



HAL
open science

Autotransfert d'hydrogène catalysé par du nickel hétérogène pour la formation de liaisons C-C et C-N

Aubin Charvieux

► **To cite this version:**

Aubin Charvieux. Autotransfert d'hydrogène catalysé par du nickel hétérogène pour la formation de liaisons C-C et C-N. Autre. Université de Lyon, 2019. Français. NNT: 2019LYSE1139. tel-02467873

HAL Id: tel-02467873

<https://theses.hal.science/tel-02467873v1>

Submitted on 5 Feb 2020

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

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

N°d'ordre NNT : xxx



THESE de DOCTORAT DE L'UNIVERSITE DE LYON
opérée au sein de
l'Université Claude Bernard Lyon 1

Ecole Doctorale N° 206
Ecole doctorale de chimie de l'Université de Lyon

Spécialité de doctorat : Chimie

Soutenue publiquement le 20/09/2019, par :
Aubin Charvieux

**Autotransfert d'hydrogène catalysé par
du nickel hétérogène pour la formation
de liaisons C-C et C-N**

Devant le jury composé de :

Pr. AMGOUNE Abderrahmane
Dr. BOUR Christophe
Pr. SORTAIS Jean-Baptiste
Pr. DRAYE Micheline
Dr. METAY Estelle
Dr. DUGUET Nicolas
Pr. LEMAIRE Marc
Dr. BOUYSSI Didier

Université Lyon 1
Université Paris-Sud
Université Toulouse III
Université Savoie Mont Blanc
Université Lyon 1
Université Lyon 1
Université Lyon 1
Université Lyon 1

Président
Rapporteur
Rapporteur
Examinatrice
Directrice
Co-directeur
Invité
Invité

A mes grands-parents, Jeannine et Paul Bollon.

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1

Président de l'Université

Président du Conseil Académique

Vice-président du Conseil d'Administration

Vice-président du Conseil Formation et Vie Universitaire

Vice-président de la Commission Recherche

Directeur Général des Services

M. le Professeur Frédéric FLEURY

M. le Professeur Hamda BEN HADID

M. le Professeur Didier REVEL

M. le Professeur Philippe CHEVALIER

M. Fabrice VALLÉE

M. Alain HELLEU

COMPOSANTES SANTE

Faculté de Médecine Lyon Est – Claude Bernard

Directeur : M. le Professeur J. ETIENNE

Faculté de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud – Charles
Mérieux

Directeur : Mme la Professeure C. BURILLON

Faculté d'Odontologie

Directeur : M. le Professeur D. BOURGEOIS

Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Directeur : Mme la Professeure C. VINCIGUERRA

Institut des Sciences et Techniques de la Réadaptation

Directeur : M. le Professeur Y. MATILLON

Département de formation et Centre de Recherche en Biologie
Humaine

Directeur : Mme la Professeure A-M. SCHOTT

COMPOSANTES ET DEPARTEMENTS DE SCIENCES ET TECHNOLOGIE

Faculté des Sciences et Technologies

Directeur : M. F. DE MARCHI

Département Biologie

Directeur : M. le Professeur F. THEVENARD

Département Chimie Biochimie

Directeur : Mme C. FELIX

Département GEP

Directeur : M. Hassan HAMMOURI

Département Informatique

Directeur : M. le Professeur S. AKKOUCHE

Département Mathématiques

Directeur : M. le Professeur G. TOMANOV

Département Mécanique

Directeur : M. le Professeur H. BEN HADID

Département Physique

Directeur : M. le Professeur J-C PLENET

UFR Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives

Directeur : M. Y. VANPOULLE

Observatoire des Sciences de l'Univers de Lyon

Directeur : M. B. GUIDERDONI

Polytech Lyon

Directeur : M. le Professeur E. PERRIN

Ecole Supérieure de Chimie Physique Electronique

Directeur : M. G. PIGNAULT

Institut Universitaire de Technologie de Lyon 1

Directeur : M. le Professeur C. VITON

Ecole Supérieure du Professorat et de l'Education

Directeur : M. le Professeur A. MOUGNIOTTE

Institut de Science Financière et d'Assurances

Directeur : M. N. LEBOISNE

Remerciements

La thèse n'est pas seulement constituée d'expériences scientifiques. Il s'agit aussi d'une expérience sociale. J'aimerais ici exprimer ma gratitude envers les personnes qui ont participé positivement à cette expérience.

Mes premières pensées vont naturellement à mes directeurs de thèse, la Docteure Estelle Métay et le Docteur Nicolas Duguet. Encadrer un étudiant à deux de façon équilibrée n'est sans doute pas une tâche aisée, mais je pense que vous y êtes parvenu avec brio, en formant un duo complémentaire. J'ai beaucoup apprécié l'autonomie et la confiance que vous m'avez accordées, tout en étant présents quand j'étais à cours d'idées. Merci pour tous les conseils précieux que vous m'avez donnés et la patience que vous avez eue durant mes débuts (et même après !). Je vous suis aussi très reconnaissant pour m'avoir encouragé à participer à certains évènements, notamment la SECO55.

Estelle, merci de m'avoir donné l'opportunité de réaliser un séjour au Canada, c'était une excellente expérience. Je te remercie aussi de m'avoir accordé du temps quand j'en avais besoin, malgré tes nombreuses obligations. Ce fut un plaisir de travailler avec toi, j'ai beaucoup apprécié ton dynamisme et ta franchise.

Nico, merci de m'avoir soutenu contre tous pour mes blagues approximatives, et ce depuis le M2. Je suis pour ma part fan de ton humour ! Je tiens également à te remercier pour tes conseils par rapport au monitorat. J'ai toujours apprécié la douceur dont tu fais preuve avec les stagiaires et doctorants que tu encadres, je pense que c'est une grande qualité.

Je souhaite adresser mes remerciements au Ministère de la Recherche et de l'Enseignement pour m'avoir accordé une bourse de thèse. Je remercie également le Laboratoire International Associé FUNdamental CATalysis for green chemistry (LIA FUN-CAT) pour avoir financé mon séjour de recherche à Ottawa (Canada).

Je tiens à remercier les personnes qui ont accepté d'examiner mes travaux de thèse : le Professeur Jean-Baptiste Sortais (Laboratoire de Chimie de Coordination, Université Toulouse III), le Docteur Christophe Bour (Institut de Chimie Moléculaire et des Matériaux d'Orsay, Université Paris-Sud), la Professeure Micheline Draye (Laboratoire de Chimie Moléculaire et Environnement, Université Savoie Mont Blanc) et le Professeur Abderrahmane Amgoune (Institut de Chimie et Biochimie Moléculaire et Supramoléculaire, Université Lyon 1).

Au Professeur Marc Lemaire : ta grande culture et ton expérience en chimie font de toi une source inépuisable de conseils. Merci pour nos entretiens matinaux impromptus sur des sujets très divers. J'ai beaucoup apprécié le fait que tu aies toujours porté de l'intérêt sur mon avenir, que ce soit quand j'étais stagiaire en M2 ou maintenant que je suis sur le point de finir cette thèse.

A Marie-Christine Duclos : merci pour ton dynamisme et ta patience, tu as un peu été la « maman du labo ». Nous aurions sans doute été perdus sans toi.

Au Docteur Nam Duc Vu : j'étais le premier stagiaire M2 que tu encadrais, et je n'avais pas mis les pieds dans un laboratoire depuis un an et demi quand j'ai commencé mon stage ! Je tiens donc à te remercier pour ta patience (il en fallait beaucoup, avec mes « one bullsh#t per day ») et les compétences que tu m'as apportées. Tu as aussi été présent au début de ma thèse pour me donner des conseils. De nombreux mots et expressions de ton langage si particulier, tels que « qu'est-tou dit ? », « hein ?! » et « c'est où mon product ? », sont entrés dans la langue courante du labo. Le proverbe « Don't touch my head, even if I have two heads » restera cependant incompris.

Au Docteur Aurélien "Robert" Herbinski : merci pour ta bonne humeur et ta grande énergie ! Tu égayais le labo avec ton incroyable voix de soprano. Cela faisait du bien d'avoir un compatriote Savoyard au labo. Merci pour toutes nos discussions sur le trajet Chambéry – Lyon et tous tes conseils. Tu as l'air d'avoir trouvé ta voie, je te souhaite beaucoup de bonheur.

Au Docteur Julien Sofack-Kreutzer : nos débuts n'ont pas été faciles, c'est le moins que l'on puisse dire. Mais tu t'es assagi et j'ai pris du poil de la bête. Durant cette dernière année, tu étais souvent la première personne que je voyais au labo, et nos discussions matinales me manquent. Je ne vais pas épiloguer sur le fait que je te considère un peu comme un modèle, tant au niveau « boulot » (le « papa » du labo !) que dans la façon dont tu gères ta vie personnelle (je sais que toute cette sensiblerie te gêne). Je te souhaite de réussir dans l'(les) activité(s) que tu as choisie(s), quelle(s) qu'elle(s) soi(en)t, et de continuer à être passionné par tes hobbies.

A Yann Bertholo : on est arrivé en même temps à l'ICBMS, mais je partirai le premier, damn ! J'ai toujours apprécié ton petit côté Caliméro. Et encore désolé pour l'oubli que tu sais, j'espère que tu ne m'en veux plus !!!

Aux thésards et post-docs du CASYEN3 : continuez à faire bloc, c'est comme ça que vous vous en sortirez le mieux ! Le soutien mutuel et l'entraide font notre force.

A Mélissa « Mémé » Landart : on s'est très vite beaucoup apprécié, et on est très vite rentré en conflit, mais on s'est toujours réconcilié ! Je pense que le mot « électrique » peut tout à fait qualifier notre relation. Mais j'aime beaucoup la complicité que nous avons construite. Tu as été là pour moi quand j'en avais besoin, avec des conseils très souvent avisés et une grande compassion, et je t'en remercie. J'admire énormément la volonté, l'énergie et l'investissement personnel que tu mets dans tous tes projets, au labo et à l'extérieur du labo. Penses aussi à te reposer un peu, chi va piano va sano. « Let's agree to disagree » !

A Romain « Cha » Chavallard : à ton arrivée au labo en stage de M2, tu étais un petit chenapan, et rien ne laissait présager que nous allions nous entendre si bien par la suite ! J'aime ton côté cash et sans complexe, tes mimiques et toutes tes actions improbables qui arrivent encore à me surprendre et (parfois) à me faire rire (jaune). Je sais je peux vraiment te faire confiance, alors cesse donc ces crises de jalousie, petit Chachou. Je ne me fais pas de soucis pour toi pour la suite, je pense que tu parviendras à tes fins sans problème. Enfin, j'en profite pour te remercier de m'avoir fait rencontrer Priscilla et Patricia, tmtc.

A Thomas « Toto le Ouf » De Dios Miguel, le plus tabayo des doctorants : merci pour ton charentais du matin (c'était bien du charentais, ou c'est juste parce que tu parlais la bouche pleine ?!), ton humeur parfois maussade qui te rend si mignon et qui cache un grand cœur et toutes tes expressions à mourir de rire pour les actions du quotidien (certaines à bases « de faire pleurer le... », ma foi très efficace). C'est toujours un plaisir de discuter avec toi ! Ne râle pas trop, soit gentil avec Mel, ne mange pas trop d'œufs et finis bien ta thèse !

A Jérémy « Mimi » Garelli : ton passage au labo était fugace, mais ça ne nous a pas empêché de tisser des liens forts. Merci pour ton calme, tu as toujours eu un côté apaisant pour moi. J'ai passé d'excellents moments au labo avec toi et tes playlists composées à 90 % de musiques de Muse. Je te remercie d'ailleurs pour tous les groupes (Rammstein !!!) et artistes que tu m'as fait (re)découvrir. J'en profite pour remercier Mélanie de la Hoz pour tous les bons moments qu'on a passé ensemble ! Jérémy, loin des yeux, mais pas loin du cœur : il reste plein de nouvelles soirées à prévoir pour l'on puisse bouger notre corps « N'importe comment ». « Follow meeee !!! »

A Huan « Huan-Huan » Wang : merci pour ta bonne humeur ! Ton évolution et tes progrès depuis ton arrivée en France m'ont beaucoup impressionné. Tu as su t'intégrer malgré la barrière culturelle. Je te remercie d'ailleurs pour toutes les bonnes petites choses que tu nous as fait goûter (ok, peut-être pas les pâtes de poulet sous-vide !) et pour ta patience quand j'essayais

d'apprendre le Chinois (je m'y remettrai un jour, promis). Wǒ hěn gǎnjī nǐ ! Je te souhaite bon courage pour tes deux années de thèse qui restent.

A la Docteure Biwen « Zoubibi » Zhu : merci pour les moments que nous avons passé ensemble au bureau. Ta discrétion et ta gentillesse sont des forces. Et bravo pour toutes ces colonnes chromatographique menées à bien, ta patience est exemplaire ! Je te souhaite de t'épanouir dans ton nouveau travail. Et n'oublie pas : Wǒ zài kǎnzhe nǐ !

A Clément « Clem » Ghiazza : « C'est dans les plus vieux amis qu'on fait les meilleurs... » euh, non, ça n'a pas de sens... On se suit depuis la L1, les gens vont finir par jaser ! Merci pour ton humour noir et grinçant, tu me fais toujours autant rire. Bravo pour tes innombrables papiers ! Je te souhaite un grand courage pour la suite !

A Axelle « BB Bretonne » Berrou : merci à la plus mignonne des techniciennes, qui a un répondant terrible (oserais-je dire violent ?!) si la situation le demande ! Je te souhaite une belle aventure au pays des rillettes !

Au Docteur Gabriel « Gaby » Borrego Sánchez de la Cuesta : merci pour ta gentillesse et ta sociabilité (toujours partant pour bouger !), c'est toujours un plaisir de discuter avec toi, que ce soit en français, en anglais, en espagnol ou en chinois. Bon courage pour l'année et quelque qu'il te reste ici à devoir supporter Romain dans le bureau !

Mon séjour de recherche à Ottawa (Canada) aurait été très différent sans les personnes qui m'ont permis d'y aller et celles que j'ai rencontrées ou retrouvées là-bas. Je tiens tout d'abord à remercier la Docteure Carine Michel, qui m'a initialement proposé ce voyage et aidé à résoudre les problèmes administratifs avant mon départ. Ma gratitude va ensuite au Professeur Javier B. Giorgi, qui a supervisé mes travaux et m'a appris des techniques de synthèse de catalyseurs supportés. Un grand merci à Aghiles Ould Hamou, thésard de l'équipe du Professeur Giorgi pendant mon séjour, pour les déjeuners que l'on a passé ensemble et pour tes conseils. Je tiens aussi à remercier le Professeur R. Tom Baker, pour son accueil très convivial à Ottawa, pour l'aide qu'il m'a apporté pour les démarches administratives et pour m'avoir très vite intégré à son équipe même si je ne travaillais pas sur ses thématiques. Mes remerciements vont aussi à son équipe, avec qui j'ai passé de très bons moments en dehors du labo, et plus particulièrement la Docteure Cassandra Hayes. Merci à Quentin Degrange, pour son accueil à Montréal. J'ai vraiment passé des moments exceptionnels là-bas grâce à toi et tes amis !

Merci à Charles « Charlounet » Guérin, Dorine « Chantal » Belmessieri, David Desogus, Nicolas « le Chauve » Dussart, Yoann Pascal, Arnaud Comte, William « Willy » Vasseur pour les soirées, les week-ends et pour certains les vacances de folies qu'on a passé ensemble !

Au Docteur Boris « Bob » Guicheret : merci pour tes conseils sur l'utilisation des catalyseurs hétérogènes (le nickel éponge, c'est pas fun).

Je tiens aussi à remercier les personnes qui ont fait un court passage au laboratoire pendant ma thèse, qui ont égayé le laboratoire et l'on rendu plus animé et vivant. Yassine Errafi : tu es devenu une légende au labo grâce à la présentation que tu sais ! Merci pour ta bonne humeur et tes cours de kung fu. Merci à la Docteure Irène Andrianarivo Rahobinirina et à Micha Ranarijaona Miarintsoa pour leur gaité et leur sourire sincère. Un grand merci à Romain « Cha » Chavallard (cf. plus haut) : je sais que si je ne te cite pas ici, tu vas être jaloux ! Kevin « Keke(...) » Grollier, bébé chat, merci pour ton humour, ton excellent état d'esprit et ton énergie ! Je te souhaite de bien réussir ta thèse, et de ne pas te mettre trop de pression ! Flavien Delarbre : j'ai beaucoup apprécié ta gentillesse et ta grande répartie ! Repasse au labo quand tu veux (quand j'y suis, s'il te plaît !). Rita « Rayon de soleil » El Hindi : tu es vraiment adorable et travailleuse ! J'espère que tu pourras avoir une thèse qui te convient. Ayman Akhdar : merci pour tes passages dans mon bureau, j'apprécie beaucoup ton second degré. Bravo pour avoir trouvé ta thèse, ta motivation lors de la recherche était impressionnante. I'll always be your snake! Béatrice « Béa » Razafindramangafara : j'ai beaucoup apprécié ta compagnie au bureau ! Merci pour ton rire et tes blagounettes. Courage pour la suite ! Camila « Cami » Otálora Castillo : directe et avec de belles convictions, je t'ai très vite appréciée. J'espère que ton M2 se passera bien ! Léo « Kévin » Boucher : tu es arrivé très récemment, mais tu es déjà (bien trop) intégré. Merci pour ton franc-parler, ton avenance et tes blagues douteuses.

J'ai eu la chance d'encadrer deux stagiaires durant cette thèse. Louis « Loulou » Le Moigne : ce fut un plaisir de travailler avec toi, j'ai beaucoup apprécié ta motivation, ton sérieux, ta rigueur et ton honnêteté. Futur thésard, tu sembles bien parti pour réussir ! Aziz Hammoud : merci pour ta convivialité. J'ai beaucoup appris en t'encadrant.

Un grand merci aux autres membres du comité d'organisation de la SECO56, Sokna Bazzi, Thomas Cantin, Benjamin Large et Ludivine Lebedel. Je pense que l'on peut encore se réjouir d'avoir réussi l'organisation de cette magnifique semaine !

Pour leurs précieuses analyses, je souhaite exprimer ma gratitude envers les membres du Centre Commun de Spectroscopie de Masse : la Docteure Alexandra Berlioz-Barbier, Christian

Duchamp et Antoine Vauchez, ainsi qu'aux membres du Centre Commun de RMN : Anne Baudouin, Emmanuel Chefdeville et Christophe Gilbert.

Tony « Toto » Cousin : il paraît que ton humour est plus potable que le mien, cela reste à prouver, mon bon ami ! Tu es le meilleur binôme de TP du monde, on a fait de belles conneries ensemble. Merci pour tous les bons moments que nous avons passé, pour avoir eu une oreille attentive et pour tous tes bons conseils. Je te souhaite plein de courage pour la fin de la rédaction et l'après thèse. Et si tu ne sais pas quoi faire, il faut qu'on réfléchisse à une nouvelle idée de start-up avec Lolotte !

A Lola « Lolotte » Modrin : merci pour tous les week-ends et vacances que l'on a passé ensemble dans pas mal de coins de la France (et d'ailleurs), c'était un vrai bol d'air frais, une vraie coupure dans les moments durs. Bon, je crois qu'on a abandonné l'idée de la start-up « poudre d'insectes séchés », il faudra qu'on s'organise un petit brain-storming. Merci aussi à Gaëtan Seguin, l'aventurier éleveur de chèvres !

A Cyril « il est boxeur ! » Balsollier : on ne se voit pas souvent ses temps-ci, mais c'est toujours l'amour fou entre nous ! Merci pour nos discussions (sérieuses ou pas), tes anecdotes et tes coups dans les cuisses (à refaire). Bon courage, monsieur le futur Docteur en Biologie (qui aime bien...), profite bien de ton séjour aux Pays-Bas, et doucement sur les tulipes, ok ?!

A Amandine Duval : merci pour ton soutien et ton optimisme durant ces 4 années.

A Léo Charvieux : merci pour les repas à Saint-Genis et pour tes capacités de gestion. Il faut qu'on arrive à se voir plus souvent, tête de pioche ! Bisous à Mélanie Hufschmitt !

A Françoise Bollon : Grâce à toi j'ai pu faire des études dans de très bonnes conditions. Merci Maman pour m'avoir supporté, soutenu et avoir toujours été là pour moi. A Gilles Dussud, merci pour tous les efforts et l'investissement dont tu as fait preuve pour nous. Grâce à vous je me sens chez moi à la Serraz.

A Jeannine et Paul Bollon : merci de m'avoir toujours accueilli dans votre havre de paix à Montaugier. Je vous considère comme un modèle, pour vos valeurs et votre mode de vie. Merci Mamie, pour toute ta bienveillance et tout le souci que tu te fais pour moi. Merci Papi, j'espère être comme toi à 80 ans, fort et sage.

Table des matières

Remerciements.....	
Lexique.....	
Introduction générale.....	1
Chapitre 1 : Méthodologie d'autotransfert d'hydrogène : Etat de l'art	5
1.1 Formation de liaisons C-C	7
1.1.1 α -Alkylation de cétones avec des alcools.....	7
1.1.2 α -Alkylation de nitriles avec des alcools.....	40
1.2 Formation de liaison C-N : <i>N</i> -alkylation d'amides avec des alcools par autotransfert d'hydrogène	47
1.2.1 Complexes de métaux nobles.....	48
1.2.2 Complexes de métaux non-nobles.....	52
1.2.3 Catalyseurs hétérogènes	54
1.3 Conclusions	56
Chapitre 2 : Formation de liaisons C-C catalysée par du nickel sur silice-alumine : Résultats et discussions 57	
2.1 α -Alkylation de cétones catalysée avec des alcools benzyliques et aliphatiques (hormis le méthanol) par Ni/SiO ₂ -Al ₂ O ₃	57
2.1.1 Introduction	57
2.1.2 Optimisation de l' α -alkylation de l'acétophénone par l'alcool benzylique avec un catalyseur hétérogène	58
2.1.3 Etude de l'étendue et des limitations de la réaction	67
2.1.4 Etude de la recyclabilité du catalyseur de nickel et de la base lors de l' α -alkylation de l'acétophénone avec l'alcool benzylique	73
2.1.5 Etude de la lixiviation du catalyseur lors de l' α -alkylation de l'acétophénone avec l'alcool benzylique.....	74
2.1.6 Caractérisation du catalyseur Ni/SiO ₂ -Al ₂ O ₃ avant et après réaction	76
2.1.7 Synthèse de catalyseur supportés bifonctionnels de nickel.....	81

2.1.8	Conclusion.....	86
2.2	α -Méthylation de cétones avec le méthanol	87
2.2.1	Introduction	87
2.2.2	Optimisation de l' α -méthylation de la propiophénone avec le méthanol catalysée par le Ni/SiO ₂ -Al ₂ O ₃	87
2.2.3	Etendue et limitations de la réaction	91
2.2.4	Etude de la recyclabilité de Ni/SiO ₂ -Al ₂ O ₃ pour l' α -méthylation de la propiophénone avec le méthanol.....	97
2.2.5	Etude de la lixiviation du catalyseur Ni/SiO ₂ -Al ₂ O ₃ pour la réaction modèle.	98
2.2.6	Conclusion.....	99
2.3	α -Méthylation-benzylation croisée de cétones avec le méthanol et un autre alcool	100
2.3.1	Introduction	100
2.3.2	Optimisation	100
2.3.3	Mécanisme hypothétique de la réaction	102
2.3.4	Conclusion.....	103
2.4	α -Alkylation de nitriles avec des alcools.....	104
2.4.1	Introduction	104
2.4.2	Optimisation	104
2.4.3	Mécanisme hypothétique des réactions mises en évidence.....	110
2.4.4	Conclusions et perspectives	111
2.5	Partie expérimentale	113
2.5.1	General informations	113
2.5.2	α -Alkylation of ketones with alcools	114
2.5.3	α -Methylation of ketones with methanol	123
2.5.4	α -Methylation-benzylation of ketones by methanol and a benzyl alcohol.....	129
2.5.5	α -Benzylation of phenylacetonitrile with benzyl alcohol	131
Chapitre 3 : Formation de liaisons C-N catalysée par du nickel sur silice-alumine : Résultats et discussions		133

3.1	<i>N</i> -alkylation d'amides avec des alcools catalysée par du nickel sur silice-alumine	133
3.1.1	Introduction	133
3.1.2	Optimisation	134
3.1.3	Sous-produits, intermédiaires et étude mécanistique	136
3.1.4	Etendue et limitation de la réaction	140
3.1.5	Etude de la recyclabilité du catalyseur Ni/SiO ₂ -Al ₂ O ₃	144
3.1.6	Etude de la lixiviation du catalyseur Ni/SiO ₂ -Al ₂ O ₃ par ICP-OES	145
3.1.7	Conclusions et perspectives	145
3.1.8	Partie expérimentale	147
Chapitre 4 : Synthèse d'indoles par couplage déshydrogénant sans accepteur : Résultats et discussions		159
4.1	Introduction	159
4.1.1	Indoles : Considérations générales	159
4.1.2	Méthodologie de couplage déshydrogénant sans accepteur d'hydrogène	160
4.1.3	Synthèse d'indoles par couplage déshydrogénant sans accepteur d'hydrogène	161
4.2	Résultats et discussion	165
4.2.1	Optimisation	165
4.3	Conclusions et perspectives	169
4.4	Partie expérimentale	171
4.4.1	General information	171
4.4.2	Procedure for the synthesis of 2,3-dimethyl indole from aniline and 2,3-butanediol in the optimized conditions	171
4.4.3	Characterization of compounds	171
Conclusion Générale		173
Chapitre 5 : Bibliographie		177

Lexique

AcOH	Acide acétique
Al₂O₃	Alumine
APTS	Acide <i>para</i> -toluènesulfonique
Ar	Argon
BET	Brunauer-Emmett-Teller
CaSZ	Zircone stabilisée par l'oxyde de calcium
CDSA	Couplage déshydrogénant sans accepteur d'hydrogène
CeSZ	Zircone stabilisée par la céria
CF₃CO₂H	Acide trifluoroacétique
CO₂	Dioxyde de carbone
COD	Cyclooctadiène
CPG	Chromatographie en phase gazeuse
Cs₂CO₃	Carbonate de potassium
DEAD	Diethyl azodicarboxylate
DFT	Théorie de la fonctionnelle de la densité
EDS	Analyse dispersive en énergie
FTIR	Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier
GC-MS	Chromatographie en phase gazeuse – spectroscopie de masse
H₂	Dihydrogène
H₂O	Eau
ICP-OES	Spectrométrie à plasma à couplage inductif
IMes	1,3-Dimésitylimidazol-2-ylidène
K₂CO₃	Phosphate de potassium
K₃PO₄	Phosphate de potassium tribasique
KOAc	Acétate de potassium
KOH	Potasse
Li₂CO₃	Carbonate de lithium
LiOH	Lithine
M	Molaire
m%	Pourcentage massique
MEB	Microscopie électronique à balayage
MeOH	Méthanol
MgO	Oxyde de magnésium

MgSZ	Zircone stabilisée par l'oxyde de magnésium
mol%	Pourcentage molaire
MsOH	Acide méthanesulfonique
N₂	Diazote
Na₂CO₃	Carbonate de sodium
NaH	Hydruure de sodium
NaNH₂	Amidure de sodium
NaOAc	Acétate de sodium
NaOH	Soude
NHC	Carbène N-hétérocyclique
Ni(OH)₂	Hydroxyde de nickel (II)
Ni/SiO₂	Nickel sur silice
Ni/SiO₂-Al₂O₃	Nickel sur silice-alumine
NiNPs	Nanoparticules de nickel
NiO	Oxyde de nickel (II)
O₂	Dioxygène
Pd/C	Palladium sur charbon activé
pH	Potentiel hydrogène
PPh₃	Triphénylphosphine
Pt/C	Platine sur charbon activé
pXRD	Spectroscopie de diffraction de poudre
RMN	Résonnance magnétique nucléaire
Ru/Al₂O₃	Ruthénium sur alumine
Ru/C	Ruthénium sur charbon activé
Ru/HT	Ruthénium sur hydrotalcite
SrO	Oxyde de strontium
<i>t</i>BuOK	<i>Tert</i> -butylate de potassium
<i>t</i>BuOLi	<i>Tert</i> -butylate de lithium
TfOH	Acide triflique
THF	Tétrahydrofurane
TiO₂	Oxyde de titane (IV)
XPS	Spectrométrie photoélectronique X
YSZ	Zircone stabilisée par l'yttria
ZrO₂	Oxyde de zirconium (IV)
ZnO	Oxyde de zinc (II)

Introduction générale

La chimie a joué un rôle essentiel pour l'amélioration de nos conditions de vie.¹ De nombreux domaines ont profité de l'expansion de l'industrie chimique : les transports, la santé, l'industrie agro-alimentaire, l'énergie, la cosmétique... Cependant, ce progrès s'est fait au prix d'une importante production de déchets toxiques en partie liée à l'utilisation de solvants, de réactifs hautement toxiques et CMR (cancérigène, mutagène et reprotoxique) et de la mise en œuvre de réactions peu efficaces. La réaction d'alkylation est un exemple de transformation essentielle en chimie organique utilisant souvent des réactifs toxiques.^{2,3} Notamment, les agents alkylants utilisés traditionnellement pour l' α -alkylation des cétones sont des (pseudo)halogénures d'alkyles, composés CMR et toxiques. De plus, des bases fortes, corrosives et souvent pyrophoriques, doivent être introduites en quantité stœchiométrique, ce qui génère des sels qui doivent être éliminés ou valorisés.

Afin d'illustrer ces faits, on peut citer les travaux de Li et collab. sur la synthèse totale du (\pm)-Balanitol,⁴ composé terpénique isolé en 1978 par le groupe de Polonsky à partir de l'écorce d'un arbre indien *Balanites Roxburghii* (Schéma 1).⁵

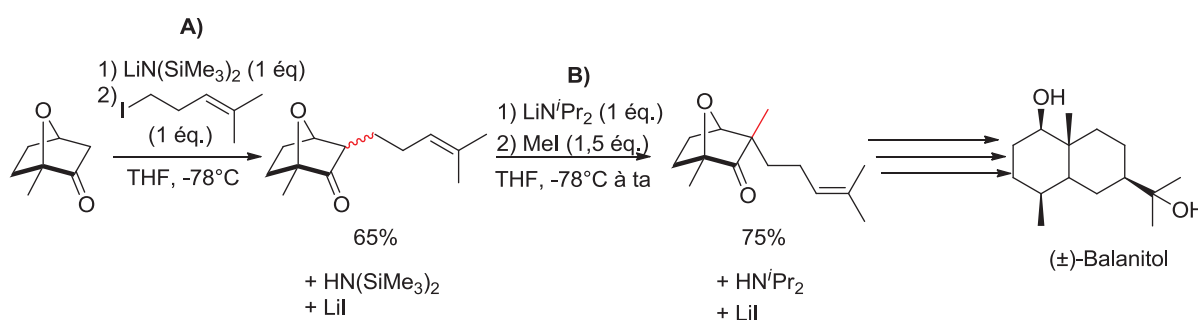


Schéma 1 : Synthèse totale du (\pm)-Balanitol rapportée par Li et collab.

En effet, deux α -alkylations successives d'une cétone sont réalisées dans cette synthèse. Une cétone bicyclique est tout d'abord transformée en énolate correspondant par une base forte : le bis(triméthylsilyl)amidure de lithium (1 équivalent). Cet énolate pouvant ensuite être alkylé par l'iodure d'homopropényle, dans le tétrahydrofur (THF) à -78°C (étape A, Schéma 1). Après isolement, le produit alors formé est méthylié par l'iodure de méthyle après une déprotonation par le diisopropylamidure de lithium (1 équivalent), dans le THF, de -78°C à la température ambiante (étape B, Schéma 1).

La notion d'économie d'atomes, introduite par Barry M. Trost en 1991,⁶ est un outil permettant d'évaluer par un calcul simple la proportion de sous-produits générés pour une réaction donnée,

en se basant uniquement sur son équation équilibrée. L'économie d'atomes est définie par l'équation suivante :

$$\text{Economie d'atomes} = \frac{\text{Masse molaire du produit désiré}}{\text{Masse molaire de tous les réactifs}} \times 100\%$$

A titre d'exemple, l'économie d'atomes peut être calculée pour les deux étapes réactionnelles précédemment décrites (Tableau 1). Une économie d'atomes de 41,4% est calculée pour l'étape A), contre 48,6% pour l'étape B). Cela signifie que pour ces deux réactions, moins de la moitié des atomes composants les réactifs mis en jeu se retrouvent dans le produit désiré.

Tableau 1 : Economie d'atomes pour les deux étapes d'alkylation

Etape	M(produit désiré) (g.mol ⁻¹)	M(réactifs) (g.mol ⁻¹)	Economie d'atomes
A)	208,3	503,5	41,4 %
B)	222,3	457,4	48,6 %

Il est à noter que l'économie d'atomes ne prend en compte ni la quantité de solvant utilisé, ni les éventuels excès des réactifs, ni les composés utilisés durant les étapes de purification (solvant, sels...). Cependant, cette donnée nous montre que les réactions présentées ci-dessus sont très inefficaces et génèrent une quantité très importante de déchets à éliminer ou valoriser. Des alternatives pour réaliser des alkylations à haute économie d'atomes et en se dispensant d'une base forte en quantité stœchiométrique ont été développées. C'est notamment le cas de la méthodologie d'autotransfert d'hydrogène, pour laquelle une base et un métal de transition peuvent être utilisés en quantités catalytiques.

La catalyse est un des principes centraux de la chimie verte.⁷ Plus particulièrement, les catalyseurs à base de métaux de transition sont des outils cruciaux de synthèse en chimie organique. Ils peuvent être divisés en deux groupes : les catalyseurs homogènes et les catalyseurs hétérogènes. Un catalyseur homogène est soluble dans le milieu réactionnel. Il s'agit d'une espèce bien définie formée d'un ou plusieurs métaux, lié à des ligands. Ces ligands influent fortement sur la réactivité du métal et peuvent être élaborés de façon fine afin d'obtenir une grande activité du catalyseur pour une réaction particulière. Du fait de la nature bien définie du catalyseur homogène, il est souvent relativement aisé de proposer et vérifier les mécanismes réactionnels dans lesquels le catalyseur prend part. Etant soluble dans le milieu réactionnel, un catalyseur homogène est la plupart du temps non recyclable. Un catalyseur hétérogène peut être défini comme une surface poreuse composée d'un métal fixé sur un support (oxyde, charbon,

polymère...). Cet aspect peu défini rend souvent les études mécanistiques peu aisées. De manière générale, les catalyseurs hétérogènes ont pour avantage majeur de pouvoir être séparés du milieu réactionnel par un procédé mécanique (filtration, centrifugation...). Ces espèces supportées sont donc potentiellement recyclables. Par ailleurs, ces catalyseurs peuvent être utilisés en flux continu, ce qui est souvent préféré dans l'industrie chimique, notamment pour les composés produits à fort tonnage.

Les métaux de transitions utilisés en catalyse peuvent être divisés en deux groupes en fonction de leur rareté : les métaux nobles et les métaux non-nobles. Les métaux nobles, appelés ainsi car très résistants à la corrosion, sont au nombre de huit. Ce groupe inclue : le ruthénium, le rhodium, le palladium, l'argent, l'osmium, l'iridium, le platine et l'or. Ces métaux, très actifs sont massivement employés en tant que catalyseurs. Cependant, ces métaux nobles font partie des éléments les plus rares de la croûte terrestre (Figure 1).⁸ Si, d'après l'Agence De l'Environnement et de la Maîtrise de l'Energie (ADEME), les stocks disponibles ne seront pas épuisés prochainement, le coût d'exploitation des gisements miniers ne cesseront cependant pas d'augmenter et l'impact écologique risquerait de s'accroître.⁹ Il y a donc une nécessité d'envisager l'utilisation de métaux moins coûteux en catalyse, tels que le manganèse, le fer, le cobalt, le cuivre et le nickel.

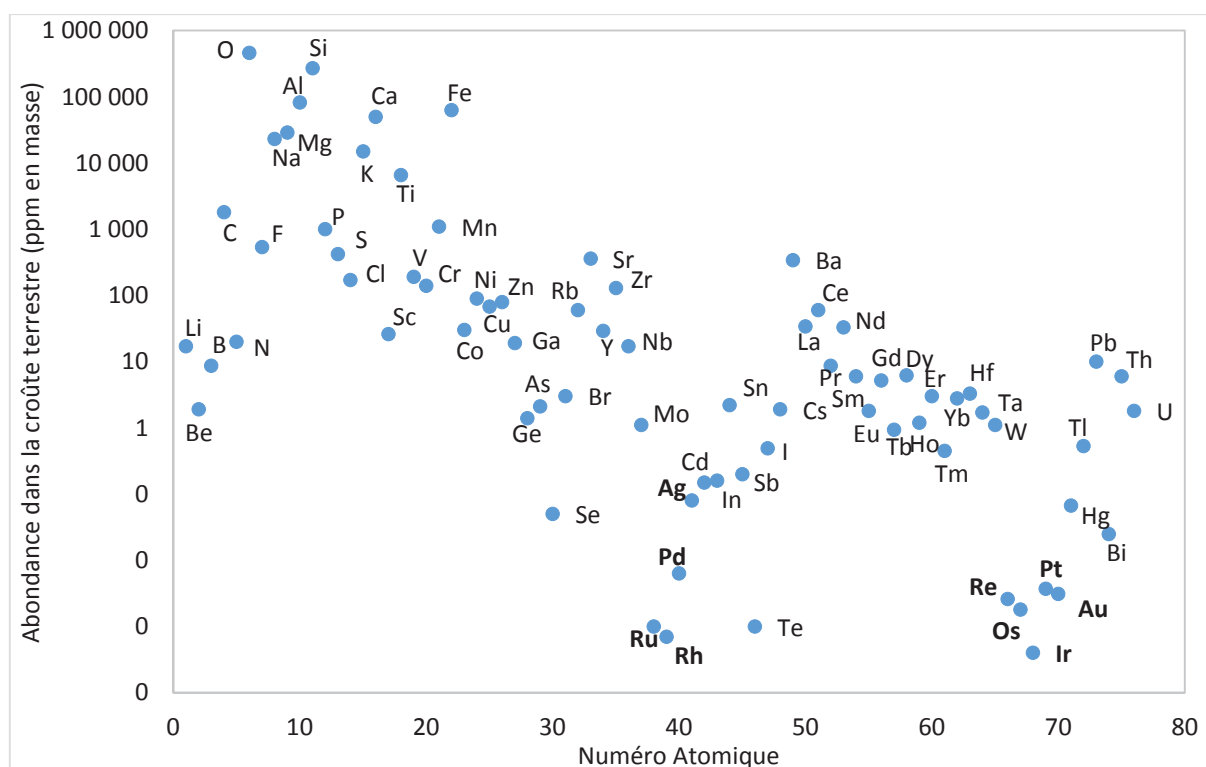


Figure 1 : Abondance des éléments dans la croûte terrestre en fonction de leur numéro atomique⁸

Les travaux rapportés dans ce manuscrit, effectués dans l'équipe Catalyse Synthèse et ENvironnement CASYEN de l'Institut de Chimie et Biochimie Moléculaire et Supramoléculaire (ICBMS, UMR 5246), se focalisent par conséquent sur la mise en œuvre de réactions d'autotransfert d'hydrogène à haute économie d'atomes par un catalyseur de nickel supporté. Ce manuscrit se divise en quatre chapitres.

Dans le premier chapitre, le concept de méthodologie d'autotransfert d'hydrogène est défini et des exemples de travaux décrivant ce type de réaction sont explicités.

Le deuxième chapitre détaille la formation de liaison C-C par autotransfert d'hydrogène catalysée par du nickel sur silice-alumine. L' α -alkylation de cétones avec des alcools, incluant le méthanol, catalysée par du nickel supporté sur silice-alumine est décrite. Les analyses de ce catalyseur sont ensuite exposées et la synthèse de catalyseurs de nickel hétérogènes bifonctionnels est rapportée. Enfin, l' α -benzylation du phénylacétonitrile par l'alcool benzylique promue par du nickel sur silice-alumine est détaillée.

Le troisième chapitre est focalisé sur la formation de liaisons C-N à partir d'amides et d'alcools avec une catalyse au nickel supporté sur silice-alumine.

Le chapitre quatre montre le potentiel du nickel sur silice-alumine pour catalyser des réactions de couplage sans accepteur d'hydrogène, avec pour exemple la synthèse d'indoles à partir d'anilines et de diols vicinaux.

Le manuscrit se termine par une conclusion générale qui résume les résultats et discussions des travaux développés durant cette thèse. Les perspectives en émanant sont également détaillées.

Chapitre 1 : Méthodologie d'autotransfert d'hydrogène : Etat de l'art

Les alcools sont des composés essentiels en chimie organique. Abondants, potentiellement biosourcés et relativement peu toxiques, ces réactifs sont majoritairement utilisés en tant que nucléophiles. Les alcools sont par ailleurs des électrophiles médiocres, ce qui limite l'étendue de leur réactivité. Ils doivent par conséquent subir une activation préalable en vue de les rendre plus électrophiles. Pour cela, une transformation du groupement hydroxyle de l'alcool en bon groupe partant est souvent utilisée. Cela peut être réalisé par l'utilisation d'un acide de Lewis ou de Brønsted, affaiblissant ainsi la liaison C-O de l'alcool. Par ailleurs, la réaction de Mitsunobu permet de réaliser l'alkylation de nucléophiles variés par des alcools, en présence d'une phosphine (généralement PPh₃) et d'un agent de couplage (généralement le diethyl azodicarboxylate, DEAD ou le diisopropyl azodicarboxylate, DIAD) (Schéma 2).¹⁰⁻¹²

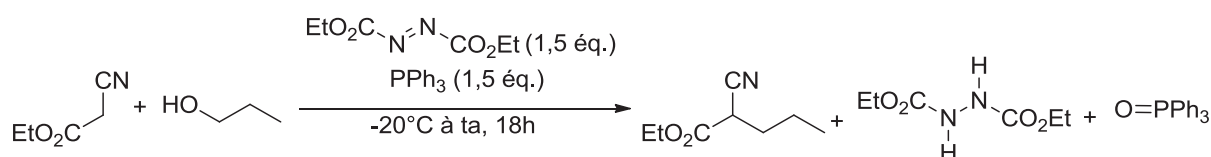


Schéma 2 : C-alkylation du cyanoacétate d'éthyle par le propan-1-ol selon la réaction de Mitsunobu.¹⁰

Il est aussi possible de convertir l'alcool en ester sulfonique *via* le chlorure de sulfonyle correspondant, usuellement le chlorure de tosylate (TsCl) ou le chlorure de mésyle (MsCl), avec une catalyse possible à la pyridine.¹³ Bien qu'éprouvées et efficaces, ces méthodes ont des inconvénients majeurs. En effet, elles utilisent des réactifs toxiques, cancérigènes et potentiellement explosifs (DEAD). Par ailleurs, ces réactions conduisent à une production importante de déchets, et donc une économie d'atomes médiocre. Lors de la réaction de Mitsunobu, des quantités stœchiométriques d'oxyde de phosphine (pouvant induire des problèmes de purification) et d'agent de couplage hydrogéné sont produites. La substitution nucléophile des esters sulfoniques conduit à la formation de sulfonates, molécules de haut poids moléculaires qui doivent être traitées. Il était donc nécessaire d'élaborer de nouvelles méthodologies en accord avec les principes de la chimie verte afin d'employer les alcools directement comme précurseurs d'électrophiles.

La méthodologie d'autotransfert d'hydrogène permet d'utiliser les alcools comme agents alkylants, *via* un aldéhyde ou une cétone intermédiaire produite *in situ*. Initié par Marcel Guerbet dans les années 1890-1900,¹⁴ ce n'est que dans les années 1980 que l'autotransfert d'hydrogène connaît son essor grâce aux travaux de Ronald Grigg¹⁵ et Yoshihisa Watanabe,¹⁶ concomitants à l'avènement de la catalyse organométallique avec les métaux de transition nobles. Cette méthodologie tire parti de la forte électrophilie du groupement carbonyle, lui-même obtenu par déshydrogénation d'un alcool catalysée par un métal de transition (Schéma 3 (a)). L'espèce obtenue, aldéhyde ou cétone, peut donc subir une addition nucléophile, formant ainsi une espèce insaturée et de l'eau (Schéma 3 (b)). La double liaison

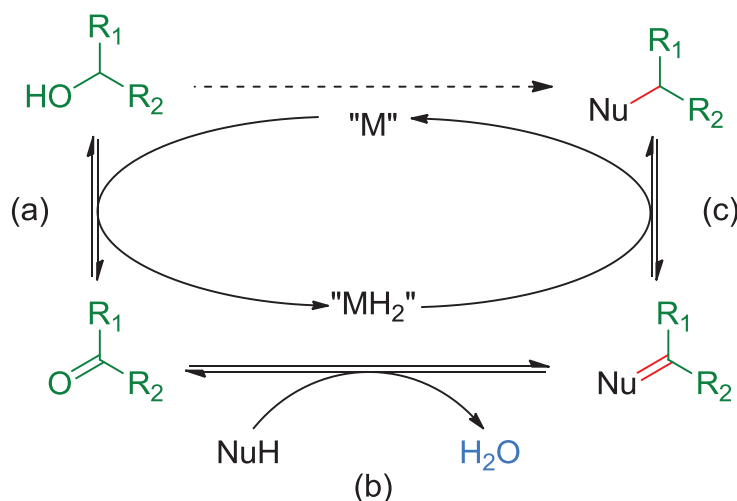


Schéma 3 : Méthodologie d'autotransfert d'hydrogène,

de l'espèce ainsi formée est alors hydrogénée en présence du catalyseur métallique pour donner le produit désiré (Schéma 3 (c)). La déshydrogénation et l'hydrogénation sont par conséquent assurées par le même catalyseur métallique, qui doit donc être capable de déshydrogéner facilement les alcools (primaires et secondaires) mais aussi d'hydrogéner aisément les doubles liaisons. Le catalyseur métallique « emprunte » donc de l'hydrogène à l'alcool pour le « rendre » à l'espèce insaturée, d'où l'appellation de « borrowing-hydrogen » en anglais. L'autotransfert d'hydrogène est en phase avec le concept de chimie verte. C'est en effet une réaction monotope et catalysée qui possède une grande économie d'atomes, le seul co-produit de la réaction étant de l'eau. De plus, cette méthodologie ne comporte pas de risque important : l'hydrogène étant généré *in situ*, la pression dans le réacteur employé reste relativement faible.

Il est à noter que les amines peuvent aussi être utilisées comme agents alkylants pour des réactions impliquant de l'autotransfert d'hydrogène, majoritairement la *N*-alkylation d'amines.¹⁷ Cependant, ce cas ne sera pas développé ici : la génération d'ammoniac rend le procédé peu intéressant d'un point de vue écologique et pratique.

1.1 Formation de liaisons C-C

La formation de liaisons C-C par autotransfert d'hydrogène peut être réalisée avec une grande variété de nucléophiles. Parmi ces derniers, on peut citer les cétones, les nitriles, les amides, les esters, les ylures de phosphore et les alcools (Schéma 4). On se focalisera par la suite sur l' α -alkylation de cétones et de nitriles avec des alcools, réactions étudiées expérimentalement durant cette thèse.

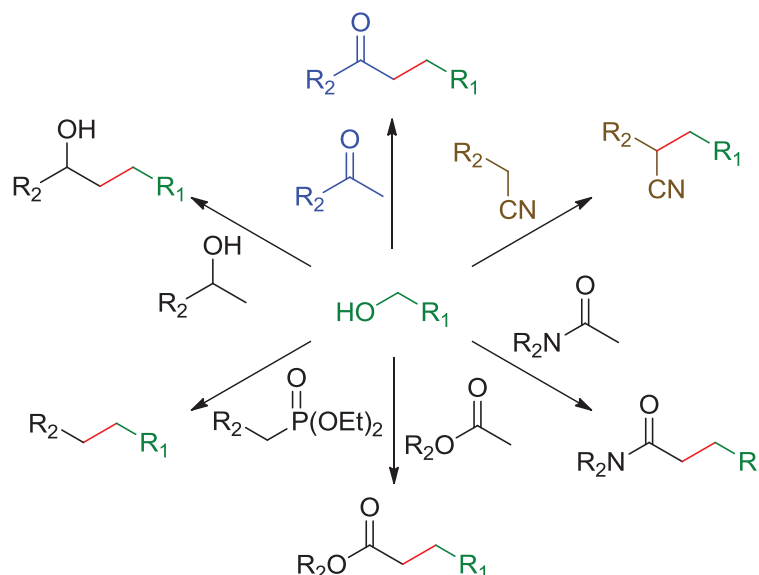


Schéma 4 : Formation de liaisons C-C par autotransfert

1.1.1 α -Alkylation de cétones avec des alcools

L' α -alkylation de cétones est une réaction centrale en chimie organique.^{2,3} Cette transformation se fait usuellement en présence d'un (pseudo)halogénure organique utilisé comme agent alkylant et d'une base forte dont le rôle est de déprotoner la cétone pour former l'énolate correspondant (Schéma 5, A). Cette méthode a pour inconvénient de créer une quantité stœchiométrique de sels indésirables (formés par la base protonée et l'anion (pseudo)halogénure), qui devront être traités ou valorisés. De plus, les agents alkylants utilisés sont souvent toxiques et cancérigènes.

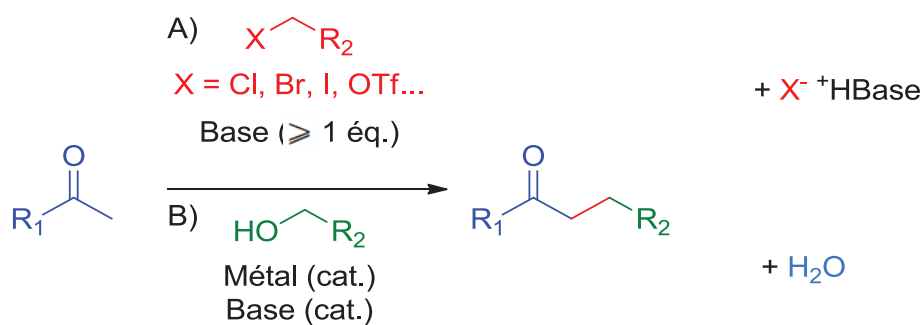


Schéma 5 : α -Alkylation de cétones par A) méthode usuelle, B) méthodologie d'autotransfert d'hydrogène

La méthodologie d'autotransfert d'hydrogène permet de réaliser l' α -alkylation de cétones avec des alcools grâce à une quantité catalytique d'un métal de transition et d'une base, avec comme seul sous-produit de la réaction de l'eau (Schéma 5, B). La réaction procède *via* un intermédiaire aldéhyde, fruit de la déshydrogénation de l'alcool par le catalyseur métallique (Schéma 6). Une réaction d'aldolisation-crotonisation de la cétone sur l'aldéhyde catalysée par la base forme une cétone α,β -insaturée et de l'eau. Le catalyseur métallique hydrogène ensuite la double liaison de l'espèce insaturée pour former la cétone α -alkylée désirée.

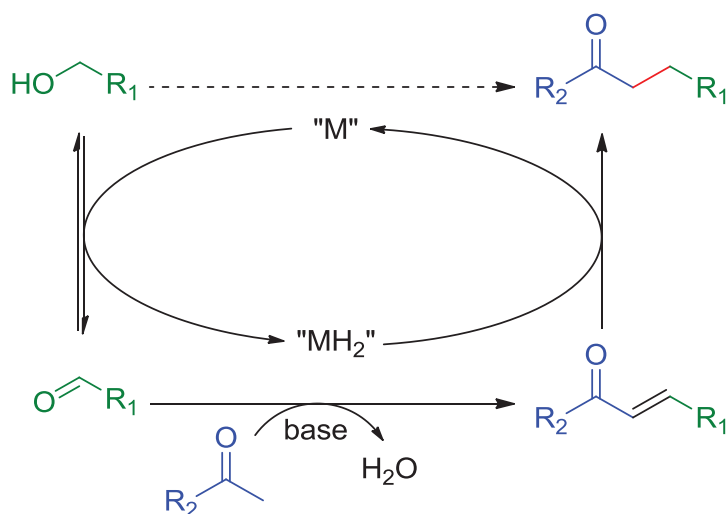
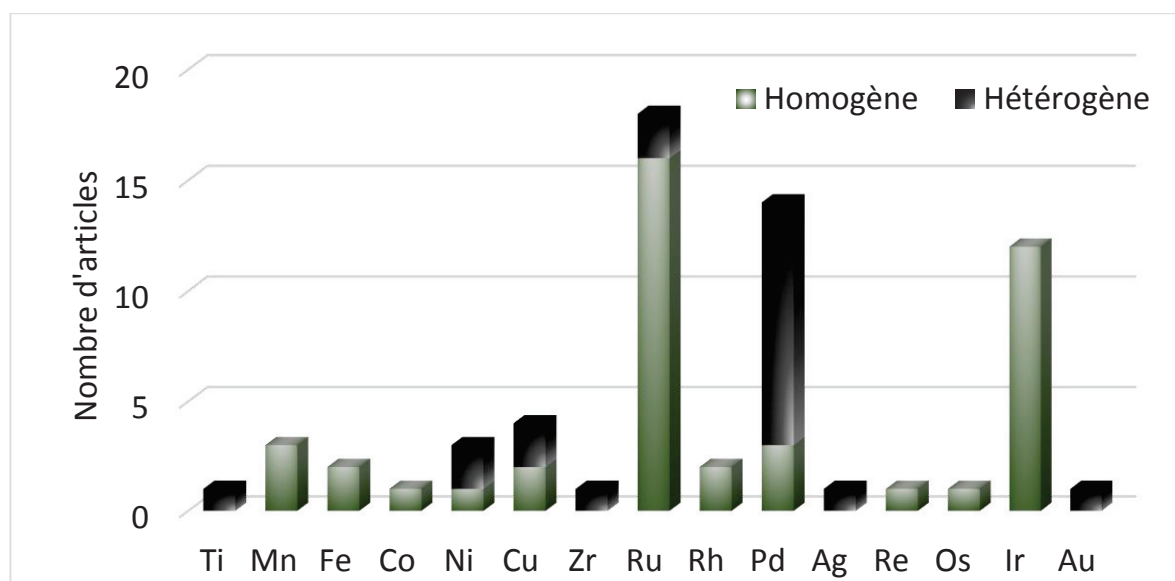


Schéma 6 : Mécanisme général de l' α -alkylation de cétones avec des alcools

Une étude bibliographique montre le nombre d'articles publiés en fonction du métal utilisé comme catalyseur pour l' α -alkylation de cétones par des alcools (Figure 2). La catalyse homogène aux métaux nobles domine largement, avec des complexes de ruthénium et d'iridium. Parmi les catalyseurs hétérogènes, le palladium est très majoritairement représenté. Que ce soit en catalyse homogène ou hétérogène, l'utilisation de métaux non-nobles est relativement rare.



^aDonnées récoltées lors d'une recherche sur SciFinder par réaction en indiquant l' α -alkylation de l'acétophénone par l'alcool benzylique (étude effectuée le 03/04/2019).

Figure 2 : α -Alkylation de cétones avec des alcools par autotransfert d'hydrogène : nombre d'articles en fonction du catalyseur métallique utilisé^a

L' α -alkylation de cétones avec des alcools *via* la méthodologie d'autotransfert d'hydrogène est une réaction relativement récente, le premier exemple ayant été rapporté au début des années 2000.¹⁸ Les cas qui ont été jugés les plus pertinents sont décrits ci-après. La réaction modèle utilisée dans la littérature est dans la plupart des cas l' α -alkylation de l'acétophénone par l'alcool benzylique. C'est donc cette réaction qui sera utilisée pour comparer l'efficacité des différents systèmes catalytiques présentés ici.

1.1.1.1 Complexes organométalliques de métaux nobles

Les complexes organométalliques de métaux nobles ont majoritairement été utilisés pour catalyser l' α -alkylation de cétones par autotransfert d'hydrogène (Tableau 2). Parmi ceux-ci, les complexes de ruthénium et d'iridium sont très largement représentés.

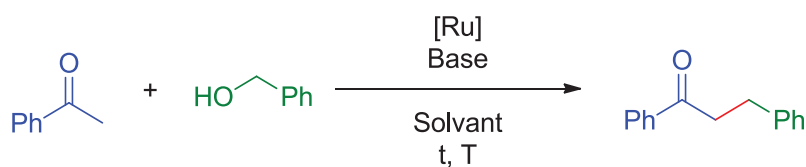
Le premier exemple d'utilisation d'un catalyseur au ruthénium a été rapporté par Cho et collab. avec $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ (Tableau 2, Entrée 1).¹⁸ Un accepteur d'hydrogène, le dodéc-1-ène, était ici nécessaire pour éviter la surréduction de la cétone désirée en alcool. De bons rendements ont été obtenus pour l' α -alkylation de l'acétophénone avec des alcools aliphatiques d'une part et de cétones avec l'alcool benzylique d'autre part (50-78%, 4 exemples). Cette même équipe a montré qu'il était à l'inverse possible de favoriser cette surréduction en remplaçant le dodéc-1-ène par de l'éthylènediamine (1,2 équivalent) dans des conditions réactionnelles très similaires.¹⁹ L'alcool β -alkylé correspondant est alors obtenu avec un rendement isolé de 72%.

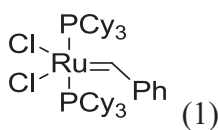
L'éthylènediamine aurait ici à la fois le rôle de donneur d'hydrogène et de ligand. Il est aussi noté que le dioxane pourrait agir comme donneur d'hydrogène.

En 2005 Yus et collab. ont montré qu'il était possible de réaliser l' α -alkylation de cétones avec des alcools sans accepteur d'hydrogène (Tableau 2, Entrée 2) avec un catalyseur au ruthénium.^{20,21} Pour cela, $\text{RuCl}_2(\text{DMSO})_4$ a été utilisé dans des conditions par ailleurs similaires à celles du groupe de Cho. La présence du DMSO en tant que ligand semble ici limiter la propension du ruthénium à réduire les carbonyles.

La possibilité d'utiliser le catalyseur de Grubbs de première génération a été démontrée par Verpoort et collab. (Tableau 2, Entrée 3).²² Ces travaux étant focalisés sur la formation de quinoléines à partir d'alcools 2-aminobenzyls et des cétones, et non sur la réaction dont il est question ici, le rendement n'est pas mentionné.

Tableau 2 : α -Alkylation de cétones par des alcools catalysée par des complexes homogènes de ruthénium



Entrée ^{Ref}	Complexe de Ru (mol% en Ru)	Base (mol%)	Solvant	Temps (h)	Temp. (°C)	Rendement isolé (%)
1 ^{18,a}	$\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ (2)	KOH (100)	Dioxane	20	80	82
2 ^{20,21}	$\text{RuCl}_2(\text{DMSO})_4$ (2)	KOH (120)	Dioxane	24	80	72
3 ²²	 (1)	KOH (100)	Dioxane	1	80	N/A

^a1 équiv. de dodec-1-ène est utilisé

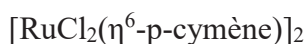
Le groupe de Lang a rapporté le potentiel d'un complexe de ruthénium comportant un ligand bidendate de type P,N, la *N*-diphénylphosphino-2-aminopyridine pour catalyser cette réaction (Figure 3).²³ Hormis la possibilité d'utiliser une quantité sub-stœchiométrique de base, Cs_2CO_3

(60 mol%) et un excellent rendement (87%), ce système ne semble pas avoir apporté une amélioration significative par rapport aux exemples précédents.

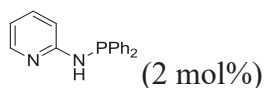
Récemment, le développement de ligands tridentates de type « pince » a permis d'améliorer les conditions de cette réaction en augmentant l'activité du métal. Un catalyseur au ruthénium de type « pince-N,N,N » développé par le groupe de Zhu a montré une grande efficacité pour cette réaction (Figure 3).²⁴ Cette réaction est réalisée avec une faible charge catalytique en métal (0,5 mol%), une faible quantité de base (K₃PO₄, 15 mol%) dans un solvant relativement peu toxique, l'alcool *tert*-amylique, pour donner un excellent rendement de 90% dans un temps réduit (4h).

La possibilité d'utiliser un ligand de type carbène-*N*-hétérocyclique (NHC) a été rapportée par Bhuvanesh et collab. (Figure 3).²⁵ L'utilisation de ce catalyseur au ruthénium comportant un ligand benzimidazolinylidène a permis d'effectuer la réaction modèle avec une quantité catalytique de base (NaOH, 20 mol%) et un temps (8 heures) et une température (105°C) de réaction inférieurs aux systèmes catalytiques récents, avec un excellent rendement pour le produit d' α -benzylation (92%). Ce système a la particularité de pouvoir fonctionner sous air, ce qui rend sa manipulation beaucoup plus aisée.

Lang et collab.²³



(1 mol%)

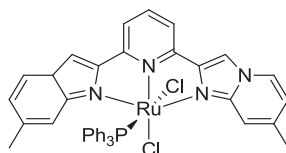


Cs₂CO₃ (60 mol%)

Toluène, 18h, 120°C

87%^a

Zhu et collab.²⁴



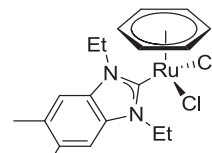
(0,5 mol%)

K₃PO₄·3H₂O (15 mol%)

Alcool *t*amylique, 4h, 120°C

90%^a

Bhuvanesh et collab.²⁵



(1 mol%)

NaOH (20 mol%)

Toluène, 8h, 105°C

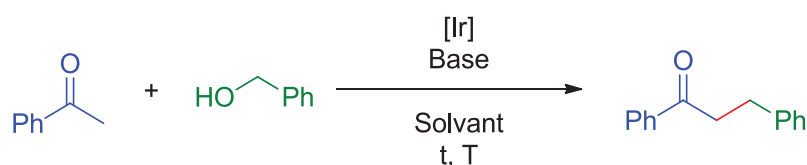
92%^a

^a : rendement du produit d' α -alkylation de l'acétophénone par l'alcool benzylique

Figure 3 : α -Alkylation de cétones par des alcools catalysée par des complexes homogènes de ruthénium (suite)

Il existe aussi de nombreux systèmes comportant de l'iridium pour catalyser l' α -alkylation de cétones avec des alcools.

Tableau 3 : α -Alkylation de cétones par des alcools catalysée par des complexes homogènes d'iridium



Entrée ^{Ref}	Complexe d'Ir (mol% en Ir)	Base (mol%)	Solvant	Temps (h)	Temp. (°C)	Rendement isolé (%)
1 ²⁶	[Ir(cod)Cl] ₂ (1)/ PPh ₃	KOH (10)	-	4	100	86
2 ²⁷	[IrCp*Cl ₂] ₂ (1)	KOH (30)	-	10min	110	73
3 ^{28, a}	[IrCp*Cl ₂] ₂ (1,25)	KOH (50)	H ₂ O/THF 4 : 1	20	40	75

^aBromure de cetyltriméthylammonium (CTAB) : 25 mol%

Ishii et collab. ont rapporté en 2003 l'utilisation d'un catalyseur à l'iridium relativement simple, [Ir(cod)Cl]₂, avec la triphénylphosphine comme ligand (Tableau 3, Entrée 1).²⁶ Ce système catalytique a permis d'accéder au produit désiré avec une quantité catalytique de base (KOH, 10 mol%), en peu de temps (4h) et avec une température raisonnable (100°C). Aucun solvant additionnel n'a été nécessaire, sans large excès d'alcool benzylique (2 équivalents). Il est à noter que les cétones et alcools aliphatiques ont donné de bons rendements, ce système ayant d'ailleurs été optimisé avec ce type de substrats.

Un catalyseur similaire ne nécessitant pas l'utilisation d'une phosphine, [IrCp*Cl₂]₂, a été employé par Li et collab. (Tableau 3, Entrée 2).²⁷ Pouvant être lui aussi utilisé sans solvant, ce système catalytique possède une activité très élevée, les réactions étant conduites en 10 minutes à 110°C. Dans ce travail, seuls 1,5 équivalents d'alcool sont utilisés. Ce système permet lui aussi d'utiliser des cétones ou des alcools aliphatiques, avec de bons rendements.

Le même catalyseur a été employé par Glorius et collab. (Tableau 3, Entrée 3).²⁸ L'originalité de ce travail réside en l'utilisation d'un mélange eau/THF (4 : 1) comme solvant. Le bromure de cetyltriméthylammonium (CTAB), ici employé comme catalyseur de transfert de phase en quantités catalytiques (25 mol%), est un composant essentiel de ce système. Le produit désiré est alors obtenu avec un bon rendement de 76% après 20 heures à une température très faible

pour ce type de réaction (40°C). La réaction a pu être effectuée à une température de 27°C, donnant le produit avec un rendement de 70% en 2 jours. Une montée en échelle a été réalisée, formant 1,2 g de produit, pour un rendement de 68%.

Li et collab. ont tiré parti de la bifonctionnalité d'un bipyridonate complexé à l'iridium (Figure 4).²⁹ En effet, en plus du rôle de ligand, le bipyridonate aurait aussi une fonction essentielle dans le transfert d'hydrogène. Lors de la déshydrogénation de l'alcool, le bipyridonate pourrait accepter un proton, formant ainsi une espèce alkoxy-iridium. Cette espèce subirait alors une β -H élimination conduisant ainsi à un hydrure d'iridium et à l'aldéhyde intermédiaire (Figure 4, A). La cétone α,β -insaturée formée par la suite pourrait alors être hydrogénée par l'espèce citée précédemment par transfert d'hydrogène (Figure 4, B). La réaction est conduite avec 1 mol% d'iridium, le carbonate de césium (20 mol%) comme base dans l'alcool *tert*-amylique pendant 6 heures à reflux. Le produit d' α -alkylation de l'acétophénone avec l'alcool benzylique est obtenu avec un rendement de 92%. Une grande variété de composés a été synthétisée par cette méthode, avec de bons rendements.

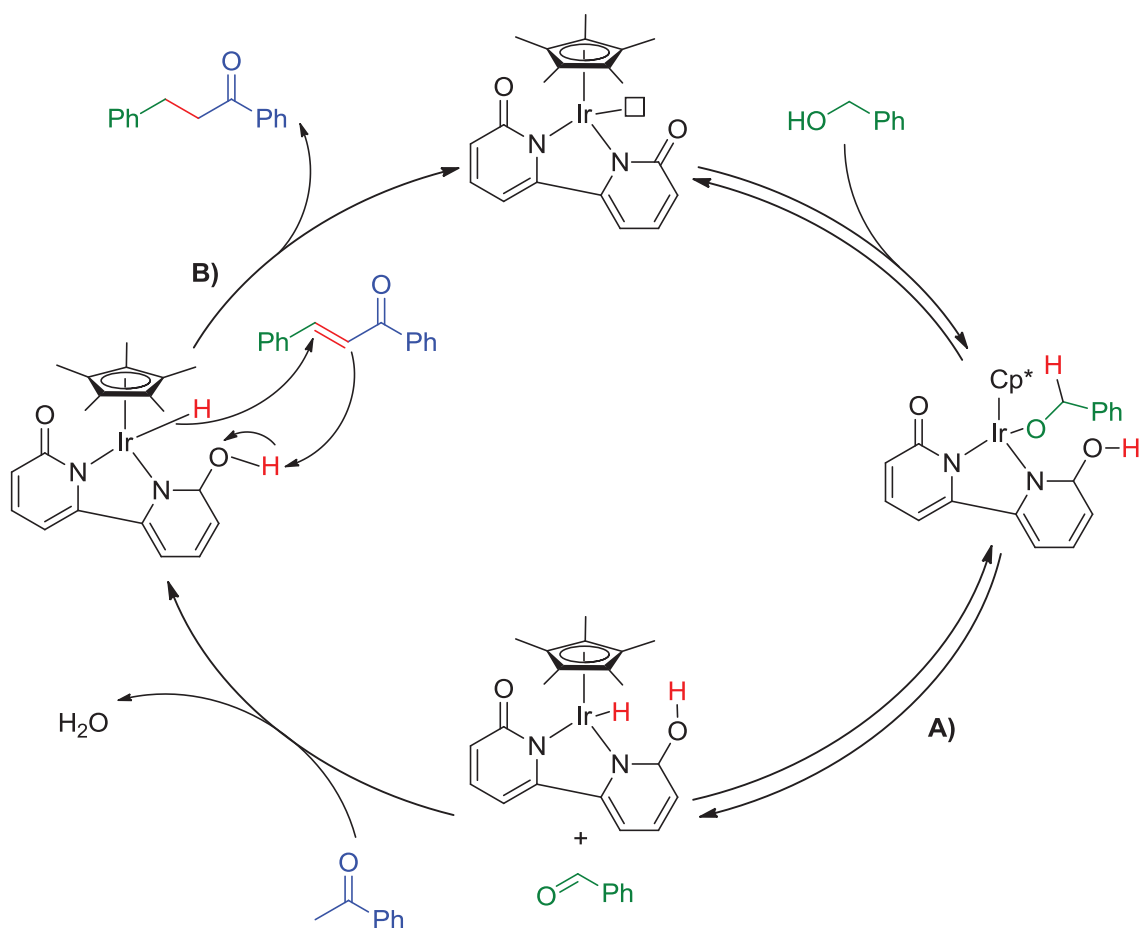


Figure 4 : Rôle du ligand bipyridonate dans le mécanisme d'autotransfert d'hydrogène dans les travaux de Li et collab.²²

Le groupe de Hou a développé un complexe d'iridium portant un ligand benzoxalyle phosphine pour catalyser cette réaction (Figure 5).³⁰ Ce système catalytique a aussi permis de synthétiser des cétones par β -alkylation d'alcools secondaires avec des alcools primaires, avec peu de surréduction du carbonyle final au vu des rendements rapportés, ce qui est remarquable (Schéma 7).

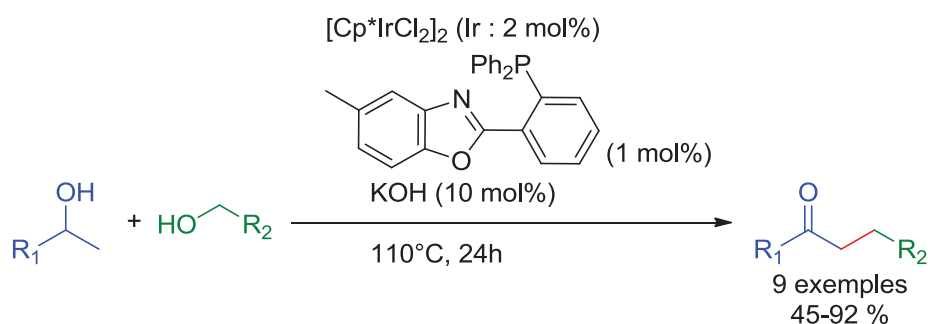
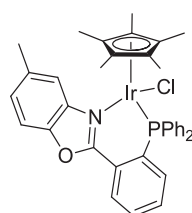


Schéma 7 : Synthèse de cétones α -alkylées à partir de deux alcools

Un catalyseur à l'iridium de type CNP a été élaboré par Ding et collab. pour catalyser notamment l' α -alkylation de cétones avec des alcools (Figure 5).³¹ Ce système catalytique a permis de synthétiser des produits à partir d'alcools ou de cétones aliphatiques avec des rendements moyens à bons. Des pyridineméthanol ont pu être utilisés comme agents alkylants de cétones pour former les produits correspondants avec des rendements bons à élevés.

Li et collab. ont développé un ligand « pince » de type NCN pouvant former un complexe avec l'iridium (Figure 5).³² Ce catalyseur, efficace pour promouvoir cette réaction, tolère la présence d'air, et a permis notamment de former les produits désirés à partir de cétones ou d'alcools aliphatiques, avec des rendements élevés (76-86%, 6 exemples).

Hou :³⁰



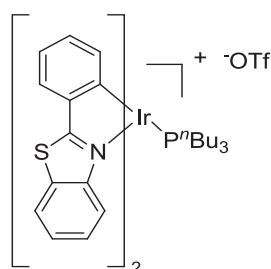
(1 mol%)

KOH (10 mol%)

Toluène, 24h, 100°C

95%^a

Ding :³¹



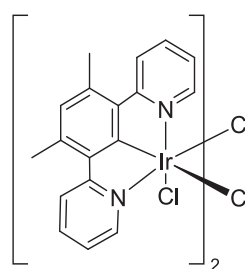
(1 mol%)

Cs₂CO₃ (100 mol%)

Alcool 'amylique,
24h, 120°C

92%^a

Li :³²



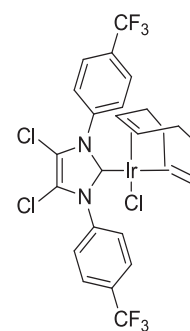
(1 mol%)

Cs₂CO₃ (20 mol%)

Alcool 'amylique,
12h, reflux

91%^a

Gülcemal :³³



(0.05 mol%)

KOH (5 mol%)

Toluène, 2h, 130°C

91%^a

^aRendement du produit d' α -alkylation de l'acétophénone par l'alcool benzylique

Figure 5 : α -Alkylation de cétones par des alcools catalysées par des complexes homogènes d'iridium (suite)

Très récemment, Gülcemal et collab. ont étudié l'efficacité d'un complexe d'iridium (I) comportant comme ligands un NHC et un cyclooctadiène pour cette réaction (Figure 5).³³ Ce complexe pouvant fonctionner sous air est extrêmement actif : seuls 0,05 mol% d'iridium et 5% de base (KOH) sont nécessaires. Une grande variété de cétones et d'alcools, notamment aliphatiques, a été utilisée, donnant des rendements allant de 69 à 98%, pour 36 exemples. Ce système s'est aussi montré efficace pour la β -alkylation d'alcools secondaires avec des alcools

primaires. Les seules limitations de ce système catalytique viennent de l'utilisation du toluène et de la température relativement haute (130°C).

Le complexe d'iridium $[\text{IrCODCl}]_2$ avec le 1,2-bis(diphénylphosphino)benzène (DPPBz) a été utilisé pour l' α -alkylation de cétones encombrées (Schéma 8).³⁴ Avec 10 équivalents d'alcool et 200 mol% de base, de bons rendements ont été obtenus. Ce système a aussi été appliqué à des cyclopropylcétones α -substituées avec succès. Le cyclopropyle des cétones α -disubstituées ainsi formées ont pu être ouvertes par différents nucléophiles tels que PhLi, BuLi, HBr et PhSH dans des conditions classiques avec de bons rendements.

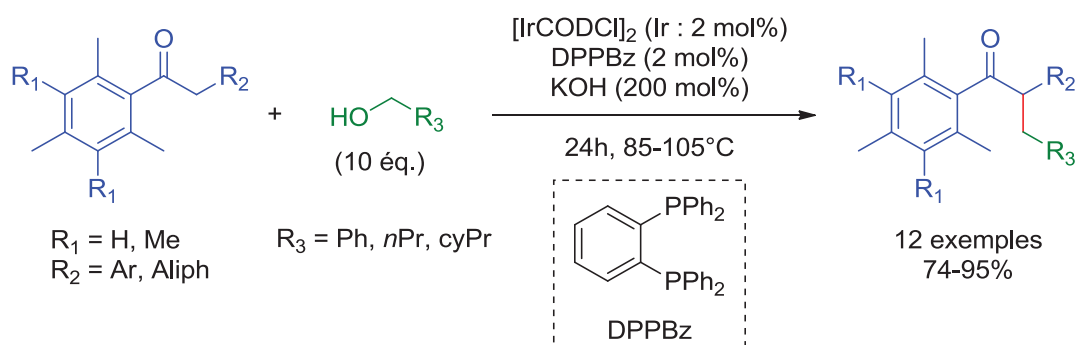


Schéma 8 : α -Alkylation de cétones encombrées par des alcools catalysée par un complexe d'iridium.³⁴

D'autres complexes de métaux nobles, tels que le palladium, le rhodium, le rhénium et l'osmium, ont été utilisés pour catalyser l' α -alkylation de cétones avec des alcools.

Un palladacycle composé de ligands dérivés du pyrazole et de tri(2-furyl)phosphine a été élaboré par le groupe de Venkatasubbaiah pour catalyser l' α -alkylation de cétones par des alcools.³⁵ La réaction a pu être réalisée à 80°C avec une quantité catalytique de base (LiOH, 25 mol%), sans solvant et avec une bonne efficacité avec les substrats aliphatiques. Dans un autre article, le même groupe montre que ce catalyseur au palladium peut réaliser sélectivement *a*) l' α -alkylation d'*ortho*-aminoacétophénones par des alcools citées précédemment ou alors *b*) la *N*-alkylation d'*ortho*-aminoacétophénones par des alcools, simplement en utilisant Li_2CO_3 à la place de LiOH (Schéma 9).³⁶

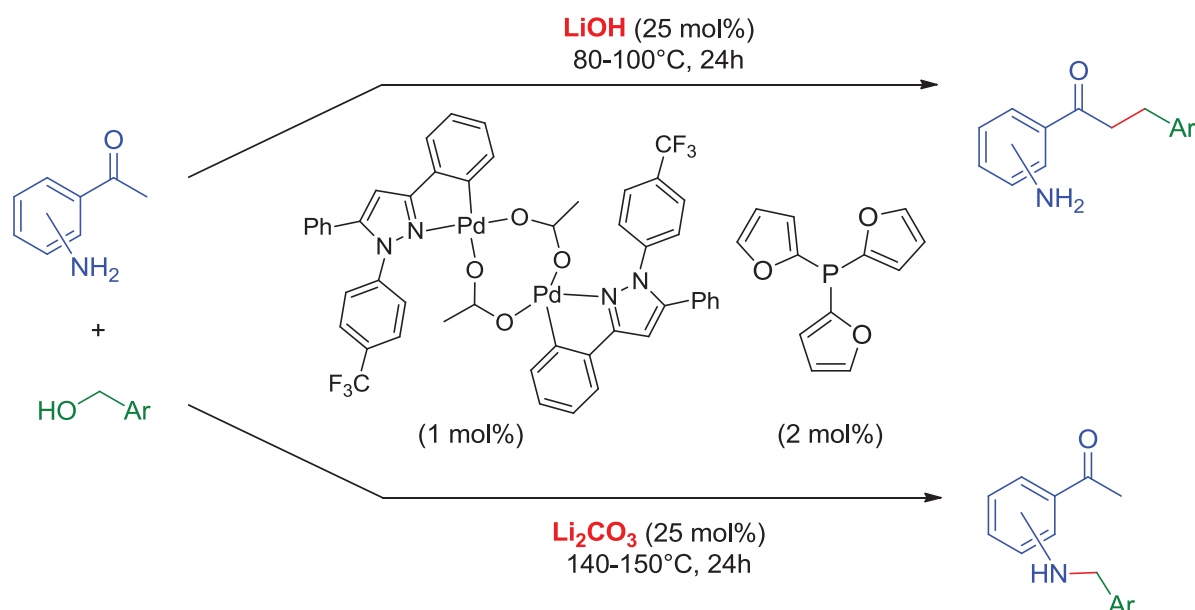


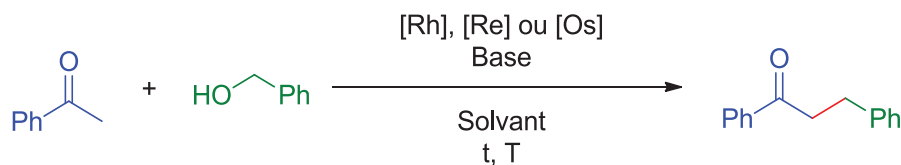
Schéma 9 : α -Alkylation et N-alkylation d'ortho-aminoacétophénones par des alcools catalysées par un palladacycle.²⁸

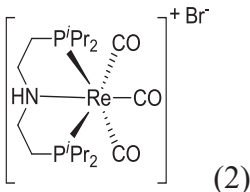
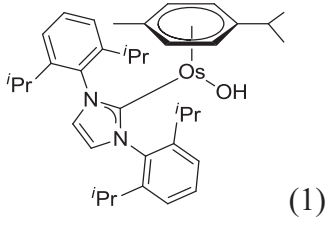
Feng et collab. ont utilisé un catalyseur relativement peu élaboré au rhodium, $\text{RhCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ (Tableau 4, Entrée 1).³⁷ La réaction se fait avec un large excès de base (KOH , 200 mol%). Quelques alcools et cétones aliphatiques ont été utilisés, donnant des résultats moyens.

Le groupe de Beller a synthétisé un complexe « pince » de type PNP avec du rhénium (Tableau 4, Entrée 2).³⁸ Bien que nécessitant une température élevée pour être efficace (140°C), la base est utilisée en quantité très faible (Cs_2CO_3 , 2 mol%) et le solvant est l'alcool *tert*-amylique (peu toxique), ce qui en fait un cas intéressant. Ce catalyseur a aussi été utilisé pour la synthèse de pyroles à partir de méthylcétones, d'amines primaires et d'éthylène glycol dans des conditions très similaires, montrant le potentiel de ce complexe de rhénium.

Yus et collab. ont utilisé un catalyseur à l'osmium avec pour ligands le *p*-cymène et le NHC bien connu sous le nom d'IMes pour catalyser cette réaction (Tableau 4, Entrée 3).³⁹ La grande réactivité de ce complexe d'osmium a permis d'effectuer très rapidement l' α -alkylation de cétones avec des alcools : entre 1,5 et 6 heures de réaction pour des rendements allant de 62 (alcool aliphatique) à 99%.

Tableau 4 : α -Alkylation de cétones par des alcools catalysée par des complexes homogènes de rhodium, rhénium et osmium.



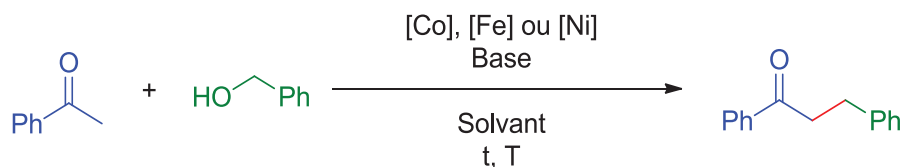
Entrée ^{Ref}	Complexe métallique (mol% en métal)	Base (mol%)	Solvant	Temps (h)	Temp. (°C)	Rendement isolé (%)
1 ³⁷	RhCl(CO)(PPh ₃) ₂ (2)	KOH (200)	Dioxane	9	95	91
2 ³⁸	 (2)	Cs ₂ CO ₃ (2)	Alcool tamylique	22	140	86
3 ³⁹	 (1)	KOH (20)	Toluène	1,5	110	99

De nombreux complexes de métaux nobles, majoritairement l'iridium et le ruthénium, ont permis de mener à bien l' α -alkylation de cétones avec des alcools. Ces catalyseurs sont généralement utilisés en faible proportion (inférieures à 2 mol% en métal) et les bases sont souvent introduites en quantités catalytiques. Un solvant est cependant requis de façon quasi systématique.

1.1.1.2 Complexes organométalliques de métaux non-nobles

Le coût élevé et l'épuisement des gisements de métaux nobles conduisent de plus en plus de groupes de recherche à élaborer des complexes organométalliques à partir de métaux non-nobles, tels que le fer, le cobalt, le nickel et le manganèse. L' α -alkylation de cétones par des alcools ne fait pas exception à cette tendance (Tableau 5).

Tableau 5 : α -Alkylation de cétones par des alcools catalysée par des complexes homogènes de fer, cobalt et nickel.



Entrée ^{Ref}	Complexe métallique (mol% en métal)	Base (mol%)	Solvant	Temps (h)	Temp. (°C)	Rendement isolé (%)
1 ⁴⁰	 (2)	^t BuOK (5)	Toluène	24	120	93
2 ⁴¹	 (2) / PPh ₃	Cs ₂ CO ₃ (10)	Toluène	24	140	60
3 ⁴²	NiBr ₂ (10), phénantroline	1,10- ^t BuOK (10)	Dioxane	36	140	82

Zhang et collab. ont décrit l' α -alkylation de cétones catalysée par un complexe « pince » de type PNP de cobalt (Tableau 5, Entrée 1).⁴⁰ Ce système a montré une bonne tolérance vis-à-vis des fonctions sensibles telles que les halogénures et les alcènes, ainsi qu'une bonne efficacité avec les alcools et cétones aliphatiques.

Darcel, Sortais et collab. ont rapporté l'efficacité d'un catalyseur homogène au fer de type Knölker avec un ligand triphénylphosphine (Tableau 5, Entrée 2).⁴¹ L'utilisation du fer est avantageuse, car il s'agit d'un métal très accessible. Cependant, les rendements isolés rapportés par ce groupe sont majoritairement moyens, avec uniquement deux produits obtenus avec un rendement supérieur à 70%. Les rendements dosés par RMN du proton sont cependant généralement élevés.

Un complexe au nickel avec la 1,10-phénantroline a été élaboré très récemment par Banerjee et collab. pour l' α -alkylation de cétones avec des alcools (Tableau 5, Entrée 3).⁴² La robustesse du système catalytique a été démontrée par une montée en échelle, permettant ainsi d'obtenir environ 1 g de produit. L'intérêt synthétique de ce système a été mis en avant avec la

fonctionnalisation de l'alcool oléique et d'un stéroïde, ainsi que la post-fonctionnalisation de l'alcool dérivé du Naproxen. La double α -benzylation d'acétophénone séquentielle (ajout d'un alcool benzylique puis un autre), cas très rare pour ce type de réaction, a été rapportée dans un article très récent de ce groupe dans des conditions similaires, donnant de bons rendements (Schéma 10).⁴³

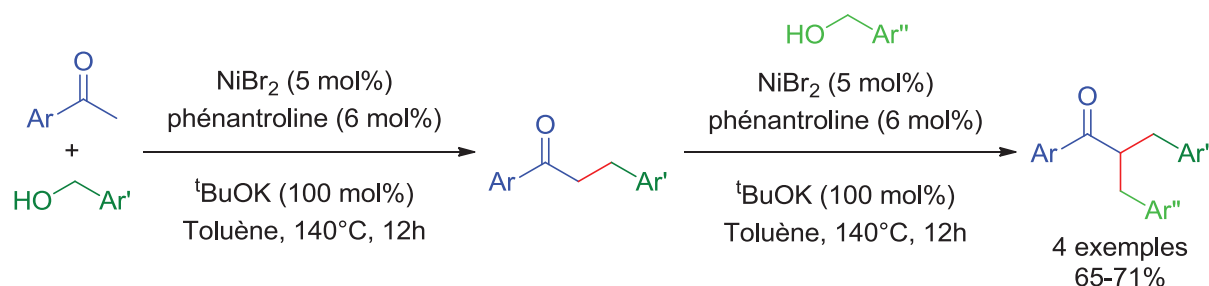
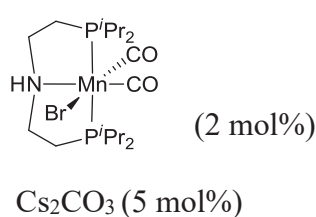


Schéma 10 : Double α -alkylation séquentielle d'acétophénones avec deux alcools différents³⁶

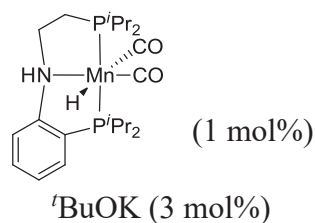
Beller et collab.⁴⁴



Alcool *t*-amylique, 22h, 140°C

88%^a

Milstein et collab.⁴⁵

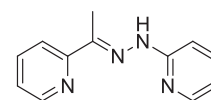


Toluène, 18h, 125°C

85%^a

Maji et collab.⁴⁶

Mn(CO)₅Br (2,5 mol%)



*t*BuOK (10 mol%)

Alcool *t*-amylique, 24h, 140°C

91%^a

^aRendement du produit d' α -alkylation de l'acétophénone par l'alcool benzylique.

Figure 6 : α -Alkylation de cétones par des alcools catalysée par des complexes homogènes de manganèse

Un complexe « pince » de type PNP de manganèse a été élaboré par Beller et collab. pour catalyser cette réaction (Figure 6).⁴⁴ La haute tolérance de substrats complexes est notamment soulignée par l' α -alkylation de stéroïdes tels que l'estrone 3-méthyl éther et la testostérone

(Figure 7). Différents alcools sont alors utilisés comme agents alkylants, conduisant à l'obtention des produits désirés avec des rendements moyens à excellents (35-92%).

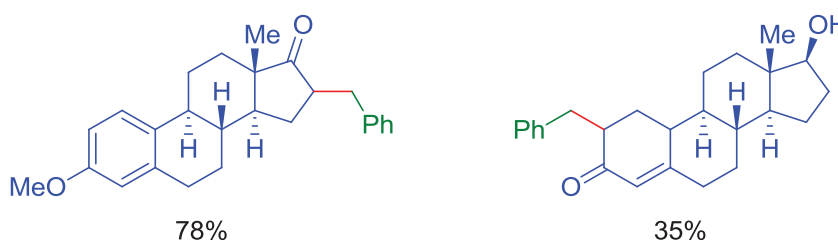


Figure 7 : α -Alkylation de stéroïdes par un complexe de manganèse de type PNP

Une modification du complexe précédent a été rapportée par Milstein et collab. (Figure 6).⁴⁵ L'originalité de ce travail réside dans le fait que ce complexe peut aussi catalyser la β -alkylation d'alcools secondaire par des alcools primaires pour donner les cétones correspondantes.

Maji et collab. ont rapporté l'utilisation d'un ligand « pince » de type NNN complexé à du manganèse (Figure 6).⁴⁶ Des rendements bons à excellents ont été obtenus, avec notamment de bons résultats en partant de cétones ou d'alcools aliphatiques.

En conclusion, les réactions avec des complexes à base de métaux non-nobles se font avec des quantités catalytiques de base (t BuOK ou Cs_2CO_3 , 3-10 mol%) dans des solvants tels que le toluène, l'alcool *tert*-amylique ou le dioxane. Les températures et les durées réactionnelles sont globalement plus hautes que pour les complexes de métaux nobles, allant de 120°C à 140°C pendant 18 à 36 heures.

1.1.1.3 Métaux nobles supportés

Souvent considérés comme moins sélectifs que leurs homologues homogènes, des catalyseurs hétérogènes se sont pourtant montrés efficaces pour catalyser la réaction d' α -alkylation de cétones par des alcools. Le métal le plus couramment utilisé est le palladium (Tableau 6).

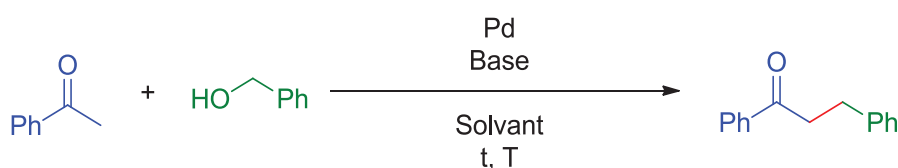
En 2005, Cho a utilisé un catalyseur de palladium commercial, 5 m% Pd/C (Tableau 6, Entrée 1).⁴⁷ Un accepteur d'hydrogène sacrificiel doit être utilisé en large excès (déc-1-ène, 4 équivalents) pour limiter la sur-réduction du carbonyle du produit final et les réactions de transfert d'hydrogène de l'alcool à la cétone de départ. De bons rendements sont obtenus avec des produits de départ aliphatiques.

Le même type de catalyseur commercial, 5 m% Pd/C, a permis de réaliser l' α -alkylation de cétones par des alcools, d'après les travaux de Mu et collab. (Tableau 6, Entrée 2).⁴⁸ Cette

réaction a pu être effectuée dans l'eau et sous air, par activation microonde à une température élevée (180°C) mais un temps court (1,5 heures). L'absence de catalyseur de transfert de phase en fait une réaction intéressante. La recyclabilité du catalyseur a été étudiée sur quatre essais pour l'alkylation de l'acétophénone avec le butan-1-ol. Une baisse de rendement est remarquée entre l'essai n°1 (92%) et l'essai n°2 (76%), à sélectivité constante. Le recyclage de la base, K₃PO₄, a lui aussi été testé sur deux essais, ne montrant pas de baisse significative de rendement.

L'équipe de Park a développé un catalyseur de palladium supporté sur hydroxyde d'aluminium (Tableau 6, Entrée 3).⁴⁹ Ce catalyseur a été utilisé à une température relativement basse (80°C). Le catalyseur a été recyclé sur 5 essais sans impact important sur le rendement (essai n°1 : 97%, essai n°5 : 87%). La réaction a pu être conduite sous oxygène (1 atm), ce qui a alors permis d'obtenir des cétones insaturées. L'étape d'hydrogénation ne peut dans ce cas pas se produire, le catalyseur étant alors réoxydé par l'oxygène.

Tableau 6 : α -Alkylation de cétones par des alcools catalysée par des catalyseurs hétérogènes de palladium.



Entrée ^{Ref}	Catalyseur (mol% en métal)	Base (mol%)	Solvant	Temps (h)	Temp. (°C)	Rendement isolé (%)
1 ^{47,a}	5 m% Pd/C (5)	KOH (300)	Dioxane	20	100	66
2 ⁴⁸	5 m% Pd/C (5)	K ₃ PO ₄ (300)	Eau	1,5	180 ^b	83
3 ⁴⁹	0,86 m% Pd/AlO(OH) (0,2)	K ₃ PO ₄ (300)	Toluène	2,5	80	92
4 ⁵⁰	Pd/Nanotubes titanates (1)	de K ₃ PO ₄ (300)	Toluène	12	110	90

^a4 équivalents de déc-1-ène sont utilisés. ^bActivation par microondes.

Lee et collab. ont synthétisé du palladium adsorbé sur nanotubes de titanates (Tableau 6, Entrée 4).⁵⁰ Ce catalyseur a permis d'obtenir les produits désirés avec des rendements bons à élevés, avec notamment des produits de départ aliphatiques.

La possible utilisation de chitine et de chitosane,⁵¹⁻⁵³ des déchets de l'agriculture et de la pêche, en tant que support hétérogène a été étudiée par le groupe de Hori (Figure 8).⁵⁴ Ce groupe a synthétisé un catalyseur de palladium supporté sur chitine montrant une forte activité pour l' α -alkylation de cétones avec des alcools. Ces travaux visent une application industrielle pour la synthèse de produits à haute valeur ajoutée. La rhéosmine (plus connue sous le nom de cétone de framboise), utilisée en parfumerie, dans des cosmétiques et comme additif alimentaire, est habituellement synthétisée en deux étapes : aldolisation-crotonisation de l'acétone sur le *p*-hydroxybenzaldehyde puis hydrogénation de la double liaison C=C par un catalyseur au rhodium (Schéma 11, A).⁵⁵ Le catalyseur de Pd/Chitine a pu être utilisé pour synthétiser cette molécule, par la mono- α -alkylation de l'acétone par le *p*-(benzyloxy)benzaldéhyde puis déprotection de l'éther de benzyloxy en hydroxyle sous hydrogène, avec un rendement global de 86% (Schéma 11, B).

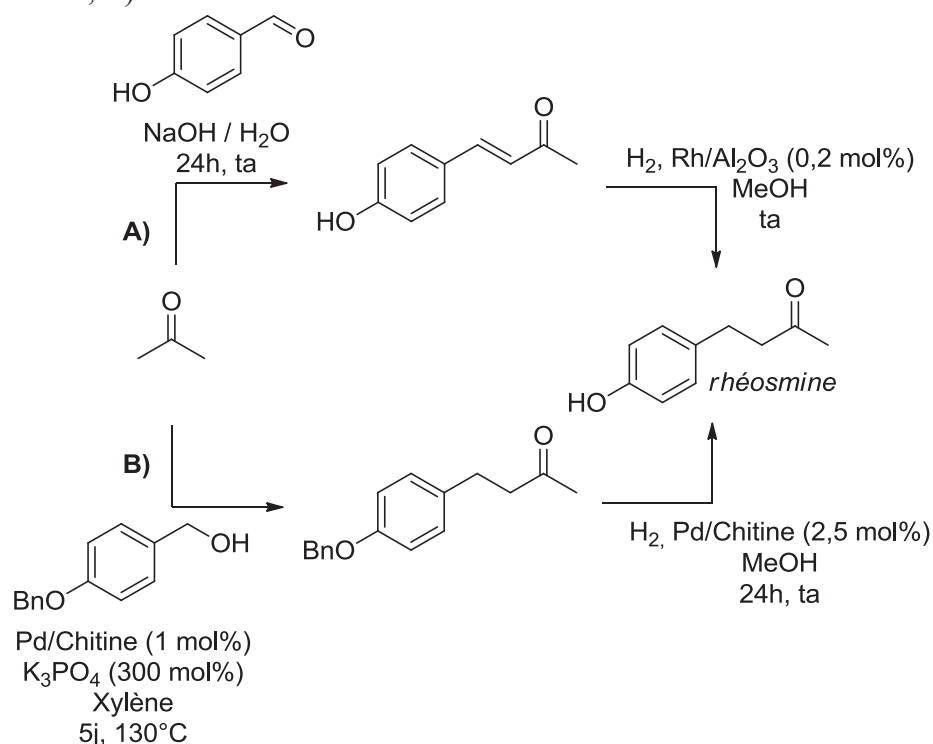
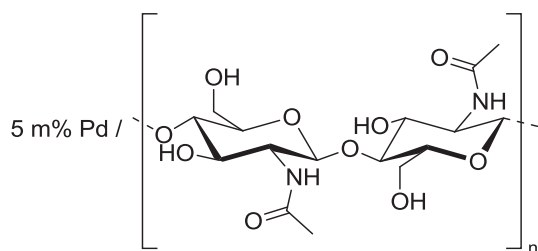


Schéma 11 : Synthèses de la rhéosmine : A) traditionnelle,⁴⁷ B) par autotransfert d'hydrogène⁴⁸

Le groupe d'Uozumi a synthétisé un catalyseur de palladium supporté sur un polymère de viologène, par complexation de palladium homogène avec le polymère puis réduction avec NaBH_4 pour former des nanoparticules de palladium (Figure 8).^{56,57} Ce système catalytique a

pour particularité de nécessiter l'ajout de 7 équivalents d'eau pour être efficace et fonctionne sous air, sans solvant. La recyclabilité du catalyseur a été étudiée sur 3 essais, avec une augmentation du rendement (essai n°1 : 83%, essai n°3 : 91%).

Hori et collab.⁵⁴



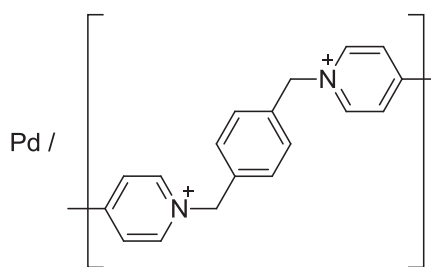
(1 mol%)^a

K₃PO₄ (28 mol%)

Toluène, 15h, 110°C

98%^b

Uozomi et collab.^{56,57}



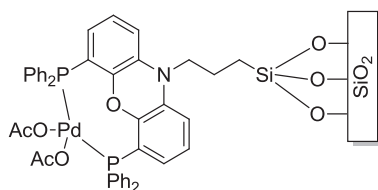
(5 mol%)^c

Ba(OH)₂·H₂O (100 mol%)

sans solvant, 24h, 100°C

82%^d

Seayad et collab.⁵⁸



(0,21 mol%)

LiOH (20 mol%)

sans solvant, 48h,

140°C

83%^d

Li et collab.⁵⁹

Au-Pd/CeO₂ (0,55 mol%)^e

MeONa (60 mol%)

IPA^f, 24h, 40°C^g

71%^b

^ananoparticules de palladium supportées sur chitine. ^brendement du produit d' α -alkylation de l'acétophénone par l'alcool benzylique déterminé par CPG. ^cnanoparticules de palladium supportées sur un polymère de viologène, 7 équivalents d'eau sont utilisés. ^drendement isolé du produit d' α -alkylation de l'acétophénone par l'alcool benzylique. ^e1,52 m% Au, 1,18 m% Pd, Au-Pd/CeO₂, (0,39 mol% Au, 0,55 mol% Pd). ^fIPA : isopropanol. ^girradiation à la lumière visible : intensité de 10 mW.cm⁻² entre 400 et 800 nm.

Figure 8 : α -Alkylation de cétones par des alcools catalysée par des catalyseurs hétérogènes de palladium (suite)

Seayad et collab. ont décrit la synthèse et l'utilisation d'un complexe de palladium greffé sur silice (Figure 8).⁵⁸ Après criblage de quelques ligands, le NiXantPhos a été sélectionné comme meilleur ligand du palladium pour la réaction de *N*-alkylation d'amine avec des alcools.

NiXantPhos a été *N*-alkylé par le triéthoxy(chloroéthyl)silane puis la molécule ainsi formée a été greffée sur de la silice. L'ajout d'acétate de palladium a permis de former le catalyseur. Ce dernier a promu efficacement l' α -alkylation de cétones avec des alcools sans solvant, donnant ainsi les produits désirés, notamment à partir de substrats aliphatiques, avec de bons rendements. L'étude de la recyclabilité de ce catalyseur avec la *N*-alkylation de l'aniline avec l'alcool benzylique a montré une brusque baisse du rendement sur six essais (essai n°1 : 98%, essai n°6 : 0%). Les auteurs expliquent cette perte d'activité par la présence d'eau produite durant la réaction ou un contact avec l'air durant la procédure de recyclage.

Les propriétés photochimiques d'un catalyseur d'or et de palladium supportés sur céria ont été mises en lumière pour l' α -alkylation de cétones par des alcools par le groupe de Li (Figure 8).⁵⁹ L'utilisation de la lumière visible à une température proche de l'ambiante (40°C) rend ce catalyseur particulièrement attractif.

D'autres catalyseurs supportés à base de métaux nobles comme le ruthénium, l'argent et l'or ont été rapportés dans la littérature (Tableau 7).

Un catalyseur de ruthénium supporté sur une hydrotalcite d'aluminium et de magnésium ($\text{Mg}_6\text{Al}_2(\text{OH})_{16}\text{CO}_3$) a été conçu par l'équipe de Kaneda (Tableau 7, Entrée 1).⁶⁰ Développé à l'origine pour l'alkylation de nitrile, ce catalyseur s'est révélé très efficace pour promouvoir l' α -alkylation de cétones avec des alcools. Ces réactions sont conduites à 180°C, sans solvant, avec une quantité faible de catalyseur (0,75 mol% en ruthénium) et sans base ajoutée. En effet, l'hydrotalcite utilisée serait suffisamment basique pour catalyser la réaction d'aldolisation-crotonisation. Ce catalyseur bifonctionnel de Ru/HT montre donc le potentiel de la catalyse hétérogène.

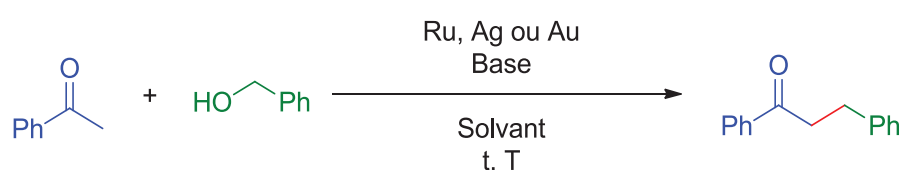
Ramalingam et collab. ont décrit l'utilisation d'un complexe phosphine/ruthénium greffé sur polystyrène (Tableau 7, Entrée 2).⁶¹ L' α -alkylation de cétone a pu être réalisée à une température relativement basse (80°C) pour donner les produits avec des rendements moyens à bons (65-78%). La recyclabilité de ce catalyseur a été étudiée sur 5 essais pour la *N*-alkylation d'amines avec des alcools, sans perte de rendement. La réaction de *N*-benzylation de la pipéridine, initialement développée en réacteur fermé, a été transposée dans un système continu avec un lit fixe de catalyseur, donnant de bons résultats (60-70%).

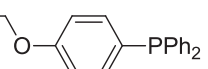
Un oxyde d'argent et de molybdène, $\text{Ag}_6\text{Mo}_{10}\text{O}_{33}$, a été conçu par Shi et collab. pour catalyser l' α -benzylation de cétones aromatiques (Tableau 7, Entrée 3).⁶² La réaction a pu être réalisée

sans solvant ajouté, bien qu'une quantité importante d'alcool a été utilisée (5 équivalents). Cet oxyde s'est aussi montré efficace pour la *N*-alkylation d'amines, de sulfonamides et d'amides.

Un catalyseur d'or supporté sur hydroxyde d'aluminium conçu initialement pour la déshydrogénation d'alcools sous oxygène a été élaboré par Park et collab. (Tableau 7, Entrée 4).⁶³ Ce groupe a montré que ce catalyseur pouvait aussi promouvoir l' α -alkylation de cétones par des alcools pour donner les cétones α,β -insaturées correspondantes, avec un important excès de base (Cs_2CO_3 , 300 mol%).

Tableau 7 : α -Alkylation de cétones par des alcools catalysée par des catalyseurs hétérogènes de ruthénium, d'argent et d'or.



Entrée ^{Ref}	Catalyseur métallique (mol% en métal)	Base (mol%)	Solvant	Temps (h)	Temp. (°C)	Rendement isolé (%)
1 ⁶⁰	0,5 m% Ru/HT (0,75)	-	-	20	180	85
2 ⁶¹	[Ru(p-cymène)Cl ₂] ₂ (5) / polystyrène-  (100)	KOH (100)	Dioxane	24	80	65
3 ⁶²	Ag ₆ Mo ₁₀ O ₃₃ (Ag : 5,6, Mo : 9.5)	K ₂ CO ₃ (20)	-	12	135	97
4 ⁶³	Au/AlO(OH) (1)	Cs ₂ CO ₃ (300)	Toluène	24	25	90 ^a

^aSous oxygène (1 atm), rendement de la cétone α,β -insaturée correspondante

Le palladium supporté est largement représenté dans la catalyse de l' α -alkylation de cétones avec des alcools. D'autres métaux nobles hétérogènes, tels que le ruthénium, l'argent ou l'or, ont permis d'obtenir de bons résultats.

1.1.1.4 Métaux non-nobles supportés

Des catalyseurs supportés à base de métaux non-nobles ont aussi été utilisés pour catalyser l' α -alkylation de cétones avec des alcools.

Goettmann et collab. ont synthétisé de l'oxyde de titane mésoporeux TiO_2 par hydrolyse / condensation d'un titanate organique en utilisant un tensioactif comme « modèle » (« template » en anglais) (Schéma 12).⁶⁴ Dans le cas des alcools aromatiques, les produits d'autotransfert d'hydrogène sont majoritairement obtenus avec ce catalyseur, avec des faibles quantités de cétones α,β -insaturées correspondantes. Le résultat inverse est observé avec les alcools aliphatiques, avec de faibles conversions (10-50%). En parallèle, un autre catalyseur nommé TiN a été développé par ce groupe. Ce nitrure de titane conduit en présence d'une cétone et d'un alcool à la formation de la cétone α,β -insaturée de façon quasi-exclusive. La différence de réactivité de ces catalyseurs n'est pas expliquée par les auteurs. Il est à noter que les réactions précédemment citées ne requièrent pas l'utilisation d'une base pour fonctionner.

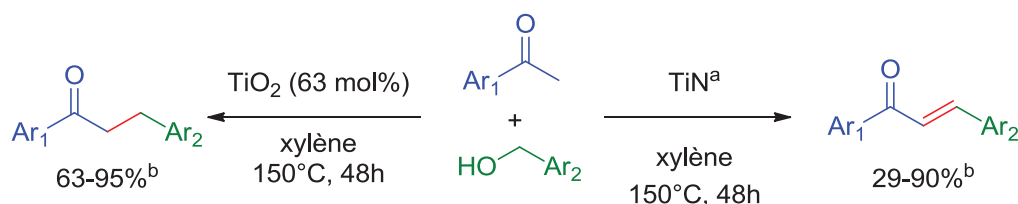


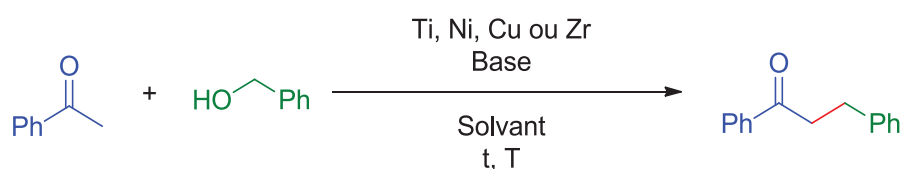
Schéma 12 : α -Alkylation de cétones par des alcools catalysée par TiO_2 ou TiN .⁶⁴(^aCharge catalytique non mentionnée, ^bRendement CPG)

Un complexe de cuivre, $[\text{Cu}(\text{binap})\text{I}]_2$ a été imprégné avec succès sur de l'hydrotalcite (Tableau 8, Entrée 1).⁶⁵ De bons résultats ont été obtenus pour l' α -alkylation de cétones avec des substrats aromatiques. Contrairement au cas du Ru/HT (Tableau 7, Entrée 1), une base a été ajoutée pour mener à bien la réaction (K_2CO_3 , 50 mol%). Ce catalyseur a aussi été utilisé pour la N -alkylation d'anilines par des alcools et pour la synthèse de benzo[d]imidazoles, avec succès. La recyclabilité de $[\text{Cu}(\text{binap})\text{I}]_2@/\text{HT}$ a été étudiée avec la N -benzylation de l'aniline sur 5 essais, sans perte significative de rendement.

Le groupe de Yus a exposé l'efficacité de nanoparticules de nickel (NiNPs) pour l' α -alkylation de cétones avec des alcools (Tableau 8, Entrée 2).^{66,67} Ces nanoparticules ont été préparées par réduction de chlorure de nickel (II) par du lithium, assistée par le 4,4-di-*tert*-butylbiphényl. Ayant pour avantage d'être actif à 76°C , l'utilisation de ces NiNPs présente cependant des inconvénients majeurs. Tout d'abord, le métal actif doit être préparé *in situ*, nécessitant pour cela 1 équivalent de lithium, métal facilement inflammable. L'utilisation du lithium explique

d'ailleurs l'absence de base ajoutée, la moindre trace d'eau dans le milieu produisant de l'hydroxyde de lithium, une base forte. De plus, ces NiNPs sont utilisées en quantité stœchiométrique, on ne peut donc pas les qualifier à proprement parler de catalyseurs. Enfin, les réactions sont conduites dans le THF et avec un excès d'alcool (4 équivalents). Ces nanoparticules ont par ailleurs été utilisées pour promouvoir la réaction d'aza-Wittig indirecte avec la *N*-(triphénylsphoranilidene)aniline et des alcools, avec des rendements moyens. L'intérêt de cette réaction est relatif étant donné que les produits obtenus sont les mêmes que lors de la *N*-alkylation d'amines par des alcools, avec un déchet supplémentaire significatif : l'oxyde de triphénylphosphine.

Tableau 8 : α -Alkylation de cétones par des alcools catalysée par des catalyseurs hétérogènes de titane, nickel, cuivre et zirconium.



Entrée ^{Ref}	Catalyseur métallique (mol% en métal)	Base (mol%)	Solvant	Temps (h)	Temp. (°C)	Rendement isolé (%)
1 ⁶⁵	[Cu(binap)I] ₂ @HT (2)	K ₂ CO ₃ (50)	-	8	100	86
2 ^{66,67}	NiNPs (100)	-	THF	6	76	85
3 ⁶⁸	Zr-ClA (4)	Cs ₂ CO ₃ (200)	Toluène	12	110	85

Un catalyseur hétérogène au zirconium a été synthétisé par le groupe de Wang et Sang par coordination de l'acide 1-(carboxyméthyl)-1H-indole-5-carboxylique sur ZrCl₄ (Tableau 8, Entrée 3) (Schéma 13).⁶⁸ De très bons rendements ont été obtenus pour l' α -alkylation de cétones par des alcools. Ce catalyseur a aussi été utilisé pour synthétiser des cétones α -alkylés à partir d'un alcool secondaire et d'un alcool primaire avec de bons rendements. La recyclabilité du catalyseur a été étudiée sur 6 essais avec l' α -benzylation de l'acétophénone par l'alcool

benzylique, montrant une diminution du rendement (de 85 à 75%) et de la sélectivité (de 89 à 80%), à conversion égale.

Les quelques catalyseurs hétérogènes à base de métaux non-nobles rapportés dans la littérature permettent de réaliser efficacement l' α -alkylation de cétones avec des alcools à des températures raisonnables (76-110°C).

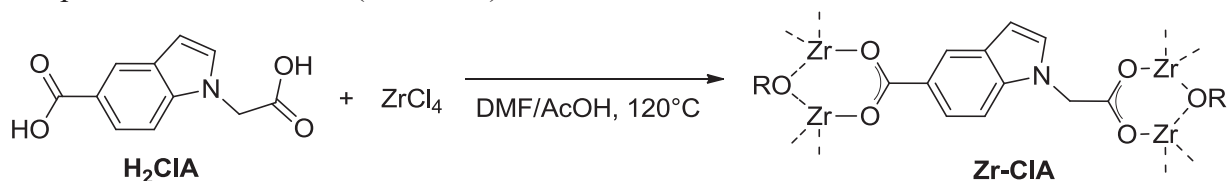


Schéma 13: Synthèse du catalyseur Zr-CIA

1.1.1.5 Catalyse sans métal de transition

Trois groupes rapportent la réaction d' α -alkylation de cétones avec des alcools sans métal de transition (Tableau 9).

Le groupe de Xu rapporte l'utilisation du *tert*-butylate de lithium en quantité surstœchiométriques (200 mol%) à 120°C dans le toluène pour réaliser l' α -alkylation de cétones avec des alcools (Tableau 9, Entrée 1).⁶⁹ Le ^tBuOLi commercial (pur à 99,9%) a été purifié par sublimation. Le *tert*-butylate ainsi obtenu a donné les mêmes résultats que le commercial, ce qui exclue une catalyse par des métaux présents sous forme de trace. Les produits désirés sont obtenus avec de bons voire très bons rendements (41-97%), avec néanmoins l'impossibilité apparente de réaliser l'alkylation avec des alcools secondaires. D'un point de vue mécanistique, le rôle crucial du cation lithium est mis en avant. En effet, si la réaction est conduite en présence de l'éther 12-couronne-4 (2 équivalents), chélateur notable du lithium, seul un rendement de 19% est obtenu. Aucune proposition mécanistique plus poussée n'est cependant évoquée.

Xu et collab. ont montré qu'il était aussi possible d'utiliser de la potasse (100 mol%) à 130°C dans le toluène sous air pour réaliser l' α -alkylation de cétones avec des alcools sans métal de transition (Tableau 9, Entrée 2).⁷⁰ La réaction est conduite avec un léger excès d'alcool (1,2 équivalents). Un mécanisme de type Oppenauer / aldolisation-crotonisation / Meerwein-Ponndorf-Verley est ici invoqué pour justifier la nature des produits obtenus (Schéma 14). Il a aussi été possible d'obtenir des alcools β -alkylés en partant de cétones et d'alcools, à 130°C sous atmosphère inerte (N₂), sans solvant et avec 3 équivalents d'alcools.

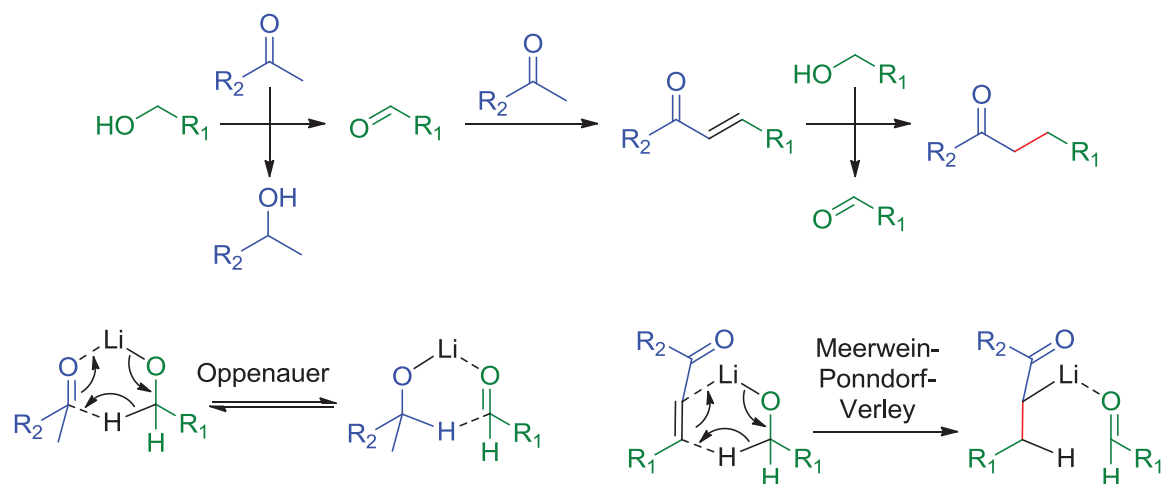
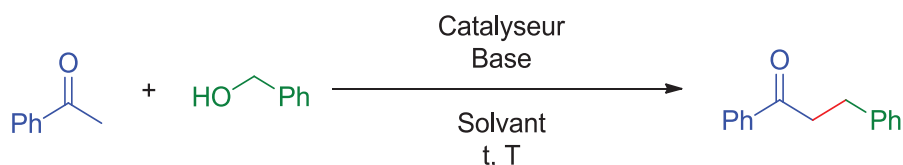


Schéma 14: α -Alkylation de cétones par des alcools catalysée par $t\text{BuOLi}$

L'utilisation d'un précurseur de NHC, un chlorure de benzimidazolium et de potasse (100 mol%) a été décrite par Cai et collab. (Tableau 9, Entrée 3).⁷¹ Une très faible quantité de précurseur de NHC est requise (0,2 mol%). Des acétophénones ont été alkylées par des alcools benzyliques avec des rendements très bons à excellents (76-98%). L'influence du NHC sur le mécanisme réactionnel n'est pas explicitée. Il est à noter, sans surprise au vu des travaux décrits dans le paragraphe précédent, que la réaction peut fonctionner sans le précurseur de NHC. Cependant, seul un rendement de 58% est obtenu dans ce cas.

Tableau 9 : α -Alkylation de cétones par des alcools sans métaux de transition



Entrée ^{Ref}	Catalyseur (mol%)	Base (mol%)	Solvant	Temps (h)	Temp. (°C)	Rendement isolé (%)
1 ⁶⁹	-	$t\text{BuOLi}$ (200)	Toluène	12	120	90
2 ⁷⁰	-	KOH (100)	Toluène	24	110	71
3 ⁷¹	 (0,2)	KOH (100)	Toluène	5	110	83

Ces trois exemples montrent qu'il est possible de réaliser l' α -alkylation de cétones avec des alcools sans métal de transition, à des températures raisonnables (110-120°C) avec de bons rendements. Ces réactions semblent cependant globalement limitées aux substrats aromatiques.

1.1.1.6 α -Méthylation de cétones avec le méthanol

L' α -alkylation de cétones avec des alcools aliphatiques et aromatiques a été développée avec une grande variété de catalyseurs. Cependant, le plus simple des alcools, le méthanol, a été très peu utilisé pour réaliser l' α -méthylation de cétones. Cela est sans doute dû à l'énergie de déshydrogénation élevée du méthanol, ce qui rend la première étape de l'autotransfert d'hydrogène difficile. Pour comparaison, le méthanol possède une énergie de déshydrogénation de 84 kJ.mol⁻¹ alors que celle de l'éthanol n'est que de 68 kJ.mol⁻¹.^{72,73} Cependant, l'utilisation du méthanol comme agent de méthylation présente de nombreux avantages. Tout d'abord, il s'agit d'une molécule bon marché, abondante et potentiellement d'origine renouvelable, le méthanol pouvant être synthétisé à partir du H₂ et du CO₂.⁷⁴ De plus le méthanol est moins dangereux et toxique que les agents de méthylation tels que l'iodure de méthyle, le sulfate de diméthyle et le diazométhane, qui sont des composés extrêmement toxiques et/ou potentiellement explosifs.^{2,3,75}

La réaction d' α -méthylation de cétones présente un intérêt évident pour l'industrie chimique. De nombreux composés à haute valeur ajoutée présentent en effet ce motif (Figure 9). Parmi de nombreux exemples, on peut citer la stégobinone, phéromone sexuelle du *Stegobium paniceum* (vrillette du pain), qui peut infester les denrées alimentaires.⁷⁶ La Tolpérisone est un médicament indiqué dans le traitement du tonus pathologique du muscle strié croisé provoqué par des lésions neurologiques et des paralysies spastiques notamment.⁷⁷ Des molécules naturelles portent elles aussi ce groupement, telles que l'Hibscone C, présente dans le bois de cœur de *Gmelina arborea*, les racines d'*Hibiscus elatus* ou de *Bombax malabaricum*, des arbres tropicaux.⁷⁸

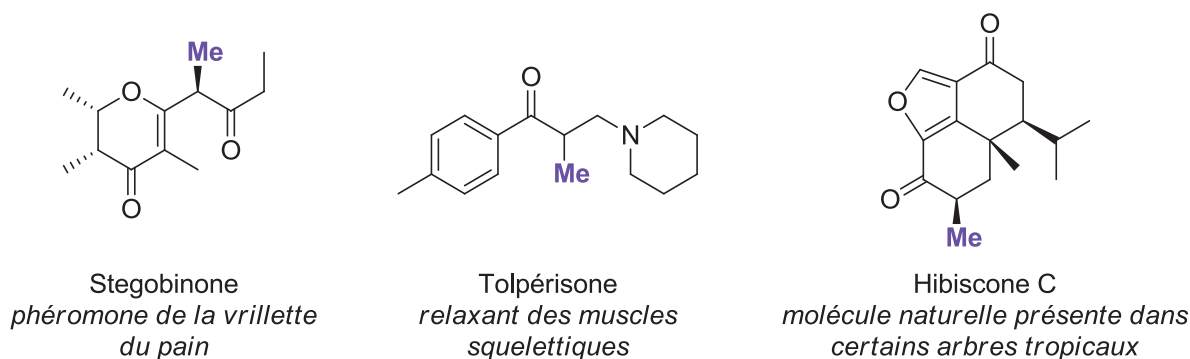


Figure 9 : Molécules d'intérêt contenant le groupement cétone α -méthylée

Dans la littérature, la catalyse à l'iridium homogène est majoritairement représentée pour la réaction d' α -méthylation de cétones avec du méthanol (Tableau 10).

En 2014, le groupe d'Obora a rapporté le premier exemple d' α -méthylation de cétones avec le méthanol avec un catalyseur relativement peu élaboré, $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$,⁷⁹ ayant déjà fait ses preuves pour l'alkylation de cétones avec d'autres alcools (Tableau 10, Entrée 1).^{27,28} Ces conditions réactionnelles ont été testées sur une variété relativement restreinte de cétones, donnant 12 produits avec des rendements bons à excellents (74-91%). Ce système montre une bonne efficacité pour les cétones aliphatiques. La undécane-2-one a notamment pu être α, α' -triméthylée pour donner la 2,4-dimethyldodecane-3-one avec un rendement de 85% (Schéma 15). Très actif sur la thématique de l'autotransfert d'hydrogène, le groupe d'Obora a aussi publié un article concernant la β -méthylation d'alcools secondaires et primaires et la *N*-méthylation d'anilines avec le méthanol avec un catalyseur de nanoclusters d'iridium stabilisés par le DMF.⁸⁰

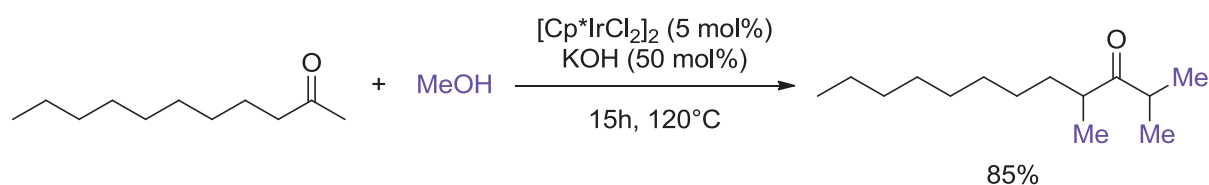
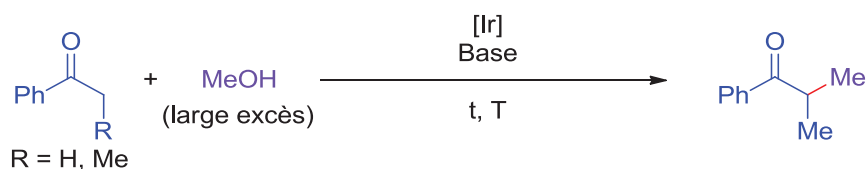
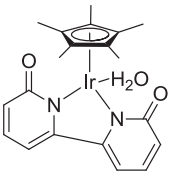
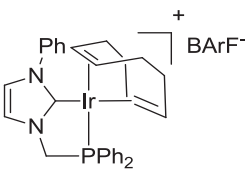
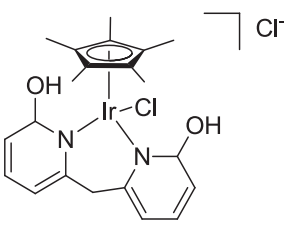


Schéma 15 : α, α' -Triméthylation de l'undécane-2-one par le méthanol catalysée par $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$

Li et collab., cité précédemment, ont montré que leur complexe d'iridium portant un ligand bipyridonate catalysait aussi l' α -méthylation de cétones (Tableau 10, Entrée 2).²⁹ La réaction est menée à une température relativement basse (reflux du méthanol) et les quelques cétones utilisées ont donné les produits désirés dans des rendements élevés (79-85%).

Tableau 10 : α -Méthylation de cétones par le méthanol avec des complexes d'iridium



Entrée ^{Ref}	Catalyseur d'iridium (mol% en Ir)	Base (mol%)	Temps (h)	Temp. (°C)	Rendement isolé (%)
1 ⁷⁹	[Cp*IrCl ₂] ₂ (5)	KOH (50)	15	120	83 R = H
2 ²⁹	 (2)	Cs ₂ CO ₃ (30)	12	Reflux	85 R = Me
3 ⁸¹	 (1)	Cs ₂ CO ₃ (400)	24	65	95 R = Me
4 ⁸²	 (1)	K ₂ CO ₃ (30)	12	120°C	92 R = Me

Un catalyseur d'iridium a été développé par Andersson et collab. (Tableau 10, Entrée 3).⁸¹ Avec un ligand bidentate NHC/phosphine, ce système a pour avantage de réaliser l' α -méthylation de cétones à 65°C, à l'instar des travaux décrits dans le paragraphe précédent. Permettant d'obtenir une grande variété de cétones α -méthylées, aromatiques et aliphatiques, avec des rendements élevés, ce système catalytique nécessite cependant 400 mol% de base, Cs₂CO₃, voire 500 mol% pour les méthylcétones.

Chen et collab. rapportent l'utilisation d'un complexe d'iridium portant un ligand 2-hydroxy-6-((6-hydroxyridin-2-yl)méthyl)pyridine (Tableau 10, Entrée 4).⁸² Ce catalyseur, très similaire à celui de Li et collab.,²⁹ agirait selon le même mécanisme. De bons rendements sont obtenus (67-94%).

La réaction d' α -méthylation de cétones avec le méthanol a aussi été étudiée avec d'autres complexes de métaux nobles tels que le ruthénium et le rhodium.

Kundu et collab. ont publié l'utilisation d'un complexe de ruthénium avec un ligand tridentate phénantroline-hydroxypyridine (Figure 10).⁸³ Fonctionnant à 85°C, ce système donne de bons rendements (81-97%). Le mécanisme de la réaction est supposé similaire à celui du catalyseur cité dans le paragraphe ci-dessus. Le groupement hydroxypyridine jouerait un rôle dans le transfert d'hydrogène. Cette hypothèse est supportée par une étude DFT.

Un complexe de ruthénium relativement moins élaboré, $[\text{RuCp}^*\text{Cl}_2]_2$, a été utilisé par le groupe de Seayad (Figure 10).⁸⁴ De bons rendements ont été obtenus avec des cétones aromatiques. Par ailleurs, ce groupe a montré l'impact de la température sur le ratio des produits de α -monométhylation/ α,α' -diméthylation avec des cétones cycliques. La monométhylation est favorisée par une température plus faible (90°C), à l'inverse de la diméthylation (110°C). Soucieux de montrer la capacité applicative de ce système, ce groupe a montré que le kétoprofène pouvait être synthétisé avec une première étape de méthylation.

Donohoe et collab. ont utilisé un complexe de rhodium, $[\text{RhCp}^*\text{Cl}_2]_2$, pour réaliser l' α -méthylation de cétones avec le méthanol (Figure 10).⁸⁵ Donnant les produits désirés dans des rendements moyens à excellents à 65°C (41-98%), ce système requiert une relativement grande quantité de rhodium (5 mol%), un grand excès de base (Cs_2CO_3 , 500 mol%) et une atmosphère d'oxygène.

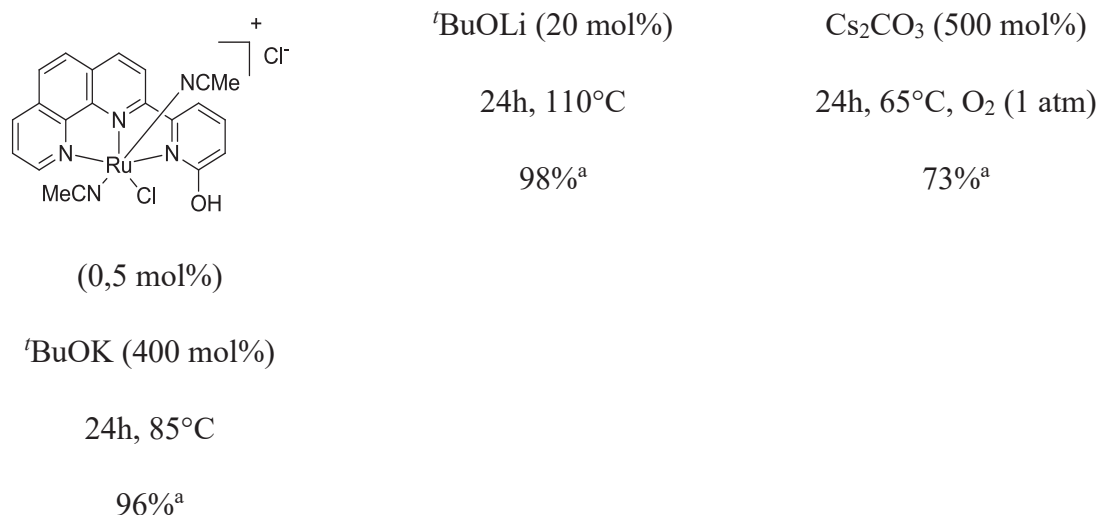
Kundu et collab.⁸³

Seayad et collab.⁸⁴

Donohoe et collab.⁸⁵

$[\text{RuCp}^*\text{Cl}_2]_2$ (0,5 mol%)

$[\text{RhCp}^*\text{Cl}_2]_2$ (5 mol%)



^a : rendement isolé du produit d' α -méthylation de la propiophénone avec le méthanol

Figure 10 : α -Méthylation de cétones par le méthanol avec des complexes de ruthénium et de rhodium

L' α -méthylation de cétones avec du méthanol a aussi été décrite avec des complexes de manganèse, cobalt et fer.

Le groupe de Rueping et El-Seply a rapporté l'utilisation d'un catalyseur au manganèse « pince » de type PNP.⁸⁶ En présence de Cs₂CO₃ (200 mol%) et à 85°C, des rendements moyens à excellents sont obtenus, avec des cétones essentiellement aromatiques. Le but de l'article est d'apporter une méthode de synthèse de cétones et d'oxindoles marqués au deutérium ou au carbone 13 (Figure 11).

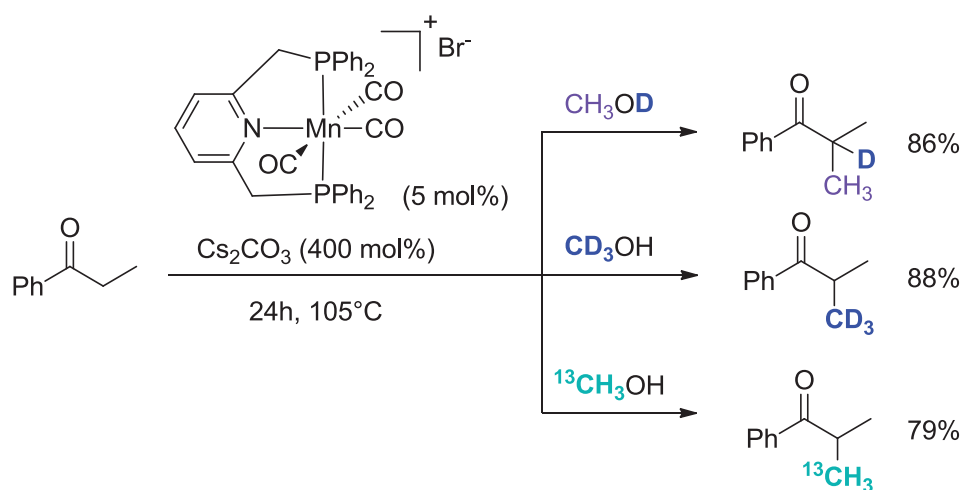


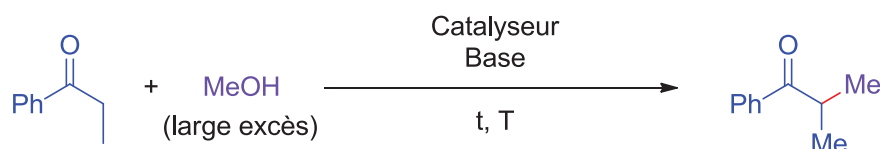
Figure 11 : Marquage sélectif de la propiophénone au deutérium ou au carbone 13 rapporté par Rueping El-Seply et collab.⁸⁶

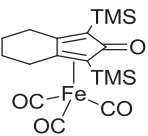
Un système catalytique composé de Co(BF₄)₂·6H₂O et de la phosphine P(CH₂CH₂PPh₂)₃ est décrit par le groupe de Liu (Tableau 11, Entrée 1).⁸⁷ L' α -méthylation de cétone donne de très

bons rendements (81-94%). L' α -méthylation de nitriles et la C3-méthylation d'indoles sont aussi développées avec de bons rendements (81-95%).

Le catalyseur au fer de type Knölker, utilisé par Sortais et collab., a aussi été employé par Morrill et collab. pour l' α -méthylation de cétones avec le méthanol (Tableau 11, Entrée 2).⁸⁸ La triméthylamine *N*-oxyde jouerait un rôle décisif dans cette réaction. Cette espèce permettrait d'oxyder un ligand CO du fer en CO₂, créant ainsi un site de coordination vacant, résultant en une augmentation de l'activité du catalyseur. Une grande variété de cétones α -méthylées a été synthétisée avec des rendements moyens à excellents (50-99%). Ce système s'est aussi montré efficace pour la C3-méthylation d'indoles, la C-méthylation d'oxindoles et la *N*-méthylation d'amines et de sulfonamides.

Tableau 11 : α -Méthylation de cétones par le méthanol avec des complexes de métaux non-nobles



Entrée ^{Ref}	Catalyseur (mol%)	Base (mol%)	Temps (h)	Temp. (°C)	Rendement isolé (%)
1 ⁸⁷	Co(BF ₄) ₂ ·6H ₂ O (1)	K ₂ CO ₃ (100)	24	100	93
2 ⁸⁸	 (2) / Me ₃ NO	K ₂ CO ₃ (200)	24	80	90

A ce jour, seuls trois articles concernant l' α -méthylation de cétones avec le méthanol catalysée par des métaux supportés ont été publiés (Tableau 12). Des métaux nobles, le palladium et le platine, sont ici utilisés.

Hou et collab. ont synthétisé des nanoparticules de palladium immobilisées sur un polystyrène syndiotactique amino-fonctionnalisés (Tableau 12, Entrée 1).⁸⁹ Nécessitant une quantité élevée de base (KOH, 200 mol%) et pouvant fonctionner sous air, ce catalyseur a donné de bons

résultats pour l' α -méthylation de cétones avec le méthanol, notamment avec des cétones aliphatiques. Une étude de recyclage a été effectuée, montrant une faible perte de rendement pour l' α -diméthylation de l'acétophénone sur cinq essais (essai n°1 : 95%, essai n°5 : 91%).

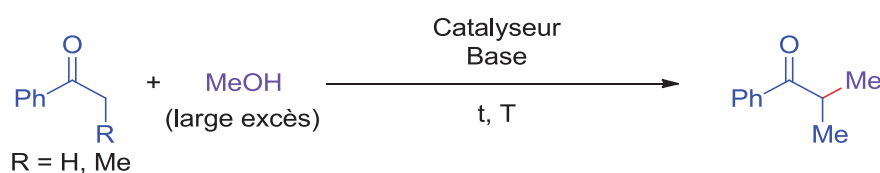
Un catalyseur de nanoparticules de palladium immobilisées sur polystyrène (Pd@PS) a été synthétisé à partir de la résine Amberlite IRA 900 (forme chlorure), de borohydrure de sodium et de l'acétate de palladium par Das et collab. (Tableau 12, Entrée 2).⁹⁰ Les meilleurs résultats (en comparaison avec une atmosphère d'oxygène ou d'azote) avec ce catalyseur ont été obtenus avec des traces d'air. Là aussi, une grande quantité de base est utilisée (t BuOK, 300 mol%) et de bons rendements sont obtenus avec des cétones encombrées dérivées d' α -tétralones (61-75%). Les méthyl et benzylacétophénones ont notamment donné des rendements moyens (50-68%) avec une faible sélectivité pour le produit désiré. Une réaction parasite impacte en effet les rendements : l'addition 1,4 de la cétone de départ sur le très bon accepteur de Michael formé par aldolisation-crotonisation de la cétone de départ sur le formaldéhyde (Figure 12). Les produits ainsi formés sont présents en proportions importantes (de 20 à 40%). Sur 4 essais, l'étude du recyclage du catalyseur montre une chute de rendement de 83 à 67%, avec une augmentation progressive de la lixiviation du catalyseur. Pd@PS a aussi permis la réalisation de l' α -éthylation avec cette fois-ci de bons rendements pour la plupart des cétones mises en réaction (50-82%).



Figure 12 : Réaction parasite menant à la formation des adduits de Michael

Le groupe de Shimizu a publié l'utilisation d'un catalyseur de platine supporté sur charbon activé (Pt/C) (Tableau 12, Entrée 3).⁹¹ Avec une quantité catalytique de base (NaOH, 10 mol%), ce catalyseur a permis d'obtenir des cétones α -méthylées avec des rendements bons à excellents (73-93%). Quelques cétones ont été testées sur une montée en échelle (10 mmol) donnant de bons rendements (78-87%). Ce catalyseur de platine, dont la recyclabilité a été étudiée sur 5 essais (α -méthylation de la propiophénone, essai n°1 : 96%, essai n°5 : 89%), a aussi été employé pour la β -méthylation d'alcool et la C3-alkylation d'indoles, donnant de bons résultats, ce qui montre la polyvalence du catalyseur.

Tableau 12 : α -Méthylation de cétones par le méthanol catalysée avec des métaux nobles supportés



Entrée ^{Ref}	Catalyseur (mol%)	Base (mol%)	Temps (h)	Temp. (°C)	Rendement isolé (%)
1 ⁸⁹	3m% Pd@sPS-N ^a (0,5)	KOH (200)	12	120	94 ^b (R=Me)
2 ⁹⁰	0,47 m% Pd@PS ^c (3)	^t BuOK (300)	48	110	55 (R=H)
3 ⁹¹	5 m% Pt/C (1)	NaOH (10)	15	100	90 (R=Me)

^ananoparticules de palladium immobilisées sur un polystyrène syndiotactique amino-fonctionnalisées. ^brendement dosé par CPG. ^cnanoparticules de palladium immobilisées sur polymère dérivé de la résine Amberlite IRA 900 (forme chlorure)

La plupart des méthodes développées pour l' α -méthylation de cétones avec des alcools reposent sur une catalyse homogène à l'iridium ou au ruthénium. Cette réaction étant relativement récente, les catalyseurs utilisés sont globalement efficaces à des températures raisonnables pour ce type de réactions (65-120°C).

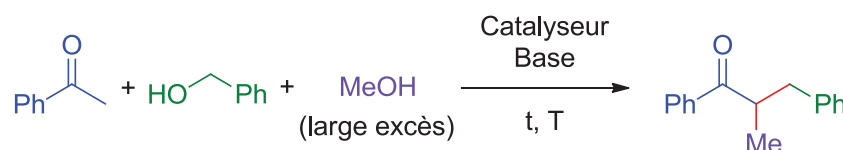
1.1.1.7 α -Alkylation/méthylation croisée de cétones

La double alkylation de méthylcétones par autotransfert d'hydrogène a été peu exploitée, du fait du fort encombrement découlant de la première alkylation. Cependant, il a été montré l' α -méthylation de cétones encombrées était possible avec le méthanol, du fait de la petite taille de l'agent alkylant intermédiaire : le formaldéhyde. Quelques groupes cités précédemment ont exploité cet avantage pour réaliser l' α -alkylation/méthylation croisée de cétones avec le méthanol et un autre alcool (Figure 13).

En 2014, Obara et collab. publient le premier exemple d' α -alkylation/méthylation croisée de cétones avec le méthanol et un autre alcool avec un complexe d'iridium, [IrCp*Cl₂]₂.⁷⁹ Des rendements élevés sont obtenus, mais une quantité importante d'iridium coûteux (10 mol%) et une température relativement haute (140°C) sont requises.

Kundu et collab. montrent qu'il est possible de réaliser cette réaction avec une faible quantité d'un complexe de ruthénium avec un ligand azoté tridentate (1 mol%), avec une température plus faible (110°C).⁸³ Un excès important de base est cependant requis (^tBuOK, 400 mol%). Les rendements obtenus sont bons voire excellents, et quelques substrats ont pu être synthétisés à l'échelle du demi-gramme.

Le catalyseur de palladium hétérogène Pd@sPS-N a aussi pu être utilisé par Hou et collab. pour cette transformation.⁸⁹ Une faible quantité de catalyseur est utilisée (0,5 mol% de palladium) pour donner de bons résultats.



Obara et collab. ⁷⁹	Kundu et collab. ⁸³	Hou, Li, Guo et collab. ⁸⁹
[IrCp*Cl ₂] ₂	<p>(1)</p>	Pd@sPS-N ^a (0,5 mol%)
(Ir : 10 mol%)		KOH (200 mol%)
KOH (50 mol%)	^t BuOK (400 mol%)	8h, 120°C
15h, 140°C	24h, 110°C	86%
81%	86%	

^ananoparticules de palladium immobilisées sur un polystyrène syndiotactique amino-fonctionnalisé

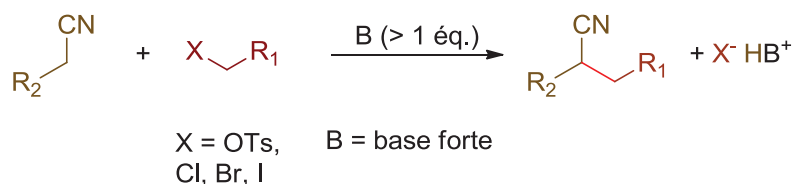
Figure 13 : α -Alkylation/méthylation croisée de cétones avec le méthanol et un autre alcool

L' α -alkylation/méthylation croisée de cétones avec le méthanol et un autre alcool est une réaction intéressante, dans le sens où elle permet d'accéder à des structures relativement complexes de façon monotopes à partir de réactifs peu complexes. Seuls des métaux nobles sont utilisés pour ce type de réaction.

1.1.2 α -Alkylation de nitriles avec des alcools

Les nitriles α -alkylés sont des composés importants en chimie organique. Ce sont en effet des molécules plateformes pour la synthèse d'amides, d'acides carboxyliques, d'amines, de cétones, d'hétérocycles et d'espèces bioactives.⁹²⁻⁹⁶ Les halogénures organiques sont généralement utilisés en tant qu'agents alkylants pour synthétiser les nitriles α -alkylés, en présence d'une quantité stœchiométrique d'une base forte, telle que NaH ou NaNH₂ (Figure 14, A). Ces méthodes utilisent des agents toxiques, produisent des déchets en quantité importante et ne sont pas forcément sélectives. La méthode d'autotransfert d'hydrogène permet de réaliser l' α -alkylation de nitriles avec des alcools, composés peu toxiques, avec comme seul sous-produit de l'eau (Figure 14, B). Lors de cette réaction, l'alcool est d'abord déshydrogéné en aldéhyde par un catalyseur métallique. Le nitrile se condense alors sur l'aldéhyde, produisant un nitrile α,β -insaturé et de l'eau. L'espèce insaturée est ensuite réduite par le catalyseur métallique pour donner le nitrile α -alkylé désiré.

A) Méthodologie usuelle



B) Méthodologie d'autotransfert d'hydrogène

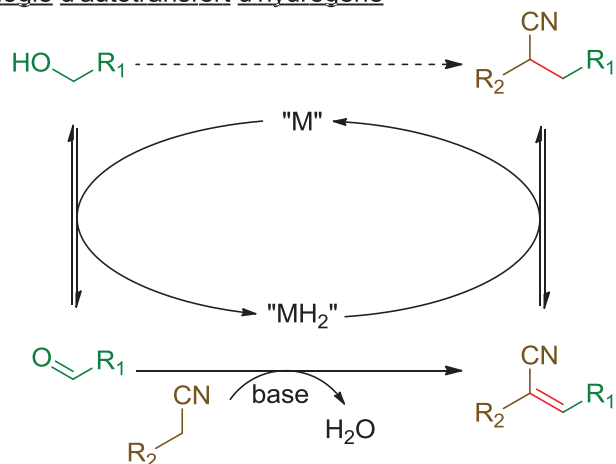


Figure 14 : α -Alkylation de nitriles

1.1.2.1 Complexes de métaux nobles

Quelques complexes de métaux nobles (Ru, Ir, Os, Rh) ont été rapportés comme efficaces pour l' α -alkylation de nitriles avec des alcools (Tableau 13). Ces réactions se font à des températures comprises entre 100 et 135°C.

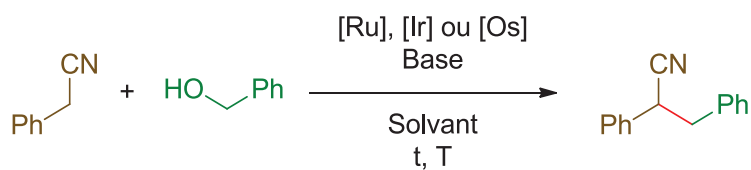
Kundu et collab. ont élaboré un complexe de ruthénium avec un ligand 2,2'-bipyridine (Tableau 13, Entrée 1).⁹⁷ Des nitriles benzyliques ont pu être α -alkylés avec des rendements élevés dans des temps courts (1,5 à 5h) et une quantité catalytique de base (KOH, 50 mol%). L' α -alkylation de l'acétonitrile avec différents alcools (aromatiques et aliphatiques) a pu être réalisée efficacement dans des conditions similaires. Ce système catalytique s'est aussi montré efficace pour réaliser l' α -méthylation de phénylacétonitriles avec le méthanol.

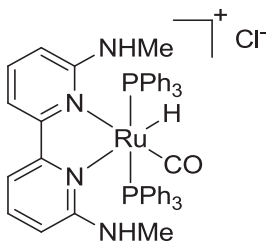
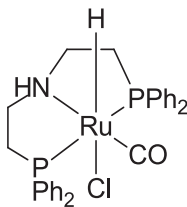
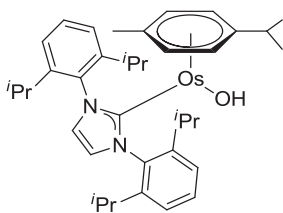
Un ligand « pince » de type PNP a été utilisé pour complexer du ruthénium par le groupe de Gunanathan (Tableau 13, Entrée 2).⁹⁸ Ce système ne nécessitant qu'une très faible quantité de base (tBuOK, 1 mol%) a permis de synthétiser les produits d' α -alkylation de nitriles avec de bons rendements, notamment avec des alcools aliphatiques (61-98%). L' α -méthylation et l' α -éthylation de phénylacétonitriles a pu être catalysée par ce complexe de ruthénium pour donner de bons rendements (61-83%).

Grigg et collab. ont utilisé le complexe d'iridium $[\text{IrCp}^*\text{Cl}_2]_2$ pour catalyser l' α -alkylation de nitriles avec des alcools (Tableau 13, Entrée 3).⁹⁹ La réaction a pu se faire sans solvant, avec 3 équivalents d'alcool. Avec des substrats aromatiques, les rendements sont compris entre 62 et 93%. Ce système a aussi pu être utilisé sous une activation microonde afin d'obtenir les produits désirés avec des rendements similaires à l'activation thermique, pour un temps de réaction plus court (10 minutes).

Le complexe d'osmium cité précédemment, développé par Yus, Esteruelas et collab., a aussi permis de catalyser l' α -alkylation de nitriles (Tableau 13, Entrée 4).³⁹ D'excellents rendements (78-98%) ont été obtenus avec les substrats testés (aromatiques et aliphatiques) dans des temps de réaction courts (0,5 à 1,5h).

Tableau 13 : α -Alkylation de nitriles avec des alcools catalysée par des complexes de métaux nobles



Entrée ^{Ref}	Complexe métallique (mol% en métal)	Base (mol%)	Solvant	Temps (h)	Temp. (°C)	Rendement isolé (%)
1 ⁹⁷	 (0,5)	KOH (50)	Dioxane	2	115	94
2 ⁹⁸	 (0,5)	^t BuOK (1)	Toluène	4	135	98 ^a
3 ⁹⁹	[IrCp*Cl ₂] ₂ (5)	KOH (15)	-	13	100	88
4 ³⁹	 (1)	KOH (20)	Toluène	0,5	110	98

^arendement du produit d' α -alkylation du phénylacétonitrile avec le butan-1-ol

Le groupe de Cossy a développé une méthode d' α -alkylation de nitriles avec des alcools de façon intramoléculaire (Figure 15). Des complexes d'iridium ont été utilisés sous microondes

pour donner les produits désirés dans des rendements moyens à élevés. Il a été montré que des cycles à 7 chaînons ne pouvaient pas être formés par cette méthode. De plus, les groupements nitro ou méthoxy sur le cycle aromatique du produit de départ ont un impact négatif sur le rendement. Lorsque $R_1 = H$ et $R_2 = Ph$, une bonne sélectivité en faveur du produit *trans* (90 : 10) est observée.

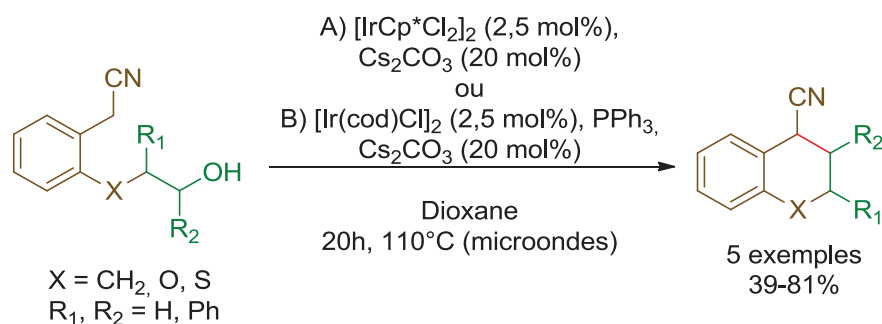


Figure 15 : α -alkylation intramolécule de nitrile avec des alcools catalysée à l'iridium décrite par Cossy et collab.¹⁰⁰

Wang et collab. ont développé un complexe de rhodium binucléaire portant des ligands azotés tridentates (Figure 16).¹⁰¹ En présence de ce catalyseur et d'une base (NaOH), le couplage de nitriles avec des alcools a donné des produits différents suivant l'atmosphère réactionnelle. Sous atmosphère inerte, les produits d' α -alkylation ont été obtenus, selon un mécanisme d'autotransfert d'hydrogène. Les produits α -oléfination ont été formés lorsque la réaction était conduite sous oxygène, selon un mécanisme de couplage déshydrogénant, l'oxygène servant ici d'accepteur d'hydrogène. Pour l'une ou l'autre réaction, des résultats bons à excellents ont été obtenus. Des nitriles aliphatiques, notamment l'acétonitrile, ont pu être α -alkylés efficacement. Des potentielles applications de ce système catalytique sont décrites pour la synthèse de produits pharmaceutiques.

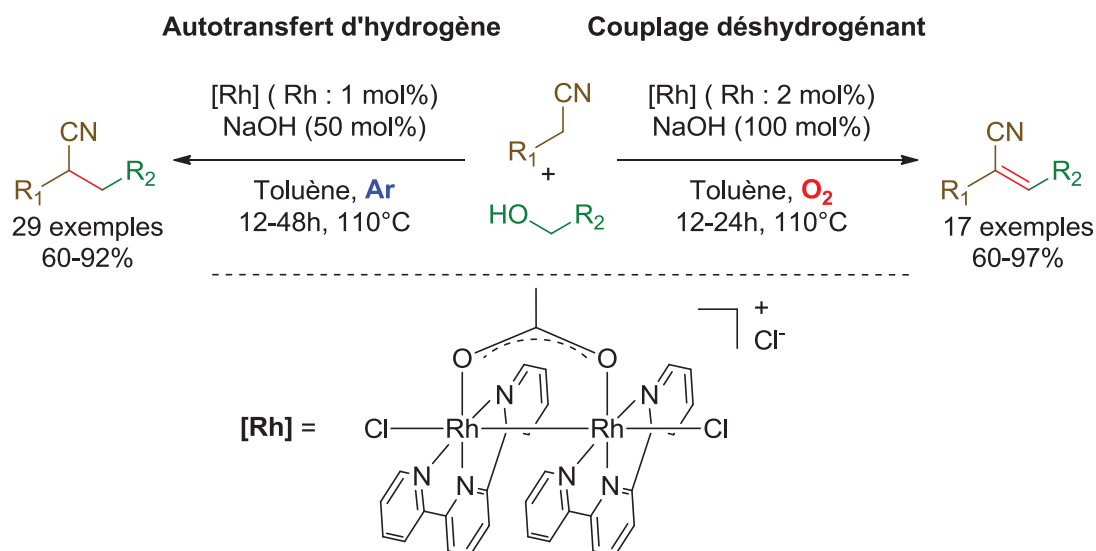


Figure 16 : α -alkylation et α -oléfination de nitriles avec des alcools catalysées par un complexe de rhodium¹⁰¹

L'équipe de Li a utilisé un système constitué d'un complexe de rhodium, $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$, de la triphénylphosphine et de la potasse dans l'alcool *tert*-amylique sous activation microonde (130°C) (Figure 17). L'originalité de ces travaux réside dans le fait qu'un amide α -alkylé est obtenu en fin de réaction. L'économie d'atomes est donc totale, l'eau formée au cours de la réaction étant consommée pour hydrolyser le nitrile α -alkylé.

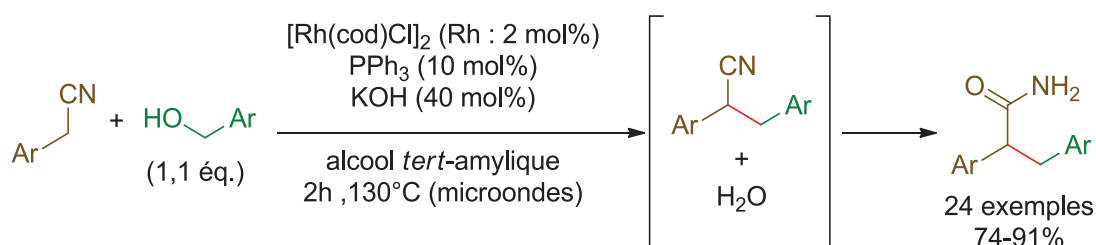


Figure 17 : α -Alkylation de nitriles avec des alcools conduisant à la formation d'amides α -alkylées, avec économie d'atomes totale¹⁰²

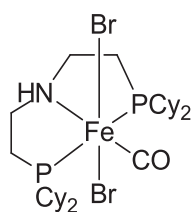
1.1.2.2 Complexes de métaux non-nobles

Deux groupes ont travaillé sur l' α -alkylation de nitriles avec des alcools catalysée par des complexes de métaux non-nobles (Figure 18).

Un complexe « pince » de type PNP de fer a été développé par Xiao et collab.¹⁰³ NaBHET₃ (6 mol%) est ici utilisé pour activer le catalyseur, le transformant en complexe d'hydrure métallique catalytiquement actif (Figure 18). Une grande variété de substrats a été mise en réaction, dont des alcools aliphatiques et des alcools hétérocycliques, donnant globalement des rendements bons à élevés (60-99%).

Maji et collab. ont utilisé un complexe de manganèse avec un ligand bidentate azoté et le *tert*-butylate de potassium (20 mol%) comme base.¹⁰⁴ Ce système catalytique a permis de synthétiser les produits d' α -alkylation de nitriles avec des alcools avec des rendements moyens à très bons (45-84%), avec notamment des alcools hétérocycliques et aliphatiques, dont l'éthanol (Figure 18).

Xiao, Wang et collab. :¹⁰³



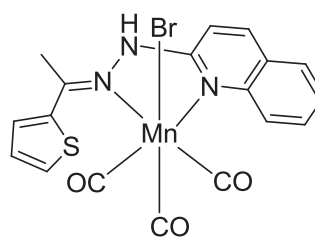
(3 mol%) / NaBHET₃ (6 mol%)

NaOH (100 mol%)

Toluène, 6h, 130°C

96%^a

Maji et collab. :¹⁰⁴



(2 mol%)

^tBuOK (20 mol%)

Alcool *tert*-amylique, 24h, 140°C

72%^a

^arendement du produit d' α -alkylation du phénylacétonitrile avec l'alcool benzylique

Figure 18 : α -Alkylation de nitriles avec des alcools catalysée par des complexes de métaux non-nobles

1.1.2.3 Catalyseurs hétérogènes

Des catalyseurs hétérogènes de ruthénium et de palladium ont été utilisés pour réaliser cette transformation.

Kaneda et collab. ont synthétisé du ruthénium supporté sur hydrotalcite (Figure 19).^{60,105} Comme dans l'exemple au rhodium homogène cité précédemment,¹⁰¹ la présence ou l'absence d'oxygène va conditionner la nature du produit. Dans le premier cas, des nitriles α,β -insaturés sont obtenus avec de très bons rendements, avec une température relativement douce (80°C) en 2h. En absence d'oxygène, ce sont les produits d'autotransfert d'hydrogène qui sont obtenus, avec des rendements moyens à excellents, à 180°C pendant 20h. Cette méthode a pour avantage de n'utiliser ni base ni solvant, bien que l'alcool soit utilisé en grande quantité (2 mL pour 1 mmol de nitrile). L' α -alkylation de nitriles et l'addition-1,4 des nitriles ainsi formés sur des accepteurs de Michael ont pu être réalisées successivement de façon monotopie, les deux réactions étant catalysées par le ruthénium sur hydrotalcite.

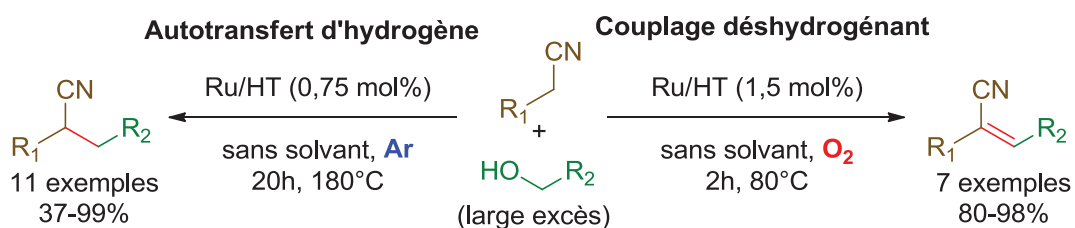


Figure 19 : α -Alkylation et α -oléfination de nitriles avec des alcools sélectives catalysées par du ruthénium sur hydrotalcite^{60,105}

Le groupe de Corma a lui aussi tiré parti d'un catalyseur hétérogène bifonctionnel, du palladium sur oxyde de magnésium, afin de réaliser cette réaction.¹⁰⁶ Quelques nitriles α -alkylés ont été synthétisés avec des rendements CPG faibles à élevés (9-94%), avec Pd/MgO (0,75 mol%) servant aussi de base et le trifluorotoluène comme solvant à 180°C dans des temps de réaction compris entre 7 et 32h. D'autres nucléophiles ont pu être alkylés par des alcools, tels que le malonate de diéthyle ou le nitrométhane, avec de bons rendements (79-99%).

1.1.2.4 Conclusions

L' α -alkylation de nitriles avec des alcools est relativement peu étudiée. On note une nouvelle fois une utilisation importante des complexes de métaux nobles, avec notamment l'iridium, le ruthénium et le rhodium. Seuls deux catalyseurs homogènes de fer et de manganèse sont rapportés. Dans ces cas, l'utilisation de ligands plus élaborés que pour les métaux nobles est nécessaire. Du palladium et du ruthénium supportés ont été synthétisés pour catalyser cette réaction à des températures relativement élevées (180°C). La plupart des systèmes catalytiques cités précédemment nécessitent l'utilisation d'un solvant (toluène, alcool *tert*-amylique ou dioxane) et une température comprise entre 100 et 135°C. De façon intéressante, certains groupes rapportent la synthèse de nitriles α,β -insaturés en présence d'oxygène, et la formation d'amides avec une économie d'atomes totale.

1.2 Formation de liaison C-N : *N*-alkylation d'amides avec des alcools par autotransfert d'hydrogène

La méthodologie d'autotransfert d'hydrogène a été largement étudiée pour former des liaisons C-N. La *N*-alkylation d'amines est très majoritairement représentée dans la littérature.¹⁰⁷ D'autres nucléophiles ont aussi été utilisés, tels que les amides, dont il est question ici.

La formation de la liaison C-N d'un amide est une réaction clé pour la synthèse de polymères, de peptides, de produits pharmaceutiques et de produits naturels.¹⁰⁸⁻¹¹¹ Les amides sont généralement synthétisés par condensation d'acides carboxyliques (ou des esters, anhydrides ou chlorures d'acyle correspondants) avec des amines, ou par la réaction entre un amide et un halogénure organique.¹¹²⁻¹¹⁶ Ces méthodes souffrent d'une faible économie d'atomes, étant donné qu'une quantité stœchiométrique de déchets est produite. De plus, les agents alkylants utilisés sont souvent toxiques et cancérigènes. Une méthode ne comportant pas ces défauts, décrite par Lemaire et collab., permet de réaliser l'amidation réductrice d'amides avec des aldéhydes en présence d'un catalyseur de palladium et d'hydrogène (Schéma 16).¹¹⁷ Cependant, une haute pression d'hydrogène (40 bar) est requise et les aldéhydes doivent souvent être purifiés avant usage, du fait de leur sensibilité à l'oxydation.

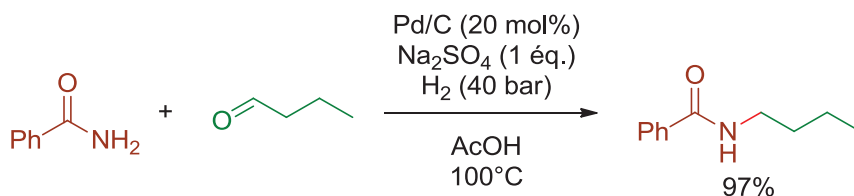


Schéma 16: *N*-alkylation du benzamide avec un aldéhyde catalysée par Pd/C sous pression d'hydrogène

La méthode d'autotransfert d'hydrogène apporte une solution à ces problèmes, utilisant des alcools à la fois comme agents alkylants peu toxiques et comme sources d'hydrogène par transfert, en présence d'un catalyseur métallique (Schéma 17). Dans ces réactions, l'alcool est tout d'abord déshydrogéné par le catalyseur métallique. L'aldéhyde ainsi obtenu réagit alors avec l'azote de l'amide, souvent assistée par une base, pour former un amide C=N insaturé et

de l'eau. Cette double liaison C=N est finalement hydrogénée par le catalyseur métallique donnant ainsi le produit désiré.

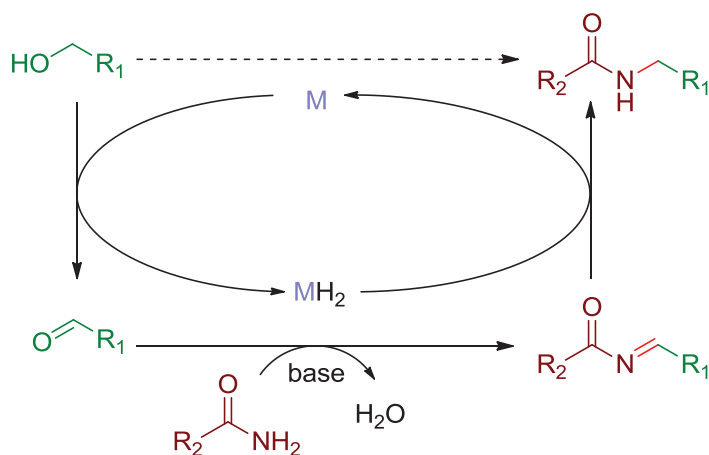


Schéma 17 : Mécanisme général de la *N*-alkylation d'amides avec des alcools par autotransfert d'hydrogène.

1.2.1 Complexes de métaux nobles

Dans la littérature, les exemples concernant la *N*-alkylation d'amides avec des alcools par autotransfert d'hydrogène concernent majoritairement l'utilisation de catalyseurs homogènes d'iridium. Le benzamide et l'alcool benzylique sont utilisés comme substrats modèles, dans la plupart des cas.

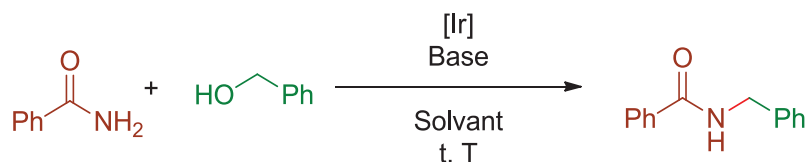
Yamaguchi, Fujita et collab. ont utilisé le complexe d'iridium $[\text{IrCp}^*\text{Cl}_2]_2$ pour réaliser cette réaction (Tableau 14, Entrée 1).¹¹⁸ Fonctionnant sans solvant, bien que l'alcool soit utilisé à hauteur de 4 équivalents, et avec une faible quantité de base (NaOAc, 5 mol%), ce système catalytique a donné de bons résultats (59-91%). La *N*-alkylation de carbamates a aussi été mise en œuvre avec de bons rendements (46-92%).

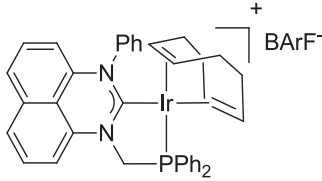
Le même catalyseur à l'iridium a été utilisé par Trudell et collab., là aussi sans solvant (Tableau 14, Entrée 2).¹¹⁹ L'originalité de ce travail réside dans l'absence de base et de l'utilisation des microondes pour activer la réaction. Ce système peut alors donner de bons rendements en 3h de réaction, à une température relativement élevée de 160°C. Des alcools secondaires, dont des aliphatiques, ont pu être utilisés, donnant de bons résultats.

Andersson et collab. ont réalisé la *N*-alkylation d'amides avec des alcools avec un complexe d'iridium portant un ligand NHC/phosphine et un COD (Tableau 14, Entrée 3),¹²⁰ similaire à celui qu'ils avaient utilisé pour l' α -méthylation de cétones.⁸¹ Ce catalyseur très réactif a permis d'obtenir les produits désirés, en 3 heures à une température de 120°C. Des amides et alcools

aromatiques hétérocycliques et aliphatiques et des sulfonamides ont aussi pu être utilisés avec des bons résultats.

Tableau 14 : *N*-alkylation de cétones par des alcools catalysée par des complexes homogènes d'iridium



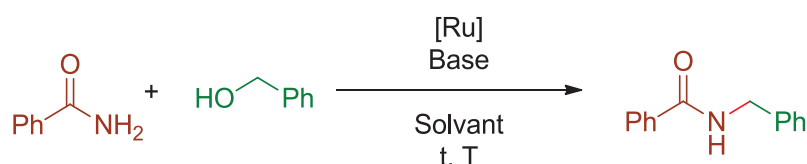
Entrée ^{Ref}	Complexe d'iridium (mol% en Ir)	Base (mol%)	Solvant	Temps (h)	Temp. (°C)	Rendement isolé (%)
1 ¹¹⁸	[IrCp*Cl ₂] ₂ (5)	NaOAc (5)	-	17	130	81
2 ¹¹⁹	[IrCp*Cl ₂] ₂ (10)	-	-	3	160	85
3 ¹²⁰	 (0,5)	Cs ₂ CO ₃ (20)	Toluène	3	120	96

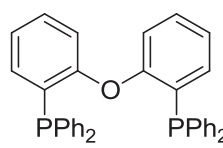
La *N*-alkylation d'amides avec des alcools a été décrite avec des complexes de ruthénium (Figure 20). Dans les trois cas suivant, la réaction est réalisée sans base ni solvant, à haute température (175-210°C). Un excès d'alcool (3-4 équivalents) est toujours nécessaire.

Watanabe et collab. ont rapporté le premier cas de *N*-alkylation d'amides avec des alcools en 1983, avec un complexe de ruthénium, RuCl₂(PPh₃)₃ (Figure 20).¹²¹ De bonnes sélectivités sont globalement obtenues (66-97%), avec cependant des conversions faibles à bonnes (34-78%).

Un catalyseur similaire, RuCl₃/PBU₃, a été utilisé par Jenner en 1989 (Figure 20).¹²² De bons résultats sont observés pour quelques substrats, notamment avec des alcools aliphatiques primaires et secondaires. Deux lactames, la pyrrolidin-2-one et le δ-valérolactame ont été mis en réaction avec quelques alcools, donnant globalement de bons résultats.

Plus récemment, William et collab. ont utilisé un complexe de ruthénium $[\text{Ru}(p\text{-cymène})\text{Cl}_2]_2$ et DPEPhos avec une activation microonde (175°C) (Figure 20).¹²³ Des résultats moyens sont obtenus (66-79%). Ce système a aussi permis de réaliser la *N*-alkylation d'amines primaires et secondaires et de sulfonamides à des températures plus basses ($125\text{-}165^\circ\text{C}$, 74-96%). Des amines tertiaires cycliques ont notamment été synthétisées à partir de diols et d'amines primaires.



Watanabe et collab. : ¹²¹	Jenner : ¹²²	Williams et collab. : ¹²³
$\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ (2 mol%)	RuCl_3 (0,6 mol%) / PBU_3	$[\text{Ru}(p\text{-cymène})\text{Cl}_2]_2$ (Ru : 5 mol%) /
sans solvant	sans solvant	 DPEPhos (5 mol%)
4h, 180°C	10h, 210°C	sans solvant, 2h, 175°C (microonde)
49% ^a	88% ^b	66% ^c

^arendement dosé par CPG du produit de *N*-alkylation du benzamide par l'alcool benzylique. ^brendement dosé par CPG du produit de *N*-alkylation de l'acétamide par l'éthanol. ^crendement isolé du produit de *N*-alkylation du benzamide par l'alcool benzylique.

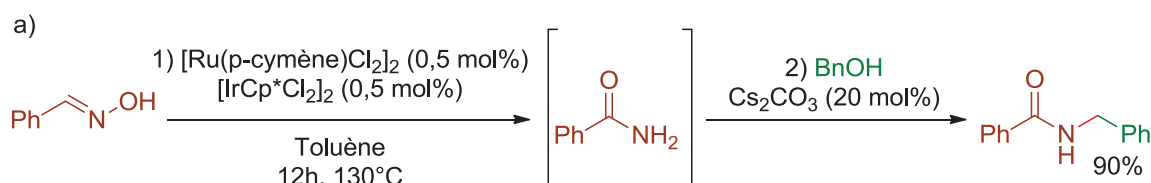
Figure 20 : *N*-Alkylation d'amides avec des alcools catalysée par des complexes de ruthénium

Des synthèses tandems ont été développées par le groupe de Li avec des catalyseurs de ruthénium, d'iridium et d'or, permettant d'obtenir des amides *N*-alkylés à partir d'oximes¹²⁴ ou de nitriles (Schéma 18).¹²⁵

Il a été démontré que les complexes $[\text{Ru}(p\text{-cymène})\text{Cl}_2]_2$ et $[\text{IrCp}^*\text{Cl}_2]_2$ catalysaient de façon synergique le réarrangement de Beckmann qui transforme l'oxime en amide, ainsi que la *N*-alkylation de cet amide avec un alcool selon un mécanisme d'autotransfert d'hydrogène (Schéma 18, a).¹²⁴ Des rendements élevés ont été obtenus. Les auteurs ont prouvé qu'il était possible de débiter la réaction par une synthèse *in situ* de l'oxime à partir de l'hydroxylamine, ajoutant une étape à ce procédé monotope.

Li et collab. ont aussi rapporté la transformation de nitriles en amides catalysée par un complexe d'or suivie d'une *N*-alkylation des amides avec le complexe [IrCp*Cl₂]₂ de façon monotope (Schéma 18, b).¹²⁵ Dans ce cas-là, le solvant de la première étape (THF/H₂O) doit être évaporé afin de pouvoir mener à bien la seconde étape, qui se fait dans le toluène. Les produits désirés sont obtenus avec de bons rendements.

Li et collab. :¹²⁴



Li et collab. :¹²⁵

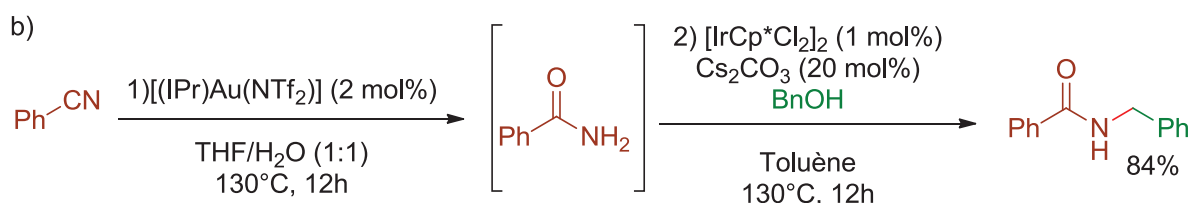


Schéma 18 : Synthèses tandems d'amides *N*-alkylés catalysées par des complexes de métaux nobles

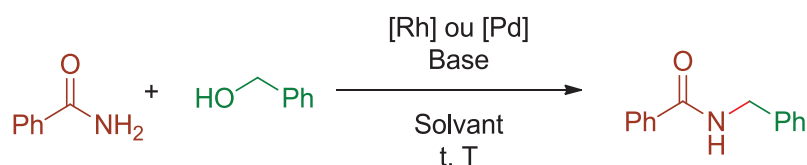
Quelques complexes commerciaux de rhodium et de palladium ont été utilisés pour cette réaction (Tableau 15).

L'efficacité du catalyseur de Wilkinson, RhCl(PPh₃)₃, pour la *N*-alkylation d'amides avec des alcools a été décrite par Xu et collab. (Tableau 15, Entrée 1).¹²⁶ La réaction est menée sous air, à 180°C, avec 6 équivalents d'alcools et sans solvant ajouté. Il est démontré que ce catalyseur doit obligatoirement être utilisé sous air, car seules des traces de produits sont observées sous atmosphère inerte (N₂). Les amides *N*-alkylés sont obtenus avec de bons rendements. Ce même groupe a utilisé l'acétate de palladium dans des conditions très similaires pour catalyser cette réaction (Tableau 15, Entrée 2).¹²⁷ La présence d'une atmosphère d'air est là aussi requise. Dans ces travaux, les auteurs montrent qu'il est aussi possible de réaliser la *N*-alkylation d'amines et de sulfonamides à l'aide de ce catalyseur, sous air.

Un an avant l'article cité précédemment, Ramón et collab. avaient rapporté l'efficacité de l'acétate de palladium en quantité très faible (0,5 mol%) pour catalyser cette réaction (Tableau 15, Entrée 3).¹²⁸ Une quantité stœchiométrique de base (K₂CO₃), un solvant (toluène) et une

température relativement élevée (150°C) sont nécessaires pour mener à bien cette réaction. Des rendements moyens (alcools aliphatiques) à élevés sont obtenus. La *N*-alkylation d'autres composés azotés tels que les amines, les sulfonamides et les phosphinimides a été réalisée dans des conditions très similaires. Il a notamment été remarqué que la quantité de catalyseur pouvait être fortement diminuée (de 0,5 à 0,05 mol%) pour la *N*-alkylation de sulfonamides si la réaction était menée sous air.

Tableau 15 : *N*-Alkylation d'amides par des alcools catalysée par des complexes homogènes de rhodium et de palladium



Entrée ^{Ref}	Complexe métallique (mol% en métal)	Base (mol%)	Solvant	Temps (h)	Temp. (°C)	Rendement isolé (%)
1 ^{126, a}	RhCl(PPh ₃) ₃ (5)	K ₂ CO ₃ (100)	-	4	180	90
2 ^{127, a}	Pd(OAc) ₂ (0,5)	K ₂ CO ₃ (100)	-	36	180	75
3 ¹²⁸	Pd(OAc) ₂ (0,5)	K ₂ CO ₃ (100)	Toluène	24	150	>99

^a sous air (1 atm)

1.2.2 Complexes de métaux non-nobles

Seuls deux complexes de métaux non-nobles ont été rapportés pour la catalyse de la *N*-alkylation d'amides avec des alcools (Figure 21).

Yus et collab. :¹²⁹

Cu(OAc)₂ (1 mol%)

^tBuOK (100 mol%)

Toluène

150°C, 5j

85%^a

Banerjee et collab. :¹³⁰

NiBr₂ (10 mol%), 1,10-phénantroline

K₃PO₄ (200 mol%)

Toluène

130°C, 36h

83%^a

^aRendement isolé du produit de *N*-alkylation du benzamide avec l'alcool benzylique

Figure 21 : N-alkylation d'amides par des alcools catalysée par des complexes homogènes de cuivre et de nickel

Yus et collab. ont utilisé un système composé d'une faible quantité d'acétate de cuivre (1 mol%), et de *tert*-butylate de potassium (100 mol%). Ce système requiert une température relativement élevée (150°C) pour un temps de réaction très long (5 jours). Des rendements globalement moyens sont obtenus (35-60%). D'autres nucléophiles azotés sont utilisés, tels que des amines, des phosphinamides, des sulfonamiques et des phosphinimides donnant des résultats variables.

Du bromure de nickel (10 mol%) et le ligand 1,10-phénantroline (20 mol%) sont utilisés par le groupe de Banerjee pour catalyser la *N*-alkylation d'amides. Un grand excès de base (K₃PO₄, 200 mol%) et d'alcool (4 équivalents) et un solvant (toluène) sont requis, ce qui limite l'intérêt des travaux, *a priori* mis en avant comme une solution économique car utilisant du nickel. Des rendements moyens à bons (notamment avec des alcools aliphatiques) sont obtenus. De façon intéressante, la *N*-alkylation d'amides *N*-monosubstitués a pu être réalisée donnant de faibles rendements. L'antiémétique Tigan et l'Itopride (traitement de l'indigestion et autres maux gastrointestinaux) ont pu être synthétisés avec de bons rendements grâce à la méthode développée, montrant ainsi son potentiel synthétique (Schéma 19).

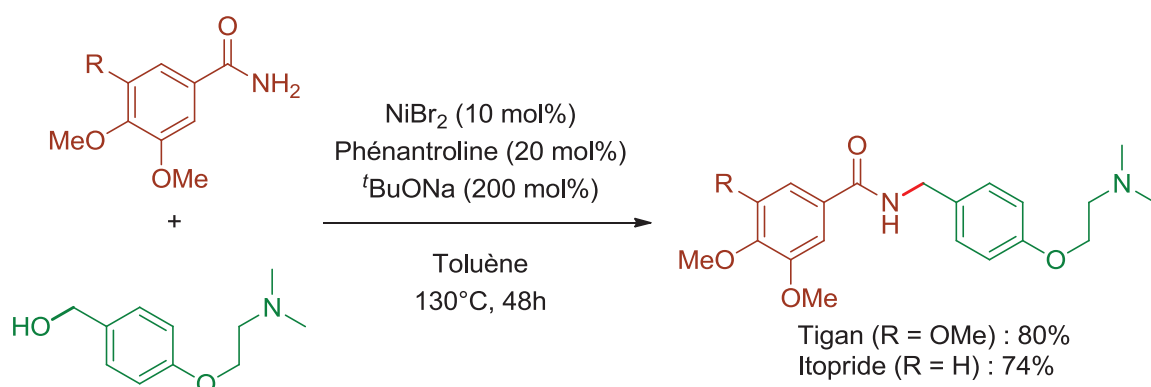


Schéma 19 : Synthèses du Tigan et de l'Itopride catalysées par $\text{NiBr}_2/1,10\text{-phénantroline}$ ¹²³

1.2.3 Catalyseurs hétérogènes

Les exemples de catalyseurs hétérogènes ayant été rapportés pour la *N*-alkylation d'amides avec des alcools sont rares (Figure 22).

Cités précédemment pour leurs travaux sur l' α -alkylation de cétones, le groupe de Shi s'est aussi intéressé à la *N*-alkylation d'amides par des alcools avec un oxyde d'argent/molybdène, $\text{Ag}_6\text{Mo}_{10}\text{O}_{33}$ (Figure 22).⁶² Des rendements bons voire excellents ont été obtenus avec les substrats aromatiques mis en jeu (70-98%). Il est à noter que la réaction se fait sans solvant, mais que 5 équivalents d'alcool sont requis.

Kobayashi et collab. ont synthétisé un catalyseur de nanoparticules de palladium/or immobilisées sur un copolymère de dérivés du styrène (Figure 22).¹³¹ Pour cela, du charbon activé est tout d'abord fixé sur le polymère utilisé, puis des nanoparticules obtenues par réduction de sels d'or et de palladium sont à leur tour fixées sur le charbon activé. Une forte synergie entre l'or et le palladium est remarqué pour la *N*-alkylation d'amides par des alcools. Le triflate de baryum est ici ajouté pour jouer le rôle de desséchant, mais aussi d'acide de Lewis. Des résultats moyens à excellents sont obtenus. La recyclabilité du catalyseur a été étudiée dans les conditions présentées ici, ce qui a montré qu'une réactivation du catalyseur (chauffage à 170°C à l'air libre pendant 5 heures) était nécessaire pour maintenir le rendement au cours des différents essais. La recyclabilité du triflate de calcium, utilisé à la place de $\text{Ba}(\text{OTf})_2$ a été démontré.

Shi et collab. .⁶²

Ag₆Mo₁₀O₃₃
(Ag : 5,6 mol%, Mo : 9,5 mol%)
K₂CO₃ (20 mol%)
160°C, 15h
96%^a

Kobayashi et collab. .¹³¹

PI/CB-Au/Pd
Ba(OTf)₂ (5 mol%)
Toluène
reflux, 18h
95%^a

^arendement isolé du produit de *N*-alkylation du benzamide avec l'alcool benzylique

Figure 22 : N-alkylation d'amides par des alcools catalysée par des métaux supportés

1.3 Conclusions

Après une étude bibliographique concernant les réactions d'autotransfert d'hydrogène pour l' α -alkylation de cétones et de nitriles et la *N*-alkylation d'amides avec des alcools, des tendances se dégagent.

Les principaux métaux utilisés sont l'iridium et le ruthénium, avec des complexes en général assez peu élaborés. Quelques catalyseurs à base de métaux non-nobles moins coûteux sont aussi utilisés dans des complexes homogènes. Le coût des ligands est alors à prendre en compte, ces derniers devant souvent être synthétisés en plusieurs étapes. Les catalyseurs hétérogènes sont très peu exploités, et les métaux non-nobles supportés sont très rarement utilisés.

Certains systèmes catalytiques tolèrent l'absence de solvant ajouté. Dans ces cas, une quantité importante d'alcool est souvent utilisée, ce dernier jouant ainsi le rôle de solvant. Si quelques systèmes catalytiques fonctionnent dans l'eau, des solvants organiques toxiques sont souvent utilisés, tels que le 1,4-dioxane, le toluène ou le THF. L'alcool *tert*-amylique, un solvant moins toxique, est aussi employé.

L'activation du nucléophile est très fréquemment assurée par une base. Des bases telles que des carbonates (Na_2CO_3 , K_2CO_3 et Cs_2CO_3), le phosphate de potassium tribasique, des hydroxydes (NaOH et KOH) ou le *tert*-butylate de potassium sont très majoritairement mises en jeu. Certains systèmes catalytiques sont efficaces en l'absence de base ajoutée : soit dans le cas d'un support basique (catalyse hétérogène), soit par activation par un fort chauffage.

Les températures utilisées pour les réactions d'autotransfert d'hydrogène sont généralement hautes, comprises entre 100 et 140°C, avec quelques systèmes fonctionnant vers 180°C. Les cas de réactions conduites en dessous de 80°C sont plus rares, et seuls quelques catalyseurs ont pu être utilisés à une température proche de l'ambiante.

Chapitre 2 : Formation de liaisons C-C catalysée par du nickel sur silice-alumine : Résultats et discussions

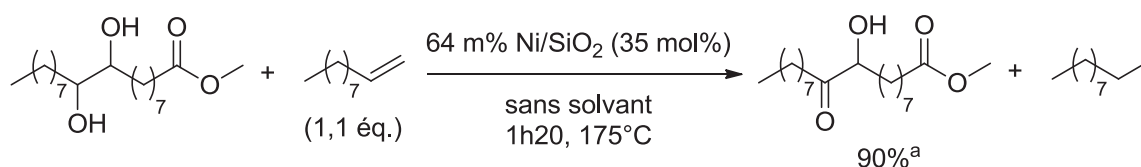
La méthodologie d'autotransfert d'hydrogène a été largement utilisée avec de nombreux nucléophiles pour former des liaisons C-C. Des alcools, des esters, des amides, des indoles, des cétones et des nitriles ont notamment été employés en tant que nucléophiles dans ce type de réaction. Il sera ici question de l' α -alkylation de cétones et de nitriles par des alcools.

2.1 α -Alkylation de cétones catalysée avec des alcools benzyliques et aliphatiques (hormis le méthanol) par Ni/SiO₂-Al₂O₃

2.1.1 Introduction

Les travaux décrits dans cette partie ont été publiés dans le journal Green Chemistry en 2018.¹³² Comme détaillé dans le chapitre précédent, les réactions d'autotransfert d'hydrogène, et plus particulièrement l' α -alkylation de cétones par des alcools, sont très majoritairement rapportées avec une catalyse homogène aux métaux nobles. Il y a relativement peu d'exemples de catalyseurs hétérogènes efficaces pour cette réaction, les cas en question concernant le palladium, un métal relativement rare et coûteux. Peu de métaux non-nobles supportés ont été utilisés. Le nickel, qui appartient à la colonne du tableau de Mendeleïev du palladium et du platine, semble pourtant être un candidat de choix pour catalyser les réactions d'autotransfert d'hydrogène. Ce métal est cependant largement sous-exploité pour la réaction d' α -alkylation de cétones avec des alcools. Seuls deux exemples de catalyseurs de nickel supporté ont en effet pu être recensés. Un brevet japonais de 2002 décrit l'utilisation de ce type de catalyseur pour cette réaction, sans pour autant préciser la nature du nickel employé.¹³³ Yus et collab. ont publié l' α -alkylation de cétones avec des alcools promu par du nickel hétérogène sous forme de nanoparticules.^{66,67} Comme mentionné précédemment, cette méthodologie a pour seul avantage de pouvoir fonctionner à 76°C. En effet, il n'est pas question à proprement parler de catalyse au nickel, 1 équivalent de ce métal étant utilisé.

Au laboratoire, un catalyseur hétérogène de nickel sur silice commercial avait été utilisé durant les travaux de thèse de Boris Guicheret pour la déshydrogénation de diols vicinaux d'esters gras en α -hydroxycétones, notamment avec un accepteur d'hydrogène (alcène terminal linéaire) (Schéma 20).^{134,135} Il s'agit donc d'une réaction de transfert d'hydrogène avec 1) la déshydrogénation d'un hydroxyle en carbonyle et 2) l'hydrogénation d'une double liaison C=C. Par conséquent, ce type de catalyseur semble *a priori* tout à fait adapté pour réaliser des réactions d'autotransfert d'hydrogène. Ce catalyseur a servi de point de départ à cette étude.



^aMélange 1 : 1 de régioisomères

Schéma 20 : Déshydrogénation du diol dérivé de l'oléate de méthyle par transfert d'hydrogène catalysé par Ni/SiO₂^{134,135}

2.1.2 Optimisation de l' α -alkylation de l'acétophénone par l'alcool benzylique avec un catalyseur hétérogène

Les réactions présentées par la suite ont été conduites dans des tubes scellés pour des raisons pratiques (températures élevées avec absence de solvant). L' α -alkylation de l'acétophénone par l'alcool benzylique, réaction modèle la plus commune dans la littérature, a été utilisée pour l'optimisation (Schéma 21). Dans une volonté de limiter les déchets produits au cours de ces réactions, aucun solvant n'a été introduit et seul un faible excès d'acétophénone a été mis en réaction (1,2 équivalents). Le phosphate de potassium tribasique (K₃PO₄), fréquemment employé pour ce type de réaction en catalyse hétérogène, a été ajouté en quantité catalytique (10 mol%). La réaction a été menée à 175°C, température de la réaction de déshydrogénation de diols citée précédemment, durant 14,5 heures.

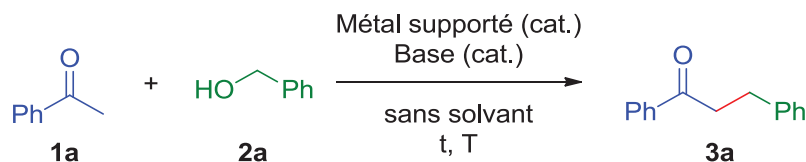


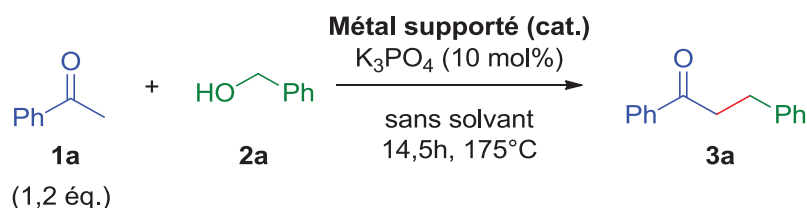
Schéma 21 : α -Alkylation de l'acétophénone avec l'alcool benzylique

2.1.2.1 Criblage de catalyseurs hétérogènes

Différents catalyseurs métalliques supportés commerciaux ont été criblés dans les conditions citées précédemment. Les catalyseurs de métaux non-nobles (Ni, Cu) ont été utilisés à 20 mol%. De bons résultats ont été obtenus avec le catalyseur dont il était question ci-avant, le nickel sur silice (64 m% Ni/SiO₂), avec une conversion élevée de 95% et un rendement dosé de 72% (Tableau 16, Entrée 1). Un catalyseur de nickel supporté sur silice-alumine a donné une meilleure sélectivité avec une conversion quasi-totale et un rendement de 86% pour **3a** (Tableau 16, Entrée 2). Un catalyseur semblable au nickel de Raney, le nickel « éponge », a été testé. Ce dernier a donné une bonne sélectivité pour un rendement relativement élevé de 70% (Tableau 16, Entrée 3). Ce catalyseur commercial est synthétisé par lixiviation de l'aluminium à partir d'un alliage de nickel-aluminium, ce qui lui confère une structure poreuse (d'où son

qualificatif d'éponge) et donc une grande surface spécifique. Ce matériau est commercialisé sous forme d'une boue composée du catalyseur et d'eau fortement basique. L'eau permet d'éviter la combustion spontanée du catalyseur, pyrophorique lorsqu'il est sec. Cette eau a ici dû être retirée et le catalyseur lavé plusieurs fois à l'eau distillée, puis à l'acétone pour enfin être séché sous vide et sous chauffage. Bien que des résultats satisfaisants aient été obtenus avec ce catalyseur, la procédure de lavage du catalyseur comporte d'importants inconvénients. Elle est coûteuse en temps, ne permet de déterminer la quantité exacte de catalyseur introduit qu'*a posteriori* et conduit à une dégradation des tubes scellés utilisés du fait de la basicité de l'eau utilisée pour le stockage du catalyseur. De plus, la pyrophoricité du catalyseur une fois sec le rend moins sécuritaire que les autres catalyseurs cités précédemment, chez qui la tendance à l'inflammation est loin d'être aussi marquée. Le nickel « éponge » n'a donc pas été retenu pour catalyser cette réaction. Le cuivre, métal lui aussi abondant et peu coûteux a été testé sous forme de cuivre « éponge ». Cela a donné des résultats plus modestes avec une conversion de 85% pour un rendement dosé de 44% (Tableau 16, Entrée 4). Pour comparaison, des métaux nobles (Pd, Pt et Ru) ont été testés en tant que catalyseurs pour cette réaction. Etant donnée la faible concentration massique de métal dans ces catalyseurs (5 à 10 m%), ceux-ci ont été introduits à 2,5 mol% de métal. Des charges catalytiques plus importantes n'ont pas permis d'agiter correctement le mélange réactionnel. Le palladium supporté sur charbon (10 m%) activé, utilisé dans la littérature,^{47,48} a donné des résultats moyens, avec une conversion de 79% et 61% de rendement (Tableau 16, Entrée 5). Un catalyseur de platine, 10 m% Pt/C, s'est montré très peu efficace pour catalyser cette réaction, avec une conversion de 44% et un rendement de 21% (Tableau 16, Entrée 6). Deux catalyseurs au ruthénium, 5m% Ru/C et 5m% Ru/Al₂O₃, ont donné des résultats similaires, avec une conversion haute (respectivement 77 et 88%) mais un rendement moyen (respectivement 42 et 57%) (Tableau 16, Entrées 7 et 8). Le catalyseur de nickel supporté sur silice-alumine a donc été sélectionné pour catalyser cette réaction, à hauteur de 20 mol%.

Tableau 16 : α -Alkylation de l'acétophénone par l'alcool benzylique catalysée par différents métaux supportés.^a



Entrée	Métal supporté	Charge catalytique ^b (mol%)	Conversion ^c (%)	Rendement ^c (%)
1	64 m% Ni/SiO ₂	20	95	72
2	65 m% Ni/SiO ₂ -Al ₂ O ₃	20	>98	86
3	Nickel éponge	20	70	67
4	Cuivre éponge	20	85	44
5	10 m% Pd/C	2,5	79	61
6	10 m% Pt/C	2,5	44	21
7	5 m% Ru/C	2,5	77	42
8	5 m% Ru/Al ₂ O ₃	2,5	88	57

^aConditions réactionnelles : **1a** (11,6 mmol, 1,2 éq.), **2a** (9,7 mmol), métal supporté, K₃PO₄ (10 mol%), sous argon, 14,5h, 175°C. ^bexprimée en mol% du métal concerné, d'après les indications du vendeur du catalyseur.

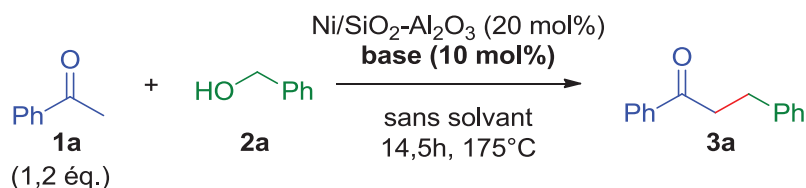
^cConversion de **2a** et rendement de **3a** déterminés par dosage RMN ¹H avec le mésitylène comme étalon interne.

2.1.2.2 Criblage de bases

L'influence de différentes bases sur la transformation a été étudiée (Tableau 17). Une base faible, l'acétate de sodium, a permis d'obtenir une sélectivité correcte mais une conversion faible de 36% (Tableau 17, Entrée 1). Connu pour catalyser la réaction d'aldolisation-crotonisation,¹³⁶⁻¹³⁸ l'oxyde de magnésium (utilisé ici sous forme de nanoparticules de 20 nm de diamètre moyen) a donné une conversion élevée (73%) pour un rendement faible (11%) (Tableau 17, Entrée 2). Des bases plus fortes, la potasse et le *tert*-butylate de potassium, ont donné des résultats similaires avec des conversions correctes (60 et 77% respectivement) mais des rendements faibles (23 et 42%) (Tableau 17, Entrées 3 et 4). Deux carbonates ont été essayés pour cette réaction. Très fréquemment utilisé avec les catalyseurs homogènes, le

carbonate de césium a ici donné des résultats médiocres, avec une conversion moyenne (68%) et un rendement faible (18%) (Tableau 17, Entrée 5). Un rendement élevé de 78% a été obtenu avec le carbonate de potassium, à conversion totale (Tableau 17, Entrée 6). Le meilleur résultat a cependant été atteint avec le phosphate de potassium tribasique choisi initialement, donnant un rendement de 86% pour une conversion totale (Tableau 17, Entrée 7).

Tableau 17 : α -Alkylation de l'acétophénone par l'alcool benzylique catalysée Ni/SiO₂-Al₂O₃ et différentes bases^a



Entrée	Base	Conversion ^b (%)	Rendement ^b (%)
1	NaOAc	36	25
2	MgO	73	11
3	KOH	60	23
4	^t BuOK	77	42
5	Cs ₂ CO ₃	68	18
6	K ₂ CO ₃	>98	78
7	K ₃ PO ₄	>98	86

^aConditions réactionnelles : **1a** (11,6 mmol, 1,2 éq.), **2a** (9,7 mmol), 65 m% Ni/SiO₂-Al₂O₃ (20 mol% en nickel), base (10 mol%), sous argon, 14,5h, 175°C. ^bConversion de **2a** et rendement de **3a** déterminés par dosage RMN ¹H avec le mésitylène comme étalon interne.

2.1.2.3 Optimisation des conditions réactionnelles

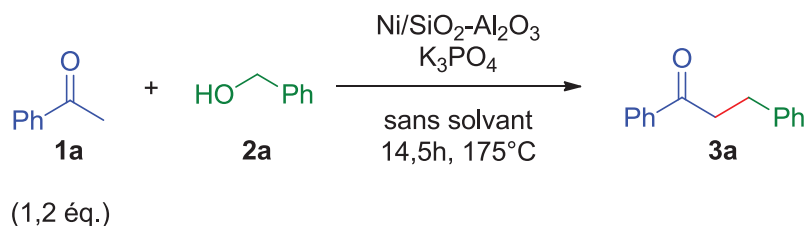
Différents paramètres de la réaction, tels que les charges catalytiques du métal et de la base, le ratio des produits de départ, le temps et la température ont ensuite été optimisés (Tableau 18). Une diminution de la quantité de nickel à 15 mol% a provoqué une diminution significative du rendement (72%) à conversion élevée (Tableau 18, Entrée 1). L'introduction de la base en quantité moins (5 mol%) ou plus (15 mol%) importante a de même résulté en un moins bon rendement (69 et 62% respectivement) (Tableau 18, Entrées 2 et 3). La quantité optimale de

base a donc été fixée à 10 mol% dans ces conditions. Une forte diminution de rendement (57%) a été causée par une inversion du ratio cétone/alcool (1 : 1,2) (Tableau 18, Entrée 4). Ce résultat est notable, car pour une très vaste majorité des systèmes cités dans le Chapitre 1, l' α -alkylation de cétones par des alcools est favorisée par un excès d'alcool. Une légère réduction de la quantité d'acétophénone à 1,1 équivalent a donné une importante diminution du rendement (70%), ce qui montre la nécessité de l'excès en acétophénone (Tableau 18, Entrée 5). Par volonté de limiter l'impact énergétique de cette réaction, la température a été diminuée à 150°C (Tableau 18, Entrée 6). Cependant, cette baisse de température a fortement ralenti la vitesse de la réaction, la conversion n'étant plus que de 59% pour un rendement de 39%.

Boris Guicheret avait montré dans ses travaux de thèse cités précédemment qu'une activation du nickel augmentait fortement la cinétique de la déshydrogénation des diols d'esters gras catalysée par le Ni/SiO₂.^{134,135} Cette activation a été réalisée en chauffant le catalyseur à 175°C en présence d'hydrogène (ballon) pendant 15 minutes. L'hydrogène est ensuite retiré et les réactifs introduits, puis le milieu est engagé en réaction. Du fait des similitudes entre ces travaux et ceux présentés dans ce manuscrit, une activation à l'hydrogène du catalyseur Ni/SiO₂-Al₂O₃ avant réaction semblait judicieuse. Dans ces conditions, un bon rendement de 80% à conversion totale est obtenu (Tableau 18, Entrée 7). Ce résultat est cependant inférieur à celui sans activation, en favorisant la formation des sous-produits dont il sera question dans la partie suivante.

Enfin, une augmentation de la durée de la réaction à 24 heures a permis d'obtenir après recristallisation dans l'éthanol le produit avec un excellent rendement isolé de 93% (Tableau 18, Entrée 8) à l'échelle du gramme. Les conditions optimales pour réaliser l' α -benzylation de l'acétophénone par l'alcool benzylique ont donc pu être déterminées avec succès. La réaction se fera donc avec un léger excès d'acétophénone (1,2 équivalents), 20 mol% de Ni/SiO₂-Al₂O₃, 10 mol% de K₃PO₄, sans solvant, à 175°C pendant 24 heures.

Tableau 18 : Optimisation des charges catalytiques, ratio des produits de départ, du temps et de la température pour l' α -alkylation de l'acétophénone par l'alcool benzylique catalysée par Ni/SiO₂-Al₂O₃.^a



Entrée	Ni/SiO ₂ -Al ₂ O ₃ (mol%)	K ₃ PO ₄ (mol%)	Conversion ^b (%)	Rendement ^b (%)
1	15	10	95	72
2	20	5	89	69
3	20	15	86	62
4 ^c	20	10	79 ^d	57
5 ^e	20	10	90	70
6 ^f	20	10	59	39
7 ^g	20	10	>98	80
8 ^h	20	10	>98	93 (93) ⁱ

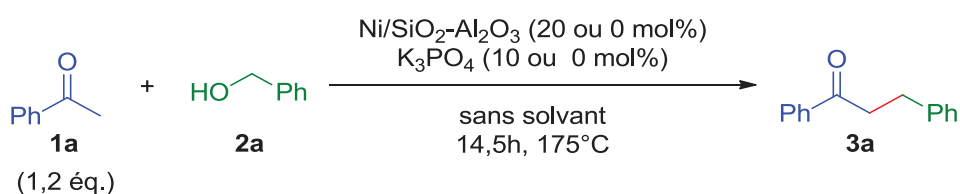
^aConditions réactionnelles : **1a** (11,6 mmol, 1,2 éq.), **2a** (9,7 mmol), Ni/SiO₂-Al₂O₃, K₃PO₄ (10 mol%), sous argon, 14,5h, 175°C. ^bConversion de **2a** et rendement de **3a** déterminés par dosage RMN ¹H avec le mésitylène comme étalon interne. ^cRatio molaire de **1a/2a** : 1 : 1,2. ^d Conversion de **1a** déterminée par dosage RMN ¹H avec le mésitylène comme étalon interne. ^eRatio molaire de **1a/2a** : 1,1 : 1. ^f150°C. ^gActivation préalable du Ni/SiO₂-Al₂O₃ sous hydrogène (ballon) à 175°C pendant 30 min. ^h24h. ⁱRendement isolé entre parenthèses.

2.1.2.4 Expériences témoins, réactions secondaires et mécanisme général de la réaction

Des réactions témoins ont été effectuées afin de vérifier que le nickel et la base sont tous les deux essentiels pour cette réaction. En l'absence de nickel et de base, presque aucune réaction ne semble survenir, la conversion étant de 2% pour un rendement nul (Tableau 19, Entrée 1). Sans nickel, on observe la formation du produit désiré à hauteur de 22% de rendement, avec une conversion moyenne (Tableau 19, Entrée 2). Ce résultat n'est pas surprenant : il a été vu dans la partie 1.1.1.5 qu'une base pouvait à elle seule catalyser ce type de réaction.^{69,70} Afin d'étudier la capacité de la base à promouvoir la réaction, K₃PO₄ a été introduit en quantité plus

importante (100 mol%, Tableau 19, Entrée 3). Une faible sélectivité (51%) est alors de nouveau obtenue, montrant ainsi la nécessité du catalyseur de nickel. Lorsque la réaction est conduite sans base, un faible rendement de 21% pour une conversion haute de 89% est obtenu (Tableau 19, Entrée 4). Par ailleurs, une faible quantité de benzaldéhyde a été détectée. *A priori* utilisée pour catalyser l'étape d'aldolisation-crotonisation, la base pourrait aussi jouer un rôle dans la déshydrogénation de l'alcool benzylique. En effet, l'alcool pourrait être déprotoné en alcoolate, ce qui favoriserait son adsorption à la surface du catalyseur. La conversion élevée observée lors de la réaction sans base peut s'expliquer par la formation en quantités importantes de toluène et benzène, observés par RMN ¹H et CPG, mais non quantifiés du fait de leur volatilité.

Tableau 19 : Expériences témoins pour l' α -alkylation de l'acétophénone par l'alcool benzylique catalysée par Ni/SiO₂-Al₂O₃.^a



Entrée	Ni/SiO ₂ -Al ₂ O ₃ (mol%)	K ₃ PO ₄ (mol%)	Conversion ^b (%)	Rendement ^b (%)
1	0	0	2	0
2	0	10	69	22
3	0	100	>98	51
4	20	0	89	21

^aConditions réactionnelles : **1a** (11,6 mmol, 1,2 éq.), **2a** (9,7 mmol), Ni/SiO₂-Al₂O₃ (20 ou 0 mol%), K₃PO₄ (100, 10 ou 0 mol%), sous argon, 14,5h, 175°C. ^bConversion de **2a** et rendement de **3a** déterminés par dosage RMN ¹H avec le mésitylène comme étalon interne.

Le toluène est probablement formé par hydrogénolyse de l'alcool benzylique par le catalyseur métallique, avec l'eau comme sous-produit. Ce type de réaction est connu avec du nickel. Du nickel de Raney a en effet été utilisé pour synthétiser du toluène à partir de l'alcool benzylique par Mebane et collab. au reflux de l'isopropanol, qui est utilisé comme donneur d'hydrogène.¹³⁹ Il est intéressant de noter qu'une faible quantité de benzène et des traces de benzaldéhyde sont observées lors de cette réaction.

La formation du benzène est sans doute conséquente à la décarbonylation du benzaldéhyde, elle aussi catalysée par le nickel, dégageant par ailleurs du monoxyde de carbone. Dans des travaux

similaires à ceux cités précédemment, le groupe de Rinaldi a étudié notamment les réactions subies par le benzaldéhyde en présence de nickel de Raney et d'isopropanol.¹⁴⁰ A 120°C, 67% de toluène et 27% de benzène sont observés à conversion totale. A la fin des années 1960, Tsuji et collab. ont rapporté l'obtention du benzène comme seul produit lorsque du benzaldéhyde est chauffé à reflux du toluène en présence du catalyseur de Wilkinson, RhCl(PPh₃)₃.¹⁴¹ D'après ces travaux, un mécanisme hypothétique avec le nickel hétérogène pourrait être proposé (Schéma 22). Le benzaldéhyde adsorbé à la surface métallique subirait une insertion du nickel dans sa liaison C-H dans une première étape, formant un hydrure. Une désinsertion du carbonyle se produirait alors. Enfin, une élimination réductrice/désorption permettrait de former du benzène et du monoxyde de carbone.

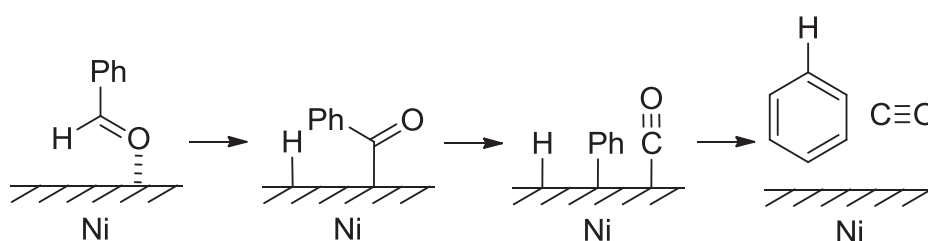


Schéma 22 : Mécanisme hypothétique de la décarbonylation du benzaldéhyde sur le nickel hétérogène.

Un détail intéressant a retenu notre l'attention : on remarque une augmentation du rendement du produit d'intérêt entre 14,5 heures (Tableau 18, Entrée 7) et 24 heures (Tableau 18, Entrée 8) de réaction à conversion totale. Lors de l'optimisation, une espèce **4a** qui semble résulter de l'addition-1,4 de l'acétophénone sur la chalcone intermédiaire a été observée et isolée. Or, la formation de cette espèce **4a** paraît réversible, car on observe sa disparition entre 14,5 heures et 24 heures de réaction dans les conditions optimisées. Pour tester cette hypothèse, l'espèce **4a** a été synthétisée avec succès par addition de Michael de l'acétophénone sur la chalcone avec K₃PO₄ en quantité catalytique à 175°C pendant 14,5 heures avec un rendement de 79% (Figure 23, A). L'espèce **4a**, une fois isolée, a pu être engagée en réaction avec l'alcool benzylique (2 équivalents) dans les conditions optimisées pour donner le produit d' α -benzylation **3a** avec un rendement RMN de 85% et du benzaldéhyde (Figure 23, B). La formation de l'espèce **4a** n'est donc pas rédhibitoire.

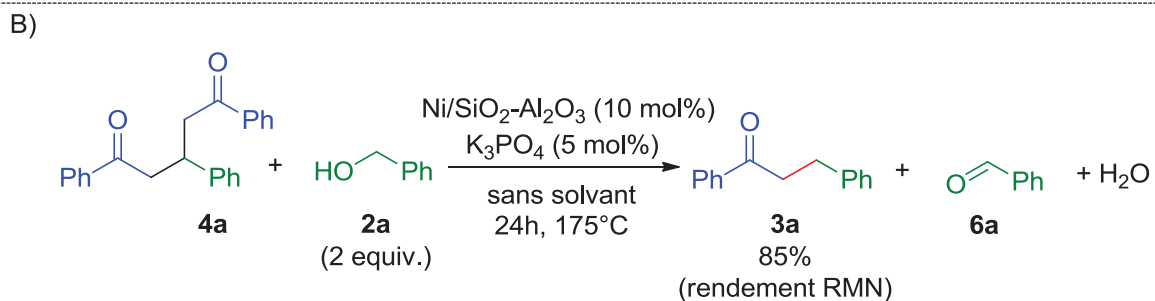
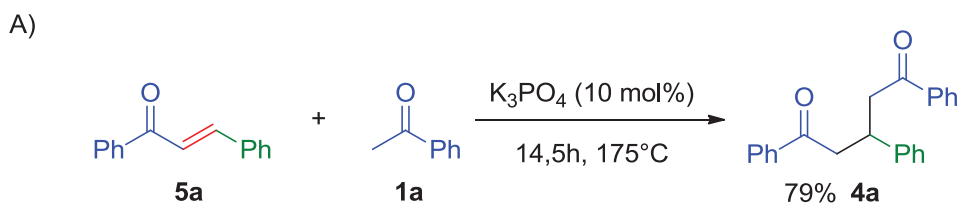


Figure 23 : Etude de la formation de **4a** (A) et sa réversibilité (B).

A partir de ces observations, le mécanisme général de l' α -alkylation de l'acétophénone avec l'alcool benzylique catalysée par Ni/SiO₂-Al₂O₃ et des réactions parasites peut être établi (Figure 24).

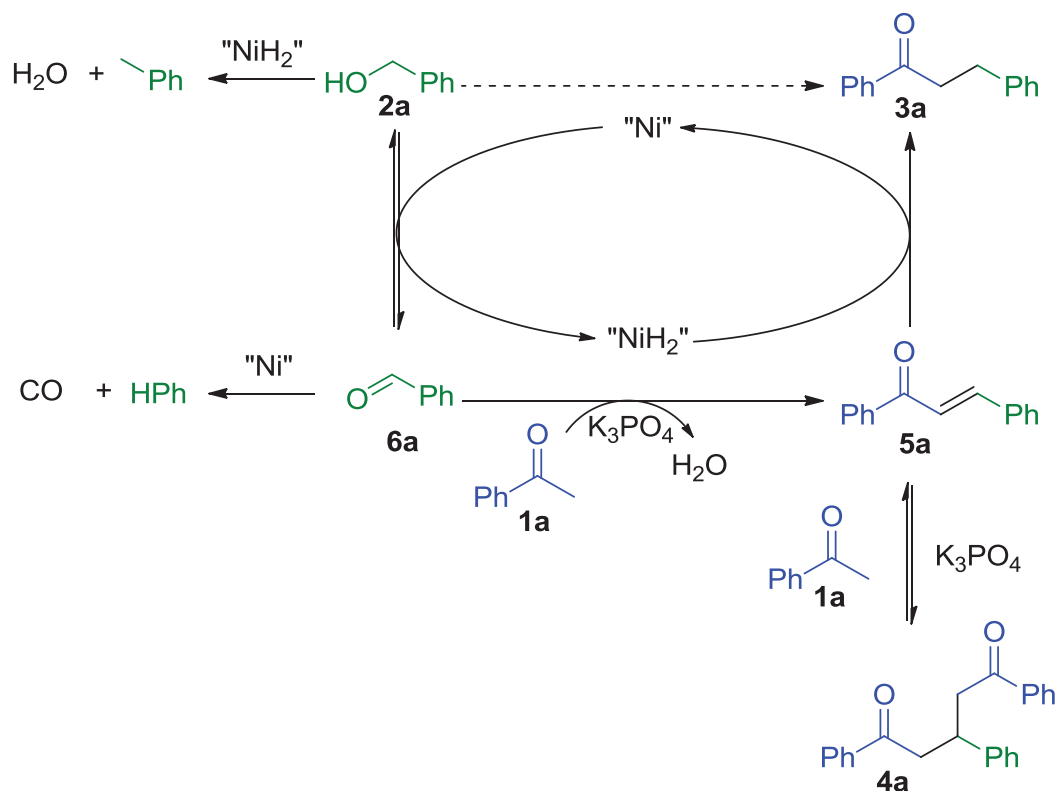


Figure 24 : Mécanisme général de l' α -alkylation de l'acétophénone avec l'alcool benzylique catalysée par Ni/SiO₂-Al₂O₃ et des réactions parasites

2.1.3 Etude de l'étendue et des limitations de la réaction

2.1.3.1 α -Alkylation de l'acétophénone avec différents alcools

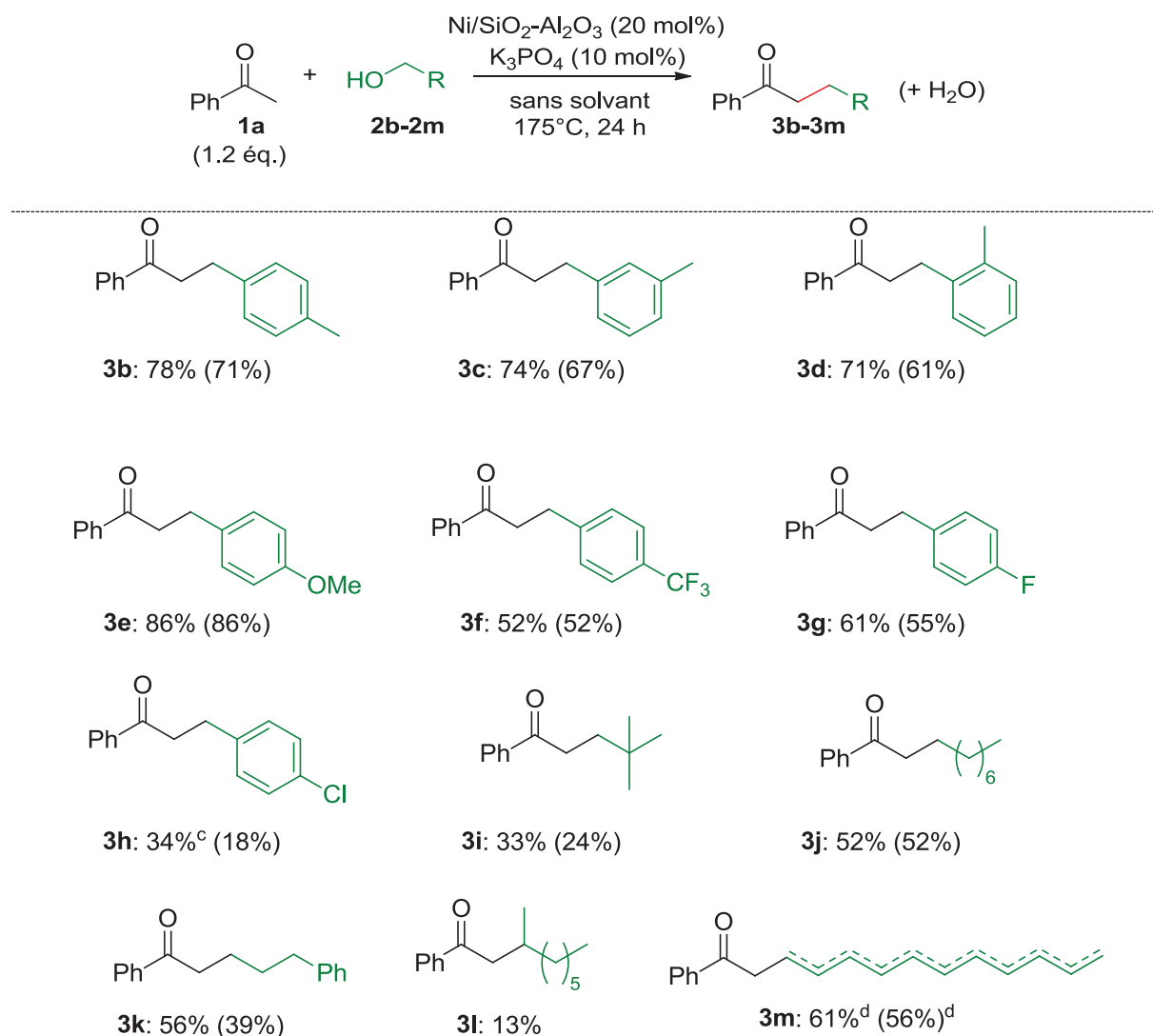
Une fois les conditions optimales déterminées, l'étendue et les limitations de la réaction ont été étudiées, en commençant par l' α -alkylation de l'acétophénone avec différents alcools (Figure 25).

De bons résultats ont été obtenus avec des alcools benzyliques portant un groupement électro-donneur en position *para*, tels que les alcools 4-méthyl et 4-méthoxybenzylique (respectivement **3b** et **3e**, 71 et 86%). Avec différents alcools méthylbenzyliques, la position du groupement méthyle a peu d'impact sur le rendement, avec tout de même une faible baisse du *para* à l'*ortho* (de **3b** à **3d**, 71 à 61%). Cette légère baisse de rendement semble simplement être due à l'encombrement stérique généré par le groupement méthyle du cycle aromatique.

Un groupement électro-attracteur comme le *para*-trifluorométhyle semble défavoriser la réaction, **3f** ayant été obtenu avec un rendement modéré de 52% en partant de l'alcool correspondant.

Une telle différence de rendement entre les produits obtenus à partir d'alcools portant des groupements donneurs d'une part et attracteurs d'autre part peut *a priori* paraître surprenante. En effet, l'aldéhyde intermédiaire portant un groupement attracteur est plus électrophile que son homologue portant un groupement donneur, la tendance devrait donc être inverse. Cependant, la présence d'un groupe attracteur rendrait l'alcool moins nucléophile, et donc moins apte à s'adsorber sur la surface du catalyseur. L'adsorption pouvant être une étape limitante en catalyse hétérogène, il est possible que sa limitation ait un fort impact sur le rendement de la réaction.

Deux alcools *para*-halogénobenzyliques ont été testés, donnant des résultats mitigés. Le groupement *para*-fluoro, fortement attracteur, a donné le produit désiré **3g** avec un rendement moyen de 55%. Le produit de l'alkylation de l'acétophénone avec l'alcool 4-chlorobenzylique a été isolé avec un rendement faible (**3h**, 18%). Dans ce cas, des quantités non-négligeables d'alcool benzylique **2a** (ratio CPG : 14%) et de produit **3a** (ratio CPG : 13%) ont été observées, dont les signaux RMN ^1H se superposent à ceux de leurs homologues chlorés. Le catalyseur de nickel Ni/SiO₂-Al₂O₃ semble être efficace pour catalyser la déchloration de composés aromatiques. Cela n'est pas surprenant : de nombreux articles rapportent l'utilisation de nickel supporté réalisant ce genre de réaction sous hydrogène.¹⁴²⁻¹⁴⁶



^aConditions r\u00e9actionnelles : **1a** (11,6 mmol, 1,2 \u00e9q.), **2b-2m** (9,7 mmol), Ni/Al₂O₃-SiO₂ (20 mol%), K₃PO₄ (10 mol%), sous argon, 24h, 175\u00b0C. ^bRendements d\u00e9termin\u00e9s par dosage RMN ¹H avec le m\u00e9sityl\u00e8ne comme \u00e9talon interne (rendements isol\u00e9s entre parenth\u00e8ses). ^cRendements combin\u00e9s des produits halog\u00e9n\u00e9 **3h** et d\u00e9shalog\u00e9n\u00e9 **3a**. ^dRendements combin\u00e9s des esp\u00e8ces poss\u00e9dant une double liaison C=C et des esp\u00e8ces satur\u00e9es.

Figure 25 : α -Alkylation de l'ac\u00e9tophenone avec diff\u00e9rents alcools^{a,b}

Cette d\u00e9shalog\u00e9nation est sans doute provoqu\u00e9e par rupture de la liaison carbone-halog\u00e8ne avec adsorption sur le catalyseur, suivie d'une \u00e9limination r\u00e9ductrice formant le produit aromatique d\u00e9shalog\u00e9n\u00e9 (Figure 26). Un \u00e9quivalent de l'acide halog\u00e9nohydrique correspondant est tr\u00e8s probablement form\u00e9 lors de cette r\u00e9action et capt\u00e9 par la base K₃PO₄.

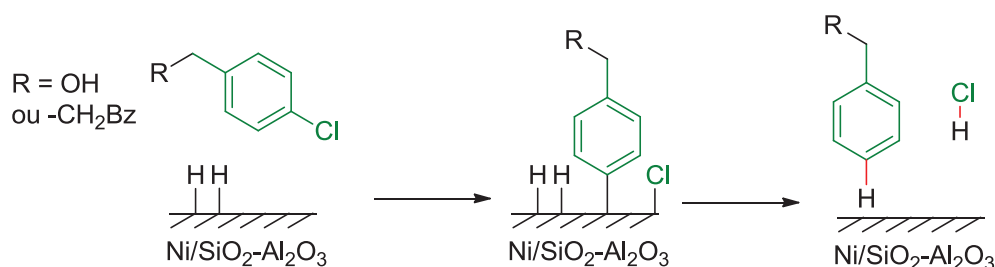
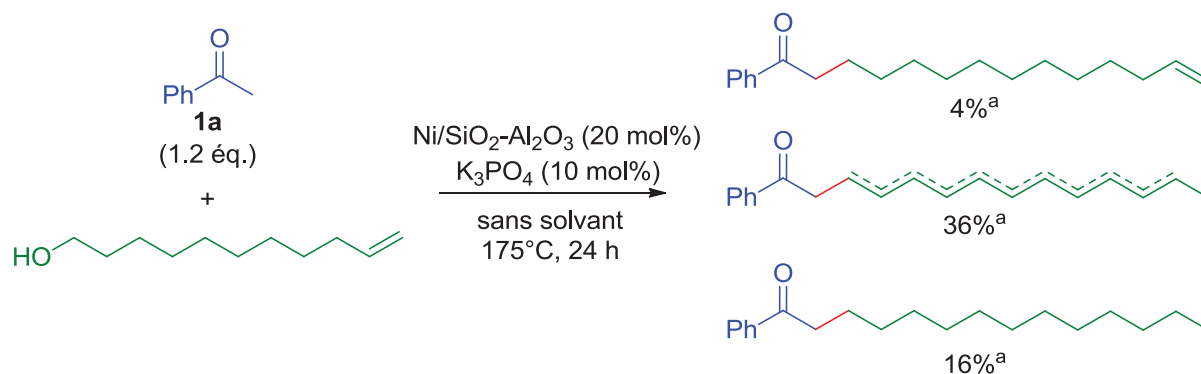


Figure 26 : Mécanisme hypothétique de la déshalogénéation de l'alcool 4-chlorobenzyle et du produit correspondant catalysée par Ni/SiO₂-Al₂O₃

Des alcools aliphatiques, dont la déshydrogénation est notablement plus difficile, ont été engagés en réaction. L'alcool néopentylique a donné le produit désiré **3i** avec un rendement faible de 24%. Ce résultat médiocre pourrait s'expliquer par la volatilité de cet alcool ($T_{\text{ébullition}} = 113^{\circ}\text{C}$). L'octan-1-ol et le 3-phénylpropanol ont donné des résultats moyens (**3j** et **3k**, 52% et 39% respectivement). Enfin, le produit branché **3l** découlant de l'alkylation de l'acétophénone avec l'alcool benzylique a été détecté dans une quantité faible (13%). Dans ce cas, l'octan-2-one est le produit majoritaire, formée avec un rendement dosé de 61%. En effet, si la déshydrogénation de l'alcool secondaire octan-2-ol semble aisée, l'aldolisation-crotonisation sur la cétone alors formée ne semble elle pas favorable. Cela est sans doute dû à un encombrement stérique important.

L'undéc-10-èn-1-ol a été engagé en réaction afin d'évaluer la compatibilité du système catalytique avec un alcool aliphatique contenant une double liaison C=C en bout de chaîne. Les produits d'autotransfert d'hydrogène ont été isolés avec un rendement global moyen de 56%. L'analyse RMN ¹H après purification sur colonne chromatographique montre un mélange d'espèces insaturées avec une double-liaison C=C et une espèce saturée (Schéma 23). Seuls 4% de produit désiré avec la double-liaison C=C en bout de chaîne ont été observés. En effet, les catalyseurs au nickel sont bien connus pour d'une part isomériser et faire migrer les doubles liaisons C=C le long de la chaîne aliphatique d'une oléfine et d'autre part catalyser la réduction des doubles liaisons C=C en milieu hydrogénéant.¹⁴⁷⁻¹⁴⁹ 36% de produits d' α -alkylation avec une insaturation interne sont observés, contre 16% de produits insaturés. Efficace pour hydrogéner les doubles liaisons C=C sous pression d'hydrogène, le catalyseur semble ici peu apte à réaliser cette réduction par transfert d'hydrogène. Il y aurait donc deux chemins réactionnels menant à la formation du produit insaturé. Le plus évident serait une hydrogénation directe de l'alcène terminal. Une migration de la double-liaison jusqu'à former une cétone α,β -insaturée qui pourra alors être facilement hydrogénée est aussi envisageable.



^aRendements déterminés par analyse RMN ¹H du mélange obtenu après purification sur colonne chromatographique.

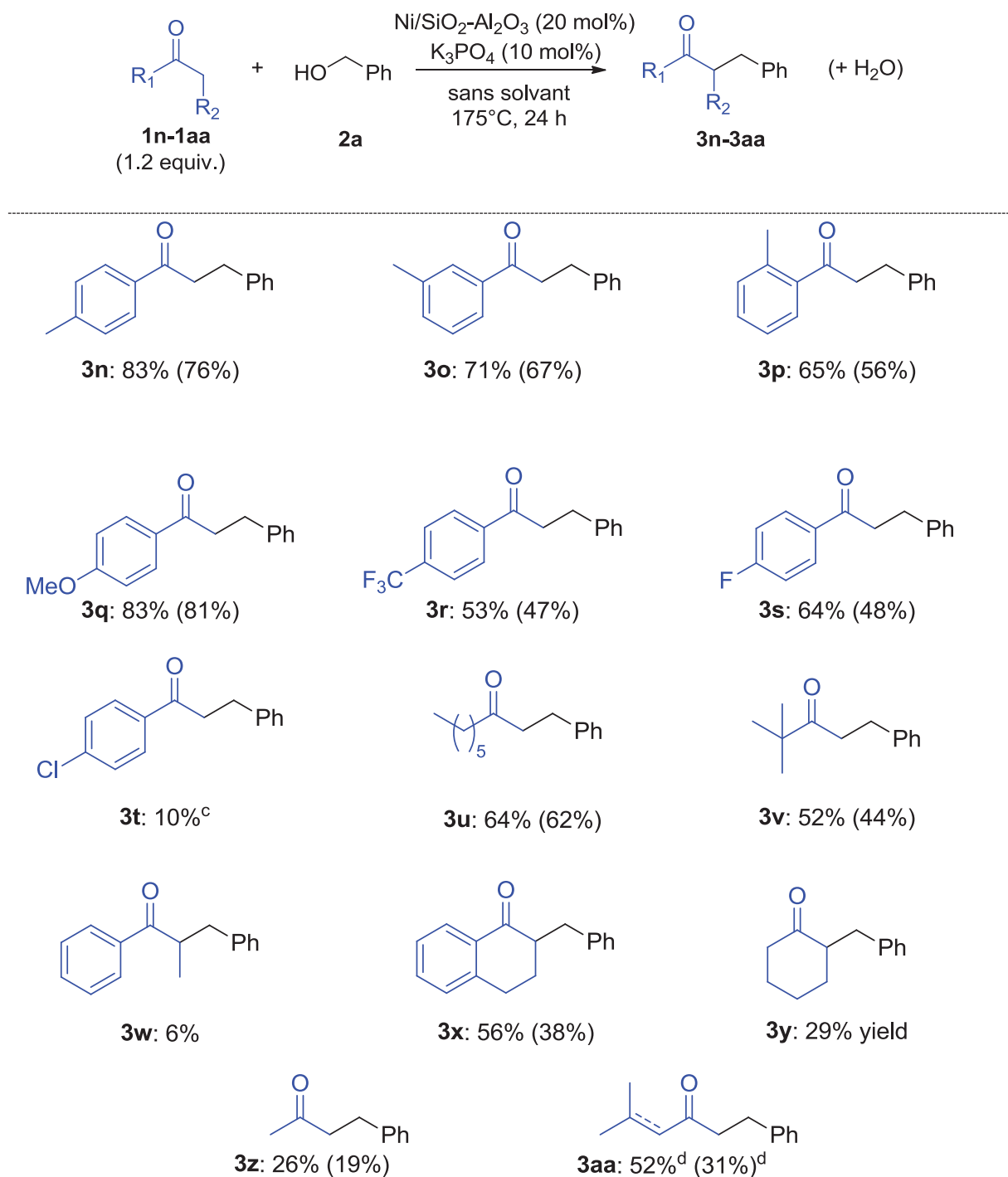
Schéma 23 : α -Alkylation de l'acétophénone avec l'undéc-10-èn-1-ol

L'alcool 4-nitrobenzylique a été dégradé dans les conditions de la réaction et le produit attendu n'a pas été observé.

2.1.3.2 α -Benzylation de différentes cétones avec l'alcool benzylique

L' α -benzylation de différentes cétones par l'alcool benzylique a ensuite été étudiée (Figure 27). Les mêmes tendances ont été observées avec les acétophénones qu'avec les alcools benzyliques. Les groupements électro-donneurs méthyle et méthoxy en position *para* semblent favoriser la réaction (**3n** et **3q**, 76 et 83% respectivement). A l'inverse, une cétone avec le groupement électro-accepteur trifluorométhyle a donné le produit désiré **3r** avec un rendement moyen de 47%. Il est ici plus aisé de rationaliser l'impact des effets électroniques des substituants des acétophénones sur le rendement. Un groupement électro-donneur augmente la nucléophilie de l'énolate intermédiaire, permettant ainsi d'obtenir de bons rendements, et inversement pour un substituant électro-attracteur. Ici encore, une diminution du rendement est observée de la *para*-méthylacétophénone à l'*ortho*-méthylacétophénone, cette fois de façon plus franche (**3n** à **3p**, 76 à 56%). Un argument stérique peut être invoqué : un groupement méthyle proche de l'énolate intermédiaire provoquerait un encombrement dans l'état de transition de l'addition de l'énolate sur le benzaldéhyde.

Deux acétophénones possédant un groupement halogène en position *para* ont ensuite été testées. La *para*-fluoroacétophénone a donné le produit désiré **3s** avec un rendement moyen de 48%. Un ratio GC médiocre de 10% a été obtenu avec la *para*-chloroacétophénone (**3t**). La déchloration de la cétone de départ et du produit désiré ont été observées de façon majoritaire.



^aConditions réactionnelles : **1n-1aa** (11,6 mmol, 1,2 éq.), **2a** (9,7 mmol), Ni/Al₂O₃-SiO₂ (20 mol%), K₃PO₄ (10 mol%), sous argon, 24h, 175°C. ^bRendements déterminés par dosage RMN ¹H avec le mésitylène comme étalon interne (rendements isolés entre parenthèses). ^cRatio GC. ^dRendements combinés de l'espèce possédant une double liaison C=C et de l'espèce saturée.

Figure 27 : α -Benzylation de différentes cétones avec l'alcool benzylique^{a,b}

Différentes cétones aliphatiques ont ensuite été engagées en réaction. L'octan-2-one et la pinacolone ont donné les produits correspondant avec des rendements moyens : 62 et 44% respectivement (**3u** et **3v**). Ces rendements modérés sont probablement liés à la plus faible acidité du proton en α des cétones, ce qui défavoriserait la formation de l'énolate correspondant. Il est à noter que dans le cas de l'octan-2-one, le produit d' α,α' -dibenzilation n'a pas été observé, sans doute en raison d'un encombrement stérique trop important.

Des cétones plus encombrées ont aussi été testées. La propiophénone a donné le produit désiré **3w** avec un rendement très faible de 6%. Une cétone aromatique encombrée, l' α -tétralone, a permis d'obtenir le produit désiré **3x** avec un rendement modéré de 38%. La rigidité de cette cétone bicyclique semble favoriser la réaction. Un faible rendement de 29% (**3y**) a été obtenu en partant de la cyclohexanone. Il est intéressant de noter que l' α,α' -dibenzilation de la cyclohexanone n'a pas été observée.

L' α -benzilation de l'acétone a pu être réalisée, donnant le produit désiré **3z** avec un rendement faible de 19%. Même dans ce cas favorable pour l' α,α' -dibenzilation (du fait du faible encombrement), seules des traces du produit correspondant sont observées (Schéma 24, A).

Afin d'évaluer la compatibilité d'une cétone conjugué avec les conditions développées, l'oxyde de méstytle **1aa** a été engagé en réaction (Schéma 24, B). Deux produits ont été observés, la double liaison C=C pouvant être réduite par transfert d'hydrogène. Le produit insaturé **3aa** a été obtenu avec un rendement de 9% alors que le produit hydrogéné **3aa'** a été formé à 24%.

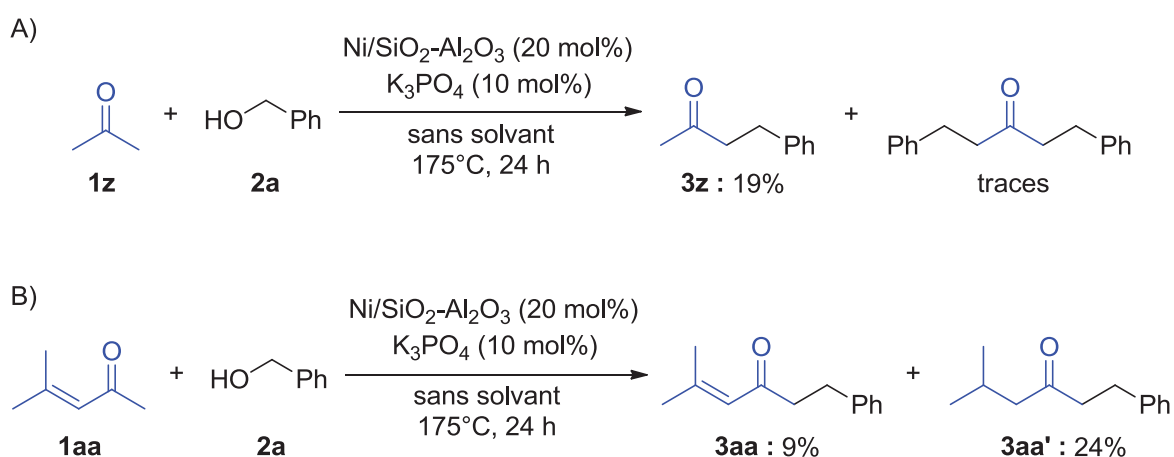
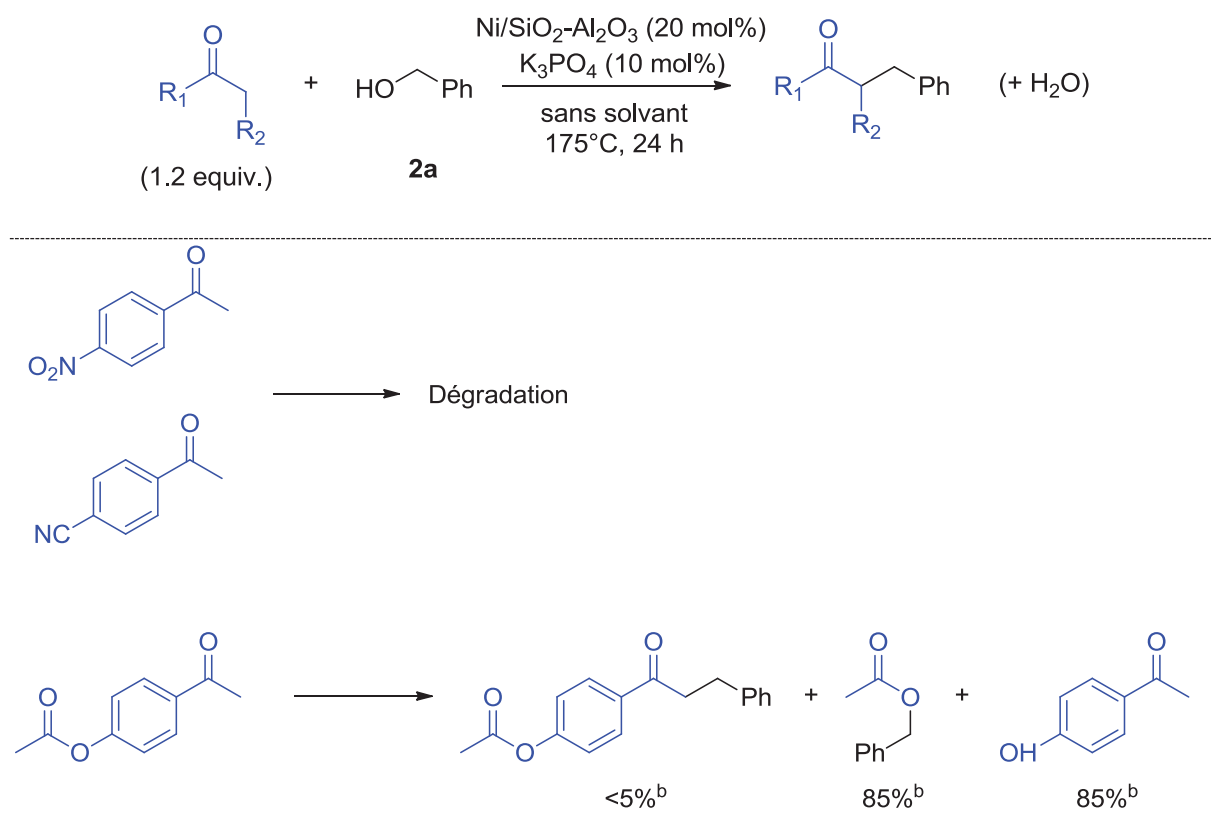


Schéma 24 : α -Benzilation de l'acétone par l'alcool benzylique et de l'oxyde de méstytle

D'autres cétones portant des fonctions réductibles ont été utilisées (Figure 28). La *para*-nitroacétophénone a subi une dégradation et le produit désiré n'a pas été observé. Avec la 4-acétoxyacétophénone, seules des traces du produit désiré ont été observées (<5%). En effet,

cette acétophénone portant un ester très électrophile semble subir rapidement une transestérification. L'acétate de benzyle et la 4-hydroxyacétophénone sont alors formés, avec un rendement de 85%. Il est à noter que dans les conditions présentes, la 4-hydroxyacétophénone ne semble pas réagir avec l'alcool benzylique. Enfin, le 4-acétylbenzonitrile a été engagé en réaction avec l'alcool benzylique. La conversion de ce dernier est faible et la cétone semble s'être dégradée. Le produit désiré n'a pas été observé.



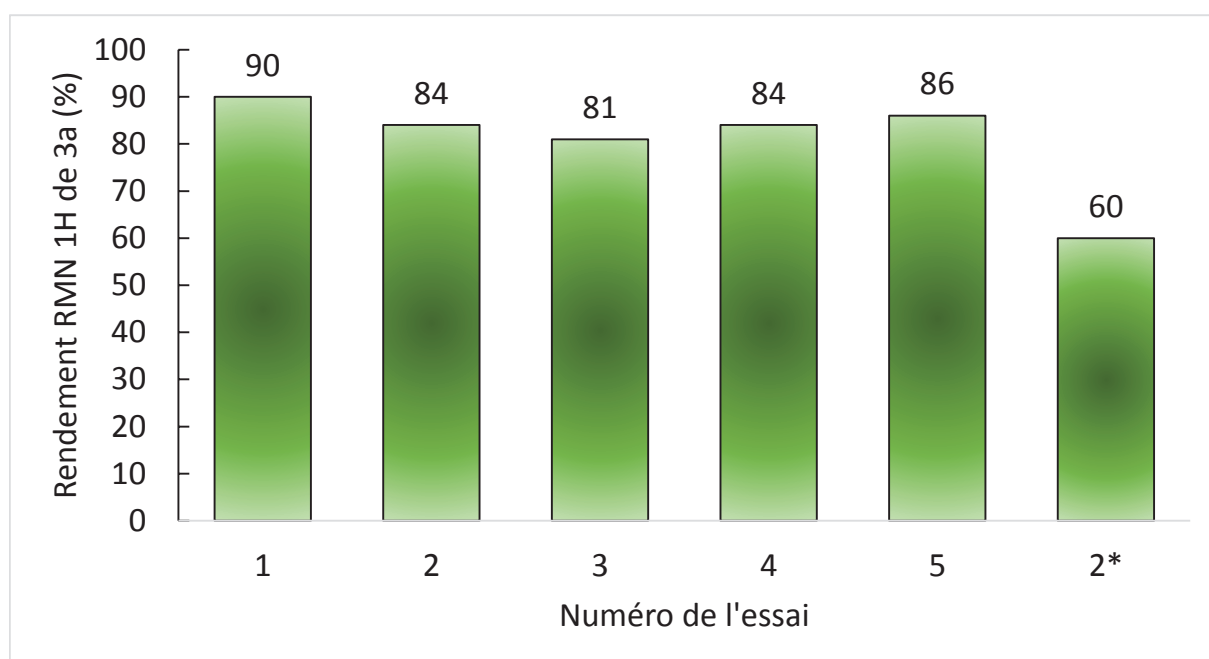
^aConditions réactionnelles : Cétone (11,6 mmol, 1,2 éq.), **2a** (9,7 mmol), Ni/Al₂O₃-SiO₂ (20 mol%), K₃PO₄ (10 mol%), sous argon, 24h, 175°C. ^bRendements déterminés par dosage RMN ¹H avec le mésitylène comme étalon interne.

Figure 28 : Substrats ayant donné des résultats peu fructueux

2.1.4 Etude de la recyclabilité du catalyseur de nickel et de la base lors de l'α-alkylation de l'acétophénone avec l'alcool benzylique

La recyclabilité du catalyseur Ni/SiO₂-Al₂O₃ a été étudiée pour l'α-alkylation de l'acétophénone par l'alcool benzylique dans les conditions optimisées. Différentes procédures de recyclage ont été entreprises. La plus efficace semble être la suivante : avant d'être réengagé en réaction, le catalyseur a été lavé avec de l'acétone pour retirer les composés organiques, et de l'eau afin d'éliminer les restes de la base K₃PO₄. Le mélange composé du solvant et du catalyseur à

recycler est agité mécaniquement et dans un bain à ultra-sons. Le solvant et le catalyseur sont séparés par centrifugation. L'étude a été réalisée sur 5 essais avec le même catalyseur (Figure 29). Le rendement ne subit pas de baisse importante entre le premier (90%) et le cinquième essai (86%). Ni/SiO₂-Al₂O₃ est donc recyclable dans ces conditions. Un essai de recyclage de la base a été réalisé, en lavant le mélange obtenu après réaction avec de l'acétone uniquement, K₃PO₄ étant insoluble dans ce solvant. Au second essai, une diminution importante du rendement (60%) et de la conversion (80%) a été observée, montrant que la base n'est pas recyclable. Cette observation n'est pas étonnante : cette base déliquescente capte sans doute l'eau produite lors de la réaction, ce qui la rendrait soluble dans le milieu. De plus, une partie de K₃PO₄ est probablement convertie en son acide conjugué K₂HPO₄, le pK_a de ce couple acido-basique étant de 12,32. K₂HPO₄ est une base faible (pka (H₂PO₄⁻/HPO₄²⁻) : 7,09), peu capable de catalyser l'aldolisation-crotonisation.



*Recyclage de la base.

Figure 29 : Etude du recyclage du catalyseur de nickel lors de la réaction d' α -alkylation de l'acétophénone avec l'alcool benzylique dans les conditions optimisées

2.1.5 Etude de la lixiviation du catalyseur lors de l' α -alkylation de l'acétophénone avec l'alcool benzylique

Deux tests supplémentaires ont été effectués afin d'évaluer une potentielle lixiviation du catalyseur en solution lors de l' α -alkylation de l'acétophénone avec l'alcool benzylique.

2.1.5.1 Filtration à chaud du milieu réactionnel

La filtration à chaud du milieu réactionnel permet d'évaluer si une partie du catalyseur hétérogène actif devient soluble lors de la réaction et permet donc de catalyser la réaction de façon homogène. Le cas échéant, le filtrat obtenu après filtration à chaud devrait contenir des espèces métalliques solubles potentiellement actives.

Deux tubes scellés préparés de façon identique pour la réaction entre l'acétophénone et l'alcool benzylique dans les conditions optimisées ont été chauffés simultanément pendant une heure. Le contenu du premier tube encore chaud a été filtré sur papier Millipore (1 μ m). Le filtrat a été recueilli directement dans un tube propre et sec muni d'un barreau aimanté. Ce tube a été ensuite scellé et chauffé à 175°C pendant 23h de plus, puis le mélange réactionnel a été dosé par RMN 1 H (Tableau 20, Entrée 1). L'autre tube scellé a servi de référence pour connaître le rendement et la conversion après une heure de réaction, avec l'ajout d'une quantité connue de mésitylène et un dosage par RMN 1 H (Tableau 20, Entrée 2). Aucune évolution du rendement et de la conversion n'a été observée après filtration à chaud. La lixiviation du catalyseur en solution n'est donc pas significative.

Tableau 20 : Filtration à chaud du milieu réactionnel

Entrée	Conditions	Conversion ^a (%)	Rendement ^a (%)
1	1h de réaction	75	61
2	1h de réaction / filtration à chaud / 23h de réaction	76	57

^aConversion de **2a** et rendement de **3a** déterminés par dosage RMN 1 H avec le mésitylène comme étalon interne.

2.1.5.2 Analyse ICP-OES du filtrat à chaud

La filtration à chaud n'apportant qu'une réponse qualitative quant à la potentielle lixiviation du catalyseur, la spectrométrie d'émission optique à plasma à couplage inductif, communément appelée ICP-OES (inductively coupled plasma – optical emission spectroscopy) a été mise en œuvre. L'ICP-OES permet de quantifier un élément donné présent dans une solution. Cet appareil est composé de deux systèmes. Le premier, ICP, est un système d'excitation constitué d'un plasma d'argon ionisé. Le second, OES, est un spectromètre d'émission permettant de déterminer les longueurs d'ondes émises par les éléments lors de l'excitation. L'échantillon liquide à analyser est transformé en aérosol, lequel est introduit dans le plasma d'argon. Cela va ioniser les éléments présents et induire une émission lumineuse détectée par l'OES.¹⁵⁰

Dans le cas présent, la solution à analyser a été préparée à partir d'une quantité connue d'un échantillon du filtrat à chaud traité à l'acide nitrique, ce qui permet d'éliminer les éventuelles particules solides. La quantité de nickel a été déterminée après étalonnage avec des solutions de concentrations connues, par mesure de l'intensité des raies lumineuses du nickel (221 et 648 nm).

L'analyse ICP-OES du filtrat à chaud a indiqué une concentration de 4,8 mg.L⁻¹ en nickel, ce qui représente 11 µg de nickel. Sachant que 113 mg de nickel ont été introduit lors de la réaction, cela représente 0,0097 % de perte de nickel entre la première et la deuxième réaction avec le même catalyseur. Ces résultats confirment les assertions avancées dans la partie précédente et permettent ainsi d'affirmer que lixiviation du catalyseur est largement négligeable.

2.1.6 Caractérisation du catalyseur Ni/SiO₂-Al₂O₃ avant et après réaction

2.1.6.1 Indications du fournisseur commercial du catalyseur Ni/SiO₂-Al₂O₃

Le fournisseur commercial du catalyseur Ni/SiO₂-Al₂O₃, Sigma-Aldrich, ne donne pas la caractérisation complète du catalyseur.¹⁵¹ De plus, les données indiquées sont souvent très vagues. Les différentes caractéristiques rapportées par Sigma-Aldrich sont indiquées dans le Tableau 21. Le vendeur évoque par ailleurs la possible présence d'oxyde de nickel (II), sans pour autant le quantifier.

Tableau 21 : Information fournies par Sigma-Aldrich sur son catalyseur Ni/SiO₂-Al₂O₃

Entrée	Caractéristique	Valeur
1	Couleur	Noire
2	Forme	Poudre
3	Quantité de Ni ^a	61-69%
4	Diamètre des particules de Ni	< 1 mm
5	Surface spécifique	~175 m ² .g ⁻¹

^aDéterminée par dosage avec le diméthylglyoxime.

Afin d'avoir des données précises sur le catalyseur utilisé dans ces travaux et d'étudier son éventuelle altération durant la réaction, une caractérisation complète a été mise en œuvre. Le catalyseur sorti directement de son emballage d'origine sera ici qualifié de « neuf ». Le catalyseur obtenu après réaction et lavage sera nommé « utilisé ».

Cette étude a été réalisée dans le cadre d'un séjour de recherche d'environ deux mois à l'Université d'Ottawa (Canada) *via* le Laboratoire International Associé (LIA) nommé FUN-CAT (FUNdamental CATalysis for green chemistry). Ce LIA créé en 2014 rend possible de nombreux échanges scientifiques entre le CNRS, l'Université de Lyon, l'École Normale Supérieure de Lyon et l'Université d'Ottawa. Ces travaux ont été menés sous la supervision du Prof. Javier B. Giorgi, spécialisé dans la synthèse de matériaux inorganiques avec des applications dans les piles à combustibles, dans le département de Chimie et Sciences Biomoléculaires de l'Université d'Ottawa. En outre, des moments scientifiques (congrès, séminaires) ont été partagés avec le Prof. R. Tom Baker et son équipe, dont les travaux sont actuellement focalisés sur la valorisation de la lignine et la synthèse et l'utilisation de ligands organofluorés. Par ailleurs, une synthèse de catalyseurs de nickel supportés, dont il sera question plus loin, a été réalisée.

2.1.6.2 Microscopie électronique à balayage

La microscopie électronique à balayage (MEB) permet d'obtenir des images de la surface d'un matériau, afin de déterminer son aspect, son homogénéité, éventuellement la taille des particules fixées à sa surface. Durant une analyse par MEB, un faisceau d'électron est projeté sur le matériau à analyser ce qui produit des électrons secondaires. Ces derniers sont alors accélérés vers un détecteur, qui mesure une intensité électrique. Cette intensité va varier selon la nature de l'échantillon au point d'impact et sa topographie. L'intensité mesurée sera convertie en niveaux de gris afin d'obtenir une image de la surface de l'échantillon balayée par le faisceau électronique.¹⁵²

Les images obtenues par MEB ont montré des tailles de particules comprises entre 100 et 200 nm à la fois pour les catalyseurs neuf et utilisé (Figure 30). La morphologie, la taille et l'homogénéité des particules sont similaires dans les deux cas. L'analyse dispersive en énergie (EDS) couplée à la MEB a montré une dispersion homogène des différents éléments du catalyseur dans la limite de la résolution de la mesure.

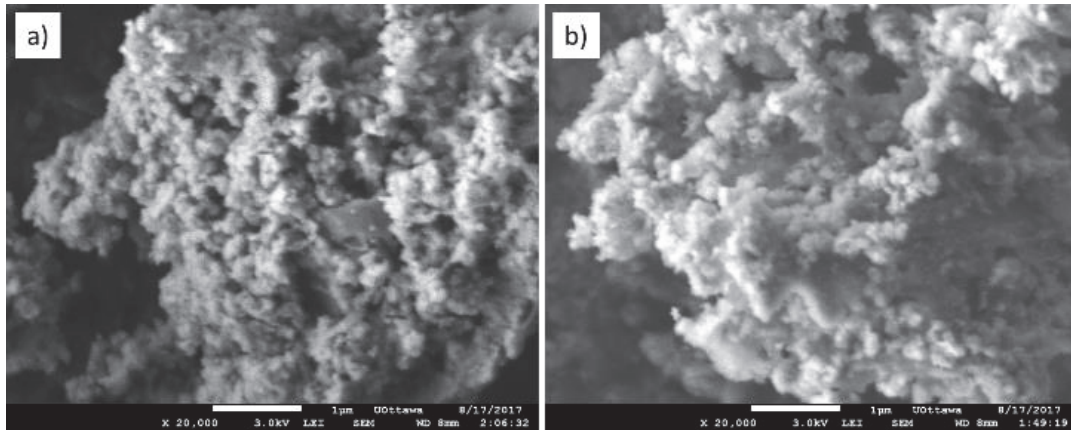


Figure 30 : Images de la microscopie à balayage électronique du catalyseur neuf (a) et utilisé (b)

2.1.6.3 Surface spécifique

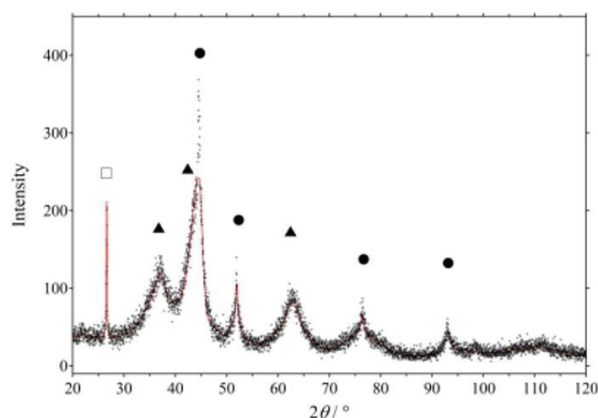
La surface spécifique a été mesurée par la méthode de Brunauer-Emmett-Teller (BET). Cette méthode de calcul permet de déterminer la quantité de gaz adsorbé (généralement de l'azote) en une monocouche complète sur la surface du matériau. Cela permet alors d'obtenir la valeur de l'aire de cette couche, d'où est déduite la surface spécifique de l'échantillon solide.¹⁵³

La surface spécifique du catalyseur neuf mesurée est de $171 \text{ m}^2.\text{g}^{-1}$ (ce qui est très proche de la valeur indiquée par le fournisseur) alors que celle du catalyseur utilisé est de $214 \text{ m}^2.\text{g}^{-1}$. Cette augmentation peut être expliquée par une légère modification de la surface du catalyseur, qui induirait une augmentation de sa porosité. Cette dernière pourrait aussi être expliquée par un broyage des particules par le barreau aimanté lors de la réaction, ce qui réduirait leur taille.

2.1.6.4 Diffraction de poudre

La diffraction de poudre permet de déterminer de façon qualitative la nature des espèces cristallines présentes d'échantillon, en comparant le diffractogramme obtenu avec les fiches de références des espèces connues. Le diffractomètre génère des rayons X à une fréquence fixe, qui, lorsqu'ils atteignent la cible, produisent des points lumineux à des angles particuliers mesurés par un goniomètre, ce qui donne un diffractogramme.¹⁵⁴

Le spectre de diffraction de poudre (pXRD) du catalyseur neuf et utilisé sont identiques (Figure 31). Pour les deux types d'échantillons, on trouve le nickel sous forme oxydée (NiO, structure cubique, JCPDS# 01-089-3080) et sous forme métallique (Ni, structure cubique, JCPDS# 01-071-3740). La silice est observée sous forme de quartz (SiO₂, JCPDS# 00-001-0649).



Espèces identifiées : ● Ni (JCPDS# 01-071-3740), ▲ NiO (JCPDS# 01-089-3080), □ quartz (JCPDS# 00-001-0649)

Figure 31 : Diffractogramme rayon-X du catalyseur neuf

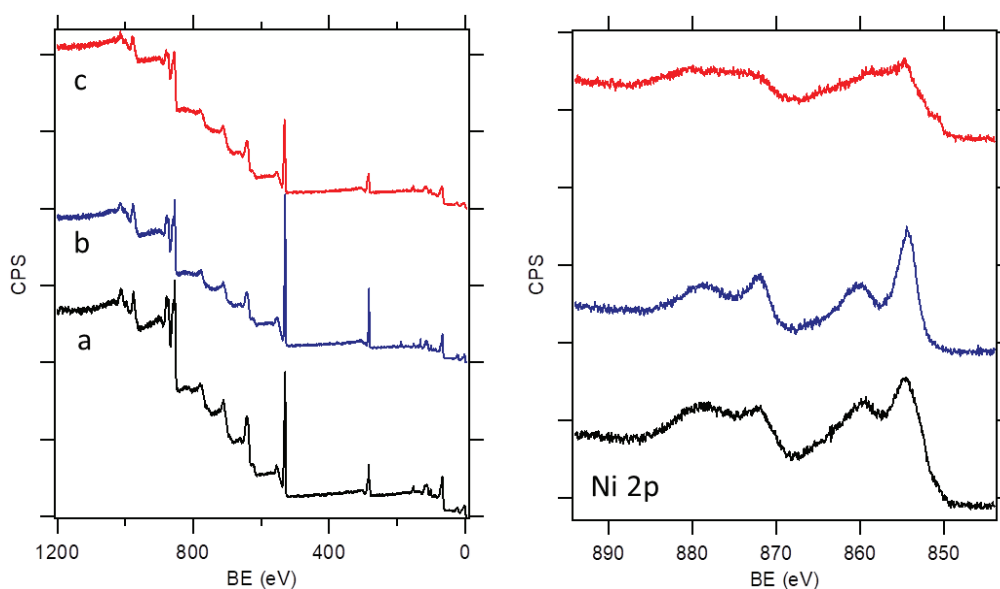
2.1.6.5 Spectrométrie photoélectronique X

La spectrométrie photoélectronique X (XPS) permet d'analyser de façon quantitative et qualitative les éléments présents à la surface d'un matériau. Lors d'une expérience XPS, le matériau à analyser est bombardé par des rayons X d'une longueur d'onde donnée. Un photoélectron est alors émis puis détecté. L'énergie des photoélectrons étant propre à chaque élément, la composition de l'échantillon peut être déterminée.

L'état d'oxydation du nickel, qui est considéré primordial pour l'activation de la réaction a pu être déterminé par XPS (Figure 32). L'analyse du catalyseur neuf indique la présence de nickel, de silicium, d'aluminium et d'oxygène, sans impureté provenant d'autres éléments (Figure 32, a). Dans le but d'identifier les différentes espèces de nickel présentes, un spectre haute résolution de la région 2p du nickel a été effectué. La région 1s de l'oxygène n'est *a priori* pas utilisable du fait de la présence du support oxyde. Le « fitting » de la région 2p du nickel est complexifié par la présence de nombreux pics satellites présents pour chaque espèce possible et qui se superposent avec le doublet 2p,^{155,156} et plus particulièrement quand des petites particules et des couches multiples sont présentes.^{157,158} En suivant la procédure de fitting décrite par Biesinger et collab. pour déterminer l'environnement du nickel,¹⁵⁹ trois espèces ont été observées : du nickel métallique, de l'oxyde de nickel et de l'hydroxyde de nickel. Les mesures XPS étant intrinsèquement focalisées sur la surface du catalyseur, cela indiquerait que le catalyseur de nickel est couvert par une couche d'oxyde et d'hydroxyde. Il est important de noter qu'aucune distinction n'a pu être faite entre les espèces Ni(OH)₂ et NiOOH dans la résolution où les mesures XPS ont été réalisées. On peut en déduire de façon caractéristique

que le catalyseur au nickel exposé à l'air forme une double couche avec $\text{Ni}(\text{OH})_2$ placé sous NiO .¹⁶⁰

Une comparaison entre les catalyseurs neuf et utilisé montre uniquement de légers décalages des pics qui peuvent être quantifiés sur la base des trois espèces de nickel présentes. La fraction molaire d'espèces métallique : oxyde : hydroxyde pour le catalyseur neuf est de 2 : 25 : 73, alors que celle du catalyseur utilisé est de 2 : 13 : 85. Par conséquent, une partie de l'oxyde de nickel a été transformée en hydroxyde durant la réaction. En revanche, la réduction du catalyseur sous hydrogène a formé plus d'espèce métallique, mais uniquement au détriment de la couche d'oxyde (ratio de 4 : 22 : 74). Comme susmentionné, la couche d'oxyde de nickel a aussi été observée par diffraction des poudres. Cependant, la couche d'hydroxyde semble être amorphe, étant donné qu'aucun pic de diffraction lui correspondant n'a été observé.



- a) Catalyseur neuf (noir)
- b) Catalyseur utilisé (bleu)
- c) Catalyseur réduit (rouge)

Les spectres sont décalés pour plus de clarté. La figure de droite montre est un spectre haute résolution de la région 2p du nickel.

Figure 32 : Spectres photoélectroniques X du catalyseur

2.1.6.6 Spectroscopie Infrarouge à transformée de Fourier

Afin de valider la présence d'hydroxydes de nickel, des mesures de spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR) ont été mises en œuvre (Figure 33). La bande caractéristique du $\beta\text{-Ni}(\text{OH})_2$ à $\sim 3640 \text{ cm}^{-1}$ n'est pas présente. Le spectre IR du catalyseur neuf présente les pics caractéristiques observés pour de l'hydroxyde de nickel amorphe ou $\alpha\text{-Ni}(\text{OH})_2$, à savoir

un pic large pour l'élongation de la liaison O-H de l'eau adsorbée à $\sim 3400\text{ cm}^{-1}$ avec les modes de déformation correspondants à $\sim 1600\text{ cm}^{-1}$. Les deux pics associés aux modes de déformation de la maille OH à ~ 1390 et $\sim 1490\text{ cm}^{-1}$ sont aussi observés.^{158,160,161} Il est à noter que si les modes infrarouges de l' α -Ni(OH)₂ à ~ 390 , ~ 470 , $\sim 650\text{ cm}^{-1}$ ne sont pas mesurés ici, les bandes de combinaisons à ~ 840 et 1050 cm^{-1} sont visibles. Le spectre IR du catalyseur utilisé présente les mêmes pics, avec des petits pics supplémentaires dus à des résidus organiques venant de la réaction.

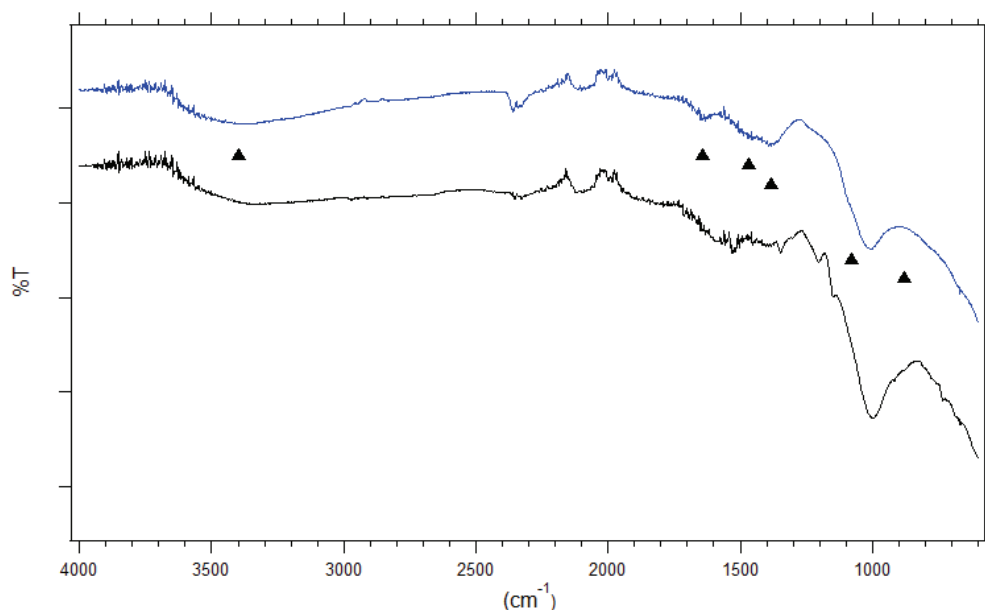


Figure 33 : Spectre infrarouge des catalyseurs neuf (courbe bleue) et utilisé (courbe noire)

La caractérisation du Ni/SiO₂-Al₂O₃ avant et après utilisation, ainsi que sa stabilité pendant les recyclages suggère que la surface active du catalyseur est composée d'un hydroxyde de nickel amorphe et du support.

2.1.6.7 Conclusions

Les catalyseurs de nickel neuf et utilisé ont été caractérisés par différentes techniques d'analyse. Peu de différences ont été remarquées en comparant ces deux catalyseurs, ce qui explique que le Ni/SiO₂-Al₂O₃ soit ici recyclable.

2.1.7 Synthèse de catalyseur supportés bifonctionnels de nickel

2.1.7.1 Contexte

Comme indiqué ci-avant, la synthèse de ces catalyseurs a été effectuée sous la supervision de Javier B. Giorgi, à l'Université d'Ottawa dans le cadre d'un séjour de recherche *via* le LIA-FUNCAT.

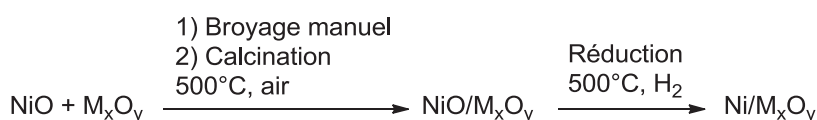
2.1.7.2 Enjeux

L'efficacité du nickel supporté sur silice-alumine commercial a été démontrée dans la partie précédente. Cependant, le système catalytique utilisé possède trois inconvénients notables. En effet, une base non recyclable, K_3PO_4 , est requise pour catalyser la réaction d'auto-transfert d'hydrogène, ce qui génère des déchets (certes en quantité relativement faible, la base étant utilisée à 10 mol%). Il serait donc intéressant de tirer parti d'un nickel hétérogène avec un support basique. Par ailleurs, la température de réaction ($175^\circ C$) et la charge catalytique en nickel (20 mol%) sont élevées. Un catalyseur synthétisé par nos soins serait éventuellement plus actif et permettrait ainsi de diminuer la température et la charge catalytique. C'est donc dans ce contexte que de nouveaux catalyseurs de nickel supporté ont été synthétisés.

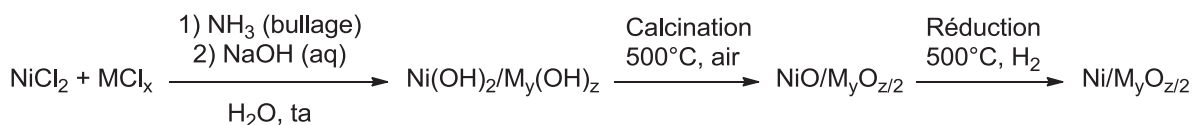
2.1.7.3 Synthèse par broyage

Différents oxydes, tels que Al_2O_3 , TiO_2 , ZrO_2 , SrO , YSZ (zircone stabilisée par l'yttria) ou MgO , ont été broyés manuellement avec de l'oxyde de nickel (II) à l'aide d'un mortier et d'un pilon. La poudre obtenue a été calcinée à $500^\circ C$ sous un flux d'air, puis réduite à la même température sous un flux d'hydrogène (Schéma 25, A). Les catalyseurs ainsi obtenus ont été testés avec l' α -alkylation de l'acétophénone par l'alcool benzylique dans les conditions optimales, en 15 heures et sans base ajoutée.

A) Synthèse par broyage :



B) Synthèse par co-précipitation :



NB : M désigne le métal dont l'oxyde est utilisé pour supporter le nickel

Schéma 25 : Synthèse de catalyseurs de nickel supportés par broyage et co-précipitation

Tous les tests réalisés avec ces catalyseurs se sont révélés infructueux, avec une conversion faible de l'alcool benzylique, et des rendements en produit désiré nuls. Il semblerait que cette technique de broyage ne permette pas de fixer l'oxyde de nickel sur le support. L'oxyde de nickel est donc probablement réduit pour donner des particules de nickel agrégées dont la

surface spécifique est très faible, ce qui ne permet pas de catalyser la réaction. Cette méthode de synthèse ne paraît donc pas adéquate.

2.1.7.4 Synthèse par co-précipitation

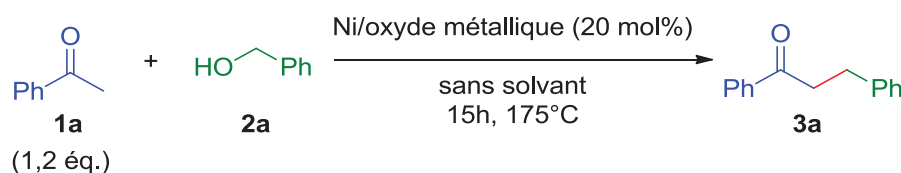
Durant la synthèse de catalyseur par co-précipitation, des sels de nickel et de métal support sont dissous en phase aqueuse, co-précipité par augmentation du pH pour former des hydroxydes qui seront calcinés en oxyde et réduits dans le but de donner du nickel métallique supporté (Schéma 25, B).

La procédure suivie pour cette co-précipitation est la suivante. Du chlorure de nickel et des précurseurs du support (chlorures et/ou nitrates) sont dissous dans de l'eau distillée. La solution obtenue est agitée magnétiquement et de l'ammoniac est ajouté par bullage contrôlé jusqu'à atteindre un pH de 9. Une solution de soude est ensuite ajoutée au goutte à goutte jusqu'à obtenir un pH de 13. L'ajout successif d'ammoniac (formation de complexes nickel/ammoniac) puis d'une solution soude permettrait d'obtenir des particules plus fines que par le seul ajout de soude. Les catalyseurs ainsi synthétisés possèderaient alors une surface spécifique plus élevée et une taille de particules plus faible.¹⁶²⁻¹⁶⁴ Le précipité, composé des hydroxydes de nickel et de l'élément servant de support, ainsi obtenu est alors filtré et lavé pour éliminer les traces de chlorures. Leur absence est vérifiée par un test au nitrate d'argent. La poudre est alors calcinée et réduite dans les mêmes conditions que la synthèse par broyage. Une étape de passivation (augmentation progressive du ratio air : azote) à température ambiante s'est révélée nécessaire après la réduction, les catalyseurs non passivés ayant tendance à s'enflammer au contact de l'oxygène de l'air. Le catalyseur ainsi synthétisé est testé en réaction dans les conditions optimisées, en 15 heures et sans base ajoutée.

Un premier criblage de support de catalyseur synthétisé par co-précipitation a été réalisé (Tableau 22). Pour rappel, le catalyseur commercial de nickel sur silice-alumine utilisé précédemment a donné une conversion quasi-totale et un rendement de 21% en l'absence de base (Tableau 22, Entrée 1). Le nickel supporté sur oxyde de magnésium n'a pas permis de catalyser la réaction (Tableau 22, Entrée 2). Les analyses de spectroscopie photoélectrique X (XPS) et diffraction de poudres par rayons X (pXRD) ont montré que le nickel n'avait en fait pas été réduit. D'autres essais ont été réalisés pour tenter de réduire le nickel supporté sur magnésie : augmentation de la durée et de la température de réduction, variation du pourcentage de nickel sur le catalyseur, sans succès. Des supports tels que l'oxyde de strontium et de zirconium et YSZ, CaSZ, CeSZ et MgSZ (SZ indique que la structure de la zircone est stabilisée

par l'élément indiqué) ont permis d'obtenir le produit désiré avec des rendements faibles, de 15 à 35% (Tableau 22, Entrées 3 à 8). Le nickel sur céria a donné le produit désiré avec un rendement moyen de 45% (Tableau 22, Entrée 9). Un bon rendement de 59% et une conversion totale ont été obtenus avec le nickel supporté sur SrSZ (Tableau 22, Entrée 10).

Tableau 22 : α -Alkylation de l'acétophénone par l'alcool benzylique catalysée des catalyseurs nickel supporté sur oxydes métalliques, sans base ajoutée



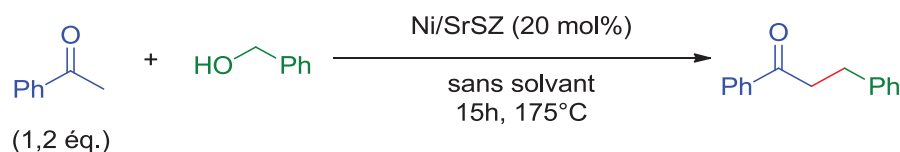
Entrée	Ni/oxyde métallique ^a	Conversion ^b (%)	Rendement ^b (%)
1	65m% Ni/SiO ₂ ,Al ₂ O ₃	89	21
2	32m% Ni/MgO	23	0
3	40m% Ni/SrO	30	15
4	31m% Ni/8YSZ	64	18
5	40m% Ni/ZrO ₂	66	23
6	40m% Ni/5CaSZ	85	25
7	40m% Ni/14CeSZ	>98	29
8	40m% Ni/2,5MgSZ	92	35
9	40m% Ni/CeO ₂	79	45
10	40m% Ni/2,5SrSZ	>98	59

^aLe chiffre placé avant le catalyseur indique le pourcentage massique théorique de métal dans le catalyseur. L'éventuel chiffre avant le support indique le pourcentage molaire d'oxyde stabilisant dans le support.

^bConditions réactionnelles : **1a** (11,6 mmol, 1,2 éq.), **2a** (9,7 mmol), Ni/support métallique (20 mol% en nickel), sous argon, 15h, 175°C. ^cConversion de **2a** et rendement de **3a** déterminés par dosage RMN ¹H avec le mésitylène comme étalon interne.

Les investigations ont donc été poursuivies avec la synthèse d'autres catalyseurs de Ni/SrSZ, en faisant varier avec les quantités de nickel et de strontium (Tableau 23). De façon surprenante, les rendements obtenus, compris entre 12 et 19%, sont bien inférieurs à celui du premier catalyseur de Ni/SrSZ (Tableau 23, Entrées 1 à 3).

Tableau 23 : α -Alkylation de l'acétophénone par l'alcool benzylique catalysée par du nickel supporté sur zircone stabilisée par du strontium.



Entrée	Ni/oxyde métallique ^a	Conversion ^b (%)	Rendement ^b (%)
1	20m %Ni/2,5SrSZ	69	12
2	65m %Ni/2,5SrSZ	91	19
3	40m %Ni/5SrSZ	87	15

^aLe chiffre placé avant le catalyseur indique le pourcentage massique théorique de métal dans le catalyseur. L'éventuel chiffre avant le support indique le pourcentage molaire d'oxyde stabilisant dans le support.

^bConditions réactionnelles : **1a** (11,6 mmol, 1,2 éq.), **2a** (9,7 mmol), Ni/support métallique (20 mol% en nickel), sous argon, 15h, 175°C. ^cConversion de **2a** et rendement de **3a** déterminés par dosage RMN ¹H avec le mésitylène comme étalon interne.

La synthèse de ces catalyseurs semble souffrir d'importants problèmes de reproductibilité. Deux nouvelles synthèses de 40m% Ni/2,5SrSZ ont été réalisées dans les mêmes conditions que la première. Les rendements avec la réaction test, 8 et 15%, ont été de nouveau bien inférieurs au premier résultat obtenu. D'autres conditions de synthèse ont été testées, notamment sous ultrasons ou dans des conditions plus diluées lors de la co-précipitation, ou avec une durée de réduction plus importante. Cela n'a hélas pas permis de retrouver de bons rendements.

2.1.7.5 Conclusions

Une gamme de catalyseur de nickel supporté sur des oxydes métalliques a été synthétisée. Un catalyseur de Ni/SrSZ s'est montré efficace pour catalyser la réaction d' α -alkylation de l'acétophénone avec l'alcool benzylique, sans base, dans un rendement dosé de 59%. Ces résultats encourageants n'ont cependant pas pu être reproduits, malgré de nombreux essais. La méthode de synthèse du catalyseur serait à revoir. Une synthèse par imprégnation du nickel sur un support préexistant (commercial ou synthétisé au préalable) pourrait être envisagée. La nature du catalyseur obtenu serait probablement moins aléatoire. De plus, son efficacité en réaction devrait être supérieure, car les particules de nickel devraient se trouver majoritairement à la surface du catalyseur.

2.1.8 Conclusion

L' α -benzylation de l'acétophénone avec l'alcool benzylique catalysée par Ni/SiO₂-Al₂O₃ a été menée avec succès. Avec 20 mol% de nickel, 10 mol% de K₃PO₄ et 1,2 équivalent d'acétophénone à 175°C pendant 24 heures sans solvant, le produit désiré a été obtenu avec un excellent rendement isolé de 93%, à l'échelle du gramme. Une étude de la formation des sous-produits de la réaction a été réalisée, permettant ainsi de déduire un mécanisme général.

Le protocole mis en œuvre a ensuite été appliqué à une grande variété de cétones et d'alcools et les produits désirés ont été isolés avec des rendements allant de 18 à 86%, soit 26 exemples.

Le recyclage du catalyseur a été effectué avec succès, le nickel supporté utilisé étant actif sur 5 essais sans perte de rendement significative. Les tests pour déterminer la propension du Ni/SiO₂-Al₂O₃ à la lixiviation ont montré que cette dernière était négligeable.

Le catalyseur de nickel a été caractérisé par MEB, méthode BET, pXRD, XPS et FTIR, avant et après réaction, peu de différences ont été observées. De façon assez surprenante, le catalyseur actif possède une couche d'hydroxyde de nickel amorphe.

Afin de s'affranchir de l'utilisation d'une base et de réduire la température de réaction et la quantité de nickel utilisé, des catalyseurs de nickel supporté ont été synthétisés à l'Université d'Ottawa via le LIA FUN-CAT sous la supervision du Prof. Javier B. Giorgi. Deux méthodes de synthèse ont été mise en œuvre : le broyage d'oxydes de nickel et du métal support d'une part et la co-précipitation de sels de nickel et du métal support d'autre. La première méthode n'a pas permis d'obtenir des catalyseurs actifs. La deuxième a mis en évidence le potentiel de catalyseurs de nickel supporté sur zircone stabilisée par du strontium. Les bons résultats n'ont cependant pas pu être reproduits malgré de nombreuses tentatives.

2.2 α -Méthylation de cétones avec le méthanol

2.2.1 Introduction

Les travaux décrits dans cette partie ont été rapportés dans le journal *European Journal of Organic Chemistry*.¹⁶⁵

Tout comme l' α -alkylation de cétones avec d'autres alcools, l' α -méthylation de cétones avec le méthanol a été très majoritairement rapportée avec des catalyseurs de métaux homogènes nobles. L'iridium est de loin le plus utilisé, mais quelques exemples avec du ruthénium et du rhodium ont été aussi décrits. Seuls trois articles exploitent pleinement le potentiel de métaux peu onéreux en catalyse homogène : le manganèse, le cobalt et le fer. Il est à noter que des ligands élaborés sont alors utilisés pour compenser le manque d'activité de ces métaux abondants. Le coût des ligands (lié à leur achat ou à leur synthèse) souvent élevé est à prendre en compte lorsque que l'on considère le montant total des complexes.

Un seul groupe rapporte l'utilisation de nickel avec un complexe homogène, de façon anecdotique.⁴³ En effet, seuls 4 exemples de substrats donnant habituellement de bons résultats (cétones aromatiques) sont cités, avec des rendements dosés n'excédant pas 44%. De plus, un solvant, le toluène est ajouté. Tous les autres articles cités dans le premier chapitre montrent que le méthanol peut être utilisé aisément à la fois comme agent méthylant et comme solvant.

Trois catalyseurs hétérogènes ont été répertoriés pour la promotion de l' α -méthylation de cétones avec le méthanol. Il s'agit de palladium et de platine supportés sur polymère ou sur charbon respectivement. La recyclabilité des catalyseurs a été démontrée dans les deux cas. Cependant, le palladium et le platine restent des métaux coûteux et sont ici utilisés en quantité relativement élevée (0,5 à 3 mol%) par rapport à ce coût.

Comme nous l'avons vu dans la partie précédente, l' α -alkylation de cétones avec des alcools a pu être efficacement catalysée par le Ni/SiO₂-Al₂O₃. L'utilisation du méthanol en tant qu'agent méthylant étant particulièrement attractive, nous avons décidé de tester ce catalyseur hétérogène.

2.2.2 Optimisation de l' α -méthylation de la propiophénone avec le méthanol catalysée par le Ni/SiO₂-Al₂O₃

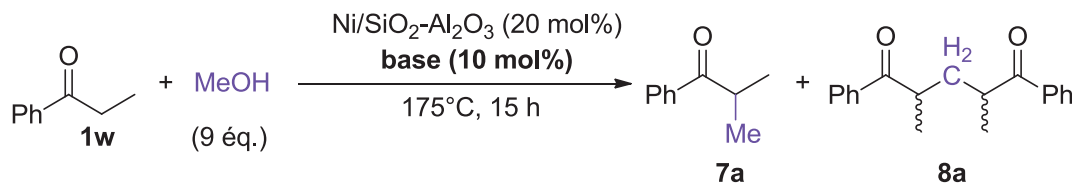
L'optimisation de l' α -méthylation de cétones avec le méthanol catalysée par le nickel supporté sur silice-alumine a été mise en œuvre avec la propiophénone comme substrat modèle. Des conditions similaires à celles développées précédemment ont été utilisées pour débiter cette

optimisation. La réaction a été engagée avec 20 mol% de Ni/SiO₂-Al₂O₃, 10 mol% de base et 9 équivalents de méthanol à 175°C pendant 15 heures. Les mélanges réactionnels ont été analysés par CPG sans étalon interne.

2.2.2.1 Criblage de bases

Le catalyseur métallique étant déjà sélectionné, l'optimisation a commencé par un criblage des bases (Tableau 24). Une très bonne sélectivité pour le produit désiré **7a** avec une faible conversion de 14% a été observée avec une base relativement faible, KOAc (Tableau 24, Entrée 1). En présence de *tert*-butylate de lithium et de la potasse, **7a** a été formé avec un ratio CPG de 24 et 46% respectivement (Tableau 24, Entrées 2 et 3). Dans le cas de la potasse, un produit plus lourd **8a** a été identifié en quantité importante (20%). Après isolement de ce produit sur colonne chromatographique, les analyses RMN et de masse ont permis de déterminer sa nature. Il s'agit du composé formé par addition-1,4 de la propiophénone sur l'accepteur de Michael intermédiaire produit par aldolisation-crotonisation de la propiophénone sur le formaldéhyde (Schéma 26). Ce composé est analogue au produit **4a** de la partie précédente, sa formation est elle aussi réversible.

Tableau 24 : Criblage de bases pour l' α -méthylation de la propiophénone avec le méthanol catalysée par Ni/SiO₂-Al₂O₃^a



Entrée	Base	Conversion de 1w (%)	Ratio CPG de 7a (%)	Ratio CPG de 8a (%)
1	KOAc	14	13	0
2	<i>t</i> BuOLi	28	24	4
3	KOH	69	46	20
4	K ₂ CO ₃	82	45	36
5	K ₃ PO ₄	78	66	6

^aConditions réactionnelles : **1w** (1 éq.), MeOH (86.9 mmol, 3,6 mL), 65 m% Ni/SiO₂-Al₂O₃ (10 mol%), base (10 mol%), sous argon, 175°C, 15h.

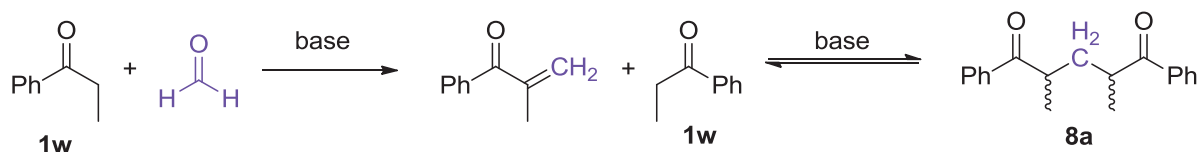


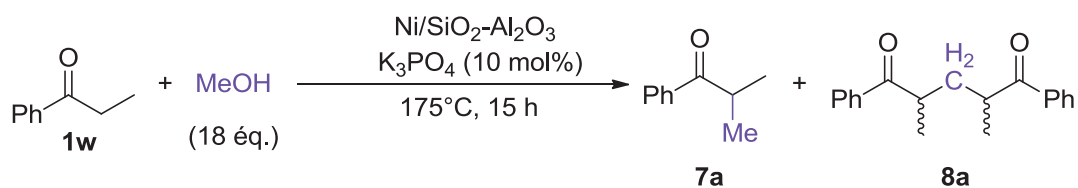
Schéma 26 : Formation du produit **8a**

Le carbonate de potassium a permis d'obtenir une conversion élevée (82%) avec cependant une sélectivité médiocre, le produit étant observé avec un ratio CPG de 45% (Tableau 24, Entrée 4). Cette base semble promouvoir la formation du produit **8a**, dont le ratio CPG est de 36%. Enfin, le phosphate de potassium tribasique a été testé, donnant **7a** avec un bon ratio CPG de 66% (Tableau 24, Entrée 5). K_3PO_4 a donc été sélectionnée comme meilleure base pour catalyser cette réaction.

2.2.2.2 Optimisation de paramètres variés

Différents paramètres réactionnels ont ensuite été optimisés, tels que le ratio **1w**/MeOH, la quantité de nickel et la température. En diminuant le ratio **1w**/MeOH à 1 : 18, c'est-à-dire en travaillant dans des conditions plus diluées, une augmentation de la quantité de produit désiré **7a** (74%) et de la conversion (98%) ont été observées (Tableau 25, Entrée 1). Cependant, la sélectivité est amoindrie, 24% de produit **8a** étant formés. La diminution de la charge catalytique de nickel à 10 mol% a permis de favoriser la formation de **3a** (83%) à conversion totale (Tableau 25, Entrée 2). De façon intéressante, une nouvelle diminution de la quantité catalyseur à 5 mol% a conduit à la formation d'une grande quantité du produit non désiré **8a** (74%) (Tableau 25, Entrée 3). La charge catalytique en nickel a donc été fixée à 10 mol%. Une augmentation de la température à 185°C a eu pour conséquence une faible augmentation du ratio CPG du produit **7a** (87%) à conversion totale (Tableau 25, Entrée 4). Cependant, à cette même température, une nouvelle diminution du ratio **1w**/MeOH à 1 : 21 a permis une forte augmentation du ratio du produit **7a** à 97% (Tableau 25, Entrée 5). Le produit désiré **7a** est alors isolé avec un excellent rendement de 95% à l'échelle du demi-gramme.

Tableau 25 : Optimisation des différents paramètres pour l' α -méthylation de la propiophénone avec le méthanol catalysée par le Ni/SiO₂-Al₂O₃^a

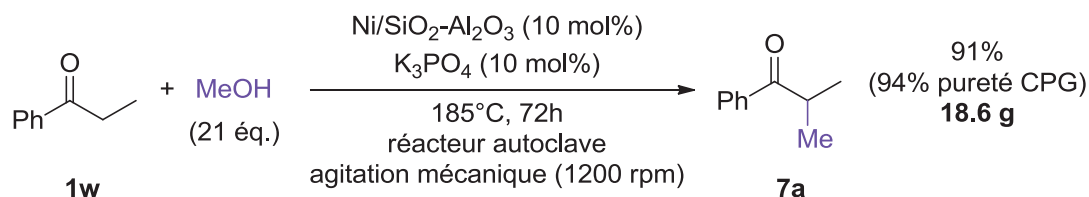


Entrée	Ni/SiO ₂ -Al ₂ O ₃ (mol%)	Conversion de 1w (%)	de	Ratio CPG de 7a (%)	Ratio CPG de 8a (%)
1	20	98		74	24
2	10	>99		83	15
3	5	97		24	71
4 ^b	10	>99		87	9
5 ^{b,c}	10	98		97 (95) ^d	0

^aConditions réactionnelles : **1w** (1 éq.), MeOH (86,9 mmol, 3,6 mL), 65 m% Ni/SiO₂-Al₂O₃, K₃PO₄ (10 mol%), sous argon, 175°C, 15h. ^b185°C. ^cMeOH (21 éq.). ^dRendement isolé.

2.2.2.3 Montée en échelle

Une montée en échelle de l' α -méthylation de la propiophénone a été étudiée. Pour cela, les quantités des matières premières ont été multipliées par 30 et la réaction a été conduite dans un réacteur autoclave de 300 mL sous agitation mécanique (1200 rpm) (Schéma 27). La réaction a pu être menée sous air, la présence d'oxygène n'ayant apparemment pas d'impact négatif sur la formation de **7a**. Après 72 heures de réaction, le produit a été obtenu avec un très bon rendement de 91%, soit 18,6 g (94% de pureté CPG). Le produit a été purifié par distillation.



^aConditions réactionnelles : **1w** (17,25 mL, 0,124 mol, 1 équiv.), MeOH (108 mL, 2,61 mol, 21 équiv.), 65 m% Ni/SiO₂-Al₂O₃ (10 mol%, 1,14 g), K₃PO₄ (10 mol%, 2,64 g), sous air, 185°C, dans réacteur autoclave de 300 mL, 72h.

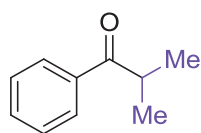
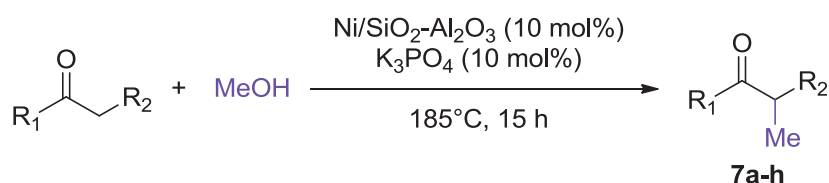
Schéma 27 : Montée en échelle de l' α -méthylation de la propiophénone avec le méthanol catalysée par Ni/SiO₂-Al₂O₃^a

2.2.3 Etendue et limitations de la réaction

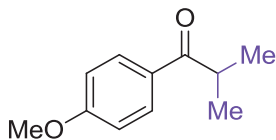
2.2.3.1 Etendue

Afin d'explorer la robustesse des conditions optimisées susmentionnées, différentes cétones ont été engagées en réaction (Figure 34). Il est à noter que certains substrats ont nécessité un temps de réaction légèrement plus long afin d'obtenir des rendements optimaux.

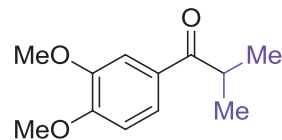
Les acétophénones engagées en réaction ont pour la plupart subi une α -dialkylation dans le temps de réaction imposé. L'intermédiaire α -monoalkylé semble en effet assez réactif : il n'est plus présent après 15 heures de réaction. L'acétophénone a donné un bon rendement de 73% (**7a**). Un bon rendement de 77% (**7b**) est également obtenu avec la 4-méthoxyacétophénone. Par contraste, la 3,4-diméthoxyacétophénone a permis de former le produit désiré **7c** avec un rendement moyen (47%). Cette réaction, qui semble pourtant être favorisée par les groupements électrodonneurs sur le cycle aromatique de la cétone, paraît limitée en cas de disubstitution. Afin d'évaluer l'impact de l'encombrement stérique du cycle aromatique, trois méthylacétophénones, *para*, *ortho* ou *meta* substituées, ont été engagées en réaction. De la *para* à l'*ortho*-acétophénone, une légère diminution du rendement est noté (78 à 66%, **7d** à **7f**). Cette faible influence de l'encombrement du cycle n'est pas étonnante. En effet, le formaldéhyde est une molécule de petite taille. La présence d'un groupement potentiellement encombrant sur le cycle aromatique de la cétone est donc peu impactant.



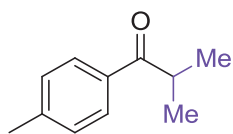
7a : 73%



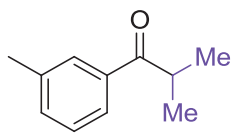
7b: 77%^b



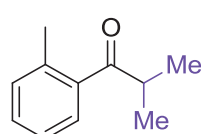
7c: 47%^b



7d : 78%



7e : 74%



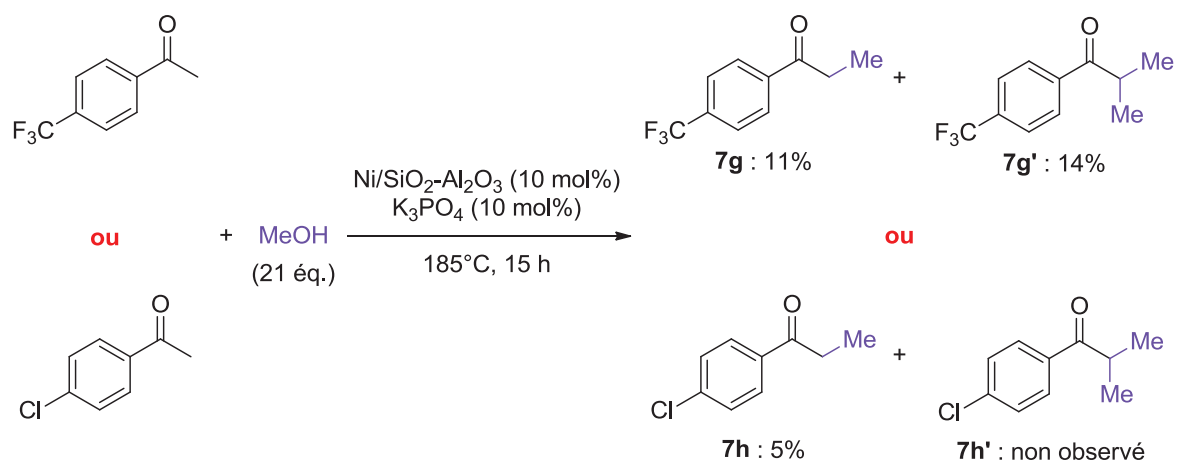
7f : 66%

^aConditions réactionnelles : cétone (1éq.), MeOH (86,9 mmol, 3,6 mL), 65 m% Ni/SiO₂-Al₂O₃ (10 mol%), K₃PO₄ (10 mol%), sous argon, 185°C, 15h. ^b24h.

Figure 34 : α -Méthylation d'acétophénones avec le méthanol catalysée par Ni/SiO₂-Al₂O₃^a

Deux acétophénones portant des groupements halogénés ont été testées (Schéma 28). Un mélange de deux produits a été isolé suite à la réaction avec la 4-trifluoroacétophénone peu nucléophile. Le produit attendu de α -diméthylation **7g'** a été obtenu avec un rendement isolé de 14% alors que celui du produit d' α -monométhylation **7g** est de 11%. Dans le cas d'un groupement électroaccepteur sur le cycle aromatique, la réaction semble fortement ralentie.

Ce phénomène est mis en exergue dans le cas de la 4-chloroacétophénone. En effet, le composé d' α -monométhylation **7h** est obtenu comme seul produit désiré avec un rendement très faible de 5% à faible conversion. Le produit d' α -diméthylation n'est alors pas observé. Par ailleurs, seules des traces de produits déchlorés ont été observées.



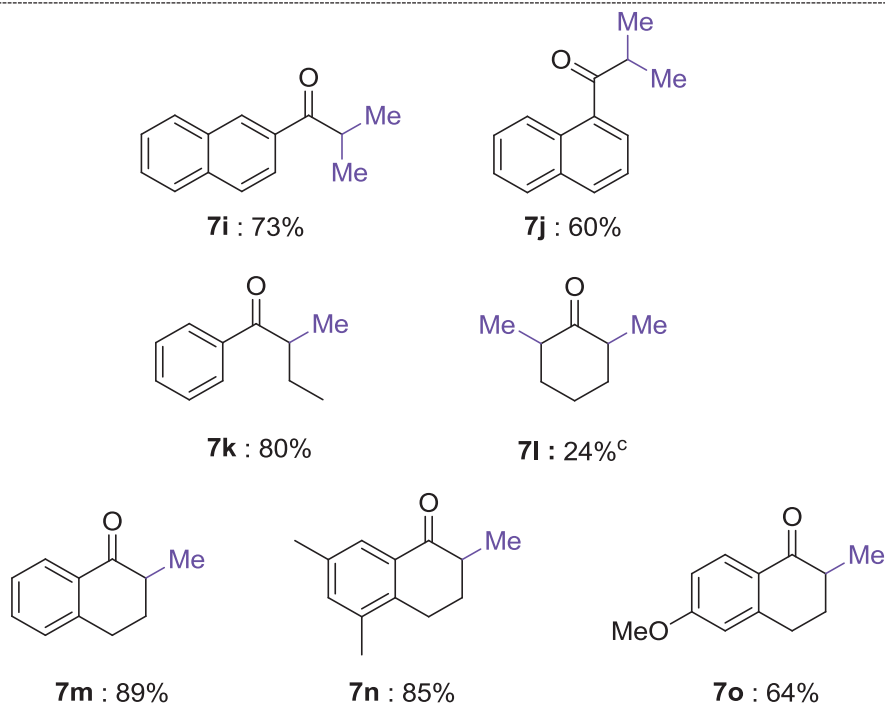
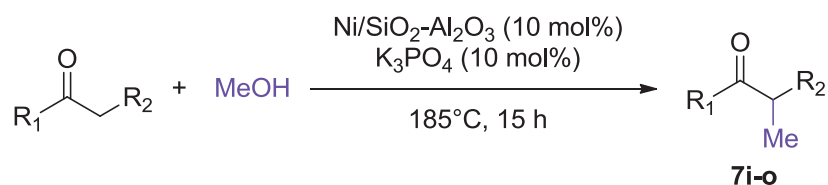
^aConditions réactionnelles : cétone (1 éq.), MeOH (86,9 mmol, 3,6 mL), 65 m% Ni/SiO₂-Al₂O₃ (10 mol%), K₃PO₄ (10 mol%), sous argon, 185°C, 15h.

Schéma 28 : α-Méthylation de la 4-trifluorométhylacétophénone et de la 4-chloroacétophénone.^a

Deux acétonaphtones ont été engagées dans les conditions optimisées (Figure 35). La 2-acétonaphtone a permis de former le produit **7i** avec un bon rendement de 73%. La 1-acétonaphtone a donné le produit désiré **7j** avec un rendement de 60%.

La réaction a ensuite été menée avec des cétones α-substituées. La butyrophénone a donné un très bon rendement de 80% (**7k**). Quatre cétones cycliques ont été testées. La 2,5-diméthylcyclohexanone **7l** a été synthétisée à partir de la cyclohexanone avec un rendement faible de 24% et une conversion basse. Il est à noter que le produit d'α-monométhylation n'a pas été observé. Le produit **7l** est obtenu sous forme d'un mélange 76 : 24 de diastéréoisomères. Au vu de ce ratio, il est fortement probable que la première méthylation, qui forme un produit chiral, induise la stéréosélectivité de la seconde. Un couple d'énantiomère (R,R) et (S,S) est alors probablement formé, ainsi qu'une forme méso (S,R).

Les α-tétralones testées ont globalement donné de bons résultats. De très bons rendements ont été obtenus avec l'α-tétralone et la 5,7-diméthyl-1-tétralone (89 et 85%, **7m** et **7n** respectivement).



^aConditions réactionnelles : cétone (1 éq.), MeOH (86,9 mmol, 3,6 mL), 65 m% Ni/SiO₂-Al₂O₃ (10 mol%), K₃PO₄ (10 mol%), sous argon, 185°C, 15h. ^bMélange de diastéréoisomères 76 : 24

Figure 35 : α -Méthylation de cétones avec le méthanol catalysée par Ni/SiO₂-Al₂O₃^a (suite)

La 6-méthoxy-1-tétralone conduit au produit désiré **8o** avec un bon rendement de 64%, mais inférieur aux deux exemples précédents. De façon très intéressante, un autre produit **7oe** d'autotransfert d'hydrogène a ici été isolé avec un rendement de 11%. Les analyses de masses et de RMN ont montré qu'il s'agissait du 6-méthoxy-2,4-diméthyl-naphtalèn-1-ol (**7oe**). Un mécanisme hypothétique a pu être proposé (Schéma 29). La cétone **7o** est sans doute en équilibre avec sa forme énol, favorisée par la présence d'une double-liaison C-C et d'une conjugaison avec le cycle aromatique renforcée par le groupement électrodonneur méthoxy en position *para*. L'espèce **7oa** peut ensuite être aromatisée par déshydrogénation par le catalyseur de nickel pour donner un naphтол **7ob**. Ce dernier va pouvoir réaliser une condensation avec le formaldéhyde en position 4 avec perte d'eau, formant ainsi une cétone $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturée **7oc** possédant une double-liaison C=C exocyclique. Cette insaturation relativement réactive peut ensuite être hydrogénée par l'hydru de nickel formé précédemment pour donner la cétone α,β -insaturée δ -méthylée **7od**. L'aromaticité du naphтол est rétablie par tautomérie afin de

former le 6-méthoxy-2,4-diméthylnaphtalèn-1-ol. Il est à noter que des produits analogues ont été observés dans une moindre mesure avec l' α -tétralone et la 5,7-diméthyl-1-tétralone. Cette méthodologie de synthèse de naphtol 2,4-diméthylés par autotransfert d'hydrogène ne semble pas avoir été explorée auparavant et pourrait donner lieu à une nouvelle étude.

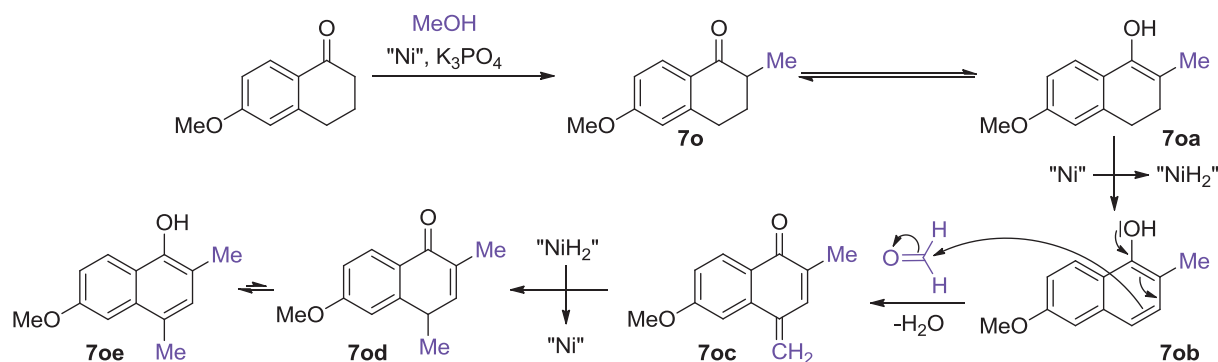
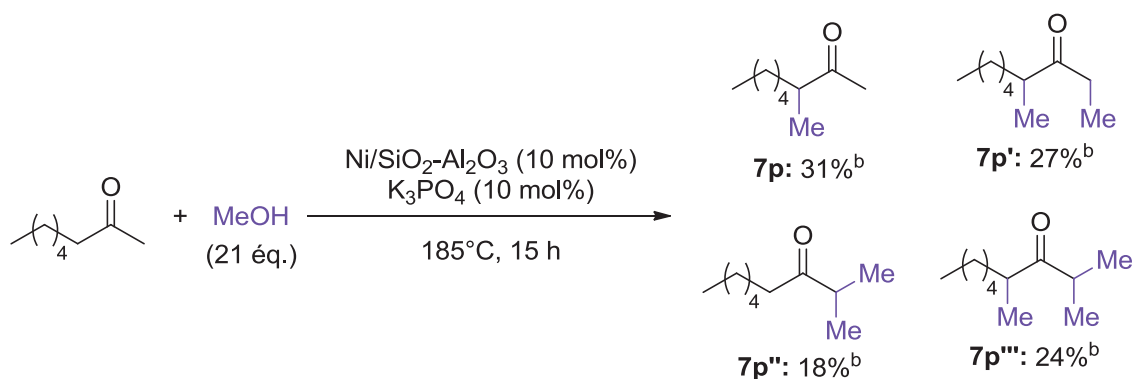


Schéma 29 : Mécanisme proposé pour la formation du 6-méthoxy-2,4-diméthylnaphtalèn-1-ol

La réaction avec l'octan-2-one a donné quatre produits méthylés à conversion totale (Schéma 30). Une analyse GC-MS a permis de déterminer la nature de ces produits. La 3-méthyl-octan-2-one **7p** a été observée avec un ratio CPG de 31%. Les produits de diméthylation **7p'** et **7p''** sont obtenus avec 27% et 18% respectivement. La triméthylation de l'octan-2-one a donné le produit **7p'''** avec un ratio de 24%. Les effets de temps de réaction, de la quantité de méthanol ou de la nature de la base ont été étudiés. Aucune influence significative de ces paramètres sur la sélectivité pour un produit en particulier n'a pu être remarquée.



^aConditions réactionnelles : cétone (1éq.), MeOH (86,9 mmol, 3,6 mL), 65 m% Ni/SiO₂-Al₂O₃ (10 mol%), K₃PO₄ (10 mol%), sous argon, 185°C, 15h. ^bRatio CPG.

Schéma 30 : α -Méthylation de l'octan-2-one^a

2.2.3.2 Limitations

Certaines cétones testées n'ont pas conduit à la formation des produits désirés.

Dans les conditions réactionnelles, la 4-fluoroacétophénone a subi une substitution aromatique avec le méthanol, formant ainsi 12% de 4-méthoxyacétophénone (Schéma 31). De façon très surprenante, l' α -alkylation de cette cétone pourtant très réactive ne s'est pas produite. La substitution aromatique crée formellement de l'acide fluorhydrique. Cet acide ($pK_a = 3,17$) réagirait immédiatement avec la base K_3PO_4 ou le catalyseur au nickel, inhibant ainsi cette réaction.

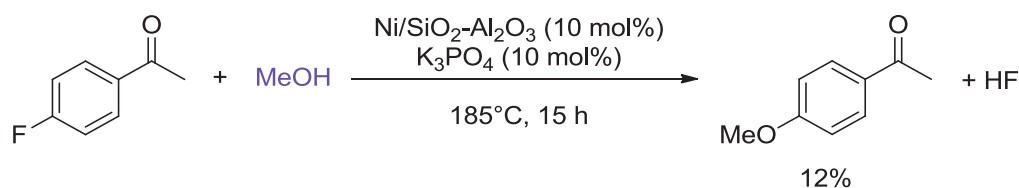


Schéma 31 : Test avec la 4-fluoroacétophénone

L' α -méthylation de la 4-bromoacétophénone ne s'est pas produite, et seules de faibles quantités de produit de départ débromé ont été détectées.

De façon très surprenante, la 1-phénylbutane-1,3-dione et le dibenzoylméthane n'ont pas donné les produits désirés correspondants, malgré une conversion totale. Cependant, dans ces deux cas, l'acétophénone et le benzoate de méthyle ont été détectés en grandes quantités par CPG. Pour le 1-phénylbutane-1,3-dione, l'acétone et l'acétate de méthyle, composés volatils, sont très probablement formés (Schéma 32). Ces réactions sont sans doute catalysées par la base. Des résultats similaires ont été observés par Hirashita et collab. avec l'eau comme nucléophile.¹⁶⁶

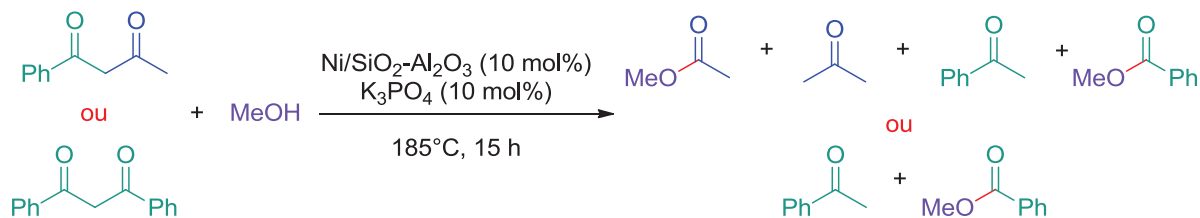


Schéma 32 : Tests avec la 1-phénylbutane-1,3-dione et le dibenzoylméthane

Sans surprise, la dégradation de la 4-nitroacétophénone et le 4-acétylcyanure s'est produite et les composés désirés n'ont pas été obtenus (Schéma 33). Dans le cas du 4-acétylcyanure, la méthanolyse du nitrile en ester a été observée, formant des quantités non négligeable de 4-acétylbenzoate de méthyle.

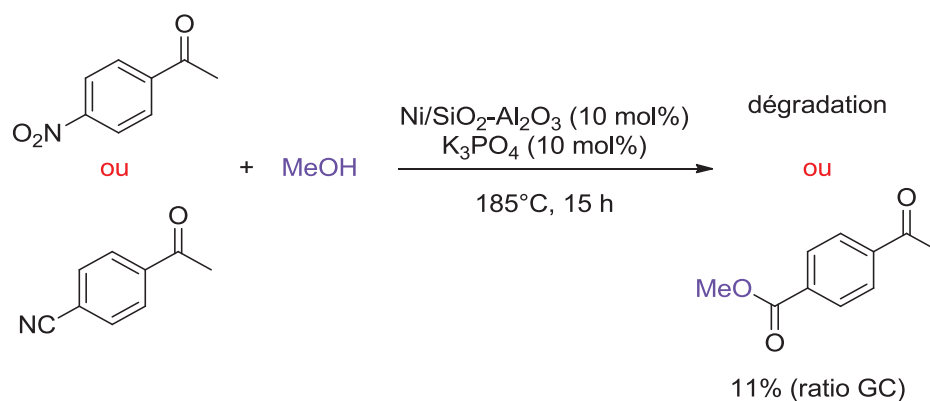


Schéma 33 : Réaction avec la 4-nitroacétophénone et le 4-acétylcyanure

2.2.4 Etude de la recyclabilité de Ni/SiO₂-Al₂O₃ pour l' α -méthylation de la propiophénone avec le méthanol.

Pour cette étude de recyclabilité, nous n'avons pas souhaité effectuer la réaction à conversion totale. En effet, bien que ce type d'étude de recyclage soit jugé satisfaisant dans certains cas, la rigueur scientifique voudrait qu'elle soit menée à un rendement non optimal ou une conversion non totale. En effet, si l'étude est menée à conversion totale, une légère perte d'activité ne serait sans doute pas détectée durant les premiers essais. Il a donc été décidé de se pencher sur le recyclage du catalyseur de nickel à un rendement d'environ 50% pour le premier essai, soit pour 4 heures de réaction dans les conditions optimales (Figure 36). Entre chaque réaction, le mélange réactionnel a été filtré et le catalyseur a été lavé avec du méthanol et de l'eau. Après chaque recyclage du catalyseur, le ratio CPG en produit désiré **7a** baisse environ de moitié, passant de 58% (essai 1) à 5% (essai 4). Par ailleurs, une augmentation de la formation du produit **8a** est observée après chaque essai. Ce test montre par conséquent que le catalyseur ne peut pas être considéré comme recyclable pour l' α -méthylation de la propiophénone avec le méthanol. L'hypothèse la plus probable impliquerait une dégradation du catalyseur et plus particulièrement de son support de silice par le méthanol, solvant connu pour être agressif pour ce type de solide.

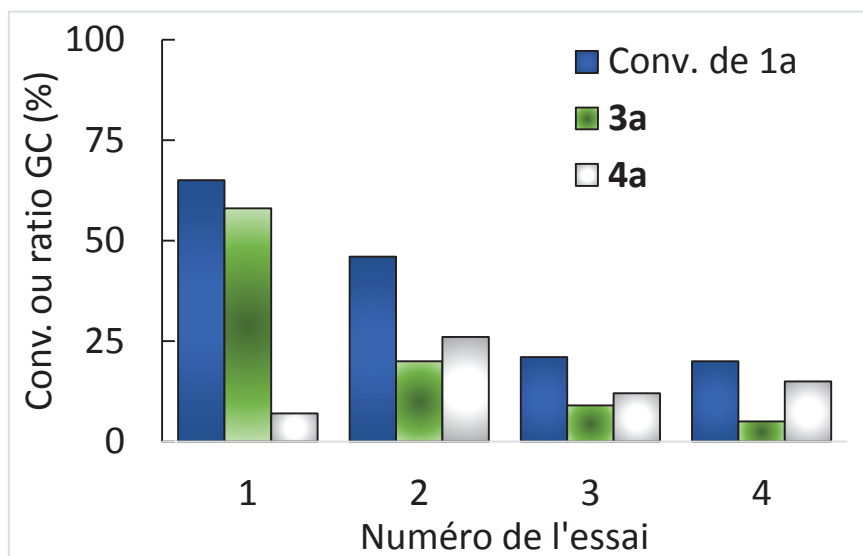


Figure 36 : Recyclage du catalyseur de nickel

2.2.5 Etude de la lixiviation du catalyseur Ni/SiO₂-Al₂O₃ pour la réaction modèle

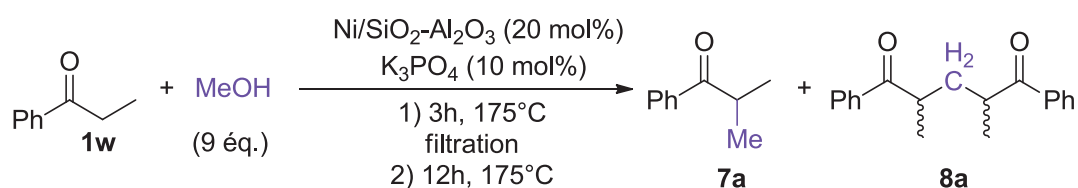
2.2.5.1 Analyse ICP-OES

Afin de quantifier une potentielle lixiviation du catalyseur en solution, cause possible de sa non recyclabilité, une analyse ICP-OES du filtrat après 3 heures de réaction a été réalisée. Il est à noter qu'une filtration à chaud n'a pas pu être réalisée, du fait du bas point d'ébullition du méthanol. La concentration de nickel soluble dans le filtrat est de 14,23 mg.L⁻¹, ce qui correspond à 59 µg de nickel, soit 0,0303 % de nickel perdu en solution en un essai. Cette valeur très faible montre que la lixiviation du nickel en solution est ici négligeable.

2.2.5.2 Réactivité du filtrat après réaction

Afin de vérifier si ce nickel soluble possède une activité catalytique pour la réaction d'autotransfert d'hydrogène, le filtrat obtenu après 3 heures de réaction a été de nouveau chauffé à 185°C pendant 12 heures. De légères différences sont observées entre le milieu réactionnel après 3 heures de réaction et celui après filtration et 12 heures de réaction (Tableau 26). La conversion de **1w** subit une baisse de 10%, alors que le ratio CPG de **7a** et **8a** augmente respectivement de 3 et 7%. La conversion peut donc majoritairement être expliquée par la formation du produit **8a**, probablement du fait de la présence de formaldéhyde dissout dans le méthanol. De plus, cette addition de Michael est sans doute catalysée par K₃PO₄, qui semble légèrement soluble dans le méthanol. L'augmentation du ratio de **7a** ne semble pas significative. La lixiviation du nickel ne semble donc pas avoir un rôle décisif dans la désactivation du catalyseur recyclé.

Tableau 26 : Réactivité du filtrat après 3 heures de réactions



Entrée	Conditions	Conversion ^b (%)	Ratio CPG de 7a (%)	Ratio CPG de 8a (%)
1	3h de réaction	33	26	41
2	3h de réaction / filtration / 12h de réaction	23	29	48

^bConversion de **1w** déterminée par CPG.

2.2.6 Conclusion

L' α -méthylation de cétones avec des alcools a été étudiée avec le Ni/SiO₂-Al₂O₃ comme catalyseur. Après optimisation des conditions, le produit d' α -méthylation de la propiophénone avec le méthanol a été obtenu avec un excellent rendement isolé de 95% à l'échelle du demi-gramme. Une quantité raisonnable de nickel (10 mol%) et de K₃PO₄ (10 mol%) a été nécessaire pour mener à bien la réaction, avec 21 équivalents de méthanol, à 185°C pendant 15 heures. Une montée en échelle a été mise en œuvre avec succès, permettant d'obtenir 18,6 g de produit (91% de rendement, 94% de pureté) sous air, purifié par simple distillation. Afin d'évaluer la robustesse de la réaction, une variété de cétones a été testée. Quinze cétones aromatiques et aliphatiques plus ou moins encombrées ont été mises en réactions donnant des rendements isolés allant de 5 à 89%. La recyclabilité du catalyseur a été étudiée pour l' α -méthylation de la propiophénone avec le méthanol. Le catalyseur ne semble pas recyclable, du fait de la dégradation probable de son support par le méthanol. Les tests de lixiviation par ICP-OES et remise en réaction du filtrat après 4 heures dans les conditions réactionnelles ont montré que la solubilisation du catalyseur était négligeable. Le nickel actif semble donc bien hétérogène.

Une méthode de synthèse de 2,4-diméthylnaphtol à partir d' α -tétralones a été mise en lumière selon un mécanisme d'autotransfert d'hydrogène. Des travaux additionnels seraient nécessaires afin de vérifier la faisabilité et l'intérêt synthétique de ce type de méthodologie, qui ne semble pas avoir été rapportée dans la littérature à ce jour.

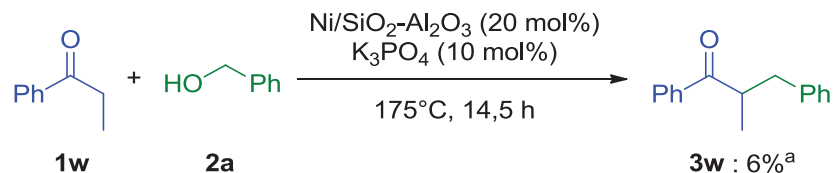
2.3 α -Méthylation-benzylation croisée de cétones avec le méthanol et un autre alcool

2.3.1 Introduction

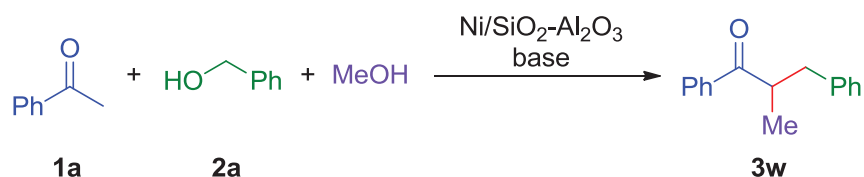
Comme indiqué dans la partie bibliographie, l' α -méthylation-benzylation croisée de cétones avec le méthanol et un autre alcool a été très peu étudiée. Il s'agit cependant d'une méthodologie très intéressante car elle permet d'obtenir des cétones branchées α -méthylés à partir de méthylcétones de façon monotope. Seuls trois exemples sont décrits avec des métaux nobles, tels que l'iridium et le ruthénium, et du palladium supporté sur polymère.^{79,83,89} Au vu de l'absence de métaux non-nobles et de son efficacité pour l' α -alkylation de cétones avec des alcools, et notamment le méthanol, le catalyseur de Ni/SiO₂-Al₂O₃ semble être un candidat de choix pour promouvoir cette réaction.

Il a été montré dans la partie 2.1.3.2 qu'il était très difficile de synthétiser des cétones α -branchées *via* l'alkylation d'une méthylacétone par l'alcool benzylique, avec pour exemple l' α -benzylation de la propiophénone qui a donné un rendement dosé de 6% (Schéma 34, A). L' α -méthylation-benzylation croisée de l'acétophénone par l'alcool benzylique et le méthanol permettrait avantageusement de synthétiser ce type de produit (Schéma 34, B).

A) α -benzylation de la propiophénone avec l'alcool benzylique



B) synthèse du produit 3w par α -méthylation-benzylation croisée

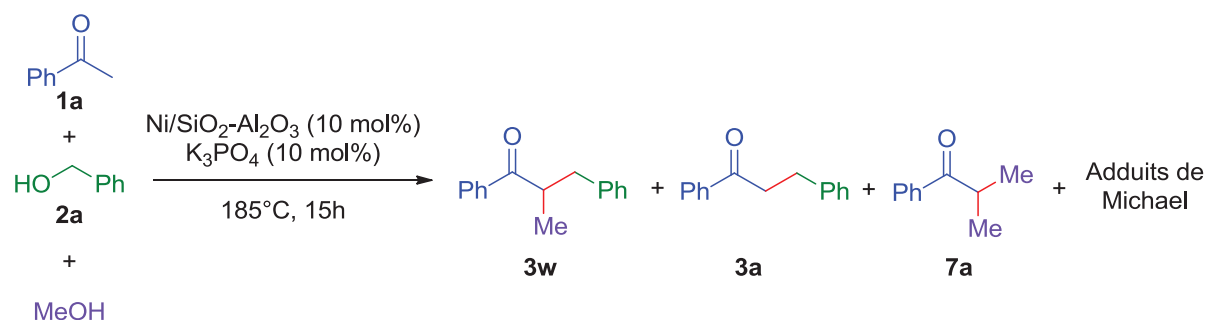


^aRendement dosé par ¹H RMN avec le mésitylène comme étalon interne.

Schéma 34 : Accès au produit 3w

2.3.2 Optimisation

L'optimisation de cette réaction a été dans un premier temps entreprise en utilisant les conditions d' α -méthylation de l'acétophénone, avec un ajout d'alcool benzylique (1 équivalent). L'acétophénone, l'alcool benzylique et le méthanol (21 équivalents) ont été mis en présence de Ni/SiO₂-Al₂O₃ (10 mol%) et d'une base à 185°C pendant 15 heures.

Tableau 27 : Optimisation de l' α -benzylation-méthylation croisée de l'acétophénone avec l'alcool benzylque et le méthanol catalysée par Ni/SiO₂-Al₂O₃^a


Entrée	1a/2a/MeOH	Conv. de 1a (%)	CPG 3w (%) ^c	3a (%) ^c	7a (%) ^c	Adduits de Michael (%) ^b
1	1:1:21	66	10	14	15	27
2	2:1:21	93 ^c	18	27	25	23
3	1:2:21	99	73 (56) ^d	2	17	7
4	1:6:21	97	64	19	3	11
5	1:2:10.5	96	50	25	5	16
6	1:2:42	99	73	<1	21	5

^aConditions réactionnelles : **1a**, **2a**, MeOH, Ni/SiO₂-Al₂O₃ (10 mol%), K₃PO₄ (10 mol%), sous argon, 185°C, 15h. ^bRatio CPG. ^cConversion de **2a**. ^dRendement isolé entre parenthèses.

Une étude préliminaire a montré que K₃PO₄ permettait d'obtenir de meilleurs résultats que les autres bases testées (Na₂CO₃, K₂CO₃, MgO, ^tBuOK et KOH) utilisées à 10 mol%. Dans ces conditions, le ratio du produit désiré est faible (10%) et une quantité relativement élevée de produits plus lourds est formée (27% au total) (Tableau 27, Entrée 1). Il s'agit d'adduits de Michael, dont deux avaient été observés auparavant (Figure 37). De plus, l'isobutyrophénone, qui est ici un sous-produit indésirable de la réaction, est aussi observée (15%).

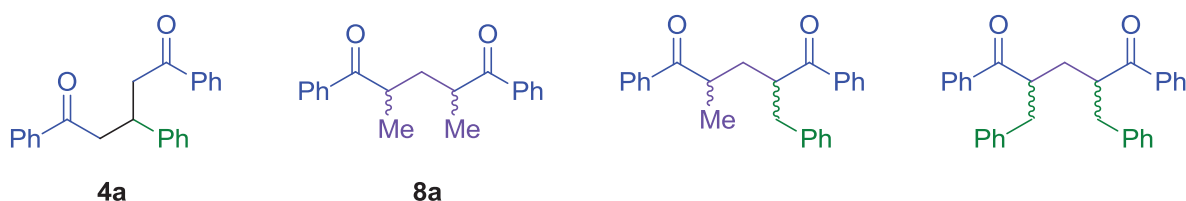


Figure 37 : Adduits de Michael observés

Un excès d'acétophénone (2 équivalents), a permis de former **3w** avec un ratio CPG de 18% à conversion élevée (93%) (Tableau 27, Entrée 2). L'introduction de 2 équivalents d'alcool

benzylique a permis d'obtenir le produit désiré avec un ratio de 73% (Tableau 27, Entrée 3). Le sous-produit majoritaire est dans ce cas l'isobutyrophénone **7a** (17%). Ce ratio n'a pas pu être amélioré par la suite, que ce soit en augmentant la quantité d'alcool benzylique ou en réduisant ou augmentant le ratio de méthanol (Tableau 27, Entrées 4, 5 et 6 respectivement). Dans ces cas, l'intermédiaire **3a** n'a pas pu être converti en produit désiré **3w** par une prolongation de la réaction. Les conditions optimales, avec 2 équivalents d'alcool benzylique, ont permis d'isoler le produit désiré avec un rendement moyen de 56%.

L' α -benzylation-méthylation séquentielle monotope de l'acétophénone a aussi été étudiée. L' α -benzylation de l'acétophénone est réalisée avec un excellent rendement dans les conditions rapportées ci-avant. Le méthanol (21 équivalents) est ensuite introduit et le mélange est chauffé à 185°C pendant 15h. De façon très surprenante, le produit désiré **3w** n'est alors pas observé. Le catalyseur de nickel semble avoir subi une désactivation, empêchant la seconde étape de se dérouler.

Un seul autre composé a pu être synthétisé avec un rendement acceptable (Figure 38). Le produit **3w'**, formé par α -benzylation-méthylation de l'acétophénone avec l'alcool 4-méthoxybenzylique et le méthanol a été isolé avec un rendement de 58%. Des composés *a priori* réactifs tels que la 4-méthoxyacétophénone et les alcools 4-méthyl et 4-méthoxybenzyliques ont donné des résultats médiocres.

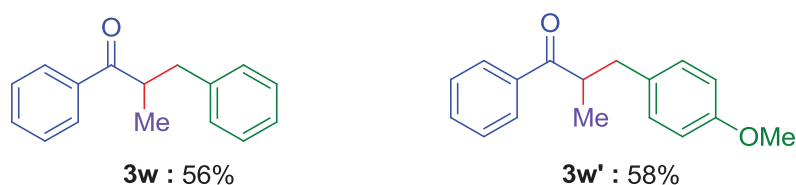


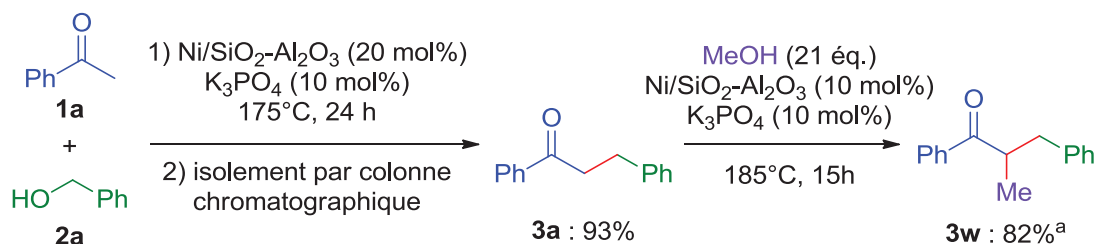
Figure 38 : Composés synthétisés par α -benzylation-méthylation croisée dans les conditions optimisées

2.3.3 Mécanisme hypothétique de la réaction

Afin de déduire un mécanisme de l' α -benzylation-méthylation croisée de l'acétophénone avec l'alcool benzylique et le méthanol, des réactions tests ont été effectuées.

L' α -benzylation de la propiophénone avec l'alcool benzylique avait été mise en œuvre dans des travaux précédents (Schéma 34, A). Le faible rendement obtenu montre que l' α -benzylation de la propiophénone, elle-même produite par α -méthylation de l'acétophénone, est très défavorisée. L' α -benzylation de l'acétophénone semble donc être la première étape de cette réaction.

Afin de confirmer cette hypothèse, le produit **3a** obtenu par α -benzylation de l'acétophénone a été soumis aux conditions de méthylation (Figure 35). Cette réaction semble être très favorable, le produit désiré étant obtenu avec un rendement dosé de 82%.



^aRendement dosé par RMN ¹H avec le mésitylène comme étalon interne

Schéma 35 : α -benzylation-méthylation séquentielle de l'acétophénone par l'alcool benzylique puis le méthanol

Le mécanisme de l' α -méthylation-benzylation croisée semble être le suivant : l'acétophénone doit tout d'abord être α -benzylée par l'alcool benzylique. La dihydrochalcone **3a** ainsi obtenue doit ensuite subir l' α -méthylation par le méthanol pour former le produit désiré.

2.3.4 Conclusion

L' α -benzylation-méthylation de l'acétophénone avec l'alcool benzylique et le méthanol a été étudiée. Après optimisation, le produit désiré **3w** a été obtenu avec un rendement moyen de 56%. Ces conditions ont pu être appliquées pour former un seul autre composé. Le mécanisme probable de cette réaction a pu être déduit. L'acétophénone est tout d'abord benzylée par l'alcool benzylique puis méthyliée par le méthanol.

2.4 α -Alkylation de nitriles avec des alcools

2.4.1 Introduction

Comme pour l'alkylation de cétones avec des alcools, les complexes de ruthénium et d'iridium sont massivement utilisés pour catalyser l' α -alkylation des nitriles. Peu d'alternatives ont été développées pour éviter l'utilisation de ces métaux rares et coûteux. Seuls deux exemples de métaux peu onéreux, le fer et le manganèse, ont été rapportés pour promouvoir cette réaction. Des ligands particuliers doivent alors être synthétisés afin d'améliorer l'activité de ces métaux non-nobles, ce qui entraîne souvent un coût non négligeable.

Cette réaction a également été très explorée en catalyse hétérogène. Du palladium et du ruthénium possédant un support basique ont été synthétisés. Fonctionnant en faible quantité (< 1 mol%) et sans base ajoutée, une température élevée (180°C) doit néanmoins être appliquée avec ces catalyseurs.

Aucun catalyseur hétérogène à base d'un métal non-noble n'a été rapporté pour catalyser l' α -alkylation des nitriles avec des alcools.

Les résultats que nous avons obtenus pour l' α -alkylation des cétones avec des alcools étant satisfaisants, c'est tout naturellement que nous avons envisagé l'utilisation du nickel sur silice-alumine pour catalyser cette réaction.

2.4.2 Optimisation

L'optimisation a été dans un premier temps entreprise dans les conditions développées pour l' α -alkylation des cétones. La réaction modèle choisie est l' α -benzylation du phénylacétonitrile avec l'alcool benzylique (Schéma 36). Le nitrile **9a** et l'alcool **2a** sont introduits en quantités équimolaires en présence de Ni/SiO₂-Al₂O₃ (20 mol%) et d'une base (20 mol%), sans solvant ajouté. Le mélange est chauffé à 175°C pendant 15 heures.

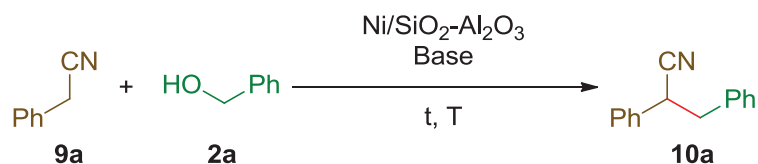


Schéma 36 : α -Alkylation du phénylacétonitrile avec l'alcool benzylique

2.4.2.1 Criblage de bases

Différentes bases ont été tout d'abord testées afin de déterminer laquelle serait la plus efficace pour catalyser cette réaction (Tableau 28). Deux bases fortes, KOH et ^tBuOK, ont été mises en réaction (Tableau 28, Entrées 1 et 2). Le produit désiré **10a** a été détecté avec des rendements

médiocres de 10 et 16% respectivement, à faibles conversions. Le produit intermédiaire insaturé **11a**, formé par condensation du nitrile **9a** sur le benzaldéhyde, a été observé en quantité non-négligeable (9 et 7%, respectivement). Deux carbonates ont aussi été testés. Un très faible rendement de 4% a été obtenu avec le carbonate de césium, à haute conversion (Tableau 28, Entrée 3). Les produits majoritaires semblent être dans ce cas le benzène et le toluène. Le carbonate de potassium a donné un meilleur résultat, néanmoins largement insuffisant (8%, Tableau 28, Entrée 4). Le rendement le plus élevé a été obtenu avec le phosphate de potassium tribasique (23%, Tableau 28, Entrée 5). Cette base a donc été sélectionnée pour la suite de l'optimisation.

Tableau 28 : Criblage des bases pour l' α -benzylation du phénylacétonitrile avec l'alcool benzylique^a

$$\text{Ph-CH}_2\text{-CN} + \text{HO-CH}_2\text{-Ph} \xrightarrow[15\text{h, } 175^\circ\text{C}]{\text{Ni/SiO}_2\text{-Al}_2\text{O}_3 (20 \text{ mol}\%), \text{ Base } (20 \text{ mol}\%)} \text{Ph-CH(Ph)-CH}_2\text{-CN} + \text{Ph-CH=C(Ph)-CN}$$

9a **2a** **10a** **11a**
 1 : 1

Entrée	Base	Conv. de 2a (%) ^b	10a (%) ^b	11a (%) ^b
1	KOH	26	10	9
2	^t BuOK	37	16	7
3	Cs ₂ CO ₃	67	4	<1
4	K ₂ CO ₃	30	8	8
5	K ₃ PO ₄	40	23	9

^aConditions réactionnelles : **9a** (9,67 mmol, 1 éq.), **2a** (9,67 mmol, 1 éq.), 65m% Ni/SiO₂-Al₂O₃ (20 mol%), base (20 mol%), sous argon, 175°C, 15h. ^bConversion de **2a** et rendement de **10a** déterminés par dosage RMN ¹H avec le mésitylène comme étalon interne.

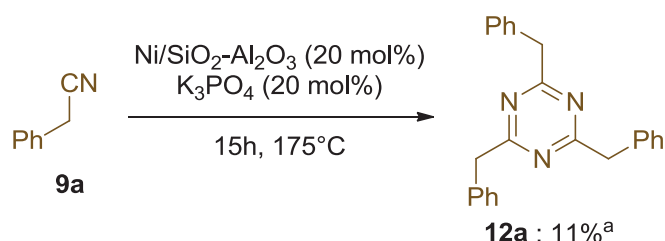
2.4.2.2 Optimisation du ratio **9a/2a** et de la quantité de K₃PO₄

L'utilisation d'un solvant, le ratio **9a/2a** et la quantité de K₃PO₄, paramètres supposés importants pour la réaction, ont ensuite été étudiés (Tableau 29).

Des essais en solvant ont été réalisés avec l'alcool *tert*-amylique, le toluène et le dioxane, usuels pour l' α -alkylation de nitriles avec des alcools. Après quelques essais, le meilleur résultat a été obtenu à une concentration de 1M dans le toluène, avec un faible rendement de 15% et une conversion de 33%. La voie sans solvant a donc été considérée comme préférable.

L'introduction d'un excès de nitrile **9a** semble défavoriser la réaction, un rendement de 16% étant obtenu (Tableau 29, Entrée 1). Dans ce cas, une quantité non-négligeable de produit de

cyclotrimérisation **12a** du phénylacétonitrile a été observée. Cette réaction a précédemment été rapportée dans la littérature.^{167,168} La formation du produit nécessite apparemment la présence du catalyseur au nickel et de K₃PO₄ (Schéma 37). En effet, il n'a pas été observé sans Ni/SiO₂-Al₂O₃.



^aRendement déterminé par dosage RMN ¹H avec le mésitylène comme étalon interne.

Schéma 37 : Cyclotrimérisation du phénylacétonitrile promue par K₃PO₄ et Ni/SiO₂-Al₂O₃

Le ratio **9a/2a** inverse, soit 1 : 2, a permis d'obtenir des résultats prometteurs, avec un rendement de 33%, à conversion totale (Tableau 29, Entrée 2).

L'impact de la quantité de K₃PO₄ a ensuite été étudié, avec deux équivalents de **2a**. Une diminution de base à 10 mol% semble fortement ralentir la réaction, donnant un rendement de 12% pour une conversion de 68% (Tableau 29, Entrée 3). Par ailleurs, une augmentation de la quantité de base à 30 mol% ne paraît pas favoriser significativement la réaction, un rendement de 34% à conversion totale étant obtenu (Tableau 29, Entrée 4). Il est intéressant de noter qu'une augmentation de la quantité d'alcool **2a** à 3 équivalents permet d'améliorer le rendement (42%, Tableau 29, Entrée 5). L'utilisation de l'alcool **2a** en tant que solvant est cependant peu en accord avec les objectifs écologiques qui ont été fixés dans le cadre de ce projet.

Tableau 29 : Optimisation du ratio **9a/2a** et de la quantité de K₃PO₄ pour l' α -benzylation du phénylacétonitrile avec l'alcool benzylique^a

Entrée	K ₃ PO ₄ (mol%)	Conv. de 2a (%) ^b	10a (%) ^b	11a (%) ^b
1 ^c	20	27 ^d	16	4
2	20	>99	33	7
3	10	68	12	5
4	30	>99	34	8
5 ^e	20	95	42	10

^aConditions réactionnelles : **9a**, **2a**, 65m% Ni/SiO₂-Al₂O₃ (20 mol%), K₃PO₄, sous argon, 175°C, 15h.

^bConversion de **2a** et rendement de **10a** déterminés par dosage RMN ¹H avec le mésitylène comme étalon interne. ^c**9a/2a** = 2 : 1 ^dConversion de **9a** déterminées par dosage RMN ¹H avec le mésitylène comme étalon interne. ^e**9a/2a** = 1 : 3

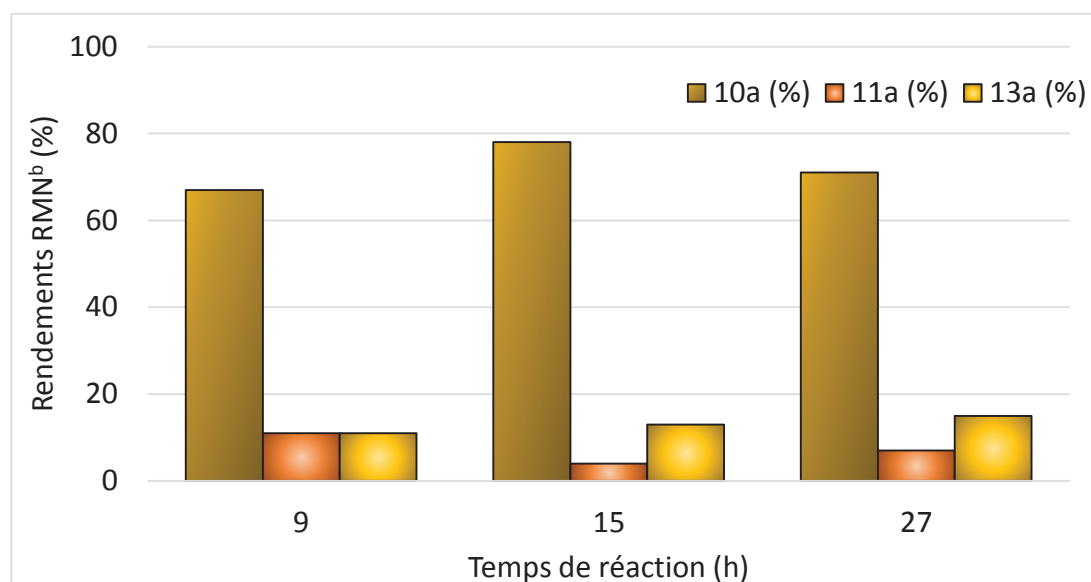
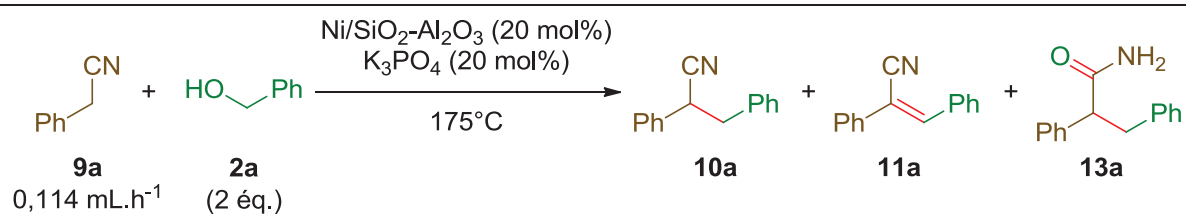
2.4.2.3 Ajout progressif du nitrile dans le mélange réactionnel

Un ajout progressif du nitrile sur l'alcool à un débit approprié permettrait de se trouver en fort excès de ce dernier. Une solution technique a donc été envisagée.

Le nitrile **9a** a été ajouté en quatre portions sur le mélange réactionnel composé l'alcool benzylique (2 équivalents), de Ni/SiO₂-Al₂O₃ (20 mol%) et de K₃PO₄ (20 mol%) chauffé à 175°C dans un tube fermé d'un septum et équipé d'un ballon d'argon. L'avancement de la réaction a été suivi par CPG et l'alcool a été ajouté dès qu'il était consommé totalement. Après 8 heures de réaction un rendement dosé de 59% a été obtenu à conversion totale, ce qui représente une nette amélioration. L'isolement du produit par chromatographie sur colonne de silice permet d'obtenir le produit avec un rendement de 53%. Un sous-produit moins volatil a aussi été observé. Les analyses RMN et CPG-MS effectuées ont révélé qu'il s'agissait de l'amide **13a**, formé par hydrolyse du produit désiré **10a**.

Afin d'avoir un meilleur contrôle de l'ajout du phénylacétonitrile, un pousse-seringue a été utilisé par la suite (Figure 39). L'injection a été réalisée avec un débit fixe de 0,114 mL.h⁻¹, afin que le temps d'ajout soit de 9 heures. Après ce temps, 67% de produit désiré **10a** sont formés à conversion quasi-totale. En 15 heures, le produit insaturé **11a** est partiellement converti en **10a**, dont le rendement dosé est alors de 78%. L'hydrogénation de **11a** en **10a** semble réversible, sa quantité augmentant entre 15 à 27 heures. Par ailleurs, le rendement de **13a** augmente de 11 à 15% entre 9 et 27 heures.





^aConditions réactionnelles : **9a** (9,67 mmol, 1 éq.), **2a** (19,3 mmol, 2 éq., injection progressive à 0,114 mL.h⁻¹), 65m% Ni/SiO₂-Al₂O₃ (20 mol%), K₃PO₄ (20 mol%), sous argon, 175°C, 15h. ^bRendements déterminés par dosage RMN ¹H avec le mésitylène comme étalon interne.

Figure 39 : Suivi réactionnel de l' α -benzylation du phénylacétonitrile par l'alcool benzylique, avec ajout contrôlé du phénylacétonitrile^a

Le débit d'injection de **9a** a été ensuite étudié (Tableau 30), dans tous les cas, la conversion de **9a** est totale. Un débit plus lent de 0,076 mL.h⁻¹ a permis d'obtenir un bon rendement de 64% (Tableau 30, Entrée 1), cependant inférieur à celui obtenu avec un débit de 0,114 mL.h⁻¹ (Tableau 30, Entrée 2). Une augmentation du débit à 0,171 mL.h⁻¹ a eu pour conséquence une diminution du rendement (44%, Tableau 30, Entrée 3). Dans ce cas, des quantités importantes du produit de cyclotrimérisation **12a** ont été observées. Un débit de 0,114 mL.h⁻¹ semble donc être favorable au bon déroulement de la réaction.

Tableau 30 : Optimisation du débit d'injection de **9a** pour l' α -benzylation du phénylacétonitrile avec l'alcool benzylique^a

Entrée	Débit (mL.h ⁻¹)	d'injection	Conv. de 2a (%) ^b	10a (%) ^b	11a (%) ^b	13a (%) ^b
1	0,076		>99	64	13	15
2	0,114		>99	78 (75) ^c	4	13
3	0,171		>99	44	10	8

^aConditions réactionnelles : **9a** (9.67 mmol, 1 éq.), **2a** (19,3 mmol, 2 éq., injection contrôlée), 65m% Ni/SiO₂-Al₂O₃ (20 mol%), base (20 mol%), sous argon, 175°C, 15h. ^bConversion et rendements déterminés par dosage RMN ¹H avec le mésitylène comme étalon interne. ^cRendement isolé.

Dans le but d'obtenir le produit **10a** avec un rendement plus élevé, la formation de l'amide **13a** doit être limitée. Cet amide est formé par hydrolyse du nitrile désiré **10a** par l'eau produite par condensation du nitrile **9a** sur le benzaldéhyde. Un piégeage chimique ou physique de l'eau permettrait *a priori* d'inhiber cette réaction parasite. Le MgSO₄ (10 ou 50 mol%) a donc été utilisé comme additif dans les conditions décrites dans l'entrée 2 du Tableau 30. Cela n'a cependant pas permis de réduire la quantité d'amide formé, cet additif ne semble pas avoir d'impact sur le déroulement de la réaction. Du tamis moléculaire (4Å, poudre) a été utilisé dans le même but, sans résultat probant. Il est à noter que l'efficacité de ces desséchants à haute température est sans doute faible. En outre, une distillation de l'eau formée est peu envisageable, la température de réaction étant proche de la température d'ébullition des réactifs mis en jeu. L'utilisation du toluène comme solvant devrait permettre de distiller facilement l'eau formée, le mélange toluène-eau formant un mélange azéotrope. Cependant, il a été noté précédemment que l'efficacité de la réaction dans le toluène était moindre. Par ailleurs, la température d'ébullition du mélange se situerait vers 85°C, ce qui est largement insuffisant pour réaliser la réaction d'autotransfert d'hydrogène avec le catalyseur de nickel supporté utilisé dans ces expériences.

Comme souligné dans le Chapitre 1 en évoquant les travaux de Li et collab., la formation d'un amide avec une économie d'atomes totale par α -alkylation d'un nitrile par un alcool suivie d'une hydrolyse du nitrile formé est une réaction très intéressante.¹⁰² Les expériences mises en œuvre pour favoriser la formation de l'amide se sont cependant soldées par des échecs. Une augmentation du temps de réaction ne permet pas d'améliorer le rendement de **13a**, de même que l'utilisation d'une base plus forte ou même l'ajout d'eau en début de réaction. L'optimisation de la formation de l'amide **13a** semble nécessiter des études plus approfondies, avec éventuellement l'ajout d'un catalyseur promouvant l'hydrolyse du nitrile **11a**.

Les conditions optimales ont donc pu être déterminées. Le phénylacétonitrile est ajouté de façon contrôlée à un débit de 0,114 mL.h⁻¹ sur un mélange d'alcool benzylique (2 équivalents), de Ni/SiO₂-Al₂O₃ (20 mol%) et de K₃PO₄ (20 mol%). L'ajout dure environ 9 heures et le temps de réaction total est de 15 heures, à 175°C. Dans ces conditions, le produit désiré **10a** a pu être isolé avec un bon rendement de 75%.

2.4.3 Mécanisme hypothétique des réactions mises en évidence

Au cours des nombreuses expériences effectuées pour l'étude de l' α -alkylation du phénylacétonitrile par l'alcool benzylique catalysée par Ni/SiO₂-Al₂O₃, les intermédiaires et les sous-produits de la réaction ont pu être observés (Schéma 38). Afin de former le produit désiré **10a**, l'alcool benzylique est tout d'abord déshydrogéné en benzaldéhyde par le catalyseur au nickel. Le phénylacétonitrile se condense ensuite sur l'aldéhyde, donnant le produit insaturé **11a** et de l'eau. Cette espèce insaturée est alors hydrogénée par le nickel afin d'obtenir le produit désiré d'autotransfert d'hydrogène **10a**. Ce dernier peut subir une hydrolyse, conduisant à la formation de l'amide **13a**. L'alcool benzylique et le benzaldéhyde peuvent respectivement être transformés en toluène et benzène par le catalyseur de nickel. Le phénylacétonitrile peut subir une cyclotrimérisation qui semble favorisée en présence de nickel.

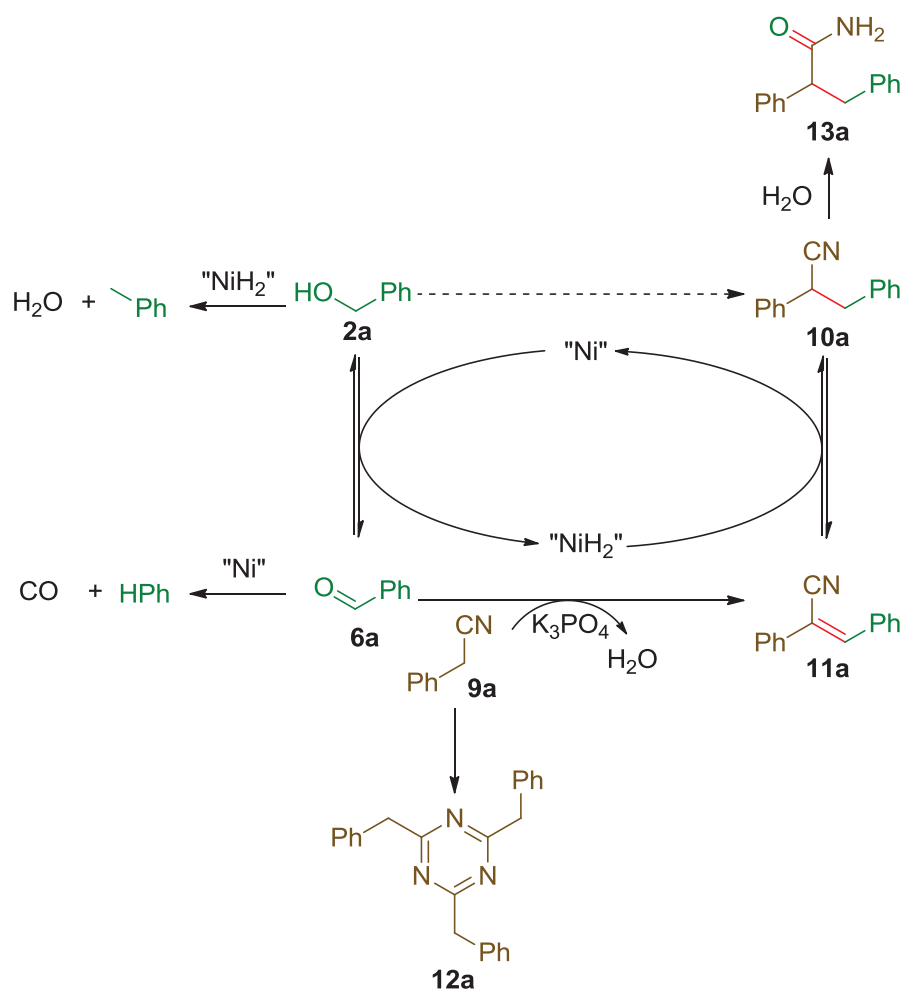


Schéma 38 : Mécanisme de l' α -alkylation du phénylacétonitrile par l'alcool benzylique et des réactions parasites

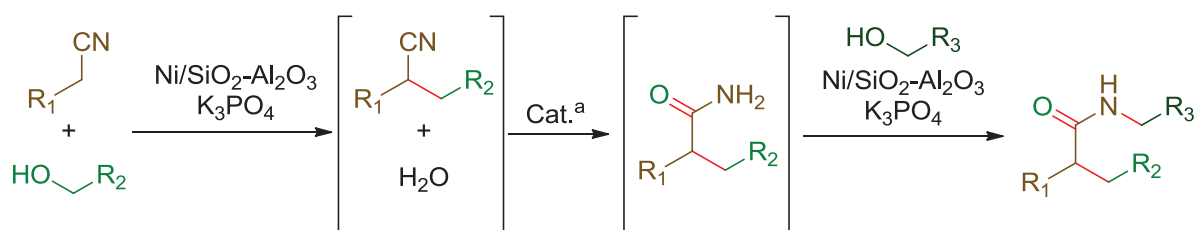
2.4.4 Conclusions et perspectives

L' α -benzylation du phénylacétonitrile par l'alcool benzylique a été étudiée avec le catalyseur Ni/SiO₂-Al₂O₃. L'ajout contrôlé du phénylacétonitrile (0,114 mL.h⁻¹) dans un réacteur chauffé à 175°C contenant l'alcool benzylique (2 équivalents), Ni/SiO₂-Al₂O₃ (20 mol%) et K₃PO₄ (20 mol%) semble donner les meilleurs résultats. Après 15 heures de réaction, le produit a pu être isolé avec un bon rendement de 75%.

La robustesse de cette méthodologie devra être étudiée avec d'autres nitriles et alcools. L'ajout contrôlé de nitriles solides pourrait alors se révéler problématique. Il faudrait dans ce cas envisager l'utilisation d'un solvant, ce qui réduirait l'intérêt de cette méthodologie d'un point de vue écologique et aurait sans doute un impact néfaste sur les rendements. Alternativement, un montage de type extrudeuse, muni d'un convoyeur à vis sans fin, pourrait être utilisé afin d'introduire le nitrile solide à débit constant.

Le sous-produit majoritaire de la réaction est l'amide formé par hydrolyse du nitrile désiré. Il serait très intéressant de favoriser cette hydrolyse. Une étude approfondie de cette réaction d'autotransfert d'hydrogène/hydrolyse à économie d'atome totale serait alors nécessaire. L'utilisation d'un catalyseur additionnel favorisant l'hydrolyse des nitriles en amide pourrait être envisagée. L'*N*-alkylation de l'amide ainsi formée avec un alcool serait alors envisageable. La mise en œuvre de ce type de réaction est par ailleurs rapportée dans le chapitre suivant.

Idéalement, une réaction cascade de type α -alkylation du nitrile / hydrolyse du nitrile en amide / *N*-alkylation de l'amide pourrait être développée de façon monotope (Schéma 39). Cela permettrait de synthétiser très efficacement des molécules complexes à partir d'alcools et de nitriles peu coûteux.



^aCatalyseur à déterminer.

*Schéma 39 : Réaction cascade de type α -alkylation de nitrile / hydrolyse du nitrile en amide / *N*-alkylation de l'amide*

2.5 Partie expérimentale

2.5.1 General informations

65 wt% Ni/SiO₂-Al₂O₃ (LOT #MKCH1292) was purchased from Sigma-Aldrich, 5 wt% Ru/C (LOT 28639500), 5 wt% Ru/Al₂O₃ (LOT# 22257700), 10 wt% Pt/C (LOT# A2378108), 64 wt% Ni/SiO₂ (LOT# 21019500), Sponge Nickel (50% aqueous slurry) (LOT# 20611500), Sponge copper catalyst (Raney-like) (LOT# 21628400) from STREM Chemicals and 10 wt% Pd/C (Lot No. 1048710) from ALDRICH. The other chemicals were purchased from Sigma-Aldrich, Alfa Aesar. Unless otherwise noted, materials were obtained from commercial suppliers and used without purification.

Purification by flash chromatography was performed using silica gel 60H (40-63µm).

Nuclear magnetic resonance spectra were recorded on a Bruker DRX 300 or Bruker ALS 300 (¹H: 300 MHz, ¹³C: 75 MHz, ¹⁹F: 282 MHz). Chemical shifts are given with reference to residual CHCl₃ central peak: 7.26 ppm for proton, 77.16 ppm for carbon, respectively. *J* values are given in Hertz (Hz). Abbreviations are defined as follows: s = singlet, d = doublet, dd = doublet of doublets, t = triplet, q = quadruplet, qt = quintuplet, m = multiplet.

The HRMS-ESI mass spectra were recorded in a positive ion mode on a hybrid quadrupole time-of-flight mass spectrometer (MicroTOFQ-II, Bruker Daltonics, Bremen) with an Electrospray Ionization (ESI) ion source. The flow of spray gas is 0.6 bar and the capillary voltage is 4.5 kV. The solutions are infused at 180µL/h in a mixture of solvents (methanol / dichloromethane/water 45/40/15). The mass range of the analysis is 50-1000 m/z and the calibration was done with sodium formate. The mass HRMS-CI spectra were recorded on a double-focusing mass spectrometer (ThermoFinnigan MAT95XL, Bremen, Germany) equipped with a chemical ionization (CI) sources.

Melting points were measured using a Köfler bench.

ICP-OES analyses were recorded on a Varian ICP-OES 710ES. The samples were prepared by diluting the reaction solution in a matrix of HNO₃ 5% for standard acid digestion. All samples were analyzed at the same wavelengths in duplicate mode. The intensity of the Ni emission ray were measured at 221 and 648 nm.

2.5.2 α -Alkylation of ketones with alcohols

2.5.2.1 General procedure for the α -alkylation of ketones by alcohols catalyzed by nickel supported on silica alumina in the optimized conditions

65wt% Ni/SiO₂,Al₂O₃ (174 mg, 0.2 equiv) and K₃PO₄ (204 mg, 0.1 equiv), alcohol (9.66 mmol, 1 equiv) and ketone (11.6 mmol, 1.2 equiv) were introduced in that order in a pressure tube, which was then sealed. The mixture was stirred at 175°C for 24h. After completion of the reaction, NMR internal standard (mesitylene, ~210 mg, 1.75 mmol) was added and NMR yield was measured. The mixture was then diluted with ethyl acetate and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure and purified by flash chromatography (ethyl acetate/cyclohexane) to afford desired compounds.

2.5.2.2 General procedure for ¹H NMR yield measurements

NMR yields were measured using mesitylene as an internal standard, added in known quantity to the reaction mixture after completion of the reaction. The mixture is then analyzed by ¹H NMR spectroscopy. NMR yields are calculated as follow:

$$NMR\ yield = \frac{n_{is} * N_{His}}{I_{is}} * \frac{I_p}{n_{pmax} * N_{Hp}} = \frac{m_{is} * N_{His}}{M_{is} * I_{is}} * \frac{M_{BnOH} * I_p}{m_{BnOH} * N_{Hp}}$$

where: “n” is the amount of substance, “N_H” the number of integrated protons, “I” the value of the integration, “m” the mass and “M” the molar mass. “is” refers to the internal standard, “p” the desired product when yield is 100% and “BnOH” benzyl alcohol.

Practical example: measurement of NMR yield of 1,3-diphenylpropan-1-one (**3a**)

208 mg of internal standard are added to the reaction mixture, dichloromethane (1 mL) is added to homogenize the mixture, which is then stirred vigorously. A sample of the mixture is taken and filtered through a cotton in a pipette directly in a NMR tube. Deuterated chloroform is added. The tube is then analyzed by ¹H NMR spectroscopy, giving spectrum shown in Figure 40. Aromatic protons of mesitylene and CH₂-Ph of **3a** are integrated. Yield is then calculated using previously described formula:

$$NMR\ yield\ of\ \mathbf{3a} = \frac{m_{is} * N_{His}}{M_{is} * I_{is}} * \frac{M_p * I_p}{m_p * N_{Hp}} = \frac{0.208 * 3}{120.2 * 1} * \frac{108.1 * 3.47}{1.045 * 2} = 93\%$$

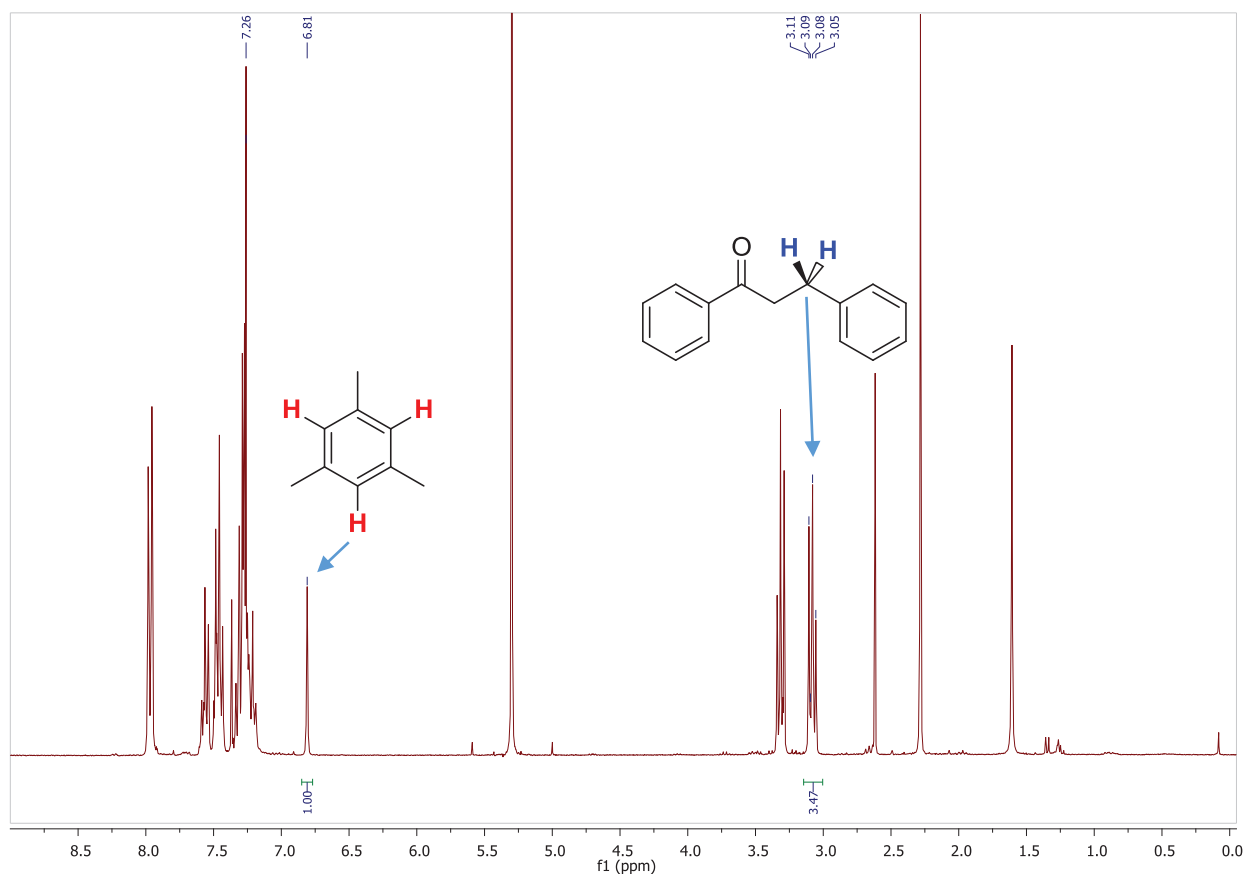


Figure 40: ^1H NMR spectrum of crude mixture from the reaction affording **3a**

2.5.2.3 Procedure for catalyst recycling

After reaction (α -alkylation of acetophenone by benzyl alcohol, in optimized conditions), the catalyst is thoroughly washed with acetone (3x 10 mL), water (3x 10 mL) and acetone again (2x 5 mL). Washed catalyst is then dry under reduced pressure and reengaged in reaction following the procedure described in part 2.5.2.1 (using acetophenone and benzyl alcohol).

2.5.2.4 Hot filtration

In order to verify the potential leaching of the catalyst in solution, two reactions (α -alkylation of acetophenone by benzyl alcohol, in optimized conditions) were ran in parallel. First, they were stopped after one hour of heating. The first tube was used to determine the NMR yield of **3a** and conversion of benzyl alcohol after one hour of reaction, according to the procedure described in part 3 of this document. Hot reaction mixture from the other tube was filtered in order to remove the catalyst, then the filtrate was reengaged in reaction during 23h and the NMR yield and conversion were measured.

2.5.2.5 Synthesis of 1,3,5-triphenylpentane-1,5-dione (**4**)

trans-Chalcone (**5**, 8.05 g, 38.6 mmol, 1 equiv.), acetophenone (**1a**, 9 mL, 77.2 mmol, 2 equiv.) and K₃PO₄ (820 mg, 3.86 mmol, 0.1 equiv.) were introduced in a 70 mL pressure-tube. The pressure-tube was sealed with a top and put under magnetic stirring at 175°C (oil bath) for 15h. The crude mixture was then dissolved in EtOAc and filtrated. The filtrate was evaporated under reduce pressure. The obtained solid was then recrystallized in EtOH and filtrated. Obtained solid was dried, giving 10 g of the desired compound **4** (79% yield).

2.5.2.6 Study of the reversibility of 1,3,5-triphenylpentane-1,5-dione (**4**) formation

65wt% Ni/SiO₂,Al₂O₃ (171 mg, 0.2 equiv) and K₃PO₄ (201 mg, 0.1 equiv), 1,3,5-triphenylpentane-1,5-dione (**4**, 1.56 g, 4.75 mmol, 1 equiv.), benzyl alcohol (**2a**, 0.99 mL, 9.50 mmol, 2 equiv.) were introduced in a 40 mL pressure tube, which was then sealed and put under magnetic stirring at 175°C (oil bath) for 15h. NMR internal standard (mesitylene) was then added and NMR yield was measured. Desired product **3a** was obtained in 85% yield, conversion was almost total (96% conversion with respect to product **4**).

2.5.2.7 Characterization of the catalysts

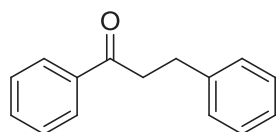
The crystal phases present in the catalysts were determined by powder X-Ray Diffraction using an Ultima IV X-ray diffractometer. The instrument used Cu K α radiation ($\lambda=1.54 \text{ \AA}$) and the scattering angle, 2θ , was scanned between 10° and 120° at a rate of 0.02°/s. The Rigaku PDXL Software (Version 1.8.0.3) was used for profile refinement and phase indexing to the Powder Diffraction File database (JCPDS, 2012).

A JEOL JSM-7500F field emission scanning electron microscope (FE-SEM) with an energy dispersive X-ray spectroscopy (EDS X-Sight) attachment was used to image the surface morphology of the catalysts and provide qualitative elemental composition. The BET surface areas of fresh and used catalysts were determined using a Quantachrome Autosorb 1-C instrument using nitrogen as the vector gas.

The surface chemical states and compositions of the catalysts were determined by X-ray photoelectron spectroscopy (XPS; Kratos AXIS UltraDLD 39-3061), using a monochromatic Al source. Survey spectra were obtained to identify elements present and high resolution spectra were measured for the relevant element regions. The Casa Software (Fairley, N. CASA XPS Version 2.3.13 Dev73. 2007) was used for the analysis and quantification of the XP spectra. The binding energy of the C1s level (284.8 eV) was used to calibrate the energy scales of all spectra.

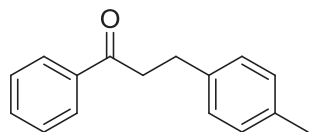
2.5.2.8 Characterization of compounds

1,3-diphenylpropan-1-one (**3a**), CAS#1083-30-3: 1.883 g, 98% GC purity, 93%, white solid,



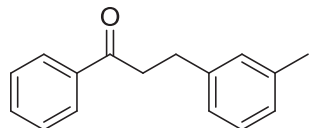
mp: 68°C; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 3.05-3.11 (m, 2H, CH_2), 3.29-3.34 (m, 2H, CH_2), 7.18-7.34 (m, 5H), 7.43-7.48 (m, 2H), 7.53-7.59 (m, 1H), 7.95-7.99 (m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 30.1 (CH_2), 40.4 (CH_2), 126.1 (CH), 128.0 (2CH), 128.1 (2CH), 128.5 (2CH), 128.6 (2CH), 133.0 (CH), 136.9 (C), 141.3 (C), 199.1 (CO); HRMS (ESI^+) $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{O}$: requires 211.1117, found 211.1116 (0.7 ppm). Spectroscopic data are consistent with those previously reported.⁴⁵

1-phenyl-3-(p-tolyl)propan-1-one (**3b**), CAS#1669-50-7: 1.563 g, 98% GC purity, 71%, pale



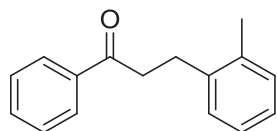
yellow oil; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 2.34 (s, 3H, CH_3), 3.02-3.07 (m, 2H, CH_2), 3.27-3.32 (m, 2H, CH_2), 7.11-7.18 (m, 4H), 7.43-7.49 (m, 2H), 7.54-7.59 (m, 1H), 7.96-7.99 (m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 21.1 (CH_3), 29.8 (CH_2), 40.7 (CH_2), 128.1 (2CH), 128.4 (2CH), 128.7 (2CH), 129.3 (2CH), 133.1 (CH), 135.7 (C), 137.0 (C), 138.3 (C), 199.4 (CO); HRMS (ESI^+) $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{O}$: requires 225.1274, found 225.1271 (1.3 ppm). Spectroscopic data are consistent with those previously reported.⁴⁵

1-phenyl-3-(m-tolyl)propan-1-one (**3c**), CAS#95465-70-6: 1.448 g, 99% GC purity, 67%, pale



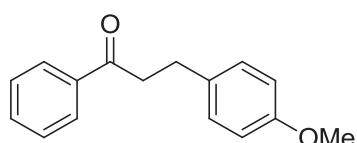
yellow solid, mp: 70°C; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 2.34 (s, 3H, CH_3), 3.01-3.06 (m, 2H, CH_2), 3.28-3.33 (m, 2H, CH_2), 7.02-7.07 (m, 3H), 7.17-7.22 (m, 1H), 7.43-7.48 (m, 2H), 7.53-7.59 (m, 1H), 7.95-7.99 (m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 21.5 (CH_3), 30.2 (CH_2), 40.7 (CH_2), 125.5 (CH), 127.0 (CH), 128.2 (2CH), 128.6 (CH), 128.7 (2CH), 129.4 (CH), 133.2 (CH), 136.7 (C), 138.2 (C), 141.3 (C), 199.4 (CO); HRMS (ESI^+) $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{O}$: requires 225.1274, found 225.1271 (1.1 ppm). Spectroscopic data are consistent with those previously reported.¹⁶⁹

1-phenyl-3-(o-tolyl)propan-1-one (**3d**), CAS#84839-91-8: 1.392 g, 97% GC purity, 62%,



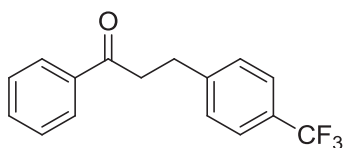
yellow oil; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 2.36 (s, 3H, CH_3), 3.03-3.09 (m, 2H, CH_2), 3.23-3.29 (m, 2H, CH_2), 7.12-7.21 (m, 4H), 7.43-7.49 (m, 2H), 7.54-7.60 (m, 1H), 7.96-8.00 (m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 19.5 (CH_3), 27.6 (CH_2), 39.2 (CH_2), 126.3 (CH), 126.4 (CH), 128.2 (2CH), 128.7 (2CH), 128.8 (CH), 130.5 (CH), 133.2 (CH), 136.1 (C), 136.9 (C), 139.5 (C), 199.5 (CO); HRMS (ESI^+) $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{O}$: requires 225.1274, found 225.1268 (2.7 ppm). Spectroscopic data are consistent with those previously reported.¹⁶⁹

3-(4-methoxyphenyl)-1-phenylpropan-1-one (**3e**), CAS#1669-49-4: 2.053 g, 97% GC purity,



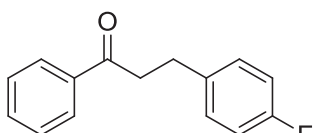
86%, yellow solid, mp: 67°C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 3.00-3.05 (m, 2H, CH_2), 3.25-3.30 (m, 2H, CH_2), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 6.83-6.88 (m, 2H), 7.16-7.20 (m, 2H), 7.43-7.46 (m, 2H), 7.53-7.59 (m, 1H), 7.95-7.99 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 29.4 (CH_2), 40.8 (CH_2), 55.4 (CH_3), 114.0 (2CH), 128.1 (2CH), 128.7 (2CH), 129.5 (2CH), 133.1 (CH), 133.4 (C), 137.0 (C), 158.1 (C), 199.5 (CO); HRMS (ESI^+) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{NaO}_2$: requires 263.1043, found 263.1037 (2.0 ppm). Spectroscopic data are consistent with those previously reported.⁴⁵

1-phenyl-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)propan-1-one (**3f**), CAS#134747-49-2: 1.444 g, 97% GC purity, 52%, white solid; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ =



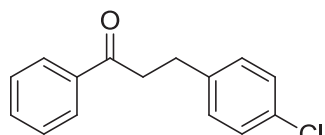
3.11-3.16 (m, 2H, CH_2), 3.31-3.36 (m, 2H, CH_2), 7.36-7.39 (m, 2H), 7.43-7.49 (m, 2H), 7.54-7.60 (m, 3H), 7.94-7.97 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 29.9 (CH_2), 39.9 (CH_2), 124.4 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 271.7$, CF_3), 125.5 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 3.7$, 2CH), 128.1 (2CH), 128.8 (2CH), 128.9 (2CH), 133.4 (CH), 136.8 (C), 145.6 (C), 198.7 (CO); ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): δ = -62.4 (s, CF_3); HRMS (ESI^+) $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{O}$: requires 279.0991, found 279.0984 (2.5 ppm). Spectroscopic data are consistent with those previously reported.⁴⁵

3-(4-fluorophenyl)-1-phenylpropan-1-one (**3g**), CAS#41865-46-7: 1.279 g, 97% GC purity,



55%, orange solid, mp: 66°C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 3.02-3.07 (m, 2H, CH_2), 3.26-3.31 (m, 2H, CH_2), 6.95-7.00 (m, 2H), 7.18-7.28 (m, 2H), 7.43-7.48 (m, 2H), 7.53-7.61 (m, 1H), 7.94-7.97 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 29.4 (CH_2), 40.5 (CH_2), 115.2 (CH), 115.5 (CH), 128.1 (2CH), 128.7 (2CH), 129.9 (CH), 130.0 (CH), 133.3 (CH), 136.9 (C), 137.0 (C), 161.5 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 244$, CF), 199.1 (CO); ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): δ = -117.3- -117.23 (m, F); HRMS (ESI^+) $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{FO}$: requires 229.1023, found 229.1017 (2.7 ppm). Spectroscopic data are consistent with those previously reported.⁴⁵

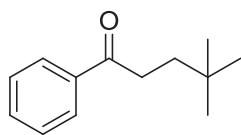
3-(4-chlorophenyl)-1-phenylpropan-1-one (**3h**), CAS#5739-39-9: 0.439 g, 97% GC purity,



18%, white solid, mp: 62°C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 3.02-3.07 (m, 2H, CH_2), 3.26-3.31 (m, 2H, CH_2), 7.17-7.28 (m, 4H), 7.41-7.48 (m, 2H), 7.54-7.59 (m, 1H), 7.93-7.97 (m, 2H); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 29.5 (CH_2), 40.3 (CH_2), 128.1 (2CH), 128.7 (2CH), 128.8 (2CH), 130.0 (2CH), 132.0 (C), 133.3 (CH), 136.9 (C), 139.9 (C), 198.9 (CO); HRMS (ESI^+) $[\text{M}+\text{H}]^+$

C₁₅H₁₄ClO: requires 245.0728, found 245.0722 (2.5 ppm). Spectroscopic data are consistent with those previously reported.¹⁶⁹

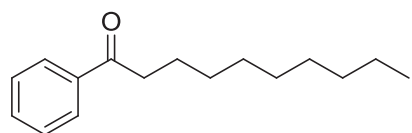
4,4-dimethyl-1-phenylpentan-1-one (**3i**), CAS#37608-93-8: 0.446 g, 99% GC purity, 24%, pale



yellow oil; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.96 (s, 9H, 3CH₃), 1.62-1.67 (m, 2H, CH₂), 2.91-2.96 (m, 2H, CH₂), 7.43-7.48 (m, 2H), 7.52-7.58 (m, 1H), 7.95-7.99 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 29.3 (3CH₃),

30.3 (C), 34.4 (CH₂), 38.3 (CH₂), 128.2 (2CH), 128.7 (2CH), 133.0 (CH), 137.2 (C), 201.2 (CO); HRMS (ESI⁺) [M+H]⁺ C₁₃H₁₉O: requires 191.1430, found 191.1422 (4 ppm). Spectroscopic data are consistent with those previously reported.¹⁷⁰

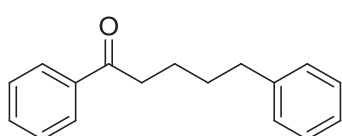
1-phenyldecan-1-one (**3j**), CAS#6048-82-4: 1.207 g, 97% GC purity, 52%, colorless oil; ¹H



NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.88 (t, ³J = 6.7, 3H, CH₃), 1.27-1.44 (m, 12H, 6CH₂), 1.73 (qt, ³J = 7.5, 2H, CH₂), 2.96 (t, ³J = 7.4, 2H, CH₂), 7.43-7.48 (m, 2H), 7.52-7.58 (m, 1H),

7.94-7.98 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 14.2 (CH₃), 22.8 (CH₂), 24.5 (CH₂), 29.4 (CH₂), 29.5 (CH₂), 29.6 (CH₂), 29.6 (CH₂), 32.0 (CH₂), 38.8 (CH₂), 128.2 (2CH), 128.7 (2CH), 133.0 (CH), 137.2 (C), 200.7 (CO); HRMS (ESI⁺) [M+H]⁺ C₁₆H₂₅O: requires 233.1900, found 233.1890 (4.3 ppm). Spectroscopic data are consistent with those previously reported.¹⁷¹

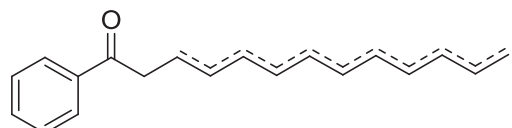
1,5-diphenylpentan-1-one (**3k**), CAS#39686-51-6: 0.947 g, 95% GC purity, 39%, colorless oil;



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.68-1.87 (s, 4H, 2CH₂), 2.66-2.71 (m, 2H, CH₂), 2.97-3.02 (m, 2H, CH₂), 7.16-7.21 (m, 3H), 7.26-7.32 (m, 2H), 7.44-7.49 (m, 2H), 7.54-7.59 (m, 1H), 7.94-7.97

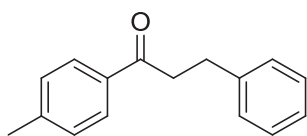
(m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 24.1 (CH₂), 31.2 (CH₂), 35.9 (CH₂), 38.5 (CH₂), 125.9 (CH), 128.1 (2CH), 128.4 (2CH), 128.5 (2CH), 128.7 (2CH), 133.0 (CH), 137.1 (C), 142.4 (C), 200.4 (CO); HRMS (ESI⁺) [M+H]⁺ C₁₇H₁₉O: requires 239.1430, found 239.1427 (1.3 ppm). Spectroscopic data are consistent with those previously reported.¹⁷²

1-phenyltridec-12-en-1-one (**3m'**, 4%), (*E*)-1-phenyltridec-x-en-1-one (**3m''**, x<12, 36%) and

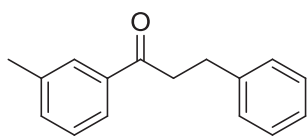


1-phenyltridecan-1-one (**3m'''**, 16%), obtained in a 1 : 9.2 : 4.3 (molar ratio) mixture, 1.485 g, colorless oil.

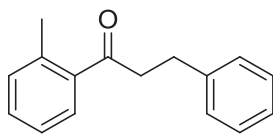
3-phenyl-1-(p-tolyl)propan-1-one (**3n**), CAS#5012-90-8: 1.676 g, 98% GC purity, 76%, white solid, mp: 68°C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.41 (s, 3H, CH₃), 3.04-3.9 (m, 2H, CH₂), 3.25-3.31(m, 2H, CH₂), 7.18-7.33 (m, 7H), 7.85-7.88 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 21.7 (CH₃), 30.3 (CH₂), 40.4 (CH₂), 126.2 (CH), 128.3 (2CH), 128.5 (2CH), 128.6 (2CH), 129.4 (2CH), 134.5 (C), 141.5 (C), 143.9 (C), 199.0 (CO); HRMS (ESI⁺) [M+H]⁺ C₁₆H₁₇O: requires 225.1274, found 225.1272 (0.9 ppm). Spectroscopic data are consistent with those previously reported.¹⁶⁹



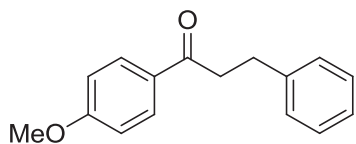
3-phenyl-1-(m-tolyl)propan-1-one (**3o**), CAS#54095-43-1: 1.494 g, 99% GC purity, 67%, yellow oil; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.40 (s, 3H, CH₃), 3.04-3.09 (m, 2H, CH₂), 3.27-3.32 (m, 2H, CH₂), 7.19-7.39 (m, 7H), 7.75-7.77 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 21.5 (CH₃), 30.3 (CH₂), 40.6 (CH₂), 125.4 (CH), 126.2 (CH), 128.5 (2CH), 128.6 (CH), 128.6 (2CH), 128.7 (CH), 133.9 (CH), 137.0 (C), 138.5 (C), 141.5 (C), 199.5 (CO); HRMS (ESI⁺) [M+H]⁺ C₁₆H₁₇O: requires 225.1274, found 225.1270 (1.7 ppm). Spectroscopic data are consistent with those previously reported.¹⁶⁹

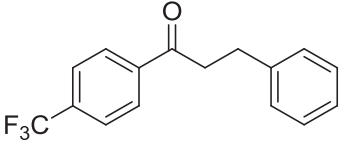


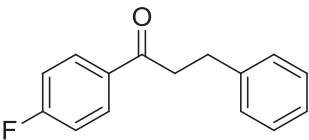
3-phenyl-1-(o-tolyl)propan-1-one (**3p**), CAS#93433-65-9: 1.256 g, 96% GC purity, 56%, yellow oil; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.49 (s, 3H, CH₃), 3.04-3.09 (m, 2H, CH₂), 3.24-3.27 (m, 2H, CH₂), 7.22-7.38 (m, 8H), 7.60-7.63 (m, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 21.4 (CH₃), 30.4 (CH₂), 43.3 (CH₂), 125.8 (CH), 126.2 (CH), 128.5 (CH), 128.5 (2CH), 128.6 (2CH), 131.3 (CH), 132.1 (CH), 138.0 (C), 138.2 (C), 141.3 (C), 203.5 (CO); HRMS (ESI⁺) [M+H]⁺ C₁₆H₁₇O: requires 225.1274, found 225.1267 (3 ppm). Spectroscopic data are consistent with those previously reported.¹⁶⁹

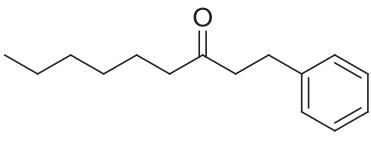


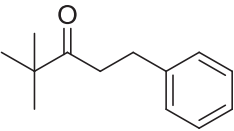
1-(4-methoxyphenyl)-3-phenylpropan-1-one (**3q**), CAS#5739-38-8: 2.007 g, 97% GC purity, 81%, white solid, 90°C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.03-3.08 (m, 2H, CH₂), 3.23-3.28 (m, 2H, CH₂), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 6.90-6.95 (m, 2H), 7.18-7.33 (m, 5H), 7.93-7.96 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 30.4 (CH₂), 40.2 (CH₂), 55.6 (CH₃), 113.8 (2CH), 126.2 (CH), 128.5 (2CH), 128.6 (2CH), 130.1 (C), 130.4 (2CH), 141.6 (C), 163.5 (C), 197.9 (CO); HRMS (ESI⁺) [M+H]⁺ C₁₆H₁₇O₂: requires 241.1223, found 241.1228 (1.9 ppm). Spectroscopic data are consistent with those previously reported.¹⁶⁹



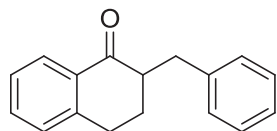

 3-phenyl-1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)propan-1-one (**3r**), CAS#67082-00-2 : 1.088 g, 97% GC purity, 47%, white solid, mp: 44°C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.06-3.11 (m, 2H, CH₂), 3.31-3.36 (m, 2H, CH₂), 7.20-7.34 (m, 5H), 7.71-7.74 (m, 2H), 8.04-8.07 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 30.0 (CH₂), 40.9 (CH₂), 123.7 (d, ¹J_{C-F} = 273, CF₃), 125.8 (q, ³J_{C-F} = 3.7, 2CH), 126.4 (CH), 128.5 (2CH), 128.5 (2CH), 128.7 (2CH), 134.5 (d, ²J_{C-F} = 33, C), 139.6 (C), 141.0 (C), 198.3 (CO); ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ = -63.1 (s, CF₃); HRMS (ESI⁺) [M+H]⁺ C₁₆H₁₄F₃O: requires 279.0991, found 279.0996 (1.8 ppm). Spectroscopic data are consistent with those previously reported.¹⁶⁹


 1-(4-fluorophenyl)-3-phenylpropan-1-one (**3s**), CAS#41938-64-1: 1.060 g, 99% GC purity, 48%, white solid, mp: 42°C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.04-3.09 (m, 2H, CH₂), 3.25-3.31 (m, 2H, CH₂), 7.08-7.16 (m, 2H), 7.18-7.34 (m, 5H), 7.96-8.02 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 30.2 (CH₂), 40.5 (CH₂), 115.6 (CH), 115.9 (CH), 126.3 (CH), 128.5 (2CH), 128.7 (2CH), 130.7 (CH), 130.8 (CH), 133.4 (C), 141.2 (C), 165.8 (d, ¹J_{C-F} = 254, CF), 197.7 (CO); ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ = -105.3- -105.25 (m, F); HRMS (ESI⁺) [M+H]⁺ C₁₅H₁₄FO: requires 229.1023, found 229.1030 (2.8 ppm). Spectroscopic data are consistent with those previously reported.¹⁷²


 1-phenylnonan-3-one (**3u**), CAS#56741-23-2: 1.352 g, 97% GC purity, 62%, colorless oil; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.88 (t, ³J = 6.7, 3H, CH₃), 1.25-1.33 (m, 6H, 3CH₂), 1.51-1.61 (m, 2H, CH₂), 2.38 (t, J = 7.4, 2H, CH₂), 2.70-2.75 (m, 2H, CH₂), 2.88-2.93 (m, 2H, CH₂), 7.17-7.31 (m, 5H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 14.1 (CH₃), 22.6 (CH₂), 23.9 (CH₂), 29.0 (CH₂), 29.9 (CH₂), 31.7 (CH₂), 43.2 (CH₂), 44.3 (CH₂), 126.2 (CH), 128.4 (2CH), 128.6 (2CH), 141.3 (C), 210.5 (CO); HRMS (ESI⁺) [M+H]⁺ C₁₅H₂₃O: requires 213.1743, found 213.1743 (0.2 ppm). Spectroscopic data are consistent with those previously reported.¹⁷³

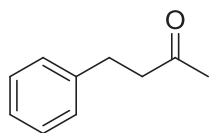

 4,4-dimethyl-1-phenylpentan-3-one (**3v**), CAS#5195-24-4: 0.803 g, 99% GC purity, 44%, colorless oil; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.11 (s, 9H, 3CH₃), 2.77-2.83 (m, 2H, CH₂), 2.86-2.92 (m, 2H, CH₂), 7.17-7.21 (m, 3H), 7.28-7.31 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 26.4 (3CH₃), 30.2 (CH₂), 38.6 (CH₂), 44.2 (C), 126.1 (CH), 128.5 (2CH), 128.5 (2CH), 141.7 (C), 215.0 (CO); HRMS (ESI⁺) [M+Na]⁺ C₁₃H₁₈NaO: requires 213.1250, found 213.1242 (3.5 ppm). Spectroscopic data are consistent with those previously reported.¹⁷²

2-benzyl-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-one (**3x**), CAS#27019-08-5: 0.894 g, 97% GC purity,



38%, yellow solid, mp: 52°C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.73-1.86 (m, 1H), 2.07-2.16 (m, 1H), 2.61-2.80 (m, 2H, CH₂), 2.91-3.00 (m, 2H, CH₂), 3.50 (dd, *J* = 13.3, 3.6, 1H, CH), 7.20-7.34 (m, 7H), 7.44-7.49 (m, 1H), 8.06-8.09 (m, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 27.8 (CH₂), 28.7 (CH₂), 35.8 (CH₂), 49.6 (CH), 126.2 (CH), 126.7 (CH), 127.6 (CH), 128.5 (2CH), 128.8 (CH), 129.4 (2CH), 132.6 (C), 133.4 (CH), 140.1 (C), 144.1 (C), 199.5 (CO); HRMS (ESI⁺) [M+H]⁺ C₁₇H₁₇O: requires 237.1274, found 237.1274 (0.1 ppm). Spectroscopic data are consistent with those previously reported.¹⁷⁴

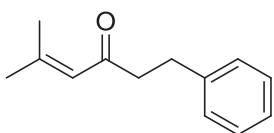
4-phenylbutan-2-one (**3z**), CAS#2550-26-7: 0.272 g, 98% GC purity, 19%, colorless oil; ¹H



NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.21 (s, 3H, CH₃), 2.83 (t, ³*J* = 8.3, 2H, CH₂), 2.98 (t, ³*J* = 8.3, 3H, CH₂), 7.23-7.30 (m, 3H), 7.35-7.40 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 29.6 (CH₃), 29.9 (CH₂), 45.0 (CH₂), 126.0 (CH), 128.2 (2CH), 128.4 (2CH), 140.9 (C), 207.7 (CO). Spectroscopic data are consistent with those previously reported.¹⁷³

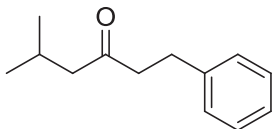
5-methyl-1-phenylhex-4-en-3-one (**3aa'**) and 5-methyl-1-phenylhexan-3-one (**3aa''**), obtained as a 26 : 74 (molar ratio) mixture after flash chromatography, 596 mg, yellow oil;

5-methyl-1-phenylhex-4-en-3-one (**3aa'**), CAS#76837-21-3: 156 mg (calculated), 9%; ¹H



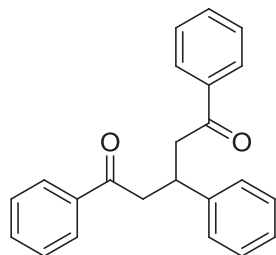
NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.84 (d, *J* = 1.2, 3H, CH₃), 2.12 (d, *J* = 1.2, 3H, CH₃), 2.64-2.72 (m, 2H, CH₂), 2.83-2.91 (m, 2H, CH₂), 6.02-6.04 (m, 1H, CH), 7.11-7.16 (m, 3H, 3CH), 7.21-7.26 (m, 2H, 2CH); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 20.7 (CH₃), 27.6 (CH₃), 30.1 (CH₂), 45.7 (CH₂), 123.7 (CH), 125.9 (CH), 128.3 (2CH), 128.4 (2CH), 141.4 (C), 155.3 (C), 200.0 (CO); Spectroscopic data are consistent with those previously reported.¹⁷⁵

5-methyl-1-phenylhexan-3-one (**3aa''**), CAS#78987-82-3: 440 mg (calculated), 24%; ¹H NMR



(300 MHz, CDCl₃): δ = 0.86 (d, ³*J* = 6.6, 6H, 2CH₃), 2.06-2.16 (m, 1H, CH), 2.22 (d, ³*J* = 6.9, 2H, CH₂), 2.64-2.72 (m, 2H, CH₂), 2.83-2.91 (m, 2H, CH₂), 7.11-7.16 (m, 3H, 3CH), 7.21-7.26 (m, 2H, 2CH); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 22.6 (2CH₃), 24.6 (CH), 29.7 (CH₂), 44.7 (CH₂), 52.0 (CH₂), 126.0 (CH), 128.3 (2CH), 128.4 (CH), 141.2 (C), 209.8 (CO); Spectroscopic data are consistent with those previously reported.¹⁷⁴

1,3,5-triphenylpentane-1,5-dione (**4**), CAS#6263-84-9: white solid, mp: 82°C; ¹H NMR (300



MHz, CDCl₃): δ = 3.36 (dd, *J* = 16.7, 7.1, 2H), 3.51 (dd, *J* = 16.7, 7.0, 2H), 4.08 (p, *J* = 7.0, 2H), 7.16-7.21 (m, 1H), 7.25-7.31 (m, 4H), 7.42-7.47 (m, 4H), 7.52-7.58 (m, 2H), 7.94-7.98 (m, 4H) ; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 37.2 (CH), 44.9 (2CH₂), 126.7 (CH), 127.5 (2CH), 128.2 (4CH), 128.6 (4CH), 128.7 (2CH), 133.1 (2CH), 136.9 (2C),

143.9 (C), 198.6 (2CO); Spectroscopic data are consistent with those previously reported.¹⁷⁶

2.5.3 α-Methylation of ketones with methanol

2.5.3.1 General procedure for the α-methylation of ketones by methanol catalyzed by nickel supported on silica-alumina in the optimized conditions

65wt% Ni/SiO₂-Al₂O₃ (38 mg, 0.1 equiv) and K₃PO₄ (88 mg, 0.1 equiv), ketone (4.14 mmol, 1 equiv) and MeOH (3.6 mL, 86.9 mmol, 21 equiv) were introduced in that order in a 23 mL pressure tube, which was then sealed with a cap. The mixture was stirred at 185°C for 15h. After this duration, a sample of the crude mixture was diluted in ethyl acetate, filtered and analyzed by GC. 2-3 g of silica was added to the crude mixture, which was then concentrated under reduced pressure and purified by flash chromatography (ethyl acetate/cyclohexane) to afford the desired compounds.

It should be noted that this procedure includes risks due to the high pressure, which could lead, in the case of a damaged pressure tube, to its explosion. Therefore, this reaction should only be done under a protective shield.

2.5.3.2 Procedure for scaled-up α-methylation of propiophenone by methanol catalyzed by nickel supported on silica-alumina in the optimized conditions

65wt% Ni/SiO₂-Al₂O₃ (1.14 g, 0.1 equiv) and K₃PO₄ (2.04 g, 0.1 equiv), propiophenone (17.25 mL, 132 mmol, 1 equiv) and MeOH (108 mL, 2.78 mol, 21 equiv) were introduced in that order in a 300 mL autoclave reactor, which was then sealed. The mixture was mechanically stirred (~1200 rpm) at 185°C for 72h. After reaction, the mixture was filtered on Millipore filter (0.1 μm) on the solids were washed with MeOH. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the desired product was distilled in the rotary evaporator. 18.6 g of the desired product were obtained (91% yield, 94% GC purity).

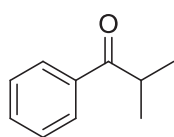
2.5.3.3 Procedure for Ni/SiO₂-Al₂O₃ recycling for the α -methylation of propiophenone with methanol

65wt% Ni/SiO₂-Al₂O₃ (304 mg, 0.1 equiv) and K₃PO₄ (704 mg, 0.1 equiv), propiophenone (4.48 mL, 33.1 mmol, 1 equiv) and MeOH (14.4 mL, 347 mmol, 10.5 equiv) were introduced in that order in a 300 mL autoclave reactor, which was then sealed. The mixture was stirred at 185°C for 4h. After reaction, the mixture was analyzed by GC and filtered on Millipore filter (0.1 μ m) and the solid was washed with H₂O (3 x 10 mL) and MeOH (3x 10 mL). The catalyst was dried and weighted. A slight increase of the catalyst weight was observed. The catalyst was then reengaged in reaction following the aforementioned procedure.

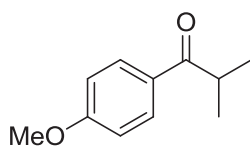
2.5.3.4 Procedure for reactivity testing for the filtrate after reaction

Reaction was ran following the procedure reported in part 2.2.2.9.2 of this document using propiophenone and 3h reaction. After reaction, the crude mixture analyses by GC and filtered. The filtrate was reintroduced in a pressure tube that was then sealed and reengaged into reaction for 12h more. After this time, the crude mixture was analyzed again by CPG.

2.5.3.5 Characterization of compounds

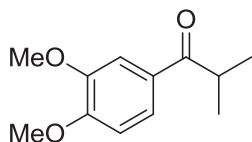


Isobutyrophenone: **8a** (from propiophenone), CAS# 611-70-1: 545 mg, 99% GC purity, 95%, colorless oil; **8a** (from acetophenone): 462 mg, 97% GC purity, 73%, colorless oil; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.18 (d, J = 6.9, 6H, 2CH₃), 3.52 (hept, J = 6.9, 1H, CH), 7.38-7.44 (m, 2H, 2CH), 7.47-7.53 (m, 1H, CH), 7.91-7.94 (m, 2H, 2CH); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 19.1 (2CH₃), 35.3 (CH), 128.3 (2CH), 128.6 (2CH), 132.8 (CH), 136.1 (C), 204.4 (CO); HRMS (ESI⁺) [M+H]⁺ C₁₀H₁₃O: requires 149.0961, found 149.0960 (0.6 ppm). Spectroscopic data are consistent with those previously reported.¹⁷⁷

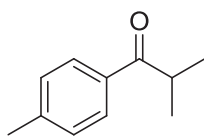


1-(4-methoxyphenyl)-2-methylpropan-1-one (**8b**), CAS#2040-20-2: 570 mg, >99% GC purity, 77%, colorless oil; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.15-1.18 (m, 6H, 2CH₃), 3.41-3.54 (m, 1H, CH), 2.81-2.82 (m, 3H, OCH₃), 7.27-7.32 (m, 2H, 2CH), 7.69-7.75 (m, 2H, 2CH); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 19.3 (2CH₃), 34.9 (CH), 55.4 (OCH₃), 113.7 (2CH), 129.1 (C), 130.5 (2CH), 163.3 (C), 203.1 (CO); HRMS (ESI⁺) [M+H]⁺ C₁₁H₁₅O₂: requires 179.1067, found 179.1068 (0.8

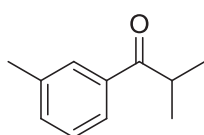
ppm). Spectroscopic data are consistent with those previously reported.¹⁷⁸



1-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-methylpropan-1-one (**8c**), CAS#14046-55-0: 409 mg, >99% GC purity, 47%, colorless oil; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.12 (d, *J* = 6.9, 6H, 2CH₃), 3.45 (hept, *J* = 6.9, 1H, CH), 3.839 (s, 3H, OCH₃), 3.844 (s, 3H, OCH₃), 6.80 (d, *J* = 8.3, 1H, CH₃), 7.46 (d, *J* = 1.7, 1H, 1CH), 7.50 (dd, *J* = 8.4, 1.7, 1H, 1CH); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 19.3 (2CH₃), 34.7 (CH), 55.8 (OCH₃), 55.9 (OCH₃), 109.9 (CH), 110.5 (CH), 122.6 (CH), 129.2 (C), 149.0 (C), 153.0 (C), 203.0 (CO); HRMS (ESI⁺) [M+H]⁺ C₁₂H₁₇O₃: requires 209.1172, found 209.1171 (0.1 ppm). Spectroscopic data are consistent with those previously reported.¹⁷⁹

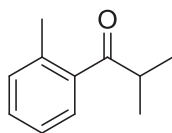


2-methyl-1-(p-tolyl)propan-1-one (**8d**), CAS#50390-51-7: 531 mg, 98% GC purity, 78%, colorless oil; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.18 (d, *J* = 6.9, 6H, 2CH₃), 2.38 (s, 3H, CH₃), 3.52 (hept, *J* = 6.8, 1H, CH), 7.23 (appd, *J* = 8.0, 2H, 2CH), 7.85 (appd, *J* = 8.2, 2H, 2CH); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 19.2 (2CH₃), 21.6 (CH₃), 35.2 (CH), 128.5 (2CH), 129.3 (2CH), 133.7 (C), 143.5 (C), 204.1 (CO); HRMS (ESI⁺) [M+H]⁺ C₁₁H₁₅O: requires 163.1117, found 163.1113 (2.2 ppm). Spectroscopic data are consistent with those previously reported.¹⁷⁸



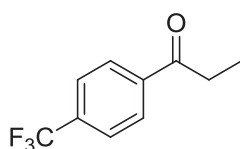
2-methyl-1-(m-tolyl)propan-1-one (**8e**), CAS#57494-03-8: 505 mg, 98% GC purity, 74%, colorless oil; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.17-1.20 (m, 6H, 2CH₃), 2.37 (s, 3H, CH₃), 3.52 (hept, *J* = 6.8, 1H, CH), 7.30-7.32 (m, 2H, 2CH), 7.71-7.75 (m, 2H, 2CH); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 19.1 (2CH₃), 21.3 (CH₃), 35.3 (CH), 125.4 (CH), 128.4 (CH), 128.8 (CH),

133.5 (CH), 136.3 (C), 138.3 (C), 204.5 (CO); HRMS (ESI⁺) [M+H]⁺ C₁₁H₁₅O: requires 163.1117, found 163.1115 (1.4 ppm). Spectroscopic data are consistent with those previously reported.¹⁷⁷

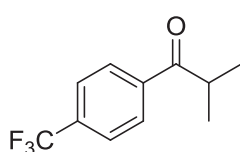


2-methyl-1-(o-tolyl)propan-1-one (**8f**), CAS#2040-21-3: 452 mg, 98% GC purity, 66%, colorless oil; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.13-1.16 (m, 6H, 2CH₃), 2.41 (s, 3H, CH₃), 3.24-3.38 (m, 1H, CH), 7.20-7.21 (m, 2H, 2CH), 7.28-7.33 (m, 1H, CH), 7.46-7.49 (m, 1H, CH); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 18.5 (2CH₃), 20.6 (CH₃), 38.7 (CH), 125.5 (CH), 127.3 (CH), 130.5 (CH), 131.5 (CH), 137.3 (C), 138.6 (C), 209.0 (CO); HRMS (ESI⁺) [M+H]⁺ C₁₁H₁₅O: requires 163.1117, found 163.1114 (1.7 ppm). Spectroscopic data are consistent with those previously reported.¹⁸⁰

2-methyl-1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)propan-1-one (**8g**) and 1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)propan-1-one (**8g'**) obtained as an inseparable 56 : 44 (molar ratio) mixture after flash chromatography, 218 mg.

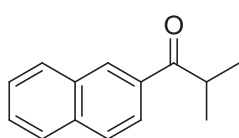


1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)propan-1-one (**8g**), CAS#711-33-1: 11%; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.22 (t, *J* = 7.2, 3H, CH₃), 3.01 (qd, *J* = 7.2, 2H, CH), 7.68-7.71 (m, 2H, 2CH), 8.01-8.05 (m, 2H, 2CH); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 8.0 (CH₃), 32.2 (CH₂), 123.8 (q, ¹*J*_{C-F} = 273, CF₃), 125.8 (q, ³*J*_{C-F} = 3.7, 2CH), 128.7 (2CH), 134.3 (q, ²*J*_{C-F} = 32.7, C), 139.7 (C), 199.8 (CO). Spectroscopic data are consistent with those previously reported.¹⁸¹

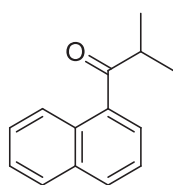


2-methyl-1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)propan-1-one (**8g'**), CAS#64436-58-4: 14%; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.20 (d, *J* = 6.8, 6H, 2CH₃), 3.53 (hept, *J* = 6.9, 1H, CH), 7.68-7.71 (m, 2H, 2CH), 8.01-8.05 (m, 2H, 2CH); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 19.0 (2CH₃), 35.9 (CH₂), 123.8 (q, ¹*J*_{C-F} = 273, CF₃), 125.7 (q, ³*J*_{C-F} = 3.5, 2CH), 128.4 (2CH), 134.2 (q, ²*J*_{C-F}

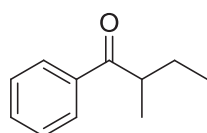
= 32.6, C), 139.1 (C), 203.5 (CO). Spectroscopic data are consistent with those previously reported.¹⁷⁸



2-methyl-1-(naphthalen-2-yl)propan-1-one (**8i**), CAS#107574-57-2: 618 mg, 97% GC purity, 73%, colorless oil; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.30 (d, *J* = 6.9, 6H, 2CH₃), 3.72 (hept, *J* = 6.9, 1H, CH), 7.51-7.60 (m, 2H, 2CH), 7.84-7.90 (m, 2H, 2CH), 7.96 (d, *J* = 7.7, 1H, CH), 8.05 (dd, *J* = 8.6, 1.6, 1H, CH), 8.48 (s, 1H, CH); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 19.4 (2CH₃), 35.4 (CH), 124.4 (CH), 126.7 (CH), 127.8 (CH), 128.3 (CH), 128.5 (CH), 129.6 (CH), 129.7 (CH), 132.6 (C), 133.5 (C), 135.5 (C), 204.5 (CO); HRMS (ESI⁺) [M+H]⁺ C₁₄H₁₅O: requires 199.1117, found 199.1115 (1.4 ppm). Spectroscopic data are consistent with those previously reported.¹⁸²

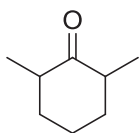


2-methyl-1-(naphthalen-1-yl)propan-1-one (**8j**), CAS#61838-78-6: 491 mg, 98% GC purity, 60%, colorless oil; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.27 (d, *J* = 6.9, 6H, 2CH₃), 3.52 (hept, *J* = 6.9, 1H, CH), 7.46-7.60 (m, 3H, 3CH), 7.74 (d, *J* = 7.1, 1H, CH), 7.88 (d, *J* = 7.7, 1H, CH), 7.95 (d, *J* = 8.2, 1H, CH), 8.36 (d, *J* = 8.2, 1H, CH); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 18.7 (2CH₃), 39.6 (CH), 124.4 (CH), 125.7 (CH), 125.9 (CH), 126.4 (CH), 127.6 (CH), 128.4 (CH), 130.5 (C), 131.7 (CH), 133.9 (C), 136.9 (C), 209.0 (CO); HRMS (ESI⁺) [M+H]⁺ C₁₄H₁₅O: requires 199.1117, found 199.1115 (1.0 ppm). Spectroscopic data are consistent with those previously reported.¹⁷⁸



2-methyl-1-phenylbutan-1-one (**8k**), CAS#938-87-4: 545 mg, 98% GC purity, 80%, colorless oil; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.91 (t, *J* = 7.4, 3H, CH₃), 1.18 (d, *J* = 6.9, 3H, CH₃), 1.41-1.56 (m, 1H, CH), 1.76-1.90 (m, 1H, CH), 3.40 (appsex, *J* = 6.7, 1H, CH), 7.42-7.48 (m, 2H, 2CH), 7.51-7.57 (m, 1H, CH), 7.93-7.97 (m, 2H, 2CH); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 11.9 (CH₃), 16.8 (CH₃), 26.7 (CH₂), 42.2 (CH), 128.3

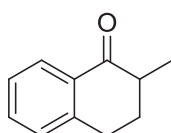
(2CH), 128.7 (2CH), 132.9 (CH), 136.9 (C), 204.5 (CO); HRMS (ESI⁺) [M+H]⁺ C₁₁H₁₅O: requires 163.1117, found 163.1116 (1.1 ppm). Spectroscopic data are consistent with those previously reported.¹⁷⁸



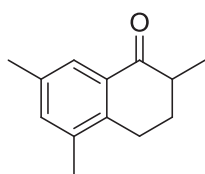
2,6-dimethylcyclohexanone (**8l**), CAS#2816-57-1, 148 mg, 95% GC purity, 26%, yellowish oil, obtained as a 24 (**8l'**) : 76 (**8l''**) mixture of diastereomer, Spectroscopic data are consistent with those previously reported;¹⁸³

8l' (minor isomer): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.08 (d, *J* = 6.9, 6H, 2CH₃), 1.50-1.60 (m, 2H, 2CH), 1.67-1.84 (m, 2H, 2CH), 1.88-1.98 (m, 2H, 2CH), 2.51-2.62 (m, 2H, 2CH); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 16.0 (2CH₃), 20.2 (CH₂), 34.7 (2CH₂), 42.7 (2CH), 217.1 (CO);

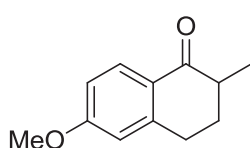
8l'' (major isomer): ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.00 (d, *J* = 6.5, 6H, 2CH₃), 1.26-1.40 (m, 2H, 2CH), 1.67-1.84 (m, 2H, 2CH), 2.06-2.12 (m, 2H, 2CH), 2.32-2.44 (m, 2H, 2CH); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 14.5 (2CH₃), 25.5 (CH₂), 37.2 (2CH₂), 45.3 (2CH), 214.4 (CO);



2-methyl-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-one (**8m**), CAS#1590-08-5: 587 mg, >99% GC purity, 89%, yellowish oil; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.25 (d, *J* = 6.8, 3H, CH₃), 1.84 (dddd, *J* = 13.2, 12.2, 10.9, 5.1, 1H, CH), 2.12-2.21 (m, 1H, CH), 2.49-2.61 (m, 1H, CH), 2.88-3.07 (m, 2H, 2 CH), 7.18-7.29 (m, 1H, 2CH), 7.42 (td, *J* = 7.5, 1.4, 1H, CH), 8.01 (dd, *J* = 7.8, 1.0), 1H, CH); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 15.5 (CH₃), 28.8 (CH₂), 31.4 (CH₂), 42.6 (CH), 126.5 (CH), 127.3 (CH), 128.7 (CH), 132.3 (C), 133.1 (CH), 144.2 (C), 200.7 (CO); HRMS (ESI⁺) [M+H]⁺ C₁₁H₁₃O: requires 161.0961, found 161.0959 (1.3 ppm). Spectroscopic data are consistent with those previously reported.¹⁷⁸



2,5,7-trimethyl-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-one (**8n**), CAS#6897-69-4, 660 mg, >99% GC purity, 85%, yellowish solid, mp=64-66°C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.23 (d, J = 6.8, 3H, CH_3), 1.71-1.85 (m, 1H, CH), 2.12-2.21 (m, 1H, CH), 2.23 (s, 3H, CH_3), 2.29 (s, 3H, CH_3), 2.43-2.56 (m, 1H, CH), 2.66-2.77 (m, 1H, CH), 2.82-2.91 (m, 1H, CH), 7.12 (s, 1H, CH), 7.70 (s, 1H, CH); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 15.2 (CH_3), 19.1 (CH_3), 20.7 (CH_3), 25.4 (CH_2), 30.7 (CH_2), 41.8 (CH), 125.1 (CH), 132.3 (C), 135.4 (CH), 136.1 (C), 139.4 (C), 201.1 (CO); HRMS (ESI $^+$) [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}$: requires 189.1274, found 189.1274 (0.1 ppm). Spectroscopic data are consistent with those previously reported.¹⁸⁴



6-methoxy-2-methyl-3,4-dihydronaphthalen-1(2H)-one (**8o**), CAS#27752-24-5, 517 mg, >98% GC purity, 64%, yellowish oil; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.16 (d, J = 6.8, 3H, CH_3), 1.66-1.80 (m, 1H, CH), 2.02-2.11 (m, 1H, CH), 2.36-2.48 (m, 1H, CH), 2.76-2.94 (m, 2H, 2 CH_2), 3.73 (s, 3H, OCH_3), 6.57-6.58 (m, 1H, CH), 6.70 (dd, J = 8.7, 2.4, 1H, CH), 7.90 (d, J = 8.7, 1H, CH); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 15.4 (CH_3), 29.0 (CH_2), 31.25 (CH_2), 42.1 (CH), 55.2 (OCH_3), 112.2 (CH), 112.9 (CH), 125.8 (C), 129.5 (CH), 146.5 (C), 163.1 (C), 199.3 (CO); HRMS (ESI $^+$) [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{O}_2$: requires 191.1067, found 191.1069 (1.1 ppm). Spectroscopic data are consistent with those previously reported.¹⁸⁵

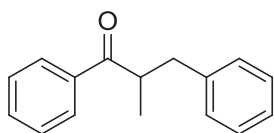
2.5.4 α -Methylation-benzylation of ketones by methanol and a benzyl alcohol

2.5.4.1 *General procedure for the cross α -methylation-benylation of ketones by methanol and another alcohol catalyzed by Ni/SiO₂-Al₂O₃ in the optimized conditions*

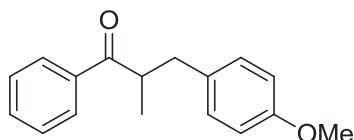
65wt% Ni/SiO₂-Al₂O₃ (38 mg, 0.1 equiv) and K₃PO₄ (88 mg, 0.1 equiv), acetophenone (4.14 mmol, 1 equiv), a benzyl alcohol (8.18 mmol, 2 equiv.) and MeOH (3.6 mL, 86.9 mmol, 21 equiv) were introduced in that order in a 23 mL pressure tube, which was then sealed with a cap. The mixture was stirred at 185°C for 15h. After this duration, a sample of the crude mixture was diluted in ethyl acetate, filtered and analyzed by GC. 2-3 g of silica was added to the crude mixture, which was then concentrated under reduced pressure and purified by flash chromatography (ethyl acetate/cyclohexane) to afford the desired compounds.

It should be noted that this procedure includes risks due to the high pressure, which could lead, in the case of a damaged pressure tube, to its explosion. Therefore, this reaction should only be done under a protective shield.

2.5.4.2 Characterization of compounds



2-methyl-1,3-diphenylpropan-1-one (**3w**), CAS#4842-43-7, 566 mg, 92% GC purity, 56%, yellowish oil; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.25 (d, J = 6.9, 3H, CH_3), 2.75 (dd, J = 13.7, 7.8, 1H, CH), 3.23 (dd, J = 13.7, 6.3, 1H, CH), 3.74-3.86 (m, 1H, CH), 7.18-7.34 (m, 5H, 5CH), 7.43-7.49 (m, 2H, 2CH), 7.52-7.58 (m, 1H, CH), 7.96-8.02 (m, 2H, 2CH); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 17.4 (CH_3), 39.4 (CH_2), 42.7 (CH), 126.2 (CH), 128.2 (2CH), 128.4 (2CH), 128.6 (2CH), 129.1 (2CH), 132.9 (CH), 136.4 (C), 139.9 (C), 203.6 (CO); HRMS (ESI $^+$) $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{O}$: requires 225.1274, found 225.1279 (2.1 ppm). Spectroscopic data are consistent with those previously reported.¹⁷⁷



3-(4-methoxyphenyl)-2-methyl-1-phenylpropan-1-one (**3w'**), CAS#891784-07-9, 666 mg, 92% GC purity, 58%, yellowish oil; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ = 1.22 (d, J = 6.9, 3H, CH_3), 2.67 (dd, J = 13.8, 7.7, 1H, CH), 3.14 (dd, J = 13.8, 6.4, 1H, CH), 3.68-3.80 (m, 1H, CH), 3.75 (s, 3H, OCH_3), 6.80-6.85 (m, 2H, 2CH), 7.11-7.16 (m, 2H, 2CH), 7.41-7.47 (m, 2H, 2CH), 7.48-7.56 (m, 1H, 1CH), 7.93-7.97 (m, 2H, 2CH); ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ = 17.3 (CH_3), 38.5 (CH_2), 42.9 (CH), 55.1 (OCH_3), 113.7 (2CH), 128.2 (2CH), 128.6 (2CH), 130.0 (2CH), 131.9 (C), 132.8 (CH), 136.5 (C), 158.0 (C), 203.7 (CO); HRMS (ESI $^+$) $[\text{M}+\text{Na}]^+$ $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{NaO}_2$: requires 277.1199, found 277.1205 (2.2 ppm). Spectroscopic data are consistent with those previously reported.¹⁷¹

2.5.5 α -Benzylation of phenylacetonitrile with benzyl alcohol

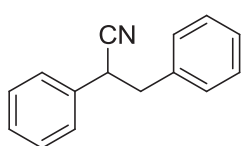
2.5.5.1 General procedure for α -benzylation of phenylacetonitrile with benzyl alcohol catalyzed by Ni/SiO₂-Al₂O₃ in a closed reactor

65wt% Ni/SiO₂-Al₂O₃ (174 mg, 0.2 equiv) and a base, benzyl alcohol and phenylacetonitrile were introduced in that order in a 23 mL pressure tube, which was flushed with argon and then sealed with a cap. The mixture was stirred at 175°C for 15h. After completion of the reaction, NMR internal standard (mesitylene) was added and NMR yields and conversion were measured.

2.5.5.2 General procedure for α -benzylation of phenylacetonitrile with benzyl alcohol catalyzed by Ni/SiO₂-Al₂O₃ with controlled addition of benzyl alcohol

65wt% Ni/SiO₂-Al₂O₃ (174 mg, 0.2 equiv) and K₃PO₄ (205 mg, 0.2 equiv) and phenylacetonitrile (9.67 mmol, 1 equiv.) were introduced in that order in a 23 mL pressure tube, which was flushed with argon, sealed with a septum and equipped with an argon balloon. Benzyl alcohol was added with a Harvard syringe pump at a controlled flow. The mixture was stirred at 175°C for the desired duration. After completion of the reaction, NMR internal standard (mesitylene) was added and NMR yields and conversion were measured. If isolation was required, the mixture was then diluted with ethyl acetate and filtered. The filtrate was concentrated under reduced pressure and purified by flash chromatography (ethyl acetate/cyclohexane) to afford desired compounds

2.5.5.3 Characterization of compounds



2,3-diphenylpropanenitrile (**10a**), CAS#3333-14-0, 1.582 g, 95% GC purity, 75%, orangish solid, mp = 59°C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 4.01 (dd, J = 8.2, 6.5, 1H, CH), 3.10-3.17 (m, 2H, CH), 3.17-3.24 (m, 2H, CH), 7.13-7.16 (m, 2H, 2CH), 7.24-7.32 (m, 5H, 5CH), 7.32-7.34 (m, 3H, 3CH); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 39.6 (CH₂), 42.0 (CH), 120.4 (CN), 127.3 (CH), 127.4 (CH), 128.1 (CH), 128.5 (2CH), 128.9 (2CH), 129.2 (2CH), 135.2 (C), 136.2 (C); HRMS (ESI⁺) [M+H]⁺ C₁₅H₁₄N: requires 208.1121, found 208.1118 (1.3 ppm). Spectroscopic data are consistent with those previously reported.¹⁸⁶

Chapitre 3 : Formation de liaisons C-N catalysée par du nickel sur silice-alumine : Résultats et discussions

La formation de liaisons C-N par autotransfert d'hydrogène a été très largement explorée majoritairement avec des amines comme nucléophiles. En effet, c'est avec la *N*-alkylation d'amines que la méthodologie d'autotransfert d'hydrogène a connu son essor, avec les travaux des groupes de Grigg et Watanabe en 1981.^{15,16} L'autotransfert d'hydrogène a été beaucoup moins étudié avec d'autres nucléophiles azotés, et notamment les amides non *N*-substitués.

3.1 *N*-alkylation d'amides avec des alcools catalysée par du nickel sur silice-alumine

3.1.1 Introduction

Le faible nombre d'exemples de *N*-alkylation d'amides avec des alcools est sans doute dû à la nucléophilie peu prononcée de ces composés azotés par rapport aux amines. Cependant, la formation d'amides *N*-substitués présente des intérêts synthétiques certains, notamment pour la synthèse de polymères, de peptides, de produits pharmaceutiques et autres composés biologiquement actifs.

Dans la littérature, les exemples rapportés concernent majoritairement une catalyse avec des complexes de métaux nobles, tels que l'iridium et le ruthénium dans de nombreux cas, ainsi que le palladium et le rhodium. Seuls deux complexes de métaux non-nobles, le cuivre et le nickel ont été utilisés pour promouvoir la *N*-alkylation d'amides avec des alcools. En catalyse hétérogène, un oxyde d'argent-molybdène et du palladium-or supporté sur polymère ont été rapportés.^{62,131} Aucun exemple de catalyseur hétérogène à base de métal peu coûteux et abondant n'a été publié à ce jour.

De façon intéressante, près de la moitié des travaux cités ci-avant ne nécessite pas l'utilisation d'un solvant externe. Cet effort pour mettre avant le côté écologique de ces méthodologies est pourtant entaché par l'introduction d'un large excès d'alcool (3 à 6 équivalents), qui sert alors de solvant.

Fort de l'expérience acquise durant les travaux de formation de liaisons C-C catalysée par Ni/SiO₂-Al₂O₃, nous avons décidé de mettre en œuvre la *N*-alkylation d'amides avec des alcools promue par ce catalyseur hétérogène peu coûteux et véritablement sans solvant. Une partie de ces travaux a été réalisée par Louis Lemoigne à l'occasion de son stage de première année de Master, et par le Dr Lorenzo Gabriel Borrego Sánchez de la Cuesta durant son stage post-doctoral.

3.1.2 Optimisation

Dans la littérature, la réaction modèle utilisée pour optimiser cette réaction est souvent la *N*-alkylation du benzamide avec l'alcool benzylique. Cependant, dans le cas présent, cette réaction n'a pas donné de bons résultats dans des temps raisonnables. Le phénylacétamide, qui lui s'est montré assez réactif, a été utilisé comme amide modèle. Des conditions analogues à l' α -alkylation de cétones avec des alcools ont été utilisées pour débiter l'optimisation, avec 20 mol% de nickel, 10 mol% de base et un chauffage à 175°C pendant 15 heures (Schéma 40). Des essais préliminaires ont montré qu'un excès d'amide était favorable pour le bon déroulement de la réaction. Deux équivalents de phénylacétamide ont donc été introduits pour commencer.

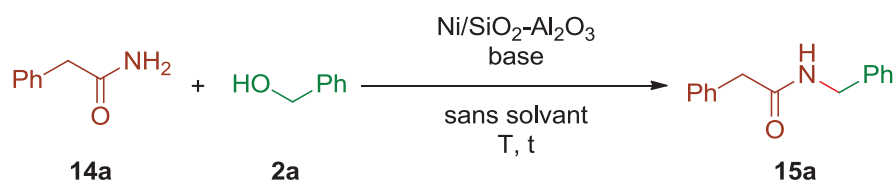
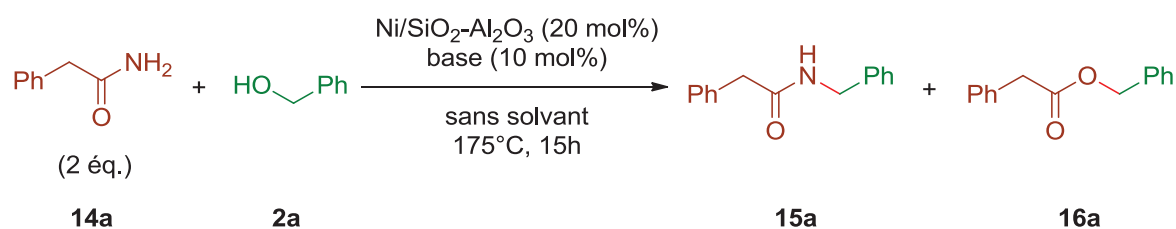


Schéma 40 : *N*-Alkylation d'amides avec des alcools catalysée par Ni/SiO₂-Al₂O₃

3.1.2.1 Criblage des bases

Différentes bases ont été testées pour catalyser la *N*-alkylation du phénylacétamide avec l'alcool benzylique dans les conditions indiquées précédemment (Tableau 31). Une base faible, l'acétate de potassium a tout d'abord été testée (Tableau 31, Entrée 1). Un ratio CPG de 60% a été obtenu pour le produit **15a** et une analyse GC-MS a révélé la formation du phénylacétate de benzyle **16a**. Le mécanisme de formation de ce produit inattendu est développé dans la partie suivante. Le *tert*-butylate de potassium et la potasse ont donné des résultats quasiment identiques, avec un bon ratio de 90% pour **15a** et une conversion presque totale (Tableau 31, Entrées 2 et 3). Le phosphate de potassium a donné **15a** avec un excellent ratio de 93% à conversion élevée (Tableau 31, Entrée 4). Des carbonates ont également été testés. Le carbonate de césium a donné un ratio élevé de 82% (Tableau 31, Entrée 5) alors que les carbonates de sodium et potassium ont permis de détecter **15a** à hauteur de 95% (Tableau 31, Entrées 6 et 7). Trois bases, K₃PO₄, Na₂CO₃ et K₂CO₃, ont donc donné des résultats excellents. Des études plus poussées ont montré que K₂CO₃ était le plus apte à catalyser cette réaction.

Tableau 31 : Criblage des bases^a


Entrée	Base	Conv. CPG de 2a (%)	Ratio CPG de 15a (%)	Ratio CPG de 16a (%)
1	AcOK	81	60	17
2	tBuOK	97	90	2
3	KOH	97	90	3
4	K ₃ PO ₄	96	93	1
5	Cs ₂ CO ₃	87	82	4
6	Na ₂ CO ₃	>99	95	<1
7	K ₂ CO ₃	96	95	<1

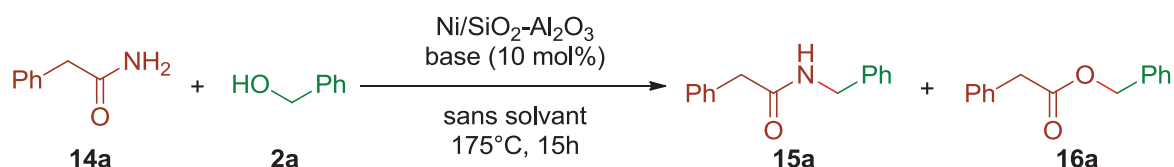
^aConditions réactionnelles: **14a** (19,32 mmol, 2 éq.), **2a** (9,67 mmol), 65 m% Ni/SiO₂-Al₂O₃, base (10 mol%), sans solvant, sous argon, 175°C, 15h.

3.1.2.2 Optimisation de paramètres variés

Dans un premier temps, la charge catalytique en nickel a été réduite à 10 mol% (Tableau 32, Entrée 1). De façon très avantageuse, cette diminution n'a pas impacté fortement les résultats : 81% de ratio CPG de **15a** ont été observés avec une bonne sélectivité. Une nouvelle réduction de la quantité de catalyseur métallique à 5 mol% s'est révélée plus défavorable au bon déroulement de la réaction (Tableau 32, Entrée 2). 60% de produit désiré **15a** et 11% d'ester **16a** ont alors été observés, à 72% de conversion. Une quantité de 10 mol% de Ni/SiO₂-Al₂O₃ semble donc constituer un bon compromis. Une diminution du ratio **14a/2a** à 1,5 : 1 a permis d'améliorer les résultats, 92% de produit désiré étant alors obtenus (Tableau 32, Entrée 3). Le ratio de **15a** a été fortement impacté par une diminution de la température à 160°C (Tableau 32, Entrée 4). La vitesse globale de réaction semble en effet avoir été divisée par deux, seuls 42% de produit désiré étant observés. L'allongement du temps de réaction à 20h a permis d'obtenir une conversion quasi-totale avec un excellent rendement isolé de 98% pour le produit désiré

(Tableau 32, Entrée 5). Des expériences témoins ont été réalisées. Sans catalyseur de nickel, presque aucune réaction ne semble se dérouler (Tableau 32, Entrée 6). Sans base, le produit désiré a été observé en faible quantité (19%) et une grande quantité d'ester **16a** (31%) a été formée (Tableau 32, Entrée 7). Le nickel sur silice-alumine et le carbonate de potassium sont donc tous deux essentiels pour le bon fonctionnement de cette réaction.

Tableau 32 : Optimisation de la quantité de nickel, du ratio **14a/2a**, de la température et du temps de réaction^a



Entrée	Nickel (mol%)	Ratio 14a/2a	Conv. CPG de 2a (%)	Ratio CPG de 15a (%)	Ratio CPG de 16a (%)
1	10	2 : 1	86	81	<1
2	5	2 : 1	72	60	11
3	10	1.5 : 1	93	92	<1
4 ^b	10	1.5 : 1	47	42	5
5 ^c	10	1.5 : 1	99	99 (98) ^d	<1
6	0	2 : 1	2	0	1
7	10	2 : 1	59	19	31

^aConditions réactionnelles: **14a** (19.32 mmol), **2a** (1 éq.), 65 m% Ni/SiO₂-Al₂O₃, base (10 mol%), sans solvant, sous argon, 175°C, 15h. ^b160°C. ^c20h. ^dRendement isolé entre parenthèses.

3.1.3 Sous-produits, intermédiaires et étude mécanistique

Au cours de l'optimisation de la *N*-alkylation du phénylacétamide avec l'alcool benzylique, l'ester **16a** a été obtenu comme sous-produit majoritaire. D'autres produits, étudiés précédemment pour plus de clarté ont été observés. En effet, la benzylamine **17a**, la dibenzylamine **18a**, la tribenzylamine **20a** et le *N,N*-dibenzyl-2-phénylacétamide **21a** ont aussi été détectés, parfois dans des proportions non-négligeables (Figure 41).

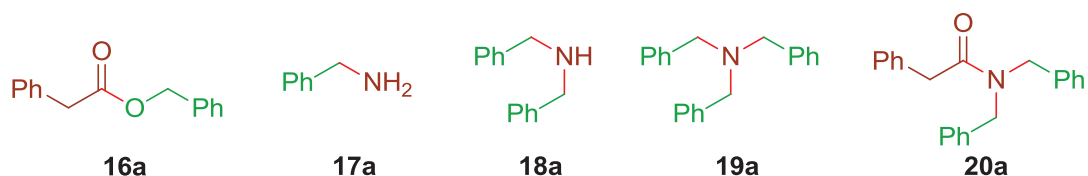
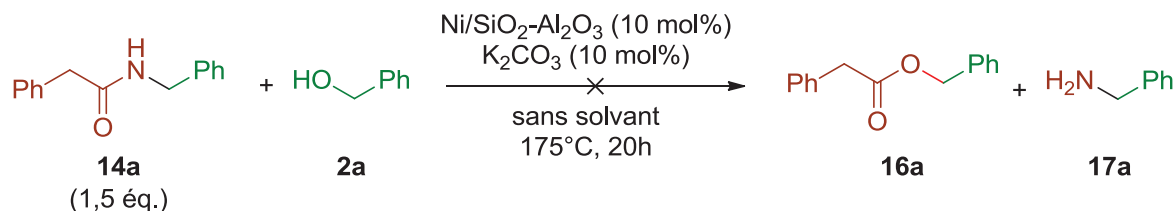


Figure 41 : Sous-produits observés

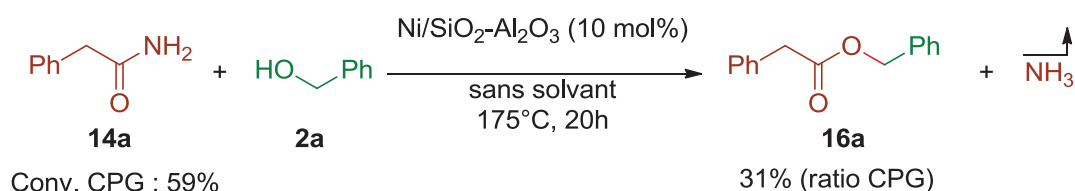
3.1.3.1 Formation de l'ester **16a**

Deux chemins réactionnels conduisant à la formation de **16a** semblent *a priori* probables. D'une part, **16a** pourrait être formé par addition nucléophile de l'alcool benzylique sur le produit désiré **15a**, produisant ainsi la benzylamine. D'autre part, la formation de cet ester pourrait être due à l'addition de l'alcool **2a** sur l'amide de départ **14a**, avec un dégagement d'ammoniac. La première hypothèse n'a pas pu être vérifiée (Schéma 41, Chemin réactionnel A). En effet, le produit **15a** mis en présence de l'alcool benzylique (1 équivalent) dans les conditions optimisées n'a pas donné l'ester recherché. La seconde hypothèse semble donc être la plus probable (Schéma 41, Chemin réactionnel B). Il est à noter que cette réaction est favorisée en l'absence de base (Tableau 32, Entrée 7), ce qui laisse supposer que le nickel supporté aurait éventuellement un rôle d'acide permettant d'activer l'électrophilie de l'amide **14a**.

Chemin réactionnel A :



Chemin réactionnel B :

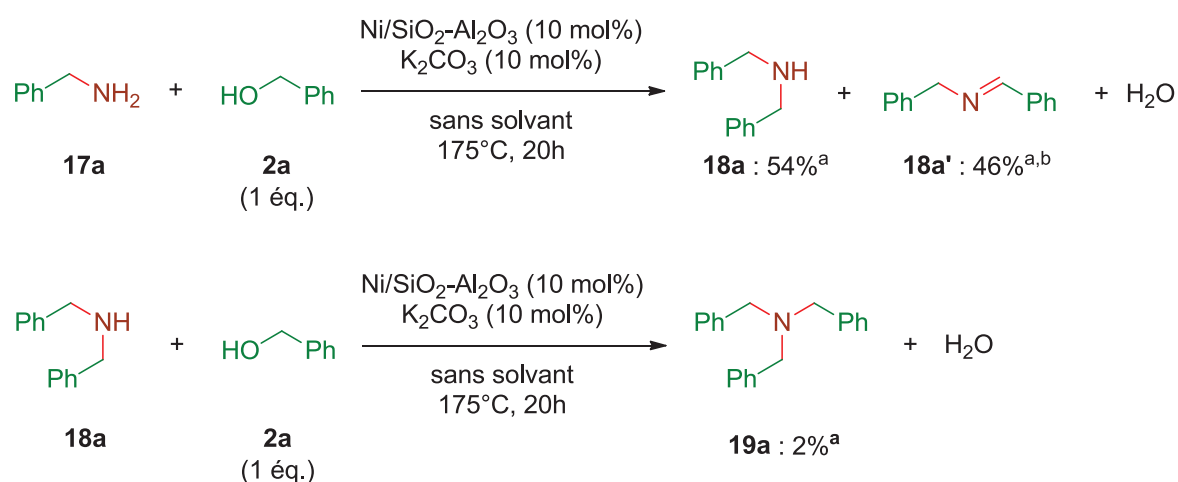

 Schéma 41 : Chemin réactionnel probable menant à la formation de l'ester **16a**

3.1.3.2 Formation des amines **17a**, **18a** et **19a**

Les amines **17a**, **18a** et **19a** semblent formées suite au dégagement d'ammoniac évoqué précédemment, selon des réactions d'autotransfert d'hydrogène en chaîne (Schéma 42). L'ammoniac et l'alcool benzylique pourraient tout d'abord produire la benzylamine. Cette

dernière pourrait réagir avec un autre alcool benzylique pour donner la dibenzylamine. Enfin, la tribenzylamine serait formée par réaction d'autotransfert d'hydrogène entre la dibenzylamine et l'alcool benzylique.

La dibenzylamine a pu être obtenue par réaction entre la benzylamine et l'alcool benzylique dans les conditions optimisées, avec un ratio CPG de 54%, les réactifs étant alors entièrement consommés. Ce ratio relativement élevé n'est pas étonnant, la *N*-alkylation d'amines avec des alcools catalysée par du nickel hétérogène ayant été largement étudiée, notamment par l'équipe de Shimizu avec Ni/Al₂O₃ et très récemment par Barta et collab. avec le même catalyseur que ces travaux de thèse.^{187,188} La *N*-benzylidène-1-phénylméthanamine, dont des traces ont été observées précédemment, a ici été détectée en grande quantité (46% de ratio CPG). La présence de ce produit montre qu'il est possible de réaliser la condensation déshydrogénante sans accepteur d'hydrogène entre des alcools et des amines catalysée par Ni/SiO₂-Al₂O₃. Ce type de réaction a été rapporté dans la littérature avec des catalyseurs divers.¹⁸⁹⁻¹⁹¹ La dibenzylamine a pu à son tour être benzylée par l'alcool benzylique, donnant la tribenzylamine dans des quantités faibles (2% de ratio GC).



^aRatio CPG. ^bStéréochimie de la double liaison non-déterminée.

Schéma 42 : Formation des amines **18a** et **19a**

3.1.3.3 Formation du produit désiré **3a**, chemin réactionnel alternatif

Le produit **15a** est très probablement majoritairement obtenu par réaction d'autotransfert d'hydrogène entre le phénylacétamide et l'alcool benzylique. Cependant, la présence simultanée de benzylamine et d'ester **16a** suggère un chemin réactionnel alternatif pour la formation de l'amide **15a**, avec une catalyse basique. Afin de vérifier cette hypothèse, ces deux réactifs et K₂CO₃ (10 mol%) ont été chauffés à 175°C pendant 20 heures. Le produit **15a** a effectivement été obtenu, avec un ratio RMN de 79% (Schéma 43). Ce chemin réactionnel

alternatif semble donc très probable. Cependant, étant indirect, il survient sans doute de façon minoritaire.

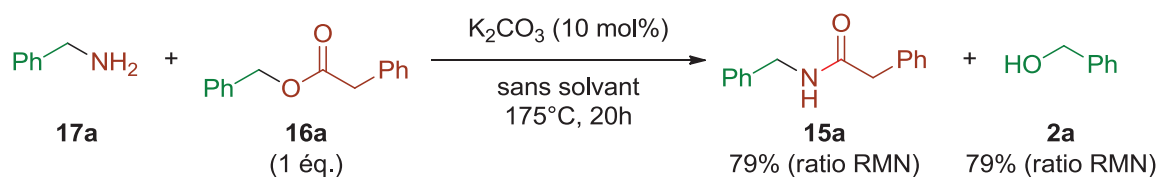
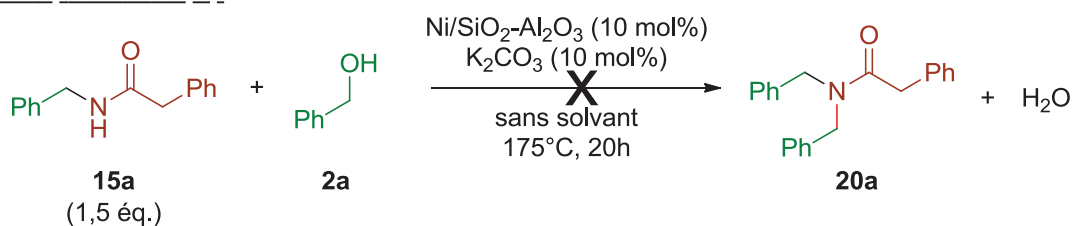


Schéma 43 : Chemin réactionnel alternatif pour la formation produit **15a**

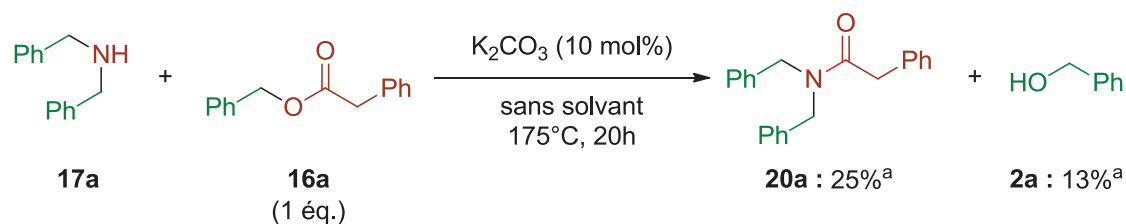
3.1.3.4 Formation du produit **20a**

A priori, le produit **20a** semble issu de la *N*-alkylation directe du produit **15a** par l'alcool benzylique. Cependant, ce produit n'est pas observé en mettant en présence **15a** (1,5 équivalents) et **2a** dans les conditions optimisées, la conversion de l'alcool **2a** étant par ailleurs très faible (Schéma 44, Chemin réactionnel A). Un autre chemin réactionnel impliquant la dibenzylamine et l'ester **16a** a donc été envisagé. Ces composés ont été mis en présence en quantité équimolaire avec K_2CO_3 (10 mol%) à 175°C pendant 20 heures (Schéma 44, Chemin réactionnel B). Dans ce cas, le produit **20a** et l'alcool benzylique sont obtenus avec un ratio CPG de 24 et 13% respectivement. Le chemin réactionnel B semble donc très probable. De façon intéressante, la tribenzylamine a été détectée avec un ratio CPG de 16%. K_2CO_3 est probablement capable de catalyser la réaction de *N*-alkylation de la dibenzylamine avec l'alcool benzylique selon un mécanisme d'autotransfert d'hydrogène.

Chemin réactionnel A :



Chemin réactionnel B :



^aRatio CPG.

Schéma 44 : Formation du produit **20a**

3.1.3.5 Mécanismes des réactions mises en jeu

Sur la base des intermédiaires et sous-produits observés et des réactions mises en œuvres, un schéma global est proposé (Schéma 45).

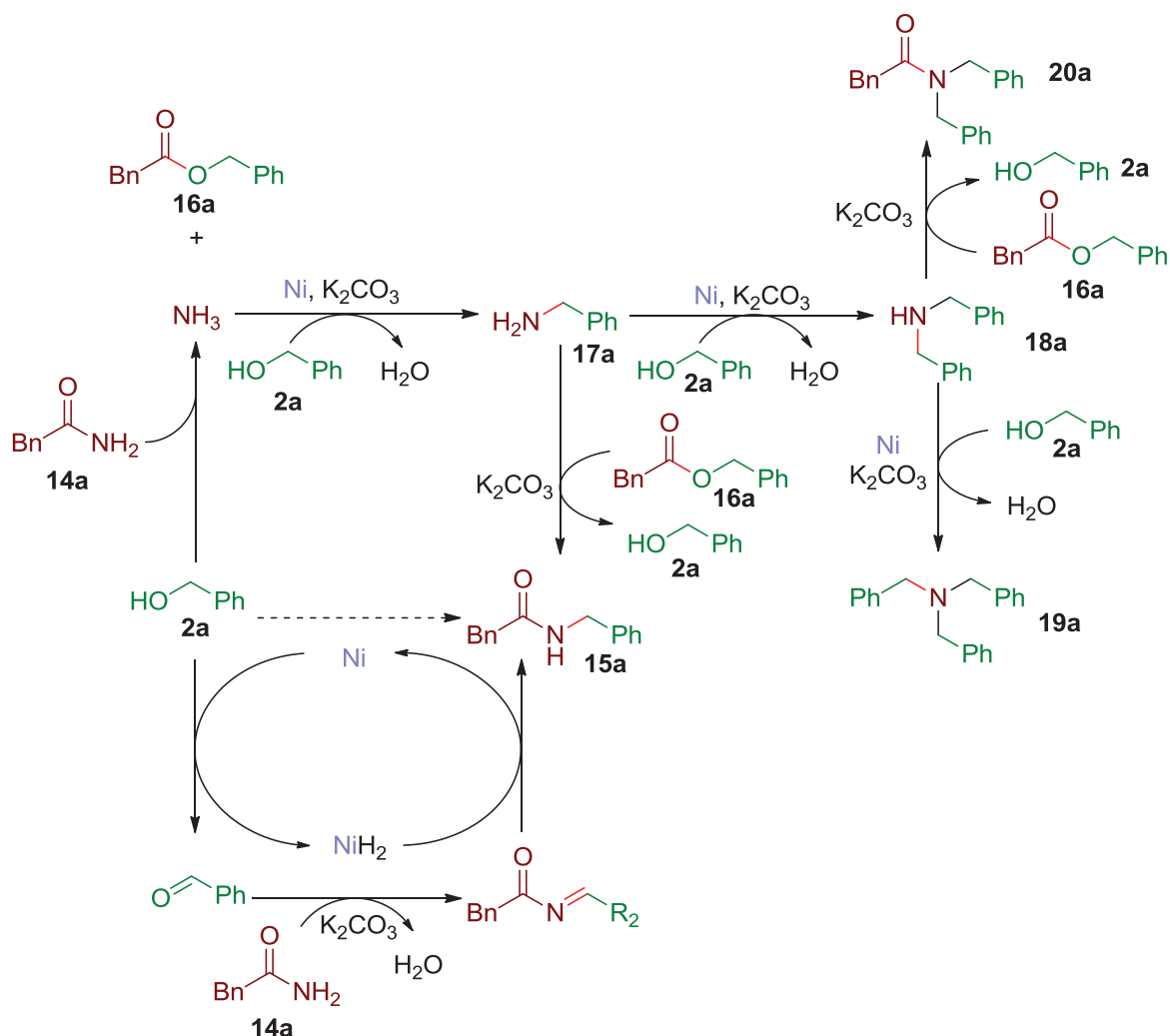


Schéma 45 : Schéma global

3.1.4 Etendue et limitation de la réaction

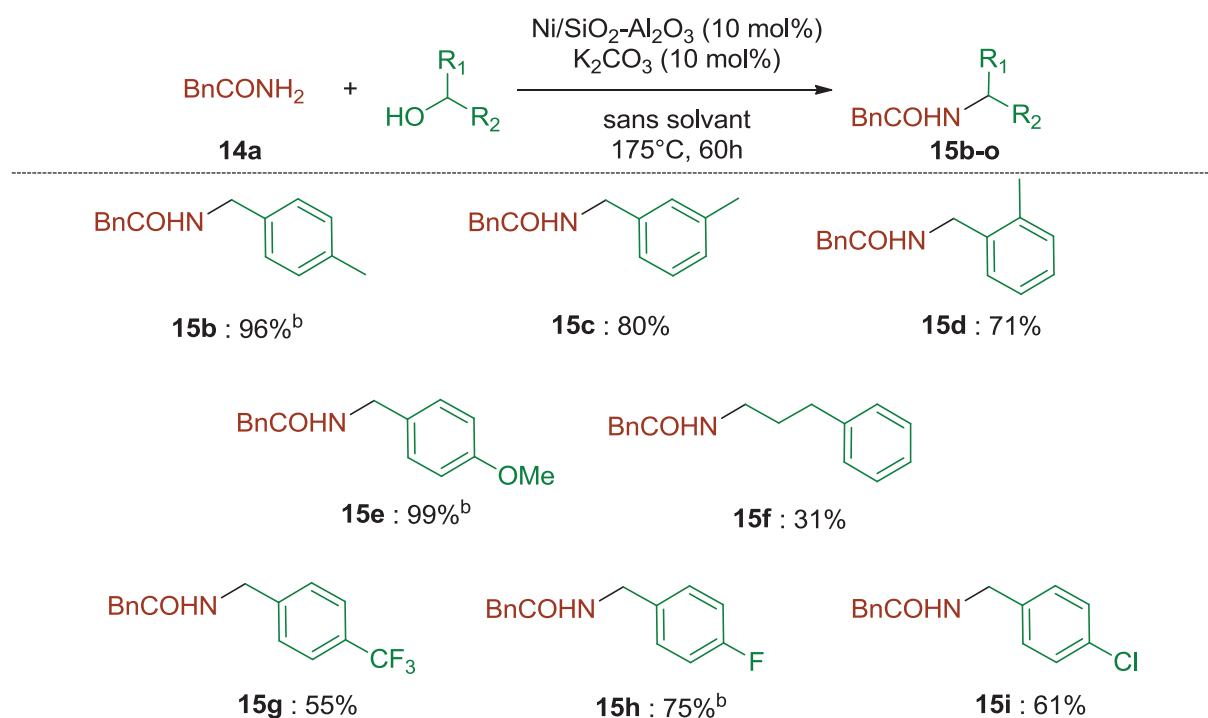
Les conditions optimales et les différents chemins réactionnels menant aux sous-produits ayant été déterminés, cette réaction a pu être étudiée avec des alcools et des amides variés. Afin d'assurer une conversion plus importante, le temps de réaction a été allongé à 60 heures pour la plupart des substrats.

3.1.4.1 N-alkylation du phénylacétamide avec différents alcools aromatiques et aliphatiques

Différents alcools aromatiques ont été utilisés pour N-alkyler le phénylacétamide avec Ni/SiO₂-Al₂O₃ (Figure 42). L'effet de l'encombrement stérique généré par un substituant méthyle sur le cycle aromatique d'alcools benzyliques a été étudié. Un excellent rendement de 96% (**15b**) a

été obtenu avec l'alcool 4-méthylbenzylique. Les produits avec l'alcool 3- et 2-méthylbenzylique ont été isolés avec de bons rendements (**15c** et **15d**, 80 et 71% respectivement). L'alcool 4-méthoxybenzylique a permis de former le produit correspondant **15e** avec un rendement quantitatif. Un alcool avec un groupement aromatique éloigné, le 3-phénylpropan-1-ol, a donné un rendement faible de 31% (**15f**).

La réaction semble inhibée par certains groupements électroattracteurs sur le cycle aromatique de l'alcool. En effet, un rendement moyen de 55% est obtenu avec l'alcool 4-trifluorométhylbenzylique. L'alcool 4-fluorobenzylique a cependant donné un bon résultat, le produit désiré **15h** étant isolé avec 75% de rendement. Un rendement satisfaisant (**15i**, 61%) a été obtenu avec l'alcool 4-chlorobenzylique. De façon intéressante, peu de déchloration a été observée dans ce cas. Quand la réaction a été entreprise avec l'alcool 4-bromobenzylique, l'ester correspondant, le phénylacétate de 4-bromobenzyle, a été obtenu en faibles quantités.

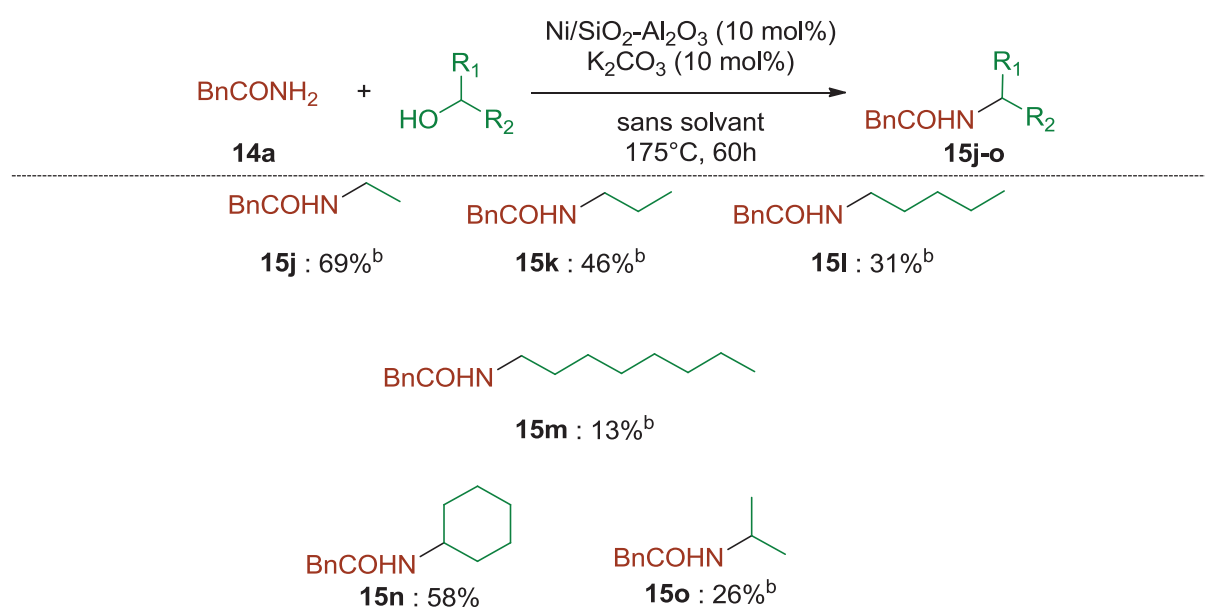


^aConditions réactionnelles : **14a** (19,32 mmol, 1,5 éq.), alcool (12,88 mmol), 65 m% Ni/SiO₂-Al₂O₃ (10 mol%), K₂CO₃ (10 mol%), sans solvant, 175°C, 60h sauf si spécifié autrement. ^b20h.

Figure 42 : N-alkylation du phénylacétamide avec différents alcools aromatiques catalysée par Ni/SiO₂-Al₂O₃^a

Différents alcools aliphatiques ont été ensuite engagés en réaction (Figure 43). La N-éthylation du phénylacétamide avec l'éthanol a donné un rendement satisfaisant de 69% (**15i**). Le rendement semble diminuer avec l'augmentation du nombre de carbones des alcools

aliphatiques linéaires. En effet, des rendements de 46 (**15j**), 31 (**15k**) et 13% (**15l**) sont respectivement obtenus avec le propan-1-ol, le pentan-1-ol et l'octan-1-ol. Les rendements semblent diminuer avec l'augmentation de la nucléophilie et de la lipophilie des alcools aliphatiques. De plus, une quantité croissante de phénylacétate correspondant est produite de l'éthanol à l'octan-1-ol. Deux alcools secondaires ont enfin été testés. La réaction avec le 2-éthyl-1-hexanol a donné le phénylacétate correspondant comme seul produit, avec 17% de rendement. Le cyclohexanol a donné un bon rendement de 58% (**15n**) alors qu'un rendement faible a été obtenu avec l'isopropanol (**15o**, 26%). L'ester correspondant est observé dans les deux cas. D'autres alcools secondaires ont été engagés en réaction, tels que l'octan-2-ol et le 1-phényl-1-propanol, donnant l'ester correspondant comme seul produit, à conversion faible.



^aConditions réactionnelles : **14a** (19,32 mmol, 1,5 éq.), alcool (12,88 mmol), 65 m% Ni/SiO₂-Al₂O₃ (10 mol%), K₂CO₃ (10 mol%), sans solvant, 175°C, 60h sauf si spécifié autrement. ^b20h.

Figure 43 : N-alkylation du phénylacétamide avec différents alcools aliphatiques catalysée par Ni/SiO₂-Al₂O₃^a

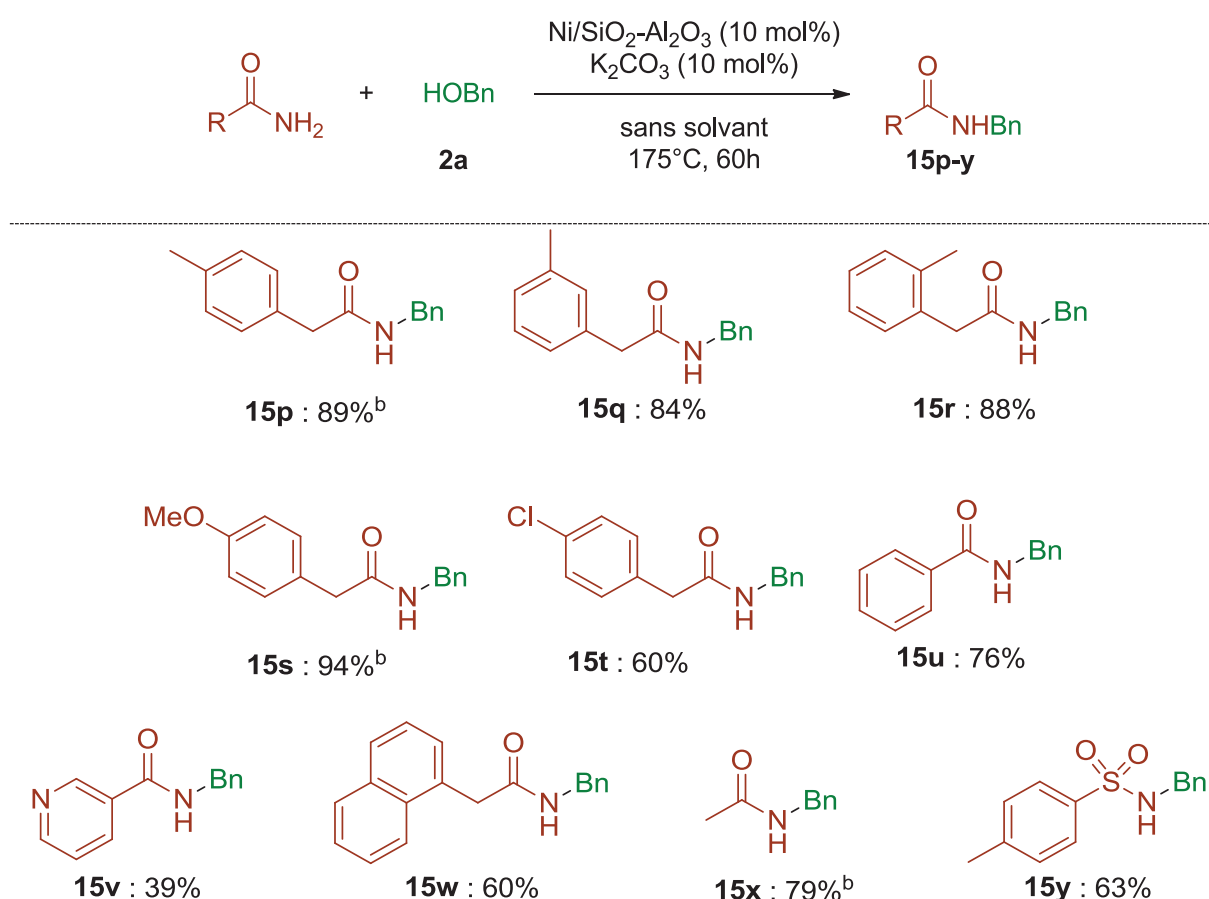
3.1.4.2 N-benylation d'amides variés avec l'alcool benzylique

Divers amides ont été N-benzylés par l'alcool benzylique dans les mêmes conditions (Figure 44). Des phénylacétamides dont le cycle aromatique est substitué par un groupement méthyle à différentes positions ont été engagés en réaction afin de tester l'impact de l'encombrement stérique. Dans ce cas, des rendements élevés ont été obtenus avec les 4-, 3-, 2-méthylphénylacétamide (**15p**, **15q** et **15r**, 89, 84, 88% respectivement). Ces résultats similaires montrent que le cycle aromatique est sans doute trop éloigné de l'azote des phénylacétamides pour avoir un impact en terme d'encombrement. Un excellent rendement de 94% (**15s**) a été

obtenu avec le 4-méthoxyphénylacétamide. Le 4-chlorophénylacétamide a donné un bon rendement de 60% en produit désiré **15t**. Les produits de déchloration des amides de départ et désiré ont été observés en faible quantité (<5 %).

Le benzamide a donné un bon rendement de 76% (**15u**). Un rendement moindre de 39% (**15v**) a été obtenu avec le nicotinamide. Le produit de *N*-benzylation du 1-naphtylacétamide **15w** a été obtenu avec un rendement moyen de 60%. L'acétamide a donné le produit désiré **15x** avec un rendement élevé de 79%. Le formamide a aussi été testé, l'alcool benzylique n'a dans ce cas pas été converti.

La méthodologie développée ici semble compatible avec les sulfonamides. En effet, un bon rendement de 63% a été obtenu pour le produit de *N*-alkylation du 4-tolylsulfonamide **15y**.



^aConditions réactionnelles : **14a** (19,32 mmol, 1,5 éq.), alcool (12,88 mmol), 65 m% Ni/SiO₂-Al₂O₃ (10 mol%), K₂CO₃ (10 mol%), sans solvant, 175°C, 60h sauf si spécifié autrement. ^b20h.

Figure 44 : *N*-benzylation d'amides variés avec l'alcool benzylique catalysée par Ni/SiO₂-Al₂O₃^a

Certains substrats possédant une réactivité similaire à celle des amides ont été testés. La thiourée n'a pas permis d'obtenir le produit désiré. Avec l'urée, seules des traces de produit de *N*-alkylation et de *N,N'*-alkylation ont été observées (Schéma 46). Le carbamate de benzyle n'a pas donné de résultats satisfaisants.

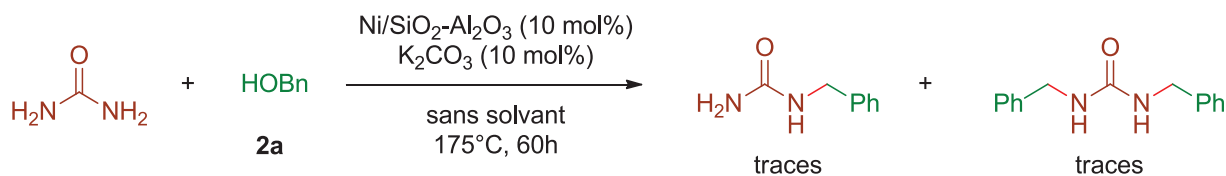


Schéma 46 : *N*-alkylation de l'urée avec l'alcool benzylique

Le produit désiré a été formé en très faible quantité (< 5%) avec le 2-phénylacétohydrazide en 20 heures de réaction. Une prolongation du temps de réaction s'est soldée par une explosion du tube scellé, sans doute provoquée par l'hydrazide instable à haute température.

3.1.5 Etude de la recyclabilité du catalyseur Ni/SiO₂-Al₂O₃

Une étude de la recyclabilité du catalyseur Ni/SiO₂-Al₂O₃ a été menée sur 5 essais pour la *N*-benzylation du phénylacétamide avec l'alcool benzylique après 6 heures de réaction (Figure 45). La conversion de l'alcool **2a** est donc incomplète, ce qui permet d'observer d'éventuelles variations de rendement et de conversion dès le deuxième essai. Entre chaque essai, le mélange a été filtré sur papier Millipore (1 μm) et le catalyseur a été lavé avec de l'acétone et de l'eau, puis séché et réengagé dans la réaction. Sa nouvelle masse a été prise en compte pour calculer la quantité des autres composants.

Lors ce test de recyclage, le produit désiré a été obtenu de façon très majoritaire et seules des traces de sous-produits sont observées, leur ratio CPG total étant inférieur à 2%. Après 6 heures de réaction, le ratio CPG pour le produit **15a** est de 54% après le premier essai. De façon assez surprenante, une augmentation de ce ratio a été observée jusqu'à l'essai n°3 (82%). Une diminution rapide s'ensuit (essai n°4 : 41%). Ces résultats surprenants ont pu être reproduits avec la même tendance. Dans le cas de la *N*-benzylation du phénylacétonitrile, la nature du catalyseur semble évoluer. Il semble tout d'abord subir une activation, puis une dégradation.

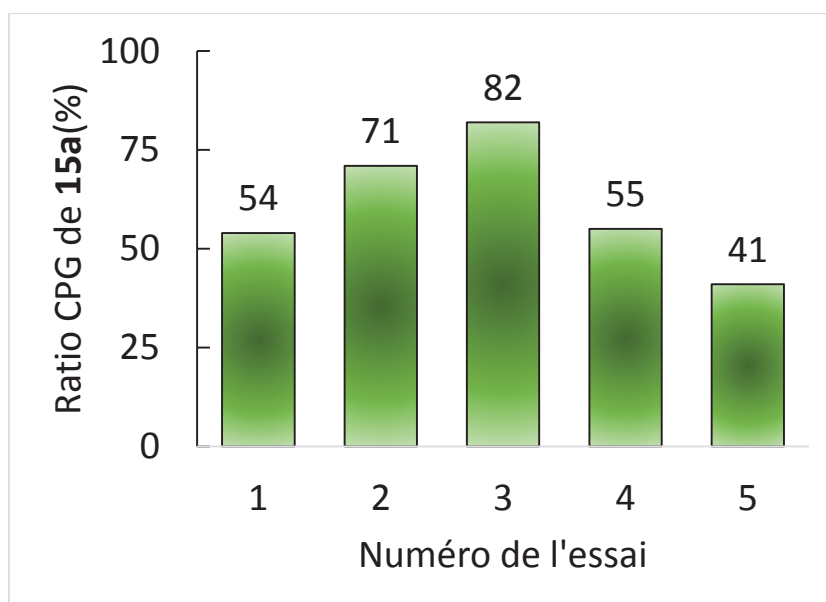


Figure 45 : Etude de la recyclabilité du catalyseur Ni/SiO₂-Al₂O pour la N-benzilylation du phénylacétamide avec l'alcool benzylique

Il est important de remarquer que la masse de catalyseur disponible pour chaque essai diminue fortement, passant de 115 mg (essai n°1) à 66 mg (essai n°5). Cette diminution rapide ne peut être imputée uniquement à des pertes mécaniques conséquentes à la procédure de recyclage. Par ailleurs, le filtrat obtenu après chaque essai est systématiquement teinté d'un léger bleu clair, ce qui pourrait indiquer la présence de complexes de nickel solubles. Plus particulièrement, cette couleur évoque la présence de complexes entre le nickel et l'ammoniac, gaz produit lors de la réaction.

3.1.6 Etude de la lixiviation du catalyseur Ni/SiO₂-Al₂O₃ par ICP-OES

Les différents éléments observés évoquent une forte lixiviation du catalyseur en solution. L'analyse ICP-OES du filtrat à chaud après le premier essai a révélé la présence d'une grande quantité de nickel en solution. En effet, 11 mg de nickel ont été dosés dans le filtrat, ce qui correspond à une perte de 14,7% au premier essai. Cette perte conséquente est du même ordre de grandeur que la perte de masse de catalyseur observée lors de l'étude de recyclabilité.

3.1.7 Conclusions et perspectives

La réaction de N-alkylation d'amides avec des alcools catalysée par le nickel sur silice-alumine a été étudiée. Après optimisation de la réaction modèle, le produit de N-benzilylation du phénylacétamide avec l'alcool benzylique a été isolé avec un excellent rendement de 98%.

Les conditions optimales ont ensuite permis de synthétiser 23 autres substrats, à partir d'alcools et d'amides aliphatiques et aromatiques, donnant ainsi des rendements compris entre 13 et 99%.

La méthodologie développée a pu être appliquée avec succès à la *N*-alkylation d'une sulfonamide avec l'alcool benzylique.

Le test de recyclabilité du catalyseur pour la réaction modèle a donné des résultats étonnants. Le catalyseur de nickel semble dans un premier temps subir une activation, suivie d'une désactivation. Une coloration bleue du filtrat après réaction évoque la formation de complexes de nickel avec l'ammoniac, dont la formation au cours de la réaction a été démontrée. Une analyse ICP-OES a montré que 14,7% du nickel étaient perdus en solution après le premier essai. Ces différents éléments montrent que le catalyseur subit une lixiviation importante. Cette lixiviation semble dans un premier temps décaper le catalyseur, augmentant potentiellement la surface spécifique et la quantité de Ni (0) active. Au fil des essais, la structure du catalyseur est sans doute de plus en plus dégradée, ce qui le rend alors moins actif. Ni/SiO₂-Al₂O₃ n'est donc pas recyclable à proprement parler dans le cas de la *N*-benzylation de la phénylacétamide avec l'alcool benzylique. Des études plus poussées de l'évolution de la structure, de la surface spécifique et de la composition du catalyseur au cours des essais seraient nécessaires pour expliquer de façon détaillée les résultats observés.

En plus de posséder un azote nucléophile, les amides peuvent porter des protons acides en position α , qui peut alors être considérée comme site nucléophile. Il est donc le cas échéant possible de former une liaison C-C en utilisant un alcool comme agent alkylant. Quelques travaux ont été rapportés dans le cadre de l' α -alkylation d'amides avec des alcools,¹⁹²⁻¹⁹⁶ notamment avec des oxindoles.^{197,198} Aucun de ces articles ne rapporte l'utilisation d'un catalyseur hétérogène à base d'un métal non-noble. Il semblerait donc très avantageux d'évaluer les capacités du catalyseur Ni/SiO₂-Al₂O₃ pour l' α -alkylation d'amide avec des alcools, ou éventuellement d'utiliser un autre catalyseur supporté. En cas de succès, une *N*, α -alkylation de l'acétamide pourrait être envisagée dans des conditions monotopes (Figure 46). L'acétamide serait tout d'abord soumis aux conditions optimisées de *N*-alkylation détaillées précédemment, avec un premier alcool. Une base plus forte serait sans doute requise pour la deuxième étape, du fait de la faible acidité du proton en position α de l'acétamide.

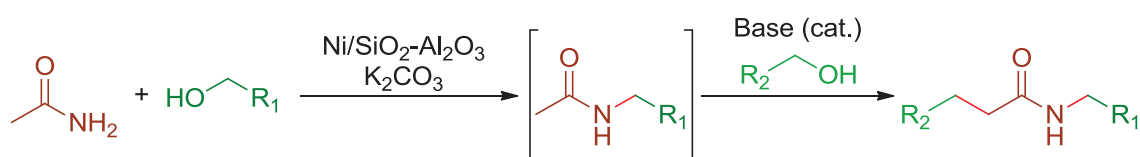


Figure 46 : Perspectives : *N*, α -Alkylation de l'acétamide avec deux alcools

3.1.8 Partie expérimentale

3.1.8.1 General information

p-, *m*-, *o*-Methylphenylacetamide, *p*-methoxyphenylacetamide and *p*-chlorophenylacetamide were synthesized from the corresponding nitriles according to the procedure reported by Balicki and Kaczmarek.¹⁹⁹

See part 2.5.1 for other general information.

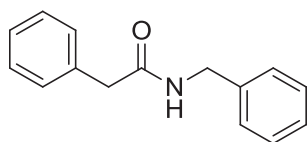
3.1.8.2 General procedure for the *N*-alkylation of amides by alcohols catalyzed by nickel supported on silica alumina in the optimized conditions

65wt% Ni/SiO₂,Al₂O₃ (115 mg, 0.1 equiv) and K₂CO₃ (184 mg, 0.1 equiv), amide (19.32 mmol, 1.5 equiv) and alcohol (12.88 mmol, 1 equiv) were introduced in that order in a 23 mL pressure tube, which was then sealed with a cap. The mixture was stirred at 175°C for 20h or 60h. After this duration, the crude mixture was allowed to cool down, was dissolved in acetone and 5-10 g of silica were added. This mixture was then concentrated under reduced pressure and purified by flash chromatography (cyclohexane/dichloromethane/methanol) to afford the desired compounds.

3.1.8.3 Procedure for Ni/SiO₂-Al₂O₃ recycling

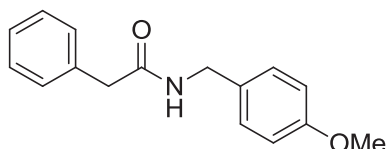
65wt% Ni/SiO₂,Al₂O₃ (115 mg, 0.1 equiv) and K₂CO₃ (184 mg, 0.1 equiv), amide (19.32 mmol, 1.5 equiv) and alcohol (12.88 mmol, 1 equiv) were introduced in that order in a 23 mL pressure tube, which was then sealed with a cap. The mixture was stirred at 175°C for 6h. After this duration, the reaction mixture was analyzed by GC and filtered on Millipore paper (1 μm) and the solid was washed with acetone (3 x 20 mL), water (20 mL), acetone again (20 mL) and diethyl ether (5 mL). After 5 min of drying at room temperature, the recovered catalyst was weighed and the quantities of the reaction compounds were recalculated accordingly. The catalyst was then reengaged into reaction following the aforementioned procedure.

3.1.8.4 Characterization of compounds

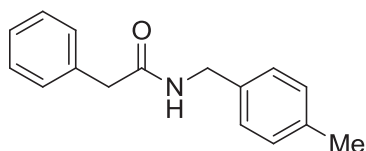


N-benzyl-2-phenylacetamide (**15a**), CAS#7500-45-0: 2.830 g, >99% GC purity, 98%, white solid, mp = 120°C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 3.49 (s, 2H, CH₂), 4.28 (d, *J* = 5.9, 2H, NCH₂), 7.19-7.25 (m, 4H, 4CH), 7.27-7.34 (m, 6H, 6CH), 8.56 (t, *J* = 5.6, 1H, NH); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 42.3 (CH₂), 42.4 (CH₂), 126.4 (CH), 126.8 (CH), 127.2 (2CH), 128.2 (2CH),

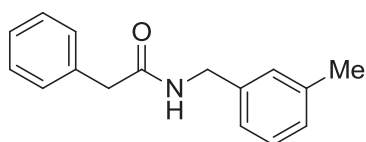
128.3 (2CH), 129.0 (2CH), 136.4 (C), 139.5 (C), 170.2 (CO); HRMS (ESI⁺) [M+H]⁺ C₁₅H₁₅NO: requires 226.1126, found 226.1229 (1 ppm). Spectroscopic data are consistent with those previously reported.²⁰⁰



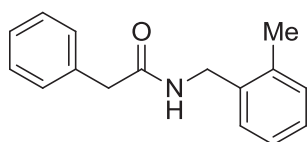
N-(4-methoxybenzyl)-2-phenylacetamide (**15b**), CAS#305849-49-4: 3.255 g, >99% GC purity, 99%, white solid, mp = 138°C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.44 (s, 2H, CH₂), 3.72 (s, 3H, OCH₃), 4.18 (d, *J* = 5.8, 2H, NCH₂), 6.83-6.88 (m, 2H, 2CH), 7.12-7.17 (m, 2H, 2CH), 7.18-7.32 (m, 5H, 5CH), 8.47 (t, *J* = 5.7, 1H, NH); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ = 41.7 (CH₂), 42.4 (CH₂), 55.0 (OCH₃), 113.7 (2CH), 126.3 (CH), 128.2 (2CH), 128.6 (2CH), 129.0 (2CH), 131.4 (C), 136.5 (C), 158.2 (C), 170.0 (CO); HRMS (ESI⁺) [M+H]⁺ C₁₆H₁₈NO₂: requires 256.1332, found 256.1333 (0.5 ppm). Spectroscopic data are consistent with those previously reported.²⁰¹



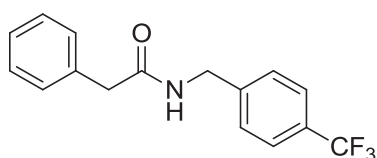
N-(4-methylbenzyl)-2-phenylacetamide (**15c**), CAS#349126-18-7: 2.95 g, >99% GC purity, 96%, white solid, mp = 129°C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.31 (s, 3H, CH₃), 3.62 (s, 2H, CH₂), 4.37 (d, *J* = 5.7, 2H, NCH₂), 5.63 (bs, 1H, NH), 7.05-7.12 (m, 4H), 7.23-7.31 (m, 3H), 7.32-7.37 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 21.0 (CH₃), 43.3 (CH₂), 43.5 (CH₂), 127.2 (CH), 127.5 (2CH), 128.9 (2CH), 129.2 (2CH), 129.3 (2CH), 135.0 (C), 135.1 (C), 136.9 (C), 171.1 (CO); HRMS (ESI⁺) [M+H]⁺ C₁₆H₁₈NO: requires 240.1383, found 240.1385 (0.9 ppm). Spectroscopic data are consistent with those previously reported.²⁰²



N-(3-methylbenzyl)-2-phenylacetamide (**15d**), CAS#928924-67-8: 2.474 g, >99% GC purity, 80%, white solid, mp = 86°C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.30 (s, 3H, CH₃), 3.63 (s, 2H, CH₂), 4.38 (d, *J* = 5.8, 2H, NCH₂), 5.65 (bs, 1H, NH), 6.95-6.99 (m, 2H, 2CH), 7.04-7.08 (m, 1H, CH), 7.16-7.21 (m, 1H, CH), 7.25-7.31 (m, 3H, 3CH), 7.32-7.38 (m, 2H, 2CH); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 21.3 (CH₃), 43.3 (CH₂), 43.5 (CH₂), 124.4 (CH), 127.1 (CH), 128.0 (CH), 128.2 (CH), 128.4 (CH), 128.8 (2CH), 129.3 (2CH), 135.1 (C), 138.1 (C), 138.2 (C), 171.0 (CO); HRMS (ESI⁺) [M+H]⁺ C₁₆H₁₈NO: requires 240.1383, found 240.1386 (1.2 ppm).

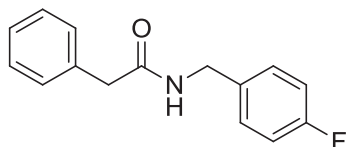


N-(2-methylbenzyl)-2-phenylacetamide (**15e**), CAS#263701-10-6: 2.210 g, 99% GC purity, 71%, white solid, mp = 92°C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.23 (CH₃), 3.61 (CH₂), 4.40 (d, *J* = 5.5, 2H, NCH₂), 5.59 (bs, 1H, NH), 7.07-7.20 (m, 4H, 4CH), 7.24-7.38 (m, 5H, 5CH); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 18.8 (CH₃), 41.6 (CH₂), 43.4 (CH₂), 126.0 (CH), 127.1 (CH), 127.5 (CH), 127.9 (CH), 128.8 (2CH), 129.2 (2CH), 130.3 (CH), 135.0 (C), 135.8 (C), 136.1 (C), 170.9 (CO); HRMS (ESI⁺) [M+H]⁺ C₁₆H₁₈NO: requires 240.1383, found 240.1376 (2.9 ppm). Spectroscopic data are consistent with those previously reported.²⁰³

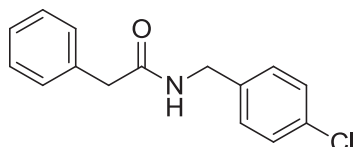


N-(4-trifluorobenzyl)-2-phenylacetamide (**15f**), CAS#1671069-35-4: 2.061 g, >99% GC purity, 55%, white solid, mp = 124°C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 3.50 (s, 2H, CH₂), 4.35 (d, *J* = 5.9, 2H, NCH₂), 7.20-7.34 (m, 5H, 5CH), 7.44 (d, *J* = 8.0, 2H, 2CH), 7.67 (d, *J* = 8.0, 2H, 2CH), 8.66 (t, *J* = 6.0, 1H, NH); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 41.9 (CH₂), 42.4 (CH₂), 124.4 (q, ¹*J*_{C-F} = 272, CF₃), 125.1 (q, ³*J*_{C-F} = 3.8, 2CH), 126.4 (CH), 127.6 (d, ²*J*_{C-F} = 31.7, C), 127.8 (2CH), 128.2 (2CH), 129.1 (2CH), 136.3 (C), 144.4

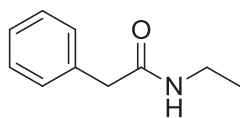
(C), 170.4 (CO); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): $\delta = -60.8$ (s, CF_3); HRMS (ESI $^+$) $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{NO}$: requires 294.1100, found 294.1102 (0.6 ppm). Spectroscopic data are consistent with those previously reported.²⁰³



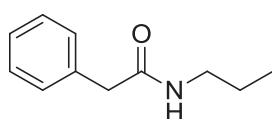
N-(4-fluorobenzyl)-2-phenylacetamide (**15g**), CAS#401575-99-3: 2.350 g, >99% GC purity, 75%, white solid, mp = 136°C; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3.51$ (s, 2H, CH_2), 4.29 (d, $J = 5.9$, 2H, NCH_2), 7.09-7.17 (m, 2H), 7.21-7.33 (m, 7H), 8.60 (t, $J = 5.9$, 1H, NH); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 41.6$ (CH_2), 42.4 (CH_2), 114.9 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 21.2$, 2CH), 126.4 (CH), 128.2 (2CH), 129.0 (2CH), 129.2 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 8.1$, 2CH), 135.7 (d, $^4J_{\text{C-F}} = 3.0$, C), 136.4 (C), 161.2 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 242.3$), 170.2 (C=O); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6): $\delta = -115.1$ (s, 1F) HRMS (ESI $^+$) $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{FNO}$: requires 244.1132, found 244.1134 (0.9 ppm). Spectroscopic data are consistent with those previously reported.²⁰¹



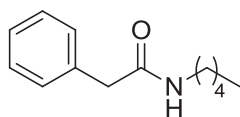
N-(4-chlorobenzyl)-2-phenylacetamide (**15h**), CAS#27466-86-0: 2.222 g, 90% GC purity, 60%, off-white solid, mp = 132°C; ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3.47$ (s, 2H, CH_2), 4.25 (d, $J = 5.9$, NCH_2), 7.19-7.31 (m, 6H, 6CH), 7.32-7.37 (m, 2H, 2CH), 8.58 (t, $J = 6.1$, 1H, NH); ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 41.6$ (CH_2), 42.4 (CH_2), 126.4 (CH), 128.20 (2CH), 128.21 (2CH), 129.03 (2CH), 129.06 (2CH), 131.4 (C), 136.3 (C), 138.5 (C), 170.3 (CO); HRMS (ESI $^+$) $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{ClNO}$: requires 260.0837, found 260.0835 (0.7 ppm). Spectroscopic data are consistent with those previously reported.²⁰¹



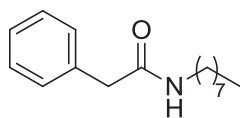
N-ethyl-2-phenylacetamide (**15i**), CAS#5465-00-9: 1.450g, >99% GC purity, 69%, white solid, mp = 79°C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.05 (t, *J* = 7.3, 3H, CH₃), 3.24 (qd, *J* = 7.3, 5.8, 2H, CH₂), 3.55 (s, 2H, NCH₂), 5.41 (bs, 1H, NH), 7.23-7.38 (m, 5H, 5CH); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 14.6 (CH₃), 34.4 (CH₂), 43.6 (CH₂), 127.0 (CH), 128.8 (2CH), 129.3 (2CH), 135.2 (C), 171.0 (C=O); HRMS (ESI⁺) [M+H]⁺ C₁₀H₁₄NO: requires 164.1070, found 164.1071 (0.5 ppm). Spectroscopic data are consistent with those previously reported.²⁰⁴



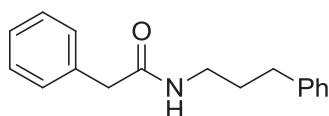
N-propyl-2-phenylacetamide (**15j**), CAS#64075-36-1: 1.050g, >99% GC purity, 46%, white solid, mp = 76°C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.83 (t, *J* = 7.4, 3H, CH₃), 1.44 (sex, *J* = 7.3, 2H, CH₂), 3.11-3.18 (qd, *J* = 7.2, 5.6, 2H, NCH₂), 3.53 (s, 2H, CH₂), 6.00 (bs, 1H, NH), 7.25-7.28 (m, 3H, 3CH), 7.29-7.35 (m, 2H, 2CH); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 11.2 (CH₃), 22.6 (CH₂), 41.3 (CH₂), 43.7 (CH₂), 127.1 (CH), 128.8 (2CH), 129.3 (2CH), 135.2 (C), 171.1 (C=O); HRMS (ESI⁺) [M+H]⁺ C₁₁H₁₆NO: requires 178.1226, found 178.1125 (1.0 ppm). Spectroscopic data are consistent with those previously reported.²⁰⁵



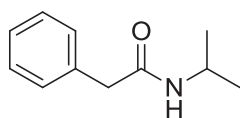
N-pentyl-2-phenylacetamide (**15k**), CAS#97728-07-9: 0.811 g, >99% GC purity, 31%, white solid, mp = 68°C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.85 (t, *J* = 7.0, 3H, CH₃), 1.13-1.33 (m, 4H, 2CH₂), 1.41 (p, *J* = 7.4, 2H, CH₂), 3.19 (td, *J* = 7.2, 5.8, 2H, NCH₂), 3.56 (s, 2H, CH₂), 5.45 (bs, 1H, NH), 7.22-7.38 (m, 5H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 14.0 (CH₃), 22.2 (CH₂), 28.9 (CH₂), 29.1 (CH₂), 39.6 (CH₂), 43.6 (CH₂), 127.1 (CH), 128.8 (2CH), 129.3 (2CH), 135.2 (C), 171.0 (C=O); HRMS (ESI⁺) [M+H]⁺ C₁₃H₂₀NO: requires 206.1539, found 206.1536 (1.8 ppm). Spectroscopic data are consistent with those previously reported.²⁰⁵



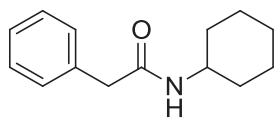
N-octyl-2-phenylacetamide (**15l**), CAS#57772-71-1: 0.439 g, 98% GC purity, 13%, off-white solid, mp = 78°C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.85 (t, *J* = 7.5, 3H, CH₃), 1.17-1.30 (m, 10H, 5CH₂), 1.40 (p, *J* = 7.0, 2H, CH₂), 3.18 (td, *J* = 7.2, 5.8, 2H, NCH₂), 3.56 (s, 2H, CH₂), 5.48 (bs, 1H, NH), 7.23-7.38 (m, 5H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 14.0 (CH₃), 22.6 (CH₂), 26.8 (CH₂), 29.12 (CH₂), 29.14 (CH₂), 29.4 (CH₂), 31.7 (CH₂), 39.6 (CH₂), 43.6 (CH₂), 127.0 (CH), 128.8 (2CH), 129.3 (2CH), 135.2 (C), 171.0 (C=O); HRMS (ESI⁺) [M+H]⁺ C₁₆H₂₆NO: requires 248.2009, found 248.2006 (1.1 ppm). Spectroscopic data are consistent with those previously reported.²⁰⁶



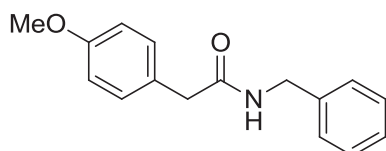
2-phenyl-*N*-(3-phenylpropyl)acetamide (**15m**), CAS#14773-47-8: 1.570 g, 98% GC purity, 47%, white solid, mp = 78°C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.76 (tt, *J* = 7.6, 6.5, 2H, CH₂), 2.53-2.58 (t, *J* = 8.6, 2H, CH₂), 3.23 (td, *J* = 7.2, 5.9, 2H, NCH₂), 3.55 (s, 2H, CH₂), 5.40 (bs, 1H, NH), 7.07-7.11 (m, 2H, 2CH), 7.14-7.20 (m, 1H, 1CH), 7.22-7.27 (m, 4H, 4CH), 7.27-7.39 (m, 3H, 3CH); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 31.0 (CH₂), 33.1 (CH₂), 39.15 (CH₂), 43.7 (CH₂), 125.9 (CH), 127.2 (CH), 128.3 (2CH), 128.4 (2CH), 128.9 (2CH), 129.3 (2CH), 135.2 (C), 141.3 (C), 171.0 (CO) ; HRMS (ESI⁺) [M+H]⁺ C₁₇H₂₀NO: requires 254.1539, found 254.1538 (0.6 ppm). Spectroscopic data are consistent with those previously reported.²⁰⁷



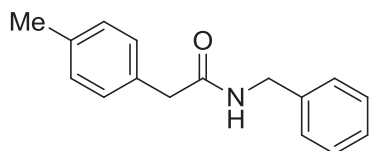
N-isopropyl-2-phenylacetamide (**15n**), CAS#5215-54-3: 0.585 g, >99% GC purity, 26%, white solid, mp = 98°C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.07 (d, *J* = 6.6, 6H, 2CH₃), 3.51 (s, 2H, CH₂), 4.97-4.13 (m, 1H, NCH), 5.80 (bs, 1H, NH), 7.23-7.35 (m, 5H, CH); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 22.5 (2CH₃), 41.4 (CH), 43.7 (CH₂), 127.0 (CH), 128.8 (2CH), 129.2 (2CH), 135.2 (C), 170.2 (C=O); HRMS (ESI⁺) [M+H]⁺ C₁₁H₁₆NO: requires 178.1226, found 178.1226 (0.0 ppm). Spectroscopic data are consistent with those previously reported.²⁰⁸



N-cyclohexyl-2-phenylacetamide (**15o**), CAS#10264-08-1: 1.620 g, >99% GC purity, 58%, white solid, mp = 132°C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 0.94-1.18 (m, 3H, 3CH), 1.22-1.39 (m, 2H, 2CH), 1.51-1.64 (m, 3H, 3CH), 1.79-1.85 (m, 2H, 2CH), 3.54 (s, 2H, CH₂), 3.75 (tdt, *J* = 10.5, 8.0, 3.9, 1H, CH), 7.23-7.29 (m, 3H, 3CH), 7.30-7.36 (m, 1H, CH), 7.34-7.38 (m, 1H, CH); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 24.7 (2CH₂), 25.5 (2CH₂), 32.9 (2CH₂), 43.9 (CH₂), 48.2 (CH), 127.2 (CH), 128.9 (2CH), 129.3 (2CH), 135.3 (C), 170.0 (CO); HRMS (ESI⁺) [M+H]⁺ C₁₄H₂₀NO: requires 218.1539, found 218.1542 (1.4 ppm). Spectroscopic data are consistent with those previously reported.²⁰⁹

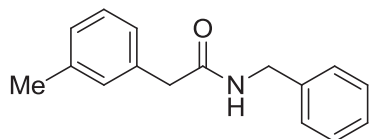


N-benzyl-2-(4-methoxyphenyl)acetamide (**15p**), CAS#52532-96-4: 2.933 g, 99% GC purity, 94%, white solid, mp = 132°C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.40 (s, 2H, CH₂), 3.72 (s, 3H, CH₃), 4.26 (d, *J* = 5.9, 2H, NCH₂), 6.84-6.89 (m, 2H, 2CH), 7.17-7.24 (m, 5H, 5CH), 7.28-7.33 (m, 2H, 2CH), 8.47 (t, *J* = 5.3, 1H, NH); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ = 41.5 (CH₂), 42.3 (CH₂), 55.0 (OCH₃), 113.7 (2CH), 126.8 (CH), 127.2 (2CH), 128.3 (2CH), 128.4 (C), 130.0 (2CH), 139.5 (C), 158.0 (C), 170.6 (CO); HRMS (ESI⁺) [M+H]⁺ C₁₆H₁₇NNaO₂: requires 278.1151, found 278.1148 (1.2 ppm). Spectroscopic data are consistent with those previously reported.²¹⁰

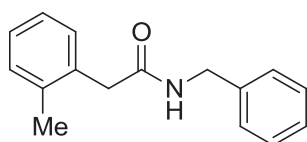


N-benzyl-2-(4-methylphenyl)acetamide (**15q**), CAS#82082-45-9: 2.747 g, >99% GC purity, 89%, white solid, mp = 135°C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.44 (s, 3H, CH₃), 3.70 (s, 2H, CH₂), 4.52 (d, *J* = 5.8, 2H, NCH₂), 5.83 (bs, 1H, NH), 7.27-7.30 (m, 2H, 2CH), 7.33-7.44 (m, 3H, 3CH); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 21.1 (CH₃), 43.3 (CH₂), 43.5 (CH₂), 127.4 (CH), 127.5 (2CH), 128.6 (2CH), 129.4 (2CH), 129.7 (2CH), 131.8 (C), 137.0 (C), 138.3 (C), 171.3 (CO);

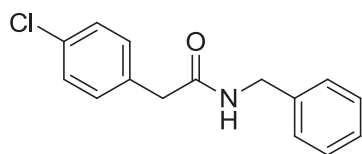
HRMS (ESI⁺) [M+H]⁺ C₁₆H₁₈NO: requires 240.1383, found 240.1393 (4.3 ppm). Spectroscopic data are consistent with those previously reported.²¹¹



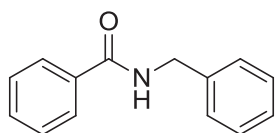
N-benzyl-2-(3-methylphenyl)acetamide (**15r**), CAS#898158-00-4: 2.646 g, 98% GC purity, 84%, white solid, mp = 108°C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.32 (s, 3H, CH₃), 3.57 (s, 2H, CH₂), 4.39 (d, *J* = 5.8, 2H, NCH₂), 5.79 (s, 1H, NH), 7.03-7.09 (m, 3H, 3CH), 7.15-7.35 (m, 6H, 6CH); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 21.2 (CH₃), 43.3 (2CH₂), 126.2 (CH), 127.1 (CH), 127.3 (2CH), 127.8 (CH), 128.4 (2CH), 128.6 (CH), 130.0 (CH), 134.9 (C), 138.3 (2C), 171.2 (CO); HRMS (ESI⁺) [M+H]⁺ C₁₆H₁₈NO: requires 240.1383, found 240.1376 (2.7 ppm). Spectroscopic data are consistent with those previously reported.²¹²



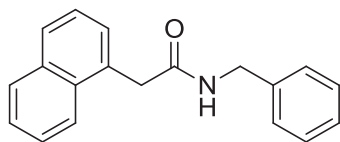
N-benzyl-2-(2-methylphenyl)acetamide (**15s**), CAS#82082-44-8: 2.814 g, 97% GC purity, 88%, white solid, mp = 80°C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.28 (s, 3H, CH₃), 3.65 (s, 2H, CH₂), 4.41 (d, *J* = 5.6, 2H, NCH₂), 5.64 (s, 1H, NH), 7.14-7.22 (m, 6H), 7.23-7.27 (m, 2H), 7.28-7.32 (m, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 19.4 (CH₃), 41.3 (CH₂), 43.2 (CH₂), 126.3 (CH), 127.1 (CH), 127.3 (CH), 127.5 (CH), 128.4 (CH), 130.2 (CH), 130.5 (CH), 133.4 (C), 136.9 (C), 138.3 (C), 170.1 (C=O); HRMS (ESI⁺) [M+H]⁺ C₁₆H₁₇NNaO: requires 262.1202, found 262.1201 (0.5 ppm). Spectroscopic data are consistent with those previously reported.²¹³



N-benzyl-2-(4-chlorophenyl)acetamide (**15t**), CAS#82082-47-1: 2.222 g, 90% GC purity, 60%, white solid, mp = 142°C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.48 (s, 2H, CH₂), 4.27 (d, *J* = 5.9, 2H, NCH₂), 7.21-7.25 (m, 3H, 3CH), 7.28-7.38 (m, 6H, 6CH), 8.57 (t, *J* = 5.3, 1H, NH); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ = 41.5 (CH₂), 42.3 (CH₂), 126.8 (CH), 127.2 (2CH), 128.1 (2CH), 128.3 (2CH), 130.9 (2CH), 131.2 (C), 135.4 (C), 139.4 (C), 169.8 (CO); HRMS (ESI⁺) [M+H]⁺ C₁₅H₁₅ClNO: requires 260.0837, found 260.0838 (0.4 ppm). Spectroscopic data are consistent with those previously reported.²¹¹

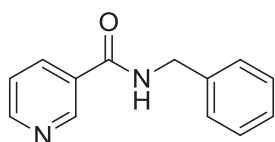


N-benzylbenzamide (**15u**), CAS#1485-70-7: 2.117 g, >99% GC purity, 76%, white solid, mp = 109°C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 4.56 (d, *J* = 5.6, 2H, NCH₂), 6.39 (bs, 1H, NH), 7.17-7.29 (m, 5H, 5CH), 7.30-7.36 (m, 2H, 2CH), 7.38-7.44 (m, 1H, CH), 7.68-7.73 (m, 2H, 2CH); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 43.9 (CH₂), 127.2 (2CH), 127.4 (CH), 127.7 (2CH), 128.5 (2CH), 128.6 (2CH), 131.5 (CH), 134.4 (C), 138.5 (C), 167.8 (CO); HRMS (ESI⁺) [M+H]⁺ C₁₄H₁₄NO: requires 212.1070, found 212.1079 (4.5 ppm). Spectroscopic data are consistent with those previously reported.²⁰⁶

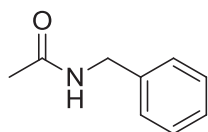


N-benzyl-2-(naphthalen-1-yl)acetamide (**15v**), CAS#158833-27-3: 2.167 g, >99% GC purity, 60%, white solid, mp = 143°C; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 3.98 (s, 2H, CH₂), 4.30 (d, *J* = 5.9, 2H, CH₂), 7.19-7.33 (m, 5H, 5CH), 7.42-7.48 (m, 2H, CH₂), 7.49-7.55 (m, 2H, 2CH), 7.80-7.85 (m, 1H, CH), 7.90-7.95 (m, 1H, CH), 8.09-8.15 (m, 1H, CH), 8.66 (t, *J* = 5.9, 1H, NH); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ = 40.0 (CH₂), 42.4 (CH₂), 124.4 (CH), 125.6 (CH), 125.7 (CH), 125.9 (CH), 126.8 (CH), 127.1 (CH), 127.3 (CH), 127.9 (2CH), 128.3 (2CH), 128.4 (CH), 132.0 (C), 132.8 (C), 133.4 (C), 139.5 (C), 170.2

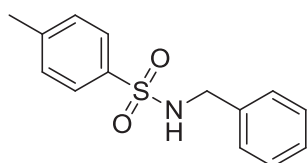
(CO); HRMS (ESI⁺) [M+H]⁺ C₁₉H₁₈NO: requires 276.1383, found 276.1379 (1.5 ppm). Spectroscopic data are consistent with those previously reported.²¹⁴



N-benzylnicotinamide (**15w**), CAS#2503-55-1: 1.300 g, 82% GC purity, 39%, brownish waxy solid; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 4.66 (d, *J* = 5.6, 2H, NCH₂), 6.66 (s, 1H, CH), 7.27-7.40 (m, 5H, 5CH), 8.17 (d, *J* = 7.9, 1H, CH), 8.71 (bs, 1H, CH), 9.02 (s, 1H, CH); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 44.0 (CH₂), 127.6 (CH), 127.8 (2CH), 128.7 (2CH), 135.3 (CH), 137.9 (CH), 148.0 (C), 152.0 (C), 165.7 (CO); HRMS (ESI⁺) [M+H]⁺ C₁₃H₁₃N₂O: requires 213.1022, found 213.1031 (4.2 ppm). Spectroscopic data are consistent with those previously reported.²⁰⁶

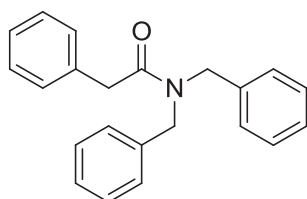


N-benzylacetamide (**15y**), CAS#588-46-5: 1.580 g, 96% GC purity, 79%, white solid, mp = 62°C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.03 (s, 3H, CH₃), 4.43 (d, *J* = 5.6, 2H, NCH₂), 5.80 (bs, 1H, NH), 7.25-7.38 (m, 5H, 5CH); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 23.3 (CH₃), 43.8 (CH₂), 127.6 (CH), 127.9 (2CH), 128.8 (2CH), 135.3 (C), 170.1 (CO); HRMS (ESI⁺) [M+H]⁺ C₉H₁₂NO: requires 150.0913, found 150.0914 (0.6 ppm). Spectroscopic data are consistent with those previously reported.²⁰⁶



N-benzyl-4-methylbenzenesulfonamide (**15z**), CAS#1576-37-0: 1.662 g, >99% GC purity, 63%, white solid, mp = 111°C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 2.44 (CH₃), 4.12 (d, *J* = 6.2, 2H, CH₂), 4.95 (t, *J* = 6.3, 1H, NH), 7.19-7.22 (m, 2H, 2CH), 7.24-7.33 (m, 5H, 5CH), 7.74-7.78 (m, 2H, 2CH); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 21.5 (CH₃), 47.1 (CH₂), 127.1 (2CH), 127.7 (CH), 127.9 (2CH), 128.6 (2CH), 129.7 (2CH), 136.4 (C), 136.9 (C), 143.4 (C); HRMS (ESI⁺) [M+H]⁺ C₁₄H₁₆NO₂S: requires 262.0896,

found 262.0893 (1.1 ppm). Spectroscopic data are consistent with those previously reported.²¹⁵



N,N-dibenzylphenylacetone nitrile (**20a**), CAS#102459-18-7: colorless oil ; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 3.71 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 7.00-7.03 (m, 2H), 7.11-7.12 (m, 2H), 7.13-7.30 (m, 11H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 41.1 (CH₂), 48.3 (CH₂), 50.3 (CH₂), 126.5 (2CH), 127.0 (2CH), 127.5 (CH), 127.8 (CH), 128.4 (2CH), 128.7 (2CH), 128.8 (2CH), 128.9 (2CH), 129.1 (2CH), 135.1 (C), 136.5 (C), 137.4 (C), 171.7 (CO); HRMS (ESI⁺) [M+H]⁺ C₂₂H₂₂NO: requires 316.1696, found 316.1696 (0.1 ppm). Spectroscopic data are consistent with those previously reported.²¹⁶

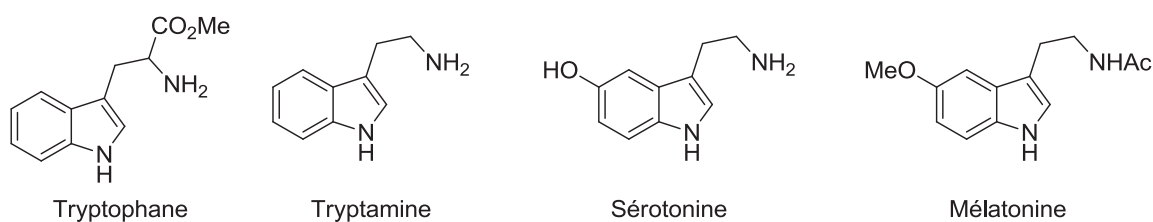
Chapitre 4 : Synthèse d'indoles par couplage déshydrogénant sans accepteur : Résultats et discussions

4.1 Introduction

4.1.1 Indoles : Considérations générales

Le squelette indolique est l'un des plus importants hétérocycles, présent dans de nombreux produits naturels et des molécules bioactives (Figure 47).^{217,218} Le motif indole est aussi un constituant notable de nombreux colorants^{219,220} et de matériaux fonctionnalisés.²²¹

Produits naturels :



Molécules bioactives :

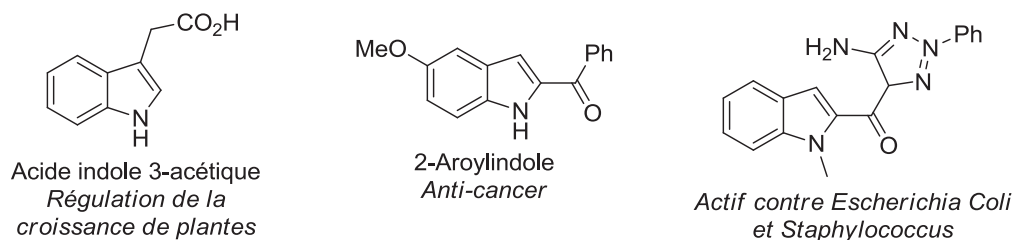
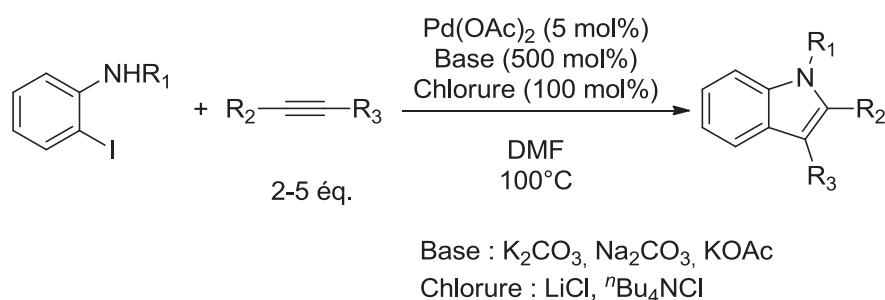


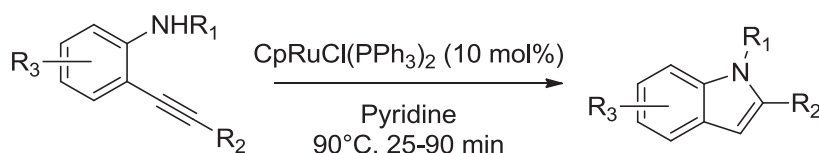
Figure 47 : Composés d'intérêt comportant un noyau indolique

Les propriétés variées des molécules possédant un noyau indolique ont provoqué un engouement important pour le développement de méthodologies de synthèses. Les méthodes de Fischer²²², Madelung²²³ et Bischler-Napieralski²²⁴ peuvent être citées comme exemples de synthèses traditionnelles d'indoles. Plus récemment, la chimie des métaux de transition a permis de réaliser des synthèses catalysées d'indoles (Schéma 47). La synthèse de Larock, catalysée par du palladium homogène et une base, permet de synthétiser des indoles à partir d'une 2-iodoaniline et d'un alcyne.²²⁵ Des méthodes similaires consistent à faire réagir une aniline substituée en position 2 avec un alcyne à l'aide d'un catalyseur d'or ou de ruthénium, notamment.^{226,227}

Larock et collab. :²²⁵



Saá et collab. :²²⁶



Grela et Michalska :²²⁷

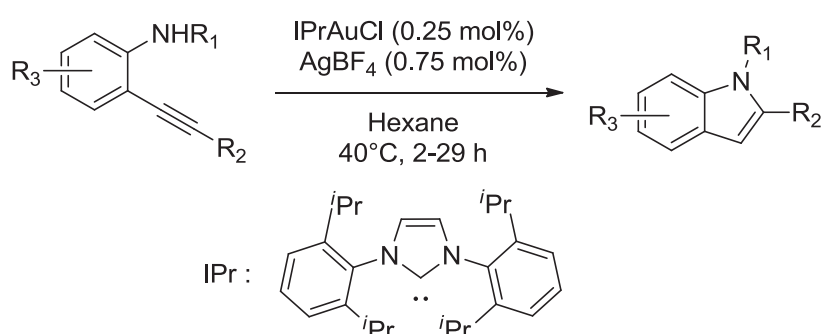


Schéma 47 : Synthèses d'indoles catalysées par des métaux de transition

La plupart de ces méthodologies requiert l'utilisation d'un produit de départ pré-fonctionnalisé, ce qui implique une étape de synthèse supplémentaire. Lors des couplages métallocatalysés, des déchets halogénés sont produits. Les méthodes citées ci-avant ne sont donc pour la plupart pas compatibles avec des principes de la chimie verte comme l'économie d'atome ou l'utilisation de composés peu toxiques.

4.1.2 Méthodologie de couplage déshydrogénant sans accepteur d'hydrogène

Récemment, une voie de synthèse plus en phase avec les exigences environnementales actuelles a été développée, utilisant la méthodologie de couplage déshydrogénant sans accepteur d'hydrogène (CDSA).

Les réactions de CDSA permettent de coupler un nucléophile avec un alcool avec perte de dihydrogène. Le concept de CDSA est très similaire à l'autotransfert d'hydrogène, à ceci près que son mécanisme n'inclue pas d'hydrogénation. La première étape de ces réactions est la déshydrogénation d'un alcool par un catalyseur à base de métal de transition, avec émission de dihydrogène. L'aldéhyde ainsi obtenu réagit alors avec un nucléophile, avec ou sans perte

d'eau. Une dernière étape permet généralement d'obtenir le produit désiré suite à une nouvelle déshydrogénation ou une cyclisation.

Une grande variété de produit peut être synthétisée par CDSA, suivant les nucléophiles utilisés (Schéma 48).^{228,229} Des acétals et des esters peuvent être formés à partir d'alcools. L'eau peut ici être utilisée comme nucléophile pour donner des acides. Des amides et des imines peuvent être formés par réaction d'une amine sur l'aldéhyde intermédiaire.

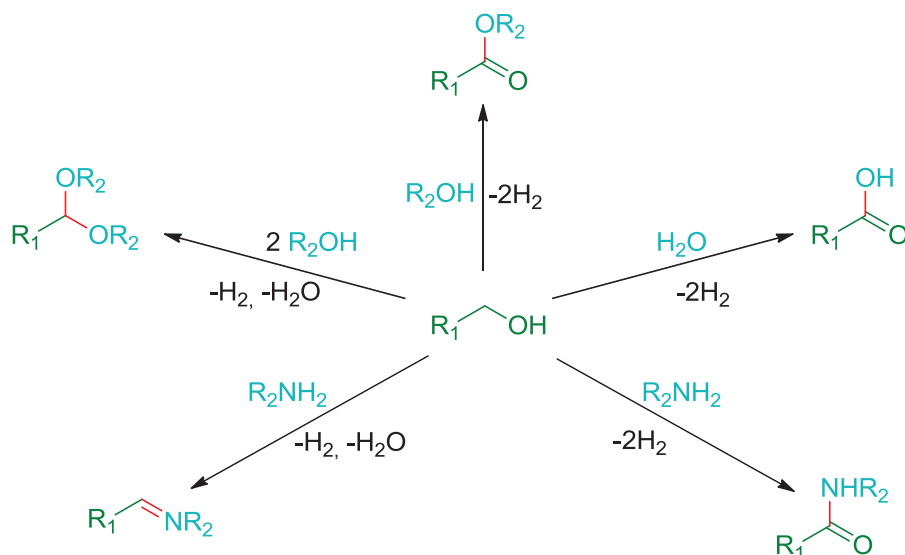


Schéma 48 : Synthèse de différents composés par couplage déshydrogénant sans accepteur d'hydrogène

Des composés hétérocycliques azotés peuvent aussi être synthétisés par CDSA (Figure 48). Des hétérocycles à 6 chaînons tels que des quinolines, des quinazolines et des quinazolinones peuvent être formées par cette méthode. Par ailleurs, des cycles à 5 chaînons peuvent être synthétisés, comme des pyrroles, des benzothiazoles, des benzimidazoles et des indoles.

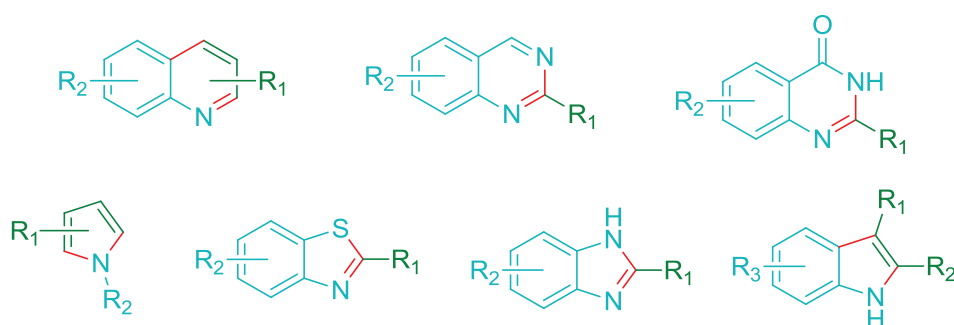


Figure 48 : Synthèse d'hétérocycles azotés par couplage déshydrogénant sans accepteur d'hydrogène

4.1.3 Synthèse d'indoles par couplage déshydrogénant sans accepteur d'hydrogène

Les indoles peuvent être synthétisés à partir d'une aniline et d'un diol-1,2 *via* un CDSA, en présence d'un catalyseur métallique et d'un acide de Brønsted. Un mécanisme est généralement admis pour ce procédé (Schéma 49). Le diol-1,2 est tout d'abord déshydrogéné en α -

hydroxycétone par le catalyseur métallique. L'aniline se condense ensuite sur cette α -hydroxycétone, formant ainsi une imine et de l'eau. Par tautomérie, cette imine est transformée en α -aminocétone. Cette espèce se cyclise ensuite lors d'une réaction de type Friedel-Crafts²³⁰ catalysée par l'acide pour donner l'indole désiré. Lors de ce procédé, le catalyseur métallique doit être capable de libérer de l'hydrogène après déshydrogénation, sans qu'un accepteur, de type alcène par exemple, ne soit ajouté.

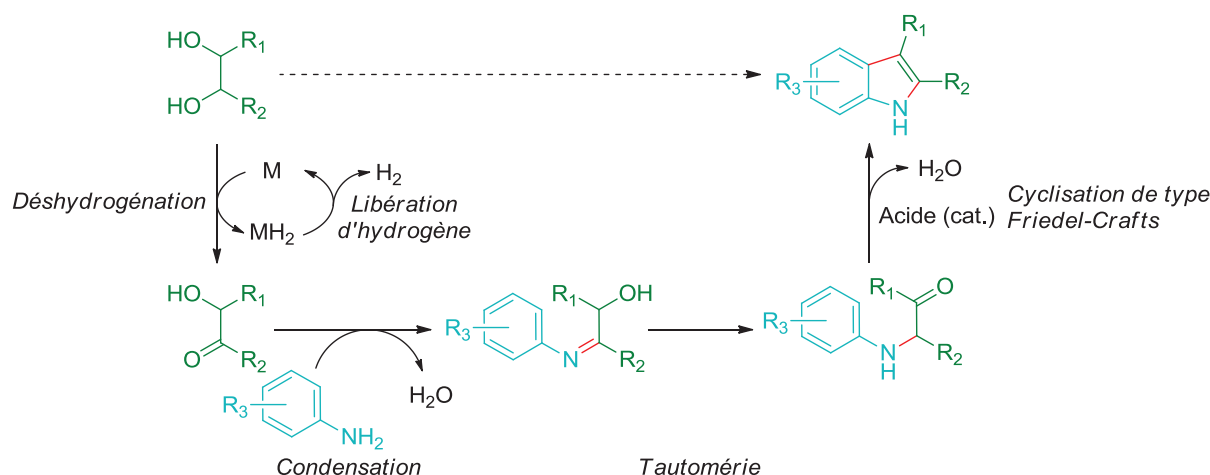


Schéma 49 : Mécanisme simplifié de la synthèse d'indole par CDSA à partir d'une aniline et d'un diol-1,2

La majorité des travaux focalisés sur la synthèse d'indoles par CDSA rapportent l'utilisation de catalyseur de ruthénium (Figure 49).

Précurseurs dans le domaine de l'autotransfert d'hydrogène, Watanabe et collab. ont aussi rapporté la synthèse d'indole catalysée par du $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ (1 mol%) en 1987.^{231,232} Cette réaction a été menée dans le dioxane à 180°C. L'éthylène glycol, le 2,3-butanediol et le 1,2-cyclohexanol ont été mis en réaction avec diverses anilines. Les rendements obtenus sont globalement moyens pour des temps de réaction élevés (jusqu'à 50 heures). De bons résultats (72-89%) ont été néanmoins obtenus avec le 2,3-butanediol et la *p*-toluidine et les chloroanilines testées. Ce catalyseur homogène au ruthénium a aussi été testé pour la synthèse de quinolines à partir de diol-1,3, donnant les produits désirés avec des rendements faibles à moyen.

Plus récemment, en 2013, Ding et collab. ont rapporté l'utilisation du catalyseur $[\text{Ru}(\text{CO})_2(\text{Xantphos})]_2$ (2 mol%) avec l'acide *para*-toluène sulfonique (APTS, 10 mol%).²³³ L'alcool *tert*-amylique a été utilisé comme solvant et le mélange réactionnel a été chauffé à

120°C pendant 16 heures. Ce système catalytique a permis d'obtenir les produits désirés avec des rendements moyens à bons. L'utilisation de l'éthylène glycol comme réactif de départ n'a pas permis d'obtenir l'indole désiré.

$[\text{RuH}(\text{CO})(\text{PCy}_3)_4(\text{O})(\text{OH})_2]$ a été synthétisé par l'équipe de Yi pour la synthèse d'indoles à partir d'aniline et de diols vicinaux.²³⁴ Le complexe entre l'éther diéthylique et l'acide tétrafluoroborique (7 mol%) a été utilisé comme acide de Brønsted pour catalyser cette réaction, dans le dioxane, à 110°C. Il est dans ce cas nécessaire d'ajouter un accepteur d'hydrogène, le cyclopentène (3 équivalents), afin de mener à bien la réaction. Il ne s'agit donc pas à proprement parler de CDSA mais seulement d'un couplage déshydrogénant, ce qui rend ces travaux moins attractifs. Des rendements bons à excellents ont été obtenus avec une grande variété d'anilines et de diols-1,2. Ce système catalytique a aussi permis de synthétiser de nombreux exemples de quinoléines à partir d'anilines et de diols-1,3 avec des rendements faibles à très bons (42-97%).

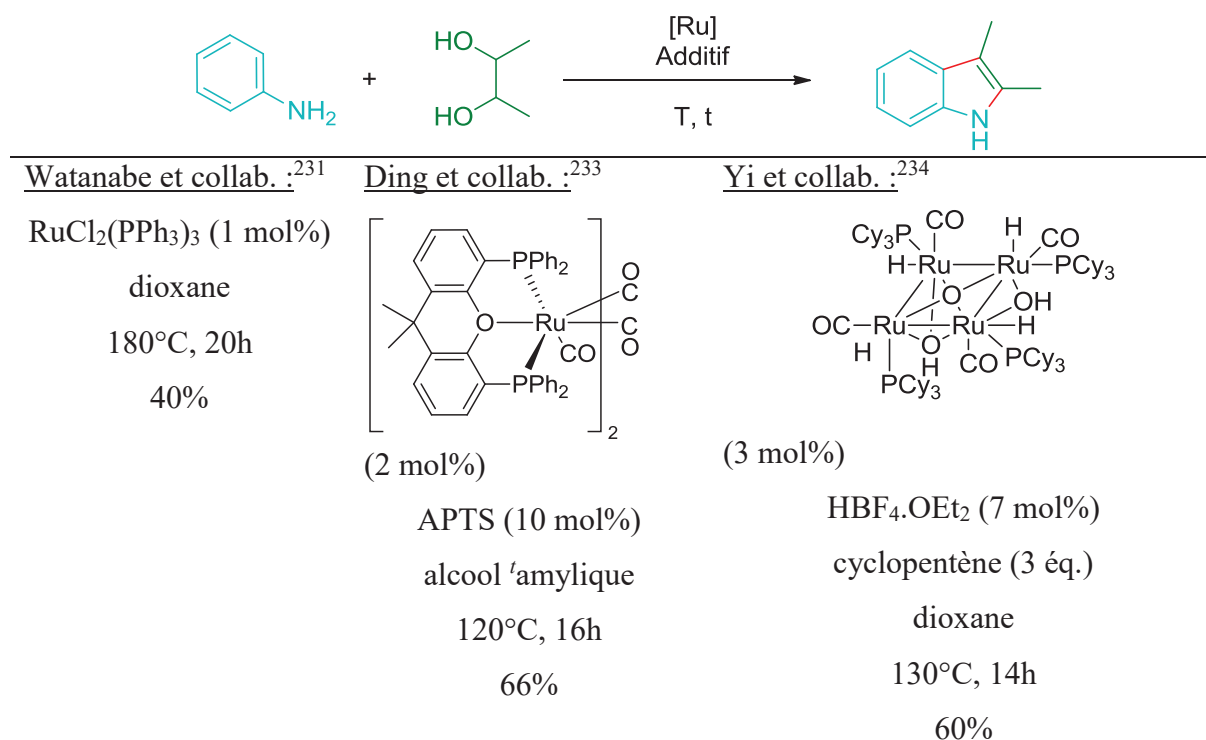


Figure 49 : Synthèse d'indole catalysées par des complexes de ruthénium

Un catalyseur d'iridium très populaire, $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$ (2 mol% en iridium), a été utilisé par l'équipe de Madsen, en présence d'acide méthane sulfonique (MsOH, 5 mol%) à 170°C.²³⁵ Ce système peut avantageusement être utilisé sans solvant additionnel et les réactifs sont introduits en quantités équimolaires. Différentes anilines et naphtylamines ont été mises en réaction pour donner des résultats faibles à bons. La régiosélectivité de la réaction a été étudiée avec des diols non-symétriques substitués d'un méthyle et d'un groupement plus encombrant (alkyle et

phényle), formant les produits désirés avec des rendements faibles à bons (Schéma 50). De façon intéressante, le produit majoritaire est systématiquement celui pour lequel le groupement encombrant est le plus proche de l'azote. Dans le cas des groupements les plus encombrants (isopropyle et phényle), ce produit est le seul formé. Le groupe de Madsen a aussi réalisé cette réaction avec un catalyseur au ruthénium avec des ligands PPh₃ ou XantPhos, ce qui est peu innovant au vu des articles cités précédemment.

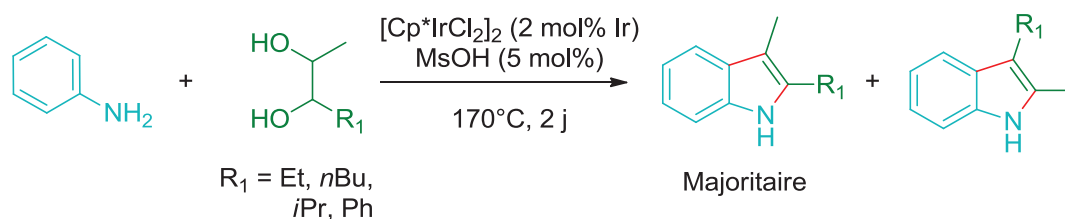


Schéma 50 : Synthèse d'indole par CDSA catalysée par [Cp*IrCl₂]₂ et MsOH²³⁵

Certains groupes se sont focalisés sur la synthèse d'indoles non-substitués en position 2 et 3 à partir d'anilines et de l'éthylène glycol. Ce diol est abondant et peu coûteux, mais moins réactif que ses homologues substitués (Figure 50).

Un catalyseur très similaire à celui employé par Watanabe et collab., RuCl₃·nH₂O (5 mol%) / PPh₃, a été utilisé par l'équipe de Shim afin de synthétiser des indoles à partir de l'éthylène glycol, avec du chlorure d'étain (II) dihydraté (1 équivalent) comme additif.²³⁶ L'utilisation de ce composé toxique en quantité stœchiométrique est justifiée par la faible réactivité de l'éthylène glycol. SnCl₂ joue éventuellement le rôle d'acide de Lewis pour promouvoir la cyclisation de Friedel-Crafts. Cependant, la production d'eau pouvant entraîner une réaction avec ce sel métallique pour donner de l'acide chlorhydrique, une catalyse par cet acide de Brønsted ne peut être exclue. L'éthylène glycol n'est ici pas utilisé comme solvant, la réaction est conduite dans le dioxane à 180°C. Des rendements allant de 17 à 61% ont été obtenus avec différentes anilines.

Très récemment, un catalyseur de platine supporté sur alumine a été utilisé par Ballesteros-Garrido et collab. pour réaliser cette réaction.²³⁷ L'oxyde de zinc (4,5 mol%) a ici été utilisé comme additif hétérogène. D'après les auteurs, cet oxyde permettrait d'assister Pt/Al₂O₃ pour catalyser la déshydrogénéation de l'éthylène glycol. Ce diol est aussi utilisé comme solvant (0,67 M), le mélange est chauffé à 175°C pendant 24 heures. Quelques anilines ont été testées, donnant globalement de bons résultats. Une étude cinétique permet de confirmer le mécanisme de la réaction. La recyclabilité de ce système hétérogène n'a pas été étudiée.

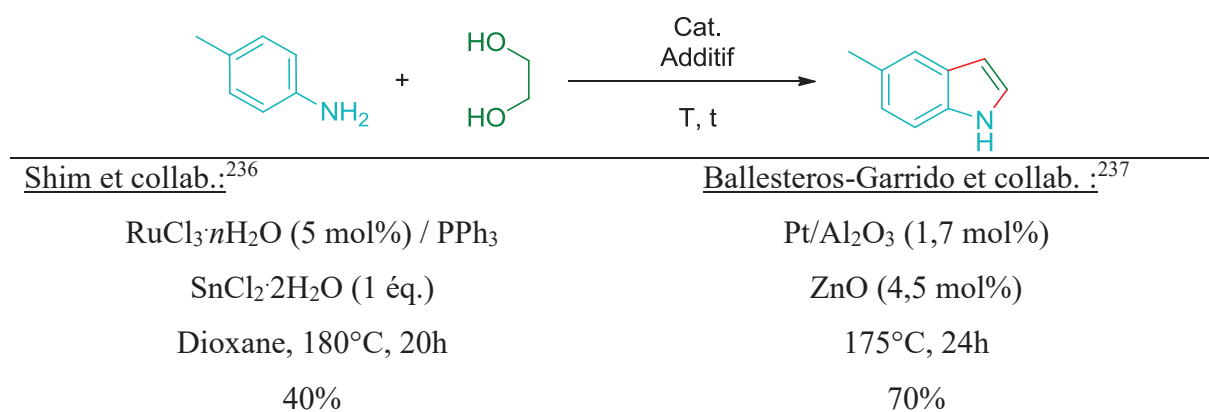


Figure 50 : Synthèse d'indole à partir de l'éthylène glycol

D'après cette étude de la littérature, des catalyseurs à base de métaux nobles, tels que le ruthénium, l'iridium et le platine sont utilisés pour catalyser la formation d'indole à partir de diols vicinaux et d'anilines. Parmi ces catalyseurs, seul un exemple de métal supporté a été rapporté, et sa recyclabilité n'est pas évoquée.

4.2 Résultats et discussion

Une partie de la thèse de Boris Guicheret, menée au laboratoire, était focalisée sur la déshydrogénation de diols vicinaux gras en α -hydroxycétones, qui est la première étape de la synthèse d'indoles par CDSA.^{134,135} Cette déshydrogénation a notamment été effectuée avec un catalyseur hétérogène au nickel, Ni/SiO₂. Ces résultats précurseurs suggèrent une potentielle faisabilité pour la synthèse d'indoles par CDSA catalysée par du nickel hétérogène. Les travaux rapportés ici ont été réalisés avec l'aide d'Abdoul Aziz Hammoud dans le cadre de son stage de deuxième année de Master.

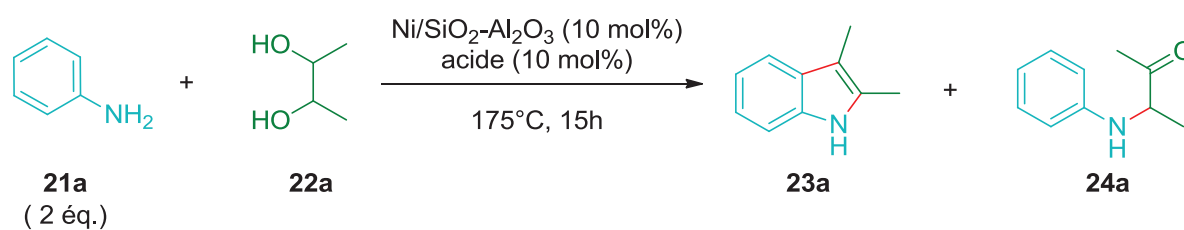
4.2.1 Optimisation

L'aniline et le 2,3-butanediol ont été choisis comme substrats modèles pour mener l'optimisation de la synthèse du 2,3-diméthylindole par CDSA sans solvant. Après quelques essais préliminaires avec différents lots de Ni/SiO₂ et le nickel supporté sur silice alumine, il a été déterminé que ce dernier était le plus à même à catalyser cette réaction.

4.2.1.1 Criblage des catalyseurs acides

Le catalyseur métallique étant choisi, l'optimisation de la formation du 2,3-diméthylindole à partir de l'aniline (2 équivalents) et du 2,3-butanediol a débuté par un criblage d'acides. Ces composés ont donc été mis en présence du Ni/SiO₂-Al₂O₃ (10 mol%), d'un acide (10 mol%) et chauffés à 175°C pendant 15 heures.

Sans catalyseur acide, seule la condensation de l'aniline sur l' α -hydroxycétone se produit, donnant l'intermédiaire correspondant **24a** avec un ratio CPG de 65% (Tableau 33, Entrée 1). Cela montre la nécessité d'utiliser un acide afin de promouvoir la réaction de cyclisation de type Friedel-Crafts. L'acide acétique a permis de former le produit désiré **23a** avec un ratio CPG de 16%, avec 77% de conversion du diol (Tableau 33, Entrée 2). Le produit majoritaire est alors l'intermédiaire **24a** issu de la condensation de l'aniline sur la 3-hydroxybutan-2-one, observée avec un ratio de 46%. L'acide trifluoroacétique et le trifluorure de bore étherate ont donné des résultats similaires (Tableau 33, Entrées 3 et 4 respectivement). Dans ces cas, 56 et 62% de produit désiré sont formés, respectivement, à conversion quasi-totale. Des acides hétérogènes ont ensuite été engagés en réaction, dans le but d'avoir un système catalytique entièrement recyclable. L'aquivion PW98, un polymère perfluoré possédant des groupements acides sulfoniques a été engagé en réaction (Tableau 33, Entrée 5). Une bonne sélectivité a été observée avec cependant un faible ratio de 22% pour le produit désiré. Des résultats modérés ont été obtenus avec l'Amberlyst 35 (dry), une résine possédant elle aussi des fonctions acides sulfoniques (Tableau 33, Entrée 6). Le produit désiré a été observé avec un ratio de 40%, contre 30% d'intermédiaire **24a**. Il est à noter que cette résine n'est pas conçue pour fonctionner à des températures supérieures à 150°C. L'oxyde de zinc, espèce amphotère utilisée par Ballesteros-Garrido et collab.,²³⁷ a été testé en tant que catalyseur inorganique (Tableau 33, Entrée 7). Cet oxyde ne semble cependant pas pouvoir catalyser la cyclisation car seul l'intermédiaire **24a** a été obtenu, avec un ratio CPG de 60%. Un bon ratio GC (81%) a été obtenu avec l'acide triflique (TfOH) (Tableau 33, Entrée 8). 77 et 75% de produit désiré ont été formés avec l'acide méthane sulfonique et l'acide *para*-toluène sulfonique (APTS), avec 95 et 91% de conversion, respectivement (Tableau 33, Entrées 9 et 10). Permettant d'obtenir une sélectivité élevée et plus facile d'utilisation que MsOH, tout en étant moins coûteux que TfOH, l'APTS a été sélectionné pour catalyser cette réaction.

Tableau 33 : Criblage des catalyseurs acides^a


Entrée	Acide	Conv. CPG de 22a (%)	Ratio CPG de 23a (%)	Ratio CPG de 24a (%)
1	-	>99	0	65
2	AcOH	77	16	46
3	CF ₃ CO ₂ H	96	56	27
4	BF ₃ ·OEt ₂	93	62	14
5	Aquivion PW98 ^b	24	22	0
6	Amberlyst 35 dry ^c	73	40	30
7	ZnO	>99	0	60
8	TfOH	98	81	14
9	MsOH	95	77	11
10	APTS	91	75	8

^aConditions réactionnelles: **21a** (21.9 mmol, 2 éq.), **22a** (10.9 mmol, 1 éq.), 65 m% Ni/SiO₂-Al₂O₃ (10 mol%), acide (10 mol%), sans solvant, sous air, 175°C, 15h. ^b1 mol%. ^c210 mg.

4.2.1.2 Optimisation des conditions réactionnelles

Le catalyseur acide étant sélectionné, l'influence de différents paramètres réactionnels, tels que le ratio **21a/22a**, la quantité de nickel et d'APTS, la température, le temps ou le mode d'activation utilisé, est étudiée (Tableau 34).

Tableau 34 : Optimisation des paramètres réactionnels^a



Entrée	APTS (mol%)	Conv. CPG de 22a (%)	Ratio CPG de 23a (%)	Ratio CPG de 24a (%)
1 ^b	10	55	55	0
2	5	98	60	29
3	20	96	81	6
4 ^c	10	93	56	15
5 ^d	10	88	68	10
6 ^e	10	97	72	12
7 ^f	10	>99	85	13
8 ^g	10	96	86 (89) ^h	3

^aConditions réactionnelles: **21a** (21,8 mmol, 2 éq.), **22a** (10,9 mmol, 1 éq.), 65 m% Ni/SiO₂-Al₂O₃, APTS, sans solvant, sous air, 175°C, 15h. ^bNi/SiO₂-Al₂O₃ (5 mol%). ^c**21a/22a** : 1,5:1. ^d150°C. ^e24h. ^factivation micro-ondes, 3h. ^gmontage à reflux, sous air. ^hrendement isolé.

Une diminution de la quantité de nickel à 5 mol% semble provoquer un ralentissement de la formation du produit désiré **23a**, qui est alors observé avec un ratio de 55% (Tableau 34, Entrée 1). Une sélectivité totale en faveur de **23a** est par ailleurs observée, ce qui n'est pas étonnant. En effet, le nickel semble uniquement catalyser la déshydrogénation du diol **22a**. Une réduction de la charge en nickel diminue sans doute la vitesse de cette réaction et la réaction de Friedel-Crafts n'est alors plus l'étape limitante. Une diminution de l'APTS, catalyseur de cette réaction, à 5 mol% entraîne une diminution du ratio de **23a** à 60%, avec une accumulation de l'intermédiaire **24a** (29%) (Tableau 34, Entrée 2). Une augmentation d'APTS à 20 mol% permet d'améliorer légèrement la formation de **23a** (81%) (Tableau 34, Entrée 3). Il est à noter qu'une nouvelle augmentation de la quantité d'acide à 50 mol% ne permet pas de former le produit désiré. En fin de réaction, le mélange réactionnel est alors homogène et coloré d'un vert

intense. A charge élevée, l'APTS semble donc être capable de dissoudre totalement le catalyseur de nickel. Une diminution de la quantité d'aniline ou de la température entraîne une diminution du ratio de **23a** (56 et 68%, Tableau 34, Entrée 4 et 5 respectivement). De façon étonnante, une augmentation du temps de réaction à 24 heures ne permet pas d'améliorer la conversion (Tableau 34, Entrée 6). Après de nombreux essais avec une activation micro-onde, des résultats acceptables ont été obtenus (Tableau 34, Entrée 7). Le produit désiré a alors été formé à hauteur de 85%, en 3 heures, ce qui ne constitue pas une amélioration significative compte tenu du temps de réaction élevé pour une activation micro-onde. Un ratio similaire a été obtenu en utilisant un montage à reflux ouvert à l'atmosphère (Tableau 34, Entrée 8). Dans ces conditions, le produit désiré a alors été obtenu avec un très bon rendement isolé de 89%. L'oxygène de l'air permet sans doute de réoxyder l'hydrure de nickel formé par déshydrogénation du diol, ce qui accélère la réaction.

4.3 Conclusions et perspectives

La synthèse du 2,3-diméthylindole par CDSA a été réalisée avec succès avec le catalyseur de nickel sur silice-alumine à partir de l'aniline et du 2,3-butanediol. Dans les conditions optimisées, 10 mol% de catalyseur de nickel et d'APTS ont été utilisés, avec 2 équivalents d'aniline. La réaction a été menée à 175°C pendant 15 heures à l'aide d'un montage à reflux ouvert pour donner l'indole désiré avec un très bon rendement isolé de 89%.

Par la suite, une étude de la robustesse de ces conditions sera réalisée avec une grande variété de diols vicinaux et d'anilines. Des époxydes, composés plus accessibles que les diols, pourront être utilisés à la place de ces derniers. En effet, l'intermédiaire amino-alcool obtenu par ouverture de l'époxyde par l'aniline pourra conduire au composé **24a** après une déshydrogénation. Enfin, la portée de cette réaction pourra être étendue par l'utilisation de 1,3-diols afin de synthétiser de quinoléines.

4.4 Partie expérimentale

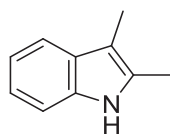
4.4.1 General information

see part 2.5.1

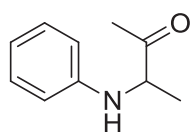
4.4.2 Procedure for the synthesis of 2,3-dimethyl indole from aniline and 2,3-butanediol in the optimized conditions

65wt% Ni/SiO₂-Al₂O₃ (98 mg, 0.1 equiv.) and PTSA (208 mg, 0.1 equiv.), 2,3-butanediol (1 mL, 10.9 mmol, 1 equiv.) and aniline (2 mL, 21.9 mmol, 2 equiv.) were introduced in that order 50 mL round bottom flask, which was equipped with a condenser opened to the air. The mixture was stirred at 175°C for 15h. After completion of the reaction, acetone (10 mL) and silica (~4 g) were added to the mixture, which was then dried under reduced pressure. The resulting mixture was then purified on flash silica chromatography (ethyl acetate / cyclohexane, 5 : 95) to afford the desired product **23a**.

4.4.3 Characterization of compounds



2,3-dimethyl-1*H*-indole (**23a**), CAS#91-55-4: 1.420 g, GC purity, 89% yield, yellowish solid, mp = 108°C ; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 2.14 (s, 3H, CH₃), 2.31 (s, 3H, CH₃), 6.76-7.09 (m, 1H, 2CH), 7.22 (dt, *J* = 8.0, 0.9, 1H, CH), 7.34 (ddd, *J* = 7.4, 1.6, 0.8, 1H, CH), 10.62 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (75 MHz, DMSO-d₆): δ = 8.7 (CH₃), 11.6 (CH₃), 105.4 (C), 110.7 (C), 117.7 (C), 118.4 (C), 120.3 (CH), 129.4 (CH), 132.7 (CH), 135.6 (CH); Spectroscopic data are consistent with those previously reported.²³⁸



3-(phenylamino)butan-2-one (**24a**), CAS#28128-12-3: yellowish solid; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 1.43 (d, *J* = 7.1, 3H, CH₃), 2.21 (s, 3H, CH₃), 4.08 (q, *J* = 7.0, 1H, CH), 5.27 (bs, 1H, NH), 6.61-6.64 (m, 2H, 2CH), 6.73-6.79 (m, 1H, CH), 7.16-7.22 (m, 2H, 2CH); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ = 17.9 (CH₃), 25.8 (CH₃), 58.6 (CH), 113.0 (2CH), 117.9 (CH), 129.5 (2CH), 146.6 (CH), 210.4 (CO); Spectroscopic data are consistent with those previously reported.²³⁹

Conclusion Générale

Les réactions d'alkylation sont primordiales en chimie organique pour la formation de liaisons C-C et C-N. Traditionnellement, les agents alkylants utilisés sont des (pseudo)halogénures organiques, composés très électrophiles, mais souvent toxiques et cancérigènes. L'utilisation de ces réactifs implique souvent l'emploi d'une base forte en quantité stœchiométrique, ce qui produit des sels d'halogénure dans des proportions importantes. La méthodologie d'autotransfert d'hydrogène est une alternative utilisant les alcools, composés souvent abondants et peu toxiques, comme agents alkylants. Le seul sous-produit de ces réactions à haute économie d'atomes est l'eau.

La littérature est largement dominée par les métaux de transition nobles, hétérogènes ou homogènes, tels que l'iridium, le ruthénium et le palladium. Alternativement, des catalyseurs homogènes à base de métaux non-nobles, tels que le manganèse, le cobalt, le cuivre, le nickel ou le fer, ont été utilisés. Ces métaux peu coûteux requièrent cependant l'utilisation de ligands sophistiqués. Le coût de ces ligands, qui doivent parfois être synthétisés en amont, est à prendre en compte. Seuls quelques articles rapportent des réactions d'autotransfert d'hydrogène avec des métaux non-nobles supportés.

Au laboratoire, lors de la thèse de Boris Guicheret, un catalyseur de nickel supporté sur silice a montré une grande efficacité pour la déshydrogénation de diols vicinaux dérivés d'huiles végétales par transfert d'hydrogène. Ce type de catalyseur semble donc adéquat pour promouvoir des réactions d'autotransfert d'hydrogène.

Un criblage de catalyseurs hétérogènes à base de métaux non-nobles a montré qu'un catalyseur commercial de nickel supporté sur silice-alumine pouvait être efficace pour catalyser ce type de réaction. Par la suite, des alcools ont été utilisés pour α -alkyler des cétones et des nitriles, et *N*-alkyler des amides avec Ni/SiO₂-Al₂O₃ comme catalyseur.

L'optimisation de l' α -alkylation de cétones avec des alcools a été menée avec l'alcool benzylique et l'acétophénone. Avec un faible d'excès de cétone (1,2 équivalents), 20 mol% de Ni/SiO₂-Al₂O₃ et 10 mol% de K₃PO₄, sans solvant, le produit désiré a été obtenu avec un rendement isolé de 93% après un chauffage à 175°C pendant 24 heures. L'étude de cette réaction a été étendue à d'autres cétones et alcools, donnant ainsi 26 exemples avec des rendements allant de 18 à 86%. L'étude de la recyclabilité du catalyseur métallique lors de l' α -benzylation de l'acétophénone avec l'alcool benzylique n'a pas montré de baisse significative d'activité après 5 essais.

A l'occasion d'un séjour de recherche à l'Université d'Ottawa financé par le LIA FUN-CAT, la caractérisation complète du catalyseur commercial avant et après réaction a été mise en œuvre sous la supervision du professeur Javier B. Giorgi. Cette étude a notamment montré la présence d'hydroxyde de nickel en proportion élevée (73% du nickel total), qui s'organise sous forme d'une couche à la surface du catalyseur. Ce séjour de recherche avait aussi pour but de réaliser la synthèse de catalyseurs au nickel possédant un support basique afin d'éviter l'ajout d'une base, et éventuellement de réduire la température et la charge catalytique en nickel utilisée grâce à une activité exacerbée. Malgré la synthèse de nombreux catalyseurs, ces objectifs n'ont pas pu être atteints.

Par la suite, le méthanol, alcool notablement difficile à déshydrogéner, a pu être utilisé pour l' α -méthylation de cétones. Après optimisation de la réaction avec la propiophénone, le produit désiré a été obtenu avec un rendement de 95%, avec 21 équivalents de méthanol, 10 mol% de nickel et de K_3PO_4 , à 185°C pendant 15 heures. Dans ces conditions, 15 cétones α -alkylées ont pu être formées avec des rendements allant de 5 à 89%. Le catalyseur au nickel ne semble ici pas recyclable. La lixiviation du catalyseur en solution étant négligeable, la diminution d'activité est probablement due à une modification du support par le méthanol à haute température.

La combinaison des deux projets cités précédemment, l' α -benzylation-méthylation de l'acétophénone avec l'alcool benzylique et le méthanol a été mise en œuvre. Le produit désiré a été obtenu avec un rendement de 56% après optimisation. De nombreux alcools et cétones ont été mis en réaction afin d'étudier l'étendue de cette réaction. Seul un autre exemple a cependant pu être synthétisé avec un rendement décent.

Le catalyseur de nickel sur silice-alumine a aussi permis de réaliser l' α -benzylation du phénylacétonitrile par l'alcool benzylique. Après une étude en réacteur fermé, il s'est avéré qu'un large excès d'alcool était requis afin d'obtenir le produit désiré avec un rendement acceptable. Une addition contrôlée du phénylacétonitrile ($0,114 \text{ mL}\cdot\text{h}^{-1}$) sur un mélange contenant l'alcool benzylique (2 équivalents), Ni/SiO₂-Al₂O₃ (20 mol%) et K₃PO₄ (20 mol%) permet de simuler ce large excès. Après 15 heures de réaction à 175°C, le produit désiré est isolé avec un rendement de 75%. La formation de l'amide correspondant à l'hydrolyse du produit désiré a été observé dans des proportions importantes (>10%). Cette réaction d'intérêt pourrait être améliorée par l'utilisation d'un autre catalyseur. L'étendue de la réaction et la potentielle recyclabilité du catalyseur métallique pourront être étudiées par la suite.

La *N*-alkylation d'amides avec des alcools, assez peu représentée dans la littérature, a été étudiée avec du Ni/SiO₂-Al₂O₃. Après optimisation, le produit de *N*-benzylation du phénylacétamide avec l'alcool benzylique est obtenu avec un excellent rendement de 98%. Le phénylacétamide est alors utilisé en léger excès (1,5 équivalents), avec 10 mol% de nickel sur silice-alumine et de carbonate de potassium. La réaction est menée à 175°C pendant 20 heures, sans solvant ajouté. 23 substrats ont pu être synthétisés grâce à ses conditions optimisées à partir d'amides et d'alcools variées, avec des rendements allant de 13 à 99%. Le catalyseur s'est révélé non-recyclable. En effet, si une forte augmentation du rendement est remarquée lors des 3 premiers cycles avec le même catalyseur, une diminution rapide de la formation du produit est observée par la suite. Une forte lixiviation du nickel en solution est d'ailleurs mesurée. Une analyse ICP-OES a révélé que 14,7% du nickel introduit originellement sont en effet perdus après le premier essai.

Le catalyseur commercial de nickel sur silice-alumine s'est donc révélé adéquat pour mener à bien les projets focalisés sur la méthodologie d'autotransfert d'hydrogène cités précédemment. L'utilisation de ce métal supporté comporte cependant quelques inconvénients. Une température élevée (175°C-185°C) est nécessaire pour réaliser ses réactions. Leur impact énergétique est donc non négligeable, et ces conditions ne pourraient pas être appliquées à des substrats fragiles et/ou hautement fonctionnalisés. De plus une quantité relativement importante de nickel (10-20 mol%) doit être engagée afin d'obtenir des résultats corrects. Le faible coût de ce catalyseur (84,10€ pour 100 g) permet néanmoins de nuancer cet inconvénient. Les méthodologies développées durant ses projets nécessitent par ailleurs une quantité catalytique de base (10 mol%), alors que de nombreux groupes rapportent l'utilisation de bases en large excès. De plus, toutes les réactions rapportées ici fonctionnent sans solvant ajouté, ce qui réduit leur impact écologique.

Le potentiel du catalyseur de nickel sur silice-alumine n'est pas limité à l'autotransfert d'hydrogène. En effet, il a pu être engagé dans une réaction de couplage déshydrogénant sans accepteur d'hydrogène. En effet, le 2,3-diméthylindole a pu être synthétisé à partir de l'aniline (2 équivalents) et du 2,3-butanediol. La réaction est menée sans solvant, en présence de 10 mol% de nickel sur silice-alumine et d'APTS à 175°C pendant 15 heures dans un montage à reflux ouvert à l'air. Dans ces conditions, l'indole désiré est isolé avec un rendement de 89%.

Le couplage déshydrogénant possède un potentiel élevé, permettant de synthétiser de nombreux hétérocycles avec pour seuls sous-produits du dihydrogène et éventuellement de l'eau. Cette réaction de couplage déshydrogénant ouvre de nouvelles voies méthodologiques à explorer.

Chapitre 5 : Bibliographie

1. S. Sarrade, *Quelles sont les ressources de la chimie verte*, EDP sciences, Les Ulis, **2008**.
2. J. Otera, *Modern Carbonyl Chemistry*, John Wiley & Sons, **2008**.
3. D. Caine, in *Comprehensive Organic Synthesis*, eds. B. M. Trost and I. Fleming, Pergamon, Oxford, **1991**, pp. 1–63.
4. Z. Zhang, W.-D. Z. Li and Y. Li, *Org. Lett.*, **2001**, 3, 2555–2557.
5. G. Cordano, M. A. Merrien, J. Polonsky, R. M. Rabanal and P. Varenne, *J. Indian Chem. Soc.*, **55**, 1148–1151.
6. B. M. Trost, *Science*, **1991**, 254, 1471–1477.
7. P. T. Anastas and J. C. Warner, *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, **1998**.
8. Chemistry: WebElements Periodic Table : Periodic properties : Log Abundance in Earth's crust: Flash charts, <https://web.archive.org/web/20070316050650/http://www.webelements.com/webelements/properties/text/image-flash/abund-crust-1.html>, (accessed 4 June 2019).
9. G. Alain, *ADEME*, **2017**, 23.
10. T. Kurihara, M. Sugizaki, I. Kime, M. Wada and O. Mitsunobu, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1981**, 54, 2107–2112.
11. S. Chaturvedi, K. Otteson and J. Bergot, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 8205–8209.
12. T. Tsunoda, C. Nagino, M. Oguri and S. Itô, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 2459–2462.
13. G. W. Kabalka, M. Varma, R. S. Varma, P. C. Srivastava and F. F. Knapp, *J. Org. Chem.*, **1986**, 51, 2386–2388.
14. M. Guerbet, *C R Hebd Seances Acad Sci*, **1899**, 128, 511–513.
15. R. Grigg, T. R. B. Mitchell, S. Sutthivaiyakit and N. Tongpenyai, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1981**, 611–612.
16. Y. Watanabe, Y. Tsuji and Y. Ohsugi, *Tetrahedron Lett.*, **1981**, 22, 2667–2670.
17. G. Guillena, D. J. Ramón and M. Yus, *Chem. Rev.*, **2010**, 110, 1611–1641.
18. C. S. Cho, B. T. Kim, T.-J. Kim and S. Chul Shim, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 7987–7989.
19. C. S. Cho, *J. Mol. Catal. Chem.*, **2007**, 267, 49–52.
20. R. Martínez, D. J. Ramón and M. Yus, *Tetrahedron*, **2006**, 62, 8988–9001.
21. R. Martínez, G. J. Brand, D. J. Ramón and M. Yus, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 3683–3686.
22. H. V. Mierde, P. V. D. Voort, D. D. Vos and F. Verpoort, *Eur. J. Org. Chem.*, **2008**, 2008, 1625–1631.
23. S.-Y. Liu, L.-Y. Xu, C.-Y. Liu, Z.-G. Ren, D. J. Young and J.-P. Lang, *Tetrahedron*, **2017**, 73, 2374–2381.
24. X.-N. Cao, X.-M. Wan, F.-L. Yang, K. Li, X.-Q. Hao, T. Shao, X. Zhu and M.-P. Song, *J. Org. Chem.*, **2018**, 83, 3657–3668.
25. G. Balamurugan, S. Balaji, R. Ramesh and N. S. P. Bhuvanesh, *Appl. Organomet. Chem.*, **2019**, 33, e4696.
26. K. Taguchi, H. Nakagawa, T. Hirabayashi, S. Sakaguchi and Y. Ishii, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 72–73.
27. J. Li, W. Zhang, F. Wang, M. Jiang, X. Dong and W. Zhao, *Chin. J. Chem.*, **2012**, 30, 2363–2366.
28. L. Rakers, F. Schäfers and F. Glorius, *Chem. – Eur. J.*, **2018**, 24, 15529–15532.
29. F. Li, J. Ma and N. Wang, *J. Org. Chem.*, **2014**, 79, 10447–10455.
30. S. Huang, S.-P. Wu, Q. Zhou, H.-Z. Cui, X. Hong, Y.-J. Lin and X.-F. Hou, *J. Organomet. Chem.*, **2018**, 868, 14–23.

31. D. Wang, K. Zhao, P. Ma, C. Xu and Y. Ding, *Tetrahedron Lett.*, **2014**, 55, 7233–7235.
32. P. Liu, R. Liang, L. Lu, Z. Yu and F. Li, *J. Org. Chem.*, **2017**, 82, 1943–1950.
33. S. Genç, S. Günnaz, B. Çetinkaya, S. Gülcemal and D. Gülcemal, *J. Org. Chem.*, **2018**, 83, 2875–2881.
34. J. R. Frost, C. B. Cheong, W. M. Akhtar, D. F. J. Caputo, N. G. Stevenson and T. J. Donohoe, *J. Am. Chem. Soc.*, **2015**, 137, 15664–15667.
35. R. Mamidala, S. Samsar, N. Sharma, U. Lourderaj and K. Venkatasubbaiah, *Organometallics*, **2017**, 36, 3343–3351.
36. R. Mamidala, M. S. Subramani, S. Samsar, P. Biswal and K. Venkatasubbaiah, *Eur. J. Org. Chem.*, **2018**, 2018, 6286–6296.
37. R. Wang, L. Huang, Z. Du and H. Feng, *J. Organomet. Chem.*, **2017**, 846, 40–43.
38. P. Piehl, M. Peña-López, A. Frey, H. Neumann and M. Beller, *Chem. Commun.*, **2017**, 53, 3265–3268.
39. M. L. Buil, M. A. Esteruelas, J. Herrero, S. Izquierdo, I. M. Pastor and M. Yus, *ACS Catal.*, **2013**, 3, 2072–2075.
40. G. Zhang, J. Wu, H. Zeng, S. Zhang, Z. Yin and S. Zheng, *Org. Lett.*, **2017**, 19, 1080–1083.
41. S. Elangovan, J.-B. Sortais, M. Beller and C. Darcel, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, 54, 14483–14486.
42. J. Das, M. Vellakkaran and D. Banerjee, *J. Org. Chem.*, **2019**, 84, 769–779.
43. J. Das, K. Singh, M. Vellakkaran and D. Banerjee, *Org. Lett.*, **2018**, 20, 5587–5591.
44. M. Peña-López, P. Piehl, S. Elangovan, H. Neumann and M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, 55, 14967–14971.
45. S. Chakraborty, P. Daw, Y. Ben David and D. Milstein, *ACS Catal.*, **2018**, 8, 10300–10305.
46. M. K. Barman, A. Jana and B. Maji, *Adv. Synth. Catal.*, **2018**, 360, 3233–3238.
47. C. S. Cho, *J. Mol. Catal. Chem.*, **2005**, 240, 55–60.
48. G. Xu, Q. Li, J. Feng, Q. Liu, Z. Zhang, X. Wang, X. Zhang and X. Mu, *ChemSusChem*, **2014**, 7, 105–109.
49. M. S. Kwon, N. Kim, S. H. Seo, I. S. Park, R. K. Cheedraha and J. Park, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, 44, 6913–6915.
50. J.-S. Jang, M.-S. Kwon, H.-G. Kim, J.-W. Park and J.-S. Lee, *Bull. Korean Chem. Soc.*, **2012**, 33, 1617–1621.
51. M. N. V. Ravi Kumar, *React. Funct. Polym.*, **2000**, 46, 1–27.
52. M. Rinaudo, *Prog. Polym. Sci.*, **2006**, 31, 603–632.
53. K. V. Harish Prashanth and R. N. Tharanathan, *Trends Food Sci. Technol.*, **2007**, 18, 117–131.
54. Y. Hori, C. Suruga, Y. Akabayashi, T. Ishikawa, M. Saito, T. Myoda, K. Toeda, Y. Maeda and Y. Yoshida, *Eur. J. Org. Chem.*, **2017**, 2017, 7295–7299.
55. L. R. Smith, *Chem. Educ.*, **1996**, 1, 1–18.
56. Y. M. A. Yamada and Y. Uozumi, *Org. Lett.*, **2006**, 8, 1375–1378.
57. Y. M. A. Yamada and Y. Uozumi, *Tetrahedron*, **2007**, 63, 8492–8498.
58. T. T. Dang, S. P. Shan, B. Ramalingam and A. M. Seayad, *RSC Adv.*, **2015**, 5, 42399–42406.
59. M. Bai, H. Xin, Z. Guo, D. Guo, Y. Wang, P. Zhao and J. Li, *Appl. Surf. Sci.*, **2017**, 391, 617–626.
60. K. Motokura, D. Nishimura, K. Mori, T. Mizugaki, K. Ebitani and K. Kaneda, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 5662–5663.
61. S. Pei Shan, T. T. Dang, A. M. Seayad and B. Ramalingam, *ChemCatChem*, **2014**, 6, 808–814.

62. X. Cui, Y. Zhang, F. Shi and Y. Deng, *Chem. – Eur. J.*, **2011**, 17, 1021–1028.
63. S. Kim, S. W. Bae, J. S. Lee and J. Park, *Tetrahedron*, **2009**, 65, 1461–1466.
64. A. Fischer, P. Makowski, J.-O. Müller, M. Antonietti, A. Thomas and F. Goettmann, *ChemSusChem*, **2008**, 1, 444–449.
65. Z. Xu, X. Yu, X. Sang and D. Wang, *Green Chem.*, **2018**, 20, 2571–2577.
66. F. Alonso, P. Riente and M. Yus, *Synlett*, **2007**, 2007, 1877–1880.
67. F. Alonso, P. Riente and M. Yus, *Eur. J. Org. Chem.*, **2008**, 2008, 4908–4914.
68. X. Hu, H. Zhu, X. Sang and D. Wang, *Adv. Synth. Catal.*, **2018**, 360, 4293–4300.
69. Y.-F. Liang, X.-F. Zhou, S.-Y. Tang, Y.-B. Huang, Y.-S. Feng and H.-J. Xu, *RSC Adv.*, **2013**, 3, 7739–7742.
70. Q. Xu, J. Chen, H. Tian, X. Yuan, S. Li, C. Zhou and J. Liu, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, 53, 225–229.
71. Y. Zhu, C. Cai and G. Lu, *Helv. Chim. Acta*, **2014**, 97, 1666–1671.
72. M. Qian, M. A. Liauw and G. Emig, *Appl. Catal. Gen.*, **2003**, 238, 211–222.
73. W.-H. Lin and H.-F. Chang, *Catal. Today*, **2004**, 97, 181–188.
74. J. Artz, T. E. Müller, K. Thenert, J. Kleinekorte, R. Meys, A. Sternberg, A. Bardow and W. Leitner, *Chem. Rev.*, **2018**, 118, 434–504.
75. G. Szekely, M. C. Amores de Sousa, M. Gil, F. Castelo Ferreira and W. Heggie, *Chem. Rev.*, **2015**, 115, 8182–8229.
76. J. M. Ansell, A. Hassner and W. E. Burkholder, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 20, 2497–2498.
77. K. Tekes, *Open Med. Chem. J.*, DOI:10.2174/1874104501408010017.
78. E. R. Koft and A. B. Smith, *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, 104, 5568–5570.
79. S. Ogawa and Y. Obora, *Chem. Commun.*, **2014**, 50, 2491–2493.
80. K. Oikawa, S. Itoh, H. Yano, H. Kawasaki and Y. Obora, *Chem. Commun.*, **2017**, 53, 1080–1083.
81. X. Quan, S. Kerdphon and P. G. Andersson, *Chem. – Eur. J.*, **2015**, 21, 3576–3579.
82. D. Deng, B. Hu, M. Yang and D. Chen, *Organometallics*, **2018**, 37, 3353–3359.
83. K. Chakrabarti, M. Maji, D. Panja, B. Paul, S. Shee, G. K. Das and S. Kundu, *Org. Lett.*, **2017**, 19, 4750–4753.
84. T. T. Dang and A. M. Seayad, *Adv. Synth. Catal.*, **2016**, 358, 3373–3380.
85. L. K. M. Chan, D. L. Poole, D. Shen, M. P. Healy and T. J. Donohoe, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, 53, 761–765.
86. J. Sklyaruk, J. C. Borghs, O. El-Sepelgy and M. Rueping, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2019**, 58, 775–779.
87. Z. Liu, Z. Yang, X. Yu, H. Zhang, B. Yu, Y. Zhao and Z. Liu, *Org. Lett.*, **2017**, 19, 5228–5231.
88. K. Polidano, B. D. W. Allen, J. M. J. Williams and L. C. Morrill, *ACS Catal.*, **2018**, 8, 6440–6445.
89. L. Jiang, F. Guo, Z. Shi, Y. Li and Z. Hou, *ChemCatChem*, **2017**, 9, 3827–3832.
90. C. B. Reddy, R. Bharti, S. Kumar and P. Das, *ACS Sustain. Chem. Eng.*, **2017**, 5, 9683–9691.
91. S. M. A. H. Siddiki, A. S. Touchy, Md. A. R. Jamil, T. Toyao and K. Shimizu, *ACS Catal.*, **2018**, 8, 3091–3103.
92. S. S. Kulp and M. J. McGee, *J. Org. Chem.*, **1983**, 48, 4097–4098.
93. R. Grigg, A. Hasakunpaisarn, C. Kilner, B. Kongkathip, N. Kongkathip, A. Pettman and V. Sridharan, *Tetrahedron*, **2005**, 61, 9356–9367.
94. F. F. Fleming, L. Yao, P. C. Ravikumar, L. Funk and B. C. Shook, *J. Med. Chem.*, **2010**, 53, 7902–7917.
95. H. Takaya, K. Yoshida, K. Isozaki, H. Terai and S.-I. Murahashi, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, 42, 3302–3304.

96. D. S. Im, C. S. Cheong, S. H. Lee, B. H. Youn and S. C. Kim, *Tetrahedron*, **2000**, 56, 1309–1314.
97. B. C. Roy, S. Debnath, K. Chakrabarti, B. Paul, M. Maji and S. Kundu, *Org. Chem. Front.*, **2018**, 5, 1008–1018.
98. S. Thiyagarajan and C. Gunanathan, *ACS Catal.*, **2017**, 7, 5483–5490.
99. C. Löfberg, R. Grigg, M. A. Whittaker, A. Keep and A. Derrick, *J. Org. Chem.*, **2006**, 71, 8023–8027.
100. B. Anxionnat, D. G. Pardo, G. Ricci and J. Cossy, *Eur. J. Org. Chem.*, **2012**, 2012, 4453–4456.
101. J. Li, Y. Liu, W. Tang, D. Xue, C. Li, J. Xiao and C. Wang, *Chem. – Eur. J.*, **2017**, 23, 14445–14449.
102. F. Li, X. Zou and N. Wang, *Adv. Synth. Catal.*, **2015**, 357, 1405–1415.
103. W. Ma, S. Cui, H. Sun, W. Tang, D. Xue, C. Li, J. Fan, J. Xiao and C. Wang, *Chem. – Eur. J.*, **2018**, 24, 13118–13123.
104. A. Jana, C. B. Reddy and B. Maji, *ACS Catal.*, **2018**, 9226–9231.
105. K. Motokura, N. Fujita, K. Mori, T. Mizugaki, K. Ebitani, K. Jitsukawa and K. Kaneda, *Chem. – Eur. J.*, **2006**, 12, 8228–8239.
106. A. Corma, T. Ródenas and M. J. Sabater, *J. Catal.*, **2011**, 279, 319–327.
107. G. Guillena, D. J. Ramón and M. Yus, *Chem. Rev.*, **2010**, 110, 1611–1641.
108. D. G. Brown and J. Boström, *J. Med. Chem.*, **2016**, 59, 4443–4458.
109. J. M. Humphrey and A. R. Chamberlin, *Chem. Rev.*, **1997**, 97, 2243–2266.
110. A. El-Faham and F. Albericio, *Chem. Rev.*, **2011**, 111, 6557–6602.
111. J. R. Dunetz, J. Magano and G. A. Weisenburger, *Org. Process Res. Dev.*, **2016**, 20, 140–177.
112. C. L. Allen and J. M. J. Williams, *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, 40, 3405–3415.
113. C. A. G. N. Montalbetti and V. Falque, *Tetrahedron*, **2005**, 61, 10827–10852.
114. R. M. de Figueiredo, J.-S. Suppo and J.-M. Campagne, *Chem. Rev.*, **2016**, 116, 12029–12122.
115. R. M. Lanigan and T. D. Sheppard, *Eur. J. Org. Chem.*, **2013**, 2013, 7453–7465.
116. A. Ojeda-Porras and D. Gamba-Sánchez, *J. Org. Chem.*, **2016**, 81, 11548–11555.
117. F. Fache, L. Jacquot and M. Lemaire, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 3313–3314.
118. K. Fujita, A. Komatsubara and R. Yamaguchi, *Tetrahedron*, **2009**, 65, 3624–3628.
119. T. D. Apsunde and M. L. Trudell, *Synthesis*, **2014**, 46, 230–234.
120. S. Kerdpinon, X. Quan, V. S. Parihar and P. G. Andersson, *J. Org. Chem.*, **2015**, 80, 11529–11537.
121. Y. Watanabe, T. Ohta and Y. Tsuji, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1983**, 56, 2647–2651.
122. G. Jenner, *J. Mol. Catal.*, **1989**, 55, 241–246.
123. A. J. A. Watson, A. C. Maxwell and J. M. J. Williams, *J. Org. Chem.*, **2011**, 76, 2328–2331.
124. F. Li, P. Qu, J. Ma, X. Zou and C. Sun, *ChemCatChem*, **2013**, 5, 2178–2182.
125. F. Li, J. Ma, L. Lu, X. Bao and W. Tang, *Catal. Sci. Technol.*, **2015**, 5, 1953–1960.
126. C. Liu, S. Liao, Q. Li, S. Feng, Q. Sun, X. Yu and Q. Xu, *J. Org. Chem.*, **2011**, 76, 5759–5773.
127. X. Yu, L. Jiang, Q. Li, Y. Xie and Q. Xu, *Chin. J. Chem.*, **2012**, 30, 2322–2332.
128. A. Martínez-Asencio, M. Yus and D. J. Ramón, *Synthesis*, **2011**, 2011, 3730–3740.
129. A. Martínez-Asencio, D. J. Ramón and M. Yus, *Tetrahedron*, **2011**, 67, 3140–3149.
130. J. Das and D. Banerjee, *J. Org. Chem.*, **2018**, 83, 3378–3384.
131. G. C. Y. Choo, H. Miyamura and S. Kobayashi, *Chem. Sci.*, **2015**, 6, 1719–1727.
132. A. Charvieux, J. B. Giorgi, N. Duguet and E. Métay, *Green Chem.*, **2018**, 20, 4210–4216.

133. K. Hisamura, N. Yamanaka and T. Sugitani, *JP 2002-173460*.
134. B. Guicheret, Thèse de doctorat, Université de Lyon, **2017**.
135. B. Guicheret, Y. Bertholo, P. Blach, Y. Raoul, E. Métaf and M. Lemaire, *ChemSusChem*, **2018**, 11, 3431–3437.
136. T. Selvamani, A. Sinhamahapatra, D. Bhattacharjya and I. Mukhopadhyay, *Mater. Chem. Phys.*, **2011**, 129, 853–861.
137. N. Sutradhar, A. Sinhamahapatra, S. K. Pahari, P. Pal, H. C. Bajaj, I. Mukhopadhyay and A. B. Panda, *J. Phys. Chem. C*, **2011**, 115, 12308–12316.
138. G. Liang, A. Wang, X. Zhao, N. Lei and T. Zhang, *Green Chem.*, , DOI:10.1039/C6GC00118A.
139. B. H. Gross, R. C. Mebane and D. L. Armstrong, *Appl. Catal. Gen.*, **2001**, 219, 281–289.
140. X. Wang and R. Rinaldi, *Energy Environ. Sci.*, **2012**, 5, 8244–8260.
141. K. Ohno and J. Tsuji, *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, 90, 99–107.
142. K. V. R. Chary, P. V. R. Rao and V. Vishwanathan, *Catal. Commun.*, **2006**, 7, 974–978.
143. K. V. Murthy, P. M. Patterson and M. A. Keane, *J. Mol. Catal. Chem.*, **2005**, 225, 149–160.
144. K. V. R. Chary, P. V. Ramana Rao and V. Venkat Rao, *Catal. Commun.*, **2008**, 9, 886–893.
145. N. Wu, W. Zhang, B. Li and C. Han, *Microporous Mesoporous Mater.*, **2014**, 185, 130–136.
146. Y. Xu, J. Ma, Y. Xu, H. Li, H. Li, P. Li and X. Zhou, *Appl. Catal. Gen.*, **2012**, 413–414, 350–357.
147. L. Kh. Freidlin, Yu. Yu. Kaup and E. F. Litvin, *Bull. Acad. Sci. USSR Div. Chem. Sci.*, **1962**, 11, 1374–1377.
148. J. W. Veldsink, M. J. Bouma, N. H. Schöön and A. A. C. M. Beenackers, *Catal. Rev.*, **1997**, 39, 253–318.
149. D. Jovanovic, R. Radovic, L. Mares, M. Stankovic and B. Markovic, *Catal. Today*, **1998**, 43, 21–28.
150. J. FRAYRET, J.-M. MERMET and H. PAUCOT, ICP-OES, <http://www.techniques.ingenieur.fr/base-documentaire/mesures-analyses-th1/methodes-nucleaires-d-analyse-42389210/icp-oes-couplage-plasma-induit-par-haute-frequence-spectrometrie-optique-p2719/>, (accessed 1 April 2019).
151. Ni/SiO₂-Al₂O₃ - MSDS, Sigma-Aldrich, **2015**.
152. J. RUSTE, Microscopie électronique à balayage - Principe et équipement, <http://www.techniques.ingenieur.fr/base-documentaire/mesures-analyses-th1/techniques-d-analyse-par-imagerie-42387210/microscopie-electronique-a-balayage-p865/>, (accessed 1 April 2019).
153. J. CHARPIN and B. RASNEUR, Mesure des surfaces spécifiques, <http://www.techniques.ingenieur.fr/base-documentaire/archives-th12/archives-techniques-d-analyse-tiata/archive-1/mesure-des-surfaces-specifiques-p1045/>, (accessed 1 April 2019).
154. N. BROLL, Caractérisation de solides cristallisés par diffraction X, <http://www.techniques.ingenieur.fr/base-documentaire/mesures-analyses-th1/etudes-de-structure-et-caracterisation-42386210/caracterisation-de-solides-cristallises-par-diffraction-x-p1080/>, (accessed 1 April 2019).
155. S. Uhlenbrock, C. Scharfschwerdt, M. Neumann, G. Illing and H.-J. Freund, *J. Phys. Condens. Matter*, **1992**, 4, 7973–7978.

156. M. Tomellini, *J. Chem. Soc. Faraday Trans. 1 Phys. Chem. Condens. Phases*, **1988**, 84, 3501–3510.
157. J. Wang, D. Teschner, Y. Yao, X. Huang, M. Willinger, L. Shao and R. Schlögl, *J. Mater. Chem. A*, **2017**, 5, 9946–9951.
158. D. S. Hall, D. J. Lockwood, S. Poirier, C. Bock and B. R. MacDougall, *J. Phys. Chem. A*, **2012**, 116, 6771–6784.
159. M. C. Biesinger, B. P. Payne, L. W. M. Lau, A. Gerson and R. St. C. Smart, *Surf. Interface Anal.*, **2009**, 41, 324–332.
160. Hall David S., Lockwood David J., Bock Christina and MacDougall Barry R., *Proc. R. Soc. Math. Phys. Eng. Sci.*, **2015**, 471, 20140792.
161. S. Le Bihan and M. Figlarz, *J. Cryst. Growth*, **1972**, 13–14, 458–461.
162. M. M. Pakulska, C. M. Grgicak and J. B. Giorgi, *Appl. Catal. Gen.*, **2007**, 332, 124–129.
163. C. M. Grgicak, R. G. Green, W.-F. Du and J. B. Giorgi, *J. Am. Ceram. Soc.*, **2005**, 88, 3081–3087.
164. C. M. Grgicak, R. G. Green and J. B. Giorgi, *J. Mater. Chem.*, **2006**, 16, 885–897.
165. A. Charvieux, N. Duguet and E. Métaay, *Eur. J. Org. Chem.*, **2019**, 2019, 3694–3698.
166. T. Hirashita, S. Kuwahara, S. Okochi, M. Tsuji and S. Araki, *Tetrahedron Lett.*, **2010**, 51, 1847–1851.
167. F. Xu, J.-H. Sun, H.-B. Yan and Q. Shen, *Synth. Commun.*, **2000**, 30, 1017–1022.
168. K. Srinivas, U. Srinivas, V. J. Rao, K. Bhanuprakash, K. H. Kishore and U. S. N. Murty, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2005**, 15, 1121–1123.
169. B.-L. Jiang, S.-S. Ma, M.-L. Wang, D.-S. Liu, B.-H. Xu and S.-J. Zhang, *ChemCatChem*, **2019**, 11, 1701–1706.
170. D.-H. Chang, D.-Y. Lee, B.-S. Hong, J.-H. Choi and C.-H. Jun, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 424–425.
171. J. Das, K. Singh, M. Vellakkaran and D. Banerjee, *Org. Lett.*, , DOI:10.1021/acs.orglett.8b02256.
172. X.-N. Cao, X.-M. Wan, F.-L. Yang, K. Li, X.-Q. Hao, T. Shao, X. Zhu and M.-P. Song, *J. Org. Chem.*, **2018**, 83, 3657–3668.
173. A. R. Sahoo, G. Lalitha, V. Muruges, C. Bruneau, G. V. M. Sharma, S. Suresh and M. Achard, *J. Org. Chem.*, **2017**, 82, 10727–10731.
174. S. B. Kavukcu, S. Günnaz, O. Şahin and H. Türkmen, *Appl. Organomet. Chem.*, **2019**, 33, e4888.
175. Y. Sugawara, W. Yamada, S. Yoshida, T. Ikeno and T. Yamada, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 12902–12903.
176. S. Venkatesh, V. Leninkumar, M. M. Reddy, R. Desikan and S. Akella, *ChemistrySelect*, **2018**, 3, 2819–2822.
177. L. K. M. Chan, D. L. Poole, D. Shen, M. P. Healy and T. J. Donohoe, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, 53, 761–765.
178. K. Polidano, B. D. W. Allen, J. M. J. Williams and L. C. Morrill, *ACS Catal.*, **2018**, 8, 6440–6445.
179. E. Brenna, C. Fuganti, P. Grasselli and S. Serra, *Eur. J. Org. Chem.*, **2001**, 2001, 1349–1357.
180. M. Jean, J. Renault and P. van de Weghe, *Tetrahedron Lett.*, **2009**, 50, 6546–6548.
181. S. Ueno, R. Shimizu and R. Kuwano, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, 48, 4543–4545.
182. J. Sklyaruk, J. C. Borghs, O. El-Sepelgy and M. Rueping, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2019**, 58, 775–779.
183. P. Gogoi, G. K. Sarmah and D. Konwar, *J. Org. Chem.*, **2004**, 69, 5153–5154.

184. B. A. Nagasampagi, S. Dev, C. Rai and K. L. Murthy, *Tetrahedron*, **1966**, 22, 1949–1976.
185. T. Poisson, V. Gembus, V. Dalla, S. Oudeyer and V. Levacher, *J. Org. Chem.*, **2010**, 75, 7704–7716.
186. Z.-H. Zhu, Y. Li, Y.-B. Wang, Z.-G. Lan, X. Zhu, X.-Q. Hao and M.-P. Song, *Organometallics*, **2019**, 38, 2156–2166.
187. K. Shimizu, N. Imaiida, K. Kon, S. M. A. Hakim Siddiki and A. Satsuma, *ACS Catal.*, **2013**, 3, 998–1005.
188. Y. Liu, A. Afanasenko, S. Elangovan, Z. Sun and K. Barta, *ACS Sustain. Chem. Eng.*, DOI:10.1021/acssuschemeng.9b00619.
189. A. Mukherjee, A. Nerush, G. Leitus, L. J. W. Shimon, Y. Ben David, N. A. Espinosa Jalapa and D. Milstein, *J. Am. Chem. Soc.*, **2016**, 138, 4298–4301.
190. H. Tian, X. Yu, Q. Li, J. Wang and Q. Xu, *Adv. Synth. Catal.*, **2012**, 354, 2671–2677.
191. S. Musa, S. Fronton, L. Vaccaro and D. Gelman, *Organometallics*, **2013**, 32, 3069–3073.
192. W. Yao, X. Ma, L. Guo, X. Jia, A. Hu and Z. Huang, *Tetrahedron Lett.*, **2016**, 57, 2919–2921.
193. N. Deibl and R. Kempe, *J. Am. Chem. Soc.*, **2016**, 138, 10786–10789.
194. L. Guo, Y. Liu, W. Yao, X. Leng and Z. Huang, *Org. Lett.*, **2013**, 15, 1144–1147.
195. T. Kuwahara, T. Fukuyama and I. Ryu, *RSC Adv.*, **2013**, 3, 13702–13704.
196. M. B. Chaudhari, G. S. Bisht, P. Kumari and B. Gnanaprakasam, *Org. Biomol. Chem.*, **2016**, 14, 9215–9220.
197. C. Chaudhari, S. M. A. H. Siddiki, K. Kon, A. Tomita, Y. Tai and K. Shimizu, *Catal. Sci. Technol.*, **2014**, 4, 1064–1069.
198. T. Jensen and R. Madsen, *J. Org. Chem.*, **2009**, 74, 3990–3992.
199. R. Balicki and Ł. Kaczmarek, *Synth. Commun.*, **1993**, 23, 3149–3155.
200. K. P. Patel, E. M. Gayakwad, V. V. Patil and G. S. Shankarling, *Adv. Synth. Catal.*, **2019**, 361, 2107–2116.
201. H. Lundberg and H. Adolfsson, *ACS Catal.*, **2015**, 5, 3271–3277.
202. N. Li, L. Wang, L. Zhang, W. Zhao, J. Qiao, X. Xu and Z. Liang, *ChemCatChem*, **2018**, 10, 3532–3538.
203. K. Kim, B. Kang and S. H. Hong, *Tetrahedron*, **2015**, 71, 4565–4569.
204. N. Kagawa, A. E. Nibbs and V. H. Rawal, *Org. Lett.*, **2016**, 18, 2363–2366.
205. H. Yang, W. Hu, S. Deng, T. Wu, H. Cen, Y. Chen, D. Zhang and B. Wang, *New J. Chem.*, **2015**, 39, 5912–5915.
206. S. K. Mangawa, S. K. Bagh, K. Sharma and S. K. Awasthi, *Tetrahedron Lett.*, **2015**, 56, 1960–1963.
207. N. Caldwell, C. Jamieson, I. Simpson and A. J. B. Watson, *Chem. Commun.*, **2015**, 51, 9495–9498.
208. F. Panahi, F. Jamedi and N. Iranpoor, *Eur. J. Org. Chem.*, **2016**, 2016, 780–788.
209. W. Yu, S. Yang, F. Xiong, T. Fan, Y. Feng, Y. Huang, J. Fu and T. Wang, *Org. Biomol. Chem.*, **2018**, 16, 3099–3103.
210. T. Mohy El Dine, W. Erb, Y. Berhault, J. Rouden and J. Blanchet, *J. Org. Chem.*, **2015**, 80, 4532–4544.
211. A. J. A. Watson, R. J. Wakeham, A. C. Maxwell and J. M. J. Williams, *Tetrahedron*, **2014**, 70, 3683–3690.
212. K. P. Rao, A. K. Basak, A. Raju, V. S. Patil and L. K. Reddy, *Tetrahedron Lett.*, **2013**, 54, 5510–5513.
213. S. G. Sudrik, S. P. Chavan, K. R. S. Chandrakumar, S. Pal, S. K. Date, S. P. Chavan and H. R. Sonawane, *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 1574–1579.

214. C. Duangkamol, S. Jaita, S. Wangngae, W. Phakhodee and M. Pattarawarapan, *RSC Adv.*, **2015**, 5, 52624–52628.
215. B. G. Reed-Berendt and L. C. Morrill, *J. Org. Chem.*, **2019**, 84, 3715–3724.
216. R. Balaboina, N. S. Thirukovela, R. Vadde and C. S. Vasam, *Tetrahedron Lett.*, **2019**, 60, 847–851.
217. N. K. Kaushik, N. Kaushik, P. Attri, N. Kumar, C. H. Kim, A. K. Verma and E. H. Choi, *Molecules*, **2013**, 18, 6620–6662.
218. N. Chadha and O. Silakari, *Eur. J. Med. Chem.*, **2017**, 134, 159–184.
219. X.-H. Zhang, Y. Cui, R. Katoh, N. Koumura and K. Hara, *J. Phys. Chem. C*, **2010**, 114, 18283–18290.
220. Q. Li, L. Lu, C. Zhong, J. Shi, Q. Huang, X. Jin, T. Peng, J. Qin and Z. Li, *J. Phys. Chem. B*, **2009**, 113, 14588–14595.
221. M. S. Park, D. H. Choi, B. S. Lee and J. Y. Lee, *J. Mater. Chem.*, **2012**, 22, 3099–3104.
222. E. Fischer and F. Jourdan, *Berichte Dtsch. Chem. Ges.*, **1883**, 16, 2241–2245.
223. W. Madelung, *Berichte Dtsch. Chem. Ges.*, **1912**, 45, 1128–1134.
224. A. Bischler, *Berichte Dtsch. Chem. Ges.*, **1892**, 25, 2860–2879.
225. R. C. Larock, E. K. Yum and M. D. Refvik, *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 7652–7662.
226. A. Varela-Fernández, J. A. Varela and C. Saá, *Synthesis*, **2012**, 44, 3285–3295.
227. M. Michalska and K. Grela, *Synlett*, **2016**, 27, 599–603.
228. S. M. A. H. Siddiki, T. Toyao and K. Shimizu, *Green Chem.*, **2018**, 20, 2933–2952.
229. C. Gunanathan and D. Milstein, *Science*, **2013**, 341, 1229712.
230. C. Friedel and J. M. Crafts, *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.*, 84, 1392–1395.
231. Y. Tsuji, K. T. Huh and Y. Watanabe, *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 1673–1680.
232. Y. Tsuji, K.-T. Huh and Y. Watanabe, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 377–380.
233. M. Zhang, F. Xie, X. Wang, F. Yan, T. Wang, M. Chen and Y. Ding, *RSC Adv.*, **2013**, 3, 6022–6029.
234. H. Lee and C. S. Yi, *Organometallics*, **2016**, 35, 1973–1977.
235. M. Tursky, L. L. R. Lorentz-Petersen, L. B. Olsen and R. Madsen, *Org. Biomol. Chem.*, **2010**, 8, 5576–5582.
236. C. S. Cho, M. J. Lee, S. C. Shim and M. C. Kim, *Bull. Korean Chem. Soc.*, **1999**, 20, 119–121.
237. P. J. Llabres-Campaner, R. Ballesteros-Garrido, R. Ballesteros and B. Abarca, *J. Org. Chem.*, **2018**, 83, 521–526.
238. C. Seck, M. D. Mbaye, S. Gaillard and J.-L. Renaud, *Adv. Synth. Catal.*, **2018**, 360, 4640–4645.
239. V. K. R. Garapati and M. Gravel, *Org. Lett.*, **2018**, 20, 6372–6375.

Autotransfert d'hydrogène catalysé par du nickel hétérogène pour la formation de liaisons C-C et C-N

La méthodologie d'autotransfert d'hydrogène permet d'alkyler une large gamme de nucléophiles en utilisant des alcools comme agents alkylants. De manière avantageuse, le seul sous-produit de ces réactions à haute économie d'atome est l'eau.

Dans ce contexte, un catalyseur de nickel sur silice-alumine (65 m% Ni/SiO₂-Al₂O₃) a été utilisé pour former des liaisons C-C, notamment par α -alkylation de cétones avec des alcools, dont le méthanol. La caractérisation complète de ce catalyseur a été effectuée, y compris après utilisation. Ni/SiO₂-Al₂O₃ s'est révélé recyclable sur 5 essais pour l' α -alkylation de l'acétophénone par l'alcool benzylique. L' α -benzylation-méthylation croisée de l'acétophénone avec le méthanol et des alcools benzyliques a également été étudiée. L' α -benzylation du phénylacétonitrile par l'alcool benzylique a été mise en œuvre avec Ni/SiO₂-Al₂O₃. Dans le cadre de la formation de liaisons C-N, ce catalyseur a aussi permis de réaliser la *N*-alkylation d'amides avec des alcools. Dans ce cas, une forte lixiviation du catalyseur en solution a été observée. Enfin, Ni/SiO₂-Al₂O₃ s'est aussi révélé actif pour catalyser une réaction de couplage déshydrogénant sans accepteur d'hydrogène, permettant ainsi de synthétiser un indole à partir de l'aniline et d'un diol vicinal.

Heterogeneous nickel catalyzed hydrogen autotransfert for the C-C and C-N bond formation

A wide range of nucleophiles could be alkylated through borrowing hydrogen methodology using alcohols as low toxicity alkylating agents. Advantageously, the only byproduct of these high atom economy reactions is water.

In this context, nickel supported on silica-alumina (65 wt% Ni/SiO₂-Al₂O₃) was used to create C-C bonds, particularly to perform the α -alkylation of ketones with alcohols, of which methanol. The full characterization of this catalyst was made, before and after use. Ni/SiO₂-Al₂O₃ was found to be recyclable over 5 runs for the α -alkylation of acetophenone with benzyl alcohol. The cross-benzylation-methylation of acetophenone with methanol and benzyl alcohols was also studied. The α -benzylation of phenylacetonitrile by benzyl alcohol was performed with Ni/SiO₂-Al₂O₃. This catalyst was also able to catalyze the *N*-alkylation of amides with alcohols. In this case, an important leaching of the catalyst in solution was observed. Finally, Ni/SiO₂-Al₂O₃ was also efficient to catalyze an acceptorless dehydrogenative coupling, allowing the synthesis of an indole from aniline and a vicinal diol.

Mots-clés : autotransfert d'hydrogène, nickel hétérogène, alkylation, alcools, cétones, amides, couplage déshydrogénant sans accepteur d'hydrogène, indoles.

Keywords: borrowing hydrogen, heterogeneous nickel, alkylation, alcohols, ketones, amides, acceptorless dehydrogenative coupling, indoles.

Institut de Chimie et Biochimie Moléculaires et Supramoléculaires (ICBMS)

Laboratoire de Catalyse, Synthèse et Environnement (CASyEN)

UMR 5246 CNRS – Université Claude Bernard Lyon 1

1 rue Victor Grignard, 69100, Villeurbanne