



HAL
open science

Nouvelles méthodologies d'alkylations à partir d'alcools catalysées par les complexes de fer et de ruthénium à ligands cyclopentadiènones

Leo Bettoni

► **To cite this version:**

Leo Bettoni. Nouvelles méthodologies d'alkylations à partir d'alcools catalysées par les complexes de fer et de ruthénium à ligands cyclopentadiènones. Chimie organique. Normandie Université, 2021. Français. NNT : 2021NORMC245 . tel-03883683

HAL Id: tel-03883683

<https://theses.hal.science/tel-03883683>

Submitted on 4 Dec 2022

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.



Normandie Université

THÈSE

Pour obtenir le diplôme de doctorat

Spécialité CHIMIE

Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie

Nouvelles méthodologies d'alkylations à partir d'alcools catalysées par les complexes de fer et de ruthénium à ligands cyclopentadiénones

**Présentée et soutenue par
LEO BETTONI**

**Thèse soutenue le 03/12/2021
devant le jury composé de**

M. CHRISTOPHE MEYER	Directeur de recherche, ESPCI Paris	Rapporteur du jury
MME VÉRONIQUE MICHELET	Professeur des universités, Université de Nice Sophia Antipolis	Rapporteur du jury
MME CORINNE FRUIT	Maître de conférences HDR, Université Rouen Normandie	Membre du jury
M. REGIS GAUVIN	Directeur de recherche, Chimie ParisTech	Président du jury
M. JEAN-LUC RENAUD	Professeur des universités, Université Caen Normandie	Directeur de thèse

Thèse dirigée par JEAN-LUC RENAUD, Laboratoire de chimie moléculaire et thio-organique (Caen)



UNIVERSITÉ
CAEN
NORMANDIE



Normande de Chimie



REMERCIEMENTS

Je voudrais commencer par remercier le Dr. Véronique Michelet, Professeur des Universités à l'Université de Nice, ainsi que le Dr. Christophe Meyer, Directeur de Recherche à l'ESPCI ParisTech, d'avoir accepté d'être les rapporteurs de mes travaux de thèse. Je remercie également le Dr. Régis Gauvin, Directeur de Recherche à Chimie Paris et le Dr. Corinne Fruit, Maître de Conférences à l'Université de Rouen Normandie, d'avoir accepté d'être membres de mon jury.

Je tiens particulièrement à remercier mon directeur de thèse, le Pr. Jean-Luc Renaud pour son accueil, son aide continue durant ses trois années de recherche, ses conseils avisés ainsi que sa bonne humeur au quotidien qui ont rendu ces trois années, parfois difficiles, très agréables. Je remercie également le Dr. Sylvain Gaillard pour m'avoir souvent aidé dans mes recherches, en particulier lorsque je galérais sur des spectres RMNs. Je souhaite aussi remercier le Dr. Emmanuel Pfund d'avoir été mon enseignant référant tout au long de ma thèse.

Je tiens à remercier les doctorants et post-doctorants que j'ai eu la chance de rencontrer durant ces trois années. Je remercie particulièrement Quentin d'avoir pris le temps de m'aider au laboratoire lorsque je venais d'arriver. Je remercie chaleureusement Abdoul, qui a commencé sa thèse en même temps que moi, pour ces trois années très agréables dans le même bureau. Les petites discussions du matin sur les matchs de la veille vont me manquer. Je souhaite également remercier Antonin et Nicolas pour cette dernière année particulièrement sympa, merci pour les nombreuses discussions de chimie et la bonne ambiance au laboratoire. Je remercie l'ensemble de l'équipe JLR que j'ai eu l'occasion de rencontrer pour les bons moments passés avec eux : Julien, Audrey, Ginevra, Anaïs, Alexis, Sébastien, Gilbert, Antoine, Alexandre. Je remercie également tous les autres doctorants que j'ai eu l'occasion de rencontrer : Eléonore, Thomas, Thibault, Pierre, David, Aurore, Quentin, Alya. Je voudrais remercier les stagiaires que j'ai eu la chance d'encadrer: Inès, Déborah et Clémence, pour leur bonne humeur et pour tout le travail réalisé avec elles, vous m'avez bien aidé !

Je remercie chaleureusement l'ensemble du personnel du LCMT pour m'avoir bien accueilli pendant ces trois années, Marie-Cécile, Janine, Jean-François, Adrien, Karine et Fabien ainsi que tous les enseignants-chercheurs. Je remercie en particulier le Dr. Rémy Legay et Hussein El-Siblani pour m'avoir aidé de nombreuses fois avec la RMN.

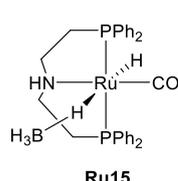
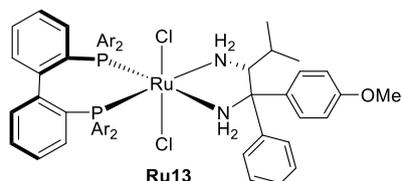
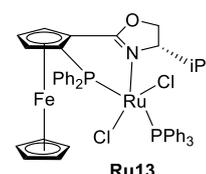
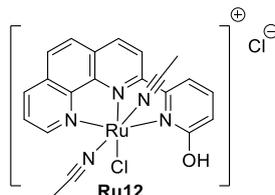
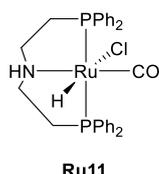
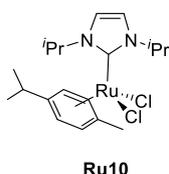
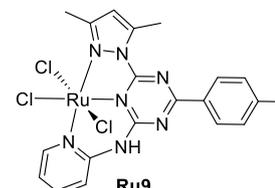
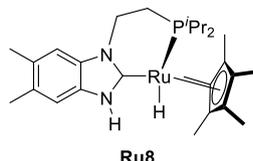
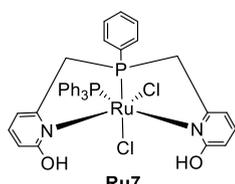
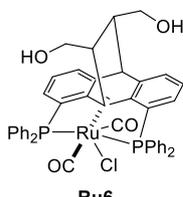
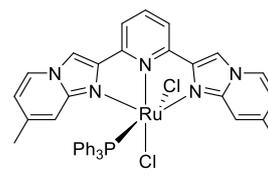
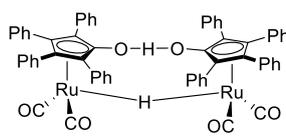
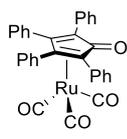
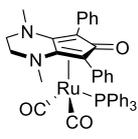
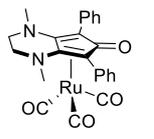
De façon plus personnelle, je souhaite remercier mes parents pour m'avoir toujours encouragé tout au long de mes études et m'avoir soutenu dans mes choix. Je voudrais finir par remercier ma compagne Camille, qui m'a encouragé pendant ces trois années difficiles et qui a toujours été un soutien indéfectible à mon égard.

ABREVIATIONS ET ACRONYMES

A	Ac	Acétyle
	Acac	Acétylacétone
	AcOEt	Acétate d'éthyle
	Am	Amyle
	Ar	Aryle
	Atm	Atmosphère
B	Bu	Butyle
C	CO	Monoxyde de carbone
	COD	Cycloocta-1,5-diène
	Conv.	Conversion
	Cp	Cyclopentadiène
	Cp*	Pentaméthylcyclopentadiène
	CPME	Cyclopentyle méthyle éther
	CTAB	Bromure de cetyltriméthylammonium
	Cy	Cyclohexyle
	D	dcpp
DFT		Density Functional Theory
DIBAL-H		Hydruure de Diisobutylaluminium
DME		Diméthoxyéthane
DMSO		Diméthylsulfoxyde
DPPBz		1,2- <i>bis</i> (diphénylphosphino)benzène
E		Et
	Equiv.	Equivalents
H	HFIP	Hexafluoroisopropanol
	HRMS	High Resolution Mass Spectrometry
I	ⁱ Pr	Isopropyle
M	Me	Méthyle
N	NOE	Nuclear Overhauser Effect
P	Ph	Phényle
	Phén	1,10-phénantroline
	ppm	Partie par millions
R	RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
	RX	Rayons X
T	T.a.	Température ambiante
	THF	Tétrahydrofurane
	TMS	Triméthylsilyle

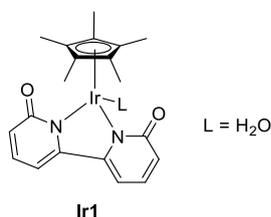
COMPLEXES ORGANOMETALLIQUES ETUDIES

Complexes de ruthénium:

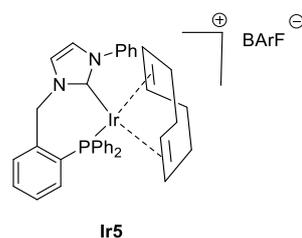
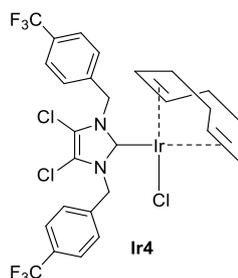
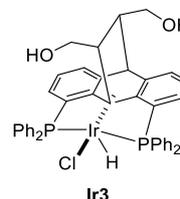
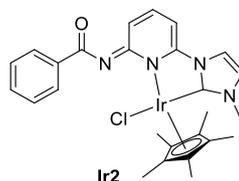


Ar = 3,5 diméthyl phényl OMe

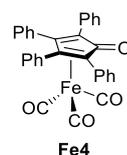
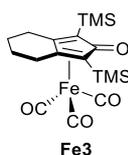
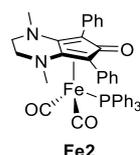
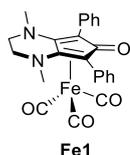
Complexes d'iridium:



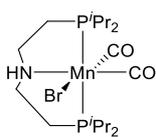
L = H₂O



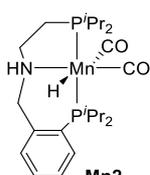
Complexes de fer:



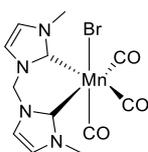
Complexes de manganèse:



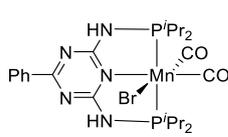
Mn1



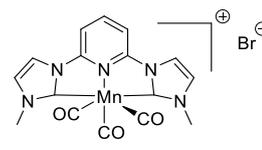
Mn2



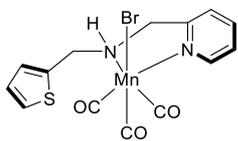
Mn3



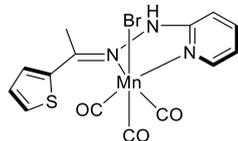
Mn4



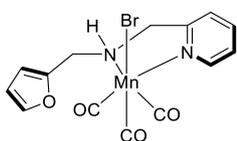
Mn5



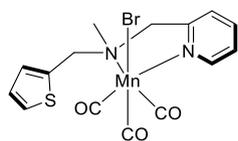
Mn6



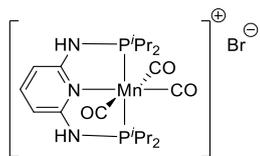
Mn7



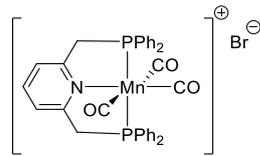
Mn8



Mn9

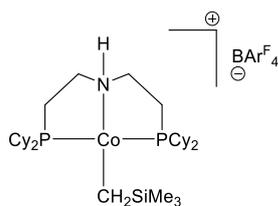


Mn10

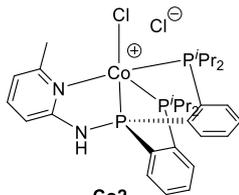


Mn11

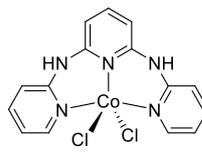
Complexes de cobalt:



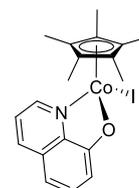
Co1



Co2



Co3



Co4

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	1
ABREVIATIONS ET ACRONYMES	5
COMPLEXES ORGANOMETALLIQUES ETUDIES	9
TABLE DES MATIERES	13
INTRODUCTION GENERALE	17
CHAPITRE I : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE : SYNTHESE DE CETONES α-ALKYLEES PAR REACTION D'AUTO-TRANSFERT D'HYDROGENE A L'AIDE D'ALCOOLS PRIMAIRES.	23
I. Principe général.	25
II. Mono-alkylation de cétones par catalyse avec des complexes de métaux nobles.	26
1. Développement avec des complexes de ruthénium.	26
2. Mono-alkylation de cétones avec des complexes d'iridium.	31
3. Mono-alkylation de cétones avec des complexes de rhodium.	38
4. Mono-alkylation de cétones par catalyse hétérogène au palladium.	38
III. Mono-alkylation de cétones par catalyse avec des complexes de métaux abondants.	41
1. Mono-alkylation de cétones avec des complexes de manganèse.	41
2. Mono-alkylation de cétones avec des complexes de cobalt.	45
3. Mono-alkylation de cétones avec des complexes de nickel.	46
IV. Synthèse de cétones alkylées <i>via</i> β-alkylation d'alcool secondaires par des alcools primaires.	47
1. Principe de la réaction.	47
2. Développement de la méthodologie à l'aide de métaux nobles.	47
3. β -alkylation d'alcools secondaires catalysée par des métaux abondants.	51
V. Synthèse de complexes de fer bifonctionnels à ligand cyclopentadiénone et application pour l'alkylation de cétones.	54
1. Premiers exemples : complexe de Reppe et complexe de Knölker.	54
2. Alkylation de cétones par des complexes de fer bifonctionnels.	55
3. Autres exemples catalysés par des complexes de fer.	60
CHAPITRE II : MONO-ALKYLATION EN α de CETONES PAR DES ALCOOLS SECONDAIRES : SYNTHESE DE COMPOSES β-DISUBSTITUES.	63
I. Présentation de la réaction.	65
II. Etat de l'art.	65
1. Dimérisation d'alcools secondaires.	65
2. Premier exemple d'alkylation croisée par catalyse à l'iridium.	66
3. Développement de la réaction par catalyse aux métaux abondants.	69
4. Cas particulier : Couplage croisé sélectif de deux alcools secondaires.	71
III. Alkylation de cétones par des alcools secondaires catalysée par un complexe bifonctionnel de fer.	73
1. Optimisation de la réaction d'alkylation.	73
2. Exemplification de la réaction.	75
3. Etude mécanistique.	79
4. Conclusion.	80

IV. Partie expérimentale.	81
1. General considerations.	81
2. Synthesis of iron complexes.	81
3. General procedure for the alkylation of ketones with secondary alcohols.	85
4. Functionalization of β -disubstituted carbonyl compounds.	102
5. Deuterium labeling.	104
6. Crystallographic Data of Compound 47 .	105
CHAPITRE III: DOUBLE ALKYLATION DE CETONES PAR TRANSFERT D'HYDROGENE : METHYLATION, REACTIONS TANDEM ET SYNTHESE DE CYCLOALCANES.	107
Partie 1. Méthylation de cétones et application pour les réactions tandem à trois composants.	109
I. Utilisation du méthanol pour l'α-méthylation de cétones.	109
1. Introduction et étude bibliographique.	109
2. Méthylation de cétones catalysée par le complexe Fe1 .	116
II. Double alkylation croisée de cétones.	117
1. Principe de la réaction.	117
2. Double alkylation séquentielle.	118
3. Double alkylation tandem : Réaction à trois composants.	120
III. Alkylation de cétones : Réaction tandem catalysée par Fe1.	121
1. Optimisation de la réaction.	121
2. Exemplification de la réaction.	123
3. Etude mécanistique.	125
4. Conclusion.	127
IV. Partie expérimentale.	128
1. General considerations.	128
2. General procedure for the alkylation of ketones (three component reactions)	128
3. Deuterium Labeling.	144
Partie 2. Synthèse de cycloalcanes en α de cétones par réaction de transfert d'hydrogène.	146
I. Synthèse usuelle des cycloalcanes.	146
II. Synthèse de cycloalcanes par double alkylation de cétones à l'aide de diols.	147
1. Principe de la réaction.	147
2. Etude bibliographique.	147
III. Alkylation de cétones: Synthèse de cycloalcanes catalysée par Fe1.	151
1. Optimisation de la réaction.	151
2. Exemplification de la réaction.	153
3. Etude mécanistique.	155
4. Conclusion.	156
IV. Partie expérimentale.	156
1. General Considerations.	156
2. General Procedures for the synthesis of starting diols.	157
3. General procedure for the alkylation of ketones with diols.	165
4. Deuterium Labeling.	175
5. Crystallographic Data of Compound 106 .	175

**CHAPITRE IV: ALKYLATION D'HYDRAZIDES: ACCES A DES COMPOSES MONO- OU DIALKYLES.
REACTIONS TANDEM POUR LA SYNTHÈSE D'HYDRAZIDES NON SYMÉTRIQUES. _____ 177**

I. Introduction.	179
II. Alkylation d'hydrazides par réaction de transfert d'hydrogène.	179
1. N-Alkylation d'hydrazides.	179
2. N,N-Dialkylation d'hydrazides.	181
III. Mono- et Dialkylation d'hydrazides catalysée par un complexe de ruthénium à ligand cyclopentadiénone.	182
1. Optimisation de la réaction.	182
2. Exemplification de la réaction.	185
3. Etude mécanistique : DFT et deutération.	186
IV. Synthèse d'hydrazides non symétriques: Réaction tandem à trois composants catalysée par Ru1.	188
1. Optimisation de la réaction.	188
2. Exemplification de la réaction.	190
3. Etude mécanistique.	193
V. Conclusion.	196
VI. Partie expérimentale.	197
1. General considerations.	197
2. Synthesis of ruthenium complexes.	197
3. Synthesis of acylhydrazides	199
4. General procedure for N-alkylation and N,N-dialkylation of acylhydrazides.	202
5. General procedure for the tandem three component alkylation of acylhydrazides.	214
6. Deuterium Labeling.	236

**CHAPITRE V: β -ALKYLATION D'ALCOOLS PAR TRANSFERT D'HYDROGENE : ALKYLATION
D'ALCOOLS DE TYPE 2-ARYLETHANOLS. _____ 239**

I. Introduction.	241
II. β-Alkylation d'alcools primaires par transfert d'hydrogène.	242
1. β -Alkylation d'alcools primaires en catalyse homogène.	242
2. β -Alkylation d'alcools primaires en catalyse hétérogène.	245
III. β-Alkylation d'alcools primaires catalysée par Fe1.	247
1. Optimisation de la réaction.	247
2. Exemplification de la réaction.	248
3. Etude mécanistique.	250
4. Conclusion.	252
IV. Partie expérimentale.	252
1. General considerations.	252
2. General procedure for the benzylation of 2-Arylethanols.	252
3. General procedure for the methylation of 2-Arylethanols	260
4. Deuterium labeling.	265

CONCLUSION GENERALE _____ 267

INTRODUCTION GENERALE

Depuis plusieurs décennies, les réactions par auto-transfert d'hydrogène ont permis de développer de nouvelles méthodologies permettant la synthèse de liaisons C-C et C-N. Ces réactions ont été définies pour la première fois en 2004 par l'équipe de Williams¹ qui a donné le nom de « Borrowing Hydrogen ». Néanmoins, de nombreux exemples faisant appel à ce type de réaction ont été décrits auparavant.² Cette réaction consiste à utiliser des alcools comme agents d'alkylation à la place de dérivés halogénés, directement produits à partir d'alcools et qui conduisent à une production de déchets.³ Les alcools sont des composés d'intérêt puisqu'ils sont facilement accessibles à partir de la biomasse.⁴ C'est pourquoi l'emploi d'alcools dans des réactions permettant la synthèse de composés carbonés et azotés s'inscrit dans les thématiques d'une chimie verte et durable. Un alcool peut être déshydrogéné par un complexe métallique (Schéma 1) pour libérer le dérivé carbonyle correspondant et un complexe [M-H₂]. La présence d'une espèce nucléophile permet alors la condensation avec le carbonyle pour obtenir une espèce insaturée qui peut finalement être réduite par le complexe [M-H₂].

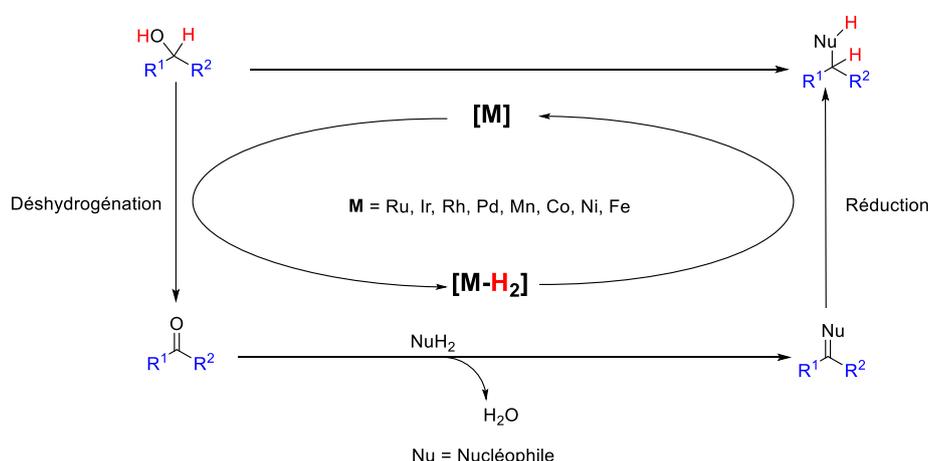


Schéma 1: Mécanisme général des réactions par auto-transfert d'hydrogène.

De nombreux métaux nobles tels que le ruthénium⁵, l'iridium⁶ ou encore le rhodium⁷ ont été étudiés depuis de nombreuses années pour décrire de multiples réactions (Figure 1). Ainsi, les réactions par auto-transfert d'hydrogène ont permis de décrire de nombreuses réactions d'alkylations telles que

¹ Edwards, M. G.; Jazzar, R. F. R.; Paine, B. M.; Shermer, D. J.; Whittlesey, M. K.; Williams, J. M. J. *Chem. Commun.* **2004**, 4, 90-91.

² (a) Winans, C. F.; Adkins, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1932**, 54, 306-312. (b) Pratt, E. F.; Frazza, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 6174-6179. (c) Grigg, R.; Mitchell, T. R. B.; Sutthivaiyakit, S.; Tongpenyai, N. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 4107-4111. (d) Grigg, R.; Mitchell, T. R. B.; Sutthivaiyakit, S.; Tongpenyai, N. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1981**, 611-612.

³ (a) Lamoureux, G.; Agüero, C. *Arkivoc* **2009**, 251-264. (b) Szekely, G.; Amores de Sousa, M. C.; Gil, M.; Castelo Ferreira, F.; Heggie, W. *Chem. Rev.* **2015**, 115, 8182-8229.

⁴ (a) Vispute, T. P.; Zhang, H.; Sanna, A.; Xiao, R.; Huber, G. W. *Science* **2010**, 330, 1222-1227. (b) Sun, Z.; Bottari, G.; Afanasenko, A.; Stuart, M. C. A.; Deuss, P. J.; Fridrich, B.; Barta, K. *Nat. Catal.* **2018**, 1, 82-92.

⁵ (a) Chelucci, G. *Coord. Chem. Rev.* **2017**, 331, 1-36. (b) Slatford, P. A.; Whittlesey, M. K.; Williams, J. M. J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 6787-6789.

⁶ Saidi, O.; Blacker, A. J.; Lamb, G. W.; Marsden, S. P.; Taylor, J. E.; Williams, J. M. J. *Org. Process Res. Dev.* **2010**, 14, 1046-1049.

⁷ (a) Gülcemal, S. *Appl. Organomet. Chem.* **2012**, 26, 246-251. (b) Mata, J. A.; Povyatos, M.; Peris, E. *Coord. Chem. Rev.* **2007**, 251, 841-859.

l'alkylation de carbonyles comme les cétones⁸, les amides et esters.⁹ Divers composés azotés ont également été alkylés tels que les amines¹⁰, les nitriles¹¹ et également les dérivés nitrés.¹² Les alkylations de nombreux hétérocycles ont également été décrites¹³ comme par exemple les méthylquinoléines, les indoles, les méthylpyrazines.

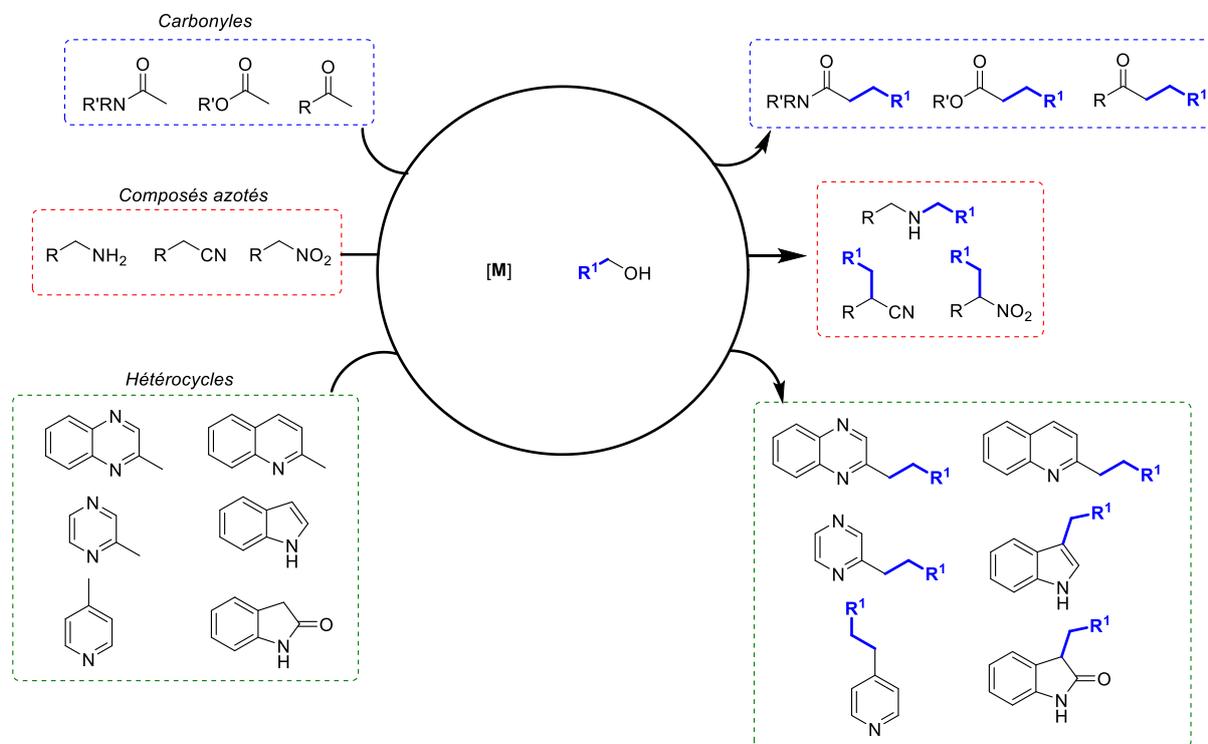


Figure 1: Exemples de réactions d'alkylations par auto-transfert d'hydrogène.

Cependant, ces métaux sont de plus en plus rares et leur demande ne cesse d'augmenter, ce qui a pour conséquence une augmentation de leur prix. Depuis plusieurs années, des complexes de métaux dits abondants (manganèse, cobalt, nickel, fer), ont prouvé qu'ils pouvaient catalyser de nombreuses réactions d'alkylations¹⁴ et qu'ils pouvaient même être compétitifs en terme de charge catalytique et de rendements par rapport à certains complexes de métaux nobles. Notre groupe s'est particulièrement intéressé à la chimie du fer. Parmi les métaux de transition, il est celui dont l'abondance est la plus élevée dans la croûte terrestre, et donc a le prix le plus attractif (quelques centimes d'euros pour un kilogramme). La chimie du fer est développée depuis quelques années¹⁵ grâce notamment à l'utilisation de ligands phosphorés. Néanmoins, ces ligands ont un prix trop élevé, sont souvent sensibles à l'air

⁸ Cho, C.S.; Kim, B.T.; Kim, T.-J.; Shim, S.C. *Tetrahedron. Lett.* **2002**, *43*, 7987-7989.

⁹ Gong, D.; Hu, B.; Yang, W.; Chen, D. *ChemCatChem* **2019**, *11*, 4841-4847.

¹⁰ (a) Li, F.; Xie, J.; Shan, H.; Sun, C.; Chen, L. *RSC Adv.* **2012**, *2*, 8645-8652. (b) Michlik, S.; Hillie, T.; Kempe, R. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 847-862. (c) Liang, R.; Li, S.; Wang, R.; Lu, L.; Li, F. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5790-5793.

¹¹ Sagawushi, T.; Obora, Y. *Chem. Lett.* **2011**, *40*, 1055-1057.

¹² Black, P. J.; Cami-Kobeci, G.; Edwards, M. G.; Slatford, P. A.; Whittlesey, M. K.; Williams, J. M. J. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 116-125.

¹³ (a) Blank, B.; Kempe, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 924-925. (b) Obora, Y.; Ogawa, S.; Yamamoto, N. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 9429-9433. (c) Feng, T.-Y.; Li, H.-X.; Young, D. J.; Lang, J.-P. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 4113-4120.

¹⁴ Irrgang, T.; Kempe, R. *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 2524-2549.

¹⁵ Bauer, I.; Knölker, H.-J. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 3170-3387.

(risque d'oxydation). Ces contraintes ont entraîné le développement de ligands moins coûteux comme les cyclopentadiénones, c'est dans cette démarche que s'inscrit la recherche de notre groupe. Suite aux travaux de Knölker¹⁶ (**Fe3**, Figure 2), notre groupe a développé différents complexes de fer à ligand cyclopentadiénones dont les complexes **Fe1** et **Fe2** (Figure 2) et a contribué au développement de l'emploi de ce type de complexes en catalyse homogène, notamment pour les réductions de fonction carbonyle¹⁷ ou d'amination réductrice.¹⁸ Le complexe **Fe1** a souvent démontré une activité et une sélectivité plus importante que le complexe de Knölker **Fe3**. Il a aussi permis de catalyser de nombreuses réactions comme la méthylation d'anilines¹⁹ ou encore les alkylations de nucléophiles comme les indoles²⁰ et les cétones.²¹

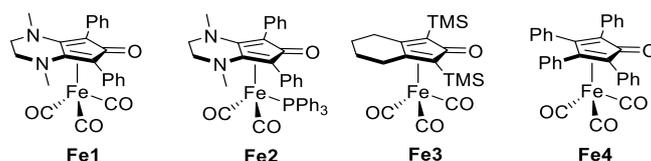


Figure 2: Complexes de fer utilisés au cours de cette thèse.

Dans la continuité de ces derniers résultats ont été définis les objectifs principaux de cette thèse, à savoir le développement de nouvelles méthodologies pour la synthèse de liaisons C-C et C-N. Le manuscrit sera organisé selon la présentation suivante : le chapitre I présentera une étude bibliographique sur les mono-alkylations de cétones par différents alcools primaires en tant que pro-électrophiles. Ce chapitre fera un point sur les différents complexes organométalliques employés pour cette réaction. Les chapitres II et III s'intéressent aux nouvelles méthodologies toujours en lien avec l'alkylation de cétones. En effet, le chapitre II traitera de l'alkylation de cétones par divers alcools secondaires en tant que pro-électrophiles, tandis que le chapitre III s'intéressera aux réactions de double-alkylations de cétones : une première partie portera sur une double-alkylation sélective avec deux alcools en un seul pot tandis que la deuxième partie se concentrera sur la synthèse de cycloalcanes à partir de diols. Le chapitre IV est toujours en rapport avec la chimie du carbonyle mais avec un autre nucléophile : les hydrazides. Ce chapitre montrera les limites des complexes de fer étudiés, l'activité de complexes analogues au ruthénium (Figure 3) sera alors étudiée. Enfin, le dernier chapitre concernera l'alkylation d'alcools et plus spécifiquement la β -alkylation d'alcools primaires.

¹⁶ (a) Knölker, H.-J.; Heber, J.; Malher, C. H. *Synlett*, **1992**, 1002-1007. (b) Knölker, H.-J.; Heber, J. *Synlett*, **1993**, 924-927. (c) Knölker, H.-J.; Goesmann, H.; Klauss, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 702-705.

¹⁷ Mérel, D. S.; Elie, M.; Lohier, J.-F.; Gaillard, S.; Renaud, J.-L. *ChemCatChem* **2013**, *5*, 2939-2945.

¹⁸ Pagnoux-Ozherelyeva, A.; Pannetier, N.; Mbaye, M. D.; Gaillard, S.; Renaud, J.-L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4976.

¹⁹ Lator, A.; Gaillard, S.; Poater, A.; Renaud, J.-L. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 5985-5990.

²⁰ Seck, C.; Mbaye, M. D.; Gaillard, S.; Renaud, J.-L. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 4640-4645.

²¹ Seck, C.; Mbaye, M. D.; Coufourier, S.; Lator, A.; Lohier, J.-F.; Poater, A.; Ward, T. R.; Gaillard, S.; Renaud, J.-L. *ChemCatChem* **2017**, *9*, 4410-4416.

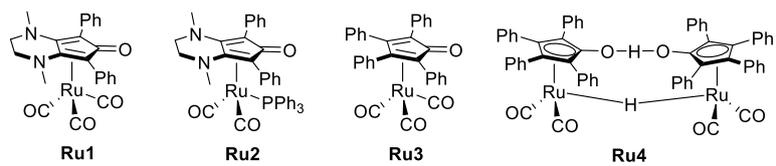


Figure 3: Complexes de ruthénium utilisés au cours de cette thèse.

**CHAPITRE I : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE :
SYNTHESE DE CETONES α -ALKYLEES PAR
REACTION D'AUTO-TRANSFERT D'HYDROGENE A
L'AIDE D'ALCOOLS PRIMAIRES.**

I. Principe général.

L'alkylation de cétones est une méthode efficace pour créer des liaisons carbone-carbone (C-C). Elle a été décrite de nombreuses fois et reste un thème majeur des recherches actuelles. De manière générale, la cétone est déprotonée pour créer un énolate qui va ensuite réagir avec un électrophile comme un halogénure d'alkyle.²² Cette réaction implique en général des réactifs en quantités stœchiométriques ainsi que l'emploi de bases fortes. De plus, le manque de sélectivité ainsi que la formation associée de sous-produits (sels d'halogénures par exemple) qui peuvent être difficiles à éliminer, font que de nouvelles méthodes ont été développées. Ces méthodes s'appuient notamment sur la catalyse homogène et sur l'emploi de complexes organométalliques. La fonctionnalisation C-H est une stratégie très étudiée.²³ Une des stratégies également décrite dans ces catalyses est le transfert d'hydrogène.²⁴ En effet, à l'aide d'un complexe métallique, il est possible de déshydrogéner un alcool en fonction carbonyle et générer un complexe de type $[M-H_2]$. Après une réaction d'aldolisation-crotonisation en milieu basique, la cétone α,β -insaturée formée peut ensuite être réduite grâce au complexe $[M-H_2]$ libérant une cétone alkylée. Ainsi le seul sous-produit formé est l'eau issue de la condensation aldolique (Schéma 1.1).

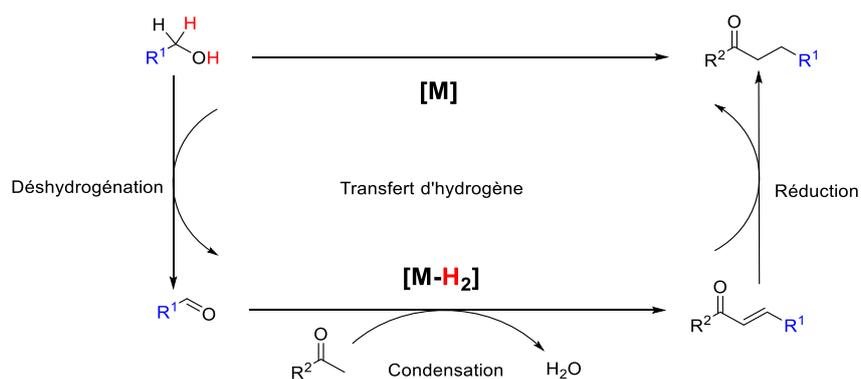


Schéma 1.1: Mécanisme simplifié d'une alkylation de cétone par transfert d'hydrogène.

²² (a) Caine, D. in *Comprehensive Organic Chemistry*, Vol. 3 (Eds.: B. M. Trost, I. Fleming, G. Pattenden), Pergamon, Oxford, **1991**, 1-63. (b) *Modern Carbonyl Chemistry*, ed. J. Otera, Wiley-VCH, Weinheim, **2000**.

²³ Yeung, C. S.; Dong, V. M. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1215-1292.

²⁴ (a) Dobereiner, G. E.; Crabtree, R. H. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 681-703. (b) Guillena, G.; Ramón, D. J.; Yus, M. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1611-1641.

II. Mono-alkylation de cétones par catalyse avec des complexes de métaux nobles.

1. Développement avec des complexes de ruthénium.

Les premiers exemples d'alkylation de cétones impliquant l'auto-transfert d'hydrogène ont été développés au début des années 2000. Cette stratégie a été mise en place dans un premier temps avec des métaux nobles. Ainsi, l'équipe de Cho a décrit la première alkylation de cétones en utilisant des alcools primaires²⁵ à l'aide d'un complexe de ruthénium (Schéma 1.2). La réaction a lieu en milieu basique dans le dioxane à 80 °C. Le 1-dodécène, utilisé comme additif, sert d'accepteur d'hydrogène et permet d'augmenter le rendement en minimisant la formation d'alcool à partir de la réduction de la cétone alkylée. La méthode développée par Cho est générale car elle s'applique aussi bien sur des cétones aromatiques qu'aliphatiques. De plus, la réaction donne également de bons rendements avec des alcools aliphatiques.

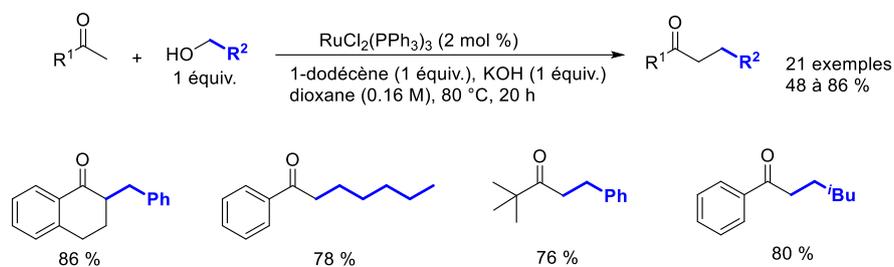


Schéma 1.2: Premier exemple d'alkylation de cétones par des alcools primaires décrit par Cho.

Quelques années plus tard, l'équipe de Yus a développé une méthodologie similaire (Schéma 1.3).²⁶ La méthodologie peut s'appliquer sur des cétones déjà substituées en position α mais les cétones aliphatiques ne sont pas tolérées.

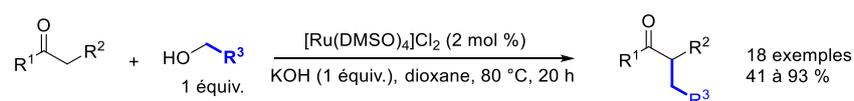


Schéma 1.3: α -Alkylation de cétones développées par Yus.

De plus, l'utilisation de 2-amino alcool benzyliques permet la synthèse de quinoléines substituées en position 2 et 3 (Schéma 1.4). Ayant montré que la réaction fonctionnait avec des groupements R^2 plus volumineux que l'hydrogène (Me, Et), les auteurs ont proposé que la formation de l'imine devait être la première étape car l'étape d'alkylation était moins favorable. Une fois l'imine formée, l'étape d'alkylation est alors favorisée car elle permet la formation du cycle à 6 chaînons et donc

²⁵ Cho, C.S.; Kim, B.T.; Kim, T.-J.; Shim, S.C. *Tetrahedron. Lett.* **2002**, *43*, 7987-7989.

²⁶ Martinez, R.; Brand, G. J.; Ramon, D. J.; Yus, M. *Tetrahedron. Lett.* **2005**, *46*, 3683-3686.

l'obtention de quinoléines. Ainsi cette méthode est une alternative aux réactions habituellement utilisées dans la synthèse de quinoléines comme les réactions de Skraup²⁷ et Friedländer.²⁸

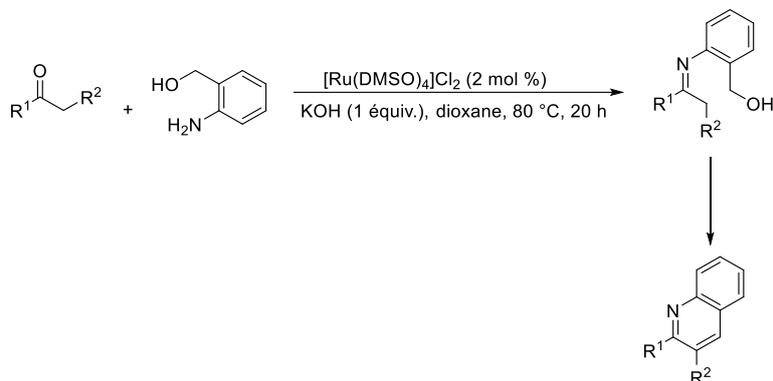


Schéma 1.4: Synthèse de quinoléines par réaction d'auto-transfert d'hydrogène.

En engageant 2 équivalents d'alcools dans les mêmes conditions et en rajoutant 2 mol % de PPh₃, le produit réduit résultant de l'alkylation de la cétone est obtenu (Schéma 1.5). En d'autres termes, le premier équivalent d'alcool permet la formation de l'énone conjuguée et à réduire la double liaison C=C, et le deuxième équivalent d'alcool sert ensuite de source d'hydrure pour l'étape de réduction de la fonction cétone.

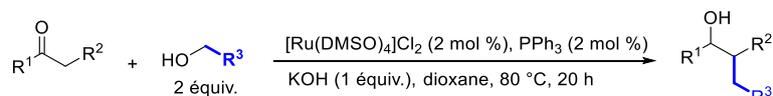


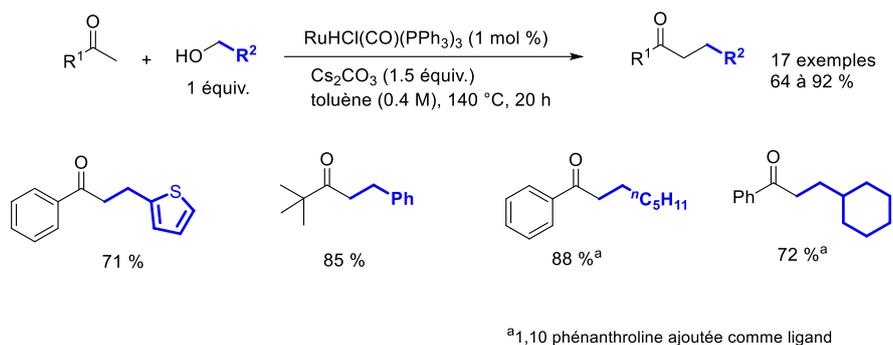
Schéma 1.5: Synthèse d'alcools alkylés.

En 2012, l'équipe de Ryu a développé une méthodologie avec le complexe RuHCl(CO)PPh₃ comme pré-catalyseur (Schéma 1.6).²⁹ Par rapport aux travaux précédents, la quantité de catalyseur est diminuée mais la réaction est réalisée à température plus élevée avec des rendements plus faibles dans le cas des alcools aliphatiques. Toutefois, l'introduction de la 1,10-phénanthroline comme ligand permet d'améliorer les rendements même si son rôle n'a pas encore pu être clarifié par les auteurs.

²⁷ Manske, R. H. *Chem. Rev.* **1942**, *30*, 113-144.

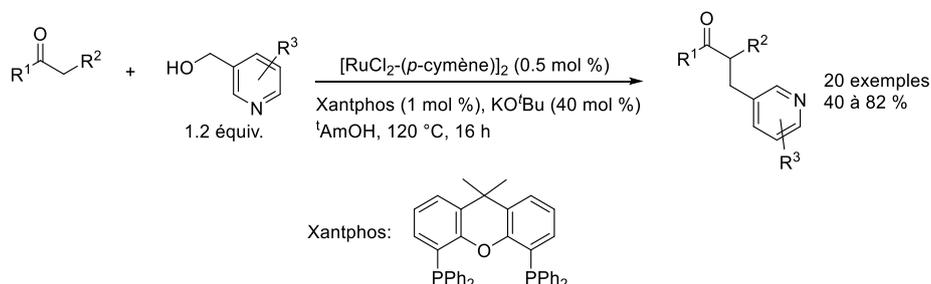
²⁸ Marco-Contelles, J.; Pérez-Mayoral, E.; Samadi, A.; Do, M.; Carreiras, C.; Soriano, E. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2652-2671.

²⁹ Kuwahara, T.; Fukuyama, T.; Ryu, I. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4703-4705.



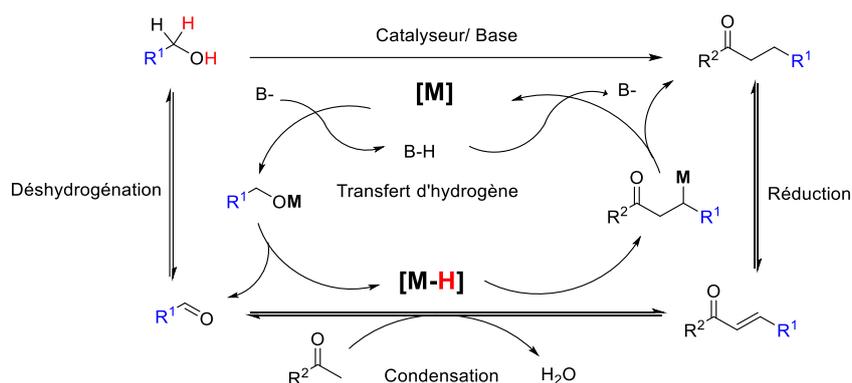
Sch\u00e9ma 1.6: α -Alkylation de c\u00e9tones d\u00e9velopp\u00e9es par Ryu.

Une m\u00e9thode limit\u00e9e aux alcools de type pyridylm\u00e9thanols a \u00e9t\u00e9 d\u00e9velopp\u00e9e par l'\u00e9quipe de Zhang (Sch\u00e9ma 1.7).³⁰ N\u00e9anmoins les alkylations sont r\u00e9alis\u00e9es avec une tr\u00e8s faible charge catalytique ainsi qu'une quantit\u00e9 catalytique de base.



Sch\u00e9ma 1.7: α -Alkylation de c\u00e9tones d\u00e9velopp\u00e9es par Zhang.

L'hypoth\u00e8se a \u00e9t\u00e9 \u00e9mise par Zhang que la base \u00e9tait r\u00e9g\u00e9n\u00e9e dans le cycle catalytique (Sch\u00e9ma 1.8). Celle-ci sert dans un premier temps \u00e0 d\u00e9protoner l'alcool pour faciliter l'\u00e9tape de d\u00e9shydrog\u00e9nation. Une fois l'interm\u00e9diaire \u00e9none form\u00e9, la double liaison C=C est r\u00e9duite par l'hydrure m\u00e9tallique formant un \u00e9nolate qui d\u00e9protonne alors la base proton\u00e9e pour la r\u00e9g\u00e9n\u00e9rer dans le milieu.



Sch\u00e9ma 1.8: M\u00e9canisme propos\u00e9 par Zhang.

Quelques ann\u00e9es plus tard le m\u00eame pr\u00e9curseur m\u00e9tallique a \u00e9t\u00e9 repris par Lang en utilisant le ligand **L**₁ de type P,N afin de g\u00e9n\u00e9raliser cette m\u00e9thode \u00e0 tous les alcools benzyliques (Sch\u00e9ma 1.9).³¹

³⁰ Yan, F.-X.; Zhang, M.; Wang, X.-T.; Xie, F.; Chen, M.-M.; Jiang, H. *Tetrahedron*. **2014**, *70*, 1193-1198.

³¹ Liu, S.-Y.; Xu, L.-Y.; Liu, C.-Y.; Ren, Z.-G.; Young, D. J.; Lang, J.-P. *Tetrahedron*. **2017**, *73*, 2374-2381.

De meilleurs rendements ont été obtenus avec ce ligand par rapport à des ligands comme le Xantphos ou des ligands de type dppm ou dppe. De plus, une expérience a confirmé que l'alcool benzylique était bien la source d'hydrogène intervenant dans l'étape d'hydrogénation en engageant la *trans*-chalcone en présence d'alcool benzylique: la cétone alkylée a été observée avec un rendement RMN de 90 % (Schéma 1.9).

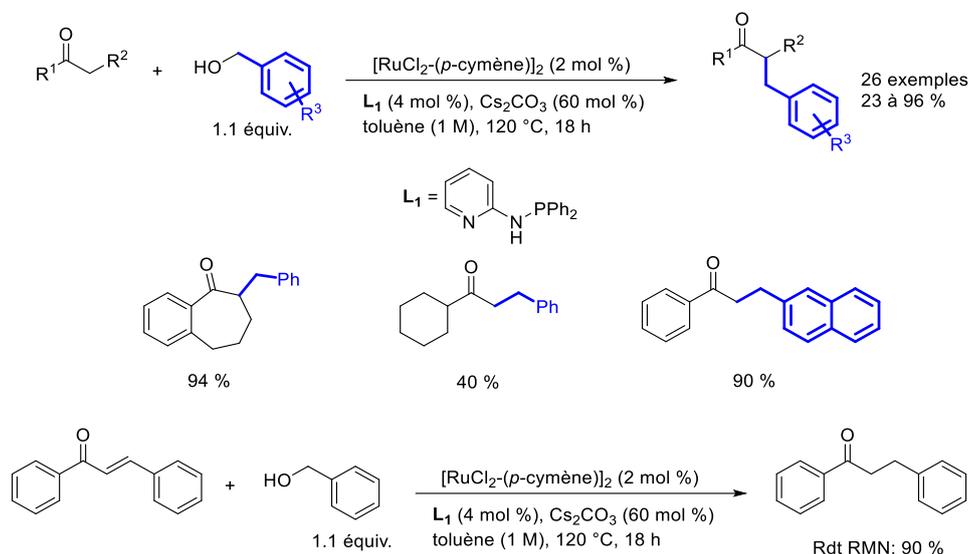
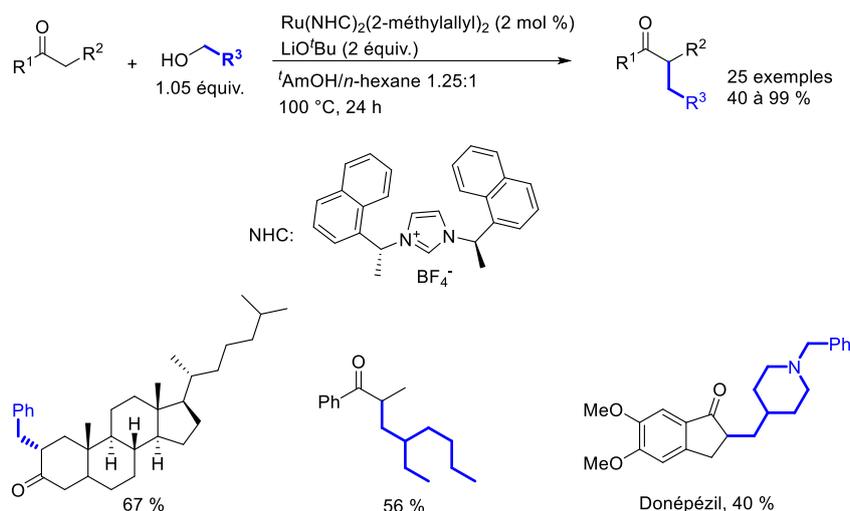


Schéma 1.9: *α*-Alkylation de cétones développées par Lang.

En 2016, Glorius a engagé dans la réaction d'alkylation un complexe de ruthénium à ligand NHC (Carbène *N*-Hétérocyclique) (Schéma 1.10).³² Le complexe est formé *in situ* à partir du précurseur commercial Ru(COD)(2-méthylallyl)₂ (II) et du carbène NHC. Les alcools benzyliques, aliphatiques ou hautement fonctionnalisés comme des dérivés de stéroïdes sont compatibles dans ces conditions réactionnelles. Pour illustrer le potentiel de ce système catalytique, le Donépézil³³, molécule la plus utilisée dans le traitement de la maladie d'Alzheimer, a été synthétisé avec 40 % de rendement.

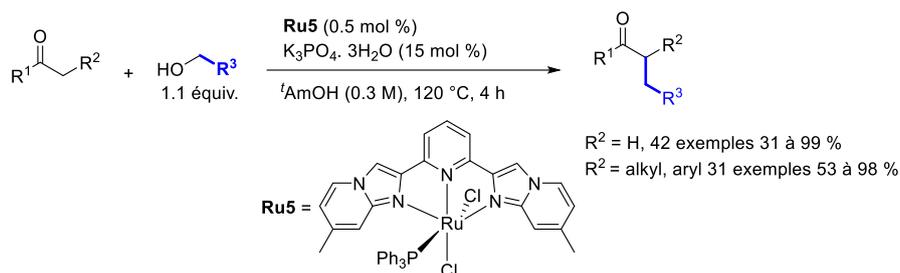
³² Schelpphorst, C.; Maji, B.; Glorius F. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 4184-4188.

³³ (a) Dubey, S. K.; Kharbanda, M.; Mathela, C. S. *Chem. Pharm. Bull.* **2010**, *58*, 1157-1160. (b) Sugimoto, H.; Limura, Y.; Yamanishi, Y.; Yamatsu, K. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 4821-4829.



Sch\u00e9ma 1.10: α -Alkylation de c\u00e9tones d\u00e9velopp\u00e9es par Glorius.

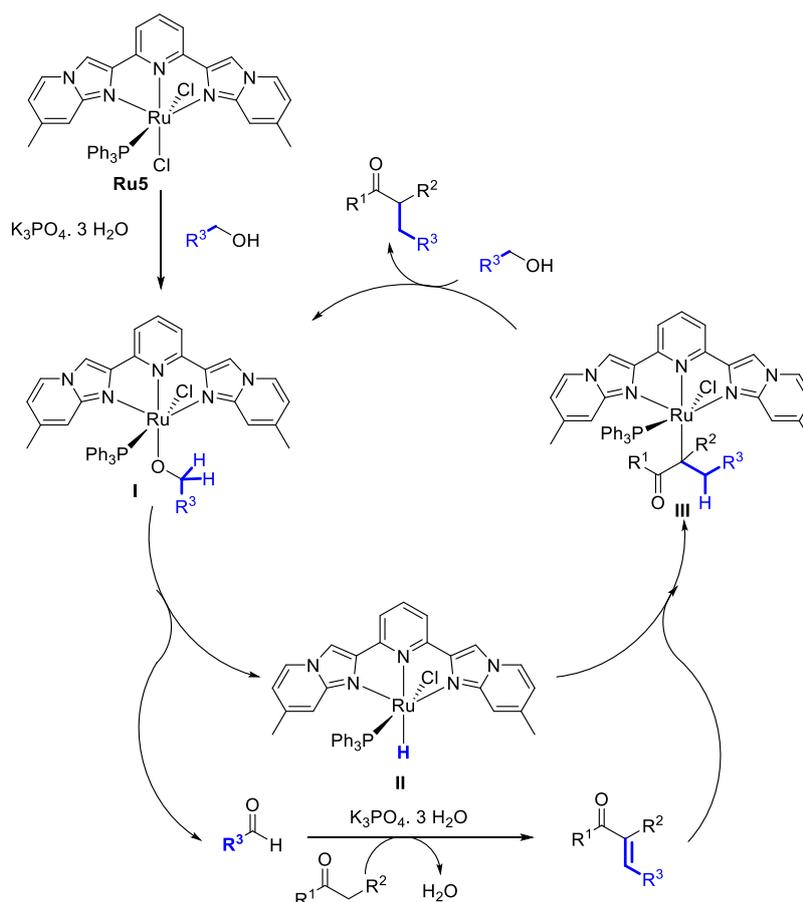
R\u00e9cemment, l'\u00e9quipe de Zhu a utilis\u00e9 un complexe de ruth\u00e9nium \u00e0 ligand pince tridentate de type NNN (Sch\u00e9ma 1.11).³⁴ Cette m\u00e9thode pr\u00e9sente de nombreux avantages comme par exemple les faibles charges de complexe et de base ainsi qu'un temps de r\u00e9action plus court que pour les m\u00e9thodes d\u00e9crites pr\u00e9c\u00e9demment.



Sch\u00e9ma 1.11: α -Alkylation de c\u00e9tones d\u00e9velopp\u00e9es par Zhu.

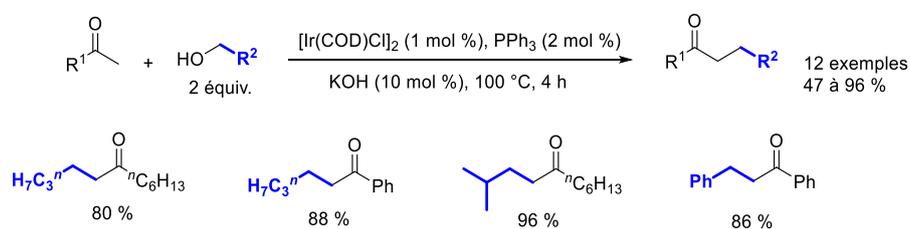
Le m\u00e9canisme suivant a alors \u00e9t\u00e9 propos\u00e9 (Sch\u00e9ma 1.12). Dans un premier temps, la substitution d'un atome de chlore par l'alcoolate formerait l'interm\u00e9diaire **I**. L'alcoolate serait alors d\u00e9shydrog\u00e9n\u00e9 *via* une β -H \u00e9limination pour former l'ald\u00e9de correspondant et l'interm\u00e9diaire m\u00e9tal hydrure **II**. La condensation entre l'ald\u00e9de et la c\u00e9tone permettrait alors de former l'\u00e9none correspondante qui serait ensuite r\u00e9duite par l'hydrure **II** et l'interm\u00e9diaire **III**. Ce dernier serait hydrolys\u00e9 par un nouvel \u00e9quivalent d'alcool pour r\u00e9g\u00e9ner l'esp\u00e8ce catalytique et lib\u00e9rer le produit d'alkylation.

³⁴ Cao, X.-N.; Wan, X.-M.; Yang, F.-L.; Li, K.; Hao, X.-Q.; Shao, T.; Zhu, X.; Song, M.-P. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 3657-3668.



2. Mono-alkylation de cétones avec des complexes d'iridium.

Le premier exemple d'alkylation de cétones par un complexe d'iridium a été proposé en 2004 par Ishii³⁵, en présence de $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ et de la triphénylphosphine comme ligand et d'une quantité catalytique de base (10 mol % KOH). Comme la méthode développée par Cho²⁵, les cétones aliphatiques et aromatiques ainsi que les alcools aliphatiques et aromatiques peuvent être engagés dans cette réaction d'alkylation (Schéma 1.13). Comme avec la majorité des complexes de ruthénium, aucune réduction de la cétone n'est observée.



³⁵ Taguchi, K.; Nakagawa, H.; Hirabayashi, T.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 72-73.

En reprenant ce système catalytique, Rueping a décrit en 2012 la synthèse de tétrahydrofuranes 2,5 disubstitués en 3 étapes (Schéma 1.14).³⁶ La première étape fait réagir des cétones aromatiques avec le solcétal pour former la cétone alkylée correspondante. L'alcool est obtenu par réduction avec le borohydrure de sodium. Le chlorure de fer (III) permet alors la déprotection de l'acétal et la cyclisation pour conduire à un tétrahydrofurane 2,5 disubstitué. Le produit *trans* est toujours majoritaire par rapport au produit *cis*.

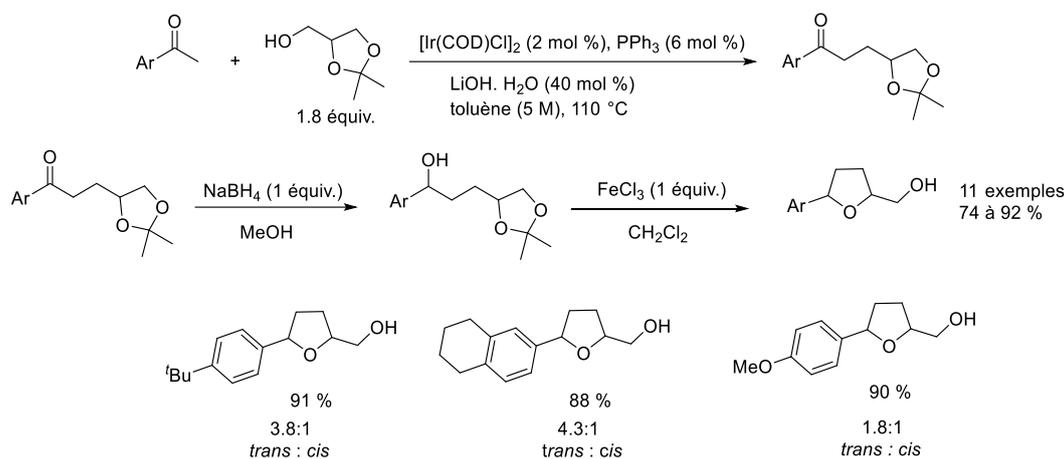


Schéma 1.14: Synthèse de tétrahydrofuranes 2,5 disubstitués.

En 2012, l'équipe de Zhao a proposé une méthode similaire à celle d'Ishii en utilisant cette fois-ci le complexe $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$.³⁷ Une différence notable est observée entre ces deux systèmes catalytiques. Les cétones aliphatiques sont peu tolérées et un seul exemple est obtenu avec un rendement de 26 %. Le mécanisme suivant a été proposé (Schéma 1.15). L'alcoolate, formé à partir de l'alcool et la base, se coordinerait au centre métallique pour générer l'intermédiaire **I**. Celui-ci serait alors déshydrogéné pour former l'aldéhyde **II** et le complexe métal hydrure **III**. En milieu basique, la condensation entre l'énolate **IV** et l'aldéhyde **II** permet d'obtenir la chalcone **V**. Celle-ci serait alors réduite par le complexe métal hydrure **III** via l'énolate **VI** qui après protonation libérerait la cétone alkylée **VII**.

³⁶ Rueping, M.; Phapale, V. B. *Green Chem.* **2012**, *14*, 55.

³⁷ Li, J.; Zhang, W.; Wang, F.; Jiang, M.; Dong, X.; Zhao, W. *Chin. J. Chem.* **2012**, *30*, 2363-2366.

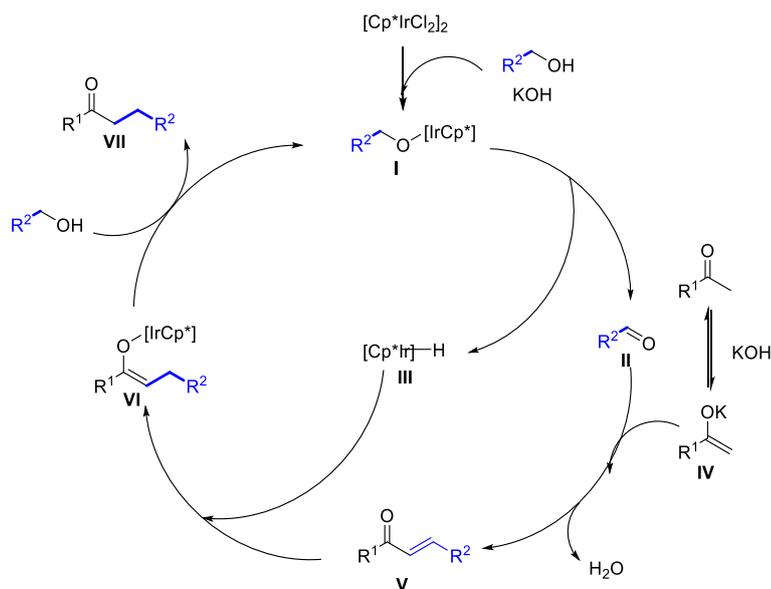


Schéma 1.15: Mécanisme proposé par Zhao.

Le même pré-catalyseur a été repris par l'équipe de Sridharan lors d'une étude sur l'alkylation des 2-aminoacétophénones.³⁸ Des conditions réactionnelles ont ainsi été développées pour obtenir sélectivement le produit de C-alkylation ou de N-alkylation (Schéma 1.16). Cette sélectivité est liée principalement à la nature de la base. De plus, le produit de N-alkylation est favorisé à plus haute température (140 °C au lieu de 110 °C).

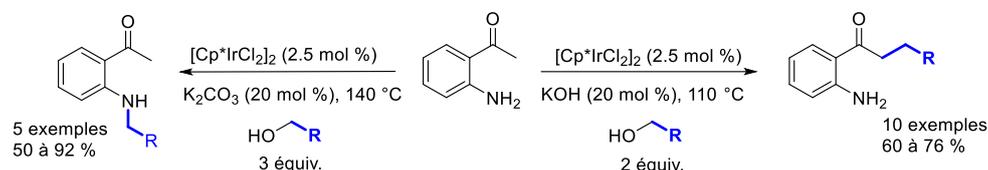


Schéma 1.16: C-alkylation et N-alkylation développées par Sridharan.

En 2015 une méthodologie d'alkylation de cétones α -substituées³⁹ a été développée dans le groupe de Donohoe, en utilisant le dimère $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$. Il a été montré que ces conditions réactionnelles ne pouvaient pas s'appliquer à des cétones aromatiques car l'encombrement était trop important et favorisait alors la réaction de rétro-aldol plutôt que la réaction d'élimination (Schéma 1.17).

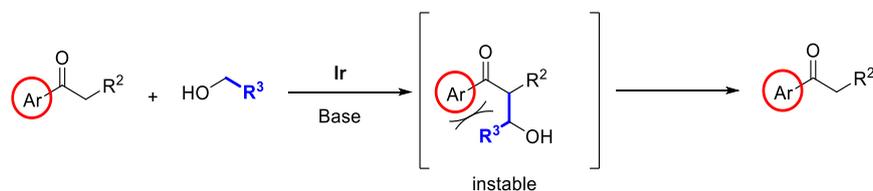


Schéma 1.17: Contrainte stérique liée à la cétone de départ.

³⁸ Bhat, S.; Sridharan, V. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 4701-4703.

³⁹ Frost, J. R.; Cheong, C. B.; Akhtar, W. M.; Caputo, D. F. J.; Stevenson, N. G.; Donohoe, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 15664-15667.

Néanmoins, leurs conditions étaient compatibles avec les cétones aromatiques *ortho* substituées telle que la 1-(2,3,4,5,6-pentaméthylphényl)éthan-1-one. En effet grâce à la substitution en *ortho*, le noyau aromatique de type pentaméthylphényl et la cétone ne sont plus dans le même plan mais orthogonaux pour diminuer les interactions stériques. Des structures RX de certains composés ont pu être obtenues et ont ainsi confirmé que le groupement pentaméthylphényl est orthogonal à la fonction cétone. Ils ne sont donc pas conjugués. L'*ortho* disubstitution permet aussi d'éviter la réduction de la fonction cétone car celle-ci est trop encombrée. La position relative de la cétone et du noyau aromatique minimise l'encombrement stérique pour l'étape d'alkylation et favorise alors la réaction d'élimination plutôt que la réaction rétro-aldol. Ayant pour objectif de fonctionnaliser leurs produits après une réaction de transfert d'hydrogène, leur étude s'est principalement focalisée sur des 1-(2,3,4,5,6-pentaméthylphényl)éthan-1-ones et cyclopropylcétones α -substituées. Les conditions réactionnelles suivantes ont été mises au point (Schéma 1.18) en employant la diphenylphosphinobenzène (DPPBz) comme ligand avec deux équivalents de base (KOH) à 85 °C. L'inconvénient principal de cette méthode est qu'elle nécessite l'emploi de 10 équivalents d'alcool.

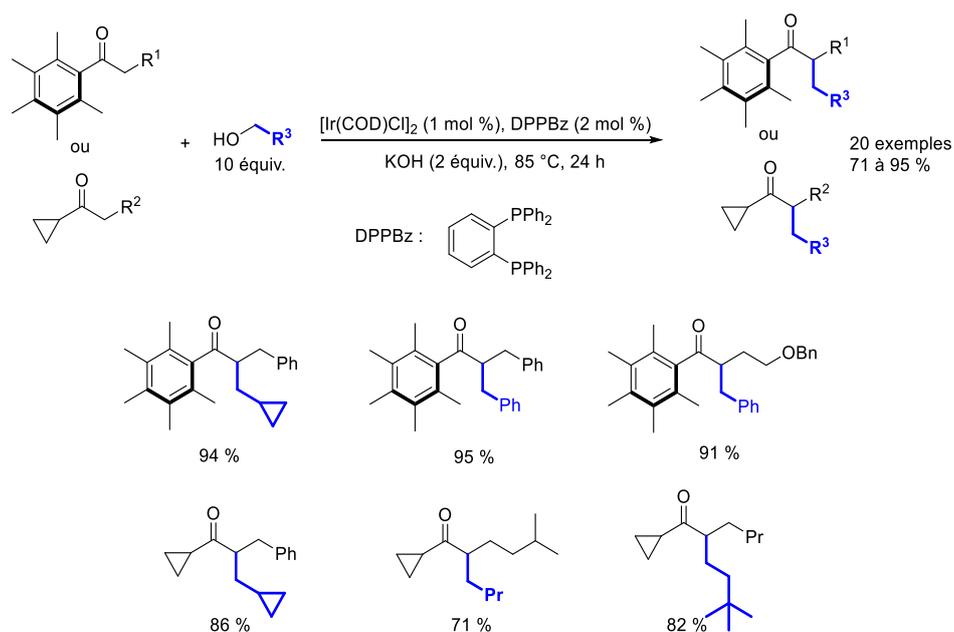


Schéma 1.18: α -Alkylation de cétones développées par Donohoe.

Donohoe et son équipe ont montré que le groupement pentaméthylphényl pouvait être substitué en présence de brome *via* une réaction de rétro Friedel-Craft⁴⁰. Cette réaction génère alors un bromure d'acyle sur lequel différents nucléophiles peuvent être additionnés (Schéma 1.19). Des conditions ont également été mises au point pour l'ouverture des cyclopropylcétones alkylées en présence d'acide bromohydrique ou par addition d'organolithiens (Schéma 1.19). Cette approche originale ouvre un accès à des substrats peu ou pas étudiés dans les réactions d'alkylations par transfert d'hydrogène.

⁴⁰ Schubert, W. M.; Latourette, H. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 1829.

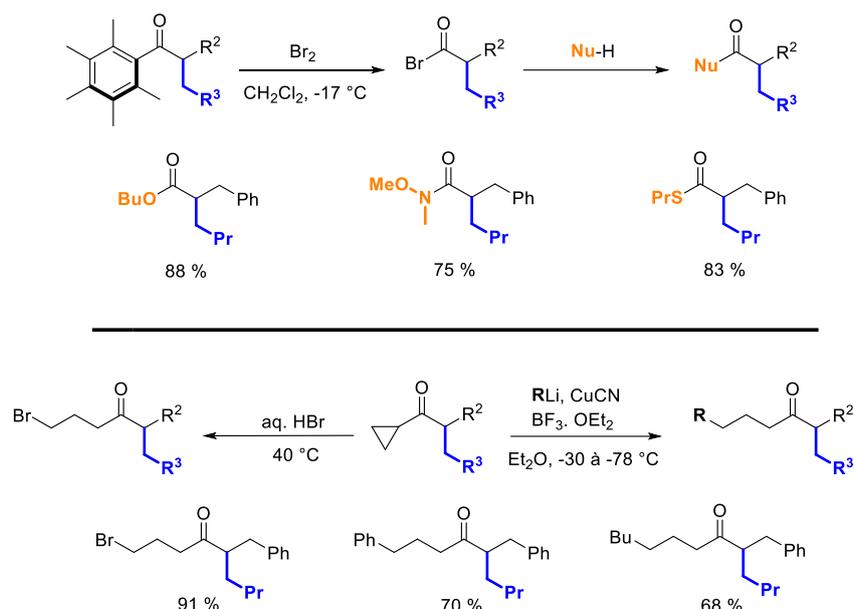


Schéma 1.19: Fonctionnalisation de cétones α -disubstituées.

En 2014 un complexe d'iridium bifonctionnel a été décrit par l'équipe de Li afin de réaliser l' α -alkylation de cétones aromatiques et aliphatiques avec de nombreux alcools⁴¹ (Schéma 1.20). Comparé aux complexes utilisés précédemment $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ et $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$, de meilleurs résultats sont obtenus avec notamment une charge catalytique ainsi qu'un temps de réaction plus faibles. La réaction tolère ainsi les cétones aromatiques et aliphatiques ainsi que les alcools benzyliques et aliphatiques. De très bons rendements sont obtenus (de 79 à 93 %).

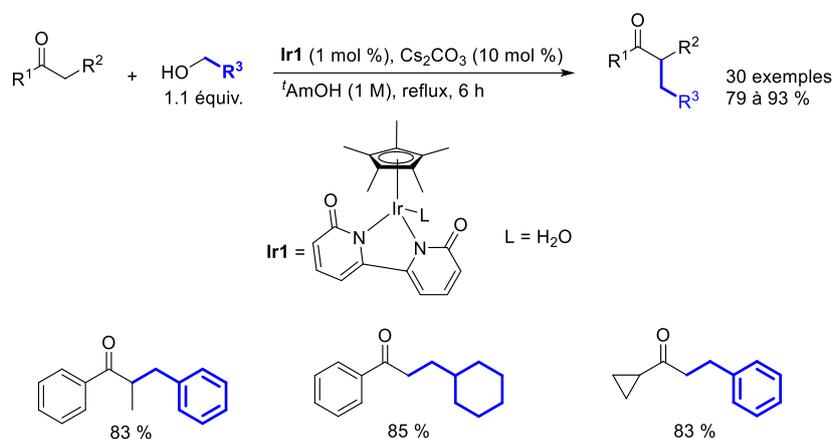


Schéma 1.20: α -Alkylation de cétones développées par Li.

Le mécanisme suivant a été suggéré (Schéma 1.21). L'espèce catalytique active **I** est d'abord générée par perte d'une molécule d'eau. Après coordination puis déprotonation intramoléculaire de l'alcool, l'intermédiaire **II** est formé. L'étape de déshydrogénation conduit à l'intermédiaire hydruure **III**

⁴¹ Li, F.; Ma, J.; Wang, N. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 10447-10455.

et la libération de l'aldéhyde. Après une étape d'aldolisation-crotonisation, l'énone est réduite via un processus concerté de transfert d'hydrure et de protonation de l'énolate.

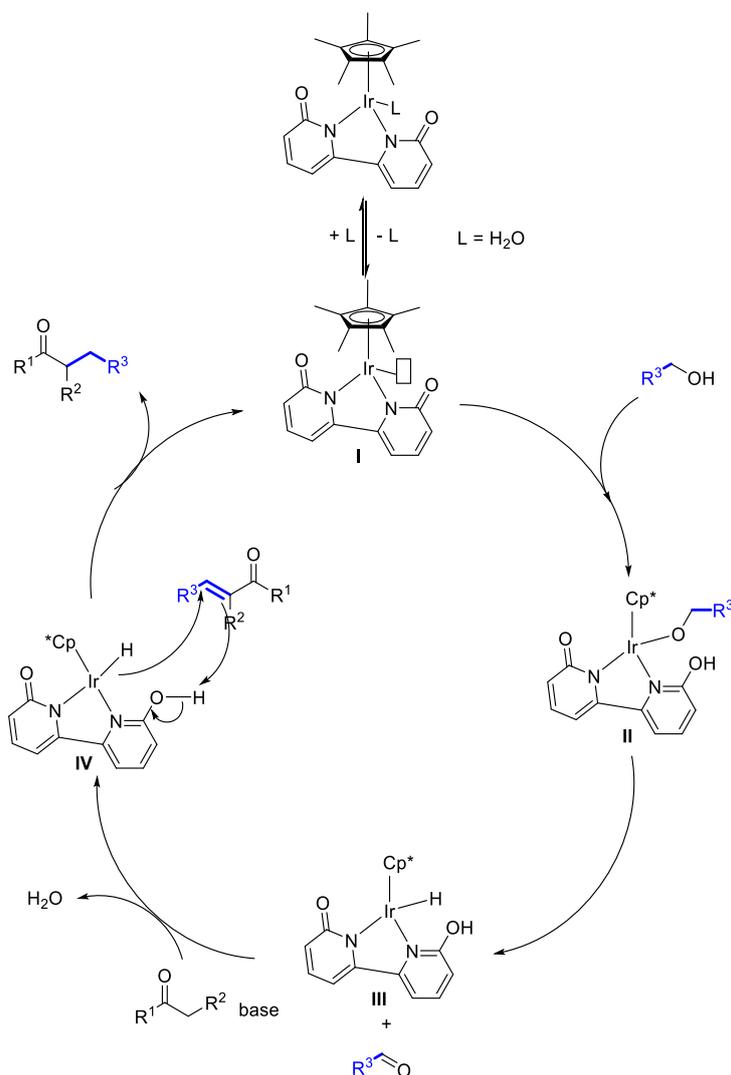


Schéma 1.21: Mécanisme proposé par Li.

Afin de confirmer le mécanisme proposé, des expériences complémentaires ont été réalisées afin de démontrer que l'alcool était bien la source d'hydrogène employée dans l'étape de réduction (Schéma 1.22). Dans un premier temps la *trans*-chalcone a été mise en réaction avec de l'alcool benzylique dans les conditions réactionnelles; la cétone alkylée correspondante a été observée confirmant que l'alcool benzylique était la source d'hydrogène. La deuxième expérience a consisté à faire réagir l'acétophénone avec le benzaldéhyde et l'isopropanol. La cétone alkylée est également obtenue. En effet dans ces conditions la condensation entre l'acétophénone et le benzaldéhyde permet d'obtenir l'énone qui est ensuite réduite par l'hydrure venant de la déshydrogénation de l'isopropanol par le complexe d'iridium.

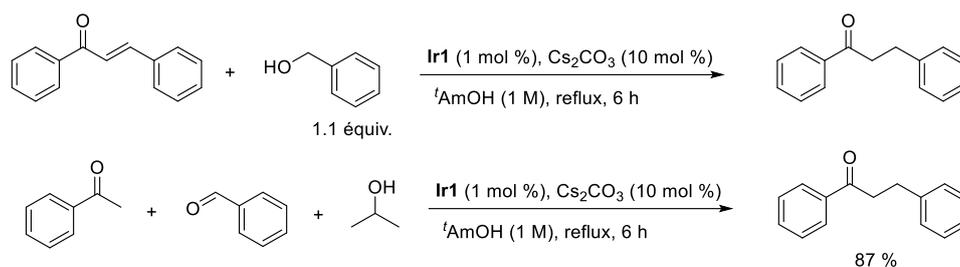


Schéma 1.22: Etude mécanistique proposée par Li.

Récemment une réaction d'alkylation de cétones a été développée par Bera⁴² en utilisant un complexe d'iridium à ligand carbénique (Schéma 1.23). En termes de ligands étudiés, les NHCs semblent apporter une plus grande activité catalytique puisque la quantité de catalyseur a pu être diminuée jusqu'à 0.05 mol %. Des cétones aromatiques ainsi que des cétones aliphatiques cycliques ont été alkylées avec de très bons rendements.

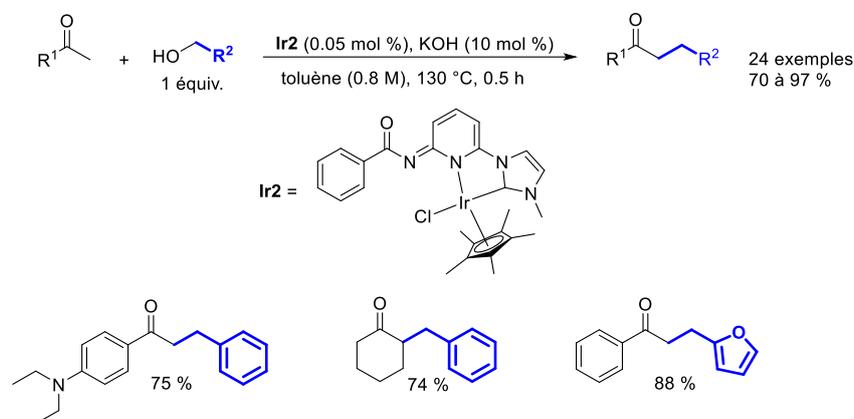


Schéma 1.23: α -Alkylation de cétones développées par Bera.

Comme le complexe **Ir1** utilisé par Li⁴¹, Bera a supposé que le complexe **Ir2** était bifonctionnel avec la participation du ligand amido-pyridine dans le cycle catalytique. Afin d'obtenir des informations sur les intermédiaires réactionnels possibles, le complexe **Ir2'** a été synthétisé par protonation du complexe **Ir2** avec de l'acide tétrafluoroborique (Schéma 1.24). Lorsque ce complexe a été engagé en catalyse, des résultats très proches de ceux de **Ir2** ont été obtenus, ce qui laisse penser que ce complexe est bien un intermédiaire généré dans le cycle catalytique.

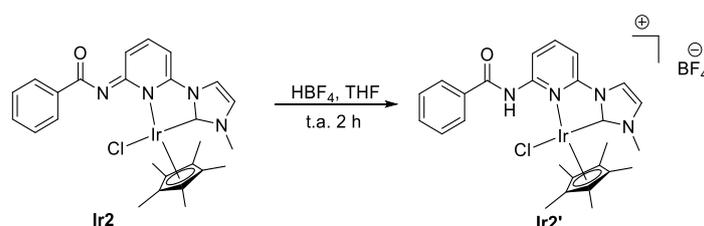


Schéma 1.24: Protonation du complexe **Ir2**.

⁴² Kaur, M.; Reshi, N. U. D.; Patra, K.; Bharracherya, A.; Kunnikuruvan, S.; Bera, J. K. *Chem. Eur. J.* **2021**, *27*, 10737-10748.

Une méthode d'alkylation dans l'eau a été proposée par l'équipe de Glorius⁴³ en présence d'un surfactant cationique pour améliorer la solubilité des composés organiques dans l'eau (Schéma 1.25). Les principaux intérêts de cette méthodologie sont le fait que la réaction fonctionne dans l'eau et à basse température, rendant la réaction plus propre en terme de déchet et plus économique.

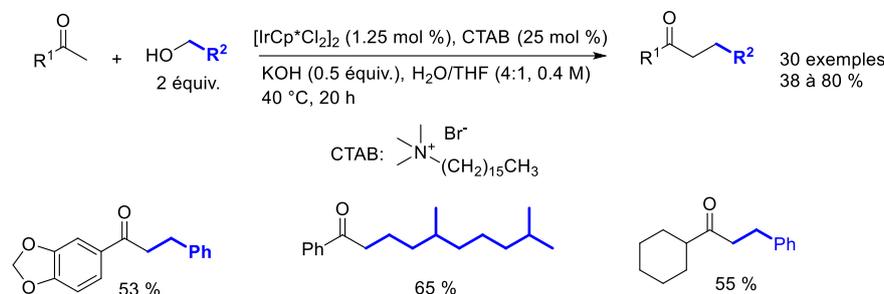


Schéma 1.25: α -Alkylation de cétones développées par Glorius.

3. Mono-alkylation de cétones avec des complexes de rhodium.

Les complexes de rhodium ont été très peu étudiés dans les réactions d'alkylation de cétones. En 2017 l'équipe de Feng a décrit un exemple de complexe pouvant catalyser cette réaction (Schéma 1.26).⁴⁴ Leur méthode fonctionne avec des alcools benzyliques et aliphatiques, néanmoins les rendements avec les alcools aliphatiques sont moins bons (52-56 %). Cet exemple illustre bien que le transfert d'hydrogène avec des alcools aliphatiques est plus difficile.

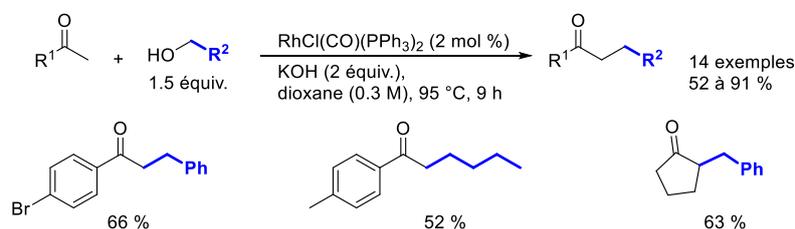


Schéma 1.26: α -Alkylation de cétones développées par Feng.

4. Mono-alkylation de cétones par catalyse hétérogène au palladium.

Le palladium est un métal noble qui a également été employé dans les réactions d'alkylations de cétones. Contrairement aux autres métaux ayant été utilisés en catalyse homogène, les principaux exemples d'alkylation de cétones ont été réalisés en catalyse hétérogène. En 2005 une méthodologie de synthèse sélective d' α -alkylation de cétones par des alcools primaires⁴⁵ a été développée par le groupe de Park (Schéma 1.27). Le palladium utilisé est sous forme de nano particules piégées dans de l'hydroxyde d'aluminium. L'avantage de ce complexe est qu'il est recyclable et peut être ainsi réutilisé. Toutefois, Park et son équipe ont constaté que l'activité catalytique diminuait légèrement après trois utilisations. De plus, le produit obtenu est différent en fonction de l'atmosphère. Ainsi sous une

⁴³ Rakers, L.; Schäfers, F.; Glorius, F. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 15529-15532.

⁴⁴ Wang, R.; Huang, L.; Du, Z.; Feng, H. *J. Organomet. Chem.* **2017**, *846*, 40-43.

⁴⁵ Kwon, M. S.; Kim, N.; Seo, S. H.; Park, I. S.; Cheedra, R. K.; Park, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6913-6915.

atmosphère d'argon, le produit obtenu est la cétone alkylée saturée alors que sous atmosphère oxygénée l'énone correspondante est obtenue.

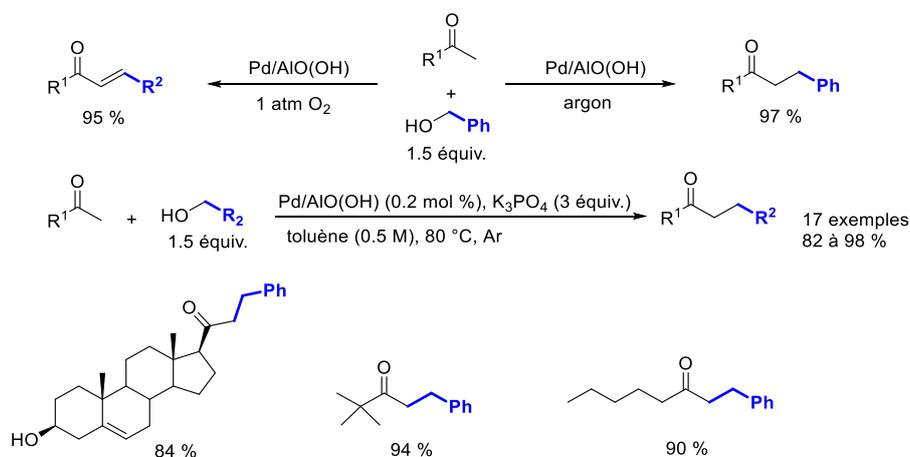


Schéma 1.27: α -Alkylation de cétones développées par Park.

Uozumi et Yamada ont préparé un catalyseur recyclable sans perte d'activité, composé de nano particules de palladium stabilisées par des cations pyridiniums (Schéma 1.28).⁴⁶

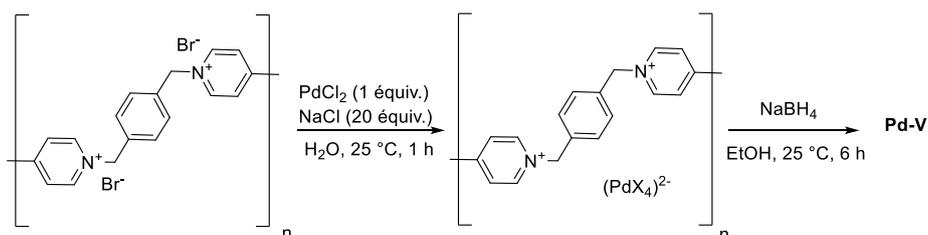


Schéma 1.28: Synthèse de nano particules de palladium à ligand polymérique décrite par Uozumi et Yamada.

A l'aide de ce catalyseur, les cétones sont alkylées sans solvant, en présence d'hydroxyde de baryum (Schéma 1.29) avec de très bons rendements (81 à 95 %).

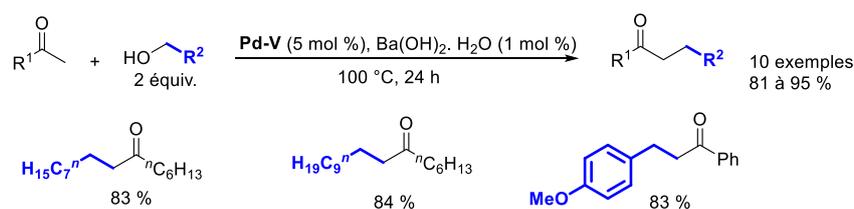


Schéma 1.29: α -Alkylation de cétones développées par Uozumi et Yamada.

En 2005, suite à ces travaux sur les alkylations de cétones avec un complexe de ruthénium²⁵, Cho a décrit la même approche en présence de palladium sur charbon⁴⁷ (Schéma 1.30).

⁴⁶ Yamada, Y. M. A.; Uozumi, Y. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1375-1378.

⁴⁷ Cho, C. S. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2005**, *240*, 55.

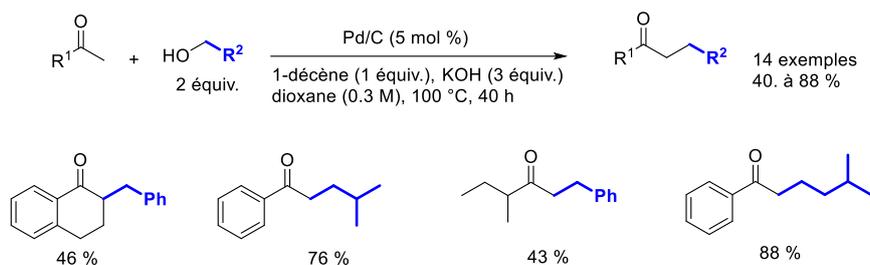


Schéma 1.30: α -Alkylation de cétones développées par Cho.

Quelques années plus tard le même catalyseur a été utilisé par l'équipe de Mu pour développer la réaction dans l'eau⁴⁸ (Schéma 1.31) avec des résultats comparables. Contrairement à Cho, un accepteur d'hydrogène n'est pas nécessaire car aucun produit de réduction n'est observé. Bien que la méthode soit réalisée dans un solvant plus propre, un chauffage plus important ainsi qu'un très large excès d'alcool (10 équiv.) sont nécessaires comparée à la méthode décrite par Cho.

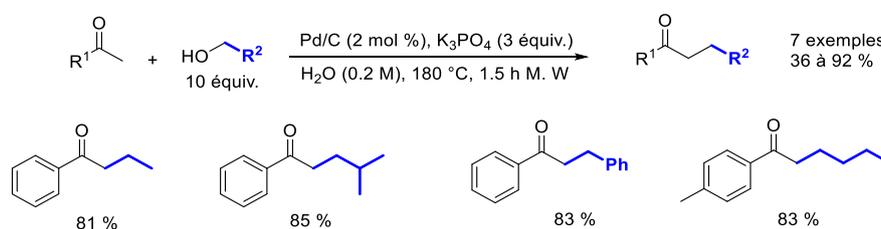


Schéma 1.31: α -Alkylation de cétones développées par Mu.

Récemment, une méthode d'alkylation à l'aide d'un complexe de palladium supporté sur silice⁴⁹ a été décrite par Seayad (Schéma 1.32). La méthode développée s'applique à de nombreux substrats avec des rendements comparables aux études précédentes. Un avantage de cette approche est que le complexe peut être recyclé jusqu'à quatre fois sans perte d'activité.

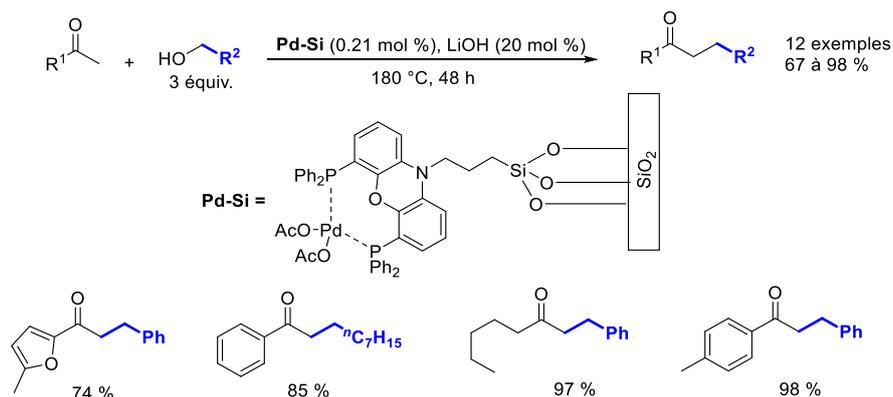


Schéma 1.32: α -Alkylation de cétones développées par Seayad.

La réaction de mono-alkylation de cétones par transfert d'hydrogène a largement été explorée depuis le début des années 2000. De nombreux exemples ont ainsi été développés grâce à la catalyse

⁴⁸ Xu, G.; Li, Q.; Feng, J.; Liu, Q.; Zhang, Z.; Wang, X.; Zhang, X.; Mu, X. *ChemSusChem*. **2014**, *7*, 105-109.

⁴⁹ Dang, T. T.; Shan, S. P.; Ramalingam B.; Seayad, A. M. *RSC Adv*. **2015**, *5*, 42399-42406.

par les métaux nobles, que ce soit en catalyse homogène ou hétérogène. D'autres métaux nobles ont également été explorés, comme l'osmium⁵⁰ ou le rhénium⁵¹. Néanmoins, le coût de ces métaux constitue un frein économique dans le développement de nouvelles méthodologies. C'est pourquoi de plus en plus de groupes cherchent à développer ces réactions avec des métaux plus abondants.

III. Mono-alkylation de cétones par catalyse avec des complexes de métaux abondants.

1. Mono-alkylation de cétones avec des complexes de manganèse.

Le premier exemple d'alkylation de cétones catalysée par un complexe de manganèse à ligand à pince de type PNP a été proposé par Beller⁵² en 2016 (Schéma 1.33). Dans les conditions optimales, les cétones aromatiques et aliphatiques ainsi que de nombreuses fonctions comme des groupements électrodonneurs (-OMe), électroattracteurs (-CF₃), ainsi que de nombreux hétérocycles (thiophène, furane, pyridine, indole protégé) sont tolérés. Un alcool allylique a aussi été engagé comme pro-électrophile mais le produit d'alkylation a été isolé avec un faible rendement (22 %). De plus, l'éthanol a également été employé comme réactif alkylant sur l'acétophénone pour ainsi former la butyrophénone avec un rendement modéré (50 %).

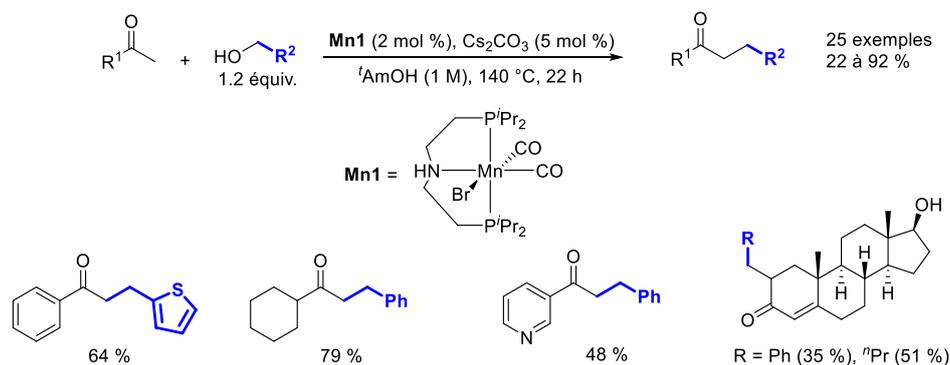


Schéma 1.33: α -Alkylation de cétones développées par Beller.

Le complexe **Mn1** est un complexe bifonctionnel car le métal ainsi que le ligand participent à l'activation de l'alcool et à la réduction. L'hydrogène provenant de la déshydrogénation de l'alcool est alors stocké dans un équilibre imido-amine (Schéma 1.34).

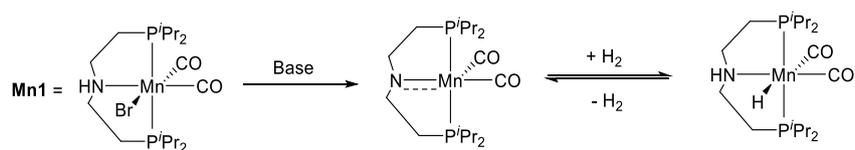


Schéma 1.34: Stockage de l'hydrogène par le complexe **Mn1**.

⁵⁰ Buil, M. L.; Esteruelas, M. A.; Herrero, J.; Izquierdo, S.; Pastor, L. M.; Yus, Y. *ACS Catal.* **2013**, *3*, 2072-2075.

⁵¹ Piehl, P.; Pena-Lopez, M.; Frey, A.; Neumann, H.; Beller, M. *Chem. Commun.* **2017**, *22*, 3265-3268.

⁵² Peña-Lopez, M.; Piehl, P.; Elangovan, S.; Neumann, H.; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 14967-14971.

Afin de montrer le rôle prépondérant du complexe bifonctionnel ainsi que le rôle de l'alcool benzylique en tant que source d'hydrogène, des expériences complémentaires ont été réalisées (Schéma 1.35). La première consiste à faire réagir l'acétophénone avec l'alcool benzylique dans les conditions réactionnelles en présence du complexe **Mn1'**, l'analogue *N*-méthylé du complexe **Mn1**. La cétone alkylée a été obtenue avec un faible rendement (32 %). Dans un second temps, l'acétophénone est mise en réaction avec l'alcool benzylique deutéré *d*₂ en présence du complexe **Mn1**. La cétone alkylée a été obtenue avec un excellent rendement (84 %). De plus, un rapport H/D a été observé sur les positions α et β de la fonction carbonyle (64:36 en α et 67:33 en β). Ces deux résultats prouvent que l'alcool benzylique est source d'hydrogène dans cette réaction de transfert d'hydrogène.

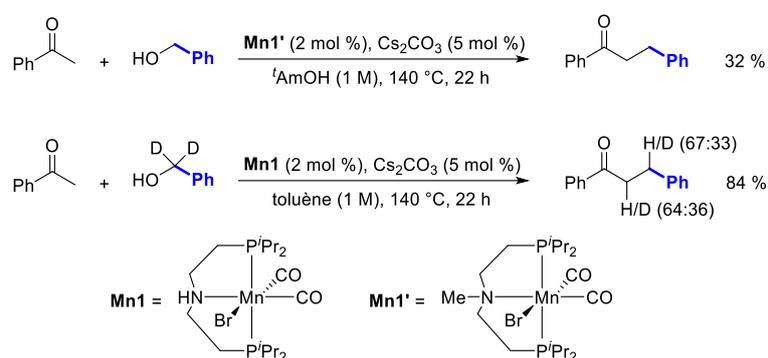


Schéma 1.35: Expériences mécanistiques avec les complexes **Mn1** et **Mn1'**.

En effet, la présence de deutérium en position β signifie l'addition de « D » via l'espèce métal hydrure. A l'inverse la présence de deutérium en position α signifie que l'énolate formé a été protoné via une espèce « D⁺ ». Le mécanisme suivant a été proposé pour la formation de « D⁺ » (Schéma 1.36). L'espèce **Mn1-I** est obtenue par substitution de l'atome de brome par l'alcoolate deutéré. L'amine du ligand serait ensuite déprotonée; après abstraction d'un atome de deutérium, l'aldéhyde deutéré serait libéré et l'intermédiaire **Mn1-III** serait formé. Une étape de protonation de **Mn1-III** par l'espèce BH⁺ pourrait conduire au complexe hydrure **Mn1-IV**. Cet équilibre pourrait expliquer pourquoi l'incorporation de deutérium sur les positions α et β de la cétone alkylée n'est pas totale malgré l'utilisation d'un alcool deutéré.

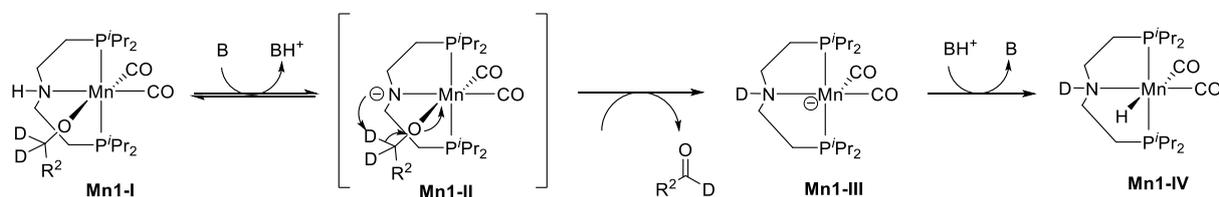


Schéma 1.36: Formation de « D⁺ » à partir de **Mn1-I**.

En 2018, une méthode d'alkylation a également été développée par l'équipe de Milstein⁵³ en utilisant un autre complexe à ligand pince (Schéma 1.37). De bons rendements sont obtenus en présence

⁵³ Chakraborty, S.; Daw, P.; Ben David, Y.; Milstein, D. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 10300-10305.

Récemment une méthode d'alkylation a été mise au point par Liu et Ke en présence d'un complexe de manganèse à ligand NHC (Schéma 1.41).⁵⁶ Seules les cétones aromatiques permettent d'obtenir les produits désirés avec de très bons rendements, en particulier avec les alcools benzyliques. De plus l'encombrement de la cétone a peu d'influence sur les rendements obtenus. Néanmoins des rendements plus faibles (38-52 %) sont observés dans le cas des cétones hétéro-aromatiques (thiophène, furane, pyridine). Contrairement aux complexes de Beller⁵², Milstein⁵³ et Maji⁵⁴, le complexe n'est pas bifonctionnel. Seul le métal intervient dans le mécanisme réactionnel. En milieu basique, l'atome de brome est substitué par l'alcoolate et une β -élimination conduit à la formation de l'hydrure métallique participant à l'étape de réduction.

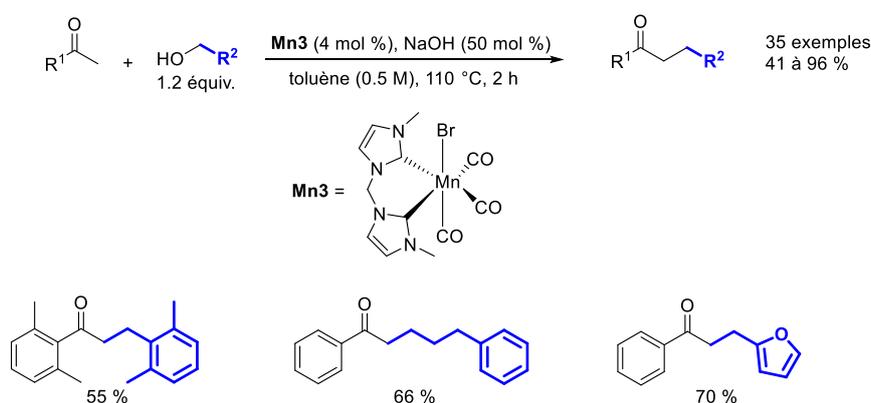


Schéma 1.41: α -Alkylation de cétones développées par Liu et Ke.

2. Mono alkylation de cétones avec des complexes de cobalt.

En 2017 une méthode d'alkylation de cétones a été décrite par Zhang à l'aide d'un complexe de cobalt **Co1** initialement étudié par Hanson dans les réactions d'hydrogénation d'alcènes, aldéhydes, cétones et imines.⁵⁷ Il s'agit d'un complexe cationique de cobalt (II) à ligand pince de type PNP, proche de celui utilisé par Beller avec le complexe **Mn1**. Ce complexe a été utilisé pour l'alkylation de cétones aromatiques par différents alcools primaires⁵⁸ (Schéma 1.42). Le complexe est activé thermiquement en présence d'un donneur d'hydrogène (l'alcool primaire dans ce cas) pour ainsi former l'espèce cobalt-hydrure ainsi que du tétraméthylsilane. De très bons rendements sont décrits avec les alcools benzyliques (48-96 %) et des rendements plus modérés avec les alcools aliphatiques (42-64 %). De plus les cétones aliphatiques sont également tolérées mais des rendements plus faibles (35 %) sont obtenus.

⁵⁶ Lan, X.-B.; Ye, Z.; Huang, M.; Liu, J.; Liu, Y.; Ke, Z. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 8065-8070.

⁵⁷ (a) Zhang, G.; Scott, B. L.; Hanson, S. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 12102-12106. (b) Zhang, G.; Hanson, S. K. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 650-653.

⁵⁸ Zhang, G.; Wu, J.; Zeng, H.; Zhang, S.; Yin, Z.; Zheng, S. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1080-1083.

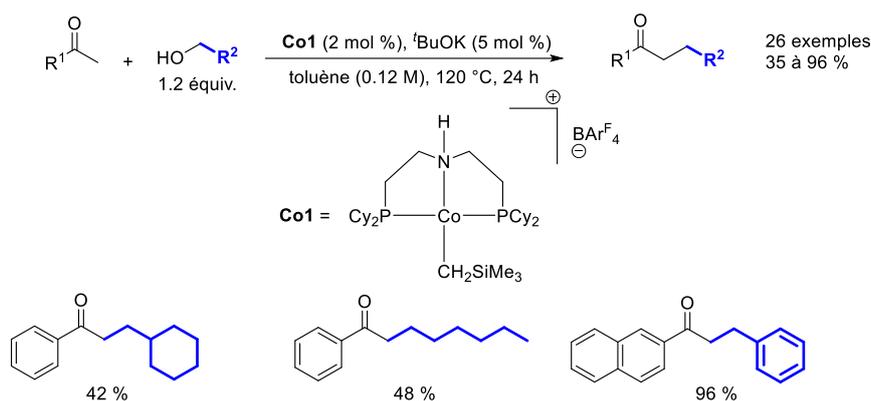


Schéma 1.42: α -Alkylation de cétones développées par Zheng.

3. Mono alkylation de cétones avec des complexes de nickel.

Un seul exemple d'alkylation en présence d'un complexe de nickel est décrit. Le système, proposé par Banerjee, associe un sel de nickel avec la 1,10-phénantroline. Hormis le centre métallique, le ligand et les conditions réactionnelles sont similaires à celles décrites précédemment avec un sel de manganèse.⁵⁵ Un précurseur de nickel est cette fois-ci utilisé, du bromure de nickel (II).⁵⁹ La 1,10-phénantroline est utilisée en tant que ligand pour générer l'espèce active en présence de *tert*-butylate de potassium (Schéma 1.43). Les cétones α -méthylées ont été alkylées avec de nombreux alcools benzyliques, des rendements modérés à excellents (43-95 %) ont été obtenus. Dans le cas des cétones aliphatiques, un excès de base (2 équiv.) est requis pour obtenir les produits; les rendements des produits isolés sont modérés (35-46 %). En 2019, ce système catalytique a été repris en utilisant une quantité catalytique de base⁶⁰ (10 mol % de Cs₂CO₃ ou 20 mol % de KO^tBu); les alcools aliphatiques ne sont alors plus tolérés par rapport à l'emploi d'une quantité stoechiométrique de base.

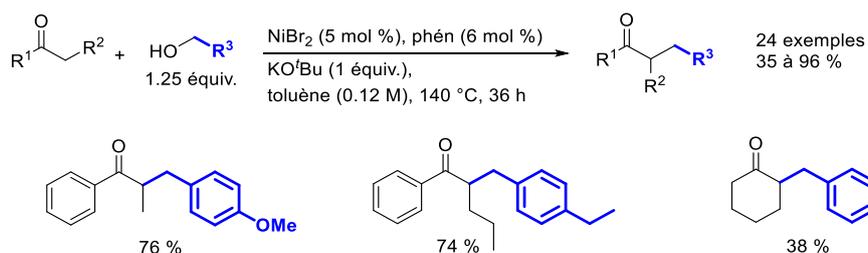


Schéma 1.43: α -Alkylation de cétones développées par Banerjee.

L'alkylation de cétones catalysée par des métaux de transitions abondants est plus récente et les premiers résultats datent du milieu des années 2010. Bien qu'il n'y ait pas autant d'exemples que les métaux nobles, ces métaux sont de plus en plus utilisés en raison de leur coût plus faible. Le manganèse est à ce jour le métal le plus utilisé. Toutefois, d'autres méthodologies *via* les réactions d'auto-transfert d'hydrogène existent pour accéder à ces substrats.

⁵⁹ Das, J.; Singh, K.; Vellakkaran, M.; Banerjee, D. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 5587-5591.

⁶⁰ Das, J.; Vellakkaran, M.; Banerjee, D. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 769-779.

IV. Synthèse de cétones alkylées *via* β -alkylation d'alcool secondaires par des alcools primaires.

1. Principe de la réaction.

Cette réaction repose sur le même principe que les réactions décrites précédemment excepté que la cétone est générée *in situ* par déshydrogénation d'un alcool secondaire (Schéma 1.44). Ainsi les espèces pro-nucléophiles et pro-électrophiles doivent être déshydrogénées pour que la réaction ait lieu.



Schéma 1.44 : β -Alkylation d'alcools secondaires par des alcools primaires.

Les sous-produits générés lors de cette réaction sont :

- L'eau issue de la condensation entre la cétone et l'aldéhyde *via* la réaction d'aldolisation-crotonisation.
- L'hydrogène : Celui-ci est relargué par le métal après une étape de déshydrogénation. En effet contrairement au processus précédent où une étape de déshydrogénation était suivie par une étape de réduction; cette réaction implique deux étapes de déshydrogénation pour une seule étape de réduction.

Ces réactions sont certes moins décrites que l'alkylation à partir d'une cétone mais de nombreux exemples sont apparus depuis les années 2010.

2. Développement de la méthodologie à l'aide de métaux nobles.

Les premiers exemples de ce type d'alkylation ont d'abord été décrits en catalyse hétérogène à l'aide de nanoparticules d'argent supportées sur alumine⁶¹ et d'un complexe bimétallique or-palladium sur une couche d'hydrotalcite.⁶² En 2013, cette approche a été proposée par Gelman en catalyse homogène à partir d'un complexe d'iridium (III) et de son analogue au ruthénium (II)⁶³ (Schéma 1.45). Des rendements excellents ont été obtenus avec des alcools benzyliques ou aliphatiques (91 à 97 %).

⁶¹ Shimizu, K.-I.; Sato, R.; Satsuma, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 3982-3986.

⁶² Liu, X.; Ding, R.-S.; He, L.; Liu, Y.-M.; Cao, Y.; He, H.-Y.; Fan, K.-N. *ChemSusChem*, **2013**, *6*, 604-608.

⁶³ Musa, S.; Ackermann, L.; Gelman, D. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 3077-3080.

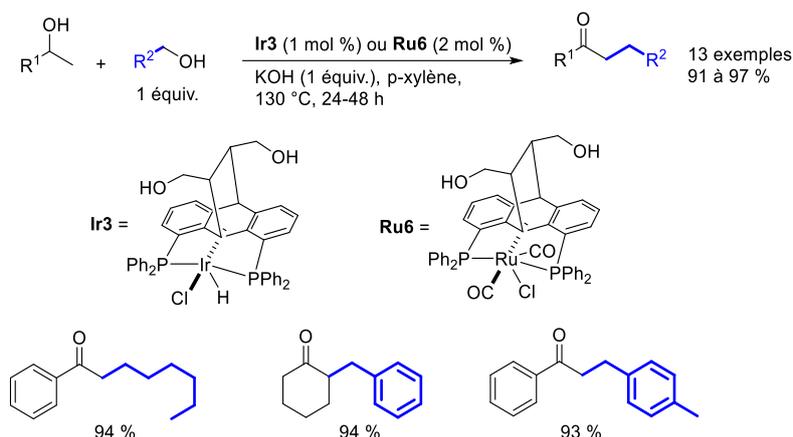


Schéma 1.45 : β -Alkylation d'alcools secondaires développés par Gelman.

Le mécanisme est décrit dans le Schéma 1.46. L'hydrogène est d'abord libéré par réaction intramoléculaire de l'espèce **I** entre l'hydrure et le « bras alkoxy » du ligand pour former l'espèce cyclique **II**. L'alcool primaire ou secondaire réagit ensuite pour donner l'espèce **III**. L'espèce **III** va alors libérer le composé carbonylé correspondant pour redonner l'espèce **I** de départ. C'est l'hydrure de l'espèce **I** qui réduira le composé insaturé issu de la condensation entre la cétone et l'aldéhyde.

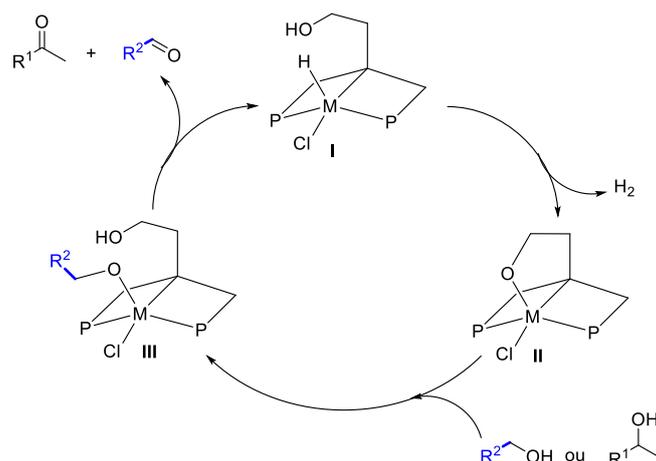


Schéma 1.46: Mécanisme proposé par Gelman.

Suite à ses travaux sur l'alkylation de cétones⁴¹, Li a montré en 2015 que sa méthodologie fonctionnait aussi à partir d'alcool secondaire⁶⁴ dans les mêmes conditions que celles décrites précédemment en utilisant le même complexe **Ir1** (Schéma 1.21).

En 2017, cette réaction a été décrite par Achard avec un complexe de ruthénium (II) à ligand pince de type phosphine-pyridone⁶⁵ (Schéma 1.47). Une faible charge catalytique ainsi qu'une quantité catalytique de base suffisent pour obtenir de bons rendements. L'éthanol a pu être utilisé comme agent alkylant et l'isopropanol a pu être alkylé *via* la formation d'acétone.

⁶⁴ Wang, R.; Ma, J.; Li, F. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 10769-10776.

⁶⁵ Sahoo, A. R.; Lalitha, G.; Muruges, V.; Bruneau, C.; Sharma, G. V. M.; Suresh, S.; Achard, M. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 10727-10731.

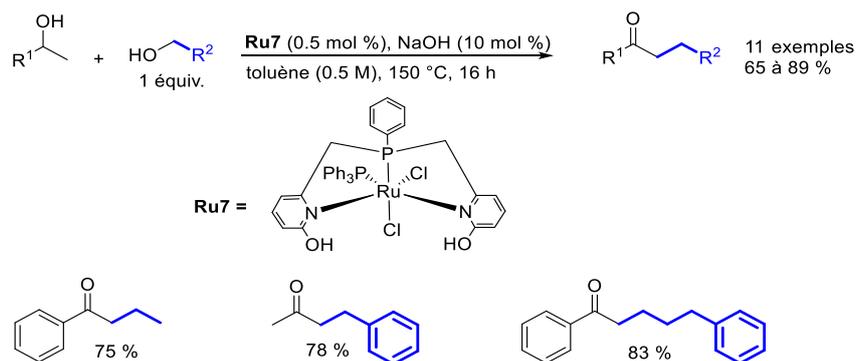


Schéma 1.47: β -Alkylation d'alcools secondaires développés par Achard.

En présence d'un complexe de ruthénium (II)⁶⁶ à ligand NHC (Schéma 1.48), Song a préparé les cétones alkylées mais ce système catalytique est plus limité que les précédents car de faibles rendements sont observés avec les alcools aliphatiques, que celui-ci soit pro-nucléophile ou pro-électrophile.

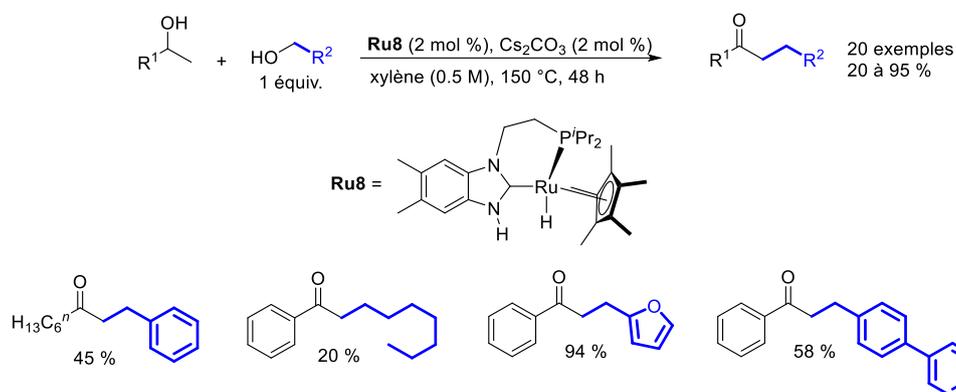


Schéma 1.48: β -Alkylation d'alcools secondaires développés par Song.

Cette réaction d'alkylation a également été étudiée par Gülcemal⁶⁷ à partir d'un complexe d'iridium à ligand carbénique (Schéma 1.49). Les auteurs ont montré que ce complexe était beaucoup plus efficace dans ces conditions que le précurseur commercial [Ir(COD)Cl]₂. Ils ont également constaté que les alcools secondaires comme pro-nucléophiles conduisaient aux cétones alkylées avec des rendements comparables à ceux obtenus à partir des cétones.

⁶⁶ Chang, W.; Gong, X.; Wang, S.; Xiao, L.-P.; Song, G. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 3466-3471.

⁶⁷ Genç, S.; Günnaz, S.; Çetinkaya, B.; Gülcemal, S.; Gülcemal, D. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 2875-2881.

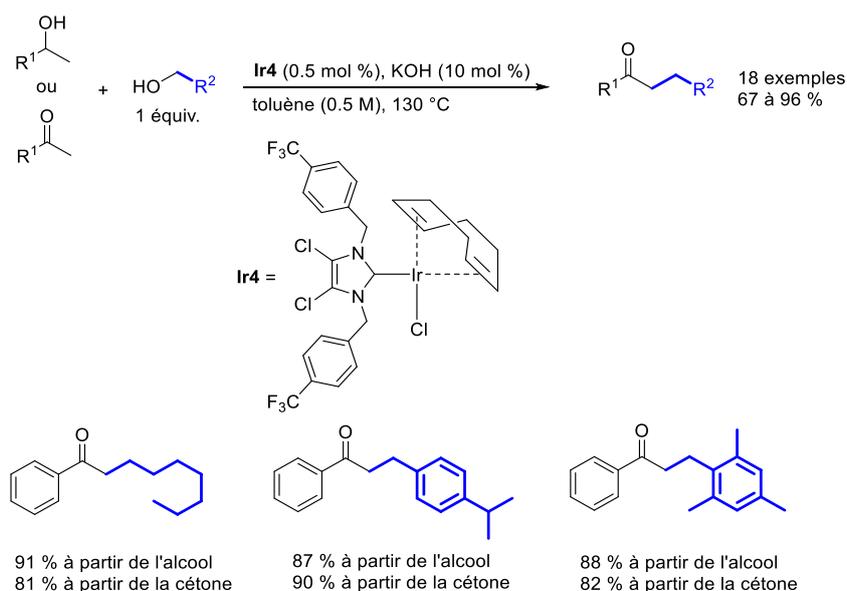


Schéma 1.49: β -Alkylation d'alcools secondaires développés par Gülcemal.

En 2021, l'équipe de Srivastava et Das a synthétisé un complexe de ruthénium (III) à ligand pince de type NNN⁶⁸ et l'a utilisé dans la réaction d'alkylation (Schéma 1.50). De bons résultats sont obtenus aussi bien avec les alcools benzyliques qu'aliphatiques. Les auteurs ont montré que cette alkylation par transfert d'hydrogène était chimiosélective car les alcènes et alcynes isolés ne sont pas réduits dans ces conditions. La fonction nitrile est également tolérée alors qu'elle peut potentiellement jouer le rôle de ligand et donc inhiber la réaction. Des calculs DFT ont été réalisés afin d'obtenir des informations sur le mécanisme. Les auteurs ont mis en évidence le caractère bifonctionnel du complexe avec la participation de l'amine et du métal lors des étapes de déshydrogénation et d'hydrogénation.

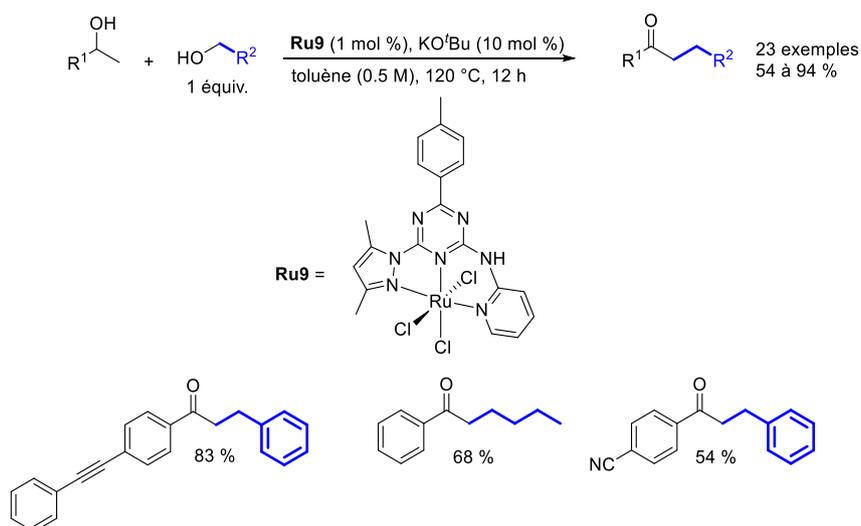


Schéma 1.50: β -Alkylation d'alcools secondaires développés par Srivastava et Das.

⁶⁸ Bhattacharyya, D.; Sarmah, B. K.; Nandi, S.; Srivastava H. K.; Das, A. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 869-875.

3. β -alkylation d'alcools secondaires catalysée par des métaux abondants.

La première β -alkylation d'alcool secondaire catalysée par un métal abondant a été décrite en 2019 par l'équipe de Ding avec un complexe de cobalt cationique⁶⁹ **Co2** (I) (Schéma 1.51). Les conditions décrites par Ding sont similaires aux méthodes décrites par des métaux nobles⁶³⁻⁶⁸. En effet, bien que la réaction demande une charge catalytique plus importante, le chauffage ainsi que la quantité de base sont moins élevés pour un spectre d'applications comparable. Différentes expériences ont été menées pour tester les propriétés d'hydrogénation du complexe de cobalt employé. Une quantité plus importante de base ainsi qu'une charge catalytique plus importante peuvent conduire à la formation de l'alcool saturé. Cependant, la base employée joue un rôle prépondérant dans la réduction de la fonction carbonyle. L'alcool saturé a également été observé en l'absence de catalyseur, lorsque du *tert*-butylate de potassium était utilisé comme base. La fonction carbonyle est alors réduite en milieu basique *via* une réduction de Meerwein-Ponndorf-Verley.

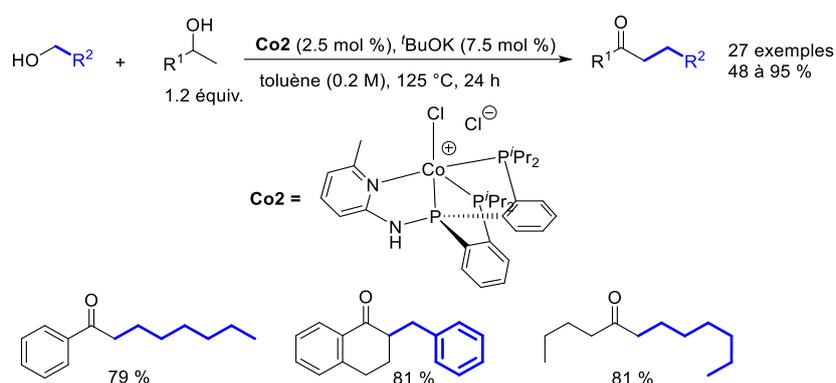


Schéma 1.51: β -Alkylation d'alcools secondaires développé par Ding.

Lang a préparé un complexe de cobalt (II) à ligand pince de type NNN⁷⁰ (Schéma 1.52). Contrairement au complexe de Ding, le complexe décrit par Lang n'est pas phosphoré mais il possède une moins bonne réactivité. En effet la charge catalytique est plus importante et seulement deux exemples ont été décrits avec des alcools aliphatiques comme pro-électrophiles, les rendements obtenus sont aussi inférieurs (46 et 48 %).

⁶⁹ Pandey, B.; Xu, S.; Ding, K. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 7420-7423.

⁷⁰ Zhang, S.-Q.; Guo, B.; Xu, Z.; Li, H.-X.; Li, H.-Y.; Lang, J.-P. *Tetrahedron* **2019**, *75*, 130640.

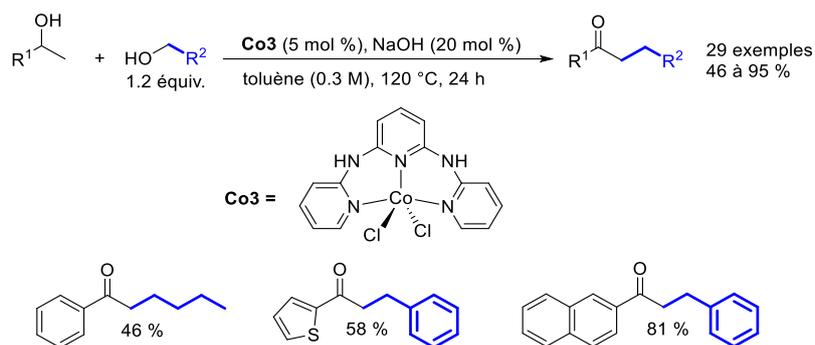


Schéma 1.52: β -Alkylation d'alcools secondaires développés par Lang.

L'équipe de Gunanathan a proposé une méthodologie en utilisant un complexe de manganèse **Mn4** (I) à ligand pince de type PNP⁷¹ (Schéma 1.53). De manière analogue aux travaux de Gülcemal⁶⁷, la réaction fonctionne en utilisant des cétones ou des alcools secondaires comme pro-nucléophiles.

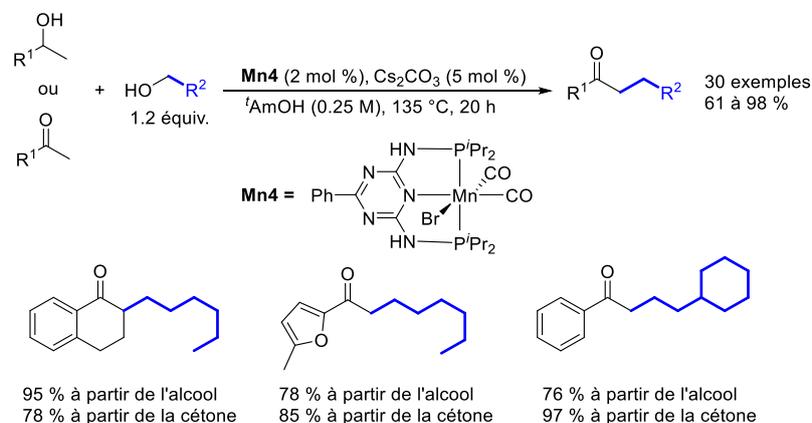


Schéma 1.53: β -Alkylation d'alcools secondaires développés par Gunanathan.

Cette méthodologie a également été développée par Liu et Ke avec un complexe de manganèse **Mn5** à ligand pince carbénique⁷² (Schéma 1.54). Le complexe utilisé est différent de celui décrit précédemment dans leurs travaux sur l'alkylation de cétones.⁵⁶ Comme le complexe **Mn3**, **Mn5** n'est pas bifonctionnel. L'espèce métal hydrure est obtenue par décarbonylation d'un ligand –CO puis déshydrogénation de l'alcool secondaire et de l'alcool primaire.

⁷¹ Gawali, S. S.; Pandia, B. K.; Pal, S.; Gunanathan, C. *ACS Omega* **2019**, *4*, 10741-10754.

⁷² Lan, X.-B.; Ye, Z.; Liu, J.; Huang, M.; Shao, Y.; Cai, X.; Liu, Y.; Ke, Z. *ChemSusChem* **2020**, *13*, 2557-2563.

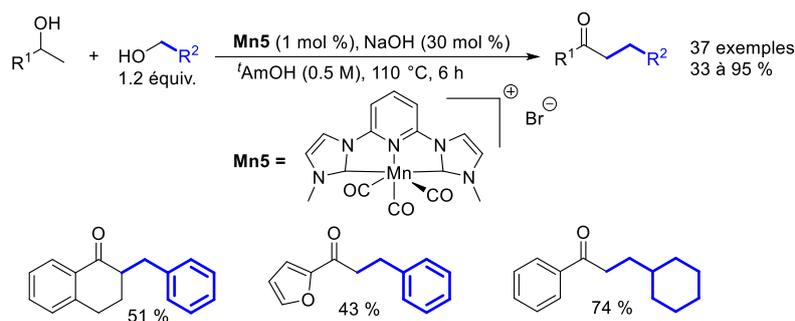


Schéma 1.54: β -Alkylation d'alcools secondaires développés par Ke et Liu.

Afin de vérifier que leur méthodologie fonctionnait bien par un mécanisme de transfert d'hydrogène et déterminer quel alcool était la source d'hydrure, différentes expériences de deutération ont été réalisées (Schéma 1.55). D'après ces expériences, les deux alcools employés dans la réaction participent à la réduction de l'intermédiaire énone et sont donc sources d'hydrures. Néanmoins, le pourcentage de deutération est nettement plus élevé lorsque l'alcool primaire est deutéré par rapport à l'alcool secondaire, ce qui implique que l'alcool primaire est la principale source d'hydrure dans ce mécanisme.

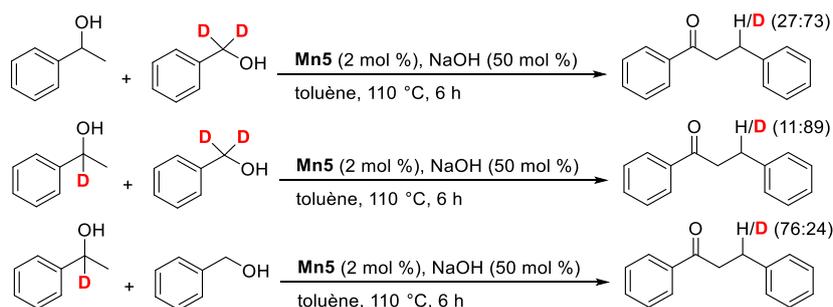


Schéma 1.55: Expériences de deutération sur la β -Alkylation d'alcools secondaires.

L'alkylation en α de cétones ou encore la β -alkylation d'alcools secondaires ont été largement décrites ces dernières années, que ce soit avec des métaux nobles ou encore des métaux abondants. Pourtant parmi tous ces métaux, le fer est encore peu présent dans ce type de méthodologie. Il présente un avantage intéressant; en effet le fer étant le métal le plus abondant de la croûte terrestre, son prix est peu élevé.

V. Synthèse de complexes de fer bifonctionnels à ligand cyclopentadiénone et application pour l'alkylation de cétones.

1. Premiers exemples : complexe de Reppe et complexe de Knölker.

Le premier complexe de fer à ligand cyclopentadiénone a été décrit en 1953 par Reppe et Vetter⁷³ et il a été entièrement caractérisé quelques années plus tard par Schrauzer⁷⁴ (Schéma 1.56). De façon analogue au complexe de ruthénium synthétisé par Shvo⁷⁵, ce complexe a été synthétisé par réaction entre le diphénylacétylène et le pentacarbonyl de fer.

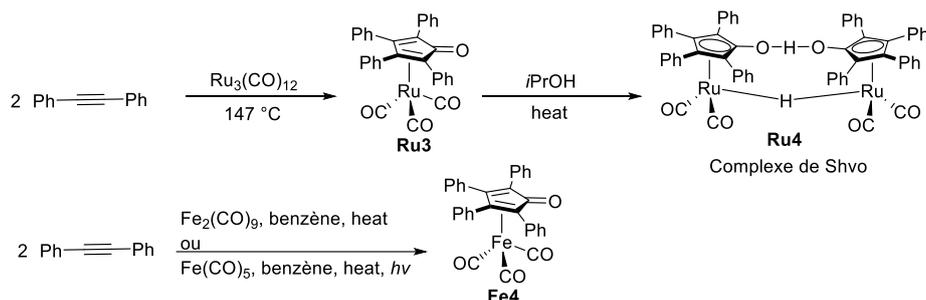


Schéma 1.56: Synthèse du complexe de Shvo et du complexe de Reppe.

Contrairement au complexe de Shvo, aucune dimérisation du complexe **Fe4** n'a été observée. Dans la continuité de ces travaux, le groupe de Knölker⁷⁶ s'est intéressé à la synthèse de complexes de fer tricarbonyl à ligand cyclopentadiénones avec différents substituants. Le but était d'obtenir des intermédiaires stables pour la synthèse de cyclopentadiénones fonctionnalisées (Schéma 1.57). En effet celles-ci tendent à dimériser rapidement *via* une réaction de Diels-Alder; le groupement fer-tricarbonyle fait donc office de groupement protecteur.

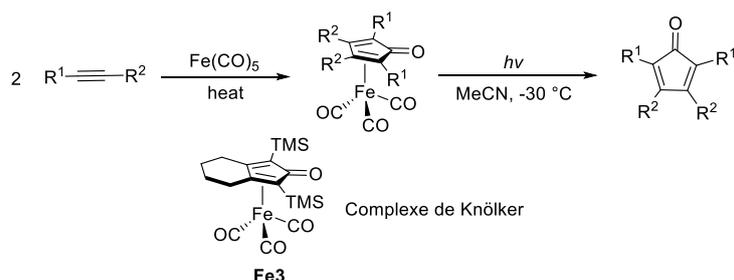


Schéma 1.57: Synthèse de cyclopentadiénones fonctionnalisées décrite par Knölker.

Le complexe de Knölker **Fe3** a ainsi été synthétisé pour la première fois en 1992.^{76a} Néanmoins, ce complexe n'a jamais été utilisé en catalyse homogène avant 2007 où le groupe de Casey⁷⁷ a décrit

⁷³ Reppe, W.; Vetter, H. *Liebigs. Ann. Chem.* **1953**, 582, 133-161.

⁷⁴ Schrauzer, G. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 5307-5311.

⁷⁵ (a) Blum, Y.; Reshef, D.; Shvo, Y. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 1541-1544. (b) Blum, Y.; Shvo, Y. *J. Organomet. Chem.* **1985**, 282, 7-10.

⁷⁶ (a) Knölker, H.-J.; Heber, J.; Malher, C. H. *Synlett*, **1992**, 1002-1007. (b) Knölker, H.-J.; Heber, J. *Synlett*, **1993**, 924-927.

(c) Knölker, H.-J.; Goesmann, H.; Klauss, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 702-705.

⁷⁷ Casey, C. P.; Guan, H. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 5816-5817.

pour la première fois une réaction d'hydrogénation de cétones à l'aide de ce complexe. Il a été utilisé sous sa forme « hydrure » **Fe3-H**⁷⁸ caractérisé par Knölker selon la synthèse décrite ci-dessous (Schéma 1.58). Le complexe **Fe3** est d'abord traité avec de l'hydroxyde de sodium dans le THF *via* une réaction de Hieber⁷⁹ afin de décarbonyler le complexe pour former l'hydrure ainsi que l'alcoolate de sodium. Puis l'alcoolate est hydrolysé avec de l'acide phosphorique pour ainsi obtenir le complexe **Fe3-H**. Grâce à la caractérisation du complexe **Fe3-H**, Knölker a montré le caractère « bifonctionnel » de ce complexe avec la génération d'un hydrogène à caractère hydrure sur le métal et d'un hydrogène à caractère acide de Brønsted sur le ligand.

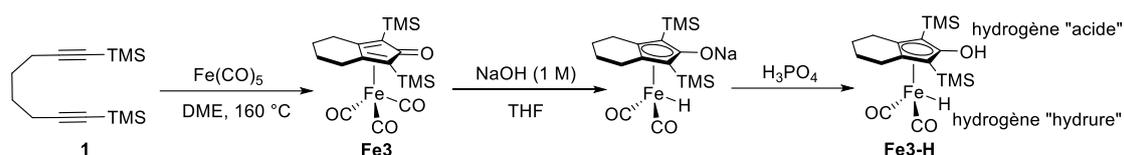


Schéma 1.58: Synthèse du complexe Fe3-H décrite par Knölker.

Ainsi le complexe **Fe3-H** a été utilisé par Casey sous une faible pression d'hydrogène et à température ambiante afin d'hydrogéner des cétones et des aldéhydes (Schéma 1.59). La chimiosélectivité de cette hydrogénation a été mise en évidence en utilisant des substrats contenant des alcènes, des alcyne ou encore des esters sans observer leur réduction.

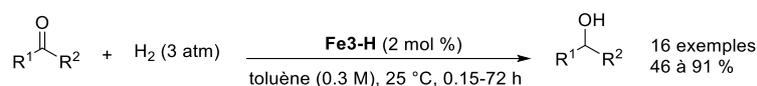


Schéma 1.59: Hydrogénation de cétones décrite par Casey.

De plus, Casey et son équipe ont montré que le complexe était capable d'hydrogéner des cétones en présence d'un donneur d'hydrogène comme l'isopropanol (Schéma 1.60). La réaction n'est alors plus une hydrogénation mais une réaction de transfert d'hydrogène. La réaction ne se fait plus sous pression d'hydrogène mais nécessite un chauffage à 75 °C afin de déshydrogéner l'isopropanol.

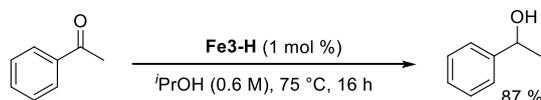


Schéma 1.60: Réduction de l'acétophénone par transfert d'hydrogène catalysée par Fe3-H.

2. Alkylation de cétones par des complexes de fer bifonctionnels.

Suite aux travaux de Casey, la première alkylation de cétones catalysée par le complexe de fer **Fe3** en présence de triphénylphosphine a été décrite en 2015 par l'équipe de Darcel⁸⁰ (Schéma 1.61). Toutefois, cette méthode nécessite un chauffage important (140 °C) et est limitée seulement aux cétones

⁷⁸ Knölker, H.-J.; Baum, E.; Goesmann, H.; Klauss, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2064-2066.

⁷⁹ Hieber, W.; Leutert, F. *Naturwissenschaften.* **1931**, *19*, 360-361.

⁸⁰ Elangovan, S.; Sortais, J.-B.; Beller, M.; Darcel, C. *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 14691-14694.

aromatiques. En effet, les cétones aliphatiques sont réduites trop rapidement par le complexe **Fe3** et ne peuvent donc plus être alkylées.

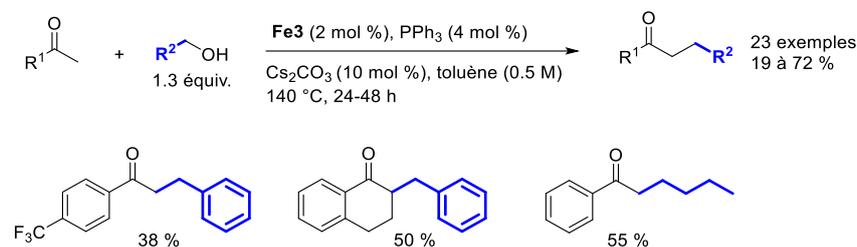


Schéma 1.61: α -Alkylation de cétones développées par Darcel.

Dans ces conditions, le complexe dicarbonyltriphénylphosphine serait généré *in situ*. L'espèce active serait alors générée par dissociation de la triphénylphosphine du métal afin d'obtenir une case vacante sur le métal permettant la coordination de l'alcool pour l'étape de déshydrogénation. L'espèce **Fe3-H** serait ainsi obtenue, elle correspond au complexe d'hydrogénation (Figure 1.1).

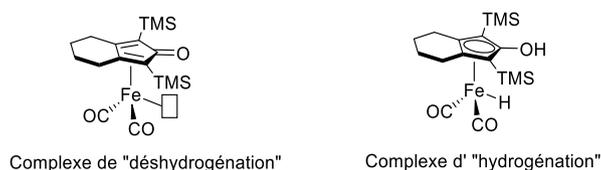


Figure 1.1: Espèces actives du complexe **Fe3**

Le complexe de déshydrogénation peut être aussi généré de différentes façons : à l'aide de base de type « hydroxyde » *via* la réaction de Hieber⁷⁹, à partir d'oxyde de triméthylamine (Me₃NO)⁸¹, ou encore par activation photolytique⁷⁶. L'équipe de Berkessel⁸² et notre groupe⁸³ ont montré par des calculs que l'activation et la coupure de l'hydrogène représentaient les étapes les plus demandeuses en énergie dans les réactions de réduction de liaison C=O et C=N. Ces barrières énergétiques pourraient potentiellement être abaissées en enrichissant le ligand cyclopentadiénone afin d'augmenter le caractère base de Lewis de l'oxygène. Le complexe de fer tricarbonyl **Fe1** comprenant un ligand cyclopentadiénone avec un cycle pipérazine a alors été développé dans notre groupe. Celui-ci permet d'enrichir électroniquement le complexe. Son analogue dicarbonylphosphine **Fe2** a également été synthétisé par échange d'un ligand CO par une phosphine. La synthèse du complexe **Fe1** se fait facilement en trois étapes (Schéma 1.62). La première étape consiste à former la cyclopentatrione **2** à partir de diphenylacétone et de diéthylloxalate. Le ligand **3** décrit pour la première fois par Haak⁸⁴ est ensuite formé par condensation entre **2** et l'éthylène diamine. Le complexe **Fe1** est ensuite obtenu à

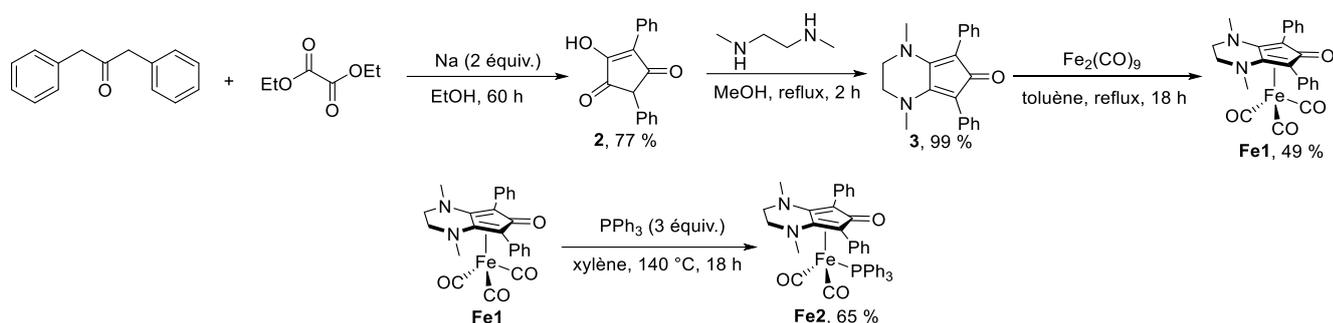
⁸¹ Thai, T.T.; Mérel, D.S.; Poater, A.; Gaillard, S.; Renaud, J.-L. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 7066-7070.

⁸² Von der Hör, A.; Berkessel, A. *ChemCatChem*, **2011**, *3*, 861-867.

⁸³ Moulin, S.; Dentel, H.; Pagnoux-Ozherelyeva, A.; Gaillard, S.; Poater, A.; Cavallo, L.; Lohier, J.-F.; Renaud, J.-L. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 17881.

⁸⁴ Haak, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *27*, 788-792.

partir de fer nonacarbonyl à reflux du toluène. Le complexe **Fe2** est synthétisé directement à partir de **Fe1** avec un excès de triphénylphosphine à reflux du xylène.



*Schéma 1.62: Synthèse des complexes **Fe1** et **Fe2**.*

Ces complexes ont été développés d'après une approche basée sur le principe des paires de Lewis frustrées⁸⁵ pour améliorer l'efficacité des complexes de fer. En effet, dans cette réaction, l'espèce activée intermédiaire à 16 électrons est considérée comme une paire de Lewis frustrée. L'atome d'oxygène du ligand cyclopentadiénone pourrait être assimilé à une base frustrée de Lewis, car à cause de la structure rigide du complexe, elle ne pourrait réagir avec la lacune électronique présente au niveau du centre métallique assimilé alors au site acide de Lewis (Figure 1.2).

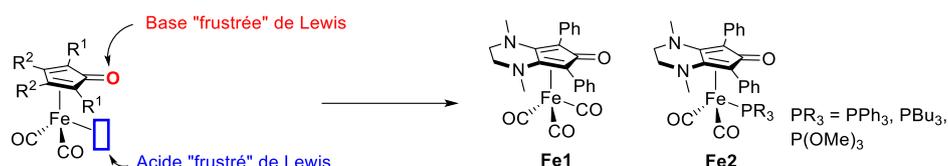


Figure 1.2: Nouveaux complexes de fer à ligand cyclopentadiénone à partir du principe des paires de Lewis frustrées.

Il a été montré que le complexe **Fe1** facilitait l'activation de l'hydrogène et donc les réactions d'amination réductrice.⁸¹ Il est alors possible de penser que ces complexes pourraient catalyser les réactions d'alkylations comme l'alkylation de cétones. Il a alors été montré que cette réaction fonctionnait à plus basse température lorsque les complexes **Fe1** et **Fe2** étaient engagés en catalyse (Schéma 1.63).²¹

⁸⁵ (a) Flynn, S. R.; Wass, D. F. *ACS Catal.* **2013**, *3*, 2574. (b) Stephan, D. W.; Erker, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6400-6441. (c) Stephan, D. W.; Erker, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 46-76.

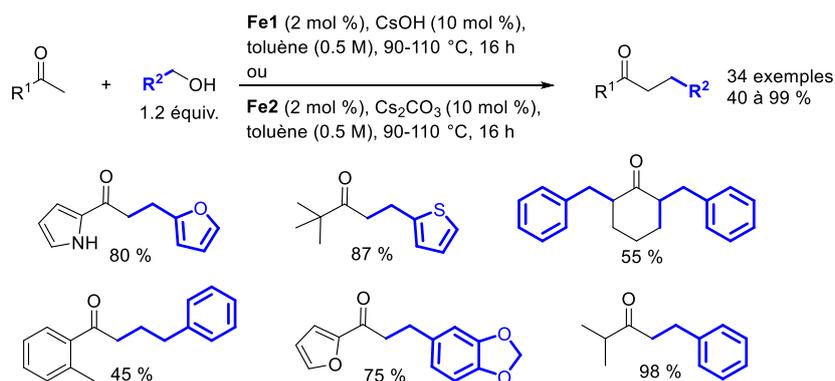


Schéma 1.63: α -Alkylation de cétones développées par Renaud.

De plus, ces complexes ont démontré une chimiosélectivité différente par rapport au complexe de Knölker **Fe3**. En effet, les complexes **Fe1** et **Fe2** ne réduisent pas les cétones, les cétones aliphatiques peuvent donc être engagées dans la réaction d'alkylation sans risque de réduction. Dans le cas du complexe **Fe2**, le choix de la phosphine est important puisque dans le cas d'une phosphine aliphatique (PBu_3), la décooordination est moins importante et donc le rendement diminue. L'emploi d'une phosphite ($P(OMe)_3$), ne conduit à aucune décooordination, il n'y a donc pas de réactivité, la cétone alkylée n'est pas obtenue. Ainsi, les meilleurs résultats sont obtenus avec le complexe associé à la triphénylphosphine comme ligand. Des études DFT ont été réalisées pour comprendre les différences entre **Fe1** et **Fe3** d'un point de vue énergétique lors de la formation des différents intermédiaires. Dans une première étude, la base servait uniquement à la déprotonation de la cétone pour la formation de l'intermédiaire énone. Un premier mécanisme avait été envisagé (Schéma 1.64). Cette première étude a révélé des barrières énergétiques trop élevées pour la formation de certains intermédiaires, notamment de **III** à **IV** et de **III** à **V**. Néanmoins, la barrière énergétique reste plus favorable pour le passage de **III** à **IV** ce qui laisse penser que l'étape de réduction se fait *via* un mécanisme de type addition 1,4 de l'hydrure métallique suivi par une étape de tautomérie et non par une hydrogénation (passage de **III** à **V**). D'après ces premiers calculs, le complexe **Fe3** apparaissait comme étant plus favorisé car plus stable sous sa forme **Fe3-H**. Ceci n'était pas cohérent avec les résultats expérimentaux qui montraient que **Fe1** catalysait la réaction à plus basse température que **Fe3**.

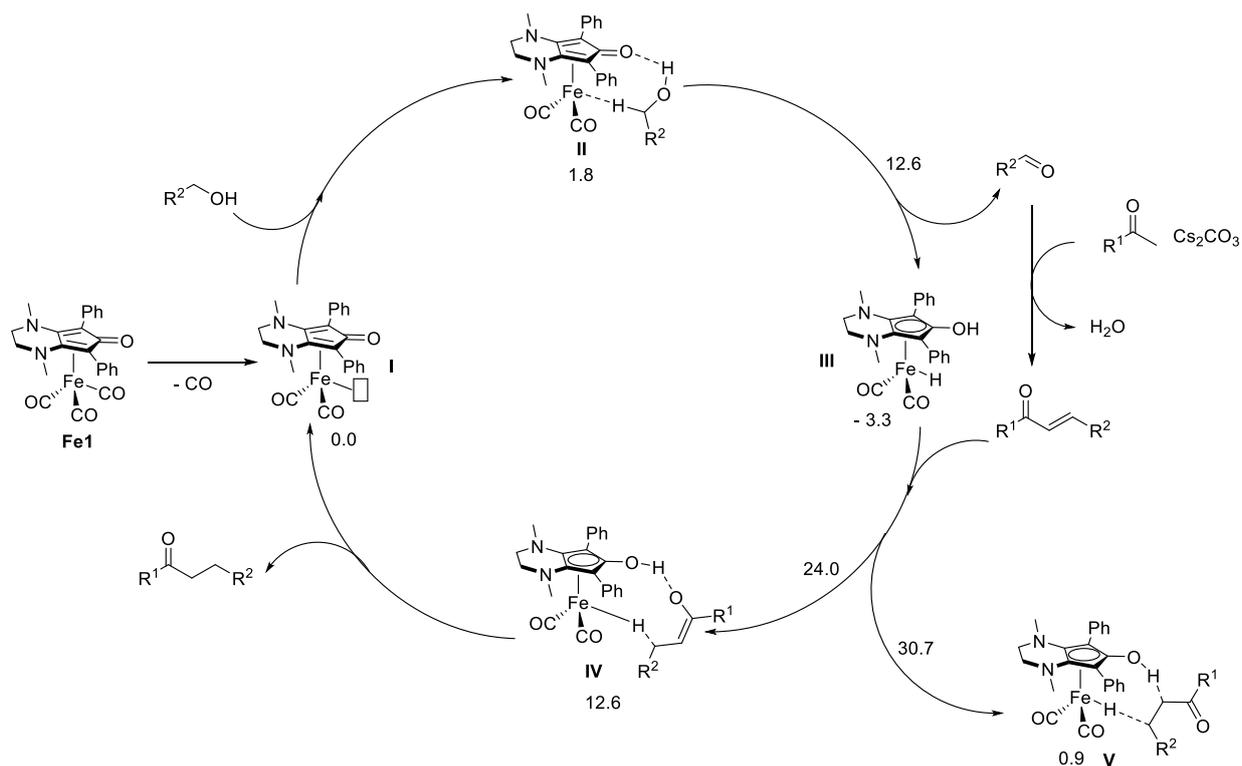


Schéma 1.64: Mécanisme proposé initialement pour l' α -alkylation de cétones par **Fe1** (Energie relative de Gibbs en kcal/mol).

Un second mécanisme a ensuite été envisagé, tenant compte cette fois-ci de la base. En effet il a été envisagé que la base pouvait déprotoner certains intermédiaires, notamment le groupement hydroxyl- du ligand (Schéma 1.65). L'espèce **III'** de ce mécanisme est beaucoup plus stable que l'espèce **III** du premier mécanisme. De plus ce mécanisme a permis de montrer que les différents intermédiaires étaient plus stables avec le complexe **Fe1** que **Fe3**, ce qui confirme alors les observations expérimentales. Pour résumer ce mécanisme : le complexe **Fe1** est d'abord décarbonylé pour générer l'espèce active à 16 électrons **I**. L'alcool primaire est ensuite déprotoné pour générer un alcovolate de césium qui se coordine au complexe pour former l'espèce **II'**. La déshydrogénation serait favorisée par la base qui abaisserait la barrière énergétique conduisant à l'espèce métal hydruure **III'**. La condensation en milieu basique entre la cétone et l'aldéhyde produirait l'énone; la réduction de cette énone par l'hydruure mènerait tout d'abord à l'intermédiaire **IV'**, également beaucoup plus stable que l'intermédiaire **IV** du premier mécanisme. Après hydrolyse, l'espèce **I** est régénérée et la cétone alkylée est libérée. La chimiosélectivité des complexes **Fe1** et **Fe2** a été confirmé dans une étude sur la réduction d'énones en présence d'isopropanol comme source d'hydrogène.⁸⁶ Seules les liaisons C=C ont été réduites, la réduction de la liaison C=O n'est pas observée. De plus, l'étape de réduction est hautement diastéréosélective avec ces complexes.

⁸⁶ Lator, A.; Gaillard, S.; Poater, A.; Renaud, J.-L. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 5770-5774.

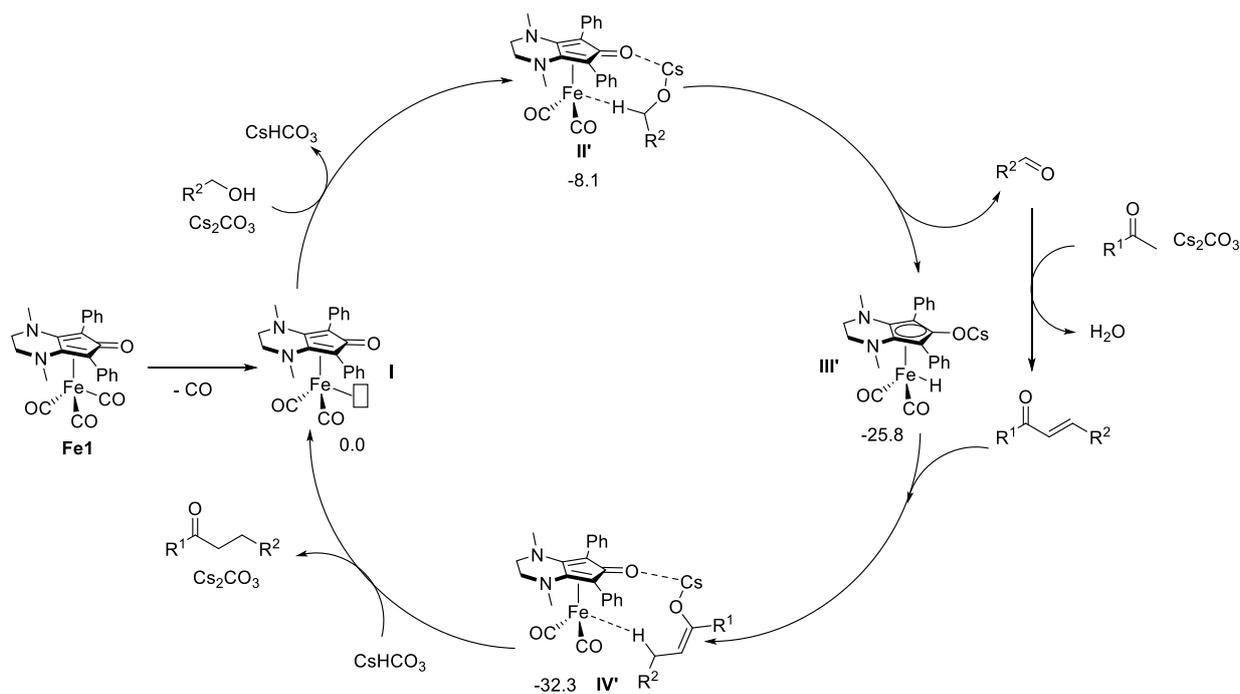


Schéma 1.65: Second mécanisme proposé pour l' α -alkylation de cétones par **Fe1** (Energie relative de Gibbs en kcal/mol).

3. Autres exemples catalysés par des complexes de fer.

Suite aux travaux menés par Darcel et dans notre groupe, d'autres méthodologies employant des complexes de fer sont apparues. En 2019, Yang a décrit l'emploi de chlorure de fer (II) (Schéma 1.66).⁸⁷ Néanmoins un chauffage très important (150 °C) est requis, et la réaction se limite principalement aux cétones aromatiques et alcools benzyliques. Les alcools aliphatiques ont pu être utilisés en tant que pro-électrophiles mais avec des faibles rendements (3 exemples, 14 à 23 %) tandis que les cétones aliphatiques n'ont pas pu être alkylées.

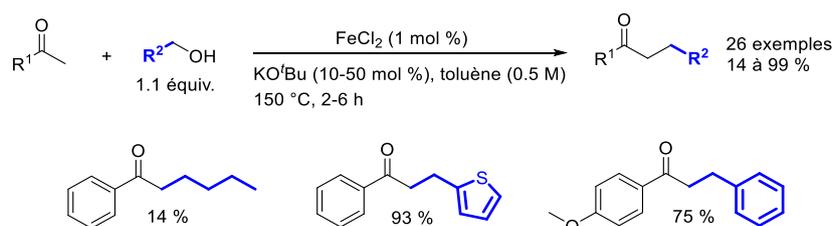


Schéma 1.66: α -Alkylation de cétones développées par Yang.

L'équipe de Banerjee, qui avait déjà décrit une réaction d'alkylation catalysée par un complexe de nickel⁵⁹, a également développé une méthode à partir de fer nonacarbonyl,⁸⁸ précurseur employé pour la synthèse de **Fe1** et **Fe3**. La réaction s'applique également sur des cétones déjà α -alkylées (Schéma 1.67). Comparée à celle de Yang, la méthodologie développée par Banerjee est plus générale car des meilleurs rendements sont obtenus à partir d'alcools aliphatiques. De plus, des cétones aliphatiques ont pu être alkylées avec des rendements modérés (4 exemples, 28 à 43 %). Des alcools

⁸⁷ Ibrahim, J. J.; Reddy, C. B.; Zhang, S.; Yang, Y. *Asian J. Chem.* **2019**, *8*, 1858-1861.

⁸⁸ Alanthadka, A.; Bera, S.; Banerjee, D. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 11676-11686.

secondaires peuvent aussi être engagés comme pro-nucléophiles afin d'obtenir ensuite la cétone, les rendements obtenus sont comparables à ceux obtenus directement à partir des cétones.

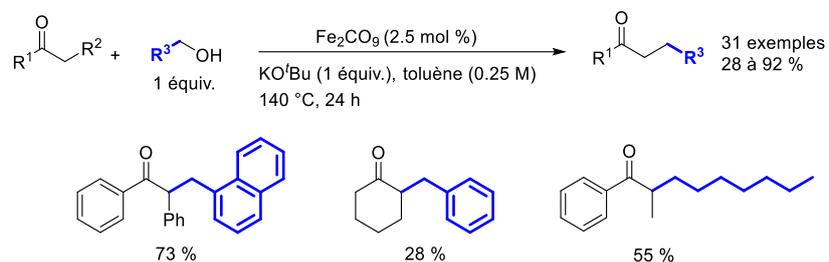


Schéma 1.67: α -Alkylation de cétones développées par Banerjee.

Bien que ces méthodes utilisent des complexes de fer commerciaux et peu coûteux, ces réactions sont plus limitées que celles développées à partir de complexes de fer à ligand cyclopentadiénone. De plus, les températures de réaction sont très élevées et les quantités de base peuvent être plus importantes (stœchiométrique dans le cas de Banerjee). Les complexes de fer à ligand cyclopentadiénone présentent un intérêt certain pour la catalyse homogène dans les réactions d'alkylation, nous avons donc cherché à développer de nouvelles méthodologies impliquant ce complexe organométallique.

**CHAPITRE II : MONO-ALKYLATION EN α de
CETONES PAR DES ALCOOLS SECONDAIRES :
SYNTHESE DE COMPOSES β -DISUBSTITUES.**

I. Présentation de la réaction.

Comme nous l'avons étudié précédemment, l'alkylation en α de cétones a largement été décrite⁸⁹ depuis le début des années 2000. Nous avons également vu que les alcools secondaires pouvaient directement être utilisés comme pro-nucléophile afin d'obtenir une cétone alkylée. Toutefois l'alkylation de cétones par des alcools secondaires reste encore très peu étudiée. La raison de cette absence d'étude résulte de l'alkylation elle-même. En effet, après déshydrogénation, l'alcool libère une cétone, cet intermédiaire a donc une réactivité proche ou identique à celle de la cétone initialement présente. La question est alors de savoir comment contrôler la sélectivité en faveur du produit souhaité et d'éviter un mélange de composés (Schéma 2.1).

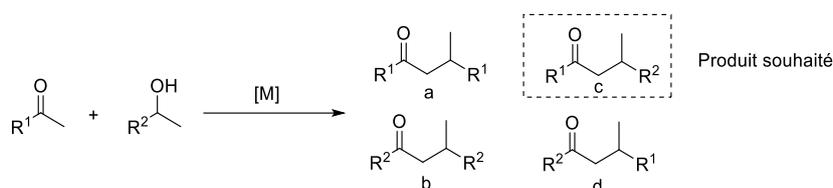


Schéma 2.1: Alkylation croisée entre une cétone et un alcool secondaire.

Quatre produits différents peuvent alors être envisagés :

- Deux produits issus de la dimérisation respective des deux cétones (a et b).
- Deux produits d'alkylation croisée (c et d).

II. Etat de l'art.

1. Dimérisation d'alcools secondaires.

Les premiers exemples d'alkylation de cétones à l'aide d'alcools secondaires en tant que pro-électrophiles correspondent à une dimérisation d'alcools secondaires pour conduire à une cétone β -disubstituée. L'équipe de Gelman a décrit deux exemples⁶³ à partir des mêmes complexes d'iridium et de ruthénium utilisés pour la β -alkylation d'alcools secondaires par des alcools primaires (Schéma 2.2). Il est à noter que la réaction libère également de l'hydrogène car il y a deux étapes de déshydrogénation pour une seule étape d'hydrogénation (la liaison C=O n'étant pas réduite).

⁸⁹(a) Reed-Berendt, B. G.; Polidano, K.; Morrill, L. C. *Org. Biomol. Chem.*, **2019**, *17*, 1595-1607. (b) Renaud, J.-L.; Gaillard, S. *Synthesis*, **2016**, *48*, 3659-3683. (c) Quintard, A.; Rodriguez, J. *ChemSusChem*, **2016**, *9*, 28-30. (d) Maji, B.; Barman, M. K. *Synthesis*, **2017**, *49*, 3377-3393.

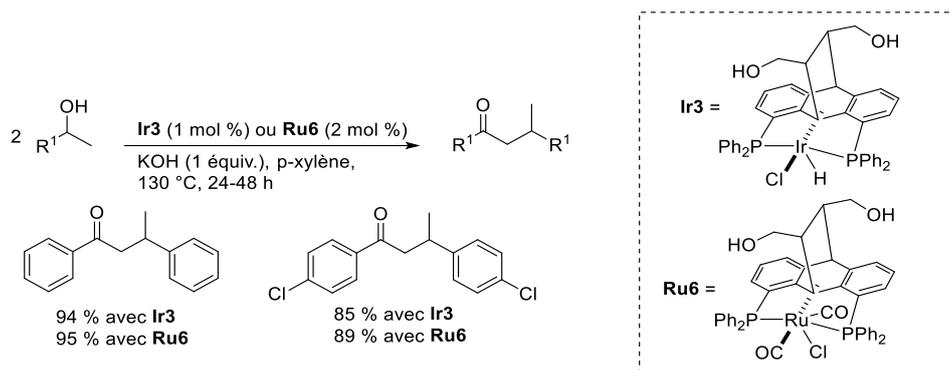


Schéma 2.2: Dimérisation d'alcools secondaires décrite par Gelman.

Un complexe de ruthénium à ligand NHC (**Ru10**) a été utilisé par Madsen pour catalyser cette réaction d'alkylation⁹⁰. Les cétones sont isolées avec des rendements de 70 à 95 %. De nouveau, cette réaction correspond à une condensation sur elle-même de la cétone générée in-situ suivie de la réduction de l'énone (Schéma 2.3). De très bons rendements, aussi bien avec des alcools secondaires benzyliques qu'aliphatiques sont obtenus. De plus la réaction fonctionne également avec des alcools secondaires cycliques tels que le cycloheptanol. A l'exception du 1-phénylpropan-1-ol pour lequel 5 % d'alkylation sont observés par analyse GC et le cycloheptanol, seuls les alcools α -méthylés conduisent aux produits d'alkylation. Cette réaction de dimérisation d'alcools secondaires *via* une β -alkylation a été peu développée car elle apporte peu de diversité dans les produits obtenus. L'objectif le plus intéressant serait de pouvoir faire une alkylation croisée de cétones par un alcool secondaire. Mais cette réaction présente des contraintes difficiles à contourner comme cela a été rappelé au début de ce chapitre. Toutefois, une nouvelle méthodologie permettant de faire cette réaction a récemment été développée.

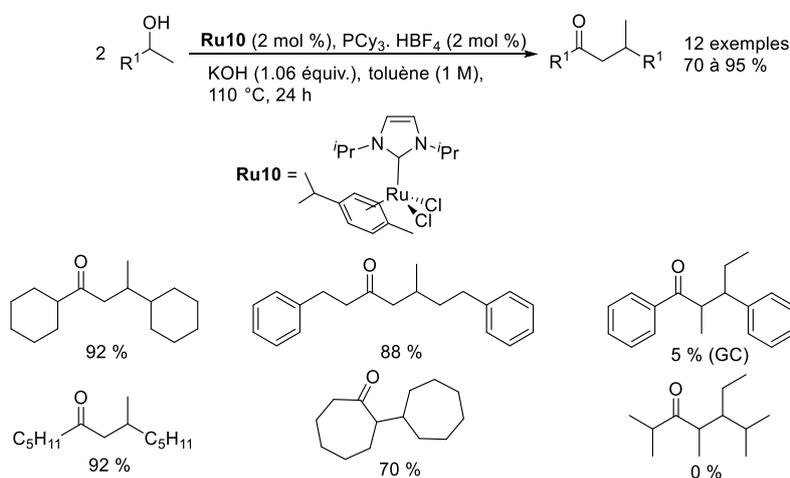


Schéma 2.3: Dimérisation d'alcools secondaires décrite par Madsen.

2. Premier exemple d'alkylation croisée par catalyse à l'iridium.

En 2017 le premier exemple d'alkylation de cétones par différents alcools secondaires⁹¹ a été décrit par Donohoe. La réaction est catalysée par un complexe d'iridium. Dans la continuité de leur

⁹⁰ Makarov, I. S.; Madsen, R. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6593-6598.

⁹¹ Akhtar, W. M.; Cheong, C. B.; Frost, J. R.; Christensen, K. E.; Stevenson, N. G.; Donohoe, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 2577-2580.

travail sur l'alkylation de cétones α -substituées,³⁹ l'utilisation de cétones aromatiques *ortho*-substituées permet de favoriser l'alkylation croisée et donc d'éviter les autres sous-produits. Pour cette étude, la 1-(2,3,4,5,6-pentaméthylphényl)éthan-1-one a principalement été étudiée. En effet le groupement pentaméthylphényl (Ph*) sert de « groupement protecteur » afin d'empêcher l'auto-condensation de la cétone. Ce paramètre combiné à l'oxydation catalytique de l'alcool secondaire permet de favoriser la formation de la cétone β -disubstituée. Ainsi la réaction a pu être exemplifiée à des alcools secondaires benzyliques et aliphatiques (Schéma 2.4). Les rendements obtenus sont très bons et il n'y a pas de sous-produits observés y compris avec les alcools benzyliques secondaires qui s'oxydent en acétophénones et auraient donc pu s'autocondenser.

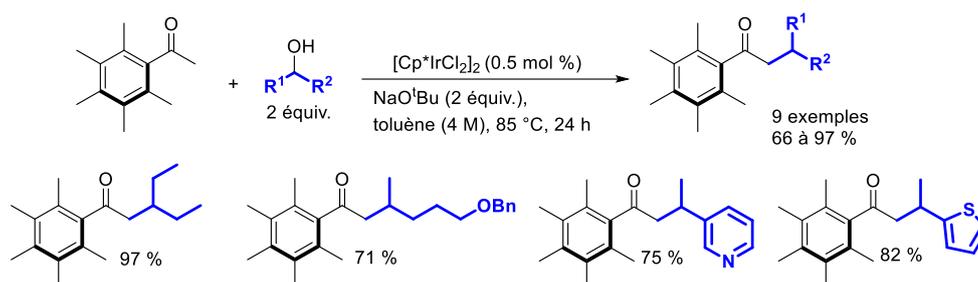


Schéma 2.4: Alkylation de cétones par des alcools secondaires décrite par Donohoe.

Cette méthodologie a ensuite été étendue aux alcools cycliques. En modifiant les conditions réactionnelles, les cétones correspondantes ont été isolées avec de très bons rendements (60 à 99 %, Schéma 2.5). La réaction tolère des alcools de type cyclopentanol ou cyclohexanol ainsi que différents groupes fonctionnels comme par exemple une amine benzylée ou encore un acétal. Il est intéressant d'observer que la diastéréosélectivité est très bonne lorsque des cyclohexanols substitués sont engagés comme pro-électrophiles (de 70 à > 95 % d.r.). La diastéréosélectivité peut s'expliquer par une attaque équatoriale de l'espèce métal-hydrure sur l'énone exo-cyclique.

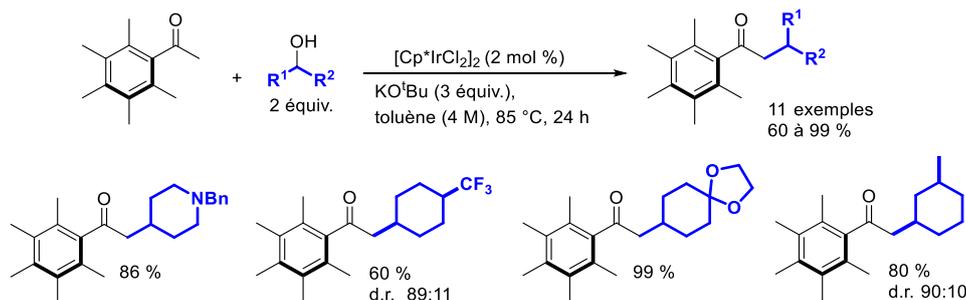


Schéma 2.5: Alkylation de cétones par des alcools cycliques décrite par Donohoe.

La réaction décrite par Donohoe peut sembler limitée, dans la mesure où si elle s'étend à un large spectre d'alcools secondaires, elle est néanmoins limitée à quelques cétones encombrées. Toutefois, l'avantage de ce groupe Ph* réside dans la possibilité de le « substituer » par un nucléophile après bromolyse, comme cela a été décrit lors des alkylations de cétones par des alcools primaires. La méthodologie a ainsi été valorisée par addition de différents nucléophiles (Schéma 2.6).

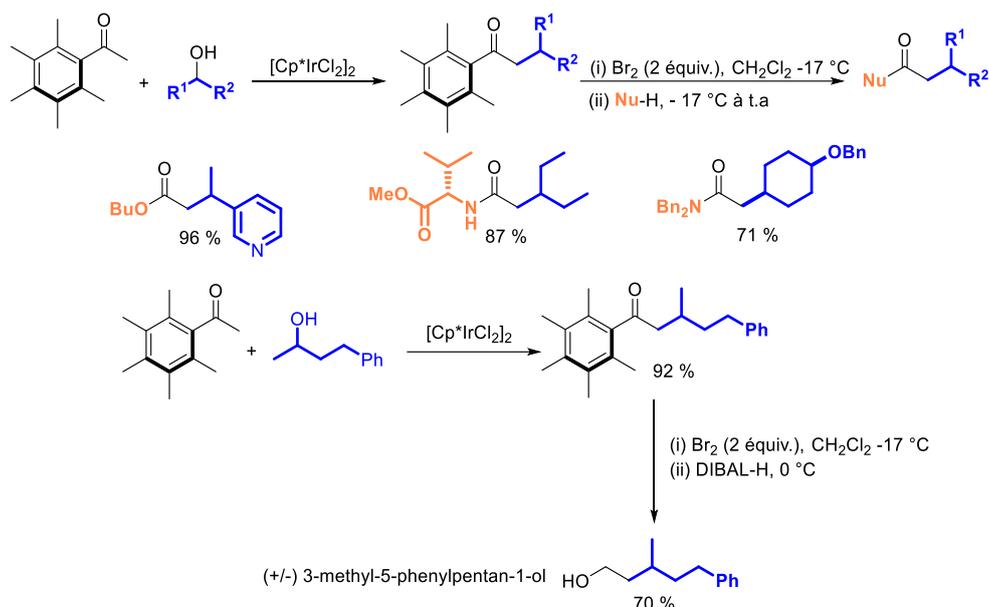


Schéma 2.6: Alkylation de cétones par des alcools secondaires puis substitution du groupement Ph*.

Ainsi la première méthodologie d'alkylation de cétones par différents alcools secondaires a été développée par Donohoe. La substitution du groupement pentaméthylphényl permet d'avoir accès à un large spectre de composés fonctionnels voire de composés d'intérêt comme le 3-méthyl-5-phénylpentanol, un intermédiaire important pour l'industrie cosmétique. L'équipe de Donohoe a ensuite développé une version énantiosélective⁹² de cette méthodologie (Schéma 2.7) en utilisant une diphosphine chirale, la (*R*)-DTBM-SEGPHOS **L**₃. De très bons excès ont été obtenus (63 à 90 %), la présence d'un groupement encombré en α de l'alcool permet d'améliorer les excès : en présence d'un cyclopropyle, un excès de 72 % est obtenu alors qu'avec un cyclohexyle, l'excès est alors de 82 %. Les excès sont conservés lors du clivage du noyau aromatique Ph*, de nombreux composés fonctionnalisés chiraux peuvent ainsi être obtenus par cette méthodologie.

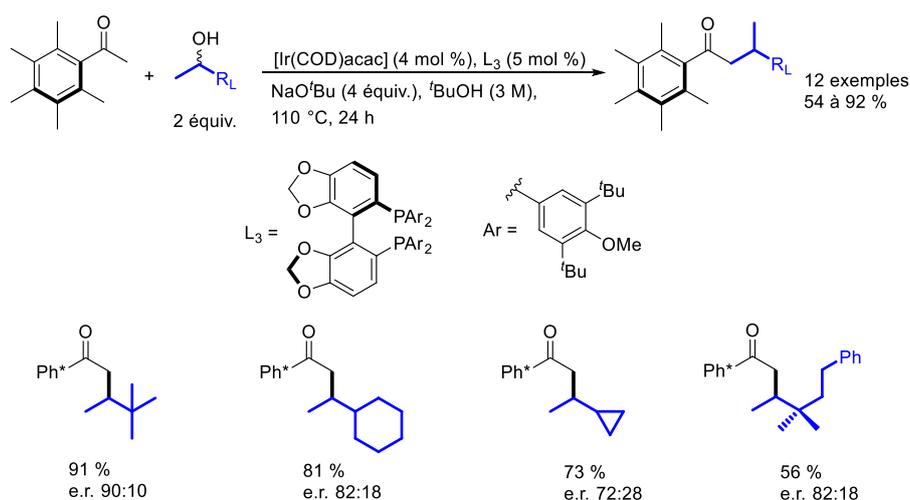


Schéma 2.7: Alkylation de cétones énantiosélectives par des alcools secondaires décrite par Donohoe.

⁹² Cheang, D. M. J.; Armstrong, R. J.; Akhtar, W. M.; Donohoe, T. J. *Chem. Commun.* **2020**, 56, 3543-3546.

3. Développement de la réaction par catalyse aux métaux abondants.

En 2019, la première alkylation de cétones par des alcools secondaires à l'aide d'un complexe de cobalt (III) **Co4** à 18 électrons⁹³ sous haute température (150 °C) a été décrite par l'équipe de Sundararaju. De nombreux exemples ont été développés (Schéma 2.8). La réaction tolère des alcools benzyliques et aliphatiques mais conduit à des rendements plus modestes que la méthode décrite par Donohoe (33 à 86 %).

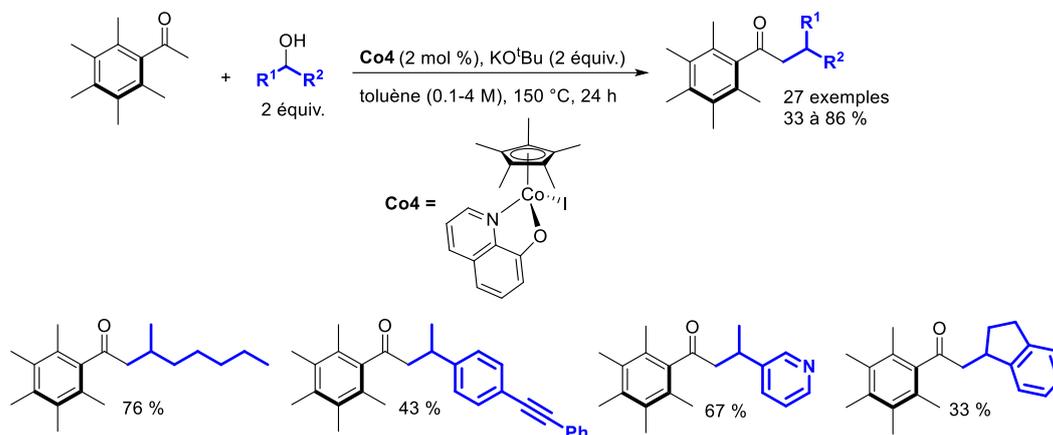


Schéma 2.8: Alkylation de cétones par des alcools secondaires décrite par Sundararaju.

En 2020, la même réaction a été étudiée par Maji à partir d'un complexe de manganèse (I) **Mn6**.⁹⁴ Les conditions réactionnelles ainsi que les exemples sont très proches de ceux développés par Sundararaju (Schéma 2.9).

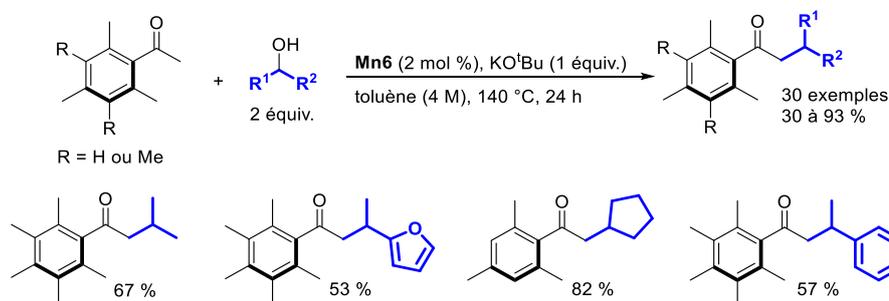


Schéma 2.9: Alkylation de cétones par des alcools secondaires décrite par Maji.

Lors de cette étude, l'activité de différents complexes de manganèse a été comparée (Schéma 2.10). De faibles résultats ont été observés à partir des complexes **Mn7-9** avec un maximum de 25 % de rendement pour le complexe **Mn8**. Ces complexes présentent pourtant de faibles différences structurales avec le complexe de référence **Mn6**. Ces observations ont permis de déduire que l'amine ainsi que le thiophène devaient avoir un rôle dans le mécanisme réactionnel.

⁹³ Chakraborty, P.; Gangwar, M. K.; Emayavaramban, B.; Manoury, E.; Poli, R.; Sundararaju, B. *ChemSusChem*, **2019**, *12*, 3463-3467.

⁹⁴ Waiba, S.; Jana, S. K.; Jati, A.; Jana, A.; Maji, B. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 8376-8379.

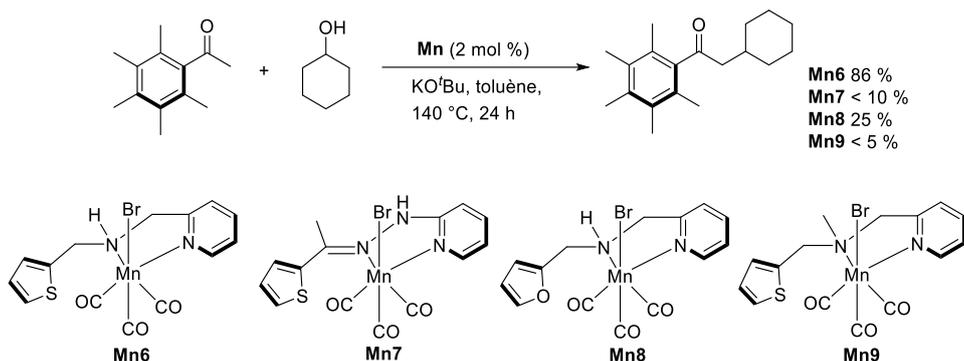


Schéma 2.10: Complexes de manganèses étudiés par Maji.

Le mécanisme suivant a alors été proposé (Schéma 2.11). Le complexe est qualifié de « multifonctionnel » car l'amine ainsi que le thiophène participent dans le cycle catalytique. En effet l'espèce **I** est d'abord générée en milieu basique par déprotonation de l'amine et par décarbonylation d'un ligand –CO dû au chauffage. L'hémilabilité du thiophène stabilise alors l'espèce **I**. L'alcool secondaire peut alors se coordonner pour former l'espèce **II** pour conduire à la formation de la cétone correspondante ainsi qu'à l'espèce métal-hydrure **III**. Celle-ci peut ensuite réduire l'énone générée pour obtenir le produit souhaité ainsi que recommencer le cycle catalytique avec l'espèce **I**. Grâce au mécanisme proposé, il est logique que les complexes **Mn7-9** aient donné de très faibles conversions. Le caractère hémilabile du thiophène étant plus prononcé que celui du furane, celui-ci permet de stabiliser les différents intermédiaires participant au cycle catalytique.

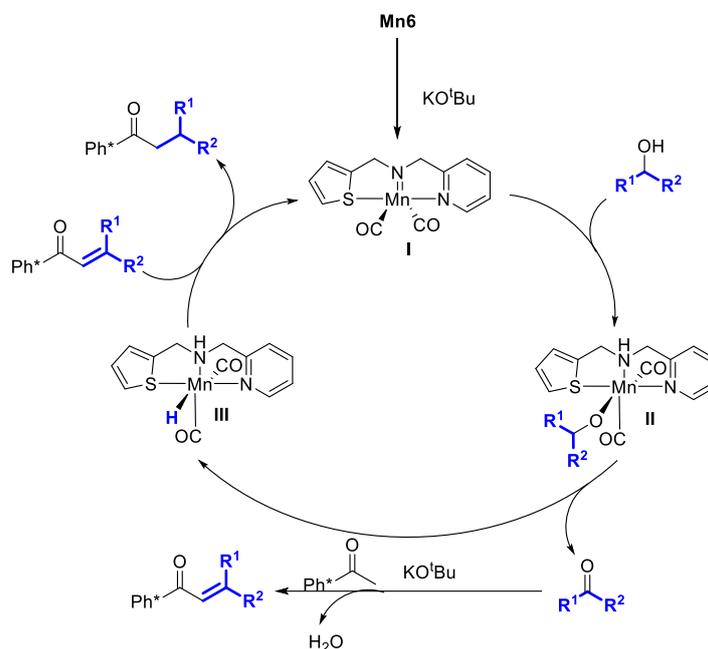


Schéma 2.11: Mécanisme proposé par Maji.

La même année cette réaction a été reprise par Morrill sans utiliser de métal.⁹⁵ Néanmoins les conditions réactionnelles sont plus contraignantes que celles évoquées précédemment (Schéma 2.12). En effet, un large excès d'alcool secondaire (6 équiv.) ainsi qu'un excès de base (2 équiv.) avec un

⁹⁵ Dambatta, M. B.; Santos, J.; Bolt, R. B. A.; Morrill, L. C. *Tetrahedron*, **2020**, *76*, 131571.

chauffage de 150 °C sont nécessaires. De plus, cette approche est plus limitée que les méthodologies employant des complexes organométalliques. Ainsi, certains substrats sont incompatibles pour la réaction, comme par exemples des alcools dérivés de l'indanone ou de la tétralone. Dans ces conditions la réaction fonctionne dans un premier temps *via* une oxydation de type Oppenauer pour oxyder l'alcool secondaire en cétone. Puis la condensation en milieu basique génère l'énone qui est ensuite réduite *via* une réduction de type Meerwein-Ponndorf-Verley.

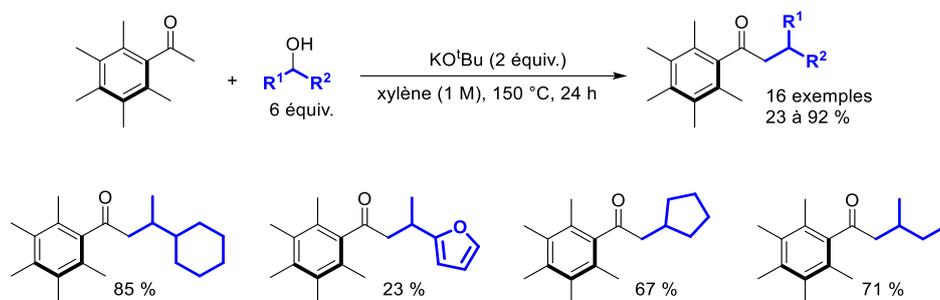


Schéma 2.12: Alkylation de cétones par des alcools secondaires décrite par Morrill.

4. Cas particulier : Couplage croisé sélectif de deux alcools secondaires.

En 2019 une nouvelle méthodologie a été développée par l'équipe de Gunanathan afin de synthétiser des cétones β -disubstituées⁹⁶ en présence d'un complexe de ruthénium (II) à ligand pince de type PNP (ligand MACHO). Deux alcools secondaires différents sont engagés dans ce processus (Schéma 2.13). De manière analogue à la réaction de β -alkylation d'alcools secondaires par des alcools primaires; la réaction libère de l'hydrogène car il y a deux étapes de déshydrogénation pour une seule étape d'hydrogénation (réduction de liaison C=C de l'intermédiaire énone). Contrairement aux méthodes décrites précédemment, il n'est pas nécessaire d'utiliser des alcools secondaires encombrés pour obtenir de très bonnes sélectivités ainsi que des très bons rendements. Néanmoins, la réaction ne peut pas fonctionner avec des alcools benzyliques secondaires en tant que pro-électrophiles car il n'y aurait alors plus de contrôle de la sélectivité. Les alcools benzyliques secondaires sont utilisés comme pro-nucléophiles lorsque les alcools aliphatiques secondaires le sont comme pro-électrophiles afin de pouvoir contrôler la sélectivité de la réaction. De plus, une faible quantité de base favorise la réaction dans ce sens et limite les réactions secondaires de type auto-condensation. En effet, contrairement aux méthodes décrites par Donohoe, Sundararaju et Maji, qui utilisent une base en quantité stoechiométrique voire en excès; la méthode décrite par Gunanathan fonctionne avec une quantité catalytique de base (5 mol %). Récemment cette méthodologie a été retravaillée par Gunanathan en utilisant différentes cétones aromatiques⁹⁷ à la place des alcools secondaires benzyliques. Les résultats obtenus sont comparables avec ceux décrits dans sa première méthodologie.

⁹⁶ Thiyagarajan, S.; Gunanathan, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 3822-3827.

⁹⁷ Thiyagarajan, S.; Sankar, R. V.; Gunanathan, C. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 7879-7884.

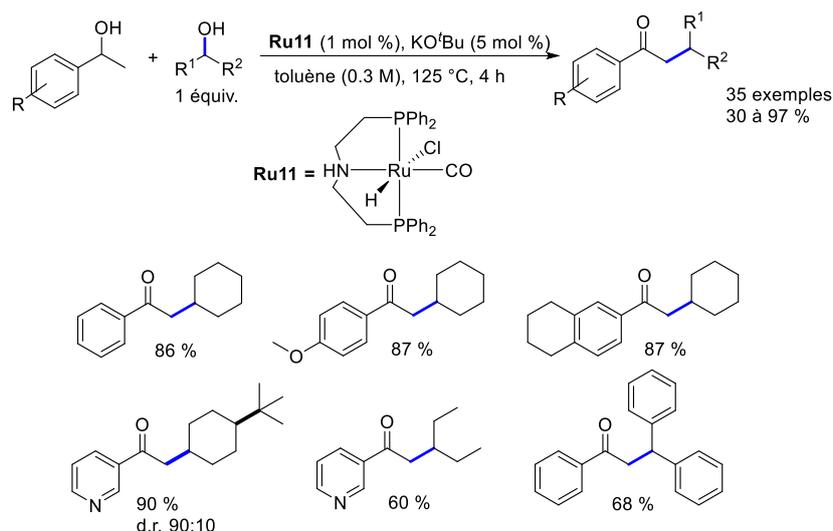


Schéma 2.13: Synthèse de cétones β-disubstituées décrite par Gunanathan.

En 2020, Bi et Jiang ont réalisé une étude DFT afin d'expliquer l'origine de la chimiosélectivité de la réaction décrite par Gunanathan entre deux alcools secondaires.⁹⁸ Pour cela la réaction entre le 1-phényléthan-1-ol et le cyclohexanol a été considérée (Schéma 2.14).

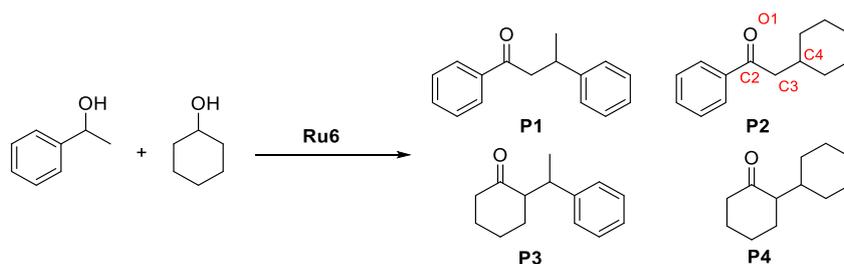


Schéma 2.14: Réaction étudiée par Bi et Jiang d'après les résultats décrits par Gunanathan.

Les quatre cétones ci-dessus ont principalement été étudiées, **P2** étant la cétone obtenue dans l'étude de Gunanathan. L'addition 1,4 est largement préférée à l'addition 1,2 car les produits formés sont plus stables. Les intermédiaires α,β-insaturés de ces produits ont été étudiés. Les calculs ont également montré que la formation de l'énone **P2** était la plus stable d'un point de vue thermodynamique. En effet dans les cas de **P1** et **P3**, la conjugaison lors de l'aldolisation entre le carbonyle et l'alcool est plus importante, ce qui rend la formation de l'énone plus coûteuse en énergie (Figure 2.1).

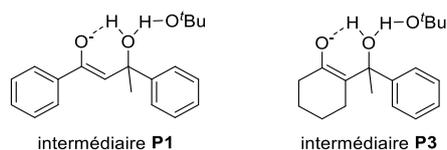


Figure 2.1: Intermédiaires de **P1** et **P3** stabilisés.

De plus, la position C4 est la plus pauvre en électrons du fait de la conjugaison entre les groupes phényle et carbonyle associé aux faibles effets électroniques du cycle alkyle sur la liaison C=C de l'énone.

⁹⁸ Liu, T.-T.; Tang, S.-Y.; Hu, B.; Liu, P.; Bi, S.; Jiang, Y.-Y. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 12444-12455.

Ainsi le transfert d'hydrure sur l'intermédiaire **P2** est le moins coûteux en énergie comparé aux autres intermédiaires. Les interactions de ces intermédiaires avec le catalyseur **Ru11** ont également été considérées. En effet, les interactions π - π entre les phényles des énonés et les phényles du ligand renforce l'interaction substrat-complexe. Ainsi l'intermédiaire **P4** est le moins favorisé selon cette approche. Ce paramètre est combiné à l'énergie de distorsion de l'espèce métal-hydrure où elle est la plus faible dans le cas de **P2**. Ainsi l'ensemble de ces paramètres permet de justifier la chimiosélectivité observée par Gunanathan lors du couplage croisé entre deux alcools secondaires. Le produit **P2** est uniquement observé et est obtenu avec de très bons rendements.

Srivastiva et Das, qui avaient travaillé sur la β -alkylation d'alcools secondaires par des alcools primaires, ont également montré que leur système catalytique pouvait s'étendre aux alcools secondaires⁹⁹(Schéma 2.15). Contrairement aux alcools primaires, la réaction nécessite une charge catalytique plus importante (2 mol % au lieu de 1 mol %) ainsi qu'une température plus élevée (150 °C au lieu de 120 °C). Comme lors de l'étude de Gunanathan, cette méthodologie fonctionne avec des alcools benzyliques secondaires qui n'ont pas besoin d'être encombrés mais possède donc les mêmes limites à savoir l'usage exclusif de ces alcools en tant que pro-nucléophiles.

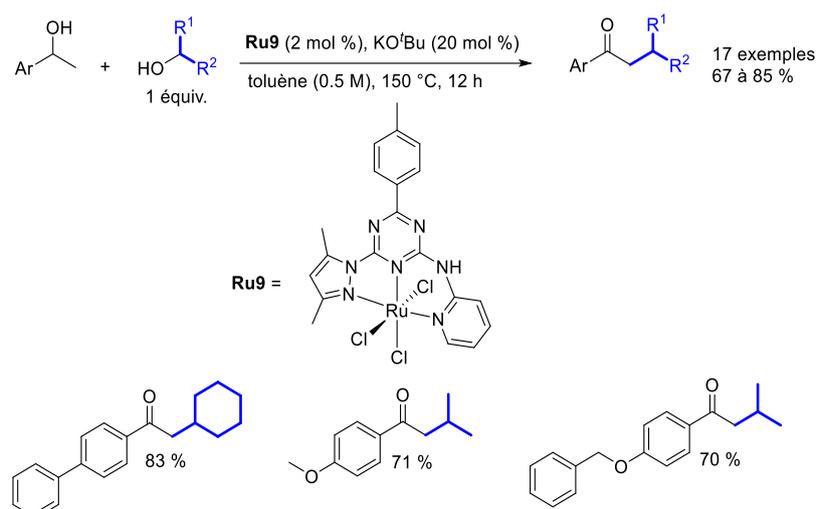


Schéma 2.15: Synthèse de cétones β -disubstituées décrite par Srivastiva et Das.

III. Alkylation de cétones par des alcools secondaires catalysée par un complexe bifonctionnel de fer.

1. Optimisation de la réaction d'alkylation.

Suite aux travaux menés dans le groupe sur l'alkylation de cétones par des alcools primaires²¹, l'alkylation de cétones à partir d'alcools secondaires a été étudiée avec différents complexes de fer. Les quatre complexes suivants (Figure 2.2) ont été choisis pour cette étude :

⁹⁹ Bhattacharyya, D.; Sarmah, B. K.; Nandi, S.; Srivastava H. K.; Das, A. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 869-875.

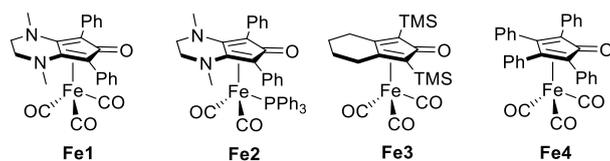


Figure 2.2: Complexes de fer étudiés.

Des recherches de conditions expérimentales ont été menées sur les deux réactions développées par Donohoe et Gunanathan afin de voir si les complexes de fer pouvaient catalyser une de ces réactions (Schéma 2.16). Il est rapidement apparu que la réaction (2) (Schéma 2.16) allait être très difficile à optimiser car les quatre complexes ne semblaient pas être capables de contrôler la sélectivité de la réaction, des mélanges très complexes ont été obtenus dans tous les cas.

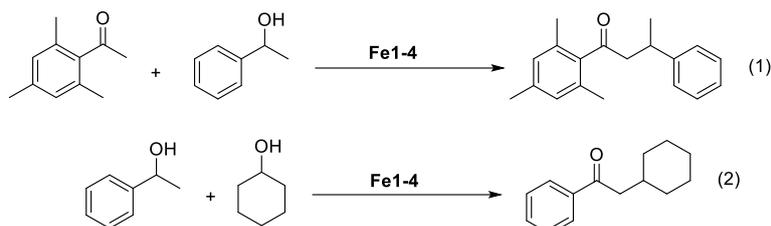
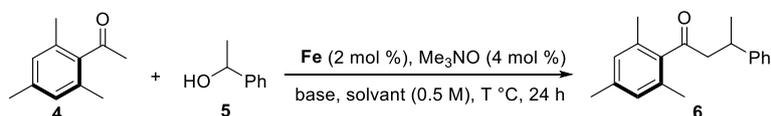


Schéma 2.16: Réactions d'alkylations catalysées par des complexes de fer.

Néanmoins la réaction (1) (Schéma 2.16) a donné des résultats préliminaires prometteurs pour permettre avec optimisme le développement de cette réaction à l'aide de ces complexes de fer. Une étude d'optimisation a été réalisée afin de déterminer les meilleures conditions pour cette réaction, les résultats ont été regroupés dans le tableau ci-dessous (Tableau 2.1).

Tableau 2.1: Optimisation des conditions pour l'alkylation de la 1-mésityléthan-1-one par le 1-phényléthan-1-ol^a



Entrée	Alcool (équiv.)	Complexe	Température (°C)	Base (équiv.)	Solvant	6 ^b (%)
1	2	Fe1	90	K ₃ PO ₄ (1)	toluène	-
2	2	Fe1	90	NaOMe (1)	toluène	-
3	2	Fe1	90	NaO ^t Bu (1)	toluène	11
4	2	Fe1	110	NaOMe (1)	toluène	32
5	2	Fe1	100	NaO ^t Bu (1)	toluène	36
6	2	Fe1	110	K ₃ PO ₄ (1)	toluène	10
7	2	Fe1	110	NaO ^t Bu (1)	toluène	98
8	2	Fe1	110	NaOH (1)	toluène	48 ^c
9	2	Fe1	110	Cs ₂ CO ₃ (0.1)	toluène	-
10	2	Fe1	110	Cs ₂ CO ₃ (1)	toluène	61
11	1.5	Fe1	110	NaO^tBu (1)	toluène	98 (87^d)
12	1.5	Fe1	110	KO ^t Bu (1)	toluène	89
13	1.5	Fe1	110	NaO ^t Bu (0.1)	toluène	9

14	1.5	Fe1	110	NaO ^t Bu (0.5)	toluène	49
15	1.5	Fe1	110	NaO ^t Bu (1)	CPME	76
16	1.5	Fe1	110	NaO ^t Bu (1)	^t BuOH	79
17	1.5	Fe2	110	NaO ^t Bu (1)	toluène	78 ^c
18	1.5	Fe3	110	NaO ^t Bu (1)	toluène	80
19	1.5	Fe4	110	NaO ^t Bu (1)	toluène	84
20	1.5	-	110	NaO ^t Bu (1)	toluène	-

[a] Conditions générales: 1-mésityléthan-1-one (0.5 mmol), 1-phényléthan-1-ol (1.5 mmol), **Fe** (2 mol %), Me₃NO (4 mol %), base (1 équiv.), solvant (1 mL), 110 °C, 24 h. [b] Conversion calculée à partir de la RMN ¹H du produit brut. [c] Réaction réalisée sans Me₃NO. [d] Rendement isolé.

Le complexe **Fe1** a principalement été utilisé pour cette recherche, le Me₃NO a été employé afin de décarbonyler le complexe, générant ainsi de la triméthylamine et du dioxyde de carbone. Dans un premier temps, des conditions proches de celles utilisées pour l'alkylation de cétones par des alcools primaires ont été étudiées. Contrairement à cette méthode, aucune réactivité n'est observée à 90 °C (Entrées 1 à 3), un chauffage à 110 °C est nécessaire pour obtenir de bonnes conversions (Entrée 7). Lors de l'étude sur la variation des bases, le *tert*-butylate de sodium est apparu comme la base la plus efficace dans ces conditions (Entrées 5 et 11), comparé au *tert*-butylate de potassium (89 % au lieu de 98 %, Entrée 12). Contrairement à l'alkylation de cétones décrite avec des alcools primaires, aucune conversion n'est observée en présence d'une quantité catalytique de base (Entrées 9, 13 et 14). Une quantité stoechiométrique de base est nécessaire afin de favoriser la déshydrogénation de l'alcool secondaire ainsi que la formation de l'énolate à partir de la cétone **4** pour permettre la condensation aldolique entre les deux cétones. Par la suite, divers solvants ont été utilisés pour évaluer leur rôle dans ce processus d'alkylation. Un solvant polaire et protique comme le *tert*-butanol (Entrée 16) ainsi qu'un solvant polaire et aprotique comme le CPME (Entrée 15) ont eu une légère influence sur les conversions, respectivement de 76 et 79 %. De plus les quatre complexes étudiés ont fourni de bons résultats (Entrées 11, 17-19), le complexe optimal étant **Fe1**. Sans complexe de fer, aucune réaction n'est observée à 110 °C (Entrée 20). Les meilleurs résultats sont obtenus dans les conditions suivantes : La cétone (0.5 mmol) est mise en réaction avec 1.5 équiv. de **5**, 1 équiv. de *tert*-butylate de sodium, 2 mol % de **Fe1**, 4 mol % de Me₃NO dans 1 mL de toluène à 110 °C (Entrée 11)¹⁰⁰. Afin de s'assurer de l'intérêt de cette méthodologie en synthèse, l'alkylation a été réalisée sur une échelle plus importante de 5 mmol de **4**. Le produit **6** a ainsi été synthétisé avec un rendement de 83 %, très proche du rendement de celui obtenu sur une échelle de 0.5 mmol (87 %).

2. Exemplification de la réaction.

Ayant déterminé les conditions optimales de cette réaction, une étude a été réalisée afin d'étendre cette réaction à différentes cétones et alcools secondaires. Dans un premier temps, les observations faites par Donohoe ont été confirmées (Schéma 2.17): Seules les cétones *ortho*-substituées

¹⁰⁰ Bettoni, L.; Gaillard, S.; Renaud, J.-L. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 2064-2069.

l'étape de réduction. Pour les produits **38** et **47**, le diastéréoisomère majoritaire a pu être déterminé par analyse NOE. Une structure RX de **47** a également été obtenue, confirmant les observations faites grâce à l'analyse NOE.

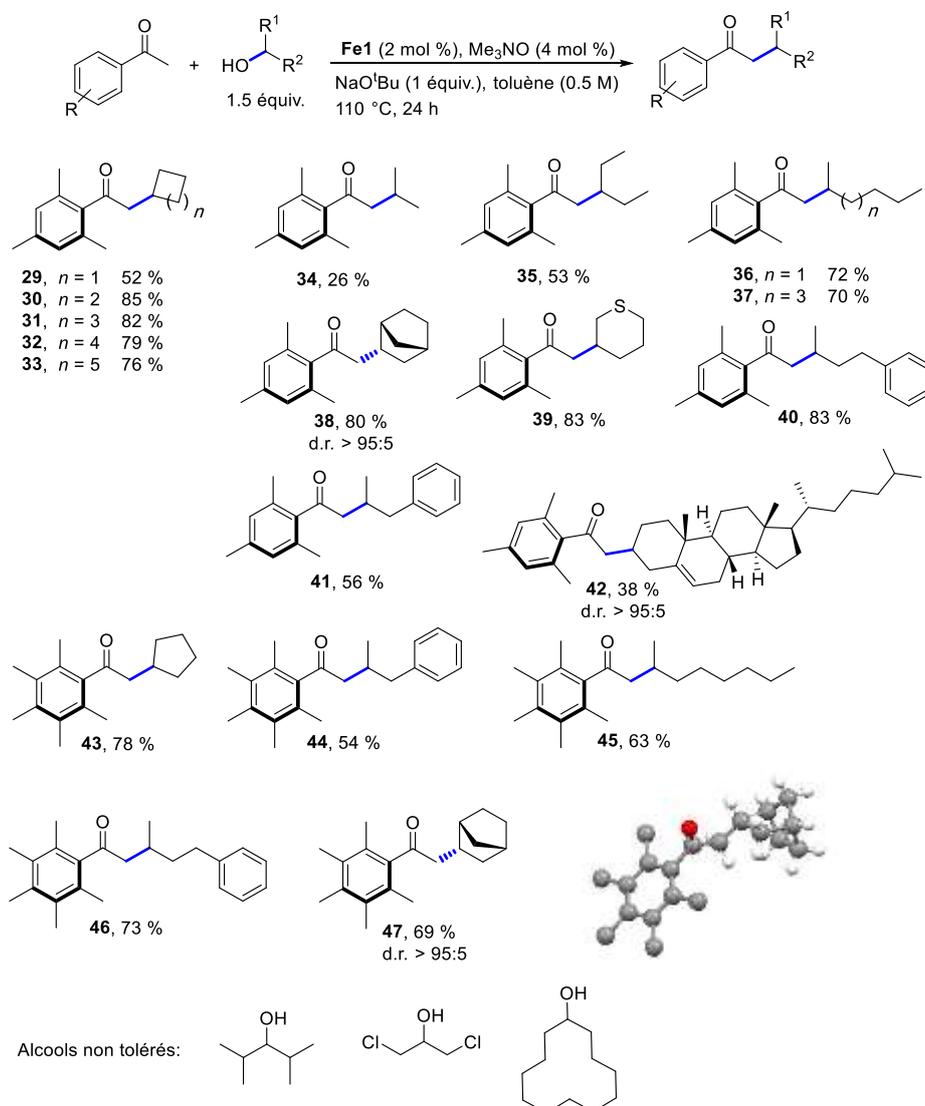
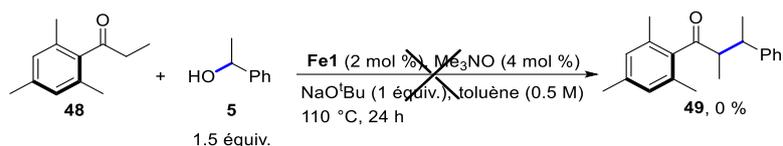


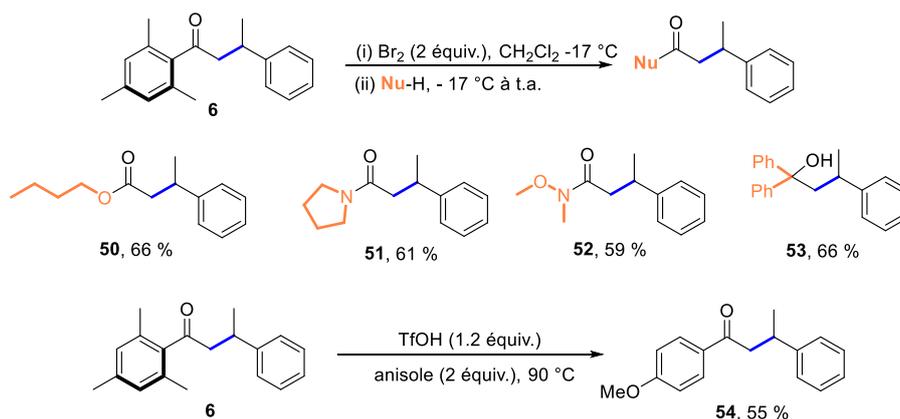
Schéma 2.19: Alkylation de cétones par des alcools aliphatiques secondaires.

Dans le but d'étendre les possibilités de cette méthodologie, un essai a été réalisé pour voir si la réaction d'alkylation pouvait fonctionner avec des cétones α,β -alkylées. Cela permettrait d'avoir accès à des cétones α,β -disubstituées. La cétone **48** et l'alcool **5** ont été engagés en catalyse (Schéma 2.20). Malheureusement aucune trace de produit n'a été observée, même lorsque la température a été augmentée jusqu'à 140 °C, la charge catalytique en fer à 5 mol %, ou encore en présence d'un large excès de base (5 équiv.). A ce jour il n'existe pas de méthodologies *via* les réactions par transfert d'hydrogène permettant d'obtenir ce type de composés.



Sch\u00e9ma 2.20: Alkylation de c\u00e9tones α -alkyl\u00e9es par un alcool secondaire.

De mani\u00e8re analogue aux travaux de Donohoe, cette m\u00e9thodologie a \u00e9t\u00e9 valoris\u00e9e en substituant le groupement m\u00e9sityle par diff\u00e9rents nucl\u00e9ophiles (Sch\u00e9ma 2.21). Divers nucl\u00e9ophiles comme des alcools ou bien des amines ont \u00e9t\u00e9 additionn\u00e9s sur le bromure d'acyle g\u00e9n\u00e9r\u00e9 *in-situ* pour conduire \u00e0 l'ester **50** et aux amides **51** et **52** avec 66 %, 61 % et 59 % de rendement respectif. Le produit **53** a \u00e9t\u00e9 obtenu apr\u00e8s addition d'une solution de bromure de ph\u00e9nylmagn\u00e9sium avec un rendement de 66 %. De plus le groupement m\u00e9sityl peut \u00eatre substitu\u00e9 en milieu acide par un compos\u00e9 aromatique riche en \u00e9lectrons afin d'obtenir une nouvelle c\u00e9tone β -disubstitu\u00e9e. Le compos\u00e9 **54** a ainsi \u00e9t\u00e9 obtenu avec un rendement de 55 %. Les groupements m\u00e9sityl ou pentam\u00e9thylph\u00e9nyl peuvent donc \u00eatre per\u00e7us comme des groupements protecteurs le temps de la catalyse pour ensuite \u00eatre substitu\u00e9s et acc\u00e9der ainsi \u00e0 un large choix de compos\u00e9s d'int\u00e9r\u00eat.



Sch\u00e9ma 2.21: Fonctionnalisation de c\u00e9tones β -disubstitu\u00e9es.

3. Etude m\u00e9canistique.

Apr\u00e8s avoir \u00e9tudi\u00e9 les possibilit\u00e9s et les limites de cette m\u00e9thodologie, une recherche du m\u00e9canisme de cette r\u00e9action a \u00e9t\u00e9 men\u00e9e. Une exp\u00e9rience de deut\u00e9ration a \u00e9t\u00e9 r\u00e9alis\u00e9e en utilisant l'alcool **5-d₁** pr\u00e9par\u00e9 par r\u00e9duction de l'ac\u00e9toph\u00e9none avec du t\u00e9traeut\u00e9roborate de sodium (NaBD₄). Cet alcool a \u00e9t\u00e9 engag\u00e9 dans les conditions r\u00e9actionnelles optimales (Sch\u00e9ma 2.22). Le produit **6-d₁** a \u00e9t\u00e9 obtenu avec un rendement de 82 % et une incorporation compl\u00e8te de deut\u00e9rium en position β de la c\u00e9tone. Cela confirme bien le fait que l'alcool secondaire est la source d'hydrog\u00e8ne n\u00e9cessaire au cycle catalytique. Le fait qu'il y ait du deut\u00e9rium uniquement en position β sugg\u00e8re que l'addition de l'hydrure s'est faite *via* un m\u00e9canisme de type addition 1,4.

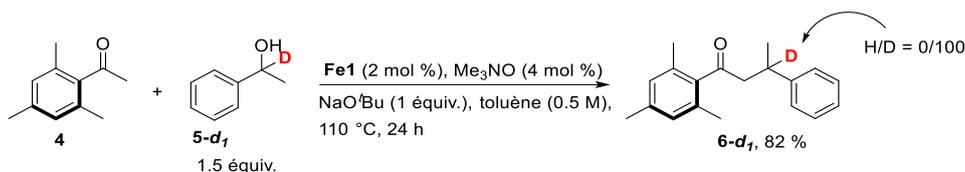


Schéma 2.22: Expérience de deutération.

Le mécanisme suivant (Schéma 2.23) est alors proposé. L'espèce **I** à 16 électrons est générée à partir de **Fe1** et de Me_3NO . L'alcoolate de sodium secondaire se coordine alors à l'espèce **I** pour former l'intermédiaire **II** qui libère ensuite la cétone correspondante ainsi que le complexe **III** à 18 électrons, de degré d'oxydation +II. La condensation en milieu basique entre les deux cétones présentes dans le milieu permet alors d'obtenir une énone trisubstituée. L'énone réagit alors avec l'hydrure de fer pour former l'intermédiaire **IV**. Une alcoolise va alors libérer la cétone alkylée et régénérer l'espèce insaturée **I**.

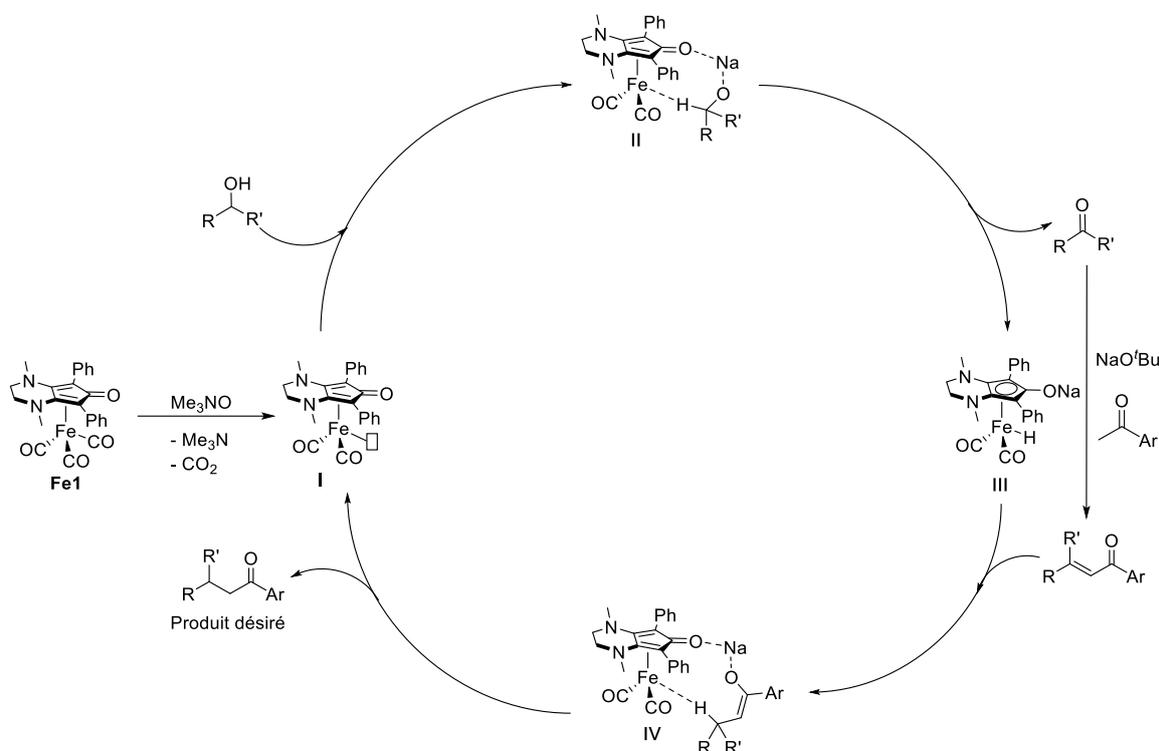


Schéma 2.23: Mécanisme proposé pour l'alkylation de cétones par des alcools secondaires.

4. Conclusion.

Il a été montré que le complexe de fer **Fe1**; déjà utilisé précédemment dans le groupe pour l'alkylation de cétones par des alcools primaires ainsi que pour la réduction de cétones α,β -insaturées, pouvait catalyser l'alkylation de cétones par des alcools secondaires. Cette réaction est encore peu décrite et a émergé grâce aux travaux de Donohoe sur les cétones encombrées afin de favoriser la formation d'un seul produit. Cette nouvelle méthode d'alkylation est relativement générale et a ouvert l'accès à un grand nombre de cétones β -dialkylées. Malgré les limitations sur les cétones comme nucléophiles, les possibilités de fonctionnaliser ces tri ou pentaméthylphényl cétones après alkylation

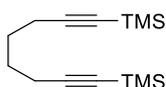
ouvrent de nombreuses perspectives de synthèses. Celles-ci peuvent facilement être substituées par de nombreux nucléophiles pour ainsi élargir l'accès à de nombreux composés.

IV. Partie expérimentale.

1. General considerations.

All air- and moisture-sensitive manipulations were carried out using standard vacuum line Schlenk tubes techniques. Dry toluene was dried using a solvent purification system from Innovative Technologies, by passage through towers containing activated alumina. Xylene was purchased from Carlo Erba and was distilled over sodium and stocked over 4Å molecular sieves. Other solvents and chemicals were purchased from different suppliers and used as received. Neutral alumina was purchased from Alfa Aesar (Brockmann Grade I, 58 Angstroms, -60 Mesh Powder, S.A. 150 m²/g) and silica from Carlo Erba (60Å 40-63µ). Deuterated solvents for NMR spectroscopy were purchased from Eurisotop and used as received. NMR spectra were recorded on a 500 MHz Brücker spectrometer. Proton (¹H) NMR information is given in the following format: multiplicity (s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; quint, quintuplet; sext, sextuplet; sept, septuplet; m, multiplet), coupling constant(s) (*J* in Hertz (Hz), number of protons. The prefix *app* is occasionally applied when the true signal multiplicity was unresolved and *br* indicates the signal in question broadened. Carbon (¹³C) NMR spectra are reported in ppm (δ) relative to CDCl₃ unless noted otherwise. Infrared spectra were recorded over a PerkinElmer Spectrum 100 FT-IR Spectrometer using neat conditions. Melting points were measured on non-crystalline solids using an Electrothermal IA 9100 apparatus. HRMS (ESI-TOF) *m/z* analyses were performed by Laboratoire de Chimie Moléculaire et Thioorganique analytical Facilities.

2. Synthesis of iron complexes.



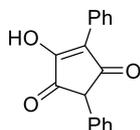
Chemical Formula: C₁₄H₂₆Si₂

▪ 1,8-bis(trimethylsilyl)octa-1,7-diyne¹⁰² (1)

In a 50 mL dried Schlenk tube under an argon atmosphere, to a solution of diyne (10 mmol) in dried THF (20 mL) at -78 °C was added *n*-BuLi (22 mmol, 2.2 equiv.). The reaction mixture was stirred for 10 minutes at -78 °C then 1 hour at room temperature. Trimethylsilylchloride (22 mol, 2.2 equiv.) was added and the resulting solution was stirred 3 hours at room temperature. A saturated aqueous solution of NH₄Cl was added, then the aqueous layer was extracted with diethyl ether (2 x 50 mL). Combined organic layers were dried over MgSO₄. After filtration, solvent was removed under vacuum. The crude

¹⁰² Bushnell, L. M.; Evitt, E. R.; Bergman, R. G. *J. Organomet. Chem.* **1978**, 157, 445-456.

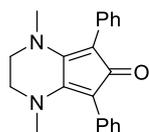
product was purified by silica gel column chromatography using pentane/ethyl acetate (90:10) to afford the pure product as a colorless oil (2.45 g, 98 %). ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 2.27-2.19 (m, 4H), 1.65-1.57 (m, 4H), 0.13 (s, 18H) ppm. ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 107.0, 84.6, 27.6, 19.3, 0.1 ppm.



Chemical Formula:
C₁₇H₁₂O₃

▪ **4-hydroxy-2,5-diphenylcyclopent-4-ene-1,3-dione¹⁰³ (2)**

In a 100 mL Schlenk tube under an argon atmosphere, freshly cut pieces of sodium (95 mmol, 2.19 g, 2 equiv.) were dropped into freshly ethanol (125 mL) at 0 °C. After its complete dissolution thanks to a vigorous stirring, 1,3-diphenyl-2-propanone (47.6 mmol, 10.0 g, 1 equiv.) and diethyl oxalate (52.3 mmol, 7.1 mL, 1.1 equiv.) were added. The solution was slowly warmed up to room temperature and stirred for 60 h at room temperature. The color of the reaction mixture changed from brown to dark purple. At 0 °C, glacial acetic acid was carefully added dropwise until neutralization. The color turned yellow orange. The reaction mixture was then poured into ice/water (143 mL) and the aqueous layer was acidified to pH 1 by careful dropwise addition of concentrated sulfuric acid (96 %). The resulting pale yellow precipitate was filtered, washed twice with water and dried by azeotropic distillation with toluene. The pure enough product was obtained as a pale-yellow powder (5.79 g, 77 %). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ 7.80 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.21 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.16-7.04 (m, 4H), 6.90 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.21 (s, 1H) ppm (OH not observed). ¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 125 MHz): δ 197.5, 196.8, 166.4, 134.4, 129.6, 128.9, 128.9, 128.8, 128.7, 128.2, 128.1, 127.4, 56.0 ppm.



Chemical Formula: C₂₁H₂₀N₂O

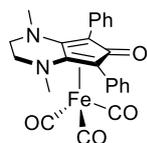
▪ **1,4-dimethyl-5,7-diphenyl-1,2,3,4-tetrahydro-6H-cyclopenta[*b*]pyrazin-6-one¹⁰⁴ (3)**

In a 100 mL Schlenk tube under an argon atmosphere, the diphenylcyclopentanetrione **2** (18.9 mmol, 5.0 g, 1 equiv.) and *N,N'*-dimethylethylenediamine (18.9 mmol, 2.04 mL, 1 equiv.) were introduced in methanol (30 mL). The reaction mixture was heated under reflux and monitored by TLC on silica gel (eluent: CH₂Cl₂/MeOH: 90:10). After two hours, the solvent was removed to furnish the pure diamino cyclopentadienone as a dark purple powder (5.96 g, 99 %). ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 7.30-7.25

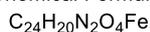
¹⁰³ Claisen, L.; Ewan, T.; *Annalen*, **1895**, 284, 245-299.

¹⁰⁴ Haak, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 17, 2815-2824.

(m, 8H), 7.17-7.12 (m, 2H), 3.33 (s, 4H), 2.82 (s, 6H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): δ 195.4, 151.0, 133.7, 131.2, 127.4, 125.6, 98.9, 50.1, 42.3 ppm.

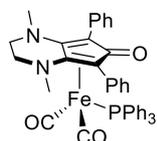


Chemical Formula:

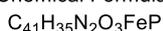


▪ **(1,4-dimethyl-5,7-diphenyl-1,2,3,4-tetrahydro-6H-cyclopenta[b]pyrazin-6-one)tricarbonyl iron complex (Fe1)**

In a 15 mL dried Schlenk tube under an argon atmosphere, the cyclopentadienone ligand **3** (2.52 mmol, 800 mg, 1 equiv.) and $\text{Fe}_2(\text{CO})_9$ (5.06 mmol, 1.84 g, 2 equiv.) were introduced in dry and free- O_2 toluene (10 mL). The reaction mixture was stirred under reflux overnight. The resulting mixture was cooling down to room temperature and purified on neutral alumina oxide column chromatography surrounded by a pad of celite (eluent: CH_2Cl_2 to $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ [98:2]). Precipitation on a mixture of pentane/diethyl ether (10:1) and filtration under vacuum gave the pure complex **Fe1** as a yellow powder (560 mg, 49 %). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 7.54 (d, $J = 7.1$ Hz, 4H), 7.40-7.31 (m, 6H), 3.44 (ddd, $J = 3.9$; 6.9; 11.0 Hz, 2H), 2.92 (ddd, $J = 3.9$; 6.9; 11.0; Hz, 2H), 2.37 (s, 6H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): δ 210.2 (3C), 165.7, 132.4 (4C), 131.9 (2C), 128.4 (4C), 128.0 (2C), 114.6 (2C), 71.1 (2C), 50.1 (2C), 41.5 (2C) ppm. **IR** (neat): ν 3023, 2957, 2911, 2868, 2027, 1962, 1947, 1917, 1666, 1620, 1573, 1555, 1514, 1495, 1441, 1415, 1359, 1265, 1192, 1117, 1074, 1058, 951, 850, 755, 728, 699 cm^{-1} . **HRMS** (**ESI-TOF**) m/z [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{FeN}_2\text{O}_4$ 457.0851; found 457.0841.



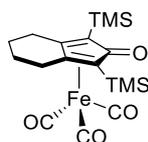
Chemical Formula:



▪ **(1,4-dimethyl-5,7-diphenyl-1,2,3,4-tetrahydro-6H-cyclopenta[b]pyrazin-6-one) triphenylphosphine dicarbonyl iron complex (Fe2)**

In a 15 mL dried Schlenk under an argon atmosphere, tricarbonyl iron complex **Fe1** (0.44 mmol, 200 mg, 1 equiv.) and triphenylphosphine (1.33 mmol, 366 mg, 3 equiv.) were solubilized in O_2 -free xylene (6 mL) and then refluxed at 140 $^\circ\text{C}$ overnight. Purification by flash column chromatography on neutral aluminium oxide topped with a pad of celite (eluent: pentane/AcOEt [90:10] to [70:30]) afforded the pure triphenylphosphine iron complex **Fe2** as an orange powder (195 mg, 65 %). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 7.82 (d, $J = 7.0$ Hz, 4H), 7.39 (s, 2H), 7.34-7.20 (m, 9H), 7.16 (t, $J = 7.0$ Hz, 4H), 7.07-7.03 (m, 6H), 3.49 (s, 4H), 2.59 (s, 6H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): δ 216.9, 160.9, 133.9, 133.8, 133.3, 133.2, 130.8, 128.9, 127.5, 127.4, 125.9, 108.6, 71.3, 47.1, 40.2 ppm. $^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3 , 162 MHz): δ 50.68 ppm. **IR** (neat) ν 3058, 2925, 1969, 1902, 1603, 1573, 1542, 1498, 1484, 1470, 1434,

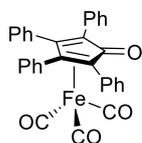
1417, 1380, 1354, 1332, 1251, 1175, 1089, 1029, 930, 846, 762, 750, 740, 693 cm^{-1} . **HRMS (ESI-TOF)** m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$: Calcd for $\text{C}_{41}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_3\text{PFe}$ 691.1813; found 691.1812.



Chemical Formula:
 $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{FeO}_4\text{Si}_2$

▪ **(1,3-bis(trimethylsilyl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-inden-2-one) tricarbonyl iron complex (Fe3)**

In a 50 mL dried Schlenk tube under an argon atmosphere, Fe_2CO_9 (2 mmol, 727 mg, 1 equiv.) was added to a solution of diyne **1** (2 mmol, 500 mg, 1 equiv.) in dry and free- O_2 toluene (10 mL). The reaction mixture was stirred under reflux overnight. The resulting mixture was cooling down to room temperature. The crude product was purified by column chromatography on neutral alumina oxide (eluent: pentane/ethyl acetate [50:50]) to afford the pure complex **Fe3** as a yellow solid (711 mg, 85 %). **$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz):** δ 2.66-2.48 (m, 4H), 1.90-1.76 (m, 4H), 0.27 (s, 18H) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz):** δ 209.2, 181.4, 111.1, 71.9, 24.9, 22.5, 0.1 ppm. **IR (neat):** ν 2053, 1987, 1604, 1441, 1410, 1398, 1371, 1310, 1241, 1085, 1043, 960, 887, 842, 827, 769, 747, 692 cm^{-1} . **HRMS (ESI-TOF) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$:** Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{O}_4\text{Si}_2\text{Fe}$ 419.0797; found 419.0785.



Chemical Formula: $\text{C}_{32}\text{H}_{20}\text{FeO}_4$

▪ **(tetraphenylcyclopentadienone) tricarbonyl iron complex¹⁰⁵ (Fe4)**

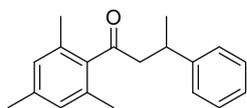
In a 15 mL dried Schlenk tube under an argon atmosphere, Fe_2CO_9 (2 mmol, 727 mg, 1 equiv.) was added to a solution of cyclopentadienone (2 mmol, 769 mg, 1 equiv.) in dry and free- O_2 toluene (10 mL). The reaction mixture was stirred under reflux overnight. The resulting mixture was cooling down to room temperature. The crude product was purified by column chromatography on neutral alumina oxide (eluent: pentane/ethyl acetate [50:50]) to afford the pure complex **Fe4** as a yellow solid (954 mg, 91 %). **$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz):** δ 7.61-7.55 (m, 4H), 7.28-7.20 (m, 8H), 7.16-7.13 (m, 8H) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz):** δ 208.5, 169.7, 131.7, 130.7, 130.2, 129.8, 128.6, 128.0, 127.9, 127.8, 104.0, 82.4 ppm.

¹⁰⁵ Johnson, T. C.; Clarkson, G. J.; Wills, M. *Organometallics*, **2011**, *30*, 1859-1868.

3. General procedure for the alkylation of ketones with secondary alcohols.

General Procedure A:

In a 15 mL flame-dried Schlenk tube equipped with a stirring bar, 1-mesitylethan-1-one (0.5 mmol, 83 μ L), the desired alcohol (1.5 equiv.), Me_3NO (2.2 mg, 2 mol %), iron complex **Fe1** (4.56 mg, 2 mol %), NaO^tBu (48 mg, 1 equiv.) were added in toluene (1.0 mL) under an argon atmosphere. The mixture was rapidly stirred at room temperature for 2 min and then placed into a pre-heated oil bath at 110 $^\circ\text{C}$ and stirred over 24 hours. The mixture was cooled-down to room temperature, filtrated over silica with diethyl ether and concentrated under reduced pressure. The conversion was determined by $^1\text{H-NMR}$ spectroscopy, and then, the residue was purified by flash chromatography on silica gel using pentane-diethyl ether as eluent to afford the desired product.



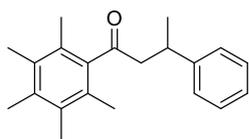
Chemical Formula: $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}$

▪ 1-mesityl-3-phenylbutan-1-one⁹¹ (**6**)

According to the general procedure A alkylation of 1-mesitylethan-1-one (0.5 mmol) with 1-phenylethan-1-ol (1.5 equiv, 90 μ L) afforded the pure product **6** as a light yellow oil (98 mg, 87 %) after purification by silica flash column chromatography (pentane/diethyl ether 98:2). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 7.31-7.24 (m, 4H), 7.21-7.18 (m, 1H), 6.80 (s, 2H), 3.50 (sext, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.02 (ABX, dd, $J_{AX} = 6.0$ Hz; $J_{AB} = 18.4$ Hz, 1H), 2.95 (ABX, dd, $J_{BX} = 7.7$ Hz; $J_{BA} = 18.4$ Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.07 (s, 6H), 1.37 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): δ 209.0, 146.5, 139.5, 138.3, 132.6, 128.5 (2C), 128.4 (2C), 127.0 (2C), 126.2 (2C), 53.0, 34.5, 22.3, 21.0, 18.9 (2C) ppm.

▪ Scale up of the reaction to 5 mmol starting material

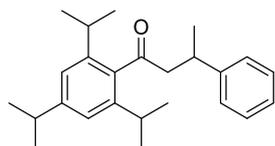
In a 30 mL flame-dried Schlenk tube equipped with a stirring bar 1-mesitylethan-1-one (5 mmol, 830 μ L), the desired alcohol (1.5 equiv., 900 μ L), Me_3NO (22.2 mg, 2 mol %), iron complex **Fe1** (45.6 mg, 2 mol %), NaO^tBu (480 mg, 1 equiv.) and toluene (10 mL) were poured in under an argon atmosphere. The mixture was rapidly stirred at room temperature for 2 min and then placed into a pre-heated oil bath at 110 $^\circ\text{C}$ and stirred over 24 hours. The mixture was cooled-down to room temperature, filtrated over silica with diethyl ether and concentrated under reduced pressure. Then the residue was purified by flash chromatography on silica gel using pentane-diethyl ether (98:2) as eluent to afford the pure product **6** as a light yellow oil (1.104 g, 83 %). $^1\text{H-NMR}$ data was comparable with the previous NMR data.



Chemical Formula: C₂₁H₂₆O

▪ **1-(2,3,4,5,6-pentamethylphenyl)-3-phenylbutan-1-one⁹¹ (7)**

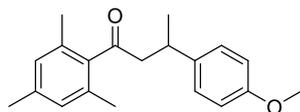
According to the general procedure A, alkylation of 1-(2,3,4,5,6-pentamethylphenyl)ethan-1-one (0.5 mmol, 95 mg) with 1-phenylethan-1-ol (1.5 equiv., 90 μ L) afforded the pure product **7** as a white solid (119 mg, 81 %) after purification by silica flash column chromatography (pentane/diethyl ether 98:2). **¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz):** δ 7.30-7.25 (m, 4H), 7.21-7.17 (m, 1H), 3.52 (sext, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.00 (ABX, dd, $J_{AX} = 5.7$ Hz; $J_{AB} = 18.9$ Hz, 1H), 2.92 (ABX, dd, $J_{BX} = 7.7$ Hz; $J_{BA} = 18.9$ Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.15 (s, 6H), 1.99 (br. s, 6H), 1.38 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H) ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz):** δ 210.1, 146.6, 140.4, 135.3, 133.0 (2C), 128.4 (2C), 127.3, 127.0 (2C), 126.1 (2C), 53.7, 34.1, 22.3, 16.8, 16.6, 15.8 (2C) ppm.



Chemical Formula: C₂₅H₃₄O

▪ **3-phenyl-1-(2,4,6-triisopropylphenyl)butan-1-one (8)**

According to the general procedure A, alkylation of 1-(2,4,6-triisopropylphenyl)ethan-1-one (0.5 mmol, 123 mg) with 1-phenylethan-1-ol (1.5 equiv., 90 μ L) afforded the pure product **8** as a colorless oil (127 mg, 73 %) after purification by silica flash column chromatography (pentane/diethyl ether 98:2). **¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz):** δ 7.29-7.23 (m, 4H), 7.19-7.14 (m, 1H), 6.92 (s, 2H), 3.55 (sext, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.02 (ABX, dd, $J_{AX} = 6.7$ Hz; $J_{AB} = 18.9$ Hz, 1H), 2.88 (ABX, $J_{BX} = 6.8$ Hz; $J_{BA} = 18.9$ Hz, 1H), 2.79 (sept, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.70-2.65 (m, 1H), 2.11 (br. s, 1H), 1.35 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.27-0.94 (m, 18H) ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz):** δ 209.2, 149.4, 146.4, 143.5, 137.8, 128.4 (2C), 127.1 (2C), 126.2, 120.9, 54.8, 34.3, 34.2, 30.6, 24.9, 23.9 (2C), 21.9 ppm. **IR (neat):** ν 2960, 2928, 2870, 1699, 1605, 1570, 1493, 1458, 1403, 1363, 1282, 1217, 1154, 1103, 987, 876, 759, 699, 551 cm⁻¹. **HRMS (ESI-TOF) m/z [M + H]⁺:** Calcd for C₂₅H₃₅O 335.2688; found 335.2691.

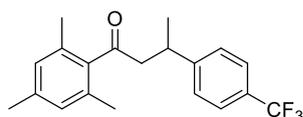


Chemical Formula: C₂₀H₂₄O₂

▪ **1-mesityl-3-(4-methoxyphenyl)butan-1-one (11)**

According to the general procedure A, alkylation of 1-mesitylethan-1-one (0.5 mmol) with 1-(4-methoxyphenyl)ethan-1-ol (1.5 equiv., 114 mg) afforded the pure product **11** as a colorless oil (129 mg,

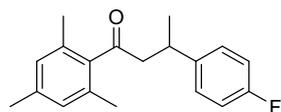
87 %) after purification by silica flash column chromatography (pentane/diethyl ether 98:2). **¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz):** δ 7.17 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.84 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.81 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.48 (sext, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.00 (ABX, dd, *J*_{AX} = 6.2 Hz; *J*_{AB} = 18.3 Hz, 1H), 2.93 (ABX, dd, *J*_{BX} = 7.5 Hz; *J*_{BA} = 18.3 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.09 (s, 6H), 1.35 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H) ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz):** δ 209.2, 158.1, 139.6, 138.7, 138.3, 132.7 (2C), 128.6 (2C), 128.0 (2C), 113.9 (2C), 55.3, 53.4, 33.8, 22.6, 21.1, 19.0 (2C) ppm. **IR (neat):** ν 2959, 2922, 2835, 1698, 1610, 1512, 1455, 1458, 1302, 1244, 1037, 986, 829, 600, 542 cm⁻¹. **HRMS (ESI-TOF) m/z [M + Na]⁺:** Calcd for C₂₀H₂₄O₂Na 319.1674; found 319.1667.



Chemical Formula: C₂₀H₂₁F₃O

▪ **1-mesityl-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)butan-1-one (12)**

According to the general procedure A, alkylation of 1-mesitylethan-1-one (0.5 mmol) with 1-(4-trifluoromethylphenyl)ethan-1-ol (1.5 equiv., 143 mg) afforded the pure product **12** as a colorless oil (123 mg, 74 %) after purification by silica flash column chromatography (pentane/diethyl ether 98:2). **¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz):** δ 7.55 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.81 (s, 2H), 3.58 (sext, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.03 (ABX, dd, *J*_{AX} = 6.5 Hz; *J*_{AB} = 18.5 Hz, 1H), 2.97 (ABX, dd, *J*_{BX} = 7.2 Hz; *J*_{BA} = 18.5 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.07 (s, 6H), 1.38 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H) ppm. **¹⁹F-NMR (CDCl₃, 500 MHz):** δ -62.3 ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz):** δ 208.4, 150.5, 139.2, 138.5, 132.5 (2C), 128.6 (q, *J* = 32.1 Hz), 128.5 (2C), 127.5 (2C), 125.3 (q, *J* = 3.8 Hz, 2C), 122.1 (d, *J* = 270.5 Hz), 52.7, 34.4, 22.0, 20.9, 18.9 (2C) ppm. **IR (neat):** ν 2965, 2926, 1698, 1611, 1456, 1323, 1162, 1114, 1067, 1016, 840, 602 cm⁻¹. **HRMS (ESI-TOF) m/z [M + H]⁺:** Calcd for C₂₀H₂₂OF₃ 335.1623; found 335.1619.

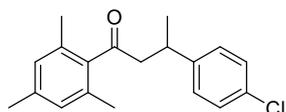


Chemical Formula: C₁₉H₂₁FO

▪ **3-(4-fluorophenyl)-1-mesitylbutan-1-one (13)**

According to the general procedure A, alkylation of 1-mesitylethan-1-one (0.5 mmol) with 1-(4-fluorophenyl)ethan-1-ol (1.5 equiv., 105 mg) afforded the pure product **13** as a light yellow oil (98 mg, 69 %) after purification by silica flash column chromatography (pentane/diethyl ether 98:2). **¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz):** δ 7.23-7.20 (m, 2H), 6.96 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.80 (s, 2H), 3.50 (sext, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.98 (ABX, dd, *J*_{AX} = 6.8 Hz; *J*_{AB} = 18.5 Hz, 1H), 2.91 (ABX, dd, *J*_{BX} = 7.2 Hz; *J*_{BA} = 18.5 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.05 (s, 6H), 1.34 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm. **¹⁹F-NMR (CDCl₃, 500 MHz):** δ -117.0 ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz):** δ 208.8, 161.3 (d, *J* = 242.0 Hz), 142.0 (d, *J* = 3.1 Hz), 139.3, 138.3, 132.5 (2C), 128.5 (2C), 128.4 (d, *J* = 7.8 Hz, 2C), 115.0 (d, *J* = 21.0 Hz, 2C), 53.2, 33.8, 22.4, 21.0,

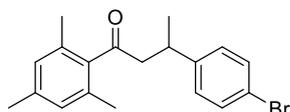
18.9 (2C) ppm. **IR (neat):** ν 2962, 2924, 1698, 1609, 1509, 1455, 1401, 1281, 1221, 1282, 1221, 1158, 1097, 986, 850, 833, 600, 538 cm^{-1} . **HRMS (ESI-TOF) m/z $[M + H]^+$:** Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{OF}$ 285.1650; found 285.1655.



Chemical Formula: $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{ClO}$

▪ **3-(4-chlorophenyl)-1-mesitylbutan-1-one (14)**

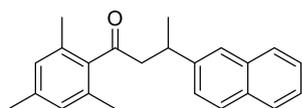
According to the general procedure A, alkylation of 1-mesitylethan-1-one (0.5 mmol) with 1-(4-chlorophenyl)ethan-1-ol (1.5 equiv., 117 mg) afforded the pure product **14** as a colorless oil (121 mg, 80 %) after purification by silica flash column chromatography (pentane/diethyl ether 98:2). **$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz):** δ 7.16 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.10 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.71 (s, 2H), 3.40 (sext, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.89 (ABX, dd, $J_{AX} = 6.4$ Hz; $J_{AB} = 18.4$ Hz, 1H), 2.83 (ABX, dd, $J_{BX} = 7.2$ Hz; $J_{BA} = 18.4$ Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.98 (s, 6H), 1.25 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz):** δ 208.6, 144.9, 139.2, 138.4, 132.5 (2C), 131.8, 128.5 (4C), 128.4 (2C), 52.9, 33.9, 22.2, 21.0, 18.9 (2C) ppm. **IR (neat):** ν 2962, 2923, 1698, 1610, 1574, 1492, 1347, 1152, 1092, 1013, 850, 826, 761, 600, 531 cm^{-1} . **HRMS (ESI-TOF) m/z $[M + H]^+$:** Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{OCl}$ 335.1623; found 335.1619.



Chemical Formula: $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{BrO}$

▪ **3-(4-bromophenyl)-1-mesitylbutan-1-one (15)**

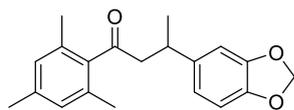
According to the general procedure A, alkylation of 1-mesitylethan-1-one (0.5 mmol) with 1-(4-bromophenyl)ethan-1-ol (1.5 equiv., 150 mg) afforded the pure product **15** as a colorless oil (132 mg, 77 %) after purification by silica flash column chromatography (pentane/diethyl ether 98:2). **$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz):** δ 7.40 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.13 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.80 (s, 2H), 3.47 (sext, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.98 (ABX, dd, $J_{AX} = 6.3$ Hz; $J_{AB} = 18.4$ Hz, 1H), 2.92 (ABX, dd, $J_{BX} = 7.3$ Hz; $J_{BA} = 18.4$ Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.07 (s, 6H), 1.34 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz):** δ 208.6, 145.4, 139.2, 138.4, 132.5 (2C), 131.5 (2C), 128.8 (2C), 128.5 (2C), 119.9, 52.8, 34.0, 22.1, 21.0, 18.9 (2C) ppm. **IR (neat):** ν 2961, 2922, 1697, 1610, 1488, 1453, 1282, 1152, 1009, 850, 821, 755, 597, 529 cm^{-1} . **HRMS (ESI-TOF) m/z $[M + \text{Na}]^+$:** Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{OBrNa}$ 367.0673; found 367.0675.



Chemical Formula: C₂₃H₂₄O

▪ **1-mesityl-3-(naphthalen-2-yl)butan-1-one (16)**

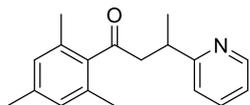
According to the general procedure A, alkylation of 1-mesitylethan-1-one (0.5 mmol) with 1-(naphthalen-2-yl)ethan-1-ol (1.5 equiv., 129 mg) afforded the pure product **16** as a colorless oil (119 mg, 75 %) after purification by silica flash column chromatography (pentane/diethyl ether 98:2). **¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz):** δ 7.83-7.80 (m, 3H), δ 7.70 (s, 1H), 7.49-7.41 (m, 3H), 6.82 (s, 2H), 3.71 (sext, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.15 (ABX, dd, *J*_{AX} = 6.0 Hz; *J*_{AB} = 18.4 Hz, 1H), 3.06 (ABX, dd, *J*_{BX} = 7.8 Hz; *J*_{BA} = 18.4 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.10 (s, 6H), 1.48 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H) ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz):** δ 208.9, 143.9, 139.4, 138.3, 133.5, 132.6 (2C), 132.2, 128.5 (2C), 128.1, 127.6, 127.5, 125.9, 125.7, 125.3, 125.2, 52.9, 34.6, 22.3, 21.0, 19.0 (2C) ppm. **IR (neat):** ν 2966, 2920, 1697, 1610, 1507, 1452, 1346, 1219, 1152, 1066, 1037, 852, 818, 746, 600, 477 cm⁻¹. **HRMS (ESI-TOF) m/z [M + H]⁺:** Calcd for C₂₃H₂₅O 317.1905; found 317.1901.



Chemical Formula: C₂₀H₂₂O₃

▪ **3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-1-mesitylbutan-1-one (17)**

According to the general procedure A, alkylation of 1-mesitylethan-1-one (0.5 mmol) with 1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)ethan-1-ol (1.5 equiv., 125 mg) afforded the pure product **17** as a colorless oil (112 mg, 72 %) after purification by silica flash column chromatography (pentane/diethyl ether 95:5). **¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz):** δ 6.79 (s, 2H), 6.73-6.69 (m, 3H), 5.91 (s, 2H), 3.42 (sext, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.96 (ABX, dd, *J*_{AX} = 6.1 Hz; *J*_{AB} = 18.4 Hz, 1H), 2.88 (ABX, dd, *J*_{BX} = 7.6 Hz; *J*_{BA} = 18.4 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.08 (s, 6H), 1.31 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H) ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz):** δ 208.9, 147.6, 145.8, 140.5, 139.4, 138.3, 132.6 (2C), 128.5 (2C), 119.9, 108.2, 107.5, 100.8, 53.3, 34.3, 22.5, 21.0, 19.0 (2C) ppm. **IR (neat):** ν 2960, 2921, 1697, 1610, 1504, 1486, 1439, 1373, 1234, 1153, 1038, 987, 850, 808, 639, 601 cm⁻¹. **HRMS (ESI-TOF) m/z [M + H]⁺:** Calcd for C₂₀H₂₃O₃ 311.1569; found 311.1573.

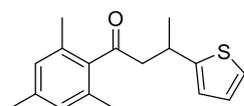


Chemical Formula: C₁₈H₂₁NO

▪ **1-mesityl-3-(pyridin-2-yl)butan-1-one (18)**

According to the general procedure A, alkylation of 1-mesitylethan-1-one (0.5 mmol) with 1-(pyridin-2-yl)ethan-1-ol (1.5 equiv., 92 mg) afforded the pure product **18** as a light yellow oil (64 mg, 48 %) after

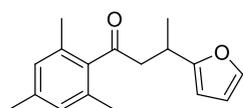
purification by silica flash column chromatography (pentane/diethyl ether 7:3). **¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz)**: δ 8.40 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.48 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.00-6.98 (m, 1H), 6.68 (s, 2H), 3.50 (sext, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.29 (ABX, dd, *J*_{AX} = 7.3 Hz; *J*_{AB} = 18.8 Hz, 1H), 2.86 (ABX, dd, *J*_{BX} = 6.2 Hz; *J*_{BA} = 18.8 Hz, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.99 (s, 6H), 1.28 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz)**: δ 209.2, 164.8, 149.0, 139.3, 138.0, 136.3, 132.4 (2C), 128.3 (2C), 122.6, 121.2, 51.0, 36.2, 21.0, 20.9, 18.8 (2C) ppm. **IR (neat)**: ν 2964, 2923, 1697, 1611, 1591, 1569, 1474, 1434, 1341, 1222, 1151, 992, 850, 748, 591, 534 cm⁻¹. **HRMS (ESI-TOF) m/z [M + H]⁺**: Calcd for C₁₈H₂₂NO 268.1701; found 268.1699.



Chemical Formula: C₁₇H₂₀OS

▪ **1-mesityl-3-(thiophen-2-yl)butan-1-one (19)**

According to the general procedure A, alkylation of 1-mesitylethan-1-one (0.5 mmol) with 1-(thiophen-2-yl)ethan-1-ol (1.5 equiv., 96 mg) afforded the pure product **19** as a light yellow oil (99 mg, 73 %) after purification by silica flash column chromatography (pentane/diethyl ether 98:2). **¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz)**: δ 7.11 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 6.90 (t, *J* = 4.3 Hz, 1H), 6.87 (app d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.81 (s, 2H), 3.83 (sext, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.08 (ABX, dd, *J*_{AX} = 5.8 Hz; *J*_{AB} = 18.5 Hz, 1H), 2.94 (ABX, dd, *J*_{BX} = 7.7 Hz; *J*_{BA} = 18.5 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.11 (s, 6H), 1.44 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H) ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz)**: δ 208.4, 150.5, 139.2, 138.4, 132.6 (2C), 128.5 (2C), 126.5, 123.1, 122.8, 53.9, 30.1, 23.1, 21.0, 18.9 (2C) ppm. **IR (neat)**: ν 2962, 2922, 1698, 1610, 1573, 1454, 1376, 1344, 1152, 1033, 977, 849, 692, 597, 522 cm⁻¹. **HRMS (ESI-TOF) m/z [M + Na]⁺**: Calcd for C₁₇H₂₀OSNa 295.1133; found 295.1120.

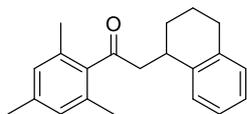


Chemical Formula: C₁₇H₂₀O₂

▪ **3-(furan-2-yl)-1-mesitylbutan-1-one (20)**

According to the general procedure A, alkylation of 1-mesitylethan-1-one (0.5 mmol) with 1-(furan-2-yl)ethan-1-ol (1.5 equiv., 96 mg) afforded the pure product **20** as a yellow oil (82 mg, 64 %) after purification by silica flash column chromatography (pentane/diethyl ether 95:5). **¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz)**: δ 7.30 (s, 1H), 6.82 (s, 2H), 6.27 (t, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.03 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 3.58 (sext, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.13 (ABX, dd, *J*_{AX} = 5.4 Hz; *J*_{AB} = 18.6 Hz, 1H), 2.82 (ABX, dd, *J*_{BX} = 8.0 Hz; *J*_{BA} = 18.6 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.15 (s, 6H), 1.36 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H) ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz)**: δ 208.5, 159.0, 140.8, 139.3, 138.3, 132.6 (2C), 128.5 (2C), 110.0, 104.0, 50.3, 28.2, 21.0, 19.2, 18.9 (2C) ppm.

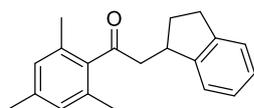
IR (neat): ν 2969, 2923, 1698, 1611, 1507, 1453, 1403, 1278, 1151, 1009, 926, 850, 800, 729, 598 cm^{-1} . **HRMS (ESI-TOF) m/z $[M + H]^+$:** Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{O}_2$ 257.1542; found 257.1539.



Chemical Formula: $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}$

▪ **1-mesityl-2-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)ethan-1-one (21)**

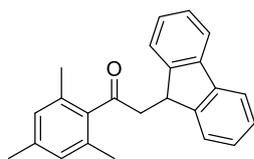
According to the general procedure A, alkylation of 1-mesitylethan-1-one (0.5 mmol) with 1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol (1.5 equiv., 111 mg) afforded the pure product **21** as a colorless oil (106 mg, 73 %) after purification by silica flash column chromatography (pentane/diethyl ether 95:5). **$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz):** δ 7.20-7.08 (m, 4H), 6.85 (s, 2H), 3.69-3.66 (m, 1H), 3.12-3.02 (m, 2H), 2.84-2.77 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.24 (s, 6H), 2.12-2.05 (m, 1H), 1.86-1.80 (m, 3H) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz):** δ 209.3, 140.0, 139.4, 138.2, 137.2, 132.4 (2C), 129.2, 128.5 (2C), 128.4, 125.8, 125.8, 52.7, 32.3, 29.5, 28.4, 21.0, 19.6, 19.0 (2C) ppm. **IR (neat):** ν 3014, 2923, 2862, 1698, 1611, 1489, 1450, 1348, 1284, 1151, 1035, 992, 850, 750, 738, 599, 531 cm^{-1} . **HRMS (ESI-TOF) m/z $[M + \text{Na}]^+$:** Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{ONa}$ 315.1725; found 315.1725.



Chemical Formula: $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{O}$

▪ **2-(2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-1-mesitylethan-1-one (22)**

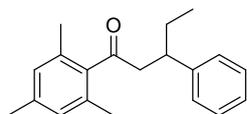
According to the general procedure A, alkylation of 1-mesitylethan-1-one (0.5 mmol) with 2,3-dihydro-1H-inden-1-ol (1.5 equiv., 101 mg) afforded the pure product **22** as a yellow oil (109 mg, 78 %) after purification by silica flash column chromatography (pentane/diethyl ether 95:5). **$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz):** δ 7.24-7.20 (m, 2H), 7.17-7.15 (m, 2H), 6.84 (s, 2H), 3.81-3.74 (m, 1H), 3.18 (dd, $J = 4.6$; 18.5 Hz, 1H), 2.97-2.86 (m, 3H), 2.53 (app sext, $J = 7.5$ Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.22 (s, 6H), 1.71-1.63 (m, 1H) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz):** δ 209.7, 146.1, 143.9, 139.5, 138.4, 132.5 (2C), 128.6 (2C), 126.6, 126.2, 124.6, 123.5, 50.6, 39.8, 33.0, 31.4, 21.0, 19.2 (2C) ppm. **IR (neat):** ν 2920, 1697, 1610, 1574, 1476, 1458, 1397, 1263, 1212, 1151, 1034, 988, 850, 747, 732, 590 cm^{-1} . **HRMS (ESI-TOF) m/z $[M + \text{Na}]^+$:** Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{ONa}$ 301.1568; found 301.1568.



Chemical Formula: $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{O}$

▪ **2-(9H-fluoren-9-yl)-1-(2,3,4,5,6-pentamethylphenyl)ethan-1-one (23)**

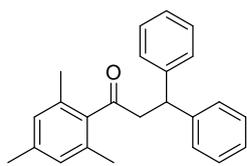
According to the general procedure A, alkylation of 1-mesitylethan-1-one (0.5 mmol) with 9*H*-fluoren-9-ol (1.5 equiv., 137 mg) afforded the pure product **23** as a light yellow solid (129 mg, 79 %) after purification by silica flash column chromatography (pentane/diethyl ether 95:5). **¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz)**: δ 7.78 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.63 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.39 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.32 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.85 (s, 2H), 4.74 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.21 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.25 (s, 6H) ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz)**: δ 209.0, 147.0, 140.8 (2C), 138.8 (2C), 138.5, 132.5 (2C), 128.5 (2C), 127.2 (2C), 127.1 (2C), 124.8 (2C), 119.8 (2C), 49.5, 41.9, 21.0, 19.2 (2C) ppm. **IR (neat)**: ν 2988, 2901, 1698, 1609, 1449, 1393, 1250, 1066, 1056, 981, 850, 757, 736, 599, 427 cm⁻¹. **HRMS (ESI-TOF) m/z [M + H]⁺**: Calcd for C₂₄H₂₃O 327.1749; found 327.1756.



Chemical Formula: C₂₀H₂₄O

▪ **1-mesityl-3-phenylpentan-1-one (24)**

According to the general procedure A, alkylation of 1-mesitylethan-1-one (0.5 mmol) with 1-phenylpropan-1-ol (1.5 equiv., 103 μL) afforded the pure product **24** as a yellow oil (76 mg, 54 %) after purification by silica flash column chromatography (pentane/diethyl ether 95:5). **¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz)**: δ 7.29-7.25 (m, 2H), 7.21-7.17 (m, 3H), 6.77 (s, 2H), 3.28-3.22 (m, 1H), 3.01 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.00 (s, 6H), 1.86-1.78 (m, 1H), 1.65-1.58 (m, 1H), 0.80 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H) ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz)**: δ 209.1, 144.5, 139.5, 138.2, 132.6 (2C), 128.5 (2C), 128.3 (2C), 127.9 (2C), 126.2, 51.8, 41.9, 29.3, 21.0, 18.9 (2C), 12.0 ppm. **IR (neat)**: ν 3028, 2960, 2924, 2873, 1698, 1610, 1493, 1463, 1401, 1342, 1267, 1152, 1031, 978, 945, 850, 757, 699, 599, 533 cm⁻¹. **HRMS (ESI-TOF) m/z [M + Na]⁺**: Calcd for C₂₀H₂₄ONa 303.1725; found 303.1721.

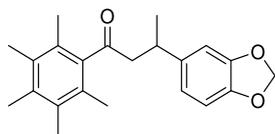


Chemical Formula: C₂₄H₂₄O

▪ **1-mesityl-3,3-diphenylpropan-1-one (25)**

According to the general procedure A, alkylation of 1-mesitylethan-1-one (0.5 mmol) with diphenylmethanol (3 equiv., 266 μL) afforded the pure product **25** as a colorless oil (103 mg, 63 %) after purification by silica flash column chromatography (pentane/diethyl ether 95:5). **¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz)**: δ 7.80 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.29-7.24 (m, 6H), 7.15 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.76 (s, 2H), 4.79 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.48 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.89 (s, 6H) ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz)**: δ 207.8, 144.1, 139.2, 138.5, 137.6, 132.9, 132.4 (2C), 130.1, 128.6 (2C), 128.5 (2C), 128.3, 128.0 (2C), 126.4 (2C), 50.9, 45.4, 21.0, 18.8 (2C) ppm. **IR (neat)**: ν 2934, 1698, 1608,

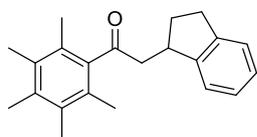
1563, 1476, 1463, 1397, 1254, 1232, 1136, 1024, 982, 860, 744, 590 cm^{-1} . **HRMS (ESI-TOF) m/z [$M + Na$] $^+$** : Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{ONa}$ 351.1725; found 351.1721.



Chemical Formula: $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_3$

▪ **3-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-yl)-1-(2,3,4,5,6-pentamethylphenyl)butan-1-one (26)**

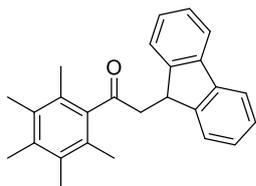
According to the general procedure A, alkylation of 1-(2,3,4,5,6-pentamethylphenyl)ethan-1-one (0.5 mmol, 95 mg) with 1-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-yl)ethan-1-ol (1.5 equiv., 125 mg) afforded the pure product **26** as a white solid (127 mg, 68 %) after purification by silica flash column chromatography (pentane/diethyl ether 98:2). Mp 68.9-70.3 $^{\circ}\text{C}$. **$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz)**: δ 6.76-6.72 (m, 3H), 5.92 (s, 2H), 3.46 (sext, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.96 (ABX, dd, $J_{AX} = 5.9$ Hz; $J_{AB} = 18.9$ Hz, 1H), 2.87 (ABX, dd, $J_{BX} = 7.6$ Hz; $J_{BA} = 18.9$ Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.17 (s, 6H), 2.02 (br. s, 6H), 1.35 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz)**: δ 210.0, 147.5, 145.7, 140.7, 140.3, 135.3, 133.0, 127.3, 119.8, 108.1, 107.5, 100.7, 53.9, 33.9, 22.5, 16.9, 16.6, 15.9 (2C) ppm. **IR (neat)**: ν 2960, 2921, 1697, 1610, 1504, 1486, 1439, 1373, 1234, 1153, 1038, 987, 850, 808, 639, 601 cm^{-1} . **HRMS (ESI-TOF) m/z [$M + H$] $^+$** : Calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{O}_3$ 339.1969; found 339.1971.



Chemical Formula: $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}$

▪ **2-(2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl)-1-(2,3,4,5,6-pentamethylphenyl)ethan-1-one⁹¹ (27)**

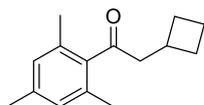
According to the general procedure A, alkylation of 1-(2,3,4,5,6-pentamethylphenyl)ethan-1-one (0.5 mmol, 95 mg) with 2,3-dihydro-1*H*-inden-1-ol (1.5 equiv., 101 mg) afforded the pure product **27** as a white solid (107 mg, 70 %) after purification by silica flash column chromatography (pentane/diethyl ether 95:5). **$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz)**: δ 7.34-7.30 (m, 2H), 7.27-7.13 (m, 2H), 3.91-3.85 (m, 1H), 3.28 (dd, $J = 4.5$; 18.5 Hz, 1H), 3.05-3.00 (m, 2H), 2.93 (dd, $J = 9.1$; 15.8 Hz, 1H), 2.75-2.68 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.28 (s, 6H), 2.23 (s, 6H), 1.82-1.72 (m, 1H) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz)**: δ 210.9, 146.1, 143.9, 140.4, 135.4, 133.1, 127.3, 126.6, 126.2, 124.5, 123.5, 51.3, 39.6, 33.1, 31.4, 17.1 (2C), 16.7, 15.9 (2C) ppm.



Chemical Formula: C₂₆H₂₆O

▪ **2-(9H-fluoren-9-yl)-1-mesitylethan-1-one (28)**

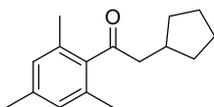
According to the general procedure A, alkylation of 1-(2,3,4,5,6-pentamethylphenyl)ethan-1-one (0.5 mmol, 95 mg) with 9H-fluoren-9-ol (1.5 equiv., 137 mg) afforded the pure product **28** as a yellow solid (107 mg, 60 %) after purification by silica flash column chromatography (pentane/diethyl ether 98:2). Mp 89.3-89.9 °C. **¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz):** δ 7.77 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.65 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.38 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.31 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 4.72 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.21 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.19 (s, 6H), 2.17 (s, 6H) ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz):** δ 210.2, 147.1, 140.9, 139.7, 135.6, 133.1, 127.4, 127.2 (2C), 127.1 (2C), 124.8 (2C), 119.8 (2C), 50.3, 42.0, 17.2 (2C), 16.7, 15.9 (2C) ppm. **IR (neat):** ν 2988, 2901, 1698, 1609, 1449, 1393, 1250, 1066, 1056, 981, 850, 757, 736, 599, 427 cm⁻¹. **HRMS (ESI-TOF) m/z [M + H]⁺:** Calcd for C₂₆H₂₇O 354.2017; found 354.2017.



Chemical Formula: C₁₅H₂₀O

▪ **2-cyclobutyl-1-mesitylethan-1-one (29)**

According to the general procedure A, alkylation of 1-mesitylethan-1-one (0.5 mmol) with cyclopentanol (1.5 equiv., 59 μL) afforded the pure product **29** as a colorless oil (56 mg, 52 %) after purification by silica flash column chromatography (pentane/diethyl ether 98:2). **¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz):** δ 6.83 (s, 2H), 2.67 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.19 (s, 6H), 1.73-1.67 (m, 2H), 1.36-1.33 (m, 3H), 0.92-0.89 (m, 2H) ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz):** δ 211.0, 139.9, 138.1, 132.4 (2C), 128.4 (2C), 44.8, 31.4, 23.1, 22.5, 21.0, 19.1 (2C), 13.93 ppm. **IR (neat):** ν 2957, 2925, 1697, 1611, 1454, 1404, 1379, 1250, 1230, 1154, 1066, 849, 735, 599 cm⁻¹. **HRMS (ESI-TOF) m/z [M + H]⁺:** Calcd for C₁₆H₂₃O 231.1749; found 231.1743.

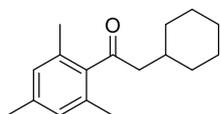


Chemical Formula: C₁₆H₂₂O

▪ **2-cyclopentyl-1-mesitylethan-1-one (30)**

According to the general procedure A, alkylation of 1-mesitylethan-1-one (0.5 mmol) with cyclopentanol (1.5 equiv., 68 μL) afforded the pure product **30** as a light yellow oil (98 mg, 85 %) after purification by silica flash column chromatography (pentane/diethyl ether 98:2). **¹H-NMR (CDCl₃, 500**

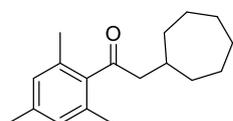
MHz): δ 6.82 (s, 2H), 2.73 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.34 (sept, $J = 7.5$ Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.19 (s, 6H), 1.95-1.90 (m, 2H), 1.64-1.55 (m, 4H), 1.18-1.11 (m, 2H) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz):** δ 210.6, 139.9, 138.1, 132.5 (2C), 128.5 (2C), 51.1, 34.9, 32.8 (2C), 25.0 (2C), 21.0, 19.1 (2C) ppm. **IR (neat):** ν 2949, 2867, 1697, 1611, 1450, 1399, 1332, 1156, 1034, 983, 849, 600, 527, 427 cm^{-1} . **HRMS (ESI-TOF) m/z [$\text{M} + \text{H}$] $^+$:** Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{O}$ 231.1749; found 231.1743.



Chemical Formula: $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}$

▪ **2-cyclohexyl-1-mesitylethan-1-one (31)**

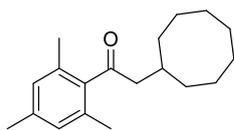
According to the general procedure A, alkylation of 1-mesitylethan-1-one (0.5 mmol) with cyclohexanol (1.5 equiv., 78 μL) afforded the pure product **31** as a light yellow oil (100 mg, 82 %) after purification by silica flash column chromatography (pentane/diethyl ether 98:2). **$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz):** δ 6.82 (s, 2H), 2.58 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.19 (s, 6H), 2.07-2.00 (m, 1H), 1.84-1.81 (m, 2H), 1.72-1.67 (m, 3H), 1.38-1.30 (m, 2H), 1.20-1.13 (m, 1H), 1.02-0.95 (m, 2H) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz):** δ 210.0, 139.9, 138.1, 132.34 (2C), 128.5 (2C), 52.4, 33.3 (2C), 32.6, 26.3, 26.1 (2C), 21.0, 19.0 (2C) ppm. **IR (neat):** ν 2920, 2851, 1700, 1611, 1447, 1400, 1350, 1285, 1150, 1035, 995, 850, 760, 600, 533 cm^{-1} . **HRMS (ESI-TOF) m/z [$\text{M} + \text{H}$] $^+$:** Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{O}$ 245.1902; found 245.1905.



Chemical Formula: $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}$

▪ **2-cycloheptyl-1-mesitylethan-1-one (32)**

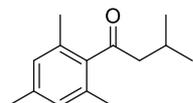
According to the general procedure A, alkylation of 1-mesitylethan-1-one (0.5 mmol) with cycloheptanol (1.5 equiv., 91 μL) afforded the pure product **32** as a yellow oil (102 mg, 79 %) after purification by silica flash column chromatography (pentane/diethyl ether 98:2). **$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz):** δ 6.82 (s, 2H), 2.63 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.23-2.19 (m, 7H), 1.81-1.77 (m, 2H), 1.67-1.59 (m, 4H), 1.53-1.48 (m, 4H), 1.28-1.21 (m, 2H) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz):** δ 210.2, 139.9, 138.1, 132.5 (2C), 128.5 (2C), 53.2, 34.9 (2C), 34.4, 28.3 (2C), 26.3 (2C), 21.0, 19.1 (2C) ppm. **IR (neat):** ν 2918, 2853, 1698, 1611, 1445, 1398, 1352, 1269, 1213, 1034, 983, 849, 600, 508 cm^{-1} . **HRMS (ESI-TOF) m/z [$\text{M} + \text{H}$] $^+$:** Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{O}$ 259.2062; found 259.2055.



Chemical Formula: C₁₉H₂₈O

▪ **2-cyclooctyl-1-mesitylethan-1-one (33)**

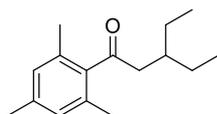
According to the general procedure A, alkylation of 1-mesitylethan-1-one (0.5 mmol) with cyclooctanol (1.5 equiv., 99 μ L) afforded the pure product **33** as a light yellow oil (103 mg, 76 %) after purification by silica flash column chromatography (pentane/diethyl ether 98:2). **¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz):** δ 6.82 (s, 2H), 2.63 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 2.31-2.27 (m, 4H), 2.19 (s, 6H), 1.73-1.51 (m, 12H), 1.39-1.33 (m, 2H) ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz):** δ 210.2, 139.9, 138.1, 132.5 (2C), 128.5 (2C), 53.3, 32.5 (2C), 32.4, 27.1 (2C), 26.1, 25.2 (2C), 21.0, 19.1 (2C) ppm. **IR (neat):** ν 2916, 2853, 1698, 1611, 1446, 1398, 1352, 1278, 1152, 977, 849, 600 cm⁻¹. **HRMS (ESI-TOF) m/z [M + H]⁺:** Calcd for C₁₉H₂₉O 273.2218; found 273.2214.



Chemical Formula: C₁₄H₂₀O

▪ **1-mesityl-3-methylbutan-1-one⁹⁶ (34)**

In a 15 mL flame-dried Schlenk tube equipped with a stirring bar, 1-mesitylethan-1-one (0.5 mmol, 83 μ L), Me₃NO (2.2 mg, 2 mol %), iron complex **Fe1** (4.56 mg, 2 mol %), NaO^tBu (48 mg, 1 equiv.) and isopropanol (1.0 mL) were poured in under an argon atmosphere. The mixture was rapidly stirred at room temperature for 2 min and then placed into a pre-heated oil bath at 110°C and stirred over 24 hours. The mixture was cooled-down to room temperature, filtrated over silica with diethyl ether and concentrated under reduced pressure. The conversion was determined by ¹H-NMR spectroscopy, and then, the residue was purified by flash chromatography on silica gel using pentane-diethyl ether (95:5) as eluent to afford the pure product **34** as a colorless oil (27 mg, 26 %). **¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz):** δ 6.82 (s, 2H), 2.59 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.28 (app sept, J = 6.7 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.19 (s, 6H), 1.00 (d, J = 6.7 Hz, 6H) ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz):** δ 210.2, 139.8, 138.1, 132.5 (2C), 128.5 (2C), 53.7, 23.6, 22.7 (2C), 21.0, 19.1 (2C) ppm.

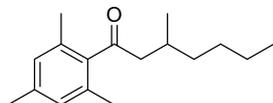


Chemical Formula: C₁₆H₂₄O

▪ **3-ethyl-1-mesitylpentan-1-one⁹⁶ (35)**

According to the general procedure A, alkylation of 1-mesitylethan-1-one (0.5 mmol) with pentan-3-ol (1.5 equiv., 81 μ L) afforded the pure product **35** as a colorless oil (61 mg, 53 %) after purification by

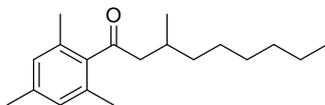
silica flash column chromatography (pentane/diethyl ether 95:5). **¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz):** δ 6.83 (s, 2H), 2.64 (d, *J* = 1.3 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.20 (s, 6H), 1.95 (sept, *J* = 6.3 Hz, 1H), 1.46-1.36 (m, 4H), 0.87 (t, *J* = 7.5 Hz, 6H) ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz):** δ 210.4, 140.0, 138.1, 132.4 (2C), 128.5 (2C), 48.9, 35.4, 25.6 (2C), 21.0, 19.1 (2C), 10.8 (2C) ppm.



Chemical Formula: C₁₇H₂₆O

▪ **1-mesityl-3-methylheptan-1-one (36)**

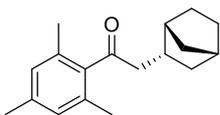
According to the general procedure A, alkylation of 1-mesitylethan-1-one (0.5 mmol) with hexan-2-ol (1.5 equiv., 95 μL) afforded the pure product **36** as a colorless oil (89 mg, 72 %) after purification by silica flash column chromatography (pentane/diethyl ether 95:5). **¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz):** δ 6.82 (s, 2H), 2.67 (ABX, dd, *J*_{AX} = 5.0 Hz; *J*_{AB} = 18.3 Hz, 1H), 2.51 (ABX, dd, *J*_{BX} = 8.0 Hz; *J*_{BA} = 18.3 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.20-2.13 (m, 7H), 1.41-1.18 (m, 6H), 1.00 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.88 (app t, *J* = 6.5 Hz, 3H) ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz):** δ 210.3, 139.9, 138.1, 132.4 (2C), 128.5 (2C), 52.2, 36.6, 29.2, 28.1, 22.8, 21.0, 20.00, 19.1 (2C), 14.1 ppm. **IR (neat):** ν 2957, 2923, 1698, 1611, 1455, 1402, 1378, 1250, 1066, 995, 850, 776, 600 cm⁻¹. **HRMS (ESI-TOF) m/z [M + H]⁺:** Calcd for C₁₇H₂₇O 247.2062; found 247.2059.



Chemical Formula: C₁₉H₃₀O

▪ **1-mesityl-3-methylnonan-1-one (37)**

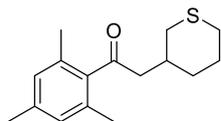
According to the general procedure A, alkylation of 1-mesitylethan-1-one (0.5 mmol) with octan-2-ol (1.5 equiv., 119 μL) afforded the pure product **37** as a yellow oil (96 mg, 70 %) after purification by silica flash column chromatography (pentane/diethyl ether 95:5). **¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz):** δ 6.82 (s, 2H), 2.66 (ABX, dd, *J*_{AX} = 5.0 Hz; *J*_{AB} = 18.3 Hz, 1H), 2.50 (ABX, dd, *J*_{BX} = 8.0 Hz; *J*_{BA} = 18.3 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.20-2.14 (m, 7H), 1.38-1.19 (m, 10H), 0.99 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.87 (app t, *J* = 6.6 Hz, 3H) ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz):** δ 210.2, 139.9, 138.1, 132.5 (2C), 128.5 (2C), 52.2, 36.9, 31.9, 29.4, 28.2, 26.9, 22.6, 21.0, 20.0, 19.1 (2C), 14.1 ppm. **IR (neat):** ν 2955, 2923, 2855, 1698, 1611, 1456, 1377, 1287, 1217, 1155, 955, 850, 724, 600 cm⁻¹. **HRMS (ESI-TOF) m/z [M + H]⁺:** Calcd for C₁₉H₃₁O 275.2375; found 275.2375.



Chemical Formula: C₁₈H₂₄O

▪ **2-(bicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-1-mesitylethan-1-one (38)**

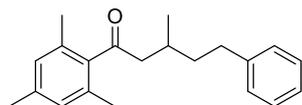
According to the general procedure A, alkylation of 1-mesitylethan-1-one (0.5 mmol) with *exo*-norborneol (1.5 equiv., 84 mg) afforded the pure product **38** as a colorless oil (103 mg, 80 %) after purification by silica flash column chromatography (pentane/diethyl ether 95:5). Product was obtained as one diastereoisomer (Structure confirmed with NOE analysis). **¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz):** δ 6.83 (s, 2H), 2.76 (ABX, dd, $J_{AX} = 6.0$ Hz; $J_{BA} = 17.8$ Hz, 1H), 2.67 (ABX, dd, $J_{BX} = 8.4$ Hz; $J_{BA} = 17.8$ Hz, 1H), 2.42-2.36 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.23 (br. s, 1H), 2.20 (br. s, 7H), 1.97-1.91 (m, 1H) 1.56-1.25 (m, 5H), 1.10-1.07 (m, 1H), 0.68-0.64 (ddd, $J = 2.4$; 5.3; 12.3 Hz, 1H) ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz):** δ 210.8, 139.9, 138.1, 132.5 (2C), 128.5 (2C), 48.4, 40.4, 39.8, 37.2, 37.1, 34.8, 30.1, 22.9, 21.0, 19.2 (2C) ppm. **IR (neat):** ν 2947, 2867, 1696, 1611, 1451, 1399, 1271, 1152, 1035, 988, 850, 720, 600 cm⁻¹. **HRMS (ESI-TOF) m/z [M + H]⁺:** Calcd for C₁₈H₂₅O 257.1905; found 257.1905.



Chemical Formula: C₁₆H₂₂OS

▪ **1-mesityl-2-(tetrahydro-2H-thiopyran-3-yl)ethan-1-one (39)**

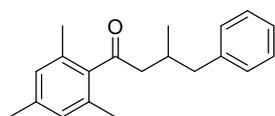
According to the general procedure A, alkylation of 1-mesitylethan-1-one (0.5 mmol) with tetrahydro-2H-thiopyran-3-ol (1.5 equiv., 89 mg) afforded the pure product **39** as a light brown solid (109 mg, 83 %) after purification by silica flash column chromatography (pentane/diethyl ether 9:1). **¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz):** δ 6.83 (s, 2H), 2.76 (ABX, dd, $J_{AX} = 5.6$; $J_{AB} = 18.7$ Hz, 1H), 2.77-2.72 (m, 1H), 2.61 (ABX, dd, $J_{BX} = 4.1$ Hz; $J_{BA} = 18.7$ Hz, 1H), 2.56-2.55 (m, 2H), 2.48-2.44 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.18 (s, 6H), 1.99-1.96 (m, 1H), 1.91-1.88 (m, 1H), 1.79-1.77 (m, 1H), 1.26-1.20 (m, 1H) ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz):** δ 208.9, 139.5, 138.2, 132.3 (2C), 128.5 (2C), 50.6, 33.7, 32.5, 32.2, 28.6, 26.7, 21.0, 19.0 (2C) ppm. **IR (neat):** ν 2971, 2917, 2901, 1691, 1610, 1450, 1425, 1380, 1251, 1066, 1057, 984, 925, 849, 725, 596, 515, 455 cm⁻¹. **HRMS (ESI-TOF) m/z [M + H]⁺:** Calcd for C₁₆H₂₃OS 263.1470; found 263.1462.



Chemical Formula: C₂₁H₂₆O

▪ **1-mesityl-3-methyl-5-phenylpentan-1-one (40)**

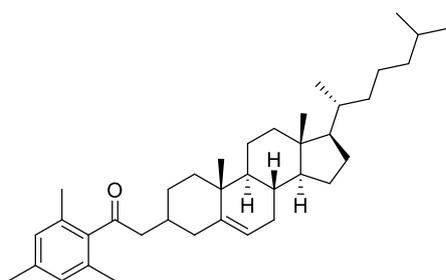
According to the general procedure A, alkylation of 1-mesitylethan-1-one (0.5 mmol) with 4-phenylbutan-2-ol (1.5 equiv., 113 mg) afforded the pure product **40** as a yellow oil (122 mg, 83 %) after purification by silica flash column chromatography (pentane/diethyl ether 95:5). **¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz)**: δ 7.29-7.26 (m, 2H), 7.19-7.17 (m, 3H), 6.83 (s, 2H), 2.71 (ABX, dd, $J_{AX} = 5.1$ Hz; $J_{AB} = 18.4$ Hz, 1H), 2.70-2.63 (m, 2H), 2.57 (ABX, dd, $J_{BX} = 7.9$ Hz; $J_{BA} = 18.4$ Hz, 1H), 2.28-2.24 (m, 4H), 2.19 (s, 6H), 1.78-1.70 (m, 1H), 1.57-1.49 (m, 1H), 1.08 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H) ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz)**: δ 209.9, 142.4, 139.8, 138.2, 132.5 (2C), 128.5 (2C), 128.3 (2C), 128.3 (2C), 125.7, 52.1, 38.8, 33.5, 28.1, 21.0, 20.0, 19.1 (2C) ppm. **IR (neat)**: ν 3026, 2921, 1698, 1611, 1496, 1453, 1400, 1377, 1299, 1217, 1032, 994, 850, 742, 698, 600, 509 cm⁻¹. **HRMS (ESI-TOF) m/z [M + H]⁺**: Calcd for C₂₁H₂₇O 295.2203; found 295.2206.



Chemical Formula: C₂₀H₂₄O

▪ **1-mesityl-3-methyl-4-phenylbutan-1-one (41)**

According to the general procedure A, alkylation of 1-mesitylethan-1-one (0.5 mmol) with 1-phenylpropan-2-ol (1.5 equiv., 102 mg) afforded the pure product **41** as a yellow oil (78 mg, 56 %) after purification by silica flash column chromatography (pentane/diethyl ether 95:5). **¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz)**: δ 7.27-7.23 (m, 2H), 7.18-7.15 (m, 3H), 6.78 (s, 2H), 2.71-2.64 (m, 2H), 2.55-2.46 (m, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.09 (s, 6H), 1.00 (d, $J = 5.7$ Hz, 3H) ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz)**: δ 210.0, 140.5, 139.7, 138.2, 132.5 (2C), 129.2 (2C), 128.5 (2C), 128.2 (2C), 126.0, 51.1, 43.1, 30.2, 21.0, 20.1, 19.0 (2C) ppm. **IR (neat)**: ν 3026, 2955, 2921, 1698, 1611, 1453, 1377, 1264, 1218, 1151, 1031, 995, 851, 742, 700, 603, 498 cm⁻¹. **HRMS (ESI-TOF) m/z [M + H]⁺**: Calcd for C₂₀H₂₅O 281.1905; found 281.1901.

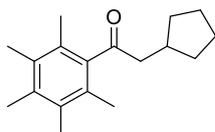


Chemical Formula: C₃₈H₅₈O

▪ **2-((8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-dimethyl-17-((R)-6-methylheptan-2-yl)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydro-1H-cyclopenta[*a*]phenanthren-3-yl)-1-mesitylethan-1-one (42)**

According to the general procedure A, alkylation of 1-mesitylethan-1-one (0.5 mmol) with (3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-dimethyl-17-((R)-6-methylheptan-2-yl)-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydro-1H-cyclopenta[*a*]phenanthren-3-ol (1.5 equiv., 276

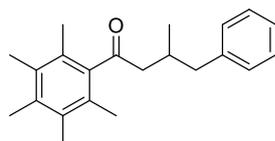
mg) afforded the pure product **42** as a light colorless oil (101 mg, 38 %) after purification by silica flash column chromatography (pentane/diethyl ether 95:5). **¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz):** δ 6.82 (s, 2H), 5.16 (s, 1H), 2.70-2.68 (m, 1H), 2.63 (app d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.20 (s, 6H), 1.99-1.96 (m, 2H), 1.83-1.80 (m, 2H), 1.73-1.68 (m, 2H), 1.54-1.01 (m, 20H), 0.93-0.86 (m, 13H), 0.80-0.75 (m, 1H), 0.68-0.64 (m, 3H) ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz):** δ 210.0, 145.9, 139.7, 138.2, 132.5 (2C), 128.5 (2C), 122.8, 56.2, 54.6, 51.7, 42.5, 40.0, 39.5, 37.6, 37.2, 36.2, 36.0, 35.8, 33.2, 32.7, 31.8, 28.2, 28.0, 26.6, 24.3, 23.8, 22.8, 22.6, 21.4, 21.0, 19.5, 19.2 (2C), 18.7, 12.0 (2C) ppm. **IR (neat):** ν 2926, 2867, 1698, 1611, 1444, 1379, 1264, 1152, 1066, 1049, 979, 850, 737, 704, 677, 602 cm⁻¹. **HRMS (ESI-TOF) m/z [M + H]⁺:** Calcd for C₃₈H₅₉O 531.4566; found 531.4562.



Chemical Formula: C₁₈H₂₆O

▪ **2-cyclopentyl-1-(2,3,4,5,6-pentamethylphenyl)ethan-1-one⁹¹ (43)**

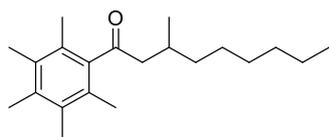
According to the eneral procedure A, alkylation of 1-(2,3,4,5,6-pentamethylphenyl)ethan-1-one (0.5 mmol, 95 mg) with cyclopentanol (1.5 equiv., 68 μL) afforded the pure product **43** as a white solid (101 mg, 78 %) after purification by silica flash column chromatography (pentane/diethyl ether 98:2). **¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz):** δ 2.72 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.36 (sept, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.18 (s, 6H), 2.10 (s, 6H), 1.98-1.92 (m, 2H), 1.64-1.55 (m, 4H), 1.17-1.13 (m, 2H) ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz):** δ 211.8, 140.8, 135.2, 133.0 (2C), 127.3 (2C), 51.9, 34.6, 32.7 (2C), 25.0 (2C), 17.1 (2C), 16.7, 15.9 (2C) ppm.



Chemical Formula: C₂₂H₂₈O

▪ **3-methyl-1-(2,3,4,5,6-pentamethylphenyl)-4-phenylbutan-1-one (44)**

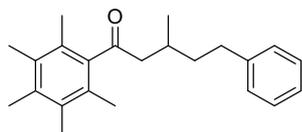
According to the general procedure A, alkylation of 1-(2,3,4,5,6-pentamethylphenyl)ethan-1-one (0.5 mmol, 95 mg) with 1-phenylpropan-2-ol (1.5 equiv., 102 mg) afforded the pure product **44** as a yellow oil (83 mg, 54 %) after purification by silica flash column chromatography (pentane/diethyl ether 95:5). **¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz):** δ 7.29-7.26 (m, 2H), 7.20-7.17 (m, 3H), 2.71-2.66 (m, 2H), 2.56-2.49 (m, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.16 (s, 6H), 2.02 (br. s, 6H), 1.05 (d, *J* = 5.7 Hz, 3H) ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz):** 211.1, 140.6, 140.6, 135.3, 133.0, 129.2 (2C), 128.2 (2C), 127.3, 125.9, 51.8, 43.1, 29.9, 20.1, 16.9 (2C), 16.7, 15.9 (2C) ppm. **IR (neat):** ν 3026, 2955, 2921, 1698, 1611, 1453, 1377, 1264, 1218, 1151, 1031, 995, 851, 742, 700, 603, 498 cm⁻¹. **HRMS (ESI-TOF) m/z [M + H]⁺:** Calcd for C₂₂H₂₉O 309.2156; found 309.2160.



Chemical Formula: C₂₁H₃₄O

▪ **3-methyl-1-(2,3,4,5,6-pentamethylphenyl)nonan-1-one⁹¹ (45)**

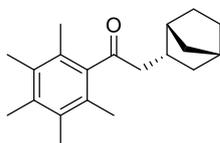
According to the general procedure A, alkylation of 1-(2,3,4,5,6-pentamethylphenyl)ethan-1-one (0.5 mmol, 95 mg) with octan-2-ol (1.5 equiv., 119 μ L) afforded the pure product **45** as a colorless oil (95 mg, 63 %) after purification by silica flash column chromatography (pentane/diethyl ether 95:5). **¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz):** δ 2.67 (ABX, dd, $J_{AX} = 5.0$ Hz; $J_{AB} = 18.3$ Hz, 1H), 2.50 (ABX, dd, $J_{BX} = 8.0$ Hz; $J_{BA} = 18.3$ Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.22-2.20 (m, 7H), 2.13 (m, 6H), 1.42-1.23 (m, 10H), 1.04 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.89 (app t, $J = 7.0$ Hz, 3H) ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz):** δ 211.3, 140.8, 135.2, 133.0 (2C), 127.2 (2C), 52.9, 36.8, 31.9, 29.4, 27.8, 26.9, 22.6, 20.0, 17.0 (2C), 16.6, 15.9 (2C), 14.1 ppm.



Chemical Formula: C₂₃H₃₀O

▪ **3-methyl-1-(2,3,4,5,6-pentamethylphenyl)-5-phenylpentan-1-one⁹¹ (46)**

According to the general procedure A, alkylation of 1-(2,3,4,5,6-pentamethylphenyl)ethan-1-one (0.5 mmol, 95 mg) with 4-phenylbutan-2-ol (1.5 equiv., 113 mg) afforded the pure product **46** as a light yellow solid (118 mg, 73 %) after purification by silica flash column chromatography (pentane/diethyl ether 95:5). **¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz):** δ 7.29-7.26 (m, 2H), 7.19-7.17 (m, 3H), 2.70 (ABX, dd, $J_{AX} = 4.9$ Hz; $J_{AB} = 18.8$ Hz, 1H), 2.64-2.60 (m, 2H), 2.55 (ABX, dd, $J_{BX} = 7.9$ Hz; $J_{BA} = 18.8$ Hz, 1H), 2.28-2.22 (m, 4H), 2.18 (s, 6H), 2.10 (s, 6H), 1.79-1.72 (m, 1H), 1.57-1.50 (m, 1H), 1.10 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H) ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz):** δ 211.0, 142.5, 140.7, 135.3, 133.1, 128.3 (4 C), 127.3, 125.7, 52.8, 38.8, 33.5, 27.9, 20.0, 17.1 (2C), 16.7, 15.9 (2C) ppm.



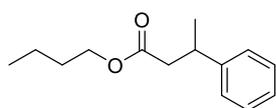
Chemical Formula: C₂₀H₂₈O

▪ **2-(bicyclo[2.2.1]heptan-2-yl)-1-(2,3,4,5,6-pentamethylphenyl)ethan-1-one (47)**

According to the general procedure A, alkylation of 1-(2,3,4,5,6-pentamethylphenyl)ethan-1-one (0.5 mmol, 95 mg) with *exo*-norborneol (1.5 equiv., 84 mg) afforded the pure product **47** as a white solid (98 mg, 69 %) after purification by silica flash column chromatography (pentane/diethyl ether 95:5). Product was obtained as one diastereoisomer. Structure was confirmed by single crystal X-ray crystallographic

analysis after crystallization from MeOH. Mp 95.6-97.1 °C. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 2.76 (ABX, dd, $J_{AX} = 5.7$ Hz; $J_{BA} = 18.4$ Hz, 1H), 2.64 (ABX, dd, $J_{BX} = 8.4$ Hz; $J_{BA} = 18.4$ Hz, 1H), 2.44-2.41 (m, 1H), 2.25-2.23 (m, 4H), 2.18 (app s, 7H), 2.11 (s, 6H), 2.0-1.94 (m, 1H) 1.54-1.28 (m, 5H), 1.10-1.03 (m, 1H), 0.66 (ddd, $J = 2.4$; 5.3; 12.3 Hz, 1H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): δ 212.1, 140.9, 135.2, 133.5 (2C), 127.3, 49.3, 40.4, 39.8, 37.3, 37.1, 34.5, 30.1, 22.9, 17.2 (2C), 16.7, 15.9 (2C) ppm. IR (neat): ν 2946, 2867, 1697, 1611, 1453, 1401, 1367, 1329, 1317, 1272, 1169, 1110, 930, 682 cm^{-1} . HRMS (ESI-TOF) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$: Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{O}$ 285.1908; found 285.1906.

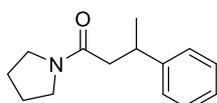
4. Functionalization of β -disubstituted carbonyl compounds.



Chemical Formula: $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_2$

▪ butyl 3-phenylbutanoate¹⁰⁶ (50)

To a stirred solution of ketone **6** (0.3 mmol, 80 mg) in dichloromethane (1.0 mL) cooled at -17 °C was added dropwise bromine (2 equiv., 31 μL). The solution was stirred 15 min, then *n*-butanol (3 equiv., 83 μL) was added. The reaction was then allowed to warm to room temperature and was stirred 20 hours. The reaction was then diluted in water and extracted three times with diethylether. The organic layer was then washed with sat. solution of NaHCO_3 , dried with MgSO_4 and solvent was removed. The crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel using pentane-ethyl acetate (90:10) as eluent to afford the desired product **50** as a colorless oil (44 mg, 66 %) $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 7.31-7.28 (m, 2H), 7.23-7.18 (m, 3H), 4.00 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.24 (sext, $J = 7.6$ Hz, 1H), 2.60 (ABX, dd, $J_{AX} = 7.1$ Hz; $J_{AB} = 15.0$ Hz, 1H), 2.52 (ABX, dd, $J_{BX} = 8.1$ Hz; $J_{BA} = 15.0$ Hz, 1H), 1.57-1.50 (m, 2H), 1.33-1.26 (m, 5H), 0.88 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): δ 172.5, 145.7, 128.5 (2C), 126.7 (2C), 126.4, 64.2, 43.0, 36.5, 30.6, 21.9, 19.1, 13.7 ppm.



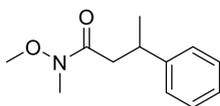
Chemical Formula: $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}$

▪ 3-phenyl-1-(pyrrolidin-1-yl)butan-1-one⁹¹ (51)

To a stirred solution of ketone **6** (0.3 mmol, 80 mg) in dichloromethane (1.0 mL) cooled at -17 °C was added dropwise bromine (2 equiv., 31 μL). The solution was stirred 15 min, then pyrrolidine (3 equiv., 74 μL) was added. The reaction was then allowed to warm to room temperature and was stirred 20 hours. The reaction was then diluted in water and extracted three times with diethylether. The organic layer was then washed with sat. solution of NaHCO_3 , dried with MgSO_4 and solvent was removed. The crude

¹⁰⁶ Estevez, M.-C.; Galve, R.; Sanchez-Baeza, F.; Marco, M.-P. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 1906-1917.

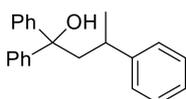
mixture was purified by flash chromatography on silica gel using pentane-ethyl acetate (1:1) as eluent to afford the desired product **51** as a light yellow oil (40 mg, 61 %) **¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz):** δ 7.30-7.25 (m, 4H), 7.21-7.17 (m, 1H), 3.46-3.36 (m, 3H), 3.34-3.30 (m, 1H), 3.14-3.10 (m, 1H), 2.51 (ABX, dd, $J_{AX} = 6.6$ Hz; $J_{AB} = 14.7$ Hz, 1H), 2.45 (ABX, dd, $J_{BX} = 7.9$ Hz; $J_{BA} = 14.7$ Hz, 1H), 1.88-1.74 (m, 4H), 1.34 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H) ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz):** δ 170.3, 146.4, 128.3 (2C), 126.8 (2C), 126.2, 46.6, 45.5, 43.6, 36.3, 26.0, 24.3, 21.3 ppm.



Chemical Formula: C₁₂H₁₇NO₂

▪ ***N*-methoxy-*N*-methyl-3-phenylbutanamide⁹¹ (52)**

To a stirred solution of ketone **6** (0.3 mmol, 80 mg) in dichloromethane (1.0 mL) cooled at -17 °C was added dropwise bromine (2 equiv., 31 μL). The solution was stirred 15 min, then *N,O*-dimethylhydroxylamine (3 equiv., 55 mg) was added. The reaction was then allowed to warm to room temperature and was stirred 20 hours. The reaction was then diluted in water and extracted three times with diethylether. The organic layer was then washed with sat. solution of NaHCO₃, dried with MgSO₄ and solvent was removed. The crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel using pentane-ethyl acetate (1:1) as eluent to afford the desired product **52** as a light yellow oil (37 mg, 59 %) **¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz):** δ 7.31-7.25 (m, 4H), 7.20-7.18 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.34 (sext, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.74-2.70 (m, 1H), 2.67-2.59 (m, 1H), 1.31 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H) ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz):** δ 146.6, 128.5 (2C), 127.0 (2C), 126.8, 126.3, 61.2, 40.3, 35.8, 29.7, 21.7 ppm.



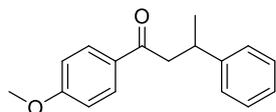
Chemical Formula: C₂₂H₂₂O

▪ **1,1,3-triphenylbutan-1-ol (53)**

To a stirred solution of ketone **6** (0.3 mmol, 80 mg) in dichloromethane (1.0 mL) cooled at -17 °C was added dropwise bromine (2 equiv, 31 μL). The solution was stirred 15 min, then phenylmagnesium bromide (4 equiv., 2.5 M in THF) was added. The reaction was then allowed to warm to room temperature and was stirred 20 hours. The reaction was then quenched with NH₄Cl and extracted three times with diethylether. The organic layer was then washed with sat. solution of NaHCO₃, dried with MgSO₄ and solvent was removed. The crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel using pentane-ethyl acetate (90:10) as eluent to afford the desired product **53** as a white solid (53 mg, 66 %) **¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz):** δ 7.46-7.44 (m, 2H), 7.41-7.35 (m, 4H), 7.32-7.26 (m, 5H), 7.23-7.19 (m, 2H), 7.13-7.11 (m, 2H), 2.81 (app sext, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.75-2.78 (m, 2H), 1.94 (s, 1H), 1.25 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H) ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz):** δ 147.6, 147.5, 146.8, 128.8 (2C), 128.1

(2C), 128.0 (2C), 127.2 (2C), 126.7, 126.7, 126.4, 126.1 (2C), 125.8 (2C), 78.9, 49.9, 36.1, 24.5 ppm.

HRMS (ESI-TOF) m/z [M + H]⁺: Calcd for C₂₂H₂₃O 303.1753; found 303.1756.

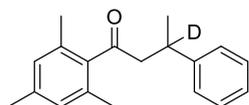


Chemical Formula: C₁₇H₁₈O₂

▪ **1-(4-methoxyphenyl)-3-phenylbutan-1-one¹⁰⁷ (54)**

In a 5 mL flame-dried Schlenk equipped with a stirring bar, ketone **6** (0.3 mmol, 80 mg), anisole (2 equiv., 98 μ L), and TfOH (1.2 equiv., 32 μ L) were poured in. The solution was then stirred 90 min at 100 °C. The reaction was then cooled to room temperature and diluted in water (20 mL). The mixture was then extracted with CH₂Cl₂ (2 x 20 mL) and the organic phase was washed with sat. solution of NaHCO₃ (20 mL), dried over MgSO₄ and concentrated in vacuo. Pure product **54** was afforded by silica flash column chromatography (pentane/diethyl ether 95:5) as a colorless oil (42 mg, 55 %). **¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz)**: δ 7.91 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.32-7.26 (m, 4H), 7.21-7.18 (m, 1H), 6.90 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.46 (sext, J = 7.2 Hz, 1H), 3.22 (ABX, dd, J_{AX} = 5.7 Hz; J_{AB} = 16.2 Hz, 1H), 3.11 (ABX, dd, J_{BX} = 8.4 Hz; J_{BA} = 16.2 Hz, 1H), 1.32 (d, J = 7.2 Hz, 3H) ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz)**: δ 197.7, 163.4, 146.7, 130.4 (2C), 130.3, 128.5 (2C), 126.9 (2C), 126.2, 113.7 (2C), 55.5, 46.7, 35.7, 21.8 ppm.

5. Deuterium labeling.



Chemical Formula: C₁₉H₂₁DO

▪ **1-mesityl-3-phenylbutan-1-one-d₁ (6-d₁)**

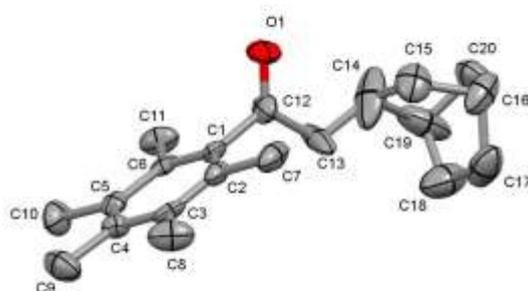
In a 15 mL flame-dried Schlenk tube equipped with a stirring bar, 1-mesitylethan-1-one (0.5 mmol, 83 μ L), 1-phenylethan-1-ol-d₁ (1.5 equiv., 92 mg), Me₃NO (2.2 mg, 2 mol %), iron complex **Fe1** (4.56 mg, 2 mol %), NaO^tBu (48 mg, 1 equiv.) and toluene (1.0 mL) were poured in under an argon atmosphere. The mixture was rapidly stirred at room temperature for 2 min and then placed into a pre-heated oil bath at 110°C and stirred over 24 hours. The mixture was cooled-down to room temperature, filtrated over silica with diethyl ether and concentrated under reduced pressure. The conversion was determined by ¹H-NMR spectroscopy, and then, the residue was purified by flash chromatography on silica gel using pentane-diethyl ether (98:2) as eluent to afford the desired product **6-d₁** (82 %). **¹H-NMR (CDCl₃, 500**

¹⁰⁷ Kalutharage, N.; Yi, S, C, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 13651-13655.

MHz): δ 7.27-7.21 (m, 4H), 7.17-7.14 (m, 1H), 6.76 (s, 2H), 2.98 (AB, d, $J_{AB} = 18.4$ Hz, 1H), 2.91 (AB, d, $J_{BA} = 18.4$ Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.03 (s, 6H), 1.33 (s, 3H) ppm.

6. Crystallographic Data of Compound 47.

X-Ray Crystal Structure of 47



Single crystals of **47** suitable for X-ray crystallographic analysis were obtained by slow evaporation of MeOH solution. X-ray diffraction experiments for monocrystal were performed at 150 K with graphite-monochromatized Mo K_{α} radiation ($\lambda = 0.71073$ Å) on a Bruker D8Quest diffractometer. Formula $C_{20}H_{28}O$, formula weight 284.42, crystal system orthorhombic, space group $Pna2_1$, $a = 11.040(4)$ Å, $b = 5.989(2)$ Å, $c = 24.915(7)$ Å, $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$, $V = 1647.4(9)$ Å³, $Z = 4$, Calcd for density = 1.147 g/cm³, $\mu = 0.068$ mm⁻¹, $R_{int} = 0.1474$, $R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.1244$, $wR(F^2) = 0.2998$. Reflections measured = 9583, independent reflections = 4036, observed reflections = 1434. CCDC number: 1982548. Program(s) used to solve structure: SHELXT 2014/5. Program(s) used to refine structure: SHELXL-2018/3. Software used to prepare material for publication: SHELXTL.

**CHAPITRE III: DOUBLE ALKYLATION DE
CETONES PAR TRANSFERT D'HYDROGENE :
METHYLATION, REACTIONS TANDEM ET
SYNTHESE DE CYCLOALCANES.**

Partie 1. Méthylation de cétones et application pour les réactions tandem à trois composants.

I. Utilisation du méthanol pour l' α -méthylation de cétones.

1. Introduction et étude bibliographique.

Parmi les différents alcools étudiés jusque-là, le méthanol est un cas particulier. En effet il s'agit de l'alcool ayant l'énergie de déshydrogénation la plus élevée¹⁰⁸ ($\Delta H = + 84 \text{ kJ.mol}^{-1}$ contre $\Delta H = + 68 \text{ kJ.mol}^{-1}$ pour l'éthanol). Néanmoins, le formaldéhyde obtenu après oxydation est l'aldéhyde le plus réactif. Cette ambivalence entre ces deux composés fait que l'utilisation du méthanol comme réactif méthylation reste un challenge en catalyse. La méthylation de cétones est une réaction essentielle en synthèse organique puisque ce fragment se trouve dans de nombreux composés naturels ou pharmaceutiques¹⁰⁹ (Figure 3.1). Parmi ces composés, se trouve la Stégobinone qui est une phéromone sexuelle présente chez certaines espèces de coléoptères¹¹⁰ ou encore le Tolpérisone qui est un médicament utilisé comme agent antispasmodique.¹¹¹

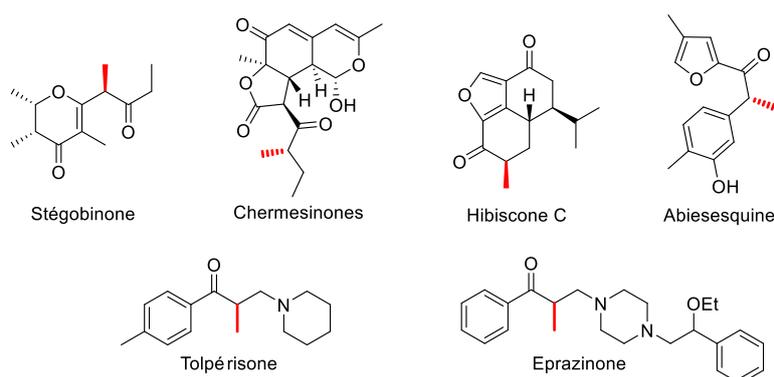


Figure 3.1: Exemple de composés naturels ou pharmaceutiques contenant un fragment α -méthyle.

En 2014, Donohoe a décrit une des premières α -méthylation de cétones à partir d'un complexe de rhodium¹¹² (III) (Schéma 3.1). Bien qu'une température de 65 °C suffise à la réaction, celle-ci nécessite une charge catalytique importante (5 mol %) ainsi qu'un très large excès de base (5 équiv.). Il est à noter que lorsque la cétone n'est pas α -substituée, le produit de diméthylation est obtenu. Ce résultat diffère de ce qui a été décrit dans le premier chapitre où seuls des produits mono-alkylés sont observés.

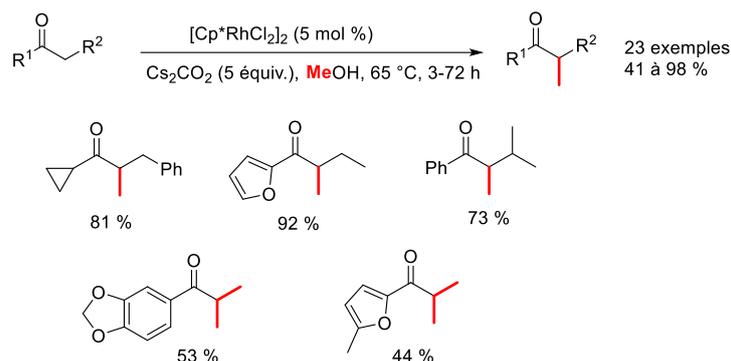
¹⁰⁸ Qian, M.; Liauw, M. A.; Emig, G. *Appl. Catal. A: Gen.* **2003**, *238*, 211-222.

¹⁰⁹ Dang, T. T.; Seayad, A. M. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 3373-3380.

¹¹⁰ Ansell, J. M.; Hassner, A.; Burkholder, W. E. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 2497-2498.

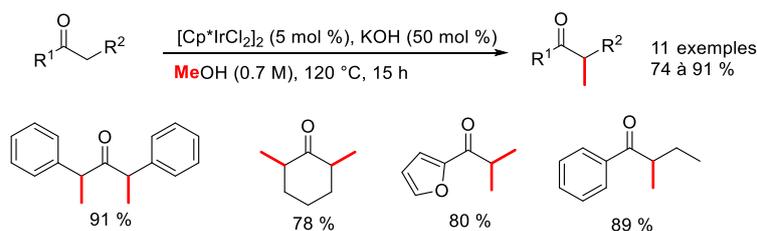
¹¹¹ Yang, S.-I.; Park, H.-Y.; Lee, S.-H.; Lee, S.-J.; Han, O.-Y.; Lim, S.-S.; Jang, C.-G.; Lee, W.-S.; Shin, Y.-H.; Kim, J.-J.; Lee, S.-Y. *Pharmacology*, **2004**, *71*, 150-156.

¹¹² Chan, L. K. M.; Poole, D. L.; Shen, D.; Healy, M. P.; Donohoe, T. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 761-765.



Sch\u00e9ma 3.1: α -m\u00e9thylation de c\u00e9tones d\u00e9crites par Donohoe.

Obora a \u00e9galement \u00e9tudi\u00e9 cette r\u00e9action¹¹³ en utilisant l\u2019analogue d\u2019iridium [Cp*Ir] (Sch\u00e9ma 3.2). Les r\u00e9sultats obtenus sont comparables, les c\u00e9tones aromatiques comme aliphatiques ont pu \u00eatre m\u00e9thyl\u00e9es. La r\u00e9action n\u00e9cessite un chauffage important par rapport \u00e0 la m\u00e9thode de Donohoe (120 \u00b0C au lieu de 65 \u00b0C). Cela pourrait s\u2019expliquer par le fait que la quantit\u00e9 de base est moins importante (0.5 \u00e9quiv. au lieu de 5 \u00e9quiv.). En effet la base a deux r\u00f4les importants dans ce processus. Elle permet de faciliter la d\u00e9shydrog\u00e9nation de l\u2019alcool et permet \u00e9galement la condensation aldolique entre la c\u00e9tone et l\u2019ald\u00e9de g\u00e9n\u00e9r\u00e9.



Sch\u00e9ma 3.2: α -m\u00e9thylation de c\u00e9tones d\u00e9crites par Obora.

A partir de ces travaux, le groupe d\u2019Andersson¹¹⁴ a introduit le complexe **Ir5** (Sch\u00e9ma 3.3) \u00e0 ligand NHC phosphine pour la m\u00e9thylation de c\u00e9tones. La charge catalytique a pu \u00eatre diminu\u00e9e (1 mol % au lieu de 5 mol %) et conduit \u00e0 des rendements comparables. Ainsi la pr\u00e9sence du ligand carb\u00e9nique a permis une am\u00e9lioration des conditions r\u00e9actionnelles. De plus, le fait de travailler avec une dilution plus importante de m\u00e9thanol a permis l\u2019obtention de produits mono-m\u00e9thyl\u00e9s. L\u2019\u00e9tude d\u2019optimisation des conditions r\u00e9actionnelles a \u00e9galement permis de montrer qu\u2019un volume trop important de m\u00e9thanol favorisait la r\u00e9duction de la c\u00e9tone avant m\u00eame que celle-ci ait pu \u00eatre alkyl\u00e9e.

¹¹³ Ogawa, S.; Obora, Y. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 2491-2493.

¹¹⁴ Quan, X.; Kerdphon, S.; Andersson, P. G. *Chem. Eur. J.* **2015**, 21, 3576-3579.

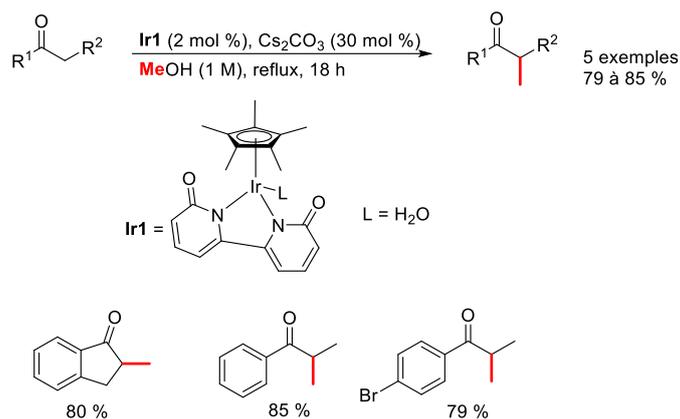


Schéma 3.5: α -méthylation de cétones décrites par Li.

Kundu s'est intéressé à cette réaction en utilisant un complexe de ruthénium tridentate NNN¹¹⁵ (Schéma 3.6). Contrairement aux réactions précédentes, la réaction nécessite une charge catalytique plus faible (0.5 mol %) mais un large excès de base est requis, ici le *tert*-butylate de potassium (4 équiv.). De nombreuses acétophénones substituées ont ainsi été alkylées avec des rendements excellents (81 à 97 %), un seul exemple a été décrit à partir d'une cétone aliphatique, la cyclohexanone.

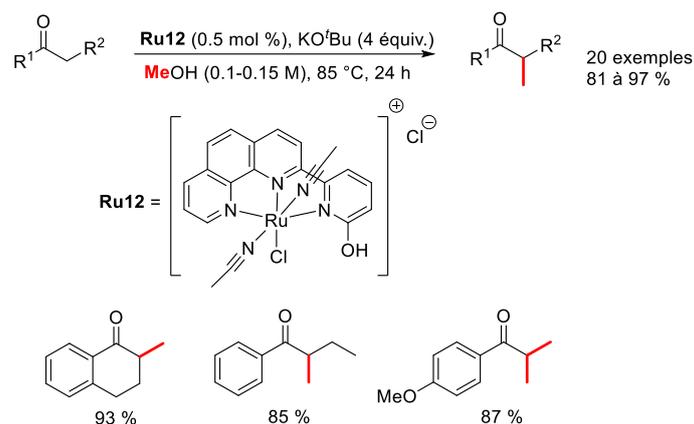


Schéma 3.6: α -méthylation de cétones décrites par Kundu.

Des études DFT ont permis de montrer que le complexe **Ru12** était bifonctionnel comme le complexe **Ir1** de Li. En effet le groupement hydroxypyridine participe au cycle catalytique lors des étapes de déshydrogénation et d'hydrogénation (Schéma 3.7). Le complexe **I** correspond au complexe de déshydrogénation tandis que le complexe métal-hydrure **II** est impliqué dans l'étape de réduction.

¹¹⁵ Chakrabarti, K.; Maji, M.; Panja, D.; Paul, B.; Shee, S.; Das, G. K.; Kundu, S. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 4750-4753.

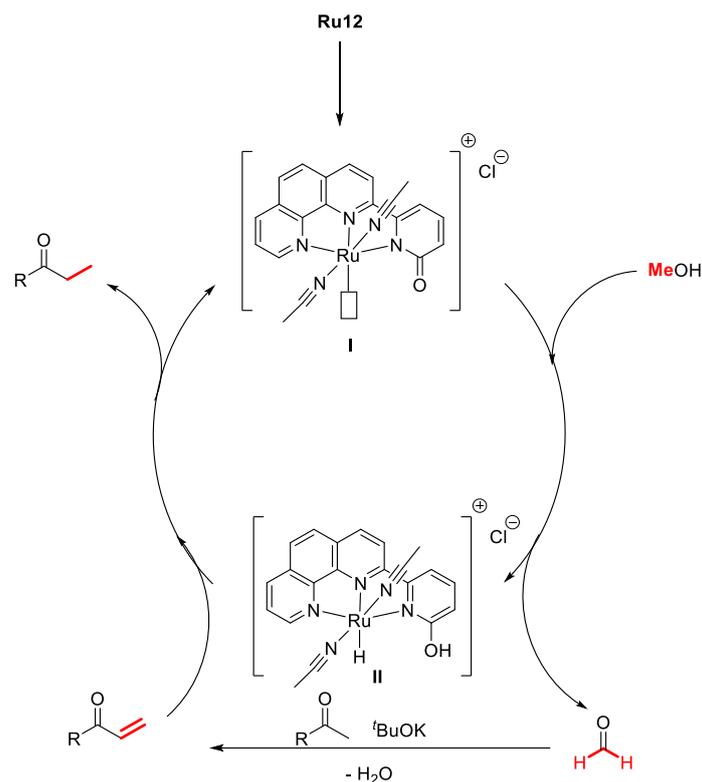


Schéma 3.7: Mécanisme de la méthylation de cétones décrite par Kundu.

Seayad a employé un complexe de ruthénium avec un ligand diphosphine¹⁰⁹ pour décrire cette réaction d' α -méthylation de cétones (Schéma 3.8). Contrairement aux méthodes décrites précédemment, une faible quantité de base permet d'obtenir les cétones α -méthylées avec de très bons rendements, à l'exception de la cétone portant une fonction nitro (23 %). Pour ce produit, les auteurs ont observé en majorité des produits de condensation ainsi que la réduction de la cétone de départ.

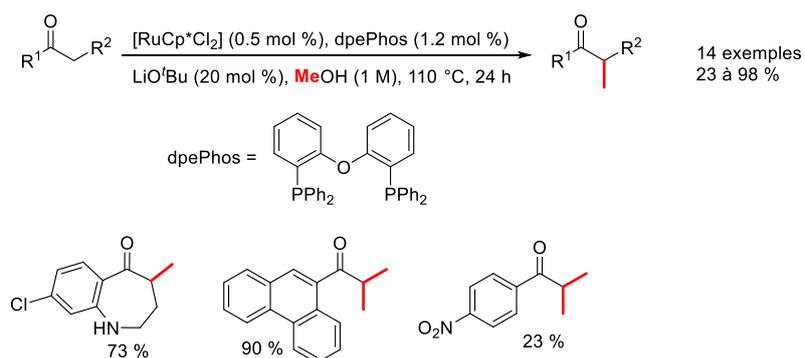


Schéma 3.8: α -méthylation de cétones décrites par Seayad.

De plus, dans ce cas, la sélectivité de la mono/diméthylation peut être contrôlée grâce à la pour certains substrats (Schéma 3.9). En effet, la baisse de la température permet de contrôler la mono-méthylation de cétones aliphatiques. Cela ne s'applique pas pour les acétophénones où la cétone diméthylée est toujours obtenue.

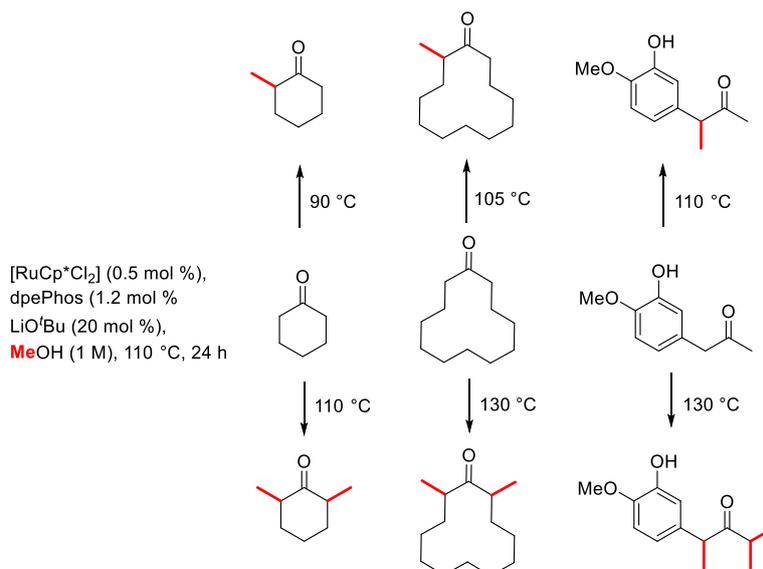


Schéma 3.9: Influence de la température sur la sélectivité de la réaction de méthylation de cétones.

Suite à ces méthodologies développées à l'aide de métaux nobles et étant donné les axes de recherche actuels, de nouvelles méthodes ont également été décrites à partir de métaux abondants. En 2017, Liu a proposé la méthylation de cétones par un complexe de cobalt¹¹⁶ (Schéma 3.10). Le complexe est formé *in situ* par réaction du cobalt (II) tétrafluoroborate hexahydraté et du tris[2-(diphénylphosphino)éthyl]phosphine PP₃. Contrairement aux méthodes décrites précédemment, seules les cétones aromatiques de type acétophénone sont tolérées. Liu a également montré que ce système catalytique pouvait être utilisé pour l'alkylation d'indoles et de nitriles.

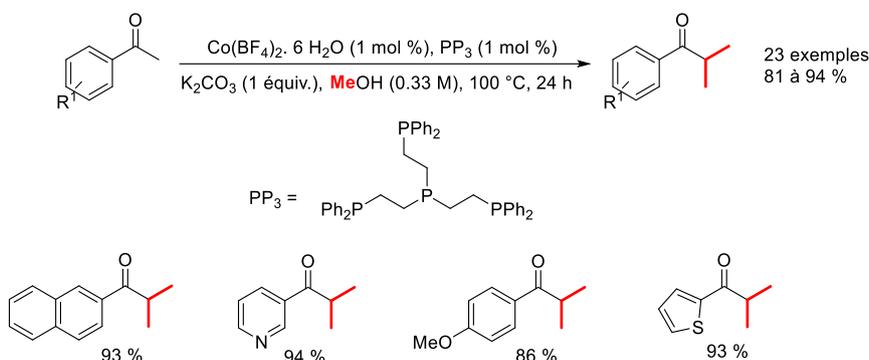


Schéma 3.10: α-méthylation de cétones décrites par Liu.

L'équipe de Sortais a décrit l'α-méthylation de cétones en utilisant un complexe de manganèse à ligand pince de type PNP¹¹⁷ (Schéma 3.11). La méthode est plus générale que celle décrite par Liu car elle s'applique aux cétones aromatiques déjà alkylées. De plus, un exemple a été décrit avec une cétone aliphatique mais avec un mauvais rendement (23 %). Sortais est en outre, le seul à utiliser un cosolvant

¹¹⁶ Liu, Z.; Yang, Z.; Yu, X.; Zhang, H.; Yu, B.; Zhao, Y.; Liu, Z. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5228-5231.

¹¹⁷ Bruneau-Voisine, A.; Pallova, K.; Bastin, S.; César, V.; Sortais, J.-B. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 314-317.

en plus du méthanol. En effet, il a montré que le toluène permettait de mieux solubiliser les substrats conduisant à de meilleurs rendements.

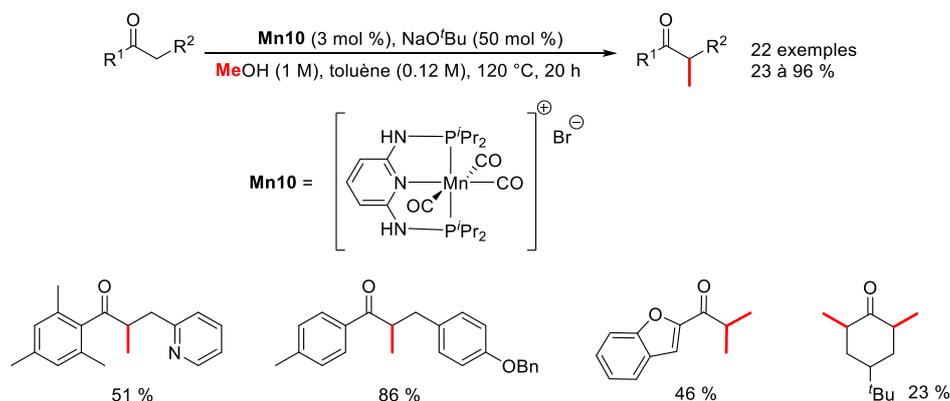


Schéma 3.11: α -méthylation de cétones décrites par Sortais.

Rueping a également employé un complexe de manganèse afin de décrire cette réaction de méthylation¹¹⁸ (Schéma 3.12). Les analogues deutérés des cétones méthylées ont également été préparés afin de prouver que le méthanol deutéré est une alternative fiable à l'iodométhane- d_3 , plus coûteux et plus générateur de sels d'halogénures.

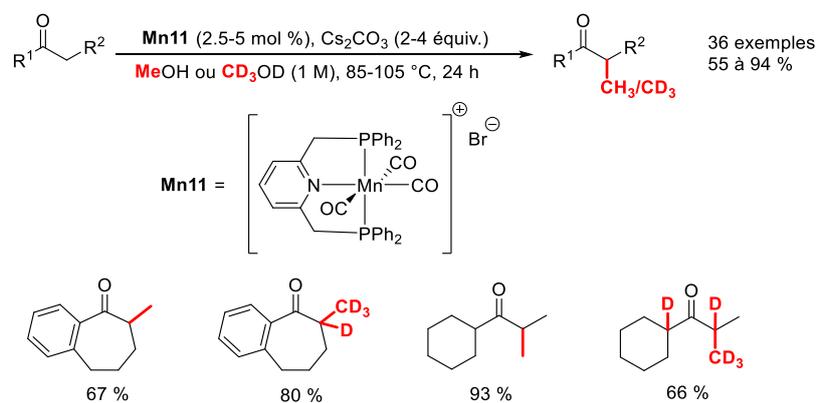


Schéma 3.12: α -méthylation de cétones décrites par Rueping.

Différentes expériences isotopiques ont été menées afin de mettre en évidence l'origine du deutérium sur les positions α et β (Schéma 3.13). L'utilisation de CH_3OD sur la propiophénone conduit à la cétone méthylée portant uniquement du deutérium en position α . A l'inverse l'emploi de CD_3OH conduit à la cétone méthylée tri-deutérée en position β . Enfin, l'utilisation de $^{13}\text{CH}_3\text{OH}$ a permis de confirmer que le méthanol était bien la source de carbone C1 lors de cette réaction de méthylation.

¹¹⁸ Sklyaruk, J.; Borghs, J.; El-Sepelgy, O.; Rueping, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *58*, 775-779.

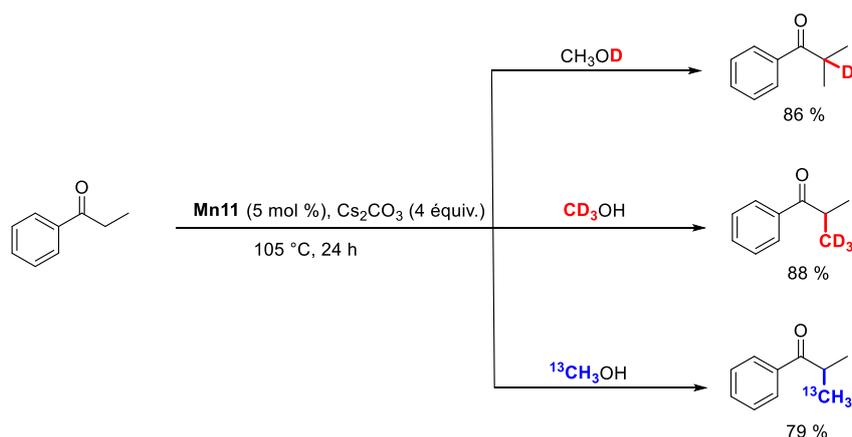
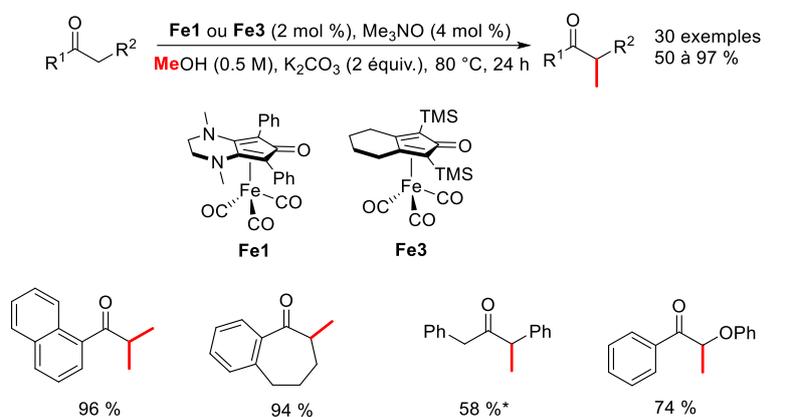


Schéma 3.13: Expériences isotopiques décrites par Rueping.

2. Méthylation de cétones catalysée par le complexe Fe1.

Le groupe de Morrill s'est intéressé à l' α -méthylation de cétones¹¹⁹ catalysée par les complexes de fer de type Knölker **Fe3** ainsi que **Fe1** développé dans notre groupe (Schéma 3.14). De nombreuses cétones aromatiques ont pu être méthylées ou diméthylées à l'aide de ces deux complexes avec des résultats comparables. Il est intéressant de noter que les auteurs ont décrit la monométhylation de cétones aliphatiques en utilisant des quantités catalytiques de base. Ce résultat est comparable à celui décrit par Seayad¹⁰⁹ qui a pu contrôler la sélectivité de la méthylation en faisant jouer un autre paramètre : la température. En utilisant cette méthodologie, Morrill a montré que les indoles, oxindoles, amines et sulfonamides peuvent être méthylées.¹¹⁹



* KO^tBu (10 mol %) comme base

Schéma 3.14: α -méthylation de cétones décrites par Morrill.

Comme cela a été rappelé, la réaction de méthylation de cétones est une réaction clé en chimie organique. L'utilisation du méthanol comme réactif méthylation à la place de l'iodométhane est un avantage majeur sur le plan économique et environnemental (pas de production de sel d'halogénure). A

¹¹⁹ Polidano, K.; Allen, B. D. W.; Williams, J. M. J.; Morrill, L. C. *ACS Catal.* **2018**, 8, 6440-6445.

l'aide de complexes organométalliques, de nombreuses méthodes ont été mises au point pour développer cette réaction. L'ajustement des conditions réactionnelles a permis dans certains cas le contrôle de la sélectivité sur la mono- ou la diméthylation. Contrairement à la mono-alkylation présentée dans le premier chapitre, il existe beaucoup moins de méthodes employant le méthanol comme réactif alkylant. Les conditions réactionnelles nécessitent souvent une charge catalytique plus importante ainsi qu'un excès de base. Cette particularité est liée au fait que le méthanol est l'alcool le plus difficile à déshydrogéner.

II. Double alkylation croisée de cétones.

1. Principe de la réaction.

La réaction de double alkylation croisée de cétones par transfert d'hydrogène consiste à alkyler successivement, un nucléophile (ici une cétone) par deux alcools différents. Deux stratégies peuvent être envisagées pour cette approche :

- Soit, une double alkylation séquentielle : les deux alkylations se font dans le même milieu réactionnel, le deuxième alcool est ajouté au milieu une fois que la première cétone alkylée est obtenue (réaction (1), Schéma 3.15).
- Soit, une double alkylation tandem : les deux alcools sont présents dès le début dans le milieu réactionnel (réaction (2), Schéma 3.15).

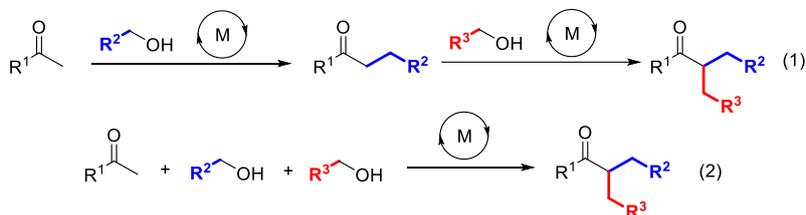


Schéma 3.15: Double alkylation croisée de cétones.

La première stratégie présente l'avantage d'être sélective et de pouvoir utiliser potentiellement n'importe quels alcools sans risque de formation de sous-produits. Néanmoins la réaction peut nécessiter un ajout supplémentaire de catalyseur et demande également plus de temps afin que la première alkylation soit complètement terminée. Pour la deuxième stratégie, l'avantage principal est de réaliser une synthèse deux étapes en un seul pot. Toutefois, la sélectivité est plus difficile à contrôler car les produits issus de la double alkylation avec un même alcool, produits d'homo-dialkylation, peuvent être obtenus (Schéma 3.16).

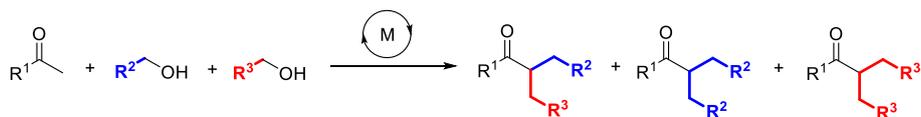


Schéma 3.16: Double alkylation tandem: les sous-produits possibles.

2. Double alkylation séquentielle.

Dans la continuité de ses travaux sur l'alkylation de cétones,³⁹ Donohoe a décrit une réaction de double alkylation séquentielle¹²⁰ (Schéma 3.17) à partir du complexe d'iridium décrit précédemment.³⁹ Seules les cétones aromatiques ont été décrites mais des alcools de type benzyliques comme aliphatiques peuvent être engagés comme pro-électrophiles. Le méthanol a toujours été choisi comme deuxième alcool: lors de ses précédents travaux sur l'alkylation³⁹, Donohoe avait montré que l'intermédiaire aldol issu d'une seconde alkylation était instable (réversibilité de cette étape) sauf lorsque le méthanol était le pro-électrophile. Pour contrer ce problème d'instabilité de l'intermédiaire, Donohoe avait ensuite développé une stratégie impliquant des acétophénone *ortho*-disubstituées (Schéma 1.21, Chapitre I).

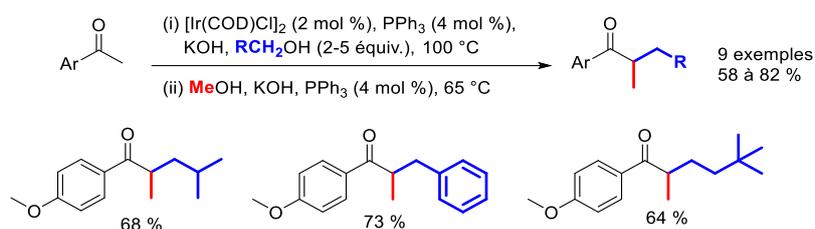


Schéma 3.17: Double alkylation séquentielle de cétones décrites par Donohoe.

En 2016, Glorius, dans la continuité de ses travaux sur l'alkylation de cétones par des alcools catalysée par un complexe de ruthénium à ligand NHC¹²¹, a développé une double alkylation de séquentielle (Schéma 3.18). Bien qu'elle permette l'introduction de divers groupements, elle requiert l'ajout de complexe et de base lors de la seconde étape.

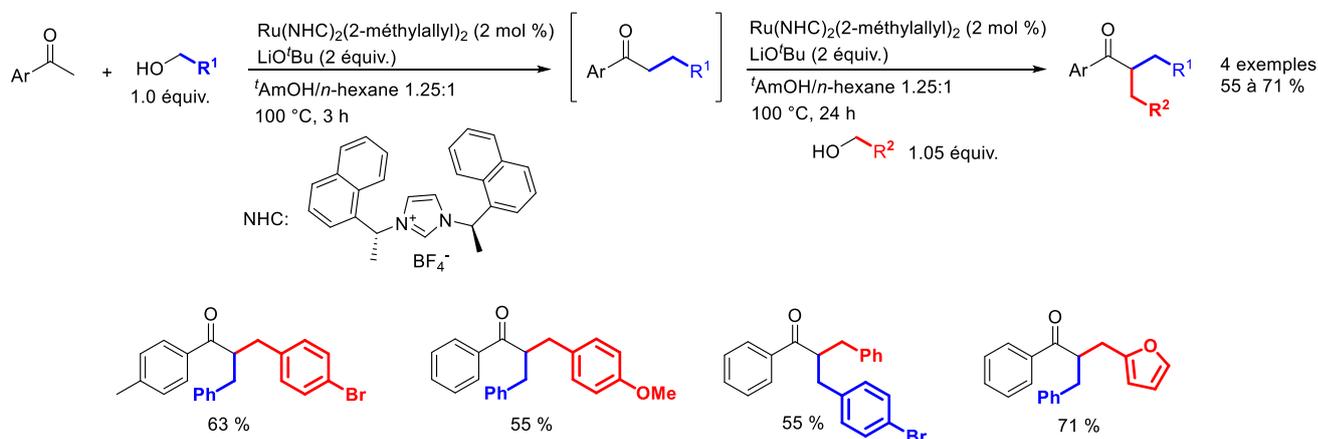


Schéma 3.18: Double alkylation séquentielle de cétones décrites par Glorius.

Lors de son étude sur les réactions de méthylation de cétones catalysée par un complexe à ligand cyclopentadiényle¹⁰⁹, Seayad a décrit quelques exemples de double alkylation séquentielle¹⁰⁹ (Schéma 3.19). Contrairement à la méthode décrite par Glorius; une fois la première alkylation réalisée, le

¹²⁰ Shen, D.; Poole, D. L.; Shotton, C. C.; Kornahrens, A. F.; Healy, M. P.; Donohoe, T. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 1642-1645.

¹²¹ Schelpphorst, C.; Maji, B.; Glorius F. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 4184-4188.

méthanol est ajouté au milieu sans ajout supplémentaire de catalyseur. Ainsi les deux étapes décrites par Seayad nécessitent 1 mol % de ruthénium contre 4 mol % pour Glorius et 20 fois moins de base (20 mol % contre 2 équiv.).

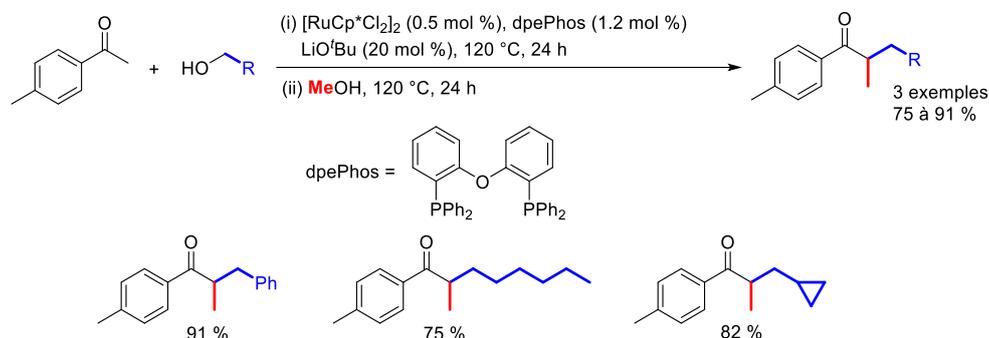


Schéma 3.19: Double alkylation séquentielle de cétones décrites par Seayad.

En 2018 la même méthodologie a été réalisée par Banerjee⁵⁹ à l'aide d'un complexe de métal abondant: le nickel (Schéma 3.20). Peu d'exemples ont été développés, il est nécessaire d'utiliser 10 mol % de complexe de nickel pour un temps de réaction de 48 heures.

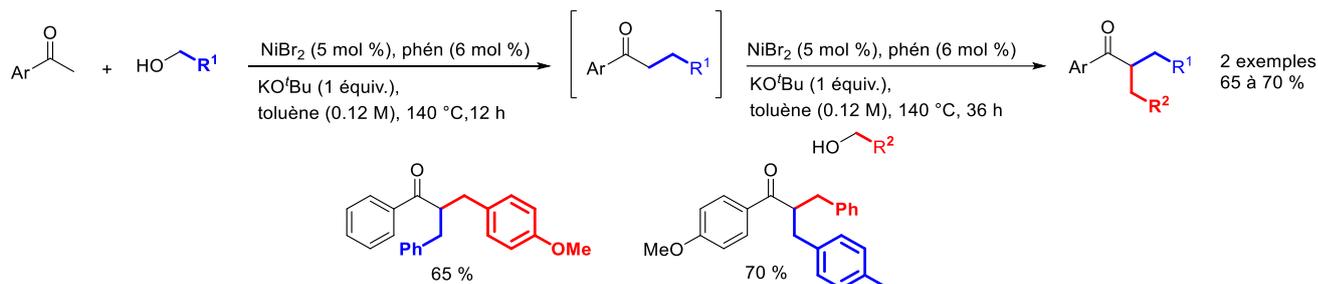


Schéma 3.20: Double alkylation séquentielle de cétones décrites par Banerjee.

3. Double alkylation tandem : Réaction à trois composants.

La deuxième stratégie permettant d'accéder à ce type de composés est la réaction tandem à trois composants: la cétone de départ avec les deux alcools présents dans le milieu réactionnel. Le succès de cette réaction repose sur la différence de réactivité entre les deux alcools de départ. En effet, les deux alcools doivent avoir une énergie de déshydrogénation suffisamment différente afin de pouvoir contrôler la sélectivité en faveur du produit de double alkylation croisée. Comme cela a été évoqué au début de ce chapitre, le méthanol est l'alcool ayant l'énergie de déshydrogénation la plus élevée; il est donc un alcool de choix pour développer cette réaction tandem. Le premier exemple de ce type de procédé a été décrit par Obora¹¹³ et est catalysé par un complexe d'iridium (Schéma 3.21). De très bons rendements sont obtenus (61 à 90 %) mais il est à noter que le tandem ne s'applique uniquement qu'à l'association des alcools de type benzylique et du méthanol. En effet, avec les alcools aliphatiques, la réaction ne peut se faire que par ajout séquentiel des deux alcools. Les énergies de déshydrogénation des alcools aliphatiques et du méthanol étant proches, cela pourrait expliquer cette approche séquentielle (et non tandem) pour la synthèse d'acétophénone α,α' -disubstituées.

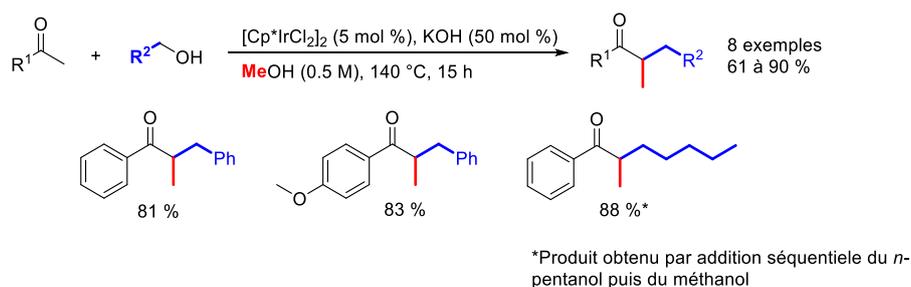
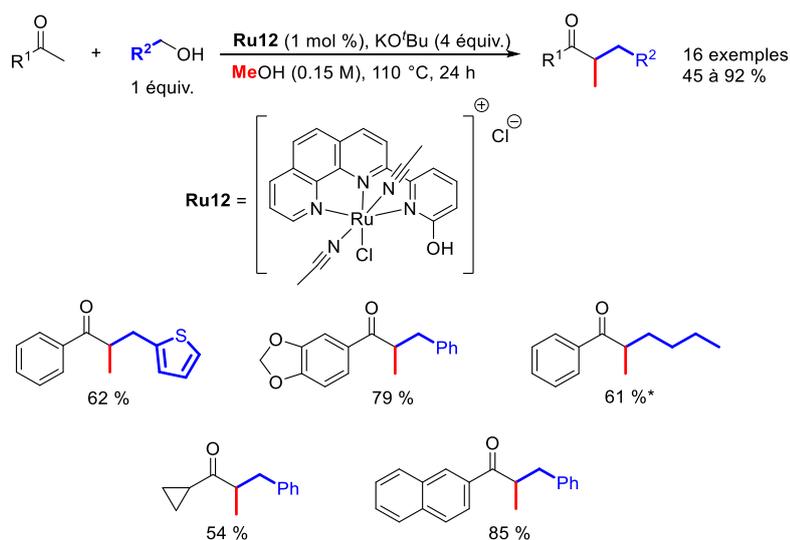


Schéma 3.21: Double alkylation tandem de cétones décrites par Obora.

Finalement, le groupe de Kundu a aussi proposé une réaction tandem catalysée par le complexe de ruthénium **Ru12**¹¹⁵ (Schéma 3.22). Dans ces conditions, Kundu a pu aussi réaliser l'alkylation de cétones aliphatiques telle que la cyclopropylméthyle cétone mais cette réaction tandem reste toutefois limitée aux alcools benzyliques comme 3^{ème} partenaire. Pour introduire une chaîne alkyle, il est alors nécessaire de faire une dialkylation séquentielle.



*Produit obtenu par addition s\u00e9quentielle du *n*-butanol puis du m\u00e9thanol

Sch\u00e9ma 3.22: Double alkylation tandem de c\u00e9tones d\u00e9crites par Kundu.

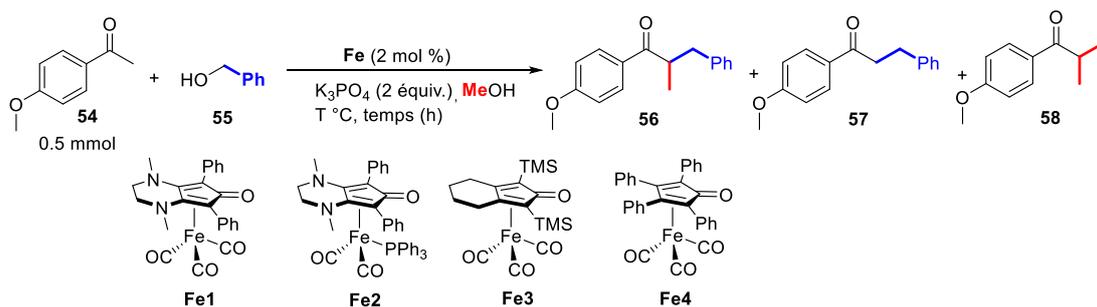
Ainsi les r\u00e9actions de double alkylation de c\u00e9tones en tandem pr\u00e9sentent l'avantage d'obtenir les produits d\u00e9sir\u00e9s en un temps plus rapide, avec une charge catalytique moindre compar\u00e9e aux doubles alkylations s\u00e9quentielles. La limitation principale est, pour l'instant, l'emploi uniquement dans le tandem d'alcools benzyliques-m\u00e9thanol. D'autre part, ce tandem n'a \u00e9t\u00e9 d\u00e9crit uniquement avec des complexes de m\u00e9taux nobles (iridium et ruth\u00e9nium). Il serait int\u00e9ressant d'\u00e9tudier le comportement des complexes de fer \u00e0 ligand cyclopentadi\u00e9none dans des s\u00e9quences r\u00e9actionnelles similaires.

III. Alkylation de c\u00e9tones : R\u00e9action tandem catalys\u00e9e par Fe1.

1. Optimisation de la r\u00e9action.

Suite aux travaux men\u00e9s dans le groupe sur l' α -alkylation de c\u00e9tones²¹ et ceux de Morrill¹¹⁹ sur la m\u00e9thylation de c\u00e9tones, la double alkylation en tandem apparait comme un objectif possible en pr\u00e9sence des complexes de fer bifonctionnels employ\u00e9s dans le groupe. La r\u00e9action r\u00e9f\u00e9rence pour initier ce travail a \u00e9t\u00e9 la r\u00e9action entre la 4-m\u00e9thoxyac\u00e9toph\u00e9none **54** et l'alcool benzylique **55** en pr\u00e9sence de m\u00e9thanol et de triphosphate de potassium (K₃PO₄) comme base. Les r\u00e9sultats de l'\u00e9tude d'optimisation des conditions r\u00e9actionnelles sont d\u00e9taill\u00e9s dans le tableau ci-dessous (Tableau 3.1).

Tableau 3.1: Optimisation des conditions pour l'alkylation de la 4-méthoxyacétophénone par l'alcool benzylique et le méthanol.



Entrée	Alcool benzylique/méthanol (mL)	Complexe	Température (°C)	Temps (h)	56^a (%)	57^a (%)	58^a (%)
1	0.5/0.5	Fe2	80	16	34	54	12
2	0.5/0.5	Fe2	90	16	64	26	10
3	0.5/0.5	Fe2	100	16	52	29	19
4	0.265/0.735	Fe2	80	16	31	37	32
5	0.265/0.735	Fe2	90	16	56	27	17
6	0.265/0.735	Fe2	90	60	71	18	11
7	0.065/0.5	Fe2	90	48	11	56	33
8	0.065/1.0	Fe2	90	48	8	48	44
9	0.265/0.5	Fe2	90	48	61	29	10
10 ^b	0.265/0.5	Fe2	90	48	39	58	3
11 ^c	0.265/0.5	Fe2	90	48	26	69	5
12	0.265/0.735	Fe2	100	48	40	29	31
13	0.265/0.5	Fe2	100	48	46	31	23
14	0.265/1.0	Fe2	90	48	69	-	31
15 ^d	0.265/0.735	Fe1	90	48	12	75	13
16 ^d	0.265/1.0	Fe1	90	48	47	43	10
17 ^e	0.265/1.0	Fe1	90	48	59	19	22
18 ^e	0.265/0.735	Fe1	90	48	54	30	16
19 ^e	0.265/0.5	Fe1	90	48	55	32	13
20 ^f	0.265/1.0	Fe1	90	40	65	-	35
21 ^f	0.265/0.735	Fe1	90	40	83	-	17
22 ^f	0.265/0.5	Fe1	90	40	91	-	9
23^g	0.265/0.5	Fe1	90	40	91	-	9
24 ^g	0.265/0.3	Fe1	90	60	80	11	9
25 ^g	0.265/0.5	Fe3	90	40	20	19	61
26 ^g	0.265/0.5	Fe4	90	40	-	20	-

[a] Sélectivités calculées à partir de la RMN 1H du produit brut. [b] Réaction réalisée avec 1 équiv. de K_3PO_4 . [c] Réaction réalisée avec 0.5 équiv. de K_3PO_4 . [d]: Réaction séquentielle: Addition de l'alcool benzylique (5 équiv.) dans 1 mL de toluène avec Cs_2CO_3 (10 mol %), puis addition du méthanol avec K_3PO_4 (2 équiv.). [e] Réaction réalisée dans 1 mL de toluène avec le pré-catalyseur activé par Me_3NO (4 mol %). [f] Pré-catalyseur activé avec $CsOH$ (10 mol %). [g] Pré-catalyseur activé avec KOH (10 mol %).

Initialement le complexe **Fe2** a été étudié lors de la mise au point des conditions réactionnelles. En effet ce complexe avait permis d'obtenir de bons résultats pour l' α -alkylation de cétones. Le rapport

entre la quantité d'alcool benzylique et de méthanol est un élément clé pour le succès de cette réaction. Comme cela a été évoqué, la principale difficulté rencontrée est liée au contrôle de la sélectivité de la réaction en faveur du produit souhaité par rapport aux autres produits tels que la cétone mono-benzylée ou la cétone diméthylée, le produit dibenzylé n'ayant jamais été observé. Une augmentation de la température ou de la quantité de méthanol favorisent la formation de la cétone diméthylée **58** (Entrées 3 et 12 dans le cas de la température, 4 et 8 pour la quantité de méthanol). Lorsque l'alcool benzylique est introduit en faible excès (0.065 mL soit 1.2 équiv.), la cétone mono-benzylée **57** est alors majoritaire (Entrées 7 et 8). De la même façon, lorsque la base est utilisée en quantité catalytique ou bien en quantité stœchiométrique (Entrées 10 et 11), la cétone **57** est principalement obtenue. En utilisant le complexe **Fe2**, de meilleurs résultats ont été obtenus à 90 °C (Entrée 14) avec un rapport alcool benzylique/méthanol de 0.265 mL/1.0 mL (5 équiv./50 équiv.). Le complexe **Fe1** a alors été étudié pour voir si la sélectivité pouvait être améliorée. Dans les conditions optimales pour **Fe2**, des résultats comparables ont été obtenus avec le complexe **Fe1** (Entrée 20). Néanmoins, la diminution du volume de méthanol a permis d'améliorer la sélectivité en faveur de la cétone **56** (Entrées 20 à 22) jusqu'à 91 % de sélectivité (Entrée 22). Ce résultat n'avait pas été observé avec **Fe2**. La base employée pour activer le pré-catalyseur n'a pas eu d'impact sur les sélectivités obtenues (Entrées 22 et 23) : l'hydroxyde de potassium a donc été choisi afin de conserver le même cation que celui de la base utilisée. Dans les conditions optimales, les complexes **Fe3** et **Fe4** n'ont pas permis d'obtenir de meilleurs résultats. En effet la cétone **58** est largement majoritaire dans le cas de **Fe3**, tandis que seule la cétone **57** est observée en faible proportion avec **Fe4**. Les conditions optimales retenues sont alors: 0.5 mmol de cétone en présence d'alcool benzylique (5 équiv.), 2 mol % de **Fe1**, 10 mol % de KOH, 2 équiv. de K₃PO₄ dans 0.5 mL de méthanol (25 équiv.) à 90 °C.¹²²

2. Exemplification de la réaction.

Une fois les conditions optimales déterminées, cette réaction a été étendue à différentes cétones (Schéma 3.23). Des cétones aromatiques ont pu être dialkylées avec des rendements modestes à très bons (**56** à **71**, 33 à 91 %). Des cétones encombrées comme la 1-mésityléthan-1-one ou encore la 1-(anthracèn-9-yl)éthan-1-one n'ont pas eu d'impact sur la réaction et les cétones **69** et **70** ont été isolées avec de bons rendements (89 et 66 %). Des cétones hétérocycliques comprenant un motif pyridine ou furane ont également pu être dialkylées pour conduire respectivement aux cétones **71** et **68** avec des rendements de 33 et 63 %. Comme cela a été observé dans le chapitre II lors de l'alkylation de cétones par des alcools secondaires, le rendement de dialkylation reste modeste lorsqu'un motif pyridine est présent sur la cétone. La réaction tolère également les cétones aliphatiques. Les cétones **72** à **74** ont été aussi préparées avec des rendements modestes de 34 à 40 %. Ces rendements plus faibles peuvent potentiellement s'expliquer par le fait que les cétones aliphatiques sont plus difficiles à déprotoner que

¹²² Bettoni, L.; Seck, C.; Mbaye, M. D.; Gaillard, S.; Renaud, J. L. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 3057-3061.

les cétones aromatiques. Le produit majoritaire obtenu avec les cétones aliphatiques était le produit de mono-benzylation. Afin de vérifier la viabilité de cette réaction, la réaction a été réalisée sur une échelle de 5 mmol à partir de la 1-(*o*-tolyl)éthan-1-one pour obtenir la cétone **63** avec un rendement de 90 %, comparable à celui obtenu sur une plus basse échelle (91 %).

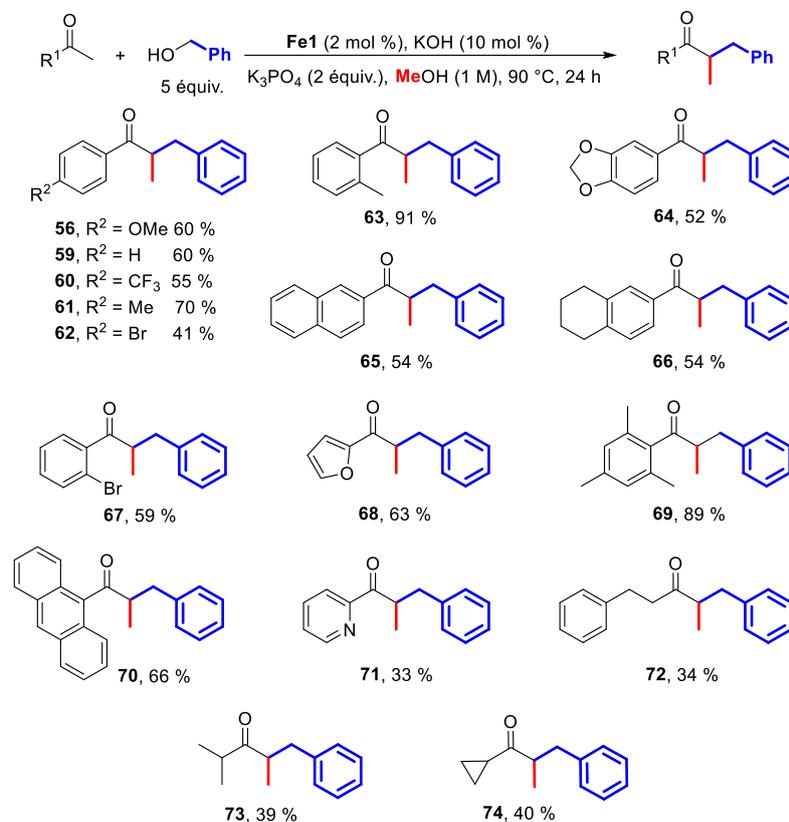
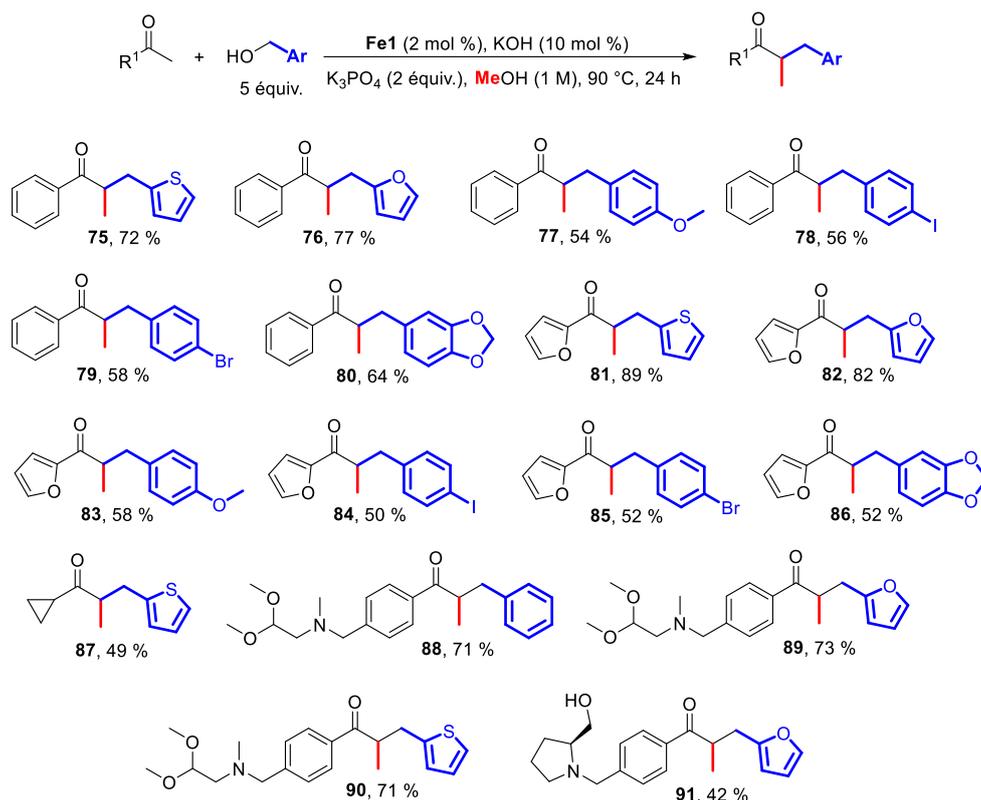


Schéma 3.23: Double alkylation tandem de cétones: Variation de la cétone.

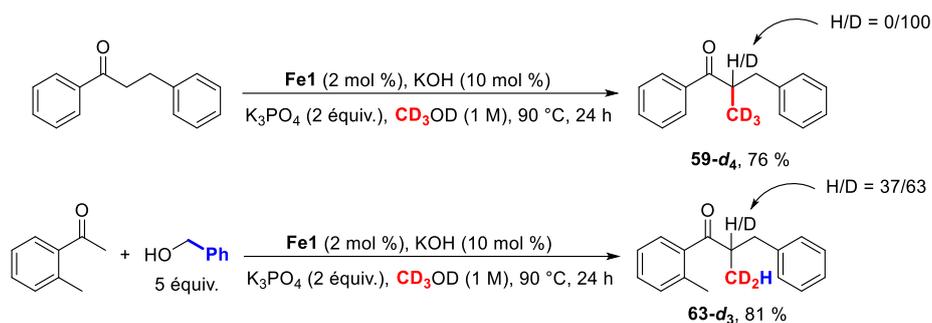
D'autres exemples ont également été développés en utilisant différents alcools benzyliques sur différentes cétones (Schéma 3.24). Des alcools hétérocycliques comme le furan-2-ylméthanol ou le thiophène-2-ylméthanol ont pu être employés comme pro-électrophiles sur différentes cétones pour conduire aux composés **75-76**, **81-82**, **87**, **89-91** avec de bons rendements (42 à 89 %). Des cétones fonctionnalisées; comprenant une fonction amine, un acétal ou un alcool libre, ont également été alkylées avec de bons rendements pour conduire aux composés **88-91** (42 à 73 %). Des essais ont été réalisés avec des alcools aliphatiques, toutefois, comme aussi décrit par Kundu et Obora l'ont décrit, sans succès. Le produit majoritaire observé était la cétone diméthylée. Les énergies de déshydrogénation étant moins différenciées, la cétone réagit avec le pro-électrophile présent en plus grande quantité, à savoir le méthanol. Lorsque l'éthanol est engagé comme deuxième pro-électrophile, des mélanges complexes et difficilement séparables ont été obtenus. L'éthanol ayant une énergie de déshydrogénation plus proche de l'alcool benzylique, leurs réactivités sont trop proches et le contrôle de la sélectivité en faveur du produit de double alkylation croisée est plus difficile.



Sch\u00e9ma 3.24: Double alkylation tandem de c\u00e9tones.

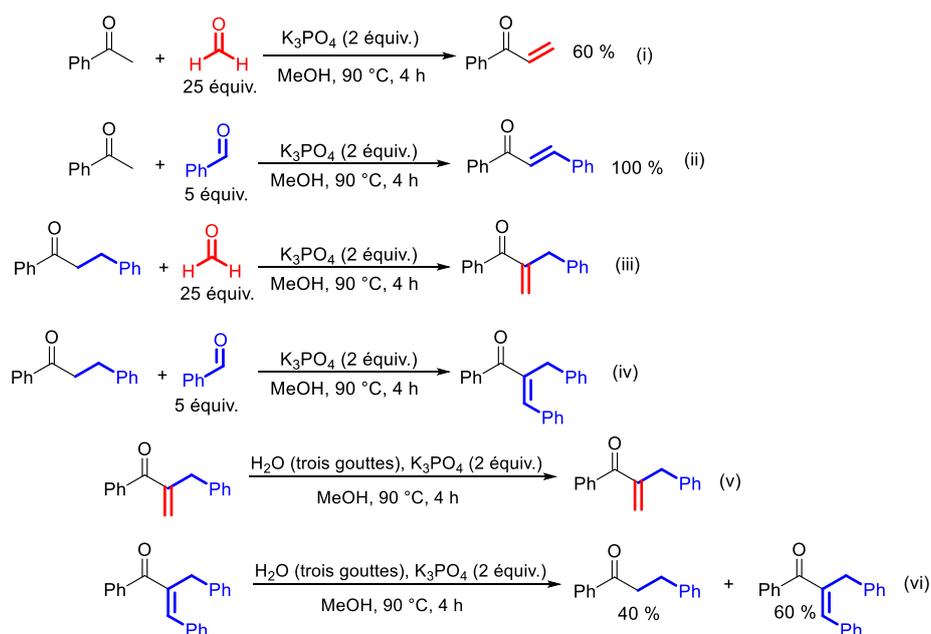
3. Etude m\u00e9canistique.

Apr\u00e8s avoir d\u00e9montr\u00e9 l'applicabilit\u00e9 de cette m\u00e9thodologie, la suite logique de ce travail concernait l'\u00e9tude du m\u00e9canisme. Deux exp\u00e9riences de deut\u00e9ration ont \u00e9t\u00e9 r\u00e9alis\u00e9es afin d'\u00e9tudier le r\u00f4le des deux alcools dans le cycle catalytique (Sch\u00e9ma 3.25). La 1,3-diph\u00e9nylpropanone conduit dans les conditions optimales \u00e0 la 1,3-diph\u00e9nyl-2-m\u00e9thylpropanone **59-d₄** avec un rendement de 76 %. Une incorporation compl\u00e8te de deut\u00e9rium a \u00e9t\u00e9 observ\u00e9e en position α et β , ce r\u00e9sultat est logique car le m\u00e9thanol deut\u00e9r\u00e9 est le seul alcool pr\u00e9sent dans le milieu, et donc la seule source d'hydrure disponible. Pour la deuxi\u00e8me exp\u00e9rience, la 1-(*o*-tolyl)\u00e9than-1-one a \u00e9t\u00e9 plac\u00e9e dans les conditions r\u00e9actionnelles, en pr\u00e9sence d'alcool benzylique et de m\u00e9thanol deut\u00e9r\u00e9. La diarylpropanone **63-d₃** a \u00e9t\u00e9 isol\u00e9e avec un rendement de 81 %. Il est int\u00e9ressant de noter que la position β benzylique n'est pas deut\u00e9r\u00e9e et que 100 % du m\u00e9thyle est de type CD₂H. Il y a eu exclusivement addition d'un hydrure de type H⁻ et non D⁻, l'alcool benzylique est donc la seule source d'hydrure participant au m\u00e9canisme. Ce r\u00e9sultat explique \u00e9galement pourquoi un exc\u00e8s d'alcool benzylique est n\u00e9cessaire. Le deut\u00e9rium pr\u00e9sent en position α provient de la protonation de l'\u00e9nolate par le m\u00e9thanol deut\u00e9r\u00e9, solvant de la r\u00e9action.



Sch\u00e9ma 3.25: Exp\u00e9riences de deut\u00e9ration.

Afin d'obtenir des informations compl\u00e9mentaires sur le m\u00e9canisme, diff\u00e9rentes exp\u00e9riences ont \u00e9t\u00e9 men\u00e9es afin de d\u00e9terminer l'ordre des \u00e9tapes d'alkylation (Sch\u00e9ma 3.26). Les exp\u00e9riences (i) et (ii) ont permis de montrer dans un premier temps que le produit de condensation entre la c\u00e9tone et le benzald\u00e9hyde se formait plus rapidement qu'avec le formald\u00e9hyde. Comme l'alcool benzylique est aussi oxyd\u00e9 plus vite que le m\u00e9thanol, la chalcone devrait donc \u00eatre le premier interm\u00e9diaire de cette r\u00e9action. En utilisant le produit de condensation r\u00e9duit avec l'alcool benzylique, les exp\u00e9riences (iii) et (iv) ont \u00e9t\u00e9 men\u00e9es pour former les \u00e9nones correspondantes \u00e0 partir du formald\u00e9hyde (iii) et du benzald\u00e9hyde (iv). Enfin, les exp\u00e9riences (v) et (vi), ont montr\u00e9 que l'\u00e9none form\u00e9e dans l'exp\u00e9rience (iv) n'\u00e9tait pas stable en pr\u00e9sence d'eau et conduisait au produit de d\u00e9part *via* une r\u00e9action de r\u00e9tro-Michael, ce qui explique pourquoi le produit de di-benzylation n'a jamais \u00e9t\u00e9 observ\u00e9. Ce r\u00e9sultat est en accord avec les observations faites par Donohoe³⁹ sur la stabilit\u00e9 de ce type de produit. L'\u00e9none form\u00e9e dans l'exp\u00e9rience (iii) est stable et ne r\u00e9agit pas ou plus lentement avec l'eau et donc ouvre un acc\u00e8s \u00e0 la synth\u00e8se de la c\u00e9tone α,α' -disubstitu\u00e9e.



Sch\u00e9ma 3.26: Exp\u00e9riences m\u00e9canistiques.

tandem alcool benzylique/méthanol a pu conduire aux produits souhaités avec un bon contrôle de la sélectivité.

IV. Partie expérimentale.

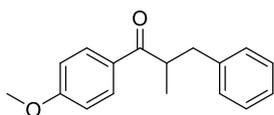
1. General considerations.

All air- and moisture-sensitive manipulations were carried out using standard vacuum line Schlenk tubes techniques. Dry toluene was dried using a solvent purification system from Innovative Technologies, by passage through towers containing activated alumina. Xylene was purchased from Carlo Erba and was distilled over sodium and stocked over 4Å molecular sieves. Other solvents and chemicals were purchased from different suppliers and used as received. Neutral alumina was purchased from Alfa Aesar (Brockmann Grade I, 58 Angstroms, -60 Mesh Powder, S.A. 150 m²/g) and silica from Carlo Erba (60Å 40-63µ). Deuterated solvents for NMR spectroscopy were purchased from Eurisotop and used as received. NMR spectra were recorded on a 500 MHz Brücker spectrometer. Proton (¹H) NMR information is given in the following format: multiplicity (s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; quint, quintuplet; sext, sextuplet; sept, septuplet; m, multiplet), coupling constant(s) (*J*) in Hertz (Hz), number of protons. The prefix *app* is occasionally applied when the true signal multiplicity was unresolved and *br* indicates the signal in question broadened. Carbon (¹³C) NMR spectra are reported in ppm (δ) relative to CDCl₃ unless noted otherwise. Infrared spectra were recorded over a PerkinElmer Spectrum 100 FT-IR Spectrometer using neat conditions. HRMS (ESI-TOF) m/z analyses were performed by Laboratoire de Chimie Moléculaire et Thioorganique analytical Facilities.

2. General procedure for the alkylation of ketones (three component reactions)

General Procedure B:

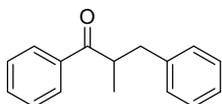
In a 15 mL flame-dried Schlenk tube equipped with a stirring bar, the desired ketone (0.5 mmol, 1 equiv.), the desired benzyl alcohol (5 equiv.), KOH (2.8 mg, 10 mol %), methanol (0.5 mL, 25 equiv.), iron complex **Fe1** (4.56 mg, 2 mol %) and K₃PO₄ (212 mg, 2 equiv.) were poured in under an argon atmosphere. The mixture was rapidly stirred at room temperature for 2 min and then placed into a pre-heated oil bath at 90 °C and stirred over 24 hours. The mixture was cooled-down to room temperature, filtrated over silica with diethyl ether and concentrated under reduced pressure. The conversion was determined by ¹H-NMR spectroscopy, and then, the residue was purified by flash chromatography on silica gel using pentane-ethyl acetate as eluent to afford the desired product.



Chemical Formula: C₁₇H₁₈O₂

▪ **2-methyl-3-phenyl-1-(4-methoxyphenyl)propan-1-one**¹¹⁵ (**56**)

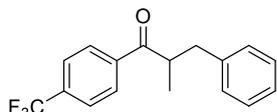
According to general procedure B, alkylation of *p*-methoxyacetophenone (0.5 mmol, 75 mg) with benzyl alcohol (0.265 mL, 5 equiv.) afforded the pure product **56** as a colorless oil (76 mg, 60 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 95:5). ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 7.83 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.20-7.18 (m, 2H), 7.13-7.10 (m, 3H), 6.82 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.59 (sext, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.05 (ABX, dd, *J*_{AX} = 6.5 Hz; *J*_{AB} = 14.0 Hz, 1H), 2.58 (ABX, dd, *J*_{BX} = 7.0 Hz; *J*_{BA} = 14.0 Hz, 1H), 1.10 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm. ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 202.3, 163.4, 140.2, 130.6 (2C), 129.4, 129.1 (2C), 128.4 (2C), 126.2, 113.8 (2C), 55.5, 42.4, 39.6, 17.6 ppm.



Chemical Formula: C₁₆H₁₆O

▪ **2-methyl-1,3-diphenylpropan-1-one**¹¹⁵ (**59**)

According to general procedure B, alkylation of acetophenone (0.5 mmol, 58 μL) with benzyl alcohol (0.265 mL, 5 equiv.) afforded the pure product **59** as a colorless oil (67 mg, 60 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 95:5). The conversion was determined by ¹H-NMR spectroscopy in the crude product with 13 % of dimethylated derivative observed. ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 7.90 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.51 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.41 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.27-7.23 (m, 2H), 7.19-7.15 (m, 3H), 3.69 (sext, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.13 (ABX, dd, *J*_{AX} = 6.3 Hz; *J*_{AB} = 13.7 Hz, 1H), 2.65 (ABX, dd, *J*_{BX} = 7.9 Hz; *J*_{BA} = 13.7 Hz, 1H), 1.17 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm. ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 203.8, 140.0, 136.5, 133.0, 129.1 (2C), 128.7 (2C), 128.4 (2C), 128.3 (2C), 126.2, 42.8, 39.4, 17.4 ppm.

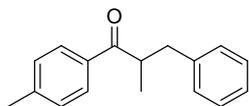


Chemical Formula: C₁₇H₁₅F₃O

▪ **2-methyl-3-phenyl-1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)propan-1-one** (**60**)

According to general procedure B, alkylation of 4-trifluoromethylacetophenone (0.5 mmol, 94 mg) with benzyl alcohol (0.265 mL, 5 equiv.) afforded the pure product **60** as a colorless oil (80 mg, 55 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 95:5). The conversion was determined by ¹H-NMR spectroscopy in the crude product with 14 % of dimethylated derivative observed. ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 7.90 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.61 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.21-7.18 (m, 2H), 7.13-7.10 (m, 3H), 3.63 (sext, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.07 (ABX, dd, *J*_{AX} = 7.0 Hz; *J*_{AB} = 14.0 Hz, 1H), 2.63 (ABX, dd, *J*_{BX} = 7.0 Hz; *J*_{BA} = 14.0 Hz, 1H), 1.17 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm. ¹⁹F-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ -63.09 ppm. ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 202.91, 139.56, 134.4, 129.06 (2C), 128.55 (d, *J*^{C-F} = 11.7 Hz),

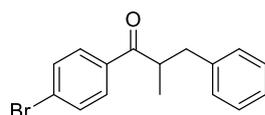
126.4, 125.72 (q, $J^{C-F} = 3.8$ Hz), 43.30, 39.32, 17.35 ppm. **IR (neat):** ν 3029, 2974, 2934, 1687, 1581, 1510, 1454, 1322, 1167, 1126, 1066, 975, 853, 697, 593, 518 cm^{-1} . **HRMS (ESI-TOF) m/z $[M + H]^+$:** Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{O}$ 293.1153; found 293.1153.



Chemical Formula: $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}$

▪ **2-methyl-3-phenyl-1-(p-tolyl)propan-1-one¹¹⁵ (61)**

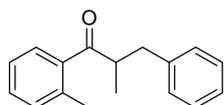
According to general procedure B, alkylation of *p*-methylacetophenone (0.5 mmol, 67 μL) with benzyl alcohol (0.265 mL, 5 equiv.) afforded the pure product **61** as a colorless oil (92 mg, 70 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 95:5). The conversion was determined by $^1\text{H-NMR}$ spectroscopy in the crude product with 9 % of dimethylated derivative observed. **$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz):** δ 7.75 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.19-7.15 (m, 4H), 7.12-7.08 (m, 3H), 3.61 (sext, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.06 (ABX, dd, $J_{AX} = 6.0$ Hz; $J_{AB} = 14.0$ Hz, 1H), 2.58 (ABX, dd, $J_{BX} = 7.5$ Hz; $J_{BA} = 14.0$ Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.10 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz):** δ 203.4, 143.7, 140.1, 134.0, 129.4 (2C), 129.1 (2C), 128.5 (2C), 128.4 (2C), 126.2, 42.6, 39.4, 21.7, 17.5 ppm.



Chemical Formula: $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{BrO}$

▪ **2-methyl-3-phenyl-1-(4-bromophenyl)propan-1-one¹¹⁵ (62)**

According to general procedure B, alkylation of *p*-bromoacetophenone (0.5 mmol, 99.5 mg) with benzyl alcohol (0.265 mL, 5 equiv.) afforded the pure product **62** as a colorless oil (62 mg, 41 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 95:5). The conversion was determined by $^1\text{H-NMR}$ spectroscopy in the crude product with 19 % of dimethylated derivative observed. **$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz):** δ 7.76 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.57 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.26-7.24 (m, 2H), 7.19-7.17 (m, 3H), 3.64 (sext, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.12 (ABX, dd, $J_{AX} = 6.3$ Hz; $J_{AB} = 13.7$ Hz, 1H), 2.67 (ABX, dd, $J_{BX} = 7.5$ Hz; $J_{BA} = 13.7$ Hz, 1H), 1.19 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz):** δ 202.8, 139.7, 135.2, 132.0 (2C), 129.8 (2C), 129.0 (2C), 128.5 (2C), 128.1, 126.3, 42.9, 39.4, 17.5 ppm.



Chemical Formula: $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}$

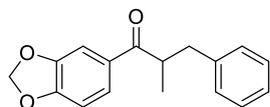
▪ **2-methyl-3-phenyl-1-(o-tolyl)propan-1-one (63)**

According to general procedure B, alkylation of *o*-methylacetophenone (0.5 mmol, 65 μL) with benzyl alcohol (0.265 mL, 5 equiv.) afforded the pure product **63** as a colorless oil (108 mg, 91 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 95:5). The conversion was determined by $^1\text{H-NMR}$

spectroscopy in the crude product with 3 % of dimethylated derivative observed. **¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz):** δ 7.39 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.30 (td, *J* = 1.5; 7.5 Hz, 1H), 7.27-7.24 (m, 2H), 7.22-7.17 (m, 5H), 3.51 (sext, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.13 (ABX, dd, *J*_{AX} = 6.4 Hz; *J*_{AB} = 13.7 Hz, 1H), 2.61 (ABX, dd, *J*_{BX} = 7.5 Hz; *J*_{BA} = 13.7 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.14 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz):** δ 208.2, 140.0, 138.6, 137.8, 131.7, 130.8, 129.1 (2C), 128.4 (2C), 127.6, 126.2, 125.6, 46.3, 39.2, 20.8, 17.0 ppm. **IR (neat):** ν 3062, 2972, 2901, 1699, 1587, 1453, 1427, 1373, 1222, 1053, 970, 892, 698, 553, 494 cm⁻¹. **HRMS (ESI-TOF) m/z [M + H]⁺:** Calcd for C₁₇H₁₉O 239.1436; found 239.1433.

▪ **Scale up of the reaction to 5 mmol starting material**

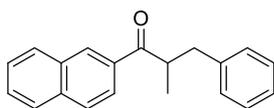
In a 30 mL flame-dried Schlenk tube equipped with a stirring bar, *o*-methylacetophenone (5 mmol, 0.65 mL), benzyl alcohol (25 mmol, 2.65 mL), KOH (10 mol %, 28.1 mg), methanol (25 equiv, 5 mL), iron complex **Fe1** (2 mol %, 45.6 mg) and K₃PO₄ (10 mmol, 2.12g) were poured in under an argon atmosphere. The mixture was rapidly stirred at room temperature for 2 min and then placed into a pre-heated oil bath at 90°C and stirred over 24 hours. The mixture was cooled-down to room temperature, filtrated over silica with diethyl ether and concentrated under reduced pressure. Then the residue was purified by flash chromatography on silica gel using pentane-ethyl acetate (95:5) as eluent to afford the pure product **63** as a colorless oil (1.075 g, 90 %). ¹H-NMR data was comparable with the previous NMR data.



Chemical Formula: C₁₇H₁₆O₃

▪ **2-methyl-3-phenyl-1-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-yl)propan-1-one¹¹⁵ (64)**

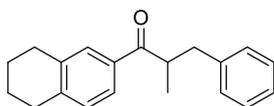
According to general procedure B, alkylation of 3,4-(methylenedioxy)acetophenone (0.5 mmol, 82 mg) with benzyl alcohol (0.265 mL, 5 equiv.) afforded the pure product **64** as a colorless oil (70 mg, 52 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 95:5). The conversion was determined by ¹H-NMR spectroscopy in the crude product with 12 % of dimethylated derivative observed. **¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz):** δ 7.51 (dd, *J* = 1.5; 8.0 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.28-7.25 (m, 3H), 7.19-7.17 (m, 2H), 6.82 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.04 (s, 2H), 3.62 (sext, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.12 (ABX, dd, *J*_{AX} = 6.3 Hz; *J*_{AB} = 13.7 Hz, 1H), 2.66 (ABX, dd, *J*_{BX} = 7.4 Hz; *J*_{BA} = 13.7 Hz, 1H), 1.18 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz):** δ 201.8, 151.7, 148.3, 140.0, 131.3, 129.1 (2C), 128.4 (2C), 126.2, 124.4, 108.2, 107.9, 101.9, 42.6, 39.60, 17.7 ppm.



Chemical Formula: C₂₀H₁₈O

▪ **2-methyl-3-phenyl-1-(naphthalen-2-yl)propan-1-one¹¹⁵ (65)**

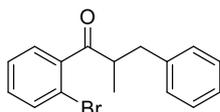
According to general procedure B, alkylation of 2-acetylnaphthalene (0.5 mmol, 85 mg) with benzyl alcohol (0.265 mL, 5 equiv.) afforded the pure product **65** as a colorless oil (74 mg, 54 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 95:5). The conversion was determined by ¹H-NMR spectroscopy in the crude product with 15 % of dimethylated derivative observed. **¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz):** δ 8.34 (s, 1H), 7.93 (dd, *J* = 1.5; 8.5 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (t, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.46 (td, *J* = 1.5; 7.5 Hz, 2H), 7.22-7.16 (m, 4H), 7.09 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.81 (sext, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.14 (ABX, dd, *J*_{AX} = 6.4 Hz; *J*_{AB} = 13.7 Hz, 1H), 2.67 (ABX, dd, *J*_{BX} = 7.4 Hz; *J*_{BA} = 13.7 Hz, 1H), 1.19 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz):** δ 203.8, 140.1, 135.5, 133.8, 132.6, 129.8, 129.6, 129.2 (2C), 128.5, 128.4 (2C), 126.8, 126.3, 124.3, 117.2, 42.9, 39.6, 17.7 ppm.



Chemical Formula: C₂₀H₂₂O

▪ **2-methyl-3-phenyl-1-(5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)propan-1-one (66)**

According to general procedure B, alkylation of 1-(5,6,7,8-tetrahydronaphthalen-2-yl)ethan-1-one (0.5 mmol, 82 μL) with benzyl alcohol (0.265 mL, 5 equiv.) afforded the pure product **66** as a colorless oil (77 mg, 55%) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 95:5). The conversion was determined by ¹H-NMR spectroscopy in the crude product with 15 % of dimethylated derivative observed. **¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz):** δ 7.63-7.61 (m, 2H), 7.25-7.22 (m, 2H), 7.18-7.13 (m, 3H), 7.09 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.65 (sext, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.11 (ABX, dd, *J*_{AX} = 6.3 Hz; *J*_{AB} = 13.7 Hz, 1H), 2.78-2.76 (m, 4H), 2.62 (ABX, dd, *J*_{BX} = 7.4 Hz; *J*_{BA} = 13.7 Hz, 1H), 1.79-1.77 (m, 4H), 1.15 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz):** δ 203.7, 143.1, 140.2, 137.5, 133.9, 129.4, 129.3, 129.2 (2C), 128.4 (2C), 126.2, 125.4, 42.6, 39.4, 29.6, 29.5, 23.0, 22.9, 17.6 ppm. **IR (neat):** ν 3062, 2971, 2928, 1675, 1603, 1570, 1495, 1453, 1248, 1228, 1077, 1066, 1057, 746, 699, 516 cm⁻¹. **HRMS (ESI-TOF) m/z [M + H]⁺:** Calcd for C₂₀H₂₃O 279.1749; found 279.1749.

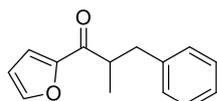


Chemical Formula: C₁₆H₁₅BrO

▪ **2-methyl-3-phenyl-1-(2-bromophenyl)propan-1-one (67)**

According to general procedure B, alkylation of *o*-bromoacetophenone (0.5 mmol, 68 μL) with benzyl alcohol (0.265 mL, 5 equiv.) afforded the pure product **67** as a colorless oil (89 mg, 59 %) by silica flash

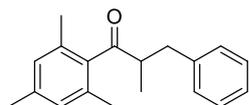
column chromatography (pentane/ethyl acetate 95:5). The conversion was determined by $^1\text{H-NMR}$ spectroscopy in the crude product with 21 % of dimethylated derivative observed. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , **500 MHz**): δ 7.51 (dd, $J = 1.5$; 8.0 Hz, 1H), 7.25-7.17 (m, 4H), 7.14-7.11 (m, 3H), 7.07 (dd, $J = 1.5$; 8.0 Hz, 1H), 3.43 (sext, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.10 (ABX, dd, $J_{AX} = 5.8$ Hz; $J_{AB} = 13.7$ Hz, 1H), 2.55 (ABX, dd, $J_{BX} = 7.4$ Hz; $J_{BA} = 13.7$ Hz, 1H), 1.08 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , **125 MHz**): δ 207.7, 141.9, 139.6, 138.0, 133.5, 131.3, 129.2 (2C), 128.4 (2C), 127.3, 126.3, 118.9, 47.5, 38.8, 16.2 ppm. **IR** (neat): ν 3062, 2972, 2901, 1698, 1587, 1496, 1453, 1222, 1050, 970, 740, 698, 494 cm^{-1} . **HRMS (ESI-TOF) m/z [M + H] $^+$** : Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{BrO}$ 303.0385; found 303.0386.



Chemical Formula: $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_2$

▪ **2-methyl-3-phenyl-1-(furan-2-yl)propan-1-one (68)**

According to general procedure B, alkylation of 2-acetylfuran (0.5 mmol, 55 mg) with benzyl alcohol (0.265 mL, 5 equiv.) afforded the pure product **68** as a light yellow oil (67 mg, 63 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 95:5). The conversion was determined by $^1\text{H-NMR}$ spectroscopy in the crude product with 8 % of dimethylated derivative observed. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , **500 MHz**): δ 7.56 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H), 7.27-7.24 (m, 2H), 7.20-7.16 (m, 3H), 7.14 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 6.50 (dd, $J = 1.0$; 3.5 Hz, 1H), 3.48 (sext, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.11 (ABX, dd, $J_{AX} = 6.4$ Hz; $J_{AB} = 13.7$ Hz, 1H), 2.66 (ABX, dd, $J_{BX} = 7.9$ Hz; $J_{BA} = 13.7$ Hz, 1H), 1.19 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , **125 MHz**): δ 192.7, 152.4, 146.4, 139.8, 129.1 (2C), 128.4 (2C), 126.2, 117.4, 112.2, 43.7, 39.2, 16.9 ppm. **IR** (neat): ν 3133, 2972, 2901, 1670, 1566, 1465, 1256, 1080, 1014, 980, 883, 756, 698, 593, 509, 494 cm^{-1} . **HRMS (ESI-TOF) m/z [M + H] $^+$** : Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{O}_2$ 215.1072; found 215.1073.

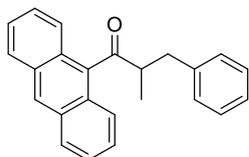


Chemical Formula: $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}$

▪ **2-methyl-3-phenyl-1-(mesityl)propan-1-one (69)**

According to general procedure B, alkylation of 1-mesitylethan-1-one (0.5 mmol, 83 μL) with benzyl alcohol (0.265 mL, 5 equiv.) afforded the pure product **69** as a colorless oil (118 mg, 89 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 95:5). The conversion was determined by $^1\text{H-NMR}$ spectroscopy in the crude product with 4 % of dimethylated derivative observed. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , **500 MHz**) δ 7.30-7.27 (m, 2H), 7.22-7.18 (m, 3H), 6.84 (s, 2H), 3.22 (ABX, dd, $J_{AX} = 5.0$ Hz; $J_{AB} = 13.5$ Hz, 1H), 3.11 (m, 1H), 2.55 (ABX, dd, $J_{BX} = 9.5$ Hz; $J_{BA} = 13.5$ Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.17 (s, 6H), 1.08 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , **125 MHz**): δ 213.0, 139.9, 138.5, 133.5, 129.3 (2C), 128.7 (2C), 128.3 (2C), 126.2, 49.8, 38.0, 21.1, 19.7 (2C), 15.5 ppm. **IR** (neat): ν 3027, 2968, 2922, 2732,

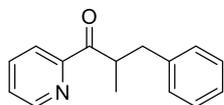
1690, 1610, 1496, 1453, 1225, 1153, 1030, 971, 850, 747, 699, 506 cm^{-1} . **HRMS (ESI-TOF) m/z [$M + H$]⁺**: Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{O}$ 267.1749; found 267.1743.



Chemical Formula: $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{O}$

▪ **2-methyl-3-phenyl-1-(anthracen-9-yl)propan-1-one (70)**

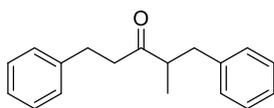
According to general procedure B, alkylation of 1-(anthracen-9-yl)ethan-1-one (0.5 mmol, 110 mg) with benzyl alcohol (0.265 mL, 5 equiv.) afforded the pure product **70** as a yellow oil (107 mg, 66 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 95:5). The conversion was determined by $^1\text{H-NMR}$ spectroscopy in the crude product with 5 % of dimethylated derivative observed. **$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz)**: δ 8.50 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.50-7.44 (m, 4H), 7.32-7.23 (m, 7H), 3.54 (sext, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.42 (ABX, dd, $J_{AX} = 6.4$ Hz; $J_{AB} = 13.7$ Hz, 1H), 2.76 (ABX, dd, $J_{BX} = 7.0$ Hz; $J_{BA} = 13.5$ Hz, 1H), 1.20 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz)**: δ 212.5, 139.8, 135.7, 134.2, 131.1, 129.5 (2C), 129.0, 128.8 (2C), 128.7, 128.5 (2C), 127.9, 127.3, 126.7 (2C), 126.4, 125.4 (2C), 124.8, 51.5, 38.5, 16.5 ppm. **IR (neat)**: ν 2971, 2901, 1733, 1689, 1671, 1601, 1453, 1313, 1074, 931, 890, 738, 698, 621 cm^{-1} . **HRMS (ESI-TOF) m/z [$M + H$]⁺**: Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{O}$ 325.1592; found 325.1588.



Chemical Formula: $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}$

▪ **2-methyl-3-phenyl-1-(pyridin-2-yl)propan-1-one (71)**

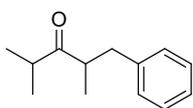
According to general procedure B, alkylation of 2-acetylpyridine (0.5 mmol, 56 μL) with benzyl alcohol (0.265 mL, 5 equiv.) afforded the pure product **71** as a colorless oil (38 mg, 33 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 95:5). The conversion was determined by $^1\text{H-NMR}$ spectroscopy in the crude product with 9 % of dimethylated derivative observed. **$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz)**: δ 8.67 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.79 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J = 5.0$; 7.5 Hz, 1H), 7.25-7.23 (m, 4H), 7.16-7.14 (m, 1H), 4.36 (sext, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.15 (ABX, dd, $J_{AX} = 6.4$ Hz; $J_{AB} = 13.7$ Hz, 1H), 2.63 (ABX, dd, $J_{BX} = 7.9$ Hz; $J_{BA} = 13.7$ Hz, 1H), 1.15 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz)**: δ 204.8, 152.9, 149.0, 140.2, 137.0, 129.2 (2C), 128.2 (2C), 127.0, 126.0, 122.5, 41.2, 39.0, 16.6 ppm. **IR (neat)**: ν 2971, 2901, 1695, 1583, 1496, 1453, 1225, 1076, 1066, 1057, 979, 850, 745, 699, 618 cm^{-1} . **HRMS (ESI-TOF) m/z [$M + H$]⁺**: Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{NO}$ 226.1232; found 226.1228.



Chemical Formula: C₁₈H₂₀O

▪ **2-methyl-1,5-diphenylpentan-3-one**¹²⁴ (**72**)

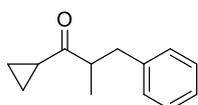
According to general procedure B, alkylation of 4-phenylbutan-2-one (0.5 mmol, 75 μ L) with benzyl alcohol (0.265 mL, 5 equiv.) afforded the pure product **72** as a colorless oil (43 mg, 34 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 95:5). The conversion was determined by ¹H-NMR spectroscopy in the crude product with 44 % of monobenzylated derivative observed. **¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz):** δ 7.26-7.22 (m, 4H), 7.19-7.14 (m, 2H), 7.08 (d, $J = 7.0$ Hz, 4H), 2.91 (dd, $J = 7.4$; 13.7 Hz, 1H), 2.82-2.75 (m, 3H), 2.73-2.67 (m, 1H), 2.57-2.51 (m, 2H), 1.03 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H) ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz):** δ 213.3, 141.2, 139.7, 129.0 (2C), 128.5 (2C), 128.4 (2C), 126.3, 126.1, 48.3, 43.8, 39.2, 29.6, 16.4 ppm.



Chemical Formula: C₁₃H₁₈O

▪ **2,4-dimethyl-1-phenylpentan-3-one**¹²⁰ (**73**)

According to general procedure B, alkylation of 3-methylbutan-2-one (0.5 mmol, 54 μ L) with benzyl alcohol (0.265 mL, 5 equiv.) afforded the pure product **73** as a colorless oil (37 mg, 39 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 95:5). The conversion was determined by ¹H-NMR spectroscopy in the crude product with 47 % of monobenzylated derivative observed. **¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz):** δ 7.27-7.24 (m, 2H), 7.20-7.16 (m, 1H), 7.14-7.12 (m, 2H), 3.00-2.92 (m, 2H), 2.57-2.48 (m, 2H), 1.07 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.00 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.86 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H) ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz):** δ 217.9, 140.0, 129.1 (2C), 128.4 (2C), 126.2, 46.6, 40.5, 39.6, 18.0, 17.7, 17.2 ppm.



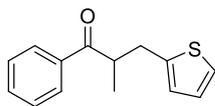
Chemical Formula: C₁₃H₁₆O

▪ **1-cyclopropyl-2-methyl-3-phenylpropan-1-one**¹¹⁵ (**74**)

According to general procedure B, alkylation of 1-cyclopropylethan-1-one (0.5 mmol, 47 μ L) with benzyl alcohol (0.265 mL, 5 equiv.) afforded the pure product **74** as a colorless oil (48 mg, 40 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 95:5). The conversion was determined by ¹H-NMR spectroscopy in the crude product with 46 % of monobenzylated derivative observed. **¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz):** δ 7.23-7.18 (m, 2H), 7.15-7.10 (m, 3H), 2.97 (ABX, dd, $J_{AX} = 6.3$ Hz; $J_{AB} = 13.7$ Hz, 1H), 2.87 (sext, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.51 (ABX, dd, $J_{BX} = 7.4$ Hz; $J_{BA} = 13.7$ Hz, 1H), 1.88-1.83

¹²⁴ Amani, J.; Molander, G. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 1856 – 1863.

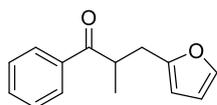
(m, 1H), 1.06 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.94-0.86 (m, 2H), 0.80-0.70 (m, 2H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): δ 213.9, 139.9, 129.1 (2C), 128.4 (2C), 126.2, 49.0, 39.0, 19.7, 16.3, 11.0, 10.9 ppm.



Chemical Formula: $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{OS}$

▪ **2-methyl-3-(thiophen-2-yl)-1-phenylpropan-1-one¹¹⁵ (75)**

According to general procedure B, alkylation of acetophenone with thiophen-2-ylmethanol (0.237 mL, 5 equiv.) afforded the pure product **75** as a light yellow oil (82 mg, 72 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 98:2). The conversion was determined by $^1\text{H-NMR}$ spectroscopy in the crude product with 9 % of dimethylated derivative observed. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 7.94 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.54 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.45 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.10 (dd, $J = 1.0$; 5.0 Hz, 1H), 6.88 (dd, $J = 3.2$; 5.0 Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 3.74 (sext, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.36 (ABX, dd, $J_{AX} = 7.0$ Hz; $J_{AB} = 15.0$ Hz, 1H), 2.93 (ABX, dd, $J_{BX} = 7.0$ Hz; $J_{BA} = 15.0$ Hz, 1H), 1.25 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): δ 203.2, 142.5, 136.3, 133.1, 128.7 (2C), 128.4 (2C), 126.8, 125.6, 123.6, 43.3, 33.3, 17.8 ppm.

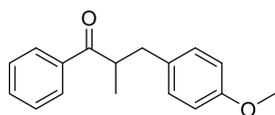


Chemical Formula: $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_2$

▪ **2-methyl-3-(furan-2-yl)-1-phenylpropan-1-one¹²⁵ (76)**

According to general procedure B, alkylation of acetophenone with furan-2-ylmethanol (0.217 mL, 5 equiv.) afforded the pure product **76** as a yellow oil (82 mg, 77 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 98:2). The conversion was determined by $^1\text{H-NMR}$ spectroscopy in the crude product with 8 % of dimethylated derivative observed. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 7.93 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.53 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.44 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.27 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 6.22 (dd, $J = 1.5$; 2.6 Hz, 1H), 6.00 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 3.82 (sext, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.11 (ABX, dd, $J_{AX} = 6.3$ Hz; $J_{AB} = 15.0$ Hz, 1H), 2.73 (ABX, dd, $J_{BX} = 7.4$ Hz; $J_{BA} = 15.0$ Hz, 1H), 1.20 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): δ 203.3, 153.7, 141.3, 136.2, 133.04, 128.7 (2C), 128.4 (2C), 110.2, 106.5, 40.0, 31.7, 17.6 ppm.

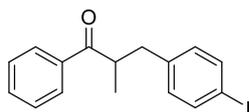
¹²⁵ Cao, X-N.; Wan, X-M.; Yang, F-L.; Li, K.; Hao, X-Q.; Shao, T; Zhu, X.; Song, M-P. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 3657-3668.



Chemical Formula: C₁₇H₁₈O₂

▪ **2-methyl-3-(4-methoxyphenyl)-1-phenylpropan-1-one**¹¹⁵ (**77**)

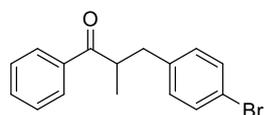
According to general procedure B, alkylation of acetophenone with (4-methoxyphenyl) methanol (345 mg, 5 equiv.) afforded the pure product **77** as a colorless oil (68 mg, 54 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 95:5). The conversion was determined by ¹H-NMR spectroscopy in the crude product with 11 % of dimethylated derivative observed. **¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz):** δ 7.84 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.46 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.36 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.03 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.60 (sext, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.02 (ABX, dd, *J*_{AX} = 6.4 Hz; *J*_{AB} = 14.0 Hz, 1H), 2.54 (ABX, dd, *J*_{BX} = 7.9 Hz; *J*_{BA} = 14.0 Hz, 1H), 1.11 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz):** δ 203.9, 158.1, 136.6, 133.0, 132.0, 130.1 (2C), 128.7 (2C), 128.3 (2C), 113.8 (2C), 55.3, 43.0, 38.6, 17.4 ppm.



Chemical Formula: C₁₆H₁₅IO

▪ **2-methyl-3-(4-iodophenyl)-1-phenylpropan-1-one**¹²⁶ (**78**)

According to general procedure B, alkylation of acetophenone with (4-iodophenyl)methanol (585 mg, 5 equiv.) afforded the pure product **78** as a colorless oil (98 mg, 56 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 95:5). The conversion was determined by ¹H-NMR spectroscopy in the crude product with 16 % of dimethylated derivative observed. **¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz):** δ 7.84 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.52-7.48 (m, 3H), 7.38 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.88 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.62 (app sext, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.03 (ABX, dd, *J*_{AX} = 7.0 Hz; *J*_{AB} = 14.0 Hz, 1H), 2.57 (ABX, dd, *J*_{BX} = 7.5 Hz; *J*_{BA} = 14.0 Hz, 1H), 1.13 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz):** δ 203.3, 139.7, 137.5 (2C), 136.3, 133.1, 131.2 (2C), 128.7 (2C), 128.3 (2C), 91.4, 42.6, 38.8, 17.7 ppm.



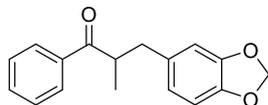
Chemical Formula: C₁₆H₁₅BrO

▪ **2-methyl-3-(4-bromophenyl)-1-phenylpropan-1-one**¹¹⁵ (**79**)

According to general procedure B, alkylation of acetophenone with (4-bromophenyl)methanol (465 mg, 5 equiv.) afforded the pure product **79** as a colorless oil (88 mg, 58 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 95:5). The conversion was determined by ¹H-NMR spectroscopy

¹²⁶ Chun, S.; Chung, Y-K. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 5583 – 5586.

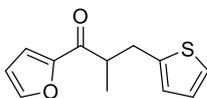
in the crude product with 18 % of dimethylated derivative observed. **¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz):** δ 7.90 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.59-7.55 (m, 3H), 7.44 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.95 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.68 (sext, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.10 (ABX, dd, *J*_{AX} = 7.0 Hz; *J*_{AB} = 13.8 Hz, 1H), 2.63 (ABX, dd, *J*_{BX} = 7.0 Hz; *J*_{BA} = 13.8 Hz, 1H), 1.20 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz):** δ 203.3, 139.7, 137.4 (2C), 136.3, 133.1, 131.2 (2C), 128.7 (2C), 128.3 (2C), 91.4, 42.6, 38.7, 17.7 ppm.



Chemical Formula: C₁₇H₁₆O₃

▪ **2-methyl-3-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-yl)-1-phenylpropan-1-one¹¹⁵ (80)**

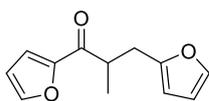
According to general procedure B, alkylation of acetophenone with piperonyl alcohol (380 mg, 5 equiv.) afforded the pure product **80** as a colorless oil (86 mg, 64 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 95:5). The conversion was determined by ¹H-NMR spectroscopy in the crude product with 14 % of dimethylated derivative observed. **¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz):** δ 7.84 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.47 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.37 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.64-6.62 (m, 2H), 6.56 (dd, *J* = 1.5; 13 Hz, 1 H), 5.83 (m, 2H) 3.59 (sext, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.99 (ABX, dd, *J*_{AX} = 6.3 Hz; *J*_{AB} = 14.0 Hz, 1H), 2.52 (ABX, dd, *J*_{BX} = 7.9 Hz; *J*_{BA} = 14.0 Hz, 1H), 1.11 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz):** δ 203.7, 147.6, 145.9, 136.5, 133.7, 133.0, 128.7 (2C), 128.3 (2C), 122.0, 109.5, 108.2, 100.8, 43.0, 39.1, 17.4 ppm.



Chemical Formula: C₁₂H₁₂O₂S

▪ **2-methyl-3-(thiophen-2-yl)-1-(furan-2-yl)propan-1-one (81)**

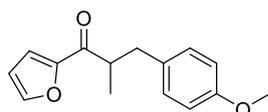
According to general procedure B, alkylation of 2-acetylfuran (0.5 mmol, 55 mg) with thiophen-2-ylmethanol (0.237 mL, 5 equiv.) afforded the pure product **81** as a yellow oil (98 mg, 89 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 98:2). **¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz):** δ 7.56 (dd, *J* = 1.0; 1.5 Hz, 1H), 7.16 (dd, *J* = 1.0; 3.5 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 1.5; 5.0 Hz, 1H), 6.85 (dd, *J* = 3.5; 5.0 Hz, 1H), 6.77 (dd, *J* = 1.5; 3.0 Hz, 1H), 6.49 (dd, *J* = 2.0; 3.5 Hz, 1H), 3.49 (app sext, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.30 (ABX, dd, *J*_{AX} = 7.0 Hz; *J*_{AB} = 14.7 Hz, 1H), 2.89 (ABX, dd, *J*_{BX} = 7.0 Hz; *J*_{BA} = 14.7 Hz, 1H), 1.22 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz):** δ 192.1, 152.3, 146.6, 142.2, 126.8, 125.7, 123.7, 117.6, 112.3, 44.1, 33.0, 17.4 ppm. **IR (neat):** ν 3131, 2971, 2932, 1668, 1566, 1465, 1395, 1263, 1156, 1082, 1014, 883, 760, 694, 593, 507 cm⁻¹. **HRMS (ESI-TOF) m/z [M + H]⁺:** Calcd for C₁₂H₁₃O₂S 221.0636; found 221.0634.



Chemical Formula: C₁₂H₁₂O₃

▪ **1,3-di(furan-2-yl)-2-methylpropan-1-one (82)**

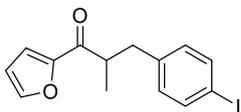
According to general procedure B, alkylation of 2-acetylfuran (0.5 mmol, 55 mg) with furan-2-ylmethanol (0.217 mL, 5 equiv.) afforded the pure product **82** as a yellow oil (84 mg, 82 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 98:2). **¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz):** δ 7.52 (dd, *J* = 1.0; 2.0 Hz, 1H), 7.21 (dd, *J* = 1.0; 2.0 Hz, 1H), 7.19 (dd, *J* = 0.5; 3.5 Hz, 1H), 6.51 (dd, *J* = 2.0; 3.5 Hz, 1H), 6.23 (dd, *J* = 2.0; 3.5 Hz, 1H), 6.00 (dd, *J* = 0.5; 3.0 Hz, 1H), 3.58 (sext, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.08 (ABX, dd, *J*_{AX} = 6.4 Hz; *J*_{AB} = 15.0 Hz, 1H), 2.74 (ABX, dd, *J*_{BX} = 7.9 Hz; *J*_{BA} = 15.0 Hz, 1H), 1.21 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz):** δ 192.1, 153.4, 152.1, 146.6, 141.3, 117.6, 112.2, 110.2, 106.6, 40.9, 31.4, 17.2 ppm. **IR (neat):** ν 3421, 2972, 2932, 1715, 1667, 1566, 1496, 1466, 1397, 1262, 1083, 1016, 882, 764, 593, 498 cm⁻¹. **HRMS (ESI-TOF) m/z [M + H]⁺:** Calcd for C₁₂H₁₂O₃Na 227.0684; found 227.0686.



Chemical Formula: C₁₅H₁₆O₃

▪ **2-methyl-3-(4-methoxyphenyl)-1-(furan-2-yl)propan-1-one (83)**

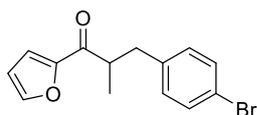
According to general procedure B, alkylation of 2-acetylfuran (0.5 mmol, 55 mg) with (4-methoxyphenyl)methanol (345 mg, 5 equiv.) afforded the pure product **83** as a yellow oil (71 mg, 58 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 90:10). The conversion was determined by ¹H-NMR spectroscopy in the crude product with 13 % of dimethylated derivative observed. **¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz):** δ 7.57 (br. s, 1H), 7.14 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.79 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.50 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.44 (sext, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.06 (ABX, dd, *J*_{AX} = 6.3 Hz; *J*_{AB} = 13.7 Hz, 1H), 2.61 (ABX, dd, *J*_{BX} = 7.9 Hz; *J*_{BA} = 13.7 Hz, 1H), 1.18 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz):** δ 192.9, 158.0, 152.4, 146.4, 131.8, 130.1 (2C), 117.4, 113.8 (2C), 112.2, 55.3, 43.9, 38.4, 16.9 ppm. **IR (neat):** ν 3128, 2970, 2933, 2835, 1669, 1611, 1584, 1512, 1465, 1395, 1244, 1177, 1083, 1031, 814, 761, 594, 523 cm⁻¹. **HRMS (ESI-TOF) m/z [M + H]⁺:** Calcd for C₁₅H₁₆O₃Na 267.0997; found 267.1001.



Chemical Formula: C₁₄H₁₃IO₂

▪ **2-methyl-3-(4-iodophenyl)-1-phenylpropan-1-one (84)**

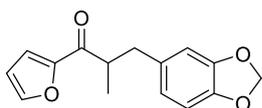
According to general procedure B, alkylation of 2-acetylfuran (0.5 mmol, 55 mg) with (4-iodophenyl)methanol (585 mg, 5 equiv.) afforded the pure product **84** as a light yellow oil (84 mg, 50 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 90:10). The conversion was determined by ¹H-NMR spectroscopy in the crude product with 16 % of dimethylated derivative observed. **¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz):** δ 7.54-7.52 (m, 3H), 7.10 (dd, *J* = 1.0; 3.5 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.47 (dd, *J* = 2.0; 3.5 Hz, 1H), 3.41 (sext, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.02 (ABX, dd, *J*_{AX} = 7.0 Hz; *J*_{AB} = 13.7 Hz, 1H), 2.56 (ABX, dd, *J*_{BX} = 7.0 Hz; *J*_{BA} = 13.7 Hz, 1H), 1.15 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz):** δ 192.3, 152.3, 146.5, 139.4, 137.4 (2C), 131.2 (2C), 117.5, 112.3, 91.5, 43.5, 38.5, 17.2 ppm. **IR (neat):** ν 2971, 2925, 1669, 1565, 1465, 1394, 1254, 1154, 1081, 1006, 883, 793, 758, 592, 515, 486 cm⁻¹. **HRMS (ESI-TOF) m/z [M + H]⁺:** Calcd for C₁₄H₁₄IO₂ 341.0038; found 341.0036.



Chemical Formula: C₁₄H₁₃BrO₂

▪ **2-methyl-3-(4-bromophenyl)-1-phenylpropan-1-one (85)**

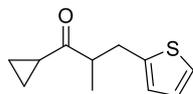
According to general procedure B, alkylation of 2-acetylfuran (0.5 mmol, 55 mg) with (4-bromophenyl)methanol (465 mg, 5 equiv.) afforded the pure product **85** as a light yellow oil (76 mg, 52 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 90:10). The conversion was determined by ¹H-NMR spectroscopy in the crude product with 19 % of dimethylated derivative observed. **¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz):** δ 7.56 (dd, *J* = 0.5; 1.5 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.13 (dd, *J* = 1.5; 4.0 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.50 (dd, *J* = 0.5; 4.0 Hz, 1H), 3.45 (sext, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.06 (ABX, dd, *J*_{AX} = 7.0 Hz; *J*_{AB} = 13.7 Hz, 1H), 2.61 (ABX, dd, *J*_{BX} = 7.4 Hz; *J*_{BA} = 13.7 Hz, 1H), 1.18 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz):** δ 192.3, 152.3, 146.5, 138.8, 131.4 (2C), 130.9 (2C), 120.1, 117.5, 112.3, 43.5, 38.4, 17.2 ppm. **IR (neat):** ν 2972, 2901, 1671, 1566, 1488, 1465, 1394, 1251, 1067, 1057, 882, 759, 593 cm⁻¹. **HRMS (ESI-TOF) m/z [M + H]⁺:** Calcd for C₁₄H₁₄BrO₂ 293.0177; found 293.0179.



Chemical Formula: C₁₅H₁₄O₄

▪ **2-methyl-3-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-yl)-1-(furan-2-yl)propan-1-one (86)**

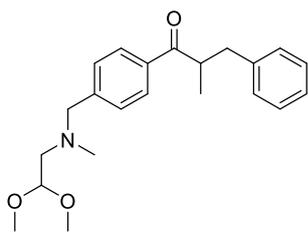
According to general procedure B, alkylation of 2-acetylfuran (0.5 mmol, 55 mg) with piperonyl alcohol (380 mg, 5 equiv.) afforded the pure product **86** as a colorless oil (67 mg, 52 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 90:10). The conversion was determined by ¹H-NMR spectroscopy in the crude product with 11 % of dimethylated derivative observed. **¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz):** δ 7.55 (dd, *J* = 1.0; 2.0 Hz, 1H), 7.13 (dd, *J* = 1.0; 3.5 Hz, 1H), 6.69-6.67 (m, 2H), 6.61 (dd, *J* = 2.0; 7.5 Hz, 1H), 6.49 (dd, *J* = 1.5; 3.5 Hz, 1H), 3.41 (sext, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.01 (ABX, dd, *J*_{AX} = 7.0 Hz; *J*_{AB} = 13.7 Hz, 1H), 2.56 (ABX, dd, *J*_{BX} = 7.5 Hz; *J*_{BA} = 13.7 Hz, 1H), 1.16 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz):** δ 192.6, 152.4, 147.5, 146.4, 145.9, 133.5, 122.1, 117.4, 112.3, 109.5, 108.2, 100.8, 43.9, 38.9, 16.9 ppm. **IR (neat):** ν 2972, 2901, 1668, 1566, 1488, 1466, 1394, 1243, 1079, 1066, 1038, 928, 808, 761, 594, 494 cm⁻¹. **HRMS (ESI-TOF) m/z [M + H]⁺:** Calcd for C₁₅H₁₅O₄ 259.0892; found 258.0891.



Chemical Formula: C₁₁H₁₄OS

▪ **1-cyclopropyl-2-methyl-3-(thiophen-2-yl)propan-1-one (87)**

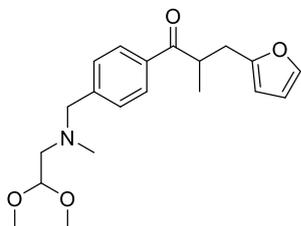
According to general procedure B, alkylation of 1-cyclopropylethan-1-one (0.5 mmol, 47 μL) with thiophen-2-ylmethanol (0.237 mL, 5 equiv.) afforded the pure product **87** as a colorless oil (48 mg, 49 %) silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 90:10). The conversion was determined by ¹H-NMR spectroscopy with 46 % of monobenzylated derivative observed. **¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz):** δ 7.12 (dd, *J* = 1.2; 5.1 Hz, 1H), δ 6.90 (dd, *J* = 3.4; 5.1 Hz, 1H), δ 6.78 (dd, *J* = 1.2; 3.4 Hz, 1H), 3.23 (ABX, dd, *J*_{AX} = 7.0 Hz; *J*_{AB} = 14.8 Hz, 1H), 2.97 (sext, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.82 (ABX, dd, *J*_{BX} = 7.0 Hz; *J*_{BA} = 14.8 Hz, 1H), 1.97-1.93 (m, 1H), 1.18 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.01-0.97 (m, 2H), 0.88-0.83 (m, 2H) ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz):** δ 213.3, 142.4, 126.8, 125.5, 123.6, 49.3, 32.8, 19.7, 16.6, 11.1, 11.0 ppm. **IR (neat):** ν 1668, 1592, 1457, 1394, 1249, 1182, 1066, 1063, 932, 826, 761, 487 cm⁻¹. **HRMS (ESI-TOF) m/z [M + H]⁺:** Calcd for C₁₁H₁₅OS 195.0844; found 195.0844.



Chemical Formula: C₂₂H₂₉NO₃

▪ **1-(4-(((2,2-dimethoxyethyl)(methyl)amino)methyl)phenyl)-2-methyl-3-phenylpropan-1-one (88)**

According to general procedure B, alkylation of 1-(4-{{(2,2-dimethoxyethyl)(methyl)amino}methyl}phenyl)ethan-1-one¹²⁷ (0.5 mmol, 126 mg) with benzyl alcohol (0.265 mL, 5 equiv.) afforded the pure product **88** as a colorless oil (126 mg, 71 %) by silica flash column chromatography (pentane/diethyl ether 50:50). **¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz):** δ 7.87 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.27-7.24 (m, 2H), 7.20-7.16 (m, 3H), 4.51 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 3.69 (sext, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.33 (s, 6H), 3.14 (ABX, dd, *J*_{AX} = 6.4 Hz; *J*_{AB} = 13.7 Hz, 1H), 2.66 (ABX, dd, *J*_{BX} = 7.4 Hz; *J*_{BA} = 13.7 Hz, 1H), 2.55 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.18 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz):** δ 203.5, 144.5, 140.0, 135.4, 129.2 (2C), 129.1 (2C), 128.4 (2C), 126.2, 102.9, 62.5, 58.5, 53.3 (2C), 43.8, 42.8, 39.4, 19.2, 17.5 ppm. **IR (neat):** ν 3027, 2932, 2829, 1678, 1606, 1571, 1496, 1453, 1363, 1229, 1123, 1072, 972, 875, 746, 699, 518 cm⁻¹. **HRMS (ESI-TOF) m/z [M + H]⁺:** Calcd for C₂₂H₃₀NO₃ 356.2226; found 356.2225.



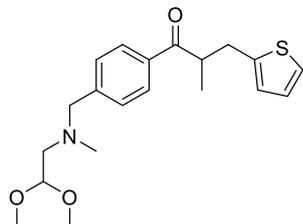
Chemical Formula: C₂₀H₂₇NO₄

▪ **1-(4-(((2,2-dimethoxyethyl)(methyl)amino)methyl)phenyl)-3-(furan-2-yl)-2-methylpropan-1-one (89)**

According to general procedure B, alkylation of 1-(4-{{(2,2-dimethoxyethyl)(methyl)amino}methyl}phenyl)ethan-1-one¹²⁷ with furan-2-ylmethanol (0.217 mL, 5 equiv) afforded the pure product **89** as a light yellow oil (126 mg, 73 %) by silica flash column chromatography (pentane/diethyl ether 40:60). **¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz):** δ 7.91 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.28 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 6.24-6.23 (m, 1H), 6.00 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 4.51 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 3.81 (sext, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.33 (s, 6H), 3.12 (ABX, dd, *J*_{AX} = 6.8 Hz; *J*_{AB} = 15.0 Hz, 1H), 2.73 (ABX, dd, *J*_{BX} = 7.6 Hz; *J*_{BA} = 15.0 Hz, 1H), 2.55 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.20 (d, *J* = 7.0

¹²⁷ Lator, A.; Gaignard Gaillard, Q.; Mérel, D. S.; Lohier, J.-F.; Gaillard, S.; Poater, A.; Renaud, J.-L. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 6813-6829.

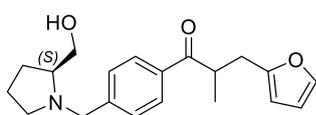
Hz, 3H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): δ 203.0, 153.7, 144.6, 141.2, 135.1, 129.2 (2C), 128.4 (2C), 110.2, 106.5, 102.9, 62.5, 58.5, 53.3 (2C), 43.3, 40.0, 31.7, 17.6 ppm. **IR** (neat): ν 2934, 2830, 1679, 1606, 1566, 1455, 1362, 1224, 1123, 1071, 974, 875, 730, 599 cm^{-1} . **HRMS** (ESI-TOF) m/z [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{NO}_4$ 346.2018; found 346.2014.



Chemical Formula: $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}_3\text{S}$

▪ **1-(4-(((2,2-dimethoxyethyl)(methyl)amino)methyl)phenyl)-2-methyl-3-(thiophen-2-yl)propan-1-one (90)**

According to general procedure B, alkylation of 1-(4-{[(2,2-dimethoxyethyl)(methyl)amino]methyl}phenyl)ethan-1-one¹²⁷ with thiophen-2-ylmethanol (0.237 mL, 5 equiv) afforded the pure product **90** as a colorless oil (129 mg, 71 %) by silica flash column chromatography (pentane/diethyl ether 40:60). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 7.89 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.09 (dd, $J = 1.1$; 5.1 Hz, 1H), 6.87 (dd, $J = 3.4$; 5.1 Hz, 1H), 6.79 (dd, $J = 1.1$; 3.4 Hz, 1H), 4.51 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 3.72 (sext, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.62 (s, 2H), 3.35 (ABX, dd, $J_{AX} = 6.4$ Hz; $J_{AB} = 14.8$ Hz, 1H), 3.33 (s, 6H), 2.92 (ABX, dd, $J_{BX} = 7.2$ Hz; $J_{BA} = 14.8$ Hz, 1H), 2.55 (d, $J = 5.3$ Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.24 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): δ 203.0, 142.5, 129.2, 128.4 (2C), 126.8, 125.6, 123.6, 102.9, 62.5, 58.5, 53.4 (2C), 43.3, 33.3, 17.9 ppm. **IR** (neat): ν 2932, 2829, 1678, 1606, 1571, 1454, 1283, 1225, 1123, 1068, 972, 694, 482 cm^{-1} . **HRMS** (ESI-TOF) m/z [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{NO}_3\text{S}$ 362.1790; found 362.1790.



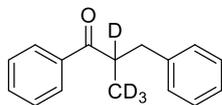
Chemical Formula: $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_3$

▪ **3-(furan-2-yl)-1-(4-(((S)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl)methyl)phenyl)-2-methylpropan-1-one (91)**

According to general procedure B, alkylation of 1-(4-{[(2S)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]methyl}phenyl)ethan-1-one¹²⁷ (0.5 mmol, 117 mg) with furan-2-ylmethanol (0.217 mL, 5 equiv) afforded the pure product **91** as a mix of two diastereomers as a yellow oil (69 mg, 42 %) by silica flash chromatography using dichloromethane-methanol (98:2) as eluent. Major diastereomer: $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 7.92 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.28-7.27 (m, 1H), 6.22 (app dd, $J = 1.9$; 3.1 Hz, 1H), 6.00 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 4.11 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 3.80 (sext, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.67 (ABX, dd, $J_{AX} = 5.6$ Hz; $J_{AB} = 15.1$ Hz, 1H), 3.57-3.52 (m, 2H), 3.15-3.07 (m, 1H), 2.73 (ABX, dd,

$J_{BX} = 7.4$ Hz; $J_{BA} = 15.1$ Hz, 1H), 1.99-1.79 (m, 5H), 1.21 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , **125 MHz**): δ 202.8, 153.6, 141.3, 128.7, 110.3, 106.5, 105.4, 61.7, 58.5, 54.5, 40.1, 31.7, 23.5, 17.6 ppm. **HRMS (ESI-TOF) m/z** [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{NO}_3$ 328.1913; found 328.1916.

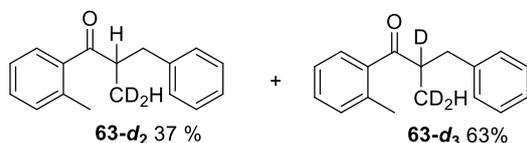
3. Deuterium Labeling.



Chemical Formula: $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{D}_4\text{O}$

▪ 2-methyl-1,3-diphenylpropan-1-one-2,3,3,3- d_4 (**1b- d_4**)

In a 15 mL flame-dried Schlenk tube equipped with a stirring bar, 1,3-diphenyl-1-propanone (0.5 mmol, 102.5 mg, 1 equiv.), KOH (2.8 mg, 10 mol %), methanol- d_4 (0.5 mL, 25 equiv.), iron complex **Fe2** (4.56 mg, 2 mol %) and K_3PO_4 (212 mg, 2 equiv) were poured in under an argon atmosphere. The mixture was rapidly stirred at room temperature for 2 min and then placed into a pre-heated oil bath at 90 °C and stirred over 24 hours. The mixture was cooled-down to room temperature, filtrated over silica with diethyl ether and concentrated under reduced pressure. The conversion was determined by $^1\text{H-NMR}$ spectroscopy, and then, the residue was purified by flash chromatography on silica gel using pentane-ethyl acetate (95:5) as eluent to afford the pure product **1b- d_4** as a colorless oil (87 mg, 76 %). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , **500 MHz**): δ 7.93-7.91 (m, 2H), 7.56-7.53 (m, 1H), 7.47-7.43 (m, 2H), 7.28-7.25 (m, 2H), 7.21-7.18 (m, 3H), 3.15 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 2.67 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H) ppm.



Chemical Formula: $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{D}_2\text{O}$ Chemical Formula: $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{D}_3\text{O}$

▪ 2-(methyl- d_2)-3-phenyl-1-(o-tolyl)propan-1-one-2 (**63- d_2** + **63- d_3**)

In a 15 mL flame-dried Schlenk tube equipped with a stirring bar, the desired ketone (0.5 mmol, 1 equiv), benzyl alcohol (0.265 mL, 5 equiv.), KOH (2.8 mg, 10 mol %), methanol- d_4 (0.5 mL, 25 equiv.), iron complex **Fe1** (4.56 mg, 2 mol %) and K_3PO_4 (212 mg, 2 equiv.) were poured in under an argon atmosphere. The mixture was rapidly stirred at room temperature for 2 min and then placed into a pre-heated oil bath at 90 °C and stirred over 24 hours. The mixture was cooled-down to room temperature, filtrated over silica with diethyl ether and concentrated under reduced pressure. The conversion was determined by $^1\text{H-NMR}$ spectroscopy, and then, the residue was purified by flash chromatography on silica gel using pentane-ethyl acetate (95:5) as eluent to afford the desired product as a colorless oil (98 mg, 81 %). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , **500 MHz**): δ 7.38 (app dd, $J = 1.0$; 6.3 Hz, 1H), 7.31 (td, $J = 1.0$; 6.3 Hz, 1H), 7.27-7.24 (m, 3H), 7.22-7.16 (m, 5H), 3.52 (q, $J = 5.9$ Hz, 1H), 3.13 (dd, $J = 6.5$; 11.4 Hz, 1H), 2.61 (dd, $J = 6.2$; 11.4 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 1.11 (app d, $J = 5.9$ Hz, 1H) ppm. **HRMS (ESI-TOF) m/z**

[M + H]⁺: Calcd for C₁₇H₁₇D₂O 241.1561; found 241.1543. **HRMS (ESI-TOF) m/z [M + H]⁺**: Calcd for C₁₇H₁₆D₃O 242.1624; found 242.1618.

Partie 2. Synthèse de cycloalcanes en α de cétones par réaction de transfert d'hydrogène.

I. Synthèse usuelle des cycloalcanes.

Les cycloalcanes, et en particulier les cyclohexanes, sont des composés très souvent rencontrés dans les produits pharmaceutiques ou encore dans les produits naturels.¹²⁸ Il est logique que de nombreuses stratégies aient été développées afin de synthétiser ce type de motif. Parmi ces méthodologies, il y a l'hydrogénation de composés aromatiques¹²⁹ (Schéma 3.28) ou encore la réaction de Diels-Alder¹³⁰ suivie d'une réduction de la liaison C=C. La métathèse, par fermeture de cycle, peut également être employée.¹³¹ Néanmoins ces réactions nécessitent des précurseurs fonctionnalisés ou encore des synthèses en plusieurs étapes.

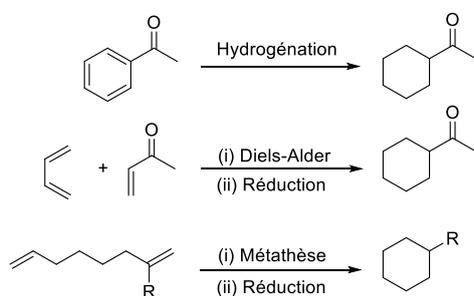


Schéma 3.28: Différentes voies de synthèses de cyclohexanes.

Une autre stratégie moins décrite actuellement est une double alkylation à partir d'une méthyle cétone et d'un composé¹³² (Schéma 3.29). Toutefois, cette méthode nécessite l'emploi d'une base forte et s'accompagne d'une production stœchiométrique de sels d'halogénures. De plus, dans le cas d'un composé dihalogéné non symétrique, la réaction conduirait à la formation de diastéréoisomères sans aucun contrôle de la diastéréosélectivité.

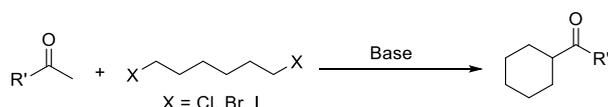


Schéma 3.29: Synthèse alternative de cyclohexanes par double alkylation.

¹²⁸ (a) Ansell, M. F., Ed. In *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Supplements to the*, 2nd ed., Vol. 2: Alicyclic Compounds; Elsevier: Amsterdam, Netherlands, **1992**. (b) Bravo, L.; Mico, J. A.; Berrocoso, E. *Expert Opin. Drug Discovery* **2017**, *12*, 1281-1291.

¹²⁹ (a) Wiesenfeldt, M. P.; Nairoukh, Z.; Dalton, T.; Glorius, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 10460-10476. (b) Wang, D.-S.; Chen, Q.-A.; Lu, S.-M.; Zhou, Y.-G. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 2557-2590.

¹³⁰ (a) Corey, E. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1650-1667. (b) Wessig, P.; Müller, G. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2051-2063. (c) Gouedranche, S.; Raimondi, W.; Bugaut, X.; Constancieux, T.; Bonne, D.; Rodriguez, J. *Synthesis*, **2013**, 1909-1930.

¹³¹ (a) Renaud, J.; Ouellet, S. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7995-7996. (b) Jana, A.; Misztal, K.; Zak, A.; Grela, K. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 4226-4234. (c) Ogba, O. M.; Warner, N. C.; O'Leary, D. J.; Grubbs, R. H. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 4510-4544.

¹³² Li, X.-M.; Wang, B.; Zhang, J.-M.; Yan, M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 374-377.

Une alternative à ces méthodes pourrait être une réaction de dialkylation par transfert d'hydrogène à partir d'une cétone et d'un diol.

II. Synthèse de cycloalcanes par double alkylation de cétones à l'aide de diols.

1. Principe de la réaction.

Les cycloalcanes peuvent être obtenus par alkylation de cétones à l'aide de diols 1,*n* (Schéma 3.30), le cycloalcane *n*+1 est alors obtenu. La réaction est une double alkylation de cétones : une première condensation intermoléculaire a lieu entre la cétone et l'aldéhyde issu de la déshydrogénation du diol. Une deuxième condensation, intramoléculaire cette fois-ci, permet d'obtenir l'énone endocyclique qui est ensuite réduite pour ainsi former le cycloalcane correspondant.

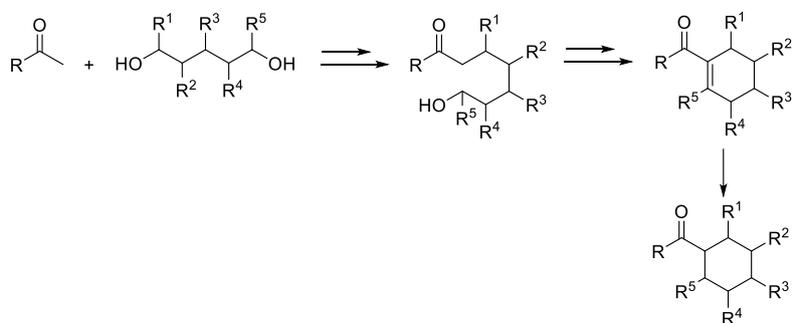


Schéma 3.30: Double alkylation de cétones à partir de diols.

2. Etude bibliographique.

Cette réaction a été décrite pour la première fois par Donohoe¹³³ (Schéma 3.31) à l'aide du même complexe que celui utilisé lors de l'alkylation de cétones par des alcools secondaires.⁹¹ Comme lors de l'étude précédente, la réaction tolère uniquement les cétones aromatiques *ortho*-disubstituées comme par exemple la 1-(2,3,4,5,6-pentaméthylphényl)éthan-1-one. Etant donné que le noyau aromatique de ces cétones est orthogonal à la fonction carbonyle, il y a moins d'encombrement en α de la cétone et une deuxième alkylation intramoléculaire est possible. Ces travaux rappellent ceux déjà décrits par Donohoe sur l'alkylation de cétones α -substituées.³⁹ Ici, Donohoe a montré qu'à partir de diols 1,4; 1,5; 1,6, des cyclopentanes, des cyclohexanes et des cycloheptanes pouvaient être obtenus avec des rendements modestes à très bons (18 à 90 %). De plus, l'emploi de diols non symétriques a permis l'obtention des cycloalcanes correspondants avec un contrôle possible de la diastéréosélectivité.

¹³³ (a) Akhtar, W. M.; Armstrong, R. J.; Frost, J. R.; Stevenson, N. G.; Donohoe, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 11916-11920. (b) Armstrong, R. J.; Akhtar, W. M.; Frost, J. R.; Christensen, K. E.; Stevenson, N. G.; Donohoe, T. J. *Tetrahedron*, **2019**, *75*, 130680.

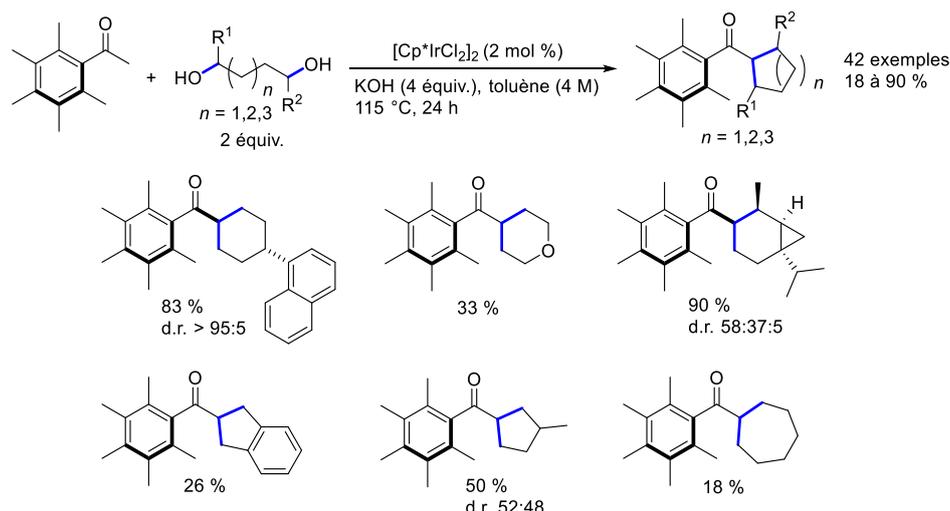


Schéma 3.31: Synthèse de cycloalcanes décrites par Donohoe.

Donohoe a également développé une version énantiosélective de cette réaction¹³⁴ (Schéma 3.32). Après optimisation, les conditions ont été modifiées par rapport à la version racémique. En effet, elles mettent un précurseur d'iridium différent et de (*R*)-DTBM-SEGPHOS **L**₃ comme co-ligand, en présence de *tert*-butylate de potassium (4 équiv.) dans le *tert*-butanol (3 M). Dans ces conditions, un bon contrôle de l'énantiosélectivité (86 à 94 %) et de la diastéréosélectivité (87 à > 95 %) sont observées. De nombreuses fonctions chimiques sont tolérées telle que la fonction acétal, le thio-éther, ou encore le furane.

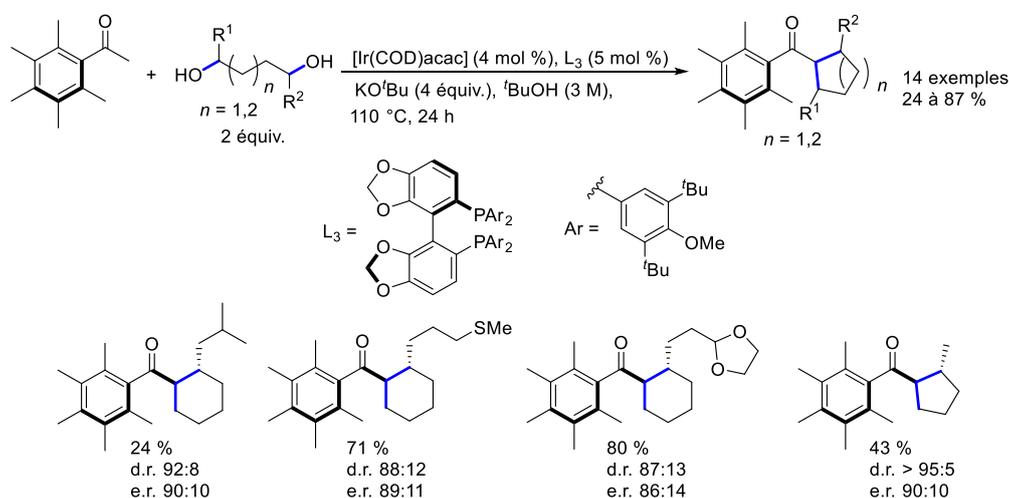


Schéma 3.32: Synthèse de cycloalcanes énantiosélectives décrites par Donohoe.

Maji a ensuite développé la même réaction en présence d'un complexe à base d'un métal abondant¹³⁵ (Schéma 3.33), le complexe de manganèse **Mn6** déjà utilisé dans les réactions d'alkylations par transfert d'hydrogène.⁹⁴ Contrairement à la méthode décrite par Donohoe, la réaction nécessite un chauffage plus important (140 °C au lieu de 115 °C), mais toutes les cétones aromatiques peuvent être

¹³⁴ Armstrong, R. J.; Akhtar, W. M.; Young, T. A.; Duarte, F.; Donohoe, T. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 12558-12562.

¹³⁵ Jana, A.; Das, K.; Kundu, A.; Ramdas Thorve, P.; Adhikari, D.; Maji, B. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 2615-2626.

engagées dans cette réaction de dialkylation. Toutefois, à partir de cétones non encombrées, une ultime étape de réduction conduit à la formation de l'alcool alkylé. Maji a développé plus d'exemples avec des cyclopentanes et des cycloheptanes; les rendements obtenus sont meilleurs que ceux décrits par Donohoe (33 à 80 %).

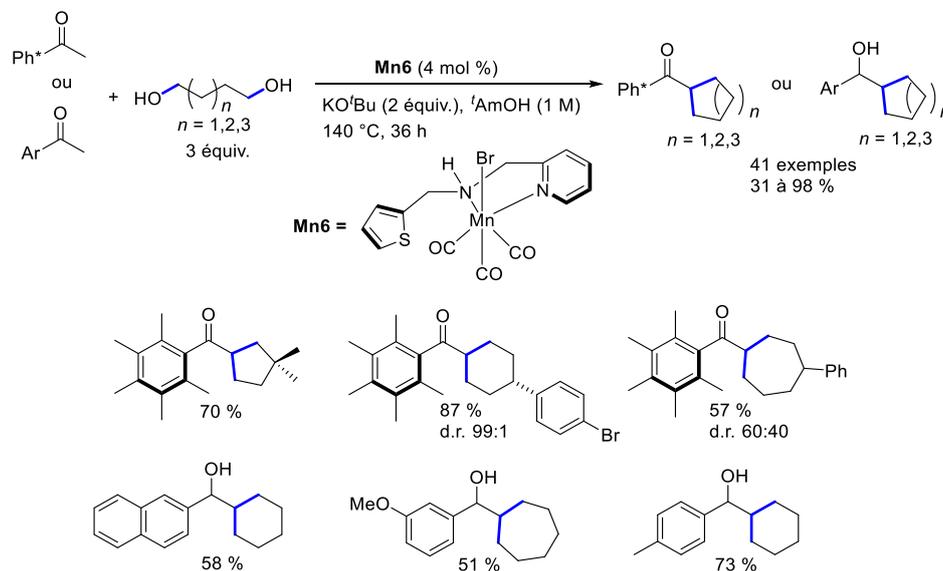


Schéma 3.33: Synthèse de cycloalcanes décrites par Maji.

Afin d'apporter quelques informations sur le mécanisme de cette séquence, Maji a proposé une expérience de deutération afin de prouver que les deux hydrides impliqués dans les processus de réduction étaient issus du diol (Schéma 3.34). Les atomes de deutérium sont observés uniquement sur les deux positions β de la cétone, ce qui prouve donc que le diol est bien la source d'hydride impliquée dans le mécanisme lors des étapes de réduction.

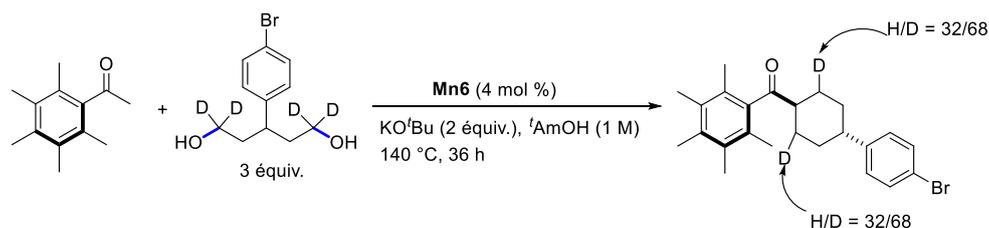


Schéma 3.34: Expérience de deutération décrite par Maji.

Le mécanisme proposé par Maji (Schéma 3.35) est identique à celui déjà décrit lors de la monoalkylation de cétones par des alcools secondaires (Schéma 2.9, Chapitre II). Toutefois, l'hémilabilité du thiophène est mise en avant lors des différents intermédiaires puisque le thiophène est coordonné au métal pour l'intermédiaire **I**, puis se décoordonne pour libérer un site pour la coordination de l'alcoolate dans l'intermédiaire **II**. Il se coordine à nouveau après la formation de l'intermédiaire métal hydruire **III** et la libération de l'aldéhyde. Des calculs DFT ont été réalisés et ont permis de confirmer l'hémilabilité du thiophène dans la réussite du cycle catalytique. Il est également à noter que le complexe est bifonctionnel puisque le ligand et le métal participent au mécanisme *via* l'équilibre amido-amine.

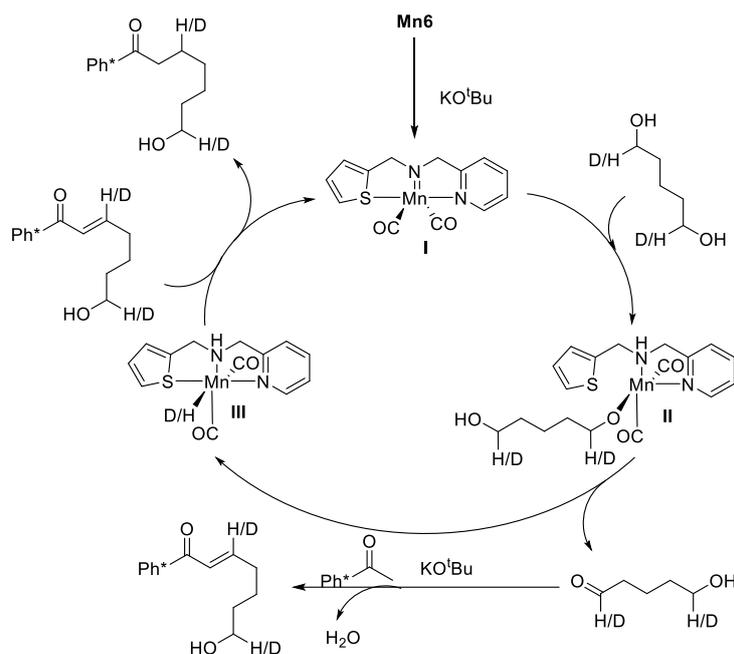


Schéma 3.35: Mécanisme de la première alkylation proposé par Maji.

En 2019, Leitner s'est également intéressé à cette réaction à partir d'alcools secondaires et de diols¹³⁶ (Schéma 3.36) en présence du complexe **Mn1** à ligand pince de type PNP. Les résultats obtenus sont comparables à ceux décrits par Maji. Les alcools secondaires non encombrés conduisent à l'alcool dialkylé tandis que les cétones encombrées de type 1-(2,3,4,5,6-pentaméthylphényl)éthan-1-one mènent aux cétones alkylées. Cependant, contrairement à Donohoe et Maji, des alcools secondaires aliphatiques ont pu être utilisés comme pro-nucléophiles et ont été alkylés avec de bons rendements (2 exemples, 60 et 67 %). Ces résultats font écho à ceux obtenus par Gunanathan lors de la réaction de couplage croisé sélectif entre deux alcools secondaires (Schéma 2.13, Chapitre II).⁹⁶ En effet, un complexe de ruthénium (**Ru11**) analogue de celui de Leitner avait autorisé l'emploi d'alcools diversement substitués (aliphatiques et aromatiques) dans cette réaction de couplage croisé.

¹³⁶ Kaithal, A.; Gracia, L.-L.; Camp, C.; Quadrelli, E. A.; Leitner, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 17487-17492.

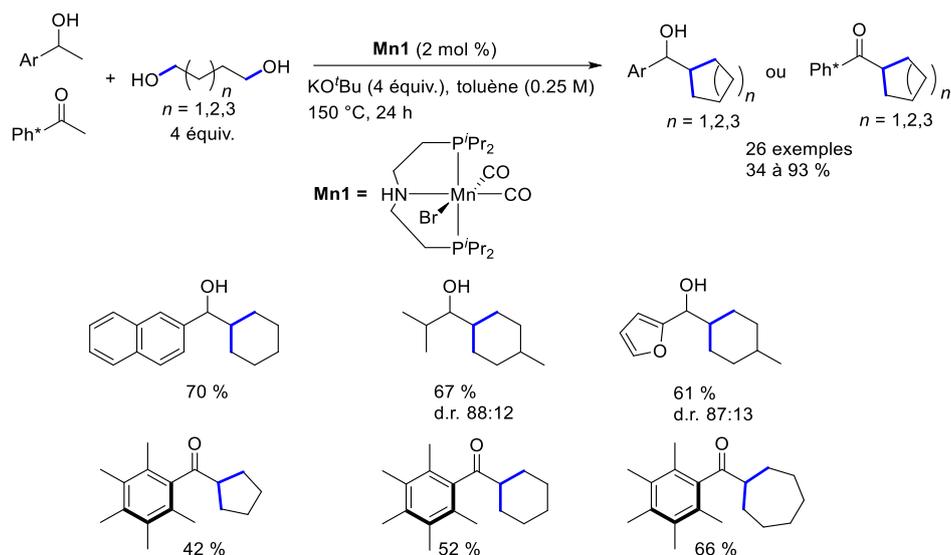


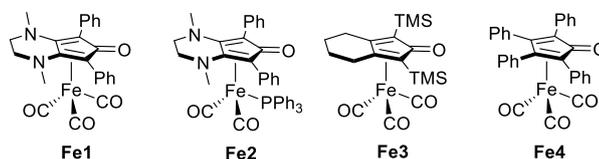
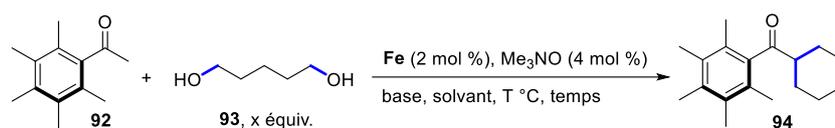
Schéma 3.36: Synthèse de cycloalcanes décrites par Leitner.

III. Alkylation de cétones: Synthèse de cycloalcanes catalysée par Fe1.

1. Optimisation de la réaction.

Dans la continuité de nos travaux sur les réactions d'alkylation de cétones, nous avons souhaité évaluer l'activité des complexes de fer à ligands cyclopentadiénone (**Fe1-Fe4**) dans ces réactions de cyclisations par dialkylations consécutives. L'évaluation de l'activité catalytique ainsi que l'optimisation des conditions réactionnelles ont été déterminées avec comme réaction référence l'alkylation de la cétone **92** par l'hexane-1,5-diol **93** (Tableau 3.2). Les premières observations ont montré qu'une température de 130 °C ainsi qu'un excès de diol (2 équiv.) étaient nécessaires pour obtenir de la conversion (Entrées 4 et 5). Deux paramètres clés ont permis de considérablement améliorer la réaction : la concentration du solvant ainsi que la base. En effet, en milieu très concentré, de meilleures conversions sont obtenues (Entrées 4 à 9). De plus, l'emploi d'hydroxyde de sodium comme base en très large excès (4 équiv.) a permis d'améliorer significativement la réaction (Entrée 13). Le fait d'utiliser cette base permet aussi d'éviter l'ajout de Me_3NO , puisque le complexe de fer est alors décarbonylé *via* une réaction de type Hieber. Enfin, contrairement aux alkylations précédentes, un temps de réaction plus long est nécessaire afin d'obtenir la cétone **94** avec une très bonne conversion (84 %, Entrée 14). Le complexe **Fe2** peut également catalyser cette réaction mais reste moins efficace que **Fe1** (Entrée 19). A l'inverse, les complexes **Fe3** et **Fe4** n'ont pas permis d'obtenir de bons résultats (Entrées 20 et 21), ce qui souligne une fois de plus l'importance du ligand diamino-cyclopentadiénone employé.

Tableau 3.2: Optimisation des conditions réactionnelles pour l'alkylation de cétones par des diols.



Entrée	Diol (équiv.)	Complexe	Température (°C)	Base (équiv.)	Solvant	Temps (h)	94 ^a (%)
1	1	Fe1	110	NaO ^t Bu (2)	toluène (1 M)	24	-
2	2	Fe1	110	NaO ^t Bu (2)	toluène (1 M)	24	4
3	2	Fe1	120	NaO ^t Bu (2)	toluène (1 M)	24	12
4	2	Fe1	130	NaO ^t Bu (2)	toluène (1 M)	24	19
5	2	Fe1	130	NaO ^t Bu (2)	toluène (2 M)	24	19
6	2	Fe1	130	NaO ^t Bu (2)	toluène (3 M)	24	20
7	2	Fe1	130	NaO ^t Bu (2)	toluène (4 M)	24	22
8	2	Fe1	130	NaO ^t Bu (2)	toluène (5 M)	24	26
9	2	Fe1	130	NaO ^t Bu (4)	toluène (5 M)	24	36
10	2	Fe1	130	K ₃ PO ₄ (4)	toluène (5 M)	24	18
11	2	Fe1	130	K ₂ CO ₃ (4)	toluène (5 M)	24	10
12	2	Fe1	130	NaOMe (4)	toluène (5 M)	24	27
13 ^b	2	Fe1	130	NaOH (4)	toluène (5 M)	24	46
14 ^b	2	Fe1	130	NaOH (4)	toluène (5 M)	40	84 (79) ^c
15 ^b	3	Fe1	130	NaOH (4)	toluène (5 M)	40	83
16 ^b	2	Fe1	130	NaOH (4)	toluène (5 M)	50	84
17 ^b	2	Fe1	140	NaOH (4)	toluène (5 M)	40	82
18 ^b	2	-	130	NaOH (4)	toluène (5 M)	40	< 5
19 ^b	2	Fe2	130	NaOH (4)	toluène (5 M)	40	61
20 ^b	2	Fe3	130	NaOH (4)	toluène (5 M)	40	19
21 ^b	2	Fe4	130	NaOH (4)	toluène (5 M)	40	4

[a] Réactions réalisées sur 0,5 mmol de produit de départ, la conversion a été déterminée par analyse RMN ¹H du produit brut. [b] Réaction réalisée sans ajout de Me₃NO. [c] Rendement isolé.

Les conditions choisies pour réaliser cette réaction d'alkylation ont été les suivantes: la cétone **92** a été engagée en présence de diol (2 équiv.), le complexe **Fe1** (2 mol %), et de NaOH (4 équiv.) dans

le toluène (5 M) pendant 40 heures à 130 °C.¹³⁷ Une étude sur l'étendue et les limitations de cette réaction a alors été menée dans les conditions optimales (Schéma 3.37), avec des dérivés de type acétophénone, diversement substitués sur le noyau aromatique. Les résultats sont similaires ont été obtenus à ceux notés par Donohoe. Seules les cétones aromatiques encombrées conduisent aux cycloalcanes, l'acétophénone n'est pas alkylée. Contrairement à l'alkylation de cétones par des alcools secondaires (Chapitre II), de meilleurs résultats ont été obtenus à partir de la cétone **92** et non de la cétone **4** (1-mésityléthan-1-one). Cette cétone a donc été choisie pour la suite de ce travail. Afin de s'assurer de l'intérêt méthodologique de cette réaction, l'alkylation de la cétone **92** par le diol **93** a été réalisée sur une échelle de 5 mmol : la cétone **94** a été obtenue avec un rendement de 78 %.

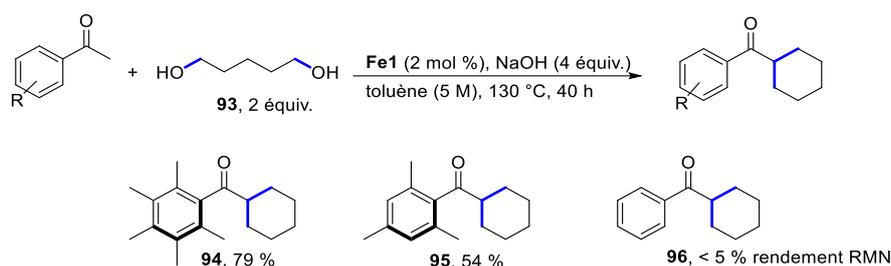


Schéma 3.37: Alkylation de cétones par des diols: variation de la cétone.

2. Exemplification de la réaction.

Dans un premier temps, les diols 1,5 permettent la formation de cyclohexanes (Schéma 3.39). Des diols 1,5 substitués en position 3 ont été synthétisés d'après une procédure décrite par Gotor¹³⁸ à partir de benzaldéhyde et d'acétoacétate d'éthyle (Schéma 3.38).

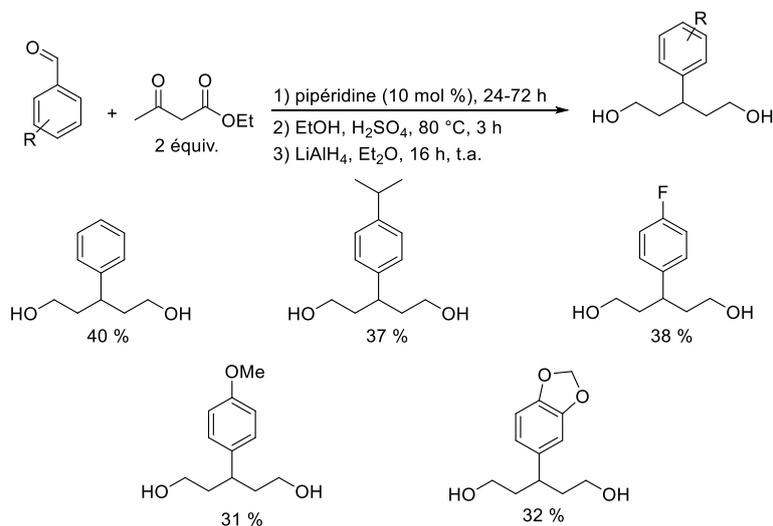


Schéma 3.38: Synthèse de diols 1,5 substitués en position 3.

¹³⁷ Bettoni, L.; Gaillard, S.; Renaud, J.-L. *Chem. Commun.* **2020**, 56, 12909-12912.

¹³⁸ Rios-Lombardia, N.; Gotor-Fernandez, V.; Gotor, V. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 811-819.

Ces diols ont conduit à la formation des cétones **101** à **105** avec de bons rendements (71 à 80 %) et une excellente diastérosélectivité (> 95 %). La nature des groupements présents sur le noyau aromatique n'a pas d'impact sur les rendements obtenus. Les autres diols ont été synthétisés par réduction de diester, lactone ou diacides commerciaux. Des diols ayant des substituants aliphatiques ont pu être alkylés afin d'obtenir les cétones **97** à **100**, **106** et **108** (69 à 78 %). Deux composés spiraniques ont été obtenus, les cétones **99** et **100** avec des rendements respectifs de 74 et 78 %. Un diol, issu de la réduction de l'acide camphorique, a permis d'obtenir la cétone **106** avec un rendement de 69 % et une excellente diastérosélectivité (> 95 %). Le contrôle de la diastérosélectivité est lié à la structure du complexe ayant une face d'attaque préférentielle lors des étapes de réduction. Une structure RX du composé **106** a permis de déterminer le diastéréoisomère majoritaire. Dans le cas des autres produits, l'analyse des constantes de couplage (axiale *versus* équatoriale pour les cyclohexanes) ou encore l'analyse NOE a permis de déterminer le diastéréoisomère majoritaire. Il est à noter que le diastéréoisomère majoritaire correspond toujours au produit tel que les substituants sur le cyclohexane soient tous en position équatoriale.

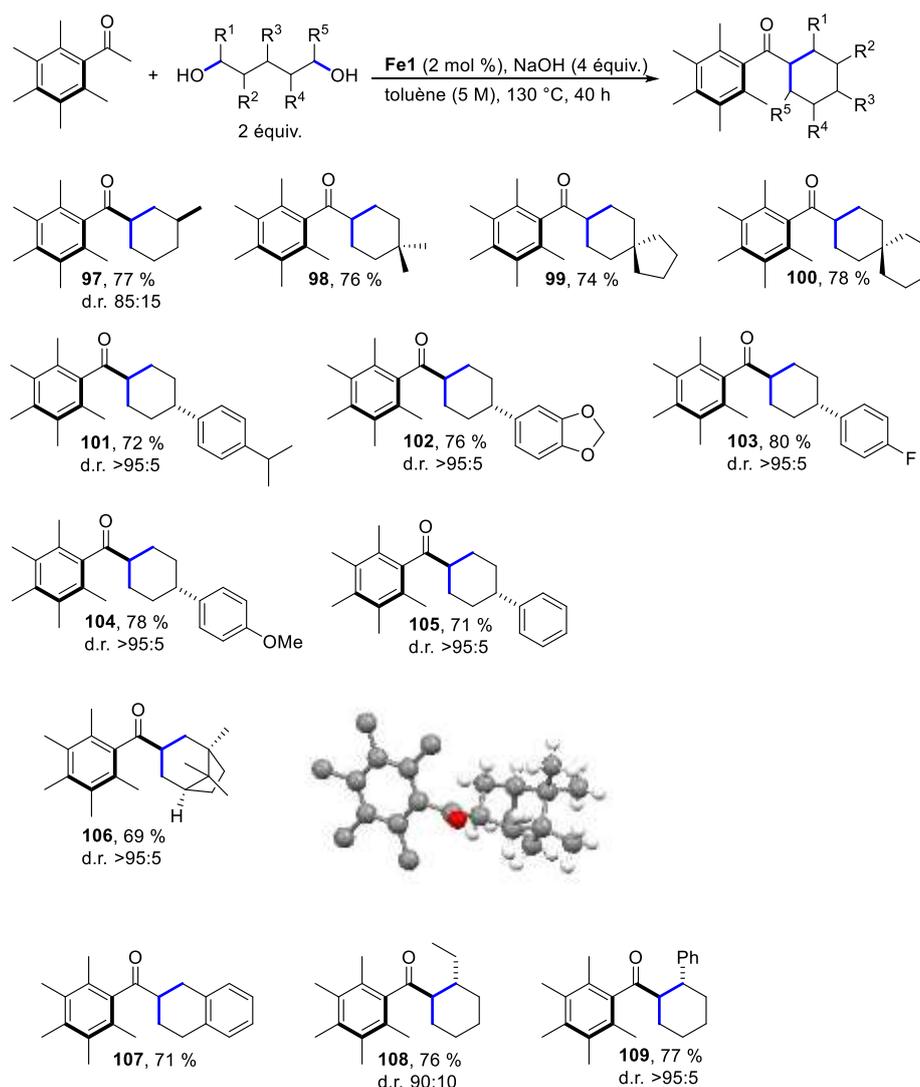


Schéma 3.39: Alkylation de cétones par des diols: synthèse de cyclohexanes.

Cette réaction a ensuite été étendue aux diols 1,4 et 1,6 afin d'obtenir des cyclopentanes et des cycloheptanes (Schéma 3.40). Les cyclopentanes **110** à **115** ont été obtenus avec de bons rendements (48 à 81 %) ainsi qu'une bonne diastéréosélectivité (70 à >95 %). Les substituants sont plus limités que dans le cas des cyclohexanes. En effet la présence de groupements de type phényles sur le diol 1,4 n'a pas permis d'obtenir le cyclopentane correspondant. Cela peut s'expliquer par la taille du cycle qui est plus petite et favorise donc les interactions stériques, ce qui limite la réaction à certains substituants. Trois cycloheptanes **116** à **118** ont pu être préparés à partir de diols 1,6 avec des rendements de 64 à 73 %. Pour **117** et **118**, la diastéréosélectivité observée est plus faible que dans le cas des cyclohexanes et cyclopentanes car les substituants présents sur le cycle sont plus éloignés du « site réactionnel ». Lors de l'approche du complexe de fer pour réduire l'énone formée, ce qui entraîne un contrôle plus faible. Des diols 1,6 plus encombrés, substitués par un phényle ou un isopropyle, n'ont pas permis d'obtenir les produits attendus : des produits de condensation intramoléculaire ont été observés.

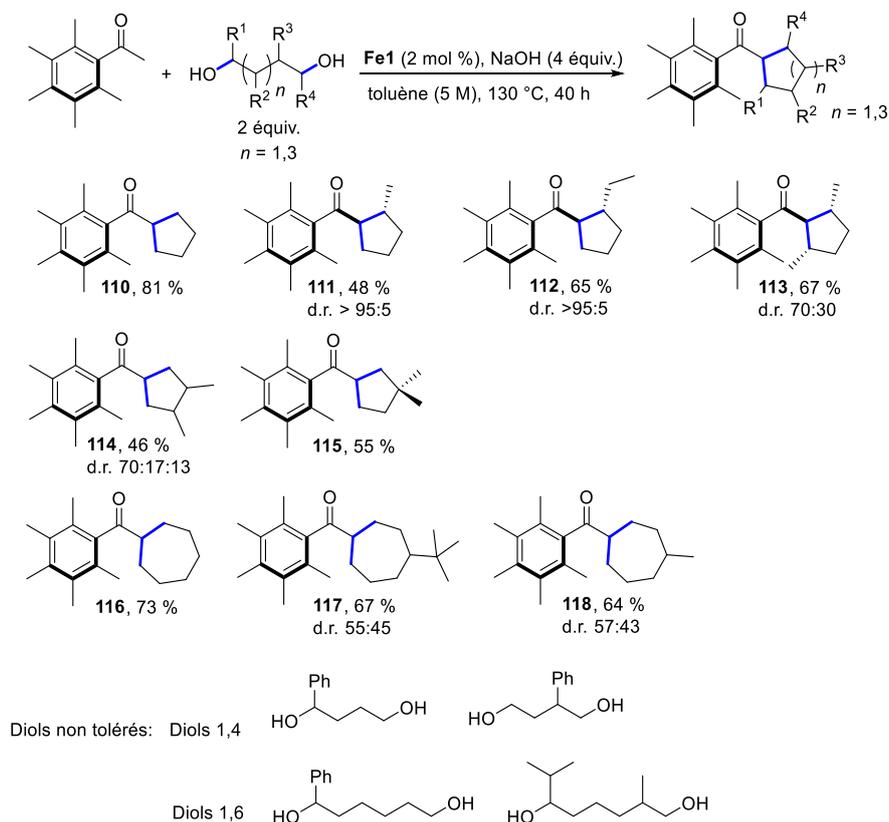


Schéma 3.40: Alkylation de cétones par des diols: synthèse de cyclopentanes et de cycloheptanes.

3. Etude mécanistique.

Une expérience de deutération a été réalisée afin de confirmer que le diol utilisé était bien la source d'hydrure dans les étapes de réduction (Schéma 3.41). Pour cela, la cétone **92** a été engagée avec l'alcool deutéré **119**. Le produit **113-d₃** a été obtenu avec un rendement de 71 % et une diastéréosélectivité plus faible que le produit non deutéré (58:42 pour **113-d₃** contre 70:30 pour **113**).

Cela est peut être lié à la présence d'un effet isotopique ou bien à la taille du deutérium qui est légèrement plus volumineux que l'hydrogène. L'incorporation de deutérium est quasi complète sur les deux positions β de la cétone, donc le diol est la source d'hydrure dans les deux étapes de réduction. Le mécanisme est similaire à celui proposé pour l'alkylation de cétones en tandem (Schéma 3.26) : il s'agit d'une double alkylation en cascade avec dans un premier temps une alkylation intermoléculaire entre la cétone et le diol, suivi par une alkylation intramoléculaire de l'hydroxycétone obtenue.

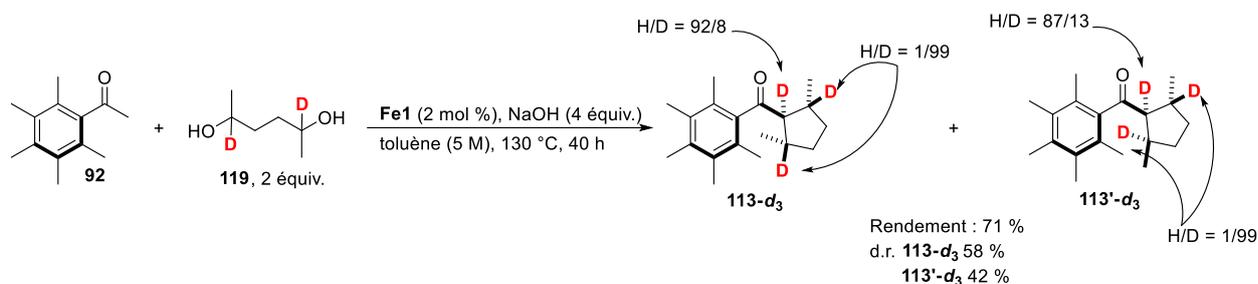


Schéma 3.41: Expérience de deutération.

4. Conclusion.

Grâce au principe de l'auto-transfert d'hydrogène, une nouvelle méthode permettant d'accéder à divers cycloalcanes a été développée. Donohoe propose cette approche en présence d'un complexe di'iridium. Le complexe **Fe1** est le premier complexe de fer à catalyser cette réaction. De nombreux cycloalcanes, des cyclopentanes aux cycloheptanes, ont pu être préparés avec des bons rendements (48 à 81 %), et très bon contrôle de la diastéréosélectivité grâce à la structure du complexe ayant une face d'attaque préférentielle sur les intermédiaires énonés lors des étapes de réduction. Le complexe **Fe1**, a de nouveau démontré son efficacité par rapport aux autres complexes de fer à ligand cyclopentadiénone tel le complexe de Knölker **Fe3** et le complexe de Reppe **Fe4** inactifs dans cette synthèse de cycloalcanes.

IV. Partie expérimentale.

1. General Considerations.

All air- and moisture-sensitive manipulations were carried out using standard vacuum line Schlenk tubes techniques. Dry toluene was dried using a solvent purification system from Innovative Technologies, by passage through towers containing activated alumina. Xylene was purchased from Carlo Erba and was distilled over sodium and stocked over 4Å molecular sieves. Other solvents and chemicals were purchased from different suppliers and used as received. Neutral alumina was purchased from Alfa Aesar (Brockmann Grade I, 58 Angstroms, -60 Mesh Powder, S.A. 150 m²/g) and silica from Carlo Erba (60Å 40-63μ). Deuterated solvents for NMR spectroscopy were purchased from Eurisotop and used as received. NMR spectra were recorded on a 600 MHz Brücker spectrometer. Proton (¹H) NMR information is given in the following format: multiplicity (s, singlet; d, doublet; t, triplet; q,

quartet; quint, quintuplet; sext, sextuplet; sept, septuplet; m, multiplet), coupling constant(s) (J) in Hertz (Hz), number of protons. The prefix app is occasionally applied when the true signal multiplicity was unresolved and br indicates the signal in question broadened. Carbon (^{13}C) NMR spectra are reported in ppm (δ) relative to CDCl_3 unless noted otherwise. Infrared spectra were recorded over a PerkinElmer Spectrum 100 FT-IR Spectrometer using neat conditions. HRMS (ESI-TOF) m/z analyses were performed by Laboratoire de Chimie Moléculaire et Thioorganique analytical Facilities.

2. General Procedures for the synthesis of starting diols.

General Procedure C: Reduction of Diacids Compounds

Under argon, in a 250 mL round bottomed flask equipped with a stirring bar, LiAlH_4 (40 mmol, 1.513 g) was added in dry THF (75 mL). Then the mixture was cooled down to $0\text{ }^\circ\text{C}$ and a solution of the desired carboxylic diacid (10 mmol) in dry THF (25 mL) was dropwise added. After addition, the reaction was stirred and heated to reflux for 16 h. After cooling down to room temperature, the reaction was quenched with saturated Na_2SO_4 solution and filtered over celite. The filtrate was then washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. Depending on the crude mixture, the desired product was purified by flash chromatography on silica gel using pentane-ethyl acetate or used without further purification.

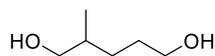
General Procedure D: Synthesis of Diesters Compounds

According to a literature procedure, a mixture of the desired benzaldehyde (20 mmol), ethyl acetoacetate (40 mmol), and piperidine (2.8 mmol) was stirred at room temperature for 3 days. During this time, the mixture turned solid and it was filtered off, washed with Et_2O (4 x 10 mL) and dried in vacuo. The solid was dissolved in EtOH (40 mL) and a solution of NaOH (40 g) in water (40 mL) and refluxed for 1 h. Then the organic solvent was evaporated under reduce pressure, and the aqueous phase was acidified to pH 1 with an HCl 37 % solution. The aqueous phase was extracted with AcOEt (3 x 40 mL). The organic phases were combined and dried over MgSO_4 , then the solvent was evaporated under reduce pressure. The resulting diacid compound was dissolved in EtOH (40 mL) and 10 drops of concentrated H_2SO_4 aqueous solution was added. The solution was refluxed for 3 h. Then, EtOH was evaporated under reduced pressure and the crude product was dissolved in water, extracted with AcOEt (3 x 20 mL). The organic phases were combined and dried over MgSO_4 , then the solvent was evaporated under reduce pressure. The crude diester was used without further purification.

General Procedure E: Reduction of Diesters Compounds

Under argon, in a 250 mL round bottomed flask equipped with a stirring bar, LiAlH_4 (40 mmol, 1.513 g) was added in dry Et_2O (75 mL). Then the mixture was cooled down to $0\text{ }^\circ\text{C}$ and a solution of the desired diester (10 mmol) in dry Et_2O (25 mL) was dropwise added. After addition, the reaction was stirred at room temperature for 16 h. The reaction was quenched with saturated Na_2SO_4 solution and

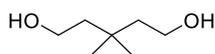
filtered over celite. The filtrate was then washed with brine, dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. Depending on the crude mixture, the desired product was purified by flash chromatography on silica gel using pentane-ethyl acetate or used without further purification.



Chemical Formula: $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{O}_2$

▪ **2-methylpentane-1,5-diol**^{133a}

According to general procedure C, reduction of 2-methylpentanedioic acid (10 mmol, 1.461 g) afforded the pure product as a colorless oil (1.102 g, 93 %) without further purification. **¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz):** δ 3.63 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.46 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.25-2.18 (m, 2H), 1.65-1.61 (m, 2H), 1.56-1.50 (m, 2H), 1.23-1.17 (m, 1H), 0.91 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H) ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃, 150 MHz):** δ 67.9, 62.9, 35.3, 29.8, 29.0, 16.6 ppm.



Chemical Formula: $\text{C}_7\text{H}_{16}\text{O}_2$

▪ **3,3-dimethylpentane-1,5-diol**^{133a}

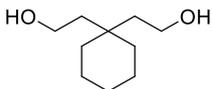
According to general procedure C, reduction of 3,3-dimethylpentanedioic acid (10 mmol, 1.600 g) afforded the pure product as a colorless oil (1.149 g, 87 %) without further purification. **¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz):** δ 3.65 (t, $J = 7.2$ Hz, 4H), 3.53 (br. s, 2H), 1.52 (t, $J = 7.2$ Hz, 4H), 0.90 (s, 6H) ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃, 150 MHz):** δ 59.1, 43.8, 31.5, 28.1 ppm.



Chemical Formula: $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{O}_2$

▪ **2,2'-(cyclopentane-1,1-diyl)bis(ethan-1-ol)**^{133a}

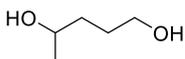
According to general procedure C, reduction of 2,2'-(cyclopentane-1,1-diyl)diacetic acid (10 mmol, 1.861 g) afforded the pure product as a colorless oil (1.233 g, 78 %) without further purification. **¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz):** δ 3.72 (t, $J = 6.9$ Hz, 4H), 2.07 (br. s, 2H), 1.63 (t, $J = 6.9$ Hz, 4H), 1.62-1.59 (m, 4H), 1.44-1.41 (m, 4H) ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃, 150 MHz):** δ 59.9, 43.3, 40.8, 38.4, 24.2 ppm.



Chemical Formula: $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}_2$

▪ **2,2'-(cyclohexane-1,1-diyl)bis(ethan-1-ol)**^{133a}

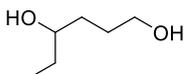
According to general procedure C, reduction of 2,2'-(cyclohexane-1,1-diyl)diacetic acid (10 mmol, 2.001 g) afforded the pure product as a colorless oil (1.187 g, 69 %) without further purification. **¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz):** δ 3.74-3.69 (m, 4H), 2.10 (br. s, 2H), 1.44-1.39 (m, 6H), 1.32-1.31 (m, 4H) ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃, 150 MHz):** δ 58.9, 39.8, 36.5, 34.0, 26.3, 21.5 ppm.



Chemical Formula: C₅H₁₂O₂

▪ **pentane-1,4-diol**^{133a}

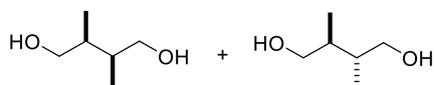
According to a modified general procedure E (2 equiv. of LiAlH₄), reduction of 5-methyldihydrofuran-2(3H)-one (10 mmol, 1.000 g) afforded the pure product as a colorless oil (0.980 g, 94 %) without further purification. ¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ 3.87-3.83 (m, 1H), 3.72-3.66 (m, 2H), 2.41 (br. s, 2H), 1.71-1.58 (m, 3H), 1.53-1.48 (m, 1H), 1.20 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H) ppm. ¹³C-NMR (CDCl₃, 150 MHz): δ 68.0, 63.0, 36.2, 29.2, 23.6 ppm.



Chemical Formula: C₆H₁₄O₂

▪ **hexane-1,4-diol**¹³⁹

According to a modified general procedure E (2 equiv. of LiAlH₄), reduction of 5-ethylidihydrofuran-2(3H)-one (10 mmol, 1.141 g) afforded the pure product as a colorless oil (1.087 g, 92 %) without further purification. ¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ 3.72-3.63 (m, 2H), 3.59-3.54 (m, 2H), 2.36 (br. s, 2H), 1.72-1.62 (m, 2H), 1.54-1.43 (m, 3H), 0.93 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H) ppm. ¹³C-NMR (CDCl₃, 150 MHz): δ 73.2, 63.0, 33.9, 30.3, 29.1, 10.0 ppm.



Chemical Formula: C₆H₁₄O₂

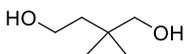
▪ ***rac*-(2S,3S)-2,3-dimethylbutane-1,4-diol**¹⁴⁰ and **(2R,3S)-2,3-dimethylbutane-1,4-diol**¹⁴¹

According to general procedure C, reduction of 2,3-dimethylsuccinic acid (5 mmol, 0.730 g) afforded the pure product as a colorless oil (0.520 g, 88 %) without further purification. Product was obtained as a mixture of racemic and *meso* compounds (60:40 d.r.). ¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ 3.61 (dd, *J* = 3.9; 10.9 Hz, 2H-*rac*), 3.55 (dd, *J* = 6.9; 10.9 Hz, 2H-*meso*), 3.52-3.48 (m, 4H-*rac*+*meso*), 3.00 (br. s, 2H), 1.83-1.80 (m, 2H-*meso*), 1.71-1.69 (m, 2H-*rac*), 0.90-0.89 (m, 6H-*rac*+*meso*) ppm. ¹³C-NMR (CDCl₃, 150 MHz): δ 68.0, 65.9, 65.6, 60.4, 38.7, 37.9, 30.3, 26.0, 21.1, 14.2, 14.0, 13.4 ppm.

¹³⁹ Tan, H.; Chen, X.; Chen, H.; Liu, H.; Qiu, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 4956-4963.

¹⁴⁰ Pelc, M. J.; Zakarian, A. *Org. Lett.* **2005**, 7, 1629-1631.

¹⁴¹ Vasil'ev, A. A.; Engman, L.; Serebryakov, E. P. *J. Chem. Soc.; Perkin Trans I.* **2000**, 2211-2216.



Chemical Formula: C₆H₁₄O₂

▪ **2,2-dimethylbutane-1,4-diol**¹³⁵

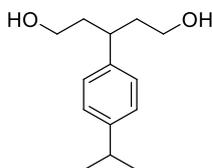
According to general procedure C, reduction of 2,2-dimethylsuccinic acid (5 mmol, 0.730 g) afforded the pure product as a colorless oil (0.496 g, 84 %) without further purification. **¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz):** 3.71 (app t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.35 (s, 2H), 2.82 (br. s, 2H), 1.55 (app t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 0.91 (s, 6H) ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃, 150 MHz):** δ 71.5, 59.1, 42.7, 34.9, 24.9 ppm.



Chemical Formula: C₁₀H₂₀O₂

▪ **((1R,3S)-1,2,2-trimethylcyclopentane-1,3-diyl)dimethanol**^{1333a}

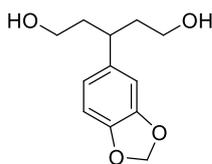
According to general procedure C, reduction of (1R,3S)-1,2,2-trimethylcyclopentane-1,3-dicarboxylic acid (10 mmol, 2.001 g) afforded the pure product as a white solid (1.515 g, 88 %) without further purification. **¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz):** δ 3.72 (dd, *J* = 5.3, 10.3 Hz, 1H), 3.58 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 3.51 (dd, *J* = 8.4, 10.3 Hz, 1H), 3.46 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 2.11-2.04 (m, 1H), 1.98-1.92 (m, 1H), 1.62-1.57 (m, 1H), 1.42-1.33 (m, 4H), 1.02 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.78 (s, 3H) ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃, 150 MHz):** δ 69.2, 65.0, 50.5, 48.8, 44.0, 33.7, 25.5, 24.2, 20.4, 18.5 ppm.



Chemical Formula: C₁₄H₂₂O₂

▪ **3-(4-isopropylphenyl)pentane-1,5-diol**

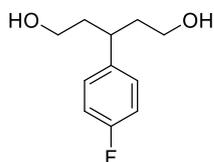
A mixture of 4-isopropylbenzaldehyde (20 mmol, 3.03 mL), ethyl acetoacetate (40 mmol, 5.10 mL), and piperidine (2.8 mmol, 0.277 mL) were subjected to general procedure D to afford crude diethyl 3-(4-isopropylphenyl)pentanedioate (3.639 g, 59 %) which was used without further purification. According to general procedure E, reduction of 3-(4-isopropylphenyl)pentanedioate (3.639, 11.88 mmol) afforded the pure product as a light brown solid (1.662 g, 63 %) by silica flash column chromatography (ethyl acetate). **¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz):** δ 7.15 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.10 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.58-3.54 (m, 2H), 3.50-3.46 (m, 2H), 2.90-2.85 (m, 2H), 1.96-1.89 (m, 4H), 1.86-1.80 (m, 2H), 1.23 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H) ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃, 150 MHz):** δ 147.0, 141.6, 127.5, 126.7, 61.0, 39.4, 38.4, 33.7, 24.0 ppm. **IR (neat):** ν 3328, 2958, 2871, 1510, 1382, 1039, 828, 581 cm⁻¹. **HRMS (ESI-TOF) m/z [M + Na]⁺:** Calcd for C₁₄H₂₂O₂Na 245.1517; Found 245.1519.



Chemical Formula: C₁₂H₁₆O₄

▪ **3-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-yl)pentane-1,5-diol**

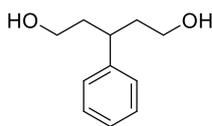
A mixture of benzo[*d*][1,3]dioxole-5-carboxaldehyde (20 mmol, 3.00 g), ethyl acetoacetate (40 mmol, 5.10 mL), and piperidine (2.8 mmol, 0.277 mL) were subjected to general procedure D to afford crude diethyl 3-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-yl)pentanedioate (3.266 g, 53 %) which was used without further purification. According to general procedure E, reduction of diethyl 3-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-yl)pentanedioate (3.266, 10.59 mmol) afforded the pure product as a light yellow solid (1.448 g, 61 %) by silica flash column chromatography (ethyl acetate). **¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz):** δ 6.72 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.63 (dd, *J* = 1.1, 7.8 Hz, 1H), 5.93 (s, 2H), 3.58-3.54 (m, 2H), 3.48-3.44 (m, 2H), 2.88-2.84 (m, 1H), 1.96-1.86 (m, 4H), 1.78-1.73 (m, 2H) ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃, 150 MHz):** δ 147.8, 145.9, 138.2, 120.7, 108.2, 107.5, 100.8, 60.7, 39.4, 38.3 ppm. **IR (neat):** ν 3271, 2923, 2878, 1609, 1487, 1441, 1242, 1033, 917, 810, 641, 464 cm⁻¹. **HRMS (ESI-TOF) m/z [M + H]⁺:** Calcd for C₁₂H₁₇O₄ 225.1119; Found 225.1127.



Chemical Formula: C₁₁H₁₅FO₂

▪ **3-(4-fluorophenyl)pentane-1,5-diol^{133a}**

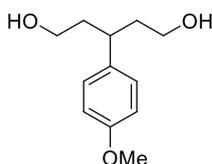
A mixture of 4-fluorobenzaldehyde (20 mmol, 2.44 mL), ethyl acetoacetate (40 mmol, 5.10 mL), and piperidine (2.8 mmol, 0.277 mL) were subjected to general procedure D to afford crude diethyl 3-(4-fluorophenyl)pentanedioate (2.595 g, 46 %) which was used without further purification. According to general procedure E, reduction of 3-(4-fluorophenyl)pentanedioate (2.595 g, 9.20 mmol) afforded the pure product as a white solid (1.492 g, 82 %) by silica flash column chromatography (ethyl acetate). **¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz):** δ 7.15-7.13 (m, 2H), 6.99-6.96 (m, 2H), 3.57-3.53 (m, 2H), 3.45-3.41 (m, 2H), 2.97-2.92 (m, 1H), 2.19 (br. s, 2H), 1.94-1.89 (m, 2H), 1.80-1.74 (m, 2H) ppm. **¹⁹F-NMR (CDCl₃, 600 MHz):** δ -116.8 ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃, 150 MHz):** δ 160.5 (d, *J* = 243 Hz), 140.0 (d, *J* = 3.2 Hz), 128.9 (d, *J* = 7.7 Hz), 128.9 (d, *J* = 20.9 Hz), 60.4, 39.2, 37.5 ppm.



Chemical Formula: C₁₁H₁₆O₂

▪ **3-phenylpentane-1,5-diol**^{133a}

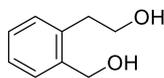
A mixture of benzaldehyde (20 mmol, 2.04 mL), ethyl acetoacetate (40 mmol, 5.10 mL), and piperidine (2.8 mmol, 0.277 mL) were subjected to general procedure D to afford crude diethyl 3-phenylpentanedioate (2.589 g, 49 %) which was used without further purification. According to general procedure E, reduction of diethyl 3-phenylpentanedioate (2.589 g, 9.80 mmol) afforded the pure product as a white solid (1.430 g, 81 %) by silica flash column chromatography (ethyl acetate). **¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz):** δ 7.32-7.28 (m, 2H), 7.24-7.18 (m, 3H), 3.58-3.53 (m, 2H), 3.48-3.43 (m, 2H), 2.95-2.89 (m, 1H), 1.99-1.90 (m, 4H), 1.86-1.79 (m, 2H) ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃, 150 MHz):** δ 144.4, 128.6, 127.6, 126.4, 60.7, 39.2, 38.5 ppm.



Chemical Formula: C₁₂H₁₈O₃

▪ **3-(4-methoxyphenyl)pentane-1,5-diol**^{133a}

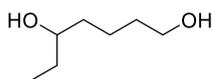
A mixture of 4-methoxybenzaldehyde (20 mmol, 2.7 g), ethyl acetoacetate (40 mmol, 5.10 mL), and piperidine (2.8 mmol, 0.277 mL) were subjected to general procedure D to afford crude diethyl 3-(4-methoxyphenyl)pentanedioate (2.471 g, 42 %) which was used without further purification. According to general procedure E, reduction of diethyl 3-(4-methoxyphenyl)pentanedioate (2.471 g, 8.40 mmol) afforded the pure product as a white solid (1.306 g, 74 %) by silica flash column chromatography (ethyl acetate). **¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz):** δ 7.10 (app d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.84 (app d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.58-3.53 (m, 2H), 3.50-3.45 (m, 2H), 2.89-2.83 (m, 1H), 1.96-1.89 (m, 2H), 1.84-1.77 (m, 2H), 1.38 (br. s, 2H) ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃, 150 MHz):** δ 158.1, 136.2, 128.4, 114.0, 61.0, 55.2, 39.6, 38.1 ppm.



Chemical Formula: C₉H₁₂O₂

▪ **2-(2-(hydroxymethyl)phenyl)ethan-1-ol**^{133a}

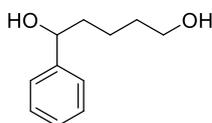
According to general procedure C, reduction of 2-(carboxymethyl)benzoic acid (10 mmol, 1.800 g) afforded the pure product as a light yellow oil (1.095 g, 72 %) without further purification. **¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz):** δ 7.31-7.28 (m, 2H), 7.23-7.21 (m, 2H), 4.60 (s, 2H), 3.83 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.14 (br. s, 2H), 2.91 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H) ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃, 150 MHz):** δ 139.2, 138.2, 130.0, 129.8, 128.6, 126.7, 63.4, 63.1, 35.0 ppm.



Chemical Formula: C₇H₁₆O₂

▪ **heptane-1,5-diol**¹³⁹

To a solution of 3,4-dihydro-2*H*-pyran (421 mg, 5 mmol) in water (5 mL) was added a 2.0 M HCl (10 mL) aqueous solution at 0 °C. The reaction was stirred 15 min and then allowed to warm to room temperature and stirred for 1 hour. The reaction was quenched with saturated NaHCO₃ solution and the mixture was extracted two times with CH₂Cl₂. The combined organic layers was washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated in vacuo to afford the crude lactol as a light yellow oil (413 mg, 81 %). Then the crude lactol was dissolved in dry THF (15 mL). At 0 °C, a solution of ethylmagnesium bromide (3.0 M in THF, 3 equiv) was dropwise added for 10 min. Then the reaction was stirred 2 hours at room temperature. The reaction was quenched with saturated NH₄Cl solution and extracted three times with ethyl acetate. The combined organic layers was washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduce pressure to afford the crude product. The crude product was purified by silica flash column chromatography (dichloromethane/methanol 95:5) to afford the pure product as a colorless oil (272 mg, 51 %). ¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ 3.65 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.54-3.53 (m, 1H), 1.69 (br. s, 2H), 1.61-1.42 (m, 8H), 0.92 (d, *J* = 7.4 Hz, 3H) ppm. ¹³C-NMR (CDCl₃, 150 MHz): δ 73.2, 62.8, 36.4, 32.6, 30.2, 21.8, 9.9 ppm.

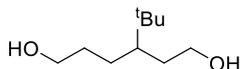


Chemical Formula: C₁₁H₁₆O₂

▪ **1-phenylpentane-1,5-diol**^{133a}

To a solution of 3,4-dihydro-2*H*-pyran (421 mg, 5 mmol) in water (5 mL) was added a 2.0 M HCl (10 mL) aqueous solution at 0 °C. The reaction was stirred 15 min and then allowed to warm to room temperature and stirred for 1 hour. The reaction was quenched with saturated NaHCO₃ solution and the mixture was extracted two times with CH₂Cl₂. The combined organic layers was washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated in vacuo to afford the crude lactol as a light yellow oil (413 mg, 81 %). Then the crude lactol was dissolved in dry THF (15 mL). At 0 °C, a solution of phenylmagnesium bromide (1.0 M in THF, 3 equiv) was dropwise added for 10 min. Then the reaction was stirred 2 hours at room temperature. The reaction was quenched with saturated NH₄Cl solution and extracted three times with ethyl acetate. The combined organic layers was washed with brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduce pressure to afford the crude product. The crude product was purified by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 1:1 to pure ethyl acetate) to afford the pure product as a colorless oil (512 mg, 70 %). ¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ 7.36-7.33 (m, 4H), 7.29-7.26 (m, 1H), 4.67 (dd, *J* = 5.6; 7.6 Hz, 1H), 3.62 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.95 (br. s, 2H), 1.85-

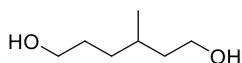
1.80 (m, 1H), 1.76-1.70 (m, 1H), 1.62-1.56 (m, 2H), 1.54-1.49 (m, 1H), 1.39-1.35 (m, 1H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 150 MHz): δ 144.7, 128.5, 127.5, 125.8, 62.7, 38.7, 32.4, 22.0 ppm.



Chemical Formula: $\text{C}_{10}\text{H}_{22}\text{O}_2$

▪ **3-(*tert*-butyl)hexane-1,6-diol**¹³⁵

To a stirred solution of 4-(*tert*-butyl)cyclohexanone (1.541 g, 10 mmol) in dichloromethane (20 mL), a solution of *m*-chloroperbenzoic acid (3.106 g, 18 mmol) in dichloromethane (10 mL) was dropwise added. The reaction was stirred for 16 hours. Then the excess of *m*-chloroperbenzoic acid was quenched with saturated Na_2SO_3 aqueous solution. The organic layer was separated, washed with saturated NaHCO_3 aqueous solution, brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduce pressure to afford crude 5-(*tert*-butyl)oxepan-2-one (1.502 g, 88 %). According to a modified general procedure E (2 equiv. of LiAlH_4), reduction of 5-(*tert*-butyl)oxepan-2-one (1.502 g, 8.82 mmol) afforded pure product as a colorless oil (1.167 g, 76 %) without further purification. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz): δ 3.66-3.59 (m, 4H), 2.40 (br. s, 2H), 1.78-1.74 (m, 1H), 1.65-1.63 (m, 1H), 1.56-1.51 (m, 2H), 1.33-1.29 (m, 1H), 1.14-1.11 (m, 1H), 1.02-1.00 (m, 1H), 0.86 (s, 9H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 150 MHz): δ 63.1, 62.9, 44.5, 34.4, 33.8, 32.5, 27.6, 27.4 ppm.



Chemical Formula: $\text{C}_7\text{H}_{16}\text{O}_2$

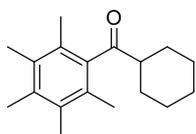
▪ **3-methylhexane-1,6-diol**¹³⁵

To a stirred solution of 4-methylcyclohexanone (1.121 g, 10 mmol) in dichloromethane (20 mL), a solution of *m*-chloroperbenzoic acid (3.106 g, 18 mmol) in dichloromethane (10 mL) was dropwise added. The reaction was stirred for 16 hours. Then the excess of *m*-chloroperbenzoic acid was quenched with saturated Na_2SO_3 aqueous solution. The organic layer was separated, washed with saturated NaHCO_3 aqueous solution, brine, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated under reduce pressure to afford crude 5-methyloxepan-2-one (1.093 g, 85 %). According to a modified general procedure E (2 equiv. of LiAlH_4), reduction of 5-methyloxepan-2-one (1.093 g, 8.53 mmol) afforded pure product as a colorless oil (1.076 g, 95 %) without further purification. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz): δ 3.73-3.67 (m, 2H), 3.64 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 1.62-1.52 (m, 6H), 1.44-1.38 (m, 2H), 1.23-1.18 (m, 1H), 2.40 (br. s, 2H), 1.78-1.74 (m, 1H), 1.65-1.63 (m, 1H), 0.91 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 150 MHz): δ 63.1, 61.0, 39.7, 32.9, 30.0, 29.2, 19.6 ppm.

3. General procedure for the alkylation of ketones with diols.

General Procedure F:

In a 15 mL flame-dried Schlenk tube equipped with a stirring bar, 1-(2,3,4,5,6-pentamethylphenyl)ethan-1-one (0.5 mmol, 95 mg), the desired diol (2.0 equiv.), iron complex **Fe1** (4.56 mg, 2 mol %), NaOH (80 mg, 4 equiv.) and toluene (0.1 mL, 5 M) were poured in under an argon atmosphere. The mixture was rapidly stirred at room temperature for 2 min and then placed into a pre-heated oil bath at 130 °C and stirred over 40 hours. The mixture was cooled-down to room temperature, filtrated over celite with diethyl ether and concentrated under reduced pressure. The conversion was determined by ¹H-NMR spectroscopy and the residue was purified by flash chromatography on silica gel using pentane-diethyl ether as eluent to afford the desired product.



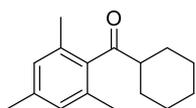
Chemical Formula: C₁₈H₂₆O

▪ cyclohexyl(2,3,4,5,6-pentamethylphenyl)methanone^{133b} (**94**)

According to general procedure F, alkylation of 1-(2,3,4,5,6-pentamethylphenyl)ethan-1-one (0.5 mmol, 95 mg) with pentane-1,5-diol (2.0 equiv., 105 μL) afforded the pure product **94** as a white solid (102 mg, 79 %) by silica flash column chromatography (pentane/diethyl ether 98:2). ¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ 2.59 (tt, *J* = 3.4; 11.9 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.19 (s, 6H), 2.09 (s, 6H), 1.95-1.92 (m, 2H), 1.82-1.80 (m, 2H), 1.69-1.67 (m, 2H), 1.45-1.39 (m, 2H), 1.26-1.19 (m, 3H) ppm. ¹³C-NMR (CDCl₃, 150 MHz): δ 215.0, 140.2, 135.3, 133.0, 128.1, 53.1, 28.21, 26.0, 25.9, 17.9, 16.7, 16.0 ppm.

▪ Scale up of the reaction to 5 mmol starting material

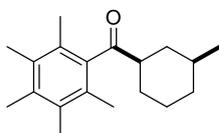
In a 30 mL flame-dried Schlenk tube equipped with a stirring bar, 1-(2,3,4,5,6-pentamethylphenyl)ethan-1-one (5 mmol, 950 mg), pentane-1,5-diol (2.0 equiv, 1.050 mL), iron complex **Fe1** (45.6 mg, 2 mol %), NaOH (800 mg, 4 equiv) and toluene (1.0 mL, 5 M) were poured in under an argon atmosphere. The mixture was rapidly stirred at room temperature for 2 min and then placed into a pre-heated oil bath at 130 °C and stirred over 40 hours. The mixture was cooled-down to room temperature, filtrated over celite with diethyl ether and concentrated under reduced pressure. The conversion was determined by ¹H-NMR spectroscopy and the residue was purified by flash chromatography on silica gel using pentane-diethyl ether (98:2) as eluent to afford the pure product **2a** as a white solid (1.006 g, 78 %). ¹H-NMR data was comparable with the previous NMR data.



Chemical Formula: C₁₆H₂₂O

▪ **cyclohexyl(mesityl)methanone¹³⁵ (95)**

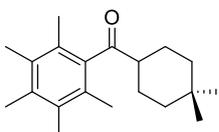
According to general procedure F, alkylation of 1-mesitylethan-1-one (0.5 mmol, 83 μ L) with pentane-1,5-diol (2.0 equiv., 105 μ L) afforded the pure product **95** as a light yellow solid (62 mg, 54 %) by silica flash column chromatography (pentane/diethyl ether 98:2). **¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz):** δ 6.83 (s, 2H), 2.65 (tt, J = 3.3; 11.8 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.19 (s, 6H), 1.93-1.91 (m, 2H), 1.83-1.80 (m, 2H), 1.70-1.69 (m, 1H), 1.45-1.38 (m, 2H), 1.29-1.19 (m, 3H) ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃, 150 MHz):** δ 213.7, 139.1, 138.2, 133.2, 128.5, 52.2, 28.2, 25.8, 25.8, 21.0, 19.6 ppm.



Chemical Formula: C₁₉H₂₈O

▪ ***rac*-((1R,3S)-3-methylcyclohexyl)(2,3,4,5,6-pentamethylphenyl)methanone^{133b} (97)**

According to general procedure F, alkylation of 1-(2,3,4,5,6-pentamethylphenyl)ethan-1-one (0.5 mmol, 95 mg) with 2-methylpentane-1,5-diol (2.0 equiv., 118 mg) afforded the pure product **97** as a white solid (102 mg, 79 %, 85:15 d.r.) by silica flash column chromatography (pentane/diethyl ether 98:2). The relative stereochemistry is in accordance with the literature. **¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz):** δ 2.65 (tt, J = 3.2; 12.0 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.20 (s, 6H), 2.11 (s, 6H), 1.93-1.90 (m, 2H), 1.84-1.81 (m, 1H), 1.71-1.67 (m, 1H), 1.41-1.35 (m, 2H), 1.30-1.25 (m, 1H), 1.14-1.08 (m, 1H), 0.92 (d, J = 6.5 Hz), 0.91-0.86 (m, 1H) ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃, 150 MHz):** δ 214.8, 140.2, 135.3, 133.0, 128.1, 53.2, 36.4, 34.6, 32.4, 27.8, 25.8, 22.7, 17.9, 16.7, 16.0 ppm.

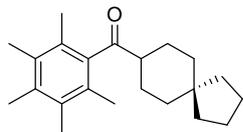


Chemical Formula: C₂₀H₃₀O

▪ **(4,4-dimethylcyclohexyl)(2,3,4,5,6-pentamethylphenyl)methanone^{133b} (98)**

According to general procedure F, alkylation of 1-(2,3,4,5,6-pentamethylphenyl)ethan-1-one (0.5 mmol, 95 mg) with 3,3-dimethylpentane-1,5-diol (2.0 equiv., 132 mg) afforded the pure product **98** as a white solid (109 mg, 76 %) by silica flash column chromatography (pentane/diethyl ether 98:2). **¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz):** δ 2.51 (tt, J = 3.6; 12.0 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.19 (s, 6H), 2.10 (s, 6H), 1.77-1.74 (m, 2H), 1.68-1.61 (m, 2H), 1.48-1.44 (m, 2H), 1.14 (td, J = 4.0; 13.3 Hz, 2H), 0.93 (s, 3H), 0.90 (s, 3H)

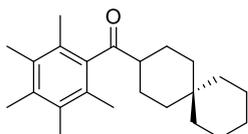
ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 150 MHz): δ 215.3, 140.2, 135.3, 133.0, 128.1, 53.2, 38.7, 32.8, 29.9, 24.2, 24.1, 17.9, 16.7, 16.0. ppm.



Chemical Formula: $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}$

▪ **(2,3,4,5,6-pentamethylphenyl)(spiro[4.5]decan-8-yl)methanone^{133b} (99)**

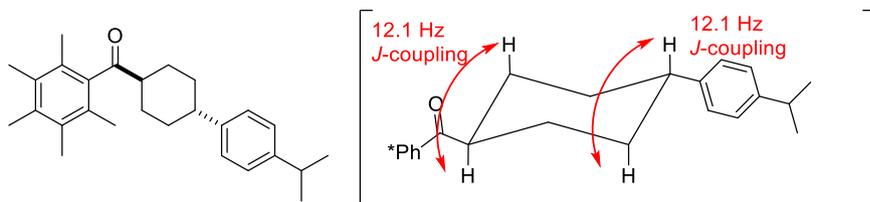
According to general procedure F, alkylation of 1-(2,3,4,5,6-pentamethylphenyl)ethan-1-one (0.5 mmol, 95 mg) with 2,2'-(cyclopentane-1,1-diyl)bis(ethan-1-ol) (2.0 equiv., 158 mg) afforded the pure product **99** as a white solid (115 mg, 74 %) by silica flash column chromatography (pentane/diethyl ether 98:2). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz): δ 2.56 (tt, $J = 3.6$; 12.2 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.19 (s, 6H), 2.09 (s, 6H), 1.95-1.92 (m, 2H), 1.82-1.80 (m, 2H), 1.65-1.54 (m, 8H), 1.43 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.32 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.22 (td, $J = 3.0$; 13.2 Hz, 1H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 150 MHz): δ 215.2, 140.2, 135.3, 133.0, 128.1, 53.1, 42.1, 41.9, 37.4, 34.4, 25.4, 25.0, 24.00, 17.9, 16.7, 16.0 ppm.



Chemical Formula: $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}$

▪ **(2,3,4,5,6-pentamethylphenyl)(spiro[5.5]undecan-3-yl)methanone^{133b} (100)**

According to general procedure F, alkylation of 1-(2,3,4,5,6-pentamethylphenyl)ethan-1-one (0.5 mmol, 95 mg) with 2,2'-(cyclohexane-1,1-diyl)bis(ethan-1-ol) (2.0 equiv., 172 mg) afforded the pure product **100** as a white solid (127 mg, 78 %) by silica flash column chromatography (pentane/diethyl ether 98:2). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz): δ 2.55 (tt, $J = 3.7$; 11.8 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.19 (s, 6H), 2.10 (s, 6H), 1.75-1.69 (m, 2H), 1.67-1.59 (m, 2H), 1.44-1.40 (m, 8H), 1.20-1.18 (m, 2H), 0.99 (td, $J = 3.7$; 13.1 Hz, 2H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 150 MHz): δ 215.3, 140.2, 135.3, 133.0, 128.1, 53.6, 41.6, 32.0, 31.7, 26.8, 23.2, 21.7, 21.5, 17.90, 16.7, 16.0 ppm.

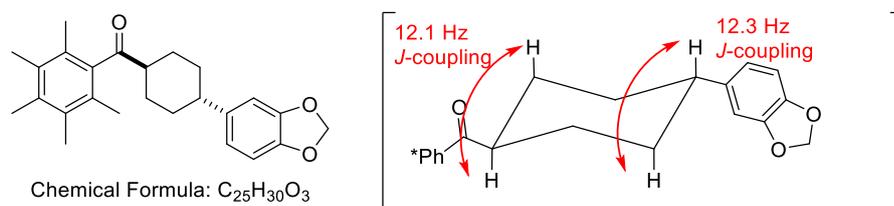


Chemical Formula: $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{O}$

▪ **rac-((1R,4R)-4-(4-isopropylphenyl)cyclohexyl)(2,3,4,5,6-pentamethylphenyl)methanone (101)**

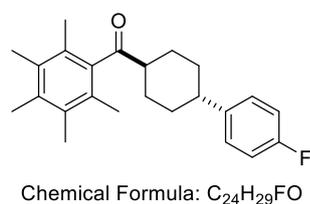
According to general procedure F, alkylation of 1-(2,3,4,5,6-pentamethylphenyl)ethan-1-one (0.5 mmol, 95 mg) with 3-(4-isopropylphenyl)pentane-1,5-diol (2.0 equiv., 222 mg) afforded the pure product **101**

as a white solid (135 mg, 72 %, >95:5 d.r.) by silica flash column chromatography (pentane/dichloromethane 1:1). The relative stereochemistry was determined by *J*-coupling constant analysis. Mp 179.3-180.5 °C. **¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz):** δ 7.15 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.11 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 2.85 (sept, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.68 (tt, *J* = 3.3; 12.1 Hz, 1H), 2.51 (tt, *J* = 3.3; 12.1 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.20 (s, 6H), 2.13 (s, 6H), 2.08-2.05 (m, 2H), 2.01-1.99 (m, 2H), 1.59 (app qd, *J* = 3.2, 13.0 Hz, 2H), 1.42 (qd, *J* = 3.2, 13.0 Hz, 2H), 1.24 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H) ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃, 150 MHz):** δ 214.8, 146.5, 144.2, 140.1, 135.4, 133.1, 128.1, 126.6, 126.3, 52.6, 43.3, 33.6, 33.6, 28.4, 24.0, 18.0, 16.7, 16.1 ppm. **IR (neat):** ν 2926, 2855, 1685, 1514, 1446, 1260, 1113, 933, 830, 709, 551 cm⁻¹. **HRMS (ESI-TOF) m/z [M + Na]⁺:** Calcd for C₂₇H₃₆ONa 399.2664; found 399.2663.



▪ ***rac*-((1*R*,4*R*)-4-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-yl)cyclohexyl)(2,3,4,5,6-pentamethylphenyl)methanone (102)**

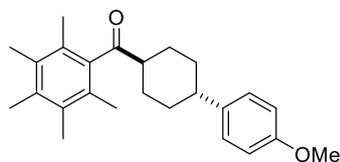
According to general procedure F, alkylation of 1-(2,3,4,5,6-pentamethylphenyl)ethan-1-one (0.5 mmol, 95 mg) with 3-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-yl)pentane-1,5-diol (2.0 equiv., 224 mg) afforded the pure product **102** as a white solid (144 mg, 76 %, >95:5 d.r.) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 7:3). The relative stereochemistry was determined by *J*-coupling constant analysis. Mp 176.7-178.5 °C. **¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz):** δ 6.72 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.69 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H), 6.63 (dd, *J* = 1.6, 8.1 Hz, 1H), 5.91 (s, 2H), 2.66 (tt, *J* = 3.3; 12.2 Hz, 1H), 2.44 (tt, *J* = 3.3; 12.2 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.20 (s, 6H), 2.12 (s, 6H), 2.09-2.05 (m, 2H), 1.98-1.95 (m, 2H), 1.58 (app qd, *J* = 3.3, 13.1 Hz, 2H), 1.36 (qd, *J* = 3.3, 13.1 Hz, 2H) ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃, 150 MHz):** δ 214.7, 147.5, 145.6, 141.0, 140.0, 135.5, 133.1, 128.1, 119.5, 108.1, 107.2, 100.8, 52.6, 43.5, 33.8, 28.4, 18.0, 16.7, 16.0 ppm. **IR (neat):** ν 2934, 2855, 1687, 1488, 1435, 1238, 1038, 937, 814, 642 cm⁻¹. **HRMS (ESI-TOF) m/z [M + H]⁺:** Calcd for C₂₅H₃₁O₃ 379.2273; found 379.2272.



▪ **(*trans*-4-(4-fluorophenyl)cyclohexyl)(2,3,4,5,6-pentamethylphenyl)methanone^{133b} (103)**

According to general procedure F, alkylation of 1-(2,3,4,5,6-pentamethylphenyl)ethan-1-one (0.5 mmol, 95 mg) with 3-(4-fluorophenyl)pentane-1,5-diol (2.0 equiv., 198 mg) afforded the pure product **103** as a white solid (141 mg, 80 %, >95:5 d.r.) by silica flash column chromatography

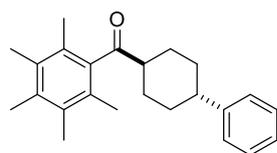
(pentane/dichloromethane 1:1). The relative stereochemistry is in accordance with the literature. **¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz):** δ 7.16-7.13 (m, 2H), 6.99-6.96 (m, 3H), 2.68 (tt, *J* = 3.3; 12.1 Hz, 1H), 2.50 (tt, *J* = 3.3; 12.1 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.21 (s, 6H), 2.13 (s, 6H), 2.11-2.08 (m, 2H), 2.00-1.97 (m, 2H), 1.65-1.61 (m, 2H), 1.46-1.39 (m, 2H) ppm. **¹⁹F-NMR (CDCl₃, 600 MHz):** δ – 116.9 ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃, 150 MHz):** δ 214.6, 160.3 (d, *J* = 243.5 Hz), 142.5 (d, *J* = 3.4 Hz), 140.0, 135.5, 133.1, 128.1, 128.1 (d, *J* = 7.7 Hz), 115.0 (d, *J* = 20.8 Hz), 52.5, 43.0, 33.7, 28.4, 17.9, 16.7, 16.0 ppm.



Chemical Formula: C₂₅H₃₂O₂

- ***rac*-((1*R*,4*R*)-4-(4-methoxyphenyl)cyclohexyl)(2,3,4,5,6-pentamethylphenyl)methanone^{133b} (104)**

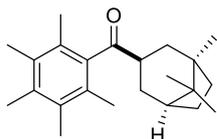
According to general procedure F, alkylation of 1-(2,3,4,5,6-pentamethylphenyl)ethan-1-one (0.5 mmol, 95 mg) with 3-(4-methoxyphenyl)pentane-1,5-diol (2.0 equiv., 180 mg) afforded the pure product **104** as a white solid (142 mg, 71 %, >95:5 d.r.) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 8:2). The relative stereochemistry is in accordance with the literature. **¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz):** δ 7.12 (app d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.84 (app d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.68 (tt, *J* = 3.3; 12.1 Hz, 1H), 2.47 (tt, *J* = 3.3; 12.1 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.21 (s, 6H), 2.14 (s, 6H), 2.10-2.08 (m, 2H), 2.00-1.97 (m, 2H), 1.61 (qd, *J* = 3.3, 13.1 Hz, 2H), 1.40 (qd, *J* = 3.3, 13.1 Hz, 2H) ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃, 150 MHz):** δ 214.8, 157.8, 140.1, 139.1, 135.4, 133.1, 128.1, 127.5, 113.7, 55.2, 52.6, 42.9, 33.8, 28.4, 17.9, 16.7, 16.0 ppm.



Chemical Formula: C₂₄H₃₀O

- **(2,3,4,5,6-pentamethylphenyl)(*trans*-4-phenylcyclohexyl)methanone¹³³ (105)**

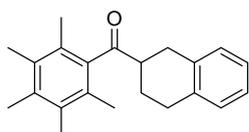
According to general procedure F, alkylation of 1-(2,3,4,5,6-pentamethylphenyl)ethan-1-one (0.5 mmol, 95 mg) with 3-phenylpentane-1,5-diol (2.0 equiv., 180 mg) afforded the pure product **105** as a white solid (119 mg, 71 %, >95:5 d.r.) by silica flash column chromatography (pentane/diethyl ether 95:5). The relative stereochemistry is in accordance with the literature. **¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz):** δ 7.31-7.29 (m, 2H), 7.21-7.18 (m, 3H), 2.69 (tt, *J* = 3.3; 12.1 Hz, 1H), 2.52 (tt, *J* = 3.3; 12.1 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.21 (s, 6H), 2.14 (s, 6H), 2.11-2.09 (m, 2H), 2.03-1.99 (m, 2H), 1.69-1.61 (m, 2H), 1.51-1.44 (m, 2H) ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃, 150 MHz):** δ 214.7, 146.9, 140.0, 135.5, 133.1, 128.4, 128.1, 126.7, 126.1, 52.6, 43.8, 33.5, 28.4, 18.0, 16.7, 16.0 ppm.



Chemical Formula: C₂₃H₃₄O

▪ **(2,3,4,5,6-pentamethylphenyl)(1,8,8-trimethylbicyclo[3.2.1]octan-3-yl)methanone^{133b} (106)**

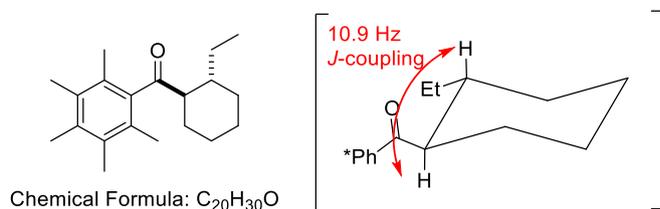
According to general procedure F, alkylation of 1-(2,3,4,5,6-pentamethylphenyl)ethan-1-one (0.5 mmol, 95 mg) with ((1R,3S)-1,2,2-trimethylcyclopentane-1,3-diyl)dimethanol (2.0 equiv., 172 mg) afforded the pure product **106** as a white solid (112 mg, 69 %, >95:5 d.r.) by silica flash column chromatography (pentane/diethyl ether 95:5). The relative stereochemistry is in accordance with the literature and was confirmed by single crystal X-ray crystallographic analysis after crystallization from MeOH. ¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ 3.02 (tt, *J* = 6.1; 12.3 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.19 (s, 6H), 2.11 (s, 6H), 2.04-1.99 (m, 1H), 1.90-1.82 (m, 2H), 1.78-1.74 (m, 1H), 1.64-1.59 (m, 1H), 1.51-1.44 (m, 2H), 1.33-1.26 (m, 2H), 0.99 (s, 3H), 0.86 (br. s, 6H) ppm. ¹³C-NMR (CDCl₃, 150 MHz): δ 215.4, 140.6, 135.2, 132.9, 127.8, 46.4, 45.4, 42.6, 42.5, 37.1, 35.3, 29.8, 26.4, 24.5, 20.9, 18.5, 17.9, 16.7, 16.0 ppm.



Chemical Formula: C₂₂H₂₆O

▪ **(2,3,4,5,6-pentamethylphenyl)(1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-2-yl)methanone^{133b} (107)**

According to general procedure F, alkylation of 1-(2,3,4,5,6-pentamethylphenyl)ethan-1-one (0.5 mmol, 95 mg) with 2-(2-(hydroxymethyl)phenyl)ethan-1-ol (2.0 equiv., 152 mg) afforded the pure product **107** as a white solid (109 mg, 71 %) by silica flash column chromatography (pentane/diethyl ether 95:5). ¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ 7.13-7.11 (m, 3H), 7.09-7.08 (m, 1H), 3.18-3.13 (m, 1H), 3.11-3.06 (m, 1H), 3.00-2.97 (m, 1H), 2.94-2.90 (m, 1H), 2.86-2.80 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.26-2.22 (m, 1H), 2.21 (s, 6H), 2.14 (s, 6H), 1.81-1.74 (m, 1H) ppm. ¹³C-NMR (CDCl₃, 150 MHz): δ 214.0, 139.8, 135.8, 135.7, 135.4, 133.3, 129.3, 128.8, 125.9, 125.8, 49.7, 30.7, 29.4, 25.5, 18.0, 16.8 ppm.

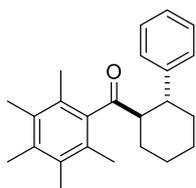


Chemical Formula: C₂₀H₃₀O

▪ **rac-((1R,2R)-2-ethylcyclohexyl)(2,3,4,5,6-pentamethylphenyl)methanone (108)**

According to general procedure F, alkylation of 1-(2,3,4,5,6-pentamethylphenyl)ethan-1-one (0.5 mmol, 95 mg) with heptane-1,5-diol (2.0 equiv., 109 mg) afforded the pure product **108** as a white solid (109 mg, 76 %, 90:10 d.r.) by silica flash column chromatography (pentane/diethyl ether 98:2). The relative

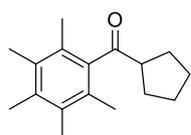
stereochemistry was determined by *J*-coupling constant analysis. Mp 142.3-144.1 °C. **¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz):** δ 2.54 (td, *J* = 3.4; 10.9 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.18 (s, 6H), 2.13 (br. s, 6H), 2.05-2.02 (m, 1H), 1.93-1.89 (m, 1H), 1.83-1.79 (m, 1H), 1.75-1.70 (m, 3H), 1.26-1.14 (m, 3H), 1.06-1.04 (m, 1H), 0.95 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 0.91-0.88 (m, 1H) ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃, 150 MHz):** δ 213.2, 139.7, 135.5, 133.0, 57.9, 38.8, 29.9, 29.4, 27.0, 26.5, 25.5, 17.9, 16.8, 11.7 ppm. **IR (neat):** ν 2928, 2851, 1682, 1569, 1447, 1260, 1109, 1005, 903, 801, 694, 476 cm⁻¹. **HRMS (ESI-TOF) m/z [M + Na]⁺:** Calcd for C₂₀H₃₀ONa 309.2194; found 309.2182.



Chemical Formula: C₂₄H₃₀O

▪ ***rac*-((1*R*,2*R*)-2-ethylcyclohexyl)(2,3,4,5,6-pentamethylphenyl)methanone^{133b} (109)**

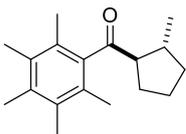
According to general procedure F, alkylation of 1-(2,3,4,5,6-pentamethylphenyl)ethan-1-one (0.5 mmol, 95 mg) with 1-phenylpentane-1,5-diol (2.0 equiv., 180 mg) afforded the pure product **109** as a white solid (129 mg, 77 %, >95:5 d.r.) by silica flash column chromatography (pentane/diethyl ether 95:5). The relative stereochemistry was determined by *J*-coupling constant analysis. **¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz):** δ 7.34-7.33 (m, 2H), 7.24-7.22 (m, 2H), 7.16-7.13 (m, 1H), 3.09 (td, *J* = 3.9; 12.5 Hz, 1H), 2.97 (td, *J* = 3.3; 11.6 Hz, 1H), 2.17-1.90 (m, 15H), 1.86-1.81 (m, 2H), 1.65-1.58 (m, 2H), 1.42-1.26 (m, 4H) ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃, 150 MHz):** δ 211.7, 145.1, 139.3, 135.4, 132.8, 128.8, 127.8, 126.0, 58.4, 44.2, 33.8, 29.9, 26.3, 26.2, 17.9, 17.8, 16.7, 16.00, 15.9 ppm.



Chemical Formula: C₁₇H₂₄O

▪ **cyclopentyl(2,3,4,5,6-pentamethylphenyl)methanone¹³⁵ (110)**

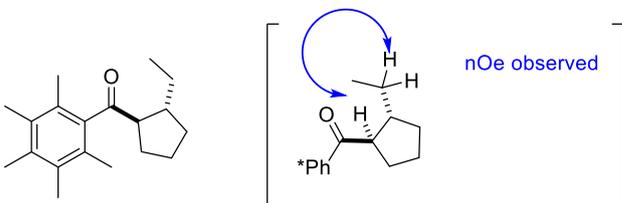
According to general procedure F, alkylation of 1-(2,3,4,5,6-pentamethylphenyl)ethan-1-one (0.5 mmol, 95 mg) with butane-1,4-diol (2.0 equiv., 88 μL) afforded the pure product **110** as a white solid (68 mg, 56 %) by silica flash column chromatography (pentane/diethyl ether 98:2). **¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz):** δ 3.16 (quint, *J* = 8.2 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.19 (s, 6H), 2.12 (s, 6H), 1.92-1.85 (m, 4H), 1.80-1.73 (m, 2H), 1.63-1.57 (m, 2H) ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃, 150 MHz):** δ 215.1, 141.1, 135.3, 133.1, 127.7, 54.3, 29.7, 25.8, 17.8, 16.7, 16.0 ppm.



Chemical Formula: C₁₈H₂₆O

▪ ***rac*-((1*R*,2*R*)-2-methylcyclopentyl)(2,3,4,5,6-pentamethylphenyl)methanone^{133b} (111)**

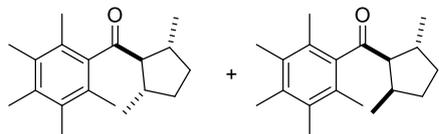
According to general procedure F, alkylation of 1-(2,3,4,5,6-pentamethylphenyl)ethan-1-one (0.5 mmol, 95 mg) with pentane-1,4-diol (2.0 equiv., 104 mg) afforded the pure product **111** as a white solid (62 mg, 48 %) by silica flash column chromatography (pentane/diethyl ether 95:5). ¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ 2.76 (q, *J* = 8.0 Hz, 1H), 2.34 (sept, *J* = 7.3 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.18 (s, 6H), 2.12 (s, 6H), 1.97-1.85 (m, 3H), 1.71-1.59 (m, 2H), 1.29-1.21 (m, 2H), 1.00 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H) ppm. ¹³C-NMR (CDCl₃, 150 MHz): δ 214.4, 141.0, 135.3, 133.0, 127.8, 61.7, 37.1, 35.1, 30.0, 24.8, 20.6, 17.9, 16.7, 16.0 ppm.



Chemical Formula: C₁₉H₂₈O

▪ ***rac*-((1*R*,2*R*)-2-ethylcyclopentyl)(2,3,4,5,6-pentamethylphenyl)methanone (112)**

According to general procedure F, alkylation of 1-(2,3,4,5,6-pentamethylphenyl)ethan-1-one (0.5 mmol, 95 mg) with hexane-1,4-diol (2.0 equiv., 118 mg) afforded the pure product **112** as a yellow solid (89 mg, 65 %) by silica flash column chromatography (pentane/diethyl ether 95:5). The relative stereochemistry was determined by nOe analysis. Mp 91.3-93.5 °C. ¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ 2.85 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H) 2.24 (m, 4H), 2.18 (s, 6H), 2.12 (s, 6H), 1.97-1.89 (m, 2H), 1.85-1.79 (m, 1H), 1.70-1.60 (m, 2H), 1.55-1.50 (m, 1H), 1.32-1.25 (m, 1H), 1.20-1.14 (m, 1H), 0.85 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H) ppm. ¹³C-NMR (CDCl₃, 150 MHz): δ 214.4, 140.9, 135.2, 133.0, 127.8, 60.0, 43.7, 32.0, 29.8, 28.6, 25.0, 17.9, 16.7, 16.0, 12.7 ppm. HRMS (ESI-TOF) *m/z* [M + H]⁺: Calcd for C₁₉H₂₈O 273.2132; found 273.2136.

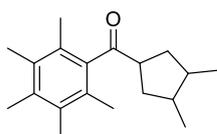


Chemical Formula: C₁₉H₂₈O

▪ **(2,5-dimethylcyclopentyl)(2,3,4,5,6-pentamethylphenyl)methanone^{133b} (113)**

According to general procedure F, alkylation of 1-(2,3,4,5,6-pentamethylphenyl)ethan-1-one (0.5 mmol, 95 mg) with diol hexane-2,5-diol (2.0 equiv., 118 mg) afforded the pure product **113** as a white solid (91 mg, 67 %, 70:30 d.r. with **2s** as the major stereoisomer) by silica flash column chromatography

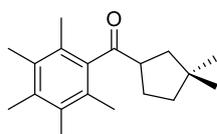
(pentane/diethyl ether 95:5) The relative stereochemistry is in accordance with the literature. **¹H-NMR (C₆D₆, 600 MHz) of 2s**: δ 2.76-2.70 (m, 2H), 2.58 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.30 (s, 6H), 2.15 (s, 6H), 2.01-1.96 (m, 2H), 1.49-1.40 (m, 2H), 1.16 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H) ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃, 150 MHz) of 2s**: δ 212.1, 142.3, 135.4, 133.4, 128.7, 70.1, 38.3, 34.4, 21.8, 18.5, 17.0, 16.4 ppm. **¹H-NMR (C₆D₆, 600 MHz) of 2s'**: δ 2.99 (app t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.54-2.50 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.19 (s, 6H), 2.15 (s, 6H), 1.92-1.88 (m, 1H), 1.80-1.75 (m, 2H), 1.47 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.34-1.28 (m, 1H), 1.10 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H) ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃, 150 MHz) of 2s'**: δ 212.0, 142.4, 135.5, 133.4, 129.1, 65.4, 38.2, 34.3, 22.1, 18.5, 16.9, 16.4 ppm



Chemical Formula: C₁₉H₂₈O

▪ **(3,4-dimethylcyclopentyl)(2,3,4,5,6-pentamethylphenyl)methanone (114)**

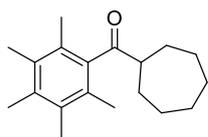
According to general procedure F, alkylation of 1-(2,3,4,5,6-pentamethylphenyl)ethan-1-one (0.5 mmol, 95 mg) with 2,3-dimethylbutane-1,4-diol (d.r. 60:40 racémique/méso) (2.0 equiv., 118 mg) afforded the pure product **114** as a white solid (63 mg, 46 %, 70:17:13 d.r.) by silica flash column chromatography (pentane/diethyl ether 95:5). The relative stereochemistry of the diastereoisomers could not be determined. **¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz) of the major diastereoisomer**: δ 3.32-3.26 (m, 1H), 2.30-2.25 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.20 (s, 6H), 2.12 (s, 6H), 2.09-2.00 (m, 1H), 1.67-1.54 (m, 2H), 1.48-1.38 (m, 2H), 1.02 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.97 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H) ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃, 150 MHz) of the major diastereoisomer**: δ 215.2, 141.2, 135.3, 133.1, 127.7, 57.9, 43.2, 41.4, 39.1, 37.3, 18.6, 17.9, 17.8, 16.8, 16.1 ppm. **IR (neat)**: ν 2964, 2869, 1687, 1571, 1453, 1109, 926, 864, 689, 499 cm⁻¹. **HRMS (ESI-TOF) m/z [M + H]⁺**: Calcd for C₁₂H₂₉O 273.2133; found 273.2134.



Chemical Formula: C₁₉H₂₈O

▪ **(3,3-dimethylcyclopentyl)(2,3,4,5,6-pentamethylphenyl)methanone¹³⁵ (115)**

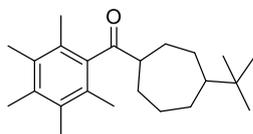
According to general procedure F, alkylation of 1-(2,3,4,5,6-pentamethylphenyl)ethan-1-one (0.5 mmol, 95 mg) with 2,2-dimethylbutane-1,4-diol (2.0 equiv., 118 mg) afforded the pure product **115** as a white solid (75 mg, 55 %) by silica flash column chromatography (pentane/diethyl ether 98:2). **¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz)**: δ 3.42-3.36 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.20 (s, 6H), 2.12 (s, 6H), 2.11-2.05 (m, 1H), 1.97-1.91 (m, 1H), 1.74 (dd, *J* = 10.0, 12.4 Hz, 1H), 1.66 (dd, *J* = 8.1, 12.4 Hz, 1H), 1.62-1.7 (m, 1H), 1.48-1.43 (m, 1H), 1.11 (s, 3H), 0.98 (s, 3H) ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃, 150 MHz)**: δ 215.1, 141.3, 135.3, 133.0, 127.6, 53.7, 44.4, 40.6, 39.7, 29.3, 28.6, 28.6, 17.7, 16.7, 16.0 ppm.



Chemical Formula: C₁₉H₂₈O

▪ **cycloheptyl(2,3,4,5,6-pentamethylphenyl)methanone**¹³⁵ (**116**)

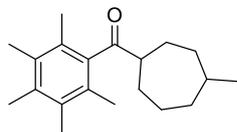
According to general procedure F, alkylation of 1-(2,3,4,5,6-pentamethylphenyl)ethan-1-one (0.5 mmol, 95 mg) with hexane-1,6-diol (2.0 equiv., 118 mg) afforded the pure product **116** as a white solid (99 mg, 73 %) by silica flash column chromatography (pentane/diethyl ether 98:2). ¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ 2.86-2.80 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.19 (s, 6H), 2.10 (s, 6H), 2.00-1.96 (m, 2H), 1.77-1.74 (m, 2H), 1.69-1.53 (m, 6H), 1.45-1.42 (m, 2H)-1.92 (m, 2H), 1.82-1.80 (m, 2H), 1.69-1.67 (m, 2H), 1.45-1.42 (m, 2H) ppm. ¹³C-NMR (CDCl₃, 150 MHz): δ 215.2, 140.2, 135.3, 133.0, 128.3, 54.7, 29.4, 28.4, 26.4, 17.9, 16.7, 16.0 ppm.



Chemical Formula: C₂₃H₃₆O

▪ **(4-(tert-butyl)cycloheptyl)(2,3,4,5,6-pentamethylphenyl)methanone**¹³⁵ (**117**)

According to general procedure F, alkylation of 1-(2,3,4,5,6-pentamethylphenyl)ethan-1-one (0.5 mmol, 95 mg) with 3-(tert-butyl)hexane-1,6-diol (2.0 equiv., 174 mg) afforded the pure product **117** as a white solid (110 mg, 67 %, 55:45 d.r.) by silica flash column chromatography (pentane/diethyl ether 98:2). ¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ 2.85-2.74 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.19 (s, 6H), 2.10 (s, 6H), 1.94-1.89 (m, 1H), 1.86-1.80 (m, 2H), 1.74-1.66 (m, 2H), 1.57-1.47 (m, 2H) 1.29-1.21 (m, 2H), 1.13-1.05 (m, 2H), 0.84 (s, 9H) ppm. ¹³C-NMR (CDCl₃, 150 MHz): δ 215.3, 215.2, 140.2, 140.2, 135.3, 135.3, 133.0, 133.0, 128.3, 128.3, 55.8, 53.8, 49.6, 49.3, 33.7, 33.7, 30.5, 30.3, 29.4, 28.4, 28.4, 28.4, 27.6, 27.6, 27.4, 27.4, 26.6, 24.6, 17.9, 17.9, 16.7, 16.7, 16.0, 16.0 ppm.



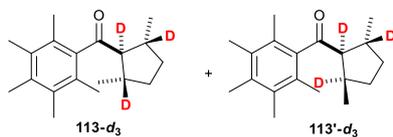
Chemical Formula: C₂₀H₃₀O

▪ **(4-(methyl-butyl)cycloheptyl)(2,3,4,5,6-pentamethylphenyl)methanone**¹³⁵ (**118**)

According to general procedure F, alkylation of 1-(2,3,4,5,6-pentamethylphenyl)ethan-1-one (0.5 mmol, 95 mg) with 3-methylhexane-1,6-diol (2.0 equiv., 132 mg) afforded the pure product **118** as a white solid (92 mg, 64 %, 57:43 d.r.) by silica flash column chromatography (pentane/diethyl ether 9:1). ¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ 2.90-2.80 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.18 (s, 6H), 2.09 (s, 6H), 2.03-1.97 (m, 1H), 1.88-1.70 (m, 4H), 1.66-1.55 (m, 4H), 1.34-1.26 (m, 1H) 1.18-1.04 (m, 2H), 0.89 (t, *J* = 6.7 Hz,

3H) ppm. ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 150 MHz): δ 215.1, 215.1, 140.2, 140.20, 135.4, 133.0, 133.0, 128.3, 55.0, 54.2, 38.1, 36.4, 35.9, 35.1, 34.3, 33.1, 30.0, 29.0, 28.3, 26.2, 26.1, 23.9, 23.7, 23.5, 17.9, 16.7, 16.0 ppm.

4. Deuterium Labeling.

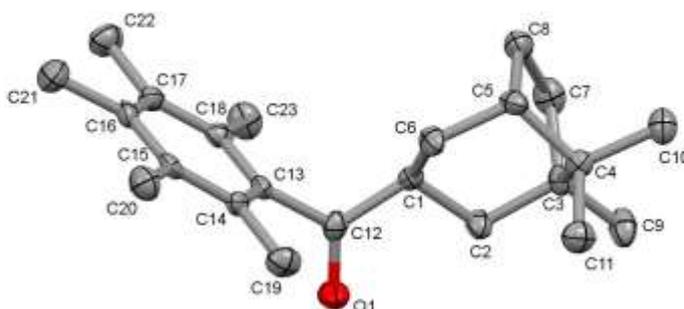


(3,4-dimethylcyclopentyl)(2,3,4,5,6-pentamethylphenyl)methanone (**113-d₃**)

According to general procedure F, alkylation of 1-(2,3,4,5,6-pentamethylphenyl)ethan-1-one (0.5 mmol, 95 mg) with diol hexane-2,5-d₂-diol (2.0 equiv., 118 mg) afforded the pure product **113-d₃** and **113'-d₃** as a white solid (98 mg, 71 %, 58:42 d.r. with **113-d₃** as the major stereoisomer) by silica flash column chromatography (pentane/diethyl ether 95:5). Attribution was determined by comparison with non-deuterated product. ^1H -NMR (C_6D_6 , 600 MHz) of **113-d₃**: δ 2.59 (s, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.30 (s, 6H), 2.15 (s, 6H), 1.99-1.96 (m, 2H), 1.44-1.40 (m, 2H), 1.15 (s, 6H) ppm. ^1H -NMR (C_6D_6 , 600 MHz) of **113'-d₃**: δ 3.00 (s, 1H), 2.20 (br. s, 9H), 2.15 (s, 6H), 1.89-1.88 (m, 1H), 1.78-1.77 (m, 1H), 1.47 (s, 3H), 1.32-1.28 (m, 1H), 1.09 (s, 3H) ppm.

5. Crystallographic Data of Compound 106.

X-Ray Crystal Structure of 106



Single crystals of **106** suitable for X-ray crystallographic analysis were obtained by slow evaporation of methanol. X-ray diffraction experiments for monocrystal were performed at 150 K with

graphite-monochromatized Mo K_{α} radiation ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$) on a Bruker D8Quest diffractometer. Formula $C_{23}H_{34}O$, formula weight 326.50, crystal system monoclinic, space group $P2_1$, $a = 6.689(4) \text{ \AA}$, $b = 10.950(6) \text{ \AA}$, $c = 13.040(10) \text{ \AA}$, $\alpha = \gamma = 90^\circ$, $\beta = 94.67(5)^\circ$, $V = 952.0(11) \text{ \AA}^3$, $Z = 2$, calculated density = 1.139 g/cm^3 , $\mu = 0.067 \text{ mm}^{-1}$, $R_{\text{int}} = 0.0711$, $R[F^2 > 2\sigma(F^2)] = 0.0575$, $wR(F^2) = 0.1227$. Reflections measured = 6469, independent reflections = 3024, observed reflections [$I > 2\sigma(I)$] = 1928. Program(s) used to solve structure: SHELXT 2014/5. Program(s) used to refine structure: SHELXL-2018/3. Program used for absorption correction: SADABS 2016/2. Software used to prepare material for publication: SHELXTL.

**CHAPITRE IV: ALKYLATION D'HYDRAZIDES:
ACCES A DES COMPOSES MONO- OU DIALKYLES.
REACTIONS TANDEM POUR LA SYNTHÈSE
D'HYDRAZIDES NON SYMÉTRIQUES.**

I. Introduction.

Les hydrazides sont une classe de composés azotés se différenciant des hydrazines par la présence d'un groupement acyle sur l'un des deux atomes d'azote. Ces composés peuvent être facilement synthétisés à partir d'esters ou de chlorure d'acyles¹⁴² (Schéma 4.1).

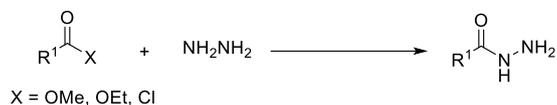


Schéma 4.1: Synthèse générale d'hydrazides.

Cette fonction chimique est présente dans de nombreuses molécules utilisées dans l'industrie agrochimique ou pharmaceutique¹⁴³ (Figure 4.1). Parmi ces molécules, le daminozide, un régulateur de la croissance des plantes, le tébufénozide, un insecticide, ou encore le rimonabant, médicament utilisé contre l'obésité, peuvent être par exemple cités.

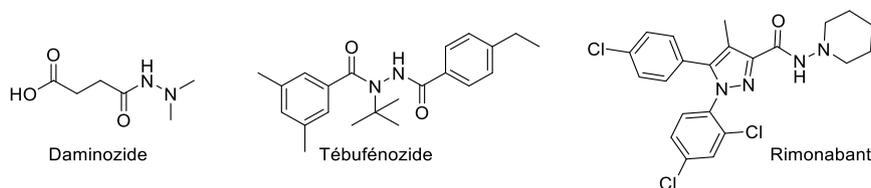


Figure 4.1: Exemple de composés bioactifs ayant un fragment hydrazide.

II. Alkylation d'hydrazides par réaction de transfert d'hydrogène.

1. N-Alkylation d'hydrazides.

En 2017, Zhou a décrit la première N-alkylation d'hydrazides par réaction de transfert d'hydrogène¹⁴⁴ (Schéma 4.2). A partir d'un précurseur de nickel (II) et d'un ligand diphosphine, de nombreux alcools, primaires ou secondaires, aliphatiques ou benzyliques, ont pu être alkylés avec de très bons rendements (71 à 99 %). La réaction est sélective car malgré l'emploi d'un excès d'alcool, le produit obtenu est toujours le produit de mono alkylation. Contrairement aux réactions d'alkylation qui ont pu être décrites jusque-là, la réaction ne se fait pas en milieu basique mais en milieu acide (présence de HFIP ou AcOH).

¹⁴² (a) Shamsabadi, A.; Chudasama, V. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 17-33. (b) Majumdar, P.; Pati, A.; Patra, M.; Behera, R. K.; Behera, A. K. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2942-2977.

¹⁴³ (a) Grekov, A. P. *Organic Chemistry of Hydrazine*; Technika Publishers : Kiev, Ukraine, **1966**, 23.

¹⁴⁴ Yang, P.; Zhang, C.; Ma, Y.; Zhang, C.; Li, A.; Tang, B.; Zhou, J. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 14702-14706.

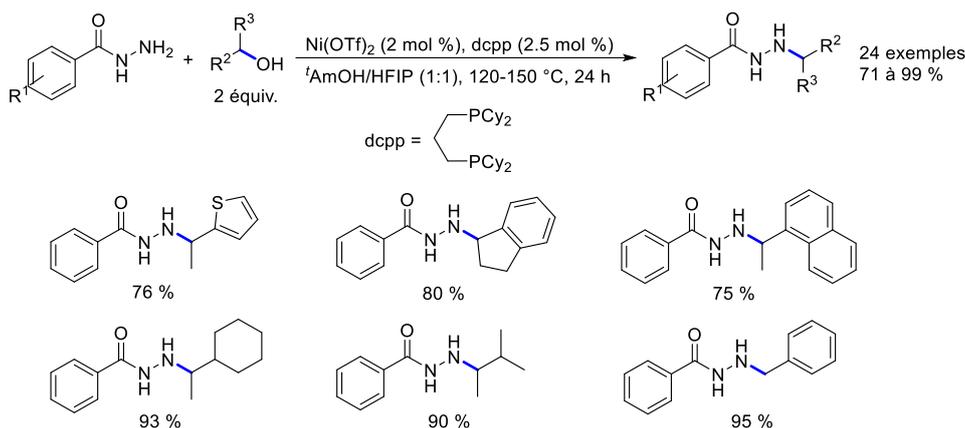


Schéma 4.2: N-Alkylation d'hydrazides décrites par Zhou.

Une version énantiosélective a également été développée en remplaçant la dcpp par une diphosphine chirale, la (*S*)-Binapine (Schéma 4.3). La réaction se fait alors uniquement dans le *tert*-amyl alcool en présence d'un excès d'acide acétique, de très bons excès sont obtenus, de 71 à 96 %. La réaction est alors plus limitée puisque seuls les alcools benzyliques secondaires sont décrits.

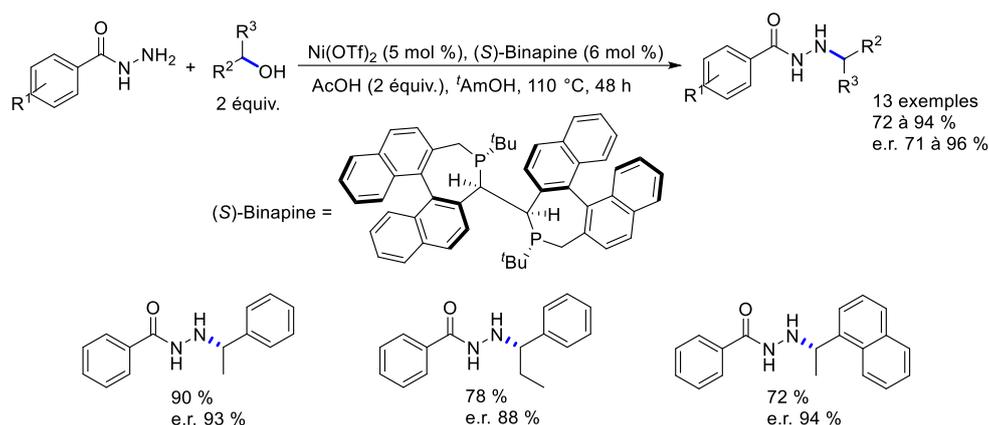


Schéma 4.3: N-Alkylation d'hydrazides énantiosélectives décrites par Zhou.

Afin de montrer que la réaction fonctionnait par un mécanisme de transfert d'hydrogène et non *via* une substitution nucléophile, différentes expériences mécanistiques ont été réalisées (Schéma 4.4). Dans la première expérience (i), la benzohydrazone est mise en réaction avec l'alcool benzylique secondaire deutéré dans les conditions de la version énantiosélective. Le produit désiré est obtenu avec une incorporation de 68 % de deutérium. La perte de deutérium a été expliquée par le fait qu'elle est liée à un équilibre « parasite » entre l'espèce (L-L)Ni⁰ et l'espèce cationique [(L-L)NiD]⁺ en présence de protons venant de l'acide ou de l'alcool. Cet équilibre a déjà été observé lors de recherches précédentes.¹⁴⁵ Dans la deuxième expérience (ii), l'hydrazide est encore mise en réaction avec un alcool benzylique secondaire deutéré, dans les conditions de la version racémique cette fois-ci. Le produit

¹⁴⁵ (a) Guo, S.; Yang, P.; Zhou, J. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 12115-12117. (b) Guo, S.; Zhou, J. *Org. Lett.* **2016**, 18, 5344-5347.

deutéié est à nouveau obtenu avec cette fois-ci l'observation de l'acétophénone issu de l'alcool benzylique. Cela met donc en évidence la déshydrogénation de l'alcool ainsi que le transfert d'hydrogène.

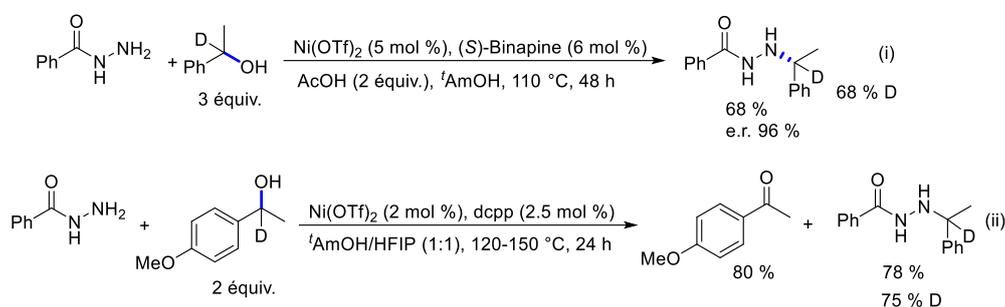


Schéma 4.4: Expériences mécanistiques proposées par Zhou.

2. *N,N*-Dialkylation d'hydrazides.

Gunanathan a récemment proposé une méthodologie de *N,N*-dialkylation d'hydrazide,¹⁴⁶ à partir du complexe de ruthénium **Ru11** (Schéma 4.5) déjà utilisé lors du couplage croisé sélectif d'alcools secondaires (Schéma 2.13, Chapitre II).⁹⁶ En utilisant une quantité catalytique de base (5 mol %) à 135 °C, de nombreux alcools aliphatiques ont pu être alkylés pour conduire aux hydrazides *N,N*-dialkylés avec de très bons rendements (63 à 99 %).

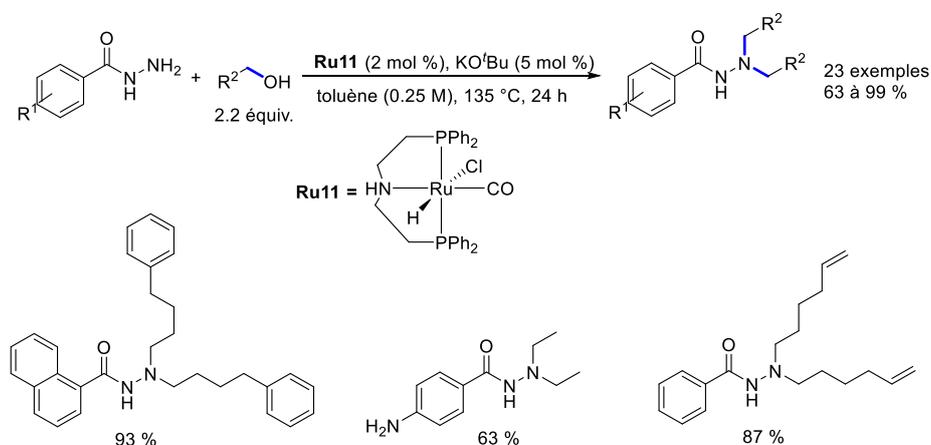


Schéma 4.5: *N,N*-Dialkylation d'hydrazides décrites par Gunanathan.

Des hydrazides non symétriques ont également pu être obtenues par addition successive de deux alcools différents (Schéma 4.6). La réaction ne nécessite pas un temps plus long que la synthèse d'hydrazides symétriques; le deuxième alcool est ajouté 12 heures après, une fois que le produit mono-alkylé est formé. Deux exemples ont été décrits avec des alcools secondaires, le cyclohexanol ainsi que le cycloheptanol.

¹⁴⁶ Thiyagarajan, S.; Gunanathan, C. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 6617-6622.

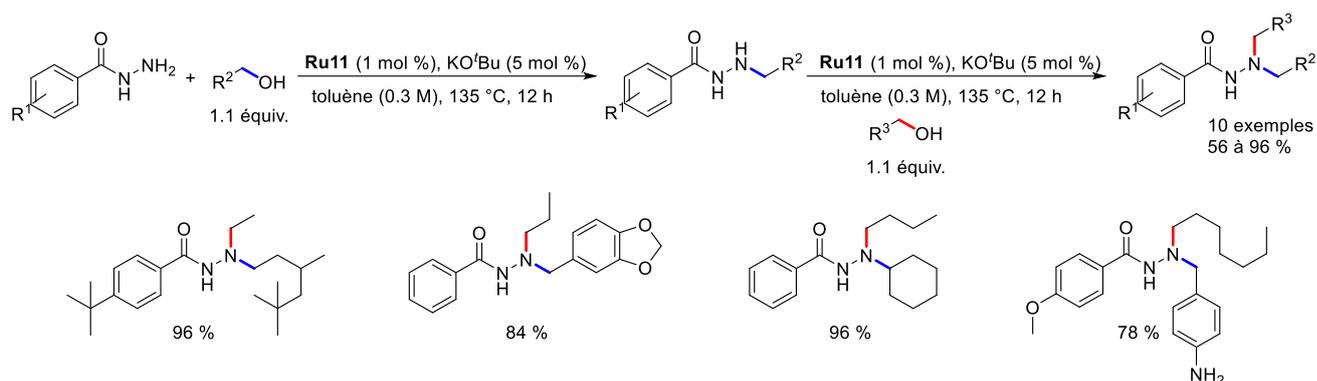


Schéma 4.6: Synthèse d'hydrazides non symétriques décrites par Gunanathan.

Enfin, de manière analogue à la synthèse de cycloalcanes à partir de cétones (Chapitre III, partie 2), l'utilisation de diols a permis l'obtention d'hétérocycles azotés à 5, 6 ou 7 chaînons (Schéma 4.7), *via* une double alkylation en cascade.

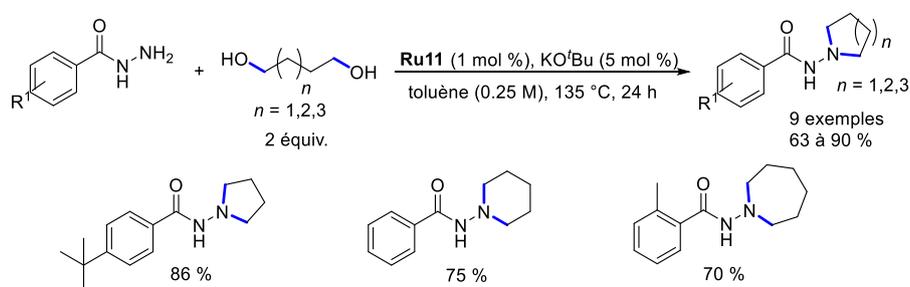


Schéma 4.7: *N,N*-Dialkylation d'hydrazides par des diols décrites par Gunanathan.

III. Mono- et Dialkylation d'hydrazides catalysée par un complexe de ruthénium à ligand cyclopentadiénone.

1. Optimisation de la réaction.

Etant donné le peu d'exemples décrits dans la littérature pour ce type de substrats, il nous a semblé pertinent d'étudier cette réaction d'alkylation en présence de nos complexes de fer. Toutefois, il est rapidement apparu qu'aucun de ces complexes ne pouvait catalyser cette réaction, quelque-soit les paramètres modifiés comme la température, la base, le solvant ou encore la quantité d'alcool introduite. Toujours dans l'idée de travailler avec des complexes à ligand cyclopentadiénone, des complexes analogues de ruthénium ont alors été étudiés (Figure 4.2). Le complexe **Ru1** est l'analogue au ruthénium du complexe **Fe1**, il n'a jamais été utilisé dans des réactions de transfert d'hydrogène. L'équipe de Haak est la seule à l'utiliser pour l'activation d'alcools propargyliques.¹⁴⁷ Le complexe **Ru2** a été synthétisé

¹⁴⁷ (a) Haak, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2007, 2815-2824. (b) Haak, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2008, 788-792. (c) Berger, S.; Haak, E. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 6630-6634. (d) Thies, N.; Hrib, C. G.; Haak, E. *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 6302-6308. (e) Jonek, A.; Berger, S.; Haak, E. *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 15504-15511. (f) Thies, N.; Gerlach, M.; Haak, E. *J. Org. Chem.* **2013**, 2013, 7354-7365. (g) Thies, N.; Haak, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 4097-4101. (h) Thies, N.; Stürminger, M.; Haak, E. *Synlett*, **2017**, 28, 701-704. (i) Kaufmann, J.; Jäckel, E.; Haak, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 5908-5911. (j)

pour la première fois dans notre groupe à partir du complexe **Ru1** en présence de triphénylphosphine. Le complexe **Ru3** est l'analogue au ruthénium du complexe de Reppe **Fe4**. Il est aussi le précurseur du complexe de Shvo **Ru4**, déjà utilisé dans des réactions de transfert d'hydrogène.¹⁴⁸ Ces complexes sont intéressants car bien qu'il s'agisse de ruthénium, un métal noble et onéreux, ils se distinguent des complexes à ligand pince phosphorés par un ligand de type cyclopentadiènone, rapide et peu coûteux à synthétiser. Les différentes méthodes utilisées pour activer les complexes de fer par décarbonylation s'appliquent également à ces complexes.

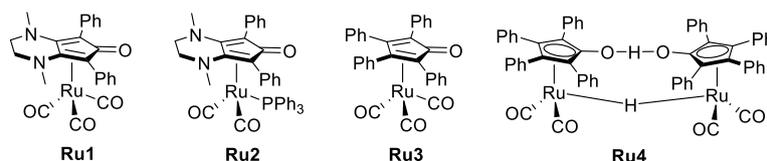


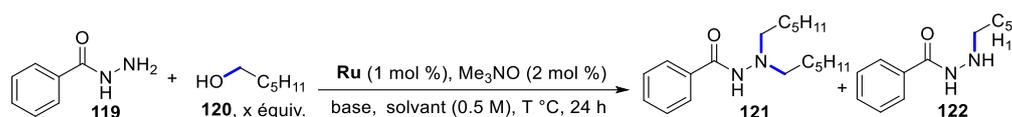
Figure 4.2: Complexes de ruthénium étudiés.

Ces complexes et en particulier le complexe **Ru1**, ont rapidement démontré des résultats intéressants pour l'alkylation d'hydrazides. La réaction entre l'hydrazide **119** et l'hexan-1-ol **120** a été choisie comme réaction modèle (Tableau 4.1). Une température de 130 °C ainsi qu'un large excès d'alcool (5 équiv.) sont nécessaires pour obtenir le produit souhaité avec une bonne sélectivité (Entrées 3 et 4). Avec 1.5 ou 3 équiv. d'alcool, un mélange de produit de départ et de produit mono-alkylé **122** est obtenu (Entrées 1 et 2). Ce mélange est également favorisé à plus basse température et le produit **121** n'est plus observé (Entrées 12 et 13). Le choix de la base ainsi que la quantité sont des paramètres importants. Toute autre base que le *tert*-butylate de sodium conduit à de plus faibles sélectivités (Entrées 13 et 14). De plus, des quantités inférieures à 0.5 équiv. ne permettent pas d'avoir de conversions totales et favorisent le produit mono-alkylé (Entrées 5 à 8). Les meilleurs résultats ont été obtenus dans le *tert* butanol (Entrée 3). Des résultats similaires ont été observés lorsque la réaction est réalisée dans le toluène (Entrée 10) alors que le produit n'est pas observé dans le CPME (Entrée 11). Comme pour les complexes de fer, le complexe **Ru2** a également permis d'obtenir des résultats satisfaisants (Entrée 17), tandis que de faibles réactivités ont été notées avec les complexes **Ru3** et **Ru4**, (Entrées 18 et 19). Il est à noter que l'étude d'optimisation n'a pas permis de déterminer des conditions satisfaisantes permettant d'obtenir avec de bonnes sélectivités le produit de mono-alkylation **122**.

Jäckel, E.; Kaufmann, J.; Haak, E. *Synthesis*, **2018**, 50, 742-752. (k) Kaufmann, J.; Jäckel, E.; Haak, E. *Arkivoc*, **2019**, part iv, 91-101.

¹⁴⁸ Warner, M. C.; Casey, C. P.; Backvall, J.-E. *Top. Organomet. Chem.* **2011**, 37, 85-125.

Tableau 4.1: Optimisation des conditions réactionnelles pour la *N,N*-dialkylation d'hydrazides.



Entrée	Complexe	Alcool (équiv.)	Solvant	Température (°C)	Base (équiv.)	119 ^a (%)	121 ^a (%)	122 ^a (%)
1	Ru1	1.5	^t BuOH	130	NaO ^t Bu (0.5)	94	-	6
2	Ru1	3	^t BuOH	130	NaO ^t Bu (0.5)	44	22	34
3	Ru1	5	^tBuOH	130	NaO^tBu (0.5)	-	98 (78)^c	2
4	Ru1	7	^t BuOH	130	NaO ^t Bu (0.5)	-	98	2
5	Ru1	5	^t BuOH	130	NaO ^t Bu (0.1)	61	-	39
6	Ru1	5	^t BuOH	130	NaO ^t Bu (0.2)	36	22	42
7	Ru1	5	^t BuOH	130	NaO ^t Bu (0.3)	13	51	36
8	Ru1	5	^t BuOH	130	NaO ^t Bu (0.4)	-	71	29
9	Ru1	5	^t BuOH	130	NaO ^t Bu (1)	-	98	2
10	Ru1	5	toluène	130	NaO ^t Bu (0.5)	-	92	8
11	Ru1	5	CPME	130	NaO ^t Bu (0.5)	82	-	18
12	Ru1	5	^t BuOH	110	NaO ^t Bu (0.5)	48	-	52
13	Ru1	5	^t BuOH	90	NaO ^t Bu (0.5)	77	-	23
14	Ru1	5	^t BuOH	130	Na ₂ CO ₃ (0.5)	41	49	10
15	Ru1	5	^t BuOH	130	NaOH (0.5)	77	-	23
16	Ru1	5	^t BuOH	130	KO ^t Bu (0.5)	-	91	9
17 ^b	Ru2	5	^t BuOH	130	NaO ^t Bu (0.5)	3	92	5
18	Ru3	5	^t BuOH	130	NaO ^t Bu (0.5)	62	23	15
19 ^b	Ru4	5	^t BuOH	130	NaO ^t Bu (0.5)	59	32	19
20	-	5	^t BuOH	130	NaO ^t Bu (0.5)	100	-	-

[a] Réactions réalisées sur 0.5 mmol de produit de départ, sélectivités calculées à partir de la RMN ¹H du produit brut. [b] Réaction réalisée sans ajout de Me₃NO. [c] Rendement isolé entre parenthèse.

Suite à cette étude, les conditions réactionnelles optimales sont alors les suivantes: l'hydrazide (1 équiv.) est mise en présence de l'alcool (5 équiv.) et du complexe **Ru1** (1 mol %) activé par du Me₃NO (2 mol %), et du *tert*-butylate de sodium (0.5 équiv.) dans le *tert* butanol (0.5 M). Le mélange réactionnel est chauffé à 130 °C pendant 24 heures.¹⁴⁹

¹⁴⁹ Joly, N.; Bettoni, L.; Gaillard, S.; Poater, A.; Renaud, J.-L. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 6813-6825.

2. Exemple de la réaction.

A partir de ces conditions réactionnelles, de nombreux alcools primaires ont pu être engagés dans cette réaction d'alkylation en présence de différents hydrazides substitués (Schéma 4.8). Des alcools aliphatiques linéaires allant du méthanol jusqu'à l'octan-1-ol peuvent être des pro-électrophiles pour conduire aux composés **121** à **128** avec de très bons rendements (78 à 93 %). Les composés **131** et **137** sont isolés après réaction avec le pent-èn-1-ol avec de très bons rendements (77 et 76 %), sans observer de réduction de la double liaison C=C. L'alcool benzylique ainsi que l'alcool homobenzylique ont également été utilisés comme pro-électrophiles avec succès pour former les composés **132** et **133** (85 et 84 %). Des alcools substitués par un petit cycle (cyclopropane, cyclobutane) ont été tolérés; les composés **129**, **130** et **136** ont été obtenus avec de bons rendements (56 à 81 %) sans observer d'ouverture du cycle. La nature des différents substituants sur les hydrazides n'a pas eu d'impact sur les rendements observés (**135** à **140**, 56 à 90 %). Contrairement à Gunanathan¹⁴⁶ qui avait uniquement observé la *N*-alkylation, la furanhydrazide a pu être dialkylée pour obtenir le composé **141** avec un très bon rendement (77 %).

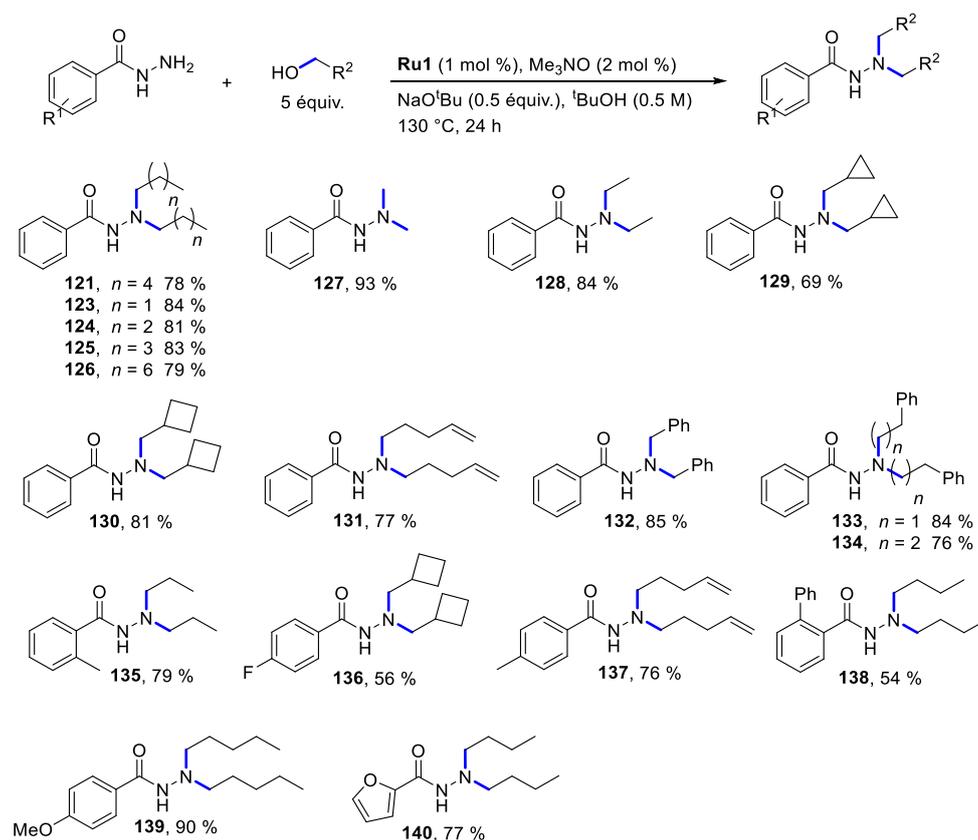


Schéma 4.8: *N,N*-Dialkylation d'hydrazides.

Lorsque des alcools primaires très encombrés, notamment des alcools α -substitués, ont été engagés dans les conditions réactionnelles, seul le produit de mono alkylation a été obtenu (Schéma 4.9). Les composés **141** à **144** ont été préparés à partir d'alcools primaires α ou β substitués. Le citronellol est un cas intéressant puisque dans l'étude de Gunanathan,¹⁴⁶ le produit de dialkylation a été

décrit tandis que le produit de mono alkylation **144** (56 %) est obtenu dans notre cas. Plusieurs alcools benzyliques secondaires ont également conduit aux produits *N*-alkylés **146-153** comme décrit par Zhou¹⁴⁴. La nature des groupements électrodonneurs ou électroattracteurs n'a influencé les rendements observés (67-73 %). Un seul exemple a été obtenu à partir d'un alcool secondaire aliphatique, le cyclopentanol, qui a conduit au composé **145** avec un rendement de 47 %.

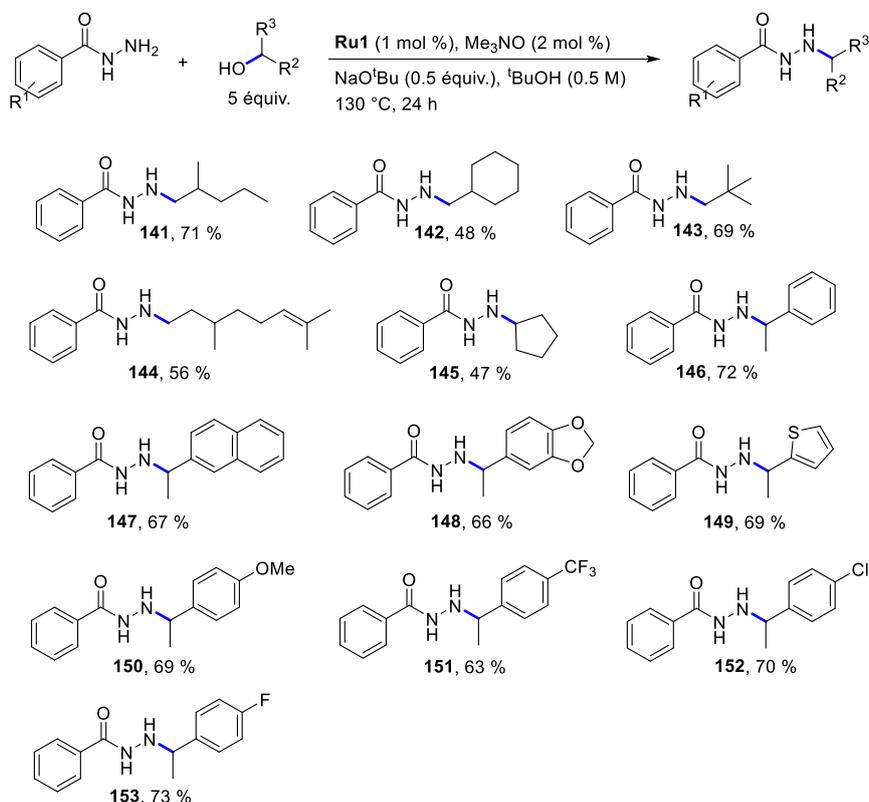


Schéma 4.9: *N*-Alkylation d'hydrazides.

3. Etude mécanistique : DFT et deutération.

Afin d'expliquer pourquoi certains alcools conduisaient aux produits *N,N*-dialkylés et d'autres aux produits *N*-alkylés, une étude par des calculs DFT a été réalisée (Figure 4.3). Le mécanisme réactionnel se divise en trois grandes étapes : une première étape de déshydrogénation de l'alcool catalysée par le métal suivie d'une étape de condensation non catalysée entre l'hydrazide et le carbonyle généré; puis une réduction de l'intermédiaire de type hydrazone par l'espèce métal-hydrure. Les calculs ont montré que l'étape limitante dans ce procédé était la formation de l'hydrazone, c'est-à-dire l'étape non catalysée. La deuxième alkylation est donc l'étape limitante puisque toutes les premières alkylations peuvent être réalisées. Le profil énergétique décrit dans la Figure 4.3 montre les différentes barrières énergétiques des produits **127** (noir), **141** (rose) et **143** (rouge). Ainsi, dans le cas du produit **127**, la deuxième condensation avec le formaldéhyde issu du méthanol a un coût de 25.9 kcal/mol. En revanche, pour les produits **141** et **143**, les barrières énergétiques ont un coût respectif de 33.3 et 37.6 kcal/mol, trop important pour que le produit dialkylé soit obtenu.

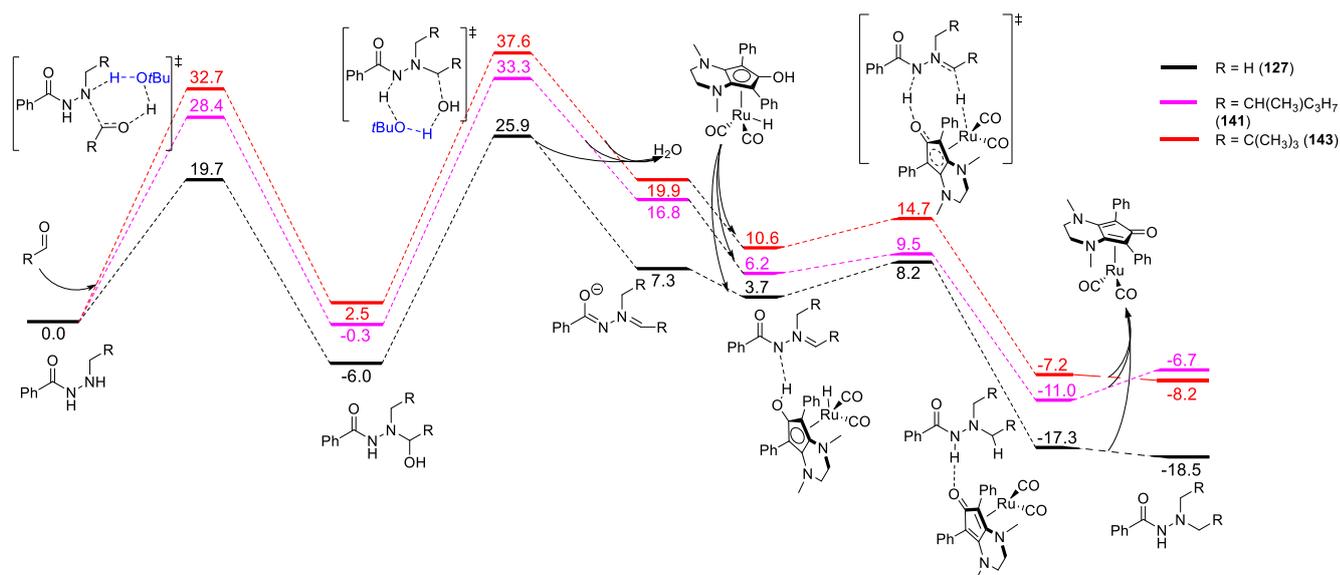


Figure 4.3: Profil énergétique de la dialkylation d'une hydrazide mono-alkylée (Energie relative de Gibbs en kcal/mol).

Afin d'éviter de réaliser ce profil énergétique pour tous les alcools étudiés, des calculs ont été réalisés pour déterminer le % V_{Bur} des différents alcools employés (Tableau 4.2). Cette notion a été introduite par Cavallo¹⁵⁰ et correspond au pourcentage de volume occupé par l'alcool dans la sphère de coordination du métal. D'après ces valeurs la limite entre la mono- et la dialkylation se trouve entre 45.2 et 47.7 % V_{Bur} . Ces valeurs correspondent à la valeur la plus haute pour un produit dialkylé (produit **133**) et à la valeur la plus basse pour un produit mono-alkylé (produit **142**). Il est à noter que les alcools secondaires présentent un % V_{Bur} nettement plus élevé que les autres alcools (**145 à 149**, 53.9 à 59.0 %), ce qui est logique. Le citronellol, qui conduit au produit **144**, est un cas particulier puisque son % V_{Bur} est proche des alcools conduisant à des produits de dialkylation mais c'est bien le produit de mono-alkylé qui est obtenu. D'autres considérations, telles que les interactions stériques, pourraient peut-être expliquer ce résultat. Ainsi le calcul de ces volumes permet de prédire théoriquement si le produit obtenu sera mono- ou dialkylé. Contrairement aux méthodes décrites précédemment, le complexe de ruthénium **Ru1** est le premier complexe à catalyser de manière sélective l'alkylation d'hydrazides en fonction de l'alcool employé.

Tableau 4.2: % V_{Bur} des différents alcools étudiés qui conduisent au carbonyle correspondant pour obtenir le produit N-alkylé ou N,N-dialkylé. % V_{Bur} est le pourcentage de volume occupé avec un rayon de 3.5 Å. Le carbone portant la fonction hydroxyle est à l'origine et l'oxygène sur l'axe des X.

Alcool	% V_{Bur}	Alcool	% V_{Bur}
Propan-1-ol	42.3	2-méthylpentan-1-ol	47.9
Butan-1-ol	42.3	Cyclohexylméthanol	47.7
Méthanol	25.6	2,2-diméthylpropan-1-ol	53.1
Ethanol	36.9	Citronellol	45.4
Cyclopropylméthanol	43.9	Cyclopentanol	53.9

¹⁵⁰ (a) Falivene, L.; Cao, Z.; Petta, A.; Serra, L.; Poater, A.; Oliva, R.; Scarano, V.; Cavallo, L. *Nat. Chem.* **2019**, *11*, 872-879. (b) Falivene, L.; Credentino, R.; Poater, A.; Petta, A.; Serra, L.; Oliva, R.; Scarano, V.; Cavallo, L. *Organometallics*, **2016**, *35*, 2286-2293.

Cyclobutylméthanol	44.6	1-phényléthan-1-ol	55.8
Pent-4-èn-1-ol	42.3	1-(naphthalen-2-yl)éthan-1-ol	59.0
Alcool benzylique	44.7	1-(benzo[<i>d</i>][1,3]dioxol-5-yl)éthan-1-ol	57.3
2-phényléthan-1-ol	45.2	1-(thiophèn-2-yl)éthan-1-ol	55.5
3-phénylpropan-1-ol	42.4		

Pour confirmer que le mécanisme réactionnel était bien une réaction de transfert d'hydrogène, deux expériences de deutération ont été réalisées (Schéma 4.10). Pour la première expérience, la benzohydrazide **119** est mise en réaction dans du méthanol deutéré pour obtenir le produit **127-d₆**. Le produit est obtenu avec un rendement proche du produit non deutéré (88 % au lieu de 93 %) et une incorporation quasi-totale de deutérium sur les deux groupements méthyles. Dans la deuxième expérience, le méthanol a été remplacé par l'alcool benzylique deutéré **5-d₁**. Le produit **146-d₁** a été obtenu avec un rendement de 68 % et une incorporation de 81 % de deutérium sur le carbone lié à l'atome d'azote. Ce résultat implique la formation d'une hydrazone qui est ensuite réduite par une espèce de type Ru-D. Ces deux expériences montrent bien que, quelque-soit l'alcool, celui-ci est la source d'hydrogène impliqué dans les étapes de réduction.

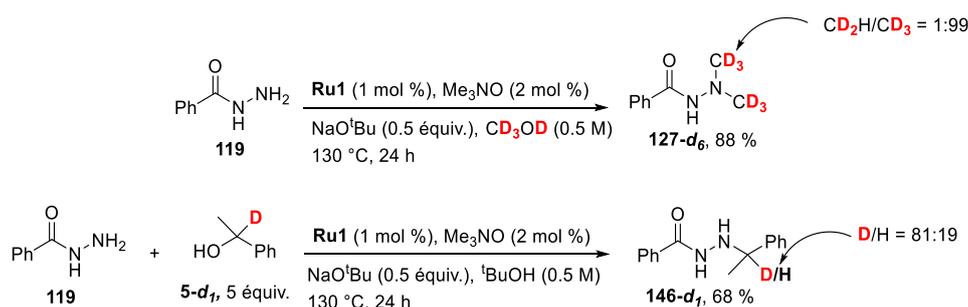


Schéma 4.10: Expériences de deutération.

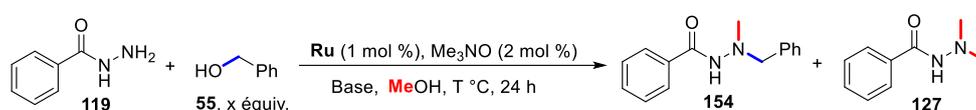
IV. Synthèse d'hydrazides non symétriques: Réaction tandem à trois composants catalysée par Ru1.

1. Optimisation de la réaction.

Suite aux travaux sur les alkylations d'hydrazides et dans la continuité de nos travaux sur les dialkylations tandem de cétones (Chapitre III, partie 1), nous avons souhaité déterminer s'il était possible d'obtenir des hydrazides non symétriques à partir de deux alcools différents, en un seul pot. Comme pour l'alkylation de cétones, les deux alcools sélectionnés initialement pour cette étude ont été l'alcool benzylique et le méthanol. Les résultats de l'optimisation ont été regroupés dans le tableau ci-dessous (Tableau 4.3). Le principal challenge est de minimiser la formation du produit diméthylé **127**, le produit dibenzylé n'ayant pas été observé au cours de cette étude. Comme observée lors de l'étude sur l'alkylation de cétones, l'augmentation de la température favorise la formation du produit **127** (Entrées

10 et **11**). Une température de 110 °C permet de mieux contrôler la sélectivité en faveur du produit de dialkylation croisée **154** (Entrées **4** et **5**). Il est à noter que les mêmes quantités d'alcool benzylique (5 équiv.) et de méthanol (0.5 mL, 25 équiv.) que celles employées lors de l'alkylation de cétones, ont permis également d'obtenir le produit **154** avec une excellente sélectivité (81 % et 74 % de rendement, Entrée **5**). Contrairement à la *N*-alkylation et à la *N,N*-dialkylation, une quantité stoechiométrique de base est nécessaire pour améliorer la sélectivité. Dans ces conditions optimales, les complexes **Ru3** et **Ru4** ont favorisé la diméthylation (Entrées **17** et **18**) tandis que le complexe **Ru2** a donné des résultats identiques au complexe **Ru1**. Ces résultats soulignent une fois de plus la réactivité unique des complexes ayant un ligand diaminocyclopentadiène.

Tableau 4.3: Optimisation des conditions réactionnelles pour la synthèse d'hydrazides non symétriques.



Entrée	Complexe	Alcool benzylique (équiv.)	Méthanol (mL)	Température (°C)	Base (équiv.)	119^a (%)	154^a (%)	127^a (%)
1	Ru1	1.5	1.0	110	NaO ^t Bu (0.5)	-	9	91
2	Ru1	2.5	1.0	110	NaO ^t Bu (0.5)	-	34	66
3	Ru1	5	1.0	110	NaO ^t Bu (0.5)	-	51	49
4	Ru1	5	0.5	110	NaO ^t Bu (0.5)	-	63	37
5	Ru1	5	0.5	110	NaO^tBu (1)	-	81 (74)^c	19
6	Ru1	5	0.5	100	NaO ^t Bu (1)	28	41	31
7	Ru1	5	0.5	90	NaO ^t Bu (1)	55	29	16
8	Ru1	7	0.5	110	NaO ^t Bu (1)	-	81	19
9	Ru1	5	1.0	110	NaO ^t Bu (1)	-	64	36
10	Ru1	5	0.5	120	NaO ^t Bu (1)	-	74	26
11	Ru1	5	0.5	130	NaO ^t Bu (1)	-	65	35
12	Ru1	5	0.5	110	KO ^t Bu (1)	-	78	22
13	Ru1	5	0.5	110	NaOMe (1)	-	63	37
14	Ru1	5	0.5	110	Na ₂ CO ₃ (1)	28	40	32
15	Ru1	5	0.25	110	NaO ^t Bu (1)	15	56	29
16 ^b	Ru2	5	0.5	110	NaO ^t Bu (1)	-	81	19
17	Ru3	5	0.5	110	NaO ^t Bu (1)	11	34	55
18 ^b	Ru4	5	0.5	110	NaO ^t Bu (1)	18	37	45
19	-	5	0.5	110	NaO ^t Bu (1)	100	-	-

[a] Réactions réalisées sur 0.5 mmol de produit de départ, sélectivités calculées à partir de la RMN ¹H du produit brut. [b] Réaction réalisée sans ajout de Me₃NO. [c] Rendement isolé entre parenthèse.

2. Exemplification de la réaction.

Après cette optimisation préliminaire, ce travail a été étendu à différentes hydrazides¹⁵¹ (Schéma 4.11). La nature du substituant sur le noyau aromatique n'a pas d'incidence sur la réaction, excepté pour le produit **156** qui a été obtenu avec un rendement plus modeste que les autres (49 %). L'encombrement du noyau aromatique n'a pas non plus d'influence sur la réactivité puisqu'une hydrazide ayant un groupement phényle en *ortho* a pu être dialkylée avec un bon rendement (**158**, 75 %). Deux hydrazides hétérocycliques ont également été alkylés, les composés **160** et **161** ont été obtenus avec des rendements de 57 et 69 %.

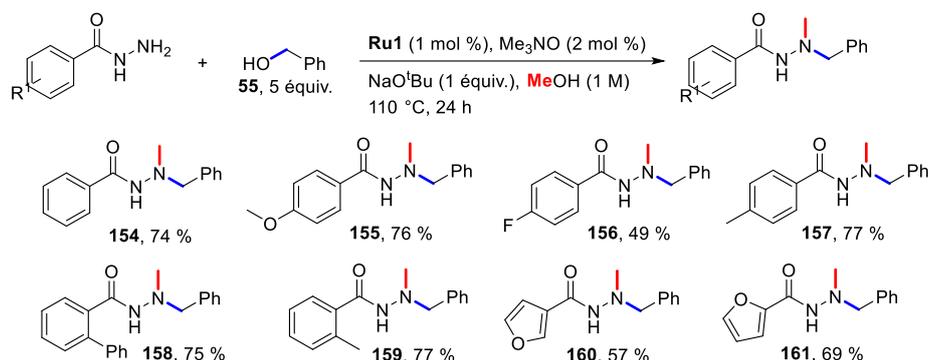


Schéma 4.11: *N,N*-dialkylation croisée d'hydrazides: variation de l'hydrazide.

La réaction a ensuite été étendue à différents alcools primaires (Schéma 4.12). De nombreux alcools benzyliques ont pu être engagés comme pro-électrophiles, de façon à obtenir les produits **162** à **173** avec de bons rendements (47 à 81 %). L'encombrement de l'alcool benzylique a une influence sur la réaction puisque des rendements plus faibles ont été observés avec des alcools ayant un substituant en position *ortho* (**167** à **170**, 47 à 56 %). Cette baisse de rendement s'explique par une augmentation de la sélectivité en faveur du produit de diméthylation. Des alcools benzyliques hétérocycliques issus du furane et du thiophène ont pu être utilisés comme réactifs alkylants pour obtenir les composés **172** et **173** avec de bons rendements (56 à 63 %). Deux alcools benzyliques substitués par un atome de brome ont également été tolérés dans cette méthode pour générer les composés **163** et **167** (67 et 48 %) sans observer de réduction de la liaison carbone-halogène. A partir de ces premiers résultats, il semblait intéressant d'étudier le comportement d'alcools aliphatiques dans cette réaction tandem. En effet, lors de notre étude sur la dialkylation croisée de cétones (Chapitre III, partie 1), nous n'avons pas pu engager ces pro-électrophiles. De manière surprenante, de nombreux alcools primaires aliphatiques ont pu être utilisés dans cette nouvelle réaction. Les rendements obtenus sont certes moins bons car la différence d'énergie de déshydrogénéation entre le méthanol et les alcools aliphatiques est plus faible par rapport aux alcools benzyliques et la sélectivité est plus difficile à contrôler, le produit de dialkylation croisée est alors moins favorisé mais le processus est plus général en termes de substrats. Différents alcools

¹⁵¹Bettoni, L.; Joly, N.; Lohier, J.-F.; Poater, A.; Gaillard, S.; Renaud, J.-L. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363*, 4009-4017.

linéaires comme le propan-1-ol, le butan-1-ol ou encore l'hexan-1-ol ont été engagés dans ce processus, les composés **174**, **175** et **176** ont été isolés avec des rendements de 65, 59 et 60 %. Des cycloalkyls méthanol tels que le cyclopropyle, le cyclobutyle- ou encore le cyclohexylméthanol ont permis d'obtenir les composés **181** à **183** avec des rendements de 64, 61 et 41 %. Deux alcools portant une fonction alcène ont également été tolérés sans observer de réduction de la double liaison C=C pour ainsi donner les composés **179** et **186** avec des rendements corrects (51 et 39 %). Des alcools qui ouvraient uniquement un accès aux produits *N*-alkylés ont pu être engagés dans cette méthodologie de tandem, pour générer les composés **183**, **184** et **186** avec des rendements modestes de 41, et 39 % pour les deux derniers.

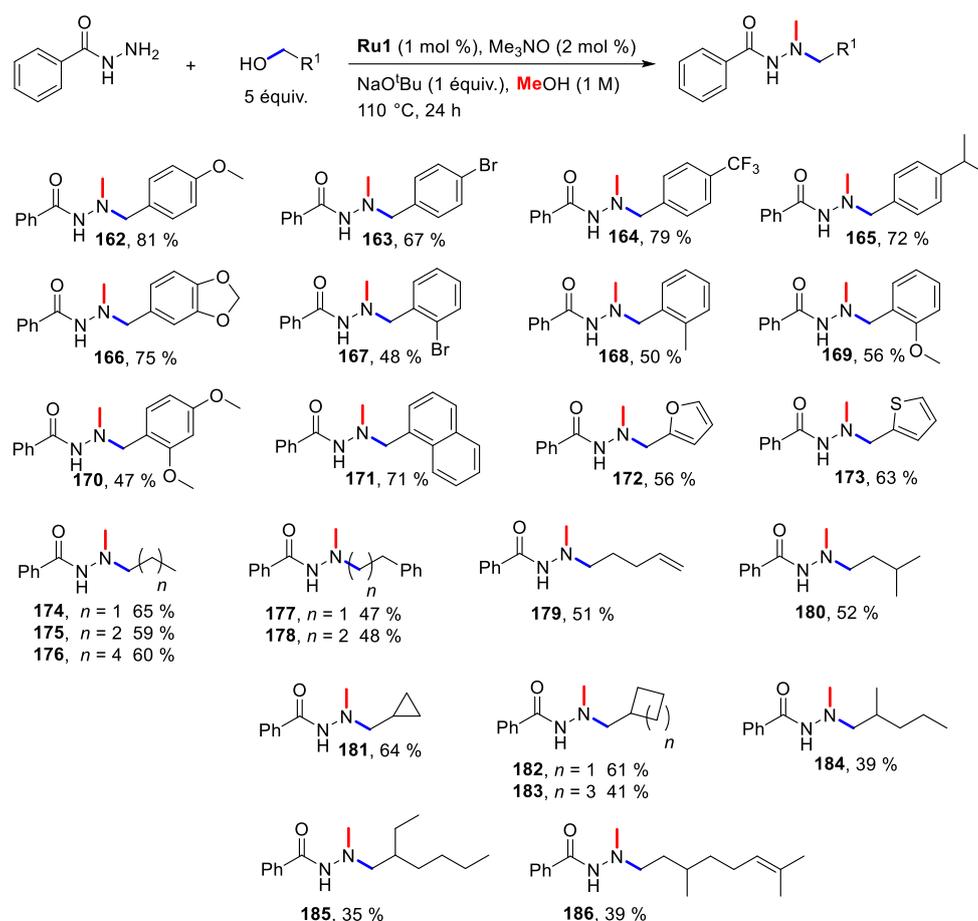


Schéma 4.12: *N,N*-dialkylation croisée d'hydrazides: variation de l'alcool primaire.

Etant donné ces résultats, la suite logique de cette étude concernait l'emploi d'alcools originaux en alkylation par transfert d'hydrogène, et en particulier les alcools secondaires (Schéma 4.13). Comme cela avait été montré précédemment, les alcools secondaires présentent un % V_{Bur} plus importants que les alcools primaires. De manière très intéressante, ces alcools ont permis les synthèses des produits souhaités (**187** à **197**, 38 à 49 %) après une modification des conditions réactionnelles puisqu'une température de 130 °C au lieu de 110 °C est requise. Ces rendements s'expliquent par une sélectivité plus importante en faveur du produit de diméthylation. Contrairement aux alcools primaires aliphatiques, les alcools secondaires sont très faciles à déshydrogéner ($\Delta H = + 55 \text{ kJ.mol}^{-1}$ pour

l'*isopropanol* contre $\Delta H = + 84 \text{ kJ.mol}^{-1}$ pour le méthanol). Néanmoins la condensation entre la cétone obtenue et l'hydrazide est plus lente et difficile comparée aux alcools primaires, ce qui pourrait expliquer pourquoi la sélectivité est plus importante en faveur du produit diméthylé. Différents alcools secondaires ont toutefois été évalués dans ces conditions réactionnelles, tels des alcools aliphatiques linéaires et cycliques qui ont conduit aux produits **187**, **188**, **190** et **191**, (34 à 49 %). Les alcools secondaires benzyliques ont également été tolérés dans ce processus, les produits **192** à **197** ont pu être isolés (39 à 48 %).

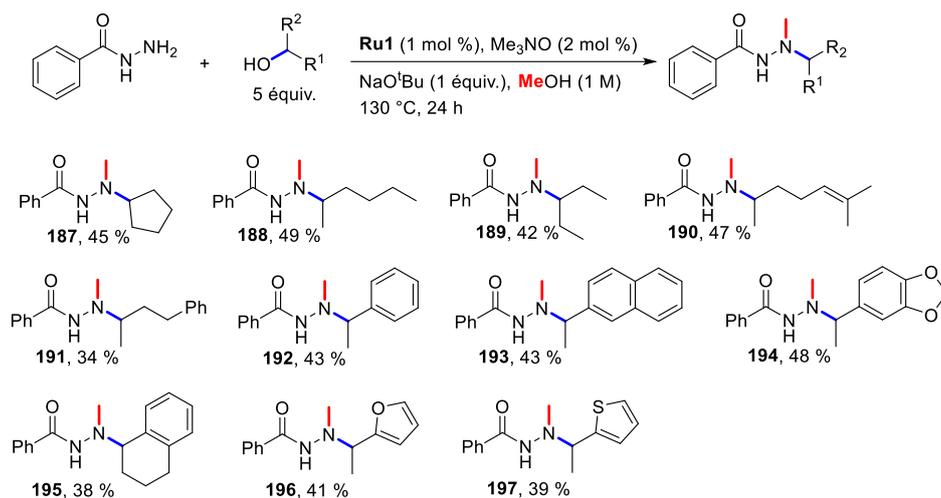


Schéma 4.13: *N,N*-dialkylation croisée d'hydrazides: variation de l'alcool secondaire.

Des essais ont ensuite été réalisés pour remplacer le méthanol par l'éthanol (Schéma 4.14). Comme il est beaucoup plus facile à déshydrogéner ($\Delta H = + 68 \text{ kJ.mol}^{-1}$ pour l'éthanol contre $\Delta H = + 84 \text{ kJ.mol}^{-1}$ pour le méthanol), les conditions réactionnelles ont alors été ajustées. En utilisant 2.5 équiv. d'éthanol, les produits de dialkylation croisée ont été isolés avec de bons rendements (**198** à **202**, 48 à 71 %). Comme pour le méthanol, il est préférable de travailler à 110 °C au lieu de 130 °C afin de limiter la formation du produit de diéthylation.

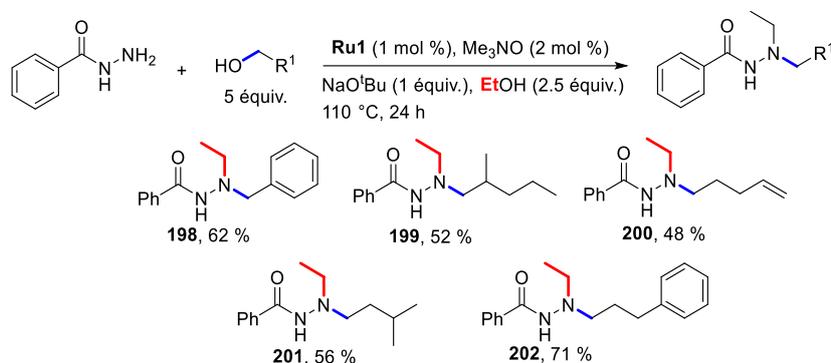


Schéma 4.14: *N,N*-dialkylation croisée d'hydrazides: tandem éthanol + alcools primaires.

3. Etude mécanistique.

Une étude DFT a été réalisée afin de mieux comprendre les sélectivités observées lors de cette réaction (Figure 4.4). Différents profils énergétiques ont été analysés : le profil en noir correspond au produit de diméthylation **127**, le profil en rouge au produit de tandem **154** alcool benzylique/ méthanol (avec $R^1 = C_6H_5$ et $R^2 = H$), le profil en violet au même produit *via* la benzylation du produit *N*-méthylé ($R^2 = C_6H_5$) et le profil en bleu au produit **175** (avec $R^1 = (CH_2)_3CH_3$ et $R^2 = H$). Pour la première étape d'alkylation, l'alkylation avec l'alcool benzylique est la plus coûteuse en énergie comparée aux alkylations avec le *n*-butanol et le méthanol. Pour la deuxième alkylation, le formaldéhyde issu du méthanol étant en très large excès, les écarts d'énergie entre les différents produits sont très proches. La benzylation du produit *N*-méthylé (profil violet), est beaucoup plus coûteuse en énergie que l'inverse (profil rouge), ce qui laisse donc penser que l'alcool benzylique est additionné en premier lieu comme pro-électrophile suivi du méthanol. D'après ces calculs et le large excès de méthanol qui est employé, le produit de diméthylation **127** devrait être majoritaire car c'est le moins coûteux en énergie. Cependant, le produit de tandem est observé en majorité dans les conditions réactionnelles. Une explication possible serait que, dans les conditions réactionnelles, le méthanol ainsi que le formaldéhyde sont à l'état gazeux, la quantité de chacun de ces réactifs seraient diminuées par rapport à l'autre alcool/aldéhyde moins volatile.

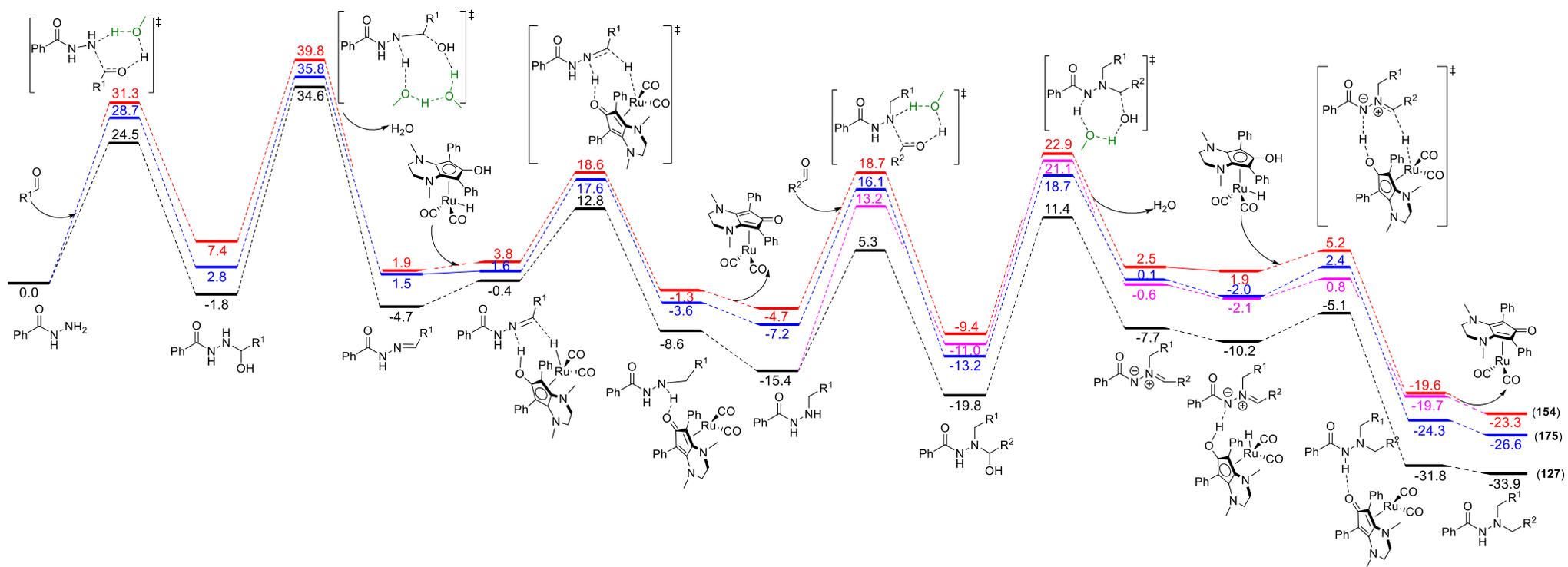


Figure 4.4: Profil énergétique de la dialkylation d'une hydrazide conduisant aux produits 154, 175 et 127 (énergie relative de Gibbs en kcal/mol).

générée *in situ* du 1-(thiophèn-2-yl)éthan-1-ol puisse se condenser. A l'inverse, le produit *N*-alkylé **149** peut être obtenu par transfert d'hydrogène en présence de 1-(thiophèn-2-yl)éthan-1-ol (69 %). L'addition de méthanol dans les mêmes conditions permet alors d'obtenir le produit de tandem **197** avec un rendement de 86 %. Ces expériences permettent de prouver que la réaction se fait d'abord par addition de l'alcool secondaire comme pro-électrophile, suivi ensuite du méthanol.

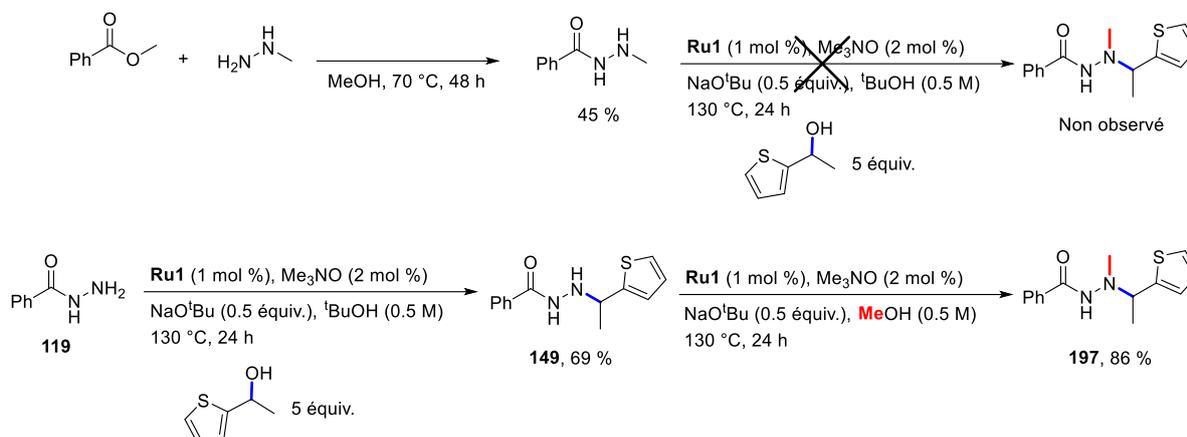


Schéma 4.16: Addition successive de deux alcools différents.

V. Conclusion.

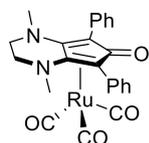
Bien que les complexes de fer décrits précédemment dans les réactions d'alkylation par transfert d'hydrogène n'aient pas permis l'alkylation d'hydrazide, nous avons pu montrer que les complexes analogues de ruthénium étaient actifs et permettaient le développement de mono-, dialkylation et dialkylation croisée en présence d'alcools benzyliques, aliphatiques, primaires et secondaires. Les calculs DFT ont permis d'expliquer clairement les raisons de la sélectivité observée pour chaque alcool. Suite aux réactions tandem développées sur les cétones, la première dialkylation croisée d'hydrazides en un seul pot a été décrite à partir du complexe **Ru1**. De nombreux alcools ont pu être engagés dans ce procédé en présence de méthanol. Contrairement à l'alkylation de cétones qui était limitée au tandem alcool benzylique/méthanol, des alcools primaires aliphatiques ainsi que des alcools secondaires ont, pour la première fois, pu être associés au méthanol pour développer cette réaction. Quelques exemples de tandem en remplaçant le méthanol par de l'éthanol ont également été décrits. Les calculs DFT ont confirmé que le méthanol était l'alcool le plus réactif en tant que pro-électrophile, le produit de diméthylation étant le plus favorable à générer. Ce résultat est contraire à ce qui a été réalisé expérimentalement mais confirme ce sur quoi repose les réactions tandems : un juste équilibre entre les quantités de méthanol et de l'autre alcool. En effet, le méthanol est certes l'alcool primaire le plus difficile à déshydrogéner mais le formaldéhyde, est l'aldéhyde le plus réactif.

VI. Partie expérimentale.

1. General considerations.

All air- and moisture-sensitive manipulations were carried out using standard vacuum line Schlenk tubes techniques. Dry toluene was dried using a solvent purification system from Innovative Technologies, by passage through towers containing activated alumina. Xylene was purchased from Carlo Erba and was distilled over sodium and stocked over 4Å molecular sieves. Other solvents and chemicals were purchased from different suppliers and used as received. Neutral alumina was purchased from Alfa Aesar (Brockmann Grade I, 58 Angstroms, -60 Mesh Powder, S.A. 150 m²/g) and silica from Carlo Erba (60Å 40-63µ). Deuterated solvents for NMR spectroscopy were purchased from Eurisotop and used as received. NMR spectra were recorded on a 500 MHz Brücker spectrometer. Proton (¹H) NMR information is given in the following format: multiplicity (s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; quint, quintuplet; sext, sextuplet; sept, septuplet; m, multiplet), coupling constant(s) (*J*) in Hertz (Hz), number of protons. The prefix *app* is occasionally applied when the true signal multiplicity was unresolved and *br* indicates the signal in question broadened. Carbon (¹³C) NMR spectra are reported in ppm (δ) relative to CDCl₃ unless noted otherwise. Infrared spectra were recorded over a PerkinElmer Spectrum 100 FT-IR Spectrometer using neat conditions. HRMS (ESI-TOF) m/z analyses were performed by Laboratoire de Chimie Moléculaire et Thioorganique analytical Facilities.

2. Synthesis of ruthenium complexes.



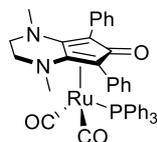
Chemical Formula:

C₂₄H₂₀N₂O₄Ru

- **(1,4-dimethyl-5,7-diphenyl-1,2,3,4-tetrahydro-6H-cyclopenta[b]pyrazin-6-one)ruthenium tricarbonyl complex (Ru1)**

In a 50 mL dried Schlenk tube under an argon atmosphere, the cyclopentadienone ligand **3** (2.53 mmol, 800 mg, 1 equiv.) and Ru₃CO₁₂ (1.26 mmol, 806 mg, 0.5 equiv.) were introduced in dry and free-O₂ toluene (12 mL). The reaction mixture was stirred under reflux overnight. After cooling down to room temperature, the resulting mixture was purified on neutral alumina oxide column chromatography (eluent: CH₂Cl₂ to CH₂Cl₂/MeOH [98:2]). Precipitation on a mixture of pentane/diethyl ether (1:1) and filtration under vacuum gave the pure complex **Ru1** as a yellow powder (973 mg, 77 %). **¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz):** δ 7.48-7.47 (m, 4H), 7.38-7.35 (m, 4H), 7.32-7.29 (m, 2H), 3.42-3.38 (m, 2H), 2.64-2.60 (m, 2H), 2.17 (s, 6H) ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz):** δ 199.1, 172.1, 132.9, 132.3, 128.5, 127.7, 116.7, 69.7, 50.1, 43.8 ppm. **IR (neat)** ν 2959, 2045, 2005, 1637, 1508, 1492, 1439, 1410, 1360,

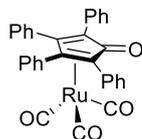
1265, 1194, 1114, 1071, 1048, 1028, 1004, 946, 848, 785 cm^{-1} . HRMS (ESI-TOF) m/z $[M + H]^+$: Calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{RuN}_2\text{O}_4$ 503.0545; found 503.0556.



Chemical Formula:
 $\text{C}_{41}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_3\text{RuP}$

▪ **(1,4-dimethyl-5,7-diphenyl-1,2,3,4-tetrahydro-6H-cyclopenta[b]pyrazin-6-one) triphenylphosphine dicarbonyl ruthenium complex (Ru2)**

In a 50 mL dried Schlenk under an argon atmosphere, tricarbonyl ruthenium complex **Ru1** (0.90 mmol, 1 equiv., 451 mg) and triphenylphosphine (2.7 mmol, 3 equiv., 708 mg) were solubilized in O_2 -free xylene (24 mL) and then refluxed at 140 $^\circ\text{C}$ overnight. Purification by flash column chromatography on neutral aluminium oxide (eluent: pentane/ethyl acetate [90:10] to [70:30]) afforded the pure triphenylphosphine ruthenium complex **Ru2** as a yellow powder (430 mg, 65 %). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 7.42-7.41 (m, 4H), 7.25-7.22 (m, 6H), 7.20-7.17 (m, 3H), 7.12-7.09 (m, 2H), 7.05-7.00 (m, 10H), 3.35-3.31 (m, 2H), 3.11-3.06 (m, 2H), 2.37 (s, 6H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): δ 203.2, 166.9, 134.2, 133.9, 133.8, 133.3, 133.2, 132.0, 129.4, 128.0, 127.9, 127.6, 125.9, 111.5, 70.7, 48.7, 42.1 ppm. $^{31}\text{P-NMR}$ (CDCl_3 , 162 MHz): δ 29.1 ppm. IR (neat): ν 3047, 2952, 2860, 2038, 1982, 1923, 1609, 1538, 1517, 1480, 1432, 1409, 1362, 1261, 1198, 1179, 1090, 1045, 944, 755, 735, 696, 586, 520, 496 cm^{-1} . HRMS (ESI-TOF) m/z $[M + H]^+$: Calcd for $\text{C}_{41}\text{H}_{36}\text{RuN}_2\text{O}_3\text{P}$ 737.1507; found 737.1522.



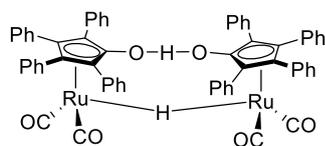
Chemical Formula: $\text{C}_{32}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{Ru}$

▪ **(2,3,4,5-tetraphenylcyclopenta-2,4-dien-1-one) ruthenium tricarbonyl complex (Ru3)**

Ruthenium complex **Ru3** was prepared according a procedure described by Shvo¹⁵². In a 50 mL dried Schlenk tube under an argon atmosphere, 2,3,4,5-tetraphenylcyclopenta-2,4-dien-1-one (2 mmol, 768 mg, 1 equiv.) and $\text{Ru}_3\text{CO}_{12}$ (1 mmol, 639 mg, 0.5 equiv.) were introduced in dry and free- O_2 toluene (12 mL). The reaction mixture was stirred under reflux overnight. After cooling down to room temperature, the resulting mixture was purified on silica column chromatography (eluent: dichloromethane to dichloromethane/methanol [98:2]) which afforded the pure complex **Ru3** as a pale yellow powder (863 mg, 76 %). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 7.48-7.47 (m, 4H), 7.25-7.22 (m, 6H), 7.20-7.17 (m, 2H), 7.13-7.10 (m, 4H), 7.07-7.05 (m, 4H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): δ 194.5, 174.0, 132.1, 131.6,

¹⁵² Menashe, N.; Shvo, Y. *Organometallics*, **1991**, *10*, 3885-3891.

130.9, 129.9, 128.7, 128.2, 128.1, 127.5, 107.9, 82.2 ppm. **HRMS (ESI-TOF) m/z [M + H]⁺**: Calcd for C₃₂H₂₁RuO₄ 571.0483; found 571.0499.



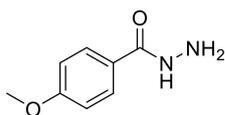
Chemical Formula: C₆₂H₄₂O₆Ru₂

▪ **Dimer (2,3,4,5-tetraphenylcyclopenta-2,4-dien-1-one) ruthenium tricarbonyl complex (Ru4)**
Ruthenium complex **Ru4** was prepared according a procedure described by Shvo¹⁵². In a 50 mL dried Schlenk tube under an argon atmosphere, ruthenium complex **Ru3** (0.5 mmol, 285 mg) was dissolved in acetone (20 mL) and a saturated solution of sodium carbonate (10 mL) was added. The mixture was stirred at room temperature for 0.5 hours. The reaction was neutralized with saturated ammonium chloride solution and acetone was evaporated under vacuum. The residue was extracted with dichloromethane, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel using pentane-dichloromethane (1:1) as eluent to afford the pure complex **Ru4** as an orange powder (195 mg, 72 %). **¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz)**: δ 7.12-7.06 (m, 15H), 7.01-6.99 (m, 25H), -18.37 (s, 1H) ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz)**: δ 200.9, 154.3, 132.2, 131.2, 130.7, 130.4, 128.0, 127.9, 127.7, 126.9, 103.6, 87.9 ppm. **HRMS (ESI-TOF) m/z [M + H]⁺**: Calcd for C₆₂H₄₃Ru₂O₆ 1087.1147; found 1087.1196.

3. Synthesis of acylhydrazides

General Procedure G:

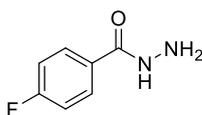
In a round bottomed flask, the desired benzoic acid (10 mmol) was dissolved in methanol (10 mL). Ten drops of sulfuric acid (96 %) were added to the solution. The mixture was refluxed for 12 h. The reaction was then dissolved in water and extracted three times with ethyl acetate. The combined organic phases were dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was directly engaged to the next step. The ester was dissolved in methanol (5 mL), hydrazine monohydrate (5 equiv.) was then added and the mixture was refluxed for 16 h. Solvent was then removed under reduced pressure. The residue was dissolved in water and extracted with dichloromethane. The organic layer was washed with water and dried over sodium sulfate. Solvent was then removed to afford the desired product without further purification.



Chemical Formula: C₈H₁₀N₂O₂

▪ **4-methoxybenzohydrazide**¹⁵³

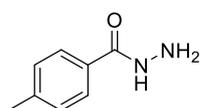
According to general procedure G, product was obtained from 4-methoxybenzoic acid (10 mmol, 1.66 g) as a white solid (1.49 g, 90 %) without further purification. **¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz):** δ 7.70 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.43 (br. s, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.08 (br. s, 2H), 3.85 (s, 3H) ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz):** δ 168.5, 162.6, 128.8, 125.0, 114.1, 55.5 ppm.



Chemical Formula: C₇H₇FN₂O

▪ **4-fluorobenzohydrazide**¹⁵³

According to general procedure G, product was obtained from 4-fluorobenzoic acid (10 mmol, 1.54 g) as a white solid (1.42 g, 92 %) without further purification. **¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz):** δ 7.78-7.75 (m, 2H), 7.42 (br. s, 1H), 7.14-7.11 (m, 2H), 3.02 (br. s, 2H) ppm. **¹⁹F NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ -107.2 ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz):** δ 167.9, 165.1 (d, *J* = 250.9 Hz), 129.3 (d, *J* = 8.9 Hz), 128.9 (d, *J* = 3.2 Hz), 116.0 (d, *J* = 21.8 Hz) ppm.

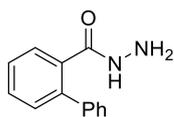


Chemical Formula: C₈H₁₀N₂O

▪ **4-methylbenzohydrazide**¹⁵³

According to general procedure G, product was obtained from 4-methylbenzoic acid (10 mmol, 1.50 g) as a white solid (1.35 g, 90 %) without further purification. **¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz):** δ 7.63 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.37 (br. s, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.08 (br. s, 2H), 2.40 (s, 3H) ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz):** δ 168.8, 142.6, 129.9, 129.5, 127.0, 21.6 ppm.

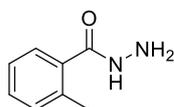
¹⁵³ Rodrigues, D. A.; Guerra, F. S.; Sagrillo, F. S.; Pinheiro, P. S. M.; Alves, M. A.; Thota, S.; Chaves, L. S.; Sant'Anna, C. M. R.; Fernandes, P. D.; Fraga, C. A. M. *ChemMedChem*, **2020**, *15*, 539-551.



Chemical Formula: C₁₃H₁₂N₂O

▪ 2-phenylbenzohydrazide

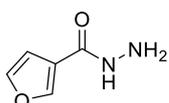
According to general procedure G, product was obtained from 2-phenylbenzoic acid (10 mmol, 2.12 g) as a white solid (1.73 g, 82 %) without further purification. Mp 102.3-102.7 °C. **¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz):** δ 7.65 (dd, *J* = 1.1; 7.6 Hz, 1H), 7.49 (td, *J* = 1.3; 7.6 Hz, 1H), 7.44-7.36 (m, 7H), 6.53 (br. s, 1H), 3.84 (br. s, 2H) ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz):** δ 170.6, 140.0, 140.0, 133.6, 130.7, 130.5, 129.0, 128.9, 128.6, 128.1, 127.8 ppm. **IR (neat):** ν 3248, 1649, 1541, 1446, 1292, 1162, 1072, 969, 909, 854, 749, 691, 664, 527 cm⁻¹. **HRMS (ESI-TOF) m/z [M + H]⁺:** Calcd for C₁₃H₁₃N₂O 213.1028; found 213.1030.



Chemical Formula: C₈H₁₀N₂O

▪ 2-methylbenzohydrazide¹⁵⁴

According to general procedure G, product was obtained from 2-methylbenzoic acid (10 mmol, 1.36 g) as a white solid (1.39 g, 93 %) without further purification. **¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz):** δ 7.36-7.33 (m, 2H), 7.25-7.20 (m, 2H), 6.98 (br. s, 1H), 4.10 (br. s, 2H), 2.45 (s, 3H) ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz):** δ 171.0, 136.8, 134.2, 131.3, 130.6, 127.1, 126.0, 19.9 ppm.

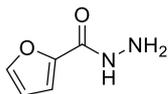


Chemical Formula: C₅H₆N₂O₂

▪ furan-3-carbohydrazide¹⁵³

According to general procedure G, product was obtained from furan-3-carboxylic acid (10 mmol, 1.12 g) as a white solid (1.06 g, 84 %) without further purification. **¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz):** δ 7.95 (br. s, 1H), 7.45 (br. s, 1H), 7.12 (br. s, 1H), 6.60 (br. s, 1H), 4.08 (br. s, 2H). **¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz):** δ 164.0, 161.9, 144.9, 144.2, 108.0 ppm.

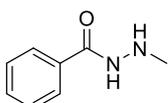
¹⁵⁴ Nisa, M.; Munawar, M. A.; Iqbal, A.; Ahmed, A.; Ashraf, M.; Gardener, Q. A.; Khan, M. A. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, *138*, 396-406.



Chemical Formula: C₅H₆N₂O₂

▪ **furan-2-carbohydrazide**¹⁵³

According to general procedure G, product was obtained from furan-2-carboxylic acid (10 mmol, 1.12 g) as a white solid (1.12 g, 88 %) without further purification. ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 7.56 (br. s, 1H), 7.45 (dd, *J* = 0.7; 1.7 Hz, 1H), 7.14 (dd, *J* = 0.7; 3.5 Hz, 1H), 6.51 (dd, *J* = 1.7; 3.5 Hz, 1H), 4.02 (br. s, 2H) ppm. ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 159.6, 146.8, 144.4, 115.0, 112.2 ppm.



Chemical Formula: C₈H₁₀N₂O

▪ **N'-methylbenzohydrazide**¹⁵⁵

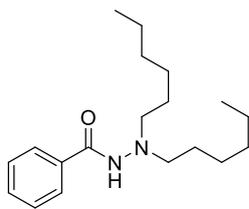
According to a modified general procedure G using methylhydrazine (50 mmol, 2.63 mL), product was obtained from benzohydrazide (10 mmol, 1.36 g) as a white solid (0.68 g, 45 %) by silica flash column chromatography (pure ethyl acetate). ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 8.04 (br. s, 1H), 7.81-7.78 (m, 2H), 7.57-7.54 (m, 1H), 7.46 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 4.72 (br. s, 1H) ppm. ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 167.4, 133.0, 132.0, 128.8, 127.0, 39.6 ppm.

4. General procedure for *N*-alkylation and *N,N*-dialkylation of acylhydrazides.

General Procedure H:

In a 15 mL flame-dried Schlenk tube equipped with a stirring bar, the desired hydrazide (0.5 mmol), the desired alcohol (5 equiv.), Me₃NO (1.1 mg, 2 mol %), ruthenium complex **Ru1** (2.51 mg, 1 mol %), NaO^tBu (24 mg, 0.5 equiv.) and ^tBuOH (1.0 mL) were poured in under an argon atmosphere. The mixture was then placed into a pre-heated oil bath and stirred at 130 °C for 24 hours. The mixture was cooled-down to room temperature, filtrated over cellite with diethyl ether and concentrated under reduced pressure. The conversion was determined by ¹H-NMR spectroscopy and the residue was purified by flash chromatography on silica gel using pentane-ethyl acetate as eluent to afford the desired product. For some compounds, a distillation using a glass oven Kugelrohr was necessary in order to remove the excess of alcohol.

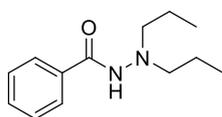
¹⁵⁵ Rai Deja, J. K.; Sahariah, B.; Baruah, K.; Bar, A. K.; Sarma, B. K. *Chem. Commun.*, **2020**, 56, 4874-4877.



Chemical Formula: C₁₉H₃₂N₂O

▪ ***N',N'*-dihexylbenzohydrazide¹⁴⁶ (121)**

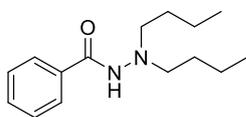
According to general procedure H, alkylation of benzohydrazide (0.5 mmol, 68 mg) with hexan-1-ol (5 equiv., 309 μ L) afforded the pure product **121** as a white solid (119 mg, 78 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 9:1). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.74-7.72 (m, 2H), 7.52-7.49 (m, 1H), 7.45-7.42 (m, 2H), 6.52 (br. s, 1H), 2.83-2.80 (m, 4H), 1.58-1.54 (m, 4H), 1.34-1.24 (m, 12H), 0.85 (t, *J* = 6.9 Hz, 6H) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 166.9, 134.4, 131.7, 128.9, 127.2, 58.8, 32.0, 27.3, 27.2, 22.8, 14.3 ppm.



Chemical Formula: C₁₃H₂₀N₂O

▪ ***N',N'*-dipropylbenzohydrazide (123)**

According to general procedure H, alkylation of benzohydrazide (0.5 mmol, 68 mg) with propan-1-ol (5 equiv., 187 μ L) afforded the pure product **123** as a white solid (92 mg, 84 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 9:1). Mp 80.8-81.8 °C. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.73 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.50 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.43 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.54 (br. s, 1H), 2.80 (t, *J* = 7.6 Hz, 4H), 1.65-1.55 (m, 4H), 0.94 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H) ppm. ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 166.8, 134.2, 131.7, 128.8, 127.1, 60.4, 20.5, 11.8 ppm. IR (neat): ν 3228, 2960, 1648, 1539, 1290, 1067, 946, 913, 695, 668, 604, 523 cm⁻¹. HRMS (ESI-TOF) *m/z* [*M* + *H*]⁺: Calcd for C₁₃H₂₁N₂O 221.1654; found 221.1658.



Chemical Formula: C₁₅H₂₄N₂O

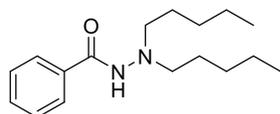
▪ ***N',N'*-dibutylbenzohydrazide¹⁴⁶ (124)**

According to general procedure H, alkylation of benzohydrazide (0.5 mmol, 68 mg) with butan-1-ol (5 equiv., 229 μ L) afforded the pure product **124** as a white solid (101 mg, 81 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 9:1). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.69 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.42 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.33 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.87 (br. s, 1H), 2.79-2.76 (m, 4H), 1.53-1.47 (m, 4H),

1.27 (sext, $J = 7.3$ Hz, 4H), 0.84 (t, $J = 7.3$ Hz, 6H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 166.7, 134.1, 131.4, 128.5, 127.0, 58.1, 29.2, 20.4, 14.0 ppm.

▪ **Scale up of the reaction to 5 mmol starting material**

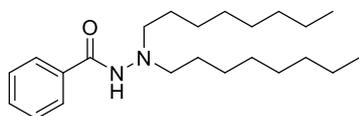
In a 30 mL flame-dried Schlenk tube equipped with a stirring bar, benzohydrazide (5 mmol, 680 mg), butan-1-ol (5 equiv., 2.29 mL), ruthenium complex **Ru1** (25.1 mg, 1 mol %), Me_3NO (11.1 mg, 2 mol %), NaO^tBu (240 mg, 1 equiv.) and $^t\text{BuOH}$ (10 mL, 0.5 M) were poured in under an argon atmosphere. The mixture was rapidly stirred at room temperature for 2 min and then placed into a pre-heated oil bath at 130 °C and stirred over 24 hours. The mixture was cooled-down to room temperature, filtrated over celite with diethyl ether and concentrated under reduced pressure. The conversion was determined by ^1H -NMR spectroscopy and the residue was purified by flash chromatography on silica gel using pentane-ethyl acetate (9:1) as eluent to afford the pure product **124** as a white solid (968 mg, 78 %). ^1H -NMR data were comparable with the previous NMR data.



Chemical Formula: $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}$

▪ **N',N' -dipentylbenzohydrazide (125)**

According to general procedure H, alkylation of benzohydrazide (0.5 mmol, 68 mg) with pentan-1-ol (5 equiv., 271 μL) afforded the pure product **125** as a white solid (114 mg, 83 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 9:1). Mp 80.8-82.1 °C. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.73 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.50 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.43 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 6.53 (br. s, 1H), 2.84-2.79 (m, 4H), 1.61-1.54 (m, 4H), 1.33-1.29 (m, 8H), 0.88 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 166.8, 134.3, 131.6, 128.8, 127.1, 58.6, 29.6, 26.9, 22.7, 14.2 ppm. IR (neat): ν 3229, 2943, 2929, 1651, 1541, 1470, 1314, 1080, 937, 695, 680, 669, 604, 527, 506, 444 cm^{-1} . HRMS (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}$ 277.2280; found 277.2284.

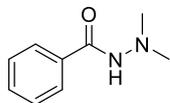


Chemical Formula: $\text{C}_{23}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}$

▪ **N',N' -dioctylbenzohydrazide (126)**

According to general procedure H, alkylation of benzohydrazide (0.5 mmol, 68 mg) with octan-1-ol (5 equiv., 392 μL) afforded the pure product **126** as a white solid (142 mg, 79 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 9:1). The excess of octan-1-ol was then removed by distillation ($T = 120$ °C, $P = 110$ mbar). Mp 82.1-84.5 °C. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.71 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.47 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 6.61 (br. s, 1H), 2.82-2.79 (m, 4H), 1.53 (app t, $J = 7.3$ Hz, 4H), 1.32-1.24 (m, 20H), 0.84 (t, $J = 7.0$ Hz, 6H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 166.8,

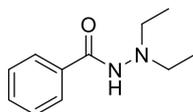
134.3, 131.6, 128.72, 127.1, 58.6, 31.9, 29.6, 29.4, 27.4, 27.2, 22.8, 14.2 ppm. **IR (neat):** ν 32232, 2941, 1650, 1542, 1472, 1316, 1081, 932, 680, 672, 604, 527, 506, 482 cm^{-1} . **HRMS (ESI-TOF) m/z $[M+H]^+$:** Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}$ 361.3123; found 361.3122.



Chemical Formula: $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$

▪ ***N,N'*-dimethylbenzohydrazide¹⁴⁶ (127)**

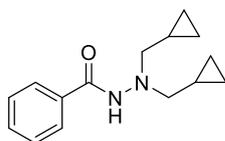
According to a modified general procedure H, alkylation of benzohydrazide (0.5 mmol, 68 mg) with methanol used as solvent (0.5 M) afforded the pure product **127** as a white solid (76 mg, 93 %) by silica flash column chromatography (pure ethyl acetate). **¹H NMR (500 MHz, CDCl_3):** δ 7.69 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.42 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.33 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.24 (br. s, 1H), 2.64 (s, 6H) ppm. **¹³C NMR (125 MHz, CDCl_3):** δ 165.8, 133.8, 131.6, 128.5, 127.1, 47.6 ppm.



Chemical Formula: $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$

▪ ***N,N'*-diethylbenzohydrazide¹⁴⁶ (128)**

According to a modified general procedure H, alkylation of benzohydrazide (0.5 mmol, 68 mg) with ethanol (10 equiv., 292 μL) afforded the pure product **128** as a white solid (81 mg, 84 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 2:8). **¹H NMR (500 MHz, CDCl_3):** δ 7.74 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.49 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.32 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 6.41 (br. s, 1H), 2.86 (q, $J = 7.1$ Hz, 4H), 1.16 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H) ppm. **¹³C NMR (125 MHz, CDCl_3):** δ 167.1, 134.2, 131.7, 128.8, 127.1, 52.5, 12.2 ppm.

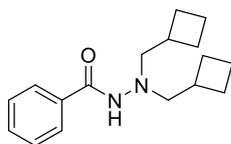


Chemical Formula: $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$

▪ ***N,N'*-bis(cyclopropylmethyl)benzohydrazide (129)**

According to general procedure H, alkylation of benzohydrazide (0.5 mmol, 68 mg) with cyclopropylmethanol (5 equiv., 202 μL) afforded the pure product **129** as a white solid (84 mg, 69 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 3:1). Mp 73.9-75.8 $^{\circ}\text{C}$. **¹H NMR (500 MHz, CDCl_3):** δ 7.74 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 7.51 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.44 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 6.98 (br. s, 1H), 2.86 (d, $J = 6.7$ Hz, 4H), 1.06-0.98 (m, 2H), 0.55-0.50 (m, 4H), 0.16 (q, $J = 4.7$ Hz, 4H) ppm. **¹³C NMR (125 MHz, CDCl_3):** δ 166.7, 134.5, 131.6, 128.8, 127.0, 61.9, 8.4, 3.6 ppm. **IR (neat):** ν 3232,

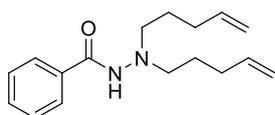
3070, 2995, 1649, 1543, 1313, 1177, 1017, 935, 892, 698, 670, 597, 520, 448, 409 cm^{-1} . **HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]⁺**: Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}$ 245.1654; found 245.1651.



Chemical Formula: $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$

▪ ***N',N'*-bis(cyclobutylmethyl)benzohydrazide (130)**

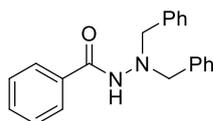
According to general procedure H, alkylation of benzohydrazide (0.5 mmol, 68 mg) with cyclobutylmethanol (5 equiv., 242 μL) afforded the pure product **130** as a white solid (110 mg, 81 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 3:1). Mp 75.6-77.7 $^{\circ}\text{C}$. **¹H NMR (500 MHz, CDCl_3)**: δ 7.69 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.46 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.39 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 6.71 (br. s, 1H), 2.87 (d, $J = 6.9$ Hz, 4H), 2.64-2.53 (m, 2H), 2.06-1.98 (m, 4H), 1.92-1.81 (m, 2H), 1.78-1.66 (m, 6H) ppm. **¹³C NMR (125 MHz, CDCl_3)**: δ 166.4, 134.3, 131.5, 128.7, 127.0, 64.0, 34.0, 27.6, 19.1 ppm. **IR (neat)**: ν 3226, 3065, 2957, 2937, 2853, 1641, 1545, 1306, 1059, 938, 926, 695, 670, 637, 409 cm^{-1} . **HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]⁺**: Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}$ 173.1967; Found: 273.1971.



Chemical Formula: $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$

▪ ***N',N'*-di(pent-4-en-1-yl)benzohydrazide (131)**

According to general procedure H, alkylation of benzohydrazide (0.5 mmol, 68 mg) with pent-4-en-1-ol (5 equiv., 256 μL) afforded the pure product **131** as a white solid (105 mg, 77 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 3:1). Mp 70.7-71.3 $^{\circ}\text{C}$. **¹H NMR (500 MHz, CDCl_3)**: δ 7.69 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.43 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.34 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.00 (br. s, 1H), 5.74 (td, $J = 6.7$; 16.9 Hz, 2H), 4.98-4.95 (m, 2H), 4.92-4.88 (m, 2H), 2.83-2.78 (m, 4H), 2.12-2.08 (m, 4H), 1.65-1.57 (m, 4H) ppm. **¹³C NMR (125 MHz, CDCl_3)**: δ 166.8, 138.3, 134.0, 131.6, 128.5, 127.0, 114.9, 57.6, 31.3, 26.4 ppm. **IR (neat)**: ν 3231, 3062, 2951, 2841, 1645, 1536, 1302, 1288, 1073, 991, 909, 801, 694, 669 cm^{-1} . **HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]⁺**: Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}$ 273.1967; found 273.1968.

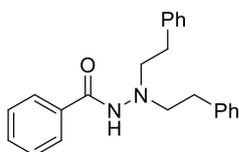


Chemical Formula: $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$

▪ ***N',N'*-dibenzylbenzohydrazide¹⁵⁶ (132)**

¹⁵⁶ Kawase, Y.; Yamagishi, T.; Kato, J.-Y.; Kutsuma, T.; Kataoka, T.; Iwakuma, T.; Yokomatsu, T. *Synthesis*, **2014**, 46, 455-464.

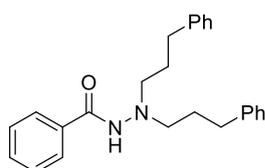
According to general procedure H, alkylation of benzohydrazide (0.5 mmol, 68 mg) with benzyl alcohol (5 equiv., 265 μ L) afforded the pure product **132** as a white solid (134 mg, 85 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 9:1). The excess of benzyl alcohol was then removed by distillation (T = 105 $^{\circ}$ C, P = 110 mbar). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 7.42 (t, J = 7.7 Hz, 7H), 7.36-7.27 (m, 8H), 7.00 (br. s, 1H), 4.33 (s, 4H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 167.5, 137.5, 134.1, 131.5, 129.4, 128.6, 128.5, 127.6, 126.9, 59.4 ppm.



Chemical Formula: $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$

▪ ***N,N'*-diphenethylbenzohydrazide (133)**

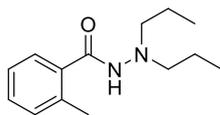
According to general procedure H, alkylation of benzohydrazide (0.5 mmol, 68 mg) with 2-phenylethan-1-ol (5 equiv., 299 μ L) afforded the pure product **133** as a white solid (145 mg, 84 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 3:1). The excess of 2-phenylethan-1-ol was then removed by distillation (T = 120 $^{\circ}$ C, P = 110 mbar). Mp 87.3-88.4 $^{\circ}$ C. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 7.52 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.40 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.20-7.17 (m, 5H), 7.12-7.09 (m, 5H), 6.75 (br. s, 1H), 3.15-3.12 (m, 4H), 2.85-2.81 (m, 4H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 166.9, 139.9, 133.7, 131.8, 128.8, 128.7, 128.6, 127.1, 126.3, 59.4, 34.0 ppm. **IR** (neat): ν 3223, 3059, 3026, 2961, 2839, 1643, 1547, 1494, 1453, 1293, 1124, 1027, 934, 752, 727, 694, 671, 613, 498, 471 cm^{-1} . **HRMS** (ESI-TOF) m/z [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}$ 345.1967; found 345.1967.



Chemical Formula: $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}$

▪ ***N,N'*-bis(3-phenylpropyl)benzohydrazide (134)**

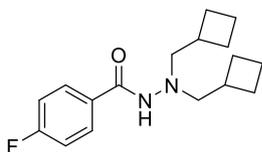
According to general procedure H, alkylation of benzohydrazide (0.5 mmol, 68 mg) with 3-phenylpropan-1-ol (5 equiv., 327 μ L) afforded the pure product **134** as a white solid (141 mg, 76 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 3:1). The excess of 3-phenylpropan-1-ol was then removed by distillation (T = 130 $^{\circ}$ C, P = 110 mbar). Mp 85.5-88.9 $^{\circ}$ C. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 7.59 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.38 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.18-7.15 (m, 5H), 7.10-7.07 (m, 5H), 6.52 (br. s, 1H), 2.74 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.61 (t, J = 7.3 Hz, 4H), 1.76 (quint, J = 7.3 Hz, 4H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 166.8, 142.1, 134.0, 131.7, 128.7, 128.6, 128.4, 128.4, 127.0, 125.9, 57.7, 33.4, 28.9 ppm. **IR** (neat): ν 3245, 3026, 2946, 2851, 1650, 1533, 1312, 1286, 1107, 1028, 938, 800, 751, 694, 669, 607, 596, 503, 489, 460 cm^{-1} . **HRMS** (ESI-TOF) m/z [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}$ 373.2280; found 373.2284.



Chemical Formula: C₁₄H₂₂N₂O

▪ **2-methyl-*N',N'*-dipropylbenzohydrazide (135)**

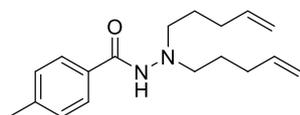
According to general procedure H, alkylation of 2-methylbenzohydrazide (0.5 mmol, 75 mg) with propan-1-ol (5 equiv., 187 μ L) afforded the pure product **135** as a white solid (92 mg, 79 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 9:1). Mp 74.0-78.9 °C. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)**: δ 7.32-7.29 (m, 2H), 7.23-7.17 (m, 2H), 6.15 (br. s, 1H), 2.76 (t, J = 7.7 Hz, 4H), 2.45 (s, 3H), 1.60 (sext, J = 7.6 Hz, 4H), 0.95 (t, J = 7.4 Hz, 6H) ppm. **¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)**: δ 169.0, 136.5, 135.6, 131.1, 130.1, 126.7, 125.8, 60.4, 20.5, 19.8, 11.9 ppm. **IR (neat)**: ν 3214, 3056, 2961, 2937, 2857, 2833, 1653, 1538, 1466, 1375, 1314, 1281, 1165, 1067, 948, 914, 867, 750, 723, 691, 660, 466, 455 cm⁻¹. **HRMS (ESI-TOF) m/z [M + H]⁺**: Calcd for C₁₄H₂₃N₂O 221.1654; found 221.1658.



Chemical Formula: C₁₇H₂₃FN₂O

▪ ***N',N'*-bis(cyclobutylmethyl)-4-fluorobenzohydrazide (136)**

According to general procedure H, alkylation of 4-fluorobenzohydrazide (0.5 mmol, 77 mg) with cyclobutylmethanol (5 equiv., 242 μ L) afforded the pure product **136** as a white solid (81 mg, 56 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 3:1). Mp 77.9-79.2 °C. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)**: δ 7.72-7.69 (m, 2H), 7.07 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 6.59 (br. s, 1H), 2.87 (d, J = 6.9 Hz, 4H), 2.61-2.55 (m, 2H), 2.06-12.00 (m, 4H), 1.91-1.83 (m, 2H), 1.81-1.68 (m, 6H) ppm. **¹⁹F NMR (500 MHz, CDCl₃)**: δ -108.1 ppm. **¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)**: δ 165.4, 132.4, 129.2 (d, J = 8.8 Hz), 115.7 (d, J = 22.5 Hz), 114.6, 64.0, 34.1, 27.6, 19.2 ppm. **IR (neat)**: ν 3280, 3048, 2957, 2933, 2855, 1650, 1603, 1553, 1500, 1454, 1322, 1292, 1277, 1236, 1225, 1159, 1097, 930, 855, 765, 654, 625, 603 cm⁻¹. **HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]⁺**: Calcd for C₁₇H₂₄N₂OF 291.1873; found 291.1879.

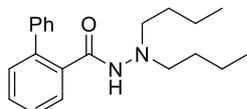


Chemical Formula: C₁₈H₂₆N₂O

▪ **4-methyl-*N',N'*-di(pent-4-en-1-yl)benzohydrazide (137)**

According to general procedure H, alkylation of 4-methylbenzohydrazide (0.5 mmol, 75 mg) with pent-4-en-1-ol (5 equiv., 256 μ L) afforded the pure product **137** as a white solid (109 mg, 76 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 3:1). Mp 71.2-72.4 °C. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)**: δ 7.62 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.59 (br. s, 1H), 5.75 (td, J = 6.7; 16.9 Hz,

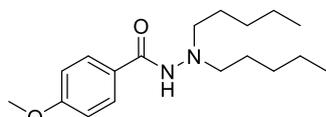
2H), 5.03-4.98 (m, 2H), 4.95-4.93 (m, 2H), 2.86-2.83 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.14-2.10 (m, 4H), 1.69-1.63 (m, 4H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 166.7, 142.2, 138.4, 131.2, 129.4, 127.1, 115.0, 57.8, 31.4, 26.5, 21.6 ppm. IR (neat): ν 3230, 2949, 1646, 1492, 1312, 1288, 1071, 909, 774, 694, 669 cm^{-1} . HRMS (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}$ 287.2123; found 287.2127.



Chemical Formula: $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}$

▪ ***N,N'*-dibutyl-[1,1'-biphenyl]-2-carbohydrazide (138)**

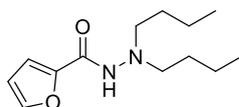
According to general procedure H, alkylation of [1,1'-biphenyl]-2-carbohydrazide (0.5 mmol, 106 mg) with butan-1-ol (5 equiv., 229 μL) afforded the pure product **138** as a white solid (88 mg, 54 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 9:1). Mp 77.5-80.9 $^{\circ}\text{C}$. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.65 (dd, $J = 1.3$; 7.6 Hz, 1H), 7.49-7.45 (m, 3H), 7.43-7.37 (m, 5H), 5.76 (br. s, 1H), 2.43 (t, $J = 7.3$ Hz, 4H), 1.20-1.18 (m, 8H), 0.82 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 168.3, 140.4, 139.6, 135.1, 130.3, 130.1, 129.0, 128.9, 128.8, 128.0, 127.7, 57.5, 28.4, 20.5, 14.0 ppm. IR (neat): ν 3215, 3058, 2955, 2861, 1651, 1543, 1466, 1317, 1304, 1073, 919, 760, 741, 696, 660, 565, 521 cm^{-1} . HRMS (ESI-TOF) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$: Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}$ 325.2280; found 325.2286.



Chemical Formula: $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$

▪ **4-methoxy-*N,N'*-dipentylbenzohydrazide (139)**

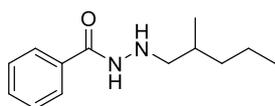
According to general procedure H, alkylation of 4-methoxybenzohydrazide (0.5 mmol, 83 mg) with pentan-1-ol (5 equiv., 271 μL) afforded the pure product **139** as a white solid (138 mg, 90 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 9:1). Mp 77.2-78.8 $^{\circ}\text{C}$. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.70 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.91 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.46 (br. s, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.82-2.79 (m, 4H), 1.57-1.53 (m, 4H), 1.31-1.29 (m, 8H), 0.86 (t, $J = 7.0$ Hz, 6H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 166.3, 162.3, 128.9, 126.5, 114.0, 58.7, 55.6, 29.6, 26.9, 22.7, 14.2 ppm. IR (neat): ν 3243, 2932, 2858, 1647, 1607, 1537, 1508, 1459, 1289, 1253, 1182, 1082, 1026, 942, 929, 848, 771, 668, 631, 609, 534, 515 cm^{-1} . HRMS (ESI-TOF) m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_2$ 307.2386; found 307.2383.



Chemical Formula: $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$

▪ ***N,N'*-dibutylfuran-2-carbohydrazide (140)**

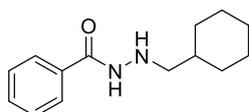
According to general procedure H, alkylation of furan-2-carbohydrazide (0.5 mmol, 63 mg) with butan-1-ol (5 equiv., 229 μ L) afforded the pure product **140** as a white solid (92 mg, 77 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 3:1). Mp 68.9-71.1 $^{\circ}$ C. **1 H NMR (500 MHz, CDCl_3)**: 7.41 (dd, $J = 0.7$; 1.7 Hz, 1H), 7.14 (dd, $J = 0.7$; 3.5 Hz, 1H), 6.78 (br. s, 1H), 6.49 (dd, $J = 1.7$; 3.5 Hz, 1H), 2.79-2.76 (m, 4H), 1.55-1.49 (m, 4H), 1.30 (sext, $J = 7.4$ Hz, 4H), 0.87 (t, $J = 7.4$ Hz, 6H) ppm. **13 C NMR (125 MHz, CDCl_3)**: δ 157.5, 147.4, 143.9, 115.0, 112.2, 58.6, 29.1, 20.5, 14.1 ppm. **IR (neat)**: ν 3238, 2956, 2865, 1655, 1591, 1470, 1293, 1082, 1008, 885, 748, 596 cm^{-1} . **HRMS (ESI-TOF) m/z [M + H] $^+$** : Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2$ 239.1760; found 239.1763.



Chemical Formula: $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$

▪ ***N'*-(2-methylpentyl)benzohydrazide (141)**

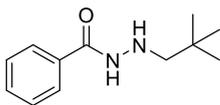
According to general procedure H, alkylation of benzohydrazide (0.5 mmol, 68 mg) with 2-methylpentan-1-ol (5 equiv., 309 μ L) afforded the pure product **141** as a white solid (92 mg, 79 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 1:1). Mp 96.7-97.8 $^{\circ}$ C. **1 H NMR (500 MHz, CDCl_3)**: δ 8.03 (br. s, 1H), 7.76-7.73 (m, 2H), 7.51-7.48 (m, 1H), 7.40 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 4.93 (br. s, 1H), 2.84 (dd, $J = 5.8$; 11.2 Hz, 1H), 2.69 (dd, $J = 7.5$; 11.2 Hz, 1H), 1.69-1.63 (m, 1H), 1.42-1.33 (m, 2H), 1.31-1.24 (m, 1H), 1.17-1.11 (m, 1H), 0.96 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.85 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H) ppm. **13 C NMR (125 MHz, CDCl_3)**: δ 167.3, 133.1, 131.8, 128.7, 127.0, 58.8, 37.2, 31.9, 20.1, 18.1, 14.4 ppm. **IR (neat)**: ν 2988, 2901, 1648, 1493, 1392, 1232, 1067, 895, 694, 615, 432 cm^{-1} . **HRMS (ESI-TOF) m/z [M + H] $^+$** : Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}$ 221.1654; found 221.1658.



Chemical Formula: $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$

▪ ***N'*-(2-methylpentyl)benzohydrazide (142)**

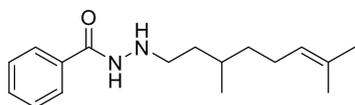
According to general procedure H, alkylation of benzohydrazide (0.5 mmol, 68 mg) with cyclohexylmethanol (5 equiv., 307 μ L) afforded the pure product **142** as a white solid (56 mg, 48 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 1:1). Mp 98.2-99.9 $^{\circ}$ C. **1 H NMR (500 MHz, CDCl_3)**: δ 7.73 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.50 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.43 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.78 (d, $J = 6.7$, 2H), 1.83-1.81 (m, 2H), 1.74-1.67 (m, 2H), 1.54-1.49 (m, 1H), 1.29-1.14 (m, 4H), 1.02-0.95 (m, 2H) ppm. **13 C NMR (125 MHz, CDCl_3)**: δ 167.3, 133.1, 131.9, 128.8, 126.9, 59.1, 36.8, 31.4, 26.7, 26.1 ppm. **IR (neat)**: ν 3243, 2972, 2941, 1648, 1532, 1492, 1376, 1218, 1082, 896, 679, 652, 414 cm^{-1} . **HRMS (ESI-TOF) m/z [M + H] $^+$** : Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}$ 233.1654; found 233.1651.



Chemical Formula: C₁₂H₁₈N₂O

▪ ***N'*-(2-methylpentyl)benzohydrazide (143)**

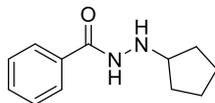
According to general procedure H, alkylation of benzohydrazide (0.5 mmol, 68 mg) with 2,2-dimethylpropan-1-ol (5 equiv., 220 mg) afforded the pure product **143** as a white solid (71 mg, 69 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 1:1). Mp 95.8-96.9 °C. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)**: δ 7.97 (br. s, 1H), 7.73 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.47 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 4.88 (br. s, 1H), 2.72 (s, 2H), 0.98 (s, 9H) ppm. **¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)**: δ 167.3, 133.1, 131.8, 128.8, 126.9, 64.4, 31.3, 27.8 ppm. **IR (neat)**: ν 3231, 2954, 2843, 1628, 1460, 1364, 1328, 1160, 888, 695, 550 cm⁻¹. **HRMS (ESI-TOF) m/z [M + H]⁺**: Calcd for C₁₂H₁₉N₂O 207.1497; found 207.1499.



Chemical Formula: C₁₇H₂₆N₂O

▪ ***N'*-(3,7-dimethyloct-6-en-1-yl)benzohydrazide (144)**

According to general procedure H, alkylation of benzohydrazide (0.5 mmol, 68 mg) with 3,7-dimethyloct-6-en-1-ol (5 equiv., 456 μL) afforded the pure product **144** as a light yellow solid (77 mg, 56 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 1:1). Mp 98.7-99.4 °C. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)**: δ 7.87 (br. s, 1H), 7.74 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.50 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 5.09-5.06 (m, 1H), 3.00-2.90 (m, 2H), 2.02-1.91 (m, 2H), 1.73-1.62 (m, 5H), 1.59-1.49 (m, 5H), 1.83-1.81 (m, 2H), 0.89 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H) ppm. **¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)**: δ 167.4, 133.0, 131.9, 131.4, 128.8, 127.0, 124.8, 50.5, 37.3, 35.2, 30.6, 25.8, 25.6, 19.7, 17.8 ppm. **IR (neat)**: ν 3243, 2985, 2905, 1649, 1497, 1421, 1364, 1292, 1068, 982, 926, 692, 617, 418 cm⁻¹. **HRMS (ESI-TOF) m/z [M + H]⁺**: Calcd for C₁₇H₂₇N₂O 275.2053; found 275.2055.

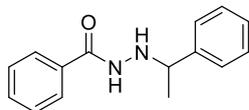


Chemical Formula: C₁₂H₁₆N₂O

▪ ***N'*-cyclopentylbenzohydrazide (145)**

According to general procedure H, alkylation of benzohydrazide (0.5 mmol, 68 mg) with cyclopentanol (5 equiv., 218 μL) afforded the pure product **145** as a white solid (48 mg, 47 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 1:1). Mp 94.5-96.8 °C. **¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)**: δ 7.76-7.74 (m, 2H), 7.68 (br. s, 1H), 7.53-7.50 (m, 1H), 7.46-7.43 (m, 2H), 4.87 (br. s, 1H), 3.59-3.58 (m, 1H), 1.79-1.70 (m, 4H), 1.61-1.51 (m, 4H) ppm. **¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃)**: δ 167.4, 133.2, 131.9, 128.9,

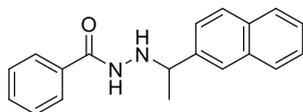
127.0, 61.9, 31.4, 24.3 ppm. **IR (neat)**: ν 3062, 2956, 1634, 1578, 1536, 1455, 1075, 989, 798, 693 cm^{-1} . **HRMS (ESI-TOF) m/z $[M + H]^+$** : Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}$ 205.1341; found 205.1342.



Chemical Formula: $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$

▪ ***N'*-(1-phenylethyl)benzohydrazide¹⁴⁴ (146)**

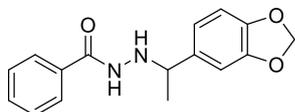
According to general procedure H, alkylation of benzohydrazide (0.5 mmol, 68 mg) with 1-phenylethan-1-ol (5 equiv., 299 μL) afforded the pure product **146** as a white solid (86 mg, 72 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 13:1). **^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)**: δ 7.76 (br. s, 1H), 7.64-7.63 (m, 2H), 7.49-7.46 (m, 2H), 7.40-7.33 (m, 5H), 7.30-7.27 (m, 1H), 5.12 (br. s, 1H), 4.23 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 1.42 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H) ppm. **^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)**: δ 167.4, 143.1, 132.9, 131.9, 128.7, 128.7, 127.7, 127.3, 127.0, 60.1, 21.2 ppm.



Chemical Formula: $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$

▪ ***N'*-(1-(naphthalen-2-yl)ethyl)benzohydrazide (147)**

According to general procedure H, alkylation of benzohydrazide (0.5 mmol, 68 mg) with 1-(naphthalen-2-yl)ethan-1-ol (5 equiv., 430 mg) afforded the pure product **147** as a white solid (97 mg, 67 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 3:1). Mp 100.1-100.6 $^{\circ}\text{C}$. **^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)**: δ 7.87-7.81 (m, 4H), 7.61-7.57 (m, 3H), 7.51-7.44 (m, 4H), 7.37-7.34 (m, 2H), 5.19 (br. s, 1H), 4.41 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 1.51 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H) ppm. **^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3)**: δ 167.5, 140.8, 133.6, 133.2, 133.0, 132.0, 128.8, 128.6, 128.0, 127.8, 127.0, 126.3, 126.0, 125.3, 60.4, 21.5 ppm. **IR (neat)**: ν 3266, 2962, 1648, 1519, 1392, 1285, 912, 893, 751, 693, 486 cm^{-1} . **HRMS (ESI-TOF) m/z $[M + H]^+$** : Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}$ 291.1422; found 291.1426.

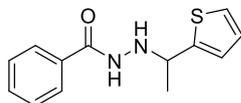


Chemical Formula: $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$

▪ ***N'*-(1-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-yl)ethyl)benzohydrazide (148)**

According to general procedure H, alkylation of benzohydrazide (0.5 mmol, 68 mg) with 1-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-yl)ethan-1-ol (5 equiv., 415 mg) afforded the pure product **148** as a light yellow solid (94 mg, 66 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 3:1). Mp 99.2-99.8 $^{\circ}\text{C}$. **^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)**: δ 7.65-7.63 (m, 3H), 7.47 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.37 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 6.93 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 6.80 (dd, $J = 1.4$; 7.9 Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 5.93 (s, 2H), 5.04 (br.

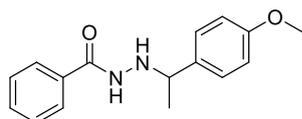
s, 1H), 4.15 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 1.36 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 167.5, 148.0, 147.0, 137.2, 133.0, 131.9, 128.8, 127.0, 120.8, 108.3, 107.4, 101.1, 59.9, 21.4 ppm. IR (neat): ν 3061, 2970, 2888, 1634, 1485, 1438, 1239, 1037, 934, 806, 692, 638, 442 cm^{-1} . HRMS (ESI-TOF) m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$: Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3$ 285.1563; found 285.1562.



Chemical Formula: $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{OS}$

▪ ***N'*-(1-(thiophen-2-yl)ethyl)benzohydrazide¹⁴⁴ (149)**

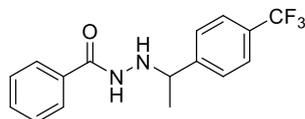
According to general procedure H, alkylation of benzohydrazide (0.5 mmol, 68 mg) with (thiophen-2-yl)ethan-1-ol (5 equiv., 320 mg) afforded the pure product **149** as a light yellow solid (85 mg, 69 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 3:1). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.71 (br. s, 1H), 7.67 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.48 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.39 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.26-7.24 (m, 1H), 6.98-6.95 (m, 2H), 5.13 (br. s, 1H), 4.54 (q, $J = 6.5$ Hz, 1H), 1.50 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 167.6, 147.1, 132.9, 132.0, 128.8, 127.0, 126.8, 124.9, 124.7, 55.8, 22.0 ppm.



Chemical Formula: $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$

▪ ***N'*-(1-(4-methoxyphenyl)ethyl)benzohydrazide¹⁴⁴ (150)**

According to general procedure H, alkylation of benzohydrazide (0.5 mmol, 68 mg) with 1-(4-methoxyphenyl)ethan-1-ol (5 equiv., 380 mg) afforded the pure product **150** as a white solid (93 mg, 69 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 3:1). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.56-7.55 (m, 2H), 7.43-7.40 (m, 1H), 7.34-7.31 (m, 3H), 7.25 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.81 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 4.12 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 1.34 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 167.4, 159.2, 135.2, 133.1, 131.9, 128.8, 128.5, 127.0, 114.1, 59.5, 55.4, 21.3 ppm.

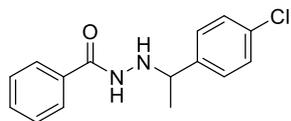


Chemical Formula: $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$

▪ ***N'*-(1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)ethyl)benzohydrazide¹⁴⁴ (151)**

According to general procedure H, alkylation of benzohydrazide (0.5 mmol, 68 mg) with 1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)ethan-1-ol (5 equiv., 475 mg) afforded the pure product **151** as a white solid (97 mg, 63 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 3:1). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.63-7.61 (m, 4H), 7.53 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.52-7.49 (m, 1H), 7.42-7.37 (m, 3H), 5.07 (br. s, 1H), 4.33 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 1.43 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H) ppm. ^{19}F NMR (500 MHz, CDCl_3): δ -62.4

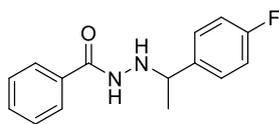
ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 167.8, 147.6, 132.8, 132.2, 128.9, 128.7 (d, $J = 139$ Hz), 127.7, 127.0, 125.7 (q, $J = 3.7$ Hz), 59.9, 21.6 ppm.



Chemical Formula: $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}$

▪ ***N'*-(1-(4-chlorophenyl)ethyl)benzohydrazide (152)**

According to general procedure H, alkylation of benzohydrazide (0.5 mmol, 68 mg) with 1-(4-chlorophenyl)ethan-1-ol (5 equiv., 390 mg) afforded the pure product **152** as a white solid (96 mg, 70 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 3:1). Mp 98.3-99.9 °C. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.63-7.61 (m, 2H), 7.51-7.48 (m, 1H), 7.45 (br. s, 1H), 7.41-7.38 (m, 2H), 7.35-7.31 (m, 4H), 5.05 (br. s, 1H), 4.22 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 1.39 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H) ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 167.6, 141.9, 133.4, 132.9, 132.1, 128.9, 128.8, 128.7, 127.0, 59.6, 21.4 ppm. IR (neat): ν 2968, 1636, 1462, 1312, 1129, 1075, 1017, 867, 805, 716, 692, 483, 413 cm^{-1} . HRMS (ESI-TOF) m/z [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{OCl}$ 275.1602; found 275.1608.



Chemical Formula: $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{FN}_2\text{O}$

▪ ***N'*-(1-(4-fluorophenyl)ethyl)benzohydrazide¹⁴⁴ (153)**

According to general procedure H, alkylation of benzohydrazide (0.5 mmol, 68 mg) with 1-(4-fluorophenyl)ethan-1-ol (5 equiv., 350 mg) afforded the pure product **153** as a white solid (94 mg, 73 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 3:1). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.71 (br. s, 1H), 7.63 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.50-7.47 (m, 1H), 7.40-7.34 (m, 4H), 7.06-6.99 (m, 2H), 5.00 (br. s, 1H), 4.24 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H), 1.38 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H) ppm. ^{19}F NMR (500 MHz, CDCl_3): δ -115.1 ppm. ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 167.5, 161.3 (d, $J = 243.8$ Hz), 138.9 (d, $J = 3.1$ Hz), 132.9, 132.0, 128.9 (d, $J = 7.9$ Hz), 128.8, 127.0, 115.4 (d, $J = 21.1$ Hz), 59.4, 21.3 ppm.

5. General procedure for the tandem three component alkylation of acylhydrazides.

General Procedure I:

In a 15 mL flame-dried Schlenk tube equipped with a stirring bar, the desired acylhydrazide (0.5 mmol, 1 equiv.), the desired primary alcohol (5 equiv.), Me_3NO (1.11 mg, 2 mol %), methanol (25 equiv., 0.5 mL), ruthenium complex **Ru1** (2.51 mg, 1 mol %) and NaO^tBu (48 mg, 1 equiv.) were poured in under an argon atmosphere. The mixture was then placed into a pre-heated oil bath at 110 °C and

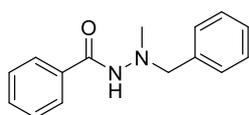
stirred over 24 hours. The mixture was cooled-down to room temperature, filtrated over celite with diethyl ether and concentrated under reduced pressure. The conversion was determined by $^1\text{H-NMR}$ spectroscopy and the residue was purified by flash chromatography on silica gel using pentane-ethyl acetate as eluent to afford the desired product.

General Procedure J:

In a 15 mL flame-dried Schlenk tube equipped with a stirring bar, the desired acylhydrazide (0.5 mmol, 1 equiv.), the desired secondary alcohol (5 equiv.), Me_3NO (1.11 mg, 2 mol %), methanol (25 equiv., 0.5 mL), ruthenium complex **Ru1** (2.51 mg, 1 mol %) and NaO^tBu (48 mg, 1 equiv.) were poured in under an argon atmosphere. The mixture was then placed into a pre-heated oil bath at 130 °C and stirred over 24 hours. The mixture was cooled-down to room temperature, filtrated over celite with diethyl ether and concentrated under reduced pressure. The conversion was determined by $^1\text{H-NMR}$ spectroscopy and the residue was purified by flash chromatography on silica gel using pentane-ethyl acetate as eluent to afford the desired product.

General Procedure K:

In a 15 mL flame-dried Schlenk tube equipped with a stirring bar, the desired acylhydrazide (0.5 mmol, 1 equiv.), the desired primary alcohol (5 equiv.), Me_3NO (1.11 mg, 2 mol %), ethanol (2,5 equiv., 73 μL), ruthenium complex **Ru1** (2.51 mg, 1 mol %) and NaO^tBu (48 mg, 1 equiv.) were poured in under an argon atmosphere. The mixture was then placed into a pre-heated oil bath at 110 °C and stirred over 24 hours. The mixture was cooled-down to room temperature, filtrated over celite with diethyl ether and concentrated under reduced pressure. The conversion was determined by $^1\text{H-NMR}$ spectroscopy and the residue was purified by flash chromatography on silica gel using pentane-ethyl acetate as eluent to afford the desired product.



Chemical Formula: $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$

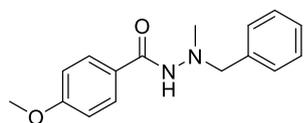
▪ *N'*-benzyl-*N'*-methylbenzohydrazide (**154**)

According to general procedure I, alkylation of benzohydrazide (0.5 mmol, 68 mg) with benzyl alcohol (5 equiv., 0.265 mL) afforded the pure product **154** as a white solid (89 mg, 74 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 1:1). The conversion was determined by $^1\text{H-NMR}$ spectroscopy in the crude product with 19 % of dimethylated derivative observed. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 7.59-7.58 (m, 2H), 7.46-7.43 (m, 1H), 7.37-7.31 (m, 6H), 7.29-7.26 (m, 1H), 7.06 (br. s, 1H), 4.09 (s, 2H), 2.78 (s, 3H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): δ 166.4, 136.0, 133.9, 131.6, 129.5, 128.6, 128.5, 127.8, 127.0, 62.5, 44.7 ppm. **IR** (neat): ν 3248, 1649, 1541, 1446, 1292, 1162, 1072, 969, 909, 854,

749, 691, 664, 527 cm^{-1} . **HRMS (ESI-TOF) m/z [M + H]⁺**: Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}$ 241.1341; found 241.1343.

▪ **Scale up of the reaction to 5 mmol starting material**

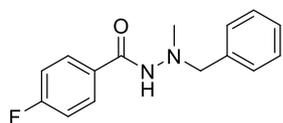
In a 30 mL flame-dried Schlenk tube equipped with a stirring bar, benzohydrazide (5 mmol, 680 mg), benzyl alcohol (5 equiv., 2.65 mL), ruthenium complex **Ru1** (25.1 mg, 1 mol %), Me_3NO (11.1 mg, 2 mol %), NaO^tBu (480 mg, 1 equiv.) and methanol (5 mL, 1 M) were poured in under an argon atmosphere. The mixture was rapidly stirred at room temperature for 2 min and then placed into a pre-heated oil bath at 110 °C and stirred over 24 hours. The mixture was cooled-down to room temperature, filtrated over celite with diethyl ether and concentrated under reduced pressure. The conversion was determined by $^1\text{H-NMR}$ spectroscopy and the residue was purified by flash chromatography on silica gel using pentane-ethyl acetate (9:1) as eluent to afford the pure product **154** as a white solid (968 mg, 78 %). $^1\text{H-NMR}$ data were comparable with the previous NMR data.



Chemical Formula: $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$

▪ ***N'*-benzyl-4-methoxy-*N'*-methylbenzohydrazide (155)**

According to general procedure I, alkylation of 4-methoxybenzohydrazide (0.5 mmol, 83 mg) with benzyl alcohol (5 equiv., 0.265 mL) afforded the pure product **155** as a white solid (89 mg, 76 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 1:1). The conversion was determined by $^1\text{H-NMR}$ spectroscopy in the crude product with 11 % of dimethylated derivative observed. **$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz)**: δ 7.56 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.35-7.26 (m, 5H), 7.03 (br. s, 1H), 6.82 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.76 (s, 3H) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz)**: δ 165.9, 162.2, 136.0, 129.6, 128.8, 128.5, 127.7, 126.1, 113.8, 62.5, 55.4, 44.6 ppm. **IR (neat)**: ν 3186, 2990, 1633, 1564, 1323, 1246, 1177, 1154, 1066, 1036, 904, 840, 742, 700, 632, 525, 452 cm^{-1} . **HRMS (ESI-TOF) m/z [M + H]⁺**: Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2$ 271.1447; found 271.1447.

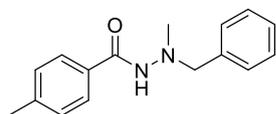


Chemical Formula: $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{FN}_2\text{O}$

▪ ***N'*-benzyl-4-fluoro-*N'*-methylbenzohydrazide (156)**

According to general procedure I, alkylation of 4-fluorobenzohydrazide (0.5 mmol, 77 mg) with benzyl alcohol (5 equiv., 0.265 mL) afforded the pure product **156** as a white solid (63 mg, 49 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 1:1). The conversion was determined by $^1\text{H-NMR}$ spectroscopy in the crude product with 16 % of dimethylated derivative observed. **$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 ,**

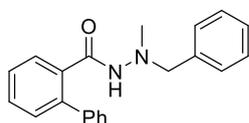
500 MHz): δ 7.61-7.58 (m, 2H), 7.35-7.29 (m, 5H), 7.02 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.88 (br. s, 1H), 4.10 (s, 2H), 2.80 (s, 3H) ppm. **$^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz):** δ - 107.8 ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz):** δ 165.4, 135.9, 130.1, 129.6, 129.3 (d, $J = 8.8$ Hz), 128.6, 127.9, 115.7 (d, $J = 21.3$ Hz), 62.5, 44.7 ppm. **IR (neat):** ν 3194, 3025, 2848, 1637, 1558, 1446, 1308, 1292, 1106, 920, 904, 850, 744, 696, 666, 528, 433 cm^{-1} . **HRMS (ESI-TOF) m/z [$\text{M} + \text{H}$] $^+$:** Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ 259.1247; found 259.1243.



Chemical Formula: $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$

▪ ***N'*-benzyl-*N'*-4-dimethylbenzohydrazide (157)**

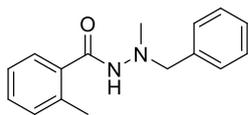
According to general procedure I, alkylation of 4-methylbenzohydrazide (0.5 mmol, 75 mg) with benzyl alcohol (5 equiv., 0.265 mL) afforded the pure product **157** as a white solid (98 mg, 77 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 1:1). The conversion was determined by $^1\text{H-NMR}$ spectroscopy in the crude product with 18 % of dimethylated derivative observed. **$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz):** δ 7.49 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.36-7.30 (m, 4H), 7.28-7.26 (m, 1H), 7.14 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.02 (br. s, 1H), 4.09 (s, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.35 (s, 3H) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz):** δ 166.3, 142.0, 136.0, 131.0, 129.6, 129.2, 128.5, 127.7, 127.0, 62.5, 44.6, 21.5 ppm. **IR (neat):** ν 3241, 3033, 2921, 1648, 1542, 1362, 1307, 1189, 1005, 909, 832, 746, 698, 614, 540, 409 cm^{-1} . **HRMS (ESI-TOF) m/z [$\text{M} + \text{H}$] $^+$:** Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}$ 255.1497; found 255.1503.



Chemical Formula: $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$

▪ ***N'*-benzyl-*N'*-methyl-[1,1'-biphenyl]-2-carbohydrazide (158)**

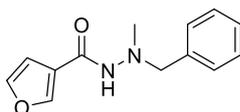
According to general procedure I, alkylation of [1,1'-biphenyl]-2-carbohydrazide (0.5 mmol, 106 mg) with benzyl alcohol (5 equiv., 0.265 mL) afforded the pure product **158** as a white solid (119 mg, 75 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 1:1). The conversion was determined by $^1\text{H-NMR}$ spectroscopy in the crude product with 18 % of dimethylated derivative observed. **$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 500 MHz):** δ 7.44 (td, $J = 1.3; 7.6$ Hz, 1H), 7.36-7.32 (m, 6H), 7.31-7.26 (m, 7H), 7.04 (dd, $J = 1.3; 7.6$ Hz, 1H), 3.68 (s, 2H), 2.33 (s, 3H) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD , 125 MHz):** δ 171.0, 141.5, 141.5, 138.0, 136.0, 131.1, 131.1, 130.6, 129.8, 129.3, 129.2, 128.8, 128.6, 128.6, 128.2, 63.8, 44.8 ppm. **IR (neat):** ν 3032, 1649, 1547, 1374, 1312, 1201, 1015, 965, 909, 816, 746, 696, 614, 542, 412 cm^{-1} . **HRMS (ESI-TOF) m/z [$\text{M} + \text{H}$] $^+$:** Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}$ 317.1654; found 317.1659.



Chemical Formula: C₁₆H₁₈N₂O

▪ ***N'*-benzyl-*N'*,2-dimethylbenzohydrazide (159)**

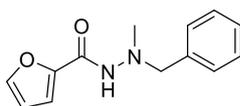
According to general procedure I, alkylation of 2-methylbenzohydrazide (0.5 mmol, 75 mg) with benzyl alcohol (5 equiv., 0.265 mL) afforded the pure product **159** as a white solid (98 mg, 77 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 1:1). The conversion was determined by ¹H-NMR spectroscopy in the crude product with 16 % of dimethylated derivative observed. **¹H-NMR (CD₃OD, 500 MHz):** δ 7.43 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.33-7.29 (m, 2H), 7.28-7.23 (m, 2H), 7.14-7.09 (m, 2H), 6.98 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.91 (s, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.05 (s, 3H) ppm. **¹³C-NMR (CD₃OD, 125 MHz):** δ 171.2, 138.4, 136.9, 136.4, 131.5, 130.9, 130.6, 129.2, 128.6, 128.0, 126.5, 64.0, 46.0, 19.1 ppm. **IR (neat):** ν 3243, 3021, 2956, 1648, 1517, 1375, 1312, 1201, 1006, 917, 833, 746, 696, 616, 536, 475, 409 cm⁻¹. **HRMS (ESI-TOF) m/z [M + H]⁺:** Calcd for C₁₆H₁₉N₂O 255.1497; found 255.1501.



Chemical Formula: C₁₃H₁₄N₂O₂

▪ ***N'*-benzyl-*N'*-methylfuran-3-carbohydrazide (160)**

According to general procedure I, alkylation of furan-3-carbohydrazide (0.5 mmol, 63 mg) with benzyl alcohol (5 equiv., 0.265 mL) afforded the pure product **160** as a white solid (66 mg, 57 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 1:1). The conversion was determined by ¹H-NMR spectroscopy in the crude product with 23 % of dimethylated derivative observed. **¹H-NMR (CD₃OD, 500 MHz):** δ 7.91 (d, *J* = 0.5 Hz, 1H), 7.49 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.27-7.24 (m, 2H), 7.22-7.19 (m, 1H), 3.91 (s, 2H), 2.65 (s, 3H) ppm. **¹³C-NMR (CD₃OD, 125 MHz):** δ 163.6, 146.3, 145.1, 138.1, 130.5, 129.2, 128.5, 122.2, 109.4, 64.0, 45.4 ppm. **IR (neat):** ν 3242, 3023, 2958, 1645, 1522, 1423, 1375, 1312, 1211, 1008, 922, 862, 816, 747, 694, 615, 535, 475, 411 cm⁻¹. **HRMS (ESI-TOF) m/z [M + H]⁺:** Calcd for C₁₃H₁₅N₂O₂ 231.1134; found 231.1133.

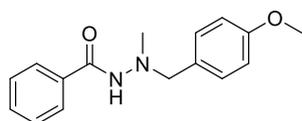


Chemical Formula: C₁₃H₁₄N₂O₂

▪ ***N'*-benzyl-*N'*-methylfuran-2-carbohydrazide (161)**

According to general procedure I, alkylation of furan-2-carbohydrazide (0.5 mmol, 63 mg) with benzyl alcohol (5 equiv., 0.265 mL) afforded the pure product **161** as a white solid (79 mg, 69 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 1:1). The conversion was determined by ¹H-NMR

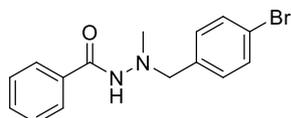
spectroscopy in the crude product with 20 % of dimethylated derivative observed. **¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz):** δ 7.34-7.30 (m, 5H), 7.27-7.26 (m, 1H), 7.22 (br. s, 1H), 7.09 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.43 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 4.04 (s, 2H), 2.72 (s, 3H) ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz):** δ 156.8, 147.2, 144.0, 135.6, 129.5, 128.5, 127.8, 114.9, 112.0, 62.9, 44.8 ppm. **IR (neat):** ν 3242, 3021, 2958, 1645, 1521, 1375, 1313, 1201, 1006, 922, 833, 746, 694, 615, 536, 475, 412 cm⁻¹. **HRMS (ESI-TOF) m/z [M + H]⁺:** Calcd for C₁₃H₁₅N₂O₂ 231.1134; found 231.1138.



Chemical Formula: C₁₆H₁₈N₂O₂

▪ ***N'*-(4-methoxybenzyl)-*N'*-methylbenzohydrazide (162)**

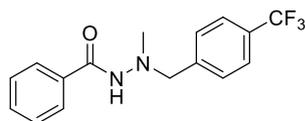
According to general procedure I, alkylation of benzohydrazide (0.5 mmol, 68 mg) with 4-methoxybenzyl alcohol (5 equiv., 345 mg) afforded the pure product **162** as a white solid (109 mg, 81 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 1:1). The conversion was determined by ¹H-NMR spectroscopy in the crude product with 10 % of dimethylated derivative observed. **¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz):** δ 7.53 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.39-7.36 (m, 1H), 7.27 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.19 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.98 (br. s, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.68 (s, 3H) ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz):** δ 166.3, 159.2, 133.9, 131.5, 130.8, 128.6, 127.9, 127.0, 113.9, 61.9, 55.3, 44.5 ppm. **IR (neat):** ν 3188, 2991, 2839, 1637, 1561, 1491, 1314, 1257, 1236, 1108, 1035, 908, 694, 529, 441 cm⁻¹. **HRMS (ESI-TOF) m/z [M + H]⁺:** Calcd for C₁₆H₁₉N₂O₂ 271.1447; found 271.1445.



Chemical Formula: C₁₅H₁₅BrN₂O

▪ ***N'*-(4-bromobenzyl)-*N'*-methylbenzohydrazide (163)**

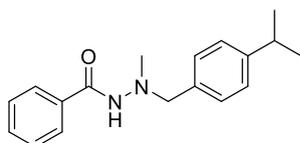
According to general procedure I, alkylation of benzohydrazide (0.5 mmol, 68 mg) with 4-bromobenzyl alcohol (5 equiv., 465 mg) afforded the pure product **163** as a white solid (106 mg, 67 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 1:1). The conversion was determined by ¹H-NMR spectroscopy in the crude product with 19 % of dimethylated derivative observed. **¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz):** δ 7.42 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.33-7.28 (m, 3H), 7.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.09 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 6.83 (br. s, 1H), 3.90 (s, 2H), 2.65 (s, 3H) ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz):** δ 166.5, 135.5, 133.8, 131.8, 131.7, 131.1, 128.7, 127.0, 121.7, 61.8, 44.8 ppm. **IR (neat):** ν 3253, 2969, 1648, 1637, 1464, 1303, 1070, 1012, 866, 804, 723, 690, 655, 544, 485, 412 cm⁻¹. **HRMS (ESI-TOF) m/z [M + H]⁺:** Calcd for C₁₅H₁₆BrN₂O 319.0446; found 319.0454.



Chemical Formula: C₁₆H₁₅F₃N₂O

▪ ***N'*-methyl-*N'*-(4-(trifluoromethyl)benzyl)benzohydrazide (164)**

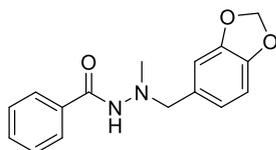
According to general procedure I, alkylation of benzohydrazide (0.5 mmol, 68 mg) with 4-trifluoromethylbenzyl alcohol (5 equiv., 440 mg) afforded the pure product **164** as a white solid (122 mg, 79 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 1:1). The conversion was determined by ¹H-NMR spectroscopy in the crude product with 9 % of dimethylated derivative observed. ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 7.51-7.47 (m, 4H), 7.43-7.41 (m, 2H), 7.39-7.36 (m, 1H), 7.25 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 7.15 (br. s, 1H), 4.08 (s, 2H), 2.75 (s, 3H) ppm. ¹⁹F-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ -62.4 ppm. ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 166.6, 140.9, 136.7, 131.8, 129.8 (q, *J* = 32.1 Hz), 129.4, 128.7, 127.0, 125.4 (q, *J* = 3.4 Hz), 124.2 (d, *J* = 270.2 Hz), 62.0, 45.0 ppm. IR (neat): ν 3248, 2988, 2901, 1647, 1638, 1326, 1160, 1066, 872, 692, 656, 422 cm⁻¹. HRMS (ESI-TOF) *m/z* [M + H]⁺: Calcd for C₁₆H₁₆N₂OF₃ 309.1215; found 309.1226.



Chemical Formula: C₁₈H₂₂N₂O

▪ ***N'*-(4-isopropylbenzyl)-*N'*-methylbenzohydrazide (165)**

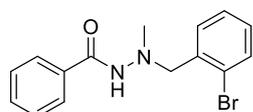
According to general procedure I, alkylation of benzohydrazide (0.5 mmol, 68 mg) with 4-isopropylbenzyl alcohol (5 equiv., 375 mg) afforded the pure product **165** as a white solid (101 mg, 72 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 1:1). The conversion was determined by ¹H-NMR spectroscopy in the crude product with 11 % of dimethylated derivative observed. ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 7.60 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.47-7.44 (m, 1H), 7.34 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.28 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.19 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 4.08 (s, 2H), 2.90 (sept, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.78 (s, 3H), 1.23 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H) ppm. ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 166.3, 148.4, 134.0, 133.1, 131.5, 129.6, 128.5, 127.0, 126.5, 62.1, 44.4, 33.8, 24.0 ppm. IR (neat): ν 3216, 2961, 2867, 1644, 1538, 1304, 1118, 1002, 914, 849, 808, 689, 663, 554, 445 cm⁻¹. HRMS (ESI-TOF) *m/z* [M + H]⁺: Calcd for C₁₈H₂₃N₂O 283.1810; found 283.1812.



Chemical Formula: C₁₆H₁₆N₂O₃

▪ ***N'*-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-ylmethyl)-*N'*-methylbenzohydrazide (166)**

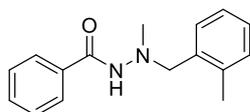
According to general procedure I, alkylation of benzohydrazide (0.5 mmol, 68 mg) with benzo[*d*][1,3]dioxol-5-ylmethanol (5 equiv., 380 mg) afforded the pure product **166** as a white solid (112 mg, 79 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 1:1). The conversion was determined by ¹H-NMR spectroscopy in the crude product with 12 % of dimethylated derivative observed. **¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz):** δ 7.59 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.41 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.32 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.19 (br. d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.87 (br. s, 1H), 6.75 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.89 (s, 2H), 3.96 (s, 2H), 2.73 (s, 3H) ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz):** δ 166.3, 147.8, 147.1, 133.9, 131.5, 129.9, 128.6, 127.0, 122.8, 109.9, 108.1, 101.0, 62.2, 44.4 ppm. **IR (neat):** ν 3252, 3064, 2791, 1651, 1551, 1490, 1445, 1307, 1288, 1231, 1097, 1035, 925, 871, 693, 650, 544 cm⁻¹. **HRMS (ESI-TOF) m/z [M + H]⁺:** Calcd for C₁₆H₁₇N₂O₃ 285.1239; found 285.1245.



Chemical Formula: C₁₅H₁₅BrN₂O

▪ ***N'*-(2-bromobenzyl)-*N'*-methylbenzohydrazide (167)**

According to general procedure I, alkylation of benzohydrazide (0.5 mmol, 68 mg) with 2-bromobenzyl alcohol (5 equiv., 465 mg) afforded the pure product **167** as a white solid (76 mg, 48 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 1:1). The conversion was determined by ¹H-NMR spectroscopy in the crude product with 38 % of dimethylated derivative observed. **¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz):** δ 7.64 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.59-7.55 (m, 2H), 7.20 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.36 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.27 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.25 (br. s, 1H), 7.12 (td, *J* = 1.5; 7.6 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 2.90 (s, 3H) ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz):** δ 166.5, 136.2, 133.8, 132.8, 131.7, 131.5, 129.2, 128.6, 127.6, 127.0, 124.6, 61.7, 45.4 ppm. **IR (neat):** ν 3211, 2967, 1639, 1548, 1407, 1310, 1066, 1026, 929, 761, 693, 452 cm⁻¹. **HRMS (ESI-TOF) m/z [M + H]⁺:** Calcd for C₁₅H₁₆BrN₂O 319.0446; found 319.0449.

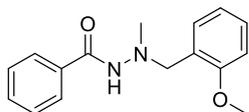


Chemical Formula: C₁₆H₁₈N₂O

▪ ***N'*-methyl-*N'*-(2-methylbenzyl)benzohydrazide (168)**

According to general procedure I, alkylation of benzohydrazide (0.5 mmol, 68 mg) with 2-methylbenzyl alcohol (5 equiv., 305 mg) afforded the pure product **168** as a white solid (64 mg, 50 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 1:1). The conversion was determined by ¹H-NMR spectroscopy in the crude product with 35 % of dimethylated derivative observed. **¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz):** δ 7.59 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.44 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.35 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.19-7.11 (m, 3H), 7.08 (br. s, 1H), 4.11 (s, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.45 (s, 3H) ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz):** δ 166.7, 137.9, 135.0, 134.1, 131.6, 130.5, 130.4, 128.6, 127.8, 127.0, 125.8, 60.4,

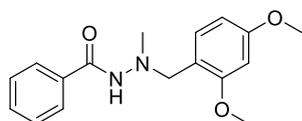
44.8, 19.3 ppm. **IR (neat):** ν 3240, 2966, 1639, 1537, 1467, 1302, 1288, 1075, 911, 711, 697, 629, 448 cm^{-1} . **HRMS (ESI-TOF) m/z [M + H]⁺:** Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}$ 255.1497; found 255.1508.



Chemical Formula: $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$

▪ ***N'*-methyl-*N'*-(2-methoxybenzyl)benzohydrazide (169)**

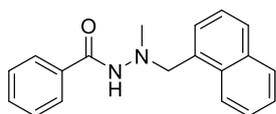
According to general procedure I, alkylation of benzohydrazide (0.5 mmol, 68 mg) with 2-methoxybenzyl alcohol (5 equiv., 345 mg) afforded the pure product **169** as a white solid (76 mg, 56 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 1:1). The conversion was determined by ¹H-NMR spectroscopy in the crude product with 32 % of dimethylated derivative observed. **¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz):** δ 7.65 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.46 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.42 (br. s, 1H), 7.40-7.35 (m, 3H), 7.31-7.28 (m, 1H), 6.95 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.76 (s, 3H) ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz):** δ 165.8, 157.8, 134.1, 132.2, 131.4, 129.3, 128.5, 126.9, 123.8, 120.8, 110.6, 56.5, 55.4, 44.7 ppm. **IR (neat):** ν 3234, 2986, 1639, 1579, 1495, 1245, 1052, 913, 756, 689, 573, 494 cm^{-1} . **HRMS (ESI-TOF) m/z [M + H]⁺:** Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2$ 271.1447; found 271.1448.



Chemical Formula: $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$

▪ ***N'*-(2,4-dimethoxybenzyl)-*N'*-methylbenzohydrazide (170)**

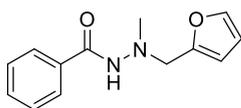
According to general procedure I, alkylation of benzohydrazide (0.5 mmol, 68 mg) with 2,4-dimethoxybenzyl alcohol (5 equiv., 420 mg) afforded the pure product **170** as a white solid (71 mg, 47 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 1:1). The conversion was determined by ¹H-NMR spectroscopy in the crude product with 32 % of dimethylated derivative observed. **¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz):** δ 7.62 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.43 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.35 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.24 (s, 1H), 7.20 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.47-6.44 (m, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 2.70 (s, 3H) ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz):** δ 165.8, 160.8, 158.9, 134.2, 133.1, 131.4, 128.5, 127.0, 116.1, 104.4, 98.7, 56.1, 55.5, 55.4, 44.6 ppm. **IR (neat):** ν 3234, 2986, 1640, 1579, 1495, 1306, 1245, 1066, 924, 756, 689, 573, 494, 467 cm^{-1} . **HRMS (ESI-TOF) m/z [M + Na]⁺:** Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{Na}$ 323.1372; found 323.1369.



Chemical Formula: C₁₉H₁₈N₂O

▪ ***N'*-methyl-*N'*-(naphthalen-1-ylmethyl)benzohydrazide (171)**

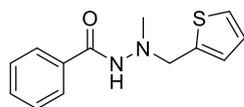
According to general procedure I, alkylation of benzohydrazide (0.5 mmol, 68 mg) with naphthalen-1-ylmethanol (5 equiv., 395 mg) afforded the pure product **171** as a white solid (103 mg, 71 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 1:1). The conversion was determined by ¹H-NMR spectroscopy in the crude product with 18 % of dimethylated derivative observed. **¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz):** δ 8.47 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 7.4 Hz, 3H), 7.52-7.43 (m, 3H), 7.41-7.33 (m, 3H), 7.17 (br. s, 1H), 4.58 (s, 2H), 2.88 (s, 3H) ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz):** δ 166.9, 133.9, 132.6, 132.5, 131.6, 128.7, 128.6, 128.5, 128.3, 127.0, 126.4, 125.9, 125.3, 124.8, 60.2, 44.4 ppm. **IR (neat):** ν 3257, 2988, 1647, 1623, 1394, 1284, 1066, 905, 800, 692, 559, 442, 413 cm⁻¹. **HRMS (ESI-TOF) m/z [M + Na]⁺:** Calcd for C₁₉H₁₈N₂ONa 313.1317; found 313.1313.



Chemical Formula: C₁₃H₁₄N₂O₂

▪ ***N'*-(furan-2-ylmethyl)-*N'*-methylbenzohydrazide (172)**

According to general procedure I, alkylation of benzohydrazide (0.5 mmol, 68 mg) with furan-2-ylmethanol (5 equiv., 0.217 mL) afforded the pure product **172** as a light yellow solid (64 mg, 56 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 1:1). The conversion was determined by ¹H-NMR spectroscopy in the crude product with 24 % of dimethylated derivative observed. **¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz):** δ 7.67 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.49-7.46 (m, 1H), 7.42-7.38 (m, 3H), 7.24 (br. s, 1H), 6.35 (br. s, 1H), 6.29 (br. s, 1H), 4.10 (s, 2H), 2.71 (s, 3H) ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz):** δ 166.2, 150.3, 143.0, 133.8, 131.7, 128.7, 127.1, 110.5, 110.3, 54.1, 44.1 ppm. **IR (neat):** ν 3239, 2961, 1643, 1579, 1445, 1293, 1128, 1007, 916, 802, 632, 530, 479, 413 cm⁻¹. **HRMS (ESI-TOF) m/z [M + Na]⁺:** Calcd for C₁₃H₁₄N₂O₂Na 253.0953; found 253.0961.

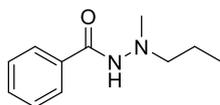


Chemical Formula: C₁₃H₁₄N₂OS

▪ ***N'*-methyl-*N'*-(thiophen-2-ylmethyl)benzohydrazide (173)**

According to general procedure I, alkylation of benzohydrazide (0.5 mmol, 68 mg) with thiophen-2-ylmethanol (5 equiv., 0.238 mL) afforded the pure product **173** as a light yellow solid (78 mg, 63 %) by

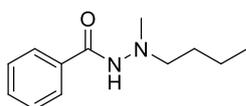
silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 1:1). The conversion was determined by $^1\text{H-NMR}$ spectroscopy in the crude product with 22 % of dimethylated derivative observed. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 7.65 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.47 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.38 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.29 (br. d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.04 (br. s, 1H), 7.01-6.99 (m, 2H), 4.34 (s, 2H), 2.79 (s, 3H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): δ 166.3, 137.2, 133.8, 131.8, 128.7, 128.1, 127.1, 127.1, 126.1, 56.0, 44.0 ppm. IR (neat): ν 3240, 2958, 1645, 1544, 1445, 1293, 1228, 1075, 916, 831, 691, 478, 413 cm^{-1} . HRMS (ESI-TOF) m/z [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{OS}$ 247.0905; found 247.0901.



Chemical Formula: $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$

▪ *N'*-methyl-*N'*-propylbenzohydrazide (174)

According to general procedure I, alkylation of benzohydrazide (0.5 mmol, 68 mg) with *n*-propanol (5 equiv., 0.186 mL) afforded the pure product **174** as a white solid (62 mg, 65 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 1:1). The conversion was determined by $^1\text{H-NMR}$ spectroscopy in the crude product with 28 % of dimethylated derivative observed. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 7.69 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.43 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.34 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 6.96 (br. s, 1H), 2.69 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.67 (s, 3H), 1.51 (sext, $J = 7.5$ Hz, 2H), 0.88 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): δ 166.2, 134.0, 131.5, 128.5, 127.1, 61.6, 46.2, 20.5, 11.6 ppm. IR (neat): ν 2971, 2917, 2901, 1691, 1610, 1450, 1425, 1380, 1251, 1066, 1057, 984, 925, 849, 725, 596, 515, 455 cm^{-1} . HRMS (ESI-TOF) m/z [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: Calcd for $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}$ 194.1341; found 194.1345.



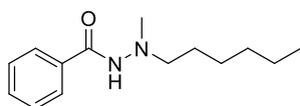
Chemical Formula: $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$

▪ *N'*-butyl-*N'*-methylbenzohydrazide (175)

According to general procedure I, alkylation of benzohydrazide (0.5 mmol, 68 mg) with *n*-butanol (5 equiv., 0.228 mL) afforded the pure product **175** as a white solid (61 mg, 59 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 1:1). The conversion was determined by $^1\text{H-NMR}$ spectroscopy in the crude product with 37 % of dimethylated derivative observed. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 7.71 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.45 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.37 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 6.85 (br. s, 1H), 2.74 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 1.56-1.50 (m, 2H), 1.31 (sext, $J = 7.5$ Hz, 2H), 0.87 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): δ 166.2, 134.0, 131.6, 128.6, 127.1, 59.6, 46.3, 29.4, 20.4, 14.1 ppm. IR (neat): ν 3236, 2901, 1649, 1563, 1452, 1381, 1250, 1028, 923, 722, 692, 613 cm^{-1} . HRMS (ESI-TOF) m/z [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}$ 207.1497; found 207.1505.

▪ Scale up of the reaction to 5 mmol starting material

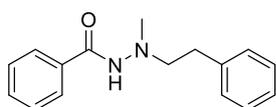
In a 30 mL flame-dried Schlenk tube equipped with a stirring bar, benzohydrazide (5 mmol, 680 mg), *n*-butanol (5 equiv., 2.28 mL), ruthenium complex **Ru1** (25.1 mg, 1 mol %), Me₃NO (11.1 mg, 2 mol %), NaO^tBu (480 mg, 1 equiv.) and methanol (5 mL, 1 M) were poured in under an argon atmosphere. The mixture was rapidly stirred at room temperature for 2 min and then placed into a pre-heated oil bath at 110 °C and stirred over 24 hours. The mixture was cooled-down to room temperature, filtrated over celite with diethyl ether and concentrated under reduced pressure. The conversion was determined by ¹H-NMR spectroscopy and the residue was purified by flash chromatography on silica gel using pentane-ethyl acetate (1:1) as eluent to afford the pure product **175** as a white solid (548 mg, 57 %). ¹H-NMR data were comparable with the previous NMR data.



Chemical Formula: C₁₄H₂₂N₂O

▪ ***N'*-hexyl-*N'*-methylbenzohydrazide (176)**

According to general procedure I, alkylation of benzohydrazide (0.5 mmol, 68 mg) with *n*-hexanol (5 equiv., 0.312 mL) afforded the pure product **176** as a white solid (70 mg, 60 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 1:1). The conversion was determined by ¹H-NMR spectroscopy in the crude product with 30 % of dimethylated derivative observed. ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 7.71 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.48-7.46 (m, 1H), 7.37 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 6.83 (br. s, 1H), 2.74 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 2.69 (s, 3H), 1.56-1.51 (m, 2H), 1.33-1.23 (m, 6H), 0.83 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H) ppm. ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 166.2, 134.0, 131.61, 128.7, 127.1, 60.0, 46.3, 31.8, 27.3, 27.0, 22.7, 14.1 ppm. IR (neat): ν 3237, 2988, 2971, 1649, 1548, 1394, 1230, 1076, 921, 694, 660, 550 cm⁻¹. HRMS (ESI-TOF) *m/z* [M + H]⁺: Calcd for C₁₄H₂₃N₂O 235.1810; found 235.1810.

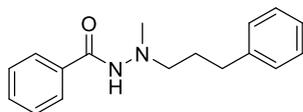


Chemical Formula: C₁₆H₁₈N₂O

▪ ***N'*-methyl-*N'*-phenethylbenzohydrazide (177)**

According to general procedure I, alkylation of benzohydrazide (0.5 mmol, 68 mg) with 2-phenylethan-1-ol (5 equiv., 0.299 mL) afforded the pure product **177** as a white solid (60 mg, 47 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 1:1). The conversion was determined by ¹H-NMR spectroscopy in the crude product with 44 % of dimethylated derivative observed. ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 7.67 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.49 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.30-7.27 (m, 2H), 7.23-7.18 (m, 3H), 6.93 (br. s, 1H), 3.14-3.10 (m, 2H), 2.94-2.91 (m, 2H), 2.79 (s, 3H) ppm. ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 166.3, 139.8, 133.8, 131.7, 128.7, 128.6, 128.6, 127.1, 126.3, 60.9, 46.2,

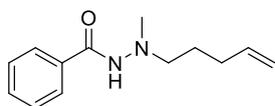
34.0 ppm. **IR (neat):** ν 3215, 2988, 1639, 1557, 1452, 1394, 1230, 1075, 786, 694, 503 cm^{-1} . **HRMS (ESI-TOF) m/z [M + H]⁺:** Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}$ 255.1497; found 255.1504.



Chemical Formula: $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$

▪ ***N'*-methyl-*N'*-(3-phenylpropyl)benzohydrazide (178)**

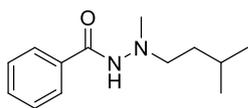
According to general procedure I, alkylation of benzohydrazide (0.5 mmol, 68 mg) with 3-phenylpropan-1-ol (5 equiv., 0.338 mL) afforded the pure product **178** as a white solid (64 mg, 48 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 1:1). The conversion was determined by ¹H-NMR spectroscopy in the crude product with 41 % of dimethylated derivative observed. **¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz):** δ 7.71 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.45 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.36 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.26-7.23 (m, 2H), 7.17-7.15 (m, 3H), 7.02 (br. s, 1H), 2.78 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.70-2.67 (m, 5H), 1.85 (quint, $J = 7.4$ Hz, 2H) ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz):** δ 166.3, 141.9, 133.9, 131.6, 128.6, 128.5, 128.4, 127.1, 125.8, 59.0, 46.3, 33.3, 29.0 ppm. **IR (neat):** ν 3234, 2972, 1646, 1545, 1448, 1394, 1076, 912, 804, 717, 657, 528, 408 cm^{-1} . **HRMS (ESI-TOF) m/z [M + H]⁺:** Calcd for $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}$ 269.1654; found 269.1660.



Chemical Formula: $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$

▪ ***N'*-methyl-*N'*-(pent-4-en-1-yl)benzohydrazide (179)**

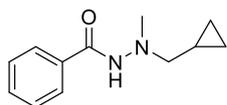
According to general procedure I, alkylation of benzohydrazide (0.5 mmol, 68 mg) with pent-4-en-1-ol (5 equiv., 0.256 mL) afforded the pure product **179** as a white solid (55 mg, 51 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 1:1). The conversion was determined by ¹H-NMR spectroscopy in the crude product with 40 % of dimethylated derivative observed. **¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz):** δ 7.71 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.46 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.38 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 6.86 (br. s, 1H), 5.73 (ddt, $J = 6.7; 10.2; 17.0$ Hz, 1H), 5.00 (dd, $J = 1.5; 17.0$ Hz, 1H), 4.92 (dd, $J = 1.5; 10.2$ Hz, 1H), 2.79-2.76 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.08 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.62 (quint, $J = 7.2$ Hz, 2H) ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz):** δ 166.3, 138.3, 134.0, 131.6, 128.7, 127.1, 115.0, 59.2, 46.3, 31.3, 26.5 ppm. **IR (neat):** ν 3242, 2971, 2902, 1648, 1596, 1463, 1422, 1346, 1249, 1063, 983, 926, 724, 583, 462 cm^{-1} . **HRMS (ESI-TOF) m/z [M + H]⁺:** Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}$ 219.1497; found 219.1503.



Chemical Formula: C₁₃H₂₀N₂O

▪ ***N'*-isopentyl-*N'*-methylbenzohydrazide (180)**

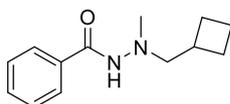
According to general procedure I, alkylation of benzohydrazide (0.5 mmol, 68 mg) 3-methylbutan-1-ol (5 equiv., 0.271 mL) afforded the pure product **180** as a white solid (57 mg, 52 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 1:1). The conversion was determined by ¹H-NMR spectroscopy in the crude product with 40 % of dimethylated derivative observed. **¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz):** δ 7.70 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.43 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.35 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.97 (br. s, 1H), 2.77-2.74 (m, 2H), 2.67 (s, 3H), 1.56 (sept, *J* = 6.7 Hz, 1H), 1.44-1.40 (m, 2H), 0.84 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H) ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz):** δ 166.2, 134.0, 131.5, 128.6, 127.1, 58.1, 46.3, 36.1, 26.2, 22.7 ppm. **IR (neat):** ν 3242, 2988, 2901, 1647, 1451, 1394, 1230, 1076, 897, 695, 432 cm⁻¹. **HRMS (ESI-TOF) m/z [M + H]⁺:** Calcd for C₁₃H₂₁N₂O 221.1654; found 221.1660.



Chemical Formula: C₁₂H₁₆N₂O

▪ ***N'*-(cyclopropylmethyl)-*N'*-methylbenzohydrazide (181)**

According to general procedure I, alkylation of benzohydrazide (0.5 mmol, 68 mg) with cyclopropylmethanol (5 equiv., 0.202 mL) afforded the pure product **181** as a white solid (65 mg, 64 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 2:8). The conversion was determined by ¹H-NMR spectroscopy in the crude product with 28 % of dimethylated derivative observed. **¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz):** δ 7.71 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.46 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.38 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.05 (br. s, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.71 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.02-0.97 (m, 1H), 0.53-0.49 (m, 2H), 0.16-0.13 (m, 2H) ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz):** δ 166.2, 134.1, 131.6, 128.7, 127.1, 64.0, 45.5, 8.1, 3.5 ppm. **IR (neat):** ν 2988, 2901, 1629, 1382, 1075, 891, 672, 432 cm⁻¹. **HRMS (ESI-TOF) m/z [M + H]⁺:** Calcd for C₁₂H₁₇N₂O 205.1341; found 205.1342.

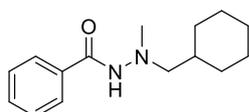


Chemical Formula: C₁₃H₁₈N₂O

▪ ***N'*-(cyclobutylmethyl)-*N'*-methylbenzohydrazide (182)**

According to general procedure I, alkylation of benzohydrazide (0.5 mmol, 68 mg) with cyclobutylmethanol (5 equiv., 0.241 mL) afforded the pure product **182** as a white solid (66 mg, 61 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 4:6). The conversion was determined by

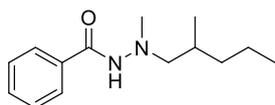
¹H-NMR spectroscopy in the crude product with 34 % of dimethylated derivative observed. **¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz):** δ 7.69 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.45 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.37 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 6.86 (br. s, 1H), 2.82 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.68 (s, 3H), 2.62-2.56 (m, 1H), 2.08-2.02 (m, 2H), 1.92-1.83 (m, 1H), 1.81-1.68 (m, 3H) ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz):** δ 166.1, 134.0, 131.6, 128.7, 127.1, 65.7, 46.3, 33.9, 27.5, 19.0 ppm. **IR (neat):** ν 3246, 2971, 1648, 1545, 1379, 1249, 1076, 913, 695, 655, 404 cm⁻¹. **HRMS (ESI-TOF) m/z [M + H]⁺:** Calcd for C₁₃H₁₉N₂O 219.1497; found 219.1501.



Chemical Formula: C₁₅H₂₂N₂O

▪ ***N'*-(cyclohexylmethyl)-*N'*-methylbenzohydrazide (183)**

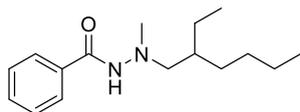
According to general procedure I, alkylation of benzohydrazide (0.5 mmol, 68 mg) with cyclohexylmethanol (5 equiv., 0.320 mL) afforded the pure product **183** as a white solid (50 mg, 41 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 1:1). The conversion was determined by ¹H-NMR spectroscopy in the crude product with 53 % of dimethylated derivative observed. **¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz):** δ 7.70 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.45 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.37 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 6.87 (br. s, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.60 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.86-1.84 (m, 2H), 1.68-1.66 (m, 2H), 1.63-1.61 (m, 1H), 1.52-1.44 (m, 1H), 1.23-1.09 (m, 3H), 0.95-0.88 (m, 2H) ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz):** δ 166.1, 134.1, 131.6, 128.6, 127.1, 66.6, 46.8, 36.1, 31.6, 26.7, 26.1 ppm. **IR (neat):** ν 3243, 2972, 1649, 1532, 1386, 1223, 1084, 907, 696, 652, 413 cm⁻¹. **HRMS (ESI-TOF) m/z [M + H]⁺:** Calcd for C₁₅H₂₃N₂O 247.1810; found 247.1816.



Chemical Formula: C₁₄H₂₂N₂O

▪ ***N'*-methyl-*N'*-(2-methylpentyl)benzohydrazide (184)**

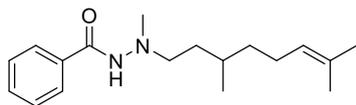
According to general procedure I, alkylation of benzohydrazide (0.5 mmol, 68 mg) with 2-methylpentan-1-ol (5 equiv., 0.309 mL) afforded the pure product **184** as a white solid (46 mg, 39 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 1:1). The conversion was determined by ¹H-NMR spectroscopy in the crude product with 47 % of dimethylated derivative observed. **¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz):** δ 7.70 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.46 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.38 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.81 (br. s, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.70-2.67 (m, 1H), 2.58-2.53 (m, 1H), 1.67-1.63 (m, 1H), 1.48-1.33 (m, 2H), 1.28-1.21 (m, 1H), 1.13-1.09 (m, 1H), 0.96 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.85 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H) ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz):** δ 166.1, 134.2, 131.6, 128.7, 127.1, 66.7, 46.7, 37.2, 31.3, 20.1, 18.3, 14.4 ppm. **IR (neat):** ν 3243, 2988, 1647, 1394, 1250, 1057, 897, 695, 432 cm⁻¹. **HRMS (ESI-TOF) m/z [M + H]⁺:** Calcd for C₁₄H₂₃N₂O 235.1810; found 235.1815.



Chemical Formula: C₁₆H₂₆N₂O

▪ ***N'*-(2-ethylhexyl)-*N'*-methylbenzohydrazide (185)**

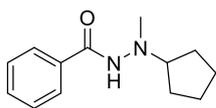
According to general procedure I, alkylation of benzohydrazide (0.5 mmol, 68 mg) with 2-ethylhexan-1-ol (5 equiv., 0.392 mL) afforded the pure product **185** as a white solid (46 mg, 35 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 1:1). The conversion was determined by ¹H-NMR spectroscopy in the crude product with 41 % of dimethylated derivative observed. **¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz):** δ 7.69 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.46 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.77 (br. s, 1H), 2.72 (s, 3H), 2.67 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 1.50-1.45 (m, 2H), 1.41-1.35 (m, 2H), 1.33-1.21 (m, 5H), 0.88-0.84 (m, 6H) ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz):** δ 166.1, 134.2, 131.6, 128.7, 127.0, 63.8, 46.6, 37.4, 31.1, 29.0, 24.3, 23.2, 14.3, 10.7 ppm. **IR (neat):** ν 3242, 2972, 1648, 1374, 1239, 1062, 912, 694, 412 cm⁻¹. **HRMS (ESI-TOF) m/z [M + H]⁺:** Calcd for C₁₆H₂₇N₂O 263.2123; found 263.2126.



Chemical Formula: C₁₈H₂₈N₂O

▪ ***N'*-(3,7-dimethyloct-6-en-1-yl)-*N'*-methylbenzohydrazide (186)**

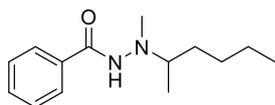
According to general procedure I, alkylation of benzohydrazide (0.5 mmol, 68 mg) with citronellol (5 equiv., 0.457 mL) afforded the pure product **186** as a light yellow solid (56 mg, 39 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 1:1). The conversion was determined by ¹H-NMR spectroscopy in the crude product with 35 % of dimethylated derivative observed. **¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz):** δ 7.70 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.45 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.37 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.85 (br. s, 1H), 5.03 (app t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 2.82-2.73 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 1.99-1.88 (m, 2H), 1.64 (s, 3H), 1.62-1.57 (m, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.50-1.45 (m, 1H), 1.41-1.26 (m, 3H), 1.17-1.10 (m, 1H), 0.86 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H) ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz):** δ 166.2, 134.0, 131.6, 131.3, 128.6, 127.1, 124.8, 58.0, 46.3, 37.2, 34.2, 30.7, 25.8, 25.5, 19.7, 17.7 ppm. **IR (neat):** ν 3243, 2987, 2901, 1648, 1592, 1496, 1421, 1392, 1076, 982, 695, 581, 423 cm⁻¹. **HRMS (ESI-TOF) m/z [M + H]⁺:** Calcd for C₁₈H₂₉N₂O 289.2286; found 289.2282.



Chemical Formula: C₁₃H₁₈N₂O

▪ ***N'*-cyclopentyl-*N'*-methylbenzohydrazide (187)**

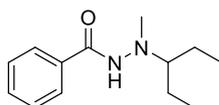
According to general procedure J, alkylation of benzohydrazide (0.5 mmol, 68 mg) with cyclopentanol (5 equiv., 0.218 mL) afforded the pure product **187** as a light yellow solid (49 mg, 45 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 2:8). The conversion was determined by ¹H-NMR spectroscopy in the crude product with 51 % of dimethylated derivative observed. **¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz):** δ 7.69 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.43 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.35 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 6.97 (br. s, 1H), 3.12 (quint, *J* = 7.4 Hz, 1H), 2.65 (s, 3H), 1.80-1.76 (m, 2H), 1.72-1.66 (m, 2H), 1.62-1.51 (m, 4H) ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz):** δ 166.1, 134.1, 131.5, 128.6, 127.1, 69.1, 45.0, 30.3, 24.5 ppm. **IR (neat):** ν 3218, 2938, 1645, 1549, 1446, 1304, 1289, 933, 895, 723, 695, 609 cm⁻¹. **HRMS (ESI-TOF) m/z [M + H]⁺:** Calcd for C₁₃H₁₉N₂O 219.1497; found 219.1504.



Chemical Formula: C₁₄H₂₂N₂O

▪ ***N'*-(hexan-2-yl)-*N'*-methylbenzohydrazide (188)**

According to general procedure J, alkylation of benzohydrazide (0.5 mmol, 68 mg) with hexan-2-ol (5 equiv., 0.315 mL) afforded the pure product **188** as a light yellow solid (57 mg, 49 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 1:1). The conversion was determined by ¹H-NMR spectroscopy in the crude product with 32 % of dimethylated derivative observed. **¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz):** δ 7.71 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.48 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.41 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 6.70 (br. s, 1H), 2.92-2.87 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 1.68-1.64 (m, 2H), 1.40-1.25 (m, 4H), 1.10 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.88 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz):** δ 166.4, 134.3, 131.6, 128.8, 127.1, 61.3, 42.8, 33.0, 28.7, 23.0, 14.4, 14.2 ppm. **IR (neat):** ν 3248, 1649, 1541, 1446, 1292, 1162, 1072, 969, 909, 854, 749, 691, 664, 527 cm⁻¹. **HRMS (ESI-TOF) m/z [M + H]⁺:** Calcd for C₁₄H₂₃N₂O 235.1810; found 235.1813.

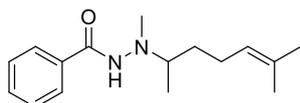


Chemical Formula: C₁₃H₂₀N₂O

▪ ***N'*-methyl-*N'*-(pentan-3-yl)benzohydrazide (189)**

According to general procedure J, alkylation of benzohydrazide (0.5 mmol, 68 mg) with pentan-3-ol (5 equiv., 0.269 mL) afforded the pure product **189** as a light yellow solid (46 mg, 42 %) by silica flash

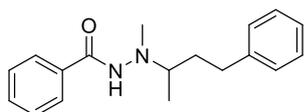
column chromatography (pentane/ethyl acetate 1:1). The conversion was determined by $^1\text{H-NMR}$ spectroscopy in the crude product with 48 % of dimethylated derivative observed. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , **500 MHz**): δ 7.71 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.48 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 6.76 (br. s, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.61-2.56 (m, 1H), 1.63-1.55 (m, 2H), 1.50-1.42 (m, 2H), 0.99 (t, $J = 7.4$ Hz, 6H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , **125 MHz**): δ 166.2, 134.4, 131.6, 128.7, 127.1, 68.7, 42.8, 22.3, 11.1 ppm. **IR** (neat): ν 3249, 1649, 1536, 1435, 1362, 1253, 1086, 963, 914, 856, 763, 684, 612, 485 cm^{-1} . **HRMS** (ESI-TOF) m/z [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}$ 221.1654; found 221.1661.



Chemical Formula: $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$

▪ ***N'*-methyl-*N'*-(6-methylhept-5-en-2-yl)benzohydrazide (190)**

According to general procedure J, alkylation of benzohydrazide (0.5 mmol, 68 mg) with 6-methylhept-5-en-2-ol (5 equiv., 320 mg) afforded the pure product **190** as a white solid (61 mg, 47 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 1:1). The conversion was determined by $^1\text{H-NMR}$ spectroscopy in the crude product with 44 % of dimethylated derivative observed. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , **500 MHz**): δ 7.72 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.48 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.41 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 6.71 (br. s, 1H), 5.08 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 2.93-2.87 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.16-2.02 (m, 2H), 1.72-1.68 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.38-1.30 (m, 1H), 1.11 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , **125 MHz**): δ 166.4, 134.3, 132.1, 131.7, 128.8, 127.1, 124.2, 60.8, 42.9, 33.4, 25.8, 25.0, 17.8, 14.3 ppm. **IR** (neat): ν 3242, 2971, 2901, 1649, 1583, 1461, 1436, 1362, 1248, 1074, 965, 712, 583, 462 cm^{-1} . **HRMS** (ESI-TOF) m/z [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}$ 261.1657; found 261.1654.

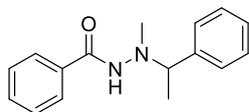


Chemical Formula: $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$

▪ ***N'*-methyl-*N'*-(4-phenylbutan-2-yl)benzohydrazide (191)**

According to general procedure J, alkylation of benzohydrazide (0.5 mmol, 68 mg) with 4-phenylbutan-2-ol (5 equiv., 375 mg) afforded the pure product **191** as a light yellow solid (48 mg, 34 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 1:1). The conversion was determined by $^1\text{H-NMR}$ spectroscopy in the crude product with 55 % of dimethylated derivative observed. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , **500 MHz**): δ 7.71 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.48 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.41 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.28-7.20 (m, 4H), 7.15 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.71 (br. s, 1H), 2.90 (quint, $J = 6.4$ Hz, 1H), 2.82-2.72 (m, 2H), 2.68 (s, 3H), 1.99-1.92 (m, 1H), 1.67-1.60 (m, 1H), 1.15 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , **125 MHz**): δ 166.4, 142.4, 134.2, 131.7, 128.8, 128.6, 128.5, 127.1, 125.9, 60.6, 42.9, 35.6, 32.6, 14.0 ppm. **IR**

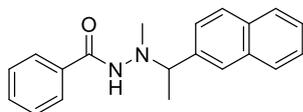
(neat): ν 3242, 2971, 2903, 1649, 1582, 1467, 1418, 1348, 1263, 1192, 912, 853, 644, 416 cm^{-1} . **HRMS (ESI-TOF) m/z $[M + H]^+$** : Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}$ 283.1341; found 283.1343.



Chemical Formula: $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$

▪ ***N'*-methyl-*N'*-(1-phenylethyl)benzohydrazide (192)**

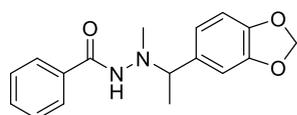
According to general procedure J, alkylation of benzohydrazide (0.5 mmol, 68 mg) with 1-phenylethan-1-ol (5 equiv., 0.300 mL) afforded the pure product **192** as a white solid (55 mg, 43 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 1:1). The conversion was determined by $^1\text{H-NMR}$ spectroscopy in the crude product with 49 % of dimethylated derivative observed. **$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz)**: δ 7.61-7.59 (m, 2H), 7.48-7.46 (m, 1H), 7.39-7.36 (m, 6H), 7.31-7.29 (m, 1H), 6.75 (br. s, 1H), 4.11 (q, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.65 (s, 3H), 1.49 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz)**: δ 166.5, 140.5, 134.1, 131.6, 128.7, 128.7, 128.0, 127.9, 127.0, 65.6, 43.3, 20.1 ppm. **IR (neat)**: ν 3236, 3057, 2926, 1650, 1529, 1371, 1284, 1116, 862, 746, 692, 515, 467 cm^{-1} . **HRMS (ESI-TOF) m/z $[M + H]^+$** : Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}$ 255.1497; found 255.1503.



Chemical Formula: $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$

▪ ***N'*-methyl-*N'*-(1-(naphthalen-2-yl)ethyl)benzohydrazide (193)**

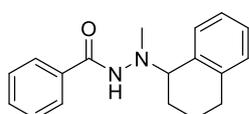
According to general procedure J, alkylation of benzohydrazide (0.5 mmol, 68 mg) with 1-(naphthalen-2-yl)ethan-1-ol (5 equiv., 430 mg) afforded the pure product **193** as a white solid (65 mg, 43 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 1:1). The conversion was determined by $^1\text{H-NMR}$ spectroscopy in the crude product with 51 % of dimethylated derivative observed. **$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz)**: δ 7.87-7.80 (m, 4H), 7.63-7.61 (m, 2H), 7.56 (dd, $J = 1.5; 8.4$ Hz, 1H), 7.51-7.44 (m, 3H), 7.35 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 6.86 (br. s, 1H), 4.30 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H), 2.70 (s, 3H), 1.57 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz)**: δ 166.5, 138.5, 134.0, 133.4, 133.2, 131.6, 128.7, 128.4, 128.0, 127.8, 127.0, 126.8, 126.3, 126.0, 125.9, 65.8, 43.4, 20.3 ppm. **IR (neat)**: ν 3236, 2959, 1651, 1532, 1287, 1066, 900, 862, 748, 691, 482 cm^{-1} . **HRMS (ESI-TOF) m/z $[M + \text{Na}]^+$** : Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{ONa}$ 327.1473; found 327.1477.



Chemical Formula: $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$

▪ ***N'*-(1-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-yl)ethyl)-*N'*-methylbenzohydrazide (194)**

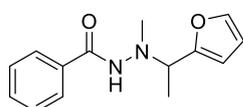
According to general procedure J, alkylation of benzohydrazide (0.5 mmol, 68 mg) with 1-(benzo[*d*][1,3]dioxol-5-yl)ethan-1-ol (5 equiv., 415 mg) afforded the pure product **194** as a white solid (72 mg, 48 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 1:1). The conversion was determined by ¹H-NMR spectroscopy in the crude product with 49 % of dimethylated derivative observed. **¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz):** δ 7.58-7.56 (m, 2H), 7.43-7.40 (m, 1H), 7.35-7.32 (m, 2H), 6.82 (br. s, 1H), 6.74-6.69 (m, 3H), 5.89-5.88 (m, 2H), 3.98 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 2.57 (s, 3H), 1.37 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H) ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz):** δ 166.4, 148.0, 147.2, 134.6, 134.1, 131.7, 128.8, 127.0, 121.3, 108.2, 108.1, 101.2, 65.2, 43.2, 20.3 ppm. **IR (neat):** ν 3233, 2972, 1652, 1580, 1308, 1097, 900, 862, 748, 679, 478 cm⁻¹. **HRMS (ESI-TOF) m/z [M + Na]⁺:** Calcd for C₁₇H₁₈N₂O₃Na 321.1215; found 321.1221.



Chemical Formula: C₁₈H₂₀N₂O

▪ ***N'*-methyl-*N'*-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)benzohydrazide (195)**

According to general procedure J, alkylation of benzohydrazide (0.5 mmol, 68 mg) with 1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-ol (5 equiv., 368 mg) afforded the pure product **195** as a light yellow solid (53 mg, 38 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 1:1). The conversion was determined by ¹H-NMR spectroscopy in the crude product with 48 % of dimethylated derivative observed. **¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz):** δ 7.66-7.65 (m, 1H), 7.59 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.48-7.45 (m, 1H), 7.36 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.18-7.16 (m, 2H), 7.11-7.09 (m, 1H), 6.89 (br. s, 1H), 4.22 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 2.88-2.84 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.13-2.09 (m, 1H), 2.06-2.00 (m, 1H), 1.98-1.91 (m, 1H), 1.76-1.69 (m, 2H) ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz):** δ 166.3, 138.4, 135.5, 134.3, 131.6, 129.7, 129.1, 128.7, 127.4, 127.1, 125.8, 63.6, 42.1, 29.3, 24.0, 20.4 ppm. **IR (neat):** ν 3249, 2972, 1648, 1543, 1447, 1346, 1182, 1074, 976, 919, 862, 775, 684, 643, 532 cm⁻¹. **HRMS (ESI-TOF) m/z [M + Na]⁺:** Calcd for C₁₈H₂₀N₂ONa 303.1473; found 303.1478.

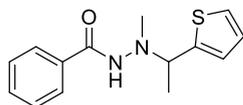


Chemical Formula: C₁₄H₁₆N₂O₂

▪ ***N'*-(1-(furan-2-yl)ethyl)-*N'*-methylbenzohydrazide (196)**

According to general procedure J, alkylation of benzohydrazide (0.5 mmol, 68 mg) with 1-(furan-2-yl)ethan-1-ol (5 equiv., 280 mg) afforded the pure product **196** as a light yellow solid (50 mg, 41 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 1:1). The conversion was determined by ¹H-NMR spectroscopy in the crude product with 52 % of dimethylated derivative observed. **¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz):** δ 7.72 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.52-7.41 (m, 4H), 7.00 (br. s, 1H), 6.38 (dd, *J* = 1.9;

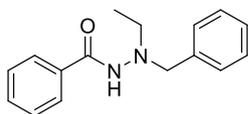
3.2 Hz, 1H), 6.27 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 4.17 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.57 (s, 3H), 1.50 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): δ 166.2, 153.7, 142.6, 134.0, 131.7, 128.7, 127.1, 111.9, 110.3, 108.7, 58.3, 43.0, 17.3 ppm. **IR** (neat): ν 3263, 2977, 1651, 1548, 1307, 1288, 1078, 911, 749, 691, 644, 609, 478, 414 cm^{-1} . **HRMS** (ESI-TOF) m/z [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$: Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}$ 267.1109; found 267.1114.



Chemical Formula: $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{OS}$

▪ ***N'*-methyl-*N'*-(1-(thiophen-2-yl)ethyl)benzohydrazide (197)**

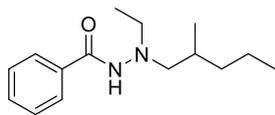
According to general procedure J, alkylation of benzohydrazide (0.5 mmol, 68 mg) with 1-(thiophen-2-yl)ethan-1-ol (5 equiv., 320 mg) afforded the pure product **197** as a light yellow solid (51 mg, 39 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 1:1). The conversion was determined by $^1\text{H-NMR}$ spectroscopy in the crude product with 53 % of dimethylated derivative observed. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 7.73 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.49 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.41 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.05 (dd, $J = 3.4$; 4.9 Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 6.75 (br. s, 1H), 4.45 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.62 (s, 3H), 1.58 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): δ 166.4, 141.0, 133.8, 131.8, 128.8, 127.2, 127.1, 126.6, 125.1, 60.5, 42.9, 20.8 ppm. **IR** (neat): ν 3262, 2982, 1650, 1552, 1312, 1293, 1083, 921, 753, 693, 652, 612, 523, 414 cm^{-1} . **HRMS** (ESI-TOF) m/z [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{OS}$ 261.1065; found 261.1066.



Chemical Formula: $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$

▪ ***N'*-benzyl-*N'*-ethylbenzohydrazide (198)**

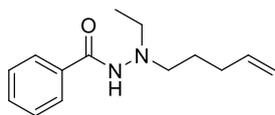
According to general procedure K, alkylation of benzohydrazide (0.5 mmol, 68 mg) with benzyl alcohol (5 equiv., 0.265 mL) afforded the pure product **198** as a light yellow solid (79 mg, 62 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 3:1). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 7.58-7.57 (m, 2H), 7.47-7.44 (m, 1H), 7.38-7.32 (m, 6H), 7.29-7.28 (m, 1H), 6.78 (br. s, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.02 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 1.17 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): δ 167.0, 136.4, 134.1, 131.6, 129.7, 128.7, 128.5, 127.7, 127.0, 61.0, 50.7, 12.6 ppm. **IR** (neat): ν 3248, 2972, 1649, 1541, 1446, 1292, 1162, 1072, 1002, 969, 909, 854, 749, 691, 664, 527 cm^{-1} . **HRMS** (ESI-TOF) m/z [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}$ 255.1497; found 255.1501.



Chemical Formula: C₁₅H₂₄N₂O

▪ ***N'*-ethyl-*N'*-(2-methylpentyl)benzohydrazide (199)**

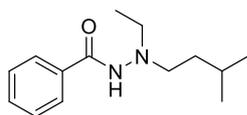
According to general procedure K, alkylation of benzohydrazide (0.5 mmol, 68 mg) with 2-methylpentan-1-ol (5 equiv., 0.309 mL) afforded the pure product **199** as a white solid (65 mg, 52 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 3:1). ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 7.70 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.46 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.38 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.70 (br. s, 1H), 2.88 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.71 (dd, *J* = 6.2; 12.3 Hz, 1H), 2.55 (dd, *J* = 8.0; 12.3 Hz, 1H), 1.69-1.63 (m, 1H), 1.49-1.33 (m, 2H), 1.27-1.22 (m, 1H), 1.11 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 1.09-1.05 (m, 1H), 0.96 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.85 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H) ppm. ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 166.7, 134.4, 131.5, 128.7, 127.0, 64.6, 52.6, 37.3, 31.3, 20.1, 18.4, 14.4, 12.2 ppm. IR (neat): ν 3248, 2972, 1648, 1394, 1380, 1296, 1239, 1062, 912, 694, 432 cm⁻¹. HRMS (ESI-TOF) *m/z* [M + H]⁺: Calcd for C₁₅H₂₅N₂O 249.1967; Found 249.1972.



Chemical Formula: C₁₄H₂₀N₂O

▪ ***N'*-ethyl-*N'*-(pent-4-en-1-yl)benzohydrazide (200)**

According to general procedure K, alkylation of benzohydrazide (0.5 mmol, 68 mg) with pent-4-en-1-ol (5 equiv., 0.256 mL) afforded the pure product **200** as a light yellow solid (56 mg, 48 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 3:1). ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 7.71 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.47 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 6.64 (br. s, 1H), 5.73 (ddt, *J* = 6.7; 10.2; 16.9 Hz, 1H), 5.02-4.97 (m, 1H), 4.94-4.92 (m, 1H), 2.86 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.82-2.79 (m, 2H), 2.12-2.08 (m, 2H), 1.64 (quint, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.12 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm. ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 167.0, 138.3, 134.1, 131.6, 128.7, 127.1, 115.0, 57.6, 52.6, 31.4, 26.4, 12.1 ppm. IR (neat): ν 3248, 2971, 2902, 1648, 1596, 1462, 1422, 1382, 1347, 1223, 1098, 982, 912, 748, 582, 462 cm⁻¹. HRMS (ESI-TOF) *m/z* [M + H]⁺: Calcd for C₁₄H₂₁N₂O 233.1615; found 233.1617.

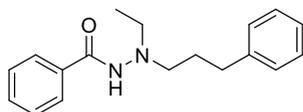


Chemical Formula: C₁₄H₂₂N₂O

▪ ***N'*-isopentyl-*N'*-ethylbenzohydrazide (201)**

According to general procedure K, alkylation of benzohydrazide (0.5 mmol, 68 mg) 3-methylbutan-1-ol (5 equiv., 0.271 mL) afforded the pure product **201** as a white solid (66 mg, 56 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 3:1). ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 7.73 (d, *J* = 7.2

Hz, 2H), 7.48 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.41 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 6.51 (br. s, 1H), 2.86 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.84-2.80 (m, 2H), 1.59 (sept, $J = 6.7$ Hz, 1H), 1.50-1.46 (m, 2H), 1.13 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.89 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): δ 166.9, 134.2, 131.7, 128.8, 127.1, 56.7, 52.7, 36.0, 26.5, 22.8, 12.1 ppm. IR (neat): ν 3232, 3024, 2970, 1649, 1535, 1288, 1078, 911, 759, 693, 564, 499 cm^{-1} . HRMS (ESI-TOF) m/z [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: Calcd for $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}$ 235.1810; found 235.1812.

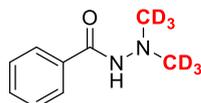


Chemical Formula: $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$

▪ *N'*-ethyl-*N'*-(3-phenylpropyl)benzohydrazide (202)

According to general procedure K, alkylation of benzohydrazide (0.5 mmol, 68 mg) with 3-phenylpropan-1-ol (5 equiv., 0.338 mL) afforded the pure product **202** as a white solid (100 mg, 71 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 3:1). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 7.73 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.51 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.43 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.30-7.27 (m, 2H), 7.21-7.18 (m, 3H), 6.57 (br. s, 1H), 2.86 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.85 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 2.71 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 1.91 (quint, $J = 7.7$ Hz, 1H), 1.16 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz): δ 167.0, 142.0, 134.1, 131.7, 128.7, 128.6, 128.4, 127.1, 125.9, 57.6, 52.7, 33.5, 28.9, 12.1 ppm. IR (neat): ν 3235, 2964, 1647, 1538, 1373, 1285, 1155, 1081, 904, 805, 692, 654, 571, 494 cm^{-1} . HRMS (ESI-TOF) m/z [$\text{M} + \text{H}$] $^+$: Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}$ 283.1341; found 283.1345.

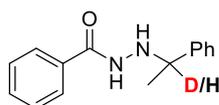
6. Deuterium Labeling.



Chemical Formula: $\text{C}_9\text{H}_6\text{D}_6\text{N}_2\text{O}$

▪ *N,N'*-dimethylbenzohydrazide (127- d_6)

According to a modified general procedure H, alkylation of benzohydrazide (0.5 mmol, 68 mg) with methanol- d_4 used as solvent (0.5 M) afforded the pure product **127- d_6** as a white solid (75 mg, 88 %) by silica flash column chromatography (pure ethyl acetate). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 8.05 (br. s, 1H), 7.76-7.74 (m, 2H), 7.52-7.49 (m, 1H), 7.41 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H) ppm.

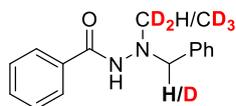


Chemical Formula: $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{DN}_2\text{O}$

▪ *N'*-(1-phenylethyl)benzohydrazide (146- d_1)

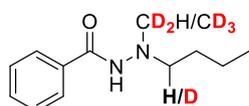
According to general procedure H, alkylation of benzohydrazide (0.5 mmol, 68 mg) with 1-phenylethan-1- d_1 -ol (5 equiv., 308 mg) afforded the pure product **146- d_1** as a white solid (82 mg, 68 %) by silica

flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 3:1). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 7.63-7.61 (m, 2H), 7.50-7.47 (m, 1H), 7.43-7.34 (m, 7H), 7.31-7.28 (m, 1H), 5.09 (br. s, 1H), 1.43 (br. s, 3H) ppm.



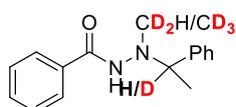
▪ ***N'*-benzyl-*N'*-methylbenzohydrazide (154-*d*₄)**

According to general procedure I, alkylation of benzohydrazide (0.5 mmol, 68 mg) with benzyl alcohol (5 equiv, 0.265 mL) using methanol-*d*₄ (1 M) afforded the pure product **154-*d*₄** as a white solid (92 mg, 76 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 1:1). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 7.58 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 7.42 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.34-7.30 (m, 6H), 7.28-7.25 (m, 1H), 7.06 (br. s, 1H), 4.08 (s, 2H), 2.73 (s, 1H) ppm. **HRMS (ESI-TOF) m/z [$M + H$]⁺ of major compound observed:** Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{D}_2\text{ON}_2$ 243.1466; found 243.1464.



▪ ***N'*-butyl-*N'*-methylbenzohydrazide (175-*d*₄)**

According to general procedure I, alkylation of benzohydrazide (0.5 mmol, 68 mg) with *n*-butanol (5 equiv, 0.228 mL) using methanol-*d*₄ (1 M) afforded the pure product **175-*d*₄** as a white solid (66 mg, 63 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 1:1). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 7.70 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.45 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.35 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 6.88 (br. s, 1H), 2.77-2.71 (m, 1.67H), 2.64 (s, 1H), 1.55-1.49 (m, 2H), 1.31 (sext, $J = 7.5$ Hz, 2H), 0.85 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H) ppm. **HRMS (ESI-TOF) m/z [$M + H$]⁺ of majors compounds observed:** Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{D}_3\text{ON}_2$ 210.1686; Found 210.1681. Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{D}_4\text{ON}_2$ 211.1748; found 211.1741.



▪ ***N'*-benzyl-*N'*-methylbenzohydrazide (192-*d*₄)**

According to general procedure J, alkylation of benzohydrazide (0.5 mmol, 68 mg) with 1-phenylethan-1-ol (5 equiv, 0.300 mL) using methanol-*d*₄ (1 M) afforded the pure product **192-*d*₄** as a white solid (55 mg, 42 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 1:1). $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz): δ 7.61-7.59 (m, 2H), 7.48-7.45 (m, 1H), 7.40-7.34 (m, 6H), 7.32-7.29 (m, 1H), 6.72 (br. s, 1H), 4.13-4.12 (m, 0.49 H), 2.61 (s, 0.45 H), 1.49-1.46 (m, 0.33 H) ppm. **HRMS (ESI-TOF) m/z [$M + \text{Na}$]⁺ of majors compounds observed:** Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{D}_5\text{ONa}_2$ 282.1631; found 282.1627. Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{D}_6\text{ONa}_2$ 283.1693; found 283.1687.

**CHAPITRE V: β -ALKYLATION D'ALCOOLS PAR
TRANSFERT D'HYDROGENE : ALKYLATION
D'ALCOOLS DE TYPE 2-ARYLETHANOLS.**

I. Introduction.

L'alkylation d'alcool est une réaction qui a été étudiée depuis très longtemps et qui permet d'obtenir à partir d'un ou deux alcools, un nouvel alcool fonctionnalisé. Le premier exemple a été proposé par Guerbet¹⁵⁷ (Schéma 5.1) qui a décrit la première dimérisation d'alcool primaire pour obtenir un nouvel alcool β -alkylé. Suite à ces travaux, cette réaction a considérablement été développée: de nombreuses réactions décrivant un couplage croisé d'alcool à partir d'un alcool secondaire comme pro-nucléophile et d'un alcool primaire en tant que pro-électrophile ont émergé¹⁵⁸ (réaction (1), Schéma 5.1).

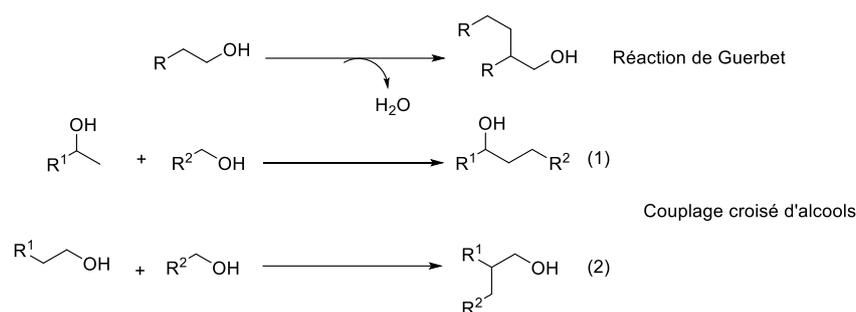


Schéma 5.1: Différentes alkylations d'alcools.

Cette réaction a également été décrite récemment de manière énantiosélective avec des complexes de ruthénium (Schéma 5.2).¹⁵⁹ En effet, l'équipe de Zhao^{159b} a décrit la première version énantiosélective de cette réaction à partir du complexe **Ru13** à ligand phosphine-oxazoline. Les produits sont obtenus à température ambiante et les excès énantiomériques sont très bons (de 84 à 92 %), cependant peu d'exemples ont été développés et les rendements observés sont modestes (9 exemples, 19 à 40 %). L'équipe de Wang^{159a} a également développé cette réaction à partir du complexe **Ru14** qui est un complexe de type Noyori. Contrairement à la méthode de Zhao, les conditions de Wang nécessitent un chauffage à 60 °C; néanmoins de nombreux exemples ont été développés, avec de bien meilleurs rendements (51 exemples, 87 à 98 %).

¹⁵⁷ (a) Guerbet, M. C. R. *Acad. Sci. Paris* **1899**, 128, 1002-1004. (b) Guerbet, M. C. R. *Acad. Sci. Paris* **1909**, 149, 129-132.

¹⁵⁸ (a) Cho, C. S.; Kim, B. T.; Kim, H.-S.; Kim, T.-J.; Shim, S. C. *Organometallics* **2003**, 22, 3608-3610. (b) Adair, G. R. A.; Williams, J. M. J. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 8233-8235. (c) Fujita, K.-I.; Asai, C.; Yamaguchi, T.; Hanasaka, F.; Yamaguchi, R. *Org. Lett.* **2005**, 7, 4017-4019. (d) Viciano, M.; Sanaù, M.; Peris, E. *Organometallics* **2007**, 26, 6050-6054. (e) Cheung, H. W.; Lee, T. Y.; Lui, H. Y.; Yeung, C. H.; Lau, C. P. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 2975-2983. (f) Xu, C.; Goh, L. Y.; Pullarkat, S. A. *Organometallics* **2011**, 30, 6499-6502. (g) Yang, J.; Liu, X.; Meng, D.-L.; Chen, H.-Y.; Zong, Z.-H.; Feng, T.-T.; Sun, K. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 328-334. (h) Xu, Q.; Chen, J.; Liu, Q. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 697-704. (i) Roy, B. C.; Chakrabarti, K.; Shee, S.; Paul, S.; Kundu, S. *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 18147-18155. (j) Freitag, F.; Irrgang, T.; Kempe, R. *Chem. Eur. J.* **2017**, 23, 12110-12113. (k) Liu, T.; Wang, L.; Wu, K.; Yu, Z. *ACS Catal.* **2018**, 8, 7201-7207.

¹⁵⁹ (a) Wang, K.; Zhang, L.; Tang, W.; Sun, H.; Xue, D.; Lei, M.; Xiao, J.; Wang, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 11408-11415. (b) Ng, T. W.; Liao, G.; Lau, K. K.; Pan, H.-J.; Zhao, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 11384-11389.

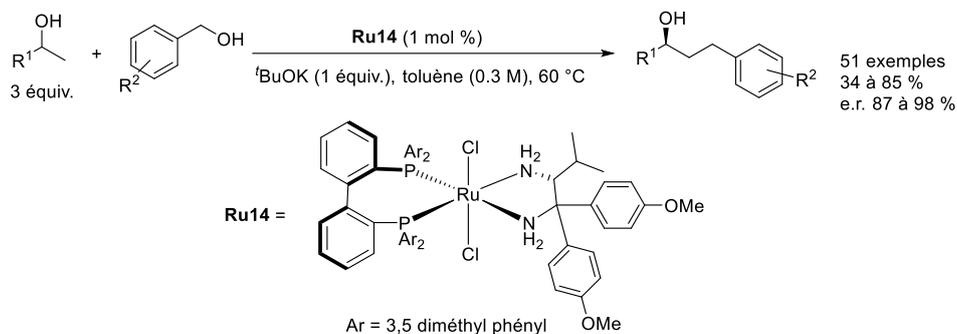
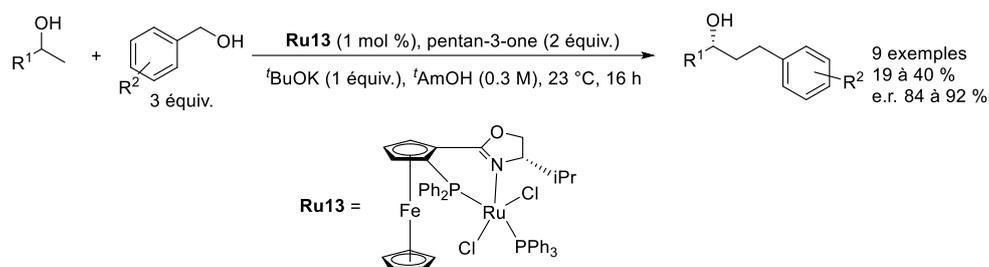


Schéma 5.2: β -Alkylation d'alcools primaires.

Une réaction moins connue est le couplage croisé entre deux alcools primaires (réaction (2), Schéma 5.1). En utilisant deux alcools primaires, et en présence d'un complexe organométallique, il est possible de les déshydrogéner pour former les deux aldéhydes (Schéma 5.3). La condensation en milieu basique permet alors d'obtenir un énal qui peut ensuite être réduit pour former l'alcool alkylé désiré. Ce chapitre se concentre uniquement sur ce dernier type d'alkylation avec dans un premier temps, un état de l'art, puis les résultats obtenus pendant cette thèse dans un second temps.

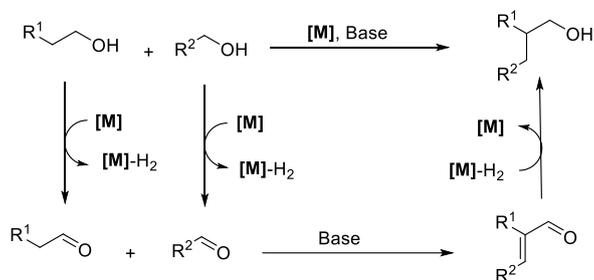


Schéma 5.3: β -Alkylation d'alcools primaires.

II. β -Alkylation d'alcools primaires par transfert d'hydrogène.

1. β -Alkylation d'alcools primaires en catalyse homogène.

En 2014, l'équipe de Beller a décrit une méthode de β -alkylation d'alcools de type 2-aryléthanol¹⁶⁰ à l'aide d'un système à deux complexes de ruthénium (Schéma 5.4). Il s'agit des complexes Ru-MACHO **Ru11** et du complexe de Shvo **Ru4**. La réaction se limite seulement à ces alcools homobenzyles et seul le méthanol a été utilisé comme réactif alkylant. Une quantité catalytique de base (NaOH, 10 mol %) suffit à obtenir les produits méthylés avec de bons rendements

¹⁶⁰ Li, Y.; Li, H.; Junge, H.; Beller, M. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 14991-14994.

(59 à 87 %). Le choix d'utiliser deux complexes organométalliques est justifié de la manière suivante: le complexe **Ru11** favoriserait la déshydrogénation du méthanol alors que le complexe **Ru4** favoriserait quant à lui la déshydrogénation de l'alcool homobenzyle.

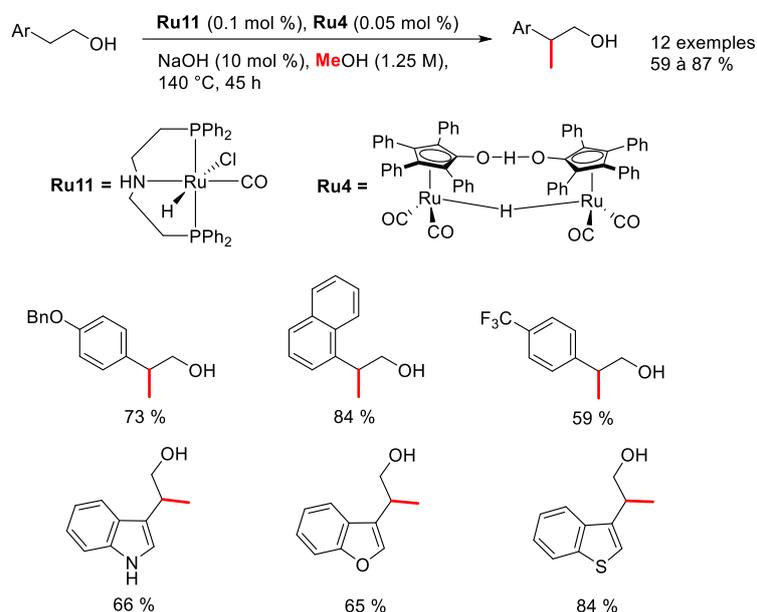
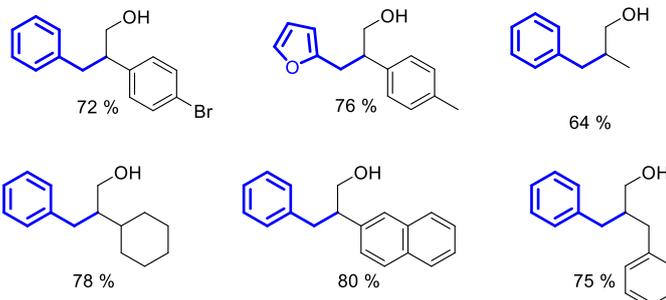
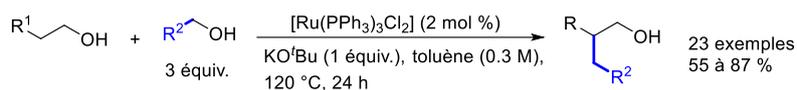


Schéma 5.4: β -Alkylation d'alcools décrits par Beller.

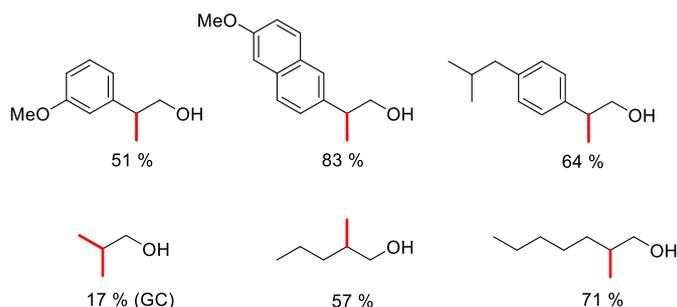
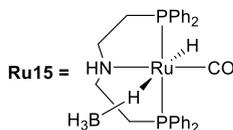
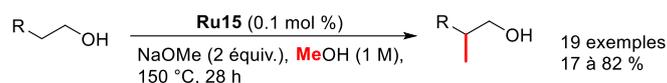
L'équipe de Johnson s'est également intéressée à cette réaction et a décrit une réaction similaire en utilisant exclusivement des alcools benzyliques comme réactifs alkylants¹⁶¹ (Schéma 5.5) à l'aide d'un complexe de ruthénium commercial. Contrairement à Beller, la réaction ne se limite pas seulement aux alcools de type 2-aryléthanol comme pro-nucléophiles : des alcools comme le *n*-propanol ou encore le 2-cyclohexyléthan-1-ol ont également pu être alkylés. Toutefois, elle nécessite une charge catalytique beaucoup plus importante par rapport à la méthode de Beller (2 mol % contre 0.1 de **Ru11** et 0.05 mol % de **Ru4**). Un excès d'alcool benzylique est nécessaire (3 équiv.) pour obtenir les produits avec de bons rendements. Les alcools benzyliques hétérocycliques, tel que le furan-2-ylméthanol, sont également tolérés pour obtenir les alcools β -alkylés.

¹⁶¹ Manojveer, S.; Salahi, S.; Wendt, O. F.; Johnson, M. T. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 10864-10870.



Sch\u00e9ma 5.5: β -Alkylation d'alcools d\u00e9crits par Johnson.

Toujours en pr\u00e9sence d'un complexe de ruth\u00e9nium, Leitner a \u00e9largi les possibilit\u00e9s de la r\u00e9action d\u00e9crite par Beller (Sch\u00e9ma 5.6) en mettant en jeu uniquement le complexe dihydrure **Ru15**,¹⁶² analogue du complexe **Ru11** utilis\u00e9 par Beller. En utilisant une base plus forte et en exc\u00e8s (NaOMe, 2 \u00e9quiv.), la r\u00e9action a \u00e9t\u00e9 \u00e9largie \u00e0 de nombreux alcools aliphatiques. Des alcools aliphatiques volatils tels que l'\u00e9thanol, le *n*-propanol ou encore le *n*-butanol ont pu \u00eatre m\u00e9thyl\u00e9s avec des rendements modestes \u00e0 bons (17 \u00e0 57 %), le produit dim\u00e9thyl\u00e9 a \u00e9t\u00e9 obtenu dans le cas de l'\u00e9thanol (17 % observ\u00e9 en GC).



*Sch\u00e9ma 5.6: β -Alkylation d'alcools d\u00e9crits par Leitner \u00e0 partir du complexe **Ru13**.*

Leitner a ensuite repris ces conditions en rempla\u00e7ant le complexe de ruth\u00e9nium par le complexe de mangan\u00e8se **Mn1**¹⁶³, \u00e9galement coordinn\u00e9 \u00e0 un ligand pince de type PNP (Sch\u00e9ma 5.7). Il s'agit d'une des premi\u00e8res m\u00e9thodologies \u00e0 d\u00e9crire cette r\u00e9action en pr\u00e9sence d'un complexe de m\u00e9tal abondant. Bien que la charge catalytique soit plus importante (0.5 mol % contre 0.1 mol % pour **Ru13**), les

¹⁶² Kaithal, A.; Schmitz, M.; H\u00f6lscher, M.; Leitner, W. *ChemCatChem* **2019**, *11*, 5287-5291.

¹⁶³ Kaithal, A.; van Bonn, P.; H\u00f6lscher, M.; Leitner, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *132*, 221-226.

rendements ont été sensiblement améliorés (jusqu'à 94 % au lieu de 82 %). De plus, la réaction a été élargie à d'autres alcools comme des diols.

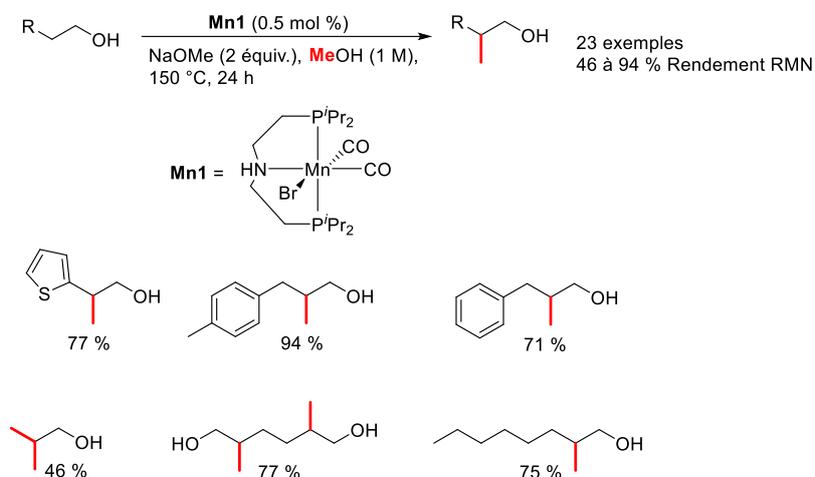


Schéma 5.7: β -Alkylation d'alcools décrits par Leitner à partir du complexe Mn1.

2. β -Alkylation d'alcools primaires en catalyse hétérogène.

En 2012, Ramón a développé une réaction de β -alkylation d'alcools¹⁶⁴ en utilisant différents alcools benzyliques (Schéma 5.8) à l'aide d'iridium supporté sur de la magnétite (Fe_3O_4). Bien que la charge catalytique soit faible (0.14 mol %), un temps de réaction très important (96 h) est nécessaire pour obtenir de bons rendements. Comme Johnson¹⁶¹, différents alcools aliphatiques ont pu être alkylés tel que des alcools linéaires comme le *n*-butanol. De plus, le catalyseur a pu être réutilisé jusqu'à dix fois sans observer de grande perte d'activité.

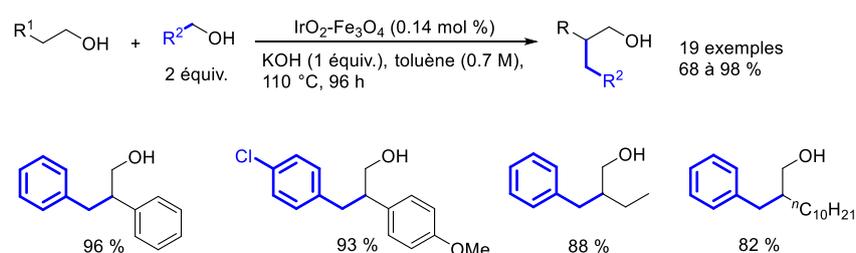
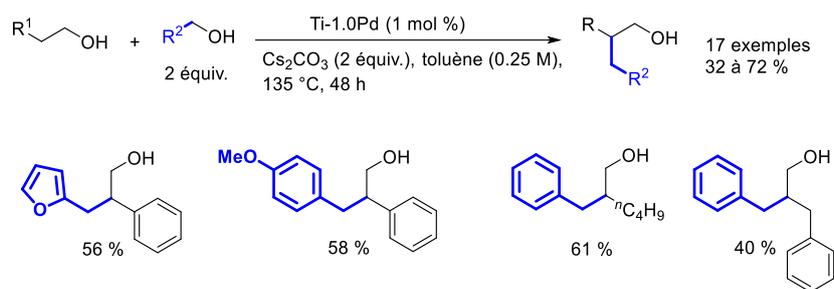


Schéma 5.8: β -Alkylation d'alcools décrits par Ramón.

Récemment, Obora a décrit cette réaction d'alkylation avec un catalyseur hétérogène de titane et de palladium¹⁶⁵ (Schéma 5.9). Comme la méthode de Ramón, des alcools homobenzyliques ainsi que des alcools aliphatiques sont tolérés, néanmoins les rendements obtenus sont globalement moins bons que ceux décrits par Ramón (de 32 à 72 % contre 68 à 98 % pour Ramón).

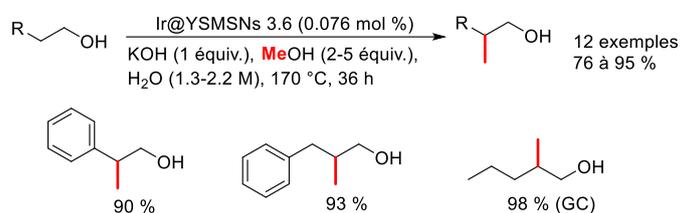
¹⁶⁴ Cano, R.; Yus, M.; Ramón, D. J. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 7628-7630.

¹⁶⁵ Utsunomiya, M.; Kondo, R.; Oshima, T.; Safumi, M.; Suzuki, T.; Obora, Y. *Chem. Commun.* **2021**, 57, 5139-5142.



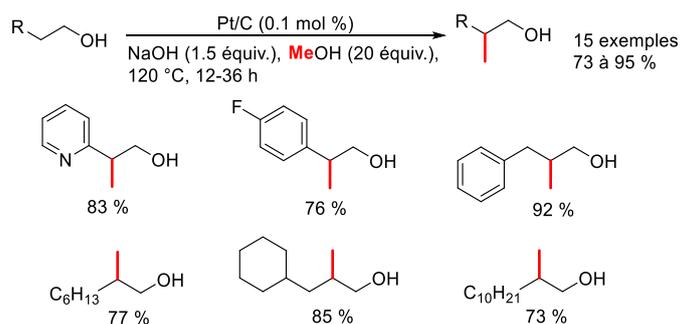
Sch\u00e9ma 5.9: β -Alkylation d'alcools d\u00e9crits par Obora.

En utilisant un complexe d'iridium encapsul\u00e9 dans des nanosph\u00e8res de carbones poreuses, Mu a d\u00e9crit une r\u00e9action de β -m\u00e9thylation d'alcools¹⁶⁶ (Sch\u00e9ma 5.10). Un avantage de cette m\u00e9thode r\u00e9side dans la faible charge catalytique (0.076 mol %) et l'utilisation d'eau comme solvant. Par rapport aux m\u00e9thodes de catalyse homog\u00e8ne, un faible exc\u00e8s de m\u00e9thanol (2-5 \u00e9quiv.) permet d'obtenir les produits m\u00e9thyl\u00e9s avec de bons rendements (76 \u00e0 95 %).



Sch\u00e9ma 5.10: β -Alkylation d'alcools d\u00e9crits par Mu.

Shimizu a \u00e9galement d\u00e9crit une m\u00e9thode de m\u00e9thylation d'alcools¹⁶⁷ (Sch\u00e9ma 5.11) en utilisant du platine support\u00e9 sur charbon. Comme Mu, de nombreux alcools aliphatiques ont pu \u00eatre m\u00e9thyl\u00e9s avec de tr\u00e8s bons rendements (73 \u00e0 95 %). De plus, Shimizu a montr\u00e9 que le catalyseur pouvait \u00eatre recycl\u00e9 jusqu'\u00e0 quatre fois sans perte d'activit\u00e9.



Sch\u00e9ma 5.11: β -Alkylation d'alcools d\u00e9crits par Shimizu.

¹⁶⁶ Liu, Q.; Xu, G.; Wang, Z.; Liu, X.; Wang, X.; Dong, L.; Mu, X.; Liu, H. *ChemSusChem* **2017**, *10*, 4748-4755.

¹⁶⁷ Siddiki, S. M. A. H.; Touchy, A. S.; Jamil, A. R.; Toyao, T.; Shimizu, K.-I. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 3091-3103.

III. β -Alkylation d'alcools primaires catalysée par Fe1.

1. Optimisation de la réaction.

L'étude présentée dans cette partie est directement issue des travaux sur la dialkylation croisée des cétones (chapitre III, partie 1). En effet lors de cette étude, des essais ont été réalisés afin d'étendre cette réaction à d'autres alcools que l'alcool benzylique (Schéma 5.12). Dans les deux premières réactions, la cétone diméthylée a été le produit majoritaire observée. Dans le cas de la réaction (3), lorsque le 2-phényléthan-1-ol a été utilisé comme alcool dans ces conditions, des traces de l'alcool β -méthylé ont été observées.

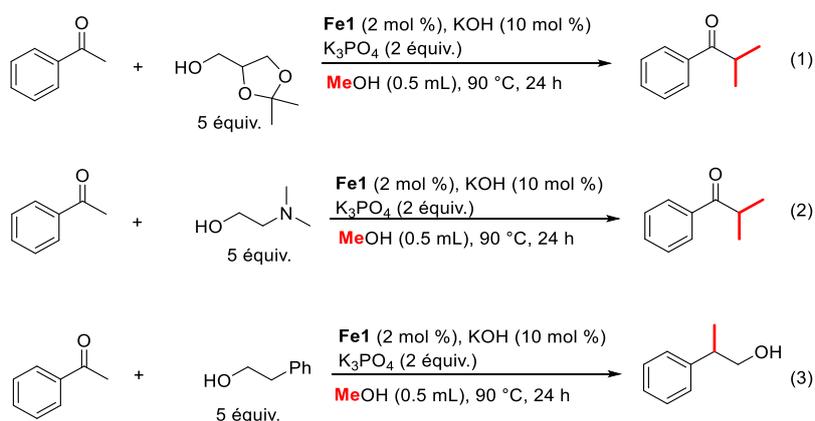


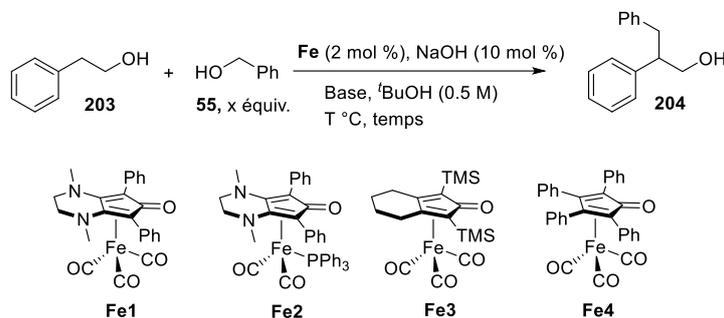
Schéma 5.12: Extension de l'alkylation tandem de cétones à d'autres alcools.

Avant d'optimiser cette réaction avec le méthanol, une étude a d'abord été menée sur l'alkylation du 2-phényléthan-1-ol par l'alcool benzylique (Tableau 5.1). Contrairement à l'alkylation de cétones par des alcools primaires, une température de 90 °C (Entrées 1 à 4) n'est pas suffisante pour obtenir de bonnes conversions, par contre une augmentation jusqu'à 110 °C permet de les améliorer (Entrées 5 à 12). Comme pour l'alkylation décrite par Johnson, un excès d'alcool benzylique (5 équiv.) permet d'augmenter les conversions (Entrées 1 à 3). Le *tert*-butylate de sodium est la meilleure base pour cette transformation (Entrée 12, 91 %) tandis que des bases de type carbonate ou phosphate n'ont pas donné de résultats satisfaisants (Entrées 7 à 10). Le solvant idéal pour la réaction est le *tert*-butanol, aucun résultat n'est observé dans le toluène (Entrée 13). Comme pour les alkylations développées précédemment, le complexe **Fe2** permet d'obtenir des résultats intéressants (Entrée 15) mais moins bons que ceux de **Fe1**. Les complexes **Fe3** et **Fe4** ne conduisent pas au composé **204** (Entrées 16 et 17). Les conditions optimales sont alors les suivantes : l'alcool 2-phényléthan-1-ol (1 équiv.) est mis en présence d'un excès d'alcool benzylique (5 équiv.), du complexe de fer **Fe1** (2 mol %), d'hydroxyde de sodium (10 mol %, utilisé pour décarbonyler le complexe de fer), de *tert*-butylate de sodium (1 équiv.) dans le *tert*-butanol (0.5 M) à 110 °C pendant 40 heures.¹⁶⁸ La synthèse du produit **204** a également été réalisée

¹⁶⁸ Bettoni, L.; Gaillard, S. Renaud, J.-L. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 8404-8408.

sur une échelle plus importante (5 mmol) afin de s'assurer de l'intérêt de cette méthodologie. Le produit a été isolé avec un rendement de 75 %, très proche de celui obtenu sur une échelle de 0.5 mmol (76 %).

Tableau 5.1: Optimisation des conditions pour la β -alkylation du 2-phényléthan-1-ol par l'alcool benzylique.



Entrée	Alcool (équiv.)	Complexe	Température (°C)	Base (équiv.)	Temps (h)	204 ^a (%)
1	1.2	Fe1	90	K ₃ PO ₄ (1)	24	11
2	3	Fe1	90	K ₃ PO ₄ (1)	24	22
3	5	Fe1	90	K ₃ PO ₄ (1)	24	28
4	5	Fe1	90	K ₃ PO ₄ (1)	48	32
5	5	Fe1	110	K ₃ PO ₄ (1)	48	49
6	5	Fe1	110	NaOMe (1)	40	32
7	5	Fe1	110	Na ₂ CO ₃ (1)	40	26
8	5	Fe1	110	K ₂ CO ₃ (1)	40	19
9	5	Fe1	110	Cs ₂ CO ₃ (1)	40	49
10	5	Fe1	110	K ₃ PO ₄ (2)	48	53
11	5	Fe1	110	KO ^t Bu (1)	40	82
12	5	Fe1	110	NaO ^t Bu (1)	40	91 (76) ^c
13 ^b	5	Fe1	110	NaO ^t Bu (1)	40	-
14	5	Fe1	90	NaO ^t Bu (1)	40	43
15	5	Fe2	110	NaO ^t Bu (1)	40	71
16	5	Fe3	110	NaO ^t Bu (1)	40	5
17	5	Fe4	110	NaO ^t Bu (1)	40	3

[a] Réactions réalisées sur 0.5 mmol de produit de départ, conversion calculée à partir de la RMN ¹H du produit brut. [b] Réaction réalisée dans le toluène (0.5 M). [c] Rendement isolé entre parenthèses.

2. Exemplification de la réaction.

Une fois les conditions optimales définies, la réaction a été étendue à différents alcools de type 2-aryléthan-1-ols et différents alcools benzyliques (Schéma 5.13). Ainsi, différents alcools homobenzyliques hétérocycliques portant un motif thiophène, indole (non protégé) ou encore 4-méthylthiazole ont pu être alkylés en présence d'alcool benzylique pour fournir les composés **204-209** avec des rendements modestes à bons (51 à 76 %) sauf avec le motif thiophène ou un rendement plus faible a été obtenu (**210**, 38 %). La nature des différents substituants présents sur l'alcool

homobenzylique de départ a eu peu d'influence sur les rendements. Toutefois, la substitution sur l'alcool benzylique utilisé semble avoir un rôle plus important. Des rendements modestes ont été obtenus à partir du benzo[*d*][1,3]dioxol-5-ylméthanol (alcool **216** avec un rendement de 29 %) et du (4-(trifluorométhyl)phényl)méthanol (alcool **217** avec un rendement de 36 %). La présence d'un atome d'iode sur l'alcool benzylique contrairement à un atome de brome, conduit à un rendement plus faible puisque le composé **213** a été obtenu avec un rendement de 38 % alors que **211** est isolé avec un rendement de 53 % (Schéma 5.13).

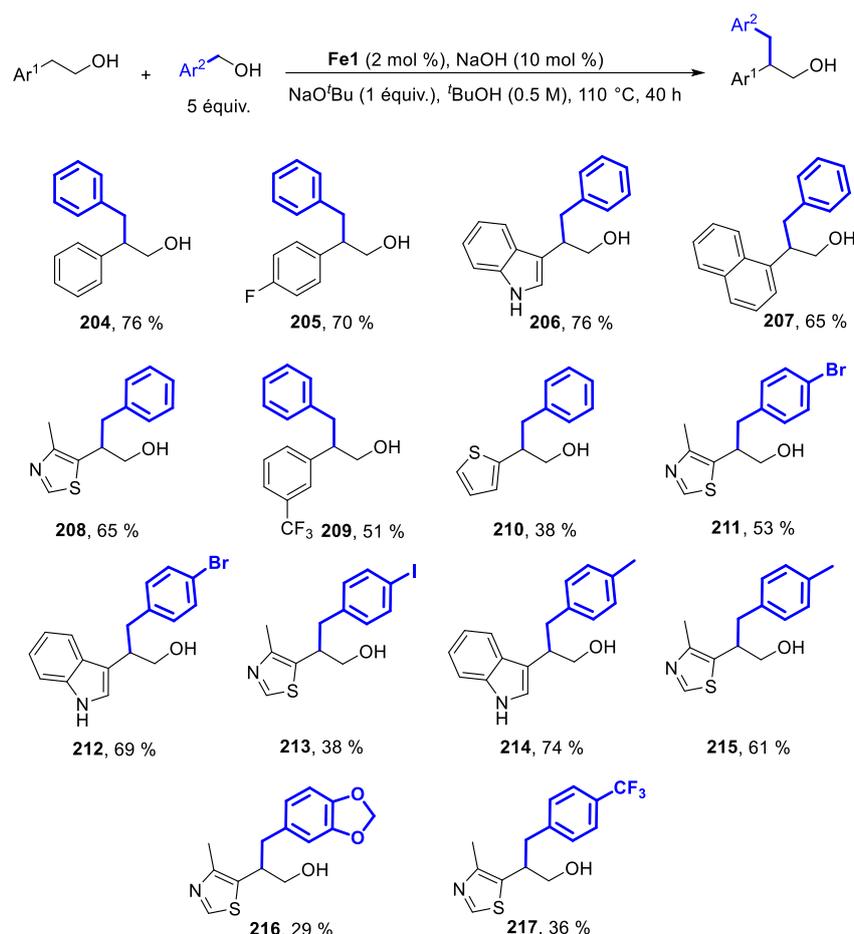


Schéma 5.13: *β*-Alkylation d'alcools à partir d'alcools benzyliques.

A partir de ces premiers résultats très prometteurs et comparables à ceux obtenus par Johnson avec un complexe de ruthénium¹⁶¹, nous avons souhaité utiliser le méthanol comme agent alkylant. Cette réaction a également été décrite par Morrill¹⁶⁹ à partir du complexe **Fe1** à une température de 130 °C pendant notre étude. L'étude des conditions réactionnelles a montré qu'une température de 110 °C était suffisante ainsi qu'une concentration en substrat dans le méthanol avec C = 1 M toujours en présence de *tert*-butanol (0.5 M) comme cosolvant. L'alcool méthylé **218** a ainsi été obtenu avec un rendement de 71 % (Schéma 5.14). De nombreux alcools homobenzyliques ont pu être alors méthylés avec de bons rendements (**218** à **232**, 43 à 77 %). Des alcools riches en électrons ont pu être engagés sans grande

¹⁶⁹ Polidano, K.; Williams, J. M. J.; Morrill, L. C. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 8575-8580.

modification des rendements pour former les composés **219** et **225** (59 et 66 %, Schéma 5.14). De même, des alcools pauvres en électrons ont été tolérés pour cette méthodologie et les composés **226** et **219** ont été préparés avec des rendements de 60 et 77 %. Différents 2-(hétéroaryl)éthan-1-ol (pyridine, indole non protégé, thiazole) ont aussi été méthylés et les alcools correspondants **226-228** ont été isolés avec des rendements de 59 à 71 % (Schéma 5.13).

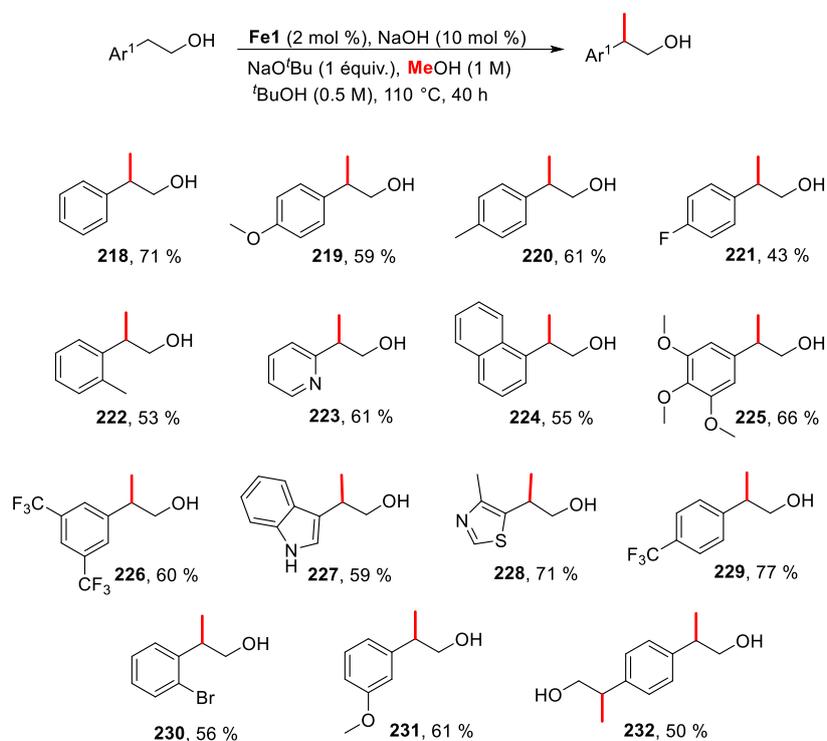


Schéma 5.14: β -Alkylation d'alcools à partir du méthanol.

Des essais ont été réalisés en utilisant d'autres alcools que les 2-aryléthan-1-ols comme pro-nucléophiles. Toutefois, en présence de notre complexe de fer, aucun produit d'alkylation n'a été observé, que ce soit en présence d'alcool benzylique ou encore avec le méthanol. Des modifications des conditions réactionnelles telles qu'une augmentation de la température ou l'utilisation d'un large excès de base n'ont pas permis d'observer de produit alkylé.

3. Etude mécanistique.

Comme pour les alkylations décrites précédemment, une expérience de deutération a été réalisée afin de déterminer quel était la principale source d'hydrure dans le mécanisme réactionnel. Le 2-phényléthan-1-ol a ainsi été placé dans les conditions réactionnelles en présence de méthanol deutéré d_4 (Schéma 5.15). Le produit **218- d_1** a ainsi été obtenu avec un rendement de 69 %, du deutérium a été incorporé sur toutes les positions de l'alcool. La présence de deutérium en position α et γ est liée à la réduction des intermédiaires, dans un premier temps l'énal puis l'aldéhyde. Le deutérium en position β est sûrement issu de la déprotonation du méthanol deutéré par l'énolate. Le rapport en deutérium est plus important que celui en hydrogène, ce qui signifie que le méthanol est la principale source d'hydrure

dans le mécanisme réactionnel. Le système est moins sélectif que celui décrit lors de l'alkylation de cétones en tandem où l'alcool benzylique était la seule source d'hydrure par rapport au méthanol. Le 2-phényléthan-1-ol pourrait donc être aussi une source d'hydrure.

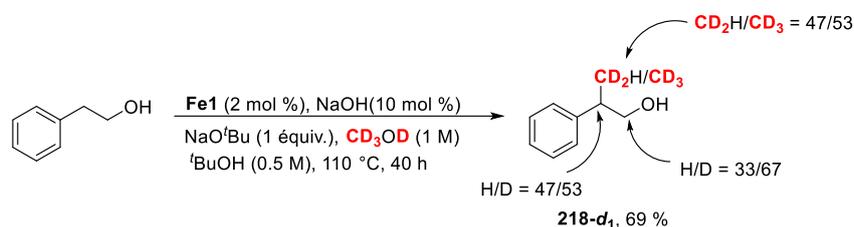


Schéma 5.15: Expérience de deutération.

Suite à ces observations un mécanisme a été proposé (Schéma 5.16) pour la méthylation d'alcool. L'espèce active **III** est obtenue à partir de **Fe1** et de NaOH (réaction de Hieber). L'alcool de départ ou le méthanol sont ensuite déshydrogénés *via* l'intermédiaire **IV** pour ainsi former les aldéhydes correspondants et l'espèce métal hydrure **II**. La condensation entre le phénylacétaldéhyde et le méthanol génère alors l'énal qui est réduit par l'espèce **II** *via* l'intermédiaire **V** pour former l'aldéhyde. Celui-ci est à son tour réduit grâce à un nouvel équivalent d'hydrure *via* l'intermédiaire **VI** pour libérer l'alcool β-méthylé **218**.

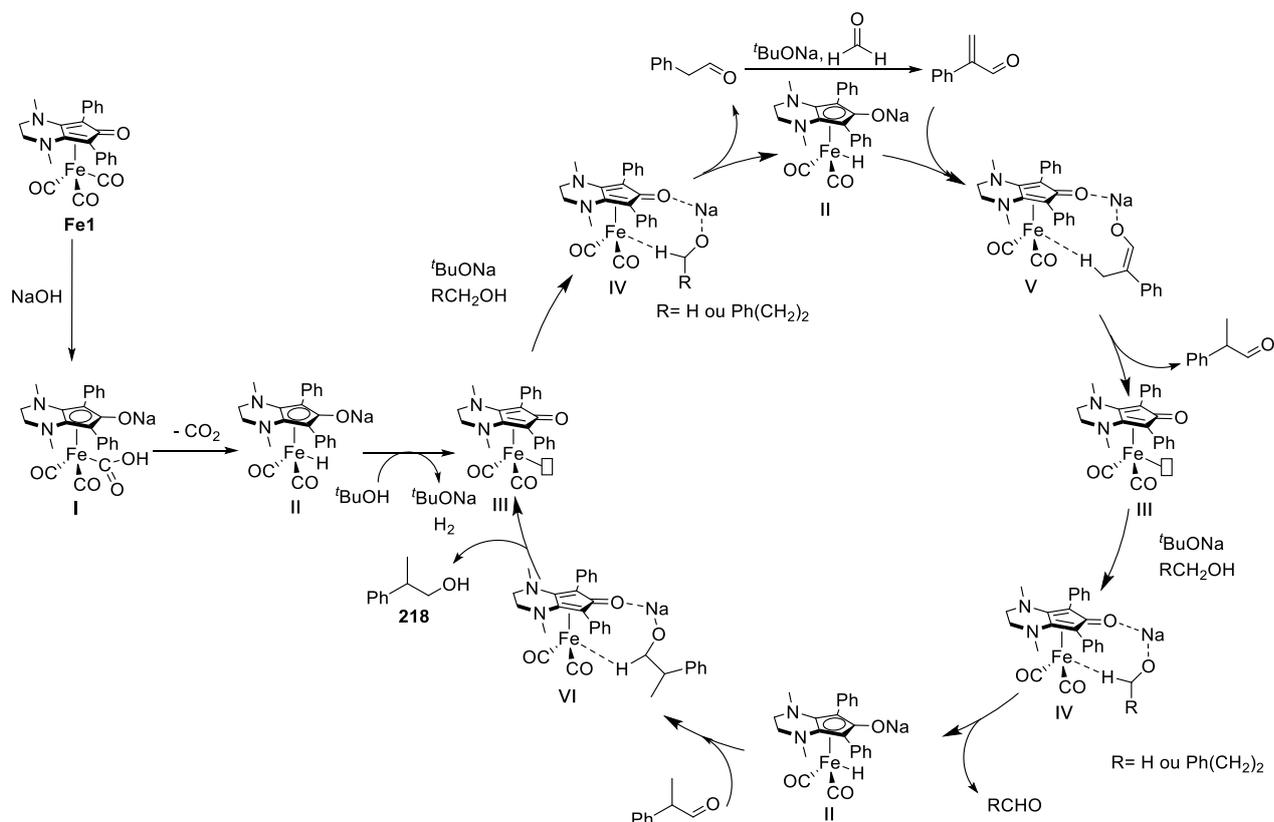


Schéma 5.16: Mécanisme proposé pour la β-alkylation d'alcools.

4. Conclusion.

Grâce aux travaux de Morrill et à ceux réalisés dans le groupe, le complexe **Fe1** a été le premier complexe d'un métal abondant à catalyser cette réaction de β -alkylation d'alcools. De nombreux alcools de type 2-aryléthan-1-ols ont pu être alkylés par différents alcools benzyliques ainsi que par le méthanol. Toutefois cette réaction est à ce jour limitée aux 2-aryléthanol comme pro-nucléophiles. Les récents travaux de Leitner à partir d'un complexe de manganèse, **Mn1**, ont permis de décrire une méthodologie plus générale qui s'applique ainsi à différents alcools aliphatiques.

IV. Partie expérimentale.

1. General considerations.

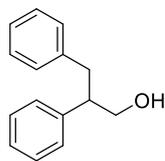
All air- and moisture-sensitive manipulations were carried out using standard vacuum line Schlenk tubes techniques. Dry toluene was dried using a solvent purification system from Innovative Technologies, by passage through towers containing activated alumina. Xylene was purchased from Carlo Erba and was distilled over sodium and stocked over 4Å molecular sieves. Other solvents and chemicals were purchased from different suppliers and used as received. Neutral alumina was purchased from Alfa Aesar (Brockmann Grade I, 58 Angstroms, -60 Mesh Powder, S.A. 150 m²/g) and silica from Carlo Erba (60Å 40-63µ). Deuterated solvents for NMR spectroscopy were purchased from Eurisotop and used as received. NMR spectra were recorded on a 500 MHz Brücker spectrometer. Proton (¹H) NMR information is given in the following format: multiplicity (s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; quint, quintuplet; sext, sextuplet; sept, septuplet; m, multiplet), coupling constant(s) (*J*) in Hertz (Hz), number of protons. The prefix *app* is occasionally applied when the true signal multiplicity was unresolved and *br* indicates the signal in question broadened. Carbon (¹³C) NMR spectra are reported in ppm (δ) relative to CDCl₃ unless noted otherwise. Infrared spectra were recorded over a PerkinElmer Spectrum 100 FT-IR Spectrometer using neat conditions. HRMS (ESI-TOF) m/z analyses were performed by Laboratoire de Chimie Moléculaire et Thioorganique analytical Facilities.

2. General procedure for the benzylation of 2-Arylethanols.

General Procedure L:

In a 15 mL flame-dried Schlenk tube equipped with a stirring bar, the desired alcohol (0.5 mmol, 1 equiv), NaOH (2.0 mg, 10 mol %), iron complex **Fe1** (4.56 mg, 2 mol %), NaO^tBu (48 mg, 1 equiv.), the desired benzyl alcohol (5 equiv.) and *tert*-butanol (1.0 mL) were poured in under an argon atmosphere. The mixture was rapidly stirred at room temperature for 2 min and then placed into a pre-heated oil bath at 110°C and stirred over 40 hours. The mixture was cooled-down to room temperature, filtrated over silica with diethyl ether and concentrated under reduced pressure. The conversion was determined by ¹H-NMR spectroscopy. The residue was purified by flash chromatography on silica gel

using pentane-ethyl acetate as eluent to afford the desired product. For some compounds, a distillation using a glass oven Kugelrohr was necessary in order to remove the excess of benzyl alcohol ($T = 110\text{ }^{\circ}\text{C}$, $P = 120\text{ mbar}$).



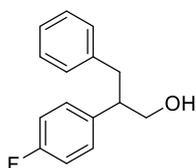
Chemical Formula: $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}$

▪ **2,3-diphenylpropan-1-ol¹⁶¹ (204)**

According to general procedure L, alkylation of 2-phenylethan-1-ol (0.5 mmol, 60 μL) using benzyl alcohol (5 equiv., 0.265 mL) afforded the pure product **204** as a light yellow oil (81 mg, 76 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 9:1). The excess of benzyl alcohol was then removed by distillation under reduced pressure ($T = 110\text{ }^{\circ}\text{C}$, $P = 120\text{ mbar}$). **¹H-NMR (CDCl_3 , 500 MHz):** δ 7.33-7.30 (m, 2H), 7.25-7.21 (m, 5H), 7.17-7.14 (m, 1H), 7.10-7.09 (m, 1H), 3.81-3.76 (m, 2H), 3.08 (quint, $J = 6.7\text{ Hz}$, 1H), 3.01 (ABX, dd, $J = 7.4; 13.4\text{ Hz}$, 1H), 2.89 (ABX, dd, $J = 7.4; 13.4\text{ Hz}$, 1H), 1.57 (br. s, 1H) ppm. **¹³C-NMR (CDCl_3 , 125 MHz):** δ 141.9, 139.9, 129.1 (2C), 128.7 (2C), 128.3 (2C), 128.1 (2C), 126.9, 126.1, 66.4, 50.2, 38.7 ppm.

Scale up of the reaction to 5 mmol starting material

In a 30 mL flame-dried Schlenk tube equipped with a stirring bar, 2-phenylethan-1-ol (5 mmol, 0.60 mL), iron complex **Fe1** (2 mol %, 45.6 mg) NaOH (10 mol %, 20.0 mg), benzyl alcohol (5 equiv, 2.65 mL), NaO^tBu (5 mmol, 480 mg) and *t*-butanol (10.0 mL) were poured in under an argon atmosphere. The mixture was rapidly stirred at room temperature for 2 min and then placed into a pre-heated oil bath at $110\text{ }^{\circ}\text{C}$ and stirred over 40 hours. The mixture was cooled-down to room temperature, filtrated over silica with diethyl ether and concentrated under reduced pressure. Then the residue was purified by flash chromatography on silica gel using pentane-ethyl acetate (9:1) as eluent to afford the pure product **204** as a colorless oil (795 mg, 75 %). ¹H-NMR data was comparable with the previous NMR data.



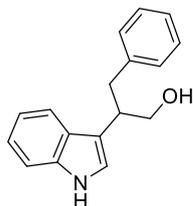
Chemical Formula: $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{FO}$

▪ **2-(4-fluorophenyl)-3-phenylpropan-1-ol¹⁷⁰ (205)**

According to general procedure L, alkylation of 2-(4-fluorophenyl)ethan-1-ol (0.5 mmol, 62.5 μL) using benzyl alcohol (5 equiv., 0.265 mL) afforded the pure product **205** as a light yellow oil (81 mg, 70 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 8:2). The excess of benzyl alcohol was

¹⁷⁰ Zhang, B.; Li, H.; Ding, Y.; Yan, Y.; An, J. *J. Org. Chem.* **2018**, 6006 – 6014.

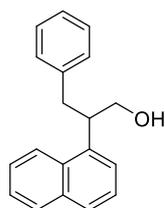
then removed by distillation (T = 110 °C, P = 120 mbar). **¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz):** δ 7.24-7.21 (m, 2H), 7.17-7.14 (m, 3H), 7.17-7.14 (m, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.97 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 3.82-3.77 (m, 2H), 3.06 (quint, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.00 (ABX, dd, *J* = 7.1; 13.4 Hz, 1H), 2.83 (ABX, dd, *J* = 7.1; 13.4 Hz, 1H), 1.28 (br. s, 1H) ppm. **¹⁹F-NMR (CDCl₃, 500 MHz):** δ - 116.1 ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz):** δ 160.8 (d, *J* = 243 Hz), 139.6, 137.5 (d, *J* = 2.5 Hz), 129.5 (d, *J* = 7.5 Hz, 2C), 129.0 (2C), 128.3 (2C), 126.1, 115.4 (d, *J* = 21.0 Hz, 2C), 66.4, 49.5, 38.9 ppm.



Chemical Formula: C₁₇H₁₇NO

▪ **2-(1*H*-indol-3-yl)-3-phenylpropan-1-ol (206)**

According to general procedure L, alkylation of 2-(1*H*-indol-3-yl)ethan-1-ol (0.5 mmol, 81 mg) using benzyl alcohol (5 equiv., 0.265 mL) afforded the pure product **206** as a light brown oil (96 mg, 76 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 8:2 to 5:5). **¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz):** δ 8.00 (br s., 1H), 7.55 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.15-7.10 (m, 3H), 7.08-7.02 (m, 4H), 6.86 (app d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 3.71 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.32 (quint, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.00 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.40 (br. s, 1H) ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz):** δ 140.4, 136.5, 129.1 (2C), 128.2 (2C), 126.7, 125.9, 122.2, 122.1, 119.4, 119.1, 115.9, 111.3, 65.0, 41.4, 37.7 ppm. **IR (neat):** ν 3414, 3057, 2924, 2876, 1602, 1494, 1455, 1264, 1011, 736, 581 cm⁻¹. **HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]⁺:** Calcd for C₁₇H₁₈NO 252.1230; found 252.1232.

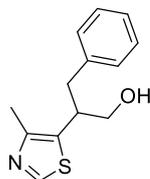


Chemical Formula: C₁₉H₁₈O

▪ **2-(naphthalen-1-yl)-3-phenylpropan-1-ol (207)**

According to general procedure L, alkylation of 2-(naphthalen-1-yl)ethan-1-ol (0.5 mmol, 86 mg) using benzyl alcohol (5 equiv., 0.265 mL) afforded the pure product **207** as a light yellow oil (85 mg, 65 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 9:1). The excess of benzyl alcohol was then removed by distillation (T = 110 °C, P = 120 mbar). **¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz):** δ 8.10 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.88-7.86 (m, 1H), 7.77-7.75 (m, 1H), 7.53-7.46 (m, 4H), 7.22 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.19-7.15 (m, 3H), 4.08-4.03 (m, 1H), 3.97-3.90 (m, 2H), 3.19 (ABX, dd, *J* = 8.4; 13.7 Hz, 1H), 3.10 (ABX, dd, *J* = 6.2; 13.7 Hz, 1H), 0.90 (br. s, 1H) ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz):** δ 140.1, 137.9, 134.1, 132.2, 129.2 (2C), 129.1, 128.4 (2C), 127.4, 126.2, 126.1, 125.6, 125.5, 124.0, 122.9, 65.4, 43.6, 38.4

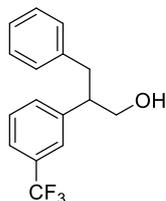
ppm. **IR (neat)**: ν 3352, 3026, 2924, 1597, 1453, 1028, 796, 776, 697, 598 cm^{-1} . **HRMS (ESI-TOF)** m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{O}$ 263.1359; found 263.1358.



Chemical Formula: $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NOS}$

▪ 2-(4-methylthiazol-5-yl)-3-phenylpropan-1-ol (208)

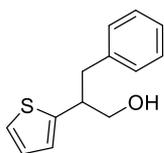
According to general procedure L, alkylation of 2-(4-methylthiazol-5-yl)ethan-1-ol (0.5 mmol, 60 μL) using benzyl alcohol (5 equiv., 0.265 mL) afforded the pure product **208** as a colorless oil (76 mg, 65 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 8:2 to 2:8). **$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz)**: δ 8.61 (s, 1H), 7.24-7.16 (m, 3H), 7.04 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.85-3.76 (m, 2H), 3.47-3.41 (m, 1H), 3.08 (ABX, dd, $J = 6.4$; 13.5 Hz, 1H), 2.73 (ABX dd, $J = 8.7$; 13.5 Hz, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.76 (br. s, 1H) ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz)**: δ 150.1, 150.0, 138.9, 132.2, 128.9 (2C), 128.4 (2C), 126.4, 66.5, 42.9, 40.3, 15.0 ppm. **IR (neat)**: ν 3269, 3027, 2922, 2854, 1603, 1416, 1264, 1042, 735, 502 cm^{-1} . **HRMS (ESI-TOF)** m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: Calcd for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{ONS}$ 234.0953; found 234.0956.



Chemical Formula: $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{O}$

▪ 3-phenyl-2-(3-(trifluoromethyl)phenyl)propan-1-ol (209)

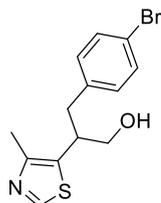
According to general procedure L, alkylation of 2-(3-(trifluoromethyl)phenyl)ethan-1-ol (0.5 mmol, 75 μL) using benzyl alcohol (5 equiv., 0.265 mL) afforded the pure product **209** as a colorless oil (72 mg, 51 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 8:2). The excess of benzyl alcohol was then removed by distillation ($T = 110$ $^\circ\text{C}$, $P = 120$ mbar). **$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz)**: δ 7.50-7.37 (m, 4H), 7.25-7.22 (m, 2H), 7.19-7.16 (m, 1H), 7.08 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.86-3.80 (m, 2H), 3.14 (quint, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.06 (ABX, dd, $J = 7.5$; 13.6 Hz, 1H), 2.88 (ABX, dd, $J = 7.5$; 13.6 Hz, 1H), 1.32 (br. s, 1H) ppm. **$^{19}\text{F-NMR}$ (CDCl_3 , 500 MHz)**: δ - 62.5 ppm. **$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 125 MHz)**: δ 143.2, 139.3, 131.6, 130.7 (d, $J = 32.5$ Hz), 129.0 (2C), 128.9, 128.7 (d, $J = 129$ Hz), 128.4 (2C), 126.3, 124.7 (q, $J = 3.8$ Hz), 124.2 (d, $J = 270$ Hz), 123.7 (d, $J = 3.8$ Hz), 66.0, 50.0, 38.6 ppm. **IR (neat)**: ν 3411, 2968, 2838, 1612, 1588, 1534, 1455, 1327, 1235, 1156, 1014, 723, 650 cm^{-1} . **HRMS (ESI-TOF)** m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{O}$ 281.1153; found 281.1158.



Chemical Formula: C₁₃H₁₄OS

▪ **3-phenyl-2-(thiophen-2-yl)propan-1-ol¹⁶³ (210)**

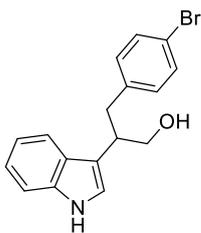
According to general procedure L, alkylation of 2-(thiophen-2-yl)ethan-1-ol (0.5 mmol, 56 μ L) using benzyl alcohol (5 equiv., 0.265 mL) afforded the pure product **210** as a light brown oil (41 mg, 38 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 8:2). The excess of benzyl alcohol was then removed by distillation (T = 110 °C, P = 120 mbar). **¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz):** δ 7.26-7.26 (m, 2H), 7.20-7.17 (m, 2H), 7.13 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.93 (dd, *J* = 3.4; 5.0 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 3.80-3.70 (m, 2H), 3.43-3.37 (m, 1H), 3.03 (ABX, dd, *J* = 6.7; 13.6 Hz, 1H), 2.94 (ABX, dd, *J* = 7.5; 13.6 Hz, 1H), 1.49 (br. s, 1H) ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz):** δ 145.3, 139.4, 129.0 (2C), 128.3 (2C), 126.8, 126.2, 124.9, 123.9, 66.5, 45.6, 39.6 ppm.



Chemical Formula: C₁₃H₁₄BrNOS

▪ **3-(4-bromophenyl)-2-(4-methylthiazol-5-yl)propan-1-ol (211)**

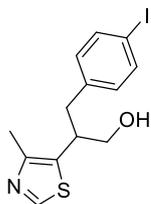
According to general procedure L, alkylation of 2-(4-methylthiazol-5-yl)ethan-1-ol (0.5 mmol, 60 μ L) using 4-bromobenzyl alcohol (5 equiv., 465 mg) afforded the pure product **211** as a light yellow oil (83 mg, 53 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 8:2 to 2:8). **¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz):** δ 8.61 (s, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.90 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 3.82-3.74 (m, 2H), 3.42-3.37 (m, 1H), 3.07 (ABX, dd, *J* = 6.1; 13.6 Hz, 1H), 2.67 (ABX, dd, *J* = 9.0; 13.6 Hz, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.94 (br. s, 1H) ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz):** δ 150.2, 150.1, 137.8, 131.8, 131.4 (2C), 130.6 (2C), 120.2, 66.3, 42.7, 39.6, 15.0 ppm. **IR (neat):** ν 3269, 2922, 2854, 1540, 1488, 1416, 1071, 835, 797, 516 cm⁻¹. **HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]⁺:** Calcd for C₁₃H₁₅ONSBr 312.0058; found 312.0064.



Chemical Formula: C₁₇H₁₆BrNO

▪ **3-(4-bromophenyl)-2-(1*H*-indol-3-yl)propan-1-ol (212)**

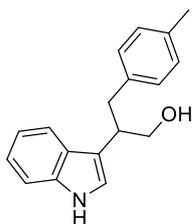
According to general procedure L, alkylation of 2-(1*H*-indol-3-yl)ethan-1-ol (0.5 mmol, 81 mg) using 4-bromobenzyl alcohol (5 equiv., 465 mg) afforded the pure product **212** as a light yellow oil (113 mg, 69 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 8:2 to 5:5). **¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz):** δ 8.09 (br, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.25-7.20 (m, 1H), 7.12 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.92 (app d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 3.82 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.35 (quint, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.10-3.02 (m, 2H), 1.50 (br. s, 1H) ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz):** δ 139.3, 136.5, 131.2 (2C), 130.8 (2C), 126.5, 122.3, 122.2, 119.7, 119.5, 119.1, 115.3, 111.4, 64.9, 41.4, 36.9 ppm. **IR (neat):** ν 3466, 3054, 2912, 1502, 1457, 1264, 1071, 1012, 896 cm⁻¹. **HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]⁺:** Calcd for C₁₇H₁₇BrNO 330.0492; found 330.0488.



Chemical Formula: C₁₃H₁₄INOS

▪ **3-(4-iodophenyl)-2-(4-methylthiazol-5-yl)propan-1-ol (213)**

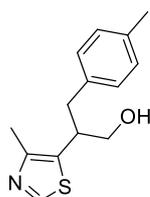
According to general procedure L, alkylation of 2-(4-methylthiazol-5-yl)ethan-1-ol (0.5 mmol, 60 μL) using 4-iodobenzyl alcohol (5 equiv., 585 mg) afforded the pure product **213** as a light yellow oil (102 mg, 57 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 8:2 to 3:7). **¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz):** δ 8.60 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.78 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 3.78-3.74 (m, 2H), 3.42-3.36 (m, 1H), 3.05 (ABX, dd, *J* = 6.1; 13.6 Hz, 1H), 2.66 (ABX, dd, *J* = 9.0; 13.6 Hz, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.90 (br. s, 1H) ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz):** δ 150.2, 150.1, 138.5, 137.4 (2C), 131.8, 131.0 (2C), 91.6, 66.3, 42.7, 39.7, 15.0 ppm. **IR (neat):** ν 3270, 2932, 1553, 1474, 1406, 1085, 835, 797, 522 cm⁻¹. **HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]⁺:** Calcd for C₁₃H₁₅ONSI 359.0127; found 359.0123.



Chemical Formula: C₁₈H₁₉NO

▪ **3-(4-bromophenyl)-2-(1H-indol-3-yl)propan-1-ol (214)**

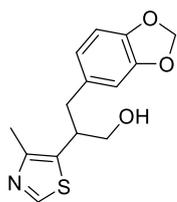
According to general procedure L, alkylation of 2-(1H-indol-3-yl)ethan-1-ol (0.5 mmol, 81 mg) using 4-methylbenzyl alcohol (5 equiv., 305 mg) afforded the pure product **215** as a light yellow oil (98 mg, 74 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 8:2 to 5:5). **¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz)**: δ 8.08 (br, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.23-7.19 (m, 1H), 7.11 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.07-7.03 (m, 4H), 6.96 (app d, *J* = 2.2 Hz, 2H), 3.82 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.39 (quint, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.06 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.48 (br. s, 1H) ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz)**: δ 137.2, 136.5, 135.4, 128.9 (2C), 128.9 (2C), 126.6, 122.1, 122.1, 119.4, 119.1, 115.9, 111.3, 64.9, 41.4, 37.2, 21.0 ppm. **IR (neat)**: ν 3414, 2923, 1725, 1618, 1514, 1248, 906, 727, 648 cm⁻¹. **HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]⁺**: Calcd for C₁₈H₂₀NO 266.1386; found 266.1388.



Chemical Formula: C₁₄H₁₇NOS

▪ **3-(4-methylphenyl)-2-(4-methylthiazol-5-yl)propan-1-ol (215)**

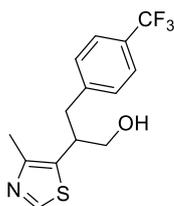
According to general procedure L, alkylation of 2-(4-methylthiazol-5-yl)ethan-1-ol (0.5 mmol, 60 μL) using 4-methylbenzyl alcohol (5 equiv., 305 mg) afforded the pure product **215** as a light yellow oil (75 mg, 61 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 8:2 to 3:7). **¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz)**: δ 8.62 (s, 1H), 7.03 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.93 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 3.83-3.80 (m, 1H), 3.76-3.74 (m, 1H), 3.45-3.40 (m, 1H), 3.03 (ABX, dd, *J* = 6.5; 13.6 Hz, 1H), 2.70 (ABX, dd, *J* = 8.5; 13.6 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.17 (s, 3H) ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃, 150 MHz)**: δ 150.0, 149.9, 135.9, 135.7, 132.4, 129.1 (2C), 128.7 (2C), 66.6, 42.9, 39.8, 21.0, 15.0 ppm. **IR (neat)**: ν 3275, 2922, 2872, 1584, 1463, 1316, 1059, 842, 783, 522 cm⁻¹. **HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]⁺**: Calcd for C₁₄H₁₈ONS 248.1111; found 248.1109.



Chemical Formula: C₁₄H₁₅NO₃S

▪ **3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-2-(4-methylthiazol-5-yl)propan-1-ol (216)**

According to general procedure L, alkylation of 2-(4-methylthiazol-5-yl)ethan-1-ol (0.5 mmol, 60 μ L) using piperonyl alcohol (5 equiv., 380 mg) afforded the pure product **216** as a colorless oil (41 mg, 29 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 8:2 to 3:7). **¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz)**: δ 8.63 (s, 1H), 6.66 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.50 (dd, J = 1.5; 7.8 Hz, 1H), 5.91-5.90 (m, 1H), 3.83-3.73 (m, 2H), 3.42-3.37 (m, 1H), 2.99 (ABX, dd, J = 6.5; 13.7 Hz, 1H), 2.66 (ABX, dd, J = 8.6; 13.7 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H) ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz)**: δ 150.1, 150.0, 147.6, 146.1, 132.6, 132.2, 121.9, 109.3, 108.2, 100.9, 66.5, 43.0, 40.0, 15.1 ppm. **IR (neat)**: ν 3269, 2921, 1563, 1489, 1247, 1039, 927, 809, 735 cm⁻¹. **HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]⁺**: Calcd for C₁₄H₁₆O₃NS 278.0851; found 278.0858.



Chemical Formula: C₁₄H₁₄F₃NOS

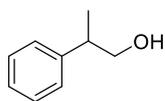
▪ **2-(4-methylthiazol-5-yl)-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)propan-1-ol (217)**

According to general procedure L, alkylation of 2-(4-methylthiazol-5-yl)ethan-1-ol (0.5 mmol, 60 μ L) using 4-trifluoromethylbenzyl alcohol (5 equiv., 0.342 mL) afforded the pure product **217** as a colorless oil (54 mg, 36 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 8:2 to 2:8). **¹H-NMR (CDCl₃, 600 MHz)**: δ 8.63 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.83-3.77 (m, 2H), 3.47-3.42 (m, 1H), 3.19 (ABX, dd, J = 6.0; 13.5 Hz, 1H), 2.78 (ABX, dd, J = 9.1; 13.5 Hz, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.79 (br. s, 1H) ppm. **¹⁹F-NMR (CDCl₃, 600 MHz)**: δ - 62.4 ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃, 150 MHz)**: δ 150.3, 150.2, 143.1 (q, J = 3.8 Hz), 131.6, 129.3 (2C), 128.7, 128.1 (d, J = 252 Hz), 124.7 (q, J = 3.8 Hz), 124.2 (d, J = 270 Hz), 66.4, 42.6, 40.0, 15.0 ppm. **IR (neat)**: ν 3245, 2927, 1618, 1418, 1325, 1164, 1123, 1067, 845, 748 cm⁻¹. **HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]⁺**: Calcd for C₁₄H₁₅O₃NF₃S 302.0833; found 302.0826.

3. General procedure for the methylation of 2-Arylethanol

General Procedure M:

In a 15 mL flame-dried Schlenk tube equipped with a stirring bar, the desired alcohol (0.5 mmol, 1 equiv), NaOH (2.0 mg, 10 mol %), iron complex **Fe1** (4.56 mg, 2 mol %), NaO^tBu (48 mg, 1 equiv.), methanol (25 equiv., 0.5 mL) and *t*-butanol (1.0 mL) were poured in under an argon atmosphere. The mixture was rapidly stirred at room temperature for 2 min and then placed into a pre-heated oil bath at 110 °C and stirred over 40 hours. The mixture was cooled-down to room temperature, filtrated over silica with diethyl ether and concentrated under reduced pressure. The conversion was determined by ¹H-NMR spectroscopy, and then, the residue was purified by flash chromatography on silica gel using pentane-ethyl acetate as eluent to afford the desired product.



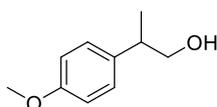
Chemical Formula: C₉H₁₂O

▪ 2-phenylpropan-1-ol¹⁶⁰ (**218**)

According to general procedure M, methylation of 2-phenylethan-1-ol (0.5 mmol, 60 μL) afforded the pure product **218** as a colorless oil (49 mg, 71 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 3:1). ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 7.27-7.24 (m, 2H), 7.17-7.14 (m, 3H), 3.63-3.60 (m, 2H), 2.86 (sext, *J* = 7.0 Hz, 1H), 1.33 (br. s, 1H), 1.19 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm. ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 143.6, 128.6 (2C), 127.5 (2C), 126.6, 68.7, 42.4, 17.5 ppm.

▪ Scale up of the reaction to 5 mmol starting material

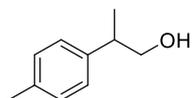
In a 30 mL flame-dried Schlenk tube equipped with a stirring bar, 2-phenylethan-1-ol (5 mmol, 0.60 mL), iron complex **Fe1** (2 mol %, 45.6 mg) NaOH (10 mol %, 20.0 mg), methanol (25 equiv, 5 mL), NaO^tBu (5 mmol, 480 mg) and *t*-butanol (10.0 mL) were poured in under an argon atmosphere. The mixture was rapidly stirred at room temperature for 2 min and then placed into a pre-heated oil bath at 110 °C and stirred over 40 hours. The mixture was cooled-down to room temperature, filtrated over silica with diethyl ether and concentrated under reduced pressure. Then the residue was purified by flash chromatography on silica gel using pentane-ethyl acetate (3:1) as eluent to afford the pure product **218** as a colorless oil (470 mg, 69 %). ¹H-NMR data was comparable with the previous NMR data.



Chemical Formula: C₁₀H₁₄O₂

▪ 2-(4-methoxyphenyl)propan-1-ol¹⁶⁰ (**219**)

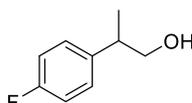
According to general procedure M, methylation of 2-(4-methoxyphenyl)ethan-1-ol (0.5 mmol, 76 mg) afforded the pure product **219** as a colorless oil (49 mg, 59 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 3:1). **¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz):** δ 7.16 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.70-3.63 (m, 2H), 2.90 (sext, *J* = 7.0 Hz, 1H), 1.35 (br. s, 1H), 1.24 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz):** δ 158.3, 135.6, 128.4 (2C), 114.0 (2C), 68.8, 55.3, 41.6, 17.7 ppm.



Chemical Formula: C₁₀H₁₄O

▪ **2-(*p*-tolyl)propan-1-ol¹⁶⁹ (220)**

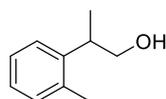
According to general procedure M, methylation of 2-(*p*-tolyl)ethan-1-ol (0.5 mmol, 68 mg) afforded the pure product **220** as a colorless oil (46 mg, 61 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 7:3). **¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz):** δ 7.17-7.13 (m, 4H), 3.68-3.67 (m, 2H), 2.91 (sext, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.42 (br. s, 1H), 1.26 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz):** δ 140.5, 136.2, 129.3 (2C), 127.3 (2C), 68.7, 42.0, 21.0, 17.6 ppm.



Chemical Formula: C₉H₁₁FO

▪ **2-(4-fluorophenyl)propan-1-ol¹⁶⁰ (221)**

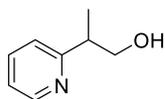
According to general procedure M, methylation of 2-(4-fluorophenyl)ethan-1-ol (0.5 mmol, 62.5 μL) afforded the pure product **221** as a colorless oil (33 mg, 43 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 7:3). **¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz):** δ 7.21-7.18 (m, 2H), 7.04-6.99 (m, 2H), 3.71-3.64 (m, 2H), 2.93 (sext, *J* = 7.0 Hz, 1H), 1.40 (br. s, 1H), 1.25 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm. **¹⁹F-NMR (CDCl₃, 500 MHz):** δ -116.5 ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz):** δ 160.6 (d, *J* = 243 Hz), 139.3 (d, *J* = 3.2 Hz), 129.3 (d, *J* = 7.8 Hz, 2C), 115.3 (d, *J* = 20.9 Hz, 2C), 68.6, 41.7, 17.7 ppm.



Chemical Formula: C₁₀H₁₄O

▪ **2-(*o*-tolyl)propan-1-ol¹⁶⁹ (222)**

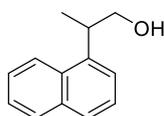
According to general procedure M, methylation of 2-(*o*-tolyl)ethan-1-ol (0.5 mmol, 68 mg) afforded the pure product **222** as a colorless oil (40 mg, 53 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 7:3). **¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz):** δ 7.20-7.17 (m, 3H), 7.14-7.11 (m, 1H), 3.78-3.68 (m, 2H), 3.25 (sext, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.36 (br. s, 1H), 1.24 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz):** δ 141.7, 136.4, 130.6, 126.4, 126.3, 125.4, 68.0, 37.2, 19.6, 17.5 ppm.



Chemical Formula: C₈H₁₁NO

▪ **2-(pyridin-2-yl)propan-1-ol¹⁶⁰ (223)**

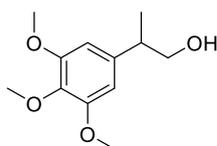
According to general procedure M, methylation of 2-(pyridine-2-yl)ethan-1-ol (0.5 mmol, 62 mg) afforded the pure product **223** as a colorless oil (42 mg, 61 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 3:1). ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 8.48 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.62 (td, *J* = 1.7; 7.8 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.14 (app dd, *J* = 4.5; 7.8 Hz, 1H), 4.24 (br. s, 1H), 3.92 (ABX, dd, *J* = 3.8; 10.8 Hz 1H), 3.82 (ABX, dd, *J* = 6.7; 10.8 Hz 1H), 3.10-3.03 (m, 1H), 1.31 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm. ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 164.9, 148.6, 136.8, 128.6, 122.2, 121.5, 67.1, 41.9, 17.1 ppm.



Chemical Formula: C₁₃H₁₄O

▪ **2-(naphthalen-1-yl)propan-1-ol¹⁶⁰ (224)**

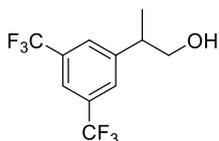
According to general procedure M, methylation of 2-(naphthalen-1-yl)ethan-1-ol (0.5 mmol, 86 mg) afforded the pure product **224** as a colorless oil (51 mg, 55 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 3:1). ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 8.15 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.56-7.46 (m, 3H), 7.43-7.41 (m, 1H), 3.99-3.83 (m, 3H), 1.50 (br. s, 1H), 1.44 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H) ppm. ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 139.5, 134.0, 131.9, 129.0, 127.1, 126.0, 125.5 (2C), 123.02, 123.00, 68.1, 36.4, 17.8 ppm.



Chemical Formula: C₁₂H₁₈O₄

▪ **2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)propan-1-ol (225)**

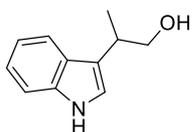
According to general procedure M, methylation of 2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)ethan-1-ol (0.5 mmol, 106 mg) afforded the pure product **225** as a light yellow oil (75 mg, 66 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 2:8). ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 6.44 (s, 2H), 3.85 (s, 6H), 3.81 (s, 3H), 3.70-3.64 (m, 2H), 2.86 (sext, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.50 (br. s, 1H), 1.24 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H) ppm. ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 153.2, 139.4, 136.6, 105.8, 104.2 (2C), 68.6, 60.8, 56.0 (2C), 42.8, 17.6 ppm. IR (neat): ν 3411, 2935, 2838, 1588, 1509, 1455, 1235, 1122, 1004, 826, 661 cm⁻¹. HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]⁺: Calcd for C₁₂H₁₉O₄ 227.1205; found 227.1209.



Chemical Formula: C₁₁H₁₀F₆O

▪ **2-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)propan-1-ol¹⁶⁹ (226)**

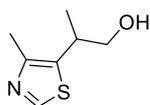
According to general procedure M, methylation of 2-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)ethan-1-ol (0.5 mmol, 129 mg) afforded the pure product **226** as a light yellow oil (82 mg, 60 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 8:2). **¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz):** δ 7.76 (s, 1H), 7.70 (s, 2H), 3.80-3.75 (m, 2H), 3.10 (sext, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.41 (br. s, 1H), 1.34 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H) ppm. **¹⁹F-NMR (CDCl₃, 500 MHz):** δ - 62.7 ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz):** δ 146.6, 131.5 (q, *J* = 32.5 Hz), 127.8, 124.5, 122.3, 120.7 (quint, *J* = 3.8 Hz), 67.9, 42.1, 17.3 ppm. **IR (neat):** ν 3338, 2935, 1623, 1469, 1379, 1275, 1123, 894, 682 cm⁻¹.



Chemical Formula: C₁₁H₁₃NO

▪ **2-(1H-indol-3-yl)propan-1-ol¹⁶⁰ (227)**

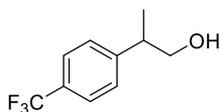
According to general procedure M, methylation of 2-(1H-indol-3-yl)ethan-1-ol (0.5 mmol, 81 mg) afforded the pure product **227** as a light yellow oil (52 mg, 59 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 1:1). **¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz):** δ 8.09 (br, 1H), 7.67 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.12 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 3.86-3.79 (m, 2H), 3.28 (sext, *J* = 7.0 Hz, 1H), 1.45 (br. s, 1H), 1.40 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz):** δ 136.6, 126.7, 122.2, 121.2, 119.4, 119.2, 118.0, 111.3, 67.9, 33.9, 17.2 ppm.



Chemical Formula: C₇H₁₁NOS

▪ **2-(4-methylthiazol-5-yl)propan-1-ol (228)**

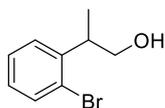
According to general procedure M, methylation of 2-(4-methylthiazol-5-yl)ethan-1-ol (0.5 mmol, 60 μL) afforded the pure product **228** as a colorless oil (56 mg, 71 %) by silica flash column chromatography (ethyl acetate). **¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz):** δ 8.60 (s, 1H), 3.73-3.63 (m, 2H), 3.28 (sext, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.80 (br. s, 1H), 1.29 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H) ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz):** δ 149.6, 148.9, 134.5, 68.6, 35.2, 19.3, 15.2 ppm. **IR (neat):** ν 3271, 2923, 2869, 1542, 1448, 1413, 1052, 789, 661, 513 cm⁻¹. **HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]⁺:** Calcd for C₇H₁₂NOS 158.0627; found 158.0622.



Chemical Formula: C₁₀H₁₁F₃O

▪ **2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)propan-1-ol¹⁶⁰ (229)**

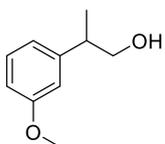
According to general procedure M, methylation of 2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)ethan-1-ol (0.5 mmol, 95 mg) afforded the pure product **229** as a colorless oil (79 mg, 77 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 8:2). ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 7.58 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.75-3.73 (m, 2H), 3.00 (sext, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.34 (br, 1H), 1.29 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H) ppm. ¹⁹F-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ - 62.4 ppm. ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 148.0, 128.80 (q, *J* = 32.3 Hz), 127.8 (2C), 125.4 (q, *J* = 3.8 Hz, 2C), 124.2 (q, *J* = 270 Hz), 68.3, 42.3, 17.4 ppm.



Chemical Formula: C₉H₁₁BrO

▪ **2-(2-bromophenyl)propan-1-ol¹⁷¹ (230)**

According to general procedure M, methylation of 2-(2-bromophenyl)ethan-1-ol (0.5 mmol, 100 mg) afforded the pure product **230** as a colorless oil (60 mg, 56 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 8:2). ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 7.58-7.56 (m, 1H), 7.32-7.26 (m, 2H), 7.11-7.07 (m, 2H), 3.79 (ABX, dd, *J* = 6.5; 10.8 Hz, 1H), 3.69 (ABX, dd, *J* = 6.5; 10.8 Hz, 1H), 3.48 (sext, *J* = 6.8 Hz, 1H), 1.38 (br, 1H), 1.28 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H) ppm. ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 142.5, 133.1, 128.0, 127.7, 127.6, 125.2, 67.3, 40.7, 17.0 ppm.

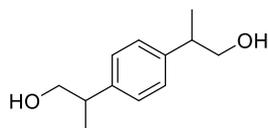


Chemical Formula: C₁₀H₁₄O₂

▪ **2-(3-methoxyphenyl)propan-1-ol¹⁷¹ (231)**

According to general procedure M, methylation of 2-(3-methoxyphenyl)ethan-1-ol (0.5 mmol, 76 mg) afforded the pure product **231** as a colorless oil (51 mg, 61 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 3:1). ¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ 7.27-7.24 (m, 1H), 6.83 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.79-6.77 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.71-3.68 (m, 2H), 2.89 (sext, *J* = 7.0 Hz, 1H), 1.36 (br, 1H), 1.26 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm. ¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz): δ 159.8, 145.3, 129.6, 119.8, 113.4, 111.7, 68.6, 55.1, 42.5, 17.5 ppm.

¹⁷¹ Cheung, L.; Vasapollo, G.; Alper, H. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 2019-2022.

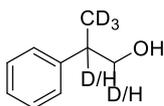


Chemical Formula: C₁₂H₁₈O₂

▪ **2,2'-(1,4-phenylene)bis(propan-1-ol) (232)**

According to general procedure M, methylation of 2,2'-(1,4-phenylene)bis(ethan-1-ol) (0.5 mmol, 83 mg) afforded the pure product **232** as a colorless oil (49 mg, 50 %) by silica flash column chromatography (pentane/ethyl acetate 1:1). **¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz):** δ 7.21 (s, 4H), 3.69 (d, *J* = 7.0 Hz, 4H), 2.90 (sext, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.40 (br. s, 2H), 1.26 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H) ppm. **¹³C-NMR (CDCl₃, 125 MHz):** δ 141.9 (2C), 127.7 (4C), 68.7 (2C), 42.0 (2C), 17.6 (2C) ppm. **IR (neat):** ν 3304, 2959, 2923, 2872, 1511, 1455, 1377, 1074, 1010, 827, 579 cm⁻¹. **HRMS (ESI-TOF) m/z [M+H]⁺:** Calcd for C₁₂H₁₉O₃ 195.1283; found 195.1279.

4. Deuterium labeling.



Chemical Formula: C₉H₉D₅O

▪ **2-phenylpropan-1-ol (218-d₁)**

In a 15 mL flame-dried Schlenk tube equipped with a stirring bar, the 2-phenylethanol (0.5 mmol, 1 equiv), NaOH (2.0 mg, 10 mol %), iron complex **Fe1** (4.56 mg, 2 mol %), NaO^tBu (48 mg, 1 equiv), methanol-*d*₄ (25 equiv, 0.5 mL) and *t*-butanol (1.0 mL) were poured in under an argon atmosphere. The mixture was rapidly stirred at room temperature for 2 min and then placed into a pre-heated oil bath at 110 °C and stirred over 40 hours. The mixture was cooled-down to room temperature, filtrated over silica with diethyl ether and concentrated under reduced pressure. The conversion was determined by ¹H-NMR spectroscopy, and then, the residue was purified by flash chromatography on silica gel using pentane-ethyl acetate (7:3) as eluent to afford the pure product **218-d₁** (yield of 69 %). **¹H-NMR (CDCl₃, 500 MHz):** δ 7.35-7.32 (m, 2H), 7.25-7.23 (m, 3H), 3.71-3.68 (m, 2H), 2.95-2.93 (m, 1H), 1.31 (br. s, 1H), 1.24 (br. d, 3H) ppm.

CONCLUSION GENERALE

L'objectif de cette thèse était de développer de nouvelles méthodologies de synthèse à partir des complexes de fer développés dans le groupe, en particulier le complexe **Fe1** à ligand de type diaminocyclopentadiène. Ce complexe est le plus performant dans de nombreuses réactions, en particulier l'alkylation de cétones ou d'alcools. En effet, pour l'alkylation de cétones, le complexe **Fe1** a ainsi permis un contrôle de la sélectivité lors de l'étude sur les réactions tandem. Ce complexe de fer est aussi le premier complexe de fer autorisant l'emploi d'alcools secondaires comme pro-électrophiles pour la synthèse de cétones β -disubstituées, la préparation de cycloalcanes par double-alkylation de cétones. Certes ce complexe de fer est efficace pour un grand nombre de réactions d'alkylation mais il n'est pas toujours le plus efficace. Ainsi, des alcools β -alkylés ont été synthétisés à partir de ce complexe de fer, *via* un couplage entre deux alcools primaires. Mais des travaux récents par le groupe de Leitner¹⁶³ en présence d'un complexe de manganèse à ligand pince (**Mn1**, Schéma 5.7) ont toutefois montré une plus grande efficacité. Lors de l'alkylation des hydrazides, les complexes de ruthénium analogues sont plus performants que les complexes de fer. Par ailleurs, une étude DFT a permis de rationaliser l'obtention d'hydrazides mono-alkylés ou di-alkylés. La réaction tandem développée initialement avec les cétones a également été appliquée à ce type de substrats pour ainsi accéder à des hydrazides non symétriques.

Les travaux de thèse ont aussi montré que ce complexe de fer permettait un contrôle de la chimio- et de la diastéréosélectivité lors de ces différents processus. Ainsi, lors des réactions d'alkylation de cétones (Chapitre II et III), seule la liaison C=C des intermédiaires énonés a été réduite, alors que l'étude sur les β -alkylations d'alcools (Chapitre V) a montré la réduction totale de l'intermédiaire énal. L'alkylation de cétones par des alcools secondaires (Chapitre II) et la synthèse des cycloalcanes par double-alkylation (Chapitre III, partie 2) ont mis en lumière le bon contrôle de la diastéréosélectivité (85 à 95 %) en présence des complexes de fer à ligand diaminocyclopentadiène.

Le développement de réactions d'alkylation énantiométriques s'inscrit logiquement dans la continuité de ce projet. Des complexes de fer à ligand cyclopentadiène ont déjà été développés; notamment pour des réactions d'hydrogénations de cétones. En 2015, l'équipe de Gennari¹⁷² (Schéma 2) a décrit des complexes à ligand chiraux contenant le motif binaphthol (BINOL). Ces complexes ont permis d'obtenir des excès énantiométriques allant jusqu'à 77 %.

¹⁷² (a) Gajewski, P.; Renom-Carrasco, M.; Vailati Facchini, S.; Pignataro, L.; Lefort, L.; de Vries, J. G.; Ferraccioli, R.; Piarulli, U.; Gennari, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 2015, 5526-5536. (b) Gajewski, P.; Renom-Carrasco, M.; Vailati Facchini, S.; Pignataro, L.; Lefort, L.; de Vries, J. G.; Ferraccioli, R.; Forni, A.; Piarulli, U.; Gennari, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 2015, 1887-1893.

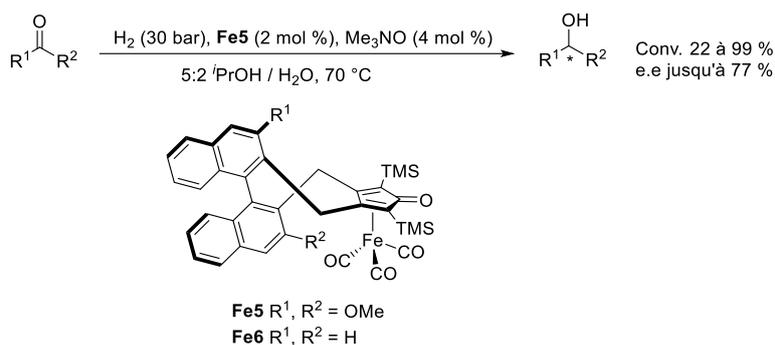


Schéma 2: Hydrogénations énantiosélectives de cétones décrites par Gennari.

L'équipe de Wills¹⁷³ s'est également intéressée à ces réductions énantiosélectives en développant des complexes de fer ayant une symétrie C₂ sur le ligand cyclopentadiénone (**Fe7** à **Fe9**, Schéma 3) pour l'hydrogénation ou le transfert d'hydrogène à partir de formiate. Des excès plus faibles ont été obtenus (20 et 24 %). Ces excès modestes pourraient s'expliquer par la présence d'éléments de chiralité trop éloignés par rapports aux sites actifs de ces complexes bifonctionnels. Néanmoins, il serait intéressant d'engager ces complexes dans les réactions d'alkylations, comme par exemple l'alkylation de cétones par des alcools secondaires. En effet, l'intermédiaire à réduire serait alors une énone et non une liaison C=O, la face d'approche serait alors différente et permettrait peut-être d'obtenir des excès énantiomériques intéressants. A ce jour aucun complexe de fer chiral à ligand cyclopentadiénone n'a été employé dans des réactions d'alkylation. La recherche de nouveaux complexes chiraux a donc un intérêt important pour continuer le développement de réactions d'alkylation.

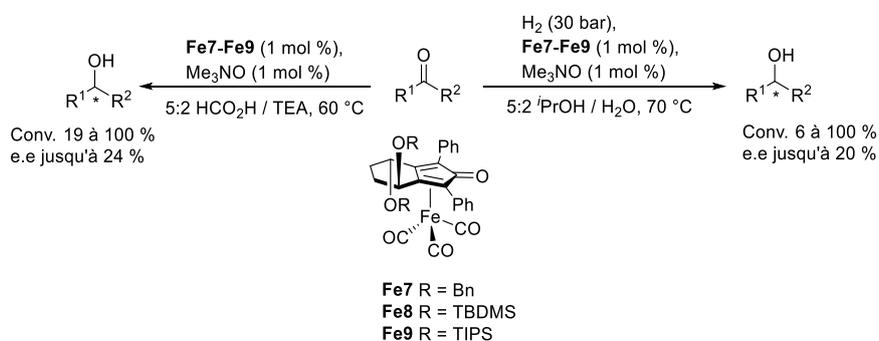


Schéma 3: Hydrogénations et réductions énantiosélectives de cétones décrites par Wills.

Comme il a été rappelé en introduction de cette thèse, les réactions par transfert d'hydrogène ont été très étudiées depuis le début des années 2000. De nombreux nucléophiles ont été alkylés par différentes espèces pro-électrophiles. Afin de développer de nouvelles réactions, une suite possible serait d'associer un second système catalytique afin d'augmenter la diversité moléculaire. Un seul exemple a été proposé par Dydio¹⁷⁴ (Schéma 4) à partir d'un complexe de rhodium et du complexe de Knölker **Fe3**. Ce complexe permet la déshydrogénation de l'alcool allylique pour obtenir un énal sur lequel est ensuite

¹⁷³ Hodgkinson, R.; Del Grosso, A.; Clarkson, G.; Wills, M. *Dalton Trans.* **2016**, 45, 3992-4005.

¹⁷⁴ Lichosyt, D.; Zhang, Y.; Hurej, K.; Dydio, P. *Nat. Catal.* **2019**, 2, 114-122.

additionné un acide boronique en présence d'un complexe de rhodium. L'aldéhyde est alors finalement réduit par le complexe fer-hydrure pour ainsi libérer un alcool γ -alkylé original. Les deux systèmes catalytiques sont complémentaires puisque l'addition de l'acide boronique se fait plus rapidement que la réduction de l'énal par l'espèce métal-hydrure.

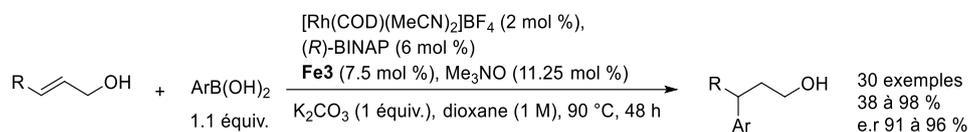


Schéma 4: Transformation dual d'alcools allyliques en alcool γ -alkylé.

Pour conclure ce manuscrit, les travaux réalisés lors de cette thèse ont permis de montrer l'intérêt des complexes de fer à ligand cyclopentadiénone et en particulier diaminocyclopentadiénone pour les réactions d'alkylations. Dans un contexte économique de plus en plus contraint, ce complexe a l'avantage d'être à base d'un métal abondant et de ligands peu coûteux. L'emploi de ces complexes doit encore être élargi au développement de méthodologies énantiosélectives ou à la recherche de nouveaux systèmes catalytiques compatibles afin de développer des transformations duales.

Résumé

La catalyse par des complexes organométalliques s'est développée pour pallier certaines contraintes de la chimie organique classique telle que l'économie d'atome ou encore la gestion des déchets. Toutefois, de nouvelles contraintes sont apparues comme par exemple le coût des métaux employés ainsi que des ligands associés à ces métaux. Depuis quelques années, de nombreuses réactions sont développées à partir de métaux dits abondants comme le manganèse, le cobalt, le nickel ainsi que le fer. L'abondance de ces métaux ainsi que leur coût plus faible leur donne un grand intérêt. Suite à de précédents travaux, notre groupe a développé différents complexes de fer et de ruthénium à ligand cyclopentadiénone qui ont montré une excellente réactivité pour la réduction de liaisons polarisées (C=O ou C=N) ainsi que pour différentes réactions d'alkylations. Cette thèse s'inscrit dans la continuité des précédents travaux réalisés au sein du groupe; de nouvelles méthodologies d'alkylations ont ainsi été développées en utilisant différents nucléophiles comme des cétones ou encore des hydrazides. L'emploi d'alcools primaires mais aussi secondaires comme espèces pro-électrophiles a permis d'accéder à de nombreuses structures.

Summary

Catalysis using organometallic complexes has been developed to overcome certain constraints of classical organic chemistry such as atom economy or waste management. However, new disadvantages have appeared, for example the cost of the metals used as well as the ligands associated with these metals. In recent years, many reactions have been developed from earth abundant metals such as manganese, cobalt, nickel and iron. The abundance of these metals as well as their lower cost makes them of great interest. Following previous work, our group has developed different iron and ruthenium complexes with cyclopentadienone ligand which have shown excellent reactivity for the reduction of polarized bonds (C = O or C = N) as well as for different alkylation reactions. This PhD project is based on previous work carried out within the group; new alkylation methodologies have thus been developed using different nucleophiles such as ketones or hydrazides. The use of primary as well as secondary alcohols as pro-electrophilic species has provided access to many structures.

Mots Clés

Chimie Organique

Chimie Organométallique

Catalyse Homogène

Réaction d'Alkylation

Transfert d'Hydrogène
