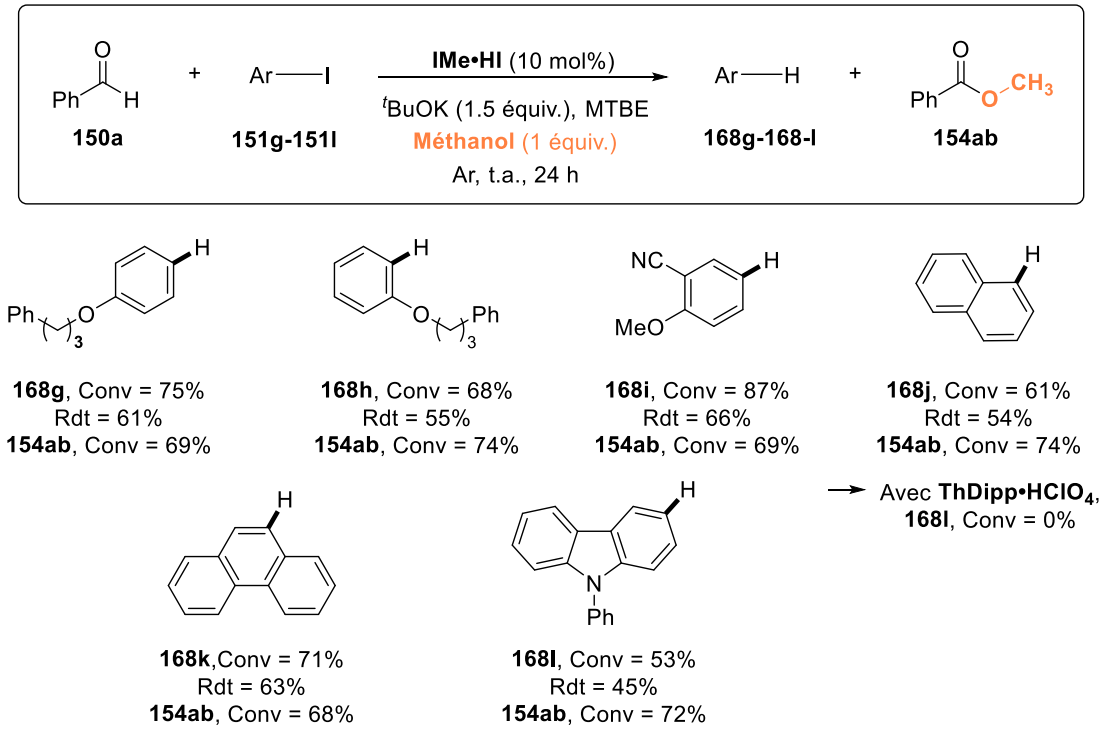


Schéma 82. Exemplification de la réduction de divers iodoaryles et de l'estérification concomitante de l'aldéhyde

L'ajout d'un équivalent de méthanol comme nucléophile a permis son addition sur l'intermédiaire acylium oxydé **IMe-B⁺**, ce qui a non seulement régénéré le catalyseur **IMe•HI**, mais aussi conduit à la formation du benzoate de méthyle **154ab** assurant ainsi le maintien du cycle catalytique.

Les produits réduits et le benzoate de méthyle **154ab** ont été obtenus en quantités équivalentes, indiquant une formation simultanée. Les cycles oxydatif et réducteur se déroulent de manière concomitante et interdépendante, produisant deux composés redox distincts en proportions similaires.

Avec le pré-catalyseur ^{Cy6}**ThDipp•HClO$_4$,** la réduction de l'iodonaphtalène **151j** ne s'est pas produite, confirmant une fois de plus que l'intermédiaire de Breslow dérivé de l'imidazolylidène **IMe-B⁻** possède un pouvoir réducteur supérieur.

La réduction du iodoester **151s** a donné lieu à une faible conversion (22 %) en produit réduit **168s,** tout en produisant une quantité modeste de benzoate de méthyle **154ab** (39 %) (Schéma 83). Ce faible taux de réduction peut s'expliquer par le potentiel de réduction plus négatif de **151s** (E_p (DMF) = -2,14 V *vs* ECS) [147] et par l'encombrement stérique de la partie alkyl ester.

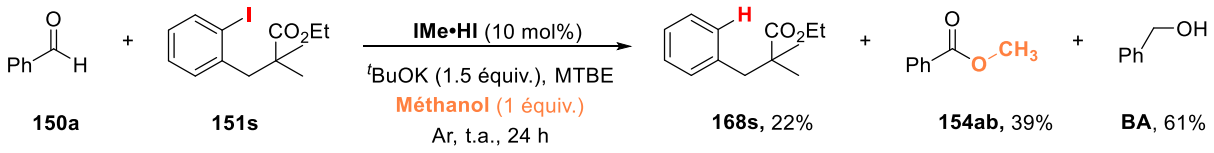


Schéma 83. Réduction du iodoester **151s** par l'énolate **IMe-B⁻**.

Le reste du mélange réactionnel était composé de l'iodure d'aryle initial **151s** et d'alcool benzylique (**BA** 61%). Lorsque l'iodure d'aryle est plus difficile à réduire, la compétition favorise la réduction du benzaldéhyde. En effet, dans ce cas, la réduction compétitive du benzaldéhyde est prédominante et conduit à 61% de l'alcool benzylique **BA** par rapport à la réduction de **151s** (22%).

E. Etudes mécanistiques

1. Deutériation et piégeage radicalaire

Nous avons réalisé des expériences de marquage isotopique pour déterminer l'origine de l'atome d'hydrogène terminal dans les produits finaux **168-j** et **154**.
Dans le cadre de la réduction des iodures d'aryle, une expérience de marquage isotopique a été réalisée en réduisant le 1-iodonaphtalène **151j** dans les conditions standards, utilisant l'aldéhyde deutéré ***d*-150a** et un équivalent de méthanol deutéré (CD_3OD) (Schéma 84). Bien que ces conditions aient permis la réduction de **151j**, aucune incorporation de deutérium n'a été observée. Ce résultat suggère que l'intermédiaire radical aryle **Ar•** n'est pas réduit en anion **Ar⁻**, qui aurait autrement incorporé un proton acide (Schéma 86). Au lieu de cela, l'intermédiaire radicalaire aryle **Ar•** semble aboutir au produit hydrogéné **168j** par abstraction d'hydrogène (**H•**) provenant du solvant ou d'autres molécules par un mécanisme de transfert d'hydrogène (HAT).[163]

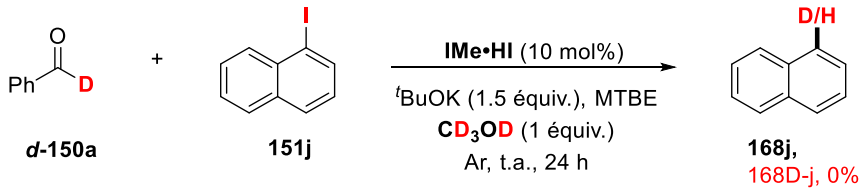


Schéma 84. Expérience de deutériation lors de la réduction du iodonaphtalène.

Dans le cas de l'addition intermoléculaire de l'intermédiaire radical aryle **Ar•** avec le 1,1'-diphényléthylène **165a**, des expériences supplémentaires de deutériation ont été menées (Schéma 85). L'utilisation de l'aldéhyde deutéré ***d*-150a** a permis d'obtenir le produit d'hydroarylation **166aa** avec une incorporation de deutérium à hauteur de 20% en position **C-1**. Cette incorporation a été portée à 39% lorsqu'un équivalent supplémentaire de CD_3OD a été utilisé. Cette incorporation de protons acides suggère la formation d'un intermédiaire anionique **Y⁻** par réduction du radical alkyle **Y•** *via* un second transfert d'électron (SET) par l'énolate de Breslow **IMe-B•**, conduisant ainsi à la forme oxydée acylium **IMe-B⁺** du Breslow. Cette seconde réduction est probablement facilitée par la stabilisation par résonance du second radical intermédiaire **Y•**, grâce à la présence des deux noyaux aromatiques géminés.

[163] a) C. Liu, W. Liu, A. Vianna, Z. Zhang, S. Huang, L. Huang, M. Melaimi, G. Bertrand, X. Yan, *Chem. Catalysis,* **2021**, *1*, 196-206.; b) Z. Zhang, L-L. Zhao, G. Bertrand, X. Yan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, *62*, 202303478.

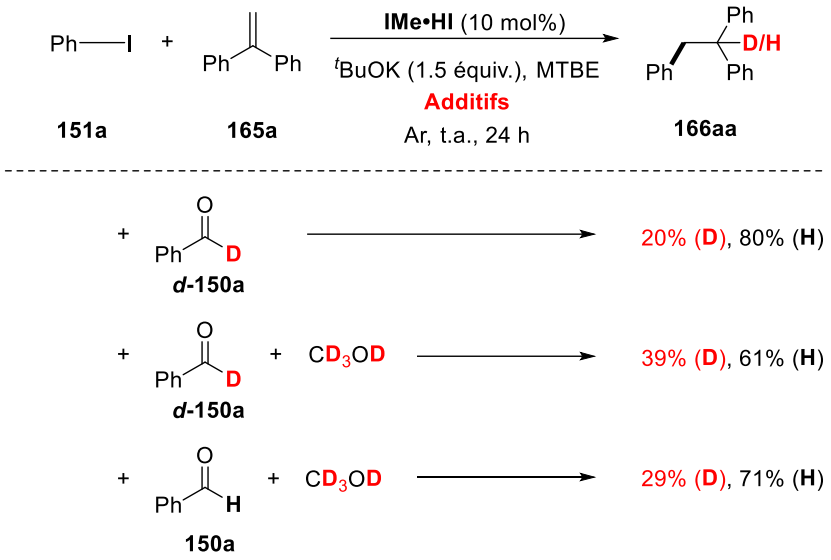


Schéma 85. Expérience de deutériation lors de la réaction d'hydroarylation du 1,1'-diphényléthylène.

Ces études mécanistiques nous ont permis d'en savoir plus sur l'origine des hydrogènes finaux des réactions de réduction d'iodures d'aryle et d'hydroarylation du 1,1'-diphényléthylène.

2. Mécanisme proposé

Les expériences de deutériation ont permis de conclure sur le mécanisme mis en jeu lors de cette réaction d'arylation (Schéma 86). Tout d'abord, l'énolate **IMe-B**$^-$ réduit l'iodoaryle **151** par transfert d'un électron (SET), générant ainsi un radical aryle **Ar•**. Ce radical s'additionne ensuite sur l'alcène **165**, formant un radical alkyle **Y•**. Ce dernier est alors réduit par le radical Breslow **IMe-B•** *via* un second transfert mono-électronique (mécanisme croisé radical-polaire), générant un anion alkyle **Y**$^-$ et la forme oxydée **IMe-B**$^+$. L'anion **Y**$^-$ est ensuite protoné pour former le produit final d'arylation **166**, tandis qu'un alcool s'additionne sur **IMe-B**$^+$ pour former l'ester **154**, permettant ainsi la régénération du catalyseur. Le produit d'arylation **166** est donc obtenu par un mécanisme de double oxydation de l'intermédiaire de Breslow, mécanisme non observé dans le cas du thiazolylidène ^{Cy6}**ThDipp** utilisé par Ohmiya ni du MIC ^{CO2Et}**MICDipp** étudié par Bertrand. Par ailleurs, l'application de nos conditions réactionnelles avec ^{Cy6}**ThDipp** n'avait permis qu'une conversion de 6% en **166aa**. Cette double oxydation pourrait donc être attribuée au fort pouvoir réducteur de l'énolate imidazolylidène **IMe-B**$^-$, facilitant deux transferts d'électrons successifs. De plus, la stabilisation par résonance, grâce aux deux groupements phényles adjacents, du radical intermédiaire **Y•** formé après la première oxydation rend également possible le second transfert d'électron.

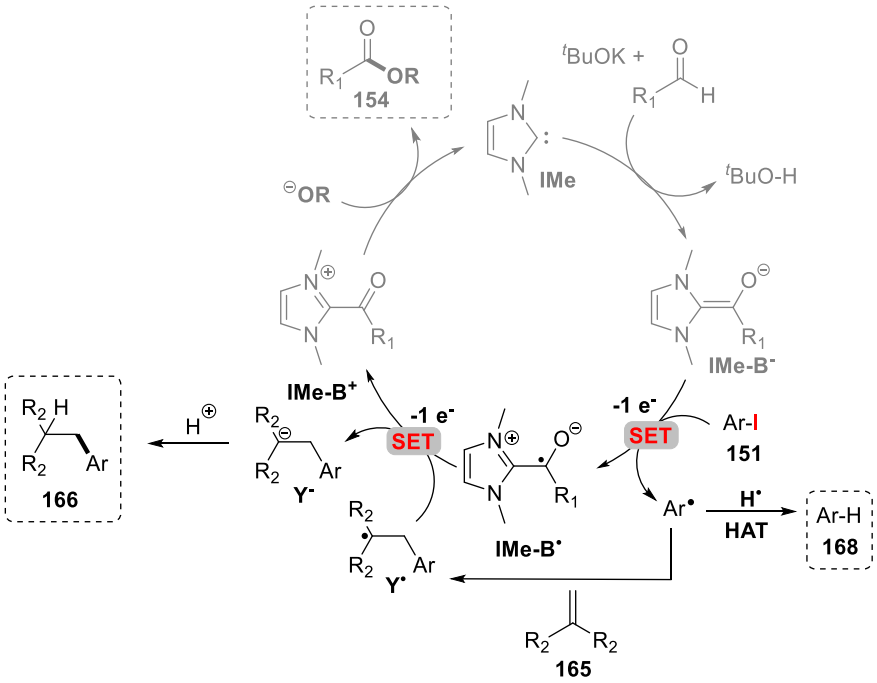


Schéma 86. Mécanisme proposé pour l'hydroarylation du 1,1'-diphényléthylène et pour la réduction des iodures d'aryle

L'hydrogène terminal du composé **166**, nécessaire à la protonation de $\mathbf{Y}^-$, provient de plusieurs sources, dont l'aldéhyde, le méthanol et le solvant. Cette hypothèse est soutenue par les études de deutériation, qui révèlent l'incorporation de protons acides et confirment la formation de l'anion alkyle basique $\mathbf{Y}^-$ durant la réaction.

Dans le cas de la réaction sans alcène, le radical aryle $\mathbf{Ar}^\bullet$ donne le produit réduit Ar-H **168** par abstraction d'un atome d'hydrogène.

3. Etude électrochimique des potentiels de réduction des énolates issus d'imidazolylidènes

Dans le chapitre d'introduction (Section IV.D.3 : Réévaluation des potentiels d'oxydation des énolates de Breslow), nous avons pu voir que la meilleure méthode pour mesurer les potentiels redox des énolates de Breslow $\mathbf{B}^-$ est de mesurer le potentiel de réduction de l'acyle azolium $\mathbf{B}^+$ (Schéma 87). Cette approche permet d'éviter les biais potentiels liés à l'interaction entre l'énolate et l'acide conjugué de la base.

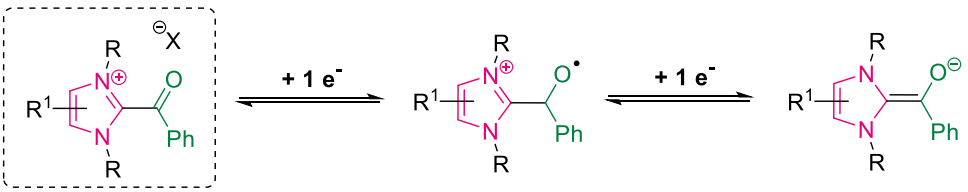


Schéma 87. Etude électrochimique par réduction de l'acyle azolium $\mathbf{B}^+$.

Pour confirmer notre proposition mécanistique, la synthèse des acyles azoliums **IMe-B⁺** et **IDipp-B⁺**, formes oxydées dans ce cycle catalytique, a été effectuée. Ces composés ont été obtenus par acylation à partir du chlorure de benzoyle et des sels d'imidazolium **IMe•HPF$_6$** et **IDipp•HCl**, respectivement (Schéma 88). Les synthèses ont été réalisées par Ludivine Delfau, doctorante au sein de l'équipe de David Martin au DCM à Grenoble, dans le cadre du projet ANR Aldyred.

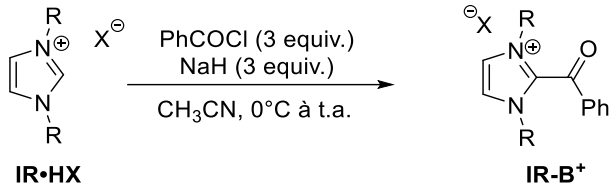


Schéma 88. Synthèse des formes oxydées acyliums **IR-B⁺** de l'intermédiaires de Breslow

Les potentiels redox des acyles azolium **IDipp-B⁺** et **IMe-B⁺** ont été mesurés par voltampérométrie cyclique (CV) pour vérifier deux hypothèses clés concernant les intermédiaires de Breslow. D'une part, nous souhaitions déterminer si les énolates issus d'imidazolylidènes présentaient des potentiels redox plus bas que ceux de thiazolylidènes et de MIC. D'autre part, l'analyse des courbes de CV a permis d'évaluer la capacité de ces intermédiaires à transférer deux électrons successivement, ce qui se traduit par des pics électrochimiques distincts. Ces mesures visent à mieux comprendre les mécanismes réactionnels associés aux intermédiaires de Breslow et à confirmer leur comportement électrochimique dans les processus catalytiques.

Les voltammogrammes réalisés dans l'acétonitrile ont révélé une première vague réversible correspondant à la réduction SET menant à la formation du radical **B•** à -1,1 V et -0,9 V *vs* ECS pour les sels de Breslow **IMe-B⁺** et **IDipp-B⁺**, respectivement (Figure 15). Ces potentiels de réduction suggèrent que les radicaux de type Breslow **B•** pourraient effectivement réduire les radicaux **Y•** issus des 1,1'-diaryléthylènes, qui possèdent des potentiels de réduction ($E_{1/2}$) compris entre -1,3 V et -0,7 V. [164] En revanche, la réduction par transfert monélectronique (SET) des radicaux **Y•** issus du styrène serait thermodynamiquement défavorisée, étant donné que les potentiels de réduction pour les radicaux benzyle et cumyle sont plus négatifs, situés entre -1,8 V et -1,4 V.[164]

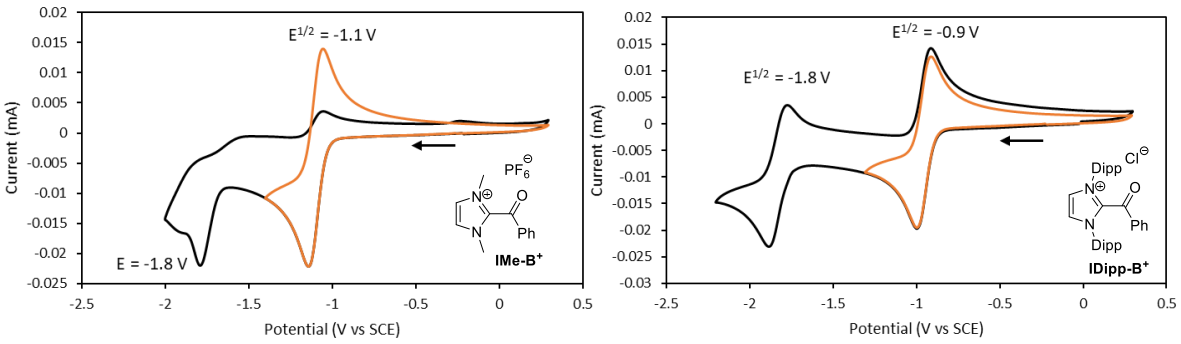


Figure 15. Voltammogrammes cycliques des sels de chlorure de **IMe-B⁺** et **IDipp-B⁺**.

[164] B. A. Sim, P. H. Milne, D. Griller, D. D. M. Wayner, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 6635-6638.

Les voltammogrammes cycliques révèlent une seconde vague de réduction, confirmant le fort pouvoir réducteur des énolates **B**⁻ dérivés des imidazol-2-ylidènes. Bien que les valeurs mesurées, -1,8 V pour E_p(**IMe-B•/IMe-B**⁻) et $E_{1/2}$(**IDipp-B•/IDipp-B**⁻) dans l'acétonitrile, soient légèrement moins négatives que celles rapportées dans la littérature (environ -2,1 V dans le dichlorométhane)[165], elles restent significatives. Cette différence s'explique par la polarité du solvant, qui stabilise les espèces chargées. En effet, une étude computationnelle menée par Bertrand *et al.* a démontré que les potentiels d'oxydation des énolates **B**⁻ augmentent avec la polarité du solvant. Ces composés sont donc particulièrement réducteurs dans des solvants de faible polarité, comme le MTBE.[166]

Nos résultats en synthèse corroborent cette hypothèse : une chute drastique de la réactivité a été constatée dans des solvants polaires, tels que le DMF, le CH_3CN ou le THF, bien que ces solvants soient généralement favorables aux réactions de transfert d'électrons (Tableau 7). Il est néanmoins important de noter que les SET des énolates **B**⁻ vers les iodures d'aryle ne sont pas systématiquement favorisés dans les solvants non polaires, puisque les potentiels de réduction des iodures d'aryle augmentent également avec la polarité.

Malgré la prudence nécessaire dans l'interprétation des données électrochimiques, ces résultats permettent de mieux comprendre les mécanismes redox catalysés par les NHC. Ils fournissent également des indications précieuses pour optimiser ces processus dans de futures études.

Les voltammogrammes cycliques des formes oxydées **B**⁺ issues des imidazoliums testés lors de l'optimisation des conditions réactionnelles ont été réalisés afin de déterminer leurs potentiels de réduction et d'évaluer si les énolates imidazolylidènes correspondants présentent également un pouvoir réducteur supérieur à celui des énolates thiazolylidènes (Schéma 89).

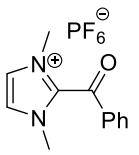
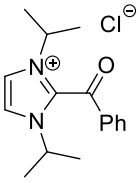
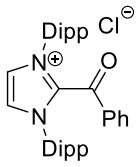
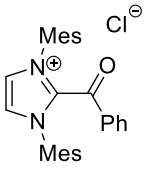
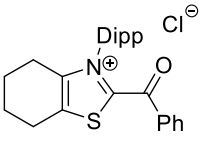
Acylium B⁺					
E_{red}(**B⁺/B•**)	-0.9	-1.1	-0.9	-1.0	-0.56
E_{red}(**B•/B⁻**)	-1.8	-1.8	-1.8	-1.8	-1.42

Schéma 89. Potentiels de réduction des acyles azolium **B**⁺.

Les CV des acyliums dérivés d'imidazolylidènes révèlent tous une seconde vague de réduction, indiquant la forte capacité réductrice des énolates **IR¹R²-B**⁻. Ces énolates montrent des potentiels de réduction similaires, avec une valeur comprise vers -1,8 V *vs* ECS, confirmant leur caractère hautement réducteur par rapport au dérivé thiazolylidène (-1.42 V).

[165] C. L. Deardorff, E. R. Sikma, C. P. Rhodes, T. W. Hudnall, *Chem. Commun.*, **2016**, *52*, 9024–9027.

[166] F. F. Mulks, M. Melaimi, X. Yan, M.-H. Baik, G. Bertrand, *J. Org. Chem.*, **2023**, *88*, 2535–2542.

F. Conclusion

Nous avons démontré que l'utilisation catalytique du 1,3-di(méthyl)imidazol-2-ylidène **IMe•HI** convertit efficacement les aldéhydes en sources stœchiométriques d'électrons puissantes, permettant ainsi des transformations réductrices d'iodures d'aryle à température ambiante, et sans activation photochimique. Cette approche conduit non seulement à la réduction des iodures d'aryle en arènes **168** correspondants, mais également à l'hydroarylation des 1,1'-diaryléthylènes **165**, avec comme co-produit un composé organique oxydé isolable, éliminant ainsi les déchets inorganiques.

Nos résultats préliminaires montrent l'efficacité remarquable de ce NHC dans ces réactions, marquant une avancée significative par rapport aux tentatives précédentes où les imidazol-2-ylidènes avaient été jugés inefficaces pour promouvoir les transformations radicalaires des aldéhydes. L'analyse électrochimique et les expériences de marquage isotopique suggèrent que le succès de la réaction repose sur la capacité des radicaux de type Breslow **B•** à réduire les radicaux **Y•**, ces derniers étant particulièrement difficiles à réduire lorsqu'il s'agit de radicaux benzyliques formés en présence de styrène.

Cette étude met en lumière le potentiel inattendu des imidazol-2-ylidènes pour générer des énolates extrêmement réducteurs, capables d'activer des substrats récalcitrants dans des conditions douces.

Chapitre 3 – Développement de nouvelles méthodologies de réduction à partir d'autres électrophiles

---

Ce chapitre se concentre sur le design d'un intermédiaire de Breslow avec un pouvoir réducteur plus important que l'énolate de diméthylimidazolylidène. En modulant ses propriétés électroniques et stériques et en explorant divers électrophiles pour sa génération, nous avons cherché à développer un Breslow plus efficace, capable de reproduire la réactivité observée précédemment, basée sur la concomitance de deux processus redox interdépendants. Une partie de ce travail a été réalisée en collaboration avec Lia Pérez Rostgaard, qui a apporté sa contribution à ce projet au cours de son stage de Master 1 dans notre laboratoire, sous ma supervision.

Chapitre 3 – Développement de nouvelles méthodologies de réduction à partir d'autres électrophiles

I. Développement d'une stratégie redox innovante pour la réduction de substrats challenging et l'oxydation des imines *via* l'Intermédiaire Aza-Breslow

A. Organocatalyse oxydative *via* l'intermédiaire Aza-Breslow

1. Aza-Breslow : définition, généralités, propriétés

Dans les chapitres précédents, nous avons pu voir que la réactivité umpolung des NHCs a été largement étudiée avec des aldéhydes comme électrophiles. La réactivité des Breslow de type anion acyle ainsi obtenue a été largement établie. Des inversions de polarité ont également été rapportées pour d'autres électrophiles, tels que les aldéhydes α,β-insaturés, les accepteurs de Michael 1,3 conjugués et les halogénures 1,4 alkyles.

L'utilisation d'imines dans les réactions d'umpolung catalysées par NHC a été nettement moins explorée. De façon similaire à l'addition d'un NHC sur un aldéhyde, l'addition d'un NHC sur une aldimine génère un analogue azoté de l'intermédiaire énol de Breslow, appelé intermédiaire Aza-Breslow (Schéma 90). Cependant, l'inversion de la réactivité des imines non activées, que ce soit par la présence d'un groupement électroattracteur ou par coordination avec un acide de Lewis, s'avère particulièrement complexe en raison de leur réactivité inférieure à celle des aldéhydes.

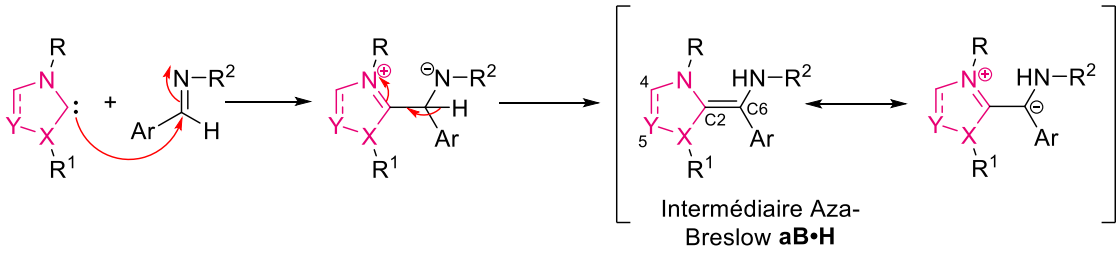


Schéma 90. Formation de l'intermédiaire Aza-Breslow.

Les intermédiaires Aza-Breslow sont eux très réactifs, et leur isolement est donc difficile. Cependant, quelques dérivés analogues ont été synthétisés et isolés pour permettre l'évaluation de leurs propriétés.

L'équipe de Douthwaithe a reporté la préparation de dérivés Aza-Breslow cycliques, qui sont ainsi plus rigides et stables que leurs homologues acycliques (Schéma 91).[167] Ces Aza-Breslow sont obtenus à partir de sels d'iminium, séparés de l'imine *via* un *N*-espaceur (linker) de quelques carbones (n = 2, 3). La cyclisation intramoléculaire du carbène *N*-hétérocyclique sur l'imine non activée produit l'intermédiaire triénamine de l'Aza-Breslow avec une amine secondaire.

[167] S. Simonovic, J.-C. Frison, H. Koyuncu, A. C. Whitwood, R. E. Douthwaite, *Org. Lett.*, **2009**, *11* , 245.

Différents Aza-Breslow cycliques dérivés d'imidazolium ont ainsi pu être synthétisés avec d'excellents rendements, variant de 78 à 90% selon le linker utilisé.

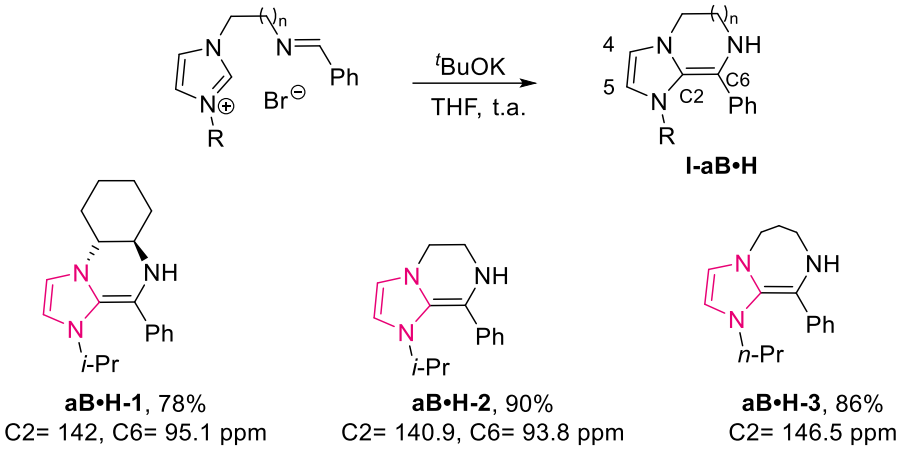


Schéma 91. Dérivés d'Aza-Breslow cycliques isolés.

Des formes *N*-méthylées ont également été isolées et préparées par condensation d'un triazolylidène chiral avec des iminiums *N*-disubstitués (Schéma 92).[168] L'équipe de Rovis a reporté la synthèse de deux analogues Aza-Breslow *N*-méthylés, dérivés de la phénylméthanimine pour **aB•Me-1** et de l'imine α,β-insaturée phénylpropènimine pour **aB•Me-2**. La longueur de la liaison C2=C6 de l'énamine est presque identique dans les deux composés, avec des valeurs de 1,360 Å pour **aB•Me-1** et 1,367 Å pour **aB•Me-2**. Ces valeurs sont similaires à celle de la longueur de liaison C2=C6 dans le 2-benzylidène **IMes-CHPh** qui est de ($d_{C=C}$ = 1,361 Å).[55]

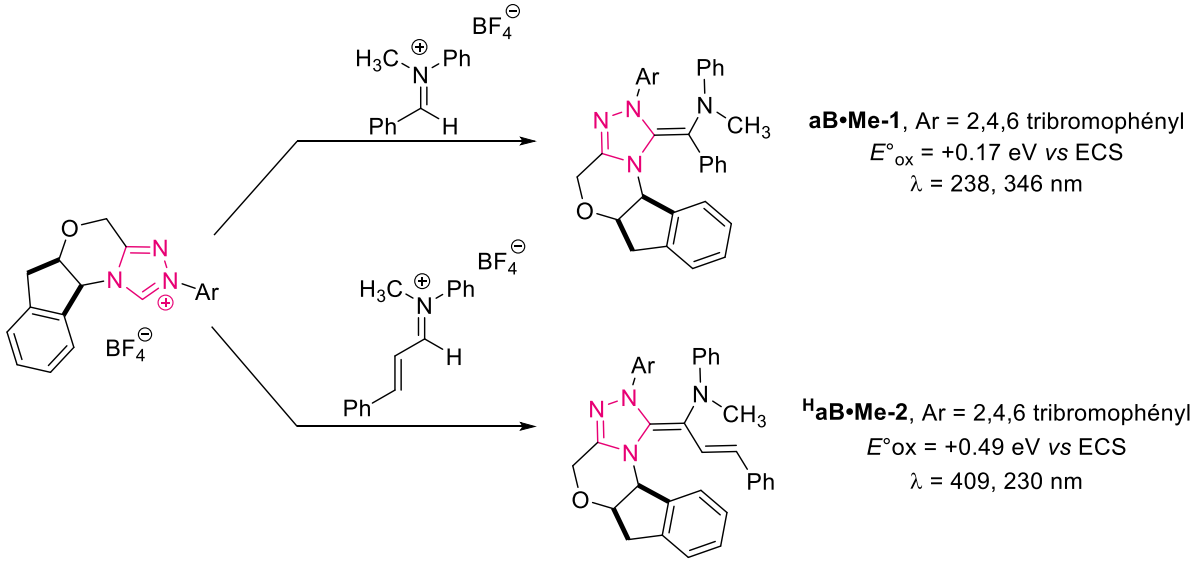


Schéma 92. Synthèse d'Aza-Breslow *N*-méthylés.

Pour mieux comprendre les propriétés de ces intermédiaires, les potentiels d'oxydation ont été mesurés par voltampérométrie cyclique. L'intermédiaire **aB•Me-1** subit une oxydation

[168] D. A. DiRocco, K. M. Oberg, T. Rovis , *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134* , 6143-6145.

hautement réversible à +0,17 eV (par rapport à ECS dans le dichlorométhane), tandis que **aB•Me-2** est oxydé de manière irréversible à +0,49 eV (par rapport à ECS dans le dichlorométhane). Ces potentiels sont supérieurs à ceux des énolates de Breslow, qu'ils soient issus de MIC, thiazolylidène ou imidazolylidène (E(**^{CO2Et}MICDipp-B$^-$**) = -1.8 V, E(**IMe-B$^-$**) = -1.8 V et E(**^{Cy6}ThDipp-B$^-$**) = -1.4 V) et ne sont pas suffisamment bas pour permettre la réduction d'iodures d'aryle (E_{red} < - 2 V *vs* ECS), par exemple. Cependant, il est probable que les potentiels des énaminates soient plus faibles que ceux de ces Aza-Breslow *N*-méthylés, en raison de la charge négative de l'atome d'azote, ce qui indiquerait qu'ils pourraient être capables de réduire des substrats avec des potentiels plus bas.

La réactivité des intermédiaires Aza-Breslow a été principalement explorée dans le cadre de transformations oxydatives catalysées par des NHC en présence d'imines. Les potentiels d'oxydation des Aza-Breslow, tels que mesurés, sont cohérents avec le choix des oxydants utilisés dans ces réactions, comme l'oxygène.

2. Propriétés catalytiques oxydatives

Comme pour les transformations oxydatives *via* l'activation d'aldéhydes, les aldimines activées en Aza-Breslow **aB•H** peuvent être oxydées en différents composés d'intérêt (Schéma 93).

L'intermédiaire Aza-Breslow **aB•H**, peut par exemple être oxydé par des oxydants organiques ou métalliques, tels que TEMPO•, la riboflavine, la phénazine ou encore le MnO_2. Cette oxydation conduit à la formation d'un imidoyle d'azolium **aB$^+$**, sur lequel un nucléophile peut s'additionner, permettant la formation de composés d'oxydation tels que des imidates et des amidines.

Une autre voie implique la réduction de l'oxygène de l'air (E^0(DMF) = +0.16 V *vs* ECS)[169] par l'Aza-Breslow **aB•H**, menant à un peroxyde d'azolium **aBO**, qui, après décomposition et régénération du NHC, génère des composés d'oxygénation tels que des amides.

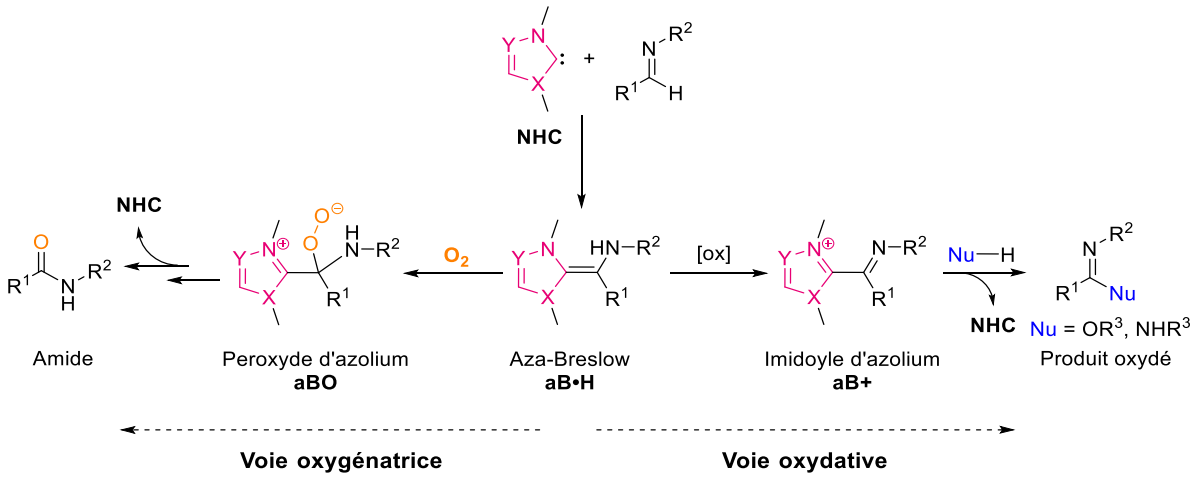


Schéma 93. Réactivité de l'Aza-Breslow *via* la voie oxydative ou oxygénatrice.

[169] M. L. Pegis, J. A. S. Roberts, D. J. Wasylenko, E. A. Mader, A. M. Appel, J. M. Mayer, *Inorg. Chem.*, **2015**, *54*, 11883–11888.

2.1. Réactivité via la voie oxydative

En 2018, Biju et son équipe ont mis au point une méthode de synthèse de 2-arylbenzoxazoles et 2-arylbenzothiazoles **169** *via* une cyclisation intramoléculaire catalysée par des triazolylidènes **TrPh**, à partir d'aldimines (Schéma 94).[170] Cette catalyse NHC oxydative repose sur la génération d'imidoyle d'azoliums **TrPh-aB⁺**, qui facilite les réactions d'addition 1,2 intramoléculaires avec des nucléophiles alcoolate et thiolate. Le mécanisme suggère que l'oxydation à deux électrons de l'Aza-Breslow **TrPh-aB•H** par la bisquinone DQ produit un imidoyle d'azolium **TrPh-aB⁺**. L'addition nucléophile intramoléculaire de l'alcoolate ou du thiolate sur la liaison imine C=N conduit à la formation du produit bicyclique aromatique **169** et la régénération du NHC. Cette méthode a permis d'obtenir des 2-arylbenzoxazoles et 2-arylbenzothiazoles **169a-169f** avec des rendements allant de 32 à 99%, tout en tolérant une large diversité de groupements fonctionnels.

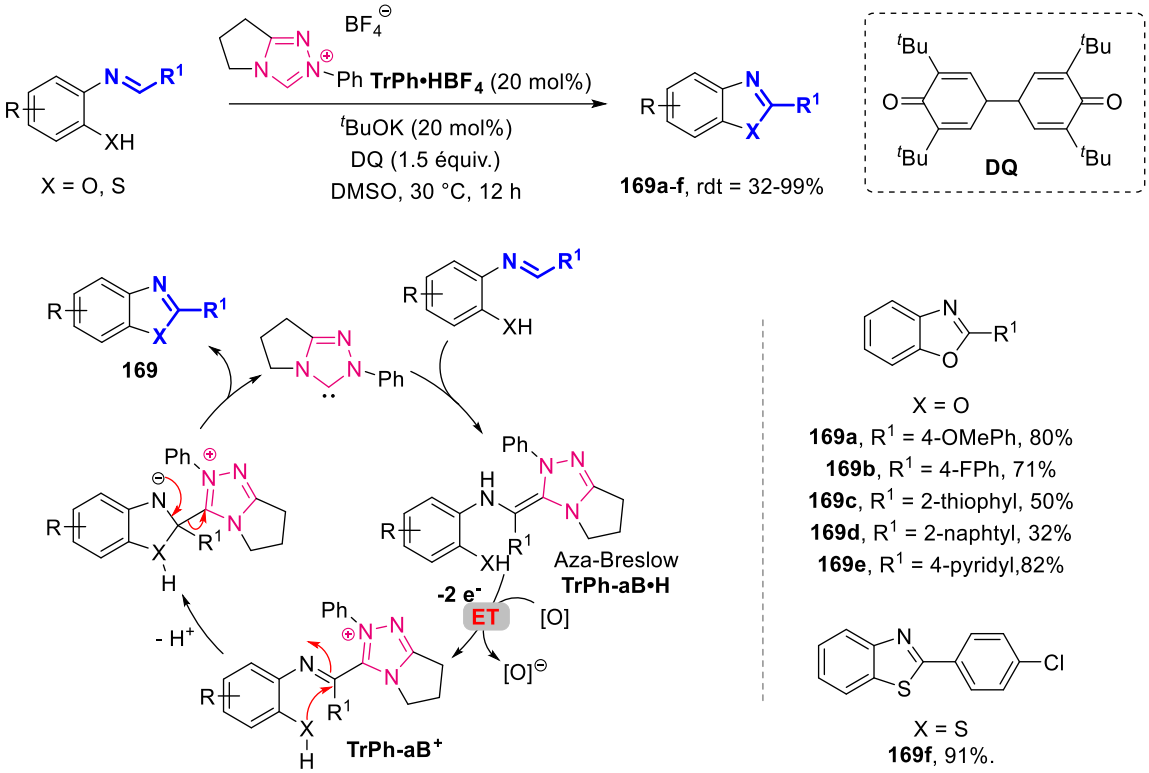


Schéma 94. Oxydation d'imines en 2-arylbenzoxazoles et 2-arylbenzoxazoles.

2.2. Réactivité via la voie oxygénatrice

L'oxygénation des Aza-Breslow **aB•H** permet l'oxydation des imines en amides *en* passant par la formation d'un intermédiaire peroxyde **aBO**. Cela a été démontré dans plusieurs travaux, notamment par Fu et Hang en 2017, dans leurs études sur l'amidation oxydative aérobie des aldimines par catalyse coopérative NHC/LiCl.[171] Dans leur cas, l'activation au préalable de l'imine par un acide de Lewis (LiCl) s'est révélée indispensable pour induire la réactivité.

[170] A. Patra, A. James, T. K. Das, A. T. Biju, *J. Org. Chem.*, **2018**, *83*, 14820-14826.
[171] G. Wang, Z. Fu, W. Huang, Org. Lett., **2017**, *19*, 3362-3365.

En revanche, les imines non activées, que ce soit par la présence d'un groupement électroattracteur ou par coordination avec un acide de Lewis, ont été peu étudiées pour leur conversion organocatalysée en amides. Une méthode récente décrit la conversion d'imines cycliques basées sur la β-carboline en lactames *N*-substitués *via* un intermédiaire Aza-Breslow (Schéma 95).[172] L'addition d'Aza-Michael de l'amine de **IMes-aB•H** sur un alcène génère une espèce *N*-protégée **IMes-aB•H-2**, qui est ensuite oxydée par l'oxygène de l'air, formant le zwitterion **IMes-aBO**. Ensuite, l'addition d'une deuxième molécule de **IMes-aB•H-2** sur le zwitterion **IMes-aBO** et l'élimination du carbène produit l'amide final **171**. Cette méthode s'applique à divers accepteurs de Michael (acrylates, acrylamides, vinylcétones), produisant des dihydro-β-carboline-1-ones **171** avec des rendements modérés à bons (45-88 %).

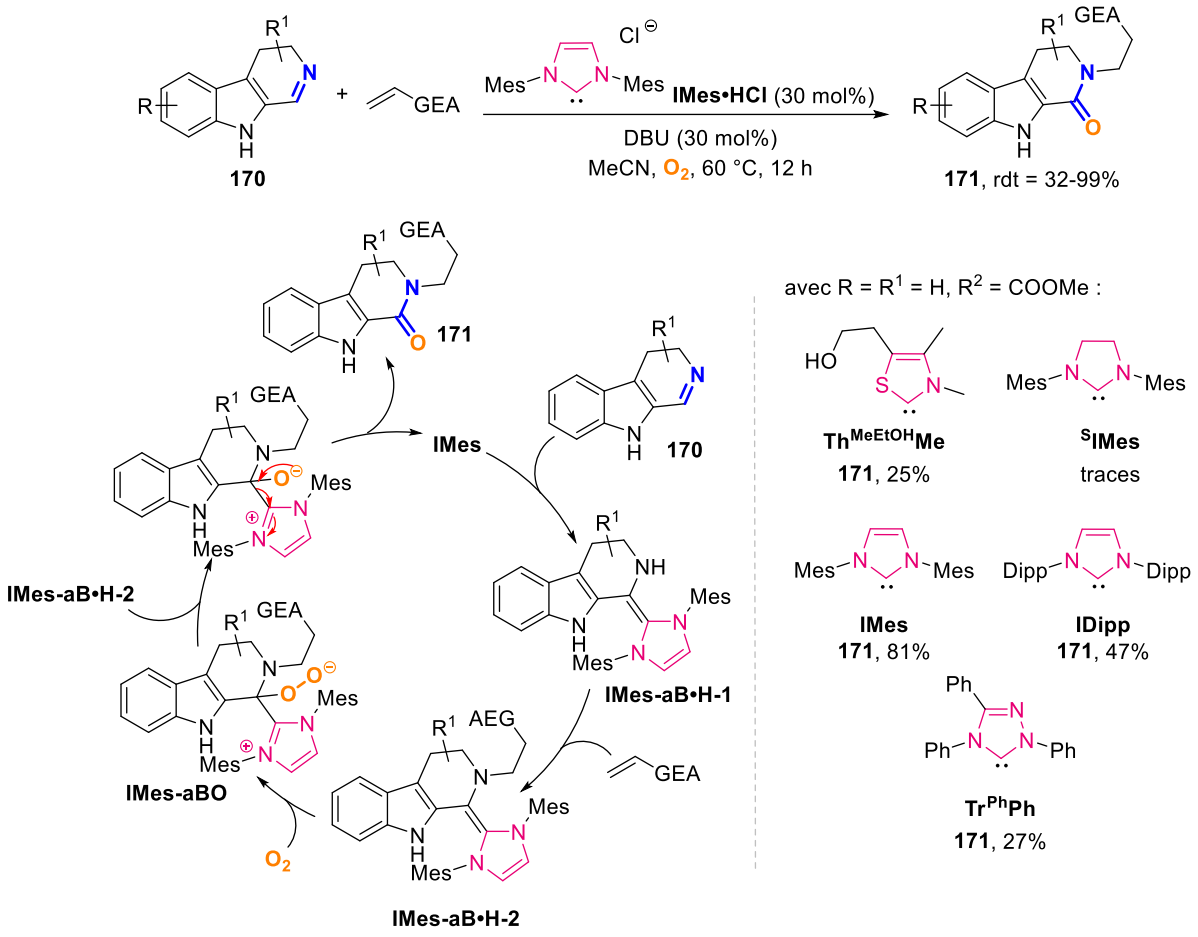


Schéma 95. Synthèse de dérivés lactames *via* l'oxygénation d'imines.

Différents NHC ont été évalués comme catalyseurs pour cette réaction. L'imidazolinylidène **SIMes** s'est révélé inefficace, n'induisant aucune oxydation de l'imine. En revanche, les imidazolylidènes **IMes** et **IDipp** ont généré le produit avec de bons rendements (81 et 47% respectivement). De manière surprenante, les triazolylidènes (**TrPhPh**), souvent performants dans ce type de catalyse oxydative, ont affiché des résultats moins satisfaisants (27%).

[172] K. Satyam, B. Harish, J. B. Nanubolu, S. Suresh, *Chem. Commun.*, **2020**, *56*, 2803-2806.

Ces exemples de catalyse NHC oxydative de l'imine en amide *via* la réduction de l'oxygène ont ouvert la voie à de nouvelles perspectives. Ils nous ont incités à explorer le potentiel des imines en organocatalyse réductive, avec pour objectif de réduire des oxydants à bas potentiels redox.

B. Organocatalyse réductive *via* l'intermédiaire Aza-Breslow

1. Principe et objectifs

La réactivité que nous avons précédemment développée avec l'énolate imidazolylidène de Breslow **IMe-B**$^-$, permet la formation simultanée de deux produits distincts : l'un issu d'un processus réductif et l'autre d'un processus oxydatif (Chapitre 2 – Conversion catalytique des aldéhydes en super donneurs d'électrons stœchiométriques à l'aide d'un imidazolylidène). Cette approche exploite l'aldéhyde comme source d'électrons, tout en le valorisant sans qu'il ne soit intégré dans le produit final de réduction. Forts de ces résultats, nous avons cherché à renforcer le pouvoir réducteur de cet intermédiaire de Breslow en nous inspirant des caractéristiques structurelles des super donneurs d'électrons (SDE) (Schéma 96).

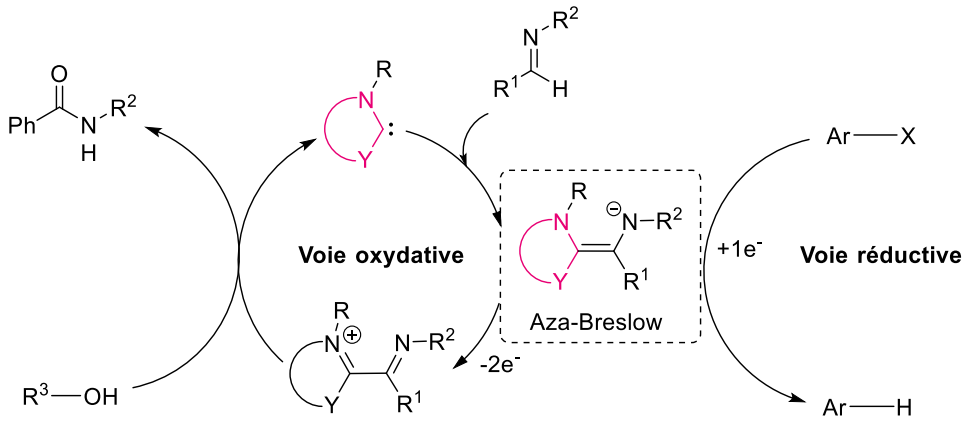


Schéma 96. Hypothèse de travail.

Afin de générer un réducteur encore plus puissant, nous avons choisi de combiner les avantages de différentes structures de donneurs d'électrons illustrées dans le Schéma 97. En particulier, les di-pyridinyl-2-ylidènes, décrits par Murphy[160] dans la série des dimères SDE, qui sont de meilleurs donneurs d'électrons que les di-imidazolin-2-ylidènes. Sur cette base, nous avons exploré des structures triaminoéthylènes au lieu de diaminoéthylènes, en intégrant davantage d'hétéroatomes autour de l'alcène du Breslow, à l'image des SDE. Cette modification vise à renforcer la densité électronique de l'énamine et à améliorer ses propriétés réductrices.

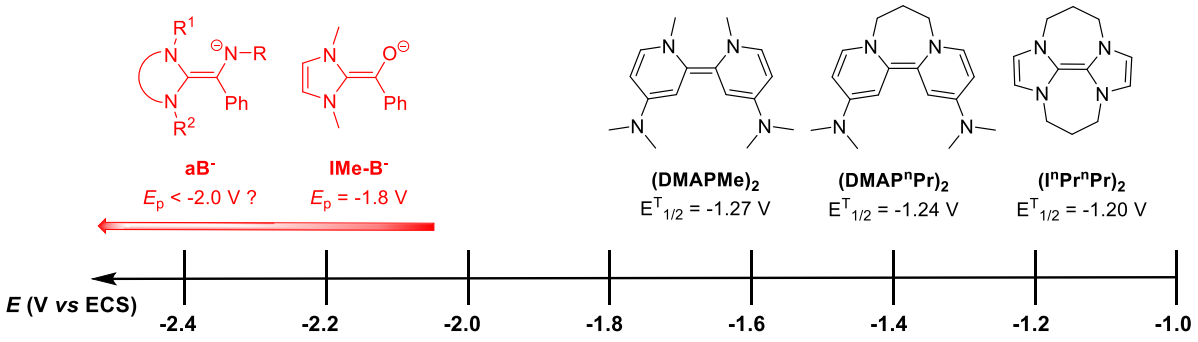


Schéma 97. Echelle de potentiels de réduction des énolates de Breslow et SDE.

Les énolates de Breslow ayant des potentiels d'oxydation plus faibles que ceux des SDE, nous avons orienté notre recherche vers des intermédiaires de type Breslow enrichis par un atome d'azote supplémentaire pour générer des Aza-Breslow à partir d'imines. Cette stratégie visait à abaisser davantage les potentiels d'oxydation par rapport à celui de l'énolate **IMe-B**$^-$. Le remplacement de l'aldéhyde par une imine permet d'incorporer un atome d'azote supplémentaire dans la structure du Breslow, apportant ainsi un effet mésomère donneur (M^+) grâce aux doublets non liants de l'azote (Figure 16). Cette modification devrait favoriser un transfert d'électrons plus rapide et donc améliorer les propriétés réductrices de l'intermédiaire de Breslow.

Par ailleurs, l'introduction d'imines présente un autre avantage : contrairement aux aldéhydes, les imines ne sont pas réduites par le réducteur de Breslow, ce qui limite les réactions secondaires. De plus, la possibilité de moduler les *N*-substituants des imines offre une flexibilité pour concevoir de nouvelles structures potentiellement plus réactives qui faciliteraient la formation des intermédiaires Aza-Breslow, notamment *via* l'ajout de groupements électroattracteurs. Toutefois, il est possible que cette modification entraîne une diminution du pouvoir réducteur dans certains cas.

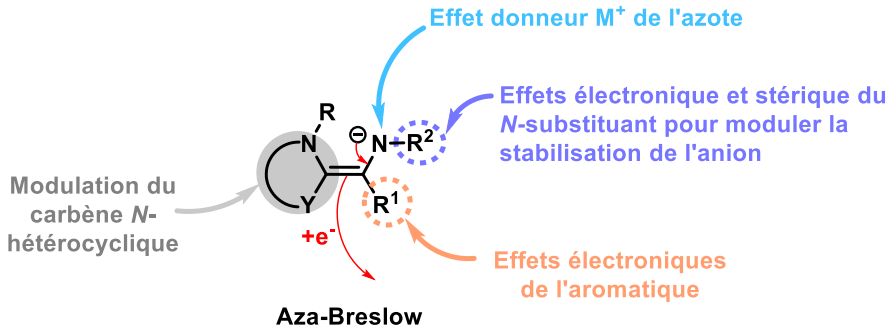


Figure 16. Modulation des propriétés réductrices de l'Aza-Breslow.

Dans le projet précédent, les aldéhydes ayant conduit aux meilleures conversions en produits d'oxydation (esters) étaient le *para*-diméthylaminobenzaldéhyde **150b**, le *para*-phénylbenzaldéhyde **150i** et la quinoline-2-carbaldéhyde **150j** (70%, 79%, et 91% respectivement). L'utilisation d'imines substituées par ces mêmes groupements aryles pourrait donc favoriser la formation d'Aza-Breslow plus puissants en tant que donneurs d'électrons. Le *para*-phénylbenzaldéhyde et la quinoline-2-carbaldéhyde sont des aldéhydes pauvres en

électrons, et donc très électrophiles, ce qui facilite certainement l'addition du carbène et la formation du Breslow. En revanche, le *para*-diméthylaminobenzaldéhyde, riche en électrons, pourrait apporter un effet donneur M^+ supplémentaire à l'Aza-Breslow correspondant, renforçant ainsi son caractère donneur.

2. Etude préliminaire

La réduction de l'oxygène de l'air (E^0(DMF) = +0.16 V *vs* ECS)[169] par les Aza-Breslow lors des transformations oxydatives abordées précédemment, nous a conduit à étudier la réduction de substrats avec des potentiels de réduction plus bas. Comme en série aldéhyde, la réduction de ces oxydants pourrait conduire à l'oxydation de l'imine sans que cette dernière ne soit intégrée au produit final.

En appliquant les conditions optimisées pour la catalyse réductive avec les aldéhydes, nous avons tout d'abord étudié la réduction du 9-iodophénanthrène **151k** (E_{red} = -1.9 V), en présence de 10 mol% de pré-catalyseur 1,3-diméthylimidazolium **IMe•HI**, de la *N*-benzylidèneaniline **172a** et de méthanol (Schéma 98). Dans cette étude, nous n'avons pas trouvé nécessaire d'optimiser la quantité du pré-catalyseur **IMe•HI**, car 10 mol% avaient déjà permis d'obtenir un turn-over catalytique satisfaisant pour la réduction de divers iodures d'aryle avec les énolates de Breslow **IMe-B**$^-$.

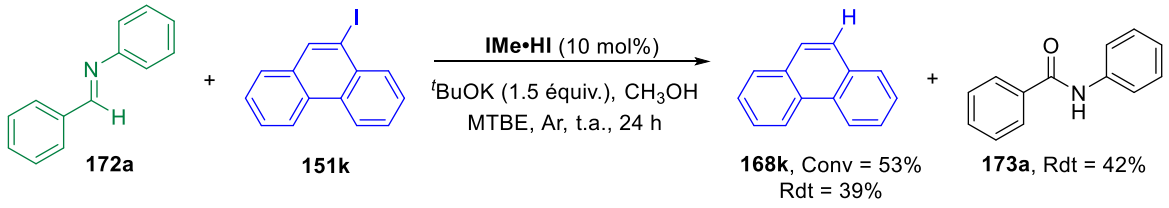


Schéma 98. Réaction modèle de la réduction de l'iodophénanthrène.

Après 24 heures à température ambiante, l'analyse RMN du mélange réactionnel a révélé une conversion prometteuse de 53% en phénanthrène **168k**, accompagnée de la formation simultanée de *N*-phénylbenzamide **173a**. La réduction de cet iodure d'aryle est rendue possible par la formation d'un environnement favorable aux transferts d'électrons, impliquant la formation d'un complexe de transfert de charge (CTC) avec l'énaminate de Breslow **IMe-aB**$^-$.

En ce qui concerne la formation du produit d'oxydation **173a**, il est proposé que le méthanol s'additionne à la forme oxydée **IMe-aB**$^+$, libérant l'amide **173a** comme produit d'oxydation de l'imine **172a** et régénérant ainsi le **IMe**. Ce mécanisme permettrait de coupler la réduction du substrat **151k** avec l'oxydation de l'imine **172a**, assurant ainsi la continuité du cycle catalytique.

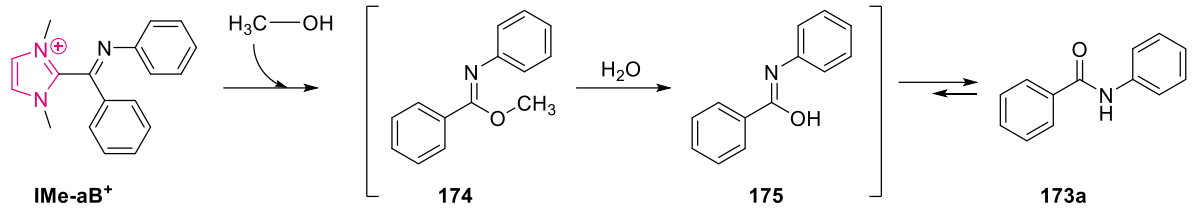
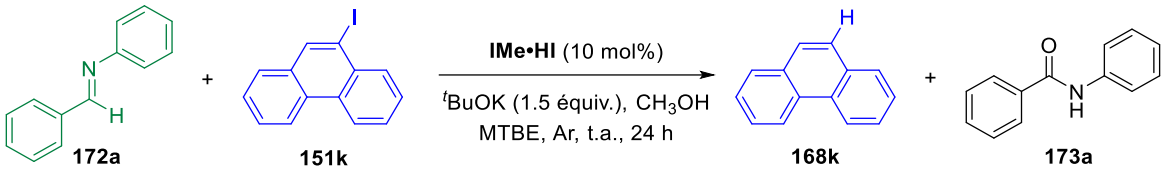


Schéma 99. Mécanisme proposé pour la formation de la *N*-phenylbenzamide.

L'addition du méthanol sur **IMe•aB**$^+$ conduirait à la formation de l'imidoéther **174**, qui s'hydrolyserait ensuite pour donner l'imidoacide **175**. Après tautomérisation, cet intermédiaire formerait l'amide **173a**. Les imidoéthers sont connus pour s'hydrolyser en imidoacides en milieu acide ou basique. Si l'imidoéther **174** est effectivement formé, il pourrait subir une hydrolyse lors de l'arrêt de la réaction par ajout d'eau et compte tenu de la basicité du milieu réactionnel en raison de l'excès de ^{t}BuOK.

Afin de s'assurer que l'intermédiaire Aza-Breslow **IMe-aB**$^-$ est bien à l'origine de la réduction du iodophénanthrène **151k**, plusieurs réactions témoins ont été effectuées (Tableau 10). En l'absence du pré-catalyseur **IMe•HI**, aucune réduction n'a été observée (entrée 1). De plus, l'absence de l'imine **172a** a conduit à un faible taux de conversion en phénanthrène **168k** (5%, entrée 2), démontrant le rôle essentiel de l'Aza-Breslow dans ce processus réductif.

Tableau 10. Réactions de contrôle.



Entrée	**IMe•HI**	Substrats		Conversion RMN ^{1}H (%)	
		172a	**151k**	**168k**	**173a**
1	-	+	+	<1	<1
2	+	-	+	4	<1
3	+	+	-	n.o	<1
4*	+	+	-	n.o	<1

*sans méthanol.

Enfin, en l'absence de l'iodure d'aryle **151k**, que ce soit en présence ou non de méthanol, ni le produit réduit **168k** ni l'amide **173a** n'ont été détectés (entrées 3 et 4).

Sur la base de ces résultats encourageants, nous avons entrepris l'optimisation des conditions réactionnelles pour maximiser cette nouvelle réactivité, en prêtant une attention particulière à la nature du pré-catalyseur, du solvant et de la base. Dans un premier temps, nous avons concentré nos efforts sur l'évaluation de divers sels d'iminium afin d'identifier celui présentant la meilleure efficacité catalytique avec les imines.

Le chevauchement de certains pics aromatiques dans le spectre RMN de l'amide **173a** avec ceux de l'imine **172a** rend leur distinction et le calcul des conversions difficiles dans le mélange brut. Toutefois, l'amide **173a** a été isolé et caractérisé par RMN et spectrométrie de masse (MS), confirmant sa formation. Étant donné que le phénanthrène réduit **168k** et l'amide **173a** se forment simultanément, on peut supposer que leurs quantités sont sûrement similaires. Par conséquent, l'optimisation de la réaction se concentrera principalement sur l'efficacité de la réaction de réduction afin de maximiser la formation du produit réduit.

3. Optimisation des conditions réactionnelles

3.1. Evaluation de divers sels d'iminium pour la réduction

Pour établir les conditions optimales de cette réactivité, nous nous sommes concentrés sur l'optimisation du processus de réduction de l'iodophénanthrène **151k**. Tout d'abord, nous avons examiné la réactivité de divers sels d'iminium pour cette réduction. La réaction a été menée à température ambiante pendant 24 heures, en utilisant 10 mol% des différents pré-catalyseurs, le tout en présence de ^{t}BuOK (Schéma 100).

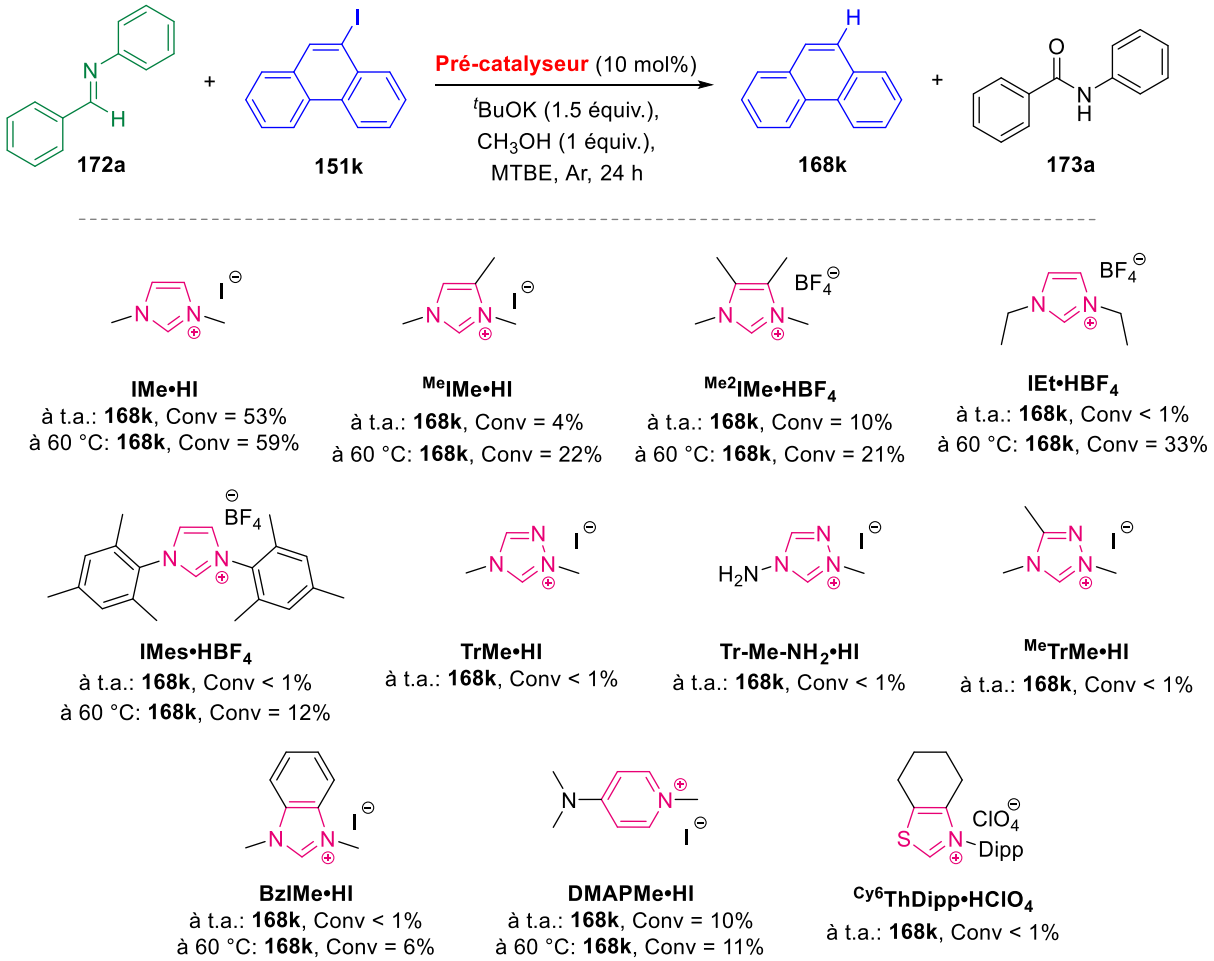


Schéma 100. Evaluation de différents sels d'iminium pour la réduction de l'iodophénanthrène.

Divers sels d'imidazolium ont été évalués, révélant des taux de conversion variables en phénanthrène **168k**. Les mesures des potentiels de réduction des énolates de Breslow

imidazolylidènes ont montré des pouvoirs réducteurs similaires pour tous les imidazoliums testés (E_p ≈ -1,1 à -1,8 V *vs* ECS). Il est probable qu'une tendance similaire s'applique aux Aza-Breslow, indiquant que les variations de réactivité observées ne sont pas dues à des différences de pouvoir réducteur.

Les taux de conversion en **168k** sont plus probablement variables en fonction de l'encombrement stérique des *N*-substituants des imidazolylidènes. En effet, lorsque l'on passe à un groupement plus volumineux qu'un simple méthyle, comme **IMes** ou **IEt**, la réduction n'a pas lieu. Cet encombrement stérique semble limiter l'addition des NHC correspondants sur l'imine **172a**, compromettant la formation de l'Aza-Breslow. Cela empêche potentiellement la formation d'un complexe de transfert de charge (CTC) efficace entre l'Aza-Breslow et le substrat, ralentissant ainsi le transfert d'électrons.

Différents sels de 1,2,4 triazolium ont également été testés mais aucun d'entre eux n'a conduit à une réduction. Parmi les pré-catalyseurs évalués, **IMe•HI** s'est révélé être le plus efficace (53% de conversion), en accord avec les études antérieures sur les aldéhydes.

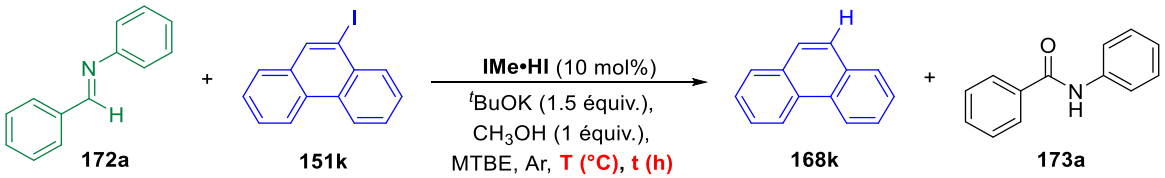
Le pyridinium **DMAPMe•HI** a également été testé, en raison du caractère σ-donneur plus marqué de son NHC, qui pourrait potentiellement augmenter le potentiel redox de l'intermédiaire de Breslow. Ce choix repose cependant sur des critères autres que la simple élévation du potentiel redox. En effet, bien que le potentiel redox du di(méthyl)imidazolylidène-énolate **IMe•B⁻** soit plus négatif que celui du bis-pyridinylidène(**DMAP^{n}Pr)$_2$** ($E_{1/2}$ (**IMe•B⁻**) = - 1,8 V contre $E_{1/2}$ ((**DMAP^{n}Pr)$_2$**) = - 1,24 V), **IMe•B⁻** n'a pas permis la réduction par double transfert d'électron (DET) des iodoaryles, contrairement à **(DMAP^{n}Pr)$_2$**. L'utilisation de **DMAPMe•HI** visait donc à favoriser la formation d'un intermédiaire anionique exploitable pour d'autres transformations. Cependant, ce pré-catalyseur n'a pas permis d'obtenir le produit de réduction **168k**, ce qui est également le cas du benzimidazolium **BzIMe•HI**.

Les sels d'imidazolium, étant les plus réactifs pour cette réaction de réduction, ils ont également été testés à 60 °C afin d'évaluer si une augmentation de la température favoriserait leur activation et la réaction. Pour **IMe•HI**, bien que le taux de conversion ait légèrement augmenté à 60 °C (59%), la différence reste négligeable. Les imidazoliums **^{Me}IMe•HI**, **^{Me2}IMe•HI** et **IEt•HBr** qui n'avaient pas permis la réduction de l'iodophénanthrène **151k** à température ambiante, ont montré des conversions allant de 21% à 33% à 60 °C. En revanche, pour **BzIMe•HI** et **DMAPMe•HI**, les conversions restent similaires, avec peu ou pas de réduction. **IMe•HI** ayant donné les meilleurs résultats, a été choisi pour l'optimisation des autres paramètres réactionnels. Afin d'améliorer la réduction de l'iodophénanthrène **151k**, nous avons par la suite évaluer différents temps et température de réaction.

3.2. Optimisation du temps et de la température de réaction

Le chauffage à 60 °C a permis l'activation de certains imidazolylidènes (**^{Me}IMe**, **^{Me2}IMe** et **IEt**) qui n'avaient pas été efficaces à température ambiante pour la réduction de l'iodophénanthrène **151k**. Nous avons donc ensuite examiné différentes températures pour évaluer leur impact sur le rendement de la réaction (Tableau 11). Ces paramètres ont été évalués dans le MTBE avec le catalyseur imidazolylidène **IMe**.

Tableau 11. Evaluation du temps et de la température de réaction.



Entrée	Température (°C)	Temps de réaction (h)	Conversion RMN ^{1}H **168k** (%)
1	25	24	53
2		48	47
3		72	44
4	60	24	59
5		48	26
6	80	24	37

La réaction de réduction de l'iodophénanthrène **151k** a été réalisée à différentes températures (température ambiante, à 60 °C et à 80 °C), et sur différentes durées. À température ambiante, le taux de conversion en phénanthrène **168k** reste relativement constant au fil du temps, passant de 53% en 24 heures à 47% en 48 heures, puis à 44% en 72 heures (Tableau 11, entrées 1, 2, 3). Ces variations restent néanmoins modestes et peu significatives.

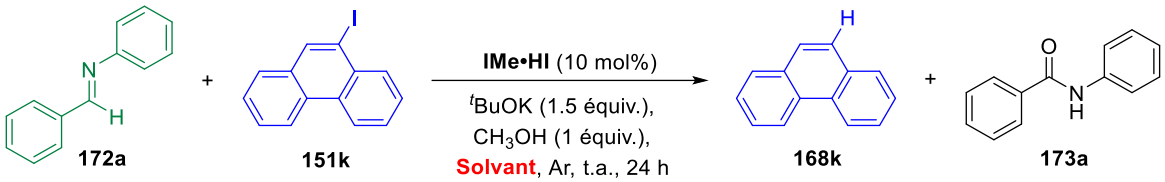
À 60 °C, la conversion atteint 59% après 24 heures, mais chute à 26% après 48 heures (Tableau 11, entrées 4, 5). À 80 °C, la réaction a été réalisée uniquement pendant 24 heures, et le taux de conversion n'atteint que 37% (Tableau 11, entrée 6). Ces résultats suggèrent que l'augmentation de la température pourrait entraîner une dégradation de l'imine **172a**, dont la température de fusion est de 54 °C.

Au vu de ces résultats, nous avons décidé de maintenir la température ambiante et de choisir un temps de réaction de 24 heures pour les optimisations suivantes.

3.3. Optimisation du solvant

Lors de cette étape d'optimisation, plusieurs solvants organiques ont été comparés (Tableau 12). L'analyse a montré que le diméthylformamide (DMF) était le solvant le plus efficace, permettant d'atteindre un taux de conversion de 89% en phénanthrène **168k** (Tableau 12, entrée 7).

Tableau 12. Evaluation de différents solvants de réaction.



Entrée	Solvant	BDE_{C-H} (kcal/mol)	Conversion RMN ^{1}H **168k**(%)
1	MTBE	93.9	53
2	Pentane	100.2	<1
3	Diéthyl éther	93.0	15
4	1,4-dioxane	96.6	10
5	THF	92.1	38
6	Acétonitrile	96.0	8
7	DMF	85-93	89

Les solvants non polaires se sont révélés beaucoup moins efficaces que les solvants polaires, qui facilitent les transferts d'électrons. Par exemple, le pentane n'a donné aucune réduction (Tableau 12, entrée 2), tandis que l'éther diéthylique a présenté un faible taux de conversion de 15% (Tableau 12, entrée 3).

En revanche, bien que l'acétonitrile soit polaire, il n'a affiché qu'une conversion de 8% (Tableau 12, entrée 6). Le THF, considéré comme un solvant modérément polaire, a, quant à lui, donné de meilleurs résultats avec un taux de réduction de 38% (Tableau 12, entrée 5).

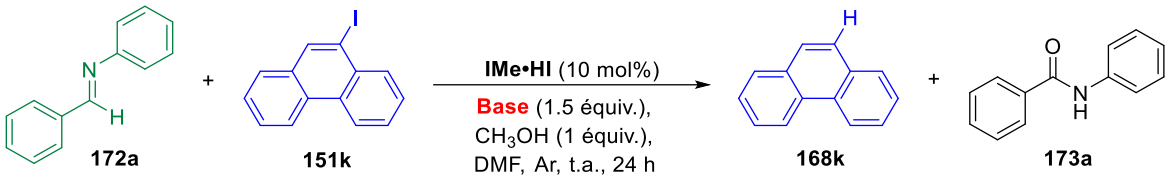
Il est important de noter que le taux de conversion est influencé par l'énergie de dissociation de la liaison C–H (BDE_{C-H}, *Bond Dissociation Energy*). En effet, des solvants présentant une BDE_{C-H} élevée, comme le pentane (100 kcal/mol), le dioxane (96,6 kcal/mol) ou l'acétonitrile (96 kcal/mol), ont montré soit des taux de conversion faibles, soit aucune réaction. À l'inverse, les solvants ayant une BDE_{C-H} inférieure à 94 kcal/mol, tels que le MTBE, le THF et le DMF, ont démontré une efficacité bien plus élevée. Ces résultats suggèrent que l'hydrogène impliqué à la fin de la réaction pourrait très probablement provenir du solvant.

L'étape suivante pour améliorer notre méthodologie a consisté à optimiser la nature de la base utilisée dans la réaction.

3.4. Optimisation de la base

Dans le projet d'organocatalyse avec les aldéhydes, nous avons vu que la nature de la base avait une influence sur la réaction de réduction et que le ^{t}BuOK pouvait jouer un rôle non trivial. Afin de vérifier l'impact de la nature de la base, plusieurs bases ont donc été testées (Tableau 13).

Tableau 13. Evaluation de différentes bases dans le DMF.



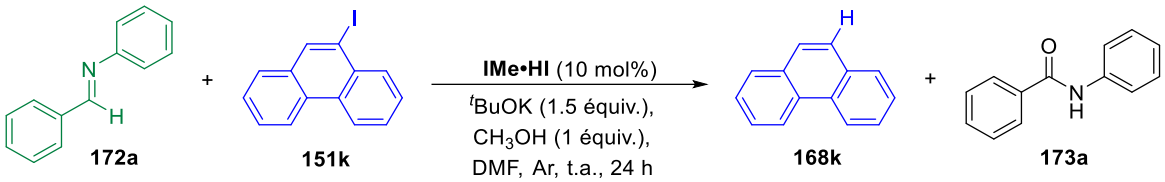
Entrée	Base	pK_A	Conversion RMN ^{1}H **168k** (%)
1	^{t}BuOK	17	89
2	Cs_2CO_3	10.3	6
3	KOH	14	34
4	^{t}BuONa	16	51
5	KHMDS	26	77
6	$NaNH_2$	38	11

Plusieurs bases nucléophiles, telles que ^{t}BuONa, KOH, $NaNH_2$ et le potassium bis(trimethylsilyl)amide (KHMDS), ont été comparées à ^{t}BuOK dans le DMF, et toutes se sont révélées moins efficaces (Tableau 13, entrées 4, 5, 6 et 7). Cependant, KHMDS avec un taux de réduction de 77% a donné un excellent résultat. Le faible taux de conversion observé avec $NaNH_2$ est surprenant, mais il pourrait s'expliquer par la forte basicité de cette base, qui favorise des réactions secondaires. La différence de réactivité entre ^{t}BuOK et ^{t}BuONa pourrait être attribuée à une hypothèse proposée par Patil[173], selon laquelle les cations potassium des bases jouent un rôle particulier en facilitant l'activation des iodures d'aryle, ce qui rend ^{t}BuOK généralement plus efficace que ^{t}BuONa dans ces processus réducteurs. De plus, comme mentionné dans le chapitre précédent (Chapitre 2 – Conversion catalytique des aldéhydes en super donneurs d'électrons stœchiométriques à l'aide d'un imidazolylidène), concernant les énolates de Breslow, plus le cation est dur (comme le sodium), plus son interaction avec l'oxygène de l'énolate est forte, ce qui conduirait à une stabilisation accrue de la charge négative et à un potentiel redox du Breslow moins négatif. Ce phénomène pourrait également s'observer ici avec la charge négative de l'azote dans la forme déprotonée de l'Aza-Breslow.

Le Cs_2CO_3, quant à lui, n'a fourni qu'une réduction de 6%, ce qui n'est pas étonnant et peut être attribué à son faible pK_A, insuffisant pour déprotoner l'imidazolium **IMe•HI** (Tableau 13, entrée 2). Afin de confirmer que l'intermédiaire Aza-Breslow est bien responsable de la réduction du iodophénanthrène **151k**, des réactions de contrôle en l'absence du pré-catalyseur **IMe•HI** ont été effectuées dans le DMF.

[173] M. Patil, *J. Org. Chem.*, **2016**, *81*, 632-639.

Tableau 14. Réactions de contrôle dans le DMF.



Entrée	**IMe•HI**	**172a**	Conversion RMN ^{1}H **168k** (%)
1	+	+	89
2	-	+	85
3	+	-	>99

La réaction réalisée en l'absence du pré-catalyseur **IMe•HI**, a permis d'obtenir un taux de conversion similaire à celui obtenu en présence de **IMe•HI**. Ces résultats suggèrent que, dans ces conditions, la formation de l'Aza-Breslow n'est pas nécessaire pour la réduction de l'iodophénanthrène **151k** et qu'un autre mécanisme est probablement en jeu. J. Murphy a proposé que des réactions de transfert d'électrons se produisent lorsque ^{t}BuOK réagit avec divers types de substrats dans le DMF.[174] En effet, ^{t}BuOK peut déprotoner le DMF à des températures élevées (90-110 °C), formant ainsi un anion capable de s'additionner sur une seconde molécule de DMF (Schéma 101). Un dérivé dimérique formamide, analogue à un SDE généré après une seconde déprotonation. Ce formamide peut alors transférer ses électrons au substrat, induisant ainsi la réduction. Bien que ce mécanisme ait été décrit uniquement à haute température, on peut envisager qu'un mécanisme similaire se produise dans notre cas.

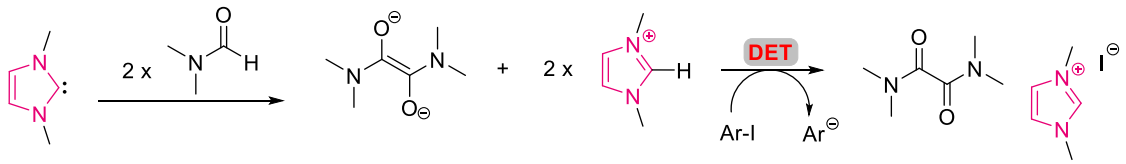
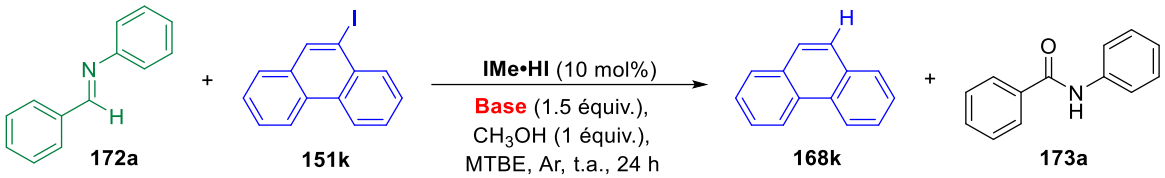


Schéma 101. Formation d'un donneur d'électrons à partir du DMF.

En dehors du DMF, le solvant ayant donné la meilleure conversion avec ^{t}BuOK comme base est le MTBE, atteignant une conversion de 53% (Tableau 15, entrée 1). Une réaction contrôle a donc été réalisée sans **IMe•HI** dans ce solvant. Cette réaction n'a pas donné de réduction, indiquant que la déprotonation du carbène et la génération de l'Aza-Breslow sont indispensables à la réduction de l'iodophénanthrène **151k** dans ce cas. Par conséquent, l'évaluation des bases a été poursuivie dans ce solvant.

[174] J. P. Barham, G. Coulthard, K. J. Emery, E. Doni, F. Cumine, G. Nocera, M. P. John, L. E. A. Berlouis, T. McGuire, T. Tuttle, J. A. Murphy, *J. Am. Chem. Soc.*, **2016**, *138*, 23, 7402-7410.

Tableau 15. Evaluation de différentes bases dans le MTBE.

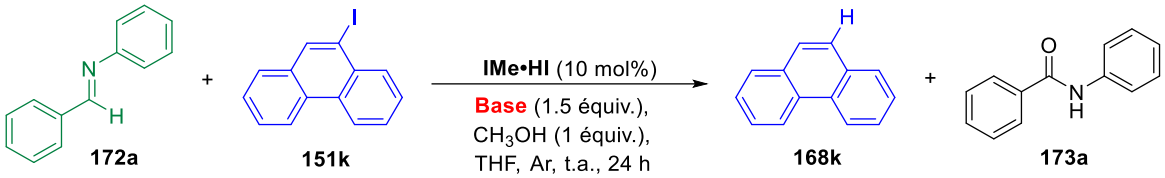


172a + **151k** → **168k** + **173a**

Entrée	Base	pK_A	Conversion RMN ^1H **168k**(%)
1	-	-	<1
2	^{t}BuOK	17	53
3	Cs_2CO_3	10.3	<1
4	KOH	14	2
5	^{t}BuONa	16	<1
6	KHMDS	26	2
7	$NaNH_2$	38	1

Les tests réalisés avec les mêmes bases nucléophiles (KOH, ^{t}BuONa, KHMDS, $NaNH_2$) dans le MTBE ont montré peu ou pas de conversion en phénanthrène **168k**, probablement en raison de leur faible solubilité dans ce solvant (Tableau 15 , entrées 4 à 7).
Comme évoqué précédemment, la différence de réactivité entre le ^{t}BuOK et ^{t}BuONa est due à la différence de dureté entre le sodium et le potassium. Comme attendu, l'utilisation de carbonate de césium n'a pas non plus conduit à une réduction dans le MTBE (entrée 3).
Etant donné la faible solubilité des bases testées dans le MTBE, des essais ont été menés dans le THF, où une réduction de 38 % avait été observée avec ^{t}BuOK (Tableau 12, entrée 5).

Tableau 16. Evaluation de différentes bases dans le THF.



172a + **151k** → **168k** + **173a**

Entrée	Base	pK_A	Conversion RMN ^1H **168k** (%)
1	^{t}BuOK	17	38
2	Cs_2CO_3	10.3	<1
3	KOH	14	4
4	NaOMe	15	<1
5	KHMDS	26	25
6	$NaNH_2$	38	<1

Après 24 heures à température ambiante, seules les bases contenant un cation potassium ont permis la réduction du iodophénanthrène **151k**. En effet, une réduction de 25% a été observée avec KHMDS (entrée 5), tandis que seulement 4% de réduction ont été obtenus avec KOH (entrée 4). La différence de réactivité entre ces bases pourrait s'expliquer par leur différence de basicité, KOH est une base plus faible que ^{t}BuOK et KHMDS, ce qui limite les étapes de déprotonation menant à la formation du carbène et de l'intermédiaire Aza-Breslow. La différence de réactivité entre KHMDS et ^{t}BuOK est néanmoins surprenante, KHMDS étant une base très forte. Ce résultat suggère que l'encombrement stérique des groupements silylés de KHMDS gêne légèrement la déprotonation nécessaire à la formation de l'intermédiaire Aza-Breslow.

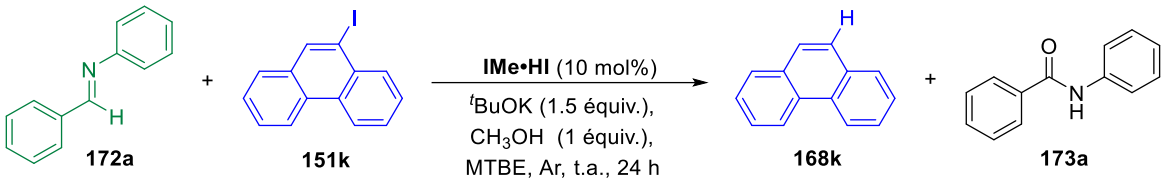
Toutefois, la conversion obtenue avec KHMDS reste proche de celle obtenue avec ^{t}BuOK signifiant que le THF n'est pas le solvant optimal pour cette réaction de réduction. Les autres bases testées telles que le Cs_2CO_3, NaOMe et $NaNH_2$ n'ont pas permis la réduction du iodophénanthrène **151k** (Tableau 16, entrées 2, 3, 6). L'absence de réactivité avec le carbonate de césium, en raison de sa faible basicité, n'est pas surprenante, d'autant plus qu'il s'était déjà montré inefficace dans le MTBE et le DMF. En ce qui concerne le $NaNH_2$, son absence de réactivité, malgré sa forte basicité, soutient l'hypothèse selon laquelle le cation potassium est essentiel et favorise une meilleure stabilité de l'intermédiaire de Breslow par rapport au cation sodium.

Tous ces différents essais ont ainsi mis en lumière le rôle crucial du cation potassium dans cette réaction. Il en ressort que ^{t}BuOK est la base la plus adaptée à la réduction de l'iodophénanthrène **151k** et que le MTBE semble être le solvant le plus approprié. L'utilisation de ^{t}BuOK ou KHMDS dans le DMF favorise la formation de donneurs d'électrons secondaires plutôt que celle de l'Aza-Breslow. Ces espèces réductrices jouent un rôle clé en transférant un électron pour réduire l'iodophénanthrène **151k**.

3.5. Défis dans la reproductibilité

Pour illustrer cette réaction et évaluer le rendement en amide **173a**, l'expérience a été répétée dans les conditions optimales identifiées. Cependant, nous avons rencontré des problèmes de reproductibilité, n'obtenant qu'un taux de réduction de 5 à 17% en phénanthrène **168k**, contre 53% lors de notre premier test (Tableau 17, entrées 2 *vs* 1).

Tableau 17. Problèmes de reproductibilité pour la réduction du iodophénanthrène.



Entrée	Conversion RMN ^{1}H **168k** (%)	Commentaires
1	53	
2	5-17	Plusieurs essais réalisés
3	6	Séchage imine avec Na_2SO_4
4*	7	Tamis moléculaire
5*	4	En présence de Na_2SO_4
6*	47	Imine synthétisée

*avec ^{t}BuOK sublimé

Nous avons constaté que ces problèmes de reproductibilité étaient apparus depuis l'utilisation d'un nouveau lot d'imine **172a**, fourni par un autre fournisseur. Nous avons donc émis l'hypothèse que le manque de réaction avec ce nouveau lot pouvait être dû à une hydratation de l'imine. Afin d'y remédier, nous avons tenté dans un premier temps de sécher l'imine par solubilisation dans de l'éther diéthylique, puis séchage avec du sulfate de sodium. L'imine filtrée et séchée sous pression réduite était ensuite stockée en boîte à gants et le solvant évaporé. Malgré ce séchage rapide, la conversion en phénanthrène **168k** n'a pas été améliorée (Tableau 17, entrée 3).

Pour assurer l'absence d'eau dans le milieu réactionnel, nous avons également effectué la réaction en présence d'un tamis moléculaire (entrée 4), et une autre en présence de sulfate de sodium dans le milieu (Tableau 17, entrée 5). Mais ces deux essais n'ont pas permis d'obtenir un taux de conversion satisfaisant en produit réduit **168k**. Par ailleurs, nous avons souligné précédemment l'importance du ^{t}BuOK dans ce système. Ainsi, par crainte qu'il soit hydraté, nous avons sublimé le ^{t}BuOK au Kugelrohr, mais cela n'a pas eu l'impact attendu (entrées 4-5). Finalement, après avoir synthétisé une nouvelle imine **172a**, nous avons obtenu un taux de conversion en produit réduit **168k** similaire à celui observé antérieurement (47%, entrée 6).

Le problème venant donc bien du nouveau lot d'imine. Celui-ci pourrait contenir un taux d'eau non négligeable ou peut-être un stabilisant qui perturbe notre système catalytique.

En conclusion de cette phase d'optimisation, nous avons mis au point un nouveau système catalytique permettant la réduction du 9-iodophénanthrène **151k** *via* l'intermédiaire Aza-Breslow généré à partir de l'imidazolylidène **IMe**. La réaction se déroule dans des conditions douces, à température ambiante, avec ^{t}BuOK comme base dans le MTBE. Il est toutefois crucial de souligner que ce système est particulièrement sensible aux variations des conditions expérimentales et à la source des réactifs.

4. Etude de la réactivité du système catalytique

4.1. Synthèse des imines

Notre système catalytique permet simultanément un processus réducteur (la réduction de l'iodophénanthrène **151k**) et un processus oxydatif de l'imine **172a** en *N*-phénylbenzamide **173a**. Pour étendre cette approche à la formation de différents amides **173** et évaluer l'influences des imines sur le potentiel d'oxydation de l'énaminate de Breslow **IMe-aB**$^-$, nous souhaitions tester diverses imines en présence de l'iodophénanthrène **151k** et du catalyseur **IMe** dans les conditions préalablement optimisées. Dans ce but, plusieurs imines ont été synthétisées, en variant soit le *N*-substituant, soit l'aromatique en position α de l'imine (Schéma 102).

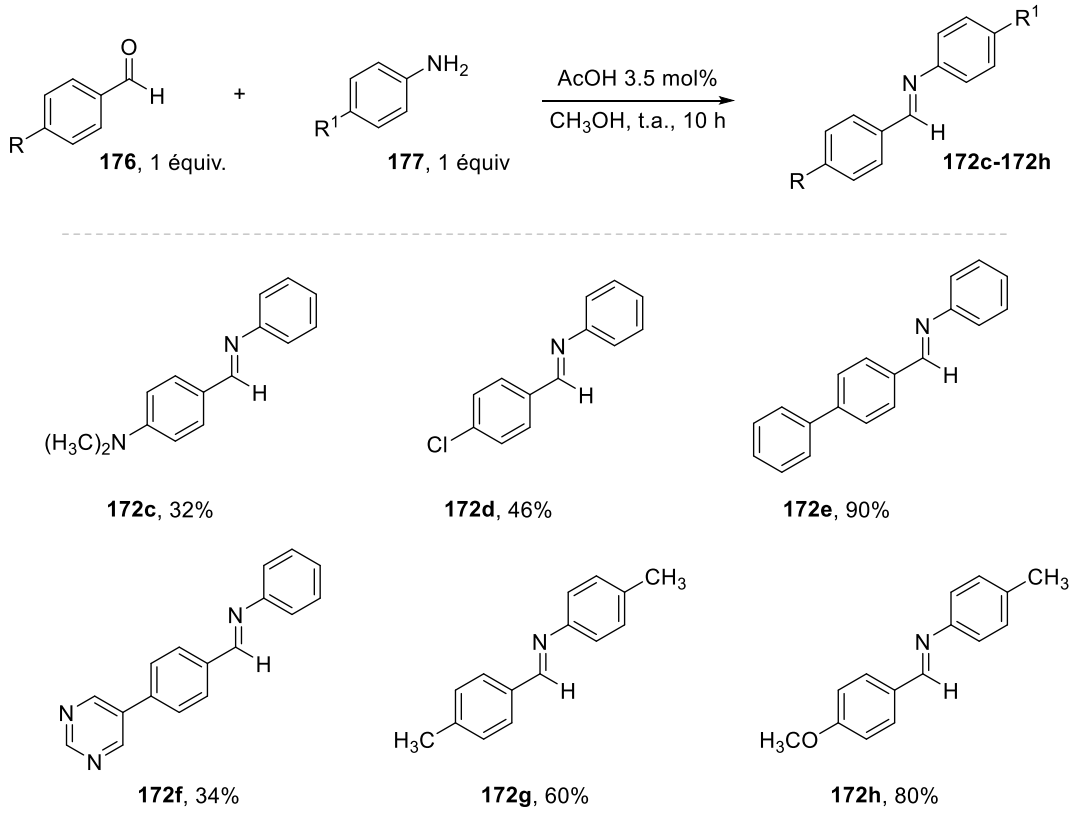


Schéma 102. Synthèse des différentes imines.

Les imines **172c-172h** ont été synthétisées par Lia Pérez Rostgaard au cours de son stage de Master 1 au laboratoire, en suivant une procédure reportée dans la littérature.[175] Cette méthode repose sur la condensation de l'amine correspondante avec un aldéhyde en milieu acide, dans du méthanol. Les imines obtenues ont été isolées sous forme solide par filtration et lavage au méthanol, avec des rendements variant de 32 à 90%. Ces rendements sont directement influencés par la solubilité de chaque imine dans le méthanol. En complément, les imines commerciales illustrées dans la Figure 17 ont également été testées pour la réduction du iodophénanthrène **151k** et la formation d'amide **173**.

[175] E. Zhang, H. Tian, S. Xu, X. Yu, Q. Xu, *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 2704.

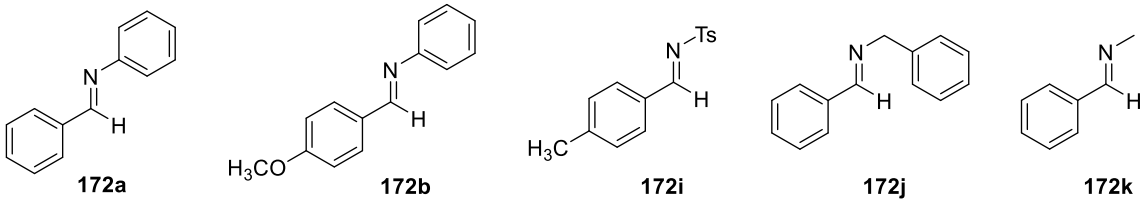


Figure 17. Imines commerciales testées.

4.2. Evaluation de différentes imines

La réactivité des différentes imines synthétisées a été testée avec le catalyseur **IMe** dans les conditions préalablement optimisées (Schéma 103). Les imines riches en électrons, telles que **172b**, **172c**, **172e**, **172g** et **172h**, ont permis une réduction efficace de l'iodophénanthrène **151k**, avec des conversions variant de 47 à 72%. La présence de substituants électro-donneurs, que ce soit en para du phényle en position α de l'imine ou sur le *N*-aryle, enrichit l'intermédiaire Aza-Breslow **IMe-aB**$^{-}$, favorisant ainsi le transfert d'électrons. En revanche, les *N*-groupements électro-attracteurs comme le tosylate (Ts, **172i**) n'ont pas favorisé la réaction, aucune réduction n'ayant été observée. La présence d'un *N*-substituant électro-attracteur réduit la densité électronique sur l'azote, diminuant les propriétés donneuses d'électrons de l'énaminate Breslow et défavorisant le transfert d'électrons.

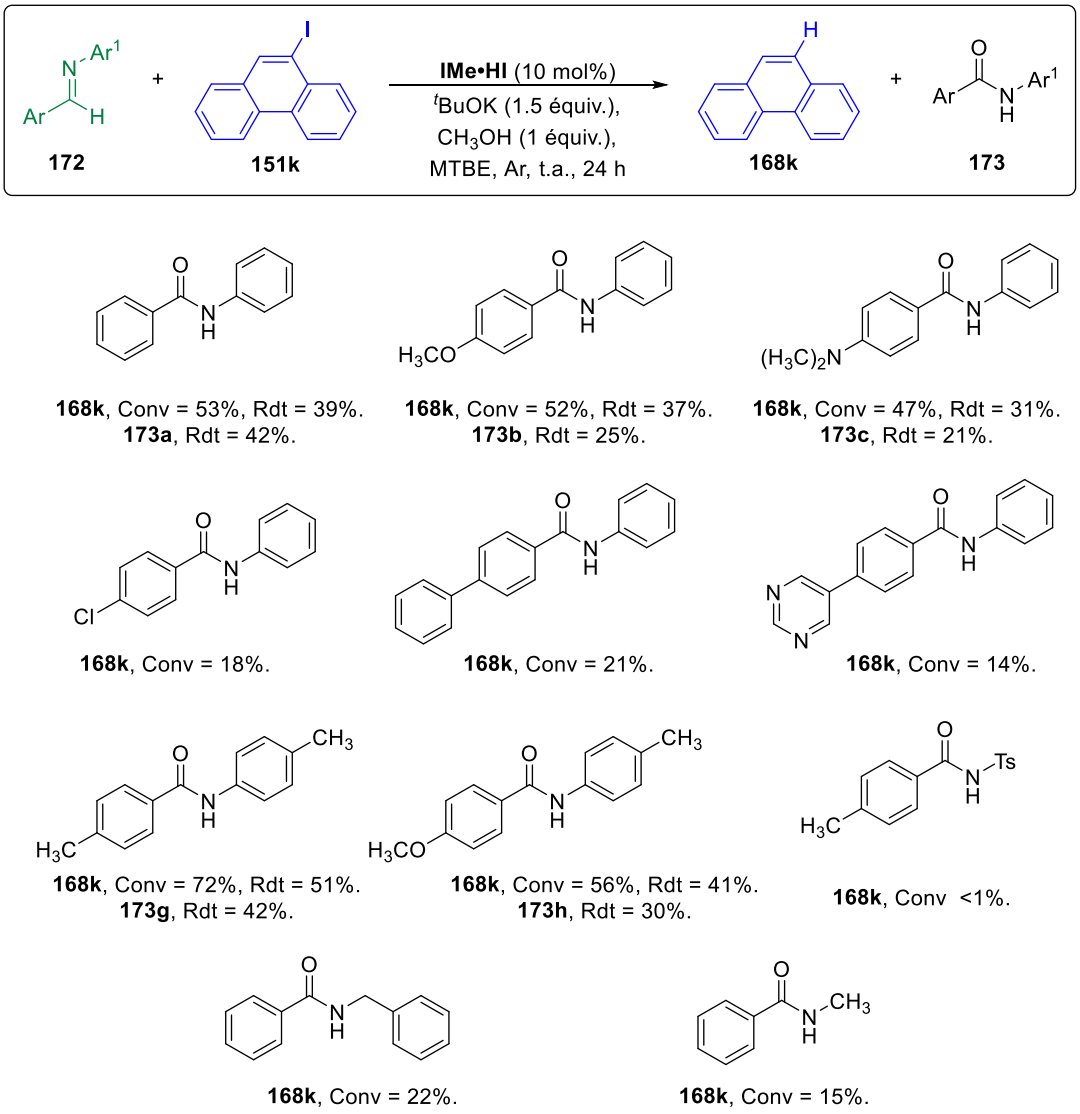


Schéma 103. Evaluation de différentes imines pour la réduction de l'iodophénanthrène et la formation d'amides catalysées par **IMe•HI**.

Les imines **172d**, **172e** et **172f** ont donné des taux de conversion modestes en phénanthrène **168k**, avec des valeurs respectives de 18, 21 et 14%. Ces résultats semblent liés à des effets électroniques. En effet, les groupements phényle, pyrimidine et chloro en para de l'imine réduisent la densité électronique du noyau benzénique, activant ainsi l'imine. L'augmentation de l'électrophilie de l'imine facilite la formation de l'Aza-Breslow mais diminue le pouvoir réducteur de ce dernier, ce qui expliquerait les faibles taux de conversion obtenus.

Comparé à la *N*-benzylidèneaniline, la *N*-benzylidènebenzylamine **172j**, a montré une réactivité bien réduite, n'aboutissant qu'à 22% de réduction. Cette faible efficacité pourrait être due à la libre rotation du substituant benzyle, créant un encombrement stérique important. L'absence de stabilisation de l'amidure de **IMe-aB**$^-$ par délocalisation électronique pourrait également expliquer cette diminution de la réactivité réductrice. En effet, le groupement méthylène (CH_2) lié directement à l'azote ne permet pas une telle délocalisation. L'absence de délocalisation augmente théoriquement la densité électronique au niveau de l'alcène de **IMe-aB**$^-$ et donc son

pouvoir réducteur. Cependant, le radical **IMe-^{Bz}aB•** formé après le premier transfert d'électron (SET) sera moins stabilisé, rendant sa formation moins favorable. À l'inverse, les imines avec un *N*-substituant aromatique stabilisent ce radical par délocalisation électronique *via* plusieurs formes de résonance (Schéma 104).

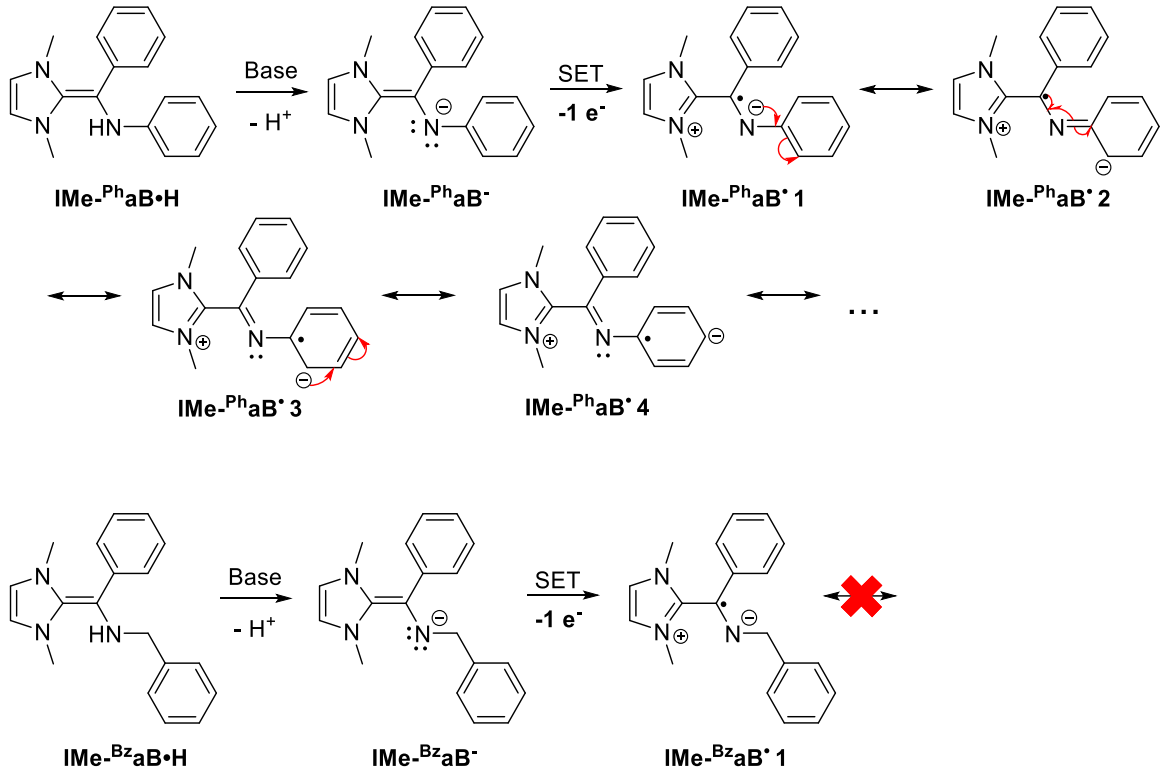


Schéma 104. Stabilisation électronique de l'intermédiaire radicalaire Aza-Breslow **IMe-aB•**.

De même, l'imine **172k**, portant un groupement méthyle *N*-CH_3 donne une conversion plus faible en produit **168k** (15%), malgré l'effet inductif électro-donneur (+I) de ce substituant. Bien que ce groupement augmente la densité électronique sur l'azote, il ne stabilise pas suffisamment le radical issu de l'oxydation du Breslow. Cela qui expliquerait la faible conversion, similaire à celle obtenue avec le groupement *N*-benzyle.

En conclusion, pour faciliter le transfert d'électrons, l'atome d'azote doit être substitué par un groupement aromatique afin de stabiliser le radical **IMe-aB•** formé après oxydation de l'Aza-Breslow. De plus, les *p*-substituants électro-donneurs contribuent également à favoriser ce transfert.

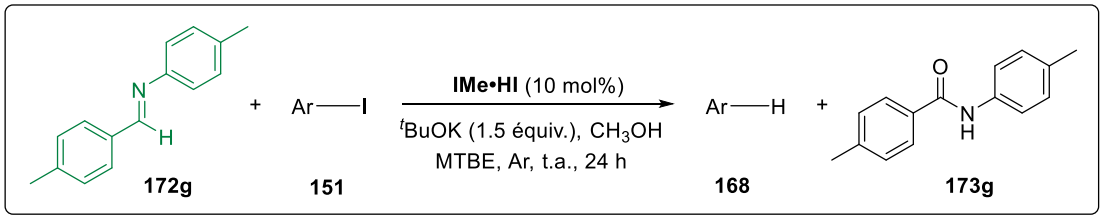
Seules les réactions ayant abouti à une conversion en réduction supérieure à 30% ont été purifiées, et les différents amides correspondants ont été obtenus avec des rendements similaires à ceux des produits de réduction **168k**. Cela suggère que la formation des amides **173** et celle du phénanthrène **168k** sont liées, indiquant que les processus réducteur et oxydatif se produisent simultanément.

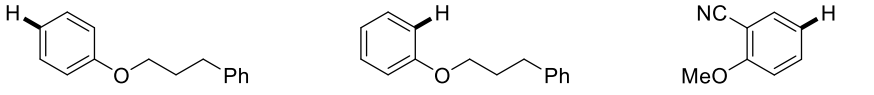
Les conditions catalytiques optimisées ont ensuite été appliquées à la réduction de différents iodures d'aryle.

4.3. Evaluation de différents iodures d'aryle

Dans cette partie, nous avons exploré la réduction de différents iodures d'aryle *via* l'énaminate Aza-Breslow **IMe-aB⁻**, tout en observant la formation concomitante de 4-methyl-*N*-(tolyl)benzamide **173g** (Schéma 105). Ces réactions ont été réalisées en présence de la *N*-ditolylmethanimine **172g**, ayant conduit à la meilleure conversion en produit de réduction **168k** (72%, Schéma 103), dans les conditions réactionnelles optimisées. L'énaminate **IMe-aB⁻** a permis la réduction par SET de quelques iodures d'aryle **151g-151l**, bien que les taux de conversion soient modestes. Les iodures d'aryle stériquement encombrés (**151j**-**151l**) ainsi que ceux contenant des groupements électro-attracteurs (**151g**-**151h**) ont pu être réduits. Les composés réduits (**168g**-**168k**) ont été obtenus avec des taux de conversion allant de 39 à 53%. En revanche, seulement 5% de phénylcarbazole **168l** ont été obtenus.

La réduction du 5-iodo-2-methoxybenzonitrile **151i** a donné lieu à une faible conversion (13 %) en produit réduit **168i**.

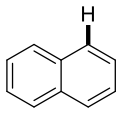




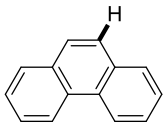
168g, Conv = 31%.

168h, Conv = 40%, Rdt = 36%.
173g, Rdt = 27%.

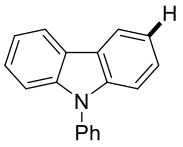
168i, Conv = 13%.



168j, Conv = 39%, volatile.
173g, Rdt = 10%.



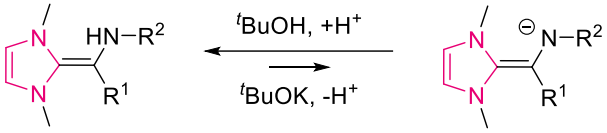
168k, Conv = 72%, Rdt = 51%.
173g, Rdt = 42%.



168l, Conv = 5%.

Schéma 105. Exemplification de la réduction de divers iodoaryles.

De manière générale, les réductions catalysées par l'éminate Aza-Breslow **IMe-aB⁻** semblent être moins efficaces que celles réalisées avec l'énolate de Breslow **IMe-B⁻**. Malgré l'insertion d'un troisième atome d'azote pour augmenter la densité électronique de l'alcène, l'Aza-Breslow **IMe-aB⁻** semble donc moins réducteur que la forme énolate **IMe-B⁻.**
Il se peut que l'énaminate **IMe-aB⁻** se fasse facilement protoner par l'acide conjuguée ^{t}BuOH pour former l'Aza-Breslow formé après addition du NHC **IMe-aB•H**, qui est probablement un moins bon donneur d'électrons (Schéma 106).



Aza-Breslow
IMe-aB•H

Aza-Breslow
IMe-aB⁻

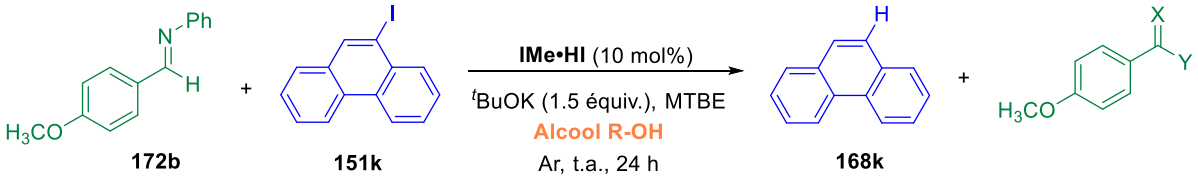
Schéma 106. Equilibre déplacé vers énamine **IMe-aB•H.**

Comme pour l'énolate de Breslow **IMe-B⁻**, la forme déprotonée est la plus réductrice et responsable du transfert d'électrons. Par analogie, on peut supposer que cela est également le cas pour l'Aza-Breslow. Malheureusement, malgré son potentiel initial prometteur, ce système n'est pas suffisamment réducteur pour réduire une grande variété d'iodures d'aryle.

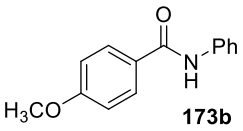
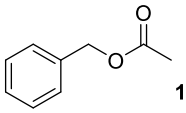
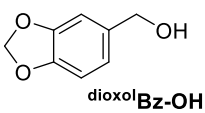
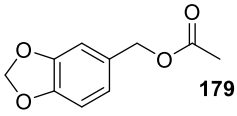
4.4. Evaluation de différents alcools

Afin d'explorer la voie oxydative de ce système catalytique et d'approfondir la valorisation de l'imine **172**, nous avons testé l'ajout de divers alcools dans le but d'obtenir des produits d'oxydation différents des amides **173** (Tableau 18). Les essais ont été menés avec l'imine **172b**, portant un groupement *p*-méthoxy, afin d'éviter d'éventuels problèmes de superposition de pics sur les spectres RMN, et suivre plus facilement le déplacement du groupement méthoxy.

Tableau 18. Evaluation de différents alcools.



172b **151k** **168k**

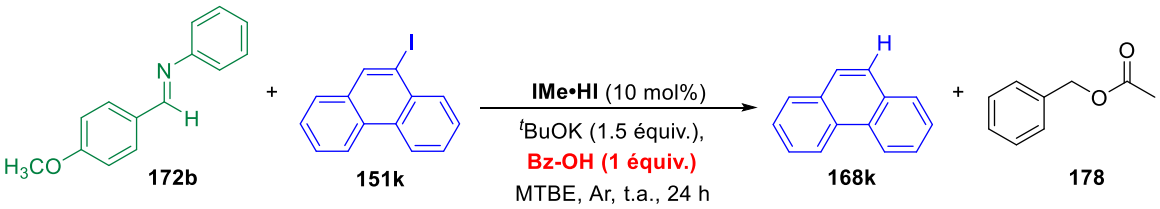
Entrée	Alcool R-OH	Conversion RMN ^{1}H RMN 168k (%)	Produit d'oxydation
1	H_3C—OH	52	 **173b**
2	 **Ph-OH**	27	n.o
3	 **Bz-OH**	74	 **178**
4	 **dioxolBz-OH**	40	 **179**

L'imine **172b** avait fourni un taux de conversion de 52% en phénanthrène **168k**, tandis que 25% d'amide **173b** avaient pu être isolés en présence de méthanol (Tableau 18, entrée 1). Lorsque le méthanol a été remplacé par le phénol **Ph-OH**, la réduction de **151k** diminue à 27% (entrée 2). Aucun produit d'oxydation n'a pu être observé dans ce cas, et le phénol n'a pas été retrouvé dans le mélange réactionnel (après évaporation). En plus du produit **168k**, il restait de l'imine **172b** et l'iodure de départ **151k** dans le mélange réactionnel. Le phénol ne semble donc pas être un bon nucléophile pour la régénération du catalyseur **IMe**.

De manière inattendue, l'ajout d'un équivalent d'alcool benzylique **Bz-OH** a permis d'obtenir une très bonne conversion de 74% en **168k**, accompagnée de la formation d'acétate de benzyle **178**, avec une consommation totale de **Bz-OH** (entrée 3). L'utilisation du benzo[d][1,3]dioxol-5-ylmethanol ^{dioxol}**Bz-OH** a quant à lui conduit à une réduction de 40% de l'iodure **151k** et son oxydation génère le dérivé d'acétate de benzyle correspondant **179** (entrée 4). Cette estérification des alcools benzyliques **Bz-OH** et ^{dioxol}**Bz-OH** est surprenante, mais ne semble pas affecter négativement la réduction de l'iodure **151k**. Il convient de souligner que la présence du groupement méthylène sur l'alcool benzylique semble être essentielle à la réactivité, comme en témoigne la différence de réduction observée lors de l'utilisation du phénol (entrées 2 *vs* 3-4).

L'utilisation de l'alcool benzylique a significativement amélioré le taux de réduction du iodophénanthrène **151k**, sans toutefois générer le produit d'oxydation issu de l'imine. Ceci suggérerait que le mécanisme de réduction pourrait être différent de celui initialement envisagé dans ce cas. Pour clarifier ce mécanisme ainsi que le processus conduisant à la formation de l'acétate de benzyle et vérifier l'implication potentielle de l'Aza-Breslow, plusieurs réactions de contrôle ont été effectuées (Tableau 19).

Tableau 19. Réactions de contrôle de la réactivité de l'alcool benzylique.



Entrée	**IMe•HI**	Imine **172b**	Conversion RMN ^{1}H **168k** (%)
1	+	+	74
2	-	+	3
3	+	-	>99
4	-	-	6

En l'absence d'**IMe•HI**, la réduction du iodophénanthrène **151k** était quasiment inexistante (3%), tandis qu'en présence du catalyseur nous avions bien une conversion de 74% (Tableau 19, entrées 2 *vs* 1). Le catalyseur est donc bien indispensable à la réactivité réductive. Par contre, en l'absence de l'imine **172b**, le substrat **151k** est totalement réduit (entrée 3).
Ce résultat inattendu est propre à l'alcool benzylique. Dans le cas du méthanol, des réactions de contrôle ont confirmé la nécessité de l'imine pour promouvoir la réaction de réduction. Lorsque

l'alcool benzylique est employé uniquement, il semblerait donc que la voie réductive passe par un autre mécanisme très efficace (99% de réduction), impliquant une autre forme réductrice. La formation compétitive de l'intermédiaire aza-Breslow lorsque l'imine et l'alcool benzylique sont en mélange, semble même gêner la réduction qui diminue à 74%. En revanche, le besoin du catalyseur **IMe** est à nouveau confirmé pour cette nouvelle réactivité (entrées 4 *vs* 3).

Il est également important de noter que l'acétate de benzyle est à chaque fois retrouvé dans le brut réactionnel des tests ayant fourni le produit de réduction **168k** (entrées 1 et 3). Cet ester **178** serait donc formé concomitamment à la réduction de **151k**. Ces résultats indiquent que le système catalytique implique à la fois l'alcool benzylique et **IMe•HI**. Les forts taux de réduction observés dans ces conditions suggèrent également que l'espèce réductrice générée est plus puissante que l'Aza-Breslow. Des études supplémentaires étaient nécessaires pour clarifier le mécanisme de réduction et la formation de l'acétate de benzyle **178**. Les résultats de cette nouvelle étude sont présentés dans la partie « Chapitre III. Section II. Etudes préliminaires sur le développement d'un système catalytique par activation d'alcool avec les NHC ».

4.5. Etudes mécanistiques

Afin de comprendre le mécanisme de la réduction du iodophénanthrène **151k** par l'Aza-Breslow, des additions intra- et intermoléculaires ont été étudiées.

4.5.1. Evaluation d'additions intra- et intermoléculaires

Il a été démontré que les énolates de Breslow **B**$^-$ pouvaient s'oxyder par transfert spontané d'un puis deux électrons à des substrats organiques. Par analogie, il est supposé que les énaminates de Breslow **aB**$^-$ présentent des capacités similaires. Ce transfert d'électrons conduirait à la formation d'intermédiaires radicalaires **R**$^•$ (réduction par SET) ou anioniques **R**$^-$ (réduction par DET), qui peuvent ensuite réagir de manière intra- ou intermoléculaire (Schéma 107).

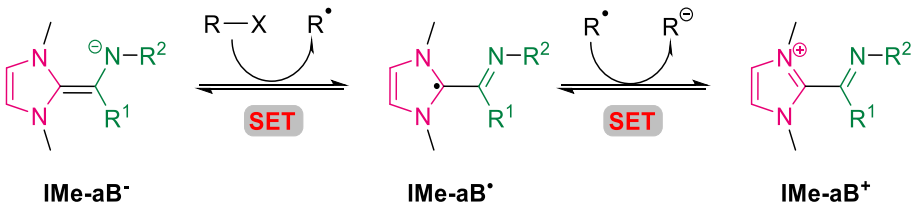


Schéma 107. Transferts d'électrons entre **IMe-aB**$^-$ et un substrat R-X.

Pour élucider le mécanisme de réduction *via* l'intermédiaire **IMe-aB**$^-$, nous avons exploité les intermédiaires formés dans des réactions intra- et intermoléculaires (Schéma 108). Dans le cas d'une réduction de iodoaryle par SET à partir de l'énaminate de Breslow **IMe-aB**$^-$, le radical aryle généré pourrait s'additionner sur un partenaire tel qu'un alcène. Dans le cas de l'iodure d'aryle substitué par un alcène **151m**, une cyclisation intramoléculaire 5-exo trig, formant le bicyle **168m**, serait obtenue si un intermédiaire radicalaire était impliqué. Cependant, ni la formation du produit cyclisé **168m** ni la réduction de l'iodoalcène **151m** en **180** n'ont été observées, suggérant que **IMe-aB**$^-$ n'est probablement pas assez réducteur pour réduire **151m**.

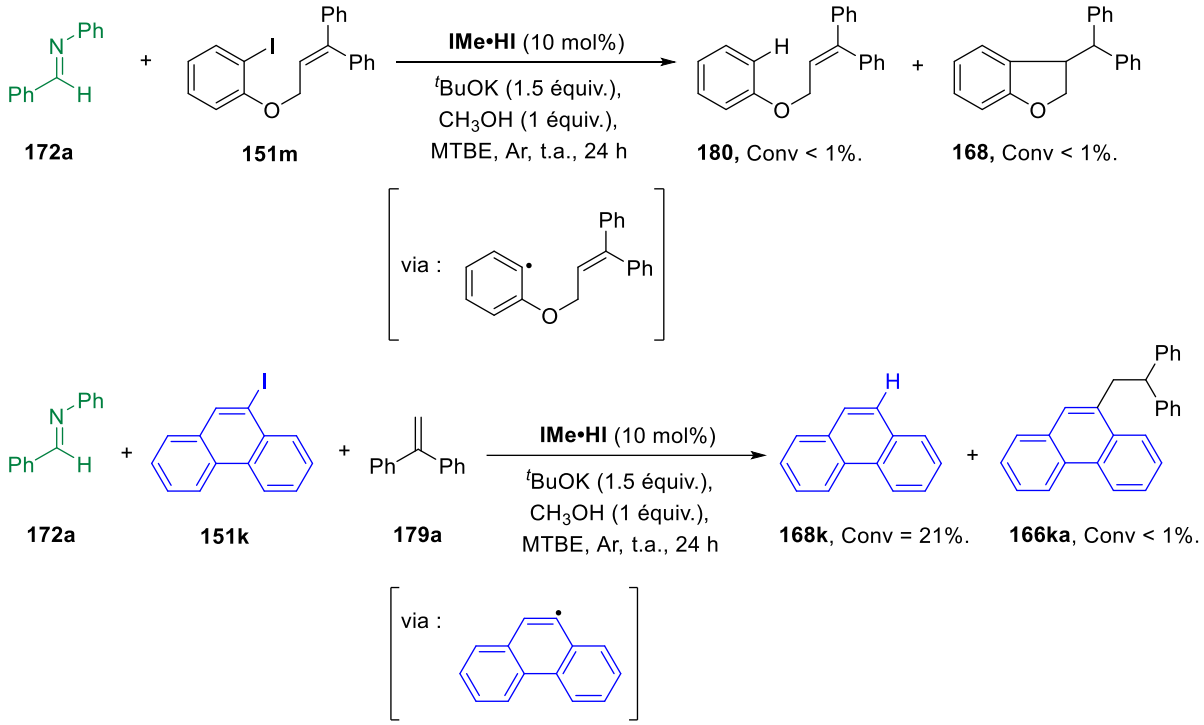


Schéma 108. Addition intra- et intermoléculaire radicalaire sur un alcène.

Une addition intermoléculaire a également été réalisée pour déterminer si un aryle radical était impliqué dans le mécanisme. A cet effet, la réduction de l'iodophénanthrène **151k** a été réalisée en présence d'un équivalent de 1,1-diphényléthylène **179a**. Si le mécanisme impliquait un seul SET, le radical aryle formé s'additionnerait sur l'alcène **165a**, conduisant au produit diphényl éthylphénanthrène **166ka**. Toutefois, seulement 21% du produit réduit **168k** a été obtenu, et aucun produit d'addition **166ka** n'a été détecté, suggérant que le mécanisme pourrait impliquer deux SET. À noter que cette addition intermoléculaire avait été possible avec l'énolate **IMe-B**$^-$ dans le Chapitre 2, indiquant que l'obstacle ici n'est probablement ni d'ordre stérique ni électronique.

L'absence d'addition intra- et intermoléculaire sur des alcènes semble indiquer un mécanisme à deux SET. Cependant, il reste possible qu'un intermédiaire radicalaire soit bien formé, mais qu'il subisse rapidement un transfert d'atome d'hydrogène (HAT), l'empêchant ainsi de s'additionner à l'alcène.

Pour déterminer si le mécanisme implique un intermédiaire anionique (obtenu par DET), la réduction de l'éthyl 2-(2-iodophénoxy)-2-méthylpropanoate **151p** a été réalisée en présence du catalyseur **IMe** et de *N*-benzylidèneaniline **172a** (Schéma 109). Si la réduction se fait par un processus de SET, le radical aryle **151p**$^\bullet$ est formé et peut alors extraire un atome d'hydrogène, pour conduire au produit réduit non cyclisé **168p**. En revanche, une réduction par DET générerait l'anion aryle **151p**$^-$ capable soit de se protoner pour former également le produit **168p**, soit de se cycliser rapidement *via* une addition intramoléculaire sur le groupement ester, produisant la diméthyl dihydrobenzofuranone **181**. Ainsi, l'observation du produit cyclisé **181** indiquerait la formation d'un anion par DET. Il est connu que la cyclisation est plus rapide que la protonation

en présence de l'anion. En effet, ce substrat modèle pour ce test est beaucoup utilisé avec DEO dimère.[147]

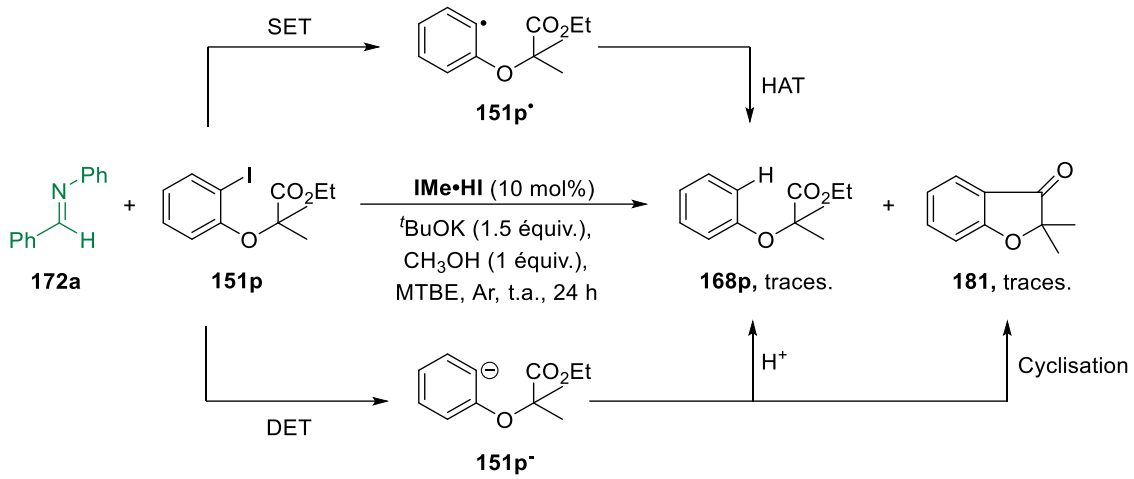


Schéma 109. Réduction de l'iodoester **151p** *via* l'Aza-Breslow.

Dans nos conditions, seulement des traces de produit réduit **168p**, et du bicycle **181** ont été obtenues. Cette faible réactivité pourrait s'expliquer par le potentiel de réduction plus négatif de **151p** ($E_{1/2}$ (DMF) = -2,46 V *vs* ECS) et l'encombrement stérique de son ester alkyle. En raison de la faible quantité de produits formés, il n'a pas été possible de quantifier précisément chacun d'eux, ce qui empêche de déterminer clairement quel intermédiaire est en jeu. Il est toutefois plausible que la réaction suive un mécanisme de transfert d'électrons par DET, puisque les deux produits, **168p** et **181**, sont susceptibles de provenir de l'anion aryle **151p**$^-$, ce qui est cohérent avec l'absence d'addition radicalaire observée sur les alcènes testés. Néanmoins, il convient également de prendre en compte que le produit **168p** pourrait être généré à partir du radical aryle **151p**$^\bullet$.

En conclusion, les tentatives d'addition visant à clarifier le mécanisme de réduction impliquant l'énaminate **IMe-aB**$^-$ n'ont pas été concluantes, en raison de l'incapacité de **IMe-aB**$^-$ à réduire efficacement les substrats étudiés. Par conséquent, il n'est pas possible à ce stade de proposer une hypothèse définitive quant au mécanisme impliqué.

4.5.2. Expériences de marquage isotopique

Le mécanisme initial proposé repose sur la réduction de l'iodure d'aryle **Ar-I** par transfert monoélectronique *via* l'énaminate de Breslow **IMe-aB**$^-$, conduisant à la formation d'un radical aryle **Ar**$^\bullet$ et de la forme oxydée **IMe-aB**$^\bullet$. Ce radical aryle peut ensuite subir un transfert d'atome d'hydrogène (HAT), produisant ainsi le composé réduit **Ar-H** (Schéma 110). Une autre hypothèse envisage que le radical aryle subit une seconde réduction par SET *via* **IMe-aB**$^\bullet$, formant un anion aryle **Ar**$^-$ qui se protone pour donner le produit réduit **Ar-H**, accompagné de la forme oxydée imidoyle **IMe-aB**$^+$.

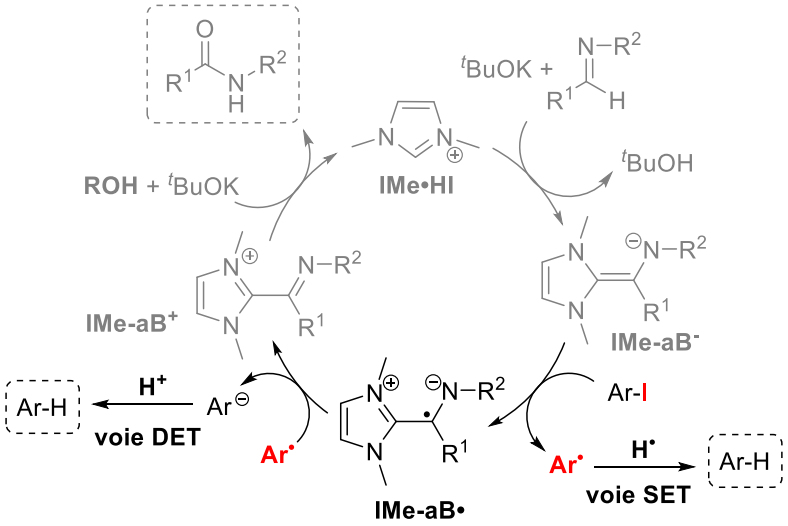


Schéma 110. Hypothèses de mécanisme pour la réduction par l'Aza-Breslow **IMe-aB**$^-$.

Pour mieux comprendre le mécanisme, des expériences de marquage isotopique ont été réalisées afin d'identifier l'origine de l'atome d'hydrogène terminal dans le produit final **168k**. Le 9-iodophénanthrène **151k** a donc été réduit dans les conditions standards en utilisant un équivalent de méthanol deutéré (CD_3OD) ou un équivalent d'eau deutérée (D_2O) (Schéma 111).

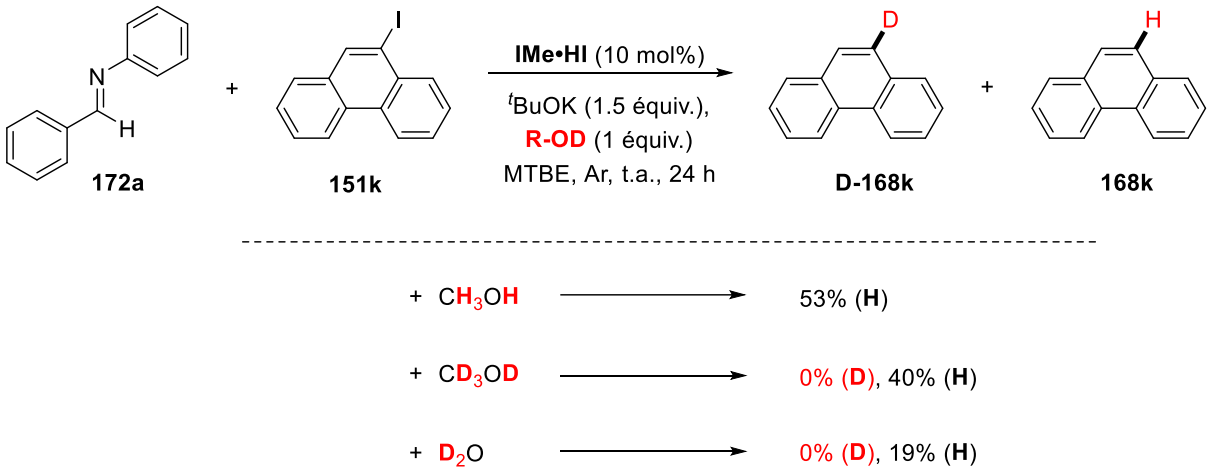


Schéma 111. Expériences de deutériation lors de la réduction du 9-iodophénanthrène.

En effet, l'eau (H_2O ou D_2O) et le méthanol sont de bons donneurs de protons H^+, mais pas de bons donneurs de $H^•$. Bien que ces conditions aient permis la réduction de **151k**, aucune incorporation de deutérium n'a été observée. Ce résultat suggère que l'intermédiaire phénanthrène radical **Phenan**$^•$ n'est pas réduit en anion **Phenan**$^-$, qui aurait autrement intercepté un proton acide. Au lieu de cela, l'intermédiaire phénanthrène aryle **Phenan**$^•$ semble aboutir au produit hydrogéné **168k** par abstraction d'atome d'hydrogène $H^•$ provenant du solvant ou d'autres molécules *via* un mécanisme de transfert d'hydrogène (HAT). Les taux de conversion observés pour la réduction dans ces conditions restent inférieurs par rapport à la réaction effectuée sans agent de deutériation. Ainsi, avec D_2O, la conversion chute à 19% contre 53% dans les conditions optimisées. En revanche, l'utilisation de méthanol deutéré entraîne une

conversion de 40%, restant dans des valeurs similaires, ce qui suggère que cette diminution n'est pas significative.

Ces observations appuient l'hypothèse d'un mécanisme impliquant un intermédiaire radicalaire. Cependant, les essais d'addition radicalaire sur les alcènes n'ont pas été concluants, ce qui laisse le mécanisme exact incertain. Il est probable que la réaction passe par un transfert électronique unique (SET) formant le radical **Phenan$^{\bullet}$**, mais l'addition semble être gênée, expliquant l'absence de produits d'addition intra- ou intermoléculaires observés.

C. Conclusion

Pour conclure ce chapitre, nous avons mis en évidence le potentiel réducteur des Aza-Breslow. Les travaux effectués ont permis de développer un nouveau système catalytique réducteur basé sur l'Aza-Breslow, alliant des propriétés à la fois réductrices et oxydatives. Ce système fonctionne dans des conditions douces, notamment à température ambiante et est capable de réduire des iodures d'aryle tout en oxydant une imine en amide. Cette réactivité met en lumière l'originalité d'exploiter les imines comme agents réducteurs, une approche absente dans la littérature. Cependant, malgré ses avantages, ce système présente des limitations notables.

Tout d'abord, la sensibilité aux conditions réactionnelles représente un défi pour la reproductibilité et la robustesse du processus. Ce problème rencontré est probablement lié à la présence de stabilisant dans les imines commerciales (selon les fournisseurs). Bien que la réduction ait été possible, la gamme de substrats demeure limitée, ce qui restreint les opportunités d'application tant au niveau industriel qu'académique. De plus, il semble que le pouvoir réducteur de l'Aza-Breslow imidazolylidène **IMe-aB^{-}** soit inférieur à celui de l'énolate **IMe-B^{-}**, réduisant le nombre de substrats pouvant être réduits. Cette réactivité plus faible, comparée à celle de l'énolate de Breslow **IMe-B^{-}**, pourrait s'expliquer par un potentiel d'oxydation moins négatif, malgré la présence de trois atomes d'azote.

De plus, l'énaminate étant plus basique que l'énolate, il y a un risque accru de protonation, ce qui diminue son pouvoir donneur, et pourrait expliquer la différence de réactivité observée. Par ailleurs, l'imine, étant un électrophile moins réactif que l'aldéhyde, rend l'addition du carbène moins favorable, particulièrement dans notre cas où des imines non activées ont été majoritairement utilisées. Une activation préalable de ces imines, par exemple *via* un acide de Lewis, ou en privilégiant le passage par un iminium plutôt qu'une imine, pourrait potentiellement surmonter ces limitations de réactivité.

En termes de perspectives, les résultats préliminaires obtenus avec l'alcool benzylique en présence de l'imidazolylidène **IMe** suggèrent qu'il serait pertinent de développer une stratégie de voie réductrice utilisant des alcools benzyliques comme sources d'électrons. Cela pourrait ouvrir de nouvelles voies pour l'organocatalyse réductive et élargir les domaines d'application potentiels.

II. Etudes préliminaires sur le développement d'un système catalytique par activation d'alcool avec les NHC

A. Optimisation de la réactivité réductrice

Nous avons observé que l'utilisation du catalyseur **IMe** en présence d'un équivalent d'alcool benzylique **Bz-OH** permet une réduction totale de l'iodophénanthrène **151k**, sans nécessiter de présence d'imine et donc sans formation de l'intermédiaire Aza-Breslow. Cette réduction s'accompagne de la formation concomitante d'acétate de benzyle **178**, que nous avons identifié dans le brut réactionnel comme étant le produit d'oxydation généré lors de la réaction de réduction. Pour confirmer cette identification, nous avons synthétisé l'acétate de benzyle par acétylation de l'alcool benzylique en présence d'anhydride acétique et de pyridine (Schéma 112).

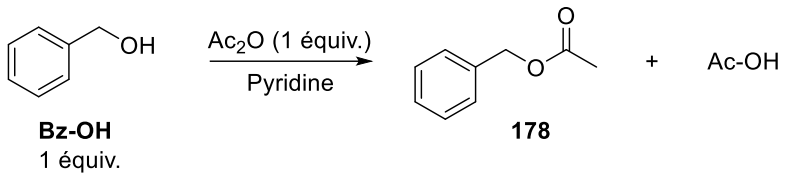


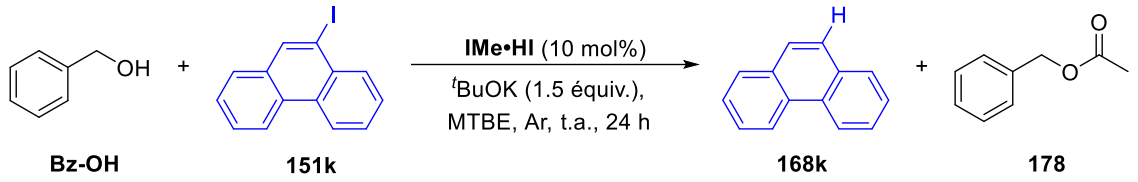
Schéma 112. Synthèse de l'acétate de benzyle **178**.

Les analyses RMN et LC-MS ont confirmé que l'acétate de benzyle synthétisé correspondait bien au produit formé dans la réaction de réduction de **151k**. Des études préliminaires ont par la suite été entreprises pour approfondir la compréhension du mécanisme sous-jacent. Cependant, cette réactivité ayant été découverte en fin de thèse, il n'a pas été possible d'obtenir les rendements pour ces essais.

1. Evaluation de la quantité d'alcool benzylique

L'objectif initial était d'évaluer le rôle de l'alcool benzylique dans ce processus réductif, en évaluant l'influence de sa quantité sur la réduction du iodophénanthrène **151k** en présence du pré-catalyseur **IMe•HI** (Tableau 20).

Tableau 20. Evaluation de la quantité d'alcool benzylique.



Bz-OH **151k** **168k** **178**

Entrée	Nb équiv. **Bz-OH**	Conversion RMN ^{1}H **168k** (%)
1	-	5
2	0.5	29
3	1	>99
4	1,5	83
5	2	81

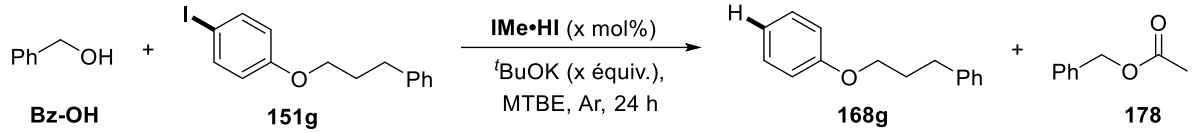
La diminution de la quantité d'alcool benzylique à 0.5 équivalent entraîne une baisse significative du taux de réduction (29%, Tableau 20, entrée 2), tandis qu'une augmentation à 1,5 ou 2 équivalents a également un effet moindre sur la réduction, qui chute respectivement à 83% et 81% (entrées 4 et 5). En revanche, une réduction complète est observée pour 1 équivalent d'alcool benzylique. La quantité optimale semble donc être d'un équivalent, où l'alcool benzylique est totalement consommé et n'est pas retrouvé dans le mélange réactionnel final.

Étant donné que le iodophénanthrène **151k** est totalement réduit dans ces conditions, l'optimisation des conditions réactionnelles a ensuite été effectuée en utilisant l'iodoéther **151g**, un substrat plus difficile à réduire, afin d'évaluer l'efficacité de la réduction.

2. Evaluation de la quantité de base et de pré-catalyseur

L'application des conditions ayant conduit à la réduction totale de l'iodure **151k**, soit 1 équivalent d'alcool benzylique, 10 mol% de **IMe•HI** et 1.5 équivalents de la base ^{t}BuOK, donne une réduction à hauteur de 50% dans le cas de l'iodoéther **151g** (Tableau 21, entrée 2). Une évaluation des quantités de base et de pré-catalyseur a donc été effectuée pour améliorer ce pourcentage de réduction.

Tableau 21. Evaluation de la quantité de la base et de pré-catalyseur.



Entrée	**IMe•HI** (mol%)	Base (équiv.)	Conversion RMN ^{1}H **168g** (%)
1	-	1.5	<1
2	10	1.5	50
3	15	1.5	62
4	20	1.5	71
5	20	2	88

La réaction contrôle réalisée sans pré-catalyseur **IMe•HI**, mais avec 1,5 équivalent de ^{t}BuOK, n'entraîne pas de réduction de l'iodoéther **151g** (Tableau 21, entrée 1). Cela indique que le pré-catalyseur est essentiel pour la réduction de ce substrat, ce qui est cohérent avec les résultats obtenus précédemment lors de la réduction du iodophénanthrène **151k** (Tableau 19, entrée 4). Une augmentation de la réduction du iodoéther **151g** est observée quand la quantité de pré-catalyseur augmente. En effet, en portant la concentration de **IMe•HI** à 15 ou 20 mol%, tout en maintenant la base à 1,5 équivalent, on observe des conversions respectives de 62% et 71% (Tableau 21, entrées 3 et 4). Ces résultats soulignent l'impact positif d'une concentration plus élevée de **IMe•HI** sur l'efficacité de la réduction.

Nous n'avons pas exploré de quantités de pré-catalyseur supérieures à 20 mol%, car une concentration excessive peut compliquer le contrôle des conditions réactionnelles, entraînant des variations dans la sélectivité et la spécificité du produit, ou provoquant un effet de saturation. En maintenant la quantité de **IMe•HI** à 20%, l'augmentation de la quantité de ^{t}BuOK à 2 équivalents a permis d'obtenir une réduction de 88% du iodoéther **151g** (Tableau 21, entrée 5). Ces conditions optimisées ont été retenues pour les étapes suivantes de l'optimisation.

3. Evaluation du catalyseur

Afin d'établir les conditions optimales de cette réactivité, nous avons examiné la réactivité de divers sels d'iminium pour cette réduction. La réaction a été menée à température ambiante pendant 24 heures, en utilisant 20 mol% des différents pré-catalyseurs, le tout en présence de ^{t}BuOK et d'alcool benzylique **Bz-OH** (Schéma 113).

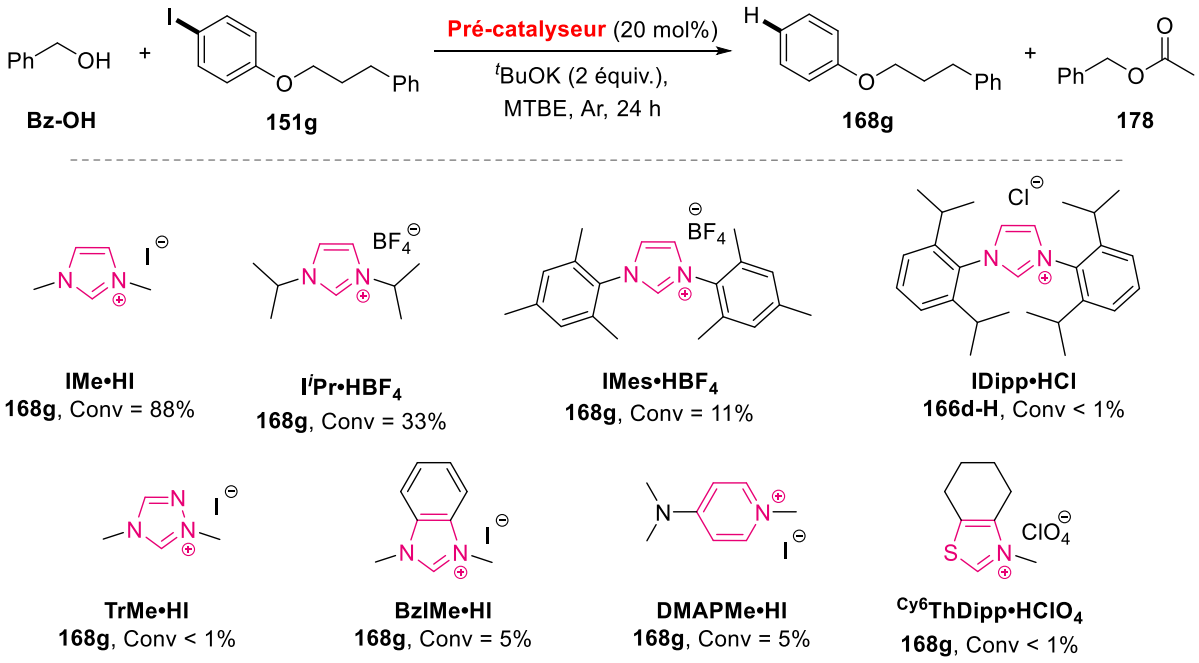


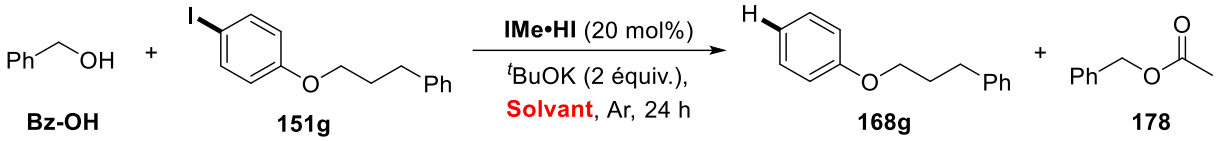
Schéma 113. Evaluation de différents sels d'iminium pour la réduction du iodoéther **151g**.

Parmi les sels d'imidazolium testés, seul **IDipp•HCl** n'a pas permis la réduction de l'iodoéther **151g**. L'encombrement stérique des substituants *N*-2,6-diisopropylphenyles semble influencer négativement la nucléophilie du NHC. En effet, une augmentation de l'encombrement stérique entraîne une diminution des taux de réduction, passant de 88% pour **IMe•HI** à seulement 33 et 11% pour **I^{i}Pr•HBF$_4$** et **IMes•HBF$_4$**, respectivement. D'autres sels d'azolium comme le triazolium **TrMe•HI** et le thiazolium **^{Cy6}ThDipp•HClO$_4$** n'ont pas permis la réduction. De plus, les sels **BzIMe•HI** et **DMAPMe•HI** n'ont conduit qu'à une réduction de 5%. Les sels d'imidazolium se révèlent être les plus réactifs pour cette réaction de réduction. Après avoir identifié **IMe•HI** comme le pré-catalyseur le plus performant pour la réduction de l'iodoéther **151g**, nous avons décidé d'examiner l'influence de différents solvants dans la réaction.

4. Optimisation du solvant de réaction

L'évaluation de divers solvants pour la réduction de l'iodoéther **151g** en présence d'alcool benzylique **Bz-OH** et du sel d'imidazolium **IMe•HI** a été réalisée (Tableau 22). Les résultats indiquent que les solvants apolaires, tels que le benzène et le pentane, favorisent la réduction du substrat, mais avec des taux de conversion inférieurs à ceux obtenus avec le MTBE, atteignant respectivement 57% et 64% (Tableau 22, entrées 1, 2 et 3).

Tableau 22. Evaluation de différents solvants de réaction



Entrée	Solvant	BDE_{C-H} (kcal/mol)	Conversion RMN ^{1}H **168g** (%)	Conversion RMN ^{1}H **178** (%)
1	MTBE	93.9	88	89
2	Benzène	113	57	84
3	Pentane	100.2	64	75
4	1,4-dioxane	96.6	16	45
5	Diéthyl éther	93.0	72	<1
6	THF	92.1	65	<1
7	DMF	85-93	>99	2

En ce qui concerne les solvants polaires, bien qu'ils soient généralement reconnus pour faciliter le transfert d'électrons, le dioxane a surpris en n'offrant qu'une réduction de seulement 16 % (Tableau 22, entrées 4). À l'inverse, des solvants moins polaires, tels que le diéthyl éther et le THF, ont donné de meilleures conversions, atteignant respectivement 72% et 65% (Tableau 22 entrées 5 et 6). Ces résultats suggèrent que la réactivité n'est pas uniquement influencée par la polarité du solvant, bien que le DMF, solvant très polaire capable de stabiliser les intermédiaires réactionnels et donc de faciliter la réduction, s'est révélé être le plus efficace, atteignant une conversion totale (Tableau 22, entrée 7).

Il semble également que la réactivité ne soit pas influencée par la BDE_{C-H} des solvants, car le benzène et le pentane, qui possèdent des BDE élevées et supérieures à celle du dioxane, ont fourni de meilleurs résultats. La conversion en acétate de benzyle semble, elle, être influencée par la polarité du solvant et n'a été observée que dans des solvants modérément polaires ou apolaires.

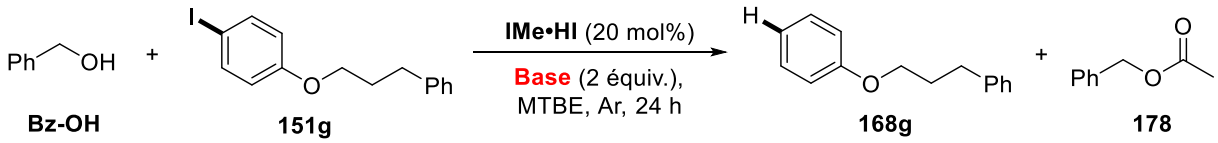
Bien que le DMF ait été identifié comme le solvant le plus efficace, nous avons choisi de conserver le MTBE, qui a affiché le meilleur taux de conversion après le DMF, comme solvant de réaction. Nous avions en effet observé auparavant que des réactions de réduction pouvant impliquer la formation d'espèces réductrices stœchiométrique pouvaient se produire dans le DMF.

Après avoir optimisé le choix du solvant, nous nous sommes concentrés sur l'évaluation d'un autre paramètre crucial pour la réaction : la base. L'influence de la nature et de la solubilité des bases dans le solvant MTBE a été étudiée, avec pour objectif d'identifier celle offrant la meilleure performance pour la réduction de l'iodoéther **151g**.

5. Optimisation de la base

Le dernier paramètre étudié a été la nature de la base, avec des essais réalisés dans le MTBE, un solvant dans lequel la majorité des bases testées, à l'exception du ^{t}BuOK, présentaient une faible solubilité (Tableau 23).

Tableau 23. Evaluation de différentes bases pour la réaction de réduction.



Entrée	Base	pKa	Conversion RMN ^{1}H **168g** (%)	Conversion RMN ^{1}H **178** (%)
1	^{t}BuOK	17	88	89
2	^{t}BuONa	16	<1	n.o
3	KHMDS	26	9	n.o
4	$NaNH_2$	38	<1	n.o

À l'exception du ^{t}BuOK, les bases testées présentaient une faible solubilité dans ce solvant. Parmi celles-ci, seul le KHMDS a permis d'obtenir un minimum de réduction (9%, Tableau 23, entrée 3). En revanche, ni le ^{t}BuONa ni le $NaNH_2$ n'ont favorisé la réduction (Tableau 23, entrées 2 et 4). Dans les cas où la réduction de l'iodoéther **151g** n'a pas été observée, la formation de l'acétate de benzyle **178** n'a également pas eu lieu, confirmant que la réduction du substrat est simultanée à la formation de cet acétate.

Bien que les mécanismes exacts de la réduction des iodures d'aryle testés et de la formation de l'acétate de benzyle **178** restent à élucider, nous avons souhaité explorer le potentiel réducteur de ce nouveau système en l'appliquant à la réduction d'autres substrats et groupements fonctionnels.

B. Exemplification de la réactivité réductrice

Afin d'étendre la réactivité de ce nouveau système réducteur, divers halogénures d'aryle et des sulfones ont été mis en réaction avec le sel d'imidazolium **IMe•HI** en présence de l'alcool benzylique **Bz-OH** afin d'être réduit.

1. Réduction de différents iodures d'aryle

Dans les conditions de réaction optimales, la stratégie de réduction a été étendue à différents iodures d'aryles (Schéma 114). La réduction de divers iodures d'aryle **151g**-**151l** a pu être réalisée

avec d'excellents taux de conversion. Les iodures d'aryle stériquement encombrés et les substrats contenant des groupements électrodonneurs ou attracteurs ont été bien tolérés, aboutissant à la production des composés réduits (**168g**-**168l**) avec des taux de conversion variant de 83% à une conversion totale.

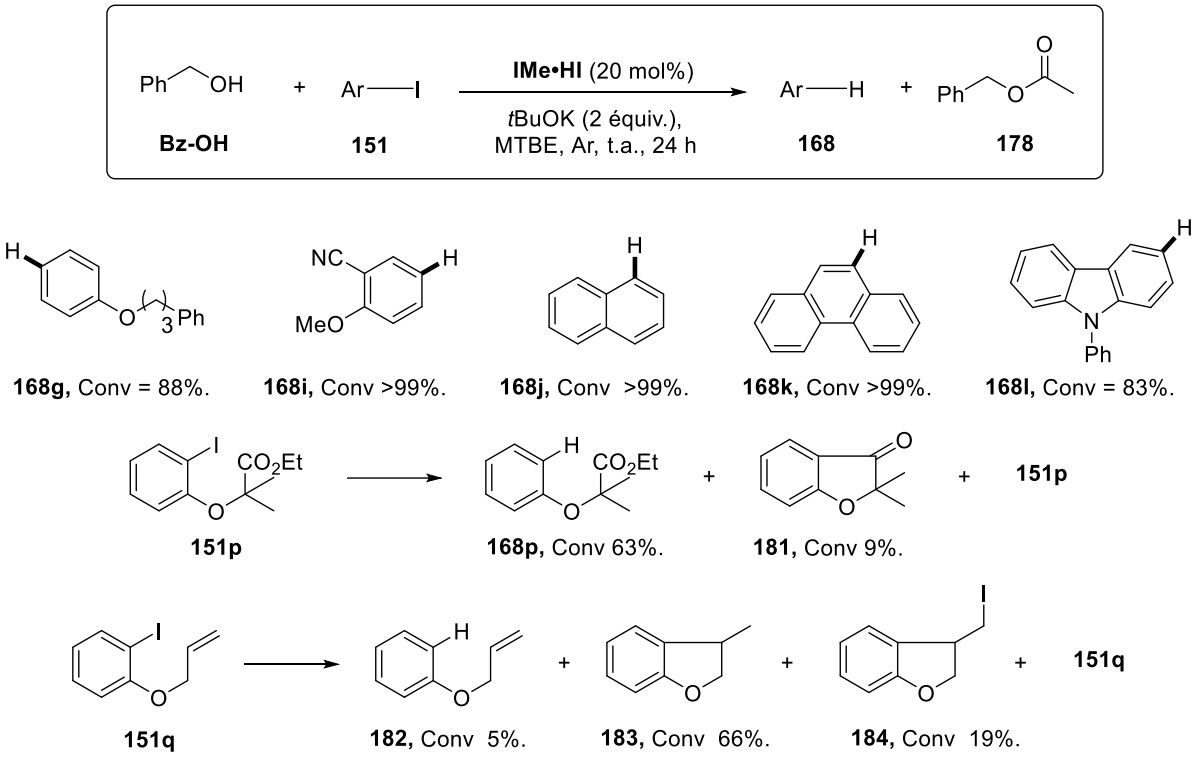


Schéma 114. Exemplification de la réduction de divers iodoaryles.

Afin identifier les mécanismes impliqués dans ces processus de réduction, nous avons réalisé la réduction des iodures d'aryle **151q** et **151p**. Les résultats obtenus semblent indiquer la formation d'un intermédiaire radicalaire, indiquant ainsi une réduction par transfert mono-électronique (SET).

En ce qui concerne la réduction de l'iodoester **151p**, nous avons constaté la formation majoritaire du produit réduit **168p** avec une conversion de 63% et seulement 9% de produit cyclisé **181**. La formation du produit réduit **168p** confirme un mécanisme de réduction par SET. En effet, le radical aryle formé après réduction de la liaison carbone-iode, ne peut qu'extraire un atome d'hydrogène, conduisant ainsi au produit réduit non cyclisé **168p.** La diméthyl dihydrobenzofuranone **181** est seulement obtenue dans le cas d'une réduction par DET. Ces résultats indiquent donc que la formation de l' intermédiaire anionique est possible mais minime (à hauteur de 9%).

En ce qui concerne l'iodure **151q**, la réduction a principalement abouti à la formation du méthyl dihydrobenzofurane **183** avec une conversion de 66%. La réduction de la liaison carbone-iode génère un radical aryle qui cyclise *via* une addition 5-*exo*-*trig,* conduisant ainsi à la formation de **183**. Nous avons également observé la formation de 19% d'iodométhyl dihydrobenzofurane **184**, résultant d'un couplage radicalaire entre le radical alkyle cyclisé et le diiode, ainsi qu'une faible quantité du produit réduit **182**, à hauteur de 5%.

Afin d'identifier les limites de ce système, nous avons exploré la réduction de substrats plus difficiles que les iodures, tels que les bromures et sulfones.

2. Réduction de bromures d'aryle et sulfones sous photo-activation

Nous avons été satisfaits de constater que ce protocole pouvait également s'appliquer à des substrats difficiles à réduire, tels que les bromures et les sulfones, grâce à l'activation photochimique par lumière bleue (λ = 440 nm, distance = 0 cm) (Schéma 115). En effet, nous avons observé la réduction totale du bromure d'aryle **185a** tandis que **185b** a atteint une conversion de 52%. De plus, la réduction de dérivés sulfones a également été possible avec la réduction totale de **185c**.

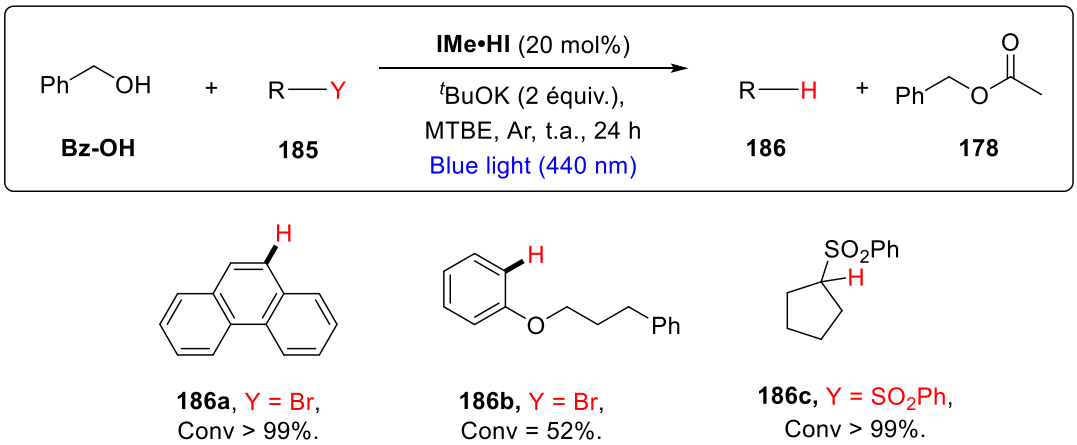


Schéma 115. Réduction de bromures d'aryle et sulfones sous photo-activation.

La réduction de bromures d'aryle et de sulfones étant beaucoup plus difficile que celles des iodures, ceci suggère que sous activation photochimique, le système en jeu doit être capable d'atteindre des potentiels très bas.

C. Mécanisme proposé

Les résultats obtenus nous ont conduit à proposer un mécanisme pour expliquer à la fois la formation de l'acétate de benzyle et la réduction des différents substrats testés (tels que les iodures d'aryle, les bromures d'aryle et les sulfones).

Nous supposons que le mécanisme pourrait reposer sur l'activation de l'alcool benzylique **Bz-OH** par l'imidazolylidène **IMe** pour former l'adduit **I**. Cet adduit résulterait d'une addition nucléophile de l'alcoolate **Bz-O**$^-$ sur le groupement iminium de **IMe•HI**. Il convient de noter que la réaction d'insertion d'imidazolylidènes dans des liaisons X-H activées (X = O, N) a déjà été documentée dans la littérature (Schéma 116).[176] Elle se fait par déprotonation de l'alcool ou de l'amine par l'imidazolylidène pour former l'imidazolinium sur lequel s'additionne l'alcoolate ou

[176] V. Nair, S. Bindu, V. Sreekumar, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004,** 43, 5130-5135.

l'amidure. Des adduits aminés similaires ont également été observés lors de l'addition de bases nucléophiles sur d'autres sels d'iminium, comme les isoquinoliniums.[177]

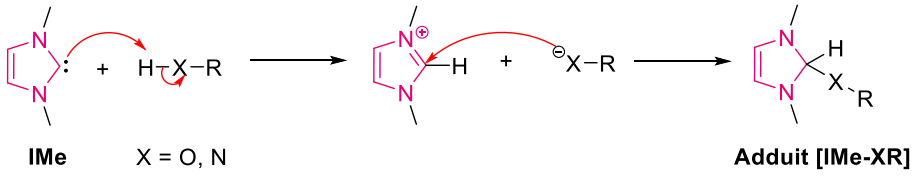


Schéma 116. Réaction d'insertion d'un imidazolylidène dans une liaison X-H.

L'adduit **I** ainsi formé présente une densité électronique élevée au niveau du carbone C2, en raison de sa liaison avec trois atomes porteurs de doublets non liants (Schéma 116). Cette configuration pourrait permettre à l'adduit **I** de réduire l'oxydant par transfert mono-électronique, formant ainsi le radical alkoxyle **Bz-O•** et régénérant le carbène **IMe**.[178]

En parallèle, on suppose que le *tert*-butylate **^{t}BuO$^-$** pourrait être oxydé pour former un radical *tert*-alkoxyle **^{t}BuO•**. Ce radical **^{t}BuO•** subirait ensuite une β-fragmentation, produisant de l'acétone **187** et un radical méthyle **•CH$_3$.**, un mécanisme documenté dans la littérature.[179]

Ensuite, le radical alkoxyle **Bz-O•** généré initialement pourrait s'additionner sur l'acétone **187** pour produire un nouvel intermédiaire radical **188**, lequel subirait à son tour une β-fragmentation générant finalement l'acétate de benzyle **178** et un radical méthyle **•CH$_3$**.

[177] a) X. Cattoen, D. Bourissou, G. Bertrand, *Tetrahedron Letters*, **2006**, *47*, 531-534; b) S. Gomez-Bujedo, M. Alcarazo, C. Pichon, E. Alvarez, R. Fernandez, J. M. Lassaletta, *Chem. Commun*, **2007**, 1180-1182; c) I. Y. Chernyshov, V. V. Levin, A. D. Dilman, P. A. Belyakov, M. I. Struchkova, V. A. Tartakovsky, *Russ. Chem. Bull. Int. Ed*, **2010**, *59*, 2102-2107.

[178] S. Rohrbach, R. S. Shah, T. Tuttle, J. A. Murphy, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2019**, *58*, 11454.

[179] a) A. L. Williams, E. A. Oberright, J. W. Brooks, *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, *78*, 1190-1193.; b) M.-A. Thelen, P. Felder, J. G. Frey, J. R. Huber, *J. Phys. Chem.*, **1993**, *97*, 6220-6225.

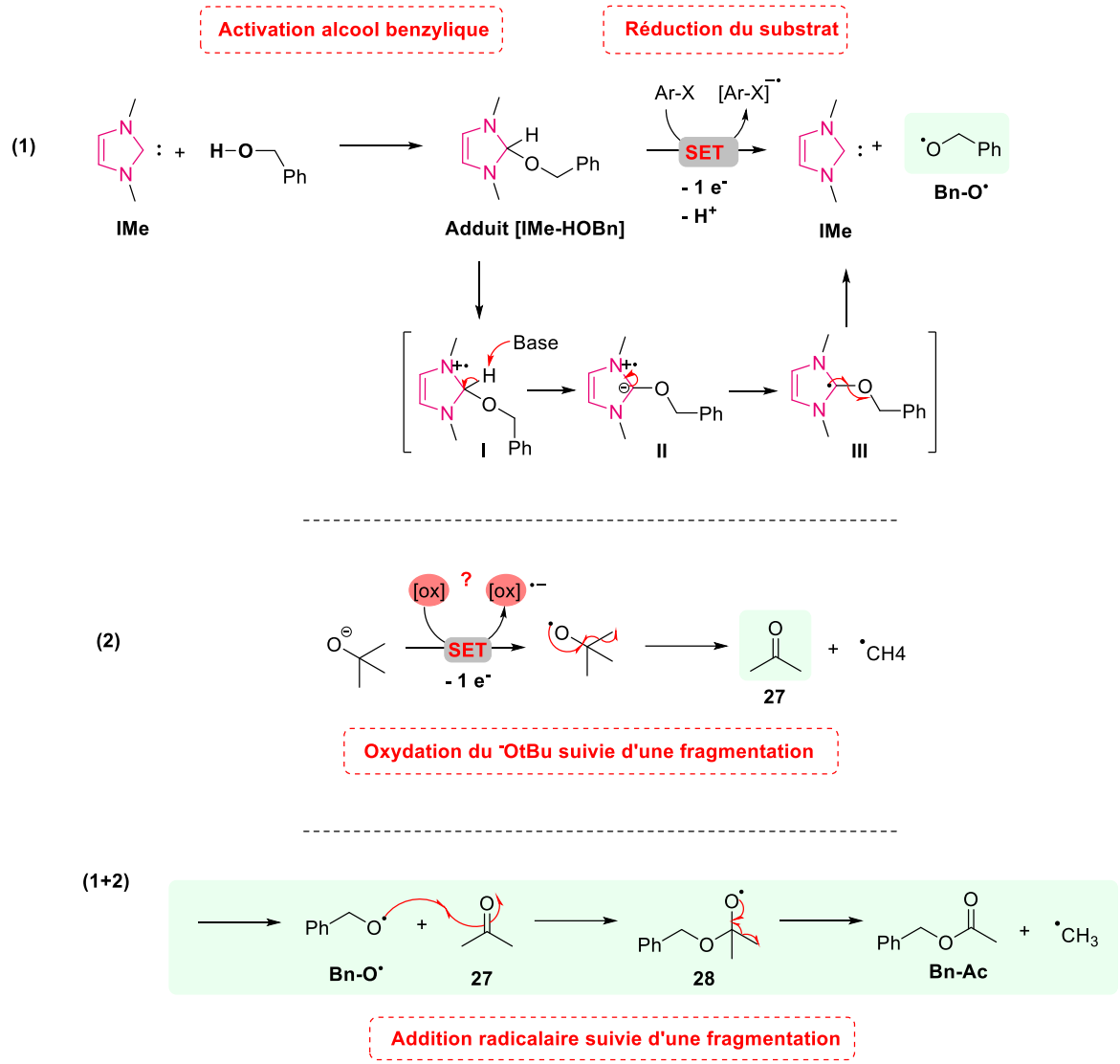


Schéma 117. Mécanisme proposé pour la réduction de l'iodophénanthrène *via* l'activation de **Bz-OH** par **IMe**.

Ces processus impliqueraient donc deux voies redox en parallèle : l'une assurant la réduction de l'oxydant, et l'autre, l'oxydation de l'alcool benzylique en acétate de benzyle. Cependant, le mécanisme exact d'oxydation du *tert*-butylate reste incertain, et des études complémentaires sont nécessaires pour confirmer cette hypothèse mécanistique. Nous savons néanmoins que le mécanisme de réduction des iodoaryles n'implique pas un double transfert d'électron, car les produits de réduction obtenus (**168p**, **183** et **184**) pour les iodoaryles **151p** et **151q** indiquent un passage par un transfert monoélectronique (SET) (Schéma 114).

D. Conclusion

En conclusion, nous avons élargi la réactivité des NHC en exploitant leur capacité à activer l'alcool benzylique pour réduire des oxydants à bas potentiels de réduction. Ces recherches ont mis en évidence des capacités réductrices prometteuses, bien que les mécanismes sous-

jacents restent à clarifier, marquant ainsi une avancée dans le développement d'un système catalytique redox basé sur l'activation des alcools par les NHC.

Les résultats préliminaires montrent l'efficacité du catalyseur **IMe•HI** pour réduire des substrats complexes tels que les iodures, bromures et sulfones. L'optimisation des conditions réactionnelles a permis d'identifier des paramètres clés, notamment la quantité d'alcool benzylique, la nature de la base et le choix du solvant, qui influencent fortement la réactivité et l'efficacité du processus. Ce dernier semble reposer d'une part, sur la formation d'intermédiaires radicaux *via* un mécanisme de réduction par transfert mono-électronique (SET), ouvrant des perspectives pour des applications dans des additions intra- et intermoléculaires plus complexes et d'autre part sur l'oxydation de l'alcool benzylique. Des études mécanistiques approfondies seront nécessaires pour élucider le rôle précis de cet alcool et affiner la compréhension globale du système catalytique. Nous pensons que le méthyl de l'acétate de benzyle pourrait provenir de l'oxydation de ^{t}BuOK en acétone et $CH_3^{\bullet}$.

Conclusion générale et perspectives

Conclusion générale

Cette thèse a exploré deux approches innovantes en organocatalyse radicalaire, axées sur l'activation de différents électrophiles par des carbènes *N*-hétérocycliques (NHC). Le premier projet abouti au développement de méthodologies inédites basées sur les intermédiaires de Breslow dérivés de l'imidazolylidène **IMe** et d'aldéhydes. Ces méthodes permettent la réduction de substrats complexes, comme les iodures d'aryle, sans nécessité de lumière et dans des conditions douces, tout en favorisant l'oxydation simultanée de l'aldéhyde. Le 1,3-di(méthyl)imidazol-2-ylidène **IMe** a démontré une capacité remarquable à transformer les aldéhydes en puissantes sources d'électrons stœchiométriques *via* la formation d'un énolate de Breslow **IMe-B**$^-$ avec un potentiel réducteur bas de -1.8 V. Cela a permis à la fois la réduction des iodures en arènes et l'hydroarylation des diaryléthylènes. Ces avancées démontrent le potentiel insoupçonné des imidazolylidènes, initialement considérés comme inefficaces en organocatalyse avec les NHC. Le processus repose sur la formation d'un intermédiaire radical persistant dérivé du Breslow très réducteur, ouvrant ainsi la voie à des applications plus complexes.

Toujours dans l'objectif d'activer les électrophiles en puissants donneurs d'électrons, le second projet s'est axé sur le développement d'un système catalytique reposant sur l'intermédiaire Aza-Breslow dérivé d'imines. Cet intermédiaire, également issu de l'imidazolylidène **IMe**, a la capacité, d'une part, de réduire les iodures d'aryle et, d'autre part, de permettre l'oxydation des imines en amides. Bien que ce système présente certaines limites, telles qu'une sensibilité aux conditions réactionnelles et un potentiel réducteur à priori inférieur à celui des énolates, il ouvre des perspectives prometteuses en valorisant les imines comme agents réducteurs.

Enfin, des études préliminaires ont montré que l'activation des alcools benzyliques par les NHC pourrait ouvrir de nouvelles perspectives en organocatalyse réductive. En effet, l'exploration des alcools benzyliques comme partenaires des imidazolylidènes s'est révélée efficace pour la réduction de substrats complexes, notamment les iodures et bromures d'aryle ainsi que les sulfones, tout en facilitant l'oxydation de l'alcool benzylique en acétate de benzyle. Les mécanismes exacts de ces processus demeurent encore à élucider, bien que la réduction semble impliquer la formation d'intermédiaires radicaux générés par une réduction par transfert mono-électronique. La génération de ces radicaux pourraient permettre d'élargir les applications vers des systèmes catalytiques plus robustes et diversifiés. Les résultats préliminaires concernant le potentiel réducteur de ce système sont encourageants, mais des études mécanistiques plus approfondies seront nécessaires pour clarifier les mécanismes impliqués, en particulier le rôle spécifique de l'alcool benzylique.

Perspectives

Compte tenu de la sensibilité de l'intermédiaire Aza-Breslow aux conditions réactionnelles et de sa réactivité inférieure à celle de l'énolate de Breslow, en raison d'une protonation rapide de la forme énaminate, qui forme une énamine moins réductrice que la forme anionique, nous suggérons qu'une stabilisation de la charge négative de l'énaminate pourrait prévenir cette protonation. Cette hypothèse a été renforcée par les bons résultats obtenus dans le projet sur les énolates, où l'utilisation de la quinoline-2-carbaldéhyde a permis d'atteindre un rendement de 91% en produit d'oxydation. Ainsi, l'emploi d'imines substituées par des hétéroaromatiques pourrait favoriser une chélation du cation potassium (provenant de ^{t}BuOK) par l'atome d'azote de l'énaminate et l'hétéroatome porté par le motif hétéroaromatique de l'aldéhyde (Schéma 118).

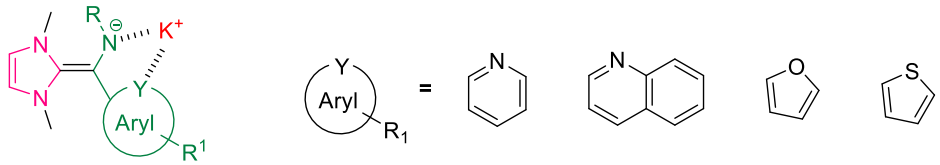


Schéma 118. Stabilisation de la charge négative par chélation.

Une fois le mécanisme d'activation des alcools benzyliques par les NHC impliqué dans la réduction des substrats élucidé, il sera possible de moduler le donneur d'électrons en ajustant les propriétés électroniques des substituants pour accroître son pouvoir réducteur. Ainsi, différents dérivés d'alcools benzyliques pourront être testés pour établir un catalogue des substituants en fonction de leurs effets sur la réduction. De plus, la structure aromatique de l'alcool pourra être modifiée, et nous pourrons étudier les capacités des alcools substitués par des hétéro-aromatiques.

Les énolates de Breslow se sont révélés particulièrement réducteurs, permettant la génération d'intermédiaires anioniques qui pourraient être exploités dans des réactions intra- et intermoléculaires plus prometteuses que celles déjà évaluées. La stabilisation de la charge négative de l'énaminate, ainsi que le renforcement du pouvoir réducteur du système par l'alcool benzylique, pourrait nous permettre de progresser vers des mécanismes de réduction impliquant un double transfert d'électrons (DET) rapide et donc le passage par des intermédiaires anioniques. Ces intermédiaires anioniques pourraient être valorisés par addition sur divers électrophiles tels que les céto-esters, les imines pauvres en électrons, et les accepteurs de Michael, pour former divers produits de condensation (Figure 18). Parallèlement, un nucléophile tel qu'un alcool permettra la régénération du carbène ainsi que la formation d'un ester par addition sur la forme oxydée **B**$^{+}$ du Breslow.

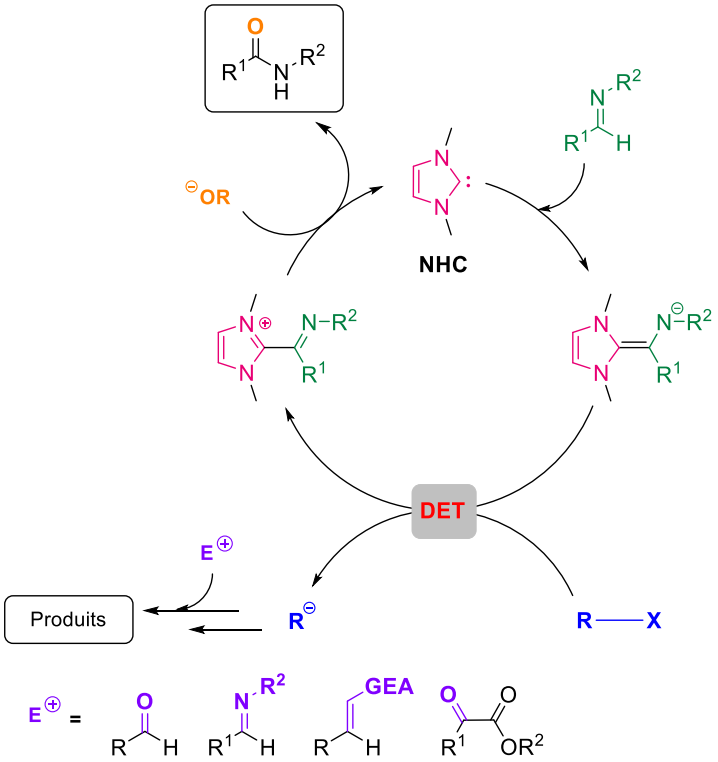


Figure 18. Transformations réductrices catalysées par NHC avec estérification oxydative concomitante.

Les prochaines étapes consisteront à activer des substrats redox encore plus difficiles à réduire, au-delà des limites intrinsèques de la catalyse radicalaire des NHC.

Partie expérimentale

Partie expérimentale

I. Partie expérimentale du chapitre 2

General considerations

For starting materials and catalysis products: The reactions were performed *-unless otherwise noted-* in an MBraun glovebox containing dry argon and less than 1 ppm of oxygen. The following adsorbent was used for column chromatography: silica gel 60 (Merck, particle size 0.063-0.200 mm, 70-230 mesh ASTM). TLC was performed on 5 cm × 10 cm aluminum plates coated with silica gel 60F-254 (Merck) using an appropriate eluent. ^{1}H NMR (400 MHz) and ^{13}C NMR (100 MHz) spectra were recorded at ambient temperature in solutions of $CDCl_3$ (δH = 7.26 ppm and δC = 77.16 ppm) or DMSO-d_6 (δH = 2.50 ppm and δC = 39.52 ppm). Chemical shifts are given in ppm, coupling constants "*J*" are expressed in Hertz (multiplicity: s = singlet, d = doublet, dd = double doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet). HRMS and elemental analyses were carried out at the Spectropole, Faculté des Sciences et Techniques de Saint-Jérôme, Marseille.

1,1'-Ethenylidenebis[4-methylbenzene][180], 4,4'-(Ethene-1,1-diyl)bis(methoxybenzene)[181], 4-(1-Phenylvinyl)pyridine[182], 2-(1-Phenylvinyl)pyridine[183], 2-(1-Phenylethenyl)thiophene[184] were prepared according to reported procedure. Other reagents and extra dry solvents were purchased from commercial suppliers and used as received.

For acyl azolium salts: The synthesis and characterization of acyl azolium salts were performed *-unless otherwise noted-* under an atmosphere of dry argon using standard Schlenk or glovebox techniques. Solvents were dried by standard methods (Na for ethers and toluene, and CaH_2 for the rest) and distilled under argon. ^{1}H, ^{13}C and ^{19}F NMR spectra were recorded on the NMR-ICMG platform of Grenoble with Bruker Avance 400 and 500 MHz spectrometers at 298 K. Chemical shifts are given in ppm and are referenced to $SiMe_4$ (^{1}H, ^{13}C) and $CFCl_3$ (^{19}F). Coupling constants "*J*" are given in Hertz as positive values. NMR multiplicities are abbreviated as follows: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, sept = septet, m = multiplet, br = broad signal. Melting points were measured with a Büchi B-545 melting point apparatus system. Mass spectra were recorded on a Waters Gevo X2-S Qtof mass spectrometer or on a Thermo Scientific LTQ Orbitrap XL mass spectrometer.

1,3-Dimethylimidazolium iodide[185], 1,3-Bis(2,6-diisopropylphenyl)-4,5-dihydro-3*H*-imidazol-1-ium tetrafluoroborate[186], 2,6-diisopropylphenyl (Dipp)[187] *N*-substituted thiazolium salts, 1,3-

[180] L. Cardinale, M. O. Konev, A. J. von Wangelin, *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 8239-8243.
[181] J. L. Collins, D. Staveness, M. J. Sowden, C. R. J. Stephenson, *Org. Lett.* **2022**, *24*, 4344-4348.
[182] K. N. Lee, Z. Lei, M-Y. Ngai, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 5003-5006.
[183] J. C. Reisenbauer, B. N. Bhawal, N. Jelmini, B. Morandi, *Org. Process Res. Dev.* **2022**, *26*, 1165-1173.
[184] C. Lei, Y. J. Yip, J. S. Zhou, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 6086-6089.
[185] A. M. Voutchkova, L. N. Appelhans, A. R. Chianese, R. H. Crabtree, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 17624.
[186] A. J. McCarroll, D. A. Sandham, L. R. Titcomb, A. K. de K. Lewis, F. G. N. Cloke, B. P. Davies, A. P. de Santana, W. Hiller, S. Caddick, *Mol Divers*, **2003**, *7*, 115-123.
[187] I. Piel, M. D. Pawelczyk, K. Hirano, R. Fröhlich, F. Glorius, *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, 5475-5484.

diisopropylimidazolium tetrafluoroborate[188], 1,3-Bis(2,4,6-trimethylphenyl)imidazolium tetrafluoroborate[189] and 1,3-Dimethyl-1*H*-benzimidazolium iodide[190] were prepared according to reported procedure. Benzoyl chloride was purified according to a reported procedure[191]. Other starting materials were purchased from commercial sources and used without further purification.

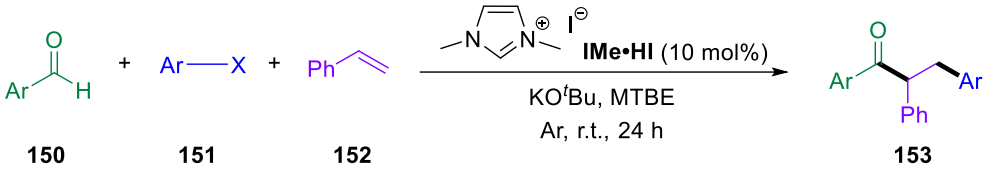
[188] D. J. Kim, K. H. Oh, J. K. Park, *Green Chem.*, **2014**, *16*, 4098-4101.

[189] X. Bantreil, S. P. Nolan *Nat Protoc,* **2011**, *6*, 69-77.

[190] C. Li, A-D. Manick, Y. Zhao, F. Liu, B. Chatelet, R. Rosas, D. Siri, D. Gigmes, V. Monnier, L. Charles, J. Broggi, S. Liu, A.Martinez, A. Kermagoret, D. Bardelang, *Chemistry A European J.*, **2022**, *28*, e202201656.

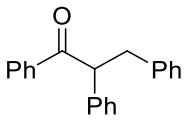
[191] G. Cahiez, in Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis (EROS), John Wiley & Sons, Ltd, **2001**.

A. *NHC*-catalyzed aryl-acylation of styrene



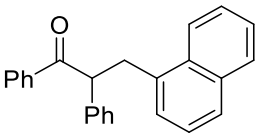
150 **151** **152** **153**

Procedure A : In a glovebox under argon atmosphere, pre-catalyst **IMe•HI** (10 mol%, 0.02 mmol, 4.3 mg) and KO^{t}Bu (1.5 equiv., 0.3 mmol, 32.3 mg) were dissolved in dry methyl tert-butyl ether (0.6 mL). The solution was stirred 10 min at r.t. before addition of a benzaldehyde derivative **150** (1 equiv., 0.2 mmol), an aryl iodide substrate **151** (1.8 equiv., 0.35 mmol) and styrene **167a** (1 equiv., 0.2 mmol, 22 µL). The mixture was stirred at r.t. for 24h. The reaction was then quenched with water and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate (3 x 5 mL). The combined organic layers were then washed with brine (10 mL), dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated under vacuum.



1,2,3-triphenylpropan-1-one, 153a – [CAS : 4842-45-9] – $C_{21}H_{18}O$
153a was synthesized following **procedure A** from benzaldehyde **150a** (19.6 µL) and iodobenzene **151a** (38.6 µL) and obtained as a white solid (14 mg, 26%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.82 (dd, J = 8.4, 1.4 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.41-7.34 (m, 1H, H^{Ar}), 7.31-7.25 (m, 2H, H^{Ar}), 7.17-7.05 (m, 8H, H^{Ar}), 7.03-6.98 (m, 2H, H^{Ar}), 4.74 (t, J = 7.3 Hz, 1H, CH), 3.49 (dd, J = 13.7, 7.5 Hz, 1H, C*H*-H), 2.99 (dd, J = 13.7, 7.0 Hz, 1H, CH-*H*).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 199.4 (CO), 139.9 (C^{Ar}), 139.2 (C^{Ar}), 137.0 (C^{Ar}), 133.1 (CH^{Ar}), 129.3 (2 x CH^{Ar}), 129.1 (2 x CH^{Ar}), 128.8 (2 x CH^{Ar}), 128.6 (2 x CH^{Ar}), 128.5 (2 x CH^{Ar}), 128.4 (2 x CH^{Ar}), 127.3 (CH^{Ar}), 126.3 (CH^{Ar}), 56.1 (CH_2), 40.3 (CH).
Spectral data agrees with the reported literature[192].

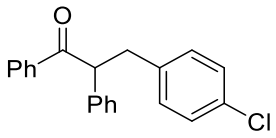


3-(Naphthalen-1-yl)-1,2-diphenylpropan-1-one, 153b – [CAS : 2252232-59-8] – $C_{25}H_{20}O$
153b was synthesized following **procedure A** from benzaldehyde **150a** (19.6 µL) and 1-iodonaphtalene **151j** (28 µL) and obtained as a white solid (28.9 mg, 45%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.05 (dd, J = 8.5, 1.1 Hz, 1H), 7.88-7.81 (m, 3H), 7.69-7.66 (m, 1H), 7.57-7.46 (m, 2H), 7.45-7.39 (m, 1H), 7.34-7.30 (m, 2H), 7.28-7.19 (m, 6H), 7.14-7.08 (m, 1H), 5.01 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 4.10 (dd, J = 14.1, 7.3 Hz, 1H), 3.49 (dd, J = 14.2, 6.6 Hz, 1H).

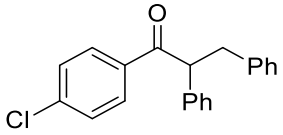
[192] L. M. Kabadwal, J. Das, D. Banerjee, *Chem. Commun.*, **2018**, *54*, 14069-14072.

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 199.4 (CO), 139.6 (C^{Ar}), 136.9 (C^{Ar}), 135.7 (C^{Ar}), 134.0 (C^{Ar}), 133.0 (CH^{Ar}), 132.0 (C^{Ar}), 129.1 (2 x CH^{Ar}), 129.1 (2 x CH^{Ar}), 128.9 (2 x CH^{Ar}), 128.6 (2 x CH^{Ar}), 128.3 (2 x CH^{Ar}), 127.7 (CH^{Ar}), 127.1 (CH^{Ar}), 126.2 (2 x CH^{Ar}), 125.5 (CH^{Ar}), 123.6 (CH^{Ar}), 54.7 (CH_2), 37.1 (CH).
Spectral data agrees with the reported literature[192].



3-(4-Chlorophenyl)-1,2-diphenylpropan-1-one, 153c – [CAS : 35909-57-0] – $C_{21}H_{17}O$
153c was synthesized following **procedure A** from benzaldehyde **150a** (19.6 µL) and 1-chloro-4-iodobenzene **151d** (81.8 mg) and obtained as a white solid (25.2 mg, 40%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.91-7.86 (m, 2H, H^{Ar}), 7.48-7.43 (t, *J* = 7.4, 1.2 Hz, 1H, H^{Ar}), 7.35 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.27-7.19 (m, 5H, H^{Ar}), 7.15 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H^{Ar}), 6.99 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H^{Ar}), 4.75 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, CH), 3.51 (dd, *J* = 13.8, 7.4 Hz, 1H, C*H*-H), 3.03 (dd, *J* = 13.7, 7.1 Hz, 1H, CH-*H*).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 199.1 (CO), 138.9 (C^{Ar}), 138.4 (C^{Ar}), 136.7 (C^{Ar}), 133.1 (CH^{Ar}), 132.1 (C^{Ar}), 130.7 (2 x CH^{Ar}), 129.2 (2 x CH^{Ar}), 128.8 (2 x CH^{Ar}), 128.7 (2 x CH^{Ar}), 128.5 (2 x CH^{Ar}), 128.4 (2 x CH^{Ar}), 127.4 (CH^{Ar}), 56.0 (CH_2), 39.6 (CH).
Spectral data agrees with the reported literature[192].

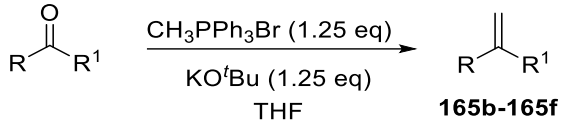


1-(4-Chlorophenyl)-2,3-diphenylpropan-1-one, 153d – [CAS : 55810-36-1] – $C_{21}H_{17}ClO$
153d was synthesized following **procedure A** from 4-chlorobenzaldehyde **150f** (27 mg) and iodobenzene **151a** (38.6 µL) and obtained as a white solid (20.3 mg, 33%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.82 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.31 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.26- 7.11 (m, 8H, H^{Ar}), 7.10-7.05 (m, 2H, H^{Ar}), 4.74 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, CH), 3.55 (dd, *J* = 13.7, 7.5 Hz, 1H, C*H*-H), 3.05 (dd, *J* = 13.7, 7.0 Hz, 1H, CH-*H*).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 198.2 (CO), 139.7 (C^{Ar}), 139.4 (C^{Ar}), 138.9 (C^{Ar}), 135.1 (C^{Ar}), 130.2 (2 x CH^{Ar}), 129.3 (2 x CH^{Ar}), 129.2 (2 x CH^{Ar}), 128.9 (2 x CH^{Ar}), 128.4 (2 x CH^{Ar}), 128.3 (2 x CH^{Ar}), 127.5 (CH^{Ar}), 126.4 (CH^{Ar}), 56.2 (CH_2), 40.2 (CH).
Spectral data agrees with the reported literature[193].

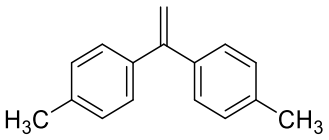
B. Synthesis and characterization of starting materials

[193] P. J. Barton, ; D. S. Clarke, ; C. D. Davies, ; R. B. Hargreaves, ; J. E. Pease, ; M. T. Rankine, **2004**, WO 2004/011410A1.



165b-165f

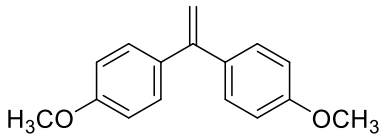
Procedure B : In a schlenck tube under argon atmosphere, a solution of potassium *tert*-butoxide (1.25 equiv., 6.25 mmol, 0.7 g) in dry THF (5 mL) was added dropwise to a solution of methyltriphenylphosphonium bromide CH_3PPh_3Br (1.25 equiv., 6.25 mmol, 2.23 g) in dry THF (10 mL) *via* a cannula at 0°C. The resulting mixture was stirred at room temperature for 1 hour. Then, a solution of the corresponding ketone (1 equiv., 5 mmol) in dry THF (10 mL) was added dropwise to the mixture and stirred for 48 hours at 50°C. Upon completion, the reaction was quenched with a saturated solution of ammonium chloride (NH_4Cl), and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate (3 x 10 mL). The combined organic phases were then washed with brine (10 mL), dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated under vacuum. Pentane was added to the crude and the mixture was stirred for 1 hour at r.t.. Then, the mixture was filtered and washed with pentane and solvent and volatiles were removed under vacuo. The desired product was purified by silica gel column chromatography.



1,1'-Ethenylidenebis[4-methylbenzene], 165b – [CAS : 2919-20-2] – $C_{16}H_{16}$

165b was synthesized following **procedure B** from 4,4'-dimethylbenzophenone (1 g) and obtained after purification by column chromatography on silica gel (gradient: cyclohexane/ ethyl acetate 90/10 to 70/30) as a light orange solid (625 mg, 60%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.25 (d, J = 8.1 Hz, 4H), 7.15 (d, J = 8.1 Hz, 4H), 5.39 (s, 2H), 2.37 (s, 6H).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 149.9 (C), 139.0 (2 x C^{Ar}), 137.6 (2 x C^{Ar}), 129.0 (4 x CH^{Ar}), 128.3 (4 x CH^{Ar}), 113.1 (CH_2), 21.3 (2 x CH_3).
HRMS (ESI-MS) *m/z* calcd for $C_{16}H_{16}Ag^+$: 315.0297 $[M+Ag]^+$; found: 315.0296.
Spectral data agrees with the reported literature[180].

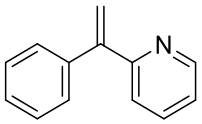


4,4'-(Ethene-1,1-diyl)bis(methoxybenzene), 165c – [CAS : 4356-69-8] – $C_{16}H_{16}O_2$

165c was synthesized following the **procedure B** from 4,4'-dimethoxybenzoph

enone (1.2 g) and obtained after purification by column chromatography on silica gel (eluent: cyclohexane/ ethyl acetate 90/10) as a white solid (407 mg, 34%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.29-7.26 (d, J = 8.9 Hz, 4H, H^{Ar}), 6.88-6.86 (d, J = 8.9 Hz, 4H, H^{Ar}), 5.30 (s, 2H, CH_2), 3.83 (s, 6H, 2 x OCH_3).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 159.4 (2 x C^{Ar}), 149.1 (C), 134.5 (2 x C^{Ar}), 129.6 (4 x CH^{Ar}), 113.6 (4 x CH^{Ar}), 111.8 (CH_2), 56.4 (2 x OCH_3).
Spectral data agrees with the reported literature[181].



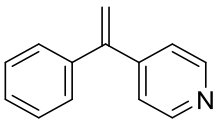
2-(1-Phenylvinyl)pyridine, 165d – [CAS : 15260-65-8] – $C_{13}H_{11}N$

165d was synthesized following **procedure B** from 2-benzoylpyridine (0.9 g) and obtained after purification by column chromatography on silica gel (eluent: cyclohexane/ ethyl acetate 90/10) as a yellow oil (234 mg, 27%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.55 (ddd, *J* = 4.9, 1.9, 0.9 Hz, 1H, H^{Ar}), 7.51 (td, *J* = 7.7, 1.9 Hz, 1H, H^{Ar}), 7.30-7.23 (m, 5H, H^{Ar}), 7.17 (dd, *J* = 7.9, 1.1 Hz, 1H, H^{Ar}), 7.09 (ddd, *J* = 7.6, 4.8, 1.2 Hz, 1H, H^{Ar}), 5.92 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H, C*H*-H), 5.51 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, CH-*H*).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 158.5 (C^{Ar}), 149.4 (CH^{Ar}), 149.2 (C), 140.4 (C^{Ar}), 136.3 (CH^{Ar}), 128.5 (2 x CH^{Ar}), 128.3 (2 x CH^{Ar}), 127.9 (CH^{Ar}), 122.9 (CH^{Ar}), 122.5 (CH^{Ar}), 117.8 (CH_2).

Spectral data agrees with the reported literature[183].



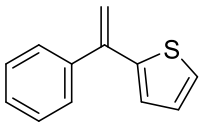
4-(1-Phenylvinyl)pyridine, 165e – [CAS : 54813-56-8] – $C_{13}H_{11}N$

165e was synthesized following **procedure B** from 4-benzoylpyridine (0.9 g) and obtained after purification by column chromatography on silica gel (eluent: cyclohexane/ ethyl acetate 80/20) as a yellow oil (131 mg, 14%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.56 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.35-7.33 (m, 3H, H^{Ar}), 7.29-7.27 (m, 2H, H^{Ar}), 7.22 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H, H^{Ar}), 5.59 (d, *J* = 2.9 Hz, 2H, CH_2).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 149.9 (2 x CH^{Ar}), 148.9 (C), 148.0 (C^{Ar}), 139.8 (C^{Ar}), 128.5 (2 x CH^{Ar}), 128.3 (CH^{Ar}), 128.2 (2 x CH^{Ar}), 122.8 (2 x CH^{Ar}), 117.0 (CH_2).

Spectral data agrees with the reported literature[182].



2-(1-Phenylethenyl)thiophene, 165f – [CAS : 30616-74-1] – $C_{12}H_{10}S$

165f was synthesized following **procedure B** from 2-benzoylthiophene (0.9 g) and obtained after purification by column chromatography on silica gel (eluent: cyclohexane/ ethyl acetate 90/10) as a yellow oil (491 mg, 53%).

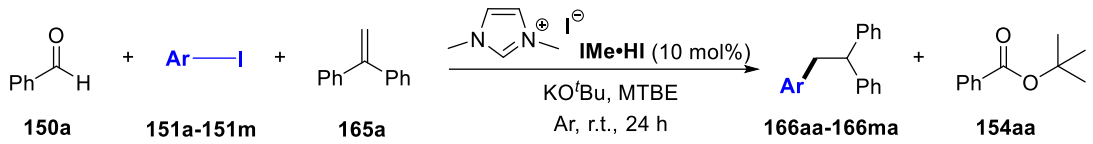
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.48-7.41 (m, 2H, H^{Ar}), 7.37-7.30 (m, 3H, H^{Ar}), 7.19 (dd, *J* = 5.1, 1.2 Hz, 1H, H^{Ar}), 6.95 (dd, *J* = 5.1, 3.6 Hz, 1H, H^{Ar}), 6.90 (dd, *J* = 3.7, 1.2 Hz, 1H, H^{Ar}), 5.58 (s, 1H, C*H*-H), 5.23 (s, 1H, CH-*H*).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 144.9 (C^{Ar}), 143.6 (C^{Ar}), 141.2 (C), 128.4 (2 x CH^{Ar}), 128.3 (2 x CH^{Ar}), 128.2 (CH^{Ar}), 127.4 (CH^{Ar}), 126.6 (CH^{Ar}), 125.1 (CH^{Ar}), 113.7 (CH_2).

HRMS (ESI-MS) *m/z* calcd for $C_{12}H_{11}S^+$: 187.0576 $[M+H]^+$; found: 187.0574.

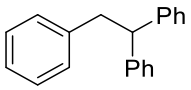
Spectral data agrees with the reported literature[184].

C. *NHC*-catalyzed arylation of alkenes: scope of iodoaryles



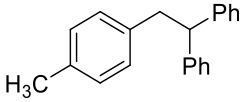
150a **151a-151m** **165a** **166aa-166ma** **154aa**

Procedure C : In a glovebox under argon atmosphere, pre-catalyst **IMe•HI** (10 mol%, 0.02 mmol, 4.3 mg) and KO^{t}Bu (1.5 equiv., 0.3 mmol, 32.3 mg) were dissolved in dry methyl *tert*-butyl ether (0.6 mL). The solution was stirred 10 min at r.t. before addition of the benzaldehyde **150a** (1.5 equiv., 0.3 mmol, 29 µL), an aryl iodide substrate **151a-151m** (1.8 equiv., 0.35 mmol) and 1,1-diphenylethylene **165a** (1 equiv., 0.2 mmol, 34 µL). The mixture was stirred at r.t. for 24h. The reaction was then quenched with water and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate (3 x 5 mL). The combined organic layers were then washed with brine (10 mL), dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated under vacuum.



1,1,2-Triphenylethane, 166aa – [CAS : 1520-42-9] – $C_{20}H_{18}$
166aa was synthesized following **procedure C** from iodobenzene **151a** (39 µL) and obtained after purification by column chromatography on silica gel (gradient: cyclohexane/ dichloromethane 95/5 to 90/10) as a colourless oil (30 mg, 60%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.28-7.11 (m, 13H, H^{Ar}), 7.03-6.99 (m, 2H, H^{Ar}), 4.24 (t, J = 7.8 Hz, 1H, C*H*), 3.37 (d, J = 7.8 Hz, 2H, CH_2).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 144.3 (2 x C^{Ar}), 140.1 (C^{Ar}), 128.9 (2 x CH^{Ar}), 128.2 (4 x CH^{Ar}), 127.9 (6 x CH^{Ar}), 126.0 (2 x CH^{Ar}), 125.7 (CH^{Ar}), 52.9 (CH), 41.9 (CH_2).
HRMS (ESI) *m/z* calcd for $C_{20}H_{18}Ag^+$: 365.0454 $[M+Ag]^+$; found: 365.0452.
Spectral data agrees with the reported literature[194].

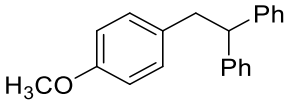


1-(2,2-Diphenyl-ethyl)-4-methyl-benzene, 166ba – [CAS : 88382-63-2] – $C_{21}H_{20}$
166ba was synthesized following **procedure C** from 4-iodotoluene **151b** (75 mg) and obtained after purification by column chromatography on silica gel (gradient: cyclohexane/ dichloromethane 95/5 to 90/10) as a white solid (17 mg, 32%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.2-7.14 (m, 10H, H^{Ar}), 7.00-6.88 (m, 4H, H^{Ar}), 4.23 (t, J = 7.8 Hz, 1H, C*H*-CH_2), 3.34 (d, J = 7.8 Hz, 2H, CH-CH_2), 2.27 (s, 3H, CH_3-Ph).

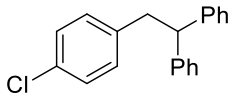
[194] K. Nozawa-Kumada, S. Onuma, K. Ono, T. Kumagai, Y. Iwakawa, K. Sato, M. Shigeno, Y. Kondo, *Chem. Eur. J.*, **2023**, *29*, e202203143.

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 144.7 (2 x C^{Ar}), 137.3 (C^{Ar}), 135.4 (C^{Ar}), 129.1 (2 x CH^{Ar}), 128.9 (2 X CH^{Ar}), 128.5 (4 x CH^{Ar}), 128.2 (4 x CH^{Ar}), 126.3 (2 x CH^{Ar}), 53.3 (CH), 41.8 (CH_2), 21.1 (CH_3).
HRMS (ESI-MS) *m/z* calcd for $C_{21}H_{20}Ag^+$: 379.0610 $[M+Ag]^+$; found: 379.0611.
Spectral data agrees with the reported literature[194].



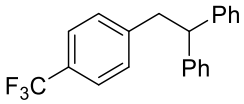
1-(2,2-Diphenyl-ethyl)-4-methoxy-benzene, 166ca – [CAS : 88382-64-3] – $C_{21}H_{20}O$
166ca was synthesized following **procedure C** from 4-iodoanisole **151c** (81 mg) and purified by recrystallization from petroleum ether to afford a white solid (26.5 mg, 46%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.28-7.18 (m, 8H, H^{Ar}), 7.23-7.12 (m, 2H, H^{Ar}), 6.92 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H^{Ar}), 6.72 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H^{Ar}), 4.20 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, CH), 3.75 (s, 3H, OCH_3), 3.32 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, CH_2).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 157.9 (C^{Ar}), 144.7 (2 x C^{Ar}), 132.5 (C^{Ar}), 130.1 (2 x CH^{Ar}), 128.5 (4 x CH^{Ar}), 128.2 (4 x CH^{Ar}), 126.3 (2 x CH^{Ar}), 113.6 (2x CH^{Ar}), 55.3 (OCH_3), 53.5 (CH), 41.4 (CH_2).
HRMS (ESI-MS) *m/z* calcd for $C_{21}H_{20}Ag^+$: 395.0560 $[M+Ag]^+$; found: 395.0560.
Spectral data agrees with the reported literature[194].



1-(2,2-Diphenyl-ethyl)-4-chloro-benzene, 166da – [CAS : 88382-66-5] – $C_{20}H_{17}Cl$
166da was synthesized following **procedure C** from 1-chloro-4-iodobenzene **151d** (82 mg) and obtained after purification by column chromatography on silica gel (cyclohexane/ dichloromethane 95/5) as a white solid (26 mg, 44%).

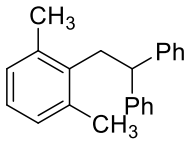
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.28-7.23 (m, 4H, H^{Ar}), 7.21-7.14 (m, 6H, H^{Ar}), 7.12 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H^{Ar}), 6.91 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H^{Ar}), 4.17 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, CH), 3.32 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, CH_2).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 144.2 (2 x C^{Ar}), 138.9 (C^{Ar}), 131.8 (C^{Ar}), 130.5 (2 x CH^{Ar}), 128.6 (4 x CH^{Ar}), 128.3 (2 x CH^{Ar}), 128.1 (4 x CH^{Ar}), 126.5 (2 x CH^{Ar}), 53.2 (CH), 41.6 (CH_2).
HRMS (ESI) *m/z* calcd for $C_{20}H_{17}ClAg^+$ 401.0056 $[M+Ag]^+$; found: 401.0050.
Spectral data agrees with the reported literature[194].



1-(2,2-Diphenyl-ethyl)-4-(trifluoromethyl)-benzene, 166ea – [CAS : 1163695-17-7] – $C_{21}H_{17}F_3$
166ea was synthesized following **procedure C** from 4-Iodobenzotrifluoride **151e** (28 µL) and obtained after purification by column chromatography on silica gel (gradient: petroleum ether/ diethyl ether 95/5 to 90/10) as a white solid (14 mg, 21%).

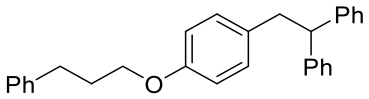
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.41 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.29-7.15 (m, 10H, H^{Ar}), 7.09 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H^{Ar}), 4.22 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, C*H*-CH_2), 3.42 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, CH-CH_2).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 144.5 (C^{Ar}), 144.0 (2 x C^{Ar}), 129.5 (2 x CH^{Ar}), 128.6 (4 x CH^{Ar}), 128.4 (q, *J* = 32.6 Hz, *C*^{Ar}-CF_3), 128.1 (4 x CH^{Ar}), 126.6 (2 x CH^{Ar}), 125.2 (q, *J* = 3.9 Hz, 2 x CH^{Ar}), 124.5 (q, *J* = 272.0 Hz, Ph-*C*F_3), 53.0 (CH), 42.0 (CH_2).
^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ -62.28 (s).
HRMS (ESI) *m/z* calcd for $C_{21}H_{17}F_3Ag^+$ 433.0328 $[M+Ag]^+$; found: 433.0323.
Spectral data agrees with the reported literature[194].



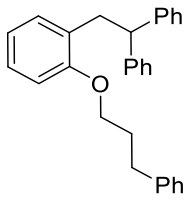
(2-(2,6-Dimethylphenyl)ethane-1,1-diyl)dibenzene, 166fa – $C_{22}H_{22}$
166fa was synthesized following **procedure C** from 1-Iodo-3,5-dimethylbenzene **151f** (50 µL) and obtained after purification by column chromatography on silica gel (gradient: 95/5 cyclohexane/ petroleum ether to 90/10) as beige crystals (18 mg, 32%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.27-7.18 (m, 6H, H^{Ar}), 7.15-7.11 (m, 4H, H^{Ar}), 7.01 (m, 1H, H^{Ar}), 6.93 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, H^{Ar}), 4.12 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, CH), 3.36 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH_2), 1.93 (s, 6H, 2 x *CH*$_3$-Ph).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 144.9 (2 x C^{Ar}), 137.3 (C^{Ar}), 137.2 (2 x C^{Ar}), 128.4 (4 x CH^{Ar}), 128.3 (4 x CH^{Ar}), 128.2 (2 x CH^{Ar}), 126.4 (2 x CH^{Ar}), 126.0 (CH^{Ar}), 51.4 (CH), 36.2 (CH_2), 20.0 (2 x *CH*$_3$-Ph).
HRMS (ESI) *m/z* calcd for $C_{22}H_{22}Ag^+$: 393.0767 $[M+Ag]^+$; found: 393.0764.



(2-(4-(3-Phenylpropoxy)phenyl)ethane-1,1-diyl)dibenzene, 166ga – $C_{29}H_{28}O$
166ga was synthesized following **procedure C** from 1-Iodo-4-(3-phenylpropoxy)benzene **151g** (117 mg) and obtained after purification by column chromatography on silica gel (eluent: 98/2 cyclohexane/ ethyl acetate) as colorless oil (31 mg, 41%).

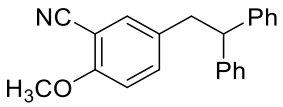
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.32-7.11 (m, 15H, H^{Ar}), 6.89 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H^{Ar}), 6.70 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H^{Ar}), 4.18 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, *CH*-CH_2), 3.89 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, CH-*CH*$_2$), 3.30 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, CH_2), 2.78 (m, 2H, CH_2), 2.11-2.03 (m, 2H, CH_2).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 157.3 (C^{Ar}), 144.7 (2 x C^{Ar}), 141.8 (C^{Ar}), 132.5 (C^{Ar}), 130.1 (2 x CH^{Ar}), 128.7 (2 x CH^{Ar}), 128.5 (2 x CH^{Ar}), 128.5 (4 x CH^{Ar}), 128.2 (4 x CH^{Ar}), 126.3 (2 x CH^{Ar}), 126.0 (CH^{Ar}), 114.3 (2 x CH^{Ar}), 67.0 (CH), 53.5 (CH_2), 41.4 (CH_2), 32.3 (CH_2), 31.0 (CH_2).
HRMS (ESI) *m/z* calcd for $C_{29}H_{32}NO^+$: 410.2478 $[M+NH_4]^+$; found: 410.2477.



(2-(2-(3-Phenylpropoxy)phenyl)ethane-1,1-diyl)dibenzene, 166ha – $C_{29}H_{28}O$

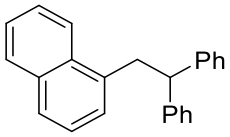
166ha was synthesized following **procedure C** from 1-Iodo-2-(3-phenylpropoxy)benzene **151h** (117 mg) and obtained after purification by column chromatography on silica gel (gradient: 100 cyclohexane to 95/5 cyclohexane/ dichloromethane) as colorless oil (23 mg, 30%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.30–7.11 (m, 15H, H^{Ar}), 7.08 (ddd, *J* = 8.1, 7.4, 1.8 Hz, 1H, H^{Ar}), 6.82 (dd, *J* = 7.4, 1.8 Hz, 1H, H^{Ar}), 6.76 (dd, *J* = 8.1, 1.1 Hz, 1H, H^{Ar}), 6.69 (td, *J* = 7.4, 1.1 Hz, 1H, H^{Ar}), 4.41 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, C*H*-CH_2), 3.94 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, CH_2), 3.39 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, CH-C*H*$_2$), 2.82 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, CH_2), 2.15–2.05 (m, 2H, CH_2).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 157.1 (C^{Ar}), 145.0 (2 x C^{Ar}), 141.7 (C^{Ar}), 131.0 (2 x C^{Ar}), 128.8 (CH^{Ar}), 128.7 (2 x CH^{Ar}), 128.6 (2 x CH^{Ar}), 128.3 (4 x CH^{Ar}), 128.3 (4 x CH^{Ar}), 127.3 (CH^{Ar}), 126.2 (2 x CH^{Ar}), 126.1 (CH^{Ar}), 120.1 (CH^{Ar}), 111.0 (CH^{Ar}), 66.9 (CH), 51.3 (CH_2), 37.0 (CH_2), 32.6 (CH_2), 31.3 (CH_2).
HRMS (ESI) *m/z* calcd for $C_{29}H_{32}NO^+$: 410.2478 $[M+NH_4]^+$; found: 410.2473.



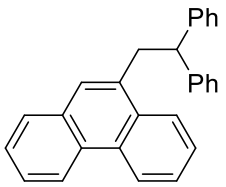
5-(2,2-Diphenylethyl)-2-methoxybenzonitrile, 166ia – $C_{22}H_{19}NO$
166ia was synthesized following **procedure C** from 5-iodo-2-methoxybenzonitrile **151i** (90 mg) and obtained after purification by column chromatography on silica gel (gradient: cyclohexane 100 to cyclohexane/ ethyl acetate 80/20) as a white solid (25.3 mg, 42%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.30-7.22 (m, 4H, H^{Ar}), 7.19 (m, 7H, H^{Ar}), 7.11 (dd, *J* = 8.6, 2.3 Hz, 1H, H^{Ar}), 6.75 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, H^{Ar}), 4.13 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H, CH), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 3.30 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, CH_2).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 159.6 (C^{Ar}), 143.7 (2 x C^{Ar}), 135.0 (CH^{Ar}), 134.0 (CH^{Ar}), 132.9 (C^{Ar}), 128.5 (4 x CH^{Ar}), 127.9 (4 x CH^{Ar}), 126.5 (2 x CH^{Ar}), 116.6 (CN), 111.0 (CH^{Ar}), 101.3 (C^{Ar}), 56.0 (OCH_3), 53.1 (CH), 40.7 (CH_2).
HRMS (ESI) *m/z* calcd for $C_{22}H_{19}NONa^+$: 336.1359 $[M+Na]^+$; found: 336.1359.



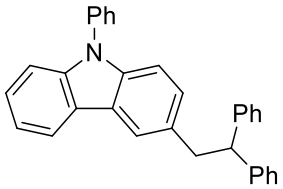
1-(2,2-Diphenylethyl)-naphthalene, 166ja – [CAS : 66375-07-3] – $C_{24}H_{20}$
166ja was synthesized following **procedure C** from 1-iodonaphtalene **151k** (51 µL) and obtained after purification by column chromatography on silica gel (gradient: cyclohexane/ dichloromethane 95/5 to 90/10) as a yellow solid (29 mg, 49%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.08-8.04 (m, 1H, H^{Ar}), 7.89-7.85 (m, 1H, H^{Ar}), 7.67 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H^{Ar}), 7.52-7.47 (m, 2H, H^{Ar}), 7.30-7.16 (m, 11H, H^{Ar}), 6.90 (dd, *J* = 7.1, 1.2 Hz, 1H, H^{Ar}), 4.46 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, C*H*-CH_2), 3.83 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, CH-C*H*$_2$).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 144.8 (2 x C^{Ar}), 136.0 (C^{Ar}), 134.0 (C^{Ar}), 132.1 (C^{Ar}), 129.0 (CH^{Ar}), 128.5 (4 x CH^{Ar}), 128.2 (4 x CH^{Ar}), 127.4 (CH^{Ar}), 126.9 (CH^{Ar}), 126.4 (2 x CH^{Ar}), 126.0 (CH^{Ar}), 125.5 (CH^{Ar}), 125.3 (CH^{Ar}), 123.8 (CH^{Ar}) ,51.8 (CH), 39.4 (CH_2).
HRMS (ESI-MS) *m/z* calcd for $C_{24}H_{20}Ag^+$: 415.0610 $[M+Ag]^+$; found: 415.0608.
Spectral data agrees with the reported literature[194].



9-(2,2-Diphenylethyl)-phenanthrene, 166ka – [CAS : 854908-61-5] – $C_{28}H_{22}$
166ka was synthesized following **procedure C** from 9-iodophenanthrene **151k** (105 mg) and obtained after purification by column chromatography on silica gel (gradient: cyclohexane/ dichloromethane 95/5 to 90/10) as a yellow solid (28.9 mg, 42%).

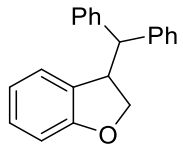
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.78-8.70 (m, 1H, H^{Ar}), 8.66-8.61 (m, 1H, H^{Ar}), 8.12 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H^{Ar}), 7.72-7.55 (m, 4H, H^{Ar}), 7.47 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H, H^{Ar}), 7.27-7.22 (m, 8H, H^{Ar}), 7.20-7.14 (m, 3H, H^{Ar}), 4.53 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, CH), 3.85 (d, *J* = 7.4, 0.9 Hz, 2H, CH_2).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 144.8 (2 x C^{Ar}), 134.0 (C^{Ar}), 131.7 (C^{Ar}), 131.4 (C^{Ar}), 130.9 (C^{Ar}), 129.7 (C^{Ar}), 128.5 (4 x CH^{Ar}), 128.3 (4 x CH^{Ar}), 128.2 (CH^{Ar}), 128.0 (CH^{Ar}), 126.7 (CH^{Ar}), 126.6 (CH^{Ar}), 126.4 (2 x CH^{Ar}), 126.2 (CH^{Ar}), 126.1 (CH^{Ar}), 124.4 (CH^{Ar}), 123.5 (CH^{Ar}), 122.5 (CH^{Ar}), 51.2(CH), 39.7 (CH_2).
HRMS (ESI-MS) *m/z* calcd for $C_{28}H_{22}Ag^+$: 465.0767 $[M+Ag]^+$; found: 465.0768.
Spectral data agrees with the reported literature[195].



3-(2,2-Diphenylethyl)-9-phenyl-9H-carbazole, 166la – $C_{32}H_{25}N$
166la was synthesized following **procedure C** from 9-iodophenanthrene **151l** (128 mg) and obtained after purification by column chromatography on silica gel (gradient: cyclohexane/ dichloromethane 95/5 to 90/10) as a white solid (36 mg, 44%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.01 (dt, *J* = 7.8, 1.1 Hz, 1H, H^{Ar}), 7.76 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, H^{Ar}), 7.58 - 7.50 (m, 4H, H^{Ar}), 7.44 - 7.38 (m, 1H, H^{Ar}), 7.36 (dd, *J* = 5.9, 1.3 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.28-7.22 (m, 9H, H^{Ar}), 7.20 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H^{Ar}), 7.15 (m, 2H, H^{Ar}), 7.02 (dd, *J* = 8.4, 1.8 Hz, 1H, H^{Ar}), 4.34 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, CH), 3.56 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, CH_2).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 144.8 (2 x C^{Ar}), 141.1 (C^{Ar}), 139.6 (C^{Ar}), 138.0 (C^{Ar}), 132.1 (C^{Ar}), 129.9 (2 x CH^{Ar}), 128.5 (4 x CH^{Ar}), 128.3 (4 x CH^{Ar}), 127.4 (CH^{Ar}), 127.4 (CH^{Ar}), 127.1 (2 x CH^{Ar}), 126.3 (2 x CH^{Ar}), 125.9 (CH^{Ar}), 123.4 (C^{Ar}), 123.4 (C^{Ar}), 120.6 (CH^{Ar}), 120.3 (CH^{Ar}), 119.8 (CH^{Ar}), 109.8 (CH^{Ar}), 109.4 (CH^{Ar}), 54.0 (CH), 42.3 (CH_2).
HRMS (ESI) *m/z* calcd for $C_{32}H_{26}N^+$: 424.2060 $[M+H]^+$; found: 424.2057.

[195] F. Bergmann, S. Israelashwili, *J. Am. Chem. Soc.*, **1945**, *67*, 1951-1956.

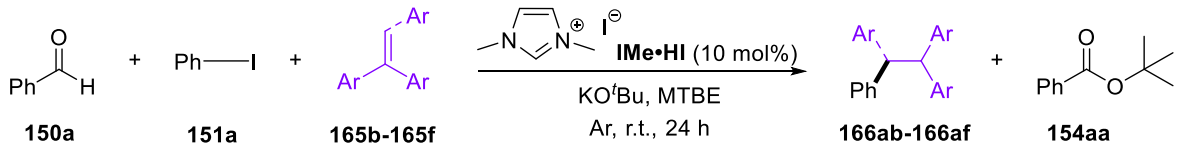


3-(Diphenylmethyl)-2,3-dihydrobenzofuran, 166ma - [CAS : 721395-54-6] – $C_{21}H_{18}O$

166ma was synthesized following the **procedure C** from (3-(2-iodophenoxy)prop-1-ene-1,1-diyl)dibenzene **151m** (79 mg) and obtained after purification by column chromatography on silica gel (eluent: cyclohexane/ ethyl acetate 95/5) as a white solid (17 mg, 30%).

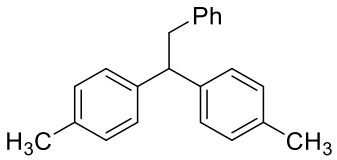
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.36-7.18 (m, 10H, H^{Ar}), 7.12-7.07 (m, 1H, H^{Ar}), 6.79 (dd, J = 8.1, 1.0 Hz, 1H, H^{Ar}), 6.59 (td, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H, H^{Ar}), 6.17 (dt, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H, H^{Ar}), 4.56 (t, J = 8.9 Hz, 1H, CH_2O), 4.39 (ddd, J = 11.3, 8.9, 5.9 Hz, 1H, CH), 4.23 (dd, J = 9.1, 5.9 Hz, 1H, CH_2O), 4.04 (d, J = 11.3 Hz, 1H, $CHPh_2$).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 160.4 (C^{Ar}), 143.2 (C^{Ar}), 143.1 (C^{Ar}), 129.0 (C^{Ar}), 128.9 (2 x CH^{Ar}), 128.7 (2 x CH^{Ar}), 128.5 (2 x CH^{Ar}), 128.5 (CH^{Ar}), 128.0 (2 x CH^{Ar}), 126.9 (CH^{Ar}), 126.8 (CH^{Ar}), 125.8 (CH^{Ar}), 119.9 (CH^{Ar}), 109.5 (CH^{Ar}), 75.9 (CH), 56.9 (CH), 46.0 (CH_2O).
Spectral data agrees with the reported literature[196].

D. *NHC*-catalyzed arylation of alkenes: scope of alkenes.



150a **151a** **165b-165f** **166ab-166af** **154aa**

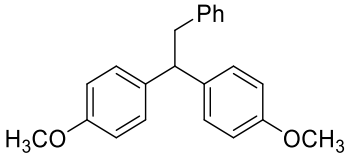
Procedure D : In a glovebox under argon atmosphere, pre-catalyst **IMe•HI** (10 mol%, 0.02 mmol, 4.3 mg) and KO^{t}Bu (1.5 equiv., 0.3 mmol, 32.3 mg) were dissolved in dry methyl *tert*-butyl ether (0.6 mL). The solution was stirred 10 min at r.t. before addition of the benzaldehyde **150a** (1.5 equiv., 0.3 mmol, 29 µL), iodobenzene **151a** (1.8 equiv., 0.35 mmol, 39 µL) and an alkene **165b-165f** (1 equiv., 0.2 mmol). The mixture was stirred at r.t. for 24h. The reaction was then quenched with water and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate (3 x 5 mL). The combined organic layers were then washed with brine (10 mL), dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated under vacuum.



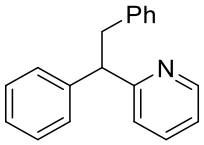
4,4'-(2-Phenylethane-1,1-diyl)bis(methylbenzene), 166ab – [CAS : 144264-33-5] – $C_{22}H_{22}$
166ab was synthesized following **procedure D** from 1,1'-ethenylidenebis[4-methylbenzene] **165b** (42 mg) and obtained after purification by column chromatography on silica gel (eluent: cyclohexane/ ethyl acetate 90/10) as a beige oil (25 mg, 46%).

[196] E. Doni, S. Zhou, J. A. Murphy, *Molecules*, **2015**, *20*, 1755-1774.

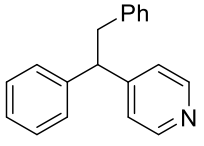
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.21-6.99 (m, 13H, H^{Ar}), 4.19 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, CH), 3.34 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, CH_2), 2.29 (s, 6H, 2 x CH_3).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 141.89 (2 x C^{Ar}), 140.68 (C^{Ar}), 135.66 (2 x C^{Ar}), 129.21 (2 x CH^{Ar}), 129.16 (4 x CH^{Ar}), 128.16 (2 x CH^{Ar}), 127.96 (4 x CH^{Ar}), 125.93 (CH^{Ar}), 52.34 (CH), 42.30 (CH_2), 21.11 (2 x CH_3).
Spectral data agrees with the reported literature[194].



4,4'-(2-Phenylethane-1,1-diyl)bis(methoxybenzene), 166ac – [CAS : 65921-50-8] – $C_{22}H_{22}O_2$
166ac was synthesized following the **procedure D** from 4,4'-(ethene-1,1-diyl)bis(methoxybenzene) **165c** (48 mg) and obtained after purification by column chromatography on silica gel (eluent: cyclohexane/ ethyl acetate 90/10) as a yellow oil (21.5 mg, 35%).
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.19-7.12 (m, 3H, H^{Ar}), 7.11-7.08 (m, 4H, H^{Ar}), 7.02-6.98 (m, 2H, H^{Ar}), 6.78 (d, *J* = 8.7 Hz, 4H, H^{Ar}), 4.15 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, CH), 3.75 (s, 6H, 2 x OCH_3), 3.29 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, CH_2).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 158.0 (2 x C^{Ar}), 140.6 (C^{Ar}), 137.2 (2 x C^{Ar}), 129.3 (2 x CH^{Ar}), 129.0 (4 x CH^{Ar}), 128.2 (2 x CH^{Ar}), 125.9 (CH^{Ar}), 113.8 (4 x C^{Ar}), 55.3 (2 x OCH_3), 51.5 (CH), 42.6 (CH_2).
Spectral data agrees with the reported literature[194].

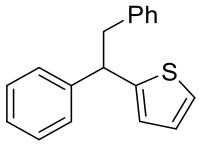


2-(1,2-Diphenylethyl)pyridine, 166ad – [CAS : 5733-74-4] – $C_{19}H_{17}N$
166ad was synthesized following **procedure D** from 2-(1-phenylvinyl)pyridine **165d** (36 mg) and obtained after purification by column chromatography on silica gel (gradient: petroleum ether/ diethyl ether 90/10 to 60/40) as a yellow oil (14.5 mg, 28%).
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.69 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H, H^{Ar}), 7.59 (td, *J* = 7.7, 1.9 Hz, 1H, H^{Ar}), 7.45-7.41 (m, 2H, H^{Ar}), 7.38-7.32 (m, 2H, H^{Ar}), 7.29-7.22 (m, 3H, H^{Ar}), 7.22-7.13 (m, 5H, H^{Ar}), 4.46 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, CH), 3.76 (dd, *J* = 13.6, 8.0 Hz, 1H, C*H*-H), 3.45 (dd, *J* = 13.7, 7.5 Hz, 1H, CH-*H*).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 163.1 (C^{Ar}), 149.3 (CH^{Ar}), 143.4 (C^{Ar}), 140.5 (C^{Ar}), 136.4 (CH^{Ar}), 129.2 (2 x CH^{Ar}), 128.5 (2 x CH^{Ar}), 128.3 (2 x CH^{Ar}), 128.2 (2 x CH^{Ar}), 126.6 (CH^{Ar}), 125.9 (CH^{Ar}), 123.3 (CH^{Ar}), 121.5 (CH^{Ar}), 55.6 (CH), 41.4 (CH_2).
HRMS (ESI-MS) *m/z* calcd for $C_{19}H_{18}N^+$: 260.1434 $[M+H]^+$; found: 260.1437.
Spectral data agrees with the reported literature[211].



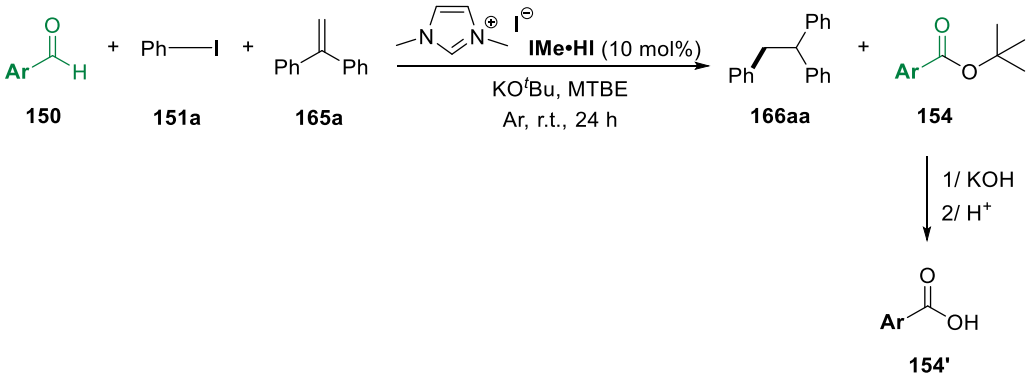
4-(1,2-diphenylethyl)pyridine, 166ae – [CAS : 6634-61-3] – $C_{19}H_{17}N$
166ae was synthesized following **procedure D** from 4-(1-phenylvinyl)pyridine **165f** (36 mg) and obtained after purification by column chromatography on silica gel (gradient: cyclohexane/ ethyl acetate 90/10 to 70/30) as a colourless oil (25 mg, 50%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.48-8.43 (m, 2H, H^{Ar}), 7.29 (t, J = 7.1 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.24-7.13 (m, 6H, H^{Ar}), 7.10 (d, J = 6.0 Hz, 2H, H^{Ar}), 6.99 (d, J = 6.6 Hz, 2H, H^{Ar}), 4.21 (t, J = 7.9 Hz, 1H, CH), 3.42-3.29 (m, 2H, CH_2).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 153.3 (C^{Ar}), 149.9 (2 x CH^{Ar}), 142.8 (C^{Ar}), 139.4 (C^{Ar}), 129.1 (2 x CH^{Ar}), 128.8 (2 x CH^{Ar}), 128.4 (2 x CH^{Ar}), 128.3 (2 x CH^{Ar}), 128.2 (CH^{Ar}), 127.0 (CH^{Ar}), 126.4 (CH^{Ar}), 123.6 (CH^{Ar}), 52.7 (CH), 41.5 (CH_2).
HRMS (ESI-MS) *m/z* calcd for $C_{19}H_{18}N^+$: 260.1434 $[M + H]^+$; found: 260.1433.
Spectral data agrees with the reported literature[197].



2-(1,2-Diphenylethyl)thiophene, 166af – [CAS : 2917610-45-6] – $C_{18}H_{16}S$
166af was synthesized following **procedure D** from 2-(1-phenylethenyl)thiophene **165g** (37 mg) and obtained after purification by column chromatography on silica gel (gradient: petroleum ether/ diethyl ether 100% to 98/2) as a colourless oil (26 mg, 25%).
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.29-7.08 (m, 9H, H^{Ar}), 7.04-6.99 (m, 2H, H^{Ar}), 6.87 (dd, J = 5.1, 3.5 Hz, 1H, H^{Ar}), 6.80-6.77 (m, 1H, H^{Ar}), 4.42 (t, J = 7.7 Hz, 1H, CH), 3.43 (dd, J = 13.6, 7.2 Hz, 1H, C*H*-H), 3.29 (dd, J = 13.6, 8.2 Hz, 1H, CH-*H*).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 148.8 (C^{Ar}), 144.1 (C^{Ar}), 139.8 (C^{Ar}), 129.2 (2 x CH^{Ar}), 128.5 (2 x CH^{Ar}), 128.2 (2 x CH^{Ar}), 128.0 (2 x CH^{Ar}), 126.8 (CH^{Ar}), 126.6 (CH^{Ar}), 126.2 (CH^{Ar}), 124.3 (CH^{Ar}), 123.8 (CH^{Ar}), 48.9 (CH), 43.9 (CH_2).
HRMS (ESI-MS) *m/z* calcd for $C_{18}H_{17}S^+$: 265.1045 $[M+H]^+$; found: 265.1046.
Spectral data agrees with the reported literature[194].

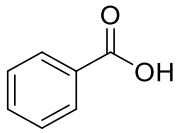
E. *NHC*-catalyzed arylation of alkenes oxidative process: scope of aldehydes



To facilitate the purification, all *tert*-butyl benzoate derivatives were hydrolyzed and isolated as the corresponding carboxylic acid.

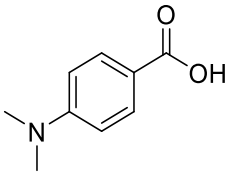
[197] J. J. Eisch, C. A. Kovacs, P. Chobe, Marek P. Boleslawski, *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 4427-4437.

Procedure E : In a glovebox under argon atmosphere, pre-catalyst **IMe•HI** (10 mol%, 0.02 mmol, 4.3 mg) and KO^{t}Bu (1.5 equiv., 0.3 mmol, 32.3 mg) were dissolved in dry methyl *tert*-butyl ether (0.6 mL). The solution was stirred 10 min at r.t. before addition of the aldehyde (1.5 equiv., 0.3 mmol), iodobenzene **151a** (1.8 equiv., 0.35 mmol, 39 µL) and 1,1-diphenylethylene **165a** (1 equiv., 0.2 mmol, 34 µL). The mixture was stirred at r.t. for 24h. The reaction was then quenched with water and the crude was heated at reflux with KOH in EtOH overnight. After hydrolysis, the aqueous phase was extracted with dichloromethane (3 x 5 mL) and then acidified upon dropwise addition of a solution of HCl_{aq} (1 M) until precipitation of a solid. The solid was filtered, washed with water and dried under vacuum. When no precipitation occurred, the acidic aqueous phase was extracted with dichloromethane. The combined organic layers were then washed with brine (10 mL), dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated under vacuum to afford the corresponding pure carboxylic acid.



Benzoic acid, 154'aa – [CAS : 854908-61-5] – $C_7H_6O_2$
154'aa was synthesized following **procedure E** from benzaldehyde **150a** (29 µL) and obtained as a white solid (29 mg, 82%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.13 (dd, *J* = 8.4, 1.0 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.62 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H^{Ar}), 7.49 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, H^{Ar}).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 172.0 (COOH), 134.0 (CH^{Ar}), 130.4 (2 x CH^{Ar}), 129.4 (C^{Ar}), 128.7 (2 x CH^{Ar}).
HRMS (ESI) *m/z* calcd for $C_7H_5O_2^-$: 121.0295, $[M-H]^-$; found: 121.0299.
Spectral data agrees with the reported literature[198].

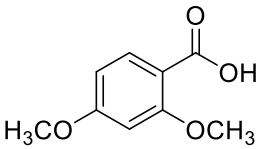


4-(Dimethylamino)benzoic acid, 154'ba – [CAS : 619-84-1] – $C_9H_{11}NO_2$
154'ba was synthesized following **procedure E** from 4-(dimethylamino)benzaldehyde **150b** (43 mg) and obtained as a white solid (33 mg, 70%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO_d_6): δ 12.14 (s, 1 H, COOH), 7.70 (d, *J* = 12.6 Hz, 2 H, H^{Ar}), 6.60 (d, *J* = 12.6 Hz, 2 H, H^{Ar}), 2.98 (s, 6 H, 2 x CH_3).
^{13}C NMR (101 MHz, DMSO_d_6): δ 172.1 (COOH), 161.2 (C^{Ar}), 132.4 (C^{Ar}), 120.5 (2 x CH^{Ar}), 111.3 (2 x CH^{Ar}), 41.2 (2 x CH_3).

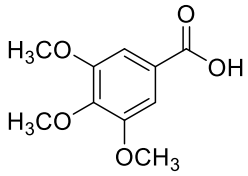
[198] P. Sathyanarayana, O. Ravi, P. Reddy Muktapuram, S. R. Bathula, *Org. Biomol. Chem.*, **2015**, *13*, 9681-9685.

Spectral data agrees with the reported literature[199] .



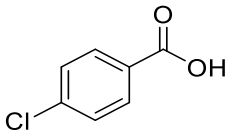
2,4-Dimethoxybenzoic acid, 154'da – [CAS : 91-52-1] – $C_8H_8O_3$
154'da was synthesized following **procedure E** from 2,4-dimethoxybenzaldehyde **150d** (48 mg) and obtained as a white solid (26 mg, 50%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.78 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H, H^{Ar}), 7.60 (d, J = 1.9 Hz, 1H, H^{Ar}), 6.93 (d, J = 8.5 Hz, 1H, H^{Ar}), 3.96 (s, 3H, OCH_3), 3.95 (s, 3H, OCH_3).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 171.7 (COOH), 153.9 (C^{Ar}), 148.9 (C^{Ar}), 124.8 (CH^{Ar}), 121.8 (C^{Ar}), 112.5 (CH^{Ar}), 110.5 (CH^{Ar}), 56.2 (OCH_3), 56.2 (OCH_3).
Spectral data agrees with the reported literature[200].



3,4,5-Trimethoxybenzoic acid, 154'ea – [CAS : 118-41-2] – $C_{10}H_{12}O_5$
154'ea was synthesized following **procedure E** from 3,4,5-trimethoxybenzaldehyde **150e** (57 mg) and obtained as a white solid (28 mg, 46%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.38 (s, 2H, 2 x H^{Ar}), 3.93 (s, 3H, OCH_3), 3.93 (s, 6H, 2 x OCH_3).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 171.59 (COOH) , 153.14 (C^{Ar}), 143.15 (C^{Ar}), 124.21 (C^{Ar}), 107.57 (2 x CH^{Ar}), 61.12 (OCH_3), 56.41 (2 x OCH_3).
Spectral data agrees with the reported literature[200] .

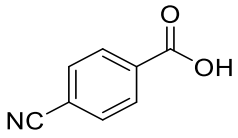


4-Chlorobenzoic acid, 154'fa – [CAS : 74-11-3] – $C_7H_5ClO_2$
154'fa was synthesized following **procedure E** from 4-chlorobenzaldehyde **150f** (41 mg) and obtained as a white solid (32 mg, 70%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 13.16 (s, 1H, COOH), 7.94 (d, J = 8.7 Hz, 1H, H^{Ar}), 7.57 (d, J = 8.7 Hz, 1H, H^{Ar}).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 166.5 (COOH), 137.8 (C^{Ar}), 131.2 (2 x CH^{Ar}), 129.6 (C^{Ar}), 128.8 (2 x CH^{Ar}).

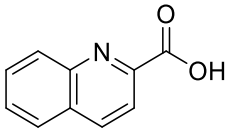
[199] Y-L. Hu, D-J. Li, D-S. Li, *RSC Adv.*, **2015**, *5*, 24936-24943.
[200] A. Nakamura, H. Kanou , J. Tanaka , A. Imamiya , T. Maegawa, Y. Miki, ***Org. Biomol. Chem.***, **2018**, ***16***, 541-544.

Spectral data agrees with the reported literature[198].



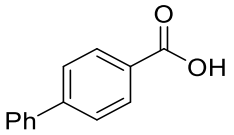
4-Cyanobenzoic acid, 154'ga – [CAS : 619-65-8] – $C_8H_5NO_2$
154'ga was synthesized following **procedure E** from 4-cyanobenzaldehyde **150g** (37.8 mg) and obtained as a white solid (10 mg, 22%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.08 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.98 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H^{Ar}).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 166.1 (COOH), 132.7 (2 x CH^{Ar}), 129.9 (2 x CH^{Ar}), 118.2 (C^{Ar}), 115.1 (C^{Ar}).
Spectral data agrees with the reported literature[198].



Quinoline-2-carboxylic acid, 154'ha – [CAS : 93-10-7] – $C_{10}H_7NO_2$
154'ha was synthesized following **procedure E** from quinoline-2-carbaldehyde **150h** (45 mg) and obtained as an orange solid (45 mg, 91%).

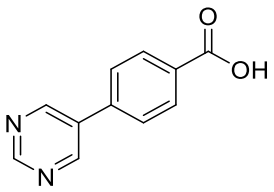
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO_d_6): δ 8.56 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H^{Ar}), 8.16 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H^{Ar}), 8.11 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H^{Ar}), 8.09 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H^{Ar}), 7.88 (t, *J* = 8.0, 7.5 Hz, 1H, H^{Ar}), 7.74 (t, *J* = 8.0, 7.5 Hz, 1H, H^{Ar}).
^{13}C NMR (101 MHz, DMSO_d_6): δ 166.1 (COOH), 148.5 (C^{Ar}), 146.5 (C^{Ar}), 138.0 (CH^{Ar}), 130.7 (CH^{Ar}), 129.4 (CH^{Ar}), 128.9 (CH^{Ar}), 128.6 (CH^{Ar}), 128.1 (CH^{Ar}), 120.8 (CH^{Ar}).
Spectral data agrees with the reported literature[201].



[1,1'-Biphenyl]-4-carboxylic acid, 154'ia– [CAS : 92-92-2] – $C_{13}H_{10}O_2$
154'ia was synthesized following **procedure E** from [1,1'-biphenyl]-4-carbaldehyde **150i** (53 mg) and obtained as a light yellow solid (45 mg, 79%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO_d_6): δ 12.97 (s, 1H, COOH), 8.03 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.80 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.73 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.52-7.48 (m, 2H, H^{Ar}), 7.44-7.40 (m, 1H, H^{Ar}).
^{13}C NMR (101 MHz, DMSO_d_6): δ 167.2 (COOH), 144.3 (C^{Ar}), 139.0 (C^{Ar}), 130.0 (2 x CH^{Ar}), 129.7 (C^{Ar}), 129.1 (2 x CH^{Ar}), 128.3 (CH^{Ar}), 127.0 (2 x CH^{Ar}) , 126.9 (2 x CH^{Ar}).
Spectral data agrees with the reported literature[202].

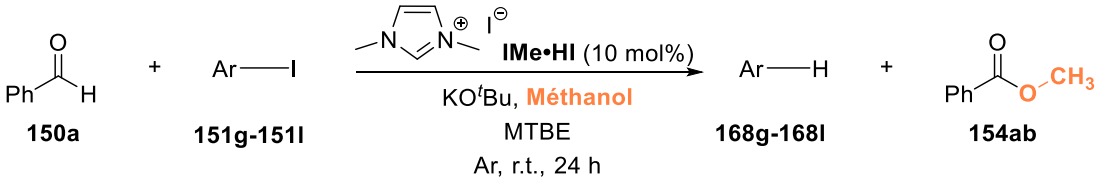
[201] T. D. Tran ,N. B. Pham , Merrick Ekins, J.N. A. Hooper, R. J. Quinn, *Mar. Drugs* **2015**, *13*, 4556-4575.
[202] R. Bernini, S. Cacchi, G. Fabrizi, G. Forte, F. Petrucci, A. Prastaro, S. Niembro, A. Shafir, A. Vallribera, *Green Chem.*, **2010**, *12*, 150-158.



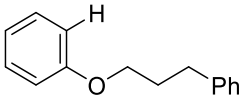
4-(Pyrimidin-5-yl)benzoic acid, 154'ja – [CAS : 216959-91-0] – $C_{11}H_8N_2O_2$
154'ja was synthesized following **procedure E** from 4-(pyrimidin-5-yl)benzaldehyde **150j** (53 mg) and obtained as a light yellow solid (30 mg, 52%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO_d_6): δ 13.13 (s, 1H, COOH), 9.23 (s, 1H, H^{Ar}), 9.20 (s, 2H, H^{Ar}), 8.10-8.04 (m, 2H, H^{Ar}), 7.98-7.91 (m, 2H, H^{Ar}).
^{13}C NMR (101 MHz, DMSO_d_6): δ 166.9 (COOH), 157.9 (C^{Ar}), 155.1 (C^{Ar}), 138.0 (C^{Ar}), 132.3 (C^{Ar}), 131.0 (C^{Ar}), 130.1 (C^{Ar}), 127.2 (C^{Ar}).
Spectral data agrees with the reported literature[203].

F. *NHC*-catalyzed reduction of iodoaryles with aldehydes



Procedure F: In a glovebox under argon atmosphere, pre-catalyst **IMe•HI** (10 mol%, 0.02 mmol, 4.3 mg) and KO^{t}Bu (1.5 equiv., 0.3 mmol, 32.3 mg) were dissolved in dry methyl *tert*-butyl ether (0.6 mL). The solution was stirred 10 min at r.t. before addition of the benzaldehyde **150a** (1 equiv., 0.2 mmol, 20 µL), an iodoaryl substrate **151**(1 equiv., 0.2 mmol) and dry methanol (1 equiv., 0.2 mmol, 8 µL). The mixture was stirred at r.t. for 24 hours. The reaction was then quenched with water and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate (3 x 5 mL). The combined organic phases were then washed with brine (10 mL), dried over sodium sulfate, filtered, and concentrated under vacuum. The desired product was purified by silica gel column chromatography.

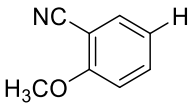


(3-Phenoxypropyl)-benzene - [CAS : 64806-63-9] – $C_{15}H_{16}O$
168g was synthesized following **procedure F** from 1-iodo-4-(3-phenoxypropylbenzene) **151g** (64.9 mg) and obtained after purification by column chromatography on silica gel (eluent cyclohexane/ dichloromethane 95/5) as a yellow oil (24.9 mg, 61%).

[203] O. Benson, I. da Silva, S. P. Argent, R. Cabot, M. Savage, H. G.W. Godfrey, Y. Yan, S. F. Parker, P. Manuel, M. J. Lennox, T. Mitra, T. L. Easun, W. Lewis, A. J. Blake, E. Besley, S. Yang, M. Schröder, *J. Am. Chem. Soc.*, **2016**, *138*, 45, 14828-14831.

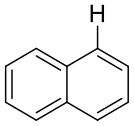
168h was synthesized following **procedure F** from 1-iodo-2-(3-phenoxypropylbenzene) **151h** (64.9 mg) and obtained after purification by column chromatography on silica gel (eluent: cyclohexane/ dichloromethane 95/5) as a yellow oil (22.5 mg, 55%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.36-7.23 (m, 7H, H^{Ar}), 7.01-6.91 (m, 3H, H^{Ar}), 3.99 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, O-CH_2), 2.85 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, *Ph*-CH_2), 2.20-2.07 (m, 2H, CH_2).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 159.2 (C^{Ar}-OCH_2), 141.7 (C^{Ar}-CH_2), 129.6 (2 x CH^{Ar}), 128.7 (2 x CH^{Ar}), 128.6 (2 x CH^{Ar}), 126.1 (CH^{Ar}), 120.7 (CH^{Ar}), 114.7 (2 x CH^{Ar}), 66.9 (O-CH_2), 32.3 (CH_2), 31.0 (CH_2).
HRMS (ESI-MS) *m/z* calcd for $C_{15}H_{16}OAg^+$: 319.0247 $[M+Ag]^+$; found: 319.0244.
Spectral data agrees with the reported literature[204].



2-Methoxybenzonitrile, 168i – [CAS : 6609-56-9] – C_8H_7ON
Following **procedure F**, the partial reduction of 5-iodo-2-methoxybenzonitrile **151i** (49.7 mg) gave an inseparable mixture (35 mg) of **168i** (66%) and **151i** (34%) after column chromatography on silica gel (eluent: diethyl ether). NMR Yields were calculated from the ratio determined by ^{1}H NMR.

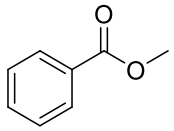
^{1}H NMR of **151i (400 MHz, $CDCl_3$):** δ 7.85- 7.78 (m, 2H, H^{Ar}), 6.75 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H^{Ar}), 3.92 (s, 3H, OCH_3).
Spectral data agrees with the reported literature[205].
^{1}H NMR of **168i (400 MHz, $CDCl_3$):** δ 7.53-7.57 (m, 2H, H^{Ar}), 6.99-7.00 (m, 2H, H^{Ar}), 3.92 (s, 3H, OCH_3).
Spectral data agrees with the reported literature[204].



Naphtalene, 168j – [CAS : 91-20-3] – $C_{10}H_8$
168j was synthesized following **procedure F** from 1-iodonaphthalene **151k** (28 µL) and obtained after purification by column chromatography on silica gel (eluent: cyclohexane/ dichloromethane 99/1) as colorless crystals (13.3 mg, 54%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.49-7.53 (m, 4H, H^{Ar}); 7.86-7.90 (m, 4H, H^{Ar}).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 133.6 (2 x C^{Ar}), 128.0 (4 x CH^{Ar}), 126.0 (4 x CH^{Ar}).
Spectral data agrees with the reported literature[206].

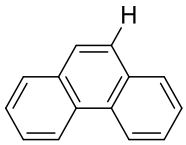
[204] J. A. Murphy, J. Garnier, S. R. Park, F. Schoenebeck, S. Zhou, A. T. Turner, *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 1227-1230.
[205] D. N. Sawant, Y. S. Wagh, P. J. Tambade, K. D. Bhatte, B. M. Bhanage, *Adv. Synth. Catal.*, **2011**, *353*, 781-787.
[206] J.A. Murphy, S. Zhou, D.W. Thomson, F. Schoenebeck, M. Mahesh, S.R. Park, T. Tuttle, L.E.A. Berlouis, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, 5178-5183.



Methyl benzoate, 154ab – [CAS : 93-58-3] – $C_8H_8O_2$

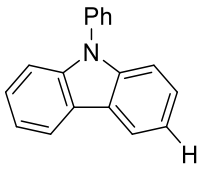
154ab was the oxidation product formed following the synthesis of **151H-j** with **procedure F**. **154ab** was isolated from the reaction crude after purification by column chromatography on silica gel (eluent: cyclohexane/ dichloromethane 99/1) as a white solid (15.4 mg, 59%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.04 (dd, J = 8.5, 1.3 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.56 (tt, J = 6.9, 1.4 Hz, 1H, H^{Ar}), 7.44 (t, J = 7.6 Hz, 2H, H^{Ar}), 3.92 (s, 3H, OCH_3).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 167.3 (CO), 133.1 (CH^{Ar}), 130.3 (C^{Ar}), 129.7 (2 x CH^{Ar}), 128.5 (2 x CH^{Ar}), 52.2 (OCH_3).
Spectral data agrees with the reported literature[207].



Phenanthrene, 168k – [CAS : 85-01-8] – $C_{14}H_{10}$
168k was synthesized following **procedure F** from 9-iodophenanthrene **151k** (58.4 mg) and obtained after purification by column chromatography on silica gel (eluent: petroleum ether) as a white solid (21.6 mg, 63%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.73 (dd, J = 7.5, 1.5 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.93 (dd, J = 7.5, 1.5 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.78 (s, 2H, H^{Ar}), 7.66 (m, 4H, H^{Ar}).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 132.2 (2 x C^{Ar}), 130.5 (2 x C^{Ar}), 128.7 (2 x CH^{Ar}), 127.1 (2 x CH^{Ar}), 126.7 (4 x CH^{Ar}), 122.8 (2 x CH^{Ar}).
HRMS (ESI-MS) *m/z* calcd for $C_{14}H_{10}Ag^+$: 284.9828 $[M+Ag]^+$; found: 284.9830.
Spectral data agrees with the reported literature[206].



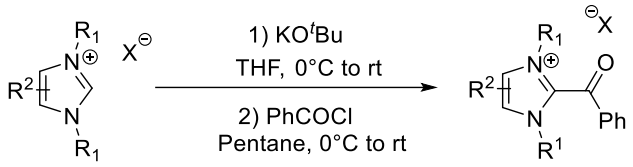
9-Phenyl-9*H*-carbazole, 168l – [CAS : 1150-62-5] – $C_{18}H_{13}N$
168l was synthesized following **procedure F** from 3-iodo-9-phenyl-9*H*-carbazole **151l** (70.9 mg) and obtained after purification by column chromatography on silica gel (eluent: cyclohexane/ dichloromethane 99/1) as a white solid (21 mg, 45%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.16 (d, J = 7.7 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.64-7.55 (m, 4H, H^{Ar}), 7.47 (m, 1H, H^{Ar}), 7.41 (d, J = 3.5 Hz, 4H, H^{Ar}), 7.32-7.27 (m, 2H, H^{Ar}).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 141.0 (2 x C^{Ar}), 137.9 (C^{Ar}), 130.0 (2 x CH^{Ar}), 127.6 (CH^{Ar}), 127.3 (2 x CH^{Ar}), 126.1 (2 x CH^{Ar}), 123.5 (2 x CH^{Ar}), 120.4 (2 x CH^{Ar}), 120.0 (2 x CH^{Ar}), 109.9 (2 x CH^{Ar}).

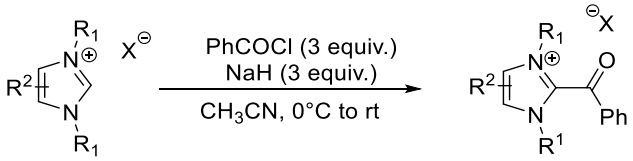
[207] M. Majek, A. J. von Wangelin, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, *54*, 2270 -2274.

HRMS (ESI-MS) *m/z* calcd for $C_{18}H_{13}NAg^+$: 350.0093 $[M+Ag]^+$; found: 350.0089.
Spectral data agrees with the reported literature[208].

G. Synthesis of acylium salts B^+

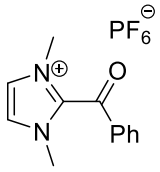


Procedure G : To a solution of potassium tert-butoxide KO^{t}Bu (1.2 equiv.) in dry THF (10 mL) at 0°C under argon atmosphere was added dropwise *via* cannula a suspension of the corresponding carbene precursor salt (1 equiv.) in dry THF (10 mL). The addition was performed under vigorous stirring. After warming to room temperature, volatiles were removed under vacuum on a Schlenk line. The crude was extracted with dry pentane, filtered *via* cannula and benzoyl chloride (1.2 equiv.) was added at 0 °C to the filtrate (instantaneous precipitation was observed). After stirring at room temperature for 15 minutes, the solid was filtered *via* cannula and washed with dry diethyl ether several times. Recrystallization from dry dichloromethane/diethyl ether mixture led to pale yellow to colourless crystals.



Procedure H : In a Schlenk tube under argon atmosphere, a solution of corresponding carbene precursor salt (1 equiv.) and benzoyl chloride (3 equiv.) in dry acetonitrile (20 mL) was cooled to 0 °C. Sodium hydride (NaH) (60% wt. in oil; 3 equiv.) was added to this mixture portion-wise over 1.5 hours. After completion of the reaction (3 hours), volatiles were removed under vacuum on a Schlenk line. *Note that at this stage, an aqueous work-up of a $CDCl_3$ NMR sample is helpful for assessing the stability of the acyl azolium salt towards hydrolysis. Most of salts are stable (if not several wash with dry Et_2O were done following a crystallization by diffusion of diethyl ether into a saturated solution of the salt in acetonitrile.* Cold water (with ice) was added, and the aqueous phase was extracted with dichloromethane. The combined organic phases were dried over $MgSO_4$ and concentrated under vacuum*. Note that when the final counter-anion is hexafluorophosphate, an additional wash with a saturated solution of KPF_6 in water was carried out*. The resulting crude was then triturated in diethyl ether until precipitation was observed, washed with diethyl ether several times and dried under vacuum. Recrystallization from dry dichloromethane/diethyl ether mixture led to pale yellow to colourless crystals.

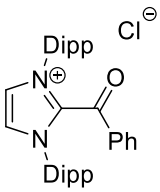
[208] Y. Zhou, J.G. Verkade, *Adv. Synth. Catal.*, **2010**, *352*, 616-620.



2-Benzoyl-1,3-dimethyl-1*H*-imidazol-3-ium hexafluorophosphate(V), IMe-B$^+$ – [CAS: 99803-02-8] – $C_{12}H_{13}F_6N_2OP$

Synthetized following **procedure H** from 1,3-dimethylimidazolium hexafluorophosphate (0.83 mmol, 200 mg) and obtained as a brown powder (30 mg, 10 %).

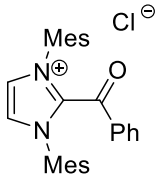
^{1}H NMR (500 MHz, CD_3CN): δ 7.89-7.87 (m, 3H, H^{Ar}), 7.69-7.66 (m, 2H, H^{Ar}), 7.54 (s, 2H, H^{Ar}), 3.75 (s, 6H, 2 x CH_3).
^{13}C NMR (126 MHz, CD_3CN): δ 181.5 (CO), 137.5 (CH^{Ar}), 135.7 (C^{Ar}), 131.1 (2 x CH^{Ar}), 130.7 (2 x CH^{Ar}), 126.1 (3 x CH^{Ar}), 38.1 (2 x CH_3).
^{19}F NMR (376 MHz, CD_3CN): δ -73.00 (d, *JF-P* = 706 Hz).
HRMS (ESI) *m/z* calcd for $C_{12}H_{13}ON_2^+$: 201.1022 $[M]^+$; found: 201.1016.
m. p.: 181a °C.



2-Benzoyl-1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)-1H-imidazol-3-ium chloride, IDipp-B$^+$ – [CAS : 1228185-08-7] – $C_{34}H_{41}ClN_2O$

Synthetized following **procedure G** from 1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazolium chloride (0.44 mmol, 211 mg) and obtained as a white powder (121 mg, 52 %).

^{1}H NMR (500 MHz, CD_3CN): δ 8.89 (s, 2H, H^{Ar}), 7.59 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H^{Ar}), 7.49 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.44 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.36 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.21 (d, *J* = 7.8 Hz, 4H, H^{Ar}), 2.54 (sept, *J* = 6.8 Hz, 4H, 4 X CH), 1.29 (d, *J* = 6.8 Hz, 12H, 4 x CH_3), 1.20 (d, *J* = 6.7 Hz, 12H, 4 x CH_3).
^{13}C NMR (126 MHz, CD_3CN): δ 179.4 (CO), 145.3 (3 x CH^{Ar}), 140.9 (C^{Ar}), 136.6 (2 x C^{Ar}), 133.6 (C^{Ar}), 132.5 (2 x CH^{Ar}), 129.8 (2 x CH^{Ar}), 129.2 (2 x CH^{Ar}), 128.7 (C^{Ar}) 125.1 (4 x CH^{Ar}), 29.7 (4 x CH), 26.5 (4 x CH_3), 22.6 (4 x CH_3).
Spectral data agrees with the reported literature[209].

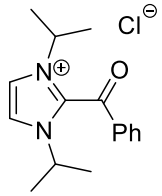


2-Benzoyl-1,3-dimesityl-1H-imidazol-3-ium, IMes-B$^+$ – $C_{28}H_{29}ClN_2O$

Synthetized following **procedure G** from 1,3-dimesityl-imidazolium chloride (0.55 mmol, 188 mg) and obtained as a white powder (150 mg, 62 %).

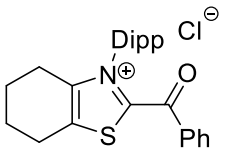
[209] C. L. Deardorff, R. E. Sikma, C. P. Rhodes, T. W. Hudnall, *Chem. Commun.*, **2016**, *52*, 9024-9027.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.75 (s, 2H, H^{Ar}), 7.55 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H^{Ar}), 7.46 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.33 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H, H^{Ar}), 6.87 (s, 4H, H^{Ar}), 2.21 (s, 6H, 2 x CH_3), 2.15 (s, 12H, 4 x CH_3).
^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ 179.6 (CO), 141.7 (3 C^{Ar}), 139.9 (C^{Ar}), 136.4 (3 x C^{Ar}), 133.8 (2 CH^{Ar}), 133.2 (C^{Ar}), 130.0 (3 CH^{Ar}), 129.6 (2 C^{Ar}), 129.0 (2 CH^{Ar}), 128.6 (2 CH^{Ar}), 128.3 (2 CH^{Ar}), 20.9 (2 x CH_3), 17.9 (4 x CH_3).
HRMS (ESI) m/z calcd for $C_{28}H_{29}ON_2$: 409.2274 $[M\text{-}Cl]^+$; found: 409.2270.
m. p.: 210 °C.



2-Benzoyl-1,3-diisopropyl-1H-imidazol-3-ium, I^{i}Pr-B^{+} – $C_{16}H_{21}ClN_2O$
Synthetized following **procedure G** from 1,3-diisopropylimidazolium chloride (1.2 mmol, 300 mg) and obtained as a white powder (76 mg, 22 %)

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.70 (s, 2H, H^{Ar}), 7.90 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.83 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H^{Ar}), 7.66 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H, H^{Ar}), 4.36 (hept, *J* = 6.7 Hz, 2H, 2 x CH), 1.58 (d, *J* = 6.7 Hz, 12H, 4 x CH_3).
^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ 181a.9 (CO), 137.7 (CH^{Ar}), 137.2 (C^{Ar}), 134.4 (C^{Ar}), 130.4 (2 x CH^{Ar}), 130.3 (2 x CH^{Ar}), 122.7 (2 x CH^{Ar}), 53.6 (2 x CH), 23.1 (4 x CH_3).
HRMS (ESI) m/z calcd for $C_{16}H_{21}ON_2$: 257.1648 $[M\text{-}Cl]^+$; found: 257.1643.
m. p.: 185 °C.



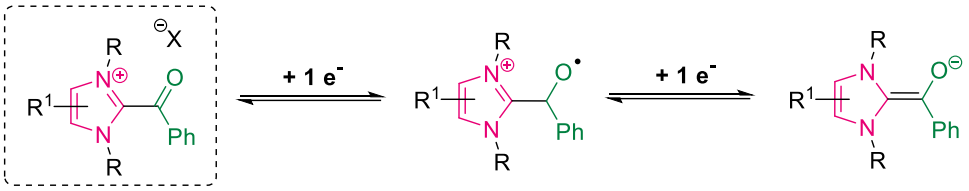
2-Benzoyl-3-(2,6-diisopropylphenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazolium chloride, ^{Cy6}ThDipp-B^{+} – [CAS : 2761154-39-4] – $C_{26}H_{30}ClNOS$
Synthetized following **procedure G** from 1,3-bis(2,6-diisopropylphenyl)imidazolium chloride (1 mmol, 400 mg) and obtained as orange crystalline blocks (34 mg, 18 %).

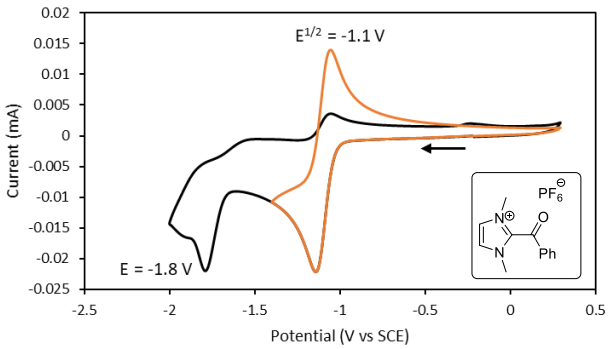
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 8.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.73 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H^{Ar}), 7.62-7.55 (m, 3H, H^{Ar}), 7.35 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, H^{Ar}), 3.62 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H, CH_2), 2.36 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H, CH_2), 2.23 (sept, *J* = 6.8 Hz, 2H, 2 x CH), 2.08-2.02 (m, 2H, CH_2), 1.96-1.89 (m, 2H, CH_2), 1.19 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H, 2 x CH_3), 1.08 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H, 2 x CH_3).
^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ 166.0 (CO), 156.9 (C^{Ar}), 147.6 (C^{Ar}), 144.5 (2 x C^{Ar}), 142.4 (C^{Ar}), 136.3 (CH^{Ar}), 135.2 (C^{Ar}), 132.2 (CH^{Ar}), 131.1 (CH^{Ar}), 131.0 (2 x CH^{Ar}), 129.8 (2 x CH^{Ar}), 125.5 (2 x CH^{Ar}), 29.1 (4 x CH), 26.0 (CH_2), 24.7 (CH_2), 24.3 (2 x CH_3), 22.2 (CH_2), 21.0 (CH_2).
Spectral data agrees with the reported literature.[210]

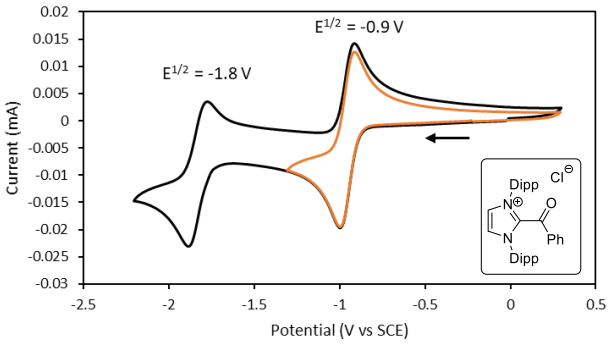
[210] L. Delfau, S. Nichilo, F. Molton, J. Broggi, E. Tomás-Mendivil, D. Martin, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2021**, *60*, 26783-26789.

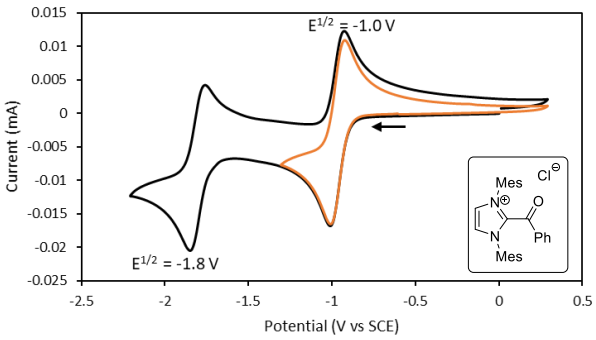
H. Electrochemical characterization of acylium salts B⁺

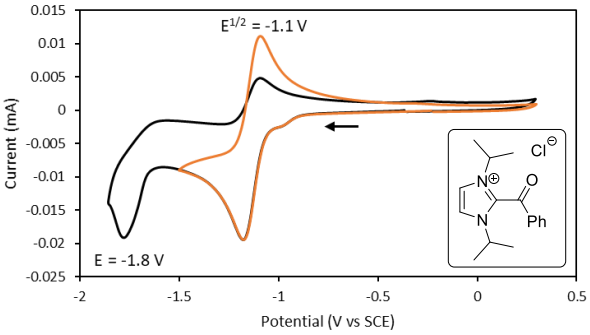
Electrochemical experiments were carried out in a glovebox under an atmosphere of dry argon at 22 °C (air-conditioned room) employing PalmSens4 potentiostat. A silver reference electrode (0.01 M $AgNO_3$ in 0.1 M [^{n}Bu$_4$N]PF_6 in acetonitrile) was used. Cyclic voltammetry experiments were performed in acetonitrile with 0.1 M [^{n}Bu$_4$N]PF_6 electrolyte at 100 mVs^{-1} rate of 1 mM solution of acyl azolium. A vitreous carbon disk (3 mm in diameter) as working electrode and a platinum wire as auxiliary electrode were employed. All potentials are reported in V *vs* SCE. The $E_{1/2}$ of the Fc/Fc$^+$ redox couple used as a standard is 0.38 V *vs* SCE in acetonitrile under our conditions.[211]

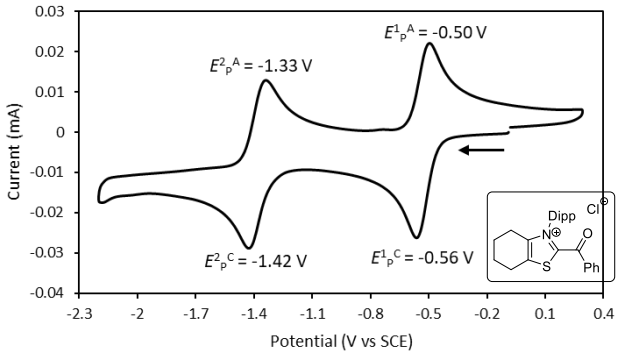








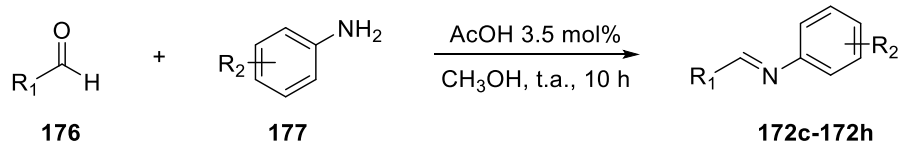




[211] Y. Wang, X. Li, F. Leng, H. Zhu, J. Li, D. Zou, Y. Wu, Y. Wu, *Adv. Synth. Catal.*, **2014**, *356*, 3307-3313.

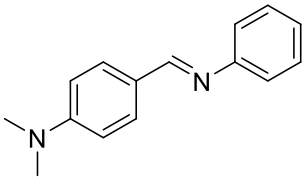
II. Partie expérimentale du chapitre 3

A. Synthesis and characterization of imines



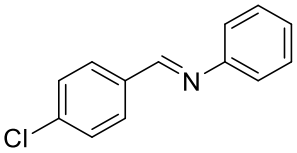
176 **177** **172c-172h**

Procedure I : To a solution of the corresponding amine (1.0 equiv) and acetic acid (0.035 equiv) in methanol (2 mL) was added a solution of corresponding aldehyde (1.0 equiv) in methanol (5 mL). The mixture was stirred at 50 ºC for 15 min, then stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was then filtered and the filter cake was washed with methanol and dried under vacuum to afford the desired imine as a solid.



***N,N*-Dimethyl-4-((phenylimino)methyl)aniline, 185c – [CAS : 889-37-2] – $C_{15}H_{16}N_2$**
172c was synthesized following **procedure I** from *p*-dimethylaminobenzaldehyde (4.6 mmol, 0.7 g) and aniline (4.6 mmol, 0.4 mL) and was obtained as a yellow solid after recrystallization in MeOH (332.8 mg, 32%).
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.32 (s, 1H, NCH), 7.77 (d, J = 8.9 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.36 (dd, J = 8.6, 7.1 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.19 (d, J = 7.6 Hz, 2H, HAr), 6.74 (d, J = 8.9 Hz, 2H, H^{Ar}), 3.06 (s, 6H, 2 x CH_3).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 160.4 (NCH), 153.1 (C^{Ar}), 152.7 (C^{Ar}), 130.6 (2 x CH^{Ar}), 129.2 (2 x CH^{Ar}), 125.1 (CH^{Ar}), 124.6 (C^{Ar}), 121.1 (2 x CH^{Ar}), 111.7 (2 x CH^{Ar}), 40.3 (2 x CH_3).
Spectral data agrees with the reported literature.[212]

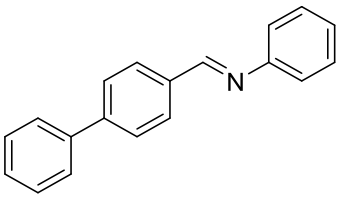


***N*-(4-Chlorobenzylidene)aniline, 172d – [CAS : 2362-79-0] – $C_{13}H_{10}ClN$**
172d was synthesized following **procedure I** from *p*-chlorobenzaldehyde (4.6 mmol, 0.7 g) and aniline (4.6 mmol, 0.4 mL) and was obtained as a pale yellow solid (458.5 mg, 46%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.43 (s, 1H, NCH), 7.85 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.45 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.40-7.38 (m, 2H, H^{Ar}), 7.26-7.19 (m, 3H, H^{Ar}).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 159.0 (C), 151.9 (C^{Ar}), 137.59 (C^{Ar}), 134.9 (C^{Ar}), 130.2 (2 x CH^{Ar}), 129.4 (2 x CH^{Ar}), 129.2 (2 x CH^{Ar}), 126.4 (CH^{Ar}), 121.0 (2 x CH^{Ar}).

[212] L. Tang, H. Sun, Y. Li, Z. Zha, Z. Wang, *Green Chem.*, **2012**,*14*, 3423-3428.

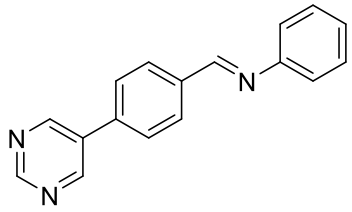
Spectral data agrees with the reported literature.[213]



1-([1,1'-Biphenyl]-4-yl)-*N*-phenylmethanimine, 172e – [CAS : 51357-73-4] – $C_{19}H_{15}N$

172e was synthesized following **procedure I** from [1,1'-biphenyl]-4-carbaldehyde (3.9 mmol, 0.7 g) and aniline (3.9 mmol, 0.4 mL) and was obtained as a white solid (902 mg, 90%).

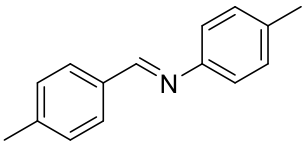
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.51 (s, 1H, NCH), 7.98 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.72 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.66 (dd, J = 8.3, 1.3 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.53-7.46 (m, 2H, H^{Ar}), 7.44-7.37 (m, 3H, H^{Ar}), 7.25-7.19 (m, 3H, H^{Ar}).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 160.1 (NCH), 152.3 (C^{Ar}), 144.3 (C^{Ar}), 140.4 (C^{Ar}), 135.3 (C^{Ar}), 129.4 (2 x CH^{Ar}), 129.3 (2 x CH^{Ar}), 129.1 (2 x CH^{Ar}), 128.1 (CH^{Ar}), 127.6 (2 x CH^{Ar}), 127.4 (2 x CH^{Ar}), 126.1 (CH^{Ar}), 121.7 (2 x CH^{Ar}).
Spectral data agrees with the reported literature.[214]



***N*-Phenyl-1-(4-(pyrimidin-5-yl)phenyl)methanimine, 172f – $C_{17}H_{13}N_3$**

172f was synthesized following **procedure I** from 4-(pyrimidin-5-yl)benzaldehyde (3.9 mmol, 0.7 g) and aniline (3.9 mmol, 0.4 mL) and was obtained as a white solid (153.6 mg, 34%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.25 (s, 1H), 9.02 (s, 2H), 8.54 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.47-7.39 (m, 2H), 7.29–7.24 (m, 3H).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 159.25 (NCH), 158.05 (CH^{Ar}), 155.09 (2 x CH^{Ar}), 151.84 (C^{Ar}), 137.06 (C^{Ar}), 136.97 (C^{Ar}), 133.78 (C^{Ar}), 129.93 (2 x CH^{Ar}), 129.39 (2 x CH^{Ar}), 127.48 (2 x CH^{Ar}), 126.50 (CH^{Ar}), 121.06 (2 x CH^{Ar}).
HRMS (ESI-MS) m/z calcd for $C_{17}H_{14}N_3^+$: 260.1154’ $[M+H]^+$; found: 260.1182.



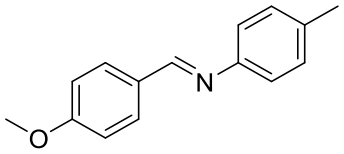
***N*,1-Di-*p*-tolylmethanimine, 172g – [CAS : 16979-20-7] – $C_{15}H_{15}N$**

172g was synthesized following **procedure I** from *p*-tolualdehyde (11.0 mmol, 1.4 mL) and *p*-toluidine (11.0 mmol, 1.2 mL) and was obtained as a pale yellow solid (1.4 g, 60%).

213

214 X. Hua, J. Masson-Makdissi, R. J. Sullivan, S. G. Newman, *Org. Lett.*, **2016**, *18*, 20, 5312-5315.

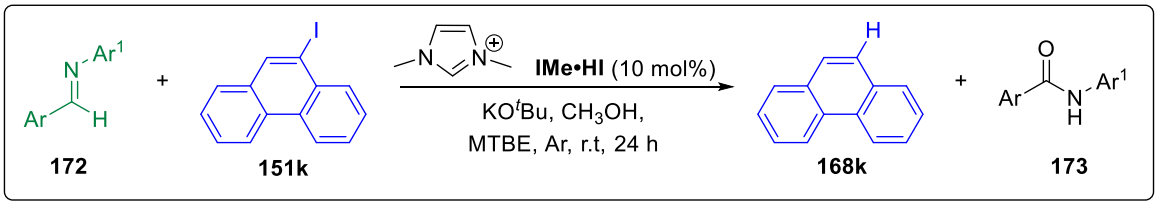
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.43 (s, 1H, NCH), 7.78 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.26 (d, 6H, H^{Ar}), 7.19 (d, *J* = Hz, 2H, H^{Ar}), 7.13 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H^{Ar}), 2.42 (s, 3H, CH_3), 2.37 (s, 3H, CH_3).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 159.8 (C), 149.8 (C^{Ar}), 141.8 (C^{Ar}), 135.7 (C^{Ar}), 134.0 (C^{Ar}), 129.9 (2 x CH^{Ar}), 129.6 (2 x CH^{Ar}), 128.9 (2 x CH^{Ar}), 121.0 (2 x CH^{Ar}), 21.8 (CH_3), 21.1 (CH_3).
Spectral data agrees with the reported literature.[215]



1-(4-Methoxyphenyl)-*N*-(*p*-tolyl)methanimine, 172h – [CAS : 3246-78-4] – $C_{17}H_{13}N_3$
172h was synthesized following **procedure I** from *p*-anisaldehyde (8.9 mmol, 1.1 mL) and *p*-toluidine (8.9 mmol, 0.9 mL) and was obtained as a pale yellow solid (1.6 g, 80%).

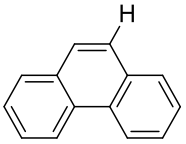
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.40 (s, 1H, NCH), 7.84 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.19 (dd, *J* = 8.6, 0.7 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.12 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H^{Ar}), 6.98 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H^{Ar}), 3.87 (s, 3H, OCH_3), 2.37 (s, 3H, CH_3).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 162.3 (C), 159.1 (C^{Ar}), 149.9 (C^{Ar}), 135.5 (C^{Ar}), 130.5 (2 x CH^{Ar}), 129.9 (2 x CH^{Ar}), 129.6 (C^{Ar}), 120.9 (2 x CH^{Ar}), 114.3 (2 x CH^{Ar}), 55.6 (OCH_3), 21.1 (CH_3).
Spectral data agrees with the reported literature.[216]

B. *NHC*-catalyzed reduction of iodophenanthrene and concomitant oxidation of imines



Procedure J : In a glovebox under argon atmosphere, pre-catalyst **IMe•HI** (10 mol%, 0.02 mmol, 4.3 mg) and KO^{t}Bu (1.5 equiv., 0.3 mmol, 32.3 mg) were dissolved in dry methyl *tert*-butyl ether (0.6 mL). The solution was stirred 10 min at r.t. before addition of an imine **172** (1 equiv., 0.2 mmol), iodophenanthrene **151k** (1 equiv., 0.2 mmol, 58.4 mg) and dry methanol (1 equiv., 0.2 mmol, 8 µL). The mixture was stirred at room temperature for 24 hours. The reaction was then dissolved in ethyl acetate and concentrated under vacuum. The desired product was purified by silica gel column chromatography.

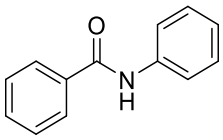
[215] E. Zhang, H. Tian, S. Xu, X. Yu, Q. Xu, *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 2704.
[216] L. Jiang, L. Jin, H. Tian, X. Yuan, X. Yu, Q. Xu, *Chem. Commun.*, **2011**, *47*, 10833-10835.



Phenanthrene, 168k– [CAS : 85-01-8] – $C_{14}H_{10}$

168kwas synthesized following **procedure J** from 9-iodophenanthrene **151k** (58.4 mg) and obtained after purification by column chromatography on silica gel (eluent: petroleum ether) as a white solid (13.4 mg, 39%).

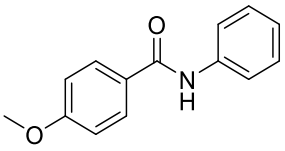
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.73 (dd, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.93 (dd, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.78 (s, 2H, H^{Ar}), 7.66 (m, 4H, H^{Ar}).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 132.2 (2 x C^{Ar}), 130.5 (2 x C^{Ar}), 128.7 (2 x CH^{Ar}), 127.1 (2 x CH^{Ar}), 126.7 (4 x CH^{Ar}), 122.8 (2 x CH^{Ar}).
Spectral data agrees with the reported literature[206].



***N*-Phenyl-benzamide, 173a – [CAS :93-98-1] – $C_{13}H_{11}NO$**

173a was synthesized following **procedure J** from *N*-benzylideneaniline **172a** (34.8 mg) and obtained after purification by column chromatography on silica gel (gradient: petroleum ether/ ethyl acetate 100/0 to 80/20) as a white solid (16 mg, 42%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.95 (s, 1H, NH), 7.86 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.65 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.54 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, H^{Ar}), 7.47 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.36 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.15 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, H^{Ar}).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 166.0 (CONH), 138.1 (C^{Ar}), 135.1 (C^{Ar}), 131.9 (CH^{Ar}), 129.2 (2 x CH^{Ar}), 128.9 (2 x CH^{Ar}),127.2 (2 x CH^{Ar}), 124.7 (CH^{Ar}), 120.4 (2 x CH^{Ar}).
Spectral data agrees with the reported literature[217].



4-Methoxy-*N*-phenylbenzamide, 173b – [CAS : 7465-88-5] – $C_{14}H_{13}NO_2$

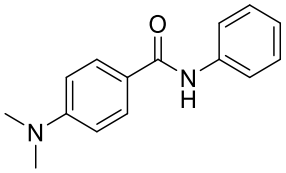
173b was synthesized following **procedure J** from 1-(4-methoxyphenyl)-*N*-phenylmethanimine **172b** (40.6 mg) and obtained after purification by column chromatography on silica gel (gradient: petroleum ether/ ethyl acetate 100/0 to 75/25) as a white solid (11 mg, 25%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.88 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.77 (brs, 1H, NH), 7.67 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H^{Ar}) 7.41 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.18 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.02 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H^{Ar}), 3.92 (s, 3H, OCH_3).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 165.4 (CONH), 162.7 (C^{Ar}), 138.3 (C^{Ar}), 129.3 (C^{Ar}), 129.1 (2 x CH^{Ar}), 127.3 (2 x CH^{Ar}), 124.5 (CH^{Ar}), 120.3 (2 x CH^{Ar}), 120.2 (2 x CH^{Ar}), 55.7 (OCH_3).

---

[217] S. A. Rzhevskiy, A.A. Ageshina, G. A. Chesnokov, P. S. Gribanov, M. A. Topchiy, M. S. Nechaev, A. F. Asachenko, *RSC Adv.*, **2019**, *9*, 1536-1540.

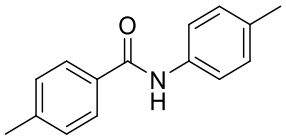
Spectral data agrees with the reported literature[218].



4-(Dimethylamino)-*N*-phenylbenzamide, 173c – [CAS : 3765-62-6] – $C_{15}H_{16}N_2O$

173c was synthesized following **procedure J** from *N,N*-Dimethyl-4-((phenylimino)methyl)aniline **172c** (43.1 mg) and obtained after purification by column chromatography on silica gel (gradient: petroleum ether/ ethyl acetate 100/0 to 90/10) as a white solid (10 mg, 21%).

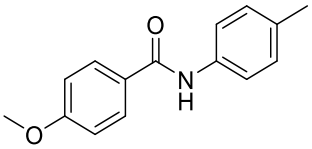
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.82-7.79 (m, 2H, H^{Ar}), 7.78 (brs, 1H, NH), 7.67-7.63 (m, 2H, H^{Ar}), 7.40-7.34 (m, 2H, H^{Ar}), 7.13 (s, 1H, H^{Ar}), 6.75-6.71 (m, 2H, H^{Ar}), 3.07 (s, 6H, 2 x CH_3).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 165.7 (CONH), 152.8 (C^{Ar}), 138.7 (C^{Ar}), 129.1 (2 x CH^{Ar}), 128.7 (2 x CH^{Ar}), 124.0 (C^{Ar}), 121.5 (CH^{Ar}), 120.2 (2 x CH^{Ar}), 111.3 (2 x CH^{Ar}),, 40.2 (2 x CH_3).
Spectral data agrees with the reported literature[219].



4-Methyl-*N*-(4-methylphenyl)benzamide, 173g – [CAS : 6876-66-0] – $C_{15}H_{15}NO$

173g was synthesized following **procedure J** from *N*,1-di-*p*-tolylmethanimine **172g** (40.2 mg) and obtained after purification by column chromatography on silica gel (gradient: petroleum ether/ ethyl acetate 100/0 to 85/25) as a white solid (18 mg, 42%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.77 (s, NH), 7.67 (d, J = 8 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.43 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.17 (d, J = 6.8 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.07 (d, J = 8 Hz, 2H, H^{Ar}), 2.33 (s, 3H, CH_3), 2.25 (s, 3H, CH_3).
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 165.7 (CONH), 142.4 (C^{Ar}), 135.6(C^{Ar}), 134.2(C^{Ar}), 132.4(C^{Ar}), 129.7 (2 x CH^{Ar}), 129.6 (2 x CH^{Ar}), 127.1 (2 x CH^{Ar}), 120.4 CH^{Ar}), 21.6 (CH_3), 21.0 (CH_3).
Spectral data agrees with the reported literature[220].



4-Methoxy-*N*-(4-methylphenyl)benzamide, 173h – [CAS : 39192-94-4] – $C_{15}H_{15}NO_2$

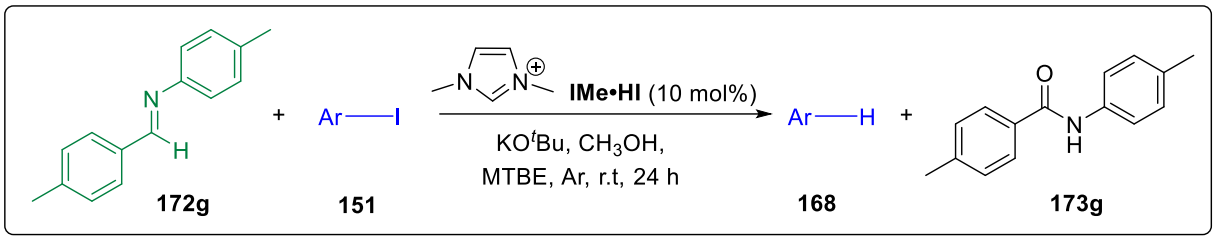
173h was synthesized following **procedure J** from 1-(4-Methoxyphenyl)-*N*-(*p*-tolyl)methanimine **172h** (43.3 mg) and obtained after purification by column chromatography on silica gel (gradient: petroleum ether/ ethyl acetate 100/0 to 85/15) as a white solid (14 mg, 30%).

[218] N. Panda, R. Mothkuri, D. K. Nayak, *Eur. J. Org. Chem.*, **2014**, 1602-1605.
[219] C. R. Clark, T. W. Davenport, *J. Med. Chem.*, **1987**, *30*, 1214-1218.
[220] N. Sharma, G. Sekar, *Adv. Synth. Catal.*, **2016**, *358*, 314-320.

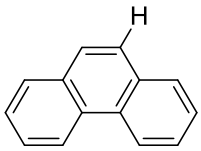
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,81-7.87 (t, 2H, J = 8 Hz, H^{Ar}), 7.51 (d, 2H, J = 7.5 Hz, H^{Ar}), 7.17 (d, 2H, J = 7.5 Hz, H^{Ar}), 6.94-6.99 (d, 2H, J = 8 Hz, H^{Ar}), 3.87 (s, 3H, OCH_3), 2.34 (s, 3H, CH_3).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 165.3 (CONH), 162.5 (C^{Ar}), 135.7 (C^{Ar}), 134.1(C^{Ar}), 129.7 (2 x CH^{Ar}), 129.0 (2 x CH^{Ar}), 127.4 (C^{Ar}), 120.4 (2 x CH^{Ar}), 114.1 (2 x CH^{Ar}), 55.6 (OCH_3), 21.0 (CH_3).
Spectral data agrees with the reported literature[221].

C. *NHC*-catalyzed reduction of iodoaryles with imines



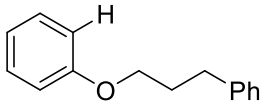
Procedure K : In a glovebox under argon atmosphere, pre-catalyst **IMe•HI** (10 mol%, 0.02 mmol, 4.3 mg) and KO^{t}Bu (1.5 equiv., 0.3 mmol, 32.3 mg) were dissolved in dry methyl *tert*-butyl ether (0.6 mL). The solution was stirred 10 min at r.t. before addition of *N*,1-di-*p*-tolylmethanimine **172g** (1 equiv., 0.2 mmol, 40.2 mg), an iodoaryl substrate **151** (1 equiv., 0.2 mmol) and dry methanol (1 equiv., 0.2 mmol, 8 µL). The mixture was stirred at room temperature for 24 hours. The reaction was then dissolved in ethyl acetate and concentrated under vacuum. The desired product was purified by silica gel column chromatography.



Phenanthrene, 168k – [CAS : 85-01-8] – $C_{14}H_{10}$
168k was synthesized following **procedure K** from 9-iodophenanthrene **151k** (58.4 mg) and obtained after purification by column chromatography on silica gel (eluent: petroleum ether) as a white solid (13.5 mg, 39%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.73 (dd, J = 7.5, 1.5 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.93 (dd, J = 7.5, 1.5 Hz, 2H, H^{Ar}), 7.78 (s, 2H, H^{Ar}), 7.66 (m, 4H, H^{Ar}).
Spectral data agrees with the reported literature[206].

[221] S. De, J. Yin, D. Ma, *Org. Lett.*, **2017**, *19*, 4864-4867.



(3-Phenoxypropyl)-benzene - [CAS : 64806-63-9] – $C_{15}H_{16}O$

168g was synthesized following **procedure K** from 1-iodo-4-(3-phenoxypropylbenzene) **151g** (64.9 mg) and obtained after purification by column chromatography on silica gel (eluent: cyclohexane/ dichloromethane 95/5) as a yellow oil (14.7 mg, 36%).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.36-7.23 (m, 7H, H^{Ar}), 7.01-6.91 (m, 3H, H^{Ar}), 3.99 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, O-CH_2), 2.85 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, *Ph*-CH_2), 2.20-2.07 (m, 2H, CH_2).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 159.2 (C^{Ar}-OCH_2), 141.7 (C^{Ar}-CH_2), 129.6 (2 x CH^{Ar}), 128.7 (2 x CH^{Ar}), 128.6 (2 x CH^{Ar}), 126.1 (CH^{Ar}), 120.7 (CH^{Ar}), 114.7 (2 x CH^{Ar}), 66.9 (O-CH_2), 32.3 (CH_2), 31.0 (CH_2).

HRMS (ESI-MS) *m/z* calcd for $C_{15}H_{16}OAg^+$: 319.0247 $[M+Ag]^+$; found: 319.0244.

Spectral data agrees with the reported literature.[204]

Annexe

Annexe

Dans le cadre du projet AldyRed, j'ai eu l'opportunité de réaliser un séjour au sein du laboratoire CIRE, au DCM à Grenoble, sous la supervision du Dr D. Martin. Durant cette période, j'ai contribué à quelques mesures de voltampérométrie cyclique, en collaboration avec la doctorante Ludivine Delfau. Cette publication traite de la synthèse de dimères de thiazolylidènes ainsi que de l'équilibre entre ces formes dimériques et leurs formes carbènes correspondantes. En effet, le dimère particulier **(ThDipp)$_2$** s'est avéré posséder un potentiel d'oxydation important et cet espèce pourrait être utilisée en catalyse radicalaire. N'ayant pas pris part à la synthèse de ces dimères ainsi qu'à leur évaluation, ces travaux ne seront pas explicités dans ce manuscrit.

Chemical Science

ROYAL SOCIETY OF CHEMISTRY

EDGE ARTICLE

View Article Online
View Journal | View Issue

Open Access Article. Published on 16 August 2024. Downloaded on 10/24/2024 10:52:36 AM. This article is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 3.0 Unported Licence.

Check for updates

Cite this: *Chem. Sci.*, 2024, **15**, 14699

All publication charges for this article have been paid for by the Royal Society of Chemistry

Received 18th June 2024
Accepted 9th August 2024

DOI: 10.1039/d4sc04011b

rsc.li/chemical-science

A simple N-heterocyclic carbene for the catalytic up-conversion of aldehydes into stoichiometric super electron donors†

Nadhrata Assani,[a] Ludivine Delfau,[b] Preslav Smits,[b] Sébastien Redon,[a] Youssef Kabri,[a] Eder Tomás-Mendivil,[b] Patrice Vanelle,[a] David Martin *[b] and Julie Broggi *[a]

Catalytic amounts of 1,3-di(methyl)imidazole-2-ylidene, one of the simplest and most prototypical N-heterocyclic carbenes, can up-convert aldehydes into powerful stoichiometric sources of electrons (Super Electron Donors) for reductive transformations of iodoaryls (E_{red} < −2 V). In particular, the hydroarylation of 1,1′-diarylethylenes, which may require high temperatures and inherently generate stoichiometric amounts of oxidized waste, was performed at room temperature, with the concomitant formation of esters as oxidized co-products.

Introduction

The development of Organic Electron Donors (OEDs) has allowed for a broad range of selective metal-free reductive transformations.[1] The design of compounds with increasingly reducing power, termed Super Electron Donors (SEDs), has culminated so far in the report of tetra(iminophosphorano)-substituted bispyridinylidene **A**, which can undergo reversible oxidation at $E_{1/2}(\mathbf{A}/\mathbf{A}^{2+}) = -1.7$ V *versus* SCE and perform the challenging reduction of iodoarenes (Fig. 1a).[2]

Note that, similarly to other OEDs with dimeric patterns,[3] **A** can be generated *in situ* by the deprotonation of precursor **B**, which is air-stable and easier to handle. More generally, a variety of reductant up-conversions[4,5] of weak reagents into various SEDs have been considered, ranging from *in situ* stoichiometric chemical reactions[3] to photoactivation.[6] Several groups described reactions involving catalytic amounts of chemically upconverted SEDs, such as benzimidazole radical **C**[7] ($E_p^{ox} = -2.1$ V),[8] dioxane-derived radical anion **D**,[9] diketopiperazine bis-enolate **E**,[10] or phenanthroline-based anion **F**,[11] which promote the reductive transformations of halogenoaryls at high temperatures (Fig. 1b–d). In these processes, the stoichiometric sacrificial electron donors are solvents or metallic hydrides. They are required for feeding electrons into the catalytic cycle, but yield wasteful oxidized co-products and can cause side reactions.

On the other hand, aldehydes are ubiquitous synthons in organic synthesis, some of which are available from biomass resources, and they represent a valuable source of electrons. They are up-converted by N-heterocyclic carbenes (NHCs) into Breslow intermediates **G·H** (Fig. 2a).[12,13] The oxidation of the latter into acyliums $\mathbf{G}^+$ yields numerous valuable products upon reaction with nucleophiles.[14] Yet, very few studies have considered the fate of the oxidative partner. In 1980, Inoue and Higashiuba showed that phenazine ($E_{red} = -0.6$ V)[15] and azobenzene ($E_{red} = -1.3$ V)[16] are reduced in the presence of aldehydes under NHC catalysis, yielding dihydrophenazine and benzidine, respectively.[17] The group of Chi also designed a few

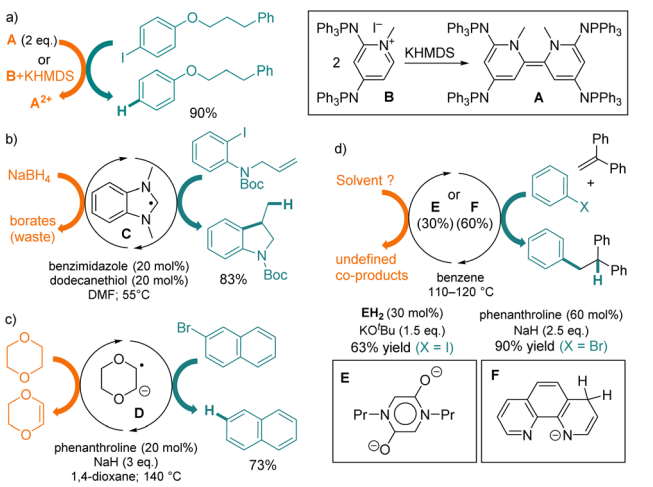


Fig. 1 (a) Reduction of aryl halides with a stoichiometric organic Super Electron Donors (SED, 2 equiv.) **A** or (b–d) with catalytically up-converted SEDs **C**–**F**.

[a]*Aix Marseille Univ, CNRS, ICR, Institut de Chimie Radicalaire, Faculté de Pharmacie, 13005, Marseille, France. E-mail: julie.broggi@univ-amu.fr*

[b]*Univ. Grenoble-Alpes, UMR CNRS-UGA 5250, CS 40700, 38058 Grenoble, France. E-mail: david.martin@univ-grenoble-alpes.fr*

† Electronic supplementary information (ESI) available. See DOI: https://doi.org/10.1039/d4sc04011b

© 2024 The Author(s). Published by the Royal Society of Chemistry

Open Access Article. Published on 16 August 2024. Downloaded on 10/24/2024 10:52:36 AM. This article is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 3.0 Unported Licence.

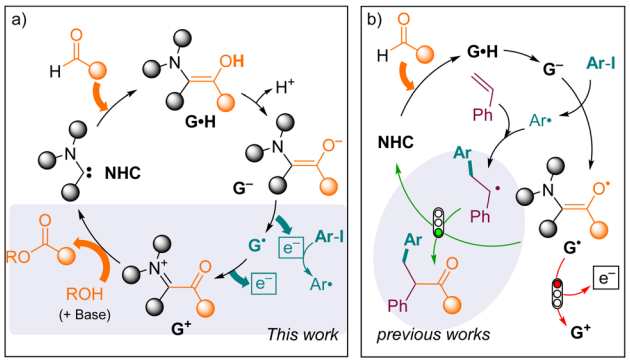


Fig. 2 (a) Reductant up-conversion of aldehydes under NHC catalysis. (b) Interception of G• by transient radicals in the redox-neutral NHC-catalysed acylarylation of styrenes.

NHC-catalyzed reductive functionalization reactions of activated nitrobenzyl bromides (E_{red} < −0.8 V) or nitroalkenes (E_{red} < −0.6 V)[18] in the presence of methanol, with the concomitant formation of a methyl ester.[19] More recently, NHC-catalysed radical transformations of aldehydes[20] have advanced to include the activation of more challenging substrates, such as iodoaryls (E_{red} < −2 V),[21] *via* single electron transfer (SET) from Breslow-type enolates **G**[22] stemming from thiazol-2-ylidenes (Ohmiya group),[23] 1,3,4-triazol-2-ylidenes (Chi group)[24] or meso-ionic 1,4,5-triazol-2-ylidenes (Bertrand and Yan groups).[25] However, so far, these radical reactions have remained redox-neutral overall, because the transient radicals are intercepted by persistent Breslow-type radicals **G**•, affording ketone derivatives (Fig. 2b).

Herein, we show that catalytic amounts of 1,3-di(methyl) imidazole-2-ylidene, one of the simplest and most prototypical N-heterocyclic carbenes (NHCs), can up-convert aldehydes into strong SED reagents for the light-free reductive transformations of iodoaryls (E_{red} < −2 V) at room temperature, with the concomitant formation of esters as oxidized co-products.

Results and discussion

We were intrigued by electrochemical[26] and computational[27] studies, indicating that imidazole-2-ylidene NHCs should provide some of the strongest electron-donor enolates **G**⁻ with oxidation potentials (*ca.* −2.1 V) lower than those of enolates stemming from thiazolylidenes (−1.4 V) or mesoionic carbenes (−1.8 V), which are known to perform the reductive radical activation of iodoaryls. Thus, although imidazolylidenes have been disregarded as mediocre catalysts for the radical transformations of aldehydes,[19b,28] we attempted the reductive addition of iodobenzene **2a** to 1,1′-diphenylethylene **3a**, in the presence of benzaldehyde **1a**, potassium *tert*-butoxide and a catalytic amount of the imidazolium precursor of NHC **C2**, featuring bulky 1,3-di(isopropyl)phenyl *N*-substituents (Fig. 3a). After one day at room temperature, NMR monitoring of the crude mixture indicated the presence of 1,1,2-triphenylethane **5aa** with a low, but encouraging, 11% conversion, and the concomitant formation of *tert*-butyl benzoate ester **4a**.

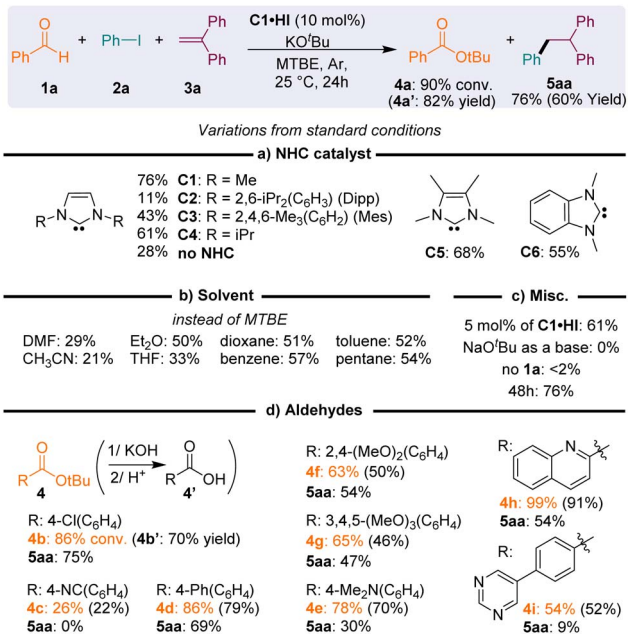


Fig. 3 Optimization of NHC-catalyzed reductive anti-Markovnikov hydroarylation of 1,2-diphenylethylene with phenyl iodide; standard reaction conditions were: **1a** (0.3 mmol), **2a** (0.36 mmol), **3a** (0.20 mmol), **C1**·HI (10 mol%), and KO^{t}Bu (0.3 mmol) in dry MTBE (0.6 mL) under an argon atmosphere for 24 h at 25 °C. Percentages are for the conversion of **3a** into product **5aa**, unless otherwise noted. Values in brackets are yields.

The use of NHCs **C1–6** with decreasing steric bulk increased the conversion of **5aa**, up to 76% with 1,3-di(methyl)imidazolylidene **C1**. The reaction also worked with *N*-methyl substituted NHCs **C5** and **C6** (with 3,4-dimethylimidazole and benzimidazole backbones, respectively), though with slightly lower conversions. The clear reactivity difference of NHCs **C1–6** could not be attributed to the similar reducing power of their Breslow derivative (E_p ≈ −1.1, −1.8 V *vs.* SCE, see the ESI†). The deleterious effect of steric hindrance at the *N*-substituents of the NHC catalyst was interpreted as resulting from a significant decrease of the nucleophilicity of the NHC, therefore precluding the fast formation of the Breslow intermediate **G**·**H**. The steric hindrance of **G**·**H** itself could also impede the formation of a tight charge transfer complex (CTC) with the substrate, leading to slow electron transfers. Interestingly, 28% conversion was observed in the absence of the NHC, indicating the existence of some background reactions, likely promoted by stoichiometric potassium *tert*-butoxide.[29] In the absence of aldehyde **1a**, starting iodoarene **2a** was recovered (<2% **5aa**).

Further optimization established *tert*-butyl methyl ether (MTBE) as the solvent and the reaction performed better at room temperature (25 °C) with a 10 mol% catalyst loading (Fig. 3b and c). The best conversion rates were obtained with non-polar solvents. Note that the conversion rate was not influenced by their C–H bond dissociation energy (BDE_{C-H}). Solvents with high BDE_{C-H} (benzene: 113 kcal mol^{-1} and pentane: 100 kcal mol^{-1}) exhibited the same reactivity as solvents with lower BDE_{C-H} (diethyl ether: 93 kcal mol^{-1} and

© 2024 The Author(s). Published by the Royal Society of Chemistry

Open Access Article. Published on 16 August 2024. Downloaded on 10/24/2024 10:52:36 AM. This article is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 3.0 Unported Licence.

toluene: 89 kcal mol^{-1}). No conversion was observed with sodium *tert*-butoxide as a base, likely due to its poor solubility in MTBE.

Other aryl aldehyde partners were tolerated, provided that they were neither too electron-rich nor too electron-poor (Fig. 3d). This balance is in line with the expected necessity for the aldehyde to be both electrophilic enough for fast addition of the NHC and electron-rich enough to yield a highly reducing Breslow enolate. Satisfyingly, the ester co-product was easily removed from the crude reaction and recovered in good yields by saponification, followed by acidic precipitation of the corresponding carboxylic acid **4′** from the aqueous solution.

Next, we considered various substrates under these optimized conditions (Fig. 4). Aryl iodides bearing electron-donating or electron-withdrawing groups reacted well, affording the corresponding arylation products **5aa**–**5ma** in moderate to good yields. Sterically hindered aryl iodides (**2f**, **2h**, and **2j**–**l**) were also tolerated. Substrate **2m**, featuring both iodoaryl and alkene moieties, underwent intramolecular cyclisation to afford dihydro-benzofuran **5ma**, which was isolated in a modest 30% yield.

A limitation was reached with heterocycles: 2-iodo thiophene **2n** and 4-iodopyridine **2o** were reduced, but less than 10% of the desired addition products **5na** and **5oa** was observed. Indeed, the 1,1′-diphenylethylene **3a** was not sufficiently electron-rich to trap these electrophilic pyridyl and thienyl radicals under our mild room-temperature conditions.[30] On the other hand, the reduction of the more challenging iodoester **2p** failed and the starting materials were mainly recovered.

The reductive coupling of iodobenzene also performed well with geminal diaryl- and heteroaryl-ethylenes **3a**–**g**. Addition to trisubstituted ethylene **3e** was also possible, albeit sluggish (**5ae** conv. 15%). However, neither *trans*-stilbene **3h** nor aliphatic counterparts **3i**–**k** could trap the phenyl radical, as the formation of the corresponding products **5ah**–**5ak** was not observed. Note that in the case of the electron poor α-(trifluoromethyl) styrene **3k**, broad band shapes in the ^{1}H NMR spectra of the crude mixture suggested the formation of oligomers.

Importantly, when styrene was introduced as a radical trap, aryl-acylation products **6** were obtained, indicating the interception of the persistent Breslow-type radical **G**$^\bullet$ (Fig. 5a). Although the conditions have not been optimized for this specific reaction, compounds **6** were isolated in 26–45% yields, which compared well with the results of the previously reported

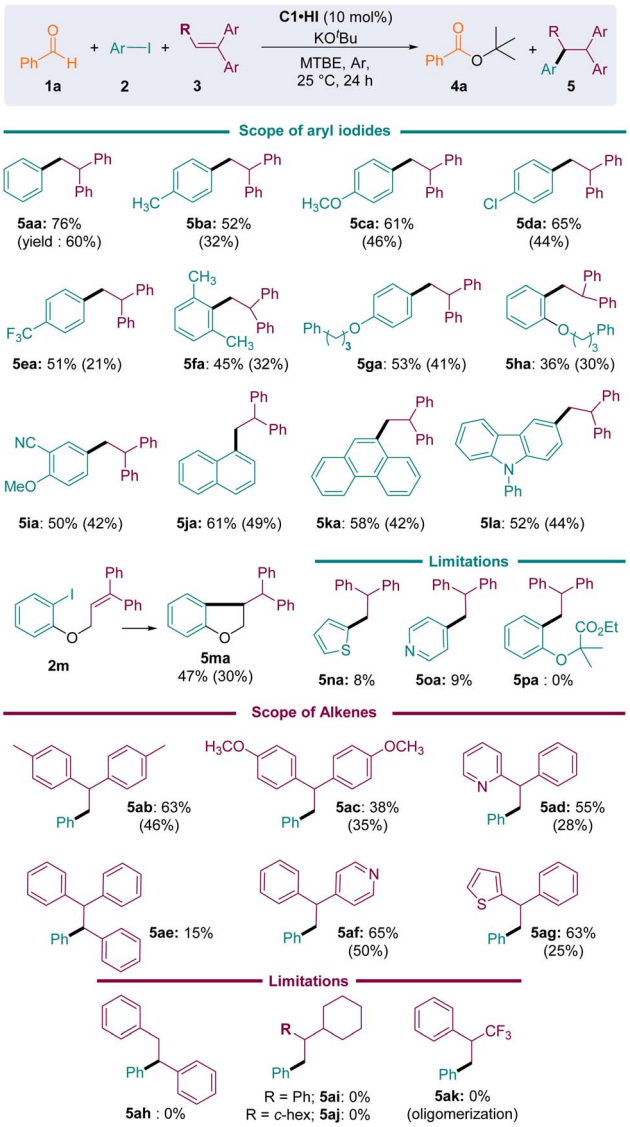


Fig. 4 Substrate scope of the NHC-catalysed hydroarylation of 1,1′-diarylethylenes with aryl iodides under pre-optimized conditions. Conversions were evaluated from the ^{1}H NMR spectra of the crude reaction. Values in brackets are yields.

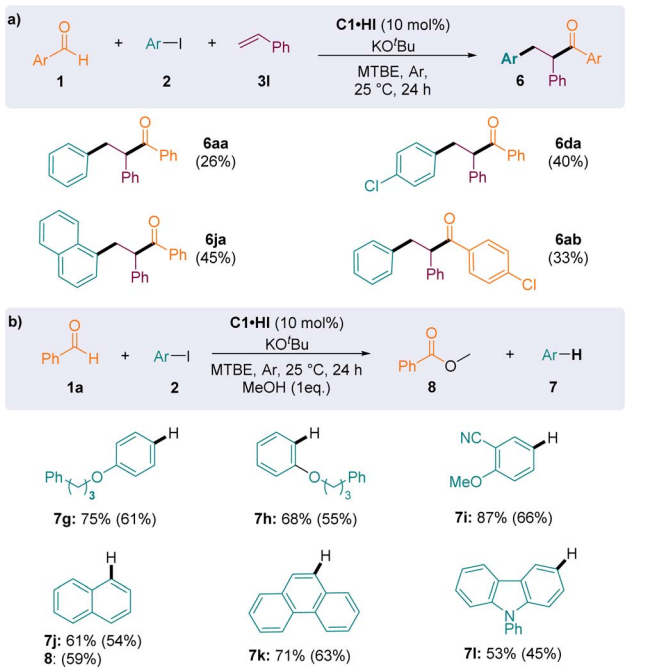


Fig. 5 (a) NHC-catalysed (redox-neutral) aryl-acylation of styrene. (b) NHC-catalysed reduction of iodoaryls to arenes with benzaldehyde as a source of electron. Values in brackets are yields.

Open Access Article. Published on 16 August 2024. Downloaded on 10/24/2024 10:52:36 AM.
This article is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 3.0 Unported Licence.

methodology of Ohmiya *et al.*, employing thiazolylidene NHC catalysts in DMSO at 80 °C (**6aa:** 34%; **6ja:** 52%; **6ab:** 34%).[23]

When the reaction was performed in the absence of alkene and in methanol, two main products could be observed in the ^{1}H NMR spectra of crude reaction mixtures: the arene **7** resulting from the reduction of iodoaryl **2** and the oxidized ester **8** (Fig. 5b). Using one equivalent of methanol as a nucleophile to release the NHC catalyst **C1** from the oxidized acyliums $\mathbf{G}^+$ maintains the catalytic cycle and leads to the formation of the methyl benzoate **8** (59% yield consecutively to the formation of 54% of **7j**). Both oxidative and reductive cycles were concomitant and interdependent, allowing the formation of two distinct redox products in a similar ratio. Arenes **7g–l** were isolated in good yields, after purification by column chromatography.

We performed isotopic labeling experiments in order to get further mechanistic insights. The reduction of iodonaphthalene **2j** with deuterated aldehyde **d-1a** in the presence of one equivalent of deuterated methanol CD_3OD yielded naphthalene with no incorporation of deuterium (Fig. 6a). These protons are likely transferred by the conjugate acid of the base within the catalytic cycle. Therefore, this suggested that aryl radicals $\mathbf{Ar}^\bullet$ stemming from the reduction of iodoaryls were not further reduced to aryl anions $\mathbf{Ar}^-$, which would incorporate acidic protons, but most likely abstracted $\mathbf{H}^\bullet$ from solvent or other molecules.

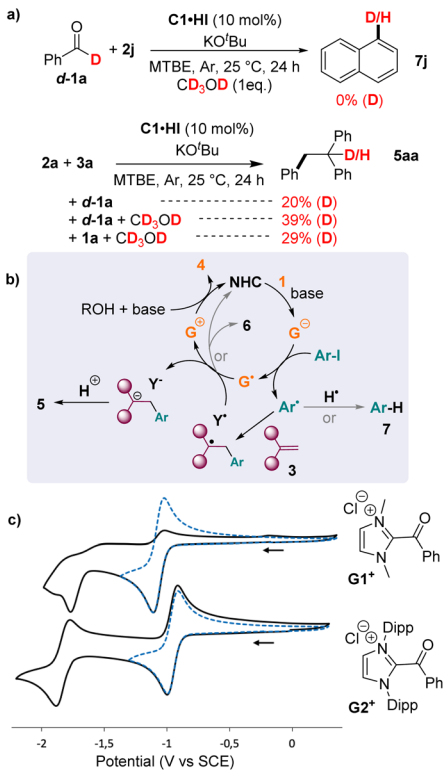


Fig. 6 (a) Experiments with deuterated substrates and additives. (b) Ensuing mechanistic proposition. (c) Cyclic voltammograms of chloride salts of $\mathbf{G1}^+$ and $\mathbf{G2}^+$ in 0.1 M ^{n}Bu$_4$NPF$_6$ electrolyte at 100 mV s^{-1} rates in acetonitrile.

In contrast, the hydroarylation of 1,1′-diphenylethylene **3a** with iodobenzene **2a** and **d-1a** yielded **5aa** with 20% deuterium incorporation[6d] at the **C1** position. The incorporation increased to 39% when the reaction was performed with an additional equivalent of CD_3OD. This indicated that radical $\mathbf{Y}^\bullet$, stemming from the trapping of $\mathbf{Ar}^\bullet$ by **3a**, could be further reduced by Breslow-type enolate $\mathbf{G}^\bullet$ to yield anion $\mathbf{Y}^-$ and acylium $\mathbf{G}^+$ (Fig. 6b). Conversely, in the case of styrene, the reduction of $\mathbf{Y}^\bullet$ is slower than its radical coupling with $\mathbf{G}^\bullet$, leading to arylacylation products **6**.[31]

To test this mechanistic proposition further, we synthesized chloride salts of Breslow-type acyliums $\mathbf{G1}^+$ and $\mathbf{G2}^+$, stemming from benzoyl chloride and NHC catalysts **C1** and **C2**, respectively. Cyclic voltammograms in acetonitrile indicated a first reversible reduction to radical $\mathbf{G}^\bullet$ at −1.1 and −0.9 V, respectively. These values indicate that Breslow-type radicals $\mathbf{G}^\bullet$ could, indeed, reduce radicals $\mathbf{Y}^\bullet$ stemming from 1,1′-diarylethylenes (for diphenylmethyl radicals: $E_{1/2}$ ($\mathbf{Y}^-/\mathbf{Y}^\bullet$) = −1.3–−0.7 V),[32] whereas SET to radicals $\mathbf{Y}^\bullet$ stemming from styrene would be disfavoured (for benzyl and cumyl radicals: $E_{1/2}$ ($\mathbf{Y}^-/\mathbf{Y}^\bullet$) = −1.8–−1.4 V).[32]

Cyclic voltammograms feature a second reduction wave, which confirmed the strong reducing power of enolates $\mathbf{G}^-$ stemming from imidazole-2-ylidenes, although the −1.8 V values for E_p($\mathbf{G1}^-/\mathbf{G1}^\bullet$) and $E_{1/2}$ ($\mathbf{G2}^-/\mathbf{G2}^\bullet$) in acetonitrile are slightly less negative than that reported in the literature (about −2.1 V in dichloromethane).[26] Of course, the reducing properties of enolates $\mathbf{G}^-$ are expected to depend on the nature of the solvent because polarity stabilizes charged molecules. As a matter of fact, a computational study by Bertrand *et al.* showed that the oxidation potentials of enolates $\mathbf{G}^-$ increase with polarity. These compounds are predicted to be especially reducing in low polarity solvents, including MTBE.[27] Indeed, compared to MTBE, we observed a drastic drop in the reactivity in polar solvents, which are known to favor electron-transfer reactions (DMF, CH_3CN or THF, Fig. 3b). Note that SET from $\mathbf{G}^-$ to aryl iodides is not necessarily favored in non-polar solvents, since the reduction potentials of aryl iodides also increase with polarity. Importantly, despite the necessary caution in interpreting electrochemical data, they once again allowed for rationalizing the main mechanistic outlines of the NHC-catalysed redox processes and must provide useful guidelines for further improvements.

Conclusions

We showed that catalytic amounts of 1,3-di(methyl)imidazole-2-ylidene up-convert aldehydes into powerful stoichiometric sources of electrons, allowing light-free reductive transformations of iodoaryls at room temperature and leading to isolable organic oxidized co-products instead of inorganic wastes. This preliminary study shows the efficiency of this NHC in the reduction of iodoaryls to the corresponding arenes **7**, as well as the hydroarylation of 1,1′-diarylethylenes **3**. In the latter case, electrochemical data and isotopic labeling suggest that the outcome of the reaction is determined by the ability of Breslow-type persistent radicals $\mathbf{G}^\bullet$ to further reduce radicals $\mathbf{Y}^\bullet$.

© 2024 The Author(s). Published by the Royal Society of Chemistry

Open Access Article. Published on 16 August 2024. Downloaded on 10/24/2024 10:52:36 AM. This article is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 3.0 Unported Licence.

In particular, this mechanistic proposition accounts for the formation of aryl-acylation products **6** when styrene is the co-reactant, with $\mathbf{Y}^{\bullet}$ being then a more difficult-to-reduce benzylic radical.

Prior to our investigations, imidazole-2-ylidenes had been unsuccessfully tested and considered unfit for the promotion of radical transformations of aldehydes. In contrast, this work reveals the unforeseen potential of these NHCs for the generation of strong SED enolates. We are currently reinvestigating the use and scope of this family of organic catalysts for the reductive activation of challenging substrates.

Data availability

The data supporting this article have been included as part of the ESI.†

Author contributions

J. B. and D. M. conceived the project and acquired funding. J. B., D. M., E. T.-M. and P. V. provided resources and supervised the project. N. A., L. D., E. T.-M. and P. S. conducted the investigation and formal analysis of the methodology. All authors contributed to the reviewing and editing of the manuscript.

Conflicts of interest

There are no conflicts to declare.

Acknowledgements

This work was funded by the French National Agency for Research (ANR-20-CE07-0010). P. Smits acknowledges Labex Arcane and CBHEUR-GS (ANR-17-EURE-0003) for funding. We thank the ICMG analytic platform of Grenoble (FR 2607) and the Spectropole of the Fédération des Sciences Chimiques de Marseille for spectroscopic analyses.

Notes and references

1 For reviews, see: (*a*) J. Broggi, T. Terme and P. Vanelle, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2014, **53**, 384–413; (*b*) J. A. Murphy, *J. Org. Chem.*, 2014, **79**, 3731–3746; (*c*) E. Doni and J. A. Murphy, *Chem. Commun.*, 2014, **50**, 6073–6087.

2 S. S. Hanson, E. Doni, K. T. Traboulsee, G. Coulthard, J. A. Murphy and C. A. Dyker, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2015, **54**, 11236–11239.

3 For the *in situ* formation of organic electron donors from air-stable precursors, see: (*a*) G. Tintori, P. Nabokoff, R. Buhaibeh, D. Bergé-Lefranc, S. Redon, J. Broggi and P. Vanelle, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2018, **57**, 3148–3153; (*b*) G. Tintori, A. Fall, N. Assani, Y. Zhao, D. Bergé-Lefranc, S. Redon, P. Vanelle and J. Broggi, *Org. Chem. Front.*, 2021, **8**, 1197–1205.

4 "Reductant up-conversion" was originally introduced in a broader context by analogy with photon up-conversion: (*a*) M. A. Syroeshkin, F. Kuriakose, E. A. Saverina, V. A. Timofeeva, M. P. Egorov and I. V. Alabugin, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2019, **58**, 5532–5550; (*b*) P. Eckhardt, Q. Elliot, I. V. Alabugin and T. Opatz, *Chem.–Eur. J.*, 2022, **28**, e202201637; (*c*) V. A. Balycheva, B. K. Chabuka, L. R. Kuhn, P. G. Shangin, A. Y. Akyeva, I. V. Krylova, V. A. Korolev, A. V. Lalov, M. P. Egorov, I. V. Alabugin and M. A. Syroeshkin, *J. Phys. Chem. C*, 2024, **128**, 4581–4599.

5 See also: (*a*) A. Studer and D. P. Curran, *Nat. Chem.*, 2014, **6**, 765–773; (*b*) O. R. Luca, J. L. Gustafson, S. M. Maddox, A. Q. Fenwick and D. C. Smith, *Org. Chem. Front.*, 2015, **2**, 823–848; (*c*) A. Studer and D. P. Curran, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2016, **55**, 58–102.

6 (*a*) C. K. Prier, D. A. Rankic and D. W. C. MacMillan, *Chem. Rev.*, 2013, **113**, 5322–5363; (*b*) I. Ghosh, T. Ghosh, J. I. Bardagi and B. König, *Science*, 2014, **346**, 725–728; (*c*) I. A. MacKenzie, L. Wang, N. P. R. Onuska, O. F. Williams, K. Begam, A. M. Moran, B. D. Dunietz and D. A. Nicewicz, *Nature*, 2020, **580**, 76–80; (*d*) H. Wang, Y. Gao, C. Zhou and G. Li, *J. Am. Chem. Soc.*, 2020, **142**, 8122–8129; (*e*) X. Mao, M.-M. Li, P. Wang, Q. Cao, W. Zhou and W. Ding, *Org. Lett.*, 2024, **26**, 1265–1270.

7 S. Rohrbach, R. S. Shah, T. Tuttle and J. A. Murphy, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2019, **58**, 11454–11458.

8 K. A. Ogawa and A. J. Boydston, *Chem. Lett.*, 2014, **43**, 907–909.

9 T. Hokamp, A. Dewanji, M. Lübbesmeyer, C. Mück-Lichtenfeld, E.-U. Würthwein and A. Studer, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2017, **56**, 13275–13278.

10 (*a*) E. Doni, S. Zhou and J. A. Murphy, *Molecules*, 2015, **20**, 1755–1774; (*b*) S. Zhou, E. Doni, G. M. Anderson, R. G. Kane, S. W. MacDougall, V. Ironmonger, T. Tuttle and J. A. Murphy, *J. Am. Chem. Soc.*, 2014, **136**, 17818–17826.

11 K. Nozawa-Kumada, S. Onuma, K. Ono, T. Kumagai, Y. Iwakawa, K. Sato, M. Shigeno and Y. Kondo, *Chem.–Eur. J.*, 2023, **29**, e202203143.

12 (*a*) R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.*, 1958, **80**, 3719–3726; (*b*) R. Breslow and C. Schmuck, *Tetrahedron Lett.*, 1996, **37**, 8241–8242; (*c*) M. Pareek and Y. Reddi, *Chem. Sci.*, 2021, **12**, 7973–7992.

13 (*a*) A. Berkessel, V. R. Yatham, S. Elfert and J.-M. Neudörfl, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2013, **52**, 11158–11162; (*b*) M. Paul, P. Sudkaow, A. Wessels, N. E. Schlörer, J.-M. Neudörfl and A. Berkessel, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2018, **57**, 8310–8315; (*c*) M. Paul, J.-M. Neudörfl and A. Berkessel, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2019, **58**, 10596–10600; (*d*) M. Paul, K. Peckelsen, T. Thomulka, J. Martens, G. Berden, J. Oomens, J.-M. Neudörfl, M. Breugst, A. J. H. M. Meijer, M. Schäfer and A. Berkessel, *Chem.–Eur. J.*, 2021, **27**, 2662–2669.

14 Selected reviews on NHC catalysis: (*a*) D. Enders, O. Niemeier and A. Henseler, *Chem. Rev.*, 2007, **107**, 5606–5655; (*b*) X. Bugaut and F. Glorius, *Chem. Soc. Rev.*, 2012, **41**, 3511–3522; (*c*) S. De Sarkar, A. Biswas, R. C. Samanta and A. Studer, *Chem.–Eur. J.*, 2013, **19**, 4664–4678; (*d*) M. N. Hopkinson, C. Richter, M. Schedler and F. Glorius, *Nature*, 2014, **510**, 485–496; (*e*) D. M. Flanigan, F. Romanov-Michailidis, N. A. White and T. Rovis, *Chem.*

Open Access Article. Published on 16 August 2024. Downloaded on 10/24/2024 10:52:36 AM. This article is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 3.0 Unported Licence.

Rev., 2015, **115**, 9307–9387; (*f*) M. H. Wang and K. A. Scheidt, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2016, **55**, 14912–14922.

15 A. Hollas, X. Wei, V. Murugesan, Z. Nie, B. Li, D. Reed, J. Liu, V. Sprenkle and W. Wang, *Nat. Energy*, 2018, **3**, 508–514.

16 J. L. Sadler and A. J. Bard, *J. Am. Chem. Soc.*, 1968, **90**, 1979–1989.

17 H. Inoue and K. Higashiuba, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1980, **12**, 549–550.

18 J. A. Squella, J. C. Sturm, B. Weiss-lopez, M. Bonta and L. J. Nunez-Vergara, *J. Electroanal. Chem.*, 1999, **466**, 90–98.

19 (*a*) Y. Du, Y. Wang, X. Li, Y. Shao, G. Li, R. D. Webster and Y. R. Chi, *Org. Lett.*, 2014, **16**, 5678–5681; (*b*) S. Li, Y. Wang, R. S. J. Proctor, Y. Zhang, R. D. Webster, S. Yang, B. Song and Y. R. Chi, *Nat. Commun.*, 2016, **7**, 12933; (*c*) Y. Wang, Y. Du, X. Huang, X. Wu, Y. Zhang, S. Yang and Y. R. Chi, *Org. Lett.*, 2017, **19**, 632–635; (*d*) Y. Wang, X. Wu and Y. R. Chi, *Chem. Commun.*, 2017, **53**, 11952–11955.

20 For reviews, see: (*a*) A. V. Bay and K. A. Scheidt, *Trends Chem.*, 2022, **4**, 277–290; (*b*) K. Liu, M. Schwenzer and A. Studer, *ACS Catal.*, 2022, **12**, 11984–11999.

21 L. Pause, M. Robert and J.-M. Savéant, *J. Am. Chem. Soc.*, 1999, **121**, 7158–7159.

22 (*a*) J. K. Mahoney, D. Martin, F. Thomas, C. Moore, A. L. Rheingold and G. Bertrand, *J. Am. Chem. Soc.*, 2015, **137**, 7519–7525; (*b*) L. Delfau, S. Nichilo, F. Molton, J. Broggi, E. Tomás-Mendivil and D. Martin, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2021, **60**, 26783–26789.

23 Y. Matsuki, N. Ohnishi, Y. Kakeno, S. Takemoto, T. Ishii, K. Nagao and H. Ohmiya, *Nat. Commun.*, 2021, **12**, 3848.

24 F. Su, J. Zou, X. Lv, F. Lu, Y. Long, K. Tang, B. Li, H. Chai, X. Wu and Y. R. Chi, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2023, **62**, e202303388.

25 (*a*) C. Liu, W. Liu, A. Vianna, Z. Zhang, S. Huang, L. Huang, M. Melaimi, G. Bertrand and X. Yan, *Chem Catal.*, 2021, **1**, 196–206; (*b*) Z. Zhang, L.-L. Zhao, G. Bertrand and X. Yan, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2023, **62**, e202303478; (*c*) F. Su, F. Lu, K. Tang, X. Lv, Z. Luo, F. Che, H. Long, X. Wu and Y. R. Chi, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2023, **62**, e202310072.

26 C. L. Deardorff, E. R. Sikma, C. P. Rhodes and T. W. Hudnall, *Chem. Commun.*, 2016, **52**, 9024–9027.

27 F. F. Mulks, M. Melaimi, X. Yan, M.-H. Baik and G. Bertrand, *J. Org. Chem.*, 2023, **88**, 2535–2542.

28 For examples, see: (*a*) W.-D. Liu, W. Lee, H. Shu, C. Xiao, H. Xu, X. Chen, K. N. Houk and J. Zhao, *J. Am. Chem. Soc.*, 2022, **144**, 22767–22777; (*b*) Y. Q. Liu, Q.-Z. Li, X.-X. Kou, R. Zeng, T. Qi, X. Zhang, C. Peng, B. Han and J.-L. Li, *J. Org. Chem.*, 2022, **87**, 5229–5241; (*c*) K. She, F. Liang, S. Tian, H. Wang, G. C. Tsui and Q. Wang, *Org. Lett.*, 2022, **24**, 4840–4844; (*d*) Z. Zhang, X. Zou, Z. Li, Y. Gao, Y. Qu, Y. Quan, Y. Zhou, J. Li, J. Sun and K. Guo, *Org. Chem. Front.*, 2021, **8**, 6074–6079; (*e*) K. Ota, K. Nagao and H. Ohmiya, *Org. Lett.*, 2020, **22**, 3922–3925; (*f*) T. Ishii, Y. Kakeno, K. Nagao and H. Ohmiya, *J. Am. Chem. Soc.*, 2019, **141**, 3854–3858.

29 Stoichiometric OED species can be *in situ* formed upon the reaction of KO^{t}Bu with electrophiles: (*a*) S. Zhou, G. M. Anderson, B. Mondal, E. Doni, V. Ironmonger, M. Kranz, T. Tuttle and J. A. Murphy, *Chem. Sci.*, 2014, **5**, 476–482; (*b*) J. Cuthbertson, V. J. Gray and J. D. Wilden, *Chem. Commun.*, 2014, **50**, 2575–2578; (*c*) G. Nocera, A. Young, F. Palumbo, K. J. Emery, G. Coulthard, T. McGuire, T. Tuttle and J. A. Murphy, *J. Am. Chem. Soc.*, 2018, **140**, 9751–9757.

30 In the literature, the addition of these electrophilic radicals to electron-rich alkenes is at high temperatures or under photoirradiation, see: D. Mirizzi, S. T. Hilton and K. Jones, *Adv. Heterocycl. Chem.*, 2010, **100**, 101–143.

31 A more detailed mechanism scheme for the formation of ketone 6 is given in the supporting information.†

32 B. A. Sim, P. H. Milne, D. Griller and D. D. M. Wayner, *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, **112**, 6635–6638.

© 2024 The Author(s). Published by the Royal Society of Chemistry

ACS ORGANIC & INORGANIC Au
AN OPEN ACCESS JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY

pubs.acs.org/orginorgau

Letter

On the Redox Properties of the Dimers of Thiazol-2-ylidenes That Are Relevant for Radical Catalysis

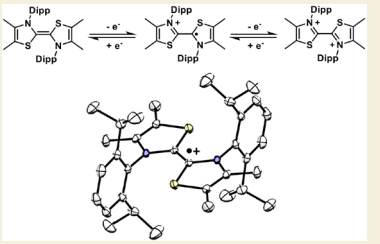
Ludivine Delfau, Nadhrata Assani, Samantha Nichilo, Jacques Pecaut, Christian Philouze, Julie Broggi, David Martin,* and Eder Tomás-Mendivil*

Cite This: *ACS Org. Inorg. Au* 2023, 3, 136−142

Read Online

ACCESS | Metrics & More | Article Recommendations | Supporting Information

ABSTRACT: We report the isolation and study of dimers stemming from popular thiazol-2-ylidene organocatalysts. The model featuring 2,6-di(isopropyl)phenyl (Dipp) N-substituents was found to be a stronger reducing agent (E_{ox} = −0.8 V vs SCE) than bis(thiazol-2-ylidenes) previously studied in the literature. In addition, a remarkable potential gap between the first and second oxidation of the dimer also allows for the isolation of the corresponding air-persistent radical cation. The latter is an unexpected efficient promoter of the radical transformation of α-bromoamides into oxindoles.

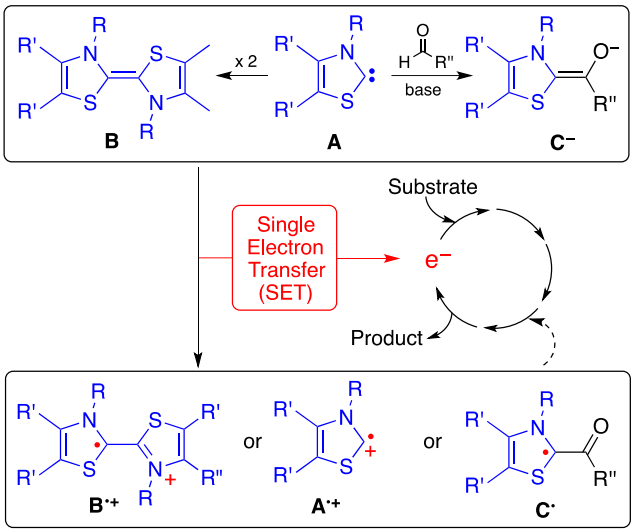


KEYWORDS: *Organocatalysis, N-Heterocyclic Carbenes, Reduction, Radical, Electrochemistry*

Downloaded via AIX-MARSEILLE UNIV on October 24, 2024 at 09:51:41 (UTC).
See https://pubs.acs.org/sharingguidelines for options on how to legitimately share published articles.

Thiazol-2-ylidenes **A** (Scheme 1) are synthetic models for the active form of thiamine, a well-known enzymatic cofactor.[1] These stabilized N-heterocyclic carbenes (NHCs) have been used for decades as efficient organocatalysts.[2−7] They are generated in situ from the reaction of a base and a thiazolium salt. Indeed they cannot usually be isolated, as they readily dimerize. Arduengo et al. reported that the bulky 2,6-di(isopropyl)phenyl (Dipp) N-substituent slows down the dimerization for several hours at room temperature, thus allowing for the first isolation and characterization of such NHCs, including an X-ray diffraction study.[8,9] The carbene is already too short-lived for isolation with a slightly smaller 2,4,6-trimethylphenyl N-substituent but could be observed by NMR spectroscopy at 0 °C. Furthermore, traces of Bronsted or Lewis acids catalyze fast dimerization, even for thiazol-2-ylidenes with a high steric hindrance.[10−12] Therefore, dimers **B** are far more likely to accumulate than carbenes **A** in catalytic processes. Importantly, they react with aldehydes similarly to **A** to afford the key Breslow intermediates. They could be either resting-state reservoirs for **A** or catalysts on their own. Data exist in support and against these hypotheses for the benzoin condensation.[13−22]

Scheme 1. Thiazol-2-ylidenes A and Their Derivatives as Possible One-Electron Transfer Agents in Radical Catalysis or Chain Reactions



In addition to ionic-type (2-electron) mechanisms, thiazol-2-ylidenes have also recently become privileged organocatalysts for radical transformations of aldehydes.[23−58] In these reactions, the Breslow-type enolates C^-, which result from the condensation of aldehydes with NHCs in basic conditions, are able to undergo spontaneous single-electron transfer (SET) to challenging substrates (E_{ox} > −1.6 V vs SCE).[59−62] In the absence of aldehydes, free NHCs are milder reducing reactants. For instance, imidazol-2-ylidenes perform stoichiometric reduction of the ferrocenium cation[63] (E = +0.38 V vs SCE) and the trityl cation[64] (E = +0.27 V vs SCE).[65] Wang and co-workers recently proposed that thiazol-2-ylidenes **A** could

Received: February 28, 2023
Revised: March 23, 2023
Accepted: March 23, 2023
Published: March 27, 2023



ACS Publications

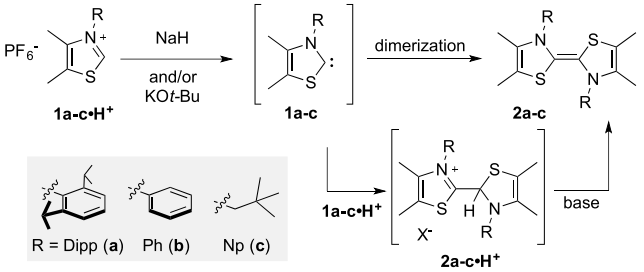
© 2023 The Authors. Published by American Chemical Society

promote radical transformations in the absence of aldehydes via SET to α-bromocarbonyl compounds and transient formation of radical $\mathbf{A}^{\bullet+}$.[66−69]

Curiously, there is no consideration in the literature of the possible role of dimers **B** in redox NHC-catalyzed processes, although they belong to the large family of dithiadiazafulvalenes, which are known mild electron donors.[70−72] In addition, electrochemical studies have been limited to electron-poor derivatives with benzo-fused or electron-withdrawing R-substituents.[73−76] No data are available for a model that is relevant for catalysis. Thus, as part of ongoing efforts to establish a finer mechanistic comprehension of radical NHC catalysis,[59−62] we underwent the synthesis, isolation, and electrochemical study of dimers **B** of catalytically relevant NHC **A**.

Thiazol-2-ylidenes featuring the 2,6-di(isopropyl)phenyl (Dipp) N-substituent, such as **1a** (Scheme 2), stand out as

Scheme 2. Synthesis of Carbene Dimers 2a−c



polyvalent and efficient organocatalysts for the radical transformation of aldehydes. Therefore, our primary focus was on the dimer **2a** of parent NHC **1a**. We also considered dimer **2b** with a smaller phenyl group in order to probe steric effects and dimer **2c** because thiazol-2-ylidene with a neopentyl (Np) N-substituent found a niche application in radical catalysis for the activation of challenging aliphatic aldehydes.[77]

We synthesized NHC **1a** as previously reported by Arduengo et al.[8] After 2 days at room temperature in pentane, an orange precipitate was recovered by filtration, washed with pentane, extracted with toluene, and dried under vacuum, affording olefin **2a** in 18% yield. Thiazolium salts $\mathbf{1b,c{\cdot}H^+}PF_6^-$ were mixed with an excess of NaH and 10% potassium *tert*-butoxide to afford the desired electron-rich olefins **2b,c** in 52 and 28% yield, respectively. The fast reaction likely involves a two-step process including the attack of transient carbene **1** on thiazoliums $\mathbf{1{\cdot}H^+}$ to afford protonated dimers $\mathbf{2{\cdot}H^+}$, followed by a second deprotonation. As a matter of fact, when applying this protocol to the Dipp-substituted thiazolium $\mathbf{1a{\cdot}H^+}$, the hexafluorophosphate salt of $\mathbf{2a{\cdot}H^+}$ was formed and isolated in 21% yield.

All new products were fully characterized. We obtained suitable single crystals of dimers **2b,c** (Figure 1). A previous X-ray diffraction study showed that **2a** features an almost planar structure in the solid state with a N−C−C−N dihedral angle of 177° and negligible pyramidalization around N atoms (average sum of angles: 359.6°).[8] In the case of phenyl N-substituted **2b**, the planarity of the olefin pattern is absolute (N−C−C−N dihedral angle: 180°), but lower steric bulk allows a pronounced pyramidalization at the nitrogen atoms (sum of angles: 350.9°). Dimer **2c** also features pyramidalization at nitrogen atoms (sum of angles: 349°) but also a marked trans-bending of the central alkene pattern. It is worth

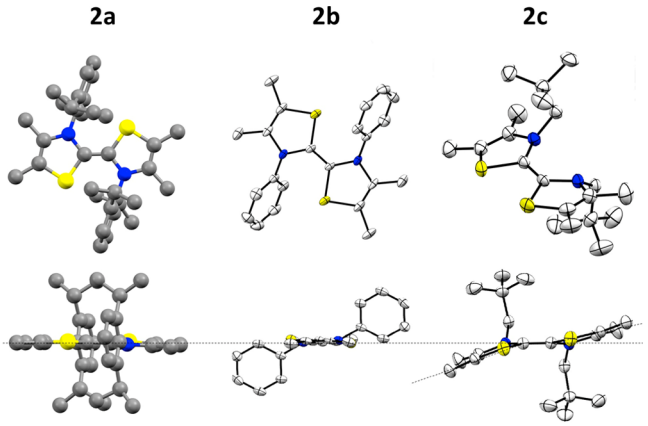


Figure 1. Solid-state structures of dimers **2a−c**. The structure of **2a** is depicted with a ball-and-stick representation as CCDC 100053 (ref 8) does not provide for thermal factors. Thermal ellipsoids for **2b,c** are set at 50% probability. Selected sides views are also shown. Hydrogen atoms are omitted for clarity; N atoms are highlighted in blue, and S atoms are in yellow.

mentioning that such distortion is not uncommon among NHC dimers: they have been reported for a bis(imidazolidin-2-ylidene)[78,79] and a methyl N-substituted bis(thiazol-2-ylidene).[8] Importantly, NMR spectra of the crude products showed the presence of only one isomer. However, whereas **2a,b** are *E*, the *Z*-isomer of **2c** was observed in the solid state. Accordingly, DFT calculations[80] at the B3LYP-D3BJ/def2-SVP level of theory indicated a slight preference for the *Z* over the *E* configuration for **2c** by 2 kcal·mol^{-1}. Note that the variety of geometrical situations does not significantly affect the central C═C′ bond length, which remains almost unchanged within the series (**2a**: 134.4 pm; **2b**: 134.6 pm; **2c**: 134.5 pm).

Cyclic voltammograms of **2a−c** feature two consecutive reversible oxidations, which were attributed to the formation of the corresponding radical cations $\mathbf{2a-c}^{\bullet+}$ and dications $\mathbf{2a-c}^{2+}$, respectively (Figure 2). The three dimers are better electron donors (E_{ox} < −0.5 V vs SCE) than previously measured for other dithiadiazafulvalenes ($E_{ox} \in [+0.4; -0.5\ V]$).[73−76] Olefin **2a** is by far the strongest reducing agent of the series. We attributed its remarkably low oxidation potential of −0.8 V to

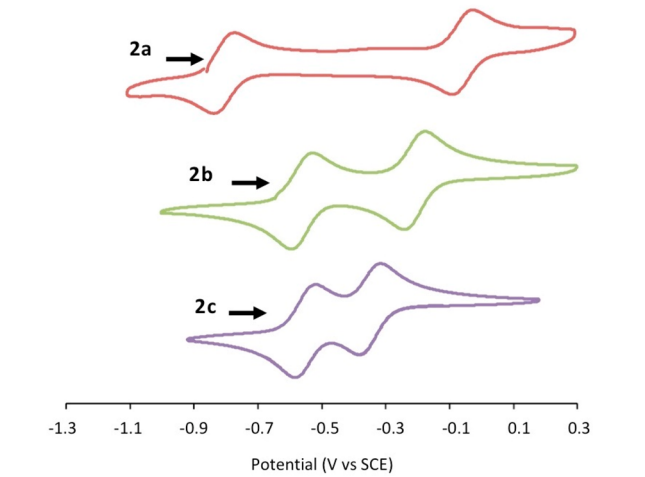


Figure 2. Cyclic voltammograms of **2a−c**; 1 mM of each compound in 0.1 M ^{n}Bu$_4$NPF$_6$ acetonitrile electrolyte at 100 mV·s^{-1} rates.

https://doi.org/10.1021/acsorginorgau.3c00008
ACS Org. Inorg. Au 2023, 3, 136−142

the bulky Dipp substituent, which blocks the amino groups in a planar environment and thus forces them to act as strong +M donors. Munz and co-workers recently proposed that enforced planarity in NHC dimers must also result in radical cations with higher oxidation potentials, thus providing them for thermodynamic protection toward disproportionation.[81] Electrochemical data of **2a**−**c** obey this trend, as the separation between both redox events roughly correlates with the planarity at the N atom in the solid state (**2a**: ΔE = 0.74 V; **2b**: ΔE = 0.35 V; **2c**: ΔE = 0.21 V).

We attempted the quantitative electrolysis of **2a**−**c** in acetonitrile. The formation of the corresponding radicals **2a**−**c**$^{\bullet+}$ could be characterized by UV−vis (see Supporting Information (SI)) and EPR spectroscopies (Figure 3a). As

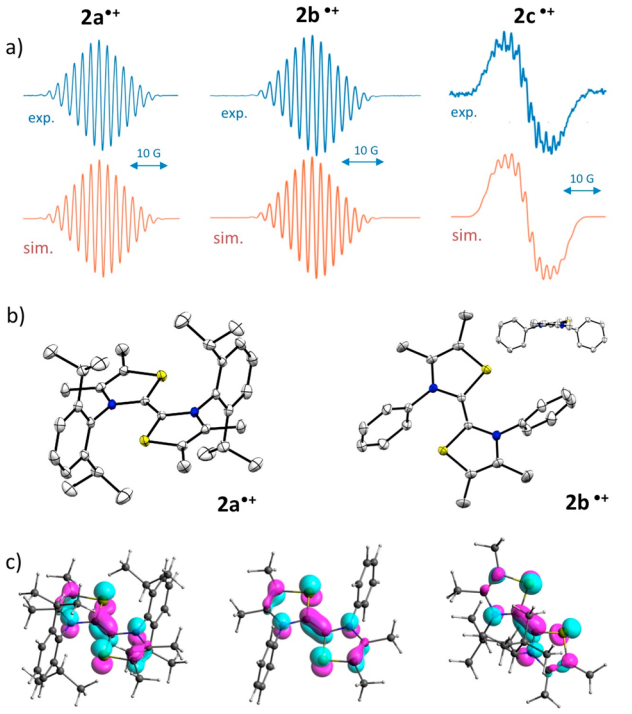


Figure 3. (a) Experimental X-band EPR spectra of **2a**−**c**$^{\bullet+}$ in acetonitrile at room temperature and respective simulated spectra.[82] (b) Solid-state structures of [**2a**$^{\bullet+}$]PF_6 and [**2b**$^{\bullet+}$]PF_6 with thermal ellipsoids set at 50% probability. Hydrogen atoms, PF_6^- anions, and cocrystallized solvent molecule(s) are omitted for clarity. (c) Representations of SOMO of **2a**−**c**$^{\bullet+}$.

expected from the geometry of dimers and ΔE values,[81] **2c**$^{\bullet+}$ slowly decomposes. Radicals **2a,b**$^{\bullet+}$ could be synthesized through one-electron oxidation of **2a,b** with $NOPF_6$ in dichloromethane and isolated in 87 and 51% yield, respectively. Whereas **2b**$^{\bullet+}$ is highly sensitive, we found the sterically protected radical **2a**$^{\bullet+}$ remarkably air-persistent at room temperature, especially in the solid state. Dication **2a**$^{2+}$ was also synthesized from **2a** employing 2 equiv of $NOPF_6$ (see SI).

Single-crystal X-ray diffraction studies revealed fully planar dithiadiazafulvalene structures for radicals **2a,b**$^{\bullet+}$ (Figure 3b). The central C═C′ bond lengths (**2a**$^{\bullet+}$: 1.403 Å; **2b**$^{\bullet+}$: 1.391 Å) are about 6 pm longer than in the neutral dimer counterparts **2a,b**. A simple molecular orbital analysis can account for this elongation. Indeed the oxidation process corresponds to the formation of the SOMO of **2**$^{\bullet+}$ (Figure 3c) by removing an electron from the HOMO of **2**, while both molecular orbitals are bonding combinations of π orbitals of two thiazol-2-ylidene fragments. The DFT-optimized structure of **2c**$^{\bullet+}$ features a less conjugated π-system, with a 30° twist at the central C═C′ bond. In radicals **2a**−**c**$^{\bullet+}$, the spin density is mainly distributed among N,S and central bridging C atoms (Table 1), with the twisted structure of **2c**$^{\bullet+}$ resulting in a slight transfer of spin density from the heteroatoms to the carbon atoms.

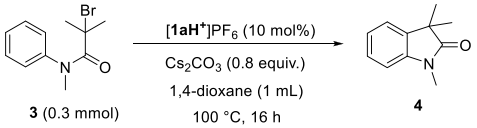
Table 1. Redox Potentials, Isotropic EPR Hyperfine Coupling Constants, and Mulliken Spin Densities of Radicals 2$^{\bullet+}$

R	Dipp	Ph	Np
$E_{1/2}$ (V)[a]			
2/**2**$^{\bullet+}$	−0.80	−0.55	−0.56
2$^{\bullet+}$/**2**$^{2+}$	−0.06	−0.20	−0.35
isotropic EPR hyperfine coupling (MHz)			
$A(^{14}Nx2)$	11.8	11.3	9.9
$A(^{1}Hx6)$	6.2	5.7	4.9
Mulliken spin density (%)[b]			
on N (x2)	32	31	27
S (x2)	28	29	28
$C_{central}$ (x2)	23	23	29

[a]E in acetonitrile vs SCE. [b]Computed at the B3LYP-D3BJ/def2-SVP level of theory.

The large potential gap between the first and second oxidations of **2a** (ΔE = 0.74 V) indicates that it must behave as an efficient one-electron donor. It also stands out among bis(thiazol-2-ylidenes) as a remarkably strong reducing olefin (E(**2a**$^{\bullet+}$/**2a**) = −0.80 V vs SCE). Overall, these data suggest that dimer **2a** might not be innocent in radical transformations allegedly involving the popular NHC **1a** as a catalyst. For instance, recent works from Wang et al. attracted our attention. Methodological studies showed that α-bromoisobutyramides, such as **3** (see Table 2) can be activated with NHC radical catalysis to afford oxindoles, and free thiazol-2-ylidene **1a** was proposed as a key single-electron donor.[66]

Table 2. Organocatalyzed Oxindole Synthesis[a]



3 (0.3 mmol) **4**

entry	variation from the standard conditions	conv.[b]
1	none	62%
2	**1b**·H^+	49%
3	**1c**·H^+	4%
4	**2a** (5 mol %); 0.7 equiv of Cs_2CO_3	80%
5	**2b** (5 mol %); 0.7 equiv of Cs_2CO_3	38%
6	**2c** (5 mol %); 0.7 equiv of Cs_2CO_3	16%
7	[**2a**$^{\bullet+}$]PF_6 (5 mol %); 0.7 equiv of Cs_2CO_3	90%
8	[**2b**$^{\bullet+}$]PF_6 (5 mol %); 0.7 equiv of Cs_2CO_3	60%

[a]Standard reaction conditions: **3** (0.3 mmol), precatalyst [**1a**·H^+]PF_6 (0.03 mmol), Cs_2CO_3 (0.24 mmol), 1,4-dioxane (1.0 mL), Ar atmosphere, 100 °C (oil bath), 16 h. [b]Estimated from ^{1}H NMR with 1,3,5-trimethoxybenzene (TMB) as internal standard.

https://doi.org/10.1021/acsorginorgau.3c00008
ACS Org. Inorg. Au 2023, 3, 136−142

In order to evaluate the reducing ability of thiazol-2-ylidenes, we considered their precursors **1a−c•H**$^+$. Their cyclic voltammograms feature an irreversible reduction wave around −1.5 V, which corresponds to an EC process[83,84] generating free carbenes **1**, through the formation of radical **1·H**$^•$, followed by the fast loss of H$^•$. The reoxidation wave allowed thiazol-2-ylidenes **1a−c** to feature oxidation potentials E_p^{ox} (**1**/**1**$^{•+}$) higher than −0.2 V vs SCE (see SI).

Not only is thiazol-2-ylidene **1a** a very weak reducing agent, but the NHC is also prone to fast dimerization in the reaction conditions. Therefore, we naturally hypothesized that olefin **2a** was the relevant electron donor in the transformation of **3** into oxindole **4**, and we ran a few control experiments (Table 2). We first reproduced results from the literature[66] employing [**1a·H**$^+$]PF_6 as a precatalyst (entry 1). Oxindole **4** was formed in 62% conversion (reported: 63%). Phenyl N-substituted **1b•H**$^+$ was less performant (entry 2) and **1c•H**$^+$ barely promoted the reaction (4% conversion, entry 3). As expected, the corresponding dimers **2a−c** gave similar or higher conversions (entries 4−6).

The reduction potential of ethyl α-bromoisobutyrate **5**, which is electronically similar to **3**, is reported to be E_p^{red} (**5**/**5**$^{•−}$) = −0.77 V in DMSO.[35] This value would support a spontaneous SET from **2a** (E_{ox} = −0.80 V) to **5**. However, α-bromoisobutyryl derivatives may be in fact more challenging to reduce than previously proposed. Indeed, we found a different value, E_p^{red} (**5**/**5**$^{•−}$) = −1.89 V in acetonitrile (see SI), which prompted us to measure E_p^{red} (**3**/**3**$^{•−}$) which was found at to be −1.94 V vs SCE in acetonitrile. Even more, we tested hexafluorophosphate salts of **2a,b**$^{•+}$ as catalysts (entries 7 and 8). Surprisingly, the radical cations were more efficient than the corresponding electron-donating olefins **2a**,**b**. These data suggest that the hypothesis of a simple SET process is not valid.

In conclusion, bis(thiazol-2-ylidene) **2a**, stemming from the popular NHC organocatalyst **1a**, presents three stable redox states. The bulky Dipp N-substituent forces planar geometries, thus resulting in an unusually low oxidation potential and a comparatively high second oxidation potential, allowing for the isolation of air-persistent radical **2a**$^{•+}$. Olefin **2a** is not strong enough to compete as a reducing agent with Breslow-type enolates. However, it remains a potential electron donor, which can interfere in radical reactions that are allegedly catalyzed by **1a** and does not involve aldehyde derivatives as substrates. In the specific case of the activation of α-bromoisobutyramides, we unexpectedly found that radical **2a**$^{•+}$ is the most efficient redox form as a catalyst. This surprising result suggests that the NHC derivatives are unlikely to promote this radical reaction through a simple SET, as initially proposed. We are actually undergoing further experimental and theoretical studies, in an attempt to decipher and better understand such process.

■ ASSOCIATED CONTENT

Data Availability Statement

The data underlying this study are available in the published article and its online Supporting Information.

Supporting Information

The Supporting Information is available free of charge at https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acsorginorgau.3c00008.

Experimental procedures, X-ray crystallographic data, computational details, ^{1}H and ^{13}C NMR spectra of all new compounds (PDF)

Accession Codes

CCDC 2244590−2244591 and 2244593−2244596 contain the supplementary crystallographic data for this paper. These data can be obtained free of charge via www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif, or by emailing data_request@ccdc.cam.ac.uk, or by contacting The Cambridge Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK; fax: +44 1223 336033.

■ AUTHOR INFORMATION

Corresponding Authors

David Martin − *Univ. Grenoble Alpes, CNRS, DCM, 38000 Grenoble, France*; orcid.org/0000-0002-3257-9876; Email: david.martin@univ-grenoble-alpes.fr

Eder Tomás-Mendivil − *Univ. Grenoble Alpes, CNRS, DCM, 38000 Grenoble, France*; Email: eder.tomas-gonzalez-de-mendivil@univ-grenoble-alpes.fr

Authors

Ludivine Delfau − *Univ. Grenoble Alpes, CNRS, DCM, 38000 Grenoble, France*

Nadhrata Assani − *Aix Marseille Univ., CNRS, Institut de Chimie Radicalaire - UMR 7273, Faculté de Pharmacie, 13005 Marseille, France*

Samantha Nichilo − *Univ. Grenoble Alpes, CNRS, DCM, 38000 Grenoble, France*

Jacques Pecaut − *Univ. Grenoble Alpes, CEA, CNRS, INAC-SyMMES, UMR 5819, 38000 Grenoble, France*

Christian Philouze − *Univ. Grenoble Alpes, CNRS, DCM, 38000 Grenoble, France*

Julie Broggi − *Aix Marseille Univ., CNRS, Institut de Chimie Radicalaire - UMR 7273, Faculté de Pharmacie, 13005 Marseille, France*; orcid.org/0000-0003-4309-8004

Complete contact information is available at: https://pubs.acs.org/10.1021/acsorginorgau.3c00008

Author Contributions

CRediT: **Ludivine Delfau** investigation (lead), writing-original draft (supporting), writing-review & editing (supporting); **Nadhrata Assani** investigation (supporting); **Samantha Nichilo** investigation (supporting); **Jacques Pecaut** investigation (supporting); **Christian Philouze** investigation (supporting); **Julie Broggi** conceptualization (equal), funding acquisition (equal), supervision (equal), writing-review & editing (supporting); **David Martin** conceptualization (equal), funding acquisition (equal), investigation (supporting), supervision (equal), writing-review & editing (equal); **Eder Tomás-Mendivil** conceptualization (equal), investigation (supporting), supervision (equal), writing-original draft (lead), writing-review & editing (equal).

Funding

This work was funded by the French National Agency for Research (ANR-20-CE07-0010). We acknowledge the CNRS and the University of Grenoble Alpes for a frictionless environment in the context of the Labex Arcane and CBHEUR-GS (ANR-17-EURE-0003).

Notes

The authors declare no competing financial interest.

■ ACKNOWLEDGMENTS

We thank the CECCIC centre of Grenoble for computer resources and the ICMG analytic platform (FR 2607), especially P. Girard, D. Gatineau, R. Sanahuges, and N. Altounian for their outstanding service.

■ REFERENCES

(1) Breslow, R. On the Mechanism of Thiamine Action. IV.1 Evidence from Studies on Model Systems. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 3719−3726.
(2) Enders, D.; Niemeier, O.; Henseler, A. Organocatalysis by N-Heterocyclic Carbenes. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5606−5655.
(3) Bugaut, X.; Glorius, F. Organocatalytic umpolung: N-heterocyclic carbenes and beyond. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3511−3522.
(4) De Sarkar, S.; Biswas, A.; Samanta, R. C.; Studer, A. Catalysis with N-Heterocyclic Carbenes under Oxidative Conditions. *Chem.—Eur. J.* **2013**, *19*, 4664−4678.
(5) Hopkinson, M. N.; Richter, C.; Schedler, M.; Glorius, F. An overview of N-heterocyclic carbenes. *Nature* **2014**, *510*, 485−496.
(6) Flanigan, D. M.; Romanov-Michailidis, F.; White, N. A.; Rovis, T. Organocatalytic Reactions Enabled by N-Heterocyclic Carbenes. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9307−9387.
(7) Wang, M. H.; Scheidt, K. A. Cooperative Catalysis and Activation with N-Heterocyclic Carbenes. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 14912−14922.
(8) Arduengo, A. J., III; Goerlich, J. R.; Marshall, W. J. A Stable Thiazol-2-ylidene and Its Dimer. *Liebigs Ann./Recueil* **1997**, *1997*, 365−374.
(9) For the natural carbene stemming from thiamine, see: Meyer, D.; Neumann, P.; Ficner, R.; Tittmann, K. Observation of a stable carbene at the active site of a thiamin enzyme. *Nat. Chem. Biol.* **2013**, *9*, 488−490.
(10) Alder, R. W.; Blake, M. E.; Chaker, L.; Harvey, J. N.; Paolini, F.; Schütz, J. When and How Do Diaminocarbenes Dimerize? *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 5896−5911.
(11) Graham, D. C.; Cavell, K. J.; Yates, B. F. Dimerization mechanisms of heterocyclic carbenes. *J. Phys. Org. Chem.* **2005**, *18*, 298−309.
(12) Arduengo, A. J., III; Harlow, R. L.; Kline, M. A stable crystalline carbene. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 361−363.
(13) Castells, J.; Lopez-Calahorra, F.; Geijo, F.; Perez-Dolz, R.; Bassedas, M. The Benzoin Condensation Catalysis By Bis(azo1in-2-y1idene)s and Bis(azo1idin-2-y1idene)s and its Interpretation Within the Context of Nucleophilic Carbene Chemistry. *J. Heterocycl. Chem.* **1986**, *23*, 715−720.
(14) Castells, J.; Lopez-Calahorra, F.; Domingo, L. Postulation of bis(thiazolin-2-ylidene)s as the catalytic species in the benzoin condensation catalyzed by a thiazolium salt plus base. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4433−4436.
(15) Van Den Berg, H.J.; Challa, G.; Pandit, U.K. Polymer-bound thiamine models: Part I. The kinetics of thiazolium salt catalyzed benzoin formation. *J. Mol. Catal.* **1989**, *51*, 1−12.
(16) Chen, Y.-T.; Jordan, F. Reactivity of the thiazolium C2 ylide in aprotic solvents: novel experimental evidence for addition rather than insertion reactivity. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5029−5038.
(17) Castells, J.; Domingo, L.; Lopez-Calahorra, F.; Marti, J. New evidence supporting bis(thiazolin-2-ylidene)s as the actual catalytic species in the benzoin condensation. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 517−520.
(18) Chen, Y.-T.; Barletta, G. L.; Haghjoo, K.; Cheng, J. T.; Jordan, F. Reactions of Benzaldehyde with Thiazolium Salts in Me_2SO: Evidence for Initial Formation of 2-(a-Hydroxybenzyl)thiazolium by Nucleophilic Addition and for Dramatic Solvent Effects on Benzoin Formation. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7714−7722.
(19) Lopez-Calahorra, F.; Rubires, R. A kinetic study by NMR of the benzoin condensation catalyzed by thiazolium salts in mild basic conditions: a second order process in both aldehyde and pre-catalyst. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 9713−9728.
(20) Miyashita, H.; Kamatani, J. Organic light emitting element, display device, image information processing device, lighting device, image forming device, exposure device, and organic photoelectric conversion element. U.S. Patent Appl. 2017/0012215 Al, 2017.
(21) Breslow, R.; Kim, R. The thiazolium catalyzed benzoin condensation with mild base does not involve a "dimer" intermediate. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 699−702.
(22) Breslow, R.; Schmuck, C. The mechanism of thiazolium catalysis. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8241−8242.
(23) Selected reviews and highlights: (a) Zhao, K.; Enders, D. Merging *N*-Heterocyclic Carbene Catalysis and Single Electron Transfer: A New Strategy for Asymmetric Transformations. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 3754−3756.
(24) Song, R.; Chi, Y. R. *N*-Heterocyclic Carbene Catalyzed Radical Coupling of Aldehydes with Redox-Active Esters. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 8628−8630.
(25) Ishii, T.; Nagao, K.; Ohmiya, H. Recent advances in *N*-heterocyclic carbene-based radical catalysis. *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 5630−5636.
(26) Ishii, T.; Kakeno, Y.; Nagao, K.; Ohmiya, H. N-Heterocyclic Carbene-Catalyzed Decarboxylative Alkylation of Aldehydes. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 3854−3858.
(27) Ishii, T.; Ota, K.; Nagao, K.; Ohmiya, H. N-Heterocyclic Carbene-Catalyzed Radical Relay Enabling Vicinal Alkylacylation of Alkenes. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 14073−14077.
(28) Kim, I.; Im, H.; Lee, H.; Hong, S. N-Heterocyclic carbene-catalyzed deaminative cross-coupling of aldehydes with Katritzky pyridinium salts. *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 3192−3197.
(29) Li, J.-L.; Liu, Y.-Q.; Zou, W.-L.; Zeng, R.; Zhang, X.; Liu, Y.; et al. Radical Acylfluoroalkylation of Olefins through N-Heterocyclic Carbene Organocatalysis. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 1863−1870.
(30) Zhang, B.; Peng, Q.; Guo, D.; Wang, J. NHC-Catalyzed Radical Trifluoromethylation Enabled by Togni Reagent. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 443−447.
(31) Ota, K.; Nagao, K.; Ohmiya, H. N-Heterocyclic Carbene-Catalyzed Radical Relay Enabling Synthesis of δ-Ketocarbonyls. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 3922−3925.
(32) Kakeno, Y.; Kusakabe, M.; Nagao, K.; Ohmiya, H. Direct Synthesis of Dialkyl Ketones from Aliphatic Aldehydes through Radical N-Heterocyclic Carbene Catalysis. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 8524−8529.
(33) Liu, M.-S.; Shu, W. Catalytic, Metal-Free Amide Synthesis from Aldehydes and Imines Enabled by a Dual-Catalyzed Umpolung Strategy under Redox-Neutral Conditions. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 12960−12966.
(34) Yang, H.-B.; Wang, Z.-H.; Li, J.-M.; Wu, C. Modular synthesis of a-aryl b-perfluoroalkyl ketones via N-heterocyclic carbene catalysis. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 3801−3804.
(35) Ishii, T.; Nagao, K.; Ohmiya, H. Radical N-heterocyclic carbene catalysis for β-ketocarbonyl synthesis. *Tetrahedron* **2021**, *91*, 132212.
(36) Kusakabe, M.; Nagao, K.; Ohmiya, H. Radical Relay Trichloromethylacylation of Alkenes through N-Heterocyclic Carbene Catalysis. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 7242−7247.
(37) Matsuki, Y.; Ohnishi, N.; Kakeno, Y.; Takemoto, S.; Ishii, T.; Nagao, K.; Ohmiya, H. Aryl radical-mediated N-heterocyclic carbene catalysis. *Nature Commun.* **2021**, *12*, 3848.
(38) Gao, Y.; Quan, Y.; Li, Z.; Gao, L.; Zhang, Z.; Zou, X.; et al. Organocatalytic Three-Component 1,2-Cyanoalkylacylation of Alkenes via Radical Relay. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 183−189.
(39) Chen, L.; Jin, S.; Gao, J.; Liu, T.; Shao, Y.; Feng, J.; et al. N-Heterocyclic Carbene/Magnesium Cocatalyzed Radical Relay Assembly of Aliphatic Keto Nitriles. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 394−399.
(40) Yang, H. B.; Wan, D.-H. C-C Bond Acylation of Oxime Ethers via NHC Catalysis. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 1049−1053.

https://doi.org/10.1021/acsorginorgau.3c00008
ACS Org. Inorg. Au 2023, 3, 136−142

(41) Gao, Y.; Quan, Y.; Li, Z.; Gao, L.; Zhang, Z.; Zou, X.; Yan, R.; Qu, Y.; Guo, K. Organocatalytic Three-Component 1,2-Cyanoalkylacylation of Alkenes via Radical Relay. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 183−189.
(42) Chen, L.; Lin, C.; Zhang, S.; Zhang, X.; Zhang, J.; Xing, L.; Guo, Y.; Feng, J.; Gao, J.; Du, D. 1,4-Alkylcarbonylation of 1,3-Enynes to Access Tetra-Substituted Allenyl Ketones via an NHC-Catalyzed Radical Relay. *ACS Catal.* **2021**, *11*, 13363−13373.
(43) Ren, S.-C.; Lv, W.-X.; Yang, X.; Yan, J.-L.; Xu, J.; Wang, F.-X.; Hao, L.; Chai, H.; Jin, Z.; Chi, Y. R. Carbene-Catalyzed Alkylation of Carboxylic Esters via Direct Photoexcitation of Acyl Azolium Intermediates. *ACS Catal.* **2021**, *11*, 2925−2934.
(44) Jin, S.; Sui, X.; Haug, G. C.; Nguyen, V. D.; Dang, H. T.; Arman, H. D.; Larionov, O. V. N-Heterocyclic Carbene-Photocatalyzed Tricomponent Regioselective 1,2-Diacylation of Alkenes Illuminates the Mechanistic Details of the Electron Donor-Acceptor Complex-Mediated Radical Relay Processes. *ACS Catal.* **2022**, *12*, 285−294.
(45) Liu, M.-S.; Min, L.; Chen, B.-H.; Shu, W. Dual Catalysis Relay: Coupling of Aldehydes and Alkenes Enabled by Visible-Light and NHC-Catalyzed Cross-Double C-H Functionalizations. *ACS Catal.* **2021**, *11*, 9715−9721.
(46) Zhang, Z.; Zou, X.; Li, Z.; Gao, Y.; Qu, Y.; Quan, Y.; Zhou, Y.; Li, J.; Sun, J.; Guo, K. N-Heterocyclic carbene-catalyzed radical ring-opening acylation of oxime esters with aldehydes. *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 6074−6079.
(47) Cai, Y.; Chen, J.; Huang, Y. N-Heterocyclic Carbene-Catalyzed 1,4-Alkylacylation of 1,3-Enynes. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 9251−9255.
(48) Li, Q.-Z.; Zeng, R.; Fan, Y.; Liu, Y.-Q.; Qi, T.; Zhang, X.; Li, J.-L. Remote C(sp3)-H Acylation of Amides and Cascade Cyclization via N-Heterocyclic Carbene Organocatalysis. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, *61*, No. e202116629.
(49) Li, Q.-Z.; Liu, Y.-Q.; Kou, X.-X.; Zou, W.-L.; Qi, T.; Xiang, P.; Xing, J.-D.; Zhang, X.; Li, J.-L. Oxidative Radical NHC Catalysis: Divergent Difunctionalization of Olefins through Intermolecular Hydrogen Atom Transfer. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, *61*, No. e202207824.
(50) Man, Y.; Zeng, X.; Xu, B. Synthesis of Thioesters from Aldehydes via N-Heterocyclic Carbene (NHC) Catalyzed Radical Relay. *Chem.—Eur. J.* **2022**, *29*, e202203716.
(51) Liu, W.-D.; Lee, W.; Shu, H.; Xiao, C.; Xu, H.; Chen, X.; Houk, K. N.; Zhao, J. Diastereoselective Radical Aminoacylation of Olefins through N-Heterocyclic Carbene Catalysis. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 22767−22777.
(52) Liu, Y.-Q.; Li, Q.-Z.; Kou, X.-X.; Zeng, R.; Qi, T.; Zhang, X.; Peng, C.; Han, B.; Li, J.-L. Radical Acylalkylation of 1,3-Enynes To Access Allenic Ketones via N-Heterocyclic Carbene Organocatalysis. *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 5229−5241.
(53) Han, Y.-F.; Huang, Y.; Liu, H.; Gao, Z.-H.; Zhang, C.-L.; Ye, S. Photoredox cooperative N-heterocyclic carbene/palladium-catalysed alkylacylation of alkenes. *Nature Commun.* **2022**, *13*, 5754.
(54) Zhang, B.; Qi, J.-Q.; Liu, Y.; Li, Z.; Wang, J. Visible-Light-Driven Bisfunctionalization of Unactivated Olefins via the Merger of Proton-Coupled Electron Transfer and Carbene Catalysis. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 279−283.
(55) Chen, L.; Wang, J.; Lin, C.; Zhu, Y.; Du, D. CF2Br2 as a Source for Difluoroolefination of 1,3-Enynes via N-Heterocyclic Carbene Catalysis. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 7047−7051.
(56) She, K.; Liang, F.; Tian, S.; Wang, H.; Tsui, G. C.; Wang, Q. Organocatalytic Three-Component Acyldifluoromethylation of Vinylarenes via N-Heterocyclic Carbene-Catalyzed Radical Relay. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 4840−4844.
(57) Man, Y.; Liu, S.; Xu, B.; Zeng, X. N-Heterocyclic-Carbene-Catalyzed C-H Acylation via Radical Relay. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 944−948.
(58) Zhang, B.; Wang, J. Acyldifluoromethylation Enabled by NHC-Photoredox Cocatalysis. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 3721−3725.
(59) Regnier, V.; Romero, E. A.; Molton, F.; Jazzar, R.; Bertrand, G.; Martin, D. What Are the Radical Intermediates in Oxidative N-Heterocyclic Carbene Organocatalysis? *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 1109−1117.
(60) Delfau, L.; Nichilo, S.; Molton, F.; Broggi, J.; Tomás-Mendivil, E.; Martin, D. Critical Assessment of the Reducing Ability of Breslow-type Derivatives and Implications for Carbene-Catalyzed Radical Reactions. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, *60*, 26783−26789.
(61) Rehbein, J.; Ruser, S. M.; Phan, J. NHC-Catalyzed Benzoin Condensation - Is It All Down to the Breslow Intermediate? *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 6013−6018.
(62) Phan, J.; Ruser, S. M.; Zeitler, K.; Rehbein, J. NHC-stabilized radicals in the formal hydroacylation of alkynes. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *2-3*, 557−561.
(63) Ramnial, T.; McKenzie, I.; Gorodetsky, B.; Tsang, E. M. W.; Clyburne, J. A. C. Reactions of N-heterocyclic carbenes (NHCs) with one-electron oxidants: possible formation of a carbenecation radical. *Chem. Commun.* **2004**, 1054−1055.
(64) Dong, Z.; Pezzato, C.; Sienkiewicz, A.; Scopelliti, R.; Fadaei-Tirani, F.; Severin, K. SET processes in Lewis acid-base reactions: the tritylation of N-heterocyclic carbenes. *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 7615−7618.
(65) Connelly, N. G.; Geiger, W. E. Chemical Redox Agents for Organometallic Chemistry. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 877−910.
(66) Wang, C.; Liu, L. NHC-catalyzed oxindole synthesis via single electron transfer. *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 1454−1460.
(67) Su, L.; Sun, H.; Liu, J.; Wang, C. Construction of Quaternary Carbon Center via NHC Catalysis Initiated by an Intermolecular Heck-Type Alkyl Radical Addition. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 4662−4666.
(68) Liu, L.; Zhou, C.-Y.; Wang, C. Construction of highly congested quaternary carbon centers by NHC catalysis through dearomatization. *Green Synth. Catal.* **2022**, DOI: 10.1016/j.gresc.2022.05.010.
(69) Li, Q.; Zhou, C.-Y.; Wang, C. Divergent Construction of Heterocycles by SOMOphilic Isocyanide Insertion under N-Heterocyclic Carbene Catalysis. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 7654−7658.
(70) Lorcy, D.; Bellec, N. Dithiadiazafulvalenes: Promising Precursors of Molecular Materials. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 5185−5202.
(71) Doni, E.; Murphy, J. A. Evolution of neutral organic super-electron-donors and their applications. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 6073−6087.
(72) Broggi, J.; Terme, T.; Vanelle, P. Organic electron donors as powerful single-electron reducing agents in organic synthesis. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 384−413.
(73) Tormos, G. V.; Bakker, M. G.; Wang, P.; Lakshmikantham, V.; Cava, M. P.; Metzger, R. M. Dithiadiazafulvalenes - New Strong Electron Donors. Synthesis, Isolation, Properties, and EPR Studies. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 8528−8535.
(74) Olivier, C.; Toplak, R.; Guerro, M.; Carlier, R.; Lorcy, D. Novel route to crown ether annelated dithiadiazafulvalenes. *C. R. Chimie* **2005**, *8*, 235−242.
(75) Bellec, N.; Guerin, D.; Lorcy, D.; Robert, A.; Carlier, R.; Tallec, A.; Shono, T.; Toftlund, H. Chemical and Electrochemical Investigations on Thiazolium Salts: a Route to Powerful Donors in the Dithiadiazafulvalene Series. *Acta Chem. Scand.* **1999**, *53*, 861−866.
(76) Koizumi, T.; Bashir, N.; Kennedy, A. R.; Murphy, J. A. Diazadithiafulvalenes as electron donor reagents. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 3637−3643.
(77) Kakeno, Y.; Kusakabe, M.; Nagao, K.; Ohmiya, H. Direct Synthesis of Dialkyl Ketones from Aliphatic Aldehydes through Radical N-Heterocyclic Carbene Catalysis. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 8524−8529.
(78) Borden, W. T. Pyramidalized alkenes. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1095−1109.
(79) Hitchcock, P. B. Effect of N-Aryl Substituents on the Reactivity of Electron-rich Olefins as Precursors of Transition-metal-Carbene Complexes. The Crystal and Molecular Structure of NN′N″N‴-TetraphenyI bis(1,3-imidazoIidin-2-ylidene), and its n-Electron Distribution. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1979**, 1314−1317.
(80) DFT calculations were performed with the Gaussian09 software package: Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.;

https://doi.org/10.1021/acsorginorgau.3c00008
ACS Org. Inorg. Au 2023, 3, 136−142

Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; et al. *Gaussian 09*, revision D.01; Gaussian Inc.: Wallingford, CT, 2009.

(81) Messelberger, J.; Grünwald, A.; Goodner, S. J.; Zeilinger, F.; Pinter, P.; Miehlich, M. E.; Heinemann, F. W.; Hansmann, M. M.; Munz, D. Aromaticity and sterics control whether a cationic olefin radical is resistant to disproportionation. *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 4138−4149.

(82) Experimental values for isotropic hyperfine constants were extracted from EPR spectra by fitting with the EasySpin simulation package: Stoll, S.; Schweiger, A. EasySpin, a comprehensive software package for spectral simulation and analysis in EPR. *J. Magn. Reson.* **2006**, *178*, 42−55.

(83) Ogawa, K. A.; Boydston, A. J. Electrochemical Characterization of Azolium Salts. *Chem. Lett.* **2014**, *43*, 907−909.

(84) Schotten, C.; Bourne, R. A.; Kapur, N.; Nguyen, B. N.; Willans, C. E. Electrochemical Generation of N-Heterocyclic Carbenes for Use in Synthesis and Catalysis. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363*, 3189−3200.

https://doi.org/10.1021/acsorginorgau.3c00008
ACS Org. Inorg. Au 2023, 3, 136−142